

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YENİ BAZI BENZİMİDAZOL VE İNDOL TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Nafize Didem YÜKSEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Z. Feza OTAĞ
Doç. Dr. M. Sami SERİN

MERSİN-2010

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YENİ BAZI BENZİMİDAZOL VE İNDOL TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Nafize Didem YÜKSEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Z. Feza OTAĞ
Doç. Dr. M. Sami SERİN

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP-
SBE-TMAD(NDY)2009-7YL nolu proje olarak desteklenmiştir.


Tez no:

MERSİN-2010


Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü


Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıbbi Mikrobiyoloji Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan ‘**Yeni Bazı Benzimidazol ve İndol Türevi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması**’ adlı çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez savunma tarihi: 20 Ocak 2010


Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Candan ÖZTÜRK
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi


Doç. Dr. Z. Feza OTAĞ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi


Doç. Dr. M. Sanlı SERİN
Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Jüri Üyesi


Doç. Dr. Öztekin ALGÜL
Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Jüri üyesi

Bu tez Enstitü Yönetim Kurulunun ..03.02.2010... tarihli ve ..2010./61..... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez konumun seçilmesinde ve çalışmalarımın yönlendirilmesinde bilgi görüş ve önerilerini esirgemeyen tez süresince oluşan tüm aksamalara rağmen tezin zamanında ve eksiksiz bitmesinde derin bilgi birikimleri ve tecrübeleri ile bana fazlası ile yardımcı olan saygı değer hocalarım; Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gürol EMEKDAŞ'a ve başta tez danışmanlarım olan Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Feza OTAĞ ve Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Mehmet Sami SERİN'e, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarım Sayın Prof. Dr. Candan ÖZTÜRK'e, Sayın Prof. Dr. Gönül ASLAN'a ve Sayın Doç. Dr. Nuran DELİALİOĞLU'na, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Öztekin ALGÜL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarım sırasında bana yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Aylin DÖĞEN'e, Yüksek Lisans öğrencisi Engin KAPLAN'a, Arş. Gör. Ecz. Özden TARI'ya ve Yüksek Lisans öğrencisi Arzu MENTEŞE'ye teşekkür ederim.

Hayatımın her anında ve her konuda olduğu gibi yüksek lisans eğitimim boyunca benden maddi-manevi desteklerini esirgemeyen, hep güç veren, ne yapsam da haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim yegâne kişiler olan; anneme, babama, kardeşime ve biricik teyzeme sonsuz teşekkür ederim.

Ve hayatımın zorlu döneminde her zaman yanımda olan, moral ve güç veren, benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen canım eşim Dr. Hakan YÜKSEK'e sonsuz teşekkür ederim.

Bu araştırmanın gerçekleşmesi için destek sağlayan Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

Nafize Didem YÜKSEK

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	11
TEŞEKKÜR	111
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1.Bakterisidal ve Bakteriyostatik Aktivite	7
2.2.Antibakteriyel İlaçlar	7
2.2.1.Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antibakteriyel İlaçlar	8
2.2.1.1.Penisilinler	8
2.2.1.2.Sefalosporinler	11
2.2.1.3.Karbapenemler	12
2.2.1.4.Monobaktamlar	13
2.2.1.5.Beta-laktamaz İnhibitörler	14
2.2.1.6.Glikopeptidler	15
2.2.1.7.Sikloserin ve Basitrasin	15
2.2.2. Protein sentezini inhibe eden antibakteriyel ilaçlar	16
2.2.2.1.Aminoglikozitler	16
2.2.2.2.Tetrasiklinler	17
2.2.2.3.Kloramfenikol	18
2.2.2.4.Makrolidler	19
2.2.2.5.Linkozamidler	20

2.2.3.Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antibakteriyel İlaçlar	21
2.2.3.1.Sulfonamidler ve Trimetoprim	21
2.2.3.2.Kinolonlar	22
2.2.3.3.Rifampin	23
2.2.4.Hücre membran fonksiyonunu değiştiren antibakteriyel İlaçlar	24
2.2.4.1.Polimiksinler	24
2.2.5.Etki mekanizması bilinmeyen antibakteriyel ilaçlar	24
2.2.5.1.İzoniazid	24
2.2.5.2.Metranidazol	24
2.3.Antifungal ilaçların etki mekanizması	27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1.Materyal	28
3.2.Kullanılan Araç ve Gereçler	30
3.3. Bakteriyolojik Tanı İçin Kullanılan Besiyerleri	30
3.3.1. Mueller Hinton Broth (Fluka 70192)	30
3.3.2. Tryptic Soy Broth (TSB) (Merck 1.05459)	31
3.4. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları	32
4.BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	36
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7.KAYNAKLAR	50
8.ÖZGEÇMİŞ	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Penisilinin Kimyasal Yapısı	8
Şekil 2.2. Sefalosporinin Kimyasal Yapısı	11
Şekil 2.3. Karbapenemin Kimyasal Yapısı	13
Şekil 2.4. Monobaktamın Kimyasal Yapısı	14
Şekil 2.5. Gentamisinin Kimyasal Yapısı	17
Şekil 2.6. Tetrasiklinin Kimyasal Yapısı	18
Şekil 2.7. Kloromfenikolün Kimyasal Yapısı	19
Şekil 2.8. Eritromisinin Kimyasal Yapısı	20
Şekil 2.9. Sulfonamid ve Trimetoprimin Etki Mekanizması	22
Şekil 2.10. Norfloksasinin Kimyasal Yapısı	23

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Bazı Antibakteriyel İlaçların Etki Mekanizmaları	6
Çizelge 2.2. Penisilinler	9
Çizelge 2.3. Bazı Penisilinlerin Antibakteriyel Etki Spektrumları	10
Çizelge 2.4. Sefalosporinler	11
Çizelge 2.5. Protein Sentezini İnhibe Eden Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları	16
Çizelge 2.6. Antifungal İlaçların Sınıflandırılması	26
Çizelge 2.7. Antifungal İlaçların Önemli Özellikleri	26
Çizelge 2.8. Antibakteriyel Aktivite Bulguları	35
Çizelge 2.9. Antifungal Aktivite Bulguları	35

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MRKNS	Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok
MRSA	Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
VREF	Vankomisine Dirençli <i>Enterococcus faecium</i>
AT	Adenin Timin
DAPI	4,6-Diamidino-2-fenil indol
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
KNS	Koagülaz Negatif Stafilokok
PABA	Paraaminobenzoik asit
TMP	Trimetoprim
SMX	Sulfametaksazol
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MSSA	Metisiline Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
PISP	Penisiline Orta Duyarlı <i>Streptococcus pneumoniae</i>

ÖZET

Yeni Bazı Benzimidazol ve İndol Türevi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması

Antimikrobiyal tedaviden yararlanmak üzere araştırmacıların dikkatini çeken heterosiklik halkalardan biri de benzimidazol ve indol halkalarıdır. Benzimidazol ve indol halkaları purin ve pirimidin çekirdeğini taşıyan DNA bazlarının temel yapılarının izosteri olup purin antimetaboliti olabilir. Bu nedenle, canlı sistemlerde benzimidazol ve indol halkaları biyopolimerlerle kolayca etkileşim gösterebileceği düşünülmektedir. Vitamin B₁₂ (Siyanokobalamin)'in yapısında doğal olarak da yer alan benzimidazol çekirdeği ve günümüzde bazı farklı ilaç gruplarının etken maddesi olarak da antienflamatuar etkiye sahip indometazin bileşiğinin yapısında yer alan indol çekirdeği karşımıza çıkmaktadır. Henüz günümüzde antimikrobiyal etkili yeni bir benzimidazol ve indol türevi bileşik tedaviye girmemişse de özellikle son on yılda benzimidazol ve indollerin antimikrobiyal aktiviteleri üzerine birçok araştırmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada, yeni benzimidazol ve indol türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin invitro olarak test edilmesi amaçlanmıştır. Benzimidazol ve indol türevi 16 adet maddeden 8 tanesi (OT1, OT-31, SZ-20, OAH-36, SZ-18, OAH-30, OAH-35, OAH-38) mayalardan *Candida glabrata* üzerinde etkili bulunurken, maddelerden bir tanesi (SZ-18) Gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*'a karşı etkili bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Benzimidazol, İndol, Antimikrobiyal Aktivite

ABSTRACT

Investigation of antimicrobial activities of some new benzimidazole and indole derivatives

Benzimidazole and indole rings are heterocyclic rings which are useful for preparation of therapeutics and is being paid attention by many workers. Benzimidazole and indole rings are isosteres of basic structures of DNA bases which are including purine and pyrimidine moieties. Therefore, it is thought that benzimidazole and indole rings can be interact with biopolymers in living systems, easily. Benzimidazole core also placed in the natural structure of Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) and it is also used as anti-inflammatory as indole moiety in indometazin structure in some drug groups. On the last decade, there are many studies on antimicrobial activities of benzimidazole and indole derivatives, unless they have not being used for the therapy yet.

In this study, we aimed to investigate antimicrobial activities of some new benzimidazole and indole derivatives.

While, 8 of 16 benzimidazole and indole derivatives (OT1, OT-31, SZ-20, OAH-36, SZ-18, OAH-30, OAH-35, OAH-38) have been found fully effective to *Candida glabrata*, one (SZ-18) derivative of indoles was found fully effective to *Staphylococcus aureus*.

Key words: Benzimidazole, Indole, Antimicrobial activity

1. GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde antimikrobiyal kemoterapi çok önemli bir rol oynamaktadır. Antimikrobiyal; mikroorganizmalardan elde edilen, küçük dozlarda diğer mikroorganizmaları öldüren ve insan organizmasına zararlı etkisi görülmeyen doğal veya sentezlenmiş maddedir. Bir antimikrobiyal ilaçta olması gereken en önemli özellik “seçici toksik” etkidir. Seçici toksik etki; konağa zarar vermeden mikroorganizma çoğalmasının inhibe edilmesidir. Bu etki mikroorganizma ile insan yapı ve metabolizmaları arasındaki farklılıklarda sağlanır (1).

Günümüzde patojen bakterilerin bilinen antibiyotik yada antibakteriyel bileşiklere karşı artan direnci, bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler oluşturmaktadır. Bu durum özellikle Gram-pozitif hastane enfeksiyonlarında görülmekte olup, birçok ilaca dirençli olma hali mevcuttur (2). Özellikle, son on yılda Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok (MRKNS) ve Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları, immün sistemin bastırıldığı durumlar ile antibakteriyel ajanların gelişi güzel kullanılmaları ile suistimalleri sonucunda çok artmıştır (3). Bu tür ciddi enfeksiyonlara karşı vankomisin klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılması ile, vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VREF) enfeksiyonlarında anormal bir artış olmuş, alınan istatistiksel verilerde, A.B.D.’ndeki hastanelerde 1989 yılında %0,5 olan oranın, 1998’de %22’ye çıktığı görülmüştür (4). Ayrıca mortalite oranının %60’a kadar yükseldiği ve antienfektif tedavi şansının çok kısıtlı olduğu bildirilmektedir. Bu konuda yeni etki mekanizmaları ile ortaya çıkacak yeni bileşiklere acilen ihtiyaç duyulmaktadır. 8-9 yıl öncesine kadar vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* suşu olmadığı öne sürülmekte ise de, A.B.D.(5) ve Japonya’da (6) yeni bir vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* suşu bulunduğunun görülmesi, yeni bir bileşik arayışının ne kadar acil olduğunu ortaya koymaktadır.

Bugün tedavide kullanılan antibakteriyel ilaçların birçoğu, örneğin rifampisin bakteriyel polimerazı, aminoglikozidlerin ribozomları, florokinolonların DNA-giraz (topoizomeraz) enzimini, trimetoprimin folik asit sentezini durdurarak bakteri

replikasyon mekanizmasını inhibe ederler. Ancak DNA'ya direkt olarak bağlanan bir ilaç örneği bugüne kadar henüz ortaya konulamamıştır. Bakteriye DNA'yı doğrudan hedef alabilecek bir bileşiğin, bakteri hücrelerinin gelişimini ilk safhalarda durdurabileceği ve direnç gelişiminin az olabileceği varsayımını ortaya koymaktadır. Buradaki sorun insan DNA'sına minimum toksisite oluşturmasını beklemektir. Doğal poliamid antibiyotiklerden Netropsin ve Distamycin DNA'ya bağlanan antibiyotikler olarak iyi karakterize edilmiş bileşiklerdir. Bu antibiyotiklerden netropsin DNA'nın minör kavitesindeki dört, distamycin beş adenin timin (AT) baz çiftine bağlanırlar. DNA'ya doğrudan bağlanarak etki gösteren Hoechst 33258 Analogları, 4,6-Diamidino-2-fenil indol (DAPI) analogları, pentamidin, berenil ve diarilamidin türevi bileşikler üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Ancak bu bileşiklerin sitotoksiteleri nedeni ile tedaviye giremeyecekleri düşünülmektedir. Bu konuda minimum sitotoksite ile direkt DNA bağlantısı yapacak ilaç arayışı son 20 yıldır yoğun bir çaba ile süregelmektedir (7).

Antibiyotikler, bakteri veya mantarlar tarafından sentez edilen ve diğer mikroorganizmaların gelişimini engelleyen ve sonuçta onların ölümüne yol açan maddelerdir. Ancak, genel kullanımda antibiyotik teriminin içine mikroorganizma ürünü olmayan (sülfonamidler, kinolonlar gibi) sentetik antimikrobik ajanlar da eklenmiştir. Bu güne kadar yüzlerce antibiyotik tanımlanmış olup bunların önemli bir bölümü geliştirilerek enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bakteriye, fungal ve viral replikasyon mekanizmalarının moleküler düzeyde aydınlatılması ile bu mikroorganizmaların yaşam döngülerini bozabilecek yeni bileşiklerin gelişimi hızlanmıştır (8).

Mikotik (fungal) enfeksiyonlar antifungal ilaçlarla tedavi edilirler. Bu ajanlar fungustik veya fungostatik olabilirler ve tıp, tarım ve veteriner hekimlikte geniş kullanım alanlarına sahiptirler. Son 20-30 yıllık süreçte sistemik fungal enfeksiyonlarda bir artış meydana gelmiştir. Bu artışta rol oynayan faktörlerden birisi; barsağın patojen olmayan florasını ortadan kaldıran geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanılmasıdır. Diğer bir faktör ise, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile ortaya çıkan AIDS'e, immünoşüpresan ilaçlara ve kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak, immün yanıtları azalan bireylerin sayısındaki artıştır. Bu faktörler fırsatçı fungal enfeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (9).

Günümüzde antimikrobiyal etkili yeni bir benzimidazol ve indol türevi bileşik henüz tedavi alanına girmemiş olmakla beraber özellikle son 10 yılda benzimidazol ve indollerin antimikrobiyal aktiviteleri üzerine birçok araştırmalar yapılmaktadır. Benzimidazol halka sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda, antibakteriyel etki açısından ümit verici sonuçlara ulaşmada 1., 2. ve 5. veya 6. konum süstitüsyonlarının önemi dikkat çekmektedir (9).

Mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığı; AIDS, immün sistemi baskılayan yoğun tedaviler, uzun süren nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotiklerin fazla kullanılması, hücresel yanıt bozukluğu, kemik iliği ve solid organ transplantasyonları gibi nedenlerle artmaktadır (10).

Antifungal etkisi olduğu bilinen ilk azol türevi benzimidazolden sonra, 1969 yılında diğer imidazol türevleri klotrimazol ve mikonazol kullanılmaya başlanmıştır. Sırasıyla 1974’de ekonazol, 1977’de ketokonazol ve 1980’li yıllarda geniş etki alanlı flukonazol ve itrakonazol piyasaya sürülmüştür. Mantarlar hastane enfeksiyonlarına neden olan önemli nozokomiyal patojenler arasında ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Yapılan araştırmalarda tüm nozokomiyal enfeksiyonların %7,7’sini *Candida* türlerinin oluşturduğu tesbit edilmiştir. Son yıllarda çeşitli merkezler *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida lusitaniae* gibi virülansı az türlerle gelişen kolonizasyon ve sistemik enfeksiyonların sık görüldüğünü bildirmektedirler (10) .

Birçok araştırma grubu gibi bizim çalışma grubumuz da indol ve benzimidazol ana yapısı taşıyan heterosiklik bileşikler üzerinde araştırmalar yapmaktadır. İndol ve benzimidazol halkaları halen kullanılmakta olan birçok ilaç grubunun yapısında yer alan yapılardır. İndol ve benzimidazol ana yapısı canlı organizmanın tanıdığı bir yapıdır. Bazı nonsteroidal antienflamatuar (indometasin), nöroleptik (okspertin), antiaritmik ve antihelmintik etkili ilaçlar indol ve benzimidazol ana yapısı taşımaktadır. Bu etkilerin yanı sıra indol ve benzimidazol ana yapısı taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal özelliği ve antitümör etkisinin de olabileceği düşünülmektedir.

Antimikrobiyal tedaviden yararlanmak üzere araştırmacıların dikkatini çeken heterosiklik halkalardan biri de benzimidazol ve indol halkalarıdır. Benzimidazol ve indol halkaları purin ve pirimidin çekirdeğini taşıyan DNA bazlarının temel yapılarının izosteri olup, purin antimetaboliti olabilir. Bu nedenle, canlı sistemlerde benzimidazol ve indol halkaları biyopolimerlerle kolayca etkileşim gösterebileceği düşünülmektedir.

Vitamin B₁₂ (Siyanokobalamin)'in yapısında doğal olarak da yer alan benzimidazol çekirdeği, günümüzde bazı farklı ilaç gruplarının etken maddesi olarak da antienflamatuar etkiye sahip indometazin bileşiminin yapısında yer alan indol çekirdeği karşımıza çıkmaktadır.

Bu araştırmada, yeni benzimidazol ve indol türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin invitro olarak test edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Mikroorganizmalar tarafından üretilen maddelerin tedavi edici özelliklerini 1887 yılında ilk fark eden araştırmacılar Pasteur ve Joubert'tir. Bu araştırmacılar, steril idrar içine inoküle edilen şarbon basillerinin hızla çoğaldıklarını, buna karşılık havada bulunan sıradan bir bakterinin idrara bulaşması sonucu mikroorganizmaların çoğalmalarının durduğunu ve sonunda öldüklerini gözlemlemiş ve türler arasında bir canlının diğerini yok edişini yorumlamışlardır. Yüksek miktarlarda şarbon basiline bir hayvana söz konusu "sıradan" bakteri ile aynı anda verilebileceği düşüncesinde birleşerek bunu tedavide umut verici bir buluş olarak ileri sürmüşlerdir. 19. yüzyılın ikinci yarısı ve 20. yüzyılın ilk yılları boyunca bakteri kültürleri içinde çeşitli antimikrobik maddeler belirlenmiş ve bazıları klinikte de denenmiş ancak yüksek toksisiteleri nedeni ile insanlarda kullanılmamışlardır. Antimikrobiyal kemoterapinin modern çağı 1936'da sülfonamid'in klinikte kullanılması ile başlamıştır. Antibiyotiklerin altın çağı 1941 yılında penisilinlerin klinik denemeler için kısıtlı miktarda üretimi ile başlar. Günümüzde hastanede yatan hastaların yaklaşık %30'u antibiyotik tedavisi görmektedir ve milyonlarca kişinin ölümcül olabilecek enfeksiyonları iyileştirilmiştir. Ancak bu ajanlar aynı zamanda hekimin en sık yanlış kullandığı ilaçlar arasındadır. Bu ilaçların yaygın kullanılmaları antibiyotiklere dirençli patojenlerin gelişmesine ve dolaylı olarak yeni ilaçlara karşı gereksinimin gittikçe artmasına neden olur. Bu ilaçların tedavi giderlerinin artışındaki payları oldukça yüksektir (8).

Bakteri hücrelerinde, insan hücrelerinden önemli farklılıklara sahip dört ana bölge vardır. Bunlar;

- 1) Hücre duvarı
- 2) Hücre membranı
- 3) Ribozomlar
- 4) Nükleik asit'tir.

Antibakteriyal ilaçların etki mekanizmaları da temel olarak bu bölgelere yöneliktir ve beş türlü etki mekanizması olduğu kabul edilmektedir (Çizelge 2.1) (1, 11).

Çizelge 2.1. Bazı antibakteriyel ilaçların etki mekanizmaları (1).

Etki Mekanizması	İlaçlar
Hücre Duvarı Sentezi İnhibisyonu Peptidoglikan sentezinde transpeptidasyonun inhibisyonu Peptidoglikan sentezinde diğer basamakların inhibisyonu	Penisilinler, Sefalosporinler, İmipenem, Aztreonam Vankomisin, Sikloserin, Basitrasin
Protein Sentezinin İnhibisyonu 50S* ribozomal alt üniteye etki edenler 30S ribozomal alt üniteye etki edenler	Kloramfenikol, Eritromisin, Klindamisin Aminoglikozidler, Tetrasiklinler
Nükleik Asit Sentezi İnhibisyonu Nükleotid sentezinin inhibisyonu DNA sentezinin inhibisyonu mRNA sentezinin inhibisyonu	Sulfonamidler, trimetoprim Kinolonlar Rifampin
Hücre Membran Fonksiyonunu Değiştirenler	Polimiksin
Etki Mekanizması Bilinmeyenler	İzoniazid Metronidazol

*S:Svedberg Ünitesi

1) Hücre duvarı sentezi inhibisyonu, aralarında yapısal benzerlik olan penisilinler ve sefalosporinler ile yapıları farklı olan sikloserin, vankomisin, basitrasin ve imidazol türevi (mikonazol, ketokonazol ve kloritrazol) antifungal ajanlardır (1, 11).

2) Hücre membran fonksiyonunun inhibisyonu, membranın geçirgenliğini etkileyerek hücre içi bileşiklerin dışarı kaçmasına neden olurlar. Deterjan etkisi gösterenler (polimiksin ve kolistimetat) ve hücre duvarı sterollerine bağlanan polien yapıları antifungal ajanlar (nistatin ve amfoterisin B) başlıcalarıdır (1, 11).

3) Protein sentezinin inhibisyonu, 30S ve 50S ribozomal alt-ünitelerinin fonksiyonlarını etkileyerek protein sentezi reversibl olarak inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterirler. Kloramfenikol, tetrasiklinler, eritromisin, klindamisin başlıcalarıdır (1, 11).

4) Nükleik asit sentezinin inhibisyonu, DNA'ya bağlı RNA polimerazı (rifamisinler) veya DNA girazı (kinolonlar) inhibe ederek nükleik asit metabolizmasını bozarlar (1, 11).

5) Antimetabolik etki gösterenler ilaçlar ise; yapıcı normal substratlara benzerler ve enzimlerin üzerindeki etkin yerler için yarışır (11).

Bunun yanı sıra, antimetabolitler (11) (folat sentezini inhibe edenler) ise, mikroorganizma için gerekli olan metabolik basamakları bloke ederler (trimetoprim ve sülfonamid). Viral enzim inhibitörleri ise nükleik asit analogları olup sentez için gerekli viral enzimleri inhibe ederek viral replikasyonun durmasına yol açarlar (zidovudin, gansiklovir, vidarabin ve asiklovir) (1, 8).

Bir antibiyotiğin etkili olabilmesi için hedefine ulaşım ona bağlanması gerekir. Ancak mikroorganizma antibiyotiğin etkinliğini sınırlayan ya da engelleyen mekanizmalar geliştirebilir.

Direnç gelişimi;

-ilacın inaktive olması

-ilacın hedefine ulaşamaması

-hedefin yapıca değişmesi şeklinde gerçekleşebilir. Bazı bakteriler ilaçları inaktive eden enzimler üretirler. Bu enzimler hücrelerin içinde ya da yüzeyinde bulunabilir. Bazı mikroorganizmaların ilaçların hücre içine girişini (influx) engelleyen geçirgen olmayan hücre membranları vardır (8, 11).

2.1. Bakterisidal ve Bakteriyostatik Aktivite

Antibiyotiklerin mikroorganizmalar üzerine etkisi iki çeşittir.; Mikroorganizmaları öldüren antibiyotikler, bakterisidal etkili, mikroorganizmaların büyümesini ve çoğalmasını önleyen antibiyotikler bakteriyostatik etkilidirler. Bakteriyostatik bir ilaç kullanıldığında; ilaç kullanımı kesildiğinde bakteriler tekrar üreyebilirler ve bu etki ile birlikte bakterileri öldürmek için fagositoz gibi konak savunma mekanizmaları da gereklidir (1, 12).

2.2. Antibakteriyel İlaçlar

A. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antibakteriyel İlaçlar

1) Beta-laktam antibiyotikler

Penisilinler, Sefalosporinler, Karbapenemler, Monobaktamlar, Beta-laktamaz inhibitörleri

2) Glikopeptid antibiyotikler

Vankomisin, Teikoplanin

3) Sikloserin

4) Basitrasin

B. Protein Sentezini İnhibe Eden Antibakteriyel İlaçlar

1. 30S ribozomal alt üniteyi etkileyenler

Aminoglikozidler, Tetrasiklinler

2. 50S ribozomal alt üniteyi etkileyenler

Kloramfenikol, Makrolidler, Linkozamidler

C. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antibakteriyel İlaçlar

1. Prekürsör sentezini inhibe edenler

Sülfonamidler ve Trimetoprim

2. DNA sentezini inhibe edenler

Kinolonlar

3. RNA sentezini inhibe edenler

Rifampin

D. Hücre Membran Fonksiyonunu Değiştiren Antibakteriyel İlaçlar

Polimiksinler

E. Etki Mekanizması Bilinmeyen Antibakteriyel İlaçlar

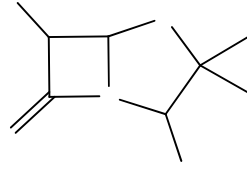
İzoniazid, Metronidazol (12,13).

Beta-laktam antibiyotikler günümüzde en sık kullanılan antibiyotik türevlerinin başında gelir. Bu antibiyotikler **penisiline bağlanan proteinler** (PBP) adı verilen enzimler üzerinde etki göstererek bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe eder (14).

2.2.1. Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Eden Antibakteriyel İlaçlar

2.2.1.1. Penisilinler

Penisilinler bir grup doğal ve semisentetik antibiyotiklerdir (Çizelge 2.2.). Kimyasal olarak (Şekil 2.1.) bir tiyazolidin halkasına bir beta-laktam halkasının eklenmesi ile oluşan 6-aminopenisilanik asit nükleusu içerirler (1,15). Doğal penisilinler *Penicillium* türlerinden elde edilirler.



Şekil 2.1. Penisilin kimyasal yapısı

a-Etki Mekanizması

Penisilinler, bakteri hücre duvarında transpeptidasyonu engelleyerek peptidoglikan sentezini inhibe ederler. Hücre duvarında penisilin bağlayan protein (PBP) reseptörlerine bağlanırlar. Penisilin etkisi ile bakteri hücrelerinde murein (peptidoglikan) hidrolaz denilen otolitik enzimlerde aktive olarak peptidoglikanı parçalarlar (1, 16).

b-Etki Spektrumu

Penisilinler bakterisidal etkilidirler. Ancak etki göstermeleri için bakterilerin çoğalma döneminde olmaları gerekir. Çoğalma döneminde yeni peptidoglikan sentezi ve transpeptidasyon olayı söz konusudur (1, 16).

Çizelge 2.2. Penisilinler (1).

Doğal -Benzilpenisilin (Penisilin G) -Fenoksümetilpenisilin (Penisilin V)
Semisentetik -Penisilinazlara Dirençli Olanlar -Metisilin, Nafsilin -İzoksazolil penisilinler: Kloksasilin, Dikloksasilin, Oksasilin
Geniş Spektrumlu -Aminopenisilinler Ampisilin, Amoksisilin, Bakampisilin -Karboksipenisilinler Karbenisilin, Tikarsilin -Üreidopenisilinler Azlosilin, Mezlosilin, Piperasilin
Penisilin+beta-laktamaz inhibitör kombinasyonları -Ampisilin-Sulbaktam, Amoksisilin-klavulanat -Tikarsilin-klavulanat, Piperasilin-tazobaktam

Penisilinler, Gram-pozitif mikroorganizmaların çoğuna, bazı Gram-negatif ve anaerobik mikroorganizmalara etkilidirler (Çizelge 2.3). Penisilin G (benzilpenisilin) bilinen en önemli doğal penisilindir. Tüm penisilinlerde ortak olan 6-aminopenisilanik

asit nükleusuna, benzil yan zincirinin eklenmesi ile oluşur. En çok kullanılan antibiyotiklerden biridir. Ancak önemli dezavantajları vardır:

- 1-Pek çok Gram-negatif basile etkisizdir.
- 2-Mide asidi ile hidrolize olur ve bu nedenle ağız yolu ile kullanılamaz.
- 3-Beta laktamazlar ile inaktive olur (1).

Çizelge 2.3. Bazı Penisilinlerin Antibakteriyel Etki Spektrumları (1).

İLAC	ÖNEMLİ MİKROORGANİZMALAR
Penisilin G	Gram-pozitif koklar, Gram-pozitif basiller, Neisseria, Spiroketler (<i>Treponema pallidum</i>), anaeroplara (<i>Bacteroides fragilis</i> hariç)
Ampisilin, Amoksisilin	<i>Haemophilus influenza</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i>
Karbenisilin, Tikarsilin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (özellikle bir aminoglikozid ile sinerjistik kullanıldığında)
Piperasilin	Karbenisiline benzer, ancak <i>P.aeruginosa</i> ve <i>Klebsiella pneumoniae</i> 'ye daha fazla etkilidir.

Etki spektrumuna giren önemli mikroorganizmalar yazılmıştır.

Penisilin V'nin (fenoksimetil penisilin) etki spektrumu da Penisilin G'ye benzer. Penisilinlerin Gram-negatif basillere karşı antibakteriyel aktiviteleri yan zincirlerinde yapılan değişikliklerle artırılmıştır. Ancak kimyasal yapıları değiştirilerek Gram-negatif basillere etkileri arttırılan penisilinlerin Gram-pozitif bakterilere etkileri azalmaktadır (1,16).

Penisilin G'de mide asidi ile hidrolize olan kısım, penisilanik asit nükleusu ile yan zincirler arasındaki amid bağlarıdır. Kimyasal formüle oksijen (Penisilin V) veya amino grubu eklenerek (ampisilin) yan zincirde yapılan değişikliklerle asit ile hidrolize olmaları önlenmiş ve ağız yolu ile kullanılabilmesi sağlanmıştır. Penisilin G'nin beta-laktamazlarla inaktivasyonu, yan zincirlere metil veya etil grupları içeren büyük aromatik halkaların eklenmesi (metisilin, nafsilin, oksasilin) ile önlenmiştir (1).

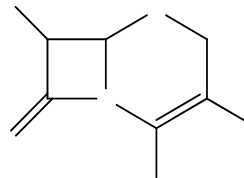
Ampisilin ve amoksisilin antibakteriyel aktiviteleri penisilin G'ye benzer. *Salmonella* ve *Shigella* türleri, *Proteus mirabilis* ve *Escherichia coli* genel olarak ampisilin ve amoksisiline duyarlıdır. Hem ampisilin hem de amoksisilin beta laktamazlarla inaktive olurlar. Bu nedenle, *Enterobacteriaceae* familyasındaki birçok

bakteriye ve *Pseudomonas* türlerine etkisizdirler. *Haemophilus influenza* izolatlarının %25'i beta-laktamaz üretimi nedeni ile bu ilaçlara dirençlidir (1, 16).

Karboksipenisilinler (karbenisilin, tikarsilin) ve üreidopenisilinler (piperasilin, mezlosilin, azlosilin) ampisilinin etkisiz olduğu pek çok Gram-negatif bakteriye daha fazla etkilidirler. Stafilokok penisilazları ile inaktive olmalarına rağmen, *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonas aeruginosa* beta-laktamazlara dirençlidirler. Üreidopenisilinler; streptokok ve enterokoklara karboksipenisilinlerden daha fazla etkilidirler. *Enterobacteriaceae* familyasındaki bakterilerin çoğuna, *Bacteroides fragilis* de dahil olmak üzere anaerobik bakterilere oldukça etkilidirler. *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarında aminoglikozidlerle sinerjistik etkilidirler (1, 16).

2.2.1.2. Sefalosporinler

Sefalosporinler, *Cephalosporium acremonium*'un fermantasyon ürünlerinden elde edilirler. Ancak sefoksitin, *Streptomyces*'den elde edilir. Sefalosporinler (Şekil 2.2.) bir beta-laktam halkası ile dihidrotiazin halkasının birleşmesinden oluşmuş 7-amino-sefalosporanik asit nükleusu içerirler. Bu yapıya değişik yan ürünlerin bağlanması sefalosporinlerin antibakteriyel aktivite ve farmakokinetik özelliklerini değiştirmektedir (Çizelge 2.4) (1, 11, 16)



Şekil 2.2. Sefalosporinin Kimyasal Yapısı

Çizelge 2.4. Sefalosporinler (1)

<u>Birinci jenerasyon</u>	<u>İkinci jenerasyon</u>	<u>Üçüncü jenerasyon</u>	<u>Dördüncü jenerasyon</u>
Sefadroksil	Sefaklor	Sefiksım	Sefepim
Sefazolin	Sefamandol	Sefoperazon	Sefpirom
Sefaleksın	Sefonısıd	Sefotaksım	
Sefalorıdın	Seforanıd	Sefpodoksım	
Sefalotın	Sefprozıl	Seftazıdım	
Sefapırın	Sefuroksım	Seftızoksım	
Sefradın	Lorakarbef*	Seftriakson	
	Sefotetan		
	Sefmetazol		
	Sefoksıtın		

*Sefaklorun karbesefem analogudur.

a-Etki Mekanizması:

Penisilinler gibi bakteri hücre duvarının peptidoglikan sentezini inhibe ederler (1, 14).

b-Etki Spektrumu

Bakterisidal etkilidirler. Birinci kuşak (dar spektrumlu) sefalosporinler; Gram-pozitif bakterilere karşı iyi, Gram-negatif bakterilere karşı orta derecede etkilidirler. Penisiline duyarlı ve dirençli *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve diğer aerobik ve anaerobik streptokoklara etkilidirler (1, 16).

MRSA ve *Staphylococcus epidermidis* izolatlarına ve enterokoklara etkisizdirler. Pek çok enterik bakteriye etkilidirler. *Pseudomonas* türleri birinci kuşak sefalosporinlere dirençlidirler. *Bacteroides fragilis* hariç anaeroblara etkilidirler (1).

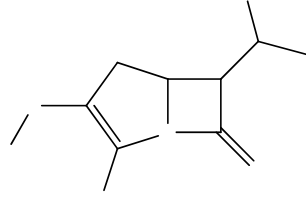
İkinci kuşak (genişletilmiş spektrumlu) sefalosporinler, Gram-negatif bakterilerde bulunan beta-laktamazlara dayanıklıdır ve bunun sonucu olarak Gram-negatif bakterilere (*E.coli*, *Klebsiella* ve *Proteus* türleri) karşı etkileri artmıştır. *Haemophilus influenza*, *Neisseria* türleri ve anaeroblara karşı da daha fazla etkilidirler. Sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol anaerobik bakterilere daha fazla etkilidirler. İkinci kuşak sefalosporinler *Pseudomonas* türlerine karşı etkisizdirler (1).

Üçüncü kuşak (geniş spektrumlu) sefalosporinler; birinci jenerasyon sefalosporinlere göre Gram-pozitif koklara daha az, ikinci jenerasyon sefalosporinlere göre *Enterobacteriaceae* ve *P. aeruginosa*'ya daha fazla etkilidirler. Bu artmış etkinlik; beta-laktamazlara dayanıklı olmalarına ve Gram-negatif basillerin hücre duvarını geçebilmelerine bağlanmaktadır. Sefazidim ve sefaperazon *P. aeruginosa*'ya daha fazla etkilidirler (1).

Sefpirom ve sefepim; dördüncü kuşak sefalosporinlerden kabul edilen, yeni geliştirilmiş antibakteriyellere dendir. Etki spektrumları üçüncü kuşak sefalosporinlere benzer. Gram-pozitif koklara da birinci kuşak sefalosporinler daha fazla etkilidir. Ancak anaeroblara etkisizdirler (1).

2.2.1.3. Karbapenemler

Yapıları penisilin ve sefalosporinlerden farklıdır. Halkada sülfür veya oksijen atomları yerine hidroksietil yan zinciri bulunur (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Karbapenemin Kimyasal Yapısı

a-Etki Mekanizması:

Karbapenemler, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerdeki PBP1 ve PBP2'ye bağlanarak bakteri hücresinin lizisine neden olurlar. Genellikle beta-laktamazlara dirençlidirler (1).

b-Etki Spektrumu:

Karbapenemler, halen kullanılmakta olan antibiyotikler içerisinde en geniş spektrumlu olanlardır (1, 16, 17).

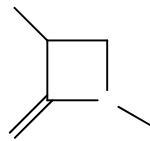
Stafilokoklara (Penisiline duyarlı ve dirençli) A, B, C ve G grubu Streptokoklara, *Bacillus* türlerine ve *Listeria monocytogenes*'e karşı mükemmel aktiviteye sahiptirler. Ancak metisiline dirençli stafilokoklar karbapenemlere de dirençlidirler. Enterokoklara karşı etkilidirler, fakat *Enterococcus faecium* suşları genellikle karbapenemlere dirençlidir (1).

Diğer beta-laktam antibiyotiklere ve aminoglikozidlere dirençli olan *Enterobacteriaceae* familyasındaki bakterilerin %90'ından fazlası karbapenemlere duyarlıdır. *P. aeruginosa*'ya seftazidim daha iyi etkilidirler (16).

Karbapenemler, anaerobik bakterilere karşı da en etkili beta-laktam antibiyotiklerdir (1).

2.2.1.4. Monobaktamlar

Monobaktamlar bir beta-laktam halkasından oluşurlar. Monosiklik yapıdadırlar. (Şekil 2.4.). Bu grubun en bilinen antibakteriyeli aztreonamdır (1, 16).



Şekil 2.4. Monobaktamın Kimyasal Yapısı

a-Etki Mekanizması:

Gram-negatif aerobik bakterilerde, PBP₃'e bağlanarak bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe ederler (1).

b-Etki Spektrumu:

Enterobacteriaceae familyası ve *Pseudomonas* gibi pek çok Gram-negatif basile etkilidirler. Ancak Gram-pozitif ve anaerobik bakterilere karşı etkisizdirler. Beta-laktamazların çoğuna dirençlidirler. Aralarında çapraz reaksiyon olmadığı için, özellikle penisilinlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olanlarda rahatlıkla kullanılabilirler (1,16).

2.2.1.5. Beta-laktamaz İnhibitörler

Klavulanik asit: Zayıf antibakteriyel etkili bir maddedir ve *Streptomyces clavurigerus* kültüründen elde edilmiştir. Stafilokokların ve diğer Gram-negatif bakterilerin ürettikleri beta-laktamaz enzimini aktifitesini yok eder. Penisilin ve sefalosporinlerle sinerjistik etkilidir. İndüklenebilen beta-laktamazlara karşı etkisizdir. *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Providencia*, bazı *Proteus* türleri, *Pseudomonas* türleri ve *Stenotrophomonas maltophilia*'nın ürettiği beta-laktamazları inhibe edemez. Preparatları amoksisilin ve tikarsilin ile kombine haldedir (1).

Sulbaktam: Sulbaktam zayıf antibakteriyel aktiviteye sahip semisentetik bir 6-dezaminopenisilin sülfon'dur. Beta-laktamaz enzimlerini inhibe eder. Penisilin ve sefalosporinlerle sinerjistik etkilidir. Klavulanik asit ile benzer olarak; bazı beta-laktamazları inhibe edemez. Preparatları ampisilin ve sefaperazon ile kombine haldedir (1).

Tazobaktam: Yapısal olarak sülbaktama benzeyen bir penisilanik asit sülfon derivativesidir. PBP1 veya PBP2'ye bağlanarak beta-laktamazları inhibe eder. Tek başına antibakteriyel etkisi zayıftır. Çeşitli beta-laktam ilaçlar ile kombine olarak beta-laktamaz üreten mikroorganizmalara karşı kullanılır. Piperasilin ile kombine preparatı bulunmaktadır (1).

2.2.1.6. Glikopeptidler

Vankomisin, *Streptomyces orientales*'ten elde edilen trisiklik bir glikopeptidtir. Teikoplanin ise yeni geliştirilmiş kimyasal yapı olarak vankomisin'e benzeyen tetrasiklik bir bileşiktir (1).

a-Etki Mekanizması:

Glikopeptid antibiyotikler, bakteri hücre duvarında peptidoglikan sentezi sırasında pentapeptid yan zincirlerinde bulunan D-alanil-D-alanin dipeptidi ile birleşerek peptidoglikan sentezini inhibe ederler.

b-Etki Spektrumu:

Glikopeptid antibiyotikler aerob ve anaerob Gram-pozitif bakterilere etkilidirler. MRSA ve koagülaz negatif stafilokokların (KNS) yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde ilk seçilecek antibiyotiklerdir. Ayrıca penisilin ve sefalosporin alerjisi olanlarda kullanılırlar. *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Actinomyces* türlerine ve *Listeria monocytogenes*'e de etkilidirler. Gram-negatif mikroorganizmalara, mikobakterilere etkili değildirler. Stafilokok, streptokok, enterokok ve *Listeria* enfeksiyonlarında aminoglikozidlerle birlikte kullanıldıklarında sinerjistik etki elde edilir (1).

2.2.1.7. Sikloserin ve Basitrasin

Sikloserin, D-alanin aminoasidinin analogudur ve D-alanil-D-alanin dipeptidinin sentezini inhibe eder. Gram-pozitif, Gram-negatif bakteriler ve *Mycobacterium tuberculosis*'e etkilidir. Ancak merkezi sinir sistemine yönelik yan etkileri fazla olduğu için bugün enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaz. Basitrasin, siklik polipeptid bir antibiyotiktir. Peptidoglikan sentezi sırasında, peptid zincirlerinin hücre membranından taşınmasını önler ve hücre duvarı sentezi inhibe olur. Ağız yolu ile alındığında absorbe olmaz. Sistemik kullanıldığında ise çok toksiktir (1).

2.2.2. Protein sentezini inhibe eden antibakteriyel ilaçlar

Pek çok ilaç, bakterilerdeki protein sentezini insan hücrelerindeki protein sentezine zarar vermeden inhibe edebilmektedir. Bu seçicilik, bakterilerdeki ve insanlardaki ribozomal proteinlerin, RNA'nın ve ilgili enzimlerin farklı olmasına bağlıdır. Bakteriler; 50S ve 30S alt üniteleri olan, 70S ribozomlara sahiptirler.

İnsanlarda ise, 60S ve 40S alt üniteleri olan 80S ribozomlar bulunur. Kloramfenikol, eritromisin ve klindamisin 50S alt ünite, tetrasiklinler ve aminoglikozidler ise 30S alt ünite üzerine etkilidirler. Bu ilaçların etki mekanizmaları ve klinik aktiviteleri ile ilgili özet bilgiler Çizelge 2.5.'de gösterilmiştir (1).

Çizelge 2.5. Protein sentezini inhibe eden antibiyotiklerin etki mekanizmaları (1).

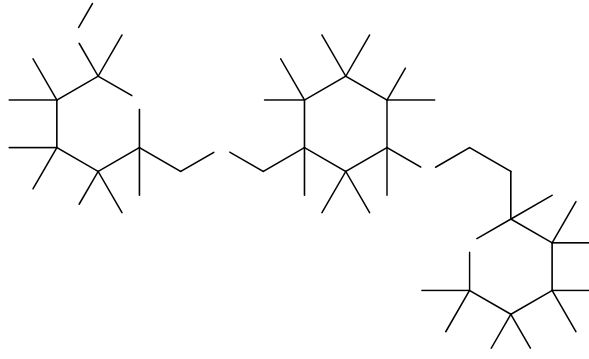
Antibiyotik	Ribozomal	Etki mekanizması	Bakterisidal veya Bakteriyostatik
Aminoglikozidler	30S	mRNA yanlış okunur.	Bakterisidal
Tetrasiklinler	30S	tRNA'nın ribozoma bağlanmasını bloke eder.	Bakteriyostatik
Kloramfenikol	50S	Peptidil transferazı bloke eder.	Her ikisi de
Eritromisin	50S	Translokasyonu bloke eder.	Bakteriyostatik
Klindamisin	50S	Peptid bağı oluşumunu bloke eder.	Bakteriyostatik

2.2.2.1. Aminoglikozidler

Kimyasal yapı olarak (Şekil 2.5.) aminoşekerlerin bir aminosiklitol halkasına glikozidik bağlarla bağlanması ile oluşurlar. Bir kısmı (gentamisin, sisomisin ve netilmisin) *Micromonospora* bir kısmı ise (streptomisin, neomisin, kanamisin, tobramisin ve paramomisin) *Streptomyces* deriveleridir. Streptomisin, neomisin, kanamisin, tobramisin ve gentamisin doğal olarak elde edilen aminoglikozidlerdir. Amikasin ve netilmisin ise kanamisin ve sisomisinin semisentetik deriveleridir (1, 18).

a-Etki mekanizması:

Aminoglikozidler, iki yoldan bakterisidal etki gösterirler: 1) Bakterinin 30S ribozomal alt ünitesine geri dönüşümsüz bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Aminoglikozidlerin bağlandığı ribozomlarda protein sentezi sırasında mRNA'nın translasyonu gerçekleşmez ve bu durum bakteri ölümüne yol açar. 2) Genetik kodun yanlış okunmasına neden olurlar. Aminoglikozidlerin etkili olabilmeleri için; hücre içine yeterli miktarda girebilmeleri gereklidir. Beta-laktamlar ve vankomisin gibi antibiyotikler hücre duvarı sentezini inhibe ederek, aminoglikozidlerin hücre içine girişlerini arttırırlar. Bu ilişki; beta-laktam antibiyotikler ile aminoglikozidler arasındaki sinerjistik etkinin temelidir (1, 18).



Şekil 2.5. Gentamisinin Kimyasal Yapısı

b-Etki spektrumu:

Aminoglikozidler primer olarak aerobik Gram-negatif basillere ve *Staphylococcus aureus*'a etkilidirler. Streptomisin in vitro olarak en çok *Mycobacterium tuberculosis* üzerine etkilidir. Enfeksiyonların tedavisinde genellikle tek başına kullanılmaz. Gentamisin ve tobramisin benzer etki spektrumuna sahip olmakla birlikte; gentamisin *Serratia* türlerine, tobramisin de *Pseudomonas aeruginosa*'ya daha fazla etkilidir. Her iki ilaç da dirençli bakteriler tarafından salgılanan modifiye edici enzimlere duyarlıdır. Netilmisin ve amikasin ise, bu enzimlere dirençlidirler ve bu nedenle *Enterobacteriaceae* familyasına daha fazla etkilidirler. Stafilokok, enterokok ve streptokok enfeksiyonlarında, gentamisine ilave olarak penisilin veya vankomisin kullanılmalıdır (1, 18).

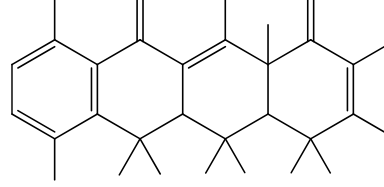
2.2.2.2. Tetrasiklinler

Tetrasiklinler geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Kimyasal yapılarında (Şekil 2.6.) hidronaftasen nükleusu bulunmaktadır. Klortetrasiklin, oksitetrasiklin ve tetrasiklin kısa etki süreli (yarılanma ömürleri 3-5 saat), demeklosiklin ve metasiklin orta etki süreli (yarılanma ömürleri 9-12 saat), doksisisiklin ve minosiklin ise uzun etki süreli (yarılanma ömürleri 14-16 saat) bileşiklerdir (1, 19).

a-Etki mekanizması:

Bakteriyostatik etkilidir. Bakteri hücresinin içine girdikten sonra, 30S ribozomal alt üniteye geri dönüşümlü olarak bağlanırlar. Bu durum, tRNA'nın ribozoma bağlanmasını önler ve sonuçta protein sentezi inhibe olur. İn vitro olarak, hem bakteri, hem de insan hücre dizilerinde protein sentezini inhibe ederler. Seçici etkisi ribozomal

düzeyde değil, duyarlı bakteri hücrelerinin içine insan hücrelerinden daha fazla girmesine bağlıdır (1,19).



Şekil 2.6. Tetrasiklinin Kimyasal Yapısı

b-Etki spektrumu:

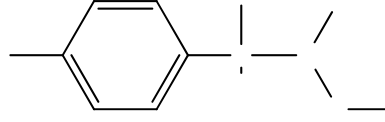
Gram-pozitif aerobik koklara etkilidirler. Ancak son yıllarda dirençli *S. pneumoniae* suşları bildirilmiştir. *E. coli* suşlarının çoğu duyarlıdır ancak *Enterobacteriaceae* familyasındaki diğer bakteriler ve *Pseudomonas* türleri dirençlidir. *B. fragilis* de dahil olmak üzere pek çok anaerobik bakteri, *Actinomyces* türleri duyarlıdır. *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis*'in neden olduğu üretritlerin ve riketsiyal enfeksiyonların tedavisinde etkilidirler (1, 19).

2.2.2.3. Kloramfenikol

Kloramfenikol *Streptomyces venezuelae*'dan elde edilir. Nitrobenzen nükleusu içerir (Şekil 2.7.). Tiamfenikol, benzer etki spektrumuna sahip bir kloramfenikol analogudur.

a-Etki mekanizması:

Bakterisidal etkilidir. 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak peptidiltransferaz etkisini, dolayısıyla yeni peptid bağlarının sentezini önler. Sonuçta protein sentezi inhibe olur. Seçici etkisi ribozomal düzeydedir. İnsanlarda bulunan 60S ribozomal alt üniteyi etkilemez. Ancak insan hücrelerindeki mitokondrilerde 50S alt ünite bulunduğu için, mitokondrilerdeki protein sentezini de inhibe ederek, kemik iliğinde doza bağımlı toksik etkiler ortaya çıkabilir (1, 19).



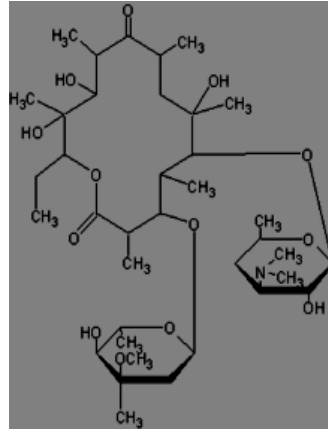
Şekil 2.7. Kloramfenikolün Kimyasal Yapısı

b-Etki spektrumu:

Pek çok Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteriye, anaerobik bakterilere, *Chlamydia*, *Mycoplasma* ve *Rickettsia* türlerine etkilidir. MRSA ve *S. epidermidis* izolatlarına ve enterokoklara etkili değildir. *Pseudomonas* türleri genellikle dirençlidir. *Salmonella* türleri duyarlıdır. *Serratia* ve *Enterobacter* izolatlarına karşı etkisi değişkendir. Serumda ulaştığı terapötik konsantrasyonlarda, sık rastlanan meningeal patojenler olan *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae*'ya bakterisidal etki yapabilir (1,19).

2.2.2.4. Makrolidler

Bu grubun protipi eritromisindir. Kimyasal yapısında (Şekil 2.8.) 13 karbonlu makrosiklik lakton halkasına glikozidik bağlarla iki şeker eklenmiştir. Eritromisin, *Streptomyces erythreus*'dan elde edilir (1, 20).



Şekil 2.8. Eritromisinin Kimyasal Yapısı

Diğer doğal analoglar oleandomisin, spiramisin ve josamisindir. Klaritromisin ve azitromisin daha geniş spektruma sahip, daha az yan etkili semisentetik makrolidlerdir (1, 20).

a-Etki mekanizması:

Makrolidler; bakteriyel RNA'ya bağımlı protein sentezini inhibe eden genellikle bakteriyostatik etkili ilaçlardır. Yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etkili olabilirler. 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak translasyon reaksiyonunu bloke ederler ve peptid zincirinin uzamasını önlerler (1, 20).

b-Etki spektrumu:

Gram-pozitif ve bazı Gram-negatif bakterilere, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Treponema* ve *Rickettsia* türlerine etkilidirler. *Legionella* ve *Mycoplasma* pnömonilerinin tedavisinde kullanılırlar. Penisillin alerjisi olan hastalarda; Gram-pozitif koklarla oluşan enfeksiyonların tedavisinde alternatif ilaç olarak tercih edilirler (1, 20).

2.2.2.5. Linkozamidler

Bu grupta linkomisin ve klindamisin bulunur. Linkomisin *Streptomyces lincolnensis*'ten izole edilmiştir. Klindamisin ise, linkomisinin kimyasal yapısında yapılan bir değişiklikle elde edilmiştir. Bugün en çok kullanılan preparat klindamisindir (1, 20).

a-Etki mekanizması:

Linkozamidler bakteri hücrelerinde 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini inhibe ederler ve sonuçta peptid zincirinin uzaması önlenmiş olur. Klindamisin, ilaç konsantrasyonun, bakteri türlerine ve yoğunluğuna bağlı olarak bakterisidal veya bakteriyostatik etki gösterirler (1, 20).

b-Etki spektrumu:

Linkozamidler, aerobik Gram-pozitif koklara ve anaerobik bakterilere etkilidirler. Klindamisin, metisiline duyarlı stafilokoklara, *S. pneumoniae* ve A grubu streptokoklara linkomisinden daha etkilidirler. Enterokoklara ve metisiline dirençli stafilokoklara etkili değildir (1, 20).

Son yıllarda *Toksoplazma* ensefaliti ve *Pneumocystis* enfeksiyonlarında da kullanılmaktadır.

2.2.3.Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Antibakteriyel İlaçlar

2.2.3.1. Sulfonamidler ve Trimethoprim

Sulfonamidler, sülfanilamid deriveleridir ve kimyasal yapıları bakteriyel folik asit sentezinde gerekli olan paraaminobenzoik asit (PABA) ile benzerdir. PABA bir pteridin bileşiği ile birleşerek dihidropteroik asit oluşturur. Dihidropteroik asit tetrahidrofolik asit prekürsörüdür (1, 21).

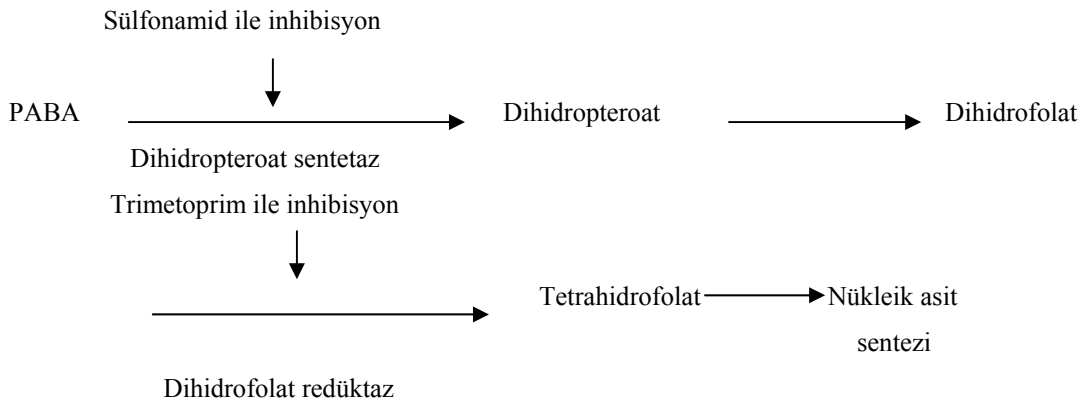
Trimethoprim (TMP), dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden bir pirimidin analogudur. Folik asit metabolizmasını bozarak pirimidin sentezini önler. Trimethoprim sıklıkla bir sulfonamid olan sulfametaksazol (SMX) ile kombine (ko-trimoksazol) kullanılır, her iki ilaç farklı bölgelere etki ederek bakterilerdeki folik asit metabolizmasını bozarlar. Bu kombinasyonun avantajı şunlardır;

1) Sinerjistik etki elde edilir.

2) İlaçlardan birine dirençli olan bakteriyel mutantlar diğer ilaçlar ile inhibe edilir. İlaçların birlikte oluşturdukları etki, tek başlarına oluşturdukları etkiden daha fazladır (1, 21).

a-Etki mekanizması:

Sulfonamidler, PABA ile kompetitif olarak dihidrofolat sentezini (Şekil 2.9.) inhibe ederler. TMP ise, dihidrofolat redüktazı inhibe ederek dihidrofolattan tetrahidrofolat sentezlemesini engeller. Sonuçta bakteriyel DNA sentezi bloke olur. Memeli hücrelerde folik asit sentezi olmadığı için bu ajanlar insan hücrelerindeki pürin sentezini etkileyemezler (1,21).



Şekil 2.9. Sulfonamid ve Trimethoprimin Etki Mekanizması

b-Etki spektrumu:

Sulfonamidler pek çok Gram-pozitif, Gram-negatif bakteriye, *Actinomycetes*, *Chlamydiae*, *Toksoplazma* ve *Plasmodium*'lara etkilidirler. Gram-negatif basillerden *E. coli* izolatları, son yıllarda sülfonamidlere direnç kazanmışlardır. *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, enterokoklar ve anaeroplarda genellikle sülfonamidlere dirençlidirler. TMP-SMX kombinasyonu; stafilocoklar ve streptokoklar da dahil olmak üzere pek çok Gram-pozitif koka ve *P. aeruginosa* hariç pek çok Gram-negatif basile etkilidir (1, 21).

2.2.3.2. Kinolonlar

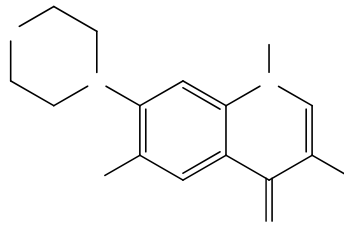
İki halkalı kinolon (naftidin) nükleusu içeren antibiyotiklerdir. Nalidiksik asit, grubun ilk örneğidir. Kinolon nükleusuna flor atomu eklenerek florokinolonlar türetilmiştir (1) (Ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin (Şekil 2.10.), enoksasin, lomefloksasin vb.).

a-Etki mekanizması:

Bakterisidal etkilidirler. Kinolonlar, bakterilerde DNA'nın süper sarmal oluşturmaları için gerekli olan DNA giraz enzimini inhibe ederler.

b-Etki spektrumu:

Gram-negatif basiller ve Gram-pozitif koklar üzerine mükemmel derecede etkilidirler. *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilocoklara (KNS) iyi derecede, ancak streptokok ve enterokoklara az etkilidirler. *H. influenza*, *N. gonorrhoeae* ve *N. meningitidis* enfeksiyonlarında da başarı ile kullanılmaktadırlar. Florokinolonlar, özellikle siprofloksasin ve ofloksasin mikobakteriler üzerine de etkilidirler (1, 22).



Şekil 2.10. Norfloksasinin Kimyasal Yapısı

2.2.3.3. Rifampin

Rifampin, *Streptomyces mediterranei*'den elde edilen rifampisin B'nin semisentetik derivativesidir.

a-Etki mekanizması:

Bakterisidal etkilidir. Rifampin, bakteriyel DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi ile stabil bir kompleks oluşturarak bakterilerde DNA sentezini önler. Memeli hücrelerinde DNA sentezini etkilemez (1).

b-Etki spektrumu:

Antimikobakteriyel etkisi nedeni ile esas olarak tüberküloz tedavisinde diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılır. Rifampin tükürükte yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Bu nedenle boğazda yerleşen mikroorganizmalarla oluşan bakteriyel menenjitlerin profilaksisinde etkilidir. Stafilokoklar, streptokoklar ve anaerobik koklar üzerine bakterisidal etkisi vardır (1).

2.2.4. Hücre membran fonksiyonunu değiştiren antibakteriyel ajanlar

2.2.4.1. Polimiksinler

Bacillus polymyxa'dan elde edilen polipeptid antibiyotiklerdir. Deterjanlara benzer şekilde bakteri hücre membranındaki fosfolipitlerle ilişkiye girerek permeabiliteyi arttırırlar ve hücresel bütünlüğü bozarlar. Sonuçta hücre ölümü olur. Etki spektrumları sınırlıdır ve toksik ilaçlardır. Tedavide Polimiksin B ve E (kolistin) kullanılmaktadır. Gram-negatif basillere, özellikle *P. aeruginosa*'ya etkilidirler (1).

2.2.5. Etki mekanizması bilinmeyen antibakteriyel ilaçlar

2.2.5.1. İsoniazid

İsoniazid veya izonikotinic asit hidrazid (INH), *Mycobacterium tuberculosis* ve diğer mikobakterilere çok etkili olan bakterisidal bir ilaçtır. Hücre içine penetrasyonu iyi olduğundan fagosite edilen mikroorganizmalara etkilidir. Yaklaşık 30 yıldan beri bilinmesine ve yaygın kullanılmasına karşın etki mekanizması bilinmemektedir. Mikobakterilere etkili olması ve insan organizmasına toksik olmaması nedeni ile

muhtemelen mikolik asit sentezini inhibe ettiği düşünölmektedir. En önemli yan etkisi karaciğer toksisitesidir (1).

2.2.5.2. Metranidazol

Bakterisidal etkili bir nitroimidazol bileşiiğidir. Anaerobik bakterilere ve protozoonlara etkilidir. Metronidazol elektron bağlayıcı bir ajandır. Duyarlı bakteri hücrelerinin içine girerken redüklenerek elektron bağlar ve bakteri hücrelerini gerekli redüksiyon gücünden yoksun bırakır. Ayrıca bu redüksiyon sonucunda, ilaç halkası parçalanarak bakteri hücreleri için toksik ara ürünler ortaya çıkar. DNA'nın yapısını bozarlar. Anaerobik bakterilere etkili olup, aerobik bakterilere etki etmemesinin nedeni bu şekilde açıklanabilir (1,23).

Antimikrobiyal ilaçlara direnç, enfeksiyon hastalıklarının sağaltımını güçleştiren ve yıllar içerisinde giderek artan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Direnç, bir mikroorganizmanın antimikrobiyal ajanın öldürücü veya üremeyi engelleyici etkisinden korunabilme kapasitesidir. Dirençli bir mikroorganizmanın bu özelliği değişik nedenlerden kaynaklanabilir.

- A) İnrinsik Direnç (Doğal Direnç): Bir mikroorganizma türünün genetik özelliği olan direnci tanımlamaktadır. Doğal direnç, mikroorganizmaların tür özelliği olarak ilacın hedefi olan yapıyı taşımamalarının veya ilacın yapısal bir özellikten dolayı hedefine ulaşamamasının bir sonucudur. Bu mikroorganizmalar ilacın hedefi olan yapıyı doğal olarak içermez veya türe özgü hücre özelliklerinden dolayı ilaç etki gösteremez. Örneğin, ilacın dış membrandan geçememesi nedeni ile Gram-negatif bakteriler doğal olarak vankomisine dirençlidirler.
- B) Çevre ve Şartlara Bağlı Direnç: Antimikrobiyal ajanın in vitro ve in vivo etkinliği arasındaki farkı gösteren bir deyimdir. Laboratuvarda mikroorganizmaya etkili olarak değerlendirilen antimikrobiyal ajan; dokudaki oksijen basıncı ve pH değişiklikleri veya enfeksiyon bölgesine ulaşamaması gibi nedenlerle in vivo olarak etki göstermeyebilir. Örneğin 1. kuşak sefalosporinler kan-beyin bariyerini geçemedikleri için, etken mikroorganizmaya etkili bulunsalar da menenjit tedavisinde kullanılamazlar.

Benzer şekilde, düşük pH veya anaerobik koşullar aminoglikozitlerin in vivo etkinliklerini kısıtlar.

- C) Kazanılmış Direnç ise, bakterinin genetik özelliklerindeki değişimlere bağlı olarak, eskiden duyarlı olduğu bir antimikrobiyel ajandan etkilenmemesi anlamına gelmektedir ki günümüzde antimikrobiyel ilaçlara direnç denildiğinde akla ilk bu konu gelmektedir (1).

Yirminci yüzyılın başında mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek etkin antifungaller yoktu. 1951 yılında hem oral hem de topikal etkili bir poliyen antibiyotik olan nistatin bulunduktan sonra, 1956'da yine poliyen bir antibiyotik olan amfoterisin B'nin bulunması (Çizelge 2.6.) sistemik antifungal tedavide dönüm noktası olmuştur. 1957 yılında, esasen potansiyel bir sitostatik madde olarak sentez edilen flusitozin (5-FC)'in antifungal etkili olduğu anlaşıldı. Flusitozin yalnız başına kullanıldığında direnç gelişmesi nedeni ile Amfoterisin B ile birlikte kullanılmaya başlandı. 1958'de yüzeysel mikozların tedavisinde kullanılabilecek ilk oral antifungal olan griseofulvin (Çizelge 2.7.) bulundu. Antifungal etkisi olduğu bilinen ilk azol türevi benzimidazolden sonra, 1969 yılında diğer imidazol türevleri, klotrimazol ve mikonazol kullanılmaya başlandı. Sırası ile; 1974'de ekonazol, 1977'de ketokonazol ve 1980'li yıllarda geniş etki alanlı flukonazol ve itrakonazol piyasaya sürüldü. Bunların dışında alilamin ve morfolin türevleri de antifungal tedavide kullanılmaktadır (10).

Çizelge 2.6. Antifungal İlaçların Sınıflandırılması (10)

Poliyenler	Azoller	Alilaminler	Morfolinler	Diğer antifungaller
Sistemik				
Amfoterisin B	İmidazoller	Terbinafin	Amorolfin	Flusitozin, Griseofulvin, Potasyum iyodür
Nistatin	Mikanozal, Ketokonazol, Triazol , Itrakonazol			
Topikal				
Amfoterisin B	Flukonazol	Naftifin Terbinafin	Amorolfin	Özgül, Siklopiroks olamin, Haloprogin Tolnaftat
Nistatin	İmidazoller			Özgül olmayan, Gentian moru, Potasyum permanganat, Selenyum sülfid, Castelani boyası
Natamisin	Bifonazol, Butokonazol Klotrimazol, Ekonazol Fentikonazol, Ketokonazol Mikonazol, Oksikonazol Sulkonazol, Tiokonazol Triazol , Terkonazol			

Çizelge 2.7. Antifungal ilaçların önemli özellikleri (10)

Griseofulvin
1939-1958: Penicillium türlerin fermentasyonundan elde edildi. (Örneğin; Penicillium griseofulvum)
Etkisi: DNA sentezi inhibasyonu ile fungostatik etki
Etki Alanı: Hücre penetrasyonuna bağlı, dermatofitler, MİK önemli değil.
Verilme yolu: Lipofilik olduğu için yemeklerle birlikte ağız yolundan
Doz: Günde 1-2 kez 500mg.
Farmakokinetik: Emilimi iyidir. Derinin keratin tabakasında birikir. Serum Düzeyi 200-300 mg/L

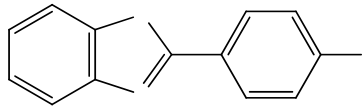
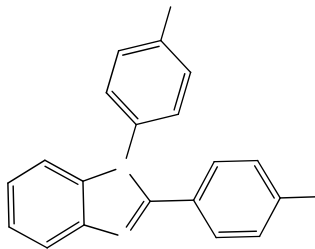
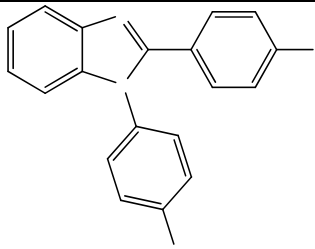
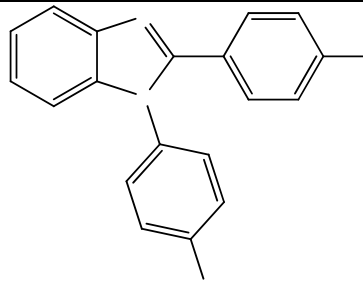
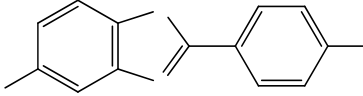
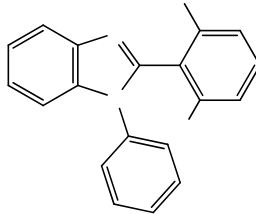
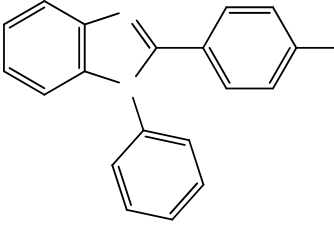
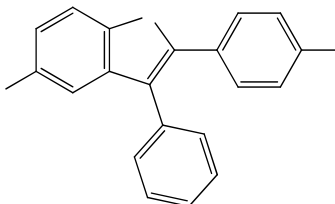
2.3. Antifungal ilaçların etki mekanizması

Bir nükleozit analogu olan 5-FC dışındaki diğer ilaçların etki biçimi, amfoterisin B’de olduğu gibi, ya hücre zarındaki ergestorele bağlanarak ya da azollerde olduğu gibi, ergosterol biyosentezinin çeşitli basamaklardaki inhibasyonu yolu ile dir. Genel durumu bozuk olan hastalarda her zaman tedaviye altın standart ilaç olan amfoterisin B ile başlanır, durumu stabilleşen hastalarda azol türevleri önerilir (10).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. MATERYAL

Yeni benzimidazol ve indol türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin invitro olarak test edilmesinin amaçlandığı bu çalışmada benzimidazol ve indol türevi 16 adet maddenin aşağıda gösterilen kimyasal formüllere göre hazırlanarak kullanılmıştır.

Bileşik No	Maddenin Formülü	Bileşik No	Maddenin Formülü
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	

5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

Antibakteriyel ve antifungal etki çalışmaları Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı koleksiyonundan temin edilen aşağıdaki bakteri ve mantar suşları ile yapıldı:

- *Escherichia coli* (ATCC 25923),
- *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925),
- *Bacillus subtilis* (ATCC 6633),
- *Aeromonas hydrophilia* (ATCC 95080),
- *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026),
- *Candida parapsilosis* (ATCC 22019),
- *Candida glabrata* (ATCC 4322),
- *Candida albicans* (klinik suşu).

MİK değerinin saptanmasında bakteriler için Müller Hinton Broth, mayalar için Tryptic Soy Broth besiyerleri kullanıldı. İnvitro antibakteriyel etki denemelerinde ampisilin, antifungal etki denemelerinde ise flukonazol kullanıldı.

3.2.Kullanılan Araç ve Gereçler:

- Etüv (Memmert)
- Pastör Fırını(Memmert)
- Otoklav (Nüve- OT 020)
- Hassas Terazî (Scaltec)
- Distile su cihazı (Nüve NS 108)
- Öze
- Petri kapları
- Pipet ucu
- Balon joje
- Ependorf tüpler
- Deney tüpleri

3.3. Bakteriyolojik Tanı İçin Kullanılan Besiyerleri

3.3.1. Mueller Hinton Broth (Fluka 70192)

In vitro (canlı hücre dışında) yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde klinik olarak önemli patojenlerin, antibiyotik ve MIC değerlerini belirlemek için kullanılan sıvı besiyeridir.

Bileşim:

Katı sığır infüzyonu	2,0 g/L
Nişasta	1,5 g/L
Kazein hidrolizatı	17,5 g/L
pH 7,4 +/- 0.2 37 °C	

Etki şekli:

Çok amaçlı kullanım alanı olan, inhibitör ve indikatör içermeyen genel sıvı besiyeridir.

Hazırlanması:

Dehidre besiyeri 23,0 g/L olacak şekilde amaca uygun kaplara (balon, erlen vb.) eklenip, 1 litre damıtık su içinde çözdürülür. Otoklavda 121°C'da 15 dakika sterilize edilir. Hazırlanmış besiyeri berrak, sarımsı renktedir ve 37°C'de pH'sı 7,4±0,2'dir. Soğuduktan sonra buzdolabında + 4 °C'de muhafaza edilir.

Ürün Bilgileri

Ürün Adı	Kat. No	Ambalaj
Mueller-Hinton Broth	70192.0500	500 g

3.3.2. Tryptic Soy Broth (TSB) (Merck 1.05459)

In vitro (canlı hücre dışında) yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde genel sıvı besiyeri olarak kullanılır. Çok amaçlı kullanım alanı olan, inhibitör ve indikatör içermeyen genel sıvı besiyeridir.

Bileşim:

Kazein peptonu	17,0 g/L;
Soya peptonu	3,0 g/L;
D(+) Glukoz	2,5 g/L;
NaCl	5,0 g/L;
K ₂ HPO ₄	2,5 g/L.

Etki şekli:

Çok amaçlı kullanım alanı olan, inhibitör ve indikatör içermeyen genel sıvı besiyeridir.

Hazırlanması:

Dehidre besiyeri, 30,0 g/L olacak şekilde amaca uygun kaplara (balon, erlen vb.) eklenip, 1 litre damıtık su içinde çözdürülür. Otoklavda 121°C'da 15 dakika sterilize

edilir. Hazırlanmış besiyeri berrak sarımsı renkte olup, 25°C'da pH'sı 7,3±0,2'dir. Soğuduktan sonra buzdolabında + 4 °C'de muhafaza edilir.

Ürün Bilgileri

Ürün Adı	Merck Kat. No	Ambalaj
Tryptic Soy Broth (TSB)	1.05459.0500	500 g

3.4. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen toplam 16 bileşiğin in vitro antibakteriyel ve antifungal etkilerinin belirlenmesi amacıyla Mikrodilüsyon Broth Yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde antibakteriyel etki çalışmaları için ampisilin, antifungal etki çalışmaları için ise flukanazol standart maddeler seçilmiştir.

Sentezlenen benzimidazol ve indol türevi bileşiklerinden 6 µg alınıp, stok solüsyonları %98'lik dimetilsülfoksit (DMSO (Merck 1.02952)) ile çözündürülerek bir kısmı su ile bir kısmı da DMSO (1ml/1ml) ile 6ml'ye tamamlanmıştır. Kullanılan 16 adet benzimidazol ve indol türevi bileşiklerin su ve DMSO ile çözündürülme miktarları:

1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16 nolu bileşikler için, 3ml DMSO+3ml su,

2 nolu bileşik için, 6ml DMSO,

5 nolu bileşik için, 2ml DMSO+4ml su,

8 nolu bileşik için, 5ml DMSO+1ml su,

14 nolu bileşik için, 6ml DMSO,

Ampisilin için, 4ml DMSO+2ml su.

Antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenecek olan bileşiklerin DMSO'de çözündürüldükten sonra her bakteri ve mayalar için hazırlanmış serinin ilk tüpünde 500 µg/ml olacak şekilde tüplere ilave edildi. Sulandırım yöntemi ile 10 dilüsyon hazırlandı. (500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95, 0.97 µg/ml) Bu tüplere bakterilerin ve mayaların 18–24 saatlik buyyon kültürlerinin yoğunluğu Mc Farland 0.5'e göre

ayarlandıktan sonra 10 µl inoküle edildi. Bunlara ek olarak sadece bileşikleri içeren mikroorganizma içermeyen kontrol tüpleri hazırlandı. Bütün deney tüpleri 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bunun sonucunda bakteri üremesi sonucu oluşan bulanıklık dikkate alınarak hiç bulanıklık göstermeyen (yani üreme olmayan) tüpteki en düşük dilüsyon µg/ml cinsinden Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) olarak saptandı (24).

4. BULGULAR

Sentezlenen 16 benzimidazol ve indol türevi bileşiğin, flukonazol baz alınarak, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* fungusları üzerine antifungal, ampisilin baz alınarak *S. aureus* ile *B. subtilis*, *A. hydrophila*, *A. baumannii* ve *E. coli* bakterileri üzerine antibakteriyal aktiviteleri araştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri MİK değerlerine göre incelenmiştir. Antifungal aktivitelerine bakıldığında (Çizelge 2.9.), *C. glabrata*'ya bileşik **1, 3, 5, 7, 12-15**'in flukonazol ile aynı MİK değerine sahip olduğu, *C. albicans*'a bileşik **12** ve **13**'ün sırasıyla 3.90 ve 31.25 mg/ml de, *C. parapsilosis*'e bileşik **12** ve **13**'ün sırasıyla 7.81 ve 1.95 mg/ml de, diğer bileşiklerin ise 62,5 ila 500 mg/ml arasında etkili oldukları veya hiç etkili olmadıkları görülmektedir.

Antibakteriyal aktivitelerinde bakıldığında (Çizelge 2.8.), *S. aureus* ve *B. subtilis*'e bileşik **12**'nin 1,95 mg/ml de, *A. hydrophilia*'ya bileşik **3, 12** ve **14** 'ün 31,25 ile 62,5 mg/ml arasında, *A. baumannii*'ye bileşik **14** ve **15**'in 62,5 mg/ml de, *E. coli*'ye bileşik **1-3, 7, 9-16**'nın ancak 125 mg/ml den sonra etkili oldukları görülmektedir.

İndol türevlerinin benzimidazol türevlerine göre daha aktif olduğu görülmüştür. İndol halkasının 2. konumdaki fenilin para konumuna süstitüsyonların aktivitede önemli olduğu ve hidroksilin bromla göre antibakteriyal ve antifungal etkiyi artırdığı görülmektedir.

Benzimidazol halkasının 2. konumundaki fenilin para konumuna etoksi süstitüsyonu antifungal aktiviteyi, klor süstitüsyonu Gram-negatif bakterilerde antibakteriyal aktiviteyi artırmaktadır. Bu fenil halkasının 3 ve 5 numaralı konumundaki klor atomları, brom atomları ile değiştirildiğinde ise Gram-pozitif bakteriye karşı etkinin kaybolduğu görülmüştür.

Benzimidazol halkasının, 1. konumuna aromatik süstitüsyonun aktivitede azalmaya sebep olduğu görülmektedir. Ayrıca, 2. konumundaki fenilin para konumundaki süstitüsyonun aktivitede önemli olduğu gözlenmiştir. Bu konuma dimetilamino getirilmesiyle, funguslar ve Gram-negatif bakteriler üzerine en etkili bileşiğin elde edildiği, Gram-pozitif bakteri üzerine ise sadece metoksi olan bileşiğin etkili olduğu görülmüştür.

Yapılan bu aktivite çalışması sonucunda, *C. albicans*, *S. aureus*, *B. subtilis*'e karşı en düşük dozda etkili olduğundan, en aktif bileşiğin 2-(4-Hidroksifenil)-3-fenil-5-metil indol (Bileşik no:12) olduğu görülmektedir. Buna karşın, bileşik 13 *C. parapsilosis*'e, bileşik 3 *A. hydrophila*'ya, bileşik 14 ve 15 *A. baumannii*'ye en düşük dozda etkili olan bileşiklerdir.

Çizelge 2.8. Antibakteriyel Aktivite Bulguları

Bileşik No	<i>S.aureus</i>	<i>B.subtilis</i>	<i>A.hydrophila</i>	<i>A.baumannii</i>	<i>E.coli</i>
1	-	250	250	500	500
2	-	250	250	125	125
3	500	125	31.25	500	500
4	-	-	-	-	-
5	250	125	-	-	-
6	500	-	-	500	-
7	500	125	125	125	250
8	250	-	-	-	-
9	500	500	500	500	500
10	-	-	-	250	250
11	250	250	250	250	125
12	1.95	1.95	62.5	125	250
13	500	500	500	500	500
14	125	125	62.5	62.5	125
15	250	250	250	62.5	250
16	-	250	-	500	125
Ampisilin	*	*	31.25	15.62	31.25

- mikroorganizma üzerine etkili değildir.
* mikroorganizma üzerine tam etkilidir.

Çizelge 2.9. Antifungal Aktivite Bulguları

Bileşik No	<i>C.albicans</i>	<i>C.glabrata</i>	<i>C.parapsilosis</i>
1	62.5	*	250
2	62.5	250	500
3	250	*	250
4	125	-	-
5	125	*	-
6	250	-	-
7	62.5	*	125
8	250	-	-
9	125	-	-
10	250	-	-
11	500	-	-
12	3.90	*	7.81
13	31.25	*	1.95
14	125	*	62.5
15	125	*	125
16	125	-	-
Flukanazol	*	*	*

- mikroorganizma üzerine etkili değildir.
* mikroorganizma üzerine tam etkilidir.

5. TARTIŞMA

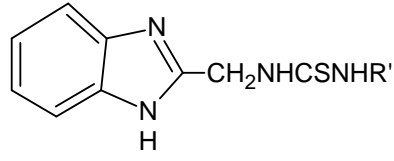
Benzimidazol halka sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda, antibakteriyel etki açısından ümit verici sonuçlar elde edildiği literatürde kayıtlıdır. Özellikle benzimidazol yapısının 1., 2. ve 5. veya 6. konumlarında süstitüsyon taşıyan bileşiklerin etkinlikleri dikkat çekmektedir (25-27).

Benzimidazol türevi bileşikler üzerinde yapılan aktivite çalışmaları incelendiğinde, bir seri N-benzimidazol-2-il-asetil-N'(Alkil ve tiyokarbomoil) hidrazinler ve N-benzimidazol-2-il-metil'-alkil ve ariltiyobileşikleri sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivite çalışmaları sonucunda bileşiklerin özellikle *S. aureus*'a karşı daha aktif oldukları ve (Formül 1)'de görülen türevin 62 µg/ml'lik MİK değeri ile *S. aureus*'a karşı oldukça iyi aktivite gösterdiğini saptamışlardır (28).

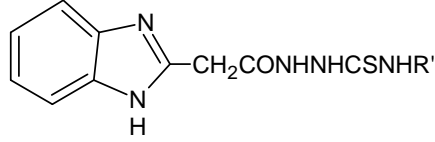


Formül 1

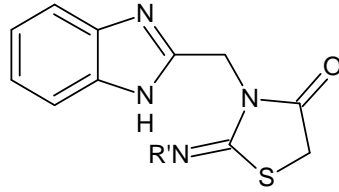
Rida ve arkadaşları (29) tiyazolidinon'ların antimikrobiyal aktivite göstermesinden hareket ile, tiyazolidinon ve benzimidazol halka sistemlerinin kaynaşması ile sentezledikleri bileşiklerin antimikrobiyal etki tayinleri sonucunda bileşikleri *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı inaktif bulmuş, bazı bileşiklerin ise *S. aureus*'a karşı orta derecede etkili olduğunu (62–125µg/ml MİK değeri ile) bildirmişlerdir. Ancak aşağıda formülleri görülen benzimidazollerin tiyosemikarbazid (Formül 2) ve tiyoüre (Formül 3) türevlerinin kendilerine karşılık gelen halkalı ürünleri olan, tiyazolidinon (Formül 4) taşıyan türevlerden daha aktif olduğunu belirlemişlerdir.



Formül 2

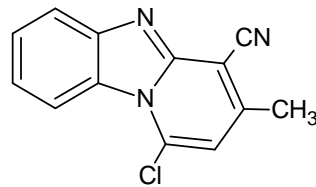


Formül 3



Formül 4

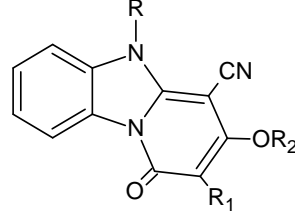
Yine Rida ve arkadaşları (30) süstitüe 3-hidroksi-1-okso-1H,5H-pirido(1,2-a) benzimidazol-4-karbonitril türevlerinin *S. aureus*'a karşı etkilerinin belirlenmesinden sonra (31,32) 1., 2. ve 3. konumlarda farklı süstitüentleri taşıyan pirido (1,2-a) benzimidazol-4-karbonitril türevlerinin sentezlemişler ve bunların antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Ancak bileşiklerden sadece 1-kloro-3-metilpirido(1,2-a) benzimidazol-4-karbonitril (Formül 5) 16µg/ml MİK değeri ile *S. aureus*'a karşı belirgin bir *in vitro* aktivite gösterdiği belirlenirken *E. coli*'ye karşı inaktif bulunmuştur.



Formül 5

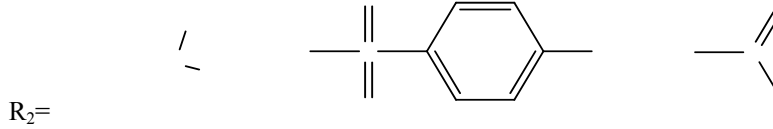
Badawey (33) tarafından pirido(1,2-a) benzimidazol halka sisteminin 3-OH ve N-5 konumunda farklı süstitüentleri taşıyan türevler (Formül 6) sentezlemiştir. 3-OH

türevlerinin, *S. aureus* ve *C. albicans*'a karşı 3-5µg/ml MİK değerleri ile referans antibiyotiklerle kıyaslandığında çok iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir.



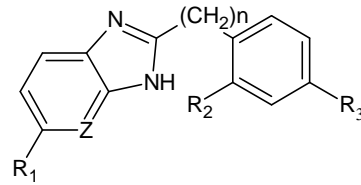
R=H, CH₃, C₂H₅

R₁= CH₃, C₂H₅, C₆H₅, CH₂-Ö, CH(CH₃)₂, n-C₄H₉



Formül 6

Özden ve arkadaşları (34) ile Ertepinar ve arkadaşları (35) daha önce antibakteriyal aktiviteleri test edilmiş bir seri benzimidazol (Formül 7) ve imidazopiridin türevleri üzerinde yaptıkları yapı-etki çalışmaları sonucunda *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı olan aktivitenin R₃ konumunda lipofilik süstitüentler ile arttığı bunun yanı sıra elektron çekici süstitüentlerin etkiyi azalttığı, R₃ konumunda hacimli gruplar olduğunda *E. coli*'ye karşı olan aktivitenin arttığı, bileşikler metilen grubuna sahip olduğunda *B. subtilis*'e karşı olan aktivitenin azaldığı; R₂ konumunda daha az lipofilik karakterde süstitüentler yer aldığı ise *P. aeruginosa*'ya karşı biyolojik aktivitenin daha da arttığı bildirilmiştir.



R₁=H, Cl, CH₃, NO₂

R₂=H, OCH₃, CH₃

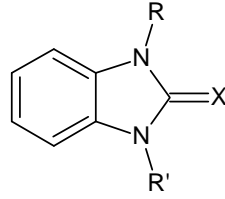
R₃= H, Cl, Br, F, CH₃, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, C(CH₃)₃

Z=CH, N

n=0,1

Formül 7

Çetinkaya ve arkadaşları (36) 16 grup elementleri (O, S, Se, Te) ve olefinlerden hareketle sentezledikleri benzimidazol ve imidazolidin içeren siklik ürelerin antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. Aşağıda formülleri yer alan (Formül 8) benzimidazol türevleri Gram-pozitif bakterilerden *Enterococcus faecalis* ve *S. aureus*'a karşı 25-400 µg/ml arasında MİK değerleri göstermişlerdir. Bileşiklerin hiçbirisi Gram-negatif bakterilerden *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı antimikrobiyal aktivite göstermemiştir.



R,R'=Me,X=Se

R,R'=Et,X=S

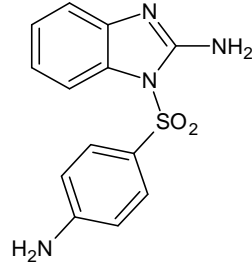
R,R'=Et,X=Se

R=Me,R'=Et,X=S

R=Me, R'=Et, X=S

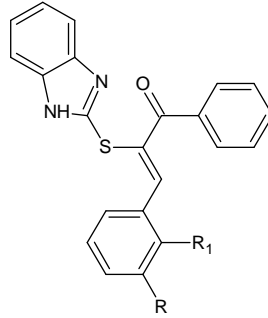
Formül 8

Benvenuti ve arkadaşları (37) 1H-benzimidazol-2-il-amin ve 1-metil-1H-benzimidazol-2-il-amin'in benzensülfonil türevlerini sentezleyip, antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerini test etmişlerdir. 2-aminobenzimidazoller N₁ atomundan 4-nitro ya da 4-aminobenzensülfonil ile süstitüe edildiğinde orta derecede bir antibakteriyal aktivite gözlemlendiği bildirilmiştir. Yapıca sülfonamidleri andıran ve aşağıda formülü verilmiş olan bileşik (Formül 9) 25 µg/ml MİK değeri ile *B. subtilis* ve 200 µg/ml MİK değeri ile de *S. aureus*'a karşı sülfametaksozol (sırası ile 12 µg/ml ve 25µg/ml) ile kıyaslanabilir olduğu ve sülfanilamid'den ise (sırası ile MİK değerleri 200µg/ml ve > 200µg/ml) daha etkili olduğu bildirilmiştir. Hiçbir bileşik, 200 µg/ml lik maksimum konsantrasyonda fungus ve Gram-negatif bakterilere karşı aktivite göstermemiştir.



Formül 9

Ersan ve arkadaşları (38), 2-mercaptobenzimidazol türevlerinin oldukça iyi antimikrobiyal aktiviteye sahip olmasından (39) hareketle, β -((2-benzimidazolil) tiyo))- β -benzoil stiren türevi bileşikler (Formül 10) sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bütün bileşiklerin 12,5-50 $\mu\text{g/ml}$ MİK değerleri ile ampisilin sodyum ve klotrimazolden daha az olmakla birlikte Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere ve funguslara karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir.

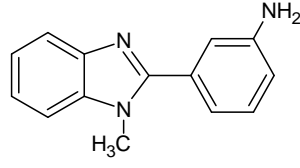


R=H, OH, OCH₃, OEt, Cl, NO₂, NH-Ac

R₁=H, OMe, OEt, Cl, NO₂, H

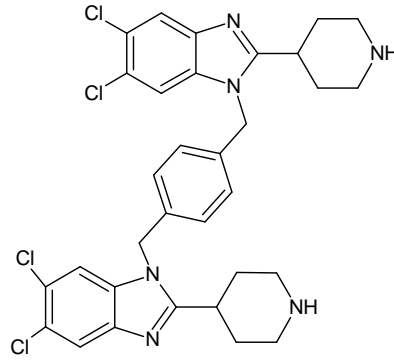
Formül 10

Ayhan-Kılıcıgil ve arkadaşları (40) benzimidazol-il-benzamid yapısında bileşikler sentezleyip bu bileşikleri antimikrobiyal açıdan test etmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik (Formül 11) *B. subtilis*'e karşı 12.5 $\mu\text{g/ml}$ MİK değeri ile önemli bir antibakteriyal aktivite ve *C. albicans*'a karşıda 6.25 $\mu\text{g/ml}$ MİK değeri ile iyi bir antifungal aktivite göstermiştir. Benzimidazol halkasının 2. konumundaki fenil'in taşıdığı aminin anilid'e süstitüsyonunun antimikrobiyal aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir.



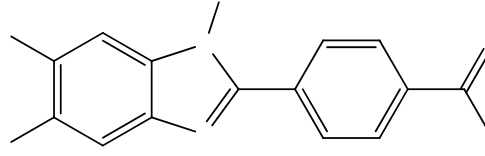
Formül 11

Yine He ve arkadaşları (41) 5,6-dikloro-2-piperidin-il-benzimidazol yapısında sentezlemiş oldukları bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin birçoğu etkili olmakla birlikte özellikle aşağıda formülü verilen dimer türevi (Formül 12) *S. aureus*'a karşı 3-6 μ M MİK değeri, *E. coli*'ye karşı ise 6-12 μ M MİK değeri ile en etkili türev olarak bulunmuştur.



Formül 12

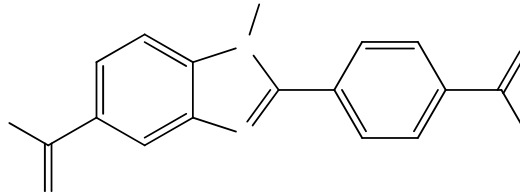
Özden ve arkadaşları (42) 4-(5,6-dikloro-1H-benzimidazol-2-il)-N-süstitüe benzamid yapısında sentezledikleri türevlerde N₁ konumuna getirilen p-klorobenzil süstitüenti ile antibakteriyel aktivitenin arttığını belirtmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden ikisi (Formül 13) 3.12 μ g/ml MİK değeri ile *S. aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı en etkili türevler olarak bildirilmiştir.



<u>Bileşik</u>	<u>R1</u>	<u>R2</u>
1	p-klorobenzil	-HNCH ₂ CH ₂ NCH(CH ₃) ₂
2	p-klorobenzil	-HNCH ₂ CH ₂ NCH ₂ CH ₃

Formül 13

Özden ve arkadaşları (43) amid ya da amidin grubu taşıyan bir seri yeni metil veya etil-1H-benzimidazol-5-karboksilat türevlerini antibakteriyel ve antifungal açıdan değerlendirdiklerinde N₁ konumunda klorobenzil grubu taşıyan 2-(4-N-benzilkarboksamidinofenil)benzimidazol yapısı taşıyan (Formül 14)'deki 1-3 numaralı bileşikler sırası ile *S. aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı 1.56-0.39 µg/ml aralığındaki MİK değerleri ile en aktif bileşikler olarak bildirmişlerdir. Benzimidazol halkasına amidin grubunun girişinin, iyi bir Gram-pozitif antibakteriyel aktivite profili ile sonuçlandığını bildirmişlerdir.

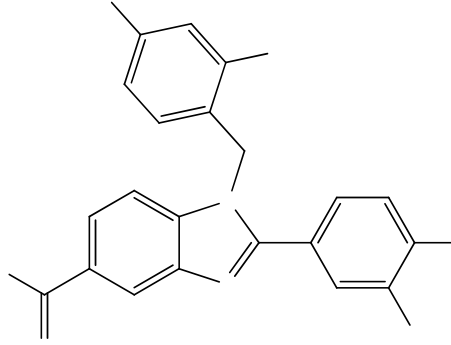


<u>Bileşik</u>	<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
1	benzil	4-klorobenzil	H
2	2,4-diklorobenzil	4-klorobenzil	H
3	2,4-diklorobenzil	3,4-diklorobenzil	H

Formül 14

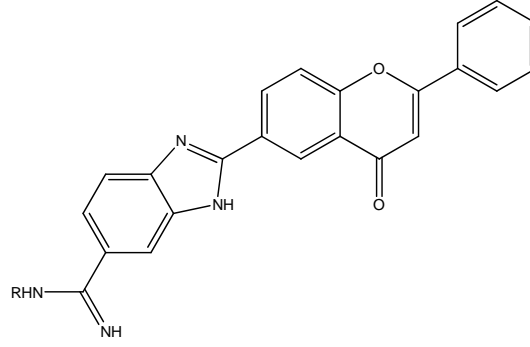
Göker ve arkadaşları (44) N-alkil-2-fenil-1H-benzimidazol-5-karboksamidin yapısında bir seri bileşik sentezleyip in vitro antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 2.konumda 3,4-diklorofenil grubu taşıyan türev (Formül 15) *S. aureus*, MRSA ve *C. albicans*'a karşı 3.12 µg/ml MİK değeri ile en etkili türev olarak bulunmuştur. Aminobenzimidazol'ün 2-fenil grubunun 3,4-dikloro süstitüsyonunun

antibakteriyel aktivitede önemli rol oynadığı ve 2. konumda 3,4-dikloro sübstitüsyonunun yerine flor, siyano, metoksi, karboksil veya metil ester getirildiğinde inhibitör aktivitede azalma olduğu belirtilmiştir. Sadece metil ester taşıyan bileşik MRSA'ya karşı 3.12 µg/ml MİK değeri ile ılımlı bir aktivite göstermiştir. Benzimidazol'un N-atomuna fenil, benzil ve 2,4-diklorobenzil gibi daha lipofilik sübstitüentler geldiğinde aktivitenin arttığı buna rağmen metil, bütül ve izopropil sübstitüsyonunda ise önemli bir aktivite görülmediği bildirilmiştir. Katyonik amidine N,N-dietilaminoetil sübstitüsyonu ise *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı aktivitenin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Aşağıda formülü verilen bileşiğin haricinde *E. faecalis* ve *C. albicans*'a karşı önemli bir inhibitör aktivite elde edilmediği bildirilmiştir.



Formül 15

Göker ve arkadaşları (45) 2-fenil veya metil-4H-1-benzopiran-4-on taşıyan mono veya diaminobenzimidazol türevlerini antibakteriyel ve antifungal açıdan incelediklerinde C-6 konumunda azota bağlı hacimli alkil sübstitüe, 2-fenil-4H-1-benzopiran-4-on aminobenzimidazoller (Formül 16) *S. aureus*, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisiline dirençli *S. epidermidis* (MRSE)'e karşı 1.56 µg/ml MİK değeri, *C. albicans*'a karşı ise 3.12 µg/ml MİK değeri ile en büyük aktiviteyi elde etmişlerdir. Benzimidazol flavon serinlerinde monoamidinlerin Gram-pozitif bakterilere karşı iyi bir aktivite profili gösterdiğini, benzopiran halkasındaki 2-fenil grubunun yerine 2-metil geldiğinde ise aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir. Sentezlenen bütün dikatyonik amidinler ise inaktif bulunmuştur.



R=n-bütül, sikloheksil

Formül 16

Ateş-Alagöz ve arkadaşları (46) sentezlemiş oldukları 2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-benzimidazol-5-karboksamidin analoglarının Gram-pozitif bakteri ve funguslara karşı iyi bir aktivite profili gösterdiklerini bulmuşlardır. Benzimidazol halkasının N₁ konumunda hacimli alkil grubu taşıyan türevler *S. aureus*, MRSA, *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı 0.78-1.56 µg/ml MİK değerleri ile en aktif bileşikler olarak bildirilmiştir.

Literatürde benzimidazol ana yapısı taşıyan bileşikler ile yapılan çalışmalar incelenmesinin ardından tez konumuzu oluşturan bileşiklerin antifungal ve antibakteriyal aktiviteleri MİK değerlerine göre incelenmiştir. Antifungal aktivitelerine bakıldığında, *C. glabrata*'ya bileşik **1, 3, 5, 7, 12-15**'in referans bileşik flukonazol ile aynı MİK değerine sahip olduğu, *C. albicans*'a bileşik **12** ve **13**'ün sırasıyla 3.90 ve 31.25 mg/ml de, *C. parapsilosis*'e bileşik **12** ve **13**'ün sırasıyla 7.81 ve 1.95 mg/ml de, diğer bileşiklerin ise 62,5 ila 500 mg/ml arasında etkili oldukları veya hiç etkili olmadıkları görülmektedir.

Test ettiğimiz 8 bileşiğin (**1, 3, 5, 7, 12-15**) *C. glabrata*'ya tam etki göstermesi ve referans bileşik flukonazol ile aynı MİK değerlerine sahip olması bu bileşiklerin gelecekte ilaç adayı olması yönünden büyük bir umut vericiliğe sahip olduklarını düşündürmektedir.

C. glabrata son zamanlara kadar nisbeten nonpatojen olan kommensal bir insan mukozal doku organizması olarak değerlendirilmekteydi. Bununla beraber immünoşüpresiflerin kullanımındaki artış *C. glabrata* tarafından oluşturulan mukozal ve sistemik enfeksiyonların da önemli bir şekilde artmasına sebep olmuştur. Özellikle bu durum HIV ile infekte kişilerde oldukça barizdir. *C. glabrata* enfeksiyonlarının tedavisinde yaşanan temel sıkıntı bu mikroorganizmanın azol anti-mikotik terapiye karşı doğal bir

direncinin olmasıdır. Zira bu terapi diğer *Candida* türleri tarafından oluşturulan enfeksiyonların tedavisinde oldukça etkilidir. Diğer *Candida* türlerinin aksine *C. glabrata*'nın nondimorfik blastokonidial bir morfolojisi ve haploid bir genomu vardır. Ayrıca 37°C'nin altındaki sıcaklıklarda pseudohif oluşturmayan tek *Candida* türüdür (47).

Çalışmamızda test ettiğimiz 8 bileşiğin bu mikroorganizmaya karşı tam etki göstermesinin muhtemel sebepleri arasında bu farklılıklar olabilir.

C. glabrata enfeksiyonları *C. albicans* enfeksiyonları ile kıyaslandığında sıklık bakımından 2. veya 3. sırada gelmekle beraber bu mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisi oldukça zor olup mortalite düzeyi yüksektir (47). Bu sebeple bu patojene karşı yeni ilaçların geliştirilmesi oldukça önemlidir.

Çalışmamızda test ettiğimiz bileşik **12** ve **13**'ün sırasıyla 3,90 ve 31,25 µg/ml MİK değerlerinde *C. albicans*'a etkili olduğunu, 7,81 ve 1,95 µg/ml MİK değerlerinde de *C. parapsilosis*'e etkili olduğunu tesbit edildi. Son 10 yıl içerisinde *C. parapsilosis* insidansının dramatik olarak yükselmiş olduğu bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalar bu mikroorganizmanın kan kültürlerinden ikinci en sık izole edilen *Candida* türü olduğunu bildirmektedir. Önceleri nonpatojenik olarak değerlendirilirken 1940 yılında bir damar içi ilaç bağımlısında ortaya çıkan endokarditin fatal ajanı olarak tanımlanmıştır. İnvaziv *C. parapsilosis* hastalıklarının tedavisinde henüz herhangi bir konsensus sağlanmış değildir. Tarihsel olarak amfoterisin B en sık kullanılan antifungaldir. Bununla birlikte bu ilacın nefrotoksik etkileri mevcut olduğundan ilaç dozunun azaltılması veya tedavinin durdurulması söz konusu olabilmektedir. Özellikle renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda potansiyel toksisite riskinin önemli olması amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının geliştirilmesine sebep olmuştur. Ancak bu ilaca karşı direnç geliştiği bildirilmiştir. Çeşitli metodlarla elde edilen MİK50 ve MİK90 ortalama değerleri 0,13-1 µg/ml ve 0,5-1 µg'dır.

Flukonazol, amfoterisin B için en sık tercih edilen alternatiftir. Bununla beraber flukonazole karşı *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis*'si de içeren non-*C. albicans* *Candida* türleri arasında %1-4,6 oranında direnç geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca diğer azoller'den olan itrakonazol'e karşı %1,5, vorikonazol'e karşı ise %4 oranında direnç geliştiği bildirilmiştir. Özellikle endokartit gibi uzun tedavi gerektiren enfeksiyonlarda direnç oranının artma riski olduğunda kontredike olarak nitelenmektedir (48). Bu

sebeplerle çalışmamızda test ettiğimiz bileşiklerden 2'sinin (bileşik 12 ve 13) oldukça düşük MİK değerlerinde bu mikroorganizmaya karşı etkili olması oldukça anlamlıdır.

Antibakteriyal aktivitelerinde bakıldığında, *S. aureus* ve *B. subtilis*'e bileşik 12'nin 1.95 µg/ml MİK değerinde etki etmiş olması oldukça iyi bir sonuçtur. *S. aureus* en sık izole edilen patojenlerden birisidir. Aynı zamanda metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) oldukça önemli bir hastane enfeksiyonu patojenidir (49). Bununla beraber MRSA gelişimi bakımından herhangi bir risk faktörüne sahip olmayan toplumdaki bireylerde de artan bir MRSA gelişimi bildirilmektedir. MRSA ilk defa 1960'larda sağlık ünitelerindeki yatan hastalarda ortaya çıkmıştır. Daha sonraları MRSA enfeksiyonlarının toplum kazanımlı olarak da ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu çeşit toplum kökenli MRSA salgınları; mahkumlar, ilaç bağımlıları, atletler, homoseksüeller, askeri eğitim görenler arasında tesbit edilmiştir.

Toplum kökenli MRSA enfeksiyonlarında primer olarak deri ve yumuşak doku enfeksiyonları yaygın olarak ortaya çıkarken, aynı zamanda sepsis ve nekrotizan pnömoni şeklinde enfeksiyonlar da gelişmektedir. Sağlık üniteleri kökenli MRSA izolatları ile karşılaştırıldığında toplum kökenli izolatların daha az sayıda antibiyotiğe direnç eğiliminde olduğu bildirilmektedir (50).

Çalışmamızda test ettiğimiz suş MRSA değildir. Ancak bileşik 12'nin elimizdeki *S. aureus* suşuna 1.95 µg/ml MİK değerinde etki etmiş olması oldukça iyi bir sonuçtur. Bu bileşiğin klinikten izole edilen bir MRSA izolatı ile de test edilmesi oldukça anlamlı olacaktır. Eğer klinik kökenli bir MRSA izolatına da benzer aktiviteyi gösterirse bu maddenin ileri ilaç olabilirlik çalışmalarının yapılması da planlanabilir.

A. hydrophilia'ya bileşik 3, 12 ve 14 'ün 31,25 ila 62,5 µg/ml arasında, *A. baumannii*'ye bileşik 14 ve 15 'in 62,5 µg/ml de, *E. coli*'ye bileşik 1-3, 7, 9-16'nın ancak 125 µg/ml den sonra etkili oldukları görülmektedir. Yapılan aktivite çalışması sonucunda, *C. albicans*, *S. aureus*, *B. subtilis*'e karşı en düşük dozda etkili olduğundan, en aktif bileşiğin 2-(4-Hidroksifenil)-3-fenil-5-metil indol (Bileşik no:12) olduğu görülmektedir. Buna karşın, bileşik 13 *C. parapsilosis*'e, bileşik 3 *A. hydrophila*'ya, bileşik 14 ve 15 *A. baumannii*'ye en düşük dozda etkili olan bileşiklerdir. Ancak bu grup bileşiklerin aktiviteleri hakkında genel bir kaniya varmak için daha fazla sayıda benzimidazol ve indol türev bileşiklerin etkilerinin araştırılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sentezlenen benzimidazol ve indol türevi bileşikler *C. parapsilosis* (ATCC 22019), *C. glabrata* (ATCC 4322), *C. albicans* (klinik suşu) üzerine *in vitro* antifungal etkileri, *S. aureus* (ATCC 25925), *E. coli* (ATCC 25923), *B. subtilis* (ATCC 6633), *A. hydrophilia* (ATCC 95080), *A. baumannii* (ATCC 02026) üzerine ise *in vitro* antibakteriyal aktivite etkileri, mantarlar için flukonazol ve bakteriler için ampisilin referans bileşik olarak kullanılarak incelenmiştir.

İndol halkasının 2. konumdaki fenil halkasının para konumuna yapılan sübstitüsyonların aktiviteyi önemli oranda değiştirdiği ve hidroksil grubunun brom grubuna göre antibakteriyal ve antifungal etkiyi artırdığı görülmektedir.

Benzimidazol halkasının 2. konumundaki fenil halkasının para konumuna etoksi sübstitüsyonu antifungal aktiviteyi, klor sübstitüsyonu ise Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyal aktiviteyi artırmaktadır. Aynı fenil halkasının 3 ve 5 numaralı konumundaki klor atomları, brom atomları ile değiştirildiğinde ise Gram-pozitif bakteriye karşı etkinin kaybolduğu görülmektedir.

Benzimidazol halkasının, 1. konumuna aromatik sübstitüsyonun aktivitede azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca, 2. konumundaki fenil halkasının para konumundaki sübstitüsyonun aktivitede önemli olduğu gözlenmiştir. Bu konuma dimetilamino grubunun getirilmesiyle, funguslar ve Gram-negatif bakteriler karşı en etkili bileşiğin elde edildiği, Gram-pozitif bakteri üzerine ise sadece metoksi grubu taşıyan bileşiğin etkili olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, indol türevlerinin benzimidazol türevlerine göre daha aktif olduğu söylemek mümkündür. Bu nedenle farklı indol türevlerinin sentezlenmesi ve aktivite çalışmalarının artırılması ile indol türevlerinin antibakteriyal ve antifungal olarak tedavide etkin olabileceği sonucu elde edilebilir. Bu çalışmalarımızın, daha sonra yapılacak olan çalışmalara yol gösterici olabileceği kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. **Çolak D.** Antimikrobiyal İlaçlar ve Etki Mekanizması. (Ed:Ustaçelebi Ş.) *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Basımevi, **1999**; 81-89.
2. **Swartz MN.** Hospital-acquired Infections: Diseases with Increasingly Limited Therapies. *Proc Natl Acad Sci USA*,**1994**; 91:2420-2427.
3. **Tomasz A.** Multiple Antibiotic-resistant Pathogenic Bacteria. *N Eng J Med*,**1994**; 330: 1247-1251.
4. **Fridkin SK, Gaynes RP.** Antimicrobial Resistance In Intensive Care Units. *Clinics in Chest Medicine*, **1999**; 20:303-316.
5. Anonymous. *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin-United States. *Morbidity Mortality Weekly Rep*, **1997**; 46:765-766.
6. **Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover F C.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Strain with Reduced Vancomycin Susceptibility. *J Antimicrob Chemother*, **1997** ; 40:135-136.
7. **Dyatkina NB, Roberts CD, Keicher JD, Dai Y, Nadherny JP, Zhang W, Schmitz U, Kongpachitch A, Fung K, Novikov AA, Lou L, Velligan M, Khorlin AA, Chen MS.** Minor Groove DNA Binders as Antimicrobial Agents. 1.Pyrrole Tetraamides are Potent Antibacterials against Vancomycin Resistant *Enterococci* and Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Chem*, **2002**; 45:805-817.
8. **Tosun M.** Antimikrobik İlaçlar. Erişim: http://pharm.ege.edu.tr/pp/metinertosun/antimikrobiyal_tedavi_temel_kavramlar.pdf.
9. **Osborne DRD.** Antibacterial Anilinobenzimidazoles. *Brit. Patent*, **1969**; 72: 31797-1970.
10. **İnci R.** Antifungal İlaçlar. (Ed:Ustaçelebi Ş.) *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Basımevi, 1999;1155-1159.
11. **Öztürk R.** Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları, Antimikrobik İlaçlara Karşı Direnç Gelişmesi ve Günümüzde Direnç Durumu. *Pratikte Antibiyotik Kullanımı Simpozyumu*, **1997**; 27-51.
12. **Akkan G.** Antibiyotiklerin Sınıflandırılması. *Pratikte Antibiyotik Kullanımı Simpozyumu*, **1997**; 53-62.

13. **Güler Ö.** Klinik Örneklerden İzole Edilen Bakterilerde Beta-Laktamaz Varlığının ve Çeşitli Antibiyotik Gruplarına Karşı Duyarlılıklarının Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, 2007.
14. **Yorgancıgil B.** Beta-laktam Antibiyotiklere Karşı Oluşan Direnç Mekanizmaları. *Turg Öz Tıp Merk Derg*, **1999**; 6(2):176-182.
15. **Toyran M.** Hedefteki Mucize İlaç Penisilin: Vermek veya Vermemek, İşte Mesele Bu. *Klinik Pediatri*, **2005**; 4(2):47-54.
16. **Öztürk A O.** Penisilin Alerjisi Öyküsü Olmayan Hastane Hemşirelerinde Penisilin Duyarlılığının Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Şişli Etval Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2006.
17. **Şenol E.** Karbapenemlerin Yeni Açılımları. *Ankem Derg*, **2009**; 23:14-16.
18. **Başhan P.** Gentamisine Nefrotoksisite Oluşturulan Sıçanlarda L-Arginin Koruyucu Etkisi Üzerine Katyonik Kompetisyonun Olası Katkısı. Uzmanlık Tezi, ÇÜ. Tıp Fak. Farmako ABD., Adana, 2009.
19. **Usluer G.** Tetrasiklinler ve Kloramfenikol. *Ankem Derg*, **2007**; 21:45-51.
20. **Aydın K.** Makrolidler ve Linkozamidler. *Ankem Derg*, **2007**; 21: 57-61.
21. **Yamazhan T.** Sulfonamidler ve Aminoglikozidler. *Ankem Derg*, **2007**; 21:52-56.
22. **Balıkçı A, Aydın D.** Neisseria Gonorrhoeae’de Kinolon Direnci. *Ankem Derg*, **2008**; 22(3):145-147.
23. **Kayaalp S O.** Antibiyotikler ve diğer Kemoterapötikler. *Tıbbi Farmakoloji Rasyonel Tedavi Yöniinden*, dokuzuncu baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık, **2000**; 175-300.
24. **Özden S, Özden T, Gümüş F, Akın S.** Mono-di ve -trisüstitü-2-fenilbenzimidazol Türevlerinin İn Vitro Antibakteriyal Etkileri Üzerinde Çalışmalar-II. *J Fac Pharm*, **1986**; 16:37.
25. **Abou-Shadi H, El-Talawi G, Nabih I, Kamel MM, Zayed A, Faddah LM.** Synthesis and Antibacterial Activity of Some Nitrobenzimidazoles and 2(3H) Benzimidazoplones. *Pharmazie*, **1979**; 34:576.
26. **Hisano T, Ichikawa M, Tsumoto K, Tasaki M.** Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of Their Antifungal, Insecticidal and Herbicidal Activities. *Chem Pharm Bull*, **1982**; 30(8):2996-3004.

27. **Pedini M, Bistocchi GA, De Meo G, Ricci A.** Nouveaux Derives Heterocycliques du Benzimidazole a Activite Germicide. *II Farmaco*, **1988**; 43:935-942.
28. **Samia RM, Ibrahim ML, Hassan MS.** Synthesis and Antimicrobial Evaluation of some Benzimidazole-2-yl-methyl-thioureas, Benzimidazol-2-ylacetylthiosemicarbazides and Products of their Condensation with Monochloroacetic Acid, *Pharmazie*,**1986**; 41:267-271.
29. **Rida SM, Salama HM, Labouta IM, Ghany YSA.** Synthesis of Some 3-(Benzimidazol -2-yl-methyl)thiazolidinone Derivatives as Potential Antimicrobial Agents, *Pharmazie*,**1985**;40(10):727-728.
30. **Rida SM, Soliman FSG, Badawy El SAM.** Benzimidazole Condensed Ring System. 2(1). New Syntheses of Substitued 1-Oxo-1H,5H Pyrido(1,2-a)benzimidazoles-4-carbonitriles and Related Derivatives. *J Heterocyclic Chem*, **1988**; 25:1725-1728.
31. **Soliman FSG, Rida SM, Badawy El SAM, Kappe T.** Synthesis Substitued 3-Hydroxy-1H,5H pyrido(1,2a)-benzimidazol-1-ones as Possible Antimicrobial and Antineoplastic Agents. *Arch Pharm*, **1984**; 317:951-958.
32. **Rida SM, Soliman FSG, Badawy El SAM.** Benzimidazole Condensed Ring System. 2(1). New Syntheses and Biological Investigations of Some Substitued Pyrido(1,2-a)benzimidazoles. *JHeterocyclic Chem*, **1988**; 25:1087-1093.
33. **Rida SM, Salama HM.** Labouta IM, Ghany YSA. Syntheses and *In vitro* Antimicrobial Activities of Thiazolo(3,2-a)benzimidazol-3(2H)-ones. *Pharmazie*, **1986**; 41:324-326.
34. **Özden S, Ertepinar H, Geban Ö.** QSAR Study on Antibacterial Effects of Benzimidazole and Imidazopyridine Derivatives. *Collect.Czech Chem Commun*, **1995**; 60:2178-2187.
35. **Ertepinar H, Gök Y, Geban Ö, Özden S.** A QSAR Study of the biological activities of some benzimidazoles and imidazopyridines against *Bacillus subtilis*. *Eur J Med Chem*,**1995**; 30:171-175.
36. **Çetinkaya B, Çetinkaya E, Küçükbay H, Durmaz R.** Synthesis and Antimicrobial Activity of Electron Rich Olefin Derived Cyclic Ureas. *Arzneim.-Forsch./Drug Res*, **1996**; 46(II):1154-1158.
37. **Benvenuti S, Severi F, Sacchetti A, Melegari M, Vampa G.** Synthesis, Antimicrobial and Genotoxic Properties of Some Benzimidazole Derivatives. *II Farmaco*, **1997**; 52(4):231-235.
38. **Ersan S, Nacak S, Acar N, Özden T.** Synthesis and Antimicrobial Activity of β -((2-benzimidazolyl)thio)- β -benzoyl Styrene Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res*, **1997**; 47(6):773-775.

39. **Rıda SM, Labouta IM, Salama HM, GhanyYS, El-Ghazzaui E, Kader O.** Synthesis and *In vitro* Antimicrobial Evaluation of some Benzimidazol-2-yl methylthioureas, Benzimidazol-2-yl-acetylthiosemicarbazides and Products of Their Condensation with Monochloroacetic acid. *Pharmazie*, **1986**;41(7):475-478.
40. **Ayhan-Kılçugil G, Altanlar N.** Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Benzimidazole Derivatives. *II Farmaco*, **2003**;58:1345-1350.
41. **He Y, Yang J, Wu B, Risen L, Swayze EE.** Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazoles as Potential Antibacteriyel Agents. *Bioorg and Med Chem*, **2004**; 14:1217-1220.
42. **Özden S, Karataş H, Yıldız S, Göker H.** Synthesis and Potent Antibacterial Activity of Some Novel 4-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-2-yl)-N-substituted Benzamides. *Arch Pharm Med Chem*, **2004**; 337: 556-562.
43. **Özden S, Atabey D, Yıldız S, Göker H.** Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel Methyl or ethyl 1H-benzimidazole-5-carboxylates Derivatives Carrying Amide or Amidine Groups. *Bioorg and Med Chem*, **2005**; 13:1587-1597.
44. **Göker H, Alp M, Yıldız S.** Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel N-(Alkyl)-2-Phenyl-1H-Benzimidazole-5-Carboxamidines. *Molecules*, **2005**; 10:1377-1386.
45. **Göker H, Boykın DW, Yıldız S.** Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel 2-phenyl or methyl-4H-1-benzopyran-4-ones Carrying Aminobenzimidazoles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2005**; 13:1707-1714.
46. **Ateş-Alagöz Z, Alp M, Kuş C, Yıldız S, Büyükbingöl E, Göker H.** Synthesis and Potent Antimicrobial Activities of Some Novel Retinoidal Monocationic Benzimidazoles. *Arch Pharm Chem Life Sci*, **2006**; 339:74-80.
47. **Fidel Jr P L, Vazquez J A, Sobel J D.** *Candida glabrata*: Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Disease with Comparison to *C. Albicans*. *Clin Mic Rews*, **1999**; 12(1): 80-96.
48. **Trofa D, Ga'csér A, Nosanchukı J D.** *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. *Clin Mic Rews*, **2008**; 21(4): 606-625.
49. **Merlino J, Leroı M, Bradbury R, Veal D, Harbour C.** New Chromogenic Identification and Detection of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *J Clin Mic*, **2000**; 38(6): 2378–2380.
50. **Moran G J, M D, Krishnadasan A Ph D, Gorwitz R J, M D, M P H, Fosheim G E, M P H, McDougal L K, M S, Carey R B, Ph D, Talan D A, M D.** Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. *New Eng J Med*, **2006**; 355:666-74.

8.ÖZGEÇMİŞ

08.05.1976 yılında Mersin’de doğdu. Lise öğrenimini İçel Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 1996 yılında Çukurova Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü’nü kazandı. 2000 yılında mezun oldu. 2001 yılında Çukurova Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü’nde Yüksek Lisans eğitime başladı. 2003 yılı Eylül ayında yüksek lisansı bitirerek Gıda Yüksek Mühendisi ünvanını almaya hak kazandı. 2003 yılı Ekim ayında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yeniden yüksek lisans yapmaya başladı. 2004 yılında Mersin Üniversitesi Rektörlük Uzman kadrosuna atandı. 3 yıl Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görev aldıktan sonra, 2007 yılı Ocak ayında Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde görevlendirildi. Halen Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde görevine devam etmektedir.