

Çeşitli Uçucu Yağ Bileşenleri ile Antibiyotiklerin Antibakteriyel Etkinliği ve Sinerjik Etkileşimi

Antibacterial Activity and Synergistic Interaction of Various Essential Oil Components and Antibiotics

Yener ÖZEL¹(ID), Umut YILMAZ²(ID), Mehmet ÜNLÜ¹(ID), Gülhan VARDAR ÜNLÜ¹(ID)

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir.

¹ Balıkesir University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Balıkesir, Turkey.

² Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir.

² Balıkesir University Institute of Health Science, Department of Microbiology, Balıkesir, Turkey.

*Bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2015-159 ve 2018-150).

Makale Atfı: Özel Y, Yılmaz U, Ünlü M, Vardar Ünlü G. Çeşitli uçucu yağ bileşenleri ile antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliği ve sinerjik etkileşimi. Mikrobiyol Bul 2022;56(1):95-102.

ÖZ

İnsanlarda ve hayvanlarda uygun olmayan ve denetimsiz antibiyotik kullanımı çok ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Antibiyotiklerin keşfinden önce bitki özütleri ve uçucu yağlar tedavi amacıyla kullanılmıştır. Günümüzde artan antibiyotik direnci nedeniyle yeni ilaç adayı moleküllere kaynak oluşturabilecek doğal aktif maddelerin antimikrobiyal etkinlikleri konusunda sıklıkla araştırmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada, birçok bitkinin uçucu yağlarında bulunan α -pinen (α -PN), p-simen (p-SM), karvakrol (KAR), timol (TİM) ve öjenol (ÖJN) gibi bileşenlerin antibakteriyel etkinliğinin ve antibiyotiklerle sinerjik etkileşiminin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada, söz konusu uçucu yağ bileşenleri ile klinik kullanımda olan gentamisin (GEN), tetrasiklin (TET), tigesiklin (TGC) ve linezolid (LZD) gibi antibiyotiklerin, *Staphylococcus aureus* [metilisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA), metilisilin dirençli *S.aureus* (MRSA)], *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı antibakteriyel etkinliği disk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. Ek olarak, bu bileşenler ile antibiyotikler arasındaki etkileşim de dama tahtası yöntemiyle saptanmıştır. KAR, TİM ve ÖJN bileşenleri güçlü antibakteriyel etkinlik gösterirken, α -PN ve p-SM'in antibakteriyel etkinliğinin zayıf olduğu görülmüştür. α -PN, KAR, TİM ve ÖJN ile GEN ve TET kombinasyonları tüm bakterilere karşı çoğunlukla sinerjik etkileşim göstermiştir. Bileşenler ile linezolid (LZD) kombinasyonlarında *S.aureus* suşlarına karşı sinerjik/kısmi sinerjik etkileşim gözlenirken, *E.coli* ve *P.aeruginosa* suşlarında "indifferent (belirsiz)" etkileşim saptanmıştır. α -PN ve p-SM ile TGC kombinasyonu, *E.coli* ve *P.aeruginosa* suşlarına karşı sinerjik etkileşim, *S.aureus* suşlarına karşı ise "additif" ve "indifferent" etkileşim göstermiştir. Buna karşılık KAR, TİM ve ÖJN bileşenleri ile TGC bileşenleri ile tigesiklin kombinasyonlarında, tüm bakteriyel suşlara karşı sinerjik etkileşim gözlenmiştir. Çalışmamızda kullanılan bakterilere karşı denenen bileşen-antibiyotik kombinasyonlarının hiçbirinde antagonistik etkileşim tespit edilmemiştir. Doğal biyoaktif bileşenler ile sık kullanılan antibiyotikler arasında sinerjik bir etkileşim olması, antibiyotiklerin ve bileşenlerin daha düşük dozlarda etkili olmasına, potansiyel toksik yan etkilerinin en aza indirilmesine ve tedavi maliyetlerinin düşürülmesine katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, fitokimyasalların terapötik uygulama potansiyelini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: α -pinen; p-simen; karvakrol; timol; öjenol.

İletişim (Correspondence): Yener Özel, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 (266) 612 10 10, **E-posta (E-mail):** yenerozel@hotmail.com

ABSTRACT

Inappropriate and uncontrolled use of antibiotics in humans and animals leads to the emergence of multi-resistant bacteria. Before the discovery of antibiotics, plant extracts and essential oils were used for therapeutic purposes. Today, due to increasing antibiotic resistance, many studies are frequently carried out on the antimicrobial activities of natural active substances that can be a source for new drug candidates. The aim of this study was to investigate the antibacterial activity of components such as α -pinene (α -PN), p-cymene (p-CYM), carvacrol (CAR), thymol (TY) and eugenol (EG) found in the essential oils of many plants and their synergistic interaction with antibiotics. In this study, the antibacterial activity of these essential oil components and antibiotics in clinical use such as gentamicin (GEN), tetracycline (TET), tigecycline (TGC) and linezolid (LZD), against *Staphylococcus aureus* [methicillin resistant *S.aureus* (MRSA), and methicillin sensitive *S.aureus* (MSSA)], *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* strains were determined by disc diffusion and microdilution method. In addition, the interaction between the essential oil components and antibiotics was also determined by the checkerboard method. While CAR, TY and EG components showed strong antibacterial activity, the antibacterial activity of α PN and p-CYM was found to be weak. Combinations of α -pinene, carvacrol, thymol and eugenol with gentamicin and tetracycline mostly showed synergistic interactions against all bacteria. In α PN, CAR, TY and EG with GEN and TET, synergistic/partial synergistic interaction was observed against *S.aureus* strains, while indifferent interaction was detected in *E.coli* and *P.aeruginosa* strains. The combination of α PN and p-CYM with TGC showed synergistic interaction against *E.coli* and *P.aeruginosa* strains, and additive and indifferent interaction against *S.aureus* strains. On the other hand, synergistic interaction was observed against all bacterial strains in combinations of TGC and CAR, TY and EG components. Antagonistic interaction was not detected in any of the tested component-antibiotic combinations against the bacteria used in our study. A synergistic interaction between natural bioactive components and commonly used antibiotics may contribute to the effectiveness of antibiotics and components at lower doses, minimizing their potential toxic side effects and reducing treatment costs. However, more research is needed in terms of their pharmacokinetic and toxic properties to evaluate the therapeutic application potential of phytochemicals.

Keywords: *α -pinene; p-cymene; carvacrol; thymol; eugenol.*

GİRİŞ

Antibiyotiklerin uygulamaya girmesiyle birlikte dünyada enfeksiyonların azalacağı beklentisi, bakterilerde antibiyotik direncinin yıllar içinde giderek artmasıyla karşılanamamıştır. Günümüzde çoklu dirençli bakteriler enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta ve mortaliteyi artırmaktadır¹. Klinik örneklerden sıklıkla soyutlanan çok ilaca dirençli *S.aureus*, *E.coli* ve *P.aeruginosa* gibi patojen etkenler tedavide güçlük yaratmaktadır. GEN ve TET gibi sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi giderek artmaktadır. LZD ve TGC gibi yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesine rağmen, direnç gelişim riski açısından alternatif olabilecek yeni aday moleküllerin araştırılmasına her zaman gereksinim duyulmaktadır².

Tıbbi bitkilerin birçok hastalığın tedavisinde kullanımı çok eskilere dayanmaktadır. Bitki uçucu yağları ve bileşenleri, farmakolojik ve toksikolojik özellikleri bakımından ayrıntılı olarak incelenmekte ve yeni biyoaktif moleküllerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar sürdürülmektedir³. Uçucu yağ veya bileşenlerinin antimikrobiyal ve antiparazitik aktivitelerinin yanı sıra antioksidan, antidiyabetik, antimitojenik, antienflamatuvar ve antitoksijenik özellikleri de bildirilmiştir⁴.

Uçucu yağ bileşenlerinin antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında etken maddelerin MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değerinin en az dört kat azalması sinerjik aktiviteyi göstermektedir. Sinerjik etkileşim gösteren kombinasyonların tedavi amaçlı kullanımı, antibiyotiğin ve bileşenin uygulama dozunu azaltabilmektedir⁵. Böylece antibiyotiklerin potansiyel toksik yan etkilerini en aza indirmenin yanı sıra, ekonomik açıdan da yararlılığı söz konusu olacaktır.

Bu çalışmada, birçok bitkinin uçucu yağında bulunan α -PN, p-SM, KAR, TİM ve ÖJN) gibi bileşenlerin antibakteriyel etkinliğinin ve antibiyotiklerle sinerjik etkileşiminin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, *S.aureus* ATCC 29213 [metilisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA)], *S.aureus* ATCC 43300 [metilisilin dirençli *S.aureus* (MRSA)], *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *P.aeruginosa* ATCC 27853 standart suşları kullanıldı. Uçucu yağ bileşenleri (UYB); α -PN (147524), p-SM (W235601), KAR (232197), TİM (T0501) ve ÖJN (E51791)'ün saf ve analitik formları (Sigma-Aldrich, ABD) kullanıldı. Çalışmada disk difüzyon yönteminde kullanılan ticari antibiyotik diskleri (GEN, 10 μ g; TET, 30 μ g; TGC, 15 μ g ve LZD, 10 μ g) Biorad Laboratuvarları, ABD'den; sıvı mikrodilüsyon yönteminde kullanılan antibiyotik etken maddeleri (TET, T7660; TGC, PZ0021 ve LZD, PHR1885) Sigma-Aldrich, ABD ve (GEN) Bilim İlaç, Türkiye'den sağlandı. UYB'lerin ve antibiyotiklerin antibakteriyel etkinliği Kirby-Bauer disk difüzyon ve sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle, UYB ve antibiyotikler arasındaki etkileşim ise dama tahtası (checkerboard) yöntemiyle belirlendi^{6,7}. Etkileşim tipi, kombinasyonların fraksiyonel inhibisyon konsantrasyonu indeksi (FİKİ) değerleri hesaplanarak tanımlandı. Hesaplanan FİKİ değerleri ≤ 0.5 ise sinerji, $> 0.50-0.75$ arasında ise kısmi sinerji, $> 0.75-1.00$ arasında ise "additive", $> 1.00-4.00$ arasında ise "indifferent (belirsiz)" ve > 4.00 ise antagonizma olarak değerlendirildi⁸.

BULGULAR

Çalışmamızda ATCC suşlarına karşı antibiyotiklerin etkinlik değerleri, Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; (EUCAST)] 2021 kılavuzu sınır değerleri arasında bulunmuştur. Antibiyotiklerin tüm bakteri suşları için inhibisyon zonu ve MİK değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Antibiyotiklerin İnhibisyon Zonları ve Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları								
Bakteri suşları	Gentamisin		Tetrasiklin		Tigesiklin		Linezolid	
	DD (mm)	MİK (mg/ml)	DD (mm)	MİK (mg/ml)	DD (mm)	MİK (μ g/ml)	DD (mm)	MİK (μ g/ml)
MSSA	19	0,5	23	0.5	20	0.125	21	2
MRSA	11	32	25	0.5	20	0.25	24	2
<i>Escherichia coli</i>	23	0.5	21	0.5	24	0.125	-	160
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	0.5	11	64	-	32	-	1280

DD: Disk difüzyon; MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyonu, - : inhibisyon zonu görülmedi, MSSA: Metisiline duyarlı *S.aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S.aureus*.

Tablo II. Uçucu Yağ Bileşenlerinin İnhibisyon Zonları ve Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları

Bakteri suşları	α -pinen		p-simen		Karvakrol		Timol		Öjenol	
	DD (mm)	MIK (mg/ml)	DD (mm)	MIK (mg/ml)	DD (mm)	MIK (mg/ml)	DD (mm)	MIK (mg/ml)	DD (mm)	MIK (mg/ml)
MSSA	10	16	-	64	24	0.25	30	1	15	0.5
MRSA	-	16	-	64	32	0.25	28	1	14	0.5
<i>Escherichia coli</i>	8	8	-	32	22	0.5	21	0.5	15	0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	8	-	32	7	8	10	16	9	16

DD: Disk difüzyon; MIK: Minimum inhibisyon konsantrasyonu, - inhibisyon zonu görülmedi, MSSA: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus*, MRSA: Metisiline dirençli *S.aureus*.

Klinik örneklerden en çok soyutlanan dört farklı ATCC suşunda UYB'nin antibakteriyel etkinlikleri disk difüzyon ve sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. KAR, TİM ve ÖJN'nin her iki yöntemle de güçlü antibakteriyel etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. α -PN kayda değer bir antibakteriyel etkinlik göstermezken, p-SM'nin her iki yöntemle de etkisiz olduğu saptanmıştır. *P.aeruginosa* suşuna karşı KAR, TİM ve ÖJN'nin kayda değer bir antibakteriyel etkinliği gözlenmezken, α -PN ve p-SM için ise hiçbir antibakteriyel etkinlik saptanmamıştır (Tablo II).

Kombinasyon çalışmaları dama tahtası yöntemiyle yapılmıştır. KAR + GEN ile MSSA, MRSA ve *P.aeruginosa* suşlarına karşı sinerji, *E.coli* suşuna karşı ise kısmi sinerji saptanmıştır. KAR/TİM + TET ile sadece MRSA suşuna karşı sinerji, diğer suşlara karşı kısmi sinerji gözlenmiştir.

TİM + GEN ile, MSSA ve MRSA suşlarına karşı sinerji, *E.coli* ve *P.aeruginosa* suşlarına karşı ise kısmi sinerji tespit edilmiştir. ÖJN + GEN/TET ile MSSA ve MRSA suşlarına karşı sinerji, *P.aeruginosa* suşuna karşı ise kısmi sinerji saptanmıştır. *E.coli* suşuna karşı ÖJN + GEN ile "indifferent", ÖJN + TET ile kısmi sinerji gözlenmiştir.

α -PN + GEN ile tüm suşlara karşı sinerji, α -PN+TET ile yalnız *P.aeruginosa* suşuna karşı sinerji, diğer suşlara karşı kısmi sinerji gözlenmiştir. p-SM + GEN ile sadece MSSA suşuna karşı kısmi sinerji saptanırken, p-SM + TET ile her iki *S.aureus* suşuna karşı kısmi sinerji gözlenmiştir. α -PN + TGC ile *E.coli* ve *P.aeruginosa* suşlarına karşı sırasıyla sinerji ve kısmi sinerji gözlenirken, aynı suşlara karşı p-SM + TGC ile kısmi sinerji tespit edilmiştir. Gram-pozitiflere etkili olduğu bilinen LZD ile α -PN etkileşiminde her iki *S.aureus* suşuna karşı kısmi sinerji, p-SM ile etkileşiminde ise, yalnız MSSA suşuna karşı kısmi sinerji görülmüştür. LZD'nin diğer tüm kombinasyonları ile "indifferent" ve "additif" etkileşimler saptanmıştır (Tablo III).

TARTIŞMA

İçerdikleri biyoaktif maddeler nedeniyle gıdaların korunması ve tıbbi amaçla antik çağlardan beri kullanılan uçucu yağların içeriğinde bulunan α -PN, p-SM, KAR, TİM, ÖJN gibi

Tablo III. Bileşen ve Antibiyotiklerin Kombinasyon Sonuçları

Kombinasyon	MSSA		MRSA		<i>E.coli</i>		<i>P.aeruginosa</i>	
	FİKİ	Etkileşim	FİKİ	Etkileşim	FİKİ	Etkileşim	FİKİ	Etkileşim
α -PN+TGC	1	Indifferent	1	Indifferent	0.5	Sinerji	0,507	Kısmi sinerji
α -PN +LZD	0.507	Kısmi sinerji	0.515	Kısmi sinerji	0.75	Additive	1	Indifferent
α -PN +GEN	0.253	Sinerji	0.5	Sinerji	0.5	Sinerji	0.5	Sinerji
α -PN +TET	0.507	Kısmi sinerji	0.527	Kısmi sinerji	0.531	Kısmi sinerji	0.375	Sinerji
p-SM+TGC	0.75	Additive	1	Indifferent	0.503	Kısmi sinerji	0.503	Kısmi sinerji
p-SM+LZD	0.562	Kısmi sinerji	0.75	Additive	1	Indifferent	1.25	Indifferent
p-SM+GEN	0.503	Kısmi sinerji	1	Indifferent	0.75	Additive	0.75	Additive
p-SM+TET	0.503	Kısmi sinerji	0.562	Kısmi sinerji	0.75	Additive	0.75	Additive
KAR+TGC	0.375	Sinerji	0.375	Sinerji	0.25	Sinerji	0.25	Sinerji
KAR+LZD	0.25	Sinerji	0.5	Sinerji	1	Indifferent	1.015	Indifferent
KAR+GEN	0.248	Sinerji	0.187	Sinerji	0.75	Kısmi sinerji	0.375	Sinerji
KAR+TET	0.528	Kısmi sinerji	0.375	Sinerji	0.512	Kısmi sinerji	0.5	Sinerji
TİM+TGC	0.5	Sinerji	0.375	Sinerji	0.562	Kısmi sinerji	0.187	Sinerji
TİM+LZD	0.562	Kısmi sinerji	0.5	Sinerji	0.375	Sinerji	1.007	Indifferent
TİM+GEN	0.186	Sinerji	0.25	Sinerji	0.75	Kısmi sinerji	0.531	Kısmi sinerji
TİM+TET	0.528	Kısmi sinerji	0.375	Sinerji	0.531	Kısmi sinerji	0.515	Kısmi sinerji
ÖJN+TGC	0.531	Kısmi sinerji	0.515	Kısmi sinerji	0.562	Kısmi sinerji	0.375	Sinerji
ÖJN+LZD	0.515	Kısmi sinerji	0.515	Kısmi sinerji	0.375	Sinerji	0.625	Kısmi sinerji
ÖJN+GEN	0.5	Sinerji	0.375	Sinerji	1.031	Kısmi sinerji	0.531	Kısmi sinerji
ÖJN+TET	0.375	Sinerji	0.375	Sinerji	0.531	Kısmi sinerji	0.75	Kısmi sinerji

FİKİ: Fraksiyonel inhibisyon konsantrasyonu indeksi, MSSA: Metisilin duyarlı *S.aureus*, MRSA: Metisilin dirençli *S.aureus*, α -PN: α -pinen, p-SM: p-simen, KAR: Karvakrol, TİM: Timol, ÖJM: Öjenol, TGC: Tigesiklin, LZD: Linezolid, GEN: Gentamisin, TET: Tetrasiklin.

ana bileşenlerin antibakteriyel aktivitesi birçok çalışmada bildirilmiştir^{9,10}. Ancak bu maddelerin diğer antibiyotikler ile etkileşimi hakkında az çalışma bulunmaktadır⁵. Hem has-

tane hem de toplum kökenli enfeksiyonlara neden olan çoklu ilaca dirençli bakterilerin giderek artması, doğal aktif bileşenler ile antibiyotiklerin kombine kullanılmasına yönelik araştırmaları hızlandırmıştır¹⁰.

Origanum ve Thymus türü birçok bitkinin ana bileşeni olan KAR'ın antibakteriyel etkisinin yanı sıra klinik kullanımda olan antibiyotiklerle kombinasyonları ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır⁵. Çalışma verilerimizle uyumlu olarak, Fadli ve arkadaşları¹¹, KAR içeren iki Thymus türü uçucu yağın *P.aeruginosa* izolatlarına karşı antibakteriyel etkinliğinin zayıf olduğunu, ancak uçucu yağ + GEN kombinasyonu ile *S.aureus*, *E.coli* ve *P.aeruginosa* izolatlarına karşı sinerjik etkileşim gözlemlendiğini bildirmiştir. Vitanza ve arkadaşları yaptıkları çalışmada¹², %44 KAR içeren *Satureja montana* uçucu yağı + GEN ile, standart *S.aureus* ve *E.coli* suşlarına karşı sinerji oluştuğunu bildirmiştir. Çalışmamızda ise KAR + GEN ile MSSA, MRSA ve *E.coli* suşlarına karşı sinerjik etkileşim görülmüştür.

KAR ile yapısal olarak benzer olan TİM ve TİM içeren uçucu yağların birçok bakteriye karşı antibakteriyel etkinliğini saptayan çalışmalar bulunmaktadır¹³. Miladi ve arkadaşları¹⁴, TİM ve KAR'ı çeşitli klinik ve gıda kaynaklı patojenlere karşı etkinliğini araştırdıkları çalışmada, bu moleküllerin antimikrobiyal etkinliğinin yanı sıra dışı atım pompa inhibitörü olarak işlev görebileceğini göstermiştir. Cirino ve arkadaşları¹⁵, TET dirençli üç *S.aureus* izolatına karşı KAR/TİM + TET ile sinerji saptamıştır. Çalışmamızda benzer şekilde, KAR/TİM + TET ile *S.aureus*, *E.coli* ve *P.aeruginosa* suşlarına karşı sinerjik etkileşim tespit edilmiştir.

ÖJN'nin, KAR ve TİM gibi benzer bir yapıya sahip olmasına rağmen, bu maddelere göre daha düşük bakterisidal etki gösterdiği bildirilmiştir¹⁶. Hemaiswarya ve Doble¹⁰, ÖJN + TET ile *E.coli* ve *P.aeruginosa* izolatlarına karşı sinerji bildirmiştir. Çalışmamızda ÖJN + TET ile *E.coli* ve *P.aeruginosa* suşlarına karşı kısmi sinerji görülmüştür. Farklı bir çalışmada ise, Palaniappan ve Holley⁹ TET dirençli *E.coli* izolatına karşı KAR/TİM/ÖJN + TET ile, çalışmamızla uyumlu olarak, sinerjik etkileşim bildirmiştir.

α -PN'nin antimikrobiyal etkinliği ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır⁵. De Sousa Eduardo ve arkadaşları¹⁷, α -PN için *S.aureus* ve *E.coli* izolatlarına karşı zayıf antimikrobiyal etkinlik bildirmiştir. De Medeiros ve arkadaşları¹⁸, α -PN'nin antistafilokokkal aktivite göstermediğini ancak TET'nin MİK değerinde 32 kat azalmaya neden olduğunu saptamıştır. Freitas ve arkadaşları¹⁹, *S.aureus* izolatına karşı α -PN'nin, GEN'nin etkinliğini artırdığını, aynı grup bir başka çalışmada²⁰ ise TET dirençli *S.aureus* izolatlarına karşı α -PN'in TET'in etkinliğini artırdığını bildirmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler bu çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Yang ve arkadaşları²¹, p-SM'nin minimum bakterisidal konsantrasyon değerini *S.aureus* ATCC 25923 için 6 mg/ml olarak saptamıştır. Çalışmamızda, p-SM'nin MİK değerleri MSSA ve MRSA suşları için 32 mg/ml, *E.coli* ve *P.aeruginosa* suşları için ise 64 mg/ml olarak saptanmış ve antibakteriyel etkinlik gözlenmemiştir. Ancak her iki *S.aureus* suşuna karşı p-SM + TET ile kısmi sinerji saptanırken, *E.coli* ve *P.aeruginosa* suşlarına karşı ise

additif etki gözlenmiştir. Miladi ve arkadaşları²², p-SM/KAR/TİM/ÖJN + TET ile *S.aureus* izolatlarına karşı sinerjik bir etkileşimin olduğunu bildirmiştir. Literatürde TGC/LZD + α -PN/p-SM kombinasyonları ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışma verilerimiz denenen UYB ile antibiyotikler arasında sinerjik bir etkileşim olduğunu göstermektedir. Özellikle TGC ve LZD gibi yeni antibiyotikler ile seçilen UYB'ler arasında sinerjik etkileşimler gösterilmiş, literatürde ise benzer verilere rastlanmamıştır. Ancak klinik örneklerden soyutlanan çok ilaca dirençli izolatların kullanılmamış olması bu çalışmanın kısıtlılığını oluşturmuştur.

Bitki uçucu yağlarının veya bileşenlerinin antibiyotiklerle birlikte kullanılması, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotiklerin minimum etkinlik dozunu ve böylece olası toksik yan etkilerini ve tedavi maliyetlerini azaltması açısından umut vericidir. Bununla birlikte, farklı antibiyotikler ve bitki bileşenlerinin *in vitro* kombinasyon çalışmalarının yapılmasının yanı sıra, *in vivo* uygulamalar için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için etik kurul onayı gerekmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Wolfensberger A, Kuster SP, Marchesi M, Zbinden R, Hombach M. The effect of varying multidrug-resistance (MDR) definitions on rates of MDR gram-negative rods. *Antimicrob Resist Infect Control* 2019; 8(1): 193.
2. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010-2013). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; 83(2): 183-6.
3. Wiska K, Mczka W, Łyczko J, Grabarczyk M, Czubaszek A, Szumny A. Essential oils as antimicrobial agents-myth or real alternative? *Molecules* 2019; 24(11): 2130.
4. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods-a review. *Int J Food Microbiol* 2004; 94(3): 223-53.
5. Langeveld WT, Veldhuizen EJA, Burt SA. Synergy between essential oil components and antibiotics: a review. *Crit Rev Microbiol* 2014; 40(1): 76-94.
6. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrobial susceptibility testing: EUCAST disk diffusion and mic methods, version 3.0.2021.
7. Eliopoulos GM, Eliopoulos CT. Antibiotic combinations: Should they be tested? *Clin Microbiol Rev* 1988; 1(2): 139-56.
8. 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.
9. Palaniappan K, Holley RA. Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. *Int J Food Microbiol* 2010; 140(2-3): 164-8.
10. Hemaiswarya S, Doble M. Synergistic interaction of eugenol with antibiotics against gram negative bacteria. *Phytomedicine* 2009; 16(11): 997-1005.

11. Fadli M, Saad A, Sayadi S, Chevalier J, Mezrioui NE, Pagès JM, et al. Antibacterial activity of *Thymus maroccanus* and *Thymus broussonetii* essential oils against nosocomial infection-bacteria and their synergistic potential with antibiotics. *Phytomedicine* 2012; 19(5): 464-71.
12. Vitanza L, Maccelli A, Marazzato M, Scazzocchio F, Comanducci A, Fornarini S, et al. *Satureja montana* L. essential oil and its antimicrobial activity alone or in combination with gentamicin. *Microb Pathog* 2019; 126: 323-31.
13. Vardar Ünlü G, Candan F, Sökmen A, Daferera D, Polissiou M, Sökmen M, et al. Antimicrobial and antioxidant activity of the essential oil and methanol extracts of *Thymus pectinatus* Fisch. et Mey. var. *pectinatus* (Lamiaceae). *J Agric Food Chem* 2003; 51(1): 63-7.
14. Miladi H, Zmantar T, Chaabouni Y, Fedhila K, Bakhrouf A, Mahdouani K, et al. Antibacterial and efflux pump inhibitors of thymol and carvacrol against food-borne pathogens. *Microb Pathog* 2016; 99: 95-100.
15. Cirino IC, Menezes Silva SM, Silva HT, de Souza EL, Siqueira Júnior JP. The essential oil from *Origanum vulgare* L. and its individual constituents carvacrol and thymol enhance the effect of tetracycline against *Staphylococcus aureus*. *Chemotherapy* 2014; 60(5-6): 290-3.
16. García Salinas S, Elizondo-Castillo H, Arruebo M, Mendoza G, Irusta S. Evaluation of the antimicrobial activity and cytotoxicity of different components of natural origin present in essential oils. *Molecules* 2018; 23(6): 1399.
17. de Sousa Eduardo L, Farias TC, Ferreira SB, Ferreira PB, Lima ZN, Ferreira SB. Antibacterial activity and Time-kill kinetics of positive enantiomer of α -pinene against strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Curr Top Med Chem* 2018; 18(11): 917-24.
18. de Medeiros VM, do Nascimento YM, Souto AL, Madeiro SAL, Costa VCO, Silva SMPM, et al. Chemical composition and modulation of bacterial drug resistance of the essential oil from leaves of *Croton grewioides*. *Microbial Pathogenesis* 2017; 111: 468-71.
19. Freitas PR, de Araújo ACJ, dos Santos Barbosa CR, Muniz DF, da Silva ACA, Rocha JE, et al. GC-MS-FID and potentiation of the antibiotic activity of the essential oil of *Baccharis reticulata* (ruiz & pav.) pers. and α -pinene. *Ind Crops and Prod* 2020; 145: 112106.
20. Freitas P, Araújo AC, Barbosa C, Muniz D, Tintino S, Ribeiro-Filho J, et al. Inhibition of efflux pumps by monoterpene (α -Pinene) and impact on *Staphylococcus aureus* Resistance to Tetracycline and Erythromycin. *Curr Drug Metab* 2021; 22(2): 123-6.
21. Yang TS, Chao LK, Liu TT. Antimicrobial activity of the essential oil of *Glossogyne tenuifolia* against selected pathogens. *J Sci Food Agric* 2014; 94(14): 2965-71.
22. Miladi H, Zmantar T, Kouidhi B, Al Qurashi YMA, Bakhrouf A, Chaabouni Y, et al. Synergistic effect of eugenol, carvacrol, thymol, p-cymene and γ -terpinene on inhibition of drug resistance and biofilm formation of oral bacteria. *Microb Pathog* 2017; 112: 156-63.