



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BESİN HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ ANA BİLİM DALI

**CURCUMİNİN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ÜZERİNE
ANTİBAKTERİYEL ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Zahra FARAHMAND

Danışman
Prof. Dr. Göknur TERZİ GÜLEL

SAMSUN
2023

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BESİN HİJYENİ VE TEKNOLOJİSİ ANA BİLİM DALI



**CURCUMİNİN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ÜZERİNE
ANTİBAKTERİYEL ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Zahra FARAHMAND

Danışman

Prof. Dr. Göknur TERZİ GÜLEL

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.VET. 1904.21.019 proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN

2023

TEZ KABUL VE ONAYI

Zahra FARAHMAND tarafından, Prof. Dr. Göknuş TERZİ GÜLEL danışmanlığında hazırlanan “CURCUMİNİN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ÜZERİNE ANTİBAKTERİYEL ETKİSİNİN BELİRLENMESİ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 16.2.2023 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Göknuş TERZİ GÜLEL Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Doç. Dr. Seyda ŞAHİN Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Gökhan İNAT Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı	<input checked="" type="checkbox"/> Kabul <input type="checkbox"/> Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Ahmet TABAK
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Yüksek Lisans tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ?

Evet (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Hayır

16/02/ 2023
Zahra FARAHMAND

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı: CURCUMİNİN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ÜZERİNE ANTİBAKTERİYEL ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 05.01.2023 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 7

Tek kaynak oranı : % 1 çıkmıştır.

16 /02/ 2023
Prof. Dr. Göknur TERZİ GÜLEL

ÖZET

CURCUMİNİN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ÜZERİNE ANTİBAKTERİYEL ETKİSİNİN BELİRLENMESİ

Zahra FARAHMAND

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Veterinerlik Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı

Yüksek Lisans, Şubat/2023

Danışman: Prof. Dr. Göknur TERZİ GÜLEL

Stafilokokal gıda zehirlenmesi, enterotoksin ile kontamine gıdaların tüketilmesi sonucu insanlarda akut gıda zehirlenmelerine neden olan dünya çapında yaygın gıda kaynaklı hastalıklardan birisidir. Gıda kaynaklı *S. aureus* infeksiyonlarının önlenmesinde yeni ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Curcumin zerdeçal (*Curcuma longa*) bitkisinden elde edilen sarı renkli güçlü bir antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktiviteye sahip bir ajandır. Bu çalışmada curcuminin *S. aureus* üzerine antibakteriyel etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Curcuminin *S. aureus* üzerine invitro ve invivo antibakteriyel etkinliği araştırıldı. Tavuk örnekleri $2,0 \times 10^8$ kob/ml düzeyinde *S. aureus* ile deneysel olarak kontamine edildi. Daha sonra %1, 2 ve 3'lük curcumin solusyonunda 15 dakika bekletildi. Uygulama sonrası tavuk örnekleri +4 °C'de muhafaza edildi. Muhafazanın 0, 2, 4 ve 6. günlerinde tavuk örneklerindeki *S. aureus* sayısı sayısı EN ISO 6888-1-2:1999 tarafından bildirilen metoda göre belirlendi. İnvitro ortamda Curcuminin *S.aureus* üzerine minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerinin belirlenmesinde broth dilüsyon metodu kullanıldı. Curcuminin MIK değeri *S. aureus* için 125 µg/ml bulundu. Deneysel olarak *S. aureus* sayısı ile kontamine edilen tavuk örneklerinde *S. aureus* sayısı %1, 2 ve 3 curcumin uygulanması sonucu 6. günün sonunda 2,43, 2,70 ve 3,49 log düzeyinde düşüş gösterdi. %3'lük curcumin bakteri sayısında önemli düşüş göstermesine rağmen duyusal açıdan kabul edilebilirliği azaldı.

Anahtar Kelimeler: Curcumin, *S. aureus*, Tavuk, Antibakteriyel Aktivite

ABSTRACT

DETERMINATION OF ANTIBACTERIAL EFFECT OF CURCUMIN ON *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Zahra FARAHMAND
Ondokuz Mayıs University
Institute of Graduate Studies
Department of Food Hygiene and Technology
Master, February/2023
Supervisor: Prof. Dr. Gökür TERZİ GÜLEL

Staphylococcal food poisoning is one of the most common foodborne diseases worldwide that causes acute food poisoning in humans as a result of consumption of enterotoxin-contaminated food. There is a need to develop new agents for the prevention of foodborne *S. aureus* infections. Curcumin is a yellow-colored, powerful antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, antifungal and antiviral agent obtained from the turmeric (*Curcuma longa*) plant. In this study, it was aimed to investigate the antibacterial effect of curcumin on *S. aureus*. The in vitro (in broth) and in vivo (in food) antibacterial activity of curcumin on *S. aureus* was determined. Chicken samples were experimentally contaminated with *S. aureus* at the level of 2.0×10^8 cfu/ml. Then, it was kept in 1, 2 and 3% curcumin solution for 15 minutes. After the application, chicken samples were stored at +4 °C. The number of *S. aureus* in chicken samples at 0, 2, 4 and 6 days of storage was determined according to the method reported by EN ISO 6888-1-2:1999. The broth dilution method was used to determine the in vitro minimal inhibitory concentration (MIC) value of curcumin for *S. aureus*. In the result of study, it was found that the minimal inhibitory concentration (MIC) of curcumin was 125 µg/ml for *S. aureus*. In the experimentally contaminated chicken samples, the number of *S. aureus* decreased by 2.43, 2.70 and 3.49 log at the end of the sixth day as a result of the application of 1, 2 and 3% curcumin, respectively. Although 3% curcumin showed a significant decrease in bacterial count, its sensory acceptability decreased.

Keywords: Curcumin, *S. aureus*, Chicken, Antibacterial Activity

ÖN SÖZ VE TEŞEKKÜR

Üstün bilgi ve becerisi, engin tecrübesiyle tez çalışmamın tasarlanması ve yürütülmesinde hiçbir zaman desteğini ve önerilerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gökür TERZİ GÜLEL'e, Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalının değerli hocaları Prof. Dr. Özgür ÇADIRCI, Doç.Dr. Ali GÜCÜKOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Gökhan İNAT'a, tezimin her aşamasında destek olan Araş. Gör. Sibel KANAT, Araş. Gör. Dr. Tolga UYANIK, Doktora Öğrencisi Esra KÜÇÜKGÖZ'e teşekkür ederim.

Hayatımın her adımında kilit rolü oynayan, sonsuz katkı ve destekleriyle hayatımı güzelleştiren Sayın Prof. Dr. Nermin KILIÇ ve Sayın Prof. Dr. Füsün Aysin ARTIRAN İĞDE'ye, sonsuz sevgi ve destekleriyle yaşam kaynağım olan sevgili eşim Dr. Mesut REZZAGİL'e ve sergiledikleri sabır ve fedakarlıklarıyla her daim yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma PYO.VET.1904.21.019 kod numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Zahra FARAHMAND

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. <i>Staphylococcus aureus</i>	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Sınıflandırma ve Genel Özellikler	4
2.1.3. Üreme ve Toksin Oluşturma Koşulları	6
2.1.4. Patogenez	7
2.1.5. Stafilokokal Enterotoksinler	8
2.1.6. <i>S. aureus</i> Enfeksiyonları	10
2.1.7. <i>S. aureus</i> 'un Gıdalarda Bulunuşu	11
2.1.8. <i>S. aureus</i> 'un Antibiyotik Direnci ve Mekanizması.....	13
2. 2. Curcumin.....	15
2.2.1. Tanım	15
2.2.2. Curcuminin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	16
2.2.3. Curcuminin Etki Mekanizması	17
2.2.4. Curcuminin Sağlık Üzerine Etkileri.....	18
2.2.5. Curcuminin Gıdalarda Kullanım Alanları.....	23
2.2.6. Curcuminin Maksimum Kabul Edilir Dozu	26
3. MATERYAL VE METOT	28
3. 1. Materyal	28
3. 2. Metot	28
3.2.1. Disk Difüzyon Metodu	28
3.2.2. Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MIK) Değerinin Belirlenmesi	29
3.2.3. Gıda Modeli Çalışmaları	31
3.2.4. Mikrobiyolojik Analizler	31
3.2.5. Duyusal Analizler	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ.....	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACME	: Arginin Katabolik Mobil Element
ADI	: Günlük Alım Miktarı
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
CD	: Crohn Hastalığı
IBD	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IL-1	: İnterlökin 1
MIC	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MPL	: İzin Verilen Maksimum Düzey
MRSA	: Metisilin Dirençli Staphylococcus Aureus
PVL	: Panton-Valentine Lökosidin
ROS	: Reaktif Oksijen Türlerini
SCF	: Avrupa Birliği Gıda Bilimsel Komitesi
SE	: Stafilokokal Enterotoksin
SEA	: Stafilokokal Enterotoksin A
SEB	: Stafilokokal Enterotoksin B
SEC	: Stafilokokal Enterotoksin C
SED	: Stafilokokal Enterotoksin D
SEE	: Stafilokokal Enterotoksin E
SFD	: Stafilokokal Gıda Kaynaklı Hastalıklar
SFP	: Stafilokokal Gıda Zehirlenmesi
TSST-1	: Toksik Şok Sendromu Toksin 1
TNF- A	: Tümör Nekroz Faktörü- A
UC	: Ülseratif Kolit
QS	: Quorum Sensing
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Zerdeçalın üç ana curcuminoidi.....	16
Şekil 2.2. Curcuminin biyokimyasal formülü.....	17
Şekil 3.1. Disk difüzyon testi.....	29
Şekil 3.2. Minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerinin belirlenmesi	30
Şekil 3.3. Gıda modeli çalışmaları	32
Şekil 3.4. <i>S.aureus</i> koloni morfolojisi	32
Şekil 3.5. Curcuminin tavuk etinde duyusal değerlendirmesi	33



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. <i>S. aureus</i> 'un taksanomisi	4
Tablo 2.2. Stafilokokların biyokimyasal özellikleri.....	5
Tablo 2.3. <i>S. aureus</i> 'un üreme ve toksin oluşturma koşulları.....	6
Tablo 2.4. Bazı staphylococcal enterotoksinlerin (SE) özellikleri.....	9
Tablo 4.1. Muhafazanın 0, 2, 4 ve 6. günlerinde <i>S. aureus</i> sayısı (kob/ml)	35
Tablo 4.2. Muhafazanın 0, 2, 4 ve 6. günlerinde <i>S. aureus</i> sayısı (log10).....	35
Tablo 4.3. Muhafazanın 0, 2, 4 ve 6. günlerinde <i>S. aureus</i> sayısındaki log indirgenme	35
Tablo 4.4. Tavuk etinde curcuminin duyuusal değerlendirme sonuçları	36



1. GİRİŞ

S. aureus, gram-pozitif, kok şeklinde, yaygın fırsatçı bir patojendir. İnsanlarda hafif deri enfeksiyonlarından yaşamı tehdit eden ciddi hastalıklara kadar çok geniş etkilere neden olur. *S. aureus* dünya çapında önemli nozokomiyal (hastane) ve toplum kaynaklı hastalıkların nedeni olarak bilinmektedir (Paterson et al., 2014). *S. aureus*'un neden olduğu hastalıklar arasında deride folikülit, çıban, karbunkül, impetigo, mastit ve yara enfeksiyonlarının yanı sıra bakteriyemi, pnömoni, endokardit, osteomyelit, menenjit, idrar yolu enfeksiyonu, septik tromboflebit, selülit, apse ve sepsis, ve toksik şok sendrom yer almaktadır (Li, 2018).

Stafilokokal gıda kaynaklı hastalıklar (SFD), gıdada önceden oluşturulmuş *S. aureus* enterotoksinlerinin alınması sonucu şekillenir. Semptomlar hipersalivasyon, mide bulantısı, karın krampları ve kusma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bulgular 24-48 saat içinde kendiliğinden düzelmesine rağmen bebekler, yaşlılar ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde şiddetli seyredebilmektedir (Kadariya et al., 2014).

Antibiyotiklerin yaygın ve bilinçsizce kullanılması sonucu ortaya çıkan çoklu ilaç direnci *S. aureus* enfeksiyonlarının morbidite ve mortalitesinin artmasına neden olmuştur. *S. aureus* enfeksiyonları gelişmekte olan ülkelerde, özellikle metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'ın bulunduğu ve kontrolünün zor olduğu hastanelerde önemli bir sorundur (Teow et al., 2016). Antibiyotikler duyarlı konakçılarda aşırı duyarlılık, immün baskılama ve alerjik reaksiyonlar gibi olumsuz etkilere neden olmaktadır. Son yıllarda patojen mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı oluşturdukları direnç ve yan etkiler nedeniyle, bitkisel tıpta bitki türlerinden izole edilen ekstraktlar ve biyolojik aktif bileşiklere büyük önem taşımaktadır (Essawi and Srour, 2000).

Curcumin, *Curcuma longa* L. bitkisinin rizomundan (köksap) elde edilen, halk arasında zerdeçal olarak bilinen altın sarısı renkte doğal bir polifenolik flavonoiddir (Gupta et al., 2015). Zerdeçal, Hindistan, Çin ve Güneydoğu Asya'da baharat, gıda koruyucu ve renklendirici olarak kullanılmaktadır. Geleneksel tıpta öksürük, karaciğer ve safra yolu hastalıkları, sinüzit, romatizma, anoreksiya ve diyabetik yaralar gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Son on yıldır, zerdeçal ve ekstraktlarının biyolojik aktiviteleri ve farmakolojik etkileri üzerine çok sayıda kapsamlı çalışmalar yapılmıştır (Chattopadhyay et al., 2004). Zerdeçalın ana bileşeni

olan curcumininin antiinflamatuvar, antioksidan, antikanserojen, antimutagenik, antidiyabetik, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiülser, hipotansif ve hipokolesteremik aktivite gibi çok geniş bir etki spektrumunu bildirilmiştir (Chattopadhyay et al., 2004; Aggarwal et al., 2007).

Curcuminin çok geniş bir etki yelpazesine sahip olduğu, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Curcumin bakteri DNA'sı, bakteri hücre duvarı ve hücre zarına zarar vererek, bakteriyel quorum sensing (QS) sistemini (bakterilerin iletişim sistemi) engelleyerek, bakteriyel biyofilm oluşumunu inhibe ederek ve bakteriler üzerine fotosensitizer etkinlik göstererek etkinliğini sağlamaktadır (Zeng et al., 2020).

Günümüzde antibiyotiklere karşı çoklu direnç geliştiren *S. aureus*'a karşı güçlü, etkili, güvenilir terapötik ajanların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Curcuminin antibakteriyel etkinliğinden faydalanarak gıda kaynaklı patojenlere karşı yeni gıda muhafaza yöntemlerinin geliştirilmesi halk sağlığının korunması açısından oldukça önemlidir.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada i) curcuminin in vitro ortamda *S. aureus* üzerine antibakteriyel etkinliğinin ve minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerlerinin belirlenmesi, ii) ikinci aşamada deneysel olarak *S. aureus* ile kontamine edilen gıda maddesinde (tavuk eti) curcuminin etkili doz ve sürenin saptanması, iii) son aşamada ise curcuminin gıdada organoleptik kalite üzerine etkisinin araştırması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Staphylococcus aureus*

2.1.1. Tarihçe

Yunanca staphyle (üzüm salkımı) ve kokkos (granül)'dan gelen Stafilokoklar genellikle cerrahi ve cilt enfeksiyonlarına, solunum yolu hastalıklarına ve gıda zehirlenmesine neden olan gram-pozitif kok şeklinde bakterilerdir. Stafilokoklar ilk kez 1880 yılında İskoç cerrah Sir Alexander Ogston tarafından diz eklemine bir abseden izole edilmiştir. Yapılan inceleme sonucunda bakterinin üzüm salkımına benzediği tespit edilmiş ve mikrokok olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1884 yılında Alman doktor Friedrich Julius Rosenbach tarafından bakteriler koloni rengine göre ayırt edilmiştir. Buna göre katı besi yerinde altın sarısı koloniler oluşturanlar *Staphylococcus aureus* (Latince aurum, altın), beyaz koloniler oluşturanlar ise *S. albus* (Latince beyaz) olarak adlandırılmıştır. *S. albus* daha sonra insan derisinde her yerde bulunması nedeniyle *S. epidermidis* olarak yeniden adlandırılmıştır (Jay, 2000; Licitra, 2013).

Stafilokokların neden olduğu gıda zehirlenmeleri ilk kez 1884 yılında Vaughan ve Sternberg tarafından Michigan'da (Amerika Birleşik Devletleri) stafilokoklarla kontamine peynirin tüketilmesi sonucu ortaya konmuştur. On yıl sonra 1894'de Deny, piyozjenik stafilokoklardan ölen bir ineğin etini tüketen bir ailenin hastalandığını bildirmiştir. Stafilokokların gıda kaynaklı hastalıklarla açık bir şekilde ilişkilendirilmesi, 1914 yılında Barber tarafından mastitisli bir inek sütünün tüketilmesi ile stafilokokların zehirlenmeye neden olabileceği ortaya konmuştur. Daha sonra 1930 yılında Dack tarafından stafilokokal gıda zehirlenmelerinin enterotoksinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Enterotoksin üretimi esas olarak *S. aureus* türleri ile ilişkilendirilmiş, ancak *S.intermedius* ve *S.hyicus*'un da enterotoksin üretme yeteneğinde olduğu bildirilmiştir (Adam and Moss, 2000; Hennekinne et al., 2012; Rajkovic, 2016).

1940 yılında penisilinin klinik uygulamaya giren ilk antibiyotik olması ile stafilokokların tedavisinde önemli adımlar atılmıştır. Fakat kısa bir süre sonra β -laktamaz üreten bakterilerin ortaya konması ile *S aureus*'ta ilk antibiyotik direnci dalgası başlamış, penisilin direncinin hızlı yayılmasından sonra 1960'larda ise ikinci nesil yarı sentetik metisilin piyasaya sürülmüştür (Levons, 1961; Andrade et al.,

2020). İlk metisilin direnci 1960 yılında Amerika Birleşik Devletleri, Boston'da bildirilmiştir (Barrett et al., 1968).

2.1.2. Sınıflandırma ve Genel Özellikler

Tarihsel olarak yakın ilişkili kabul edilen *Staphylococcus* ve *Micrococcus* cinsleri, *Stomatococcus* ve *Planococcus*'un da yer aldığı *Micrococcaceae* ailesinin bir parçası olarak kabul edilmiştir. Fakat daha sonra yapılan moleküler analizler ve filogenetik çalışmalar sonunda, stafilokok ve mikrokokların yakın ilişkili olmadığını ortaya konmuştur. *Staphylococcus* cinsinin kromozomal DNA'da düşük G/C içeriğine sahip gram pozitif bakterilerden oluşan *Bacillus-Lactobacillus-Streptococcus* kümesine ait olduğu belirtilmiştir. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology'nin 2004 yılında güncellenmesi ile *Staphylococcus* cinsi *Staphylococcaceae* ailesinde sınıflandırılmıştır. *Staphylococcaceae* ailesi *Planococcaceae*, *Bacillaceae*, *Listeriaceae* ve diğer ailelerle birlikte *Bacillales* takımında yer almıştır (Gherardi et al., 2018).

S. aureus yapılan son sınıflandırmada *Bacteria* aleminde, *Firmicutes* şubesinde, *Bacilli* sınıfında, *Bacillales* takımında, *Staphylococcaceae* ailesinde, *Staphylococcus* cinsi içerisinde yer almaktadır (NCBI, 2022) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. *S. aureus*'un taksanomisi (NCBI, 2022)

Kingdom (Alem)	Bacteria
Phylum (Şube)	Firmicutes
Class (Sınıf)	Bacilli
Order (Takım)	Bacillales
Family (Aile)	Staphylococcaceae
Genus (Cins)	Staphylococcus
Species (Tür)	Staphylococcus aureus

S. aureus, 0,5-1,5 µm çapında, Gram pozitif, sporsuz, hareketsiz, kokoid bir bakteridir. Bakteri altın sarısı bir pigmente sahip olup parlak, pürüzsüz, yarı saydam koloniler oluşturur. Sarı renk bakteriler tarafından üretilen stafiloksantin (bir karotenoid) sonucu oluşur. *Staphylococcus* cinsi 52 tür ve 28 alt tür içermektedir. *S. aureus* nazokomiyal bir bakteri olup insanlarda deri ve burun mukozasında kommensal olarak bulunur (Wertheim et al., 2005; Becker et al., 2017). *S. aureus* üremesi sırasında düzensiz üzüm benzeri kümeler oluşturduğundan dolayı Yunanca

stafilî: üzüm salkımı, kokkus: granül anlamına gelen kelimelerden türetilmiştir (Muray et al., 1998). *S. aureus* fakültatif anerob bir bakteridir. Genom büyüklüğü 2,81 MB olup %32,8 G+C içeriğine sahiptir (Wang et al., 2012).

S. aureus'u diğer Gram pozitif stafîlakoklardan ayırt etmek için çeşitli biyokimyasal testler kullanılmaktadır (Tablo 2.2). *S. aureus* katalaz pozitif, oksidaz negatiftir. *S. aureus* genellikle koagülaz enzimi üretirken, *S. epidermidis* koagülaz negatiftir. Koagülaz pozitif türler arasında *S. intermedius*, *S. hyicus* (değişken), *S. delphini*, *S. schleiferi*, *S.coagulans* ve *S. lutrae* yer almaktadır. *S. aureus* mannitolü fermente eder, asit oluşturur, ancak gaz oluşturmaz. Altın sarısı pigmentasyonu sahip olması ile diğer stafîlakok türlerinde ayrılır. Lizostafine ve novobiosine duyarlıdır. DNase testi, *S. aureus*'u diğer stafîlokok türlerinden ayırt etmek için kullanılan ayırt edici bir testdir. *S. aureus*, %5 koyun veya at kanı olan kanlı agarda hemolize neden olur ve kolonilerin etrafında zon oluşur. Bu hemoliz, hemolizinin adı verilen enzim üretiminden kaynaklanmaktadır. *S. aureus* tuza karşı dirençlidir. %7,5-10 sodyum klorür içeren Mannitol Tuz Agar gibi seçici ortamda üreyebilir (Bergdoll and Wong, 2006).

Tablo 2. 2. Stafîlokokların biyokimyasal özellikleri (Koneman et al., 2006)

Özellikler	<i>S. aureus</i>	<i>S. intermedius</i>	<i>S. hyicus</i>	<i>S. epidermidis</i>
Koagülaz	+	+	+/-	-
Clumping faktör	+	+/-	-	-
Termostabil nükleaz	+	+	+	-
Hemoliz	+	+	-	+/-
Mannitol (Anaerobik)	+	+/-	-	-
Pigmentasyon	+	-	-	-
Asetoin	+	-	-	+
Nitrat Redüksiyon	+	+	+	+
Lizostafin	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Az Duyarlı
Novobiosin	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı	Duyarlı

2.1.3. Üreme ve Toksin Oluşturma Koşulları

S. aureus'un bir gıda ortamında büyümesi ve enterotoksin üretmesi için, nitrojen kaynağı (amino asitler), enerji kaynağı (karbonhidrat veya diğer), vitamin kaynağı (tiamin ve niasin) ve mineral gibi besin gereksinimlerine ihtiyacı vardır. Bununla birlikte su aktivitesi, pH, inhibitör maddelerin yokluğu, oksidasyon-reduksiyon potansiyeli ve sıcaklık gibi diğer çevresel koşulların da uygun olması gereklidir (Tablo 2.3). Gıdalarda stafilokok gelişimini önemli ölçüde etkileyen diğer bir faktör ise çiğ, yarı işlenmiş ve fermente gıdalarda bulunan rekabetçi mikroorganizmaların gelişimidir (Tatini, 1973).

Tablo 2.3. *S. aureus*'un üreme ve toksin oluşturma koşulları (Tatini, 1973)

Faktör	Üreme		Toksin Oluşturma	
	Optimum	Min/Maks.	Optimum	Min/Maks.
Sıcaklık	37°C	7- 47,8°C	40- 45°C	10- 46°C
pH değeri	6-7	4-10	6-7	4- 9,8
NaCl	%0	%0-20	%0	%0-10
aw değeri	0,99	0,83≥0,99	0,99	0,86≥0,99
Oksijen varlığı	Aerob	Aerob-anaerob	Aerob	Aerob-anaerob

S. aureus, büyüme sıcaklığı 7 ila 48 °C arasında değişmekle birlikte optimum koşullarda 37 °C'de üreyen tipik bir mezofildir. Mezofil olmasına rağmen bazı türleri düşük sıcaklıklarda üreyebilmektedir. Enterotoksin üretimi 10-45°C arasında, optimum koşullarda ise 40-45 °C'lerde gerçekleşmektedir. *S. aureus*, NaCl'siz kültür ortamlarında gelişmekle birlikte, %7-10'luk tuz konsantrasyonunda iyi gelişmekte, bazı suşlar ise %20'lik tuz ortamında dahi gelişebilmektedir. Enterotoksin üretimi %10'a kadar olan tuz konsantrasyonunda gerçekleşmektedir. *S. aureus* pH 4,0-9,8 aralığında büyüebilmekte, üreme ve toksin oluşumu için optimum pH değeri ise 6-7 aralığındadır. Su aktivitesi (aw) *S. aureus*'un gıdalarda üremesinde sınırlayıcı faktörlerden birisidir. Gıdalarda su miktarı %20'nin altına indiğinde *S. aureus*'un üremesinin sınırlandığı bildirilmektedir. *S. aureus*'un üremesi için en düşük aw değeri 0,83, toksin oluşumu için ise en düşük aw değeri 0,86'dır (Adams and Moss, 2000; Jay, 2000).

2.1.4. Patogenez

S. aureus enfeksiyonları sıklıkla etkenin açık bir yaradan alınması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte üst solunum yolu enfeksiyonları sonrası viral etkenlerin mukozal yüzeylere zarar vermesi, konakçının *S. aureus* pnömonisine yatkın hale gelmesine neden olmaktadır (Liu, 2009).

S. aureus, insanlarda en yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlardan olup, başlıca bakteriyemi, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, enfektif endokardit, osteomyelit, menenjit, septik artrit, gastroenterit, pulmoner enfeksiyonlar (pnömoni ve ampiyem), toksik şok sendromu ve idrar yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (Tong et al., 2015; Taylor and Unakal, 2022).

S. aureus'un deriden vücuda girmesi ile birlikte nötrofil ve makrofajlar enfeksiyon bölgesine göç ederler. Bakterinin alınması ile birlikte bakteri konakta invaziv enfeksiyonlara veya toksin aracılı hastalıklara neden olur. Bakteri konağın bağışıklık tepkisinden kaçmak için antifagositik kapsül üretimi, Protein A tarafından konakçı antijen veya antikorların maskeleymesi, biyofilm oluşumu, hücre içi hayatta kalma ve lökositlerin kemotaksisini bloke etme gibi bazı mekanizmalar geliştirir (Foster, 2005; DeLeo et al., 2009).

S. aureus'un patogenezinde stafilokokal süper antijenler (TSST-1 veya toksik şok sendromu toksin 1), protein A, PVL (Panton-Valentine lökositidin), alfa-hemolizin (alfa-toksin), fenolde çözünür modüller ve arginin katabolik mobil element (ACME) gibi çok sayıda virülens faktör rol oynamaktadır. Bunlar arasında TSST-1 enfeksiyöz endokardit, sepsis ve ayrıca toksik şok sendromunda önemli virülans faktörleridir. PVL (Panton-Valentine lökositidin) ve protein A ise influensa enfeksiyonları sonucu gelişen pneumonilerin ortaya çıkmasından sorumludur (Le and Otto, 2015; Tong et al., 2015).

S. aureus'un virülans mekanizması biyofilm oluşturmasından kaynaklanmaktadır. *S. aureus* plastikler üzerinde, medikal cihazlarda film tabakası oluşturabildiği gibi, endokardit durumunda kalp kapakçıklarında da film tabakası oluşturabilmektedir. Oluşan bu biyofilm tabakası enfeksiyon sırasında bakteriyi fagositoz atağından korumaktadır (Liu, 2009; Cheung et al., 2021).

2.1.5. Stafilokokal Enterotoksinler

Stafilokokal enterotoksinler (SE'ler), *S. aureus* tarafından logartmik üreme fazında ya da ekspanensiyel fazdan durağan faza geçiş sırasında sentezlenen gastronteritlere neden olan süper antijenik özelliklere sahip ekzotoksinlerdir. SE'ler çevresel koşullara (ısı işlem ve düşük pH gibi) ve proteolitik enzimlere karşı dirençlidirler. Bu nedenle sindirim sisteminde aktivitelerini korurlar (Argudin et al., 2010).

Stafilokokal enterotoksinler ortak bir filogenetik yapı, işlev ve sekans homolojisine sahip, 20'den fazla farklı stafilokok ve streptokok ekzotoksini içeren bir ailenin üyeleridir. Bu bakteriyel proteinler pirojenik olarak bilinirler ve insanlarda gıda zehirlenmeleri ve toksik şok sendromu gibi önemli hastalıklara neden olurlar. Bu toksinlerin çoğu *S. aureus* tarafından üretilir. Bununla birlikte diğer türlerinde enterotoksijenik olduğu gösterilmiştir (Pinchuk et al., 2010).

SE'ler yaklaşık 220-240 amino asitten oluşan ve 25-30 kDa'lık benzer moleküler ağırlıklara sahip temel proteinlerdir. SEA, SEB, SEC, SED ve SEE dahil olmak üzere 23 farklı enterotoksin tanımlanmıştır. En yaygın SE'ler arasında SEA ve SEB yer almaktadır. SEA, stafilokokların neden olduğu en sık görülen gıda zehirlenmeleri arasında yer alır (Wu et al., 2016). SEB sadece gıda zehirlenmelerinden sorumlu değil, aynı zamanda potansiyel bir biyolojik savaş ve terör silahı olarak da tanımlanmaktadır (Greenfield et al., 2002). SED'nin gıda zehirlenmesiyle ilişkili en yaygın ikinci stafilokok toksini olduğu ileri sürülmektedir (Bergdoll et al., 1981) (Tablo 2.4).

SE'ler, *S. aureus*'un bazı suşları tarafından üretilen ekstraselüler proteinler olup ilk olarak 1959'da tanımlanmışlardır. SE'ler, Stafilokokal gıda zehirlenmelerinin ana nedenidir. Gıdada önceden oluşturulmuş SE'lerin sindirilmesi sonucu oluşan Stafilokokal gıda zehirlenmesi (SFP) önemli halk sağlığı sorunlarındandır (Kadariya et al., 2014). Semptomlar gıdanın alımından yaklaşık 30 dakika ila 8 saat sonra başlamakta ve şiddetli kusma, mide bulantısı, ishal ve karın kramplarına neden olmaktadır. Gıdada bakteri sayısı 10^5 (kob/g) ulaştığında enterotoksin üretimi şekillenmektedir (Hennekinne et al., 2012). Hastalığa neden olan toksin miktarı 1 µg'dan azdır. SEA ile kontamine çikolatalı süttten kaynaklanan bir salgında toksin miktarının sadece 0,5 ng/mL olduğu bildirilmiştir (Evenson et al.,

1988). ABD'deki gıda zehirlenmeleri vakalarının yaklaşık %80'inden SEA, %10'undan SEB sorumlu tutulmuştur (Casman, 1965; Atanassova et al., 2001).

SE'lerin neden olduğu gıda zehirlenmelerinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar Stafilocokal gıda zehirlenmelerinin (SFP) gastrointestinal sistem boyunca inflamatuvar bir yanıtı (özellikle jejunum ve ileumda hasar) yol açtığını bildirmişlerdir. Diğer araştırmacılar ise SE'lerin doğrudan gastrointestinal sistem üzerinde etki etmediğini ancak dolaylı olarak T hücreleri, makrofajlar, monositler ve mastositler tarafından üretilen sitokinlerin ve metabolitlerin ekspresyonu ile etkilerini gösterdiklerini bildirmişlerdir. Enterotoksinlerin çok küçük miktarları bile intoksikasyona neden olabilmektedir. SEB'nin farelerde LF50 dozu 0,02 µg/kg/vücut ağırlığı olarak bildirilmiştir (Wu et al., 2016).

Tablo 2.4. Bazı staphylococcal enterotoksinlerin (SE) özellikleri (Pinchuk et al., 2010)

Stafilokokal Enterotoksin	Özellik	Sınıf II MHC'ye Bağlanma
SEA	Stafilokokal gıda zehirlenmesi ile ilişkili en yaygın toksin	Alfa ve beta zincirleri
SEB	Biyolojik silah olarak incelenen	Alfa zinciri
SEC	Yaygın olarak hayvanlardan izole edilen	α zincirinden yan sarmaldaki bağlama oluşunun dışında
SED	Gıda zehirlenmesi	Alfa ve Beta zincirleri
SEE	Gıda zehirlenmesi	Beta zinciri
SEF	Toksik şok sendromu ile ilişkili	Alfa ve beta zincirlerine bağlanır
SEG	Gıda zehirlenmesinde küçük rol	Bir zincirle SEB benzeri etkileşim
SEH	Gıda zehirlenmesi	Alfa zinciri
SEI	Gıda zehirlenmesinde küçük rol	Beta zinciri

Sahin ve ark. (2020) tarafından farklı hayvan etleri (koyun, keçi, sığır ve tavuk), personel eli ve yüzeylerden alınan toplam 500 adet örneğin 126'sının (%25,2) *S. aureus* ile kontamine olduğu, elde edilen 126 izolatın 87'sinin (%69) bir veya daha fazla stafilocokal enterotoksin (*se*) geni içerdiği bildirilmiştir. Enterotoksijenik *S.aureus* izolatlarının en sık *seg* ve *sei* geni bunu takiben *seh*, *sea*, *seb*, *sej*, ve *sed* genleri içerdiği bildirilmiştir. Saka ve Terzi Gulel (2018) tarafından 200 süt ve süt ürününün 56'sının (%28) *S. aureus* içerdiği, elde edilen 99 izolaların 12'sinin (%12)

bir ya da daha fazla enterotoksin kodlayan gen içerdiği bildirilmiştir. Bu genler arasında en çok *sea* (%41,6%), bunu takiben *sec* (%16,6), *sed* (%8,3) ve *see* (%8,3) yer aldığı bildirilmiştir.

2.1.6. *S. aureus* Enfeksiyonları

S. aureus süpüratif veya nonsüpüratif yollarla çeşitli hastalıklara neden olabilen bir bakteridir (Ondusko and Nolt, 2018). En sık cilt ve solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (Otto, 2014). Bununla birlikte enfektif endokardit, pnömoni, toksik şok sendromu (TSS), septisemi, osteomyelit gibi bazen çok ciddi ve yaşamı tehdit eden çeşitli hastalıklara da neden olabilmektedir (Francis et al., 2005; Miller et al., 2005).

S. aureus gıdalarda sıklıkla bulunur ve dünya çapında gıda kaynaklı bakteriyel zehirlenmelerin önde gelen nedenleri arasındadır (Normanna et al., 2007). Stafilokokal gıda zehirlenmesi (SFP), yeterli miktarda önceden oluşturulmuş bir veya daha fazla enterotoksin içeren gıdanın tüketilmesi sonucu şekillenen bir zehirlenmedir. Stafilokokal gıda zehirlenmeleri kısa inkubasyon süresi ile karakterizedir. Semptomları hızlı başlar ve 2-8 saat içinde bulantı, şiddetli kusma, karın krampları, diyare şekillenir. Hastalık genellikle kendi kendini sınırlar ve tipik olarak başladıktan 24-48 saat sonra düzelir. Bazı durumlarda bebekler, yaşlılar veya immun supresif kişilerde hastaneye kaldırılmayı gerektirecek kadar şiddetli olabilir (Argudin et al., 2010). Antibiyotikler sadece organizmayı hedef aldıkları için hastalığın tedavisinde faydalı değildirler. Ancak toksinler transfer edilemezler yani Stafilokokal gıda zehirlenmesi bulaşıcı değildir (Gillaspy and Iandolo, 2014).

S. aureus intoksikasyonlarının şekillenmesi için *S. aureus*'un uygun koşullarda çoğalması, bakteri sayısının en az 10^5 kob/ml olması, ve enterotoksin üretmesi gereklidir. Üretilen enterotoksinin gıdalarla vücuda alınması sonucunda intoksikasyon ortaya çıkar. *S. aureus* intoksikasyonun olması için gıdayla birlikte vücuda en az 1µg toksin alınması gereklidir. Gıdada çok sayıda Stafilokokal enterotoksin (SEA-SEJ) şekillenmekle beraber, en çok gıda kaynaklı hastalıklara neden olan SEA ve SED'dir. *S. aureus* etkeninin ısıya karşı direnci düşük olup pastörizasyon sırasında inaktive olmaktadır. Buna karşın enterotoksinlerin ısıya karşı direnci oldukça yüksek olup pastörizasyon ve bazen de sterilizasyonda dayanıklılık gösterebilmektedir (Jay, 2000).

S. aureus, insanların deri ve mukozal zarlarında bulunan ortak bir kommensaldir. Gıdaların kontaminasyonunda burun ve ellerinde enterotoksin üreten *S. aureus* taşıyan gıda işleyicileri asıl kaynak olarak kabul edilmektedirler. *S. aureus* çiğ gıdalarda yerel mikrobiyota ile iyi rekabet edemediğinden, kontaminasyon esas olarak pişmiş veya işlenmiş gıdaların uygun olmayan koşullarda saklanması ve bunun sonucu *S. aureus*'un çoğalması ve enterotoksin oluşturmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte *S. aureus* hayvanlarda da bulunur. Süt sığırları, koyun, keçi ve özellikle subklinik mastitisten etkilenmiş hayvanlar ve bunlardan elde edilen sütler önemli bir kontaminasyon kaynağıdır (Kluytmans et al., 2005; Stewart, 2005)

2.1.7. *S. aureus*'un Gıdalarda Bulunuşu

Stafilokokal gıda zehirlenmesi (SFP), yeterli miktarda önceden oluşturulmuş bir veya daha fazla enterotoksin içeren gıdaların tüketiminden kaynaklanan bir zehirlenmedir. *S. aureus*, insanların deri ve mukozal zarlarında bulunan ortak bir kommensaldir. Sağlıklı insanların yaklaşık %30-50'si burun, boğaz, ve geniz gibi solunum yollarında *S. aureus* taşır. Bunların yaklaşık %40-50'si enterotoksin oluşturan suşlardır (Argudin et al., 2010). *S. aureus*, hava, toz, kanalizasyon suları, gıda ve çeşitli ekipmanlarda bulunur. Bakteri pek çok gıdada üreyebilmekle beraber, özellikle kırmızı et ve ürünleri (salam, sosis, sucuk), tavuk eti, söğüş etler, salatalar, kremalı pastalar ve peynir gibi gıdalarda riskli gıdalar arasında yer almaktadır (Jay, 2000). Burun veya ellerinde *S. aureus* taşıyan gıda işleyicileri elle temas veya solunum salgıları yoluyla gıda kontaminasyonunun ana kaynağını oluştururlar (Argudin et al., 2010).

Stafilokok kaynaklı gıda zehirlenmelerinde çoğunlukla işlenmiş kırmızı etler, kümes hayvanları ürünleri (özellikle tavuk salatası), soslar, süt ürünleri (özellikle peynirler) ve muhallebi veya krema dolgulu fırın ürünleri sorumlu tutulmaktadır. Jambon ve ilgili ürünler genellikle stafilokok kaynaklı gıda zehirlenmesi salgınlarının %30'unu oluşturmaktadır. Çoğu salgın gıdanın *S. aureus* ile genellikle kontaminasyonu veya gıdanın yanlış sıcaklıkta tutulması ve böylelikle patojen bakterinin üremesi ve enterotoksin üretmesinden kaynaklanmaktadır (Wieneke et al., 1993; Tamarapu et al., 2001).

S. aureus halk sağlığı açısından önemli bir patojendir. Süt endüstrisinde süt inekleri ve çiğ sütün *S. aureus* ile kontaminasyonu önemli bir sorundur. Süt

hayvanları *S. aureus*'un olası kontaminasyon kaynağını oluşturmaktadır. Etiyopya'da yapılan çalışmada 486 süt ve süt ürününün 52'sinin (%10,69'nun) *S. aureus* ile kontamine olduğu bildirilmiştir (Gebremedhin et al., 2022). Tüm dünyada çiğ süt ve süt ürünleri *S. aureus* türleri ile sıklıkla kontamine olmaktadır. Süt *S. aureus* üremesi ve enterotoksin üretimi için iyi bir gıdadır. Enterotoksinler, pastörizasyondan sonra biyolojik aktivitelerini koruyabilirler. Çin'de yapılan çalışmada 258 pastörize süt örneğinin 10'unun *S. aureus* ile kontamine olduğu bildirilmiştir. Elde edilen 12 izolatın 8'inin (%66,8) bir veya daha fazla virülens faktörü içerdiği, %75'inin üç veya daha fazla antibiyotiğe karşı dirençli olduğu bildirilmiştir (Dai et al., 2019).

Stafilokoklar genellikle sağlıklı kümes hayvanlarının derisinde ve nazofarenksinde bulunmaktadır. *S. aureus* kümes hayvanı işleme tesislerinde yapışma ve klor direnci dahil olmak üzere çeşitli temel özellikleri nedeniyle çeşitli işleme aşamalarında hayatta kalabilme, kolonize olma ve varlığını sürdürme özelliğine sahiptir. Kanatlı kesim prosesinde özellikle tüy yolma aşaması *S. aureus*'un neden olduğu kontaminasyonu arttırır. Bu nedenle kanatlı işleme tesisleri patojen bakterilerin hayatta kalması ve bulaşması için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Stafilokoklar kümes hayvanlarının kesimi ve işlenmesi sırasında bulaşabilmekte, en sık hava, tavuk karkaslarının boyun derisi, ekipman ve makine yüzeylerinde bulunmaktadır. Kümes hayvanları *S. aureus*'un C ve D toksinleri tespit edilmiştir. Bununla birlikte SEA ve SEB'nin çiğ tavuk etinden en sık elde edilen enterotoksin olduğu bildirilmiştir (Pepe et al., 2006).

Cezayir'de yapılan çalışmada 8375 kanatlı ve sığır nasal swap örneğinde *S. aureus* varlığı araştırılmıştır. Tavukların %42'si, etçi piliçlerin %12'si, sığırların %55'inde *S. aureus* izole edildiği bildirilmiştir. MRSA pozitif izolatların %57'si tavuk, %50'si etçi piliç ve %31'i ise sığırdan izole edilmiştir (Bouhar-Kechih et al., 2018). Bangladeş'de 220 tavuk yumurtası ve 80 bıldırcın yumurtası incelendiği çalışmada yumurtaların %20,45'nin *Staphylococcus* spp. türleri ile %10,45'nin *S. aureus* ile kontamine olduğu bildirilmiştir (Pondit et al., 2018). Hindistan'da toplam 100 kümes hayvanı eti örneği (80 çiğ tavuk eti ve 20 donmuş et) 31 örneğin (%31) *S. aureus* ile kontamine olduğu bildirilmiştir (Dutta et al., 2020). Özdemir ve Keyvan (2016) tarafından Ankara'daki çeşitli süpermarketlerden 225 adet sığır, koyun ve kanatlı et örneği koagülaz-pozitif stafilokoklar ve *S. aureus* yönünden araştırılmıştır. Çalışma sonunda sığır, koyun ve piliç eti örneklerinde *S. aureus* bulunma oranları

sırasıyla % 14,6, % 30,6 ve % 45,3 düzeyinde tespit edilmiştir. İzole edilen 114 adet *S. aureus* izolatının 88'inin (%77,1) enterotoksijenik özellikte olduğu bildirilmiştir.

2.1.8. *S. aureus*'un Antibiyotik Direnci ve Mekanizması

Antibiyotikler enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte hayvanlarda büyümeyi teşvik etmek amacıyla ve daha az ölçüde tarımda bitki koruma ve endüstride kullanım alanları söz konusudur. Antibakteriyel ajanlar çok sayıda hastanın hayatını kurtarmıştır. Bununla birlikte aşırı antibiyotik kullanımdan kaynaklanan bakteri direnci sadece bireysel kullanıcılarda değil aynı zamanda bütün toplumun bir sorunu haline gelmiştir. Antibiyotiklerin bilinçsiz ve aşırı miktarlarda kullanımı sonucu antibiyotik direnci ortaya çıkmıştır (Liu and Qin, 2022). Dünyada her yıl antimikrobiyal dirençli enfeksiyonlara bağlı olarak en az 700.000 kişinin öldüğü ve ilaca dirençli enfeksiyonların 30 yıl içinde yılda 10 milyon insanın öldürmesi beklendiği bildirilmiştir. Bu rakam kanserden ölümlerin sayısını aşmaktadır (Lerminiaux and Cameron, 2019).

1940'larda Fleming'in penisilini keşfi ile enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotik çağını başlamıştır. Antibiyotikler ilk olarak 1940'larda ciddi enfeksiyonları tedavi etmek için reçete edilmiştir (Ventola, 2015). O zamanlar *S. aureus*'un neden olduğu bulaşıcı hastalıklar iyi kontrol edilmekteydi. Ancak 1950'lerde penisilinin yaygın kullanımıyla klinikte penisiline dirençli *S. aureus* ortaya çıktı. Penisiline dirençli *S. aureus*, penisilinin β -laktam halkasını hidrolize edebilen ve penisiline direnç sağlayan penisilinaz enzimi üretmektedir (Guo et al., 2020). *S. aureus*'ta antimikrobiyal direncin ortaya çıkışı, dünya çapında veteriner hekimlik ve halk sağlığı alanında önemli bir sorun oluşturmaktadır (Bitrus et al., 2018). *S. aureus*'ta antibiyotik direnci gelişimi ilk olarak 1940'ların ortalarında *S. aureus* suşunun penisilinaz adı verilen hidrolize edici bir enzim üreterek penisiline karşı direnç geliştirmesiyle rapor edilmiştir (Basset et al., 2011; Li, 2018). Penisilin kullanımı *S. aureus* enfeksiyonunun tedavisinde tercih edilen bir ilaç olarak 1950'lerin ortalarına kadar oldukça etkili olmuştur. Ancak penisiline dirençli *S. aureus* sayısının artmasıyla birlikte penisilinin terapötik değeri ortaya çıkmıştır (Olivera et al., 2002).

Daha sonra bilim adamları, (β -laktamaz) hidrolizine dirençli metisilin adlı yeni bir penisilinaza dirençli yarı sentetik penisilin geliştirmişlerdir. Metisilin tanınması

ile ikinci direnç dalgası başlamıştır. Metisiline dirençli *S. aureus* suşu ilk kez 1961'de yayınlanmıştır (Barber, 1961; Jevons, 1961). İngiliz bilim adamı Jevons 1961'de bir MRSA suşunun izolasyonunu bildirmiştir (Guo et al., 2020).

Metisiline dirençli *S. aureus*'lar cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, zatürree, endokardit ve osteomyelit gibi ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır (Boucher and Corey, 2008). Bu suşlar, antimikrobiyal aktivitesi için gerekli olan penisilin beta-laktam halkasını hidrolize eden plazmid kodlu bir penisilinaz üretmektedirler. 1950 ve 1960'ların başlarında MRSA'lar bir pandemi haline gelmiştir (Roundtree and Freeman, 1956). Daha sonra MRSA ile ilgili çok sayıda rapor bildirilmiştir. ABD'de 2011 yılında yaklaşık 80461 MRSA enfeksiyonu meydana geldiği ve 11000'den fazla kişinin ölüme neden olduğu bildirilmiştir (Dantes et al., 2013). 2012 yılında İngiltere, Galler ve Kuzey İrlanda'da her yıl 9000'den fazla *S. aureus* bakteriyemisi meydana geldiği bunun %12,7'si MRSA'ya bağlı olduğu bildirilmiştir (Public Health England, 2013). MRSA birçok ülkede yayılmaya devam etmiş ve dünya çapında bir sorun haline gelmiştir. Tarihsel olarak hastaneler ve diğer sağlık ortamlarıyla ilişkilendirilen MRSA, artık toplum enfeksiyonlarının yaygın bir nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Toplum veya toplumla ilişkili MRSA, sağlıklı bireyler arasında hızla yayılmaktadır. MRSA'lar sıklıkla birden fazla antibiyotiğe dirençlidir ve bu da tedavi seçeneklerinin sınırlanmasında endişe vericidir (Chambers ve DeLeo, 2009). MRSA, oksasilin, nafsilin, dikloksasilin ve sefazolin dahil olmak üzere tüm β -laktam antibiyotiklere dirençlidir (Chang ve ark., 2015).

Günümüzde tüketiciler doğal katkı maddesi içermeyen gıdaları tüketmek istemektedir. Enfeksiyonların tedavisinde kullanılan çeşitli antibiyotiklere karşı direnç gelişimi bilim insanlarını doğal antimikrobiyallerin arayışına yönlendirmiştir. Yapılan çalışmalarda *C. longa* (zerdeçal) bitkisinin doğal bir bileşeni olan curcuminin güçlü bir antioksidan, antibakteriyel, antienflamatuar, antifungal ve antiviral etkinliğinin olduğu rapor edilmiştir (Adamczak et al., 2020).

2.2. CURCUMİN

2.2.1. Tanım

Curcumin *Curcuma longa* bitkisinin rizomundan elde edilen halk arasında zerdeçal olarak bilinen sarı renkte hidrofobik bir polifenoldür (Awasthi et al., 2017; Xu et al., 2018). Zerdeçal, Hint safranı olarak da bilinir. Hem tıp hem de gıda alanında büyük ilgi gören bir baharattır. Zerdeçal, zencefilgiller familyasından büyük yapraklı, sarı çiçekli çok yıllık otsu bir bitki türüdür (Priyadarsini, 2014). Anavatanı Güney Asya'dır. *Curcuma longa*'nın kurutulmuş öğütülmüş rizomu İngiltere'de "zerdeçal", Hintçe'de "haldi" ve Japonca'da "ukon" olarak adlandırılmaktadır. Bu bitki Asya'da M.Ö. 2000 yılından beri kullanılmaktadır (Brouk, 1975).

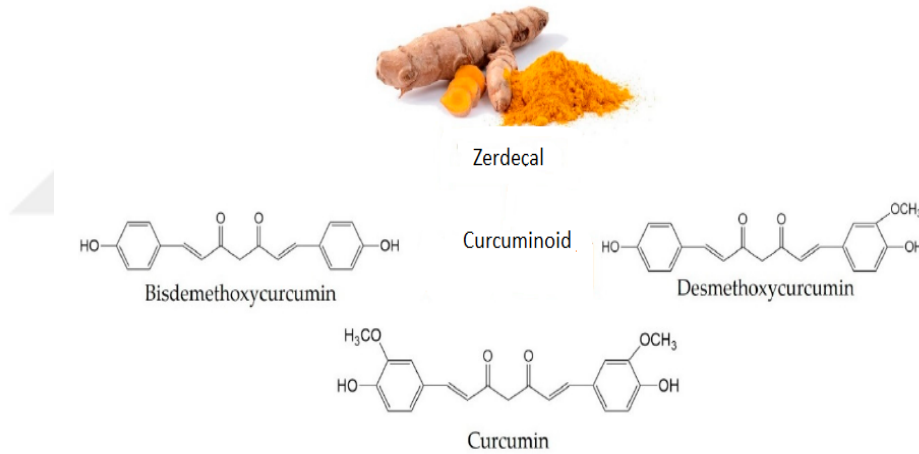
Curcuminin kaynağı olan zerdeçalın tıbbi özellikleri binlerce yıl öncesinden bilinmesine rağmen etki mekanizması, bileşenleri ve faydalarına ilişkin araştırmalar son yıllarda daha da artmıştır (Gupta et al., 2013). *Curcuma longa* bitkisinin faydaları eski Hindu kutsal kitabı Ayurveda'da belirtilmiştir. Zerdeçal, geniş yelpazedeki farmakolojik aktiviteleri nedeniyle birçok rahatsızlık için geleneksel olarak kullanılmıştır. Aroma ve renklendirici özelliklerin yanısıra sönmüş kireç gibi diğer doğal bileşiklerle karıştırılması sonucu topikal olarak yara, iltihap ve tümörlerin tedavisinde kullanılmıştır (Eigner and Sholz, 1999).

Zerdeçalın tarihçesi yaklaşık 4000 yıl öncesine dayanmaktadır. Zerdaçal Hindistan'da bir mutfak baharatı olarak kullanılmakta olup sarı renginden dolayı "Hintli safran" veya "Altın Baharat" olarak adlandırılmıştır. Hindistan'da zerdeçal geleneksel olarak enfeksiyon ve şişliklerin tedavisi, burkulma ve yanıkların iyileştirilmesinde kullanılmaktadır. Zerdeçal tropik Güney Asya'ya özgü Zingiberaceae zencefil ailesine ait otsu çok yıllık bir olan *Curcuma longa*'nın bir ürünüdür. Günümüzde zerdeçal, tropik bölgelerde yaygın olarak yetiştirilmekte olup farklı kültür ve ülkelerde farklı isimlerle anılmaktadır. Dünya çapında 133 kadar curcuma türü tespit edilmiştir (Araujo and Leon, 2001; Prasad and Aggarwal, 2011).

Zerdaçal üç ana curcuminoid içermektedir. Bunlar; bisdemethoxycurcumin (%10–15), demethoxycurcumin (%20–27) ve curcumin (%60–70)'dir (Nelson et al., 2017) (Şekil 2.1). Curcumin zerdaçalın ana bileşenidir. Zerdeçal yaklaşık %1,5 ila %3 arasında curcumin içermektedir (Li et al., 2020). Curcumin ilk olarak yaklaşık iki yüz yıl önce 1815'te iki Alman bilim adamı, Vogel ve Pelletier tarafından izole

edilmiştir. Pubmed'e göre antibakteriyel bir ajan olarak biyolojik aktivitesi üzerine ilk çalışma 1949'da Nature'da, ilk klinik çalışma ise 1937'de The Lancet'de yayınlanmıştır (Kunnumakkara ve ark. 2017). Saf curcumin ise ilk kez 1842'de Vogel Jr. tarafından hazırlanmıştır (Prasad et al., 2014).

Zerdaçalın yapısında bulunan curcuminin antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antioksidan, anti-proliferatif, anti-aging ve yara iyileştirme gibi tıbbi ve farmakolojik aktivitelerinin olduğu, bunu yanı sıra yangı giderici, kardiyovasküler, pulmoner ve nörolojik sistem hastalıkları, deri ve karaciğer hastalıkları, kemik ve kas kaybı, depresyon, kronik yorgunluk ve nöropatik ağrı üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Dehghani et al., 2019). Curcuminin emilimi ve biyoyararlanımı düşük olup vücutta hızla metabolize olmaktadır (Anand et al., 2007; Gupta et al., 2013).

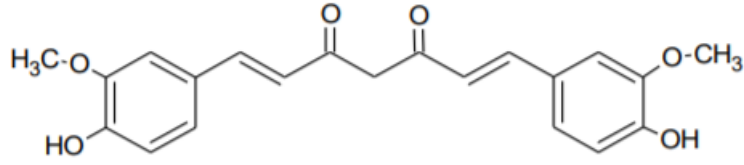


Şekil 2.1. Zerdeçalın üç ana curcuminoidi (Xu et al., 2018)

2.2.2. Curcuminin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Kimyasal olarak curcumin, 368,37 g/mol molekül ağırlığa sahip bir diferuloylmethane ($C_{21}H_{20}O_6$) molekülüdür. Erime noktası 183 °C'dir. Curcuminin IUPAC adı (1E-6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione'dur (Şekil 2.2). Curcumin iki aril halkası simetrik olarak bir β -diketon parçasına bağlı orto-metoksi fenolik grupları içerir (Anand et al., 2007; Carolina-Alve et al., 2018). Curcumin, pH'a bağlı olarak bir keto-enol tautomerizmi sergilemektedir. Curcuminin asidik veya nötr bir çözeltide keto formu baskınken,

alkali ortamda enol formu baskın hale gelir (Jovanovic et al., 1999; Bernab'e-Pineda et al., 2004; Anand et al., 2007).



Şekil 2.2. Curcumin biyokimyasal formülü (Xu et al., 2018)

Curcumin ışığa duyarlı olup asidik ve nötral pH'da suda hemen hemen çözünmez, ancak metanol, dimetilsüfoksit, aseton ve etanol çözünür. Curcuminin metanolde maksimum absorpsiyonu (λ_{max}) 430 nm'dedir (Aggarwal et al., 2003; Prasad et al., 2014). Curcuminin rengi farklı pH seviyelerine göre değişiklik gösterir. pH değeri 2,5-7,0 aralığında parlak sarı renkli iken, pH 7'nin üzerine çıktığında koyu kırmızıya dönüşmektedir (Anand et al., 2007).

2.2.3. Curcuminin Etki Mekanizması

Curcuminin etki mekanizması temel olarak antioksidan ve antiinflamatuvar mekanizma ile açıklamaktadır (Lin et al., 2007; Marchian et al., 2014). Curcumin oksidatif stresin sistemik markırlarını iyileştirmekte, süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimlerin serum aktivitelerini artırmaktadır (Hewlings and Kalman, 2017). Antioksidan mekanizmada curcumin reaktif oksijen ve nitrojen gibi farklı serbest radikal formlarını temizlemektedir (Menon and Sudheer, 2007). Curcuminin serbest radikallerin nötrleştirilmesinde rol alan aktif glutatyon (GSH), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimlerin aktivitesini modüle ettiği bildirilmiştir. Ayrıca curcumin reaktif oksijen türleri (ROS) üreten lipooksijenaz/siklooksijenaz ve ksantin hidrojenaz/oksidaz enzimlerini inhibe etmektedir (Lin et al., 2007; Marchian et al., 2014).

Antiinflamatuvar mekanizma ise oksidatif stres, enflamasyonla yakından ilişkili olup birçok kronik hastalıkta rol oynamaktadır. Enflamatuvar hücreler oksidatif strese yol açmaktadır. Curcumin antiinflamatuvar etki göstererek oksidatif stresin oluşumunu engellemektedir. Curcumin kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, diyabet, Alzheimer, multipl skleroz, beyin hasarı, Parkinson hastalığı, artrit, epilepsi, kanser, kolit, obezite alerji, astım, bronşit, renal iskemi, sedef hastalığı, depresyon, yorgunluk ve edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS)

gibi hastalıklarda antienflamatuar etki göstererek oksidatif stresin oluşumunu engellemektedir (Hewlings and Kalman, 2017).

2.2.4. Curcuminin Sağlık Üzerine Etkileri

Curcuminin antienflamatuar, antioksidan, antikanser ve antiviral gibi çoklu etkinliğe sahip olması nedeniyle birçok hastalığı önlediği bildirilmiştir (Sunagawa et al., 2015; Xu et al., 2018). Bir polifenol olan curcumin birden fazla sinyal molekülünü hedeflerken aynı zamanda hücresel düzeyde aktivite gösterir (Gupta et al., 2013). Bunun sonucu olarak da curcumin bağışıklık hücreleriyle etkileşime girerek vücudu bağışıklıkla ilgili hastalıklara karşı korumak sağlamaktadır (Abdollahi et al., 2017). Curcumin vücutta nötrofil ve eozinofil sayısını azaltıp, lenfosit sayısını artırır (Shakeri and Boskabady, 2017). Curcumin M1 ve M2 makrofaj bağışıklık sistemi homeostazı için büyük önem taşımaktadır (Yang et al., 2018). Curcumin esas olarak bağışıklık hücreleri olan lenfosit ve makrofajlarla etkileşim yoluyla bağışıklık sistemini iyileştirmekte ve IgG, IgM ve IgA gibi bağışıklık moleküllerini uyararak etkili olduğu bildirilmektedir (Xu et al., 2018).

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık günlük yaşam aktivitelerinin azalması, davranış değişiklikleri, ilerleyen bilişsel bozulma ile kendini gösterir (Fratiglioni et al., 1999). Curcuminin Alzheimer hastalığının önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir role sahip olduğu bildirilmiştir. Curcumin, antioksidan, antienflamatuar ve lipofilik etkileriyle Alzheimer hastalarında bilişsel işlevleri iyileştirdiği bildirilmiştir. Alzheimer hastalığının patolojisinde oksidatif stres, serbest radikaller, beta amiloid, normal enflamatuar reaksiyonlar ve biyo-metal toksisitesinin neden olduğu serebral deregölasyonlar rol oynamaktadır. Curcuminin beta-amiloid plakları azaltması, nöronların gecikmiş bozunması, antienflamatuar, antioksidan etkiler ve mikrogliya oluşumunu azaltması gibi çeşitli etkileri ile Alzheimer hastalarında hafızayı iyileştirdiği bildirilmiştir (Mishra and Palanivelu, 2008).

Malaria

Sıtma hastalığından 2017 yılında dünya çapında 219 milyon vaka şekillenmiş ve salgında 435.000 kişi hayatını kaybetmiştir. Günümüzde sıtma küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (Andromeda et al., 2020). Sıtma tedavisinde yeni, pahalı olmayan ve etkili antimalaryal ajanlara acilen ihtiyaç

duyulmaktadır. Zerdeçaldan türetilen polifenolik bir organik molekül olan curcuminin klorokine dirençli *Plasmodium falciparum*'un üremesini engellediği bildirilmiştir. Bununla birlikte, sıtma paraziti (*Plasmodium berghei*) ile enfekte olmuş farelere oral curcumin uygulanması, kan parazitemisini %80-90 oranında azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle curcuminin sıtma enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif yeni bir tedavi olabileceği bildirilmektedir (Reddy et al., 2005).

Nörodejeneratif Hastalıklar

Alzheimer, Parkinson, Huntington ve prion gibi nörolojik hastalıklar vücutta nöroinflamasyon, oksidatif hasar ve yanlış katlanmış protein agregatlarının birikmesi gibi bazı bozukluklara neden olmaktadır (Maiti and Dunbar, 2018). Curcuminin IL-6, IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinleri, reaktif oksijen türlerini (ROS) ve tümör nekroz faktörü gibi nörotoksik faktörlerin salınımını inhibe ederek nörolojik hastalıklarda rol oynadığı bildirilmiştir (Scuto et al., 2019).

Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık, yetişkinler arasında diş kaybının en yaygın sebeplerinden biridir. İnflamasyon (yangı) periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde önemli bir faktördür. Periodontitisin tedavisinde curcuminin yaygın olarak kullanılan klorheksidin gibi ilaçlara kıyasla eşdeğer ve hatta daha yüksek bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Forouzanfar et al., 2020). Curcumin, periodontopatik bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahiptir. Curcuminin, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis* (*P.gingivalis*), ve *Treponema denticola*'nın üremesini engellediği bildirilmiştir (Izui et al., 2016).

Kanser

Curcumin tek başına veya diğer antitümör ilaçlarla birlikte kanser ilerlemesini önlemede bir adjuvan olarak etki gösteren doğal fenolik bir bileşik olarak bildirilmiştir (Keyvani-Ghamsari et al., 2020). Genel olarak curcumin tümör oluşumu inhibisyonu, apoptoz ölümünün indüksiyonu ve tümör ilerlemesini baskılamaktadır. Curcuminin kanser hücrelerindeki sinyal yollarını düzenlediği, ilaç direnci ile ilgili proteinlerin ekspresyonunu azalttığı ve çeşitli düzeylerde antitümör ilaçların performansını arttırdığı bildirilmiştir. Curcumin, çoklu ilaç direnç mekanizmalarını tersine çevirmektedir. Ayrıca direnç hücrelerinin kemoterapiye duyarlılığını artırdığı bildirilmiştir. Bununla birlikte curcumin meme, kolon, baş ve

boyun kanseri gibi çeşitli kanser türlerini tedavi etmek için tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır (Ghamsari et al., 2020).

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Geleneksel olarak curcumin gastrointestinal sistem hastalıklarında ishal, hazımsızlık, mide ve duodenal ülser gibi durumları hafifletmek için kullanılmaktadır (Kwiecien et al., 2019). Bu doğal molekül antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoal ve antiparaziter özellikleri ile hastalıkların tedavisinde etkili olmaktadır (Adamczak et al., 2020). Curcumin önemli ölçüde mide koruyucu ve anti-ülserojenik bir etkiye sahiptir. Ülser önleyici aktivitesi yakın zamanda doğrulanmıştır (Tuorkey and Karolin, 2009). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kronik kullanılması, sigara, alkol ve hazır yiyecekler gastrointestinal ülserlere neden olmaktadır. Ülser etkenlerinin neden olduğu iltihabı tedavi etmek amacıyla diyetle birlikte curcuminin kullanılabileceği bildirilmiştir. Curcuminin bu etkisi, antiinflamatuvar ve antioksidan aktivitelerinden kaynaklanmaktadır (Yadav et al., 2013).

Glioblastoma

Glioblastoma multiforme (GBM), tüm beyin tümörlerinin %40'ını, beş yıllık sağkalım oranının da yaklaşık %3'ünü oluşturan en yaygın ve en agresif malign beyin tümörüdür. Oldukça proliferatif ve invazif yapısı nedeniyle cerrahi olarak çıkartılması, kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilmesi zordur (Li et al., 2017). Curcumin onkojenleri inhibe ederek antitümör etkinlik göstermektedir (Wang et al., 2017). Curcumin anti-migrasyon ve anti-invazyonu artırarak etkisini göstermekte, hücre dejenerasyonu ve hücre farklılaşmasında çeşitli sinyal yollarını geniş ölçüde etkilemektedir (Ryskalin et al., 2020).

Depresyon

Depresyon kişisel, sosyal, mesleki ve eğitim işlevlerinde olumsuzluklara neden olan bir durumdur. Majör depresif bozukluklar depresyonun en yaygın olanıdır (Lopresti and Drummond, 2017). Curcuminin dopamin, norepinefrin ve serotonin salınımını artırması, monoamin oksidazın inhibisyonu, hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin düzenlenmesi ile depresif semptomlarda etkili olduğu bildirilmektedir. Majör depresif bozukluğa sahip orta yaşlı hastalarda curcuminin daha yüksek doz ve

daha uzun süre uygulanmasının etkili olduğu bildirilmiştir (Al-karawi et al., 2016; Ceremuga et al., 2017).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), ülseratif kolit (UC) ve Crohn hastalığı (CD) olmak üzere iki ana formdan oluşmaktadır. Ülseratif kolit, kolon ve rektum mukozasının iltihaplanması ve ülserasyonu ile karakterize tekrarlayan kronik bir hastalıktır (Sadeghi et al., 2020). Curcuminin interlökin 1 (IL-1), IL-6, IL-12 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ekspresyonunun azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca curcumin süperoksit anyonları ve malondialdehit gibi reaktif oksijen seviyelerini düşürmektedir (Goulart et al., 2020). Curcumin, TH1 hücrelerin uyarılmasını engellemekte, makrofaj aktivasyonunu baskılamaktadır. (Larussa et al., 2018; Malinowski et al., 2020). Curcuminin serbest radikal temizleyici özelliğiyle reaktif oksijen türlerinin seviyelerini düşürerek bağırsak iltihabını azalttığı bildirilmiştir (Goulart et al., 2020).

Diyabetik Bozukluklara Bağlı Yaralar

Diabetes mellitus, vücutta bozulmuş bir insülin sekresyonunun neden olduğu hiperglisemi tablosu gösteren metabolik kronik bir hastalıktır. Diyabetli hastaların yaralarının iyileşme süreçleri normal hastaların yaralarına göre daha uzun sürmektedir. Yara iyileşmesini hızlandırmak için düşük yan etkili bir ilaca ihtiyaç duyulmaktadır (Rezkita et al., 2020). Curcuminin güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinden faydalanılarak diyabetli hastalarının yara iyileşmesinde kullanılmaktadır (Lim et al., 2001; Kloesch et al., 2013). Curcumin uygulaması yara kontraksiyonunu artırmakta ve inflamatuvar sitokin/enzim ekspresyonu yani tümör nekroz faktörü-alfa, IL-1 ve matriks metalloproteinaz-9'u azaltmaktadır. Curcuminin antiinflamatuvar sitokinleri (IL-10) ve antioksidan enzim seviyelerini (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz) artırarak etki gösterdiği bildirilmiştir (Kant et al., 2014).

Arthritis

Romatoid artrit, kronik inflamatuvar sinovit ve ilerleyici eklem yıkımı ile karakterize ciddi sakatlıklara ve ölümlere neden olan otoimmün bir hastalıktır (Bartok and Firestein, 2010). Romatoid artrit tedavisinde curcuminin güçlü antiinflamatuvar etki gösterdiği ve anti-tümör nekroz faktörü olarak kabul edildiği

bildirilmiştir (Javadi et al., 2019). Curcumin Çin’de otoimmün hastalıkları tedavi etmek için doğal bir bitkisel ürün olarak kullanılmaktadır. Curcuminin insanlarda romatoid artrit üzerindeki etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Curcuminin antienflamatuar ve antioksidan aktiviteleri doğrulanmıştır. Otoimmün bozukluk için potansiyel bir terapötik ilaç olması gelişme aşamasındadır (Amalraj, 2017).

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 Diabetes mellitus, kan şekeri seviyesinin artması ile kendini gösteren kronik bir hastalıktır. Curcumin hipoglisemik, hipolipidemik ve antienflamatuar etkileri ile anti-insülin direncine sahiptir (Abdelsamia et al., 2018; Oliveira et al., 2020). Curcuminin oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu azalttığı, antioksidan enzim aktivitesini artırdığı bildirilmiştir. Bunların yanı sıra curcuminin proinflamatuar sitokin seviyesi, adipoz ve karaciğer dokularında makrofaj infiltrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Den Hartogh et al., 2019).

Kalp Yetmezliği

Son otuz yıldır kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanan ölüm sayıları düşmesine rağmen yaşamı tehdit etmeye devam etmektedir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi nedenler kalp yetmezliğine neden olmaktadır (Kannel and Belanger, 1991). Curcuminin antienflamatuar, antioksidan, antikarsinojenik, antitrombotik ve kardiyovasküler koruyuculuk gibi terapötik etkileri ile kalp hastalıklarında etkili olduğu bildirilmiştir (Wongcharoen and Phrommintikul, 2009).

COVID- 19

Covid-19 hastalığı ilk kez Aralık 2019’un sonlarında Çin’in Wuhan kentinde solunum yolu şikayeti ile ortaya çıkmış ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından koronavirüs olarak adlandırılmıştır (He et al., 2020; Huang et al., 2020; Zhu et al., 2020). Koronavirüs insanlara damlacıkları yoluyla bulaşan tek sarmallı bir RNA virüstür (Manoharan et al., 2020). Akut solunum sıkıntısı sendromundan (ARDS) kaynaklanan solunum yetmezliği, COVID-19 ölümlerinin başlıca nedeni olup ölümlerin çoğunluğu sitokin fırtına sendromuna bağlı gerçekleşmektedir (Mehta et al., 2020; Ruan et al., 2020).

COVID-19 hastalığının önlenmesinde potansiyel anti-enflamatuar ve antioksidan özellikleri nedeniyle bir dizi doğal ajanlar dikkati çekmiştir. Bu alanda bromelain (ananas sapından izole edilen bir sistein proteaz) ve curcuminin güçlü

antiinflamatuvar ve antikoagülan etkileri nedeniyle COVID-19'un önlenmesinde önemli rol aldığı bildirilmiştir (Zhang et al., 2009; Kritis et al., 2020).

Curcumin, COVID-19 ile enfekte olmuş hastaların semptomlarını hafifletmek için antiviral, antinosiseptif (ağrılı uyaranların nosiseptörler aracılığıyla neden olduğu etkiyi önleyen madde), anti-inflamatuvar (yangı giderici), antipiretik (ateş düşürücü) ve antifatigue (yorgunluk önleyici) gibi bazı klinik etkilere sahiptir (Babaei et al., 2020). Curcuminin anti-enflamatuvar, immünomodülatör etkilerinin yanısıra akciğer dokusu üzerindeki anti-fibrotik, pulmonoprotektif etkisi ve pro-inflamatuvar sitokinler üzerinde güçlü inhibitör etkileriyle koronavirüsün hastalığının önlenmesi ve tedavisinde umut verici olduğu bildirilmiştir (Zahedipour et al., 2020).

2.2.5. Curcuminin Gıdalarda Kullanım Alanları

Zerdeçal baharat ve gıda katkı maddesi olarak uzun bir kullanım geçmişine sahiptir. Zerdeçal spesifik sarı rengi, tadı ve antioksidan özelliği sayesinde gıdalarda lezzeti artırmak ve saklama stabilitesini iyileştirmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Surojanametukul et al., 2010). Zerdeçalın ana bileşeni olan curcuminin Avrupa Birliği (AB)'inde gıda katkı maddesi olarak kullanımı onaylanmıştır. Curcumin, CI 75300, natural yellow 3, diferuloylmethane ve E100 gibi isimlerle adlandırılmıştır (Priyadarsini, 2009).

Curcumin safrana iyi ve ucuz bir alternatif olarak sunulmuştur. Curcumin safranın tadının yerini alamaz olmasına rağmen Avrupa'da "Hint safranı" olarak adlandırılmıştır (Scartezzini and Speroni, 2000). Curcuminin ana kaynağı olan zerdeçal, renklendirici olarak kına yakmada, ipek kumaş ve ince derilerin boyanmasında sık olarak kullanılmaktadır. Ayrıca eski zamanlarda turnusol kağıdı yerine zerdeçal kağıdı kullanılmıştır. Çorba, tavuk bulyon, soslar, pilav, peynir turşusu ve söğüşlerde tat vermek ve renklendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Aynı zamanda çeşitli sebze yemeklerine çeşni olarak da katılmaktadır. Curcumin İspanyol mutfağında deniz ürünlerinden yapılan ünlü "paella" yemeğinde, Hindistan'da ise "köri" adlı sosta kullanılmaktadır (Ammon and Wahl, 1991; Auddy et al., 2003). Curcumin gıdalarda 5-500 mg/kg dozunda genellikle olarak süt ürünlerinde, içeceklerde, tahıllarda, hardalda, konsantrelerde, turşuda, sosiste, şekerlemelerde, dondurmada, et, balık, yumurta ve unlu mamuller gibi yiyeceklerde kullanılmaktadır (Lakshmi, 2014; Solymosi et al., 2015). Bunun yanısıra curcumin annatto ile

kariştirilerek çeşitli sos, mayonez sosları ve tereyağında kullanılmaktadır (Sharifi-Rad et al., 2020).

Curcumin renklendirme özelliğine sahip olduğundan dolayı gıda endüstrisinde renklendirme amacıyla kullanılmaktadır (Lestari and Indrayanto, 2014; Joshi et al., 2009). Curcumin doğal bir korucu olarak ekmek, soya peyniri ve pişmiş koyun eti gibi ürünlerde iyi bir koruyucu etki oluşturmaktadır (Sharifi-Rad et al., 2020).

Curcumin gıdalarda yalnızca gıda boyası olarak kullanılmaz. Bunun yanısıra doğal antibakteriyel, antifungal, antikarsinojenik ve antioksidan etkileri sayesinde gıda muhafazasında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Curcuminin yoğun aroması ve suda düşük çözünürlük özelliğinden dolayı gıda formülasyonunda kullanımı ile ilgili bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Gıdaların depolanma ve işlenmeleri sırasında olumsuz koşullarda curcumininin verimliliği ve biyoaktivitesi azalmaktadır. Ayrıca curcuminin gıdalarda doğrudan kullanımı gıdanın duyuusal özelliklerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Bu nedenlerle curcuminin nanokapsüller halinde uygulanması etkinliğini artırmaktadır. Curcuminin nanoformülasyonları gıda, ilaç, eczacılık ve kozmetik sektörlerinde kullanılmaktadır (Rafiee et al., 2019).

Nanokapsülasyon tekniği ile curcumin gibi fenolik bileşiklerin antimikrobiyal ve antioksidan kapasitesi geliştirilmekte, gıdaların duyuusal özelliklerinde önemli değişiklikler olmaksızın gıdanın kalitesi gelişmektedir. Curcumin ve cinnemonun (tarçın) nanoemülsiyonunun soğutulmuş tavuk filetolarına uygulanması ve 4°C’de 12 gün muhafazası sonucunda total aerob genel canlı, psikrofilik bakteri ve maya- küf sayısında azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Abdou et al., 2018). Yapılan başka bir çalışmada curcumin ve biberiye yağı nanoemülsiyonunun balık etinde bazı patojen bakterilere karşı inhibitörük etki gösterdiği bildirilmiştir (Ceylan et al., 2020).

Fotodinamik uygulaması mikroorganizmaları inaktive etmek amacıyla belirli bir ışık kaynağı altında termal olmayan bir dezenfeksiyon teknolojisidir. Curcumin ve kitosanın kombine fotodinamik uygulamasının paslanmaz elik yüzeylerde *S. aureus* ve onun biyofilm tabakasını inaktive etmede etkili olduğu bildirilmiştir. 25 µmol/l curcumin yüklü kitosanın fotodinamik inaktivasyona tabi tutulması sonucu, *S. aureus* sayısını 5,0 log cfu/ml’den fazla azaldığı bildirilmiştir. Fotodinamik tedavi ile gıda kaynaklı bir patojen olan *S. aureus*’u etkisiz hale geldiği, bu nedenle curcuminin *S. aureus* kaynaklı gıda hastalıklarının sınırlanmasında etkin bir potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Li et al., 2020). Kitosan curcumin /γ-poliglutamik asit

kompozit filmi pastırma ve sosislerin yüzeyinde kullanıldığında etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Li et al., 2019). Yenilebilir kompozit curcumin filmleri bir fotodinamik olarak gıda mikrobiyal kontrol teknolojisi için büyük potansiyele sahiptir (Li et al., 2020).

Son yıllarda, biyomedikal uygulamalarda curcumin selüloz, selüloz asetat, kollajen, jelatin, karagenan, agar, kitosan ve laktik asit gibi biyopolimerlerle harmanlanarak iyileştirilmiş işlevli kompozitler halinde kullanılmıştır (Roy and Rhim, 2020; Sharma et al., 2005). Jelatinin su buharı bariyeri özelliği, hidrofilik yapısı ve fonksiyonel özellikleri nedeniyle ambalaj malzemesi olarak kullanımı sınırlıdır (Hoque et al., 2011; Kanmani and Rhim, 2014). Curcumin jelatinin fiziksel ve biyolojik özellikleri iyileştirmek için kullanılmaktadır (Parvathy et al., 2009). Jelatin curcumin kompozit filmleri, gıda kaynaklı patojenik bakterilere, özellikle *E. coli* ve *Listeria monocytogenes*'e karşı antimikrobiyal aktivite sergilemektedir. Antioksidan aktivitesi askorbik asit ile karşılaştırıldığında, güçte bir antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Antibakteriyel ve antioksidan özellikleri ile jelatin ve curcumin kompozit filmleri aktif gıda ambalajlama uygulamalarında yüksek bir potansiyele sahip olduğu görülmüştür (Roy and Rhim, 2020).

Çevresel farkındalık nedeniyle tüketicilerin doğal kaynaklardan elde edilen besleyici ürünlere talebi son on yılda artmıştır. Bunun sonucu olarak, doğal endüstri, tıbbi, aromatik ve kozmetik bitki özleri alanında ürün ve araştırmalar giderek artmıştır (Davis and Perez, 2009; Zillich et al., 2015). Curcumin çeşitli kullanımlara sahip bir üründür, gıda işleme endüstrisi için güçlü parlak sarı bir boyadır (Cano-Higueta et al., 2015). Ayrıca yüzyıllardan beri zerdeçal tozu macununun antiseptik olarak kullanıldığı bilinmektedir (Kole et al., 2005). Curcumin antioksidan özelliği ve nemlendiricilerde lipidlerin bozulmasını önleme gibi ikili işlevi nedeniyle cilt bakımı preparatlarında da kullanılmaktadır. Ancak fenolik pigment ışığa duyarlı olması ve oksidatif bozunmaya uğradığı için endüstride yaygın olarak kullanılmadığı bildirilmiştir (Martins et al., 2013; Wang et al., 2009).

Gıda, ilaç ve kozmetik alanında curcuminin sulu sistemde zayıf çözünürlüğü ve çok yüksek hassasiyeti nedeniyle depolama ve işleme sırasında bazı problemlere neden olmaktadır. Mikrokapsülleme teknolojisi ile curcuminin olumsuz çevre koşullardan korumasını ve stabilizasyonu sağlanmakta, curcuminin bozulması önlenmektedir. Curcuminin (alkollü solüsyonlarda) farklı biyopolimerler kullanılarak

sprey kurutma işlemiyle kapsüllemenin mümkün olduğu bildirilmiştir (Lucas et al., 2020).

Curcumin immün sistemi uyarıcı, antioksidan ve antimikrobiyal etkileri nedeniyle hayvan ve balık yemlerinde kullanılmıştır (Nonose et al., 2014; Galli et al., 2018). Su ürünleri yetiştiriciliği, arazi kıtlığı, salgın hastalıklar ve kötü tarım koşulları gibi olumsuz koşullar altında uygulanmaktadır (Van Doan et al., 2018). Bu nedenle, balık çiftçileri, balıklarının sağlık durumunu ve üretkenliğini artırmak için çoğunlukla antibiyotik ve kimyasallar kullanmaktadır. İzinsiz ve yaygın antibiyotik kullanımı antibiyotiğe dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına, çevresel tehlikeler ve balık dokusunda antibiyotik kalıntısı birikimi ve dolayısıyla halk sağlığı sorunlarına neden olmaktadır (Gangwar et al., 2013). Balık ekosisteminde gereksiz antibiyotik kullanımından kaynaklanan sorunların üstesinden gelmek için araştırmacılar, kültür balıkçılığı endüstrisinde antibiyotik yerine curcumin gibi fitojeniklerin kullanılmasını önermişlerdir (Alagawany et al., 2021). Sekiz hafta boyunca curcumin (20 g/kg) ilavesinin gökkuşaağı alabalığının büyümesini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca curcumin ile zenginleştirilmiş diyetlerle beslenen balıkların normal diyetle beslenenlere göre daha iyi yemden yararlandığı görülmüştür (Mohamed et al., 2017; Yonar et al., 2019). Balık diyetlerine curcumin ilavesinin (50 veya 100 mg/kg diyet) büyüme endeksi ve yem verimliliğini iyileştirdiği, tilapia balıklarında protein verimlilik oranını iyileştirildiği bildirilmiştir (Alagawany et al., 2021).

2.2.6. Curcuminin Maksimum Kabul Edilir Dozu

Curcumin Türk Gıda Kodeksi Katkı Maddeleri Yönetmeliği'ne göre E 100 kodu ile gıdalarda renklendiriciler kategorisinde yer almaktadır Curcumin Türk Gıda Kodeksi'ne göre aromalandırılmış işlenmiş peynir, katı yağlar, sosis, salam, pastırma, kurutulmuş patates granülleri ve gevrekleri, ön pişirme yapılmış kabuklular, tütsülenmiş balık, balık ezmesi ve kabuklu ezmesinde kullanılmaktadır. Çeşitli gıdalarda curcuminin 20-250 mg/kg düzeyinde ve bazı gıdalarda ise yeterli miktarlarda kullanımına müsaade edilmiştir (Anonim, 2013).

Curcuminin Avrupa Birliği'nde EC direktif 94/36/EC'e göre gıda katkı maddesi olarak belirli miktarlarda kullanımına izin verilmektedir (EC, 1994). EC 1333/2008/13 sayılı Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği'ne göre curcuminin (E 100) izin verilen maksimum düzeyleri (MPL) yayınlanmıştır. Curcumin (E 100) Avrupa Birliği'nde gıda renklendiricisi olarak 50 ila 500 mg/kg arasında izin verilen

maksimum düzeylerde, bazı gıdalarda ise yeterli miktarda (quantum satis) kullanılmaktadır (EFSA, 2014).

Curcuminin günlük alım miktarları (ADI) 1974'te JECFA komitesi tarafından 0-0,1 mg/kg canlı ağırlık/gün olarak belirlenmiş, ancak sonraki JECFA toplantılarında bu değerin genişletildiği bildirilmiştir. FAO/WHO gıda katkıları uzmanlar komitesi (JECFA) ve Avrupa Birliği Gıda Bilimsel Komitesi (SCF) 2004 yılında curcuminin günlük kabul edilebilir alım düzeyini 0-3 mg/kg ağırlık/gün olarak belirlenmişlerdir. Bu panelde uzmanlar, curcuminin çeşitli in vitro ve in vivo genotoksisite testlerinde sağladığı pozitif sonuçların genotoksisite ile ilgili endişe yaratmadığı, curcuminin kanserojen olmadığı konusunda fikir birliğine varmışlardır (EFSA, 2010).

Bu tez çalışmasında i) curcuminin in vitro ortamda *S. aureus* üzerine antibakteriyel etkisinin belirlenmesi, minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerlerinin belirlenmesi, ii) aşamada deneysel olarak *S. aureus* ile kontamine edilen gıda maddesinde (tavuk eti) curcuminin etkili doz ve sürenin saptanması, iii) son aşamada ise curcuminin gıdada organoleptik kalite üzerine etkisinin araştırması amaçlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışmada Kasım 2021 - Kasım 2022 tarihleri arasında Samsun ilinde çeşitli süpermarketlerden temin edilen tavuk etleri materyal olarak kullanıldı. Curcuminin *S. aureus* üzerine antibakteriyel etkinliği invitro ortamda ve gıdada (tavuk etlerinde) araştırıldı. Çalışmanın ilk aşamasında invitro ortamda curcuminin antibakteriyel etkinliğin belirlenmesinde disk difüzyon testi, minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerinin belirlenmesinde mikrodilüsyon testi uygulandı. Çalışmanın ikinci aşamasında tavuk etleri deneysel olarak *S. aureus* ile kontamine edildikten sonra %1, 2 ve 3'lük curcumin ile dekontamine edildi ve +4 °C'de muhafaza edildi. Muhafazanın 0, 2, 4 ve 6. günlerinde *S. aureus* sayısı belirlendi. Curcuminin etkili doz ve süresi belirlendi. Çalışmanın üçüncü aşamasında curcuminin gıdada organoleptik açıdan kabul edilebilirliğini belirlemek amacıyla duyusal analizler yapıldı.

Curcumin

Curcumin Sigma (CAS No. 458-37-7, C 1386, St Louis, Missouri, USA)'dan temin edilerek analize kadar -20 °C'de saklandı. Curcumin stok solüsyonu %20 Dimetil Sülfoksit (DMSO, Isolab 914.036, Germany) içinde hazırlandı (Adamzack et al., 2020).

Bakteri suşu

Bu çalışmada *S. aureus* ATCC 25923 kullanıldı.

3.2. Metot

3.2.1. Disk Difüzyon Metodu

Curcuminin *S. aureus* üzerine antibakteriyel etkinliğinin belirlenmesinde disk difüzyon metodu kullanıldı. Bakteri seçici olmayan bir besi yerinde Mueller Hinton Agar (MHA)'da 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda taze bakterilerden 3-5 adet alınıp içinde 5 ml Mueller Hinton Broth (MHB) bulunan tüplere geçildi ve bulanıklık oluşana kadar 35 °C'de 2-6 saat inkübe edildi. Bulanıklık oluşan tüplerden birkaç damla alınarak içinde 5 ml %0,85'lik steril tuzlu su (FTS) bulunan tüplere geçildi ve McFarland dansitometre cihazı (Biosan, Den-1, Almanya) (Biosan) ile 0,5 McFarland ($1,5 \times 10^8$ kob/ml)'e ayarlandı. Daha sonra

bakteri sayısı final konsantrasyon 1×10^{-6} kob/ml olacak şekilde dilüe edildi. Hazırlanan bakteri süspansiyonundan 100 µl alınarak Mueller-Hinton Agar (MHA)'a steril pamuk bir swap yardımı ile ekim yapıldı. Petrinin kuruması için 15 dk bekletildi (CLSI, 2018). Petrinin üzerine 6 mm çapında diskler yerleştirildi. Disklerin üzerine 25 µl curcumin farklı dozlarda (200 mg, 100 mg, 50 mg, 25 mg ve 12,5 mg) inokule edildi. 5000 µg/disk (200 mg), 2500 µg/disk (100 mg), 1250 µg/disk (50 mg), 625 µg/disk (25 mg) ve 312 µg/disk (12,5 mg) dozları elde edildi. Pozitif kontrol olarak Gentamisin (10 µl/ml) diski, negatif kontrol olarak dimethylsulfoxide (25 µl DMSO) kullanıldı. Petriler 35 °C de 16-20 saat inkübe edildi. (Bauer et al., 1966; Smania et al., 1995). İnkübasyon sonunda diskler etrafında oluşan zon çapları ölçüldü (Şekil 4.1). Zon çapı <9 mm ise inaktif; 9-12 mm arası kısmen aktif; 13-18 mm arası aktif; >18 mm üzerinde ise çok aktif olarak değerlendirildi. Zon çapı 9 mm ve üzerindeyse bakterinin inhibe edildiği ve antibakteriyel maddedinin (curcuminin) etkili olduğu kabul edildi (Alves et al., 2000) (Şekil 3.1). Çalışma üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi.



Şekil 3.1. Disk difüzyon testi

3.2.2. Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MIK) Değerinin Belirlenmesi

MIK değeri mikroorganizmanın üremesinin engellendiği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu amaçla *S. aureus* bakterisi seçici olmayan bir besi yerinde Mueller Hinton Agar (MHA)'da 37 °C'de 18-24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda taze bakterilerden 3-5 adet alınıp içinde 5 ml Mueller Hinton Broth (MHB) bulunan tüplere geçildi ve bulanıklık oluşana kadar 35

°C’de 2-6 saat inkübe edildi. Bulanıklık oluşan tüplerden birkaç damla alınarak içinde 5 ml %0,85’lik steril tuzlu su (FTS) bulunan tüplere geçildi ve McFarland dansitometre cihazı (Biosan, Den-1, Almanya) (Biosan) ile 0,5 McFarland ($1,5 \times 10^8$ kob/ml)’e ayarlandı. Daha sonra 1×10^5 kob/ml’ye dilüe edildi (CLSI, 2018).

S. aureus bakteri süspansiyonu hazırlandıktan sonra MIK değerinin belirlenmesi için mikrodilüsyon yöntemi uygulandı. Bu amaçla ilk önce pleytin tüm kuyucuklara 100 µl Mueller Hinton Broth (MHB) kondu. Üzerine 100 µl curcumin (500 µg), ilave edildi ve daha sonra ilk tüpten 100 µl alınarak diğer tüplere geçilerek ½ dilüsyonlar yapıldı. En son tüpten 100 µl dışarı atıldı. Curcuminin dozları 500 µg, 250 µg, 125 µg, 62,5 µg, 31,25 µg, 15,62 µg, 7,81 µg, 3,9 µg ve 1,95 µg, olacak şekilde dilüsyonlar elde edildi. Daha sonra tüm kuyucuklara 10 µl $1,5 \times 10^5$ kob/ml bakteri (*S. aureus*) ilave edildi ve pleytler 35-37 °C’de 24 saat inkübe edildi. Negatif kontrol olarak %20 DMSO kullanıldı. İnkubasyon sonunda üremenin olmadığı ilk tüp (MIK) değeri olarak kabul edildi. MIK ölçümleri üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi (Mohammed and Habil, 2015; CLSI, 2018) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerinin belirlenmesi

3.2.3. Gıda Modeli Çalışmaları

S. aureus bakteri sayısının hazırlanması

-18 °C’de saklanan *S. aureus* ATCC 25923 bakterisinden 100 µl alınarak 10 ml Tryptic Soy Broth (TSB, Merck 1.05459)’a geçildi ve 37 °C’de 18-24 saat inkube edildi. İnkubasyon sonunda 10 ml’lik bakteri süspansiyonu 90 ml TSB’ye geçilerek 100 ml’lik bir bakteri tankı elde edildi. Elde edilen süspansiyon peptonlu su ile 1/10 dilüsyonlar yapılarak Baird Parker Agara (BP, Merck 1.05406) damla plak yöntemi ile ekim yapıldı. Petriler 37 °C’de 24-48 saat inkube edildi. İnkubasyon sonunda bakteri sayısı $2,0 \times 10^8$ kob/ml olan 100 ml lik bakteri tankı hazırlandı.

Tavuk örneklerinin deneysel olarak *S. aureus* ile kontamine edilmesi

Curcumin (C 1386, Sigma, USA) %1, 2 ve 3 konsantrasyonlarda %20’lik DMSO içinde hazırlandı. 1000 g tavuk eti alındı ve 10’ar g’lık (kontrol, %1 %2 ve %3 curcumin) küçük parçalara ayrıldı. Tavuk eti numuneleri içinde $2,0 \times 10^{-8}$ kob/ml *S. aureus* bulunun 100 ml’lik Tryptic Soy Broth’a daldırılarak kontamine edildi. Daha sonra bakterinin tutunması (attachment) için oda ısısında 15 dk bekletildi.

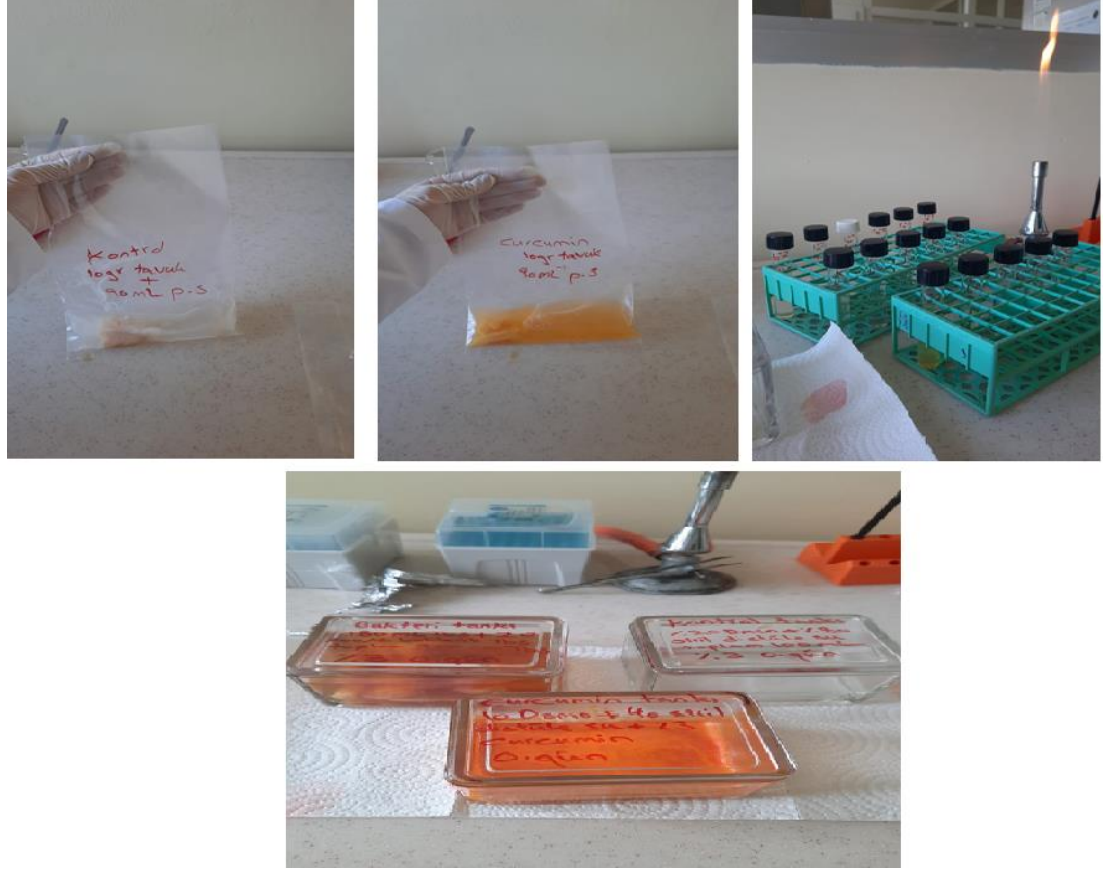
Curcumin ile dekontaminasyon

S. aureus ile kontamine edilen tavuk numuneleri bakteri tankından çıkartıldıktan sonra %1, 2 ve 3’lük 100 ml curcumin solüsyonuna, kontrol grubu ise curcumin içermeyen TSB tankına daldırıldı ve 15 dk bekletildi Süre sonunda 0. gün numuneleri mikrobiyolojik yönden analize alındı. Diğer tavuk numuneleri ise +4 °C’de muhafaza edildi. Muhafazanın 2, 4 ve 6. günlerinde alınarak analizler gerçekleştirildi (Şekil 3.3).

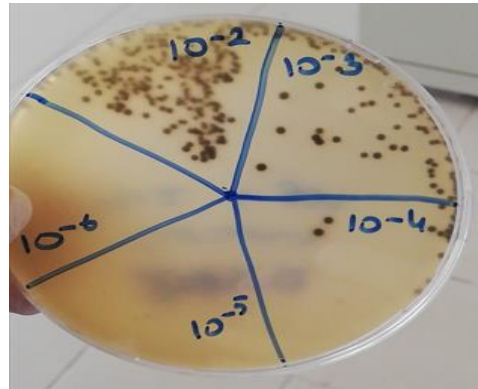
3.2.4. Mikrobiyolojik Analizler

S. aureus ile kontamine edilen ve daha sonra %1, 2 ve 3 curcumin ile dekontamine edilen tavuk numunelerinde *S. aureus* sayısı EN ISO 6888-1-2:1999 tarafından bildirilen metoda göre belirlendi. Buna göre ilk aşamada tavuk numunelerinden 10 g alınarak üzerine 90 ml Maximum Recovery Dilüent (Peptonlu Su) (Merck 1.12535) ilave edildi ve stomacher 3dk homojenize edildi. Daha sonra peptonlu su ile 1/10 dilüsyonlar yapıldı ve Baird Paker Agara (Merck 1.05406) damla plak yöntemi ile ekim yapıldı. Petriler 37 °C de 24-48 saat inkube edildi. İnkubasyon sonunda 1-3 mm çapında siyah, koyu kahverengi, konveks, kenarları

düzgün ve etrafi haleli tipik koloniler sayılarak bakteri sayısı belirlendi (ISO 6888, 1999) (Şekil 3.4).



Şekil 3.3. Gıda modeli çalışmaları



Şekil 3.4. *S.aureus* koloni morfolojisi

3.2.5. Duyusal Analizler

Curcuminin gıdada organoleptik açıdan kabul edilebilirliğini belirlemek amacıyla duyusal analizler yapıldı. Bu amaçla %1, 2 ve 3 curcumin uygulanan tavuk etleri 100g'lık porsiyonlar halinde hazırlandı ve pişirildi. Daha sonra farklı yaş ve cinsiyete sahip on panelist tarafından 9 kriterli hedonik skala kullanılarak renk, koku, lezzet, yapı, görünüm, ve genel kabul edilebilirlik bakımından değerlendirildi. Buna göre 9 puan: son derece beğendim, 8 puan: çok beğendim, 7 puan: orta derece beğendim, 6 puan: biraz beğendim, 5 puan: ne beğendim ne beğenmedim, kararsızım, 4 puan: biraz beğenmedim 3 puan: orta derece beğenmedim, 2 puan: pek beğenmedim, 1 puan: aşırı derece beğenmedim şeklinde değerlendirildi ve panelistler tarafından dokuz puan üzerinden puan verildi (Mason and Nottingham, 2002) (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Curcuminin tavuk etinde duyusal değerlendirmesi

4. BULGULAR

Bu çalışmada curcuminin *S. aureus* üzerine antibakteriyel etkinliği invitro ortamda ve gıda numunesinde (tavuk eti) araştırıldı. İnvitro ortamda curcuminin antibakteriyel etkinliğin belirlenmesi amacıyla disk difüzyon testi, minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerinin belirlenmesinde ise mikrodilüsyon testi uygulandı.

Disk difüzyon testi

Disk difüzyon testi sonunda Mueller-Hinton Agar üzerine yerleştirilen disklerle curcuminin 200 mg, 100 mg, 50 mg, 25 mg ve 12,5 mg uygulanması sonucu *S. aureus* ATCC 25923 karşı diskler etrafında oluşan zon çapları ölçüldü. İnkubasyon sonunda 200 mg/ml curcumin için 12-14 mm (ort 13 mm) zon çapı, 100 mg/ml curcumin için 10-12 mm (ort 11 mm), 50 mg/ml curcumin için 8-10 mm (ort 9 mm) zon çapı ölçümleri sağlandı. Gentamisin pozitif kontrol zon çapı 22-23 mm olarak ölçüldü. Oluşan zon çaplarına göre etken madde; zon çapı <9 mm ise inaktif; 9-12 mm arası kısmen aktif; 13-18 mm arası aktif; >18 mm üzerinde ise çok aktif olarak değerlendirildi. Bu çalışmada 200 mg/ml curcumin için inhibisyon zon çapının 13 mm arasında bulunması curcuminin aktif olarak değerlendirildi. 100 mg/ml curcumin için zon çapının 11 mm arasında bulunması kısmen aktif, 50 mg/ml curcumin için zon çapının 9 mm bulunması inaktif olarak değerlendirildi. Buna göre curcuminin etkili olduğu aktif doz 200 mg/ml olarak belirlendi.

Minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerinin belirlenmesi

MIK değerinin belirlenmesinde curcumin Mueller-Hinton Broth içinde 500 µg'dan başlanarak iki kat dilüsyonlar halinde 250 µg, 125 µg, 62,5 µg, 31,25 µg, 15,62 µg, 7,81 µg, 3,9 µg ve 1,95 µg konsantrasyonlarda hazırlandı. İnkubasyon sonunda üremenin olmadığı ilk tüp MIK değeri olarak kabul edildi. Buna göre bu çalışmada curcumin *S. aureus*'a karşı MIK değeri 125 µg/ml olarak belirlendi.

Tavuk etinin deneysel kontaminasyonu

Tavuk etinin *S. aureus* ile deneysel olarak kontamine edilmesi ve daha sonra %1, 2 ve 3'lük curcumin uygulanması sonucu curcuminin bir gıda patojeni olan *S. aureus* üzerine etkisi araştırıldı. Muhafazanın 0, 2, 4 ve 6. günlerdeki *S. aureus* sayısı Tablo 4.1'de kob/ml cinsinden Tablo 4.2'de log10 cinsinden ifade edildi. *S. aureus* sayısındaki azalma değerleri ise Tablo 4.3'de log10 cinsinden gösterildi. Buna göre

0. günde başlangıçta deneysel olarak $2,0 \times 10^{-8}$ kob/ml düzeyinde kontamine edilen tavuk etleri bakteri tankında 15 dk bekletildikten sonra kontrol grubunda *S. aureus* sayısı $2,6 \times 10^{-6}$ kob/ml düzeyinde tespit edildi. %1 curcumin uygulanan grupta $2,4 \times 10^{-6}$ kob/ml, %2 curcumin uygulanan grupta $1,9 \times 10^{-6}$ kob/ml, %3 curcumin uygulanan grupta $4,0 \times 10^{-5}$ kob/ml bakteri sayısı elde edildi. Altıncı günün sonunda *S. aureus* sayısı kontrol grubunda $2,3 \times 10^{-6}$ iken %1, %2 ve %3 curcumin uygulanan gruplarda $7,5 \times 10^{-5}$ kob/ml, $4,0 \times 10^{-5}$ kob/ml ve $6,6 \times 10^{-4}$ kob/ml olarak tespit edildi. Bakteri sayısındaki logaritmik indirgenme düzeylerine bakıldığında %1, 2 ve 3 curcumin uygulanması sonucu *S. aureus* sayısı 0. günde 1,92, 2,03 ve 2,70 log 2.günde 2,03, 2,61 ve 2,71 log, 4.günde 2,40, 2,40 ve 2,53 log ve 6.günde 2,43, 2,70 ve 3,49 log düzeyinde düşüş gösterdi.

Tablo 4.1. Muhafazanın 0, 2, 4 ve 6. günlerinde *S. aureus* sayısı (kob/ml)

Başlangıç <i>S. aureus</i> sayısı, kob/ml	Muhafaza süresi	Bakteri sayısı (kob/ml)			
		Kontrol	%1 Curcumin	%2 Curcumin	%3 Curcumin
$2,0 \times 10^{-8}$	0 gün	$2,6 \times 10^{-6}$	$2,4 \times 10^{-6}$	$1,9 \times 10^{-6}$	$4,0 \times 10^{-5}$
	2 gün	$2,8 \times 10^{-6}$	$1,9 \times 10^{-6}$	$4,9 \times 10^{-5}$	$3,9 \times 10^{-5}$
	4 gün	$2,0 \times 10^{-6}$	$8,0 \times 10^{-5}$	$8,1 \times 10^{-5}$	$6,0 \times 10^{-5}$
	6 gün	$2,3 \times 10^{-6}$	$7,5 \times 10^{-5}$	$4,0 \times 10^{-5}$	$6,6 \times 10^{-4}$

Tablo 4.2. Muhafazanın 0, 2, 4 ve 6. günlerinde *S. aureus* sayısı (log10)

Başlangıç <i>S. aureus</i> sayısı, log	Muhafaza süresi	Bakteri sayısı (log)			
		Kontrol	%1 Curcumin	%2 Curcumin	%3 Curcumin
8,30	0 gün	6,41±0,01	6,38±0,01	6,27±0,01	5,60±0,01
	2 gün	6,44±0,01	6,27±0,01	5,69±0,01	5,59±0,01
	4 gün	6,30±0,01	5,90±0,01	5,90±0,01	5,77±0,01
	6 gün	6,36±0,01	5,87±0,01	5,60±0,01	4,81±0,01

Tablo 4.3. Muhafazanın 0, 2, 4 ve 6. günlerinde *S. aureus* sayısındaki log indirgenme

Muhafaza süresi	Bakteri sayısındaki indirgenme (log10)			
	Kontrol	%1 Curcumin	%2 Curcumin	%3 Curcumin
0 gün	1,89±0,01	1,92±0,01	2,03±0,01	2,70±0,01
2 gün	1,86±0,01	2,03±0,01	2,61±0,01	2,71±0,01
4 gün	2,00±0,01	2,40±0,01	2,40±0,01	2,53±0,01
6 gün	1,94±0,01	2,43±0,01	2,70±0,01	3,49±0,01

Duyusal analizler

Tavuk etleri %1, %2 ve %3 düzeyinde curcumin ile muamele edildikten sonra farklı yaş ve cinsiyete sahip on panelist tarafından renk, tat, koku, yapı ve görünüm bakımından 9'lu hedonik test kriterlerine göre (1:kabul edilemez, 9: çok iyi, kabul edilebilir) değerlendirildi. Curcumin ile muamele edilen tavuk etlerindeki duyuşal değişiklikler Tablo 4.4'de gösterildi. Buna göre renk ve koku açısından curcuminin dozu arttıkça kabul edilebilirlik düştü. %3 curcumin tüketiciler tarafından tavuğun renginde koyu sayı bir renk ve keskin bir kokuya neden olduğundan dolayı düşük puan aldı. Tat açısından %1 ve %2 curcumin tercih edildi. Tekstür açısından her üç grup arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi. Panelistler değerlendirme sonucunda %1'lik curcuminin tavukta yavan bir tat, aroma ve kokuya neden olurken, %3'lük curcumin baskın sarı renk, tat ve kokuya neden olduğunu belirtti. Antibakteriyel etkinlik açısından %3'lük curcumin bakteri sayısında önemli düşüşe neden olurken organoleptik açıdan kabul edilebilirliği azalttığı görüldü. Bu nedenle %1 ve %2 curcuminin organoleptik açıdan kabul edilebilir olduğu belirlendi.

Tablo 4.4. Tavuk etinde curcuminin duyuşal değerlendirme sonuçları

Kriter	Panelist Değerlendirmesi		
	%1 curcumin	%2 curcumin	%3 curcumin
Görünüm	6,3	7,5	6,6
Renk	6,3	6,6	4,6
Koku	5,3	5,5	3,6
Tat	5,1	5,3	3,6
Tekstür	6,5	6,0	6,1

5. TARTIŞMA

Curcumin halk arasında zerdeçal olarak bilinen *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae familyasından) bitkisinin rizomundan elde edilen sarı renkli polifenolik bir ajandır. Zerdeçalın ana bileşeni olan curcuminin antimikrobiyal, antidiyabetik, antiinflamatuvar, antikanser ve antioksidan özellikleri içeren çoklu farmakolojik aktiviteleri bildirilmiştir. Diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında curcuminin antibakteriyel, antifungal, antikanser ve antioksidan etkinliği arttırdığı bildirilmiştir (Teow et al., 2016).

Bu çalışmada curcuminin *S. aureus* üzerine antibakteriyel etkinliğinin araştırılması amaçlanmış ve invitro ortamda curcuminin antibakteriyel etkinliğin belirlenmesinde disk difüzyon testi, minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerinin belirlenmesinde mikrodilüsyon testi uygulandı. Daha sonra *S. aureus* ile kontamine edilen gıda maddesinde (tavuk eti) curcuminin etkili doz ve süre belirlendi. Son aşamada ise curcuminin gıdada organoleptik kalite üzerine etkisi araştırıldı.

S. aureus dünya çapında çok sayıda önemli toplum ve hastane kaynaklı hastalıklara neden olan fırsatçı gıda kaynaklı bir patojendir (Paterson et al., 2014). Günümüzde antibiyotik dirençliliği önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Antibiyotiklerin yaygın ve bilinçsizce kullanılması antibiyotiklere dirençli bakterilerin ve özellikle de metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ortaya çıkmasına neden olmuştur (Rodríguez-Lázaro et al., 2017). Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)'ların sayısının her geçen gün artması nozokomiyal (hastane kaynaklı) ve toplum ilişkili enfeksiyonların ortaya çıkışına neden olmaktadır (Al Talib et al., 2010).

Gıda kaynaklı patojenlere karşı geçmişten günümüze kadar çok farklı gıda muhafaza teknikleri (pastörizasyon, dondurma, kurutma, tuzlama, dumanlama ve ışınlama vb) kullanılmıştır. Bu muhafaza tekniklerinin avantajları olmakla birlikte, besinlerin hacminde ve dokusunda azalmalar, besin maddesi ve organik özelliklerde kayıplar gibi bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bu nedenle günümüzde yapılan araştırmalar ile insanlar için sağlıklı, gıdaların raf ömürlerini uzatan yeni antimikrobiyal materyallerin geliştirilmesi üzerine çalışmalar artmıştır. Doğal bir

antimikrobiyal ajan olan curcuminin antimikrobiyal etkinliği yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır (Munir et al., 2022).

Antibakteriyel etkinlik

Bu çalışmada curcuminin *S. aureus* ATCC 25923 karşı antibakteriyel etkinliği disk difüzyon testi ile zon çapları ölülerek belirlendi. Buna göre 200 mg/ml curcumin için zon çapı 13 mm, 100 mg/ml curcumin için zon çapı 11 mm, 50 mg/ml curcumin için zon çapı 9 mm ölüldü. Curcuminin etkili olduğu aktif doz 200 mg/ml olarak belirlendi.

Yapılan çalışmalarda curcuminin etkinliği kullanılan çözücü solvetlere ve *S. aureus* suşlarına göre değişiklik göstermektedir. Negi et al. (1999) tarafından *C. longa* (zerdeçal) rizomundan elde edilen curcuminin standart *S. aureus* ATCC 6571 suşu ve klinik izolatlara karşı güclü antibakteriyel etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar tarafından etanol ve hekzan ekstraktında hazırlanan curcuminin *S. aureus'a* karşı oluşturduğu inhibisyon zon çapı 9 mm ve 21 mm olarak bildirilmiştir.

Gupta et al. (2015) tarafından yapılan çalışmada 50 mg/ml curcuminin benzen ekstraktının en az etkili olduğu ve 9 mm zon oluşturduğu, buna karşın metanol ekstraktının 15 mm zon çapı oluşturduğu bildirilmiştir. Curcuminin dozu arttıa zon çapının arttığı, 200 mg/ml curcumin için 20 mm inhibisyon çapı oluşturduğu bildirilmiştir. Yine araştırmacılar tarafından çözücü ajan olarak kloroform kullanıldığında 50 mg/ml curcumin için 10 mm zon çapı, 200 mg/ml curcumin için 16 mm zon çapı, petrol eter kullanıldığında 50 mg/ml curcumin için 15 mm zon çapı, 200 mg/ml curcumin için 19 mm zon çapı ölülmüştür. Çalışma sonunda petrol eteri, kloroform, benzen ve metanolde ekstrakte edilen curcuminin klinik ve standart *S. aureus* suşlarına karşı etkinliği karşılaştırıldığında metanol ekstraktının daha güclü etkili olduğu bildirilmiştir.

Gul and Bakht (2015) yaptıkları çalışmada zerdeçalın (*C. longa*) sulu, n-heksan, kloroform ve metanolik ekstraktlarının *S. aureus* üzerine antibakteriyel etkinliğini araştırmışlardır. Metanolik ve sulu ekstraktlarının 7,5 mm–12,5 mm zon çapı oluşturarak *S. aureus* izolatlarına karşı aktif olduğunu bildirmişlerdir.

Kim et al. (2005) tarafından yapılan çalışmada *C. longa'nın* etil asetat, metanol ve su ekstraktlarının 13 MRSA suşu ve standart *S. aureus* (ATCC 25923)'a karşı antimikrobiyal aktivitesi araştırıldı. Çalışma sonunda *C. longa'nın* etil asetat

ekstraktının metanol ve su ekstraktından daha yüksek bir antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtildi. Disk difüzyon testi sonucunda *S. aureus* (ATCC 25923)'a karşı oluşan zon çaplarına bakıldığında etil asetat ekstraktının 14mm, metanol ekstraktının 12 mm, su ekstraktının 7 mm zon çapı oluşturduğu bildirildi. Çalışma sonunda *C. longa* ekstraktının test edilen 13 MRSA suşu ve standart MSSA'ya karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

Aşkar ve Deveboynu (2018) tarafından yapılan çalışmada *C. longa* ekstraktının (6,24 mg/disk) MRSA'ya karşı inhibisyon çapının 8 mm olduğu ve antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Chakraborty et al. (2014) *C. longa* bitkisinin farklı ekstraktlarının *S. aureus*'a karşı antibakteriyel aktivitesini araştırdıkları çalışmada *C. longa* (30 g/disk)'nın metanol ekstraktının 19 mm, etanol ekstraktının 15 mm, su ekstraktının 13 mm, ve aseton ekstraktının ise 12 mm zon çapı olduğunu ve böylelikle *S. aureus*'a karşı güçlü bir antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirilmişlerdir.

Zerdeçal bitkisinden elde edilen curcumin suda zayıf çözünürlüğü, düşük biyoyararlanımı ve farmakokinetik profiline rağmen güçlü bir antimikrobiyal özelliğe sahiptir (Adamczak et al., 2020). Curcuminin antibakteriyel etki mekanizması bakteri hücre duvarı ve zarına zarar vermesi, bakteriyel DNA replikasyonunu inhibe etmesi, gen ekspresyonunu değiştirmesi, bakteriyel quorum sensing sistemini inhibe etmesi ve mikroorganizmaların hareketliliğini azaltması ile açıklanmıştır (Tyagi et al., 2015; Trigo-Gutierrez et al., 2021). Curcumin bakteriyel quorum sensing (QS) sistemini (bakterilerin iletişim sistemi) inhibe ederek ve bakteriyel biyofilmleri uzaklaştırarak etkinliğini göstermektedir (Shukla et al., 2020).

Curcumin bakterilerin hem planktonik hem de biyofilm formlarına karşı sitotoksik reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi yoluyla fotodinamik bir etkiye sahiptir (Abdulrahman et al., 2020). Yapılan çalışmalar curcuminin çok geniş bir antimikrobiyel yelpazeye sahip olduğu gösterilmiştir. Curcuminin Gram-negatif patojenler (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* ve *Serratia marcescens*) ile ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarında etkili olduğu, ayrıca metisiline dirençli *S. aureus* *Pseudomonas aeruginosa*, enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC), *Candida albicans* dahil olmak üzere çeşitli patojenlere karşı antibiyotik ve antifungallerle sinerjik bir antimikrobiyal etki sergilediği bildirilmiştir (Adamczak et al., 2020). Bu çalışma sonunda diğer çalışmalarla uyumlu olarak (Negi et al., 1999;

Gupta et al., 2015) curcuminin *S. aureus* üzerine aktif düzeyde inhibisyon zonu oluşturması curcuminin antibakteriyel etkinliğini gostermektedir.

Minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerinin belirlenmesi

Bakterilerde antibiyotik direnci dünya çapında önemli bir sağlık problemidir. *S. aureus*'a karşı antibiyotik direnci ilk 1940'lı yıllarda penisiline karşı şekillenmiştir. Daha sonra metisilin kullanımı ile antibiyotik direncinde ikinci dalga şekillenmiştir. Metisiline dirençli *S. aureus* suşları ilk defa 1961 yılında rapor edilmiştir (Chambers and DeLeo, 2009). Antibiyotiklerin bilinçsiz ve yaygın kullanımı sonucu oluşan antibiyotik direncine karşı yeni doğal ajanlar arayışına gidilmiştir. Zerdeçal bitkisinin köksapından elde edilen curcuminin tek başına veya diğer antibakteriyel ajanlarla birlikte kullanılması güçlü bir antimikrobiyal etkinliği neden olduğu bildirilmiştir (Teow et al., 2016).

Çalışmamızda curcuminin *S. aureus* ATCC 25923'e karşı MIK değeri mikrodilüsyon testi ile 125 µg/ml olarak bulunmuştur. Çalışma bulgularımızla benzer şekilde Mun et al. (2013) curcuminin 10 farklı *S. aureus* suşunun (ATCC 25923-MSSA, ATCC 33591-MRSA, 4 MRSA klinik izolat, 4 MRSA kültür koleksiyonu) karşı minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerini 125 ile 250 µg/mL arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Yine çalışma bulgularımızla benzer şekilde Altunalmaz ve ark., (2016) curcuminin (ethanol) metisiline duyarlı *S. aureus* MSSA (ATCC 25923)'ye karşı antibakteriyel aktivitesini mikrodilüsyon sıvı duyarlılık testi kullanılarak 125 µg/mL olduğunu bildirmişlerdir.

Gunes ve ark., (2016) tarafından curcuminin metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) (ATCC 29213) ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (ATCC 43300)'ye karşı in vitro antibakteriyel aktivitesini makrodilüsyon testi ile belirlemişlerdir. Analiz sonunda curcuminin MSSA'a karşı MIK değeri 219 µg/ml, MRSA'ya karşı MIK değeri ise 217 µg/ml olarak bulunmuştur. Tajbakhsh et al. (2008) tarafından curcuminin MSSA ATCC 25923'a karşı antibakteriyel aktivitesi mikrodilüsyon sıvı duyarlılık testi kullanılarak 187,5 µg/ml olarak bulunmuştur. Wang et al. (2016) tarafından curcuminin (DMSO) MSSA'ya karşı antimikrobiyel aktivitesi mikrodilüsyon testi kullanılarak araştırılmış ve MIK değeri 256 µg/mL olarak bulunmuştur.

Sivasothy et al. (2013) curcuminin *S. aureus* ATCC 12600'a karşı MIK değerini 500 µg/ml Teow and Ali (2015) *S. aureus* ATCC 25923 (MSSA) ve ATCC 43300 (MRSA) suşlarına karşı MIK değerini 250 µg/mL olarak bildirmişlerdir.

Yine benzer şekilde Sasidharan et al. (2014) curcumin-1 (DMSO)'nin metisiline duyarlı *S. aureus* MSSA (MTCC 902)'ye karşı antibakteriyel aktivitesini mikrodilüsyon sıvı duyarlılık testi kullanılarak araştırmışlardır. Curcuminin *S. aureus*'a karşı 250 µg/mL antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

Mun et al. (2013) curcuminin (DMSO) antimikrobiyel etkisini mikrodilüsyon sıvı duyarlılık testi kullanılarak 10 farklı *S. aureus* suşu üzerinde araştırmışlardır. MSSA (ATCC 25923), MRSA (ATCC 33591), MRSA (4 klinik izolat), MRSA (4 izolat CCARM)'ye karşı MIK değerlerini 125–250 µg/mL arasında bulmuşlardır.

Tyagi et al. (2015) curcumin 1'in çok düşük konsantrasyonlarının 9,21 µg/mL MIK değerinin MSSA (ATCC 29213) üzerine 2 saatlik inkübasyondan sonra bakterilerin %50'sini, 18,42 µg/mL MIK değerinin ise 2 saat maruziyet sonrası bakterilerinin %100 öldürdüğü bildirmiştir. Aktivite zamanının doza bağımlı olarak değiştiğini belirtmişlerdir.

Sasidharan et al. (2014) tarafından curcuminin (DMSO) MSSA (MTCC 902)'ye karşı mikrodilüsyon sıvı duyarlılık yöntemi kullanılarak 250 µg/mL olarak antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir

Özetle curcuminin *S. aureus* üzerine MIK değeri 18,42 ile 500 µg/mL değişiklik göstermektedir. Bu değişiklik (i) tür farkı (MRSA ve MSSA); (ii) bakteri suşlarının kaynakları arası farklılıkları (ATCC standart suşları ve klinik izolatlar); (iii) uygulanan antibakteriyel analiz türleri (disk difüzyon, broth dilüsyon metotları) ve (iv) curcuminin türü ve kullanılan çözücülere bağlı olarak MIK değerinden farklılıklar gözlemlenebilmektedir. MIK değerinin belirlenmesinde kullanılan broth mikrodilüsyon testi ile elde edilen sonuçlar literatür verileriyle karşılaştırma fırsatı veren yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Günümüzde hala curcuminin çok sayıda mikrobiyal suş ve türe karşı etkilerinin standart bir yöntemle kapsamlı bir şekilde araştırılmasına ihtiyaç vardır (Teow et al., 2016).

Gıda modeli çalışmaları

Bu çalışmada tavuk etinin *S. aureus* ile deneysel olarak $2,0 \times 10^{-8}$ kob/ml düzeyinde kontamine edilmesi ve %1, 2 ve 3'lük curcumin uygulanması sonrası, muhafazanın 0, 2, 4 ve 6. günlerde *S. aureus* sayısı tespit edilmiştir. Altıncı günün sonunda *S. aureus* sayısı kontrol grubunda $2,3 \times 10^{-6}$ iken %1, 2 ve 3 curcumin uygulanan gruplarda $7,5 \times 10^{-5}$ kob/ml, $4,0 \times 10^{-5}$ kob/ml ve $6,6 \times 10^{-4}$ kob/ml olarak tespit edilmiştir. Bakteri sayısındaki logaritmik indirgenme düzeylerine bakıldığında altıncı günün sonunda *S. aureus* sayısının %1, 2 ve 3 curcumin uygulanan gruplarda 2,43, 2,70 ve 3,49 log düzeyinde düşüş gösterdiği ortaya konmuştur.

Altunatmaz ve ark., (2016) tarafından yapılan çalışmada kıyma örnekleri 10^{-4} kob/g düzeyinde gıda patojenleri ile kontamine edilmiş ve daha sonra %0,5, 1 ve 2 düzeyinde curcumin ile muamele edilmiştir. Muhafazanın 0-7. günlerinde bakteri sayısı tespit edilmiştir. Yedinci günün sonunda, %2'lik curcumin uygulanmasının *L. monocytogenes* ve *S. aureus* sayısını yaklaşık 3 log kob/g, *E. coli* O157:H7 ve *S. Typhimurium* sayısını yaklaşık 2 log düşürdüğü, %1 curcuminin *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *E. coli* O157:H7 ve *S. Typhimurium* sayısını yaklaşık 2 log düşürdüğü, %0,5 curcuminin *L. monocytogenes* ve *S. aureus* sayısını 2 log, *E. coli* O157:H7 ve *S. Typhimurium* sayısını ise yaklaşık 1 log düşürdüğü bildirilmiştir. Antibakteriyel etkinliğin dozla doğru orantılı olarak arttığı, duyuşal onayın ise azaldığı bildirilmiştir. % 0,5 ve 1 curcumin dozlarının duyuşal olarak kabul edilebilir olduğu tespit edilmiştir.

Lourenço et al. (2013) tarafından yapılan çalışmada zerdeçalın (*C.longa*) tavuk etindeki *S. aureus* ve *E.coli* sayılarını düşürmedeki etkinliği araştırılmıştır. Bu amaçla kırk adet göğüs eti örneği iki gruba (A ve B) ayrılmış, A grubu 10^3 - 10^4 kob/g *E. coli* (ATCC 25922) ve B grubu 10^4 - 10^5 kob/g *S. aureus* (ATCC 9801) ile kontamine edilmiştir. Ardından örnekler üç gruba ayrılmıştır. İlk grup hemen analiz edilmiş, ikinci grup (kontrol grubu) 4 °C'de 48 saat bekletilmiş ve üçüncü gruba ise %1 zerdeçal ilave edilmiştir. Kontrol numuneleri ve zerdeçal ilave edilen numunelerde 48 saatlik depolama sonrasında belirlenen ortalama bakteri sayısı *S. aureus* için $1,83 \times 10^{-4}$ kob/g ve $1,80 \times 10^{-4}$ kob/g ve *E. coli* için $9,36 \times 10^{-3}$ kob/g ve $7,25 \times 10^{-3}$ kob/g tespit edilmiştir. Çalışma sonunda tavuk göğüs etine %1 zerdeçal eklenmesinin bakteri sayısında önemli bir azalmaya neden olmadığı bildirilmiştir.

Hosny et al. (2011) tarafından yapılan çalışmada, %0,3 curcumin ile hazırlanan Karişkum peynirinin 14 günlük muhafaza sonunda *S. Typhimurium* sayısının yaklaşık 1 log, *P. aurogenosa* ve *E. coli* O157: H7 sayısının 2 log azaldığı, *S. aureus*, *B.cereus* ve *L. monocytogenes* ise depolama sonunda yok olduğu bildirilmiştir.

Duyusal analizler

Curcuma L. bitkisinden (zerdeçal) elde edilen curcuminin kendine özgü hafif keskin bir kokusu, acımsı bir tadı bulunmaktadır. Genellikle E 100 kodu ile gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Priyadarsini, 2009).

Bu çalışmada %1, 2 ve 3 curcumin uygulanmış tavuk etlerindeki duyusal değişiklikler farklı yaş ve cinsiyete sahip on panelist tarafından renk, tat, koku, yapı ve görünüm bakımından dokuzlu hedonik test kriterlerine göre değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda %1'lik curcuminin tavukta yavan bir tat, aroma ve kokuya neden olurken, %3'lük curcumin baskın sarı renk, tat ve kokuya neden olduğu görüldü. Antibakteriyel etkinlik açısından %3'lük curcumin bakteri sayısında önemli düşüşe neden olurken organoleptik açıdan kabul edilebilirliği azalttığı görüldü. Bu nedenle %1 ve %2 curcuminin organoleptik açıdan kabul edilebilir olduğu belirlendi.

Altunalmaz ve ark. (2016) 100g kıyma etine %0,5, 1 ve 2 oranından curcumin uygulayarak pişirmişler ve panelistler tarafından dokuz puan üzerinden değerlendirmişlerdir. Buna göre panelistler tüketimi olumsuz etkileyecek farklılık tespit etmediklerini (acılık, kötü/keskin koku, ekşi, sıcak, kuvvetli keskin aroma gibi), ancak etin pişirildiğinde %2 curcumin katkılı etin tercih edilmeyen bir renk oluşturduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar curcuminin dozu arttıkça antimikrobiyal özelliğinin arttığı ancak duyusal özelliğinin azaldığını belirtmişlerdir. Özellikle renk açısından bir düşüş gözlemlendiğini ifade etmişlerdir. Panelistler %2 curcuminin kıymada beğenilmediğini, kıymanın doğal kırmızı rengini bozduğunu belirtmişlerdir.

Milon et al. (2016) zerdeçal tozunu %0,1, 0,2, 0,3 oranında deneysel olarak dana kıymaya ilave ettikten sonra köftelerin duyusal özelliklerini inceledikleri çalışmada %0,2 zerdeçal tozunun besin kalitesi, fizikokimyasal, biyokimyasal özellikler yönünden daha kabul edilebilir olduğunu, %0,3 zerdeçal tozunun ise mikrobiyal açıdan daha tatmin edici olduğunu bildirmişlerdir.

Tangkham (2020) tarafından yapılan çalışmada dana kıyma örneklerine %0, 1 ve 2 zerdeçal tozu ilave ettikten sonra 70 °C'de ısıl işlem uygulandıktan sonra duyu özellikleri incelenmiştir. Çalışma sonunda %1 zerdeçal tozunun panelistler tarafından değerlendirilmesi sonucu renk (7,89 puan) ve lezzet (7,34 puan) açısından yüksek skor aldığı buna karşın tekstür, genel beğeni açısından diğer üç uygulama arasında bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.

Purwanti et al. (2018) kanatlı etinde %2,5 zerdeçal tozu uygulamasının fiziksel ve duyu kaliteyi artırmak için gıda katkı maddesi olarak katılmasının kabul edilebilir olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi curcuminin baskın sarı bir renge sahip olmasından dolayı gıdada daha çok düşük dozlarda kullanımı tercih edilmekte, doz arttıkça renk ve koku açısından kabul edilebilirliği azalmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada curcuminin *S. aureus* üzerine antibakteriyel etkisi invitro ve invivo (gıdada) ortamda araştırıldı. Tavuk örnekleri deneysel olarak *S. aureus* ile $2,0 \times 10^{-8}$ kob/ml düzeyinde kontamine edildi. Daha sonra % 1, 2 ve 3'lük curcumin solusyonunda 15 dakika bekletildi. Uygulama sonrası tavuk örnekleri +4 °C'de muhafaza edildi. Muhafazanın 0, 2, 4 ve 6. günlerinde tavuk örneklerindeki *S.aueus* sayısı sayısı EN ISO 6888-1-2:1999 tarafından bildirilen metoda göre belirlendi. Çalışma sonunda tavuk örneklerinde *S. aureus* sayısı %1, 2 ve 3 curcumin uygulanması sonucu 6. günün sonunda 2,43, 2,70 ve 3,49 log düzeyinde düşüş gösterdi. Daha sonra invitro ortamda curcuminin *S.aueus* üzerine minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerinin belirlenmesinde mikrodilüsyon metodu kullanıldı. Curcuminin MIK değeri *S. aureus* için 125 µg/ml bulundu. Çalışmanın son aşamasında ise crucuminin tavuk etlerinde organoleptik kalite üzerine etkisi araştırıldı. Değerlendirme sonucunda %1'lik curcuminin tavukta yavan bir tat, aroma ve kokuya neden olurken, %3'lük curcumin baskın sarı renk, tat ve kokuya neden olduğu görüldü. Antibakteriyel etkinlik açısından %3'lük curcumin bakteri sayısında önemli düşüşe neden olurken organoleptik açıdan kabul edilebilirliği azalttığı görüldü. Bu nedenle %1 ve %2 curcuminin organoleptik açıdan kabul edilebilir olduğu belirlendi.

Günümüzde tüketiciler doğal katkı maddesi içermeyen gıdaları tüketmek istemektedir. Enfeksiyonların tedavisinde kullanılan çeşitli antibiyotiklere karşı direnç gelişimi bilim insanlarını doğal antimikrobiyallerin arayışına yönlendirmiştir. Halk sağlığı açısından önemli bir patojen olan ve gıda kaynaklı zehirlenmelere neden olan *S. aureus*'un gıdalarda kontrol altına alınmasında kimyasal ajanlara alternatif olarak doğal bir gıda muhafaza yönteminin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma *C. longa* olarak adlandırılan zerdeçal bitkisinden elde edilen doğal bir ajan olan curcuminin antibakteriyel özelliğinin ortaya konması ile gıda muhafazasında kullanılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdelsamia, E. M., Khaleel, S. A., Balah, A., Abdel Baky, N. A. (2019). Curcumin augments the cardioprotective effect of metformin in an experimental model of type I diabetes mellitus; Impact of Nrf2/HO-1 and JAK/STAT pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 109. 2136-2144.
- Abdollahi, E., Momtazi, A. A., Johnston, T., Sahebkar, A. (2017). Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune- mediated diseases: A nature- made jack-of- all- trades? *Journal of Cellular Physiology*. 233(2). 830-848.
- Abdou, E., Galhoum, G. F., Mohamed, E. N. (2018). Curcumin loaded nanoemulsions/pectin coatings for refrigerated chicken fillets. *Food Hydrocolloids*. 83. 445-453.
- Abdulrahman, H., Misba, L., Ahmad, S., Khan, A. U. (2020). Curcumin induced photodynamic therapy mediated suppression of quorum sensing pathway of *Pseudomonas aeruginosa*: An approach to inhibit biofilm in vitro. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 30(101645). 1-7.
- Adamczak, A., Ożarowski, M., Karpinski T. M. (2020). Curcumin, a natural antimicrobial agent with strain-specific activity. *Pharmaceuticas*. 13(7). 153.
- Adams, M. and Moss, M. (2000). "Bacterial agents of foodborne illness -*Staphylococcus aureus*". Adams, M. and Moss, M. (eds.). in: *Food Microbiology* (s.253-255). 2nd Edition. The Royal Society of Chemistry: London.
- Aggarwal, B. B., Kumar, A., Alok, C., Bharti, A. C. (2003). Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*. 23. 363-398.
- Aggarwal, B. B., Sundaram, C., Malani, N., Ichikawa, H. (2007). Curcumin: The Indian Solid Gold. *Advances In Experimental Medicine And Biology*. 595. 1-75
- Alagawany, M., Farag, M. R., Abdelnour, S. A., Dawood, M. A. O., Elnesr, S. S., Dhama, K. (2021). Curcumin and its different forms: A review on fish nutrition. *Aquaculture*. 532(736030). 1-9.
- Al-Karawi, D., Al Mamoori, D. A., Tayyar, Y. (2016). The role of curcumin administration in patients with major depressive disorder: mini metaanalysis of clinical trials. *Phytotherapy Research*. 30(2). 175-183.
- Al-Talib, H. I., Yean, C. Y., Al-Jashamy, K, Hasan, H. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial infection trends in Hospital Universiti Sains Malaysia during 2002-2007. *Annals of Saudi Medicine*. 30(5). 358-63.
- Altunatmaz, S. S., Aksu, F. Y., Issa, G., Kahraman, B. B., Altiner, D. D., Buyukunal, S. K. (2016). Antimicrobialeffects of curcuminagainst *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *S. Typhimurium* and *E. coli O157:H7* pathogens in mincedmeat. *Veterinari Medicina*. 61(5). 256-262.
- Alves, T. M., Silva, A.F., Brandão, M., Grandi, T. S., Smânia, E., Smânia Júnior, A., Zani C.L. (2000). Biological screening of Brazilian medicinal plants. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 95(3). 367-373.
- Amalraj, A. (2017). Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives -a review. *Journal of Traditional Complementary Medicine*. 7(2). 205-233.
- Ammon, H. P., Wahl, M. A. (1991). Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Medica*. 57(1). 1-7.
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*. 4(6). 807-818.

- Andrade, M. M., Luiz, W. B., da Silva Oliveira Souza, R., Amorim, J. H. (2020). The History of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Brazil. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2020.1-18.
- Andromeda, E. S., Ekawardhani, S., Berbudi, A. (2020). The role of curcumin as an antimalarial agent. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 11(7). 18-25.
- Anonim. (2013). *Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği*. Resmi Gazete. 30 Haziran 2013. Sayı 28693.
- Araujo, C. C. and Leon, L. L. (2001). Biological activities of *Curcuma longa* L. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 96(5). 723-728.
- Argudín, M. Á., Mendoza, M. C., Rodicio, M. R. (2010). Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *Toxins*. 2(7). 1751-73.
- Aşkar, Ş., Deveboynu, Ş. N. (2018). *Curcuma longa* ticari ekstresinin in-vitro antibakteriyel aktivitesinin araştırılması. *Eurasian Journal of Health Sciences*. 1(1). 1-6.
- Atanassova, V., Meindl, A., Ring, C. (2001). Prevalence of *Staphylococcus aureus* and Staphylococcal Enterotoxins in Raw Pork and Uncooked Smoked Ham—a Comparison of Classical Culturing Detection and RFLP-PCR. *International Journal of Food Microbiology*. 68. 105-113.
- Auddy, B., Ferreira, M., Blasina, F., Lafon, L., Arredondo, F., Dajas, F., Tripathi, P. C., Seal, T., Murkerjee, B. (2003). Screening of antioxidant activity of three Indian medicinal plants, traditionally used for the management of neurodegenerative diseases. *Journal of Ethnopharmacology*. 84(2-3). 131-138.
- Awasthi, M., Singh, S., Pandey, V. P., Dwivedi, U. N. (2017) Curcumin: Structure activity relationship towards its role as a versatile multi-targeted therapeutics. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 14(4). 311-332.
- Babaei, F., Nassiri- Asl, M., Hosseinzadeh, H. (2020). Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID- 19. *Food Science & Nutrition*. 8(10). 5215-5227.
- Barber, M. (1961). Methicillin-resistant staphylococci. *Journal of Clinical Pathology*. 14. 385-393.
- Barrett, F. F., McGehee, R. F., Finland, M. (1968). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital. Bacteriologic and epidemiologic observations. *The New England Journal of Medicine*. 279. 441-448.
- Bartok, B. and Firestein, G. S. (2010). Fibroblast- like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunological Reviews*. 233(1). 233-255.
- Basset, P., Feil, E. J., Zanetti, G., Blanc, D. S. (2011). “The evolution and dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*”. Tibayrenc, M. (ed.). in: *Genetics and Evolution of Infectious Disease* (s. 669-688). London: Elsevier.
- Bauer, A. W., Kirby, W. M., Sherris, J. C., Turke, M. (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal Clinical Pathology*. 45. 493-496.
- Becker, K., Schaumburg, F., Fegeler, C., Friedrich, A. W., Köck, R. (2017). *Staphylococcus aureus* from the German general population is highly diverse. *International Journal of Medical Microbiology*. 307. 21-27.
- Bergdoll, M. S. and Wong, A. C. L. (2006). Staphylococcal intoxications. *Foodborne Infections and Intoxications*. 523-562.

- Bergdoll, M. S., Crass, B. A., Reiser, R. F., Robbins, R. N., Davis, J. P. (1981). A New Staphylococcal enterotoxin, enterotoxin F, associated with toxic-shock-syndrome *Staphylococcus aureus* isolates. *Lancet*. 1. 1017-1021.
- Bernabé-Pineda, M., Ramírez-Silva, M. T., Romero-Romo, M., González-Vergara, E., Rojas-Hernández, A. (2004). Determination of acidity constants of curcumin in aqueous solution and apparent rate constant of its decomposition. *Spectrochim Acta A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 60(5). 1091-1097.
- Bitrus, A. A., Peter, O. M. Abbas, M. A., Goni, M. D. (2018). *Staphylococcus aureus*: A review of antimicrobial resistance mechanisms. *Veterinary Sciences: Research and Reviews*. 4(2). 43-54.
- Boucher, H. W. and Corey, G. R. (2008). Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*. 46. 344-349.
- Boumar-Kechih, S., Taha Hamdi, M., Aggad, H., Meguenni, N., Cantekin, Z. (2018). Carriage methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in poultry and cattle in northern Algeria. *Veterinary Medicine International*. 20(4636121). 1-6.
- Brouk, B. (1975). *Plants consumed by man*. New York & London: Academic Press.
- Cano-Higuita, D. M., Malacrida, C. R., Telis, V. R. N. (2015). Stability of curcumin microencapsulated by spray and freeze drying in binary and ternary matrices of Maltodextrin gum Arabic and modified starch. *Journal of Food Processing and Preservation*. 39(6). 2049-2060.
- Carolina Alves, R., Perosa Fernandes, R., Fonseca-Santos, B., Damiani Victorelli, F., Chorilli, M.A. (2018). Critical review of the properties and analytical methods for the determination of curcumin in biological and pharmaceutical matrices. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 49(2). 138-149.
- Casman, E. P. (1965). Staphylococcal Enterotoxin. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 128. 124-131.
- Ceremuga, T. E., Helmrick, K., Kufahl, Z., Kelley, J., Keller, B., Philippe, F., Golder, J., Padron, G. (2017). Investigation of the anxiolytic and antidepressant effects of curcumin, a compound from turmeric (*curcuma longa*), in the adult male sprague-dawley rat. *Holistic Nursing Practice*. 31(3). 193-203.
- Ceylan, Z., Meral, R., Kose, S., Sengor, G., Akinay, Y., Durmus, M., Ucar, Y. (2020). Characterized nano-size curcumin and rosemary oil for the limitation microbial spoilage of rainbow trout fillets. *Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie*. 134. 109965.
- Chakraborty, B., Nath, A., Saikia, H., Sengupta, M. (2014). Bactericidal activity of selected medicinal plants against multidrug resistant bacterial strains from clinical isolates. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 7(1). 435-441.
- Chambers, H. F., DeLeo, F. R. (2009). Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nature Reviews Microbiology*. 7(9). 629-641.
- Chang, V. S., Dhaliwal, D. K., Raju, L., Kowalski, R. P. (2015) Antibiotic resistance in the treatment of *Staphylococcus aureus* keratitis: a 20-year review. *Cornea*. 34(6). 698-703.
- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Banerjee, R. K. (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science*. 87(1). 44-53.
- Cheung, G.Y.C., Bae, J. S., Otto, M. (2021). Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. *Virulence*. 12(1):547-569.

- CLSI. (2018). *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. 11th Edition. CLSI standard M07. USA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Dai, J., Wu, S., Huang, J., Wu, Q., Zhang, F., Zhang, J., Wang, J., Ding, Y., Zhang, S., Yang, X., Lei, T., Xue, L., Wu, H. (2019). Prevalence and characterization of *staphylococcus aureus* isolated from pasteurized milk in China. *Frontiers in Microbiology*. 10(641).1-10.
- Dantes, R., Mu, Y., Belflower, R., Aragon, D., Dumyati, G., Harrison, L. H., Lessa, F. C., Lynfield, R., Nadle, J., Petit, S., Ray, S. M., Schaffner, W., Townes, J., Fridkin, S. (2013). Emerging infections program–active bacterial core surveillance mrsa surveillance investigators. national burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA Internal Medicine*. 173(21). 1970-1978.
- Davis, S. C. and Perez, R. (2009). Cosmeceuticals and natural products: wound healing. *Clinics in Dermatology*. 27(5). 502-506.
- Dehghani, S., Dalirfardouei, R., Jafari Najaf Abadi, M. H., Ebrahimi Nik, M., Jaafari, M. R., Mahdipour, E. (2019). Topical application of curcumin regulates the angiogenesis in diabetic-impaired cutaneous wound. *Cell Biochemistry and Function*. 38(5). 558-566.
- DeLeo, F. R., Diep, B. A., Otto, M. (2009). Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infectious Disease Clinics of North America*. 23(1). 17-34.
- Den Hartogh, D. J., Gabriel A., Tsiani, E. (2019). Antidiabetic properties of curcumin II: Evidence from in vivo studies. *Nutrients*. 12(1). 58.
- Dutta, N., Banga, H.S., Deshmukh, S., Leishangthem, G. D., Singh, N. D. (2020). Isolation, identification and detection of *Staphylococcus aureus* in raw chicken and frozen chicken meat products in ludhiana, india by standard isolation techniques and PCR assay. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 9(7). 2095-2101.
- EFSA (European Food Safety Authority). (2010). EFSA panel on food additives and nutrient sources added to food (ANS). Scientific opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal*. 8(9). 1679.
- EFSA (European Food Safety Authority). (2014). *Refined exposure assessment for curcumin (E 100)*. *EFSA Journal*. 12(10). 3876.
- Eigner, D. and Sholz, D. (1999). *Ferula asa-foetida* and *curcuma longa* in traditional medical treatment and diet in Nepal. *Journal of Ethnopharmacology*. 67(1). 1-6.
- Essawi, T. and Srour, M. (2000). Screening of some Palestinian medicinal plants for antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 70. 343-349.
- Evenson M. L., Hinds M. W., Bernstein R. S., Bergdoll M. S. (1988). Estimation of human dose of *Staphylococcal enterotoxin a* from a large outbreak of *Staphylococcal* food poisoning involving chocolate milk. *International Journal of Food Microbiology*. 7. 311-316.
- Forouzanfar, F., Forouzanfar, A., Sathyapalan, T., Orafi, H. M., Sahebkar, A. (2020). Curcumin for the management of periodontal diseases: A review. *Current Pharmaceutical Design*. 26(34). 4277-4284.
- Foster, T. J. (2005). Immune evasion by staphylococci. *Nature Reviews Microbiology*. 3(12). 948-958.
- Francis, J. S., Doherty, M. C., Lopatin, U., Johnston, C. P., Sinha, G., Tracy Ross, T., Cai, M., Hansel, N. N., Perl, T., Ticehurst, J. R., Carroll K., Thomas, D. L., Numberger, E.,

- Bartlett, J. G. (2005). Severe communityonset pneumonia in healthy adults caused by methicillinresistant *Staphylococcus aureus* carrying the PantonValentine leukocidin genes. *Clinical Infectious Diseases*. 40(1). 100-107.
- Fratiglioni, L., De Ronchi, D., Agüero-Torres, H. (1999). Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs & Aging*. 15(5). 365-375.
- Galli, G. M., Da Silva, A. S., Biazus, A. H., Reis, J. H., Boiago, M. M., Topazio, J. P., Migliorini, M. J., Guarda, N. S., Moresco, R. N., Ourique, A. F., Santos, C. G., Lopes, L. S., Baldissera, M. D., Stefani, L. M. (2018). Feed addition of curcumin to laying hens showed anticoccidial effect, and improved egg quality and animal health. *Research in Veterinary Science*. 118. 101-106.
- Gangwar, R. K., Tomar, G. B., Dhumale, V. A., Zinjarde, S., Sharma, R. B., Datar, S. (2013). Curcumin conjugated silica nanoparticles for improving bioavailability and its anticancer applications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 61(40). 9632-9637.
- Gebremedhin, E. Z., Ararso, A. B., Borana, B. M., Kelbesa, K. A., Tadese, N. D., Marami, L. M., Sarba, E. J. (2022). Isolation and Identification of *Staphylococcus aureus* from milk and milk products, associated factors for contamination, and their antibiogram in Holeta. central Ethiopia. *Veterinary Medicine International*. 6(6544705).1-13.
- Gherardi, G., Bonaventura, G. D., Savini, V. (2018). “Staphylococcal Taxonomy”. Savini, V., (ed.). in: *Pet-To-Man Travelling Staphylococci* (s. 1-10). Academic Press Cambridge, MA: USA.
- Gillaspay, A. F. and Iandolo, J. J. (2014). *Encyclopedia of Food Microbiology*. 3. 1-5.
- Goulart, R. A., Barbalho, S. M., Lima, V. M., Souza, G. A., Matias, J. N., Araújo, A. C., Rubira, C. J., Buchaim, R. L., Buchaim, D. V., Carvalho, A. C. A., Guiguer, É. L. (2020). Effects of the use of curcumin on ulcerative colitis and crohn’s disease: A systematic review. *Journal of Medicinal Food*. 24(7).675-685.
- Greenfield, R. A., Brown, B. R., Hutchins, J. B., Iandolo, J. J., Jackson, R., Slater, L. N., Bronze, M. S. (2002). Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism. *The American Journal of the Medical Sciences*. 323. 326-340.
- Gul, P. and Bakht, J. (2015). Antimicrobial activity of turmeric extract and its potential use in food industry. *Journal of Food Science and Technology*. 52(4). 2272-2279.
- Gunes, H., Gulen, D., Mutlu, R., Gumus, A., Tas, T., Topkaya, A. E. (2016). Antibacterial effects of curcumin: An in vitro minimum inhibitory concentration study. *Toxicology and Industrial Health*. 32(2). 246-250.
- Guo, Y., Song, G., Sun, M., Wang, J., Wang, Y. (2020). Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 10(107). 1-11.
- Gupta, A., Mahajan, S., Sharma, R. (2015). Evaluation of antimicrobial activity of *Curcuma longa* rhizome extract against *Staphylococcus aureus*. *Biotechnology Reports*. 6. 51-55.
- Gupta, S. C., Patchva, S., Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 15(1). 195-218.
- Gupta, S. C., Patchva, S., Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 15(1). 195-218.
- He, F., Deng, Y., Li, W. (2020). Coronavirus disease 2019: What we know? *Journal of Medical Virology*. 92(7). 719-725.

- Hennekinne, J. A., De Buyser, M. L., Dragacci, S. (2012). *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: characterization and outbreak investigation. *FEMS Microbiology Reviews*. 36(4). 815-836.
- Hennekinne, J. A., De Buyser, M. L., Dragacci, S. (2012). *Staphylococcus aureus* and Its Food Poisoning Toxins: Characterization and Outbreak Investigation. *FEMS Microbiology Reviews*. 36. 815-836.
- Hewlings, S. J. and Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A review of its' effects on human health. *Foods*. 6(20). 92.
- Hosny, I. M., Kholy, W. I., Murad, H. A., Dairouty, R. K. (2011). Antimicrobial activity of curcumin upon pathogenic microorganisms during manufacture and storage of novel style cheese 'Karishcum'. *Journal of American Science*. 7. 611-618.
- Hoque, S., Benjakul, S., Prodpran, T. (2011). Effects of partial hydrolysis and plasticizer content on the properties of film from cuttlefish (*Sepia pharaonis*) skin gelatin. *Food Hydrocolloids*. 25(1). 82-90.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 395(10223). 497-506.
- ISO 6888. (1999). *Microbiology of Food and Animal Feeding Stuffs-Horizontal Method for the Enumeration of Coagulase Positive Staphylococci (Staphylococcus aureus and Other Species)*. Part 1. Technique Using Baird-Parker Agar Medium International Organisation of Standardisation. ISO-International Organisation of Standardisation ISO 6888-1: Geneva.
- Izui, S., Sekine, S., Maeda, K., Kuboniwa, M., Takada, A., Amano, A., Nagata, H. (2016). Antibacterial activity of curcumin against periodontopathic bacteria. *Journal of Periodontology*. 87(1). 83-90.
- Javadi, M., Haghghian, H. K., Goodarzy, S., Abbasi, M., Nassiri- Asl, M. (2019). Effect of curcumin nanomicelle on the clinical symptoms of patients with rheumatoid. Arthritis: A randomized, double- blind, controlled trial. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 22(10). 1857-1862.
- Jay, J. M. (2000). *Staphylococcal Gastroenteritis. Modern Food Microbiology, 6th Edition*. Aspen Publishers. Inc.: Gaithersburg.
- Jevons, M. P. (1961). Celbenin-resistant staphylococci. *British Medical Journal*. 1. 124-125.
- Joshi, P., Jain, S., Sharma, V. (2009). Turmeric (*Curcuma longa*) a natural source of edible yellow colour. *International of Journal of Food Science & Technology*. 44(12). 2402-2406.
- Jovanovic, S. V., Steenken, S., Boone, C. W., Simic, M. G. (1999). H-atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin. *Journal of the American Chemical Society*. 121(41). 9677-9681.
- Kadariya, J., Smith, T. C., Thapaliya, D. (2014). *Staphylococcus aureus* and staphylococcal food-borne disease: an ongoing challenge in public health. *BioMed Research International*. 1-9.
- Kanmani, P., Rhim, J. W. (2014). Physical, mechanical and antimicrobial properties of gelatin based active nanocomposite films containing AgNPs and nanoclay. *Food Hydrocolloids*. 35. 644-652.
- Kannel, W. B. and Belanger, A. J. (1991). Epidemiology of heart failure. *American Heart Journal*. 121(3). 951-957.

- Kant, V., Gopal, A., Pathak, N. N., Kumar, P., Tandan, S. K., Dinesh Kumar, D. (2014). Antioxidant and anti-inflammatory potential of curcumin accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Immunopharmacology*. 20(2). 322-330.
- Keyvani-Ghamsari, S., Khorsandi, K., Gul, A. (2020). Curcumin effect on cancer cells' multidrug resistance: An update. *Phytotherapy Research*. 34(10). 2534-2556.
- Kim, K. J., Yu, H. H., Cha, J. D., Seo, S.J., Choi, N. Y., You, Y.O. (2005). Antibacterial activity of *Curcuma longa* L. against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytotherapy Research*.19(7). 599-604.
- Kloesch, B., Becker, T., Dietersdorfer, E., Kiener, H., Steiner, G. (2013). Anti-inflammatory and apoptotic effects of the polyphenol curcumin on human fibroblast-like synoviocytes. *International Immunopharmacology*. 15(2). 400-405.
- Kluytmans, J. A. J. W., Wertheim, H. F. L. (2005). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and prevention of nosocomial infections. *Infection*. 33. 3-8.
- Kole, P. L., Jadhav, H. R., Thakurdesai, P., Nagappa, A. N. (2005). Cosmetics potential of herbal extracts. *Natural Product Radianance*. 4(4). 315-321.
- Koneman, E. W., Allen, S. D., Janda, W. M., Schreckenberger, P. C., Winn, W. C. (2006). "Medical Bacteriology: Taxonomy, Morphology, Physiology, and Virulence". in: *Koneman's Colar Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed.* (s.167-210). Lippincott: Philadelphia.
- Kritis, P., Karampela, I., Kokoris, S., Dalamaga, M. (2020). The combination of bromelain and curcumin as an immune-boosting nutraceutical in the prevention of severe COVID-19. *Metabolism Open*. 8(100066).1-3.
- Kwiecien, S., Magierowski, M., Majka, J., Ptak-Belowska, A., Wojcik, D., Sliwowski, Z., Magierowska, K., Brzozowski, T. (2019). Curcumin: A potent protectant against esophageal and gastric disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(6).1-14.
- Lakshmi, G. (2014). Food coloring: the natural way. *Research Journal of Chemical Sciences*. 4(2). 87-96.
- Larussa, T., Gervasi, S., Liparoti, R., Suraci, E., Marasco, R., Imeneo, M., Francesco Lizza, F. (2018). Downregulation of interleukin-(IL-) 17 through enhanced indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) induction by curcumin: A potential mechanism of tolerance towards *Helicobacter pylori*. *Journal of Immunology Research*. 7(3739593). 1-8.
- Le, K. Y., Otto, M. (2015). Quorum-sensing regulation in staphylococci-an overview. *Frontiers in Microbiology*. 6(1174).1-8.
- Lerminiaux, N. A., Cameron, A. D. S. (2019). Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. *Canadian Journal of Microbiology*. 65(1). 34-44.
- Lestari, M. L. A. D. and Indrayanto, G. (2014). Curcumin. Profiles of Drug Substances, *Excipients and Related Methodology*. 39. 113-204.
- Li, T., Qu, S., Han, J. (2019). Preparation of chitosan/curcumin/ γ -polyglutamic acid edible composite film and its preservative effect on bacon and sausage. *Food Science*. 40(17). 270-276.
- Li, T., Zhao, Y., Matthews, K., Gao, J., Hao, J., Wang, Sh., Han, J., Jia, Y. (2020). Antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* of curcumin-loaded chitosan spray coupled with photodynamic treatment. *Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie*. 134. 110073.

- Li, W., Yang, W., Liu, Y., Chen, S., Chin, S., Qi, X., Zhao, Y., Liu, H., Wang, J., Mei, X., Huang, P., Xu, D. (2017). MicroRNA-378 enhances inhibitory effect of curcumin on glioblastoma. *Oncotarget*. 8(43). 73938-73946.
- Li, Z. (2018). A review of *Staphylococcus aureus* and the emergence of drug-resistant problem. *Advances in Microbiology*. 8. 65-76.
- Licitra, G. (2013). Etymologia: *Staphylococcus*. *Emerging Infectious Diseases*. 19(9). 1553.
- Lim, G. P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S. A., Cole, G. M. (2001). The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgene mouse. *Journal of Neuroscience*. 21(21). 8370-8377.
- Lin, Y. G., Kunnumakkara, A. B., Nair, A., Merritt, W. M., Han, L. Y., Armaiz-Pena, G. N., Kamat, A. A., Spannuth, W. A., Gershenson, D. M., Lutgendorf, S. K., Aggarwal B. B., Sood A. K. (2007). Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor- κ B pathway. *Clinical Cancer Research*. 13(11). 3423-3430.
- Liu, G. and Qin, M. (2022). Analysis of the distribution and antibiotic resistance of pathogens causing infections in hospitals from 2017 to 2019. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 16(3512582). 1-17.
- Liu, G. Y. (2009). Molecular pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infection. *Pediatric Research*. 65(5-2). 71-77.
- Lopresti, A. L., Drummond, P. D. (2017). Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders*. 207. 188-196.
- Lourenco, T. C., Mendoca, E. P., Nalevaiko, P. C., Melo, R. T., Silva, P. L., Rossi, D. A. (2013). Antimicrobial effect of turmeric (*Curcuma longa*) on chicken breast meat contamination. *Brazilian Journal of Poultry Science*. 15. 79-82.
- Lucas, J., Ralaivao, M., Estevinho, B. N., Rocha, F. (2020). A new approach for the microencapsulation of curcumin by a spray drying method, in order to value food products. *Powder Technology*. 362. 428-435.
- Maiti, P., Dunbar, G. L. (2018). Use of Curcumin, a Natural Polyphenol for Targeting Molecular Pathways in Treating Age-Related Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(6). 1637.
- Malinowski, B., Wicin'ski, M., Sokołowska, M.M., Hill, N. A., Szambelan, M. (2020). The rundown of dietary supplements their effects on inflammatory bowel disease—A review. *Nutrients*. 12(5). 1423.
- Manoharan, Y., Haridas, V., Vasanthakumar, K. C., Muthu, S., Thavoorullah, F. F., Shetty, P. (2020). Curcumin: a wonder drug as a preventive measure for COVID 19 management. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 35. 373-375.
- Marchiani, A., Rozzo, C., Fadda, A., Delogu, G., Ruzza, P. (2014). Curcumin and curcumin-like molecules: From spice to drugs. *Current Medicinal Chemistry*. 21(2). 204-222.
- Martins, R. M., Pereira, S. V., Siqueira, S., Salomão, W. F., Freitas, L. A. P. (2013). Curcuminoid content and antioxidant activity in spray dried microparticles containing turmeric extract. *Food Research International*. 50(2). 657-663.
- Mason, R. L., Nottingham, S. M. (2002). Food 3007 and Food 7012, sensory evaluation manual. *The University of Queensland*. 99. 44-50.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., (2020). COVID- 19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 395(10229). 1033-1034.

- Menon, V. P., Sudheer, A. R. (2007). Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 595. 105-125.
- Miller, L. G., Perdreau-Remington, F., Rieg, G., Mehdi, S., Perloth, J., Bayer, A. S., Tang, A. W., Phung, T. O., Spellberg, B. (2005). Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *The New England Journal of Medicine*. 352. 1445-1453.
- Milon, M., Kabir, M. H., Hossain, M. A., Rahman, M., Azad, M. A. K., Hashem, M. A. (2016). Value added beef meatballs using turmeric (*Curcuma longa*) powder as a source of natural antioxidant. *International Journal of Natural and Social Sciences*.3(4). 52-61.
- Mishra, S. and Palanivelu, K. (2008). The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 11(1). 13-19.
- Mohamed, S. A., El-Shishtawy, R. M., Al-Bar, O. A. M., Al-Najada, A. R. (2017). Chemical modification of curcumin: Solubility and antioxidant capacity. *International Journal of Food Properties*. 20(3). 718-724.
- Mohammed, N. A., Habil, N. Y. (2015). Evaluation of Antimicrobial Activity of Curcumin Against Two Oral Bacteria. *Automation Control and Intelligent Systems*. 3(2-1). 18-21.
- Mun, S. H., Joung, D. K., Kim, Y. S., Kang, O. H., Kim, S. B., Seo, Y. S., Kim, Y. C., Lee, D. S., Shin, D. W., Kweon, K. T., Kwon, D. Y. (2013). Synergistic antibacterial effect of curcumin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine*. 20(8-9). 714-718.
- Munir, Z., Banche, G., Cavallo, L., Mandras, N., Roana, J., Pertusio, R., Ficiarà, E., Cavalli, R., Guiot, C. (2022). Exploitation of the antibacterial properties of photoactivated curcumin as 'green' tool for food preservation. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(2600). 1-15.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Kobayashi, G. S., Pfaller, M. A. (1998). *Staphylococcus* and related organisms. *Medical Microbiology*. 202.216.
- NCBI. (2022). National Center for Biotechnology Information. *PubChem Taxonomy Summary for Taxonomy 1280, Staphylococcus aureus*. Erişim: 1 January 2023, [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/Staphylococcus aureus](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy/Staphylococcus%20aureus).
- Negi, P. S., Jayaprakasha, G. K., Jagan, M. R. L., Sakariah, K. K. (1999). Antibacterial activity of turmeric oil: a byproduct from curcumin manufacture. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 47(10). 4297-4300.
- Nelson, K. M., Dahlin, J. L., Bisson, J., Graham, J., Pauli, G. F., Walters, M. A. (2017). The essential medicinal chemistry of curcumin. *Journal of Medicinal Chemistry*. 60(5). 1620-1637.
- Nonose, N., Pereira, J. A., Machado, P. R. M., Rodrigues, M. R., Sato, D. T., Martinez, C. A. R. (2014). Oral administration of curcumin (*Curcuma longa*) can attenuate the neutrophil inflammatory response in zymosan-induced arthritis in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*. 29(11). 727-734.
- Normanna, G., Correntea, M., La Salandra, G., Dambrosio, A., Quaglia, N. C., Parisib, A., Greco, G., Bellacicco, A. L., Virgilioc, S., Celano, G. V. (2007). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in foods of animal origin product in Italy. *International Journal of Food Microbiology*. 117(2). 219-222.
- Oliveira, D. C., de Lencastre, H. (2002). Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 46(7). 2155-2161.

- Oliveira, S., MonteiroAlfredo, T., Silva, S., Matafome, P. (2020). Curcumin derivatives for Type 2 Diabetes management and prevention of complications. *Archives of Pharmacal Research*. 43. 567-581.
- Ondusko, D. S. and Nolt, D. (2018). *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics in Review*. 39(6). 287-298.
- Otto, M. (2014). *Staphylococcus aureus* toxins. *Current Opinion in Microbiology*. 17. 32-37.
- Özdemir, H. and Keyvan, E. (2016) Isolation and characterisation of *Staphylococcus aureus* strains isolated from beef, sheep and chicken meat. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 63.333-338.
- Paterson, G. K., Harrison, E. M., and Holmes, M. A. (2014). The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiolgy*. 22. 42-47.
- Pepe, O., Blaiotta, G., Bucci, F., Anastasio, M., Aponte, M., Villani, F. (2006). *Staphylococcus aureus* and staphylococcal enterotoxin A in breaded chicken products: detection and behavior during the cooking process. *Applied and Environmental Microbiology*. 72(11).7057-7062.
- Pinchuk, I. V., Beswick, E. J., Reyes, V. E. (2010). Staphylococcal Enterotoxins. *Toxins*. 2(8). 2177–2197.
- Pondit, A., Haque, Z. F., Sabuj, A. A. M., Khan, M. S. R., Saha, S. (2018). Characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from chicken and quail eggshell. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*. 5(4).466-471.
- Prasad, S., Aggarwal, B. B. (2011). Turmeric, the golden spice: from traditional medicine to modern medicine. *Biomolecular and Clinical Aspects: Second Edition*. 26. 263-288.
- Prasad, S., Gupta, S. C., Tyagi, A. K., Aggarwal, B. B. (2014). Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*. 32(6). 1053-1064.
- Priyadarsini, K. I. (2009). Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*. 10(2). 81-95.
- Public Health England. (2013). *Voluntary reporting of Staphylococcus aureus bacteraemia in England, Wales and Northern Ireland, 2012*. Health Protection Report. 1-11.
- Purwanti, S., Zuprizal, Z., Yuwanta, T., Supadmo, S. (2018). Physical and sensory quality of broiler meat as influenced by dietary supplementation of turmeric (*Curcuma longa*), garlic (*Allium sativum*) and in combinations as a feed additive. *Animal Production*. 20(1). 61-69.
- Rafiee, Z, Nejatyan, M., Daeihamed, M., Jafari, S. M. (2019). Application of curcumin-loaded nanocarriers for food, drug and cosmetic purposes. *Trends in Food Science & Technology*. 88. 445-458.
- Rajkovic, A. (2016). “Staphylococcus: Food Poisoning”. Caballero, B., Finglas, P. M., Toldrá, F. (eds.). in: *Encyclopedia of Food and Health* (s. 133-139). Academic Press: Oxford, UK.
- Reddy, R. C., Vatsala, P. G., Keshamouni, V. G., Padmanaban, G., Rangarajan, P. N. (2005). Curcumin for malaria therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 14(326). 472-4.
- Rezkita, F., Wibawa, K. G. P., Nugraha, A. P. (2020). Curcumin loaded chitosan nanoparticle for accelerating the post extraction wound healing in diabetes mellitus patient: A review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 13(2). 1039.

- Rodríguez-Lázaro, D., Oniciuc, E. A., García, P. G., Gallego, D., Fernández-Natal, I., Dominguez-Gil, M., Eiros-Bouza, J. M., Wagner, M., Nicolau, A. I., Hernández, M. (2017). Detection and characterization of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus* in foods confiscated in EU borders. *Front Microbiology*. 8(1344). 1-10.
- Roundtree, P. and Freeman, V. (1956). Infections caused by a particular phage type of *Staphylococcus aureus*. *Medical Journal of Australia*. 42. 157-61.
- Roy, S. and Rhim, J. W. (2020). Preparation of antimicrobial and antioxidant gelatin/curcumin composite films for active food packaging application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 188. 110761.
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID- 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*. 46(5). 846-848.
- Ryskalin, L., Biagioni, F., Busceti, C. L., Lazzeri, G., Frati, A., Fornai, F. (2020). The multi-faceted effect of curcumin in glioblastoma from rescuing cell clearance to autophagy-independent effects. *Molecules*. 25(20). 4839.
- Sadeghi, N., Mansoori, A., Shayesteh, A., Hashemi, S. J. (2020). The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis. *Phytother Research*. 34(5). 1123-1133.
- Sahin, S., Mogulkoc, M.N., Kalin, R., Karahan, M. (2020). Determination of the important toxin genes of *Staphylococcus aureus* isolated from meat samples, food handlers and food processing surfaces in Turkey. *Israel Journal of Veterinary Medicine*. 75(2). 42-49.
- Sasidharan, N. K., Sreekala, S. R., Jacob, J., Nambisan, B. (2014). In vitro synergistic effect of curcumin in combination with third generation cephalosporins against bacteria associated with infectious diarrhea. *BioMed Research International*. 2014(561456). 1-8.
- Saka, E., Terzi Gulel, G. (2018). Detection of enterotoxin genes and methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from water buffalo milk and dairy products. *Journal of Food Science*. 83(6). 1716-1722.
- Scartezzini, P. and Speroni, E. (2000). Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 71(1-2). 23-43.
- Shakeri, F. and Boskabady, M.H. (2017). Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of curcumin in ovalbumin-sensitized rat. *Biofactors*. 43(4). 567-576.
- Sharifi-Rad, J., Rayess, Y.E., Rizk, A. A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., Sestito, S., Rapposelli, S., Neffe-Skocińska, K., Zielińska, D., Salehi, B., Setzer, W.N., Dosoky, N.S., Taheri, Y., El Beyrouthy, M., Martorell, M., Ostrander, E. A., Suleria, H. A. R., Cho, W. C., Maroyi, A., Martins, N (2020). Turmeric and its major compound curcumin on health: bioactive effects and safety profiles for food, pharmaceutical, biotechnological and medicinal applications. *Frontiers in Pharmacology*. 11. 1-23.
- Sharma, R. A., Gescher, W. J., Steward, J. P. (2005). Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*. 41(13). 1955-1968.
- Shukla, A., Parmar, P., Rao, P., Goswami, D., Saraf, M. (2020). Twin peaks: Presenting the antagonistic molecular interplay of curcumin with LasR and LuxR quorum sensing pathways. *Curr Microbiogyl*. 77(8). 1800-1810.

- Sivasothy, Y., Sulaiman, S. F., Ooi, K. L., Ibrahim, H., Awang, K. (2013) Antioxidant and antibacterial activities of flavonoids and curcuminoids from *Zingiber spectabile* Griff. *Food Control*. 30. 714-720.
- Smânia, A., Delle Monache, F., Smânia, E. F. A., Gil, M. L., Benchetrit, L. C., Cruz, F. S. (1995). Antibacterial activity of a substance produced by the fungus *Pycnoporus sanguineus* (Fr.) Murr. *Journal of Ethnopharmacology*. 45(3).177-181.
- Solymsi, K., Latruffe, N., Morant-Manceau, A., Schoefs, B. (2015). Food colour additives of natural origin. *Colour Additives for Foods and Beverages*. 3-34.
- Stewart, G. C. (2005). “*Staphylococcus aureus*”. Fratamico, P. M., Bhunia, A. K., Smith, J. L., (eds.) in: *Foodborne pathogens: Microbiology and Molecular Biology* (s. 131-135). Caister Academic Press: Norfolk, UK.
- Sunagawaa, Y., Katanasakaa, Y., Hasegawab, K., Morimoto, T. (2015). Clinical applications of curcumin. *Pharma Nutrition*. 3(4). 131-135.
- Surojanametakul, V., Prajongwate, S., Janpen, S., Dalad, S., Ladda, W. (2010). Preparation of curcuminoid powder from turmeric root (*Curcuma longa* Linn) for food ingredient use. *Kasetsart Journal -Natural Science*. 44(1). 123-130.
- Tajbakhsh, S., Mohammadi, K., Deilami, I., Zandi, K., Fouladvand, M., Ramedani, E., Asayesh, G. (2008). Antibacterial activity of indium curcumin and indium diacetylcurcumin, *African Journal of Biotechnology*. 7(21). 3832–3835.
- Tamarapu, S., McKillip, J. L., Drake, M. (2001). Development of a multiplex polymerase chain reaction assay for detection and differentiation of *Staphylococcus aureus* in dairy products. *Journal of Food Protection*. 64.664-668.
- Tangkham, W. (2020). Sensory characteristics of three different levels of turmeric powder on beef stick product. *Acta Scientifica Nutritional Health*. 4. 14-18.
- Tatini S. R. (1973). Influence of food environments on growth of *Staphylococcus aureus* and production of various enterotoxins. *Journal of Milk and Food Technology*. 36(11). 559-563.
- Taylor, T. A. and Unakal, C. G. (2022). *Staphylococcus aureus*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Teow, S. Y. and Ali, S. A. (2015). Synergistic antibacterial activity of curcumin with antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 28(6). 2109-2114.
- Teow, S. Y., Liew, K., Ali, S. A., BengKhoo, A. S., Peh, S. C. (2016). Antibacterial Action of Curcumin against *Staphylococcus aureus*: A brief review. *Journal of Tropical Medicine*. 1-16.
- Tong, S. Y., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*. 28(3). 603-61.
- Tuorkey, M. and Karolin, K. (2009). Anti-ulcer activity of curcumin on experimental gastric ulcer in rats and its effect on oxidative stress/antioxidant, IL-6 and enzyme activities. *Biomedical and Environmental Sciences*. 22(6). 488-495.
- Tyagi, P., Singh, M., Kumari, H., Kumari, A., Mukhopadhyay, K. (2015). Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. *Plos One*. 10(3). 1-15.
- Van Doan, H., Hoseinifar, S.H., Khanongnuch, C., Kanpiengjai, A., Unban, K., Kim, V.V., Srichaiyo, S. (2018). Host-associated probiotics boosted mucosal and serum

- immunity, disease resistance and growth performance of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Aquaculture*. 491. 94-100.
- Ventola C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: Part 1: causes and threats. *A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*. 40(4). 277-283.
- Wang, J., Liu, Y., Wan, D., Fang, X., Li, T., Guo, Y., Chang, D., Su, L., Wang, Y., Zhao, J., Liu, C. (2012). Whole-genome sequence of *Staphylococcus aureus* strain LCT-SA112. *Journal of Bacteriology*. 194(15). 4124.
- Wang, J., Zhou, X., Li, W., Deng, X., Deng, Y., Niu, X. (2016). Curcumin protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia by interfering with the self-assembly process of α -hemolysin. *Scientific Reports*. 6(28254). 1-12.
- Wang, Y., Lu, Z., Lv, F., Bie, X. (2009). Study on microencapsulation of curcumin pigments by spray drying. *European Food Research and Technology*. 229. 391-396.
- Wang, Y., Ying, X., Xu, H., Yan, H., Li, X., Tang, H. (2017). The functional curcumin liposomes induce apoptosis in c6 glioblastoma cells and c6 glioblastoma stem cells in vitro and in animals. *International Journal of Nanomedicine*. 12. 1369-1384.
- Wertheim, H. F., Melles, D. C., Vos, M. C., Van Leeuwen, W., Van Belkum, A., Verbrugh, H. A., Nouwen, J. L. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet Infectious Diseases*. 5(12). 751-762.
- Wieneke, A.A., Roberts, D., Gilbert, R.J. Staphylococcal food poisoning in the United Kingdom, 1969-1990. *Epidemiology and Infection*. 110.519-531.
- Wongcharoen, W., Phrommintikul, A. (2009). The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology*. 133(2). 145-151.
- Wu, S., Duan, N., Gu, H., Hao, L., Ye, H., Gong, W., Wang, Z. (2016). A Review of the Methods for Detection of *Staphylococcus aureus* Enterotoxins. *Toxins (Basel)*. 8(7). 176.
- Xu, X. Y., Meng, X., Li, S. H., Gan, R. Y., Li, Y., Li, A. B. (2018). Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: current progress, challenges, and perspectives. *Nutrients*. 10(1553). 1-33.
- Yadav, S. K., Sah, A. K., Jha, R. K., Sah, P., Shah, D. K. (2013). Turmeric (curcumin) remedies gastroprotective action. *Pharmacognosy Reviews*. 7(13). 42-46.
- Yonar, M. E., Yonar, S. M., Ispir, U., Ural, M. S. (2019). Effects of curcumin on haematological values, immunity, antioxidant status and resistance of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) against *Aeromonas salmonicida* subsp. *Achromogenes*. *Fish Shellfish Immunology*. 89. 83-90.
- Zahedipour, F., Hosseini, S.A., Sathyapalan, T, Majeed, M., Jamialahmadi, T., Al-Rasadi, K, Banach, M., Sahebkar, A. (2020). Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytotherapy Research*. 34(11). 2911-2920.
- Zhang, Y., Liu, Z., Wu, J., Bai, B., Cen, H., Xiao, Z, Cen, L., Zao, Y., Lum, H., Wang, Y., Zang, H., Liang, G. (2018). New MD2 inhibitors derived from curcumin with improved anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 148. 291-305.
- Zheng, D., Huang, C., Huang, H., Zhao, Y., Khan, M. R. U., Zhao, H., Huang. L. (2020). Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review. *Chemistry & Biodiversity*. 17(8).1-14.
- Zhu, N., Zang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G.F., Tan, W. (2020). A

novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*. 382(8). 727-733.

Zillich, O.V., Schweiggert-Weisz, U., Eisner, P., Kerscher, M. (2015). Polyphenols as active ingredients for cosmetic products. *International Journal of Cosmetic Science*. 37(5). 455-464.



ÖZ GEÇMİŞ

Zahra FARAHMAND, Tecrubevi Lisesi'ni bitirdikten sonra Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Birimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik bölümünden 2019 yılında mezun oldu. 2019 yılında OMÜ LEE Veterinerlik Besin Hijyeni Teknolojisi Yüksek Lisans programına girdi. Yüksek Lisans tez çalışmasını 2023 yılında bitirdi. Zahra FARAHMAND, orta derecede İngilizce bilmektedir. Temel ilgi alanları, sağlıklı beslenme, şiir, resim.

İletişim Bilgileri

ORCID ID : <https://orcid.org/0000-0003-4479-380X>

Yayınlar:

1. Farahmand, Z., Terzi Gülel, G. (2022). Determination of antibacterial effect of curcumin on *Staphylococcus aureus*. 5th International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences. EurasianBioChem 2022, 23-25 Novamber, Ankara (Poster Bildiri).