Turk Mikrobiyol Cemiy Derg 2026;56(1):23-36
doi:10.54453/TMCD.2026.97105

Araştırma / *Research Article*

Cinnamomum zeylanicum Uçucu Yağı ve Bileşenlerinin Antibakteriyel Aktivitesinin ve Topikal Antibiyotiklerle Sinerjisinin Araştırılması

Investigation of the Antibacterial Activity of Cinnamomum zeylanicum Essential Oil and Its Components and Their Synergy with Topical Antibiotics

Yener Özel*, Mehmet Ünlü*

* Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

Atıf/Cite as: Özel Y, Ünlü M. *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağı ve bileşenlerinin antibakteriyel aktivitesinin ve topikal antibiyotiklerle sinerjisinin araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2026;56(1):23-36.

ÖZ

Amaç: *Antibiyotiklere dirençli yeni bakteri suşlarının sürekli ortaya çıkmasıyla birlikte antibiyotiklerin etkinliği azalmış ve antibiyotik direnci küresel bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir. Fitokimyasallar, antibiyotikler için umut verici yardımcı ajanlar olabilir. Bu çalışmanın amacı, Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı (CZUY) ve ana bileşeni olan sinnamaldehitin (CIN) topikal antibiyotiklerle olan sinerjik etkileşimini araştırmaktır.*
Yöntem: *C. zeylanicum uçucu yağı su distilasyonu yöntemiyle elde edilmiş ve ana bileşeni gaz kromotografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS) analizi ile tanımlanmıştır. Uçucu yağ ve CIN'in antibakteriyel aktiviteleri, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Gram pozitif bakteri olarak çok ilaca dirençli Staphylococcus aureus ile S. aureus ATCC 29213 referans suşu; gram negatif bakteri olarak ise çok ilaca dirençli Klebsiella pneumoniae ile Escherichia coli ATCC 25922 referans suşu kullanılmıştır. CZUY, CIN ve topikal antibiyotikler arasındaki sinerji, dama tahtası ve zamana bağlı öldürme yöntemleriyle değerlendirilmiştir.*
Bulgular: *GC-MS analizine göre CZUY; %57.41 sinnamaldehit (CIN), %31.65 sinnamil asetat ve %3.75 kumarin içermektedir. CZUY/CIN'in tüm bakteri suşlarına karşı inhibisyon zonları sırasıyla 20–35 mm ve 19–30 mm; MİK değerleri ise sırasıyla 0.125–0.5 mg/mL ve 0.125–1 mg/mL aralığında bulunmuştur. CZUY/CIN'in test edilen bakteri suşlarına karşı güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği belirlenmiştir. CZUY/CIN'in gentamisin ve tetrasiklin ile kombinasyonlarında sinerjik etki gözlenmiştir.*
Sonuç: *CZUY ve ana bileşeni CIN'in güçlü antibakteriyel özellikleri ile topikal antibiyotiklerle gösterdiği sinerjik etkileşimler, doğal ürünlerin giderek büyüyen antibiyotik direnci sorununa çözüm arayışında yeni antibakteriyel seçenekler sunabileceğini göstermektedir.*

Anahtar kelimeler: *Antibiyotikler, sinnamaldehit, Cinnamomum zeylanicum, uçucu yağ, sinerji*

ABSTRACT

Objective: *With the continuous emergence of new bacterial strains resistant to antibiotics, the effectiveness of antibiotics has declined, making antibiotic resistance a global public health concern. Phytochemicals may represent promising adjuvants for antibiotics. The aim of this study is to investigate the synergistic interaction between Cinnamomum zeylanicum essential oil (CZEO) and its major component, cinnamaldehyde (CIN), with topical antibiotics.*
Methods: *C. zeylanicum essential oil was obtained by water distillation and its major component was identified through gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) analysis. The antibacterial activities of the essential oil and CIN were determined using the Kirby-Bauer disk diffusion method and the broth microdilution method. A multidrug-resistant Staphylococcus aureus clinical isolate and the reference strain S. aureus ATCC 29213 were used as Gram-positive bacteria; a multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae isolate and Escherichia coli ATCC 25922 were used as Gram-negative bacteria. The synergy between CZEO, CIN, and topical antibiotics was evaluated using the checkerboard and time-kill methods.*
Results: *According to GC-MS analysis, CZEO contained 57.41% cinnamaldehyde (CIN), 31.65% cinnamyl acetate, and 3.75% coumarin. The inhibition zones for CZEO and CIN against all bacterial strains ranged between 20–35 mm and 19–30 mm, respectively; the MIC values were between 0.125–0.5 mg/mL and 0.125–1 mg/mL, respectively. CZEO and CIN demonstrated strong antibacterial activity against the tested bacterial strains. Synergistic effects were observed in combinations of CZEO/CIN with gentamicin and tetracycline.*
Conclusion: *The strong antibacterial properties of CZEO and CIN, along with their synergistic interactions with topical antibiotics, suggest that natural products may offer new antibacterial options in the fight against the problem of antibiotic resistance.*

Keywords: *Antibiotics, cinnamaldehyde, Cinnamomum zeylanicum, essential oil, synergy*

Alındığı tarih / Received:
26.05.2025 / 26.May.2025
Kabul tarihi / Accepted:
13.12.2025 / 13.December.2025
Yayın tarihi / Publication date:
26.03.2026 / 26.March.2026

ORCID Kayıtları

Y. Özel 0000-0001-6618-8251
M. Ünlü 0000-0001-8023-2976

✉ yener_ozel@hotmail.com

© 2026 Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti. Bu, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılan açık erişimli bir makaledir.
© 2026 Turkish Society of Microbiology. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

1928 yılında penisilinin keşfinden bu yana, başlangıçta insan sağlığı için geliştirilen antibiyotiklerin kullanımı hayvan tedavileri, tarım ve endüstriyel uygulamalara da yayılmıştır[1,2]. Antibiyotiklere dirençli yeni bakteri suşlarının sürekli olarak ortaya çıkmasıyla birlikte antibiyotiklerin etkinliği azalmış ve antibiyotik direnci küresel bir halk sağlığı sorunu hâline gelmiştir. Dünyanın bazı bölgelerinde, bilinen tüm antibiyotiklere dirençli enfeksiyonlar görülmektedir[3].

Fitokimyasallar, antibiyotikler için umut verici yardımcı ajanlar olabilir. Son yıllarda bazı araştırmacılar bitki metabolitleri ile antibiyotikler arasındaki sinerjiyi incelemektedir. Bitkilerden elde edilen fitokimyasal kökenli yağlı aromatik sıvılar uçucu yağlar olarak tanımlanmakta olup ve güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları bildirilmektedir. Antimikrobiyal aktiviteye sahip doğal kaynakların belirlenmesi ve bunların antibiyotiklerle ilişkilerinin araştırılması, gelecekteki çalışmalara yön vermek açısından büyük önem taşımaktadır[4]. En iyi çalışılmış uçucu yağlardan biri, güçlü antimikrobiyal aktivite gösteren tarçın (*Cinnamomum zeylanicum*) uçucu yağıdır (CZUY)[5]. CZUY'nin ana bileşeni sinnamaldehit olup, bunun yanında benzaldehit, sinnamil asetat, limonen, öjenol, α-pinen, 1,8-sineol, linalool ve sinnamik asit gibi bazı bileşikler de total yağ içeriğinde az miktarda bulunur[6].

Uçucu yağ bileşenlerinin özgül hedeflerinden biri, antibiyotik direncinden sorumlu olduğu düşünülen hücre zarındaki dışa atım pompa sistemidir[7]. Dışa atım pompalarının inhibisyonunda, zara zarar verme ve metabolik yolların bozulmasında büyük alkaloid ve lipofilik moleküllerin rol oynadığı tahmin edilmektedir[8]. Aynı zamanda uçucu yağlar, çeşitli enzimlerin üretimini inhibe etme veya aktivitesini azaltma konusunda da etkilidir. Örneğin, sinnamaldehitin pürivat dehidrogeneza bağlanarak glikolizi ve trikarboksilik asit döngüsünü inhibe ederek bakterilerin karbonhidrat metabolizmasını engellemesi bu etkilerden biridir[9].

Bir antibiyotiğe karşı gelişen direnç, bazen tüm bir antibiyotik sınıfının ya da birden fazla sınıfın etkisiz kalmasına neden olabilmektedir[3]. Bu tür durumlarda genellikle kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir. Konvansiyonel antimikrobiyal ajanlar ile uçucu yağların kombinasyon hâlinde kullanımı yeni bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Bazı durumlarda uçucu yağlar ve bileşenleri tek başına güçlü antibakteriyel aktivite göstermeseler de, antibiyotiklerle birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki sergileyebilirler. Bunun sonucunda antibiyotik dozu ve yan etkileri azaltılabilir. Geleneksel antibakteriyel ilaçlar tek bir hedefe yönelik etki gösterirken, uçucu yağlar birden fazla etki mekanizması ile dirençli bakterilere karşı avantaj sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı, CZUY ve onun major bileşeni olan sinnamaldehitin (CIN) topikal antibiyotiklerle olan sinerjik etkileşimini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bitki materyali ve uçucu yağın ekstraksiyonu: *C. zeylanicum* kabukları, Türkiye'nin Balıkesir ilindeki yerel bir pazardan temin edilmiştir. Tarçın kabukları, uçucu yağ üretimi için dört saat süreyle Clevenger tipi bir düzeneğe bağlı su distilasyonu uygulanmıştır (%0.93 ± 0.2 v/a). Elde edilen CZUY, susuz sodyum sülfat üzerinde kurutulmuş, ardından filtre edilerek analiz edilene ve test edilene kadar +4°C'de saklanmıştır. CZUY'nin ana bileşeni olan sinnamaldehit (CIN) (C80687), ise Sigma-Aldrich Co. LLC firmasından temin edilmiştir.

CZUY'nin gaz kromotografisi-kütle spektroskopisi (GC-MS) analizi: CZUY'nin analizi, Shimadzu QP5000 GC-MS cihazı (AQ5-Tokyo, Japonya) ile gerçekleştirilmiştir. Cihaz, GL Science OV-5 kapiler kolonu (AQ5-Tokyo, Japonya; 30 m × 0.25 mm iç çap, 0.25 µm film kalınlığı) ve 70 eV elektron çarpanlı (EI) dedektör ile donatılmıştır. GC-MS analizinde 70 eV iyonizasyon enerjisine sahip bir elektron iyonizasyon sistemi kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz olarak helyum kullanılmış olup akış hızı 1.9 mL/dk olarak ayarlanmıştır. Enjektör ve MS transfer hattı sıcaklıkları sırasıyla 250°C ve 280°C olarak belirlenmiştir. Kolon sıcaklığı başlangıçta 40°C'ye ayarlanmış ve iki dakika sabit tutulmuştur; ardından sıcaklık 2°C/dk hızla

125°C'ye çıkarılmış ve iki dakika sabit tutulmuştur; son olarak sıcaklık 5°C/dk hızla 250°C'ye çıkarılarak iki dakika daha bekletilmiştir. Seyreltilmiş örneklerden (1:100, v/v; asetonda) 1.0 µL'lik hacim manuel olarak splitless modda enjekte edilmiştir. Bileşenler, relatif retansiyon zamanı ve kütle spektrumlarının GC-MS sistemindeki NBS75K kütüphanesi verileri, literatür bilgileri ve ana bileşenlerin standartlarıyla karşılaştırılması yoluyla tanımlanmıştır. Sonuçlar ayrıca OV-5 kolonlarındaki relatif retansiyon indeksleriyle elüsyon sırasının karşılaştırılmasıyla da doğrulanmıştır[10].

Bakteri suşları: Bu çalışmada hem ATCC suşları hem de çok ilaca dirençli (ÇİD) stoklanmış anonim suşlar kullanılmıştır. Gram pozitif bakteri olarak *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Staphylococcus aureus* ÇİD suşu; Gram negatif bakteri olarak ise *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Klebsiella pneumoniae* ÇİD suşu kullanılmıştır. Çok ilaca dirençli bakteriyel izolatlar, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda stoklanmış klinik anonim örneklerden sağlanmıştır. İzole edilen klinik suşların tanımlanması, VITEK® 2 Compact (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi ile yapılmıştır. Çok ilaca dirençli olarak sınıflandırılan izolatlar, en az üç farklı antibiyotik sınıfına karşı dirençli olanlar arasından seçilmiştir.

Topikal antibiyotikler: Gentamisin, Bilim İlaç Sanayi'nden; tetrasiklin (T7660) ise Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

Antimikrobiyal Aktivite Deneyi

Disk difüzyon yöntemi (DD): CZUY/CIN ve antibiyotiklerin antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesi için disk difüzyon yöntemi (DD) kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılığını temsil eden zon çapları, EUCAST kriterlerine göre değerlendirilmiştir[11]. Test edilen bakteri süspansiyonları (0.1 mL, 10^8 kob/mL) Müeller Hinton agar (MHA, BBL) besiyerine yayıldıktan sonra, çapı 6 mm olan filtre kağıdı disklerine 15 µL CZUY ve CIN damlatılarak inoküle edilmiş ve plaklara yerleştirilmiştir. Plaklar 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir. Topikal antibiyotikler için ticari diskler kullanılmıştır. DMSO ile ıslatılmış bir disk çözücü kontrolü olarak eklenmiştir. İnhibisyon zonlarının çapı milimetre cinsinden ölçülmüştür. Tüm deneyler üç kez tekrarlanmıştır.

Minimum inhibitör konsantrasyonun (MİK) belirlenmesi: CZUY/CIN ve antibiyotiklerin test edilen bakterilere karşı minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK), sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir[11]. Tüm testler, yağ çözünürlüğünü artırmak amacıyla %0.5 (v/v) oranında Tween 80 deterjanı içeren katyon ayarlanmış Mueller Hinton Broth (MHB; BBL) ortamında gerçekleştirilmiştir. Bakteri suşları 37°C'de gece boyunca MHA ortamında inkübe edilmiştir. Test suşları, son konsantrasyonu 5×10^5 kob/mL olacak şekilde MHB içinde süspanse edilmiş ve bu yoğunluk canlı sayımlar ile doğrulanmıştır. CZUY/CIN için 64–0.031 mg/mL; tetrasiklin/gentamisin için ise 64–0.031 µg/mL konsantrasyon aralığında seri dilüsyonlar hazırlanarak 96 kuyucuklu mikroplaklara aktarılmıştır. Her plakta bir üreme kontrolü (MHB + Tween 80) ve bir sterilite kontrolü (MHB + Tween 80 + test yağı) yer almıştır. Plaklar 37°C'de normal atmosfer koşullarında 24 saat inkübe edilmiştir. Minimum bakterisidal konsantrasyonun (MBK) belirlenmesi amacıyla, MİK değerlerinin tespitinden sonra üreme gözlenmeyen her bir kuyucuktan 10 µL alınarak %5 koyun kanı içeren MHA besiyerine aktarılmıştır. Plaklar, 37°C'de 18–24 saat inkübe edilmiştir. Bakterilerin %99,9'unu öldüren en düşük konsantrasyon MBK olarak kabul edilmiştir. Tüm deneyler üç kez tekrarlanmıştır.

Kombinasyon Testleri

Dama tahtası (Checkerboard) yöntemi: Dama tahtası testi için iki mikroplaka hazırlanmıştır: İlk plakta CZUY/CIN maddelerinin yatay yönde iki kat seri dilüsyonları yapılmış, ikinci plakta ise antibiyotiklerin dikey yönde dilüsyonları hazırlanmıştır. Her iki dilüsyon da MHB içerisinde yapılmış olup her kuyucuğa 50 µL eklenmiştir. Çok kanallı pipet (Eppendorf, Almanya) kullanılarak antibiyotik dilüsyonlarından 50 µL birinci plakaya aktarılmıştır. Son olarak her kuyucuğa 50 µL'lik bakteri süspansiyonu (5×10^5 kob/mL) eklenmiş ve plakalar 37°C'de 16–20 saat süreyle

inkübe edilmiştir. CZUY/CIN içermeyen kuyucuklar pozitif kontrol, bakteri içermeyen kuyucuklar negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Kullanılan antibiyotik ve CZUY/CIN konsantrasyonları daha önce belirlenen MİK değerleri temel alınarak seçilmiştir. Antibiyotiklerle CZUY/CIN kombinasyonunun birlikte etkisi, fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FİK) indeksi ile değerlendirilmiştir. FİK indeksi, her antimikrobiyal bileşiğin FİK değerlerinin toplamı olarak ifade edilmiştir. FİK, antibiyotiğin CZUY/CIN ile birlikte kullanıldığında gözlenen MİK değerinin, antibiyotiğin tek başına kullanıldığında gözlenen MİK değerine oranıdır. Hesaplamalar aşağıdaki formüle göre yapılmıştır;

$FİKİ = FİK_A + FİK_B$

Burada:

$FİK_A = MIK_A$(kombinasyonda) / MIK_A(tek başına)

$FİK_B = MIK_B$(kombinasyonda) / MIK_B(tek başına)

Sonuçlar, FİK indeksi (FİKİ) ≤ 0.5 ise sinerji, 0.5 < FİKİ ≤ 0.75 arası kısmi sinerji, 0.75 < FİKİ < 1 arası aditif etki, 1 < FİKİ < 4 arası etkisizlik (indifferent), FİKİ ≥ 4 olması durumunda ise antagonizma olarak değerlendirilmiştir. Deneyler en az üç bağımsız tekrarda gerçekleştirilmiştir[12,13].

Zamana Bağlı Öldürme (Time-Kill) Testi: Zamana bağlı öldürme analizleri, CZUY/CIN ve antibiyotik içeren katyon ayarlanmış Mueller-Hinton broth (MHB) sıvı besiyeri ortamında gerçekleştirilmiştir. Uygulanan madde konsantrasyonlarının seçimi, MİK değerlerine dayanarak yapılmıştır; ancak konsantrasyonlar büyük ölçüde, ön denemelerde belirlenen ve tek başına minimal inhibisyon sağlayan antimikrobiyal düzeylere göre belirlenmiştir. Tüplere 6×10^6 kob/mL bakteri inoküle edilmiş ve 37°C'de 16–20 saat süreyle inkübe edilmiştir. 0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde tüplerden örnekler alınmış, seri dilüsyonları yapılmış ve her dilüsyondan 20 µL'lik hacimler alınarak agar ortamına ekilmiş koloni sayımları yapılmıştır. Bakteri sayımında kullanılan en düşük doğru algılama sınırı 30 kob/mL olarak belirlenmiştir. Kombinasyon grubundaki bakteri sayısında 2 $\log_{10}$ ve üzeri azalma sinerji, 2 $\log_{10}$ ve üzeri artış ise antagonizma olarak değerlendirilmiştir[14]. Deneyler en az üç bağımsız tekrar halinde gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

CZUY'nin GC-MS analiz sonuçları: GC-MS analizine göre, CZUY'nin %57.41'i sinnamaldehit (CIN), %31.65'i sinnamil asetat ve %3.75'i kumarinden oluşmaktadır. CZUY'nin detaylı GC-MS analiz sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

CZUY, sinnamaldehit ve antibiyotiklerin inhibisyon zonları: CZUY'nin tüm bakteri suşlarına karşı oluşturduğu inhibisyon zonlarının 20–35 mm, sinnamaldehitin ise 19–30 mm arasında değiştiği saptanmıştır. Hem CZUY hem de CIN'in tüm bakteri suşlarında güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. EUCAST kriterlerine göre, gentamisin ve tetrasiklin *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* ATCC 25922 suşlarına karşı duyarlı; *S. aureus* MRSA-ÇİD ve *K. pneumoniae* ÇİD suşlarına karşı ise dirençli olarak değerlendirilmiştir. CZUY, CIN ve antibiyotiklere ait detaylı inhibisyon zonları Tablo 2'de sunulmuştur.

CZUY, sinnamaldehit ve antibiyotiklerin minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK): CZUY, CIN ve antibiyotiklerin MİK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. CZUY'nin tüm bakteri suşlarına karşı MİK değerleri 0.125–0.5 mg/mL; CIN'in MİK değerleri ise 0.125–1 mg/mL arasında bulunmuştur.

Tablo 1. ***Cinnamomum zeylanicum*** **uçucu yağının GC-MS analizi**

No	Bileşenler[b]	KI[a]	%
1	Bütanoik asit, 2-propenil ester	887	0.02
2	Benzaldehit	961	0.07
3	Alfa-terpinen	1018	0.71
4	d-limonen	1027	0.08
5	Öjenol	1040	0.32
6	1,3,8 - p-1,3,8-p-Mentatrien	1100	0.02
7	Izoborneol	1156	1.89
8	Sinnamaldehit	1225	57.41
9	Alfa-kopaen	1376	1.87
10	Trans-karyofillen	1418	1.38
11	Kumarin	1428	3.75
12	Sinnamil asetat	1456	31.65

[a]Kovats Indeksi, [b]Bileşenler OV-5 kolondan elüsyon sırasına göre sıralanmıştır

Tablo 2. *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağı, sinnamaldehit ve antibiyotiklerin inhibisyon zonları (mm)

Disk Difüzyon	CZUY	CIN	Gentamisin	Tetrasiklin
Staphylococcus aureus ATCC 29213	35	30	18	21
Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	22	21	6	6
Escherichia coli ATCC 25922	26	25	23	21
Klebsiella pneumoniae ÇİD	20	19	6	6

CZUY: Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı; MRSA: Metislin dirençli Staphylococcus aureus; ÇİD: Çoklu ilaca dirençli

Tablo 3. *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağı, sinnamaldehit, gentamisin ve tetrasiklinin minimal inhibitor konsantrasyon değerleri

Sıvı mikrodilüsyon	CZUY*	CIN*	Gentamisin**	Tetrasiklin**
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0.5	0.25	0.25	0.25
Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	0.5	1	>64	>64
Escherichia coli ATCC 25922	0.125	0.125	0.5	0.5
Klebsiella pneumoniae ÇİD	0.5	0.25	>64	>64

*CZUY: Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı; MRSA: Metislin dirençli Staphylococcus aureus; ÇİD: Çoklu ilaca dirençli, * mg/ml, ** µg/ml*

Tablo 4. *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağı, sinnamaldehit ve antibiyotiklerin kombinasyonlarına ait dama tahtası sonuçları

Kombinasyon	Bakteri suşu	FİK	FİKİ	Etkileşim
CZUY + Gentamisin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	0.124/0.124	0.248	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	0.124/0.062	0.186	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	0.248/0.250	0.498	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	0.500/0.004	0.504	Kısmi Sinerji
CZUY + Tetrasiklin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	0.124/0.250	0.374	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	0.124/0.062	0.186	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	0.248/0.250	0.498	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	0.248/0.250	0.498	Sinerji
CIN + Gentamisin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	0.124/0.248	0.372	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	0.124/0.062	0.186	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	0.248/0.250	0.498	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	0.500/0.004	0.504	Kısmi Sinerji
CIN + Tetrasiklin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	0.250/0.248	0.498	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	0.124/0.062	0.186	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	0.500/0.015	0.515	Kısmi Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	0.250/0.250	0.500	Sinerji

CZUY: Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı; CIN: Sinnamaldehit; MRSA: Metislin dirençli Staphylococcus aureus; ÇİD: Çoklu ilaca dirençli; FİK: fraksiyonel inhibitör konsantrasyon; FİKİ: fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi

CZUY ve CIN, disk difüzyon yöntemine benzer şekilde MİK yönteminde de güçlü antibakteriyel etkinlik göstermiştir. Ayrıca, CZUY ve CIN'in antibakteriyel aktiviteleri her iki yöntemle elde edilen sonuçlara göre birbirine benzer bulunmuştur. EUCAST kriterlerine göre, gentamisin ve tetrasiklin *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* ATCC 25922 suşlarına karşı duyarlı; *S. aureus* MRSA-ÇİD ve *K. pneumoniae* ÇİD suşlarına karşı ise disk difüzyon yönteminde olduğu gibi dirençli olarak değerlendirilmiştir. CZUY, CIN ve antibiyotiklere ait detaylı MİK değerleri Tablo 3'te sunulmuştur.

CZUY, CIN ve antibiyotiklerin kombinasyon sonuçları: Kombinasyon çalışmaları dama tahtası ve zamana bağlı öldürme olmak üzere iki farklı yöntem ile uygulanmıştır. Dama tahtası yönteminde üreme gözlenmeyen en düşük konsantrasyonlara ait her bir kombinasyon kuyucuğu için CZUY/CIN ve antibiyotiklere ait fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi (FİKİ) değerleri hesaplanmıştır. CZUY–gentamisin ve CZUY–tetrasiklin kombinasyonlarında tüm bakteri suşlarında sinerjik etkileşim tespit edilmiştir. Benzer şekilde, CIN–gentamisin ve CIN–tetrasiklin kombinasyonlarında da tüm bakteri suşlarında sinerjik etkileşim saptanmıştır. Dama tahtası testi sonuçları Tablo 4'te sunulmuştur.

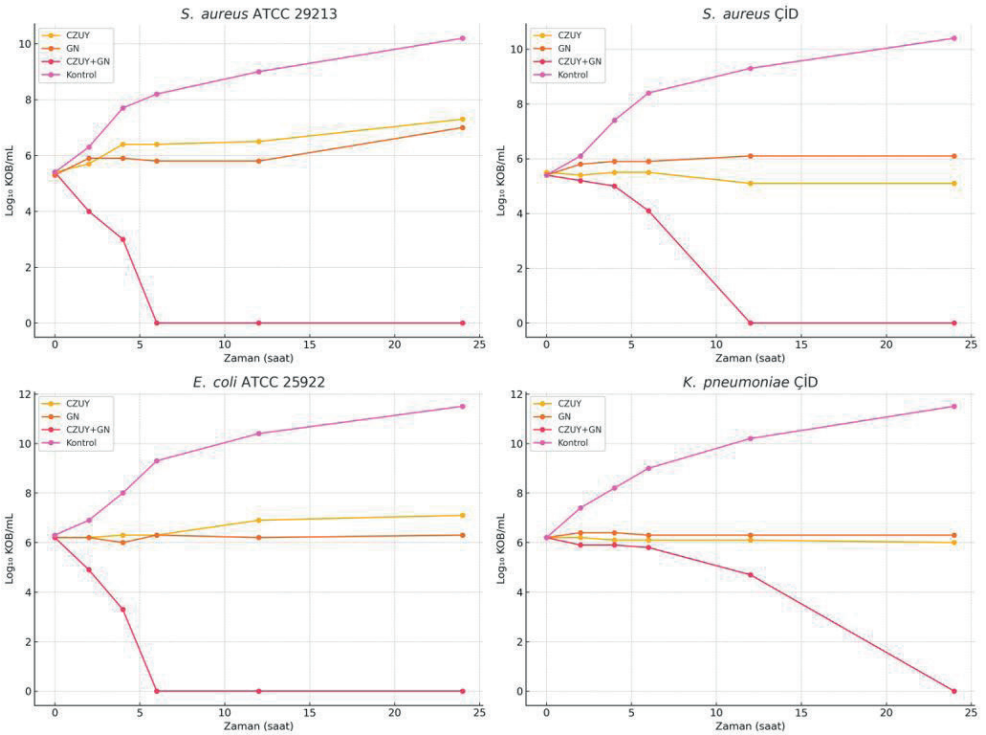
Kombinasyon çalışmaları ayrıca zamana bağlı öldürme (time-kill) yöntemiyle de gerçekleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında (0, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatler) her bir kombinasyona ait bakteri sayılarındaki değişim, $\log_{10}$ değeri üzerinden hesaplanmıştır. CZUY+gentamisin kombinasyonunda tüm bakterilerde sinerjik etkileşim saptanmıştır. CZUY+tetrasiklin kombinasyonunda ise *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* ATCC 25922 suşlarında sinerjik etkileşim, diğer suşlarda aditif etkileşim tespit edilmiştir. CIN+gentamisin ve CIN+tetrasiklin kombinasyonlarında ise yalnızca *K. pneumoniae* ÇİD suşunda aditif etkileşim belirlenmiş, diğer suşlarda sinerjik etkileşim saptanmıştır. Ayrıntılı sonuçlar Tablo 5 ve Şekil 1–4'te sunulmuştur.

Kombinasyon test sonuçlarının karşılaştırılması: İki farklı kombinasyon testi karşılaştırıldığında, *S. aureus* ATCC 29213 ve *E. coli* ATCC 25922 suşları için her iki yöntemde de aynı sonuçlar elde edilmiştir. CZUY-tetrasiklin kombinasyonunda, *S. aureus* ATCC

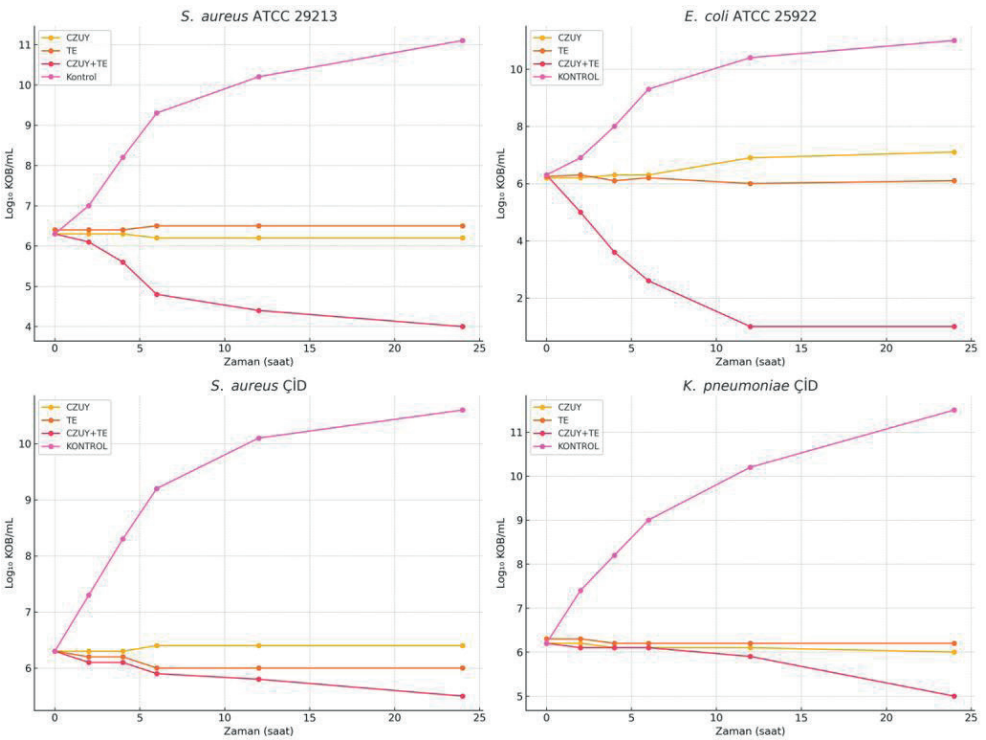
Tablo 5. ***Cinnamomum zeylanicum*** **uçucu yağı/sinnamaldehit ve antibiyotiklerin zamana bağlı öldürme testi sonuçları**

Kombinasyon	Bacterial suşları	$\log_{10}$ değişim	Etkileşim
CZUY + Gentamisin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	> 2	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	> 2	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	> 2	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	> 2	Sinerji
CZUY + Tetrasiklin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	> 2	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	< 1	Aditif
	Escherichia coli ATCC 25922	> 2	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	< 1	Aditif
CIN + Gentamisin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	> 2	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	> 2	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	> 2	Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	< 1	Aditif
CIN + Tetrasiklin	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213	> 2	Sinerji
	Staphylococcus aureus MRSA ÇİD	> 2	Sinerji
	Escherichia coli ATCC 25922	1.5	Kısmi Sinerji
	Klebsiella pneumoniae ÇİD	< 1	Aditif

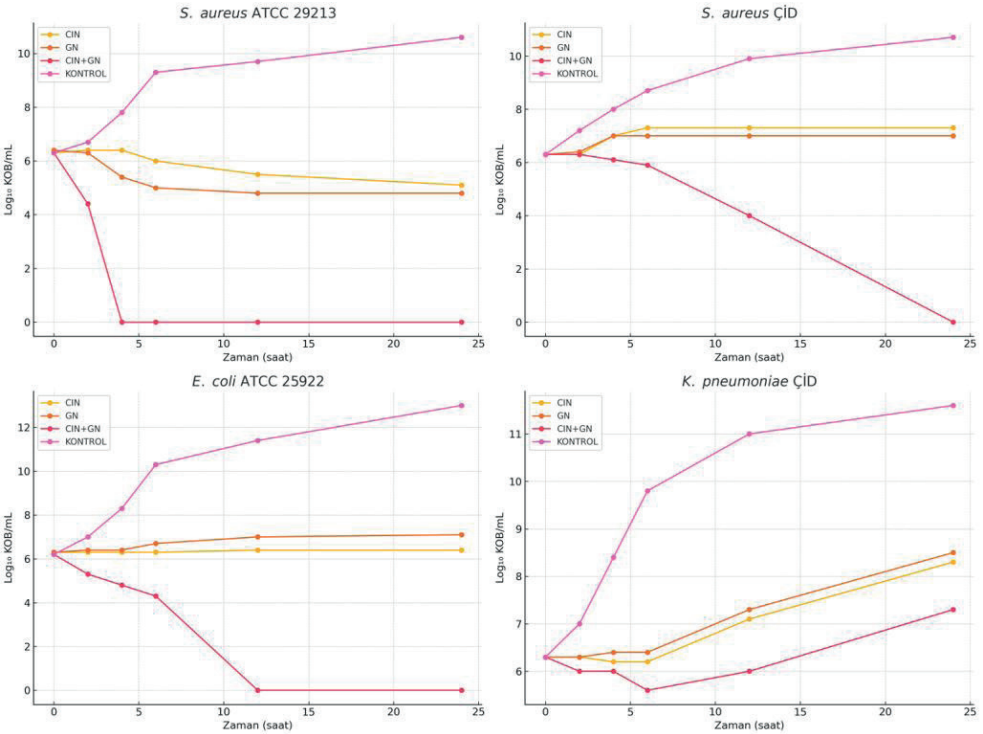
CZUY: Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı; CIN: Sinnamaldehit; MRSA: Metislin dirençli Staphylococcus aureus; ÇİD: Çoklu ilaca dirençli



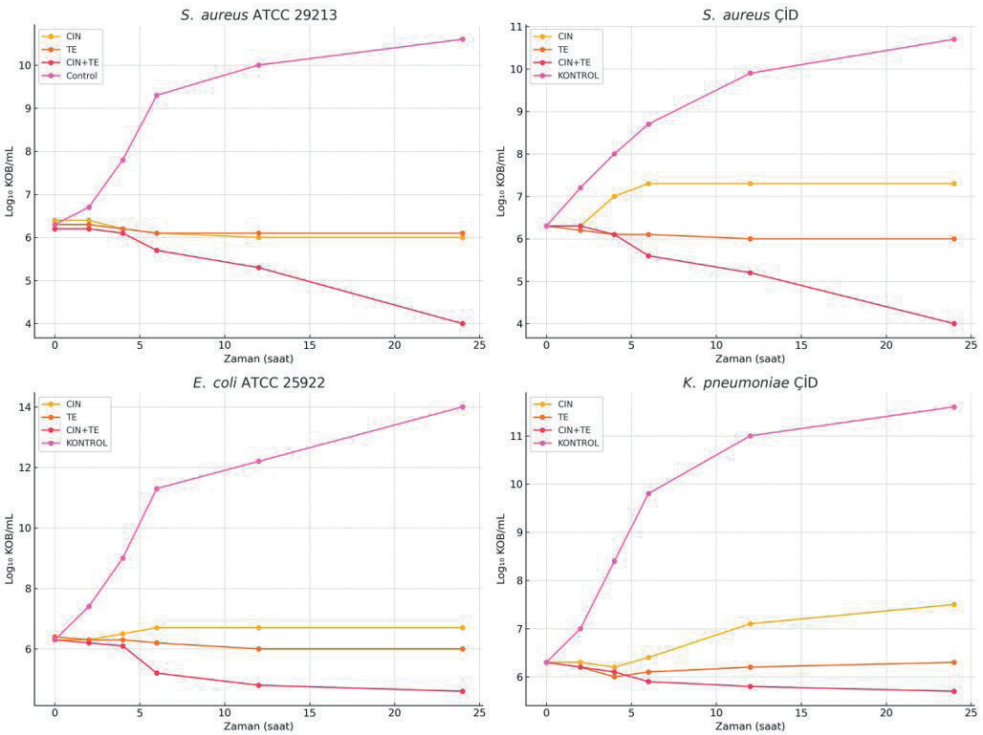
Şekil 1. ***Cinnamomum zeylanicum*** **uçucu yağı ve gentamisin kombinasyonunun** ***Staphylococcus aureus*** **ATCC 29213,** ***Staphylococcus aureus*** **ÇİD,** ***Escherichia coli*** **ATCC 25922 ve** ***Klebsiella pneumoniae*** **ÇİD suşları üzerine 24 saatlik etkisinin Log_{10} kob/mL düzeyinde karşılaştırmalı olarak gösterimi.** ***Staphylococcus aureus*** **ATCC 29213 ve** ***Escherichia coli*** **ATCC 25922 suşlarında** ***Cinnamomum zeylanicum*** **uçucu yağı+Gentamisin kombinasyonunun antibakteriyel etkisi belirgin olarak izlenmiştir.**



Şekil 2. ***Cinnamomum zeylanicum*** **uçucu yağı ve tetrasiklin kombinasyonunun** ***Staphylococcus aureus*** **ATCC 29213,** ***Staphylococcus aureus*** **ÇİD,** ***Escherichia coli*** **ATCC 25922 ve** ***Klebsiella pneumoniae*** **ÇİD suşları üzerine 24 saatlik etkisinin Log_{10} kob/mL düzeyinde karşılaştırmalı olarak gösterimi.** ***Staphylococcus aureus*** **ATCC 29213 ve** ***Escherichia coli*** **ATCC 25922 suşlarında CZUY+TE kombinasyonunun sinerjik etkisi belirgin olarak izlenmiştir.**



Şekil 3. Sinnamaldehit ve gentamisin kombinasyonunun *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ÇİD, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Klebsiella pneumoniae* ÇİD suşları üzerine 24 saatlik etkisinin Log_{10} kob/mL düzeyinde karşılaştırmalı olarak gösterimi. *Staphylococcus aureus* ÇİD ve *Klebsiella pneumoniae* ÇİD suşlarında CIN+GN kombinasyonunun güçlü antibakteriyel etkisi gözlemlenmiştir.



Şekil 4. Sinnamaldehit ve tetrasiklin kombinasyonunun *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ÇİD, *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Klebsiella pneumoniae* ÇİD suşları üzerine 24 saatlik etkisinin Log_{10} kob/mL düzeyinde karşılaştırmalı olarak gösterimi. Özellikle *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Klebsiella pneumoniae* ÇİD suşlarında CIN+Tetrasiklin kombinasyonunun belirgin antibakteriyel etkisi dikkat çekicidir.

Tablo 6. Kombinasyon test sonuçlarının karşılaştırılması

Kombinasyon	*Staphylococcus aureus* ATCC 29213		*Staphylococcus aureus* ÇİD		*Escherichia coli* ATCC 25922		*Klebsiella pneumoniae* ÇİD	
	DT	ZBÖ	DT	ZBÖ	DT	ZBÖ	DT	ZBÖ
CZUY - Gentamisin	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Kısmi sinerji	Sinerji
CZUY- Tetrasiklin	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Aditif	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Aditif
CIN - Gentamisin	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Kısmi sinerji	Aditif
CIN - Tetrasiklin	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Sinerji	Kısmi sinerji	Kısmi sinerji	Sinerji	Aditif

CZUY: Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı; CIN: Sinnamaldehit; DT: Dama tahtası, ZBÖ: Zamana bağlı öldürme; ÇİD: Çoklu ilaca dirençli

29213 suşu için dama tahtası yönteminde sinerjistik etkileşim tespit edilirken, zamana bağlı öldürme yönteminde aditif etkileşim gözlenmiştir. Diğer üç kombinasyonda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. *K. pneumoniae* ÇİD suşu için CZUY/CIN-tetrasiklin kombinasyonlarında dama tahtası yönteminde sinerji, zamana bağlı öldürme yönteminde ise aditif etkileşim gözlenmiştir. Aynı suşta CZUY/CIN-gentamisin kombinasyonlarında ise dama tahtası yönteminde kısmi sinerji, zamana bağlı öldürme yönteminde sırasıyla sinerjik ve aditif etkileşim tespit edilmiştir. Dama tahtası ve zaman bağlı öldürme yöntemlerinin karşılaştırmalı sonuçları Tablo 6'da sunulmuştur.

TARTIŞMA

Tıp alanındaki gelişmelere bağlı olarak insanların yaşam süresi de artmıştır. Bu durum, bakteriyel enfeksiyonlardaki artışla birlikte antibiyotiklere karşı direnç oranlarının da yükselmesine neden olmuştur. Bu bağlamda, antibiyotik direnci sağlık maliyetlerini ve mortalite oranlarını artırarak ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır[15]. Son yıllarda dirençli patojenlerin yayılımını kontrol altına almak amacıyla alternatif antimikrobiyal ajanların kullanımı da dâhil olmak üzere önemli çalışmalar yapılmaktadır[6,16]. Bu çalışmaların bir kısmı ise uçucu yağ ve bileşenleri gibi fitokimyasallara dayanmaktadır. Uçucu yağlar, çeşitli bitkilerden elde edilen ve çok çeşitli mikroorganizmalara karşı kanıtlanmış antimikrobiyal etkilere sahip doğal ürünlerdir[17,18].

Cinnamomum zeylanicum uçucu yağının ana bileşeninin CIN olduğu ve daha düşük oranlarda benzaldehit, sinnamil asetat, limonen, öjenol, α-pinen, 1,8-sineol, linalool ve sinnamik asit gibi diğer bileşenleri de içerdiği bildirilmiştir[6]. Bizim çalışmamızda, CZUY'nın %57.41 oranında CIN içerdiği tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda bu oranın %65–80 arasında değiştiği bildirilmektedir[19]. Uçucu yağ bileşenlerinin; coğrafi konum, mevsimsel ve iklimsel farklılıklar, tür çeşitliliği ve yağ elde etme yöntemlerindeki değişkenliklere bağlı olarak farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır[20].

Bu çalışmada CZUY'nin inhibisyon zon çapı *S. aureus* ATCC 29213 suşu için 35 mm, *S. aureus* ÇİD suşu için ise 22 mm olarak belirlenmiştir. Ayrıca, her iki suş için MİK değeri 0.5 mg/mL olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışmalar incelendiğinde, Ünlü ve ark.[6] *S. aureus* ATCC 29213 suşuna ait inhibisyon zonunu >40 mm, MİK değerini ise 0.56 mg/mL olarak bildirmiştir. Raeisi ve ark.[21] farklı bir çalışmada *S. aureus* ATCC 6538 suşunu kullanarak inhibisyon zonunu 28.5 mm, MİK değerini ise 0,625 mg/mL olarak raporlamıştır. Benzer bir çalışmada Behbahani ve ark.[22], *S. aureus* ATCC 25923 suşu için inhibisyon zonunu 26 mm, MİK değerini ise 0.78 mg/mL olarak bildirmiştir. Herman ve ark.[23] ile Prabuseenivasan ve ark.[24] tarafından yapılan çalışmalarda ise *S. aureus* ATCC 29213 ve *S. aureus* ATCC 25923 suşları kullanılmış ve antibakteriyel aktivite yalnızca disk difüzyon yöntemiyle değerlendirilmiştir. Bu iki çalışmada bildirilen inhibisyon zonları sırasıyla 44 mm ve 20.8

mm'dir. Benzer şekilde, Dubey ve ark.[25] ile Hadri ve ark.[26] tarafından yapılan çalışmalarda klinik örneklerden izole edilen *S. aureus* suşları kullanılmış ve inhibisyon zonları sırasıyla 27.6 mm ve 30.5 mm olarak bildirilmiştir. Živković ve ark.[19] tarafından yapılan güncel bir çalışmada ise, CZUY'nin *S. aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* suşlarına karşı 7.37 µg/mL gibi düşük MİK değerleri ile güçlü etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda, *E. coli* ATCC 25922 suşuna karşı CZUY'nin inhibisyon zonu 26 mm ve MİK değeri 0,125 mg/mL olarak belirlenmiştir. Aynı suş için Ünlü ve ark.[6] inhibisyon zonunu 26 mm, MİK değerini ise 1.12 mg/mL olarak bildirmiştir. Raeisi ve ark.[21] ise *E. coli* ATCC 43894 suşunu kullanarak inhibisyon zonunu 21.7 mm, MİK değerini ise 2,5 mg/mL olarak raporlamıştır. Benzer bir çalışmada Behbahani ve ark.[22], *E. coli* ATCC 25922 suşu için inhibisyon zonunu 18 mm, MİK değerini ise 6.25 mg/mL olarak belirlemiştir. Herman ve ark.[23] ile Prabuseenivasan ve ark.[24], *E. coli* ATCC 25922 suşu için inhibisyon zonlarını sırasıyla 32 mm ve 29,8 mm olarak bildirmiştir; Dubey ve ark.[25] ise klinik bir *S. aureus* izolatında 31.6 mm'lik bir inhibisyon zonu tespit etmiştir. Başka bir çalışmada Senhaji ve ark.[27], *E. coli* O157:H7, *E. coli* ATCC 25921, *E. coli* ATCC 25922 ve *E. coli* ATCC 11105 suşlarını kullanmış, inhibisyon zonlarını sırasıyla 28, 25, 22 ve 20 mm; MİK değerlerini ise 0.625, 0.625, 1.25 ve 2.5 mg/mL olarak raporlamıştır. Ben Selma ve ark.[28] tarafından yapılan yakın tarihli bir çalışmada, kolistin dirençli beş adet *E. coli* suşuna karşı inhibisyon zonlarının 30–35 mm aralığında, MİK değerlerinin ise 0.625–2.5 mg/mL aralığında olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda *K. pneumoniae* ÇİD izolatı için CZUY'nin inhibisyon zonu 20 mm, MİK değeri ise 0.5 mg/mL olarak belirlenmiştir. Benzer bir çalışmada Ünlü ve ark.[6], *K. pneumoniae* ATCC 13883 suşu için inhibisyon zonunu 21 mm, MİK değerini ise 0.14 mg/mL olarak bildirmiştir. Aynı suş için Wijesinghe ve ark.[29] MİK değerini 0.5 mg/mL, Alsalim ve ark.[30] ise klinik örnekten izole ettikleri *K. pneumoniae* suşu için 0.175 mg/mL olarak raporlamıştır. Prabuseenivasan ve ark.[24] ile Dubey ve ark.[25], sırasıyla *K. pneumoniae* ATCC 15380 ve klinik örneklerden izole edilen *K. pneumoniae* suşları için inhibisyon zonlarını 30.3 mm ve 27.5 mm olarak bildirmiştir. Yine, Ben Selma ve ark.[28], kolistin dirençli beş adet *K. pneumoniae* suşuna karşı inhibisyon zonlarının 26-37 mm aralığında, MİK değerlerinin ise 0.625–5 mg/mL aralığında olduğunu ifade etmiştir.

Bu çalışmada CZUY'nin ana bileşeni CIN olarak belirlenmiştir. CIN'in antibakteriyel aktivitesi disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleriyle araştırılmıştır. *S. aureus* ATCC 29213 ve *S. aureus* ÇİD suşları için CIN'in inhibisyon zonları sırasıyla 30 mm ve 21 mm olarak belirlenmiştir. Al-Bayati ve Mohammed[31], klinik kökenli *S. aureus* suşu için inhibisyon zonunu 24.1 mm olarak bildirmiştir. Singh ve ark.[32], agar kuyucuk difüzyon yöntemi kullanarak kuyucuklara sırasıyla 1, 2 ve 3 mg/mL CIN eklemiş ve inhibisyon zonlarını sırasıyla 23, 41.6 ve 53.7 mm olarak bildirmiştir.

Sinnamaldehit için elde ettiğimiz MİK değerleri ise *S. aureus* ATCC 29213 ve *S. aureus* ÇİD suşları için sırasıyla 0,25 ve 1 mg/mL olarak belirlenmiştir. Becerril ve ark.[18], *S. aureus* ATCC 29213 suşu için MİK değerini 0.37 mg/mL olarak bildirmiş; Ye ve ark.[33] ise klinik kökenli *S. aureus* için bu değeri 0.31 mg/mL olarak raporlamıştır. Ferro ve ark.[34] ise *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 6538 ve dört farklı klinik izolat için MİK değerlerini ilk iki suşta 0.5 mg/mL, diğerlerinde ise 0.25 mg/mL olarak bildirmiştir. Li ve ark.[35] tarafından yapılan güncel bir çalışmada ise, koloni oluşum yöntemi kullanılarak CIN'in *S. aureus* suşuna karşı MİK değeri 1mg/mL olarak saptanmıştır. Bu çalışmada elde ettiğimiz verilerin, karşılaştırılan çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, *E. coli* ATCC 25922 suşu için CIN'in inhibisyon zonu 25 mm olarak belirlenmiştir. Al-Bayati ve Mohammed[33], klinik kökenli *E. coli* için inhibisyon zonunu 23.2 mm olarak bildirmiştir. Singh ve ark.[32], aynı suşla yaptığı çalışmada 1, 2 ve 3 mg/mL konsantrasyonlar için sırasıyla 26.1, 33.2 ve 34.1 mm'lik inhibisyon zonları bildirmiştir. Bu çalışmada *E. coli* ATCC 25922 suşu için CIN'in MİK değeri 0.125 mg/mL olarak belirlenmiştir. Becerril ve ark.[18], aynı standart suş için MİK değerini 0.28 mg/mL olarak bildirmiştir. Başka bir çalışmada Ye ve ark.[33], farklı bir *E. coli* suşu kullanarak MİK değerini 0.31 mg/mL, Li ve ark.[35] ise yine *E. coli* suşunda 0.5 mg/mL olarak raporlamıştır.

Çalışmamızda CIN'in *K. pneumoniae* ÇİD suşu için belirlenen inhibisyon zonu 19 mm, MİK değeri ise 0.25 mg/mL'dir. Al-Bayati ve Mohammed[31], klinik kökenli *K. pneumoniae* suşu için inhibisyon zonunu 23.6 mm, MİK değerini ise 0.062 mg/mL olarak bildirmiştir. Alsalim ve ark. [30] klinik suş için MİK değerini 0.110 mg/mL olarak raporlamıştır. Yakın tarihli bir çalışmada ise Vaz ve ark.[36], çoklu ilaç dirençli beş adet *K. pneumoniae* izolatında CIN'in MİK değerlerini 0.035–0.28 mg/mL arasında bildirmiştir.

Çalışmamızın verileri, literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılabilir düzeydedir. Ancak, sonuçlar incelendiğinde genel olarak farklı verilerin elde edildiği görülmektedir. Bu farklılıkların, uçucu yağın bileşimine ve uygulanan yöntem farklılıklarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu tür çalışmalarda standart yöntemler yerine farklı yöntemlerin tercih edilmesi, verilerin karşılaştırılmasını ve tartışılmasını zorlaştırmakta ve standart yöntemlerin kullanım gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada incelediğimiz dört bakteri suşunda CZUY ve CIN'in antibakteriyel aktivite değerleri birbirine yakın bulunmuştur. CZUY'nun antibakteriyel etkisinden, majör bileşeni olan CIN'in sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Uçucu yağlar ve bunların bileşenlerinin antibiyotiklerle etkileşim mekanizmasını anlayabilmek için, öncelikle bu doğal bileşiklerin bireysel etki mekanizmalarının açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. CZUY'nin etki mekanizması hakkında farklı görüşler bulunmaktadır. Bouhdid ve ark.[37], CZUY'nin hücre zarının seçici geçirgenliğini etkileyerek bakterilerin metabolik aktivitelerinde ve çoğalma kapasitelerinde belirgin bir azalmaya yol açtığını bildirmiştir. Bunlara ek olarak, potasyum iyonlarının ve diğer sitoplazmik materyallerin hücre dışına sızdığını, zar üzerindeki enzimatik aktivitenin bozulduğunu ve bunun sonucunda bakteriyel hücre ölümünün gerçekleştiğini ileri sürmüştür.

Sinnamaldehitin etki mekanizması değerlendirildiğinde, Wendakoon ve Sakaguchi[9], CIN'in çeşitli proteinlere bağlanarak bakteriyel amino asit dekarboksilasyonunu inhibe ettiğini bildirmiştir. Gill ve Holley[38] ise CIN'in ATPaz aktivitesini inhibe ederek zar hasarına neden olduğunu öne sürmüştür. Helander ve ark.[39], CIN'in Gram-negatif bakterilerin dış zarındaki porin proteinlerinden geçerek periplazmik boşluğa ulaşabildiğini, Kim ve ark.[40] ise CIN'in bakteriyel hücre yüzeyini parçaladığını bildirmişledir.

Cinnamomum zeylanicum uçucu yağı ve CIN'in etki mekanizmaları dikkate alındığında, bu bileşiklerin antibiyotiklerin bakteriyel hücre içerisine girişine katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu çalışmada CZUY/CIN ile antibiyotikler arasındaki etkileşimi belirlemek amacıyla dama tahtası ve zamana bağlı öldürme yöntemleri uygulanmıştır. Standard bakteri suşlarında CZUY/CIN-antibiyotik kombinasyonları için her iki yöntemde de sinerjik etkileşimler saptanmıştır. *S. aureus* ÇİD suşu için CZUY-tetrasiklin kombinasyonu dama tahtası yönteminde sinerjik etkileşim göstermişken, zamana bağlı öldürme yönteminde aditif etkileşim gözlenmiştir. Benzer şekilde, *K. pneumoniae* ÇİD suşunda CZUY/CIN-tetrasiklin ve CIN-gentamisin kombinasyonları dama tahtası yönteminde sinerjik etki gösterirken, zamana bağlı öldürme yönteminde aditif etki saptanmıştır. Ancak, çoğu etkileşimin her iki yöntem için uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Literatürde CZUY/CIN-antibiyotik kombinasyonlarını araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır; ancak bu çalışmaların neredeyse tamamı ya tek bir bakteri kökeniyle ya da farklı antibiyotiklerle yapılmıştır. Bu nedenle, kombinasyon verilerimizle tam anlamıyla karşılaştırılabilecek çalışmalara rastlanmamıştır. Öte yandan, farklı antibiyotikler veya bakteri kökenleri kullanılmış olmasına rağmen, CZUY/CIN–antibiyotik kombinasyonlarını araştıran çalışmalarda genellikle sinerjik etkileşimlerin bildirildiği görülmektedir[41].

Bu çalışma için iki temel kısıttan söz edilebilir: Birincisi, sinerji testlerinin sınırlı sayıda ve türde bakteri suşu ile gerçekleştirilmiş olması; ikincisi ise CZUY ve CIN'e yönelik sitotoksisite testlerinin yapılmamış ve elde edilen sinerji sonuçlarının in vivo koşullarda doğrulanmamış olmasıdır.

Günümüzde uçucu yağlara karşı direnç gelişimi, antibiyotiklere kıyasla daha yavaş ilerlemektedir. Çok

ilaca dirençli suşlarda kombine antibiyotik kullanımı günümüzde sıkça tercih edilen bir yöntemdir. Hem bizim çalışmamızda hem de literatürde gösterilmiştir ki, uçucu yağlardan elde edilen doğal bileşenler antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında sinerjik etki göstermektedir[41]. Gelecekte bu tür uygulamaların, kullanılan antibiyotik dozunun azalmasına bağlı olarak kombinasyon tedavilerinde ortaya çıkabilecek yan etkileri hafifletmede faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, doğal kaynaklardan elde edilen biyoaktif bileşenler, güçlü antibakteriyel ve diğer biyolojik aktiviteleriyle tıpta kullanılmak üzere çalışılabilecek önemli aday moleküllerdir. Antimikrobiyal direnç gelişimine karşı potansiyel çözümler sunabilecek bu moleküllerin pratik kullanıma kazandırılabilmesi için daha fazla araştırma ve çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı gerekmemektedir.
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Aproval: Ethics committee approval is not required for this study.
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.
Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. Bull World Health Organ. 2001;79(8):780-90.
2. Mann A, Nehra K, Rana JS, Dahiya T. Antibiotic resistance in agriculture: Perspectives on upcoming strategies to overcome upsurge in resistance. Curr Res Microb Sci. 2021;2:100030. https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2021.100030
3. Walsh TR, Gales AC, Laxminarayan R, Dodd PC. Antimicrobial resistance: Addressing a global threat to humanity. PLoS Med. 2023;20(7):e1004264. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004264
4. Hemaisvarya S, Kruthiventi AK, Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. Phytomedicine. 2008;15(8):639-52. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.06.008
5. Jeong YJ, Kim HE, Han SJ, et al. Antibacterial and antibiofilm activities of cinnamon essential oil nanoemulsion against multi-species oral biofilms. Sci Rep. 2021;11(1):5911. https://doi.org/10.1038/s41598-021-85375-3.
6. Ünlü M, Ergene E, Vardar Ünlü G, Sivas Zeytinoğlu H, Vural N. Composition, antimicrobial activity and *in vitro* cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae). Food Chem Toxicol. 2010;48(11):3274-80. https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.09.001
7. da Silva LYS, Paulo CLR, Moura TF, et al. Antibacterial activity of the essential oil of *Piper tuberculatum* Jacq. fruits against multidrug-resistant strains: Inhibition of efflux pumps and β-lactamase. Plants. 2023;12(12):2377. https://doi.org/10.3390/plants12122377
8. Yang SK, Tan NP, Chong CW, Abushelaibi A, Lim SH, Lai KS. The missing piece: Recent Approaches investigating the antimicrobial mode of action of essential oils. Evol Bioinform Online. 2021;17:1176934320938391. https://doi.org/10.1177/1176934320938391
9. Zhang H, Mu R, Wang Z, Peng S, Yang XY, Qin X. Trans-cinnamaldehyde inhibition of pyruvate dehydrogenase: Effects on *Streptococcus mutans* carbohydrate metabolism. J Proteome Res. 2024;23(8):3682-95. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.4c00382
10. Adams RP. Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy. J Am Soc Mass Spectrom. 2005;16(11):1902-3. https://doi.org/10.1016/j.jasms.2005.07.008
11. EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial susceptibility testing: EUCAST disc diffusion and MIC methods, version 3.0.2021.
12. Eliopoulos G, Moellering RC. Antimicrobial Combinations. In: Lorian V, eds. Antibiotics in Laboratory Medicine, 4th ed, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1996:330-396.
13. Li YJ, Pan CZ, Zhao ZW, Zhao ZX, Chen HL, Lu WB. Effects of a combination of amlodipine and imipenem on 42 clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* obtained from a teaching hospital in Guangzhou, China. BMC Infect Dis. 2013;13:548. https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-548

14. Pillai SK, Moellering RC, Eliopoulos GM. Antimicrobial combinations. In: Lorian V, eds. Antibiotics in Laboratory Medicine. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.365-440.
15. Poudel AN, Zhu S, Cooper N, et al. The economic burden of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023;18(5):e0285170. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285170
16. Abers M, Schroeder S, Goelz L, et al. Antimicrobial activity of the volatile substances from essential oils. BMC Complement Med Ther. 2021;21(1):124. https://doi.org/10.1186/s12906-021-03285-3
17. Gheorghita D, Robu A, Antoniac A, et al. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils against four different microbial strains. Appl Sci. 2022;12(19):9482. https://doi.org/10.3390/app12199482
18. Becerril R, Nerin C, Gomez Lus R. Evaluation of bacterial resistance to essential oils and antibiotics after exposure to oregano and cinnamon essential oils. Foodborne Pathog Dis. 2012;9(8):699-705. https://doi.org/10.1089/fpd.2011.1097
19. Živković M, Stanisavljević I, Gajović N, et al. A. Comprehensive phytochemical analysis and evaluation of antioxidant, antimicrobial, cytotoxic, and immunomodulatory activities of commercial cinnamon bark essential oil (*Cinnamomum zeylanicum* L.). Int J Mol Sci. 2025;26(13):6482. https://doi.org/10.3390/ijms26136482
20. Stevens N, Allred K. Antidiabetic potential of volatile cinnamon oil: A review and exploration of mechanisms using *In Silico* molecular docking simulations. Molecules. 2022;27(3):853. https://doi:10.3390/molecules27030853
21. Raeisi M, Tajik H, Yarahmadi A, Sanginabadi S. Antimicrobial effect of cinnamon essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Health Scope. 2015;4(4):e21808. https://doi.org/10.17795/jhealthscope-21808
22. Alizadeh Behbahani B, Falah F, Lavi Arab F, Vasiee M, Tabatabaee Yazdi F. Chemical composition and antioxidant, antimicrobial, and antiproliferative activities of *Cinnamomum zeylanicum* bark essential oil. Evid Based Complement Alternat Med. 2020;29:2020-5190603. https://doi.org/10.1155/2020/5190603
23. Herman A, Herman AP, Domagalska BW, Młynarczyk A. Essential oil and herbal extract as antimicrobial agents in cosmetic emulsion. Indian J Microbiol. 2013;53(2):232-7. https://doi.org/10.1007/s12088-012-0329-0
24. Prabuseenivasan S, Jayakumar M, Ignacimuthu S. *In vitro* antibacterial activity of some plant essential oils. BMC Complement and Altern Med. 2006;6:39. https://doi.org/10.1186/1472-6882-6-39
25. Dubey RC, Rana A, Shukla RK. Antibacterial activity essential oil of some medicinal plants against certain human parhogens. Indian Drugs. 2005;42(7):443-6.
26. Hadri Z, Allem R, Perry MG. Effect of essential oil of *Cinnamomum zeylanicum* on some pathogenic bacteria. Afr J Microbiol Res. 2014;8(10):1026-31. https://doi.org/10.5897/AJMR2013.6519
27. Senhaji O, Faid M, Kalalou I. Inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 by essential oil from *Cinnamomun zeylanicum*. Braz J Infect Dis. 2007;11(2):234-6. https://doi.org/10.1590/s1413-86702007000200013
28. Ben Selma W, Ferjeni S, Farouk A, Marzouk M, Boukadida J. Antimicrobial activity of *Cinnamomum zeylanicum* essential oil against colistin-resistant gram-negative bacteria. Int J Environ Health Res. 2025;35(1):169-81. https://doi.org/10.1080/09603123.2024.2348094
29. Wijesinghe GK, Feiria SB, Maia FC, et al. In-vitro antibacterial and antibiofilm activity of *Cinnamomum verum* leaf oil against *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. An Acad Bras Cienc. 2021;93(1):e20201507. https://doi.org/10.1590/0001-3765202120201507
30. Alsalim H, Shawkat S, Ibrahem M. Antibacterial activity of *Cinnamomumm zeylanicum* bark oil and cinnamaldehyde on some locally isolated pathogenic bacteria. World J Pharm Res. 2020;6(2):174-85. https://doi.org/10.20959/wjpr20172-7707
31. Al-Bayati F, Mohammed MJ. Isolation, identification, and purification of cinnamaldehyde from *Cinnamomum zeylanicum* bark oil. An antibacterial study. Pharm Biol. 2009;47(1):61-6. https://doi.org/10.1080/13880200802430607
32. Singh G, Maurya S, Lampasona MP, Catalan CAN. A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. Food Chem Toxicol. 2007;45(9):1650-61. https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.02.031
33. Ye H, Shen S, Xu J, Lin S, Yuan Y, Jones GS. Synergistic interactions of cinnamaldehyde in combination with carvacrol against food-borne bacteria. Food Control. 2013;34(2):619-23. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.05.032
34. Ferro TAF, Araújo JMM, Pinto BLS, et al. Cinnamaldehyde inhibits *Staphylococcus aureus* virulence factors and protects against infection in a *Galleria mellonella* model. Front Microbiol. 2016;7:2052. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02052

35. Li Z, Li Y, Cheng W. Determination of cinnamaldehyde, thymol and eugenol in essential oils by LC-MS/MS and antibacterial activity of them against bacteria. Sci Rep. 2024;14(1):12424. https://doi.org/10.1038/s41598-024-63114-8
36. Vaz MSM, de Almeida de Souza GH, Dos Santos Radai JA, et al. Antimicrobial activity of cinnamaldehyde against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: an *in vitro* and *in vivo* study. Braz J Microbiol. 2023;54(3):1655-664. https://doi.org/10.1007/s42770-023-01040-z
37. Bouhdid S, Abrini J, Amensour M, Zhiri A, Espuny MJ, Manresa A. Functional and ultrastructural changes in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* cells induced by *Cinnamomum verum* essential oil. J Appl Microbiol. 2010;109(4):1139-49. https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04740.x
38. Gill AO, Holley RA. Inhibition of membrane bound ATPases of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* by plant oil aromatics. Int J Food Microbiol. 2006;111(2):170-4. https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.04.046
39. Helander IM, Alakomi HL, Latva Kala K, et al. Characterization of the action of selected essential oil components on gram negative bacteria. J Agric Food Chem. 1998;46(9):3590-5.
40. Kim HO, Park SW, Park HD. Inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 by cinnamic aldehyde purified from *Cinnamomum cassia* shoot. Food Microbiol. 2004;21(1):105-10. https://doi.org/10.1016/S0740-0020(03)00010-8
41. Langeveld WT, Veldhuizen EJA, Burt SA. Synergy between essential oil components and antibiotics: a review. Crit Rev Microbiol. 2014;40(1):76-94. https://doi.org/10.3109/1040841X.2013.763219