

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

**SİNNAMALDEHİT VE TÜREVLERİNİN
ANTİMİKROBİYAL VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KADER ÖZTÜRK

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ YENER ÖZEL**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 1039.09**

Proje No: 2024/014-Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2026



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde Kader ÖZTÜRK tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Sinnamaldehit ve Türevlerinin Antimikrobiyal ve Sitotoksik
Aktivitelerinin Karşılaştırılması”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09 / 02 / 2026

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Aslı Gamze ŞENER
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Dr. Öğr. Üyesi Yener ÖZEL
Balıkesir Üniversitesi
Üye (Danışman)

Prof. Dr. Ahmet ÖZBİLGİN
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 13 / 02 / 2026 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi **beyan ederim.**

13/02/2026

Kader ÖZTÜRK

İTHAF

Kardeşim Mehmet Umut ÖZTÜRK'ün Sevgiyle Hatırasına...

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamın her aőamasında bana yol gösteren; sabrı, desteği ve teővik edici yaklaőımıyla çalıőmamın tamamlanmasında büyük katkı sağlayan değerli danıőmanım **Dr. Öğr. Üyesi Yener ÖZEL**'e en içten teőekkürlerimi sunarım.

Çalıőmam süresince değerli gőrő ve katkılarıyla bana destek olan anabilim dalı öğretim yeleri **Prof. Dr. Aőlı Gamze ŞENER** ve **Doç. Dr. Tuğba KULA ATİK**'e, laboratuvar çalıőmalarım sırasında bilgi ve desteklerini esirgemeyen Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gėrev yapan tüm ekibe ve yüksek lisans dėnem arkadaőlarıma teőekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleőtirilmesine destek sağlayan Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi'ne teőekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgileri, sabırları ve destekleriyle her zaman yanımda olan annem **Natige ÖZTÜRK** ve babam **Ahmet ÖZTÜRK**'e en derin teőekkürlerimi sunarım. Ayrıca her koőulda yanımda olan, desteğini ve sevgisini hissettiren tüm sevdiklerime teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	I
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Antimikrobiyal Direnç ve Küresel Önemi	3
2.1.1. Antimikrobiyal Direncin Tanımı	3
2.1.2. Çoklu İlaç Dirençli Mikroorganizmalar	4
2.1.3. Antimikrobiyal Direncin Halk Sağlığına Etkileri	4
2.2. Doğal Antimikrobiyal Bileşikler.....	5
2.3. Tarçın (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>)	6
2.3.1. Geleneksel ve Modern Kullanım Alanları.....	7
2.3.2. Tarçın Uçucu Yağının Kimyasal Bileşimi.....	7
2.4. Sinamaldehit (Cinnamaldehyde).....	8
2.4.1. Kimyasal Yapısı	8
2.4.2. Fizikokimyasal Özellikleri.....	9
2.4.3. Biyolojik Etki Mekanizmaları	9
2.5. Sinamaldehitin Antimikrobiyal Etkileri	10
2.5.1. Gram Pozitif Bakterilere Etkisi.....	10
2.5.2. Gram Negatif Bakterilere Etkisi	10
2.5.3. Antifungal Etkileri	11
2.5.4. Antiparaziter Etkileri.....	11
2.6. Sinamaldehitin Sitotoksik ve Hüresel Etkileri	12
2.6.1. Hücre Kültürü Modellerinde Sitotoksosite.....	12
2.6.2. IC ₅₀ ve Hücre Canlılığı Kavramı.....	13
2.7. Sinamaldehit Türevleri	13
2.7.1. Kimyasal Modifikasyon ve Türev Kavramı	14

2.7.2. Türevlerin Biyolojik Aktiviteye Etkisi.....	15
2.7.3. Yapı–Aktivite İlişkisi (SAR).....	15
2.8. Çalışmada Kullanılan Mikroorganizmalar	16
2.8.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	16
2.8.2. <i>Escherichia coli</i>	16
2.8.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17
2.8.4. <i>Acinetobacter baumannii</i>	17
2.8.5. <i>Candida albicans</i>	17
2.8.6. <i>Trichomonas vaginalis</i>	18
2.8.7. <i>Leishmania tropica</i>	18
2.9. Antimikrobiyal İlaçlar	19
2.9.1. Antibakteriyel İlaçlar.....	20
2.9.2. Antifungal İlaçlar (<i>Candida</i> Türleri).....	22
2.9.3. Antitrikomonial İlaçlar	22
2.9.4. Antileishmanial İlaçlar	22
2.10. Sinnamealdehit ve Türevlerinin Referans İlaçlarla Karşılaştırılması	23
2.10.1. Antibakteriyel Etkinlik Açısından Karşılaştırma	23
2.10.2. Antifungal Etkinlik Açısından Karşılaştırma	24
2.10.3. Antiparaziter Etkinlik Açısından Karşılaştırma	24
2.10.4. Sitotoksosite Açısından Karşılaştırma	25
2.11. Sinnamealdehit ve Türevlerinin Tıbbi Önemi.....	25
2.11.1. Antimikrobiyal Tedavilerde Potansiyel Kullanımı	25
2.11.2. Kombinasyon Tedavilerindeki Yeri	26
2.11.3. Klinik Uygulamalara Yönelik Güncel Yaklaşımlar	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Mikroorganizmalar ve Suşları	28
3.2. Sinnamealdehit ve Türevleri, Stok Çözeltilerinin Hazırlanması	28
3.3. Antibiyotik Stok Solüsyonlarının Hazırlanması	29
3.4. MHA ve MHB (Mueller Hinton Agar/Broth) Besiyerinin Hazırlanması	30
3.5. Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) ve Sabouraud Dekstroz Broth (SDB) Besiyerlerinin Hazırlanması	31
3.6. Trypticase–Yeast Extract–Maltose (TYM) Besiyerinin Hazırlanması	31
3.7. NNN (Novy–MacNeal–Nicolle) Besiyerinin Hazırlanması.....	31

3.8. RPMI-1640 Stok Sıvı Besiyerinin Hazırlanması.....	32
3.9. Klinik Örneklerden Elde Edilen İzolatlar ve ATCC Suşlarının Canlandırılması	32
3.10. Sinnamaldehit Türevlerinin Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesi.....	33
3.10.1. Antibakteriyel Etkinliğin Belirlenmesi.....	33
3.10.2. Antifungal Etkinliğin Belirlenmesi	35
3.10.3. Antiparaziter Etkinliğin Belirlenmesi	36
3.11. Sinnamaldehit ve Türevlerinin Sitotoksik Aktivitesinin Belirlenmesi	37
3.12. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Klinik Örneklerden Soyutlanan Bakteri Kökenlerinin Belirlenmesi	40
4.2. Sinnamaldehit ve Türevlerinin <i>Staphylococcus aureus</i> 'a Karşı Antibakteriyel Aktivite Sonuçları.....	44
4.3. Sinnamaldehit ve Türevlerinin <i>Escherichia coli</i> 'ye Karşı Antibakteriyel Aktivite Sonuçları	46
4.4. Sinnamaldehit ve Türevlerinin <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 'ya Karşı Antibakteriyel Aktivite Sonuçları.....	48
4.5. Sinnamaldehit ve Türevlerinin <i>Acinetobacter baumannii</i> 'ye Karşı Antibakteriyel Aktivite Sonuçları.....	50
4.6. Sinnamaldehit ve Türevlerinin <i>Candida albicans</i> 'a Karşı Antifungal Aktivite Sonuçları.....	52
4.7. Sinnamaldehit ve Türevlerinin <i>Leishmania tropica</i> Üzerine Antileishmanial Aktivite Sonuçları.....	54
4.8. Sinnamaldehit ve Türevlerinin <i>Trichomonas vaginalis</i> Üzerine Antitrikomonial Aktivite Sonuçları	58
4.9. Sinnamaldehit ve Türevlerinin Sitotoksik Aktivite Sonuçları.....	61
4.10. Sinnamaldehit ve Türevlerinin Selektif İndeks Değerleri	63
5. TARTIŞMA.....	65
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	17
KAYNAKLAR	73
ÖZGEÇMİŞ	80

ÖZET

SİNNAMALDEHİT VE TÜREVLERİNİN ANTİMİKROBİYAL VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Son yıllarda artan çoklu ilaç dirençli bakteriler, alternatif antimikrobiyal ajanlara duyulan ihtiyacı artırmıştır. Antimikrobiyal aktivitesi bilinen pek çok molekül belirlenmiş olsa da sitotoksik özellikleri kullanım alanlarını sınırlamaktadır. Sınnamaldehit, tarçın kabuğundan damıtma yoluyla elde edilen ve uçucu yağın temel bileşenlerinden biridir. Sınnamaldehit'in çeşitli bakteriler üzerindeki etkisi bilinmekle birlikte, türevlerinin biyolojik ve sitotoksik özellikleri hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmada sınnamaldehit ve ticari türevlerinin antimikrobiyal, antifungal, antiparaziter ve sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, standart ve klinik örneklerden izole edilen çoklu ilaç dirençli *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşları; *Candida albicans* suşları ile *Trichomonas vaginalis* ve *Leishmania tropica* suşları kullanılmıştır. Klinik kökenlerin tanımlaması ve antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix 100 (Becton, Dickinson and Company, USA) cihazıyla yapılmıştır. Sınnamaldehit ve türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir.

Çalışma sonuçlarında, sınnamaldehit ve türevlerinin antibakteriyel, antifungal ve antiparaziter aktiviteleri değerlendirilmiş; özellikle T-4 ve T-8 türevleri geniş spektrumlu etki göstermiştir. *A. baumannii* suşlarında T-8, AB-9 ve ATCC suşlarında MİK = 40 µg/mL ile öne çıkarken, T-4 genellikle 80–160 µg/mL aralığında bulunmuştur. Antifungal analizlerde *Candida albicans* suşlarına karşı T-4 ve T-8 düşük MİK değerleri sergilemiştir. Antiparaziter değerlendirmede T-1, *Leishmania tropica* için IC₅₀ = 166,6; T-5 ise *Trichomonas vaginalis* için IC₅₀ = 0,02 değeri ile güçlü aktivite göstermiştir. Bulgular, yapısal modifikasyonların biyolojik aktivite üzerinde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Antimikrobiyal aktivite, patojenik mikroorganizmalar, sınnamaldehit, sitotoksiste

ABSTRACT

COMPARISON OF THE ANTIMICROBIAL AND CYTOTOXIC ACTIVITIES OF CINNAMALDEHYDE AND ITS DERIVATIVES

In recent years, the rise of multidrug-resistant bacteria has increased the need for alternative antimicrobial agents. Although many molecules with known antimicrobial activity have been identified, their cytotoxic properties limit their potential applications. Cinnamaldehyde is obtained from cinnamon bark by steam distillation and is one of the main components of the essential oil. While the effects of cinnamaldehyde on various bacteria are well documented, information regarding the biological and cytotoxic properties of its derivatives remains limited. This study evaluated the antimicrobial, antifungal, antiparasitic, and cytotoxic activities of cinnamaldehyde and its commercially available derivatives.

In this study, multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* isolated from standard and clinical samples; *Candida albicans* strains; and *Trichomonas vaginalis* and *Leishmania tropica* strains were used. Identification and antibiotic susceptibility testing of clinical isolates were performed using the BD Phoenix 100 system (Becton, Dickinson and Company, USA). The antimicrobial activities of cinnamaldehyde and its derivatives were determined by the broth microdilution method.

The study demonstrated that cinnamaldehyde and its derivatives exhibit antibacterial, antifungal, and antiparasitic activities, with T-4 and T-8 showing broad-spectrum effects. T-8 displayed an MIC of 40 µg/mL against *A. baumannii* (AB-9 and ATCC), compared to 80–160 µg/mL for T-4, while T-1 ($IC_{50} = 166.6$) against *Leishmania tropica* and T-5 ($IC_{50} = 0.02$) against *Trichomonas vaginalis* showed notable antiparasitic activity, highlighting the impact of structural modifications on biological efficacy.

Keywords: Antimicrobial activity, cinnamaldehyde, cytotoxicity, pathogenic microorganisms

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

AB	: <i>Acinetobacter baumannii</i>
ATCC	: American Type Culture Collection
CA	: <i>Candida albicans</i>
CIN	: Sınnamaldehit
ÇİD	: Çoklu İlaç Dirençli
DMSO	: Dimetil Sulfoksit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EC	: <i>Escherichia coli</i>
IC ₅₀	: İnhibitör konsantrasyon %50
IC ₉₀	: İnhibitör konsantrasyon %90
MBK	: Minimum Bakterisidal Konsantrasyon
MFK	: Minimum Fungisidal Konsantrasyon
MHA	: Mueller Hinton Agar
MHB	: Mueller Hinton Broth
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MPK	: Minimum Parazitisit Konsantrasyon
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
PA	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
RPMI-1640	: Roswell Park Memorial Institute-1640 Sıvı Besiyeri
SA	: <i>Staphylococcus aureus</i>
SI	: Selektif İndeks
S-T	: Sınnamaldehit ve Türevleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Sinnamaldehitin kimyasal ve moleküler yapısı	8
Şekil 2.2. Sinnamaldehit türevlerinin kimyasal yapı gösterimi	14
Şekil 2.3. <i>T.vaginalis</i> trofozoitlerinin mikroskopik görünümü.....	18
Şekil 2.4. <i>L.tropica</i> promastigotlarının mikroskopik görünümü.....	19
Şekil 2.5. Çalışmada kullanılan antimikrobiyal ilaçların kimyasal yapıları	20
Şekil 3.1. Bakterilere uygulanan MİK çalışmasına ait plate görüntüsü	34
Şekil 3.2. MBK çalışmasına ait petri görüntüsü.....	35
Şekil 3.3. Antiparaziter aktivite çalışmasına ait plate görüntüsü	37
Şekil 3.4. L929 fibroblast hücreleri	38
Şekil 3.5. Sitotoksik aktivite çalışmasına ait plate görüntüsü.....	39
Şekil 4.1. Bakteri izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı	40
Şekil 4.2. Örneklerin birimlere göre dağılımı	41
Şekil 4.3. Sinnamaldehit türevlerinin <i>L. tropica</i> 'ya karşı IC ₅₀ değerleri.....	55
Şekil 4.4. Türevlerin <i>L.tropica</i> üzerindeki farklı konsantrasyon etkisinin invert mikroskop altındaki görüntüsü.....	57
Şekil 4.5. Sinnamaldehit türevlerinin <i>T. vaginalis</i> 'e karşı IC ₅₀ değerleri.....	60
Şekil 4.6. Sinnamaldehit türevlerinin L929 fibroblastlara karşı IC ₅₀ değerleri	62

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 3.1. Sinnamaldehit türevlerinin stok çözeltilerinin hazırlanması.....	29
Tablo 4.1. <i>S. aureus</i> suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık dağılımı	41
Tablo 4.2. <i>E. coli</i> suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık dağılımı.....	41
Tablo 4.3. <i>P. aeruginosa</i> suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık dağılımı.....	42
Tablo 4.4. <i>A. baumannii</i> suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık dağılımı.....	42
Tablo 4.5. <i>S. aureus</i> suşlarının antibiyotiklere karşı MİK değerleri (µg/mL).....	42
Tablo 4.6. <i>E. coli</i> suşlarının antibiyotiklere karşı MİK değerleri (µg/mL).....	43
Tablo 4.7. <i>P. aeruginosa</i> suşlarının antibiyotiklere karşı MİK değerleri (µg/mL)...	43
Tablo 4.8. <i>A. baumannii</i> suşlarının antibiyotiklere karşı MİK değerleri (µg/mL)....	44
Tablo 4.9. Sinnamaldehit türevlerinin <i>S. aureus</i> suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri (µg/mL)	45
Tablo 4.10. Sinnamaldehit türevlerinin <i>E. coli</i> suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri (µg/mL).....	47
Tablo 4.11. Sinnamaldehit türevlerinin <i>P. aeruginosa</i> suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri (µg/mL).....	49
Tablo 4.12. Sinnamaldehit türevlerinin <i>A. baumannii</i> suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri (µg/mL).....	51
Tablo 4.13. Sinnamaldehit türevlerinin <i>C. albicans</i> suşlarına karşı MİK ve MFK değerleri (µg/mL).....	53
Tablo 4.14. Sinnamaldehit türevlerinin <i>L. tropica</i> suşuna karşı IC ₅₀ ve MPK değerleri (µg/mL).....	56
Tablo 4.15. Sinnamaldehit türevlerinin <i>T. vaginalis</i> suşuna karşı IC ₅₀ ve MPK değerleri (µg/mL)	59
Tablo 4.16. Sinnamaldehit türevlerinin sitotoksik aktivite değerleri.....	61
Tablo 4.17. Sinnamaldehit türevlerinin <i>L. tropica</i> için selektif indeks (SI) değerleri (µg/mL)	63
Tablo 4.18. Sinnamaldehit türevlerinin <i>T.vaginalis</i> için selektif indeks (SI) değerleri (µg/mL)	64

1. GİRİŞ

Son yıllarda tüm dünyada giderek artan antibiyotik direnci, halk sağlığını tehdit eden en önemli küresel sorunlardan biri haline gelmiştir. Özellikle çoklu ilaç dirençli (ÇİD) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, mevcut tedavi seçeneklerini sınırlamakta ve hastane kaynaklı enfeksiyonların kontrolünü güçleştirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), antimikrobiyal direncin önümüzdeki on yıllarda milyonlarca insanın yaşamını tehdit edebilecek bir kriz düzeyine ulaşabileceğini bildirmektedir (Aslam ve ark., 2018; World Health Organization, 2023). Bu durum, yeni antimikrobiyal ajanların keşfini ve mevcut doğal bileşiklerin terapötik potansiyellerinin yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Bitkisel kaynaklı biyoaktif bileşikler, antimikrobiyal dirençle mücadelede umut vadeden alternatif ajanlar arasında yer almaktadır. Uçucu yağlar ve bunların ana bileşenleri, uzun yıllardır gıda koruma, tıp ve kozmetik endüstrilerinde antimikrobiyal özelliklerinden dolayı kullanılmaktadır. Bu bileşikler arasında dikkat çekenlerden biri de sinnamaldehitir (CIN). CIN, tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*) kabuğundan su buharı damıtma yöntemiyle elde edilen uçucu yağın temel bileşenlerinden biri olup (%65–90 oranında), tarçına kendine özgü aroma ve özelliklerini kazandıran fenilpropanoid yapısında bir bileşiktir (Nabavi ve ark., 2015; Ranasinghe ve ark., 2013).

Sinnamaldehytin geniş spektrumlu antimikrobiyal etkileri hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler üzerinde birçok çalışmada gösterilmiştir (Gill ve Holley, 2004; Lu ve ark., 2014). Bunun yanında, mantarlara ve bazı parazit türlerine karşı da etkinlik bildirilmiştir (Morais ve ark., 2020; Özel ve ark., 2023; Özel ve ark., 2024). Antimikrobiyal aktivitesi; hücre zarı geçirgenliğini bozma, protein denatürasyonu ve enzim inhibisyonu gibi farklı mekanizmalarla ilişkilendirilmektedir (Rao ve Gan, 2014). Ancak, CIN ve benzeri fenolik bileşiklerin sitotoksik etkileri hakkındaki bilgiler halen sınırlıdır (Bae ve ark., 2018). Bu durum, söz konusu bileşiklerin terapötik amaçlı kullanımında önemli bir engel oluşturmaktadır.

Sinnamaldehytin kimyasal yapısında yapılacak küçük değişiklikler (örneğin fonksiyonel grup eklenmesi veya zincir modifikasyonları), hem antimikrobiyal hem de sitotoksik aktivite profillerini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Lu ve ark., 2022). Bu nedenle son yıllarda CIN türevleri üzerine yapılan araştırmalar artış

göstermiştir. Ancak literatürde bu türevlerin biyolojik aktiviteleriyle ilgili veriler çoğunlukla antimikrobiyal etkiyle sınırlıdır; sitotoksik özellikleri hakkında kapsamlı bilgiler bulunmamaktadır (Shreaz ve ark., 2016). Dolayısıyla, CIN ve türevlerinin hem antimikrobiyal hem de sitotoksik etkilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, bu bileşiklerin gelecekte potansiyel antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılabilirliğini anlamak açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, standart bakteri kökenleri ile klinik örneklerden izole edilen çoklu ilaç dirençli bakteri kökenleri, mantar ve parazit türleri üzerinde CIN ve ticari olarak temin edilebilen türevlerinin antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Antibakteriyel etkilerin belirlenmesinde sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) değerleri, antiparaziter etkilerin belirlenmesinde ise IC₅₀ değerleri ve minimum parasitidal konsantrasyon (MPK) değerleri belirlenmiştir. Ayrıca, sitotoksikite düzeylerinin değerlendirilmesiyle bileşiklerin güvenli kullanım aralığı hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda, CIN ve türevlerinin biyolojik aktiviteleri arasındaki farkların ortaya konulması, hem doğal bileşiklerin farmasötik potansiyellerinin anlaşılmasına katkı sağlayacak hem de yeni antimikrobiyal ilaç adaylarının geliştirilmesi için bilimsel temel oluşturacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antimikrobiyal Direnç ve Küresel Önemi

Antimikrobiyal direnç (AMR), günümüzde enfeksiyon hastalıklarının tedavisini zorlaştıran, morbidite ve mortalite oranlarını artıran en önemli küresel sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Antibiyotiklerin yaygın ve bilinçsiz kullanımı sonucu mikroorganizmalar, bu ajanların etkilerine karşı direnç geliştirmekte ve bu durum mevcut tedavi seçeneklerini giderek sınırlamaktadır (World Health Organization, 2015; Prestinaci ve ark., 2015). Dirençli mikroorganizmaların yayılımı yalnızca hastane ortamlarıyla sınırlı kalmamakta, toplum kaynaklı enfeksiyonlarda da ciddi bir tehdit oluşturmaktadır.

2.1.1. Antimikrobiyal Direncin Tanımı

Antimikrobiyal direnç, mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanların öldürücü veya çoğalmayı engelleyici etkilerine karşı geliştirdikleri savunma mekanizmaları sonucu bu ilaçlara yanıt vermemesi durumu olarak tanımlanmaktadır (Murray, Rosenthal ve Pfaller, 2020). Direnç, mikroorganizmaların genetik yapılarında meydana gelen mutasyonlar veya direnç genlerinin yatay gen transferi yoluyla kazanılması sonucu ortaya çıkabilmektedir. Antibiyotik etkisinden korunmak için mikroorganizmalar; hedef enzim değişimi, hücre zarı geçirgenliğinin azalması, etkin maddeyi hücre dışına atan effluks pompalarının aktivasyonu ve ilacın enzimatik olarak inaktive edilmesi gibi çeşitli mekanizmalar geliştirebilmektedir (Munita ve Arias, 2016).

Direnç gelişimi doğal bir biyolojik süreç olmakla birlikte, uygunsuz antibiyotik kullanımı bu süreci hızlandıran en önemli faktördür. Gereksiz antibiyotik reçeteleri, eksik dozda veya yetersiz sürede tedavi, hayvancılıkta kontrolsüz antibiyotik kullanımı ve hastane enfeksiyonlarının yayılımı direnç gelişimini artıran başlıca nedenler arasında yer almaktadır (Ventola, 2015).

2.1.2. Çoklu İlaç Dirençli Mikroorganizmalar

Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) mikroorganizmalar, en az üç farklı antibiyotik grubuna karşı direnç geliştirmiş mikroorganizmalardır ve günümüzde klinik uygulamada en büyük tedavi sorunlarını oluşturmaktadır (Magiorakos ve ark., 2012). Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *Enterobacterales*, karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*, hastane kaynaklı enfeksiyonlarda sık karşılaşılan ve mortalitesi yüksek patojenler arasında yer almaktadır (Boucher ve ark., 2009).

Bu mikroorganizmalar, yoğun bakım üniteleri başta olmak üzere sağlık kuruluşlarında hızla yayılabilmekte ve tedavi seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle ciddi klinik tablolara yol açmaktadır. ÇİD etkenlerle gelişen enfeksiyonlar, hastanede yatış süresini uzatmakta, komplikasyon riskini artırmakta ve tedavi maliyetlerini önemli ölçüde yükseltmektedir (Tacconelli ve ark., 2018).

2.1.3. Antimikrobiyal Direncin Halk Sağlığına Etkileri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), antimikrobiyal direnci insan sağlığını tehdit eden ilk on küresel problem arasında göstermektedir. Mevcut veriler, her yıl dünya genelinde yaklaşık 700.000 kişinin antibiyotik direncine bağlı enfeksiyonlar nedeniyle yaşamını kaybettiğini ortaya koymaktadır. Gerekli önlemler alınmadığı takdirde bu sayının 2050 yılına kadar yıllık 10 milyonun üzerine çıkacağı öngörülmektedir (O'Neill, 2016).

Antimikrobiyal direnç yalnızca mortaliteyi artırmakla kalmamakta, aynı zamanda sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Dirençli enfeksiyonlar nedeniyle hastanede yatış süresinin uzaması, ileri düzey tedavilere ihtiyaç duyulması ve pahalı antibiyotiklerin kullanılması tedavi maliyetlerini ciddi oranda artırmaktadır (Cosgrove, 2006). Bunun yanı sıra, cerrahi girişimler, organ nakilleri, kemoterapi ve yoğun bakım uygulamaları gibi modern tıbbın vazgeçilmez alanları, etkili antibiyotiklerin varlığına bağımlıdır. Antibiyotik direncindeki artış, bu uygulamaların güvenliğini doğrudan tehdit etmektedir (Laxminarayan ve ark., 2013).

Son yıllarda antifungal ve antiparaziter ilaçlara karşı gelişen direnç de halk sağlığı açısından önemli bir sorun haline gelmiştir. *Candida* türlerinde azol direnci,

Trichomonas vaginalis'te metronidazol direnci ve *Leishmania* türlerinde tedaviye yanıtın azalması, özellikle gelişmekte olan ülkelerde tedavi başarısızlıklarının artmasına neden olmaktadır (Perlin ve ark., 2017; Kirkcaldy ve ark., 2012; Ponte-Sucre ve ark., 2017). Bu durum, yeni ve alternatif antimikrobiyal ajanların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

2.2. Doğal Antimikrobiyal Bileşikler

Doğal antimikrobiyal bileşikler, bitkiler, mikroorganizmalar ve hayvansal kaynaklardan elde edilen ve mikroorganizmalara karşı inhibitör veya öldürücü etki gösteren maddeler olarak tanımlanmaktadır (Cowan, 1999). Antibiyotik direncinin giderek artması ve sentetik antimikrobiyal ajanların yan etkilerinin daha belirgin hale gelmesi, doğal kaynaklı bileşiklere olan ilgiyi son yıllarda önemli ölçüde artırmıştır. Doğal ürünlerin yapısal çeşitlilikleri, çoklu etki mekanizmaları ve genellikle daha düşük toksisite profilleri, bu bileşikleri yeni antimikrobiyal ajan geliştirilmesinde önemli adaylar haline getirmiştir (Newman ve Cragg, 2020).

Bitkiler, tarih boyunca enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde en yaygın kullanılan doğal kaynaklardan biri olmuştur. Geleneksel tıpta kullanılan birçok bitkisel preparatın etkinliğinin, içerdiği fenolik bileşikler, alkaloidler, terpenoidler ve flavonoidler gibi sekonder metabolitlerden kaynaklandığı bilinmektedir (Bakkali ve ark., 2008). Bu bileşikler mikroorganizmalar üzerinde hücre duvarı sentezinin bozulması, hücre zarı geçirgenliğinin artırılması, protein sentezinin inhibisyonu ve nükleik asit sentezinin baskılanması gibi farklı mekanizmalar aracılığıyla etki göstermektedir (Cushnie ve Lamb, 2005).

Doğal antimikrobiyal bileşikler arasında en fazla dikkat çeken gruptan biri uçucu yağlardır. Uçucu yağlar; genellikle bitkilerin yaprak, çiçek, kabuk, kök ve meyvelerinden elde edilen, yoğun aromatik özelliklere sahip lipofilik bileşik karışımlarıdır (Burt, 2004). Bu yağlar güçlü antibakteriyel, antifungal, antiparaziter ve antioksidan özellikler göstermektedir. Uçucu yağların antimikrobiyal etkileri çoğunlukla hücre zarı bütünlüğünün bozulması, membran proteinlerinin denatürasyonu ve hücre içi enzim sistemlerinin inhibisyonu ile ilişkilidir (Nazzaro ve ark., 2013).

Fenolik bileşikler, doğal antimikrobiyaller içinde geniş bir yer tutmaktadır. Fenilpropanoidler bu grubun önemli üyelerinden biri olup hem Gram pozitif hem de

Gram negatif bakterilere karşı belirgin antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Daglia, 2012). Tarçın, kekik, karanfil gibi bitkilerden elde edilen fenolik yapıdaki bileşiklerin, gıda koruyucu ve farmasötik ajan olarak kullanımı üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Hyldgaard ve ark., 2012). Bu bileşikler aynı zamanda biyofilm oluşumunu baskılayarak mikroorganizmaların virülansını da azaltabilmektedir (Kavanaugh ve Ribbeck, 2012).

Doğal antimikrobiyal maddelerin bir diğer önemli avantajı, klasik antibiyotiklere kıyasla genellikle çoklu hedeflere etki göstermeleridir. Bu durum, mikroorganizmaların bu bileşiklere karşı direnç geliştirmesini nispeten zorlaştırmaktadır (Hemaiswarya ve ark., 2008). Ancak doğal bileşiklerin bazıları yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etki gösterebilmekte ve klinik kullanımları bu nedenle sınırlanabilmektedir. Bu durum, doğal bileşiklerin etkinlik–toksikite dengesinin ayrıntılı biçimde değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır (Silva ve Fernandes Júnior, 2010).

Son yıllarda doğal antimikrobiyal bileşiklerin, mevcut antibiyotiklerle kombine kullanımları da yoğun biçimde araştırılmaktadır. Kombinasyon tedavileri sayesinde daha düşük dozlarda daha yüksek antimikrobiyal etkinlik sağlanabilmekte, ayrıca direnç gelişimi yavaşlatılabilmektedir (Yap ve ark., 2014). Özellikle uçucu yağ bileşenleri ile antibiyotiklerin sinerjik etkileri, ÇİD mikroorganizmalara karşı umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır (Langeveld, Veldhuizen ve Burt, 2014).

Sonuç olarak, doğal antimikrobiyal bileşikler; artan antimikrobiyal direnç sorununa karşı alternatif ve tamamlayıcı tedavi seçenekleri sunan, farmasötik açıdan büyük potansiyele sahip ajanlardır. Ancak bu bileşiklerin klinik kullanıma girebilmesi için etkinlik, toksisite, farmakokinetik ve *in vivo* güvenlik çalışmalarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Ekor, 2014).

2.3. Tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*)

Tarçın, Lauraceae (Defnegiller) familyasına ait *Cinnamomum* cinsine dahil aromatik bir bitki olup, tarih boyunca hem gıda hem de tıbbi amaçlarla yaygın olarak kullanılmıştır (Ranasinghe ve ark., 2013). Özellikle *Cinnamomum zeylanicum* (Gerçek/Seylan tarçını), sahip olduğu yoğun aromatik bileşenler ve biyolojik aktiviteleri nedeniyle farmasötik açıdan büyük önem taşımaktadır. Tarçının

antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar, antidiyabetik ve antikanserojen etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir (Ranjbar ve ark., 2007; Jayaprakasha ve Rao, 2011).

2.3.1. Geleneksel ve Modern Kullanım Alanları

Tarçın, geleneksel tıpta binlerce yıldır sindirim sistemi rahatsızlıkları, soğuk algınlığı, diyabet, enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Gruenwald, Brendler ve Jaenicke, 2007). Çin ve Ayurveda tıbbında tarçın; iştah açıcı, gaz giderici, antiseptik ve dolaşımı artırıcı özellikleri nedeniyle yaygın olarak reçete edilmiştir (Kapoor, 2001).

Modern tıpta ise tarçın; antimikrobiyal, antioksidan, antidiyabetik ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle farmakolojik araştırmaların odağında yer almaktadır. Özellikle gıda endüstrisinde doğal koruyucu olarak kullanımı artmış; kozmetik ve parfümeri endüstrisinde ise aromatik özellikleri nedeniyle tercih edilen temel hammaddelerden biri olmuştur (Friedman, 2007). Tarçın uçucu yağının ağız hijyeni ürünlerinde ve topikal antiseptik preparatlarda da kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (Prabuseenivasan ve ark., 2006).

2.3.2. Tarçın Uçucu Yağının Kimyasal Bileşimi

Tarçın uçucu yağı, genellikle bitkinin kabuk kısmından su buharı distilasyonu yöntemi ile elde edilmektedir. Yağın kimyasal bileşimi, yetiştiği coğrafyaya, iklim koşullarına ve hasat zamanına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Singh ve ark., 2007). Ancak genel olarak tarçın uçucu yağının ana bileşeni CIN olup, yağın %65–90'ını oluşturmaktadır (Unlu ve ark., 2010).

Sinnamaldehitin yanı sıra tarçın uçucu yağında öjenol, linalool, β -karyofillen, kumarin ve sinnamik asit gibi birçok uçucu ve fenolik bileşik bulunmaktadır (Nogueira ve ark., 2014). Bu bileşiklerin her biri tarçının biyolojik aktivitelerine katkı sağlamakta olup, özellikle CIN antimikrobiyal etkinlikten büyük ölçüde sorumlu ana bileşik olarak kabul edilmektedir (Vasconcelos ve ark., 2018).

Tarçın uçucu yağındaki bileşenlerin yüksek lipofilik özelliğe sahip olması, mikroorganizma hücre zarına kolaylıkla penetre olabilmelerini sağlamakta ve bu durum antimikrobiyal etkinliğin artmasına neden olmaktadır (Hyldgaard ve ark.,

2012). Bu nedenle tarçın ve bileşenleri, günümüzde doğal antimikrobiyal ajan geliştirilmesine yönelik çalışmalarda özel bir yere sahiptir.

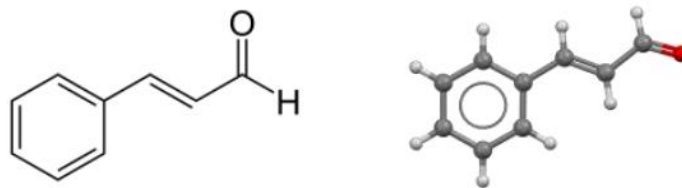
2.4. Sinnamaldehit (Cinnamaldehyde)

CIN, tarçın uçucu yağının ana aktif bileşeni olup, tarçına karakteristik koku ve tadını veren temel fenilpropanoid bileşiktir. Tarçın kabuğundan elde edilen uçucu yağın yaklaşık %65–90'ını CIN oluşturmaktadır (Jayaprakasha ve Rao, 2011). Doğal ürünler arasında güçlü biyolojik aktiviteye sahip olan CIN; antibakteriyel, antifungal, antiparaziter, antiinflamatuar, antioksidan ve antikanser özellikleri nedeniyle son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmaktadır (Vasconcelos ve ark., 2018; Unlu ve ark., 2010).

2.4.1. Kimyasal Yapısı

Sinnamaldehit, fenilpropanoid sınıfına ait aromatik bir aldehit olup kimyasal formülü C_9H_8O , molekül ağırlığı ise 132.16 g/mol'dür. IUPAC adı (E)-3-fenilprop-2-enal olan bileşik, yapısında bir fenil halkası, konjuge çift bağ ve terminal aldehit grubu içermektedir (PubChem, t.y.). Doğal olarak bulunan izomeri *trans*-sinnamaldehit (E-izomer) olup biyolojik olarak en aktif formdur (Lin ve ark., 2017).

Konjuge çift bağ sistemi, sinnamaldehitin kimyasal kararlılığını artırmakta ve biyolojik hedeflerle etkileşimini kolaylaştırmaktadır. Aldehit grubunun varlığı ise mikroorganizma proteinleri ve enzimleri ile kovalent etkileşim kurabilmesine olanak sağlamaktadır (Friedman, 2014). Bu yapısal özellikler, sinnamaldehitin geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinliğinin temelini oluşturmaktadır. Sinnamaldehitin kimyasal ve moleküler yapısı Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Sinnamaldehitin kimyasal ve moleküler yapısı.

2.4.2. Fizikokimyasal Özellikleri

CIN, açık sarı renkli, yoğun aromatik kokuya sahip, lipofilik karakterde bir sıvıdır. Suda çok az çözünürken, etanol, aseton, kloroform ve dimetil sülfoksit (DMSO) gibi organik çözücülerde iyi derecede çözünmektedir (Burt, 2004). Erime noktası $-7\text{ }^{\circ}\text{C}$, kaynama noktası ise yaklaşık $246\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'dir (Merck Index, 2005).

Lipofilik yapısı sayesinde CIN, mikroorganizma hücre zarını kolaylıkla geçebilmekte ve hücre içi hedeflere ulaşabilmektedir. Bu özellik, özellikle Gram negatif bakterilerin dış membran bariyerini aşabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Hyldgaard ve ark., 2012). Ayrıca çevresel faktörlere (ışık, sıcaklık, oksijen) karşı belirli düzeyde stabil olmakla birlikte, uzun süreli maruziyetlerde oksidatif degradasyona uğrayabilmektedir (Singh ve ark., 2007).

2.4.3. Biyolojik Etki Mekanizmaları

Sinnamaldehitin antimikrobiyal etkileri çoklu mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir. En önemli etki mekanizmalarından biri, mikroorganizma hücre zarının yapısının bozulmasıdır. Lipofilik özelliği sayesinde hücre zarındaki fosfolipit tabakaya penetre olarak membran bütünlüğünü bozmakta, iyon dengesini altüst etmekte ve hücre içeriğinin sızmasına yol açmaktadır (Gill ve Holley, 2004).

Bunun yanı sıra CIN, mikroorganizmalarda enerji metabolizmasının anahtar enzimlerini inhibe edebilmekte, ATP üretimini azaltarak hücresel fonksiyonları baskılamaktadır (Helander ve ark., 1998). Aldehit grubu sayesinde proteinlerin serbest amino grupları ile reaksiyona girmekte ve enzimlerin fonksiyonel yapısını bozabilmektedir (Chang ve ark., 2001). Ayrıca DNA replikasyonu ve protein sentezi üzerinde de inhibitör etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Domadia ve ark., 2007).

CIN aynı zamanda bakteri hücrelerinde quorum sensing sistemini baskılayarak virülans faktörlerinin üretimini azaltmakta ve biyofilm oluşumunu inhibe etmektedir (Brackman ve ark., 2008). Bu özelliği, sinnamaldehiti yalnızca bakterisidal bir ajan değil, aynı zamanda bakterilerin patojenitesini azaltan bir anti-virülans ajanı haline getirmektedir.

2.5. Sinnamaldehitin Antimikrobiyal Etkileri

Sinnamaldehit, tarçın uçucu yağının ana bileşeni olup hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler başta olmak üzere mantarlar ve parazitlere karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Unlu ve ark., 2010). Son yıllarda yapılan çok sayıda *in vitro* ve *in vivo* çalışma, sinnamaldehitin hücre zarı bütünlüğünü bozma, enzim sistemlerini inhibe etme ve virülans faktörlerini baskılama gibi çoklu etki mekanizmaları sayesinde güçlü bir antimikrobiyal ajan olduğunu ortaya koymuştur (Vasconcelos ve ark., 2018).

2.5.1. Gram Pozitif Bakterilere Karşı Etkisi

Sinnamaldehitin Gram pozitif bakterilere karşı belirgin düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdiği birçok çalışmada rapor edilmiştir. Özellikle *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* ve *Streptococcus* türleri üzerinde güçlü inhibitör etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Friedman, 2007). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşları üzerinde dahi sinnamaldehitin düşük MİK değerlerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Chang ve ark., 2001).

Gram pozitif bakterilerin kalın peptidoglikan tabakası, bazı antibiyotiklere karşı koruyucu bir bariyer oluşturmasına rağmen, sinnamaldehitin lipofilik yapısı sayesinde bu bariyeri aşarak hücre zarına penetre olduğu bildirilmektedir (Hyldgaard ve ark., 2012). Hücre zarında iyon dengesinin bozulması, potasyum sızıntısı ve sitoplazmik içerik kaybı, bakteriyel hücrenin hızla ölümüne yol açmaktadır (Gill ve Holley, 2004). Ayrıca sinnamaldehitin *S. aureus*'ta biyofilm oluşumunu baskıladığı ve adezyon yeteneğini azalttığı da bildirilmiştir (Brackman ve ark., 2008).

2.5.2. Gram Negatif Bakterilere Karşı Etkisi

Gram negatif bakteriler, dış membran yapıları nedeniyle çoğu antimikrobiyal ajana karşı daha dirençli olmalarına rağmen, sinnamaldehit bu mikroorganizmalara karşı da önemli düzeyde etki göstermektedir (Helander ve ark., 1998). *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter baumannii* gibi klinik açıdan yüksek öneme sahip patojenlerde sinnamaldehitin üremeyi inhibe

ettiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (Nazzaro ve ark., 2013; Vasconcelos ve ark., 2019).

Sinnamaldehitin Gram negatif bakterilerde dış membranın lipopolisakkarit (LPS) yapısını bozarak geçirgenliği artırdığı ve hücre içi hedeflere ulaşmasını kolaylaştırdığı bildirilmektedir (Di Pasqua ve ark., 2007). Ayrıca enerji metabolizmasında görev alan enzimleri inhibe ederek ATP üretimini azalttığı ve bu yolla bakteriyel çoğalmayı baskıladığı ifade edilmektedir (Domadia ve ark., 2007). ÇİD *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* suşlarında da sinnamaldehitin etkili olduğu ve antibiyotiklerle sinerjik etki gösterebildiği rapor edilmiştir (Yap ve ark., 2014).

2.5.3. Antifungal Etkileri

Sinnamaldehitin antifungal etkileri özellikle *Candida* türleri üzerinde yoğun olarak araştırılmıştır. *Candida albicans*, *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis* gibi patojen mayalar üzerinde sinnamaldehitin güçlü fungistatik ve fungisidal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Prabuseenivasan ve ark., 2006). Etki mekanizmasının başlıca, fungal hücre zarında yer alan ergosterol sentezinin baskılanması ve membran bütünlüğünün bozulmasıyla ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Ahmad ve ark., 2013).

Ayrıca sinnamaldehitin *Candida albicans*'ta filamentasyon ve biyofilm oluşumunu baskıladığı, böylece mantarın virülansını azalttığı gösterilmiştir (Kavanaugh ve Ribbeck, 2012). Bu özellik, sinnamaldehitin yalnızca hücre ölümüne yol açan bir ajan değil, aynı zamanda patojenitenin baskılanmasında da etkili bir bileşik olduğunu ortaya koymaktadır.

2.5.4. Antiparaziter Etkileri

Sinnamaldehitin antiparaziter etkinliği üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda artış göstermiştir. Özellikle *Leishmania* türleri ve *Trichomonas vaginalis* üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (Braga ve ark., 2007). *Leishmania* promastigotları üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalarda sinnamaldehitin doza bağlı olarak parazit canlılığını azalttığı ve hücre döngüsünü bozduğu gösterilmiştir (Ponte-Sucre ve ark., 2017).

Bunun yanı sıra *Trichomonas vaginalis*'te sinnamaldehitin trofozoit hareketliliğini azalttığı, hücre membran bütünlüğünü bozduğu ve metronidazol ile

karşılaştırılabilir antiparaziter etki gösterebildiği ifade edilmiştir (Kirkcaldy ve ark., 2012; Özel ve ark., 2024). Bu bulgular, sinnamaldehitin yalnızca antibakteriyel ve antifungal değil, aynı zamanda önemli bir antiparaziter potansiyele de sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

2.6. Sinnamaldehitin Sitotoksik ve Hücresel Etkileri

Sinnamaldehit, güçlü antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra hücresel sistemler üzerindeki sitotoksik etkileri nedeniyle de yoğun olarak araştırılan doğal bir fenilpropanoid bileşiktir. Antimikrobiyal aktivite ile sitotoksikite arasındaki denge, bu bileşiğin terapötik kullanım potansiyelinin belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Friedman, 2014). Özellikle hücre kültürü modellerinde yapılan çalışmalar, sinnamaldehitin konsantrasyona ve maruziyet süresine bağlı olarak değişken düzeylerde sitotoksik etki gösterebildiğini ortaya koymuştur (Choi, 2011).

2.6.1. Hücre Kültürü Modellerinde Sitotoksikite

Sinnamaldehitin sitotoksik etkileri çoğunlukla fibroblastlar, epitel hücreleri, hepatositler ve çeşitli kanser hücre hatları üzerinde *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. L929 fare fibroblast hücre hattı, sitotoksikite çalışmalarında yaygın olarak kullanılan, güvenilir bir referans hücre hattı olarak kabul edilmektedir (ISO, 2009). Bu hücre hattı üzerinde yapılan çalışmalarda sinnamaldehitin düşük konsantrasyonlarda minimal toksik etki gösterdiği, ancak artan dozlarda hücre canlılığında anlamlı azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir (Doyle ve Stephens, 2019).

Benzer şekilde insan epitel hücreleri ve hepatosit hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalarda da sinnamaldehitin doza bağlı sitotoksik etki oluşturduğu, hücre morfolojisinde bozulma, membran bütünlüğünde kayıp ve hücre ölümünde artış meydana getirdiği bildirilmiştir (Lin ve ark., 2017). Bu etkilerin, bileşiğin hücre zarını doğrudan etkilemesi ve hücre içi oksidatif stresi artırması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

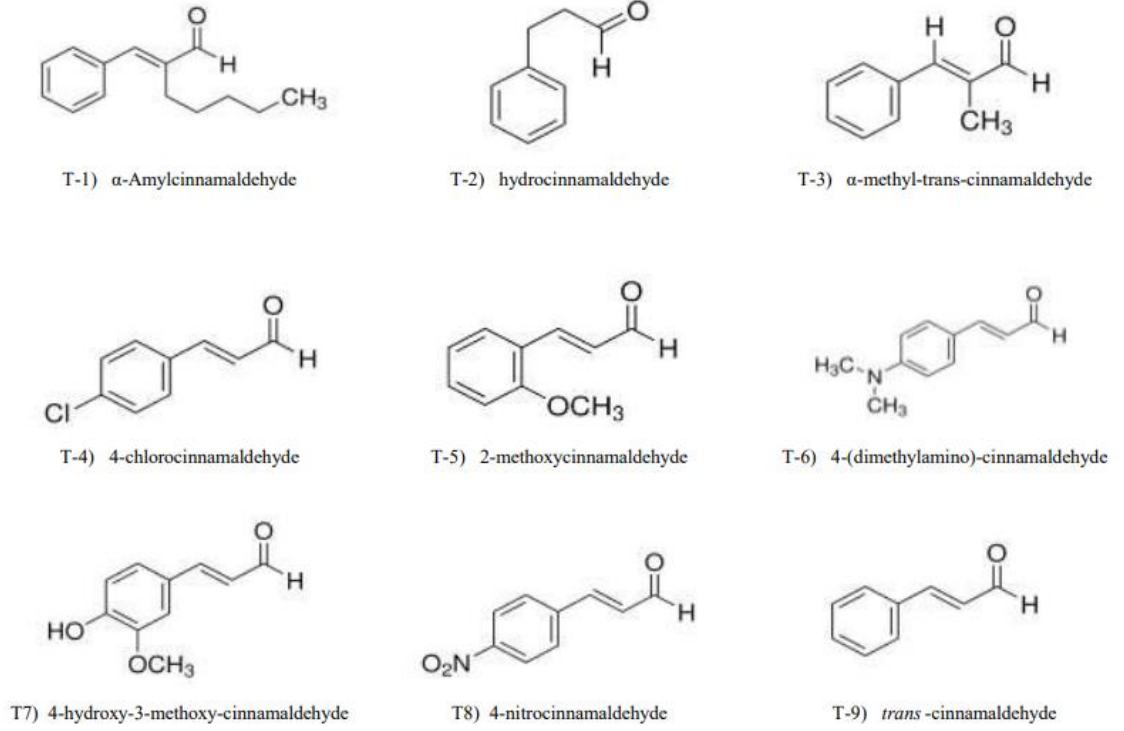
2.6.2. IC₅₀ ve Hücre Canlılığı Kavramı

Sitotoksosite çalışmalarında en sık kullanılan parametrelerden biri IC₅₀ (İnhibitör Konsantrasyon %50) değeridir. IC₅₀, test edilen bir maddenin hücre canlılığını %50 oranında inhibe ettiği konsantrasyonu ifade etmektedir (Freshney, 2010). Bu değer, bir bileşiğin sitotoksik potansiyelinin kantitatif olarak belirlenmesinde ve farklı maddeler arasındaki toksisite düzeylerinin karşılaştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hücre canlılığının değerlendirilmesinde en çok tercih edilen yöntemlerden biri MTT yöntemi olup, mitokondriyal dehidrogenaz enzim aktivitesine dayanmaktadır. Canlı hücreler MTT'yi formazan kristallerine indirgerken, ölü hücrelerde bu reaksiyon gerçekleşmemektedir (Mosmann, 1983). CIN ile yapılan birçok çalışmada MTT yöntemi kullanılarak IC₅₀ değerleri hesaplanmış ve doza bağlı hücre ölümü net olarak ortaya konmuştur (Prakash ve ark., 2016).

2.7. Sinnamaldehit Türevleri

CIN, sahip olduğu reaktif aldehit grubu ve konjuge çift bağ sistemi sayesinde kimyasal olarak modifikasyona oldukça elverişli bir bileşiktir. Bu özellik, sinnamaldehitin biyolojik etkinliğinin artırılması, sitotoksitesinin azaltılması ve farmakolojik özelliklerinin iyileştirilmesi amacıyla çok sayıda türevinin sentezlenmesine olanak sağlamıştır (Doyle ve Stephens, 2019). Son yıllarda yapılan çalışmalar, CIN türevlerinin antimikrobiyal, antifungal, antiparaziter ve antikanser aktivitelerinin ana bileşiğe kıyasla daha güçlü veya daha seçici olabileceğini göstermektedir (Vasconcelos ve ark., 2018). Bu çalışmada antimikrobiyal ve sitotoksik aktivite çalışmalarında kullanılmak üzere seçilen CIN türevleri şunlardır; α -Amylcinnamaldehyde, hydrocinnamaldehyde, α -methyl-*trans*-cinnamaldehyde, 4-chlorocinnamaldehyde, 2-methoxycinnamaldehyde, 4-(dimethylamino)-cinnamaldehyde, 4-hydroxy-3-methoxy-cinnamaldehyde, 4-nitrocinnamaldehyde, *trans*-cinnamaldehyde. Türevlere ait kimyasal yapı görselleri Şekil 2.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Sinamaldehyt türevlerinin kimyasal yapı gösterimi.

2.7.1. Kimyasal Modifikasyon ve Türev Kavramı

Kimyasal modifikasyon, bir bileşiğin temel iskeleti korunarak fonksiyonel gruplarında yapılan değişiklikler yoluyla yeni özellikler kazandırılması işlemidir. CIN türevleri genellikle aldehit grubunun farklı fonksiyonel gruplarla yer değiştirilmesi, fenil halkası üzerine elektron verici veya çekici grupların eklenmesi ve konjuge çift bağ sisteminin modifikasyonu ile elde edilmektedir (Satish ve ark., 2012).

Bu yapısal değişiklikler, bileşiğin lipofilitesini, stabilitesini, hedef enzimlere bağlanma kapasitesini ve hücre zarından geçiş yeteneğini doğrudan etkilemektedir (Di Pasqua ve ark., 2007). Özellikle halojen, metoksi ve hidroksi gruplarının CIN iskeletine eklenmesiyle elde edilen türevlerin biyolojik etkinliğinde belirgin artışlar kaydedilmiştir (Nogueira ve ark., 2014).

2.7.2. Türevlerin Biyolojik Aktiviteye Etkisi

CIN türevleri üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada, bazı türevlerin ana bileşiğe kıyasla daha güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2008). Özellikle Gram pozitif bakteriler üzerinde bazı türevlerin daha düşük minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerine sahip olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde Gram negatif bakteriler ve mantarlar üzerinde de seçici etkinlik gösteren türevler tanımlanmıştır (Ahmad ve ark., 2013).

Antifungal açıdan değerlendirildiğinde, bazı sinnamaldehit türevlerinin *Candida albicans* ve *Aspergillus* türlerine karşı yüksek fungisidal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Prabuseenivasan ve ark., 2006). Ayrıca antiparaziter etki yönünden yapılan çalışmalarda, bazı türevlerin *Leishmania* türlerine karşı sinnamaldehitten daha güçlü etki sergilediği ve parazit canlılığını belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir (Braga ve ark., 2007).

Biyolojik etkinliğin artmasında, türevlerin daha yüksek hücre zarı geçirgenliği, hedef proteinlerle daha güçlü etkileşim kurabilmesi ve hücre içi enzim sistemlerini daha etkin inhibe edebilmesi önemli rol oynamaktadır (Gill ve Holley, 2004).

2.7.3. Yapı–Aktivite İlişkisi (SAR)

Yapı–aktivite ilişkisi (SAR), bir bileşiğin kimyasal yapısındaki değişikliklerin biyolojik aktivite üzerindeki etkisini inceleyen bilimsel yaklaşımdır. Sinnamaldehit ve türevlerine yönelik SAR çalışmalarında, fenil halkası üzerindeki substitüentlerin türü ve konumu ile antimikrobiyal etkinlik arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Hemaiswarya ve ark., 2008).

Elektron çekici grupların fenil halkasına eklenmesiyle elde edilen türevlerin, elektron verici gruplara sahip olanlara kıyasla çoğu zaman daha güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmektedir (Friedman, 2014). Ayrıca aldehit grubunun korunmasının antimikrobiyal etkinlik açısından kritik olduğu, bu grubun kimyasal olarak maskelenmesinin ise aktivitede azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir (Domadia ve ark., 2007). SAR çalışmalarının bir diğer önemli çıktısı, belirli yapısal modifikasyonların sitotoksiteyi azaltırken antimikrobiyal etkinliği koruyabildiğinin

ortaya konulmasıdır. Bu durum, CIN türevlerinin terapötik ajan geliştirme sürecinde daha güvenli adaylar olarak ön plana çıkmasını sağlamaktadır (Cos ve ark., 2006).

2.8. Çalışmada Kullanılan Mikroorganizmalar

Bu çalışmada, sinnamaldehit ve türevlerinin antibakteriyel, antifungal ve antiparaziter etkinliklerinin değerlendirilmesi amacıyla klinik ve referans mikroorganizma suşları kullanılmıştır. Kullanılan mikroorganizmalar hem toplum hem de hastane kaynaklı enfeksiyonlarda sık karşılaşılan, ayrıca çoklu ilaç direnci geliştirme potansiyeli yüksek patojenler arasından seçilmiştir (Murray ve ark., 2020). Bu yaklaşım, test edilen bileşiklerin klinik açıdan uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

2.8.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus, Gram pozitif, koagülaz pozitif, küme şeklinde dizilen kok yapısında bir bakteridir. Deri, yumuşak doku, solunum yolu ve kemik–eklem enfeksiyonlarının en önemli etkenleri arasında yer almaktadır (Tong ve ark., 2015). Özellikle metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşları, hastane enfeksiyonlarının başlıca nedenlerinden biridir ve tedavi seçeneklerini ciddi şekilde sınırlamaktadır (Chambers ve DeLeo, 2009). Bu çalışmada kullanılan *S. aureus* ATCC 29213 ve MRSA ATCC 43300 suşları, antimikrobiyal ajanların etkinliğini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan referans suşlardır (CLSI, 2023).

2.8.2. *Escherichia coli*

Escherichia coli, Gram negatif, fakültatif anaerob, çubuk şeklinde bir bakteridir ve insan gastrointestinal florasının normal bir üyesidir. Bununla birlikte idrar yolu enfeksiyonları, sepsis, neonatal menenjit ve gastroenteritlerin en sık etkenlerinden biridir (Kaper ve ark., 2004). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) üreten *E. coli* suşlarının yaygınlaşması, antibiyotik direncine bağlı tedavi başarısızlıklarını artırmaktadır (Pitout ve Laupland, 2008). Çalışmada kullanılan *E. coli* ATCC 25922, antibakteriyel duyarlılık testlerinde kalite kontrol suşu olarak tercih edilmektedir (CLSI, 2023).

2.8.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa, Gram negatif, non-fermentatif, aerob bir bakteridir ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde ciddi enfeksiyonlara neden olmaktadır. Yanık enfeksiyonları, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları ve sepsis ile yakından ilişkilidir (Gellatly ve Hancock, 2013). Doğal ve kazanılmış antibiyotik direnci mekanizmaları nedeniyle tedavisi güç patojenler arasında yer almaktadır (Lister ve ark., 2009). *P. aeruginosa* ATCC 27853 suşu, antibakteriyel etkinlik çalışmalarında referans olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır.

2.8.4. *Acinetobacter baumannii*

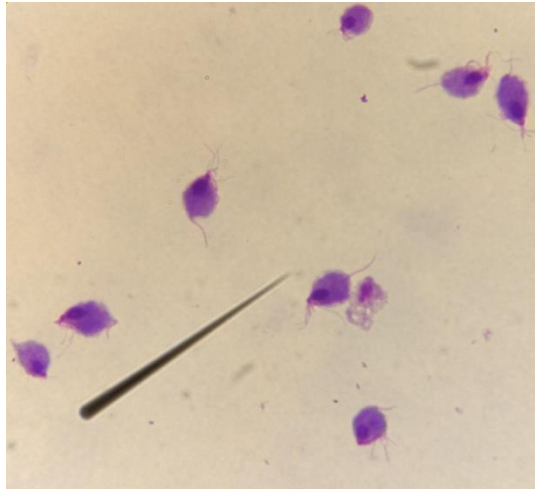
Acinetobacter baumannii, Gram negatif, aerob, non-fermentatif bir bakteridir ve son yıllarda hastane enfeksiyonlarının en önemli etkenlerinden biri haline gelmiştir. Özellikle ventilatör ilişkili pnömoni, bakteriyemi ve yara enfeksiyonlarına neden olmaktadır (Lister ve ark., 2009). Karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarının hızla yayılması, bu patojeni küresel ölçekte ciddi bir tehdit haline getirmiştir (Peleg, Seifert ve Paterson, 2008). Çalışmada kullanılan *A. baumannii* ATCC 19606 suşu, ÇİD modellerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir referans suştur.

2.8.5. *Candida albicans*

Candida albicans, insan mukozalarında ve deri florasında doğal olarak bulunabilen, ancak bağışıklık sistemi baskılandığında ciddi enfeksiyonlara yol açabilen fırsatçı bir maya mantarıdır (Calderone ve Clancy, 2012). Oral kandidiyazis, vajinal kandidiyazis ve invaziv kandidiyazisin en sık etkenidir. Son yıllarda azol grubu antifungallere karşı gelişen direnç, *C. albicans* enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmaktadır (Perlin ve ark., 2017). Bu çalışmada *C. albicans* ATCC 90028 referans suşu ve klinik izolatlar kullanılmıştır.

2.8.6. *Trichomonas vaginalis*

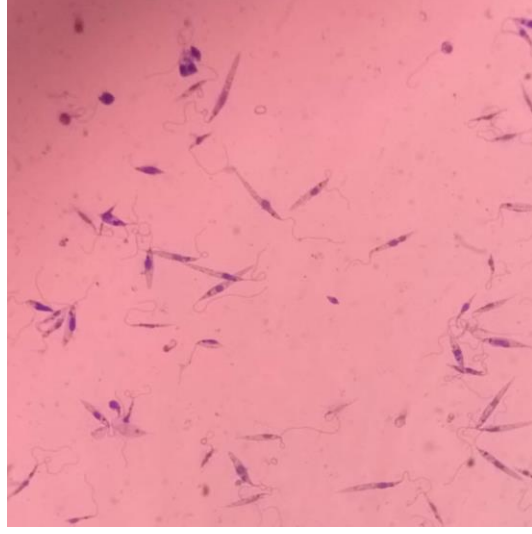
Trichomonas vaginalis, kamçılı, tek hücreli, anaerob bir protozondur ve dünyada en yaygın görülen cinsel yolla bulaşan paraziter enfeksiyonlardan biri olan trichomoniyazisin etkenidir (World Health Organization, 2018) (Şekil 2.3). Enfeksiyon; kadınlarda vajinit, servisit ve infertilite riskinde artışla ilişkilidir. Metronidazol direncinin giderek artması, alternatif antiparaziter ajanlara olan gereksinimi artırmaktadır (Kirkcaldy ve ark., 2012). Bu nedenle *T. vaginalis*, yeni antiprotozoal ajanların test edilmesinde önemli bir model organizma olarak kabul edilmektedir.



Şekil 2.3. *T.vaginalis* trofozoitlerinin mikroskopik görünümü.

2.8.7. *Leishmania tropica*

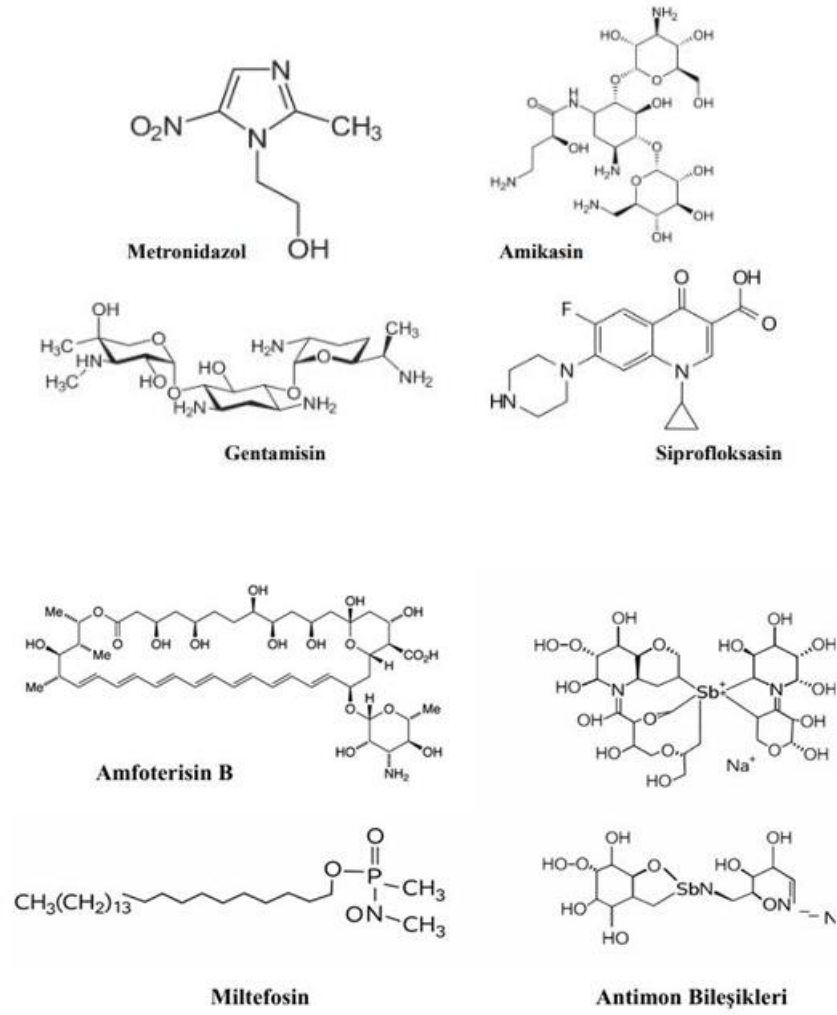
Leishmania tropica, Kinetoplastida takımına ait, hücre içi yerleşim gösteren bir protozoon olup zoonotik kutanöz leishmaniasis etkenleri arasında yer almaktadır (Alvar ve ark., 2012). Türkiye dâhil olmak üzere birçok ülkede halk sağlığı açısından önemli bir parazittir. Antimon bileşiklerine karşı gelişen direnç ve tedaviye bağlı toksisite, yeni antileishmanial ajan araştırmalarını zorunlu kılmaktadır (Ponte-Sucre ve ark., 2017). Bu nedenle *L. tropica*, doğal ve sentetik yeni bileşiklerin antiparaziter etkinliğinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan deneysel bir modeldir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. *L. tropica* promastigotlarının mikroskopik görünümü.

2.9. Antimikrobiyal İlaçlar

Bu çalışmada, sinnamaldehit ve türevlerinin antimikrobiyal etkinliğinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amacıyla klinik kullanımı yaygın olan antibakteriyel ve antiparaziter ilaçlar referans ajanlar olarak kullanılmıştır. Seçilen antibiyotikler, farklı etki mekanizmalarına sahip olmaları ve hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı yaygın olarak kullanılmaları nedeniyle tercih edilmiştir (Katzung, 2021). Çalışmada kullanılan antibakteriyel ve antiparaziter ilaçların kimyasal yapıları Şekil 2.5.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Çalışmada kullanılan antimikrobiyal ilaçların kimyasal yapıları.

2.9.1. Antibakteriyel İlaçlar

Gentamisin

Gentamisin, aminoglikozid grubu antibiyotikler arasında yer almakta olup bakteriyel protein sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Etki mekanizması, ribozomun 30S alt birimine bağlanarak mRNA'nın yanlış okunmasına ve protein sentezinin bozulmasına dayanmaktadır (Wright, 2012). Gentamisin, özellikle *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi birçok Gram pozitif ve Gram negatif bakteriye karşı etkilidir (Chambers, 2017).

Klinikte sepsis, üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni ve yumuşak doku enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak nefrotoksisite ve ototoksisite gibi ciddi yan etkileri nedeniyle kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir (Lopez-Novoa ve ark., 2011). Bu çalışmada gentamisin, antibakteriyel etkinliğin karşılaştırılması amacıyla referans antibiyotik olarak kullanılmıştır.

Siprofloksasin

Siprofloksasin, florokinolon grubu geniş spektrumlu bir antibiyotik olup bakteriyel DNA giraz ve topoizomerez IV enzimlerini inhibe ederek DNA replikasyonunu engellemektedir (Drlica ve Zhao, 1997). Özellikle Gram negatif bakterilere karşı güçlü etkinliğe sahip olmakla birlikte, *Staphylococcus aureus* gibi Gram pozitif bakterilere karşı da etkilidir (Hooper, 2001).

Klinik kullanım alanları arasında üriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve yumuşak doku enfeksiyonları yer almaktadır. Direnç gelişiminin giderek artması nedeniyle siprofloksasinin etkinliği bazı bölgelerde sınırlanmaya başlamıştır (Piddock, 2012). Bu çalışmada siprofloksasin, geniş spektrumlu bir referans antibakteriyel ajan olarak değerlendirilmiştir.

Amikasin

Amikasin, aminoglikozid grubuna ait yarı sentetik bir antibiyotik olup özellikle ÇİD Gram negatif bakterilere karşı etkili bir ajan olarak kabul edilmektedir (Ramirez ve Tolmasky, 2010). Etki mekanizması, gentamisine benzer şekilde ribozomal protein sentezinin inhibisyonuna dayanmaktadır.

Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter baumannii* ve *Enterobacterales* türlerine karşı yüksek etkinliğe sahiptir (Bonomo ve ark., 2018). Özellikle karbapenem dirençli mikroorganizmalarda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Ancak gentamisin gibi, nefrotoksisite ve ototoksisite riski bulunmaktadır (Mingeot-Leclercq ve ark., 1999). Bu çalışmada amikasin, dirençli Gram negatif bakteriler için referans antibakteriyel olarak kullanılmıştır.

2.9.2. Antifungal İlaçlar (*Candida* Türleri)

Candida türleri, özellikle *Candida albicans* ve non-*albicans* türler, mukokutanöz ve invaziv enfeksiyonlara neden olabilen fırsatçı mantarlardır (Cornely ve ark., 2024). Bu enfeksiyonların tedavisinde başlıca antifungal ilaç grupları azoller, ekinokandinler, polienler ve antimetabolitlerdir (de Oliveira Santos, 2018).

Azoller (özellikle flukonazol), ergosterol sentezini inhibe ederek etki gösterir ve yüzeysel ile sistemik kandidiyazis tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Ancak bazı non-*albicans Candida* türlerinde direnç gelişimi bildirilmiştir (Cornely et al., 2024). Ekinokandinler, hücre duvarı sentezini hedef alır ve invaziv kandidiyazis tedavisinde birinci basamak olarak önerilmektedir (de Oliveira Santos, 2018). Amphotericin B gibi polienler, güçlü fungisidal etkiye sahip olmakla birlikte toksisite riskleri nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir (StatPearls, 2025).

2.9.3. Antitrikomonal İlaçlar

Metronidazol, nitroimidazol grubu antiparaziter ve antibakteriyel bir ilaç olup özellikle anaerob bakteriler ve protozoonlara karşı etkilidir. Hücre içine girdikten sonra nitro grubunun indirgenmesi ile aktif metabolitler oluşmakta ve bu aktif formlar mikroorganizmanın DNA yapısını bozarak hücre ölümüne neden olmaktadır (Edwards, 1993).

Trichomonas vaginalis, *Entamoeba histolytica* ve *Giardia lamblia* gibi protozoonlara karşı birinci basamak tedavi ilacı olarak kullanılmaktadır (Secor, 2012). Bununla birlikte metronidazol direncinin özellikle *T. vaginalis*'te giderek artması, yeni antiparaziter ajanlara olan ihtiyacı artırmaktadır (Kirkcaldy ve ark., 2012). Bu nedenle metronidazol, çalışmada antiparaziter etkinliğin karşılaştırılması amacıyla referans ilaç olarak seçilmiştir.

2.9.4. Antileishmanial İlaçlar

Leishmania türleri, kutanöz, mukokutanöz ve visseral leishmaniasis gibi farklı klinik tablolara yol açan zorunlu hücre içi protozoonlardır (Burza ve ark., 2018). Tedavide kullanılan ilaçlar, hastalığın klinik formuna, etken türe ve coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir.

Uzun yıllar boyunca pentavalan antimon bileşikleri (sodyum stiboglukonat ve meglumin antimonat) leishmaniasis tedavisinin temelini oluşturmuştur. Bu ilaçlar parazitin enerji metabolizmasını bozarak etki gösterir; ancak toksisite ve artan direnç nedeniyle kullanımları sınırlanmaktadır (Sundar & Chakravarty, 2018).

Amphotericin B, özellikle liposomal formu, visseral leishmaniasis tedavisinde yüksek etkinlik ve daha düşük toksisite profili nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir (Burza ve ark., 2018). Miltefosine, oral yoldan kullanılabilen ilk antileishmanial ilaç olup hücre membranı sentezini hedef alır; ancak teratojenik etkileri ve direnç riski dikkatle değerlendirilmelidir (Dorlo ve ark., 2012).

2.10. Sinnamaldehit ve Türevlerinin Referans İlaçlarla Karşılaştırılması

Sinnamaldehit ve türevlerinin antimikrobiyal etkinlikleri, literatürde yaygın olarak kullanılan referans antibakteriyel ve antiparaziter ilaçlarla karşılaştırılarak değerlendirilmektedir. Bu karşılaştırmalar, doğal bileşiklerin klinik uygulamalarda potansiyel alternatif veya destekleyici ajan olarak kullanılabilirliğinin ortaya konulması açısından büyük önem taşımaktadır (Cowan, 1999). Ayrıca bu tür karşılaştırmalar, yapı-aktivite ilişkilerinin ve seçicilik profillerinin daha net anlaşılmasını sağlamaktadır.

2.10.1. Antibakteriyel Etkinlik Açısından Karşılaştırma

Literatürde yapılan çok sayıda çalışmada sinnamaldehitin antibakteriyel etkinliği, gentamisin, siprofloksasin, ampicilin ve amikasin gibi yaygın kullanılan antibiyotiklerle karşılaştırılmıştır. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi klinik öneme sahip patojenlerde sinnamaldehitin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin bazı antibiyotiklerle aynı mertebede veya yakın düzeylerde olduğu bildirilmiştir (Unlu ve ark., 2010; Vasconcelos ve ark., 2018).

Özellikle MRSA ve karbapenem dirençli *A. baumannii* suşlarında sinnamaldehitin, klasik antibiyotiklere kıyasla etkili olabildiği ve antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında sinerjik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Chang ve ark., 2001). Gentamisin ve siprofloksasin ile yapılan kombinasyon çalışmalarında, fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi (FICI) değerlerinin ≤ 0.5 olduğu ve bu durumun

belirgin sinerjiyi gösterdiği bildirilmiştir (Langeveld, Veldhuizen ve Burt, 2014). Bu bulgular, sinnamaldehitin antibiyotik direncinin yoğun olduğu klinik tablolar için destekleyici bir ajan olabileceğini ortaya koymaktadır.

Sinnamaldehit türevleri ile yapılan çalışmalarda ise bazı türevlerin ana bileşiğe kıyasla daha düşük MİK değerlerine sahip olduğu, dolayısıyla referans antibiyotiklere daha yakın veya bazı durumlarda daha güçlü antibakteriyel etki gösterebildiği belirtilmiştir (Cheng ve ark., 2008).

2.10.2. Antifungal Etkinlik Açısından Karşılaştırma

Sinnamaldehitin antifungal etkinliği en sık flukonazol, itrakonazol ve amfoterisin B gibi antifungal ajanlarla karşılaştırılmaktadır. *Candida albicans* ve diğer *Candida* türleri üzerinde yapılan çalışmalarda sinnamaldehitin flukonazole benzer düzeyde fungistatik ve bazı konsantrasyonlarda fungisidal etki gösterebildiği rapor edilmiştir (Prabuseenivasan ve ark., 2006).

Özellikle flukonazol dirençli *Candida* suşlarında sinnamaldehitin etkili olmaya devam ettiği, ayrıca flukonazol ile kullanıldığında biyofilm yapısının daha etkin biçimde baskılandığı bildirilmiştir (Kavanaugh ve Ribbeck, 2012). Sinnamaldehit türevlerinin ise bazı çalışmalarda ergosterol sentezini daha güçlü baskıladığı ve flukonazolden daha düşük konsantrasyonlarda etkili olabildiği gösterilmiştir (Ahmad ve ark., 2013). Bu durum, antifungal direnç ile mücadelede sinnamaldehit türevlerinin önemli bir alternatif aday olabileceğini düşündürmektedir.

2.10.3. Antiparaziter Etkinlik Açısından Karşılaştırma

Sinnamaldehit ve türevlerinin antiparaziter etkinlikleri genellikle metronidazol (*Trichomonas vaginalis*) ve pentavalan antimom bileşikleri (*Leishmania* türleri) ile karşılaştırılmaktadır. *T. vaginalis* üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalarda sinnamaldehitin, metronidazole yakın düzeyde antiparaziter etki gösterebildiği, bazı türevlerinin ise daha düşük IC₅₀ değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir (Braga ve ark., 2007).

Leishmania tropica ve *L. major* promastigotları üzerinde yapılan çalışmalarda ise sinnamaldehitin parazit canlılığını anlamlı düzeyde azalttığı, bazı türevlerinin ise referans antimom bileşiklerine benzer düzeyde etki gösterebildiği rapor edilmiştir

(Ponte-Sucre ve ark., 2017). Ayrıca antimon bileşiklerine kıyasla CIN türevlerinin bazı çalışmalarında daha düşük sitotoksosite profiline sahip olduğu belirtilmiştir (Alvar ve ark., 2012).

2.10.4. Sitotoksosite Açısından Karşılaştırma

Doğal bileşiklerin referans ilaçlarla karşılaştırılmasında yalnızca antimikrobiyal etkinlik değil, aynı zamanda sitotoksik etkiler de büyük önem taşımaktadır. CIN, belirli konsantrasyonların üzerinde hücre kültürü modellerinde toksik etki gösterebilmekle birlikte, terapötik pencere içinde kullanıldığında referans antibiyotiklere kıyasla daha düşük sitotoksositeye sahip olabilmektedir (Choi, 2011).

CIN türevleri ile yapılan çalışmalarda ise yapı–aktivite ilişkisinin sitotoksosite üzerinde belirgin etkisi olduğu, bazı türevlerin antibakteriyel etkinliğini korurken hücre canlılığı üzerindeki olumsuz etkilerinin anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir (Doyle ve Stephens, 2019).

2.11. Sinnamaldehit ve Türevlerinin Tıbbi Önemi

Sinnamaldehit ve türevleri, sahip oldukları geniş spektrumlu antimikrobiyal, antifungal, antiparaziter ve antiinflamatuvar etkiler nedeniyle günümüzde tıbbi açıdan yüksek potansiyele sahip doğal bileşikler arasında yer almaktadır. Artan antibiyotik direnci, klasik tedavi seçeneklerinin etkinliğini azaltırken, yeni ve alternatif antimikrobiyal ajanlara olan ihtiyacı da zorunlu kılmaktadır (Prestinaci ve ark., 2015). Bu bağlamda sinnamaldehit ve türevleri hem tek başına hem de mevcut ilaçlarla kombine kullanıma uygun aday moleküller olarak değerlendirilmektedir.

2.11.1. Antimikrobiyal Tedavilerde Potansiyel Kullanımı

Literatürde yer alan çok sayıda çalışma, sinnamaldehitin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı güçlü inhibitör etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), karbapenem dirençli *Acinetobacter baumannii* ve ÇİD *Pseudomonas aeruginosa* gibi patojenler üzerinde bildirilen etkiler, bu bileşiğin klinik açıdan önemini artırmaktadır (Vasconcelos ve ark., 2018; Chang ve ark., 2001).

Sinnamaldehytin antifungal etkinliği de tıbbi kullanım açısından dikkat çekicidir. *Candida albicans* ve flukonazol dirençli *Candida* türleri üzerinde gösterdiği güçlü etki, özellikle invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif veya destekleyici bir ajan olabileceğini düşündürmektedir (Ahmad ve ark., 2013). Ayrıca *Trichomonas vaginalis* ve *Leishmania* türleri üzerinde bildirilen antiparaziter etkiler, sinnamaldehytin yalnızca bakteriyel değil, aynı zamanda protozoal enfeksiyonlar açısından da potansiyel bir tedavi ajanı olabileceğini göstermektedir (Braga ve ark., 2007; Ponte-Sucre ve ark., 2017).

2.11.2. Kombinasyon Tedavilerindeki Yeri

CIN ve türevlerinin en önemli avantajlarından biri, klasik antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki oluşturabilmeleridir. Gentamisin, siprofloksasin, ampisilin ve flukonazol gibi ajanlarla birlikte kullanıldığında, daha düşük dozlarda daha yüksek antimikrobiyal etkinlik sağlanabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (Hemaiswarya ve ark., 2008; Langeveld ve ark., 2014).

Kombinasyon tedavileri sayesinde yalnızca etkinliğin artması değil, aynı zamanda antibiyotik dozlarının azaltılmasıyla toksik yan etkilerin düşürülmesi ve direnç gelişiminin yavaşlatılması da mümkün olabilmektedir (Yap ve ark., 2014). Özellikle biyofilm oluşturan mikroorganizmalarda sinnamaldehytin antibiyotiklerle birlikte kullanımı, biyofilmin daha etkin şekilde ortadan kaldırılmasına katkı sağlamaktadır (Kavanaugh ve Ribbeck, 2012).

2.11.3. Klinik Uygulamalara Yönelik Güncel Yaklaşımlar

Sinnamaldehytin doğrudan sistemik kullanımını sınırlayan en önemli faktörlerden biri, yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik etki gösterebilmesidir. Bu nedenle güncel araştırmalar, CIN ve türevlerinin güvenliğini artırmaya yönelik yeni uygulama stratejileri üzerinde yoğunlaşmaktadır (Choi, 2011).

Nanoenkapsülasyon, liposomal taşıyıcı sistemler ve kontrollü salım formları gibi modern ilaç taşıma teknolojileri, sinnamaldehytin hedef dokuya kontrollü şekilde ulaştırılmasını sağlayarak sistemik toksisiteyi azaltmayı hedeflemektedir (Nazzaro ve ark., 2012; özel ve ark., 2025). Ayrıca topikal formlar, ağız hijyeni ürünleri ve gıda

koruyucuları gibi lokal uygulama alanlarında sinnamaldehit halihazırda yaygın şekilde kullanılmaktadır (Friedman, 2007).

CIN türevleri üzerinde yürütülen yapı–aktivite çalışmaları sonucu, antibakteriyel etkinliği yüksek, ancak sitotoksik etkileri belirgin şekilde azaltılmış yeni moleküller geliştirilmiştir. Bu türevlerin *in vivo* etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarının tamamlanması, gelecekte klinik kullanıma geçiş açısından kritik bir basamak olarak değerlendirilmektedir (Doyle ve Stephens, 2019; Cos ve ark., 2006).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Mikroorganizmalar ve Suşları

Bu çalışmada, standart bakteri kökenleri ile klinik örneklerden soyutlanan ÇİD bakteri kökenleri, klinik ve referans mantar ve referans parazit suşları kullanıldı. Çalışmada Gram pozitif bakterilerden; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (MRSA), Gram negatif bakterilerden; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 kökenleri seçildi. Mantarlardan; klinik *Candida albicans* izolatları ve referans *Candida albicans* ATCC 90028 suşu seçildi. Parazitlerden; referans *Trichomonas vaginalis* ATCC 50143 ve *Leishmania tropica* MHOM/AZ/1974/SAF-K27 referans suşları seçildi. Aynı zamanda Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarları'na 2024–2025 yılları arasında çeşitli kliniklerden gönderilen ve rutin tanı süreçlerinden (kültür, Gram boyama, antibiyogram, biyokimyasal testler) geçirilen klinik bakteri suşları kullanıldı. Klinik kökenlerin tanımlaması ve antibiyotik duyarlılıkları BD Phoenix 100 (Becton, Dickinson and Company, USA) cihazıyla belirlendi. Bu kapsamda, çalışmada 8 adet *Staphylococcus aureus*, 9 adet *Escherichia coli*, 9 adet *Pseudomonas aeruginosa*, 9 adet *Acinetobacter baumannii*, 9 adet *Candida albicans* izolatu Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarları bakteri koleksiyonundan temin edildi.

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için etik kurul onayı, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 06/01/2026 tarih ve 2026/1-5 karar numarası ile alınmıştır.

3.2. Sınnamaldehit ve Türevlerinin Stok Çözeltilerinin Hazırlanması

trans-sınnamaldehit (*trans*-cinnamaldehyde) sınnamaldehydin doğal ve biyolojik olarak aktif izomeridir. *trans*-sınnamaldehit, kimyasal formülü C₉H₈O olan,

fenilpropanoid sınıfına ait bir organik bileşiktir. Yapısal olarak, bir benzaldehit türevidir.

IUPAC adı: (E)-3-phenylprop-2-enal

Molekül formülü: C₆H₅CH=CHCHO

Molekül ağırlığı: 132.16 g/mol

Buradaki “trans” (ya da E) ifadesi, çift bağdaki iki grubun (fenil ve aldehit gruplarının) karşılıklı konumda olduğunu belirtir. Bu yapı izomerisi, bileşiğe daha kararlı ve etkin bir konformasyon kazandırır (Doyle ve Stephens, 2019; Usai, 2023). Bu çalışmada kullanılan sinmalaldehit türevlerinin, uygun çözücü ile hazırlanan stok çözeltileri Tablo 3.1’de belirtildiği şekilde hazırlandı.

Tablo 3.1. Sinmalaldehit türevlerinin stok çözeltilerinin hazırlanması.

Türev No.	Türev	Çözücü	Konsantrasyon
T-1	α -Amyl cinnamaldehyde	DMSO	128000 μ g/mL
T-2	hydrocinnamaldehyde	DMSO	128000 μ g/mL
T-3	α -methyl- <i>trans</i> -cinnamaldehyde	DMSO	128000 μ g/mL
T-4	4-chlorocinnamaldehyde	DMSO	128000 μ g/mL
T-5	2-methoxycinnamaldehyde	DMSO	128000 μ g/mL
T-6	4-(dimethylamino)-cinnamaldehyde	DMSO	85300 μ g/mL
T-7	4-hydroxy-3-methoxy-cinnamaldehyde	DMSO	128000 μ g/mL
T-8	4-nitrocinnamaldehyde	DMSO	128000 μ g/mL
T-9	<i>trans</i> -cinnamaldehyde	DMSO	128000 μ g/mL

3.3. Antibiyotik Stok Solüsyonlarının Hazırlanması

Çalışmada referans olarak kullanılan antibiyotikler (gentamisin, siprofloksasin, amikasin) üretici firma önerileri ve Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2018) standartlarına uygun şekilde hazırlanmıştır.

Her bir antibiyotik ajan için 2560 μ g/mL olacak şekilde stok çözeltiler hazırlanmıştır. Gentamisin ve amikasin distile suda çözülürken, çözünürlüğü düşük olan siprofloksasin %0,1 NaOH çözeltilinde, çözdürülmüştür. Hazırlanan stok çözeltiler steril şartlarda hazırlanarak 1 mL’lik steril ependorf tüplerine bölünmüştür.

Tüplere alınan stok çözeltiler, kullanılmaya kadar –20 °C’de saklanmıştır. Deney öncesinde, stok çözeltiler oda sıcaklığında çözdürülmüş ve sıvı mikrodilüsyon

testlerinde kullanılmadan önce 1/10 oranında seyreltme yapılarak 256 µg/mL çalışma konsantrasyonlarına getirilmiştir.

Denemeler sırasında, belirlenen konsantrasyon aralığında MİK değerinin tespit edilememesi durumunda, stok çözeltilerden yeniden seyreltme yapılarak daha düşük konsantrasyonlarda testler tekrarlanmıştır. Böylece, test edilen her bir bileşik için etkin konsantrasyon aralığının doğru biçimde belirlenmesi sağlanmıştır.

3.4. MHA ve MHB (Mueller Hinton Agar/Broth) Besiyerinin Hazırlanması

Mueller Hinton Agar (MHA) ve Mueller Hinton Broth (MHB), bakterilerin antimikrobiyal duyarlılık testlerinde (özellikle disk difüzyon ve minimum inhibitör konsantrasyon [MİK] tayini) yaygın olarak kullanılan, besin içeriği standartlaştırılmış besiyerleridir. MHA katı, MHB ise sıvı formda olup; düşük inhibitör madde içeriği ve iyi difüzyon özellikleri sayesinde antimikrobiyal ajanların etkinliğinin güvenilir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu çalışmada MİK değerlerinin belirlenmesinde MHB besiyeri; MBK değerlerinin belirlenmesinde MHA besiyeri kullanılarak çalışıldı. Besiyeri, mikroorganizmaların sağlıklı büyümesini desteklerken, test sonuçlarını etkileyebilecek faktörleri (iyon içeriği, pH, besin dengesizliği vb.) minimumda tutacak şekilde formüle edilmiştir (Jorgensen ve Turner, 2015). Ticari olarak temin edilen Mueller Hinton Broth (MHB), kullanım talimatı baz alınarak 1 litre distile suya 21 gram tartılarak tamamen çözüldürüldü, 121 °C'de 15 dakika otoklavlanarak çözelti sterilizasyonu sağlandı, pH değeri ve görünüm kontrolleri gerçekleştirildi ve besiyeri kullanılacağı zamana kadar +4°C'de muhafaza edildi. Mueller-Hinton Agar (MHA) tozu, 38 g/L olacak şekilde distile su içerisinde çözüldürüldü, karışım kaynama noktasına getirilerek besiyerinin tamamen çözünmesi sağlandı. Hazırlanan besiyeri 121 °C'de 15 dakika süreyle otoklavlanarak steril edildi. Sterilizasyon işleminin ardından besiyeri yaklaşık 50 °C'ye kadar soğutuldu ve aseptik koşullarda uygun petri kaplarına dökülerek katılaşmaya bırakıldı. Hazırlanan MHA plakları, kullanılıncaya kadar +2–+8 °C (tercihen +4 °C) arasında, ışıktan korunarak muhafaza edildi.

3.5. Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) ve Sabouraud Dekstroz Broth (SDB) Besiyerlerinin Hazırlanması

Candida türlerinin izolasyonu ve çoğaltılması amacıyla Sabouraud dekstroz agar (SDA) ve Sabouraud dekstroz broth (SDB) kullanıldı. SDA, katı besiyeri olarak koloni morfolojisi, saf kültür elde etmek ve minimum fungisidal konsantrasyon (MFK) için; SDB ise gerekli MİK değerlerini belirlemek için sıvı mikrodilüsyon yönteminde kullanıldı

Ticari olarak temin edilen SDA katı besiyeri, kullanım talimatına uygun olarak 1 litre distile suya 65 gram tartılarak ısıtılarak çözündürüldü, 121 °C’de 15 dakika otoklavlanarak sterilizasyonu sağlandı, nihai pH değeri 5.6 ± 0.2 sağlandı, 12,5 mL olacak şekilde petri kutularına döküldü.

Ticari olarak temin edilen SDB sıvı besiyeri, kullanım talimatı baz alınarak 1 litre distile su için 30 gram tartılarak tamamen çözündürüldü, 121 °C’de 15 dakika otoklavlanarak sterilize edildi, nihai pH değeri 5.6 ± 0.2 sağlandı, sıvı besiyeri deney tüplerine belirli miktarda aktarılarak, kullanılacağı zamana dek +4°C’de saklandı.

3.6. Trypticase–Yeast Extract–Maltose (TYM) Besiyerinin Hazırlanması

Bu çalışmada TYM besiyeri, ticari olarak temin edilen bileşenler kullanılarak standart protokollere ve literatürde tanımlanan yöntemlere uygun şekilde hazırlandı. Hazırlama sürecinde besiyerinin pH değeri (pH: 6.0) optimal aralıkta tutuldu, otoklavlanarak sterilizasyon işlemi gerçekleştirildi. 45°C’ye kadar soğutuldu ve içine %10 inaktive at serumu, 100 U/mL penisilin ve 10 µg/mL gentamisin ilave edildi. 15 mL’lik vidalı kapaklı cam tüplere bölünerek 4°C’de saklandı (Özel Y ve ark., 2024).

3.7. NNN (Novy–MacNeal–Nicolle) Besiyerinin Hazırlanması

Agar (1,4 g) ve sodyum klorür (0,6 g), 90 mL distile su içerisinde çözdürüldü ve hazırlanan karışım otoklavda 121 °C’de 15 dakika süreyle steril edildi. Sterilizasyon işleminin ardından besiyeri 50–55 °C’ye kadar soğutuldu ve bu aşamada 10 mL defibrine tavşan kanı ile 0,2 mL penisilin/streptomisin solüsyonu aseptik koşullarda ilave edildi.

Hazırlanan besiyerinden her bir steril vidalı kapaklı tüpe 4 mL olacak şekilde dağıtım yapıldı ve tüpler yaklaşık 10° eğimde bırakılarak besiyerinin katılaşması sağlandı. Katılaşma işlemi tamamlanan besiyerleri, kullanılıncaya kadar +4 °C’de muhafaza edildi.

3.8. RPMI-1640 Stok Sıvı Besiyerinin Hazırlanması

Ticari olarak temin edilen RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute 1640 Medium) besiyeri, %10 fetal calf serum (FCS), %1 penisilin/streptomisin ve %1 gentamisin ilavesiyle zenginleştirildi ve stok sıvı besiyeri olarak hazırlandı. Hazırlanan besiyeri, kullanılıncaya kadar +4 °C’de muhafaza edildi.

3.9. Klinik Örneklerden Elde Edilen İzolatlar ve ATCC Suşlarının Canlandırılması

Klinik örneklerden izole edilen bakteriyel izolatlar, -80⁰C’den çıkarıldıktan sonra uygun besiyerlerinde canlandırıldı. Suşların yeniden aktif hale getirilmesi amacıyla, örnekler Eozin Metilen Blue (EMB) agar, % 5 koyun kanlı agar ve çikolatamsı agar besiyerlerine ekim yapılarak 24 saat boyunca 37 °C’de inkübe edildi.

Fungal suşların canlandırılmasında ise, Sabouraud Dextrose Agar (SDA) besiyeri kullanıldı. Bu ortam, yüksek glukoz içeriği ve düşük pH’sı sayesinde mayalar ve küf mantarlarının seçici olarak üremesine imkân sağlamaktadır. Fungal ekimler 30 °C’de 48–72 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda, karakteristik koloni morfolojisine sahip koloniler seçilerek saf kültürler elde edildi. Elde edilen bu saf kültürler, sonraki aşamalarda gerçekleştirilecek antimikrobiyal duyarlılık testleri için çalışma kültürü olarak kullanıldı (Kumar ve Shukla, 2019).

Leishmania tropica suşunun canlandırılmasında, sıvı azottan çıkarılan suş, 37°C’ye ayarlanmış su banyosunda çözdürüldü ve üremeleri için NNN besiyerine ekildi. NNN besiyerleri 26°C’de inkübasyona kaldırıldı. Üreme görülen besiyerlerinden, antileishmanial etkinlik çalışmalarında kullanılmak üzere, RPMI-1640 sıvı besiyerine pasaj yapıldı. Promastigot inoküle edilmiş RPMI-1640 sıvı besiyeri bulunan flaslara (hücre kültürü kaplarına) 2-3 günde bir taze besiyeri eklenerek, yeterli miktarda promastigot elde edildi (Goto ve Lindoso, 2012). İlaç

duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere yoğunluğu 10^7 promastigot/mL olacak şekilde parazit süspansiyonu hazırlandı.

Trichomonas vaginalis suşunun canlandırılmasında, sıvı azottan çıkarılan suş, 37°C'ye ayarlanmış su banyosunda çözdürüldü ve üremeleri için TYM besiyerine ekildi. TYM besiyerleri 37°C'de inkübasyona kaldırıldı. Suşlar bir hafta boyunca iki günde bir direkt mikroskopi ile incelendi ve üreyen trofozitler pasajlanarak canlılıkları korundu. Üreme görülen besiyerlerinden, antitrikomonal etkinlik ve kombinasyon çalışmalarında kullanılmak üzere, hücre kültür flaskında bulunan TYM besiyerine pasaj yapıldı ve trofozoitlerin sayısı artırıldı. İçinde TYM besiyeri bulunan flaslara (hücre kültürü kaplarına) 2-3 günde bir taze besiyeri eklenerek, yeterli miktarda trofozoit elde edildi. İlaç duyarlılık testlerinde kullanılmak üzere yoğunluğu 10^4 trofozoit/mL olacak şekilde parazit süspansiyonu hazırlandı (Meingassner ve Thurner, 1979).

3.10. Sinmalaldehyt Türevlerinin Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesi

Antibakteriyel aktivite tayini için sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK) belirlendi. Antifungal aktivite tayini için sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimum fungisidal konsantrasyonu (MFK) belirlendi.

Sinmalaldehyt ve türevlerinin (S-T) *in vitro* antileishmanial aktiviteleri, referans antiparaziter ilaçlarla karşılaştırmalı olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak belirlendi. Sinmalaldehyt ve türevlerinin (S-T), *Trichomonas vaginalis* trofozoitlerine karşı *in vitro* antitrikomonal aktiviteleri, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi.

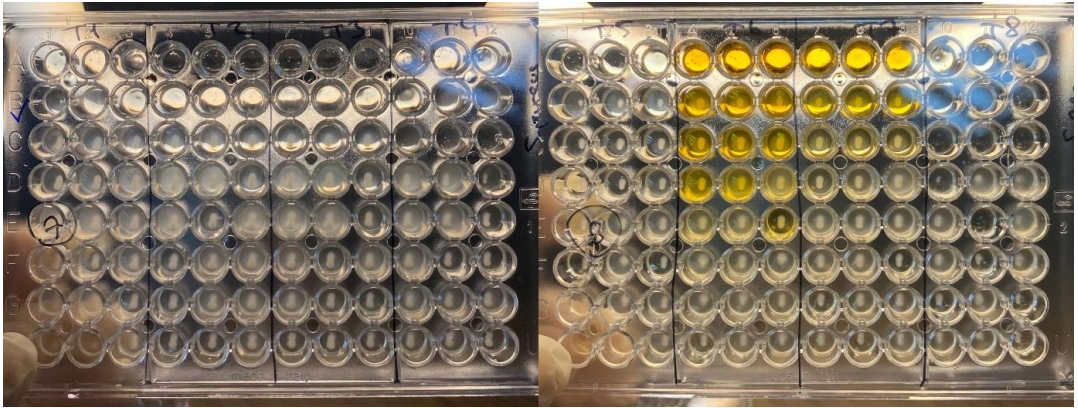
3.10.1. Antibakteriyel Etkinliğin Belirlenmesi

Sinmalaldehyt ve türevlerinin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) ve Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK) değerleri, sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak 96 kuyucuklu, U tabanlı steril mikropalakalar üzerinde belirlenmiştir. Tüm deneyler, Mueller-Hinton Broth (MHB) besiyeri kullanılarak

gerçekleştirilmiştir. Her bir mikrolaka kuyucuğuna 50 µL MHB pipetlendi. Sınnamaldehit ve türevlerinin seri sulandırılmaları 320–2 µg/mL aralığında olacak şekilde hazırlandı. Besiyerinde üretilmiş her bir bakteri suşundan 0.5 McFarland standardına (yaklaşık 1×10^8 kob/mL) eşdeğer yoğunlukta süspansiyonlar hazırlanarak, 1/100 oranında seyreltildi (yaklaşık 1×10^6 kob/mL) (Şekil 3.1).

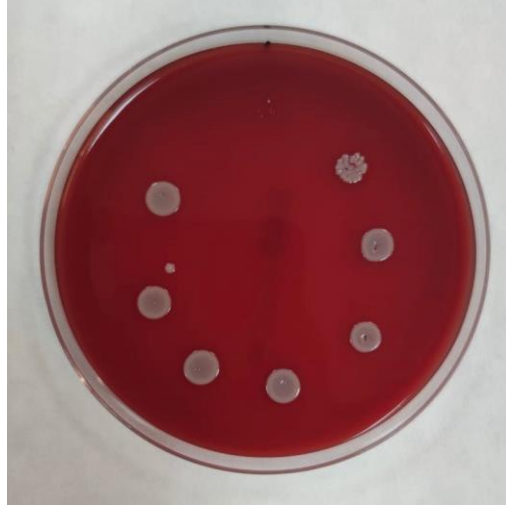
Mikroplakadaki her bir kuyucuğa, son konsantrasyonu 5×10^5 kob/mL olacak şekilde bakteri süspansiyonundan 50 µL eklendi. Mikroplaka üzerinde aşağıdaki kontroller oluşturuldu:

Mikroplakalar kapatılarak 37 °C’de 18–24 saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonunda, bakteri üremesinin gözle görülmediği en düşük konsantrasyon, ilgili sınnamaldehit türevi için MİK değeri olarak kabul edildi. Tüm deneyler üç tekrarlı (triplikat) olarak yürütüldü ve elde edilen değerlerin ortalamaları değerlendirmeye alındı.



Şekil 3.1. Bakterilere uygulanan MİK çalışmasına ait plate görüntüsü.

MBK tayini için, MİK değerlerinin belirlenmesinin ardından üreme gözlenmeyen kuyucuklardan her birinden 10 µL örnek alınarak uygun besiyerlerine pipetlendi. Besiyerleri 37 °C’de 18–24 saat inkübe edildi. Besiyerinde bakteriler %99,9’unun öldüğü en düşük konsantrasyon, ilgili sınnamaldehit türevi için MBK değeri olarak belirlendi (Eloff, 2019). Şekil 3.2’de MBK tayini gösterilmiştir.



Şekil 3.2. MBK çalışmasına ait petri görüntüsü.

3.10.2. Antifungal Etkinliğin Belirlenmesi

Sinnamaldehit ve türevlerinin Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) ve Minimum Fungisidal Konsantrasyon (MFK) değerleri, sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak 96 kuyucuklu, U tabanlı steril mikrolakalar üzerinde belirlendi. Tüm deneyler, fungal duyarlılık testleri SDB (Sabouraud Dekstroz Broth) kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir mikrolaka kuyucuğuna 50 µL besiyeri pipetlendi.

Sinnamaldehit ve türevlerinin seri sulandırılmaları 320–2 µg/mL aralığında olacak şekilde hazırlandı. Besiyerinde üretilmiş her bir mantar suşundan, yaklaşık 1×10^6 hücre/mL yoğunluğunda süspansiyonlar hazırlanarak, deneylerde kullanılmak üzere uygun oranda seyreltildi. Mikrolakadaki her bir kuyucuğa, son konsantrasyonu yaklaşık $0.5–2.5 \times 10^5$ hücre/mL olacak şekilde mantar süspansiyonundan 50 µL eklendi.

Mikrolaka üzerinde uygun pozitif kontrol, negatif kontrol ve çözücü kontrolü oluşturuldu. Mikrolakalar kapatılarak 35–37 °C’de 24–48 saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonunda, gözle görülür mantar üremesinin olmadığı en düşük konsantrasyon, ilgili sinnamaldehit türevi için MİK değeri olarak kabul edildi. Tüm deneyler üç tekrarlı (triplikat) olarak yürütüldü ve elde edilen değerlerin ortalamaları değerlendirmeye alındı.

MFK tayini için, MİK değerlerinin belirlenmesinin ardından üreme gözlenmeyen kuyucuklardan 10 µL örnek alınarak SDA (Sabouraud Dekstroz Agar) besiyerine ekim yapıldı. Ekim yapılan besiyerleri 35–37 °C’de 24–48 saat inkübe

edildi. İnkübasyon sonunda, mantar hücrelerinin %99,9'unun öldüğü en düşük konsantrasyon, ilgili sinnamaldehit türevi için MFK değeri olarak belirlendi.

3.10.3. Antiparaziter Etkinliğin Belirlenmesi

Sinnamaldehit ve türevlerinin (S-T) *in vitro* antileishmanial aktiviteleri, sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak belirlendi. İlaç duyarlılık testleri, steril, düz tabanlı 96 kuyucuklu hücre kültür plaklarında gerçekleştirildi. Plaktaki 12 sıranın biri pozitif kontrol (referans ilaç), biri negatif kontrol (sadece besiyeri) olarak ayrıldı, kalan kuyucuklar ise sinnamaldehit türevleri için ikili sıralar halinde kullanıldı. Her kuyucuğa 100 µL RPMI-1640 sıvı besiyerinden (%10 FBS + %1 penisilin/streptomisin + %1 gentamisin) eklendi (Şekil 3.3).

Etken maddelerin test aralığını oluşturmak üzere, ilk kuyucuklara 100 µL S-T çözeltisi pipetlendi ve seri iki kat dilüsyonlar yapıldı. Dilüsyonlar tamamlandıktan sonra, 10⁷ promastigot/mL yoğunluğundaki *Leishmania tropica* süspansiyonundan (negatif kontrol hariç) tüm kuyucuklara 100 µL eklendi. Plakların kapakları kapatıldı, kenarları parafilm ile sarıldı ve 26 °C'de 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda kuyucuklar invert mikroskopta incelendi. Parazit hareketinin veya çoğalmasının gözlenmediği hiçbir canlı promastigotun görülmediği en düşük konsantrasyon MPK (Minimum Parazitisidal Konsantrasyon) olarak belirlendi. Türevlerin IC₅₀ değerleri ise MTT yöntemi ile elde edilen absorpsiyon değerlerinin Graphpad 8.4.2 programı ile analiz edilmesiyle hesaplandı.

Sinnamaldehit ve türevlerinin (S-T), *Trichomonas vaginalis* trofozoitlerine karşı *in vitro* antitrikomonal aktiviteleri, sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi. Testlerde kullanılan besiyeri, TYM (Trypticase–Yeast Extract–Maltose) medium olup, %10 At serumu, %1 penisilin/streptomisin ve %1 gentamisin ile desteklendi. Steril, düz tabanlı 96 kuyucuklu hücre kültür plaklarının 12 sırasından biri pozitif kontrol, biri negatif kontrol (sadece besiyeri) olarak ayrıldı, diğer kuyucuklar ise test bileşikleri için ikili sıralar halinde kullanıldı.

Her kuyucuğa 100 µL TYM besiyeri eklendi, ardından ilk kuyucuklara 100 µL S-T çözeltisi ilave edilerek seri dilüsyonlar yapıldı. Dilüsyonlar tamamlandıktan sonra, 10⁴ trofozoit/mL yoğunluğundaki *T. vaginalis*

süspansiyonundan negatif kontrol hariç tüm kuyucuklara 100 µL eklendi. Mikroplakların kapakları kapatıldı, kenarları parafilm ile sarıldı ve 37 °C’de, mikroaerofilik koşullarda 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda invert mikroskop ve sayma kamarası kullanılarak trofozoitlerin canlılığı ve hareketliliği değerlendirildi. Parazit hareketliliği ve canlı trofozoit gözlenmeyen en düşük konsantrasyon MPK (Minimum Parazitisidal Konsantrasyon) olarak kaydedilmiştir.



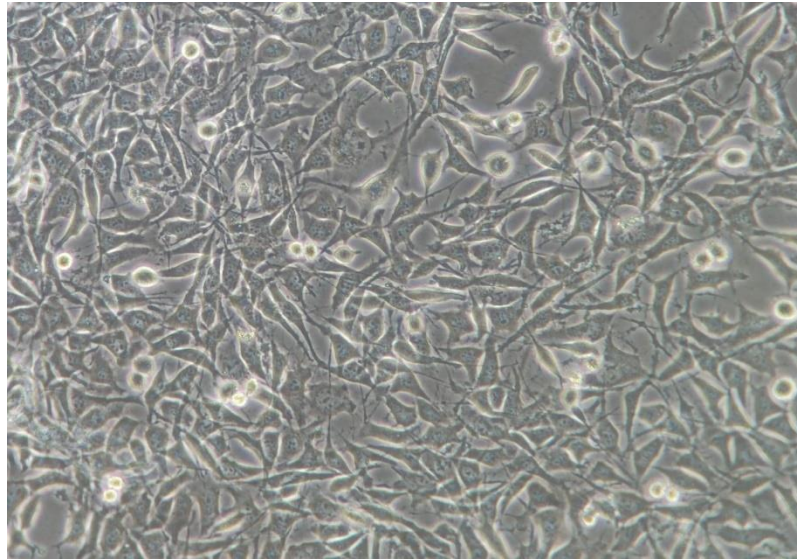
Şekil 3.3. Antiparaziter aktivite çalışmasına ait plate görüntüsü.

3.11. Sınnamaldehit ve Türevlerinin Sitotoksik Aktivitesinin Belirlenmesi

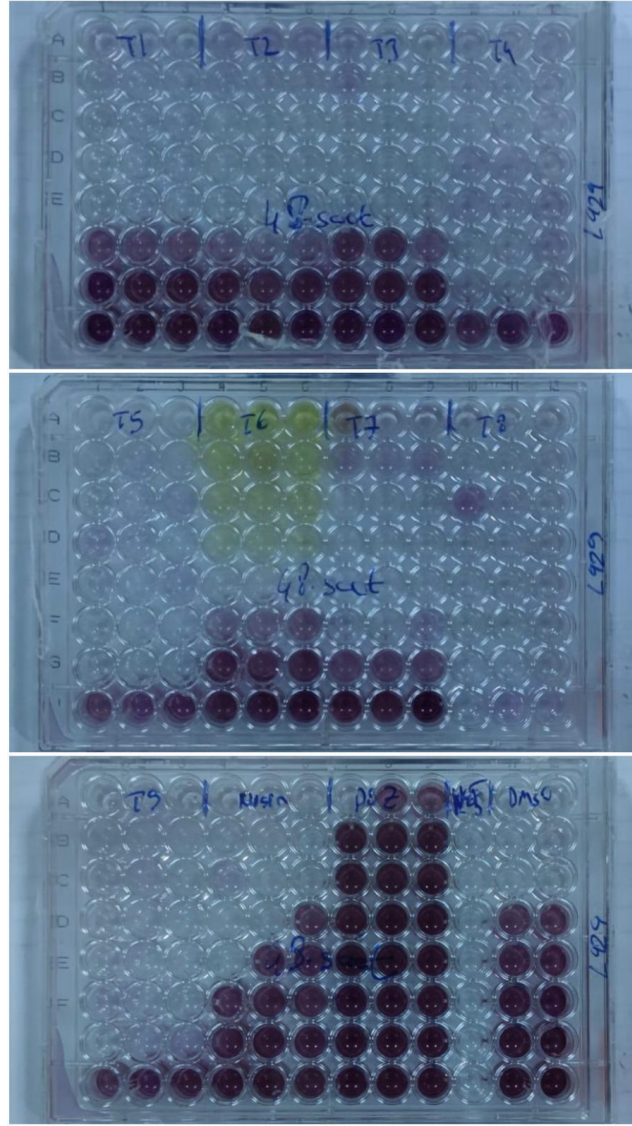
Sitotoksik aktivitenin değerlendirilmesinde L929 fare fibroblast hücre hattı kullanıldı. Sıvı azot koşullarında saklanan fibroblastlar önce RPMI-1640 ortamı ile

yıkandıktan sonra, %10 FBS (fetal sığır serumu) içeren RPMI-1640 besiyerine eklendi ve 37°C'de %5 CO₂ atmosferinde 48 saat boyunca inkübasyona bırakıldı (Şekil 3.4). Hücre sayımı ve canlılık oranı, tripan mavisi boyama yöntemiyle thoma lamı kullanılarak belirlendi. Her bir kuyucukta 10⁴/mL yoğunlukta hücre içerecek şekilde hücre süspansiyonu hazırlandı ve 100 µL'lik hacimde, 96 kuyucuklu mikrolakalara dağıtıldı. Hücreler 37°C'de %5 CO₂ atmosferinde 24 saat hücreler inkübe edildi. Sinamaldehit türevleri uygun konsantrasyonlarda hazırlandı ve seri dilüsyonları farklı bir mikrolakada yapıldı. Hazırlanan dilüsyonlar hücrelerin bulunduğu mikrolakalara aktarıldı ve mikrolakalar 37°C'de %5 CO₂ koşullarında 48 saat inkübe edildi.

Hücre canlılığı, MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromid] yöntemi ile ölçüldü (Mosmann, 1983) ve absorbans değerleri Thermo marka Varioskan model (USA) spektrofotometre ile 570 nm'de okunarak elde edildi. Sitotoksik aktiviteye ilişkin IC₅₀ değerleri GraphPad Prism 8.4.2 yazılımı kullanılarak hesaplandı. Sitotoksik aktivite deneyleri, farklı günlerde olmak üzere üç kez tekrarlandı. Sitotoksik aktivite çalışmasına ait plate görüntüsü Şekil 3.5.'de verilmiştir.



Şekil 3.4. L929 fibroblast hücreleri.



Şekil 3.5. Sitotoksik aktivite çalışmasına ait plate görüntüsü.

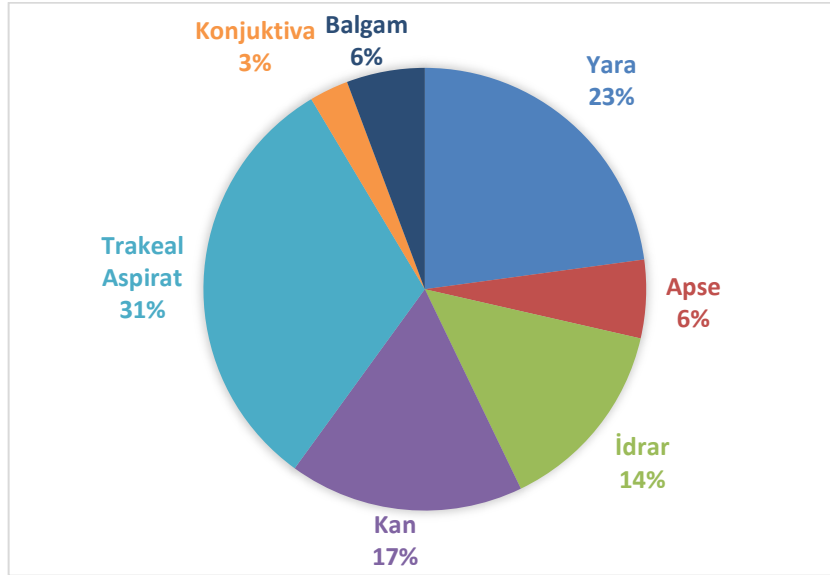
3.12. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen deneysel veriler GraphPad Prism 8.4.2 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Tüm deneyler en az üç bağımsız tekrarla ($n \geq 3$) gerçekleştirildi. Veriler grafiksel olarak değerlendirildi ve MİK/MBK değerlerinin yorumlanmasında tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Çalışmanın amacına uygun olarak gruplar arasında istatistiksel bir karşılaştırma yapılmamış olup sonuçların değerlendirilmesi literatür verileri ile karşılaştırmalı olarak gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

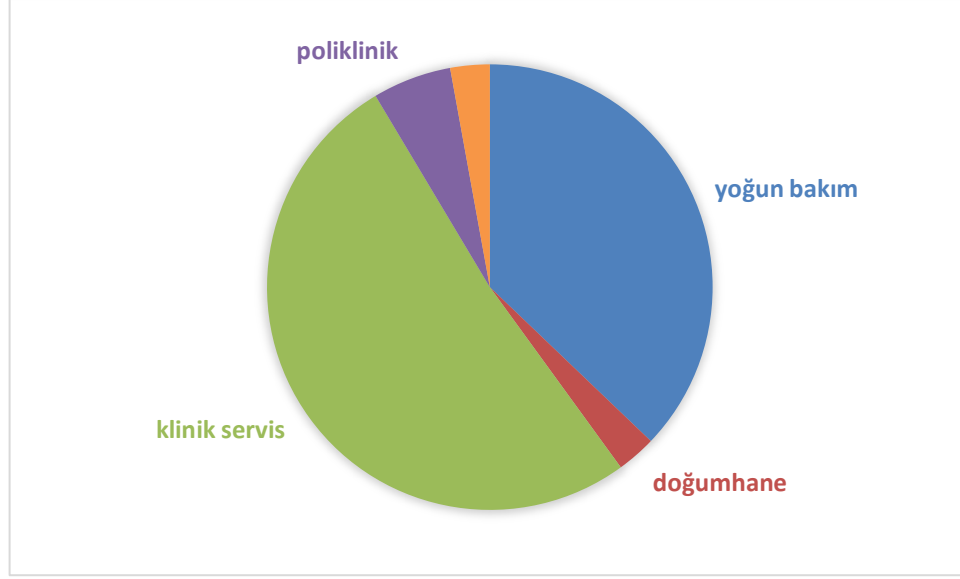
4. BULGULAR

4.1. Klinik Örneklerden Soyutlanan Bakteri Kökenlerinin Özellikleri

Bu çalışmada kullanılan 35 bakteri izolatının tanımlanması ve sınır değere dayalı antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix 100 (Becton, Dickinson and Company, USA) cihazında yapılmıştır. Kullanılan bakteri izolatları ve antibiyotiklere ait duyarlılık dağılımı Tablo 4.1-4.4 arasında sunulmuştur. Bununla birlikte tüm bakteri izolatlarının MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. Kullanılan bakteri izolatlarının amikasin, gentamisin ve siprofloksasine karşı yapılan manuel sıvı mikrodilüsyon MİK değerleri Tablo 4.5-4.8 arasında verilmiştir. Çalışmada kullanılan 8 adet *Staphylococcus aureus*, 9 adet *Escherichia coli*, 9 adet *Pseudomonas aeruginosa*, 9 adet *Acinetobacter baumannii* suşlarının elde edildiği örnek türlerinin grafik dağılımı Şekil 4.1.'de, örneklerin laboratuvara gönderildiği birimlere göre dağılımı Şekil 4.2.'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Bakteri izolatlarının örnek türlerine göre dağılımı.



Şekil 4.2. Örneklerin birimlere göre dağılımı.

Tablo 4.1. *S. aureus* suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık dağılımı.

Antibiyotik	Sayı (n)	R	I	S
Amikasin	8	0	0	8
Gentamisin	8	2	0	6
Siprofloksasin	8	3	1	4

R: Dirençli, I: Orta Duyarlı, S: Duyarlı

Tablo 4.2. *E. coli* suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık dağılımı.

Antibiyotik	Sayı (n)	R	I	S
Amikasin	9	0	0	9
Gentamisin	9	1	0	8
Siprofloksasin	9	6	1	2

R: Dirençli, I: Orta Duyarlı, S: Duyarlı

Tablo 4.3. *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık dağılımı.

Antibiyotik	Sayı (n)	R	I	S
Amikasin	9	1	0	8
Gentamisin	9	-	-	-
Siprofloksasin	9	2	7	0

R: Dirençli, I: Orta Duyarlı, S: Duyarlı

Pseudomonas aeruginosa, çok güçlü doğal direnç mekanizmalarına sahip bir Gram-negatif bakteridir. Bu nedenle aminoglikozid grubu bir antibiyotik olan gentamisine karşı duyarlılığı sıklıkla düşük veya yoktur.

Tablo 4.4. *A. baumannii* suşlarının antibiyotiklere karşı duyarlılık dağılımı.

Antibiyotik	Sayı (n)	R	I	S
Amikasin	9	9	0	0
Gentamisin	9	9	0	0
Siprofloksasin	9	9	0	0

R: Dirençli, I: Orta Duyarlı, S: Duyarlı

Tablo 4.5. *S. aureus* suşlarının antibiyotiklere karşı MİK değerleri (µg/mL).

Suşlar	Etkin Maddeler		
	AMK	CIP	GEN
SA-1	4	1	0,5
SA-2	2	4	1280
SA-3	8	0,5	0,5
SA-4	4	32	1
SA-5	4	16	1
SA-6	8	32	0,5
SA-7	8	0,25	1
SA-8	8	0,12	1280
SA-ATCC (43300)	8	0,5	0,5
SA-ATCC (29213)	2	0,5	1

SA: *S. aureus*; ATCC: American Type Culture Collection, AMK: Amikasin; CIP: Siprofloksasin; GEN: Gentamisin, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

Tablo 4.6. *E. coli* suşlarının antibiyotiklere karşı MİK değerleri (µg/mL).

Suşlar	Etken Maddeler		
	AMK	CIP	GEN
EC-1	2	64	1280
EC-2	1	32	2
EC-3	1	64	4
EC-4	2	160	2
EC-5	4	320	2
EC-6	2	4	2
EC-7	2	8	1
EC-8	1	4	4
EC-9	4	16	2
EC-ATCC (25922)	2	0,01	1

EC: *E. coli*; ATCC: American Type Culture Collection, AMK: Amikasin; CIP: Siprofloksasin; GEN: Gentamisin, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

Tablo 4.7. *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere karşı MİK değerleri (µg/mL).

Suşlar	Etken Maddeler		
	AMK	CIP	GEN
PA-1	16	64	1280
PA-2	0,25	64	64
PA-3	0,12	0,25	1280
PA-4	0,25	0,25	4
PA-5	0,12	0,12	16
PA-6	0,03	0,06	2
PA-7	0,06	0,12	4
PA-8	0,06	0,12	4
PA-9	0,06	0,25	8
PA-ATCC (27853)	8	0,5	4

PA: *P. aeruginosa*; ATCC: American Type Culture Collection, AMK: Amikasin; CIP: Siprofloksasin; GEN: Gentamisin, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

Tablo 4.8. *A. baumannii* suşlarının antibiyotiklere karşı MİK değerleri (µg/mL).

Suşlar	Etken Maddeler		
	AMK	CIP	GEN
AB-1	>256	320	>1280
AB-2	>256	320	>1280
AB-3	>256	640	>1280
AB-4	>256	640	>1280
AB-5	>256	640	>1280
AB-6	>256	320	>1280
AB-7	>256	320	>1280
AB-8	>256	640	>1280
AB-9	>256	320	>1280
AB-ATCC (19606)	8	0,5	1,25

AB: *A. baumannii*; ATCC: American Type Culture Collection, AMK: Amikasin; CIP: Siprofloksasin; GEN: Gentamisin, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

4.2. Sınnamaldehit ve Türevlerinin *Staphylococcus aureus*'a Karşı Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Tablo 3.1.'de gösterildiği şekilde sınnamaldehit türevlerinin her biri için ana stok çözeltiler hazırlanmış ve deneylerde kullanılmak üzere bu stoklardan 1/100 oranında seyreltme yapılarak çalışma çözeltileri elde edilmiştir. Hazırlanan sınnamaldehit türevi çözeltilerinin *Staphylococcus aureus*'a karşı antimikrobiyal etkinliğinin belirlenmesinde sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla, katyon ayarlı Mueller-Hinton buyyonu içerisinde, her bir bileşik için seri iki katlı dilüsyonlar hazırlanmış; McFarland 0.5'e ayarlanmış *S. aureus* bakteri süspansiyonu her kuyucuğa ilave edilmiştir. Her suş için tekrarlanmıştır. Plaklar uygun inkübasyon koşullarında 35–37 °C'de, 18–24 saat inkübe edilmiştir.

İnkübasyon süresi sonunda, her bir sınnamaldehit türevi için MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyon) değeri; gözle görülür üremenin tamamen inhibe edildiği en düşük bileşik konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. MİK değerleri belirlendikten sonra, bu kuyucuklardan ve bir üst konsantrasyondan uygun besiyerine yüzey ekimi yapılarak plaklar tekrar inkübe edilmiş ve MBK (Minimum Bakterisidal

Konsantrasyon) tayini gerçekleştirilmiştir. Üremenin gözlenmediği en düşük konsantrasyon MBK değeri olarak kabul edilmiştir. Böylece, hazırlanan sinnamaldehit türevlerinin *S. aureus*'a karşı hem bakteriyostatik (MİK) hem de bakterisidal (MBK) etkileri kantitatif olarak ortaya konmuştur. Tablo 4.9.'da S-T'nin *S. aureus* suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri verilmiştir.

Tablo 4.9. Sinnamaldehit türevlerinin *S. aureus* suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri ($\mu\text{g/mL}$).

Suş No		Sinamaldehit Türevleri								
		T-1	T-2	T-3	T-4	T-5	T-6	T-7	T-8	T-9
SA-1	MİK	80	80	160	80	80	106	160	80	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320
SA-2	MİK	160	80	80	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	>320	>320	>213	>320	>320	>320
SA-3	MİK	320	320	320	160	320	213	320	80	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320
SA-4	MİK	320	320	320	80	320	213	320	40	160
	MBK	>320	>320	>320	>320	>320	>213	>320	>320	>320
SA-5	MİK	320	320	320	80	160	213	320	40	160
	MBK	>320	>320	>320	>320	>320	>213	>320	>320	>320
SA-6	MİK	320	320	320	80	320	213	320	40	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320
SA-7	MİK	320	320	320	80	160	213	320	80	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320
SA-8	MİK	320	320	320	160	320	213	320	80	320
	MBK	>320	>320	>320	>320	>320	>213	>320	>320	>320
SA-ATCC (43300)	MİK	320	320	320	80	320	213	320	20	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320
SA-ATCC (29213)	MİK	320	320	320	80	160	213	320	80	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320

T: Türev, SA: *S. aureus*, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, MBK: Minimum Bakterisidal Konsantrasyon, ATCC: American Type Culture Collection

4.3. Sinnamaldehit ve Türevlerinin *Escherichia coli*'ye Karşı Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Tablo 3.1.'de gösterildiği şekilde sinnamaldehit türevlerinin her biri için ana stok çözeltiler hazırlanmış ve deneylerde kullanılmak üzere bu stoklardan 1/100 oranında seyreltme yapılarak çalışma çözeltileri elde edilmiştir. Hazırlanan sinnamaldehit türevi çözeltilerinin *Escherichia coli*'ye karşı antimikrobiyal etkinliğinin belirlenmesinde sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla, katyon ayarlı Mueller-Hinton buyyonu içerisinde her bir bileşik için seri iki katlı dilüsyonlar hazırlanmış; McFarland 0.5'e ayarlanmış *E. coli* bakteri süspansiyonu her kuyucuğa ilave edilmiştir. Plaklar uygun inkübasyon koşullarında 35–37 °C'de ve 18–24 saat inkübe edilmiştir.

İnkübasyon süresi sonunda, her bir sinnamaldehit türevi için MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyon) değeri; gözle görülür üremenin tamamen inhibe edildiği en düşük bileşik konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. MİK değerlerinin belirlenmesinin ardından, bu kuyucuklardan (ve bir üst konsantrasyondan) uygun katı besiyerine yüzey ekimi yapılarak plaklar yeniden inkübe edilmiş ve MBK (Minimum Bakterisidal Konsantrasyon) tayini gerçekleştirilmiştir. Üremenin gözlenmediği en düşük konsantrasyon MBK değeri olarak kabul edilmiştir.

Bu yöntem sayesinde sentezlenen sinnamaldehit türevlerinin *E. coli*'ye karşı hem bakteriyostatik (MİK) hem de bakterisidal (MBK) etkileri kantitatif olarak ortaya konmuştur. Tablo 4.10.'da S-T'nin *E. coli* suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri verilmiştir.

Tablo 4.10. Sınnamaldehyt türevlerinin *E. coli* suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri ($\mu\text{g/mL}$).

Suş No		Sınnamaldehyt Türevleri								
		T-1	T-2	T-3	T-4	T-5	T-6	T-7	T-8	T-9
EC-1	MİK	320	160	160	320	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	160
EC-2	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	>320
EC-3	MİK	320	320	320	160	160	213	320	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320
EC-4	MİK	160	160	160	160	160	213	320	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	>320
EC-5	MİK	320	320	320	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320
EC-6	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320
EC-7	MİK	320	320	320	160	160	213	320	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320
EC-8	MİK	320	320	320	160	160	213	320	160	320
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320
EC-9	MİK	320	320	320	160	160	213	160	160	320
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320
EC-ATCC (25922)	MİK	320	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	>320

T: Türev, EC: *E. coli*, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, MBK: Minimum Bakterisidal Konsantrasyon, ATCC: American Type Culture Collection

4.4. Sinnamaldehit ve Türevlerinin *Pseudomonas aeruginosa*'ya Karşı Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Tablo 3.1'de gösterildiği şekilde sentezlenen sinnamaldehit türevlerinin ana stok çözeltileri hazırlanmış ve deneysel uygulamalarda kullanılmak üzere bu stoklardan 1/100 oranında seyreltme yapılarak çalışma çözeltileri elde edilmiştir. Sinnamaldehit türevlerinin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antimikrobiyal etkinliği sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Bu amaçla, katyon ayarlı Mueller-Hinton buyyonu içerisinde, her bir bileşik için seri iki katlı dilüsyonlar hazırlanmış; McFarland 0.5'e ayarlanmış *P. aeruginosa* bakteri süspansiyonu her kuyucuğa ilave edilmiştir. Plaklar 35–37 °C'de, 18–24 saat inkübasyona bırakılmıştır.

İnkübasyon süresi sonunda, gözle görülür üremenin tamamen durduğu en düşük konsantrasyon MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyon) değeri olarak belirlenmiştir. Ardından, MİK değerinin bulunduğu kuyucuklardan (ve bir üst dilüsyondan) uygun katı besiyerine yüzey ekimi yapılarak MBK (Minimum Bakterisidal Konsantrasyon) tayini gerçekleştirilmiştir. Herhangi bir üremenin görülmediği en düşük konsantrasyon MBK değeri olarak kabul edilmiştir.

Böylece sinnamaldehit türevlerinin *P. aeruginosa*'ya karşı bakteriyostatik ve bakterisidal etkileri nicel olarak ortaya konmuştur. Tablo 4.11.'de S-T'nin *P. aeruginosa* suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri verilmiştir.

Tablo 4.11. Sınnamaldehyt türevlerinin *P. aeruginosa* suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri (µg/mL).

Suş No		Sınnamaldehyt Türevleri								
		T-1	T-2	T-3	T-4	T-5	T-6	T-7	T-8	T-9
PA-1	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	320	320	320	320	320	213	320	320	320
PA-2	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	320	>320	>320	320	320	>213	>320	320	320
PA-3	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	320
PA-4	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	320
PA-5	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	320
PA-6	MİK	160	160	160	160	160	160	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	320
PA-7	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	320
PA-8	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	320
PA-9	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	320
PA-ATCC (27853)	MİK	160	160	160	80	160	106	160	80	320
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	>320

T: Türev, PA: *P. aeruginosa*, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, MBK: Minimum Bakterisidal Konsantrasyon, ATCC: American Type Culture Collection

4.5. Sinnamealdehit ve Türevlerinin *Acinetobacter baumannii*'ye Karşı Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Tablo 3.1'de gösterildiği şekilde sinnamealdehit türevlerinin ana stok çözeltileri hazırlanmış ve deneysel çalışmalar için bu stoklardan 1/100 oranında seyreltme ile çalışma çözeltileri hazırlanmıştır. Sinnamealdehit türevlerinin *Acinetobacter baumannii*'ye karşı antimikrobiyal etkinliği sıvı mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Katyon ayarlı Mueller-Hinton buyyonu içerisinde seri iki katlı dilüsyonlar hazırlanmış ve her McFarland 0.5'e ayarlanmış *A. baumannii* bakteri süspansiyonu eklenmiştir. Plaklar, standart koşullarda 35–37 °C, 18–24 saat inkübe edilmiştir.

İnkübasyon sonrasında gözle görülür üremenin olmadığı en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak kaydedilmiştir. MİK belirlendikten sonra, ilgili kuyucuklardan (ve bir üst konsantrasyondan) uygun katı besiyerine yüzey ekimi yapılarak yeniden inkübasyon yapılmış ve MBK (Minimum Bakterisidal Konsantrasyon) değerleri tespit edilmiştir. Üremenin gözlenmediği en düşük konsantrasyon MBK olarak değerlendirilmiştir.

Böylece sinnamealdehit türevlerinin *A. baumannii*'ye karşı bakteriyostatik ve bakterisidal aktiviteleri kantitatif olarak belirlenmiştir. Tablo 4.12.'de S-T'nin *A. baumannii* suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri verilmiştir.

Tablo 4.12. Sınnamaldehit türevlerinin *A. baumannii* suşlarına karşı MİK ve MBK değerleri (µg/mL).

Suş No		Sınnamaldehit Türevleri								
		T-1	T-2	T-3	T-4	T-5	T-6	T-7	T-8	T-9
AB-1	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	>320	>320	>213	>320	>320	320
AB-2	MİK	160	160	160	160	160	106	160	160	160
	MBK	>320	>320	>320	>320	>320	>213	>320	>320	320
AB-3	MİK	80	80	160	160	80	106	80	80	80
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	320
AB-4	MİK	80	80	160	80	80	106	80	80	80
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	320
AB-5	MİK	80	80	80	80	160	106	160	80	80
	MBK	>320	>320	>320	>320	>320	>213	>320	>320	320
AB-6	MİK	80	80	160	80	80	53	80	80	80
	MBK	>320	>320	>320	>320	>320	213	>320	>320	320
AB-7	MİK	80	80	80	160	160	106	160	80	80
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	320
AB-8	MİK	80	80	80	80	80	106	80	80	80
	MBK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	>320	320
AB-9	MİK	160	80	80	80	80	53	80	40	80
	MBK	>320	>320	>320	>320	>320	213	>320	320	320
AB-ATCC (19606)	MİK	80	160	160	80	160	106	160	40	320
	MBK	>320	>320	>320	>320	>320	>213	>320	320	320

T: Türev, AB: *A. baumannii*, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, MBK: Minimum Bakterisidal Konsantrasyon, ATCC: American Type Culture Collection

4.6. Sinnamealdehit ve Türevlerinin *Candida albicans*'a Karşı Antifungal Aktivite Sonuçları

Tablo 3.1'de gösterildiği şekilde sinnamealdehit türevlerinin ana stok çözeltileri hazırlanmış ve deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere bu stoklardan 1/100 oranında seyreltme yapılarak çalışma çözeltileri elde edilmiştir. Sinnamealdehit türevlerinin *Candida albicans* üzerine antifungal etkinliğinin belirlenmesi amacıyla sıvı mikrodilüsyon yöntemi uygulanmıştır.

Bu kapsamda, katyon ayarlı RPMI-1640 besiyeri içerisinde her bir bileşik için seri iki katlı dilüsyonlar hazırlanmış ve uygun hücre yoğunluğuna (örneğin $\approx 0.5-2.5 \times 10^3$ CFU/mL, McFarland 0.5'e uyumlu) ayarlanmış *C. albicans* inokulumu her kuyucuğa ilave edilmiştir. Plaklar 35–37 °C'de, 24–48 saat inkübasyona bırakılmıştır.

İnkübasyon sonunda gözle görülür üremenin tamamen inhibe edildiği en düşük konsantrasyon MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyon) olarak kaydedilmiştir. MİK değerlerinin belirlenmesini takiben, MİK tayini yapılan kuyucuklardan (ve bir üst konsantrasyondan) uygun besiyerine yüzey ekimi yapılarak tekrar inkübasyon gerçekleştirilmiş; üremenin gözlenmediği en düşük konsantrasyon MFK (Minimum Fungisidal Konsantrasyon) olarak değerlendirilmiştir. Bu yöntem ile sinnamealdehit türevlerinin *C. albicans*'a karşı fungistatik (MİK) ve fungisidal (MFK) etkileri kantitatif olarak ortaya konmuştur. Tablo 4.13.'de S-T'nin *C. albicans* suşlarına karşı MİK ve MFK değerleri verilmiştir.

Tablo 4.13. Sinnamealdehit türevlerinin *C. albicans* suşlarına karşı MİK ve MFK değerleri (µg/mL).

Suş No		Sinnamealdehit Türevleri								
		T-1	T-2	T-3	T-4	T-5	T-6	T-7	T-8	T-9
CA-1	MİK	160	160	160	40	80	106	160	40	80
	MFK	>320	>320	>320	320	320	>213	>320	320	>320
CA-2	MİK	160	160	160	20	80	106	160	20	40
	MFK	>320	>320	>320	160	320	>213	>320	160	320
CA-3	MİK	160	160	160	20	80	106	160	20	80
	MFK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	320
CA-4	MİK	160	160	160	40	80	106	160	20	80
	MFK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	>320
CA-5	MİK	160	160	160	40	80	106	160	40	80
	MFK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	>320
CA-6	MİK	160	160	160	20	80	106	160	20	80
	MFK	>320	>320	>320	320	320	>213	>320	320	>320
CA-7	MİK	160	160	80	20	80	106	160	20	80
	MFK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	320
CA-8	MİK	80	160	80	20	80	106	160	20	80
	MFK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	>320
CA-9	MİK	80	160	160	80	40	106	160	10	40
	MFK	>320	>320	>320	>320	320	>213	>320	160	320
CA-ATCC (90028)	MİK	160	160	160	40	80	106	80	80	80
	MFK	>320	>320	>320	320	>320	>213	>320	320	>320

T: Türev, CA: *C. albicans*, MİK: Minimum İnhibitör Konsantrasyon, MFK: Minimum Fungisidal Konsantrasyon, ATCC: American Type Culture Collection

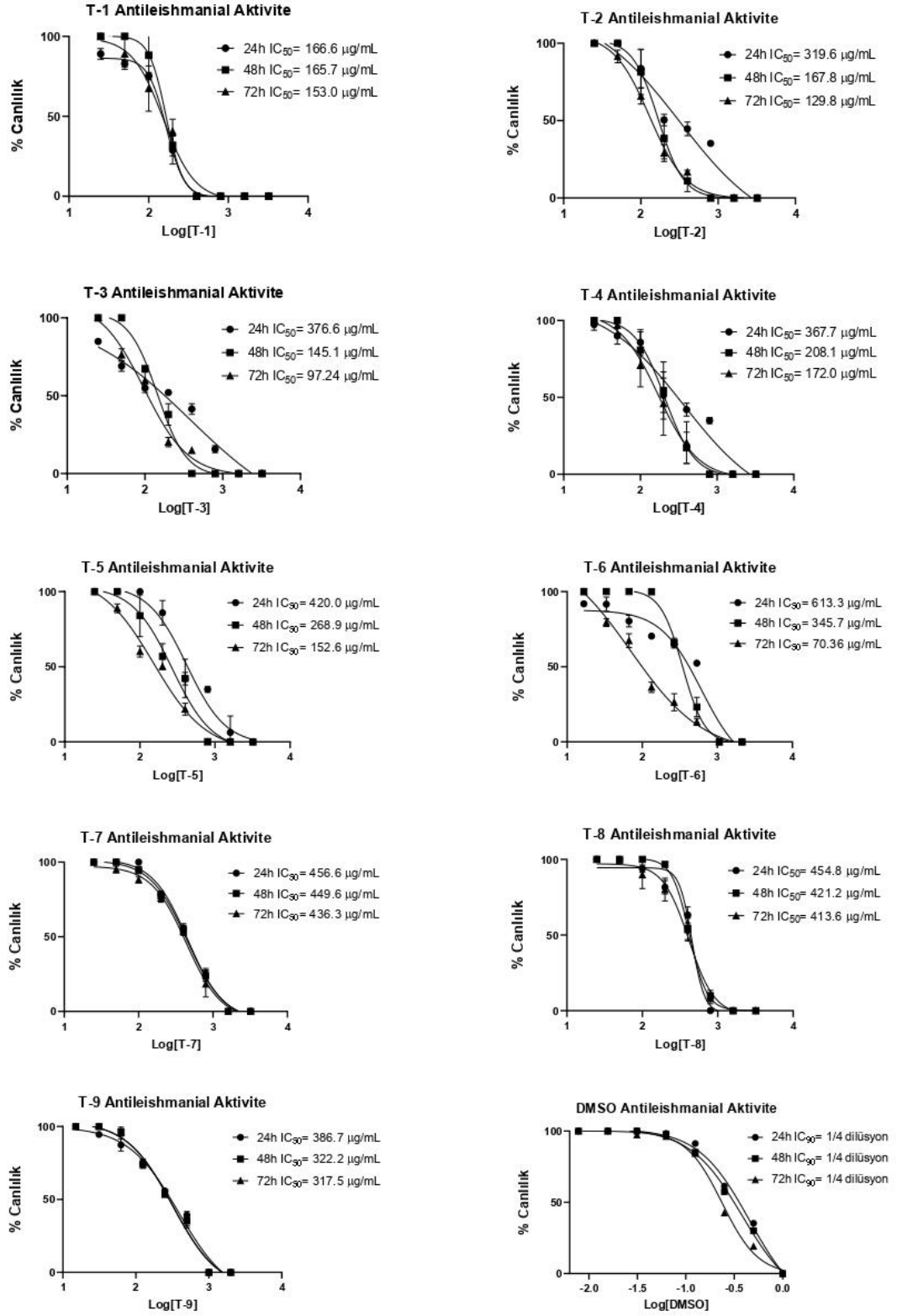
4.7. Sinnamaldehit ve Türevlerinin *Leishmania tropica* Üzerine Antileishmanial Aktivite Sonuçları

Sinnamaldehyt ve türevlerinin (S-T) antileishmanial etkileri, referans antiparaziter ilaçlarla karşılaştırmalı olarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Deneylesteril, düz tabanlı 96 kuyucuklu hücre kültür plaklarında gerçekleştirilmiştir. Plaktaki 12 sıradan biri pozitif kontrol (referans ilaç), biri negatif kontrol (yalnızca besiyeri) olarak ayrılmış; geri kalan kuyucuklar ise S-T bileşikleri için ikili sıralar halinde kullanılmıştır.

Her kuyucuğa 100 µL RPMI-1640 sıvı besiyeri (%10 FBS + %1 penisilin/streptomisin + %1 gentamisin) eklenmiştir. Test aralığını oluşturmak amacıyla, ilk kuyucuklara 100 µL S-T stok çözeltisi pipetlenmiş ve seri iki kat dilüsyonlar uygulanmıştır. Dilüsyon işleminin ardından, 10⁷ promastigot/mL yoğunluğundaki *Leishmania tropica* süspansiyonundan (negatif kontrol hariç) tüm kuyucuklara 100 µL olacak şekilde ekleme yapılmıştır.

Plaklar kapatılarak kenarları parafilm ile sarılmış ve 26 °C'de 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda kuyucuklar invert mikroskop altında incelenmiştir. Hiçbir canlı promastigotun saptanmadığı en düşük konsantrasyon ise MPK olarak kaydedilmiştir.

S-T kullanılırken Tablo 3.1'de gösterildiği konsantrasyonlar ile kullanılmıştır. Etken maddelerin MPK (minimum parazitisidal konsantrasyon) değerleri invert mikroskopta yapılan inceleme ile belirlenmiştir. IC₅₀ değerleri, MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromid] yöntemi ile *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. MPK değerinin belirlenmesinden sonra, mikroplaklardaki her bir kuyucuktan 100 µL alınarak yeni mikroplaklara aktarıldı ve aynı hacimde MTT reaktifi pipetlenerek dört saat aynı koşullarda ve karanlık ortamda inkübe edildi. İnkübasyon sonunda her bir kuyucuğa formazan kristallerinin çözünmesi için aynı hacimde DMSO pipetlendi ve 30 dakika sonra Thermo marka Varioskan model (USA) spektrofotometre ile 570 nm'de ölçülerek absorbans değerleri elde edildi. Antileishmanial aktiviteyi gösteren IC₅₀ değerleri, Graphpad Prism 8.4.2 programı ile belirlendi. Sinnamaldehit türevlerinin *L. tropica* suşuna karşı IC₅₀ ve MPK değerleri Tablo 4.14.'de, grafikleri Şekil 4.3.'de verilmiştir.


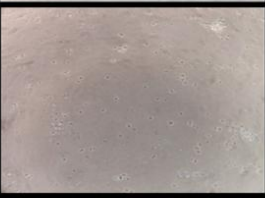
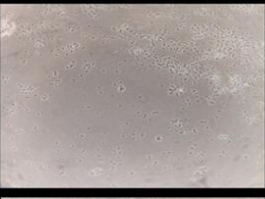

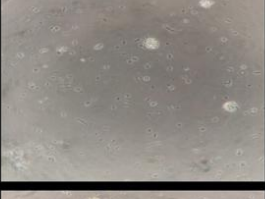
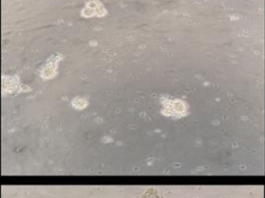
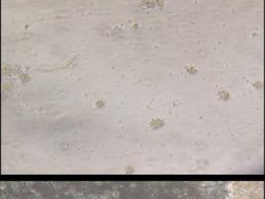



Şekil 4.3. Sinalaldehit türevlerinin *L. tropica* 'ya karşı IC_{50} değerleri.

Tablo 4.14. Sinnamealdehit türevlerinin *L. tropica* suşuna karşı IC₅₀ ve MPK değerleri (µg/mL).

Etken Maddeler	24.saat		48.saat		72.saat	
	IC ₅₀	MPK	IC ₅₀	MPK	IC ₅₀	MPK
T-1	166,6	400	165,7	400	153	400
T-2	319,6	1600	167,8	800	129,8	800
T-3	376,6	1600	145,1	400	97,24	400
T-4	367,7	1600	208,1	800	172	800
T-5	420	3200	268,9	800	152,6	800
T-6	613,3	1066	345,7	1066	70,36	1066
T-7	456,6	1600	449,6	1600	436,3	1600
T-8	454,8	800	421,2	800	413,6	800
T-9	386,7	1000	322,2	1000	317,5	1000
DMSO	IC₉₀	1/4 dil.	IC₉₀	1/4 dil.	IC₉₀	1/4 dil.

T: Türev, MPK: Minimum parazitisit konsantrasyonu, IC₅₀: % 50 inhibitör konsantrasyonu, IC₉₀: % 90 inhibitör konsantrasyonu, DMSO: Dimetil Sülfoksit.

1. Kuyucuk	3200 µg/mL	
2. Kuyucuk	1600 µg/mL	
3. Kuyucuk	800 µg/mL	
4. Kuyucuk	400 µg/mL	
5. Kuyucuk	200 µg/mL	
6. Kuyucuk	100 µg/mL	
7. Kuyucuk	50 µg/mL	
8. Kuyucuk	25 µg/mL	

Şekil 4.4. Türevlerin *L.tropica* üzerindeki farklı konsantrasyon etkisinin invert mikroskop altındaki görüntüsü.

4.8. Sinnamaldehit ve Türevlerinin *Trichomonas vaginalis* Üzerine Antitrikomonial Aktivite Sonuçları

Sinnamaldehyit ve türevlerinin (S-T), *Trichomonas vaginalis* trofozoitlerine karşı *in vitro* antitrikomonas etkileri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır. Deneyleerde kullanılan besiyeri TYM (Trypticase–Yeast Extract–Maltose) medium olup, %10 At serumu, %1 penisilin/streptomisin ve %1 gentamisin ile zenginleştirilmiştir.

Steril, düz tabanlı 96 kuyucuklu hücre kültür plaklarında, 12 sıranın biri pozitif kontrol (besiyeri+parazit), biri negatif kontrol (yalnızca besiyeri) olarak ayrılmış, kalan kuyucuklar ise S-T türevleri için ikili sıralar halinde düzenlenmiştir. Her kuyucuğa 100 µL TYM besiyeri eklendikten sonra, ilk kuyucuklara 100 µL stok S-T çözeltilisi aktarılmış ve seri dilüsyon uygulanmıştır.

Dilüsyon tamamlandıktan sonra, 10⁴ trofozoit/mL yoğunluğundaki *T. vaginalis* süspansiyonundan (negatif kontrol hariç) tüm kuyucuklara 100 µL eklenmiştir. Mikroplaklar kapatılarak kenarları parafilm ile sarılmış ve 37 °C’de, mikroaerofilik koşullarda 48 saat inkübasyona bırakılmıştır.

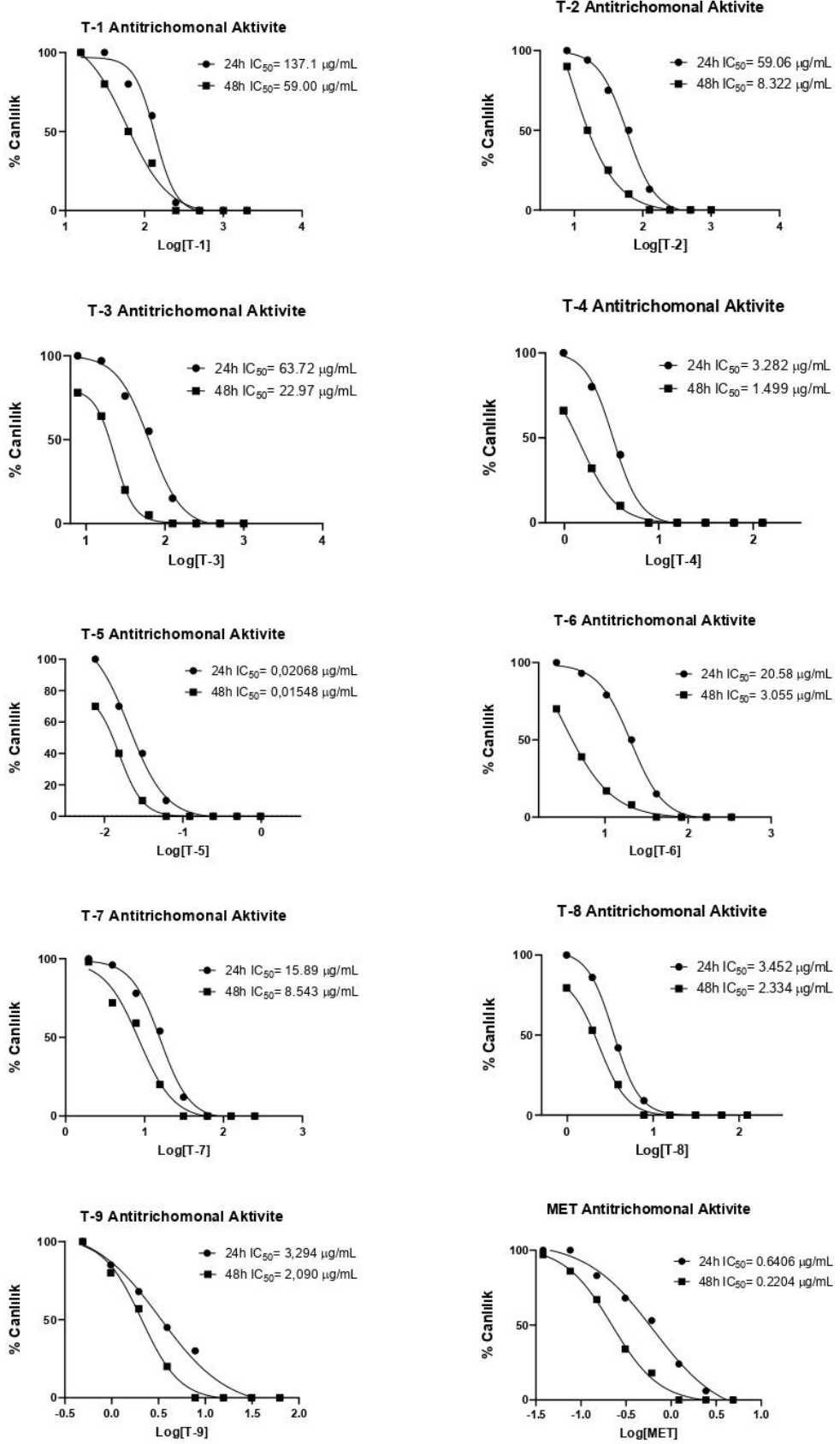
İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklardaki trofozoitler, invert mikroskop ve sayma kamarası kullanılarak değerlendirilmiştir. Hareketliliğin ve canlı trofozoit görülmeyen en düşük konsantrasyon MPK olarak kaydedilmiştir. IC₅₀ değerlerinin saptanması için ise öncelikle her bir etken madde için kuyucuklardaki trofozoitlerin % canlılık değerleri tripan mavisi kullanılarak thoma lamında sayılmıştır. Bunun için etken maddelere ait tüm kuyucuklarından 50 µL alınıp aynı hacimdeki tripan mavisi boyası ile karıştırıldı ve 10 µL kadar alınıp thoma lamına aktarılarak ışık mikroskobu altında canlı ve ölü trofozoitler sayılmıştır. Her bir etken maddenin yaklaşık %50’sinin canlı olduğu kuyucuk konsantrasyonu IC₅₀ değeri olarak belirlenmiştir.

S-T kullanılırken Tablo 3.1’de gösterildiği konsantrasyonlar ile kullanılmıştır. Thoma lamında sayılarak elde edilen % canlılık oranları Graphpad Prism 8.4.2 programı ile hesaplanarak S-T’lerin *T. vaginalise* karşı IC₅₀ değerleri belirlendi. MPK ve IC₅₀ değerleri Tablo 4.15.’de, grafikleri Şekil 4.5.’de verilmiştir.

Tablo 4.15. Sınnamaldehyt türevlerinin *T. vaginalis* suşuna karşı IC₅₀ ve MPK değerleri (µg/mL).

Etken Maddeler	24.saad		48.saad	
	IC ₅₀	MPK	IC ₅₀	MPK
T-1	137,1	500	59	250
T-2	59,06	250	8,32	125
T-3	63,72	250	22,97	125
T-4	3,28	7,81	1,49	3,91
T-5	0,02	0,98	0,01	0,98
T-6	20,58	83,3	3,05	41,65
T-7	15,89	62,5	8,54	31,25
T-8	3,45	15,63	2,33	7,81
T-9	3,90	15,63	1,80	7,81
Metronidazol	0,64	4,88	0,22	0,61

T: Türev, MPK: Minimum parazitisit konsantrasyonu, IC₅₀: % 50 inhibitör konsantrasyonu.



Şekil 4.5. Sinalaldehit türevlerinin *T. vaginalis*'e karşı IC_{50} değerleri.

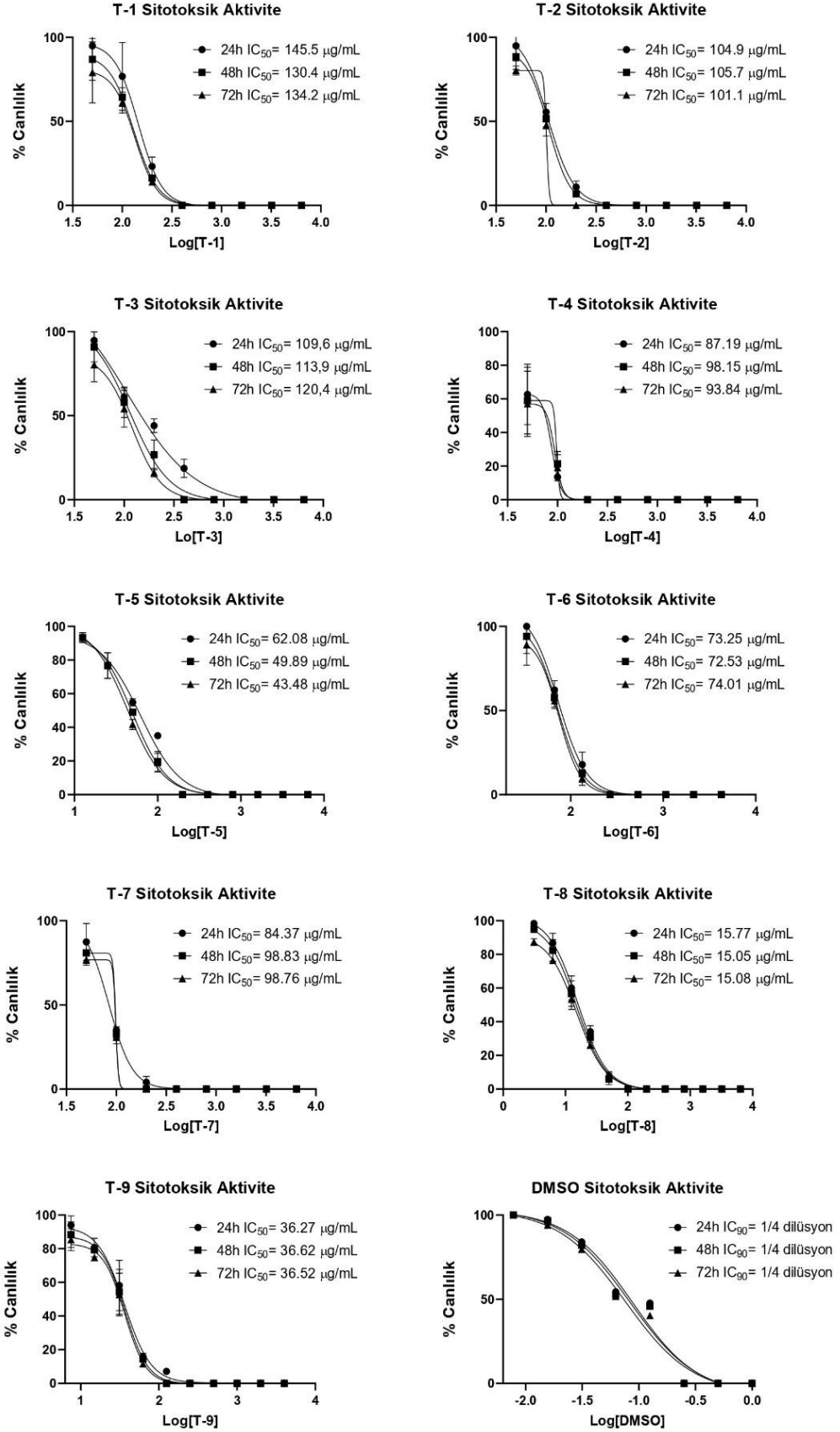
4.9. Sinnamaldehit ve Türevlerinin Sitotoksik Aktivite Sonuçları

Sinnamaldehit türevlerinin fibroblastlara karşı, sitotoksik aktiviteleri 24., 48., ve 72. saatlerde belirlendi. Etken maddelerin sitotoksik aktivite değerleri Tablo 4.16'de gösterilmiştir. Sinnamaldehit türevlerinin L929 fibroblastlara karşı IC₅₀ değerlerinin grafikleri Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Sinnamaldehit türevlerinin sitotoksik aktivite değerleri.

Etken Maddeler	24.saat (IC ₅₀)		48.saat (IC ₅₀)		72.saat (IC ₅₀)	
T-1	145,5		130,4		134,2	
T-2	104,9		105,7		101,1	
T-3	109,6		113,9		120,4	
T-4	87,19		98,15		93,84	
T-5	62,08		49,89		43,48	
T-6	73,25		72,53		74,01	
T-7	84,37		98,83		98,76	
T-8	15,77		15,05		15,08	
T-9	36,27		36,62		36,52	
DMSO	IC ₉₀	1/4 dil.	IC ₉₀	1/4 dil.	IC ₉₀	1/4 dil.

T: Türev, IC₅₀: %50 inhibitör konsantrasyonu, IC₉₀: %90 inhibitör konsantrasyonu, DMSO: Dimetil Sülfoksit.



Şekil 4.6. Sinalaldehit türevlerinin L929 fibroblastlara karşı IC_{50} değerleri.

4.10. Sınnamaldehyt ve Türevlerinin Selektif İndeks Değerleri

Selektif indeks (SI) değerleri, test edilen bileşiklerin konak hücrelere kıyasla parazitlere karşı seçiciliğini ortaya koymak amacıyla hesaplandı. Bu kapsamda SI, fibroblast hücre hattı (L929) üzerinde belirlenen IC₅₀ değerinin *Leishmania tropica* promastigotları ve *Trichomonas vaginalis* trofozoitleri üzerinde elde edilen IC₅₀ değerlerine oranlanmasıyla hesaplandı (SI = Fibroblast IC₅₀ / Parazit IC₅₀). Elde edilen SI değerlerinin 1.00'den yüksek olması, ilgili maddenin her iki parazite karşı fibroblast hücrelerine kıyasla daha yüksek seçicilik gösterdiğini ve konak hücreler açısından daha güvenli bir etki profiline sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.17. Sınnamaldehyt türevlerinin *L. tropica* için selektif indeks (SI) değerleri (µg/mL)

Etken Maddeler	24.saat (IC ₅₀)			48.saat (IC ₅₀)			72.saat (IC ₅₀)		
	<i>L.tropica</i>	L929	SI	<i>L.tropica</i>	L929	SI	<i>L.tropica</i>	L929	SI
T-1	166,6	145,5	<1	165,7	130,4	<1	153	134,2	<1
T-2	319,6	104,9	<1	167,8	105,7	<1	129,8	101,1	<1
T-3	376,6	109,6	<1	145,1	113,9	<1	97,24	120,4	>1
T-4	367,7	87,19	<1	208,1	98,15	<1	172	93,84	<1
T-5	420	62,08	<1	268,9	49,89	<1	152,6	43,48	<1
T-6	613,3	73,25	<1	345,7	72,53	<1	70,36	74,01	>1
T-7	456,6	84,37	<1	449,6	98,83	<1	436,3	98,76	<1
T-8	454,8	15,77	<1	421,2	15,05	<1	413,6	15,08	<1
T-9	386,7	36,27	<1	322,2	36,62	<1	317,5	36,52	<1

T: Türev, SI: Selektif İndeks, IC₅₀: % 50 inhibitör konsantrasyonu, L929: Fibroblast hücre hattı

Tablo 4.18. Sınnamaldehit türevlerinin *T.vaginalis* için selektif indeks (SI) değerleri ($\mu\text{g/mL}$)

Etken Maddeler	24.saat (IC ₅₀)			48.saat (IC ₅₀)		
	<i>T.vaginalis</i>	L929	SI	<i>T.vaginalis</i>	L929	SI
T-1	137,1	145,5	>1	59	130,4	>1
T-2	59,06	104,9	>1	8,32	105,7	>1
T-3	63,72	109,6	>1	22,97	113,9	>1
T-4	3,28	87,19	>1	1,49	98,15	>1
T-5	0,02	62,08	>1	0,01	49,89	>1
T-6	20,58	73,25	>1	3,05	72,53	>1
T-7	15,89	84,37	>1	8,54	98,83	>1
T-8	3,45	15,77	>1	2,33	15,05	>1
T-9	3,9	36,27	>1	1,8	36,62	>1

T: Türev, SI: Selektif İndeks, IC₅₀: % 50 inhibitör konsantrasyonu, L929: Fibroblast hücre hattı

Leishmania tropica için selektif indeks (SI) değerleri incelendiğinde, 24. ve 48. saatlerde test edilen tüm sınnamaldehit türevlerinin SI değerlerinin 1.00'in altında kaldığı görüldü. Buna karşılık 72. saatte yalnızca T-3 ve T-6 türevlerinin SI değerlerinin 1.00'in üzerine çıktığı belirlendi. Bu bulgu, söz konusu türevlerin *L. tropica* üzerindeki seçici etkilerinin zamana bağlı olarak ortaya çıktığını ve daha uzun inkübasyon süresinde konak hücrelere kıyasla parazit üzerinde daha baskın bir etki gösterdiklerini düşündürmektedir.

Trichomonas vaginalis için hesaplanan SI değerleri değerlendirildiğinde ise, test edilen tüm türevlerin hem 24. hem de 48. saatlerde 1.00'in üzerinde SI değerleri sergilediği tespit edildi. Bu durum, sınnamaldehit türevlerinin *T. vaginalis* trofozoitlerine karşı erken zaman noktalarında dahi fibroblast hücrelerine kıyasla daha yüksek seçicilik gösterdiğini ve bu parazite karşı daha avantajlı bir etki profiline sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sinnamaldehit ve ticari türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antiparaziter ve sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiş; elde edilen bulgular, özellikle T-4 ve T-8 türevlerinin farklı mikroorganizma grupları üzerinde belirgin biçimde öne çıktığını göstermiştir. Aynı zamanda, T-4 ve T-8 türevlerine kıyasla, özellikle T-1 türevinin *L.tropica* ve T-5 türevinin *T.vaginalis* üzerinde ki etkisi belirgin olarak öne çıkmıştır.

Bu iki türevin (T-4 ve T-8) öne çıkması iki ana ekseninde açıklanabilir: (i) fenil halkasındaki para-sübstitüsyonun (Cl ve NO₂) α,β -doymamış aldehit çekirdeğini daha “reaktif” hale getirmesi (SAR) ve (ii) hücre zarı/biyofilm gibi bariyerleri aşma kapasitesinin artması. T-4 ve T-8’in ortak noktası, ikisinin de sinnamaldehitin en kritik farmakoforunu (konjuge çift bağ + aldehit; yani α,β -doymamış aldehit / Michael acceptor karakteri) koruması; fakat para-konumda elektron çekici bir grup taşımalarıdır. Bu ayrımı küçük görünsede, pratikte molekülün biyolojik hedeflerle etkileşme biçimini belirgin şekilde değiştirebilir. Sinnamaldehit ve benzeri bileşiklerin antimikrobiyal etkisi çoğu zaman membran bütünlüğünü bozma, hücre içi bileşen sızıntısı, metabolik yolların etkilenmesi gibi çoklu mekanizmalarla açıklanır (Jimenez ve ark., 2024). Bu çoklu etki içinde özellikle Michael acceptor özelliği, mikroorganizma proteinlerindeki nükleofilik gruplarla (özellikle –SH içeren sistein kalıntıları) etkileşimi mümkün kıldığı için “güçlendirici” bir kimyasal avantaj sağlayabilir; Michael acceptor doğal ürünlerin biyolojik aktivitesinin bu tip kovalent/yarı-kovalent etkileşimlerle ilişkili olabildiği güncel yayınlarda vurgulanmaktadır (Liang ve ark., 2022). T-4’teki Cl ve T-8’deki NO₂, fenil halkasından konjuge sisteme elektron çeken bir etki uygulayarak, α,β -doymamış aldehit kısmını daha elektrofilik hale getirir; bu da hedef proteinlerdeki nükleofillere “bağlanma” olasılığını ve dolayısıyla biyolojik etkinliği artırabilir. Sinnamaldehit analoglarında elektron çekici sübstitüsyonların aktiviteyi yükseltebildiğini raporlayan çalışmalar bulunmaktadır; örneğin 4-nitrocinnamaldehyde (T-8) ve 4-chlorocinnamaldehyde’nin (T-4) antibakteriyel/antibiyofilm etkinlikte öne çıktığı bildirilmektedir (Kim ve ark., 2022). Çalışma sonuçlarımız, sinnamaldehit iskeletinde gerçekleştirilen kimyasal modifikasyonların biyolojik aktivite üzerinde

belirleyici rol oynadığını ortaya koymakta; yapı–aktivite ilişkisi (SAR) açısından önemli çıkarımlar sunmaktadır.

Bu çalışmada Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*) ve Gram negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) bakterilere karşı gerçekleştirilen sıvı mikrodilüsyon testleri, sinnalaldehit türevlerinin antibakteriyel etkinliklerinin tür ve suş bazında değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle klinik kökenli ve ÇİD suşlar üzerinde elde edilen veriler, bazı türevlerin, sinnalaldehite kıyasla daha düşük MİK ve MBK değerlerine sahip olduğunu göstermektedir.

Bu bağlamda T-4 (4-klorosinnamaldehit) ve T-8 (4-nitrosinnamaldehit) türevleri, farklı bakteri türlerinde tutarlı biçimde daha düşük inhibitör konsantrasyonlarda etkili olmaları nedeniyle dikkat çekmiştir. Gram pozitif *S. aureus* suşlarında bu iki türevin görece daha güçlü etkinlik göstermesi, sinnalaldehitin fenilpropanoid yapısında para-konumda yer alan elektron çekici süstitüsyonların antibakteriyel etkiyi artırabileceğini düşündürmektedir. Gram pozitif bakterilerin kalın peptidoglikan tabakasına rağmen, lipofilik özellik kazanan bu türevlerin hücre zarına daha etkin şekilde penetre olabildiği düşünülmektedir.

Gram negatif bakteriler açısından değerlendirildiğinde, özellikle *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* gibi dış membran bariyeri güçlü patojenlerde T-8 türevinin bazı suşlarda daha düşük MİK değerleri sergilemesi dikkat çekicidir. Gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit (LPS) içeren dış membranları, birçok antimikrobiyal ajanın hücre içine girişini sınırlandırmaktadır. T-8 türevinin fenil halkasında bulunan nitro grubunun güçlü elektron çekici etkisi sayesinde konjuge aldehit sisteminin elektrofilik karakterinin artması, bu bileşiğin membran proteinleri ve hücre içi hedeflerle etkileşim potansiyelini yükseltmiş olabilir. Literatürde de para-nitro süstitüsyonuna sahip sinnalaldehit türevlerinin, özellikle dirençli Gram negatif bakteriler üzerinde belirgin antibakteriyel aktivite gösterebildiği bildirilmiştir (Kim ve ark., 2022; Lu ve ark., 2022). *A. baumannii*'de T-8'in bazı suşlarda belirgin şekilde MİK değerlerinin düşebildiğini gözlenmiştir: Tablo 4.12'de AB-9'da T-8 MİK 40 µg/mL ve ATCC suşunda da T-8 MİK 40 µg/mL değerleri saptanmıştır; T-4 ise genellikle 80–160 µg/mL bandında tespit edilmiştir. Bu fark kimyasal açıdan şöyle açıklanabilir: NO₂ grubu Cl'a kıyasla daha güçlü elektron çekicidir; dolayısıyla T-8'in elektrofilik karakteri daha baskın olup bazı Gram negatif hedeflerde (membran proteinleri/enzimler, hücre bölünmesi proteinleri vb.) daha yüksek etki

yaratmaktadır. Ayrıca sinnalaldehit analoglarının belirli bakterilerde hücre bölünmesi hedefleri (ör. FtsZ eksen) üzerinden de etkili olabildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Chai ve ark., 2022); bu tip hedeflerde küçük elektronik farklar MİK değerleri düzeyinde “sıçrama” oluşturabilmektedir.

Candida albicans suşları üzerinde gerçekleştirilen antifungal değerlendirmelerde, T-4 ve T-8 türevlerinin düşük MİK değerleri ile öne çıktığı görülmüştür. *C. albicans*'ın hücre zarında bulunan ergosterol ve hücre duvarı yapısının, fenilpropanoid bileşiklerin hedefleri arasında yer aldığı bilinmektedir. Sinnalaldehit ve türevlerinin antifungal etkilerinin; membran bütünlüğünün bozulması, ergosterol sentezinin baskılanması ve hücre içi enzim sistemlerinin inhibisyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Morais ve ark., 2020).

Bu çalışmada T-4 ve T-8'in *Candida* suşlarında daha düşük konsantrasyonlarda etkili olması, para-konumda yer alan klor ve nitro gruplarının molekülün lipofilitesini ve reaktivitesini artırarak fungal hücre zarına etkileşimini güçlendirdiğini düşündürmektedir. CA-1 izolatında hem T-4 hem de T-8'in MİK değerinin 40 µg/mL düzeyine kadar inebildiği tespit edilmiştir. Bu noktada “para-EWG” etkisinin *Candida* türlerine karşı da işe yaradığı düşünülebilir; çünkü mantar hücre membranı/duvarı hedefleri ile hücrel redoks dengesi, elektrofilik bileşiklere duyarlıdır. Özellikle T-8 türevinin nitro grubuna bağlı olarak artan elektrofilik karakteri, fungal hücrede oksidatif stres mekanizmalarının tetiklenmesine katkı sağlamış olabilir. Ancak bu durumun, antifungal etkinlik ile potansiyel toksisite riskini de artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Paraziter etkenler üzerinde elde edilen bulgular, T-1, T-4, T-5 ve T-8 türevlerinin çalışmanın en dikkat çekici sonuçlarını verdiği alanlardan birini oluşturmaktadır. T-1'in *L. tropica* için diğer türevlere kıyasla daha düşük IC₅₀ ve MPK değerlerine sahip olması, bu bileşiğin parazit üzerinde daha yüksek potensi ve daha düşük dozlarda etkili olduğunu göstermektedir. Bu durum, T-1'in artmış lipofilikliği sayesinde hücre zarını daha etkin geçmesi ve hücre içi hedeflerle daha güçlü etkileşime girmesiyle ilişkilendirilebilir. Sonuç olarak, düşük IC₅₀ ve MPK değerleri T-1'in *L. tropica*'ya karşı daha güçlü bir antileishmanial aday olduğunu desteklemektedir.

Bu çalışmamızda α-amyl cinnamaldehyde (T-1)'in *L. tropica* üzerine diğer sinnalaldehit türevlerine kıyasla daha yüksek antileishmanial aktivite göstermesi, bileşiğin yapısal ve fiziko-kimyasal özellikleriyle açıklanabilir. T-1'de bulunan uzun

alkil zinciri, molekülün lipofilikliğini artırarak parazitin sterol açısından zengin hücre zarından geçişini kolaylaştırmakta ve hücre içi hedeflere daha etkin ulaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca, α,β -doymamış aldehit yapısı sayesinde T-1'in, *Leishmania*'ya özgü redoks dengesi ve tiol içeren enzim sistemleriyle kovalent etkileşime girerek oksidatif stresin artmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Artan lipofiliklik aynı zamanda mitokondriyal fonksiyonların bozulmasına ve reaktif oksijen türlerinin birikimine yol açarak hücre ölümünü hızlandırabilir. Bu yapısal avantajlar, T-1'in daha kısa zincirli veya daha polar sinnamaldehit türevlerine kıyasla daha güçlü ve kalıcı bir antileishmanial etki göstermesini açıklamaktadır.

Leishmania türlerinin hücresel savunma mekanizmalarında tiyol bazlı redoks sistemlerinin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Nitro grubu taşıyan bileşiklerin bu sistemleri hedef alarak parazit canlılığını baskılayabildiği literatürde bildirilmektedir (Silva ve ark., 2021). Bu bağlamda T-8'in güçlü antiparaziter etkisi, kimyasal yapısı ile uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilmektedir. T-4 türevinin ise klor süstitüsüyonu sayesinde yeterli lipofiliklik kazanarak parazit hücre zarını aşabildiği ve daha dengeli bir aktivite profili sunduğu görülmektedir. Benzer şekilde, α -amyl cinnamaldehyde (T-1)'in uzun alkil zinciri ile artmış lipofilikliğe sahip olması, parazit hücre zarını daha etkin geçmesine ve hücre içi tiyol bazlı redoks sistemleriyle daha güçlü etkileşim kurmasına olanak tanımış olabilir.

Trichomonas vaginalis üzerinde elde edilen IC_{50} ve MPK değerleri de benzer şekilde T-4 ve T-8'in metronidazole yakın konsantrasyonlarda etkili olabildiğini göstermiştir. Metronidazol direncinin giderek arttığı göz önünde bulundurulduğunda, bu bulgular sinnamaldehit türevlerinin alternatif veya destekleyici antiparaziter ajanlar açısından önemini artırmaktadır. Buna ek olarak, 2-methoxycinnamaldehyde (T-5)'in düşük IC_{50} ve MPK değerleri, bu bileşiğin parazit üzerinde yüksek potense sahip olduğunu ve düşük konsantrasyonlarda etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu etkinliğin, T-5'in metoksi süstitüsüyonu sayesinde *T. vaginalis*'in anaerobik metabolizması ve redoks sistemiyle daha uyumlu etkileşimler kurabilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla elde edilen düşük IC_{50} ve MPK değerleri, T-5'in *T. vaginalis*'e karşı parazite özgü güçlü bir antiprotozoal aday olduğunu desteklemektedir.

Bu çalışmamızda 2-methoxycinnamaldehyde (T-5)'in *T. vaginalis* üzerinde belirgin antimikrobiyal aktivite göstermesi, parazitin metabolik özellikleri ve bileşiğin fonksiyonel grubu ile ilişkilendirilebilir. T-5 yapısında bulunan metoksi

grubu, molekülün polaritesini artırarak *T. vaginalis*'in sterolden fakir hücre zarı ve anaerobik yapısına daha uygun bir hücre içi dağılım sağlamış olabilir. Ayrıca *T. vaginalis*'in mitokondri yerine sahip olduğu hidrojenozomlar ve redoks metabolizması, metoksi sübstitüe aromatik aldehitlere karşı daha duyarlı olup, bu bileşiğin redoks dengesini bozarak hücre ölümünü indüklemesine olanak tanıyabilir. Bu durum, T-5'in *L. tropica*'ya kıyasla *T. vaginalis* üzerinde daha etkili olmasını ve etkinliğin parazite özgü metabolik farklılıklara bağlı olduğunu göstermektedir.

Antimikrobiyal etkinliğin klinik açıdan anlamlı olabilmesi için, sitotoksisite profili ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada L929 fibroblast hücre hattı kullanılarak yapılan sitotoksisite analizleri, T-4 ve T-8 türevleri arasında belirgin bir ayrışma olduğunu ortaya koymuştur. T-8 türevinin IC₅₀ değerlerinin düşük olması, bu bileşiğin memeli hücreleri üzerinde daha belirgin sitotoksik etki oluşturduğunu göstermektedir. Nitro gruplarının hücrel redoks dengesini bozabilmesi ve reaktif ara ürünler oluşturabilmesi, bu bulgunun olası nedenleri arasında değerlendirilmektedir. Buna karşılık T-4 türevinin, antimikrobiyal ve antiparaziter etkinliğini büyük ölçüde korurken daha yüksek IC₅₀ değerleri sergilemesi, bu bileşiğin daha geniş bir terapötik pencereye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, yapı-aktivite ilişkisi açısından değerlendirildiğinde, klor sübstitüsyonunun biyolojik etkinlik ile toksisite arasında daha dengeli bir profil sunduğunu göstermektedir.

T-4'ün (4-chloro) öne çıkmasında ikinci büyük sebep fizikokimyasal denge özellikleridir. Cl, molekülün genel lipofilikliğini artırma eğilimindedir; bu da hem bakteriyel membrana gömülme hem de (Gram negatiflerde) dış membran bariyerini aşmayı kolaylaştırabilir. Aynı zamanda NO₂ kadar aşırı bir elektronik "çekiş" yaratmadığı için, antimikrobiyal etkinlik artarken toksisite tarafında daha yönetilebilir bir profil yakalama şansı doğurmaktadır. Sitotoksisite verileri incelendiğinde: L929 fibroblastlarda T-4'ün IC₅₀ değerleri ~87–98 µg/mL bandındayken, T-8'in IC₅₀ değeri ~15 µg/mL civarında (24/48/72 saat) saptanmıştır. Bu bağlamda T-8 hücre kültüründe daha toksik (IC₅₀ daha düşük) görünmektedir. Bu açıdan T-8 "ham güç" (yüksek antimikrobiyal potansiyel) olarak, T-4 ise "daha dengeli aday" (etkinlik + daha iyi güvenilirlik aralığı) olarak konumlandırılabilir. Literatürde de 4-nitrocinnamaldehyde için etkinliğin çok yüksek olabildiği; ancak toksik etkilerinin yüksek olabileceği ifade edilmektedir (Lieferringe ve ark., 2022).

T-8'in neden bazı panellerde belirgin şekilde "daha etkili" görülebildiğini kimyasal olarak incelediğimizde: NO₂ grubu yalnızca elektron çekmekle kalmayıp, biyolojik sistemlerde redoks kimyası/oksidatif stres tarafını da etkileyebilen bir fonksiyonel grup olarak değerlendirilmektedir. Mikroorganizmalarda reaktif oksijen türleri (ROS) artışı, membran hasarı ve enzim inaktivasyonu ile birleştiğinde öldürücülük artabilir; fakat aynı mekanizma memeli hücresinde de zarar potansiyeli taşıyabilmektedir. Sonuç olarak, T-4 ve T-8'in öne çıkması para-konumda elektron çekici substitüsyonun konjuge aldehit sistemini güçlendirmesi (SAR) ve membran/bariyer aşma kapasitesinin artması ile açıklanabilir. Ancak, sitotoksosite çalışmasında T-8'in L929 fibroblastlara karşı belirgin toksik olduğu dolayısıyla T-4'ün ise daha dengeli bir aday profiline sahip olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmamızda selektif indeks (SI) değerleri, sinnnamaldehit ve türevlerinin konak hücrelere kıyasla parazitlere karşı seçiciliğini değerlendirmek amacıyla incelenmiştir. *Leishmania tropica* için 24. ve 48. saatlerde tüm türevlerin SI değerleri 1.00'in altında kalırken, 72. saatte yalnızca T-3 ve T-6 türevlerinin SI değerlerinin 1.00'in üzerine çıktığı görülmüştür. Bu durum, *L. tropica* üzerindeki seçici etkinin zamana bağlı olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. Buna karşılık *Trichomonas vaginalis* için tüm türevlerin hem 24. hem de 48. saatlerde SI değerlerinin 1.00'in üzerinde olması, bu parazitin sinnnamaldehit türevlerine karşı daha erken ve belirgin bir seçicilik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Elde edilen bulgular, sinnnamaldehit türevlerinin antiprotozoal potansiyelinin parazite özgü olarak değiştiğini ve özellikle *T. vaginalis* açısından daha avantajlı bir etki profiline sahip olduğunu göstermektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmada sinnamaldehit ve ticari türevlerinin antibakteriyel, antifungal, antiparaziter ve sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiş; elde edilen bulgular sinnamaldehit iskeletinde yapılan kimyasal modifikasyonların biyolojik aktivite üzerinde belirleyici rol oynadığını ortaya koymuştur.
- Özellikle T-4 (4-klorosinnamaldehit) ve T-8 (4-nitrosinnamaldehit) türevleri, farklı mikroorganizma grupları üzerinde daha düşük MİK, MBK, IC₅₀ ve MPK değerleri sergileyerek diğer türevlere kıyasla öne çıkmıştır.
- T-4 ve T-8'in etkinliğinin, para-konumda yer alan elektron çekici süstitüsyonların (Cl ve NO₂) α,β -doymamış aldehit çekirdeğinin elektrofilik karakterini artırması ve bu sayede hedef biyomoleküllerle etkileşimi güçlendirmesi ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir.
- Antibakteriyel değerlendirmelerde, özellikle çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakterilerde T-8 türevinin bazı suşlarda belirgin şekilde daha düşük MİK değerlerine ulaşması, bu bileşiğin dış membran bariyerini aşma ve hücrel hedeflerle etkileşim potansiyelinin yüksek olduğunu göstermektedir.
- *Candida albicans* suşlarında T-4 ve T-8 türevlerinin düşük MİK değerleri ile etkili olması, para-konumlu elektron çekici grupların antifungal aktiviteyi artırabileceğini ve sinnamaldehit türevlerinin antifungal ajan geliştirilmesi açısından potansiyel taşıdığını ortaya koymuştur.
- Antiparaziter değerlendirmelerde, T-1'in *Leishmania tropica* ve T-5'in *Trichomonas vaginalis* üzerinde düşük MPK ve IC₅₀ değerleri sergilemesi, sinnamaldehit türevlerinin yalnızca antibakteriyel değil aynı zamanda güçlü antiparaziter ajan adayları olabileceğini göstermiştir.

- Özellikle T-8 türevinin antiparaziter etkinliğinin, nitro grubunun parazit hücreesindeki tiyol bazlı redoks sistemlerini hedef alabilmesi ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir.
- Sitotoksosite analizleri, T-8 türevinin yüksek biyolojik etkinliğine rağmen L929 fibroblast hücrelerinde daha düşük IC₅₀ değerleri sergilediğini ve bu nedenle güvenilirlik açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.
- Buna karşılık T-4 türevinin antimikrobiyal ve antiparaziter etkinliğini büyük ölçüde korurken daha yüksek IC₅₀ değerleri göstermesi, bu bileşiğin daha geniş bir terapötik pencereye sahip olabileceğini düşündürmektedir.
- Elde edilen veriler, “en yüksek etkinlik” ile “en uygun terapötik aday” kavramlarının her zaman örtüşmediğini; etkinlik ile toksisite arasındaki dengenin aday seçiminde kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir.
- Gelecekte yapılacak çalışmalarda, T-4 ve T-8 türevleri için ayrıntılı yapı-aktivite ilişkisi (SAR) analizlerinin genişletilmesi, seçicilik indekslerinin hesaplanması ve etki mekanizmalarının moleküler düzeyde aydınlatılması önerilmektedir.
- Ayrıca, özellikle T-4 türevinin *in vivo* etkinlik, farmakokinetik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılması; T-8 türevinin ise toksisiteyi azaltmaya yönelik yeni kimyasal modifikasyonlar veya taşıyıcı sistemlerle değerlendirilmesi, bu bileşiklerin klinik uygulamaya taşınabilmesi açısından önemli görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahmad A, et al. Mechanism of antifungal action of cinnamaldehyde. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41:459–464.
- Alvar J, et al. Leishmaniasis worldwide burden. *PLoS One*. 2012;7:e35671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>
- Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1645–1658. <https://doi.org/10.2147/IDR.S173867>
- Bae YS, Lee JH, Choi YJ, Kim Y. Cytotoxic effects of cinnamaldehyde and its derivatives against human cancer cells. *Arch Pharm Res*. 2018;41(4):386–394. <https://doi.org/10.1007/s12272-018-1019-3>
- Bakkali F, et al. Biological effects of essential oils. *Food Chem Toxicol*. 2008;46:446–475.
- Bonomo, R. A., van Duin, D., Paterson, D., & others. (2018). Carbapenem-resistant pathogens: A global problem. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(2), 112–122. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30756-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30756-8)
- Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J. S., Edwards, J. E., Gilbert, D., Rice, L. B., Scheld, M., Spellberg, B., & Bartlett, J. (2009). Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! *Clinical Infectious Diseases*, 48(1), 1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>
- Brackman G, et al. Quorum sensing inhibition by cinnamaldehyde. *Microbiology*. 2008;154:401–408.
- Braga FG, et al. Antileishmanial activity of cinnamaldehyde derivatives. *Parasitol Res*. 2007;101:791–797.
- Burt S. Essential oils: antibacterial properties and applications. *Int J Food Microbiol*. 2004;94:223–253.
- Burza, S., Croft, S. L., & Boelaert, M. (2018). *Leishmaniasis*. *The Lancet*, 392(10151), 951–970. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31204-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31204-2)
- Calderone RA, Clancy CJ. *Candida and candidiasis*. ASM Press; 2012.
- Chai, W. C., et al. (2022). Cinnamaldehyde derivatives act as antimicrobial agents against *Acinetobacter baumannii* through the inhibition of cell division. *Frontiers in Microbiology*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.967949>
- Chambers HF, DeLeo FR. MRSA pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:629–641. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2200>
- Chang ST, et al. Antibacterial activity of cinnamaldehyde on MRSA. *J Agric Food Chem*. 2001;49:1837–1844. <https://doi.org/10.1021/jf001360m>
- Cheng SS, et al. Antibacterial activity of cinnamaldehyde analogs. *Bioresour Technol*. 2008;99:514–522. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.02.052>
- Choi HJ. Cytotoxic effects of cinnamaldehyde. *Toxicol In Vitro*. 2011;25:705–712.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2018). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (28th ed.). CLSI supplement M100.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2023). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. CLSI.

- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2023). *Quality control strains*. CLSI.
- Cornely, O. A., et al. (2024). *Global guideline for the diagnosis and management of Candida infections*. The Lancet Infectious Diseases. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00749-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00749-7)
- Cos P, et al. Anti-infective potential of natural products. *J Ethnopharmacol*. 2006;106:290–302.
- Cosgrove, S. E. (2006). The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clinical Infectious Diseases*, 42(Suppl 4), S82–S89.
- Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(4):564–582. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.564>
- Cushnie TPT, Lamb AJ. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:343–356.
- Daglia M. Polyphenols as antimicrobial agents. *Curr Opin Biotechnol*. 2012;23:174–181.
- de Oliveira Santos, G. C. (2018). *Candida infections and therapeutic strategies*. *Antibiotics*, 7(4), 88. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7040088>
- Di Pasqua R, et al. Relationship between structure and antimicrobial activity. *J Agric Food Chem*. 2007;55:4863–4870.
- Domadia PN, et al. Inhibition of bacterial cell division by cinnamaldehyde. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73:2002–2007.
- Dorlo, T. P. C., Balasegaram, M., Beijnen, J. H., & de Vries, P. J. (2012). *Miltefosine: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(11), 2576–2597. <https://doi.org/10.1093/jac/dks275>
- Doyle, A. A. & Stephens, J. C. (2019). A review of cinnamaldehyde and its derivatives as antibacterial agents. *Fitoterapia*, 139, 104405. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104405>
- Drlica, K., & Zhao, X. (1997). DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 61(3), 377–392.
- Edwards, D. I. (1993). Mechanism of action of metronidazole. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 31(1), 9–20. <https://doi.org/10.1093/jac/31.1.9>
- Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues of safety and efficacy. *Front Pharmacol*. 2014;4:177.
- Eloff, J. N. (2019). Avoiding pitfalls in determining antimicrobial activity of natural compounds. *Journal of Applied Microbiology*, 128(1), 2–18. <https://doi.org/10.1111/jam.14428>
- FDA. Substances Generally Recognized as Safe (GRAS).
- Freshney RI. *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique*. 6th ed. Wiley; 2010.
- Friedman M. Antibacterial activities of cinnamon. *J Food Prot*. 2007;70:287–292.
- Friedman M. Mechanisms of antibacterial action of plant phenolics. *J Agric Food Chem*. 2014;62:10038–10055.
- Gellatly SL, Hancock REW. *Pseudomonas aeruginosa*: new threats. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:146–165. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-12>

- Gill AO, Holley RA. Mechanisms of bactericidal action of cinnamaldehyde against *Listeria monocytogenes* and *Lactobacillus sakei*. *Appl Environ Microbiol.* 2004;70(10):5750–5755. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.10.5750-5755.2004>
- Goto, H., & Lindoso, J.A. (2012). Current diagnosis and treatment of cutaneous leishmaniasis. *International Journal of Dermatology*, 51(6), 757–763.
- Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. *PDR for Herbal Medicines*. 4th ed. Thomson Reuters; 2007.
- Helander IM, et al. Action of cinnamaldehyde on membrane integrity. *J Agric Food Chem.* 1998;46:3590–3595.
- Hemaiswarya S, et al. Structure–activity relationship of natural antimicrobials. *Phytomedicine.* 2008;15:639–652.
- Hooper, D. C. (2001). Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 32(Suppl 1), S9–S15. <https://doi.org/10.1086/320183>
- Hyldgaard M, et al. Mode of action of essential oils. *Int J Food Microbiol.* 2012;141:1–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.12.030>
- ISO 10993-5. *Biological evaluation of medical devices – Tests for in vitro cytotoxicity*. 2009.
- Jayaprakasha GK, Rao LJM. Chemistry, biogenesis, and biological activities of *Cinnamomum zeylanicum*. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2011;51:547–562. <https://doi.org/10.1080/10408391003699550>
- Jimenez, B. A. J., Awwad, F., & Desgagné-Penix, I. (2024). Cinnamaldehyde in focus: Antimicrobial properties, biosynthetic pathway, and industrial applications. *Antibiotics*, 13(111095). <https://doi.org/10.3390/antibiotics13111095>
- Jorgensen, J.H., & Turner, A.R. (2015). Mueller-Hinton Broth and its standardization in antibiotic testing. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(4), 1012–1020.
- Kaper JB, et al. Pathogenic *E. coli*. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:123–140. <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>
- Kapoor LD. *Handbook of Ayurvedic Medicinal Plants*. CRC Press; 2001.
- Katzung, B. G. (2021). *Basic and Clinical Pharmacology* (15th ed.). McGraw-Hill.
- Kavanaugh NL, Ribbeck K. Selected antimicrobial essential oils inhibit biofilm formation. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78:4057–4061.
- Kim, Y., Kim, S., Cho, K.-H., Lee, J.-H., & Lee, J. (2022). Antibiofilm activities of cinnamaldehyde analogs against uropathogenic *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7225. <https://doi.org/10.3390/ijms23137225>
- Kirkcaldy RD, et al. *Trichomonas vaginalis* resistance. *Clin Infect Dis.* 2012;54:85–91. <https://doi.org/10.1093/cid/cir756>
- Kirkcaldy, R. D., Trenholme, G. M., & Klausner, J. D. (2012). Resistance in *Trichomonas vaginalis*: Implications for treatment. *Clinical Infectious Diseases*, 54(1), 85–91. <https://doi.org/10.1093/cid/cir756>
- Kumar, A., & Shukla, R. (2019). Sabouraud Dextrose Agar in fungal revival. *Journal of Medical Mycology*, 29(3), 120–125.
- Langeveld WT, et al. Synergy between essential oils and antibiotics. *J Appl Microbiol.* 2014;117:1714–1726.

- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A. K. M., Wertheim, H. F. L., Sumpradit, N., ... Cars, O. (2013). Antibiotic resistance — The need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(12), 1057–1098.
- Li, S., et al. (2021). Antibacterial mechanism and biofilm disruption potential of cinnamaldehyde and its derivatives. *Frontiers in Pharmacology*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1033003>
- Liang, S.-T., Chen, C., Chen, R.-X., Li, R., Chen, W.-L., Jiang, G.-H., & Du, L.-L. (2022). Michael acceptor molecules in natural products and their mechanism of action. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1033003. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1033003>
- Lin YT, et al. Biological activity of trans-cinnamaldehyde. *Food Chem*. 2017;220:403–409.
- Lin YT, et al. Effects of cinnamaldehyde on human epithelial cells. *Food Chem Toxicol*. 2017;104:101–109.
- Lister PD, et al. Antipseudomonal resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:582–610. <https://doi.org/10.1128/CMR.00040-09>
- Lopez-Novoa, J. M., Quiros, Y., Vicente, L., Morales, A. I., Lopez-Herrera, J., & Lopez-Novoa, J. M. (2011). Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney International*, 79, 33–45. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.340>
- Lu J, Turnbull L, Burke CM, Liu M, Carter DA, Schlothauer RC, et al. Manuka-type honeys can eradicate biofilms produced by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol*. 2014;5:139. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00139>
- Lu M, Dai T, Murray CK, Wu MX. Bactericidal property of ozone and the effects on antibiotic resistance gene transfer. *J Hazard Mater*. 2022;425:127963. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.127963>
- Lu, Y., Hu, Z., Xu, J., Fan, X., & Wang, H. (2024). Antifungal activity of cinnamaldehyde derivatives against fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Microbial Pathogenesis*, 195, 106877. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106877>
- Magiorakos, A.-P., Srinivasan, A., Carey, R. B., Carmeli, Y., Falagas, M. E., Giske, C. G., ... Monnet, D. L. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- Meingassner, J. F., & Thurner, J. (1979). TYM medium optimization for *Trichomonas vaginalis* culture. *Journal of Parasitology*, 65(1), 28–32.
- Merck Index. *Cinnamaldehyde monograph*. 15th ed.
- Mingeot-Leclercq, M.-P., Glupczynski, Y., & Tulkens, P. M. (1999). Aminoglycoside toxicity and bacterial resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(4), 727–737. <https://doi.org/10.1128/AAC.43.4.727>
- Morais MC, Souza JV, da Silva Maia Bezerra Filho C, Dolabella SS, Sousa DP. Trypanocidal essential oils: a review. *Molecules*. 2020;25(19):4568. <https://doi.org/10.3390/molecules25194568>
- Morais, R. M. S., Esteves, S. R. R., & ark. (2020). Antifungal activity of cinnamaldehyde and derivatives against *Candida albicans*. *Journal of Fungal Biology and Therapeutics*.
- Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth. *J Immunol Methods*. 1983;65:55–63.
- Munita, J. M., & Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum*, 4(2), 1–24.

- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2020). *Medical Microbiology* (9th ed.). Elsevier.
- Nabavi SF, Di Lorenzo A, Izadi M, Sobarzo-Sánchez E, Daglia M, Nabavi SM. Antibacterial effects of cinnamaldehyde and its derivatives: a review. *Food Chem Toxicol.* 2015;77:15–22. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.12.016>
- Nazzaro F, et al. Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Molecules.* 2013;18:206–230.
- Nazzaro F, et al. Nanoencapsulation of essential oils. *Molecules.* 2012;17:14317–14343.
- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs. *J Nat Prod.* 2020;83:770–803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- Nogueira A, et al. Synthesis of cinnamaldehyde derivatives. *Ind Crops Prod.* 2014;60:260–268.
- O’Neill, J. (2016). *Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations.* UK Government.
- Özel Y, Çavuş İ, Ünlü G, Ünlü M, Özbilgin A. Investigation of the Antitrichomonal Activity of Cinnamaldehyde, Carvacrol and Thymol and Synergy with Metronidazole. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2024 Jun;48(2):72-76. doi: 10.4274/tpd.galenos.2024.91855.
- Özel Y, Çavuş İ, Ünlü M, Özbilgin A. Sıtma Modelinde Cinnamaldehyde, Cannabidiol ve Eravacycline’in Etkinliğinin Araştırılması [Investigation of the Efficacy of Cinnamaldehyde, Cannabidiol and Eravacycline in a Malaria Model]. *Mikrobiyol Bul.* 2023 Oct;57(4):608-624. Turkish. doi: 10.5578/mb.20239949. PMID: 37885389.
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii.* *Clin Microbiol Rev.* 2008;21:538–582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>
- Perlin, D. S., Shor, E., & Zhao, Y. (2017). Global antifungal resistance: Epidemiology, mechanisms, and clinical consequences. *PLOS Pathogens*, 13(7), e1006570. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006570>
- Piddock, L. J. V. (2012). Fluoroquinolone resistance — Mechanisms and clinical relevance. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(2), 256–310. <https://doi.org/10.1128/CMR.05030-11>
- Pitout JDD, Laupland KB. ESBL-producing Enterobacteriaceae. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:159–166. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0)
- Ponte-Sucre, A., Gamarro, F., Dujardin, J.-C., Barrett, M. P., López-Vélez, R., García-Hernández, R., ... Solari, M. (2017). Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *Drug Resistance Updates*, 25, 32–44.
- Prabuseenivasan S, et al. Antifungal activity of spice-derived compounds. *BMC Complement Altern Med.* 2006;6:39. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-6-39>
- Prakash P, et al. Cytotoxic effect of cinnamaldehyde on cell lines. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1–8.
- Prestinaci, F., Pezzotti, P., & Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: A global multifaceted phenomenon. *Pathogens and Global Health*, 109(7), 309–318. <https://doi.org/10.1179/2047773215Y.0000000030>
- PubChem. Cinnamaldehyde compound summary. National Center for Biotechnology Information.
- Ramirez, M. S., & Tolmasky, M. E. (2010). Amikacin and other aminoglycoside resistance. *Drug Resistance Updates*, 13(4–5), 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2010.09.003>

- Ranasinghe P, Pigera S, Premakumara GA, Galappaththy P, Constantine GR, Katulanda P. Medicinal properties of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:275. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-275>
- Ranjbar A, et al. Protective effects of cinnamon. *Food Chem Toxicol*. 2007;45:173–179.
- Rao PV, Gan SH. Cinnamon: a multifaceted medicinal plant. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:642942. <https://doi.org/10.1155/2014/642942>
- Satish S, et al. Chemical modification of cinnamaldehyde. *Bioorg Med Chem*. 2012;20:3540–3548. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.04.057>
- Secor, W. E. (2012). Trichomoniasis. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(3), 505–517. <https://doi.org/10.1128/CMR.05018-11>
- Shreaz S, Wani WA, Behbehani JM, Raja V, Irshad M, Karched M, et al. Cinnamaldehyde and its derivatives, a novel class of antifungal agents. *Fitoterapia*. 2016;112:116–131. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.05.009>
- Silva NCC, Fernandes Júnior A. Biological properties of medicinal plants: toxicological aspects. *Food Chem Toxicol*. 2010;48:1953–1960.
- Silva, J. R., Santos, A. C., & Pereira, L. A. (2021). *In vitro* activity of cinnamaldehyde against *Leishmania* spp. *Parasitology Research*.
- Singh G, et al. Chemical composition of essential oils of cinnamon. *Food Chem Toxicol*. 2007;45:1650–1661. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.02.031>
- StatPearls. (2025). *Antifungal agents*. National Center for Biotechnology Information. <https://doi.org/10.25903/nbk538168>
- Sundar, S., & Chakravarty, J. (2018). *An update on pharmacotherapy for leishmaniasis*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(2), 157–170. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1419815>
- Taconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., ... Magrini, N. (2018). Discovery, research and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327.
- Tong SYC, et al. *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:603–661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
- Unlu M, et al. Antimicrobial activity of cinnamon and its main compound. *Fitoterapia*. 2010;81:327–331.
- Usai, F. (2023). *trans*-Cinnamaldehyde as a novel candidate to overcome antibiotic resistance. *Antibiotics*, 12(2), 254. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020254>
- Van Liefferinge, E., Forte, C., Degroote, J., Owyn, A., Van Noten, N., Mangelinckx, S., & Michiels, J. (2022). *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity of cinnamaldehyde and derivatives towards the intestinal bacteria of the weaned piglet. *Italian Journal of Animal Science*, 21(1), 493–506. <https://doi.org/10.1080/1828051X.2022.2041113>
- Vasconcelos NG, et al. Activity against *A. baumannii*. *Microb Pathog*. 2019;127:170–176.
- Vasconcelos NG, et al. Antibacterial activity of cinnamaldehyde. *J Appl Microbiol*. 2018;124:1225–1236. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.04.036>
- Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis. *Pharmacy and Therapeutics*, 40(4), 277–283.
- World Health Organization. (2015). *Global action plan on antimicrobial resistance*. WHO.

World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance 2023. Geneva: WHO Press; 2023.

World Health Organization. *Global incidence and prevalence of selected curable STIs*. 2018.

Wright, G. D. (2012). Aminoglycoside antibiotics: Mechanisms of action. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(2), 581–586. <https://doi.org/10.1128/AAC.05020-11>

Yap PSX, et al. Essential oils as antimicrobial agents in combination therapy. *Phytomedicine*. 2014;21:723–738.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Kader ÖZTÜRK
Eğitim	
Lise	Balıkesir Karesi Atatürk Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi (2012-2016)
Lisans	Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya (2016-2021)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (2022-)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	-
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	-