



**T. C.  
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KALKONLARDAN ELDE EDİLEN 1,5-DİKETON  
TÜREVLERİNİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Gürsel Korkmaz  
(201192071080)**

**Biyomühendislik Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Uğur. Tutar**

**SİVAS  
HAZİRAN 2019**

**Gürsel KORKMAZ'** in hazırladığı ve “**KALKONLARDAN ELDE EDİLEN 1,5-DİKETON TÜREVLERİNİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **BİYOMÜHENDİSLİK ANA BİLİM DALI**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Tez Danışmanı:**      **Doç. Dr. Uğur TUTAR** .....  
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

**Jüri Üyeleri :**      **Doç. Dr. Hayreddin GEZEGEN** .....  
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

**Prof Dr. İsa Karaman** .....  
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

**Prof. Dr. İsmail Çelik**

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.08.2014 tarihli ve 7 sayılı kararı ile kabul edilen Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmıştır.



Bütün hakları saklıdır.

Kaynak göstermek koşuluyla alıntı ve gönderme yapılabilir.

© Gürsel KORKMAZ, 2019

Eşim Cansu Korkmaz ve tüm aileme.



## ETİK

Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- ✓ Bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere, bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- ✓ Bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Tezin herhangi bir bölümünü, Cumhuriyet Üniversitesi veya bir başka üniversitede, bir başka tez çalışması olarak sunmadığımı; beyan ederim.

20/05/2019

Gürsel KORKMAZ

## TEŞEKKÜR

Maddi ve manevi olarak her zaman yanımda olan eŐime, annelerime, babalarımaya ve anneanneme yureka ten teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca manevi desteklerini esirgemeyen, yol gösterici olan Dr. Öğr. Üyesi Ahmet DEMİRBAŐ, Doç. Dr. Tolga KARAKÖY ve Prof. Dr. Ahmet ALİM hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca bilimsel bilgi ve birikimlerini aktaran, çalışmamı tamamlamamda büyük destek veren ve hayatta iyi kalpli insanlar olduğunu hatırlatan sayın hocalarım Doç. Dr. Hayreddin GEZEĞEN ve danışmanım Doç. Dr. Uğur Tutar'a teŐekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

# KALKONLARDAN ELDE EDİLEN 1,5-DİKETON TÜREVLERİNİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gürsel KORKMAZ

Yüksek Lisans Tezi

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Uğur TUTAR

2019, 64+ xv sayfa

Bakteriyel enfeksiyonlar birçok ülkede ciddi sağlık problemleri oluşturmaktadır. Milyonlarca insan bu sebep ile çeşitli hastalıklara yakalanmakta ve bu hastalıkların binlercesi ise ölüm ile sonuçlanmaktadır. Antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Ancak antibiyotiklerin hatalı ve aşırı kullanımı bakteriler üzerinde antibiyotik direnci oluşturmakta ve antibiyotiklerin etkinliklerinin azaldığı görülmektedir. Bu durum alternatif antimikrobiyal ajanların araştırılmasını büyük bir ihtiyaç haline getirmiştir. Doğal ya da sentetik yollar ile elde edilebilen kalkonların antimikrobiyal etkiye sahip oldukları yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada kalkon türevlerinden elde edilen 1,5-diketon türevlerinin biyolojik aktivitelerinin araştırılması ve antimikrobiyal ajan potansiyellerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

Claisen-Schmidt yöntemi ile sentezlenmiş kalkon türevlerine sikloheksanonun 1-4 Michael katılması yolu ile elde edilmiş 1,5-diketon türevlerinin iki adet gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031), iki adet gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) bakteri suşu ve bir adet mantar suşu (*Candida albicans* ATCC 10231) üzerindeki biyolojik aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi ile incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda 62,5-250 µg/mL aralığında MİK değeri veren 3a, 3b ve 3d bileşiklerinin güçlü antimikrobiyal etki gösterdikleri tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** : 1,5-diketon, antibakteriyel, antifungal, kalkon, MİK.



## ABSTRACT

### INVESTIGATION ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 1,5-DIKETONES OBTAINED FROM CHALCONES

Master of Science Thesis

Department of Bioengineering

Supervisor: Doç. Dr. Uğur TUTAR

2019, 64+xv pages

Bacterial infections cause serious health problems in many countries. Millions of people suffer from various diseases and thousands of these diseases result in death. Antibiotics have an important place in the treatment of bacterial infections. However, incorrect and excessive use of antibiotics creates antibiotic resistance on bacteria and reduces the effects of antibiotics. This has made it a great need to investigate alternative antimicrobial agents. Chalcones, which can be obtained by natural or synthetic means, have been shown to have antimicrobial effect by many of studies. In this study, it is aimed to investigate the biological activities of 1,5-diketone derivatives derived from chalcone derivatives and to determine the antimicrobial agent potentials.

The biological activities of 1,5-diketone derivatives obtained by the addition of 1-4 Michael from cyclohexanone to the chalcone derivatives synthesized by Claisen-Schmidt method were investigated by microdilution method on two gram-negative (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031), two gram-positive (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) ATCC bacterial strains and one ATCC fungus strain (*Candida albicans* ATCC 10231). In the results, it was determined that 3a, 3b and 3d compounds which gave MIC value between 62.5-250 µg / mL showed strong antimicrobial effect.

**Key words:** 1,5-diketone. antibacterial, antifungal, chalcone, MIC.

## İÇİNDEKİLER

<b>KATKI BELİRTME VE TEŞEKKÜR</b> .....	<b>vi</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. FLAVONOİDLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Flavonoidlerin Gelişimi .....	4
2.2. Flavonoidlerin Genel Yapısı ve Alt Grupları .....	5
2.3. Flavonoid Kaynakları .....	9
2.4. Flavonoidlerin Biyolojik Aktiviteleri .....	9
2.4.1. Flavonoidlerin antioksidan aktivitesi .....	10
<b>3. KALKONLAR</b> .....	<b>13</b>
3.1. Kalkonların Temel Yapısı ve Sentez Yöntemleri .....	13
3.2. Kalkonların Biyolojik Aktiviteleri ve Literatür Araştırması .....	14
3.3. Kalkonlara Michael Katılması ile 1,5-Diketon Sentezi .....	25
<b>4. ANTİBİYOTİKLER</b> .....	<b>28</b>
4.1. Antibiyotiklerin Gelişimi .....	29
4.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması .....	31
4.2.1. Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması .....	31
4.2.1.1. Membran bütünlüğünü bozanlar .....	32
4.2.1.2. Antimetabolitler .....	33
4.2.1.3. Protein sentez inhibitörleri .....	33
4.2.1.4. Nükleik asit sentezini inhibe edenler .....	36
4.2.1.5. Hücre duvarı sentezi inhibitörleri.....	36
4.2.2. Antibiyotiklerin etki güçlerine göre sınıflandırılması .....	41
4.3. Antibiyotiklerin Kullanım Alanları ve Direnç Oluşumu .....	42
4.4. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları .....	46
4.4.1. Doğal direnç .....	46
4.4.2. Kazanılmış direnç.....	46
4.4.2.1. İlacın hedefinde oluşan değişiklik.....	47
4.4.2.2. İlacın enzimatik inaktivasyonu.....	48

4.4.2.3. Bakteriyel membran değişiklikleri .....	48
4.4.2.4. Alternatif bir yolun kullanılması .....	49
4.4.3. Çapraz direnç .....	51
<b>5. MATERYAL ve METOD .....</b>	<b>52</b>
5.1. Materyal .....	52
5.1.1. Mikroorganizmalar .....	52
5.1.2. Etken maddeler .....	52
5.1.3. Araç, gereç ve sarf malzemeler .....	52
5.2. Metod .....	52
5.2.1. Mikroorganizmaların hazırlanması .....	52
5.2.2. Mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite tespiti .....	53
<b>6. BULGULAR .....</b>	<b>55</b>
<b>7. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>56</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>59</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Flavanoidlerin temel yapısı (flavan).....	5
Şekil 2.2	Flavonoidlerin alt grupları.....	6
Şekil 2.3	Flavanollerin temel yapısı (Muhiroğulları, 2017).....	7
Şekil 2.4	Kuersetinin kanser üzerine gösterdiği biyolojik aktiviteler.....	8
Şekil 2.5	Kaemferol (I) ve Kateşin (II) bileşikleri.....	11
Şekil 2.6	Zhang ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada inceledikleri 1 ve 5 bileşikleri.....	11
Şekil 2.7	Kuersetin 3-O- $\alpha$ -Lramnopiranozil (1 $\rightarrow$ 6) $\beta$ -D-glukopiranozit bileşiği.....	12
Şekil 3.1	Kalkonların temel yapısı.....	14
Şekil 3.2	Likokalkon A ve Likokalkon C.....	15
Şekil 3.3	Chen ve arkadaşları tarafından sentezlenen kalkon türevleri.....	16
Şekil 3.4	Gopi ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada en güçlü antibakteriyel ve antifungal etkiyi gösteren bileşik.....	16
Şekil 3.5	Ming ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada sentezledikleri bileşikler.....	17
Şekil 3.6	Sulistyowayt ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada sentezledikleri kalkon türevleri.....	18
Şekil 3.7	Vanangamudi ve arkadaşlarının sentezlemiş oldukları bileşikler.....	19
Şekil 3.8	Liu ve arkadaşlarının sentezledikleri güçlü antibakteriyel aktivite gösteren kalkon türevleri.....	20
Şekil 3.9	Zhang vd. tarafından antikanser aktivitesi tespit edilen bileşik.....	21
Şekil 3.10	İndolizin-kalkon hibriti aktif bileşik.....	21
Şekil 3.11	Shenvi ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada en güçlü antikanser aktivite gösterdiği tespit edilen kalkon türevleri.....	22
Şekil 3.12	Ahmad ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada en güçlü sitotoksik etkiyi gösteren (24,27 $\mu$ g/mL) bileşik.....	22
Şekil 3.13	Domínguez ve arkadaşlarının sentezledikleri kalkon türevleri.....	23
Şekil 3.14	Gopi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada en güçlü antioksidan.....	24
Şekil 3.15	Sulistyowayt ve arkadaşlarının sentezledikleri antioksidan aktivite gösteren antioksidan aktiviteyi gösteren kalkon türevi.....	25
Şekil 3.16	Shenvi ve arkadaşları tarafından sentezlenen bileşikler içerisinde en güçlü antioksidan aktiviteyi gösteren kalkon türevi.....	25
Şekil 3.17	1,3,5-triaril-1,5-diketon türevlerinden elde edilen kiral sikloheksanonlar (A) ve DNA bağlanma ligandları (B).....	26
Şekil 3.18	Baryum izopropoksit katalizörü varlığında 1,5-diketon sentezi.....	27
Şekil 3.19	Kalkonlara (2) sikloheksanonun (1) katalitik asimetrik Michael Katılım reaksiyonu ile 1,5-diketon (3) sentezi.....	27
Şekil 4.1	Penisilin G (Üstte) ve Penisilin V'nin (Altta) temel yapısı.....	38
Şekil 7.1	1,5-diketon türevlerinin sentezi.....	56

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 2.1</b> Alt gruplarına göre flavanoid çeşitleri ve bulunduğu gıda ürünleri.....	7
<b>Çizelge 4.1</b> Antibiyotikler .....	30
<b>Çizelge 4.1</b> Antibiyotikler (Devam ediyor) .....	31
<b>Çizelge 4.2</b> Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması.....	32
<b>Çizelge 4.3</b> Sefalosporinler .....	39
<b>Çizelge 4.4.</b> Antibiyotiklerine Etki Güçlerine Göre Sınıflandırılması.....	42
<b>Çizelge 4.5</b> Besin değeri taşıyan canlıların gelişiminde kullanılan bazı antibiyotikler ve uygulanma şekilleri.....	44
<b>Çizelge 4.6</b> Bazı antibiyotiklerin yapıları, etki mekanizmaları ve karşılaştıkları direnç mekanizmaları .....	50
<b>Çizelge 6.1</b> Etken Madde MİK değerleri .....	55
<b>Çizelge 7.1</b> 1,5-diketon türevleri kikare testi sonuçları (1).....	57
<b>Çizelge 7.2</b> 1,5-diketon türevleri kikare testi sonuçları (2).....	57

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ATCC</b>	:	American Type Culture Collection
<b>BSLT</b>	:	Brine Shrimp Lethality Testi
<b>CCARM</b>	:	Canadian Centre for Agri-Food Research
<b>CFU</b>	:	Colony Forming Unit
<b>DMSO</b>	:	Dimetil sülfoksit
<b>DPPH</b>	:	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
<b>DSO</b>	:	Dünya Sağlık Örgütü
<b>ED<sub>50</sub></b>	:	%50 Etkin Doz
<b>FTK</b>	:	Faz Transfer Katalizörü
<b>IC<sub>50</sub></b>	:	The half maximal inhibitory concentration
<b>KCTC</b>	:	Korean Culture Type Collection
<b>MO</b>	:	Mikroorganizma
<b>MİK</b>	:	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
<b>MRSA</b>	:	Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>NO</b>	:	Nitrik Oksit Süpürücü
<b>QRSA</b>	:	Kinolon Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>PhNHNH<sub>2</sub></b>	:	Fenil Hidrazin Kaynaklı Hemoliz Eritrositler İçin
<b>ROT</b>	:	Reaktif Oksijen Türleri
<b>TEAC</b>	:	Troloks Eşdeğeri Antioksidan Kapasite
<b>UV</b>	:	Ultraviyole

## 1. GİRİŞ

Dünya genelinde ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde bakteriyel enfeksiyonlar ciddi sağlık problemleri oluşturmaktadır. Her yıl milyonlarca insan bakteriyel enfeksiyona yakalanmakta ve bunun sonucu olarak yüksek mortalite durumu gözlenmektedir (Khan ve Asiri, 2017). Bakteriyel enfeksiyonları kontrol etmek için 60 yıldan uzun süredir antibiyotikler kullanılmaktadır (Osório vd., 2012). Antibiyotiklerin canlı sağlığına zararlı MO'ları öldürmek ya da üremelerini engellemek amacı ile biyolojik ya da sentetik kaynaklı olarak elde edilen etkili ilaçlar olduğu bildirilmiştir (Topal vd., 2015). Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre sitoplazma membran permeabilitesini bozan antibiyotikler, bakteri genetik materyali üzerine etki yapan antibiyotikler, bakteri hücre duvar sentezini bozan ve litik enzimleri aktive eden antibiyotikler, protein sentezini bozan antibiyotikler ve bakteriyel antimetabolitler olarak 5 grupta incelenmektedir (Topal vd., 2015).

Antimikrobiyal ajanların aşırı ve hatalı kullanımının antimikrobiyal direnci artırması ile özellikle gelişmekte olan ülkelerde görülen sağlık problemleri alternatif antibiyotiklerin araştırılmasını teşvik etmiştir (Suwitoa vd., 2016).

Amoksisilin, norfloksasin ve siprofloksasin, ekstraintestinal bakteriyel enfeksiyon tedavisinde tercih edilen başlıca ilaçlardır, ancak bu ilaçların mide bulantısı, baş dönmesi, hipertansiyon gibi bazı yan etkileri olduğu rapor edilmiştir (Khan ve Asiri, 2017). Antimikrobiyal etkiye sahip olduğu bildirilen kalkon türevleri (Mazimba, 2015; Suwitoa vd., 2016; Costa, 2016) hali hazırda kullanılan ilaçların istenmeyen etkilerine karşın sentetik ve bitki kaynaklı terapötik alternatifler olarak ilgi çekmektedir (Costa, 2016). Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde yüksek enfeksiyon insidansı, yeni alternatif terapötik bileşiklerin önemini ve ihtiyacını artırmaktadır. Kalkonlar flavonoid ailesine üye olup doğal ya da sentetik olarak elde edilebilmektedir (Taşkın ve Kırılmış, 2016). Biyolojik aktivite (antimikrobiyal, anti fungal vb.) gösteren flavonoidler bitkilerde bol miktarda bulunmaktadır (Taşkın ve Kırılmış, 2016). Flavonoidler bitkileri çeşitli biyotik ve abiyotik streslere karşı korumakta ve insan beslenmesindeki oluşumları dejeneratif hastalıkların önlenmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (Pourcel vd., 2007). Flavonoidlerin biyolojik rollerinin çoğu,

potansiyel sitotoksosite ve antioksidan yeteneklerine bağlanmaktadır (Pourcel vd., 2007).

Kalkonlar bitkilerde yaygın olarak bulunan flavonoidlerin biyosentezi için öncü bileşikler olarak görev yapan  $\alpha,\beta$ -doymamış ketonlardır (Burmaoğlu, 2017). Kalkonlar iki aromatik halkanın üç karbonla birbirine bağlandığı ve düz zincirinde  $\alpha,\beta$ -doymamış bir karbonil veya doymuş bir karbonil grubu olan açık zincirli flavonoidlerdir. Kalkonlar basit bir kimyasal yapıya sahip olan ve kolaylıkla türevlendirilebilen önemli bileşiklerdir (Burmaoğlu, 2017).

Kalkonların sentezi için çapraz kenetleme (Al-Masum vd. 2011), Heck (Zou vd. 2007), Friedel-Crafts (Bohm 1998), Suzuki (Eddarir vd. 2003) ve Julia-Kocienski (Kumar vd. 2010) reaksiyonları kullanılsa da en çok kullanılan reaksiyonun Claisen-Schmidt reaksiyonu olduğu bildirilmiştir (Burmaoğlu, 2017). Basit hazırlama prosedürlerinin yanı sıra, kalkonlara olan ilgi antitümör, antikanser, antimalaryal, antihepatotoksik, topoizomeraz inhibitörü, antienflamasyon, antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteler gibi çeşitli farmakolojik potansiyellerinden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Suwitoa vd., 2016).

Kalkon türevlerinden elde edilen 1,5-Diketonlar kendi başlarına son derece önemli sentetik ara maddelerdir ve birçok heterohalkalı ve çok fonksiyonlu bileşiklerin hazırlanması için istenen başlangıç materyalleridir (Liu vd., 2001). Hetero halkalı çok sayıda bileşiğin sentezlenmesi için kullanılabilen 1,5-diketon türevleri kalkon türevlerine ketonların 1,4-Michael katılması yolu ile kolayca sentezlenebildiği rapor edilmiştir (Gezegen, 2011). Oligopiridinler, terpiridilferrosen ve bis (terpiridinilferrosen) gibi bu bileşiklerin, koordinasyon kimyasında, moleküler algılamada, katalitik reaksiyonlarda, elektrotların kimyasal modifikasyonunda ve redox active self-assembly cihazlarında potansiyel uygulamalara sahip olduğu bildirilmiştir (Liu vd., 2001). Bunların yanı sıra tıp sektöründe yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine olanak sağlayacakları düşünülmektedir.

Bu çalışmada, Claisen-Schmidt reaksiyonu ile sentezlenen kalkon türevlerine (**1a-e**) siklohekzanonun (**2**) 1,4-Michael katılması yolu ile elde edilen 1,5-diketon türevlerinin (**3a-e**) (Şekil 7.1) iki adet gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031), iki adet gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) bakteri suşu ve bir adet



mantar suşu (*Candida albicans* ATCC 10231) üzerinde antimikrobiyal etkileri MİK yöntemi ile değerlendirilmiştir.



## 2. FLAVONOİDLER

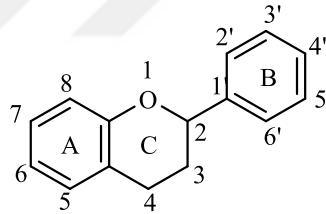
Flavonoidler birçok meyve ve sebze de bulunan (Bacanlı, 2015; Kasnak ve Palamutoğlu, 2015) düşük moleküler ağırlıklı fenolik bileşiklerdir (Birman, 2012; İçli, 2017). Sayıca çok fazla hidroksil grubu içeren bir ya da daha fazla aromatik halka bulduran bileşikler fenolik bileşikler olarak adlandırılmaktadır (Talay ve Erdoğan, 2018). Antioksidan özelliğe sahip olan fenolik bileşikler önemli sekonder metabolitler arasında yer almaktadır (Meral vd., 2012). Fenolik bileşiklerin insan sağlığı üzerine birçok faydasından bahsedilmektedir. Örneğin yeşil çayın ihtiva ettiği polifenollerin antikanser etki gösterdiği bildirilmektedir (Bacanlı, 2015). Fenolik bileşikler flavonoidler ve fenolik asitler olarak 2 sınıftan oluşmaktadır (İçli, 2017; Talay ve Erdoğan, 2018). Yapılan birçok *invivo* ve *invitro* çalışmada flavonoidlerin antiinflamatuvar (Evcimen ve Aslan, 2015), antioksidan (Bacanlı, 2015; Bayram vd., 2015), antibakteriyel (Muhsiroğulları, 2017) ve antialerjik özellik (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015) gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmektedir. Flavonoidler insan vücudu tarafından sentezlenememekte (Bayram vd., 2015) buna karşılık olarak ise tüm damarlı bitkiler tarafından sentezlenebilmektedirler (Muhsiroğulları, 2017). Sebzelerde, meyvelerde, sert kabuklu yemişlerde, siyah çay, yeşil çay gibi otlarda, propoliste ve birçok bitkisel kaynaklı besin maddesinde bolca bulunmaktadır (Talay ve Erdoğan, 2018). Bu sınıfın 5000'den fazla flavonoid ihtiva ettiği ileri sürülmektedir (Muhsiroğulları, 2017; Kalkan ve Atınç, 2018).

### 2.1. Flavonoidlerin Gelişimi

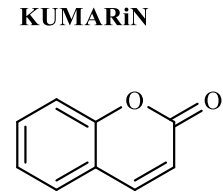
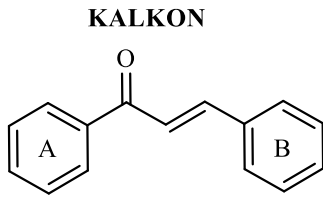
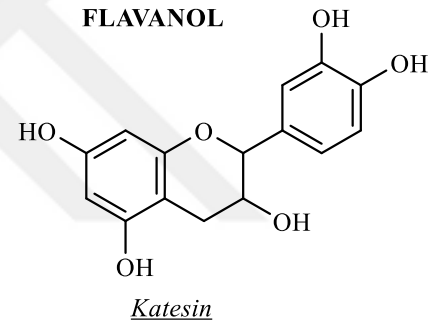
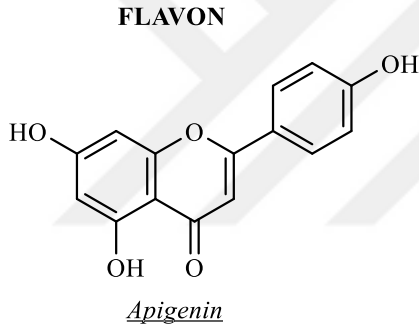
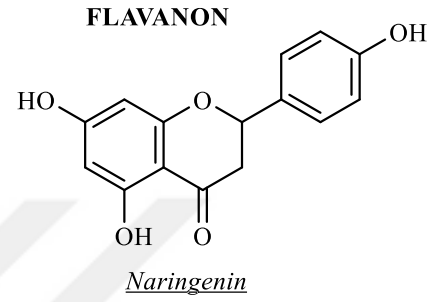
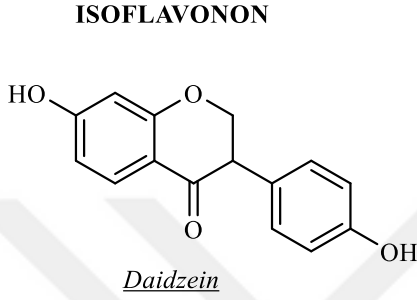
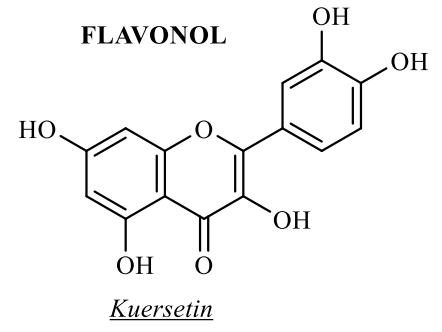
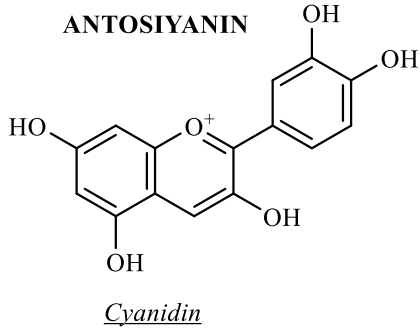
Szent-Georgye ve çalışma arkadaşları C vitamini eksikliği nedeniyle ortaya çıkan bir hastalık olan iskorbüt hastalarının tedavisi üzerine yaptıkları çalışmada, kobaylar turunçgil ve biber kabuklarından elde edilen preparatlar ile tedavi edilmiştir (Kalkan ve Atınç, 2018). Bu çalışma 1936 yılında flavonoidler üzerine yapılan ilk çalışma olarak literatürde ki yerini almıştır (Güvenç vd., 2010). Yapılan çalışmanın başarılı olması üzerine flavonoidlerin insan sağlığına faydalı etki gösterebileceği ön görülerek yeni araştırmalara konu olmuştur (Talay ve Erdoğan, 2018). Bu yapının ilk ismi vitamin P olarak belirlense de ileriki çalışmalarda vitamin aktivitesi tespit edilmediği için 1950 yılında Amerikan Biyokimya Birliği ve Amerikan Beslenme Enstitüsü tarafından bu isim değiştirilmiştir (Kalkan ve Atınç, 2018).

## 2.2. Flavonoidlerin Genel Yapısı ve Alt Grupları

Flavonoidlerin temel yapıları Şekil 2.1’de görüldüğü gibi 15 karbon ihtiva etmektedir (Muhsiroğulları, 2017; Kalkan ve Atınç, 2018). Flavonoidlerin temel yapısında oksijen içeren bir heterohalka (C- Halkası) ve iki aromatik halka (A ve B Halkaları) bulunmaktadır (Pourcel vd., 2007). Flavonoidlerin lipofilik özelliklerini bağlı bulunan isopentil veya metil ester üniteleri belirlemekte, hidrofilik özelliklerini ise hidroksi grup ve şeker bağlantılarının karakterize ettiği bildirilmektedir (Muhsiroğulları, 2017). Heterosiklik halka flavonoidlerin karakteristik özelliklerini belirlemektedir (Kalkan ve Atınç, 2018). C halkasının oksidasyon, saturasyon, hidroksilasyon derecesi ve C ile B halkalarının bağlanma pozisyonları açısından flavonoidler 6 grupta incelenmektedir (Muhsiroğulları, 2017). Flavonoidlerin alt gruplarının birçok kaynakta flavonlar, flavanonlar, flavanoller, flavonoller, isoflavonlar, antosiyanidinler olarak 6 gruptan oluştuğu bildirilse de (Evcimen ve Aslan, 2015, Talay ve Erdoğan, 2018; Meral vd., 2012) kalkonlar ve kumarinlerin de flavonoid ailesine üye olduğunu bildiren kaynaklar mevcuttur (Uyar ve Surucuoğlu, 2010). Flavonoidlerin alt grupları ile molekül yapıları Şekil 2.2’ de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Flavonoidlerin temel yapısı (flavan).



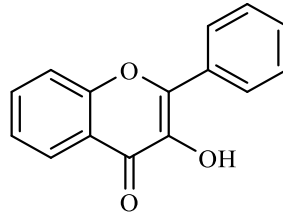
**Şekil 2.2** Flavonoidlerin alt grupları.

Flavonoidlerin alt gruplarında bulunan bazı flavonoid çeşitleri ve hangi gıda ürünlerinde buldukları birkaç örnek ile Çizelge 2.1' de gösterilmiştir (Kalkan ve Atınç, 2018).

**Çizelge 2.1** Alt gruplarına göre flavanoid çeşitleri ve bulunduğu gıda ürünleri

<b>GRUP</b>	<b>FLAVONOİD</b>	<b>KAYNAK</b>
Flavon	Krisin, apigenin Rutin, luteolin, ve luteolin glukozid	Meyve çeşitleri, kırmızı şarap, kara buğday, domates, kırmızı biber
Flavanol	Epigallokateşin	Meyve çeşitleri, çay, çikolata
Flavonol	Kaempferol, kuersetin, mirisetin, ve tamariksetin	Soğan, kırmızı şarap, zeytinyağı, dutsu meyveler, greylift
Flavanon	Naringin, naringenin, taksifolin ve hesperidin	Turunçgiller, limon
Antosiyanidin	Apigenidin, siyanidin	Kiraz, çilek, dutsu meyveler
İzoflavon	Genistin, daidzin	Soya fasulyesi

Antiaterojenik, antikarsinojenik ve antiinflamatuvar aktiviteler dahil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite alanına sahip olan flavanoller, flavonoidlerin en geniş biyolojik aktivite gösteren grubu olarak rapor edilmiş ve temel yapıları Şekil 2.3' de gösterilmiştir (Muhsiroğulları, 2017).



**Şekil 2.3** Flavanollerin temel yapısı (Muhsiroğulları, 2017)

Bitkilerde en çok bulunan flavanol çeşidinin, biyoyararlılık oranı çok yüksek olan kuersetin olduğu ve bu nedenle flavonoidler ile yapılan bilimsel çalışmalarda kuersetinlerin sıklıkla kullanıldığı rapor edilmiştir (Muhsiroğulları, 2017).



**Şekil 2.4** Kuersetinin kanser üzerine gösterdiği biyolojik aktiviteler (Muhsiroğulları, 2017)

### **2.3. Flavonoid Kaynakları**

Flavonoidler günlük diyetle tüketilen birçok yiyecek ve içecekte bulunmaktadır. Tohum, yaprak, çiçek, dal, gövde meyve ve sebze dahil olmak üzere bitkilerin neredeyse tüm birimlerinde bulunabilmektedirler (Talay ve Erdoğan, 2018). Dünyada birçok ulus tarafından yaygın olarak tüketilen çayın flavonoidlerce zengin olduğu ve kurutulmuş yeşil çay yapraklarının %36'sının fenolik bileşiklerden oluştuğu bildirilmiştir (Evcimen ve Aslan, 2015). Domates, sarımsak, lahana, yaban mersini, pırasa, kiraz, karnabahar, elma ve kırmızı üzüm başlıca flavanol kaynakları arasında yer almaktadır (Muhsiroğulları, 2017). Çilek, elma, narenciye, frambuaz gibi meyveler flavonoid kaynağı olarak oldukça önemlidir (Evcimen ve Aslan, 2015). Bunların yanı sıra yeşilbiber, brokoli, ıspanak ve soğan gibi bitkilerin de iyi birer flavonoid kaynağı olduğu bilinmektedir (Kalkan ve Atınç, 2018). Fenolik bileşiklerin bütün sebze ve meyvelerde bir miktar bulunduğu ancak meyvelerin sebzelere göre daha yüksek oranda fenolik bileşik ihtiva ettiği bildirilmiştir (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015).

### **2.4. Flavonoidlerin Biyolojik Aktiviteleri**

Flavonoidlerin insan, hayvan ve bitki sağlığına yararlı çok sayıda olumlu özellik gösterdiği yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Flavonoidlerin antioksidan (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015), antikanser (Bacanlı, 2015), antimutajen (İçli, 2017), antiaterojenik (Muhsiroğulları, 2017), antibakteriyel (Evcimen ve Aslan, 2015), antifungal (Talay ve Erdoğan, 2018), antiproliferatif (Kalkan ve Atınç, 2018), antiinflamatuvar (Meral vd., 2012), antihipertansif (Muhsiroğulları, 2017), antialerjik (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015), antiviral (Talay ve Erdoğan, 2018), antibiyotik (Meral vd., 2012) özellik gösterdiği bildirilmiştir. Bitkilerde böceklerle ve UV ışınların prooksidan etkilerine karşı koruyucu etki göstermektedirler (Muhsiroğulları, 2017). Kardiyovasküler hastalıklar (Birman, 2012), serebrovasküler hastalıklar (Muhsiroğulları, 2017), koroner kalp hastalığı (Birman, 2012), iskemi perfüzyon hasarı ve ishal (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015), alzheimer (Bacanlı, 2015), obezite (Kalkan ve Atınç, 2018), ülser (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015; Meral vd., 2012), hipertansiyon (Kalkan ve Atınç, 2018) ve kolesterol (Meral vd., 2012) üzerine olumlu etkiler gösterdiği rapor edilmiştir. Bunların yanı sıra iyi bir metabolik enzim düzenleyici (Talay ve Erdoğan, 2018; Kasnak ve Palamutoğlu, 2015; Meral vd., 2012) ve enzim inhibitörü (Evcimen ve Aslan, 2015) olduğu bilinmektedir. Detoksifiye edici,

immünoterapötik (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015), kılcak dolaşım sisteminde geçirgenliği düzenleyici, oksidatif DNA zedelenmesine karşı koruyucu (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015) ve bakteri enfeksiyonlarını inhibe edici etkileri ise rapor edilen diğer özellikleridir.

#### **2.4.1. Flavonoidlerin antioksidan aktivitesi**

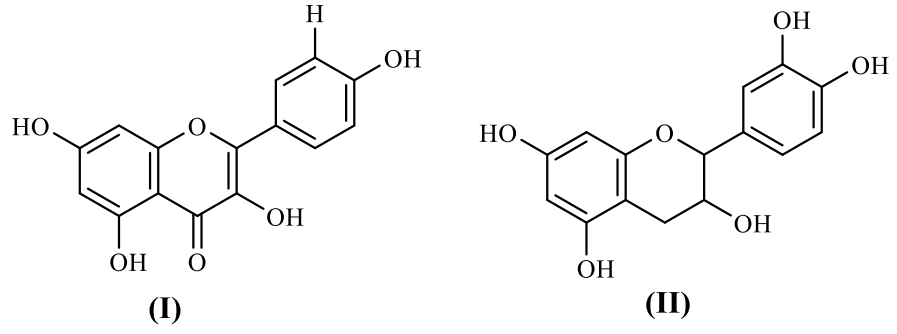
Serbest radikaller ve ROT' lar ile hücrede bulunan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik sonucu oksidatif stres gelişmekte ve bunun sonucu olarak hücre zedelenmesi, nekroz ve apoptoz oluşumu gözlemlenmektedir (Büyüksulu ve Yiğitbaşı, 2015). Antioksidan maddeler kardiyovasküler hastalıklardan kansere kadar birçok hastalığa sebep olabilen serbest radikaller ve ROT' lara karşı büyük bir öneme sahiptir (Meral vd., 2012). Serbest radikaller hücrelerde endojen olarak veya güneş ışınları, çevre kirliliği, sigara dumanı, radyasyon gibi ekzojen etkenler ile oluşmaktadır (Büyüksulu ve Yiğitbaşı, 2015). Antioksidan yapıların serbest radikallerin ve ROT' ların olumsuz etkilerini önleyebildikleri bildirilmiştir (İçli, 2017). Serbest radikaller proteinler, nükleik asitler ve lipitler dahil olmak üzere hücreleri meydana getiren tüm birimler ile etkileşime girerek zarar verme potansiyeline sahiptirler (Büyüksulu ve Yiğitbaşı, 2015). Antioksidan vitaminlere kıyasla fenolik bileşiklerin daha etkili bir savunma gerçekleştirdikleri bildirilmiştir (İçli, 2017). Birçok flavonoid türünün antioksidan kapasitesi C ve E vitaminlerine kıyasla daha güçlü bulunmuştur (Procházková, 2011).

Flavonoidlerin antioksidan etki mekanizmalarını aşağıdaki gibi 3 maddede toplamak mümkündür;

1. ROT'u direkt olarak uzaklaştırmak
2. ROT oluşumunu engellemek: Flavonoidler ksantin oksidaz enzim inhibisyonu, metal şelasyonu ile redoks reaksiyonlarının önlenmesi ve NADPH oksidaz enzim inhibisyonu ile ROT oluşumunu engellemek
3. Hücrelerin antioksidan enzimlerini dolaylı olarak arttırmak ve lipofilik özellik gösteren antioksidanları korumak (Birman, 2012).

Jung ve arkadaşları 2003 yılında yapmış oldukları çalışmada *Prunus davidiana* köklerinden elde edilen flavonoidlerin ROT ve –OH radikalleri üzerinde inhibisyon aktivitelerini incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlarda ROT radikalleri üzerinde

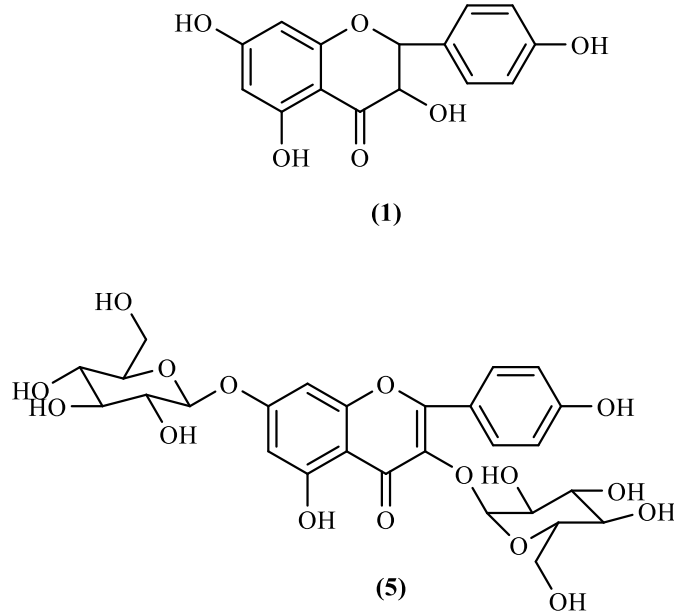




**Şekil 2.5** Kaempferol **(I)** ve Kateşin **(II)** bileşikleri

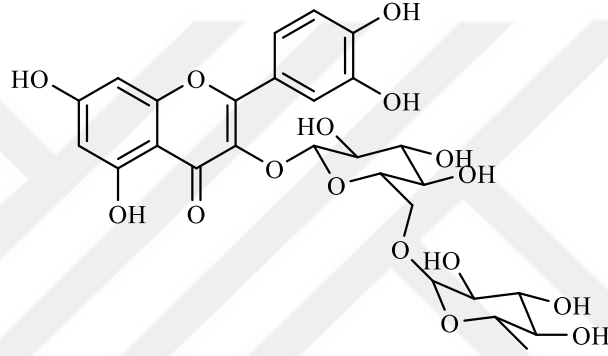
kaempferol (%54,02) ve -OH radikalleri üzerinde ise kateşinin (%44,01) en yüksek inhibisyon oranını verdiği bildirilmiştir (Jung vd., 2003).

Yapılmış olan bir diğer çalışmada *Paeonia osti* çiçeğinden 5 adet flavonoid ekstrakte edilmiş ve bu bileşiklerin 2,2'-Azinobis-(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonate) (ABTS), hidroksil, süperoksit anyon ve DPPH radikalleri üzerinde süpürme aktiviteleri incelenmiştir. Şekil 2.6'da verilen 1 ve 5 bileşikleri tüm yöntemlerde en güçlü antioksidan aktiviteyi gösterdiği rapor edilmiştir (Zhang vd., 2017).



**Şekil 2.6** Zhang ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada inceledikleri 1 ve 5 bileşikleri.

Djouossi ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış oldukları çalışmada *Oncova spinosa* yapraklarından elde edilmiş MeOH ekstraktından izole edilen kaempferol (1), kuersetin (2), apigenin-7-O- $\beta$ -D-glukoronopiranozid (3), kuersetin 3-O- $\beta$ -D-galaktopiranozid (4) ve kuersetin 3-O- $\alpha$ -Lramnopiranozil (1 $\rightarrow$ 6)  $\beta$ -D-glukopiranozid (5) flavonoidlerinin antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Kuersetin ve kuersetin 3-O- $\alpha$ -Lramnopiranozil (1 $\rightarrow$ 6)  $\beta$ -D-glukopiranozid flavonoidlerinin güçlü antibakteriyel (MIC = 8–64  $\mu$ g/mL) ve antifungal (64–128  $\mu$ g/ml) etki gösterdiği bildirilmiştir. DPPH ve TEAC metodları ile yapılan antioksidan incelemelerinde ise kuersetinin en güçlü aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir (Djouossi vd., 2015).



**Şekil 2.7** Kuersetin 3-O- $\alpha$ -Lramnopiranozil (1 $\rightarrow$ 6)  $\beta$ -D-glukopiranozid bileşiği

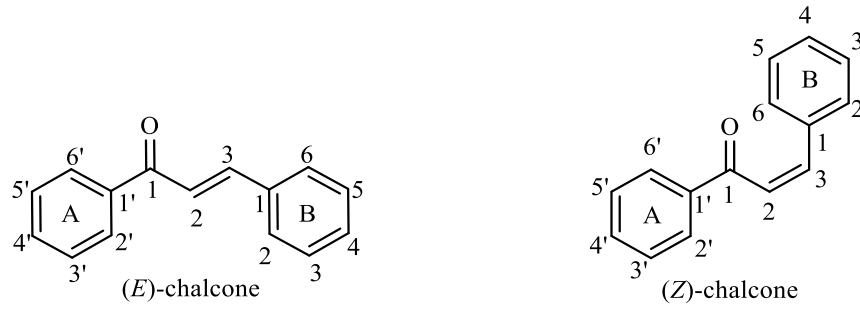
### 3. KALKONLAR

Kalkonlar yapısal olarak, iki aromatik halka arasında üç karbonlu  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil sistemini içeren bir iskeletten oluşmaktadır (Mahapatra vd, 2015, Nowakowska, 2007). Literatürde doğal ve sentetik olarak elde edilebildiklerine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (Singh vd., 2014). Birçok hetero halkalı bileşiğin sentezinde öncül malzeme olarak kullanıldıkları bilinmektedir (Arslan, 2018). Flavonoid ve izoflavonoidlerin öncü bileşikleri olup flavanoid ailesine üye bileşiklerdir. Bir flavonoid alt grubu olan flavonların sentezlenmesinde açık zincir ara ürünü oldukları bildirilen (Mahapatra vd, 2015; Mahapatra ve Bharti, 2016) kalkonlar, 1,4-Michael katılması ile flavanon oluşumunda rol almaktadırlar (Singh vd., 2014).

İki alman kimyager (J. G. Schmidt ve R. L. Claisen) 1880-1889 yılları arasında buldukları ve geliştirdikleri yöntem ile 1,3-diaril-2-propen-1-on (kalkon) sentezini gerçekleştiren ilk bilim insanlarıdır (29). Kalkon ismi ise Kostanecki ve Tambor'un 1899 yılında  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil köprüsünden oluşan doğal kökenli kromoforik grupları sentezledikleri çalışma ile literatürdeki yerini almıştır (Mahapatra vd, 2015). Mello ve arkadaşları ise 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada, Zhai ve arkadaşlarının 1995 yılında parazit mitokondrisinin işlevleri üzerine yaptıkları çalışmanın kalkonların hedefleri üzerine yapılan çalışmalardan biridir (Mello vd, 2018).

#### 3.1. Kalkonların Temel Yapısı ve Sentez Yöntemleri

1,3-diaril-2-propen-1-on olarak da bilinen kalkonlar (Mahapatra vd, 2015, Eren, 2014, Nowakowska, 2007, Solomon ve Lee, 2012) hem cis hem de trans yapıda bulunabilmektedirler (Singh vd., 2014). Kalkonlar propan zincirleri üzerinde bir çift bağ ve bir keton grubu ihtiva etmektedir. Kalkonların yapısını oluşturan iki aromatik halkadan keton grubuna yakın olan A, diğer halka ise B ile isimlendirilir. A halkasındaki karbon atomları numaralandırılırken üssü (\*) işaretler ile B halkasındaki karbonlar ise sadece sayılar ile numaralandırılmaktadırlar (Keçeci, 2011).



**Şekil 3.1** Kalkonların temel yapısı

Kalkonların sentezi için çapraz kenetleme, Heck, Friedel-Crafts ve Julia-Kocienski reaksiyonları kullanılsa da en çok kullanılan reaksiyonun Claisen-Schmidt reaksiyonudur (Burmaoğlu, 2017). Claisen-Schmidt reaksiyonunda alkali ortamı sağlamak için  $Ba(OH)_2$ ,  $KOH$ ,  $NaOH$ ,  $LiHMDS$  gibi doğal fosfatlar kullanırken asidik ortamı sağlamak için ise *p*-toluen sülfonik asit,  $B_2O_3$ ,  $RuCl_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $BF_3$  ve kuru  $HCl$  gibi birkaç lewis asidinin kullanımı bildirilmiştir (Singh vd., 2014). Çözücüsüz ortamda Claisen-Schmidt Kondenzasyonu ile kalkon sentezinde  $MgONP$ 'lerin iyi bir katalizör oldukları rapor edilmiştir (Patil ve Bhanage, 2013). Yaygın olarak kullanılan bu yöntemin yanı sıra ev tipi mikrodalga fırınlarda ışınlama ile kalkon sentezi de sıklıkla uygulanmaktadır (Mahapatra ve Bharti, 2016).

### 3.2. Kalkonların Biyolojik Aktiviteleri ve Literatür Araştırması

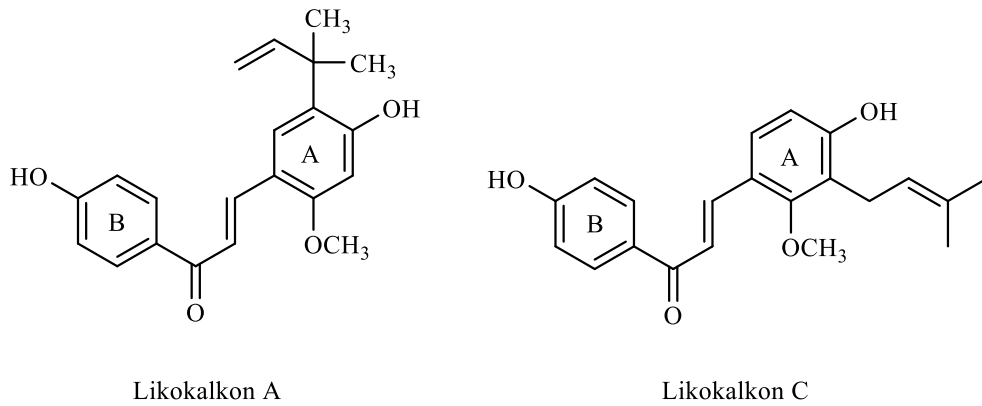
Kalkonların biyolojik aktivite açısından oldukça geniş bir spekturuma sahip oldukları yapılan birçok araştırma ve derleme makalesinde yer almaktadır. Karbonil grubunun fonksiyonelliği ile konjugasyonda bulunan çift bağ varlığının kalkonların biyolojik aktivitelerinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (Singh vd., 2014). Bunların yanı sıra hidrofobik kısım ve aril halkası yakınında sterik engel olmaması ve polar grupların varlığının kalkonların biyolojik aktivitelerinde etken olduğu bilinmektedir (Vanangamudi vd., 2017). Literatürde kalkonların antibakteriyel, antifungal, antiviral, antikanser, antiinflamatuvar, antihipertansif, antilayşmanyal, antimalaryal, anti-HIV ve antioksidan gibi biyolojik aktiviteleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve dünya genelinde yanlış ve aşırı ilaç kullanımı sonucu patojenler birçok etken maddeye karşı dirençli hale gelmiştir. Bu durum yeni tedavi edici ajanların bulunmasını büyük bir ihtiyaç haline getirmiştir. İleriki

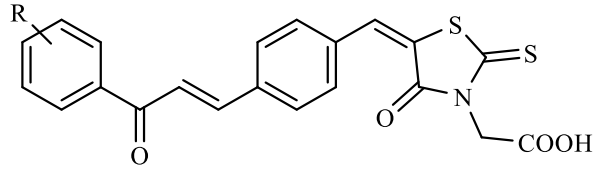
çalışmalar ile kalkonların birçok alanda bu ihtiyaca cevap olarak tıp ve farmakoloji bilim dallarında önemli bir yer edinmesi mümkün görünmektedir.

Kalkonların bakterisidal etkilerinin  $\alpha,\beta$ -doymamış karbonil sisteminin esansiyel bir protein içindeki bir tiyol grubu gibi bir nükleofilik gruba konjuge bir ilaveye tabi tutulma kabiliyeti ile ilgili olduğu, bakteriyel aktivite üzerine hidroksil gruplarının indükleyici ve arttırıcı etkisi bulunurken metoksi gruplarının ise kademeli olarak azaltıcı etkisi bulunduğu rapor edilmiştir. *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ve *Micrococcus luteus*'a karşı Likokalkon A ve Likokalkon C (Şekil 3.2) kullanılarak elde edilen retrokalkonların güçlü antibakteriyel aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Nowakowska, 2007).

Chen ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmek üzere bir rodanin-3-asetik asit kısmı içeren 19 adet (5a-s) yeni kalkon türevi sentezlemiştir (Şekil 3.3). MİK yöntemi ile yapılan değerlendirmede 7 bileşiğin *Staphylococcus aureus* (KCTC 503, KCTC 209) ve *Streptococcus mutans* (KCTC 3065, KCTC 3289) suşlarına karşı 4-8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'lik bir MİK ile yüksek düzeyde aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Sentezlenen bir diğer kalkon türevi olan 5k'nın ise tüm *S. aureus* suşlarına karşı göstermiş olduğu 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'lik MİK değeri ile standart ilaç olan norfloksasin kadar aktif olduğu ancak bir diğer standart ilaç olan oksasilinden daha düşük etkiye sahip olduğu yapılan deneyler ile tespit edilmiştir. Aktivitesi belirlenen bu 8 bileşik çoklu ilaç direncine sahip olan gram pozitif MRSA (3167, 3506) ve QRSA (3505, 3519) bakteri suşlarına karşı 4-8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  MİK değeri veren standart ilaç olan



Şekil 3.2 Likokalkon A ve Likokalkon C (Nowakowska, 2007)



**5b:**R = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
**5c:**R = 3-OCH<sub>3</sub>  
**5g:**R = 4-F

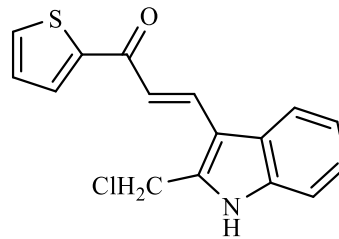
**5j:** R = 4-Cl  
**5k:**R = 2,4-(Cl)<sub>2</sub>  
**5m:**R= 3-Br

**5n:**R = 4-Br  
**5p:**R = 4-NO<sub>2</sub>

**Şekil 3.3** Chen ve arkadaşları tarafından sentezlenen kalkon türevleri.

norfloksasin ile kıyaslandıklarında 2-8 µg/mL MİK değeri ile güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Chen vd., 2010).

Gopi ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları çalışmada 3-(2-substitüe)-1H-indol-3-il)-1-(tiyofen-2il)prop-2-en-1-on iskeletine sahip olan 8 adet (4a-h) kalkon türevi sentezlemişlerdir. Sentezlenen tüm bileşiklerin *Staphylococcus aureus* (ATCC 9144), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 2853), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 155) suşlarına karşı antibakteriyel ve *Aspergillus fumigatus* (ATCC 46645), *Aspergillus niger* (ATCC 9029) suşlarına karşı antifungal aktivite gösterdikleri inhibisyon zonu ve MİK ölçümleri ile tespit edilmiştir. Sentezlenen kalkon türevlerinden 17-30 mm inhibisyon zonu gösteren 4a, 4e ve 4h bileşikleri 22-31 mm inhibisyon zonu gösteren standart ilaçlar (Siprofloksasin ve Flukanazol) ile kıyaslandıklarında güçlü antibakteriyel ve antifungal etki gösterdikleri bildirilmiştir (Gopi vd., 2016).

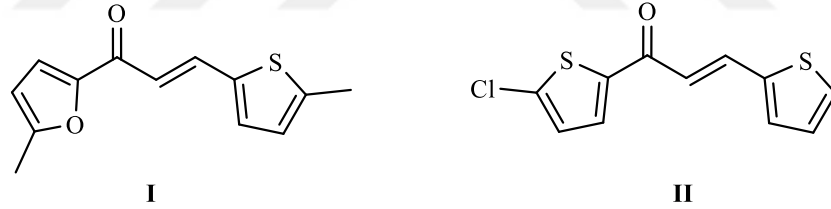


(E)-3-(2-(chloromethyl)-1H-indol-3-yl)-1-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one

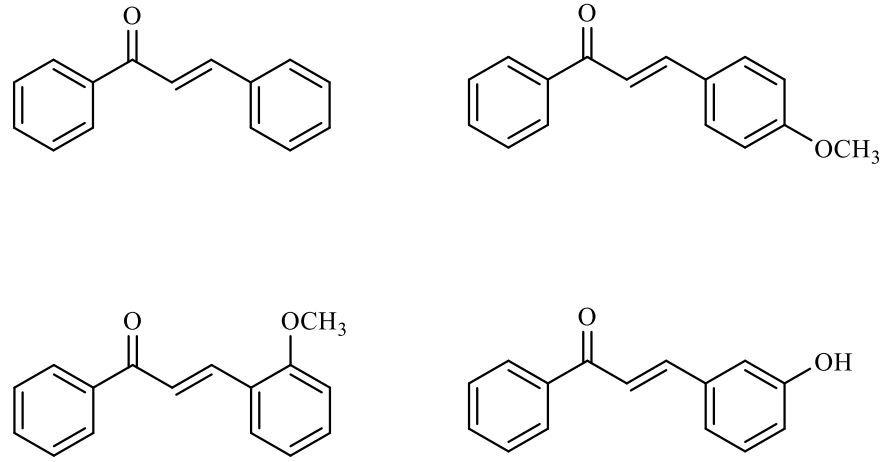
**Şekil 3.4** Gopi ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada en güçlü antibakteriyel ve antifungal etkiyi gösteren bileşik.

Ming ve arkadaşları antifungal aktivitelerini değerlendirmek için tiyofen içeren hetero halkalı bir grup kalkon türevi sentezlemişlerdir. Sentezlenen Bileşik I ve Bileşik II adı verilen kalkon türevlerinin (Şekil 3.5) güçlü antifungal etkileri tespit edilmiştir. *Candida albicans* suşlarına karşı standart ilaç olarak kullanılan flukonazolun 18 mm, bileşik I'in 11 mm ve bileşik II'nin (Şekil 3.5) 13 mm inhibisyon zonu oluşturduğu ve *Aspergillus niger* suşlarına karşı ise Flukanazol'un 20 mm, Bileşik I'in 12 mm ve Bileşik II'nin 14 mm inhibisyon zonu oluşturduğu rapor edilmiştir (Ming vd., 2017).

Sulistyowayt ve arkadaşları Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezledikleri 4 adet kalkon türevinin (Şekil 3.6) *Escherichia coli*, *Stapylococcus aureus* bakteri suşlarına karşı ve *Candida albicans* mantar suşuna karşı biyolojik aktivitelerini incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden hiçbirinin gram negatif *E. coli* bakteri suşuna karşı aktivite göstermediği bildirilmiştir. Gram pozitif *S. aureus* bakteri ve *C. albicans* mantar suşlarına karşı ise standart ilaç olarak kullanılan streptomisin ve ketakonazolden daha düşük aktivite gösterdikleri inhibisyon zon ölçümleri tespit edilmiştir (Sulistyowayt vd., 2015).



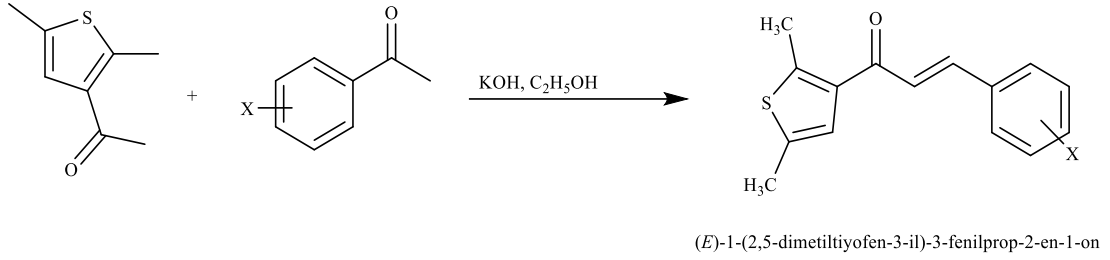
**Şekil 3.5** Ming ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada sentezledikleri bileşikler (Ming vd., 2017).



**Şekil 3.6** Sulistyowayt ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada sentezledikleri kalkon türevleri (Sulistyowayt vd., 2015).

Kalkonların antimikrobiyal aktiviteleri üzerine yapılan bir diğer çalışmada 12 adet 2,5-dimetil-3-tiyenil kalkon türevi sentezlenmiştir (Şekil 3.7). Bu bileşiklerin disk difüzyon yöntemi ile 3 gram pozitif (*Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* ve *Staphylococcus aureus*), 3 gram negatif (*Escherichia coli*, *Klebsila pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) bakteri suşlarına karşı antibakteriyel ve 3 adet mantar suşuna (*Aspergillus niger*, *Mucor spp.*, *Trichoderma viride*) karşı antifungal aktiviteleri test edilmiştir. Standart ilaç olarak kullanılan amfisilin *S. aureus* üzerinde etkili olamazken diğer tüm bakteri suşlarında 8-25 mm aralığında inhibisyon zonları oluşturmuştur. 3-OH substitüentine sahip olan 7 numaralı bileşik *K. pneumoniae* bakteri suşuna karşı inhibisyon zonu oluşturmamıştır. Bu durum dışında 7 numaralı bileşik dahil tüm kalkon türevlerinin test edilen tüm bakteri suşları üzerinde 6-10 mm arasında değişen inhibisyon zonları oluşturduğu rapor edilmiştir. Antifungal değerlendirmede standart ilaç olarak kullanılan mikonazolün *A niger*, *M. spp.* ve *T. viride* MO'larına karşı sırasıyla 8 mm, 9 mm ve 15 mm inhibisyon zonları oluştururken sentezlenen bazı kalkon türevlerinin bazı MO'lar üzerinde 5-7 mm arasında değiştiren inhibisyon zonları oluşturduğu bildirilmiştir (Vanangamudi vd., 2017).

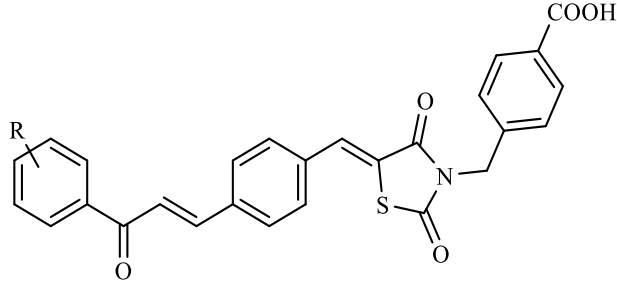




X:  
 1: H, 2: 3-Br, 3: 4-Br, 4: 2-Cl, 5: 3-Cl, 6: 4-Cl, 7: 3-OH,  
 8: 4-OH, 9: 3-OCH<sub>3</sub>, 10: 4-CH<sub>3</sub>, 11: 3-NO<sub>2</sub>, 12: 4-NO<sub>2</sub>

**Şekil 3.7** Vanangamudi ve arkadaşlarının sentezlemiş oldukları bileşikler.

Liu ve arkadaşları 2011 yılında yapmış oldukları çalışmada 2,4-tiyazolidindiyon ve benzoik asit gruplarını (8a-s) taşıyan 19 adet yeni kalkon türevi sentezlediler. Sentezlenen kalkon türevlerinin öncelikle 2 adet gram pozitif *Staphylococcus aureus* (RN 4220, KCTC 503) suşları ve 2 adet gram negatif *Escherichia coli* (CCARM 1356, 1682) suşlarına karşı MİK yöntemi ile antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Deneylerde standart ilaç olarak norfaksilin ve oksasilin kullanılmıştır. Gram negatif bakteri suşlarına karşı standart ilaçlardan norfloksasin 2 µg/mL MİK değeri verdiği, oksasilinin ise aktivite göstermediği, gram pozitif bakteri suşlarına karşı norfloksasinin 2 µg/mL, oksasilinin ise 1 µg/mL MİK değeri verdiği rapor edilmiştir. Liu ve arkadaşlarının sentezlemiş oldukları bileşiklerin hiçbirinin gram negatif bakterilere karşı aktivite göstermediği, bununla birlikte yapısında 2-Cl, 2-Br, 2-OCH<sub>3</sub> ve 3-OH substitüentlerini içeren bileşiklerin (Şekil 3.8) gram-pozitif bakteri suşlarına (*S. aureus* RN 4220 ve *S. aureus* KCTC 503) karşı 1-4 µg/mL MİK değerleri ile güçlü bir antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Liu vd., 2011).



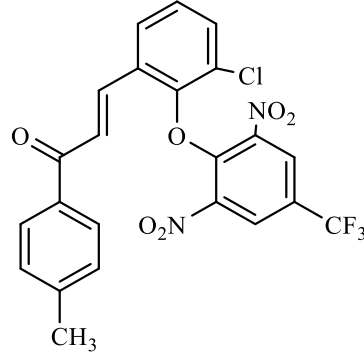
4-((2,4-dioxo-5-((Z)-4-((E)-3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)benzylidene)thiazolidin-3-yl)methyl)benzoic acid

R = 2-Cl, 2-Br, 2-OCH<sub>3</sub>, 3-OH

**Şekil 3.8** Liu ve arkadaşlarının sentezledikleri güçlü antibakteriyel aktivite gösteren kalkon türevleri (Liu vd., 2011).

Kalkonların antikanser etkilerini incelemek üzere Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 20 adet yeni kalkon türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin MCF-7 ve A549 kanser hücre büyümeleri üzerinde ve tubilin polimerizasyonu üzerindeki inhibisyon potansiyelleri değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin dikkat çekici bir şekilde antiproliferatif etki gösterdikleri bildirilmiştir. Elde edilen bileşiklerden (E)-3-(3-kloro-2-(2,6-dinitro-4-(triflorometil)fenoksi)fenil)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-on bileşiği (Şekil 3.9) için ölçülen IC<sub>50</sub> değerleri (MCF-7: 0,03 µg/mL, A549: 0,95 µg/mL) standart ilaç olarak kullanılan kolşisinin değerleri (MCF-7: 0,51 µg/mL, A549: 0,74 µg/mL) ile kıyaslandığında çok güçlü aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (19). Tubilin polimerizasyonu inhibisyonu için yapılan ölçümlerde ise bu bileşiğin 1,42 µg/mL IC<sub>50</sub> değerine sahip olduğu standart ilaç olarak kullanılan CA-4'ün de 0,81 µg/mL IC<sub>50</sub> değerine sahip olduğu bildirilmiştir (Zhang vd., 2012).

Park ve arkadaşları 2018 yılında antikanser aktivitelerini değerlendirmek için 18 adet (4a-r) indolizin-kalkon hibriti sentezlediler. Sentezlenen bileşiklerin lenfoma U937 hücrelerinin yaşayabilirlikleri üzerinde inhibisyon etkisi gösterdikleri bildirilmiştir. Bu bileşikler arasında 3,5-dimetoksifenil grubunun yararlı etkisini gösteren bileşiğin (Şekil 3.10) ise en güçlü etkiyi gösterdiği rapor edilmiştir (Park vd., 2018).

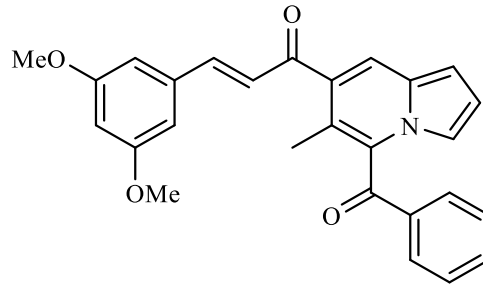


(*E*)-3-(3-kloro-2-(2,6-dinitro-4-(triflorometil)fenoksi)fenil)-1-(*p*-tolil)prop-2-en-1-on

**Şekil 3.9** Zhang vd. tarafından antikanser aktivitesi tespit edilen bileşik.

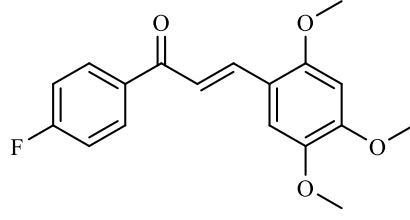
Kalkonların sitotoksik aktivitelerini incelemek için yapılan bir çalışmada MCF-7 ve HepG2 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitelerini değerlendirmek üzere bir grup yeni kalkon analogu sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerin her iki hücre hattına karşı güçlü inhibitör etki gösterdiği, bununla birlikte MCF-7 hücre hattına karşı gösterdikleri aktivitenin HepG2 hücre hattından daha zayıf olduğu bildirilmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen çok sayıda bileşiğin her iki hücre hattına karşı da mükemmel antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (El-Meligie vd., 2017).

Antikanser aktiviteleri incelenmek üzere Shenvi ve arkadaşları tarafından sentezlenen 26 adet 2,4,5-trimetoksi kalkon ve analogları HeLa (insan rahim ağzı kanseri), SW-982 (insan sinoviyal sarkoması) ve MCF-7 (insan meme kanseri) hücreleri karşısında değerlendirilmiştir. Deneylerde pozitif kontrol grubu olarak pristimerin (triterpen quinone methide) kullanıldığı bildirilmiştir. Yapılan deneyler sonucu sentezlenen 7 adet bileşiğin antikanser aktivite gösterdiği tespit edilmiş ve bunlardan en güçlü aktiviteye sahip iki bileşik Şekil 3.11’ de verilmiştir (Shenvi vd., 2013).

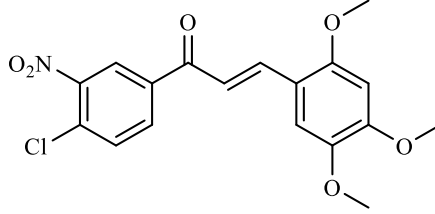


(*E*)-1-(5-benzoyl-6-methylindolizin-7-yl)-3-(3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one

**Şekil 3.10** İndolizin-kalkon hibriti aktif bileşik.



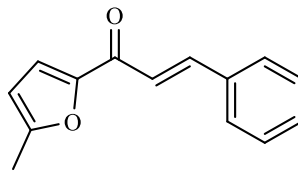
(E)-1-(4-fluorophenyl)-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one



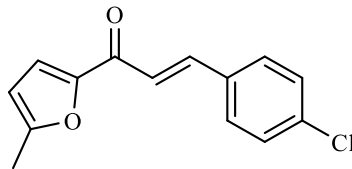
(E)-1-(4-chloro-3-nitrophenyl)-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one

**Şekil 3.11** Shenvi ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada en güçlü antikanser aktivite gösterdiği tespit edilen kalkon türevleri (Shenvi vd., 2013).

Ahmad ve arkadaşları 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada sentezledikleri kalkonların sitotoksik etkisini ölçmek istemiş ve BSLT yöntemini kullanmışlardır. Yapılan deneylerde standart ilaç olarak kullanılan podofilotoksin için 3,88 µg/mL ED<sub>50</sub> değeri ölçülürken, sentezlenen bileşikler için 24,27–45,38 µg/mL arasında değişen ED<sub>50</sub> değerine sahip oldukları görülmüştür (Ahmad vd., 2016).



(E)-1-(5-methylfuran-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one

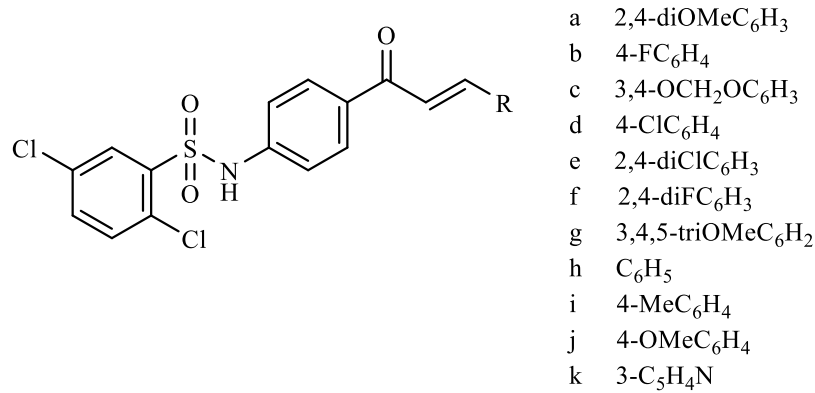


(E)-3-(4-chlorophenyl)-1-(5-methylfuran-2-yl)prop-2-en-1-one

**Şekil 3.12** Ahmad ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada en güçlü sitotoksik aktiviteyi gösteren (24,27 µg/mL ) bileşik.

Chen ve arkadaşlarının 1994 yılında çin meyan köklerinden elde edilen Likokalkon A üzerine yapmış oldukları çalışma kalkonların antimalaryal etkileri üzerine yapılan ilk çalışma olarak literatüre geçmiştir (Singh vd., 2014). Klorokin duyarlı (3D7) suşlar ve klorokin dirençli (Dd2) suşların [<sup>3</sup>H] hipoksantin alımı üzerinde çin meyan köklerinden elde edilen Likokalkon A'nın güçlü bir inhibisyon etkisi gösterdiği rapor edilmiştir (Chen vd., 1994). Yüksek oranda senkronize olmuş sıtma paraziti kültürlerini Likokalkon A'ya uygulayarak parazitin yaşam döngüsünün farklı aşamalarında bileşiğin aktivitesi incelenmiştir. İncelemede mikroskopik sayım ve [<sup>3</sup>H] hipoksantin katılma seviyesini ölçme yöntemlerinden yararlanılmıştır. Licochalcone A ve klorokin ile yapılan tedavi parazitlerin [<sup>3</sup>H] hipoksantin birleşimini inhibe etmiş ve Likokalkon A parazitlerin tüm evrelerinde etkili olmuştur (Chen vd., 1994).

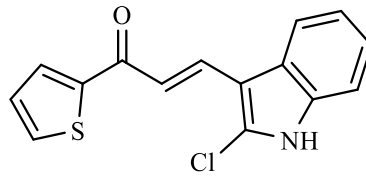
Domínguez ve arkadaşlarının sulfonamid kalkon türevlerinin antimalaryal aktiviteleri üzerine yaptıkları çalışmada 11 adet kalkon türevi sentezlenmiştir (Şekil 3.13). Sentezlenen analogların kan dolaşımında taşıyıcı bir protein olan β-hematin oluşumunda inhibisyon etkileri ve *Plasmodium falciparum* parazitlerine karşı etkileri incelenmiştir. Bu analoglardan altısının anlamlı bir aktivite göstermediği, 4a (IC<sub>50</sub>:8,65 µM) ve 4c (IC<sub>50</sub>:14,48 µM) ismi verilen bileşiklerin ise makul bir aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bunların yanı sıra 4f (IC<sub>50</sub>:0,67 µM), 4g (IC<sub>50</sub>:0,48 µM) ve 4k (IC<sub>50</sub>:0,50 µM) bileşiklerinin ise β-hematin oluşumunu klorokinden (IC<sub>50</sub>:1,33 µM) daha iyi inhibe ettiği rapor edilmiştir (Domínguez vd., 2005).



**Şekil 3.13** Domínguez ve arkadaşlarının sentezledikleri kalkon türevleri.

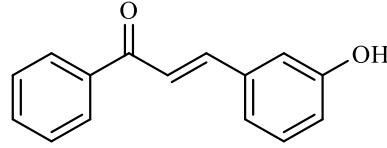
Metabolizmanın doğal işleyişi sonucu ortaya çıkan ya da ekzojen etmenler (sigara, alkol vb.) ile vücuda alınan radikal ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) oksidasyonlarının lipidler, proteinler ve DNA gibi hücre yapı taşlarına zarar verdiği bildirilmiştir (Singh vd., 2014). Kalkonların serbest radikaller ve ROT'ların zararlı etkileri üzerine karşı antioksidan özellik gösterdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Gopi ve arkadaşları 2016 yılında sentezlemiş oldukları kalkon türevlerinin antioksidan aktivitelerini incelemişlerdir (Gopi vd., 2016). Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivitelerini ölçmek için DPPH süpürme yöntemi ile absorbanslarını ve sonrasında ise süpürme yüzdelerini hesaplayarak antioksidan aktivitelerini ölçmüşlerdir. Sentezlenen tüm kalkon türevlerinin az ya da çok antioksidan aktiviteye sahip oldukları bununla birlikte Şekil 3.14' de ki bileşiğin %59,49 süpürme yüzdesi ile kontrol grubu olarak kullanılan askorbik aside (süpürme yüzdesi = %62,92) çok yakın bir aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Gopi vd., 2016).

Sulistyowayt ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada Claisen-Schmidt Kondenzasyon'u ile sentezlenen kalkon türevlerinin DPPH süpürme metodu ile antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlarda sentezlenen 4 bileşikten sadece hidroksil substitüentli kalkon türevinin (Şekil 3.15) antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Sulistyowayt vd., 2015).



(E)-3-(2-chloro-1H-indol-3-yl)-1-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one

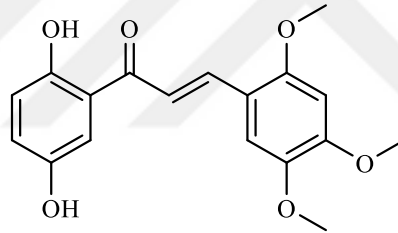
**Şekil 3.14** Gopi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada en güçlü antioksidan aktivite gösteren kalkon türevi.



(E)-3-(3-hydroxyphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-one

**Şekil 3.15** Sulistyowayt ve arkadaşlarının sentezledikleri antioksidan aktivite gösteren bileşik.

Kalkonların antioksidan aktiviteleri üzerine yapılan bir başka çalışmada ise (Shenvi vd., 2013) sentezlenen 26 adet 2,4,5-trimetoksi kalkon ve analogları DPPH, NO ve PhNHNH<sub>2</sub> yöntemleri ile değerlendirilmiştir. DPPH yönteminde en güçlü aktivitenin Şekil 3.16' da yer alan bileşik tarafından gösterildiği ve sentezlenen tüm bileşiklerin NO süpürme aktivitesinde standart ilaç olarak kullanılan askorbik asitten, PhNHNH<sub>2</sub> yönteminde ise kullanılan standart ilaç olan  $\alpha$ -tokoferolden daha güçlü bir aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (Shenvi vd., 2013).



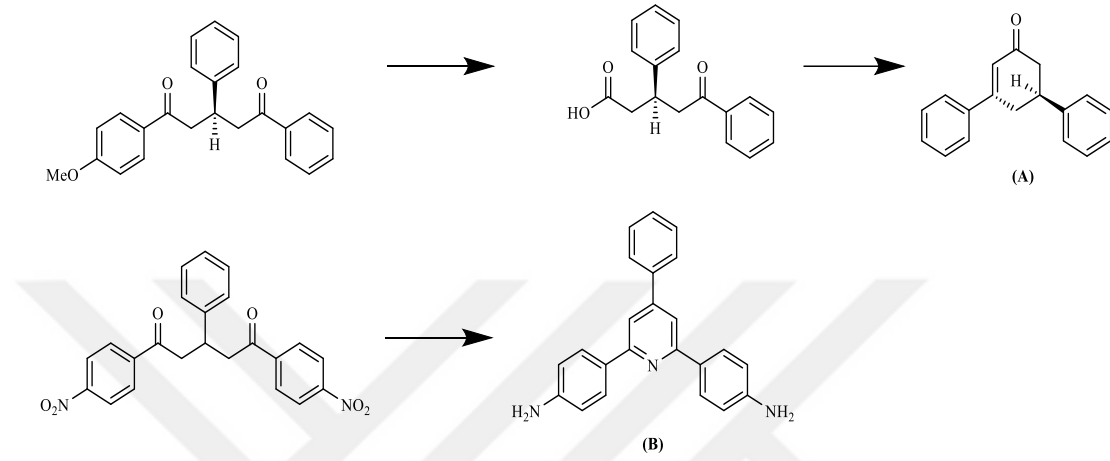
(E)-1-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one

**Şekil 3.16** Shenvi ve arkadaşları tarafından sentezlenen bileşikler içerisinde en güçlü antioksidan aktiviteyi gösteren kalkon türevi.

### 3.3. Kalkonlara Michael Katılımı ile 1,5-Diketon Sentezi

Karbon atomları arasında oluşan bağlar (C-C) birçok değerli molekülün oluşumuna temel oluşturmaktadır. Bu bağlarının oluşumu kadar reaksiyonun verimi de büyük önem teşkil etmektedir (Ban vd., 2014). Michael katılımı yüksek verimde C-C bağlarının oluşumunda (Wang vd., 2006) ve 1,5-diketonların elde edilmesinde önemli bir reaksiyondur (Yanagisawa vd., 2007; Liu vd., 2014; Xu vd., 2009). 1,5-diketonlar heterohalkalı ve çok fonksiyonlu bileşiklerin hazırlanmasında çok önemli ara maddeler olarak dikkat çekmektedir (Liu vd., 2014). Bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite (Mazimba, 2015), koordinasyon kimyası, katalitik reaksiyonlar, redoks-aktif self montaj cihazları,

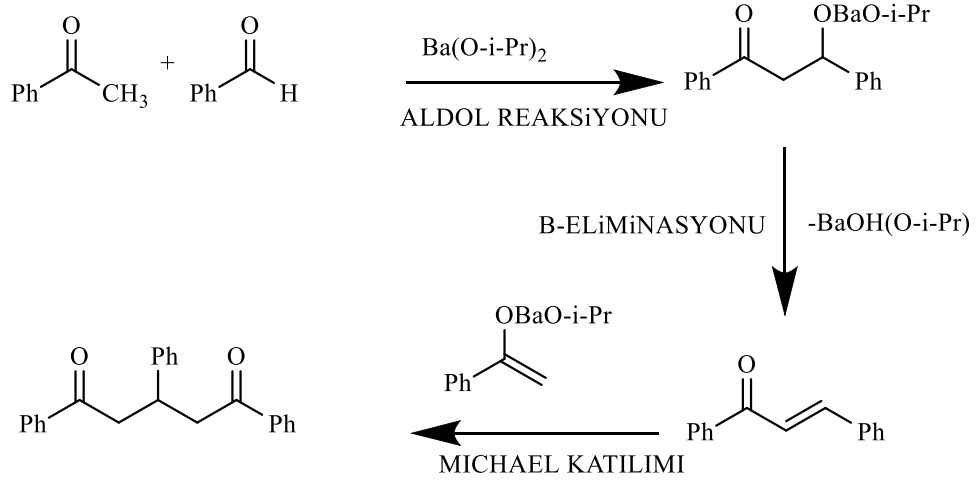
moleküler algılama ve elektrotların kimyasal modifikasyonu alanlarında potansiyel uygulamalara sahip oldukları bildirilmiştir (Ji vd., 2004). Bunların yanı sıra Şekil 3.17’ de verilen fonksiyonelleştirilmiş kiral sikloheksanonlar (A) ve 2,4,6-triarilpiridin (B) DNA bağlanma ligandları olarak 1,3,5-triaril-1,5-diketonlardan elde edildikleri literatürde yer almaktadır (Liu vd., 2014).



**Şekil 3.17** 1,3,5-triaril-1,5-diketon türevlerinden elde edilen kiral sikloheksanonlar (A) ve DNA bağlanma ligandları (B).

Yanagisawa ve arkadaşları Şekil 3.18’ de gösterildiği gibi aldol reaksiyonu,  $\beta$ -eliminasyonu ve Michael katılması reaksiyonlarını art arda gerçekleştirerek baryum izopropoksit tarafından katalizlenen aromatik aldehitler ile aril metil ketonlar arasında yeni bir tandem çapraz bağlanma reaksiyonu ile 1,5-Diketon sentezi gerçekleştirmişlerdir (Yanagisawa vd., 2007).

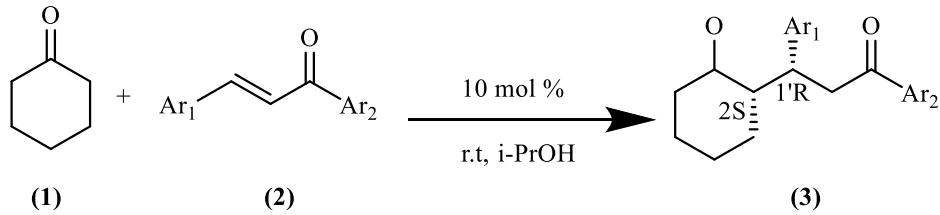




**Şekil 3.18** Baryum izopropoksit katalizörü varlığında 1,5-diketon sentezi

Xu ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yapılan bir diğer çalışmada pirolidin-piridin organobazlı katalizörler geliştirilerek sikloheksanonun kalkon türevlerine Michael katılımı reaksiyonunu katalizleyecek yeni moleküller elde edilmiştir. Yapılan deneylerde %54-93 veriminde 1,5-diketon türevleri elde edilmiştir (Xu vd., 2009).

Wang ve arkadaşları 2006 yılında (S)-N-(pirolidin-2-ilmetil)-triflorometansülfonamid katalizörü varlığında kalkonlara sikloheksanonun Michael katılması ile (Şekil 3.19) %65-87 verimde 8 adet 1,5-diketon türevi sentezlemişlerdir (Wang vd., 2006).



**Şekil 3.19** Kalkonlara (2) sikloheksanonun (1) katalitik asimetrik Michael Katılım reaksiyonu ile 1,5-diketon (3) sentezi.

#### 4. ANTİBİYOTİKLER

Dünya genelinde tüketim miktarı en yüksek ilaçlar arasında olan antibiyotikler doğal, yarı sentetik ya da sentetik olarak elde edilebilmektedirler. İnsan ve hayvanlarda görülen enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve besin değeri taşıyan hayvanlarının gelişiminde sıklıkla kullanılan çok önemli ilaçlardır (Taşçı ve Canbay, 2016). Doğal antibiyotikler bir takım bakteri veya mantar MO' ları tarafından üretilirler (Saran ve Karahan, 2010). Penisilin gibi doğal antibiyotiklerin birçoğu *Actinomycetes* (*Streptomyces* spp.) ve penicillium MO' larından elde edilmektedirler (Erdoğan ve Everest, 2013). Doğal ve sentetik antibiyotikler bakterilerin üremesini engelleyen bakteriyostatik veya bakteri hücrelerini öldüren bakteriyosidal etki göstererek enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde önemli bir yere sahiptir (Saran ve Karahan, 2010). Enfeksiyonların sebep oldukları veba, kolera, tüberküloz, tifüs gibi hastalıklar insanlık tarihi boyunca kitlesel ölümleri beraberinde getirmiştir. Kinin gibi bazı doğal ilaçlar enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi için kısmen başarılı olsa da asıl başarı 19. Yüzyılın sonu ve 20. Yüzyılın başlarında antibiyotiklerin keşfedilmesi ile gelmiştir (Töreci, 2013).

Enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bu önemli ilaçların başlıca aşağıdaki özelliklere sahip olmaları beklenmektedir (Kalabak, 2017).

- MO' lar üzerinde duyarlılık oluşturmak,
- Kısa ya da uzun kullanım sürelerinde etkinliğini korumak,
- Yan etkileri sınırlı olması,
- MO' ların zor direnç oluşturacağı yapıda olması,
- Etki spektrumlarının geniş olması,
- Sudaki çözünürlüklerinin yüksek olması,
- Oda sıcaklığında kolay bozulmaması,
- Tüm yollarda aynı şekilde etki göstermeleri,
- Dağılım, adsorpsiyon, atılım ve metabolizmadaki özelliklerini hızlı göstermesi ve tedavi sürekliliğinin olması
- Tedariğinin kolay ve maliyetlerinin düşük olması.

#### 4.1. Antibiyotiklerin Gelişimi

Enfeksiyon sağaltımında büyük başarı antibiyotiklerin keşfi ile sağlanmış olmasına rağmen 2500 yıldan fazla süre önce Çin’de soya fasulyesinden yapılan ilaçların deri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Aktuğlu, 2002). Antibiyotiklerin oluşumunda çok önemli bir adım olan fermantasyon üzerine yoğun çalışmalar yapan Louise Pasteur’un 1857 yılında yayınlamış olduğu “Laktik Asit Fermantasyonu” adlı çalışması mikrobiyolojinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir (Gürler, 2011). 1860 yılında anaerobik MO’ları keşfeden Pasteur, çalışmalarını insan ve hayvan hücrelerinde bakteri kaynaklı enfeksiyon oluşumu üzerine yoğunlaştırmıştır. 1870’li yıllarda Jules Francois Joubert ile yaptığı çalışmalar antibiyotik ilaçların temelini oluşturmuştur (Sebald ve Hauser, 1995).

1910 yılında Paul Ehrlich MO’lar üzerinde toksisite oluşturan ancak dokulara zarar vermeyen tedavi edici bir madde bulma üzerine yaptığı çalışmalarda Afrika Uyku Hastalığı’na sebep olan tripanozomları etkileyen salvarsan bulmuştur. Bulunan etken maddenin toksisitesi çok yüksek olmasına karşın uzun yıllar frengi hastalığını tedavi etmek için kullanılmıştır (Töreci, 2013).

Alman kimyagerler Fritz Mietzsch, Joseph Klarer ve farmakolog Gerhard Domagk’dan oluşan çalışma grubu verilere göre 1931 yılı öncesinde prontosil sentezini gerçekleştirdiler. Domagk 1935 yılında yayınladığı çalışmada prontosil bileşiğinin farelerdeki streptokok enfeksiyonlarına karşı kemoterapötik etki gösterdiğini bildirdi. Pasteur Enstitüsü’nde yapılan çalışmalarda prontosil bileşiğinin biyolojik aktivitesinin p-amino-benzen sülfonamid’den kaynaklandığı açıklanmıştır. Böylelikle sulfonamidler kemoterapötik aktivitesi tespit edilen ilk antibiyotikler olarak literatürdeki yerini almıştır (Brownlee, 1949).

İskoçyalı bilim insanı bakteriyolog Alexander Fleming 1920’li yıllarda gözyaşı sıvısında bulunan lizozim enziminin çoğu patojenik etki göstermeyen bazı bakteri türlerini erittiğini tespit etmiş olsa da bu buluş gerek tedarik aşaması gerekse etki spektrumu bakımından ticari bir ürüne dönüşmemiştir (Töreci, 2013). Fleming 1928 yılında influenza virüsü üzerine yaptığı farklı bir çalışmada atılmak üzere ayrılmış stafilokok kültür plakası üzerinde küf geliştiğini ve küf çevresinde bakteri bulunmayan bir zon oluştuğunu gözlemlemiştir. Bu olay sonrasında küf kültürünü 800 kata kadar seyrelterek

yaptığı denemelerde dahi stafilokokların büyümesini inhibe ettiğini tespit etmiştir. Alexander Fleming tarafından biyolojik aktivitesi tespit edilen bu maddeye penisilin adı verilmiştir (Url-1). Penisilin keşfinden 12 yıl sonra Chain ve Abraham'ın da aralarında bulunduğu H. W. Florey başkanlığındaki çalışma grubu 1940 yılında yaptıkları in vitro çalışmalar ile penisilin stafilokok enfeksiyonlarını inhibe ettiğini, 1941 yılında yaptıkları in vivo çalışmada ise stafilokok ve streptokokların neden olduğu enfeksiyondan kaynaklanan hastalığı tedavi ettiğini gözlemlemişlerdir (Aktuğlu, 2002). Penisilinler çok iyi farmakokinetik etkiye sahip, toksisitesi ve maliyeti düşük ilaçlardır (Erbil ve Arslan, 2017).

Antibiyotiklerin bakteriyostatik ve bakteriyosidal etkilerinin tespit edilmesi tıp ve mikrobiyoloji bilim dallarında dünya çapında büyük yankı uyandırmıştır. Penisilin keşfi yüksek mortalite sebebi olan bakteriyel enfeksiyonlara karşı büyük umut olmuş ve bu alandaki çalışmalar önemli miktarda artmıştır (Erbil ve Arslan, 2017). Yüksek mortalite oranı gözlenen tüberküloz, grip ve pnömoni gibi enfeksiyon hastalıklarındaki bu oranın ABD'de özellikle antibiyotiklerin kullanılmaya başladığı ilk yıllarda (1938-1952) dramatik bir şekilde düştüğü gözlemlenmiştir (Aminov, 2017). Antibiyotiklerin keşfedildiği yıllardan 2000'li yıllara uzanan bazı ilaçların keşif yılları ve kaynak organizmalar Çizelge 4.1' de verilmiştir.

**Çizelge 4.1** Antibiyotikler (Saran ve Karahan, 2010; Durand vd., 2019)

<b>Antibiyotik</b>	<b>Keşif Yılı</b>	<b>Kaynak MO</b>
Bacitracin	1943	<i>Bacillus subtilis</i> Tracy 1
Streptomisin	1944	<i>Streptomyces griseus</i>
Polymyxin	1947	<i>Bacillus polymyxa</i>
Auromycin	1948	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
Erytromycsin	1948	<i>Streptomyces erythreus</i>
Nystatin	1953	Streptomyces spp.
Vancomycin	1956	<i>Streptomyces orientalis</i>

Çizelge 4.1 Antibiyotikler (Devam ediyor)

<b>Antibiyotik</b>	<b>Keşif Yılı</b>	<b>Kaynak MO</b>
Rifamycine	1957	<i>Streptomyces mediterranei</i>
Methycillin	1959	Yarı sentetik
Ampicillin	1961	Yarı sentetik
Lincomycin	1962	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Gentamisin	1963	<i>Micromonospora purpurea</i>
Sulfametoksazol	1970	Trimetoprim+Sulfonamid
Mupirocin	1971	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
Amikasin	1972	Kanamisin A (Semi sentetik)
Daptomycin	1986	<i>Streptomyces roseosporus</i>
Tigecycline	1989	Sentetik
Delafloxacin	2000	Sentetik

#### 4.2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre, etki güçlerine göre ve kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmaları bulunmaktadır. Bu bölümde antibiyotiklerin etki mekanizmasına ve etki güçlerine göre sınıflandırılmaları incelenecektir.

##### 4.2.1. Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre membran bütünlüğünü bozanlar, antimetabolitler, protein sentez inhibitörleri, nükleik asit sentez inhibitörleri ve hücre duvarı sentez inhibitörleri olmak üzere 5 ana sınıftan oluşmaktadır (Çizelge 4.2) (Saran ve Karahan, 2010; Akgüneş, 2017).

**Çizelge 4.2** Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması (Saran ve Karahan, 2010; Akkan, 1997)

<b>Membran Bütünlüğünü Bozanlar</b>	<b>Antimetabolitler</b>	<b>Protein Sentez İnhibitörleri</b>	<b>Nükleik Asit Sentez İnhibitörleri</b>	<b>Hücre Duvarı Sentezi İnhibitörleri</b>
<b>1. Peptid antibiyotikler</b>	-Trimetoprim/ sülfametoksazol,	<b>1. 50S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar</b>	-kinolonlar, -rifamisinler, -metronidazol	<b>1. Betalaktamlar</b> -penisilinler, -sefalosporinler, -monobaktamlar, -karbapenemler
<b>-Polipeptit antibiyotikler;</b> basitrasin, gramisidin S, polimiksinler	-paraamino salisilik asit	-makrolidlerketolidler, -linkozamidler, -streptograminler, -kloramfenikol, -oksazolidinonlar		-Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları
<b>-Lineer katyonik;</b> peptitler defensinler, maganinler		<b>2. 30S alt üniteye bağlanarak etkili olanlar</b> -aminoglikozitler, -tetrasiklinler, -glisilsiklinler		<b>2. Glikopeptitler</b> -vankomisin, -teikoplanin
<b>-Ribozomal peptitler;</b> Lantibiyotikler				<b>3. Diğerleri</b> -fosfomisin, -sikloserin, -basitrasin, -ristosetin
<b>-Diğerleri;</b> pirokorisin, drododoin, apiadesin		<b>3. Diğerleri</b> -mupirosin, -nitrofurantoin		
<b>2.Halkalı lipopeptitler</b> Daptomisin				

#### 4.2.1.1. Membran bütünlüğünü bozanlar

Bu antibiyotikler bir tür deterjan etkisi göstererek bakteri hücre çeperini parçalarlar. Bu süreç amino asit ve nükleotitlerin hücreden ayrılması ile bakteri hücresinin ölmesi ile sonuçlanmaktadır (Kalabak, 2017).

Membran bütünlüğünü bozan antibiyotikler polimiksinler ve daptomisinlerden oluşmaktadır. İnsanlarda kullanılan Polimiksin A ve Polimiksin E'ye karşı gram pozitif

bakteriler, *Vibrio* türleri, *Brucella* türleri, *Neisseria* türleri, *H. pylori*, *M. Catarrhalis* ve anaeroblar doğal olarak direnç göstermektedir. Bu ilaçlar çoklu direnç gösteren non-fermenter gram negatif bakteri kaynaklı enfeksiyonlarda diğer ilaçların tedavide başarı gösteremediği durumlarda kullanılmalıdır. Daptomisinler bakteriyosidal etki gösteren, bakteri duvarında fazlaca bulunan lipoteikoik asitin içinde transmembran kanallar oluşturması ile bakteri membranın sentezini engelleyen halkalı lipopeptid yapılarıdır. Vankomisine dirençli enterekoklara, metisiline karşı dirençli stafilokoklara, anaeroblara, *Bacillus* ve *Corynebacterium* türlerine karşı antimikrobiyal etki gösterdikleri bildirilmiştir (Saran ve Karahan, 2010).

#### 4.2.1.2. Antimetabolitler

Antimetabolitler sınıfına ait olan trimetoprim ve sülfametoksazolun kombinasyonu güçlü antimikrobiyal etkileri ile dikkat çekmektedir. Ölçü olarak genellikle sülfaktamoz 1k, trimetoprim ise 5k olacak şekilde hazırlanmaktadır (Akgüneş, 2017).

Trimetoprimin bakterilerde folik asit sentezinde görev alan dihidrofolat redüktaz enzimi üzerinde, sülfametoksazolün ise tetrahidropiteroik asit sentetaz enzimi üzerinde göstermiş oldukları inhibisyon etkisi bakteri DNA sentezini bloke etmektedir. Üriner sistem enfeksiyonlarında sıklıkla görülen *E. coli*, *P. Mirabilis* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi bakteriler üzerinde son derece etkilidir (Saran ve Karahan, 2010).

#### 4.2.1.3. Protein sentez inhibitörleri

Bakterilerde protein sentezini sağlayan 70 S ribozomu, 30 S ve 50 S alt ünitelerinden oluşmaktadır. 70 S ribozomlarının insanlarda protein sentezinden sorumlu olan 80 S ribozomlarına göre antibiyotik duyarlılıkları daha fazladır (Kalabak, 2017).

50S ribozomal alt üniteye bağlanan antibiyotiklerden bakteriyosidal etkili olan **makrolidler** ve **ketolidlerin** ribozomlara bağlanması ile protein sentezi engellenmektedir (Özaras vd., 2002). Bu ilaçlar hücre içine yerleşen atipik ve gram pozitif MO'lara karşı etkilili olurken penisiline karşı dirençli pnömoklara, MRSA'ya, *Bacteroides fragilis*, *Haemophilus influenzae* ve *Peptostreptococcus* türlerine karşı etkili değillerdir. *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri gibi birçok gram negatif MO'nın hücre duvarını hidrofobik yapıları nedeni ile aşamazlar (Saran ve Karahan, 2010). Makrolidler ribozomlara daha güçlü afiniteye sahip olan ketolidlere kıyasla daha düşük bir etki spektrumuna sahiptir (Özaras vd., 2002).

**Linkozamid** sınıfına ait iki üyeden klindamisinin gram pozitif koklar üzerindeki antibakteriyel etkisinin linkomisine kıyasla daha güçlü olduğu bildirilmiştir (Özaras vd., 2002). Etki mekanizmaları yönünden makrolidlere benzeyen linkozamidler bazı mikoplazma türleri, gram pozitif bakteriler, protozoonlara ve anaeroblara karşı etki göstermektedirler. Acinetobacter ve Pseudomonas türleri linkomozidlere karşı doğal direnç göstermektedir. *B. fragilis*'e karşı en etkili antibiyotiklerden olan klindamisin Enterobacteriaceae türlerine karşı etki gösterememektedir (Saran ve Karahan, 2010). Anaerobik MO'ların sebep olduğu akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde, beta laktam türü ilaçlara karşı alerjik reaksiyon gösteren hastalar için iyi bir alternatif oldukları bildirilmiştir (Özaras vd., 2002).

Streptogramin A (Quinupristin) ve Streptogramin B (Dalfopristin) antibiyotiklerinden oluşan **streptograminler** ribozomlara linkomozidler ve makrolidler ile aynı yerden bağlandıkları için bu gruplar arasında çapraz direnç oluşumu fazladır (Özaras vd., 2002; Saran ve Karahan, 2010). Bu ilaç grubu penisiline dirençli pnömokoklara, streptokoklara, metisiline dirençli stafilokoklara, *Clostridium perfringens*, *M. catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Corynebacterium* türlerine ve Vankomisine karşı dirence sahip olan *E. faecium*'a karşı etki gösterirken *E. Faecalis* karşısında etkili olamamaktadırlar (Saran ve Karahan, 2010).

Geniş spektrumlu ve ucuz bir antibiyotik sınıfı olan **kloramfenikoller** *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *N. Meningitidis* ve *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı bakteriyosidal etkiye sahip iken diğer birçok MO üzerinde bakteriyostatik etki göstermektedir. Bu antibiyotikler bakteri ribozomunda peptidil transferaz adımının inhisyonunu sağlayarak etki göstermektedirler. Kloramfenikoller gram pozitif ve gram negatif özellikteki aerob ve anaerob bakteriler ve bunların yanı sıra *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* ve spiroketlere'in de dahil olduğu çok geniş bir MO yelpazesi üzerinde etki göstermektedirler (Özaras vd., 2002).

Oksazolidinon sınıfına üye olan bakteriyostatik etki gösteren **linezolidler** *H. influenzae*, *L. pneumophila*, *Nocardia*, *Chlamydia pneumoniae* türlerine, hızlı üreyen atipik mikobakterilere, metisilinedirençli stafilokoklara ve vankomisine dirençli enterokoklara karşı etkilidirler (Saran ve Karahan, 2010).



30S ribozomal alt üniteye bağlanan antibiyotik sınıflarından bakteriyosidal etki gösteren **aminoglikozitler** stafilikoklara, mikobakterilere ve özellikle gram negatif aerob basillere karşı etkilidirler. Kanamisin, tobramisin, sisomisin, neomisin, paramomisin, isepamisin, gentamisin, dibekasin, amikasin, streptomisin ve netilmisin bu sınıfta bulunur (Saran ve Karahan, 2010). Doğal olarak elde edilen aminoglikozitler arasında neomisin, streptomisin, tobramisin, gentamisin ve kanamisin bulunmakta, diğer taraftan netilmisin ve amikasin ise semi sentetik yollar ile üretilmektedirler (Akgüneş, 2017). Aminoglikozit sınıfında bulunan antibiyotikler bakteri ribozomuna bağlanır ve mRNA'da bulunan kodonların yanlış okunmasını sağlayarak sentezlenecek polipeptite yanlış amino asitleri yönlendirirler. Böylelikle bakteride protein sentezi inhibe edilmiş olur (Akgüneş, 2017). Tobramisin *Pseudomonas* enfeksiyonlarına, streptomisin ise veba, tüberküloz, tularemi ve bruselloz enfeksiyonlarına karşı etkilidir (Saran ve Karahan, 2010). Aminoglikozitler aerobik gram-negatif basillere ve *S.aureus*'a karşı etkili olsa da stafilokok kaynaklı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kombine olarak kullanımları önerilmektedir (Akgüneş, 2017).

DNA ve RNA sentezi için gerekli olan karbonhidrat mekanizmasını ve başka metabolik yollarda önemli olan bakteriyel enzimleri inhibe etmesi ile **nitrofurantoinler** birçok gram pozitif ve gram negatif bakteri üzerinde etkili olmaktadır. *P. mirabilis* ve *Pseudomonas* türlerine etkisi düşük olan bu ilaç genellikle alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (Saran ve Karahan, 2010).

Geniş spektrumlu ve bakteriyostatik etkiye sahip olan **tetrasiklinler** anaerobların büyük bir kısmına, *Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii* ve *Leishmania majör* gibi bir takım parazitlere, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkin bulunmaktadır. Bu etkilerinin yanı sıra gram negatif bakterilerden neisseriae, pseudomonas, haemophilus, enterobacteriaceae türlerine ait üyeler ve vibrio türleri tetrasiklinlere karşı yüksek direnç göstermektedir (Saran ve Karahan, 2010). İlk üyesi 1948 yılında bulunan tetrasiklinler farmakolojik açıdan kısa süre etki gösterenler (Klortetrasiklin, tetrasiklin ve oksitetrasiklin), orta süre etki gösterenler (Metasiklin ve demeklosiklin) ve uzun etki gösterenler (Minosiklin ve doksisisiklin) olarak üç grupta değerlendirilmektedir (Özaras vd., 2002).

Tetrasiklinlerde yapılan modifikasyonlar ile elde edilen **glisiklinler** tetrasiklinlere kıyasla daha stabildir. Aynı zamanda ribozomlara olan afiniteleri ve etkileri de daha yüksektir.

Çok sayıda gram pozitif, gram negatif ve anaeroblara karşı etkili olan bu sınıfa üye tigesiklinler özellikle geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten MO'lara, acinetobacter türlerine, MRSA'ya ve enterekoklara karşı son derece etkilidir. *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus Mirabilis*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Providencia* türlerine karşı etkinlikleri ise neredeyse yoktur (Saran ve Karahan, 2010).

#### 4.2.1.4. Nükleik asit sentezini inhibe edenler

Bu sınıfın temsilcisi olan **kinolonlar** DNA-giraz (topoizomeraz II) enzimi üzerinde inhibisyon etkisi oluşturarak DNA replikasyonunu bozmaktadırlar (Saran ve Karahan, 2010; Akgüneş, 2017). Sinoksasin, piromidik asit, pipemidik asit, flumekin, nalidiksik asit, oksolinik asit gibi kinolon türevleri birinci kuşak kinolonlar olarak adlandırılmaktadırlar. Bu grup gram pozitif aerob ve anaerob MO'lara karşı etkisiz iken gram pozitif aeroblara karşı etkilidir. Yüksek idrar konsantrasyonu göstermelerinden dolayı üriner sistem enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanım alanı bulmaları ilgili patojenlerin direnç geliştirmesine sebep olmuştur. Ofloksasin, siprofloksasin ve norfloksasin gibi ikinci kuşak kinolonlar gram negatif ve gram pozitif MO'lara karşı etkili, anaeroblara karşı ise etkisizdirler. Üçüncü kuşak kinolon grubunda olan levofloksasin anaeroblara ve özellikle pnömokoklara karşı etkilidir. Moksifloksasin ve gemifloksasinden oluşan dördüncü kuşak kinolonlar anaeroblara ve pnömokoklara karşı güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahiptir (Saran ve Karahan, 2010).

#### 4.2.1.5. Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

Tüm bakteri hücreleri lipid yapıya sahip bir sitoplazma membranı ve bu membran yapıyı da çevreleyen bir hücre duvarına sahiplerdir. Gram pozitif bakterilerin sahip oldukları teikoik asit ve peptidoglikan içeren hücre duvarı gram negatif bakterilerin hücre duvarlarından daha kalındır. Gram negatif bakterilerde peptidoglikan tabakadan oluşan, hücre duvarını çevreleyen ve lipopolisakkarit-lipoproteinden oluşan ikinci bir duvar bulunmaktadır (Saran ve Karahan, 2010). Peptidoglikan tabakanın yardımı ile hücre duvarı hücre içi osmotik basıncı yüksek tutar ve bu şekilde hücre bütünlüğünü korunmasını sağlamaktadır (Kalabak, 2017). Bu sınıfta bulunan antibiyotikler ile bakteri hücre duvarının sentezi inhibe edilerek enfeksiyon oluşumunun engellemesi amaçlanmaktadır.

## **A. Beta laktamlar**

Penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemlerden oluşan bakterisidal etkili beta laktamlar bakteri hücre duvarında bulunan peptidoglikan sentezinde rol oynayan karboksipeptidaz ve transpeptidaz enzimlerine bağlanarak bakteri hücre duvarı sentezini engellerler (Saran ve Karahan, 2010).

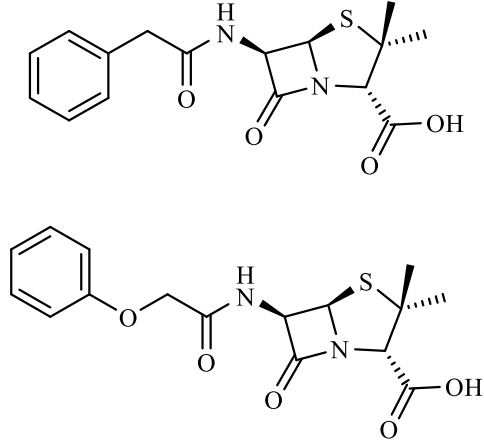
Bu sınıftaki antibiyotiklerin tümü bakteri hücre duvarında bulunan peptidoglikan yapının sentezini inhibe ederek etkili olurlar. Bakteriyosidal etki gösteren beta laktamların etkileri yavaştır. İlacın etki hızı dozdan çok enfeksiyon bölgesinde bulunma süresi ile doğru orantılıdır (Kalabak, 2017).

### **A<sub>1</sub> Penisilinler:**

Penisilin türü ilaçların yapısında beta laktam halkasına bağlanmış tiyazolidin halkasına dayanan altı aminopenisilanik asit çekirdeği bulunduğu bildirilmiştir (Kalabak, 2017).

Penisilin G ve Penisilin V'den oluşan **doğal penisilinler** beta laktamaz salgılamayan gram pozitif kok ve basiller, anaeroblara, haemophilus türleri, neisseria türleri ve *Pasteurella multocida* gibi gram negatif bakteriler ile spiroketlere (Leptospira, treponema) karşı etki göstermektedir. Beta laktamaz salgılayan bakteriler ve enterokoklara karşı etkisizlerdir (Saran ve Karahan, 2010; Kalabak, 2017).

Metisilinler, oksasilinler, nasfisilinler, flukloksasilinler ve kloksasilinler pensilinaz salgılayarak penisilinlere karşı direnç geliştiren bakterilere karşı etkili olmaktadır. Bu antibiyotiklerin oluşturduğu gruba **penisilinaza dirençli penisilinler** adı verilmektedir. Metisiline duyarlı stafilokokların ve streptokokların geliştirmiş oldukları enfeksiyonların tedavisinde etkilidirler (Saran ve Karahan, 2010; Kalabak, 2017). Bu ilaçlar pratikte sadece stafilokokların tedavisinde kullanılmalarından dolayı **antistafilokok** penisilinler olarak da anılmaktadır (Kalabak, 2017).



**Şekil 4.1** Penisilin G (Üstte) ve Penisilin V'nin (Altta) temel yapısı (Kalabak, 2017)

Ampisilin ve amoksisilininden oluşan **aminopenisilinlerin** etki spektrumları doğal penisilinlere benzemektedir. Bu ilaçların enterokoklara karşı etkili oldukları ve bu etkinin penisilinün göstermiş olduğu etkiden daha güçlü olduğu bildirilmiştir (Saran ve Karahan, 2010; Akgüneş, 2017). Beta-laktamaz üreten bakterilere karşı ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkisi bulunmayan bu iki ilaçtan amoksisilin, ampisilinden daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir (Kalabak, 2017).

**Karboksipenisilinler** tikarsilin ve karbenisilinden oluşmakta, üreidopenisilinler ise mezlosilin, azlosilin ve piperasilinden oluşmaktadır. Anti-pseudomonal penisilinler olarak adlandırılan bu iki grup gram negatif bakteriler üzerinde diğer üç gruptan daha etkilidir (Saran ve Karahan, 2010).

#### **A<sub>2</sub> Sefalosporinler:**

1945 yılında yapılan çalışmada acremonium türü funguslardan elde edilen sefalosporinler sınıfına ait ilk ilaç Sefalosporin C altı üyeli dihidrotiyazin halkasına ve buna bağlı dört üyeli beta-laktam halkasına sahiptir (Kalabak, 2017). Etki spektrumlarına göre dört gruba ayrılan sefalosporinler beta laktamazlara karşı penisilinlerden daha fazla direnç göstermektedir.

**Çizelge 4.3** Sefalosporinler (Saran ve Karahan, 2010)

<b>1. KUŞAK</b>	<b>2. KUŞAK</b>	<b>3. KUŞAK</b>	<b>4. KUŞAK</b>
<b>Oral Kullanılanlar:</b> -Sefaleksim -Sefaloglisin -Sefadroksil	<b>Oral Kullanılanlar:</b> -Sefaklor -Seftibuten	<b>Antipsödomonal Sefalosporinler:</b> -Sefoperazon -Seftizidim -Sefsulodin	-Sefepim, -Sefpirom
<b>Parenteral Kullanılanlar:</b> -Sefalotin -Sefazolin -Sefasetril	<b>Parenteral Kullanılanlar:</b> -Sefamandol -Sefoksitin -Sefotetan -Sefonisid -Sefmetazol	<b>Oral Kullanılanlar:</b> -Sefpodoksim <b>Oral + Parenteral Kullanılanlar:</b> -Sefiksim	
<b>Oral Parenteral Kullanılanlar:</b> -Sefradin	<b>Oral Parenteral Kullanılanlar:</b> -Sefuroksim -Sefetamet	<b>Diğerleri:</b> -Sefotaksim -Seftizoksim -Sefriakson -Moksalaktam	

Birinci kuşaktan dördüncü kuşağa doğru gram negatif bakterilere karşı gösterilen etki artmaktadır (Saran ve Karahan, 2010; Akgüneş, 2017).

#### **A3 Monobaktamlar:**

Aztreonam kullanımı olan tek monolaktamdır ve sadece anaerob MO'lara karşı etki göstermektedir (Saran ve Karahan, 2010). Oral yol ile kullanımında görülen düşük etki sebebi ile parenteral kullanımı görülmektedir. İdiopatik ve polimikrobik enfeksiyonların yol açtığı hastalıkların tedavisinde kullanılmamaktadır (Kalabak, 2017).

#### **A4 Karbapenemler:**

Meropenem, imipenem, doripenem ve ertapenemden oluşan karbapenemler Saran ve Karahan'ın 2010 yılında yayınlamış oldukları çalışmada en geniş spektruma sahip antibiyotik grubu olarak bildirilmişlerdir (Saran ve Karahan, 2010). Penisilinlerde görülen beş üyeli, çift bağ içeren halka formunda kükürt yerine metilen molekülünün geçmesi ile ilacın bakterideki aktif bölgeye olan afinitesini arttırmıştır. Böylelikle penisilinlere göre daha geniş etki spektrumuna sahip olmaktadır (Kalabak, 2017). Gram pozitif ve gram negatif aerob ve anaerob MO'lara karşı güçlü etki göstermektedirler. Beta-laktamazların birçoğuna karşı dirençli olması ertapenemleri diğer karbapenem grubu antibiyotiklerden daha üstün bir yere taşımaktadır. Ertapenemler komplike üriner sistem enfeksiyonlarında etkili olurken pseudomonas, acinetobacter türleri ve enterekoklara karşı etkinlikleri tespit edilememiştir (Saran ve Karahan, 2010). Bu sınıfa dahil olan antibiyotikler çok geniş etki spektrumuna sahip olmaları sebebiyle istisnai durumlar dışında başka ilaçlar ile kombine edilmemeli, rezerv olarak saklanmalı ve son seçenek olarak tercih edilmelidir (Kalabak, 2017).

#### **A5 Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonları:**

Beta-laktamaz enzimi beta-laktam halkasını parçalayarak bu sınıfta bulunan antibiyotiklerin etkinliğini ortadan kaldırmaktadır (Saran ve Karahan, 2010; Kalabak, 2017). Beta-laktamazlar kromozom dışı genetik elemanlardan olan ve direncin yayılmasında önemli rol oynayan plazmidler vasıtasıyla ya da kromozol olarak sentezlenmektedirler. Sefalosporinlere ve aztreonama karşı direnç oluşturmada rol alan genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar plazmidik özellikleri ile bir bakteriden bir diğerine aktarılabilirler (Kalabak, 2017). *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Enterococcus faecalis* beta-laktamaz enzimi sentezleyebilen MO'lar arasındadır

(Kalabak, 2017). Gram negatif bakterilerde sentezlenen beta laktamaz enzimleri daha güçlü etki göstermektedir (Kalabak, 2017). Beta laktamaz enziminin bu etkisini önlemek için beta laktam antibiyotikleri klavulanik asid, tazobaktam ve sulbaktam gibi beta-laktamazi inhibe eden maddeler ile kombine olarak kullanılırlar (Saran ve Karahan, 2010; Kalabak, 2017). Bu şekilde en geniş spektrumlu etki gösteren kombinasyon piperasilin ile tazobaktamın bir araya getirilmesi ile oluşmaktadır (Saran ve Karahan, 2010; Kalabak, 2017).

## **B. Glikopeptidler**

Teikoplanin ve vankomisinden oluşan glikopeptidler gram pozitif bakterilere karşı etkili olurken gram negatif bakterilerin hücre duvarlarından geçemedikleri için etki gösterememektedirler (Saran ve Karahan, 2010).

## **C. Diğerleri**

Hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olan bir diğer antibiyotik fosfonik asit türevidir olan fosfomisinlerdir. Etkileri peptidoglikan sentezinin birinci basamağında katalizör görevi yapan piruvil transferaz üzerinde görülmektedir (Akgüneş, 2017). Üriner sistem hastalıklarında rol alan bakteri fimbriyalarının sentez ve hareket potansiyelini düşürmektedirler. Vankomisine dirençli enterokoklara ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *E. coli* ve *Klebsiella* gibi enterik basillere karşı etkilidir. Üst üriner sistem enfeksiyonlarında kullanım alanı bulamazken komplike olmamış alt üriner sistem enfeksiyon hastalıklarında kullanılmaktadırlar (Saran ve Karahan, 2010).

### **4.2.2. Antibiyotiklerin etki güçlerine göre sınıflandırılması**

Antibiyotikler için yapılan bir diğer önemli sınıflandırma ise etki güçlerine göre yapılan sınıflandırmadır. Antibiyotiklerin göstermiş oldukları bakteriyostatik ve bakteriyosidal etki güçlerine göre yapılan sınıflandırma Çizelge 4.4 'de verilmiştir.

**Çizelge 4.4.** Antibiyotiklerine Etki Güçlerine Göre Sınıflandırılması (Akkan, 1997; Özdemir, 2015).

<b>BAKTERİYOSİDAL ETKİ GÖSTERENLER</b>	<b>BAKTERİYOSTATİK ETKİ GÖSTERENLER</b>
<b><u>Tetrasiklinler</u></b>	<b><u>Beta-laktamlar</u></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Makrolidler</li><li>✓ Sülfonamidler</li><li>✓ Amfenikoller</li><li>✓ Linkozamidler</li><li>✓ Metronidazol</li><li>✓ Mikonazol</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Penisilinler</li><li>✓ Sefalosporinler</li><li>✓ Monobaktamlar</li><li>✓ Karbapenemler</li><li>✓ Beta-laktamaz inhibitörleri<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sulbaktam</li><li>▪ Tazobaktam</li><li>▪ Klavulanik Asid</li><li>▪ Polipeptidler</li><li>▪ Florokinolonlar</li><li>▪ Vankomisin</li><li>▪ Rifamisin</li><li>▪ Teikoplanin</li></ul></li></ul>

### **4.3. Antibiyotiklerin Kullanım Alanları ve Direnç Oluşumu**

Antibiyotikler insanlar ve hayvanlarda enfeksiyon hastalıklarının tedavisi için kullanılmalarının yanı sıra hayvan yetiştiriciliğinde, suda yaşayan canlıların gelişiminde, gıda ürünlerinin ve bitkilerin korunmasında da yoğun olarak kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin sayılan bu faydalarının yanı sıra yanlış ve aşırı kullanımları, kontrol mekanizmasının yetersizliği ve antibiyotik kullanımı sonrasında yasal bekleme sürelerine uyulmaması gibi faktörlerin insan ve hayvan sağlığı üzerinde oluşturduğu riskler ile birlikte çevre sağlığı üzerinde de ciddi ölçüde riskler oluşturmaktadır (Taşçı ve Canbay, 2016).

Organizmalar üzerinde kimyasal ajanların uygulanması sonucu genotoksik etki oluşabilmekte ve bununla birlikte mutajen etki oluşumu görülebilmektedir. Böyle bir sonuçla karşılaşılmasını için kullanılması düşünülen ajanın uygulama öncesinde mutajenik etki yönünden test edilmesi önemlidir (Erbil ve Arslan, 2017).



Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde MİK değerlendirmesi veya inhibisyon zonu ölçüm metodları ile antibiyogram testleri yapılmalı ve test sonuçları doğrultusunda tedaviye başlanmalıdır. Test sonuçlarında düşük antibiyotik direnç durumu görülürse dar spektrumlu, yüksek direnç durumunda ise geniş spektrumlu bir antibiyotik ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Besin olarak kullanılan hayvanlarda düşük dozda uzun süre antibiyotik kullanımı bakterilerde direnç oluşumuna sebep olmaktadır. Hayvanlarda tedavi amaçlı ya da beslenme verimini arttırma gibi amaçlar ile antibiyotik kullanımlarında insan tedavisinde güçlü etki gösteren ilaçlar kullanılmamalıdır (Daş ve Atmaca, 2015).

Antibiyotiklerin hayvanlar üzerinde aşırı doz kullanımı, ilaç kullanımı sonrası yasal bekleme süresi sağlanmadan etinin veya sütünün besin maddesine dönüştürülmesi ile tam olarak metabolize olamayan ve vücuttan atılamayan antibiyotiğin kalıntıları insana geçmektedir. Antibiyotik kalıntıları insanlarda şiddetli zehirlenmelere, ikincil cinsiyet özelliklerinin oluşumuna, alerjik reaksiyona, ince ve kalın bağırsak mikrobiyotasının zarar görmesine, teratojenik ve karsinojenik etkilere dirençli bakterilerin oluşumuna sebep olmaktadır (Taşçı ve Canbay, 2016).

Antibiyotiklerin bakteriyosidal etkileri patojen MO'lar üzerinde etkili olduğu gibi vücudumuz için birçok yararlı etkileri bulunan mikrobiyotamıza karşı da etkili olmaktadır. Mikrobiyota ya da diğer adı ile flora metabolizmada, beslenme fonksiyonlarında, korunmada, bağışıklık sistemimizde ve bağırsak epitelinin gelişiminde önemli roller oynamaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı mikrobiyotayı baskılamakta ve bunun sonucu olarak bakterilerde antibiyotik direnci oluşumu ve yayılımı görülmektedir (Kılıç ve Altındış, 2017).

**Çizelge 4.5** Besin değeri taşıyan canlıların gelişiminde kullanılan bazı antibiyotikler ve uygulanma şekilleri (Özdemir, 2015)

ANTİBİYOTİK	YAPI	UYGULAMA ŞEKLİ
Amoksisilin	Aminopenisilin	Yem
Ampisilin	Aminopenisilin	Yem
Enrofloksasin	Florokinolon	Yem/Su
Eritromisin	Makrolid	Yem/Su/Enjeksiyon
Florfenikol	Amfenikol	Yem
Flumekuın	Florokinolon	Yem
Furazolidon	Nitrofuran	Yem/Su
Kloramfenikol	Amfenikol	Yem/Su/Enjeksiyon
Klortetrasiklin	Tetrasiklin	Yem/Su/Enjeksiyon
Neoimisin	Aminoglikozid	Su
Nitrofurantoin	Nitrofuran	Yem
Oksitetrasiklin	Tetrasiklin	Yem/Su/Enjeksiyon
Oksolinik asit	Kinolon	Yem
Streptomisin	Aminoglikozid	Su
Sulfonamid	Sulfonamid	Yem
Tetrasiklin	Tetrasiklin	Yem/Su/Enjeksiyon

Bakterilerin antibiyotiklerin göstermiş oldukları bakteriyostatik ve bakteriyosidal etkilere karşı duyarlı olmamaları durumu **antibiyotik direnç** olarak tanımlanmaktadır. Bu direnç genellikle antibiyotiklerin yanlış kullanımlarından dolayı meydana gelse de 1940'lı yıllarda henüz antibiyotik kullanımı olmayan bazı adalarda toprak ve hayvan dışkı örneklerinden dirençli bakteriler izole edilmiştir. Bu durum bakterilerin olumsuz çevre koşullarına karşı göstermiş oldukları adaptasyon ile açıklanmıştır (Yüce, 2001).

Genel adı ile antibiyotik direnci olarak adlandırılan bu durum, antimikrobiyal ajanların keşfinde önemli rol oynayan bilim insanları Ehrlich ve Fleming tarafından yapılan ayrı çalışmalar ile tanımlanmıştır. 1907 yılında Ehrlich *Trypanosoma brucei* MO'sı tarafından enfekte olmuş kobay fareler üzerinde yapmış olduğu çalışmada ilk uygulamada başarı

sağlandığını ancak tekrar eden enfeksiyonlarda aynı başarının sağlanmadığını tespit etmiştir. 1939 yılında Fleming ve çalışma arkadaşları pnömokok suşları tarafından enfekte edilmiş kobay farelere uygulanan ve başarı sağlanan ilk sulfonamid tedavisinden sonra tekrarlanan aynı uygulamaların etkinlik göstermediklerini ve bakterilerin direnç oluşturdıklarını bildirmişlerdir (Töreci, 2013).

Yapılan birçok çalışmada insanlarda ve hayvanlarda oluşan bakteriyel enfeksiyonların sağaltımında antibiyotik direncin büyük problemler oluşturduğu görülmektedir. Antibiyotiklerin selektif etkisi ve direnç genlerine sahip olmaları antibiyotik direncin gelişiminde önemlidir (Durupınar, 2001). Yanlış ilaç kullanımı ile çevrede oluşan antibiyotik kirliliği sonucu oluşan dirençli bakterilerin çoğalması ve dirençlerini aktarmaları ile direnç yayılımı gözlemlenmektedir (Özdemir, 2015). Enfeksiyonlara sebep olan dirençli bakteriler toplumda görülen mortalite ve morbidite oranlarını artırmasının yanı sıra hastanede yatış süresini ve dolayısıyla sağlık masraflarını da artırmaktadır (Sancak, 2011; Durupınar, 2001). Birçok MO'nın geliştirmiş olduğu antibiyotik direnç, enfeksiyon hastalıklarında tedavi olanaklarını sınırlamaktadır (Kaya vd., 2007). Antibiyotik kullanımında uygun stratejilerin belirlenebilmesi için sürveyans çalışmaları büyük önem arz etmektedir (Kaya vd., 2006; Karahocagil vd., 2011).

Kıtalar arası seyahat diğer bulaşıcı hastalıklarda olduğu gibi antimikrobiyal dirence sahip MO'ların da yayılmasına katkı sunmaktadır. Böylece dirençli bakteriler arasında genetik materyallerin aktarılması yeni dirençli suşların ortaya çıkmasına imkan tanımaktadır (O'Neill, 2014).

Tedavi noktalarında yapılan yanlış ve gereksiz antibiyotik uygulaması antibiyotik direnç oluşumunu artıran etmenlerden bazılarıdır. Bunların yanı sıra uygun ısı işlem görmemiş et ürünleri, dirençli bakteri içeren hayvan dışkısı ve hayvansal gübrelerin bitki sulama sularına bulaşması, bitkileri hastalıklardan korumak için kullanılan ilaçlar antibiyotik direnci artıran diğer etmenlerdir. Antibiyotiğin kullanım süresinin optimum tutulması ve farmakokinetik özelliklerine göre belirlenen uygun doz rejimi direnç oluşumunun azaltılmasında oldukça önemlidir (Daş ve Atmaca, 2015).

Mikroorganizmaların geliştirmiş oldukları direnci aşmak ve ilaçların kullanım ömrünü uzatmak için birden fazla ilaç kombine olarak kullanılabilir. Kombine ilaç kullanımında her bir ilacın farklı bir moleküle bağlanarak daha geniş bir etki spektrumu

oluşturmasının yanı sıra sinerjistik etkileri ile toksisitenin ve direnç gelişiminin azaldığı görülmektedir. Sinerjistik etki farklı yollarla farklı hedeflerin inhibisyonu, aynı yolla farklı hedeflerin inhibisyonu ve aynı hedef bölgenin inhibisyonu olmak üzere üç şekilde etki etmektedir (Aktaş, 2014).

Jim O'Neill yaptığı çalışmada elde ettiği verilere dayanarak antibiyotik direncin günümüz şartlarında devam etmesi halinde 2050 yılına kadar her yıl 10 milyon insanı enfeksiyon hastalıklarından kaybedeceğimizi ve ülkelerin gayri safi yurt içi hasıllarının %2-3,5 oranında düşeceğini ön görmektedir (O'Neill, 2014).

#### **4.4. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları**

Antibiyotiklerin keşfi ile enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde büyük bir başarı yaşanmıştır. Bu duruma paralel olarak bu ilaçların keşfedilmesinden çok geçmeden bilim insanları yanlış ve aşırı kullanım sonucunda bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç kazanabileceğini ve yapılan tedavilerin etkilerinin sınırlı olabileceği ön görmüşlerdir (Çiftçi ve Aksoy, 2015).

##### **4.4.1. Doğal direnç**

Doğal direnç MO'nın yapısal ve biyokimyasal özellikleri ile ilişkili olarak bakterinin tabiatına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Çiftçi ve Aksoy, 2015). MO'ların ilacın etkili olacağı yapıyı bulundurmaması (Öztürk, 2002) veya bir sebepten dolayı ilacın hedefine ulaşmaması (Yüce, 2001) ile açıklanabilir. Böylelikle MO ilgili antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençli olmaktadır (Yüce, 2001; Öztürk, 2002). Bu direnç mekanizması aynı zamanda "intrinsik direnç" ya da "duyarsızlık" olarak da adlandırılmaktadır (Çiftçi ve Aksoy, 2015). Vankomisin gram negatif bakterilerin dış membranlarından geçememeleri (Yüce, 2001; Öztürk, 2002) ya da penisilinin hücre duvarı olmayan MO üzerinde etkisiz olması bu direnç tipine örnek olarak verilebilir (Çiftçi ve Aksoy, 2015).

##### **4.4.2. Kazanılmış direnç**

Kazanılmış direnç MO'nın geçirmiş olduğu mutasyonlar sonucunda duyarlı olduğu antibiyotiğe karşı direnç kazanmasıdır (Yüce, 2001; Çiftçi ve Aksoy, 2015). Antimikrobiyal madde MO'lar üzerinde ilk temasta etkili olmasına rağmen tedavi süresi boyunca veya tekrarlanan tedavilerde direnç gelişimi görülmektedir. Kazanılan direnç genetik değişimler sonunda seleksiyon ile yayılmaktadır (Öztürk, 2002).

### **Kromozomal direnç:**

Kazanılmış direnç kromozomal ya da kromozom dışı (ekstrakromozomal) yapılar ile oluşabilir. MO kromozomunda fiziksel veya kimyasal etmenler ile oluşan mutasyonlar organizmanın yapısında değişimler oluşturabilmektedir. Oluşan bu mutasyonların sonucunda ilacın hücre içi hedefi sapabilir ya da hücre membranının ilaca olan geçirgenliği değişebilir. Bu durum kromozomal direnç olarak adlandırılmaktadır (Yüce, 2001; Töreci, 2013). Penisilin bağlayan proteinlerde meydana gelen mutasyonlar bakterinin beta-laktam antibiyotiklere karşı göstermiş olduğu duyarlılığı değiştirmesi kromozomal dirence örnek olarak verilebilir (Töreci, 2013).

Kromozomal mutasyon sonucu kazanılan direnç bir veya çok adımda ortaya çıkabilmektedir. Streptomisin tipi direnç olarak da adlandırılan bir adımlı direnç antimikrobiyal ajan ile bir veya daha fazla temas sonucu çok hızlı bir şekilde ileri derecede direnç gelişimi ile açıklanmaktadır. Penisilin tipi direnç olarak adlandırılan çok adımlı direnç ise zamanla artan yavaş bir şekilde ortaya çıkmaktadır (Öztürk, 2002).

### **Kromozom dışı direnç:**

Plazmidler, transpozonlar ve integronlar kromozom dışı direnç oluşumuna katkı sağlayan genetik parçacıklardır. Klinikte görülen direncin ana sorumlusu olduğu bildirilen plazmidler kromozomlardan bağımsız olarak çoğalmaktadırlar (Yüce, 2001).

Mikroorganizmalarda bulunan transpozon ve integron adı verilen genetik malzemeler birçok direnç geni bulundurması ve kromozom-plazmid, plazmid-plazmid arasında kolayca aktarılabilmesi ile antibiyotik direncin yayılmasında önemli rol oynamaktadırlar (Töreci, 2013). Yeni genlerin kazanımında rol alan integronlar kısa süre içerisinde çok ilaca dirençli MO'ların ortaya çıkmasında ve yayılmasında önemli paya sahiptir (Öztürk, 2002).

Kazanılmış direnç mekanizmaları ilacın hedefinde oluşan değişiklikler, ilacın enzimatik inaktivasyonu, bakteriyel membran değişiklikleri (iç ve dış membran permeabilitesinde azalma, aktif pompa sistemi) ve alternatif bir yolun kullanılmasından oluşan dört ana başlık altında incelenmektedir (Yüce, 2001).

#### **4.4.2.1. İlacın hedefinde oluşan değişiklik**

İlaçların etki gösterebilmeleri için MO'da bulunan bir yapı ile birleşmesi ve bu yapının işlevselliğini bozması gerekmektedir (Çiftçi ve Aksoy, 2015). Ancak MO'nun

geçirebileceği bir mutasyon ile ilaç afinitenin düşük olduğu farklı hedeflere bağlanmak üzere yönlendirilebilir (Yüce, 2001; Durupınar, 2001). Örnek olarak DNA-giraz enzimlerinin inhibe edilmesi sonucu siprofloksasine karşı direnç olduğu gözlemlenmektedir. Bu ve buna benzer şekilde oluşan hedef değişiklikleri ile MO ilaca karşı direnç kazanabilir (Durupınar, 2001).

Ribozoma bağlanarak etki gösteren antibiyotikler arasında hedef saptırarak direnç oluşumu en çok makrolid grubunda görülmektedir. Bu tür dirençlerin tek basamaktan oluşmaları direncin kolay oluşmasına ve hızlı yayılmasına sebep olmaktadır. Bazı durumlarda ise yabancı bir DNA kromozoma eklenebilir ya da MO'nun birden fazla mutasyon geçirmesi ilaç hedefi saptırılabilir. Beta laktam, kinolon, tetrasiklin, rifampisin, makrolid ve glikopeptidlere karşı görülen dirençlerde bu mekanizma önemli yer almaktadır (Yüce, 2001).

#### **4.4.2.2. İlacın enzimatik inaktivasyonu**

Dirençli bakteriler etken ilacı parçalamak için sentezlemiş oldukları enzimleri kullanabilir (Yüce, 2001; Durupınar, 2001). İlaçların inaktivasyonu grup transferi, hidrolitik enzimler ve redoks tepkimeleri kapsamında oluşmaktadır (Çiftçi ve Aksoy, 2015). Aminoglikozidlerin yapısını değiştiren asetilaz, fosforilaz ve adenilaz enzimleri, beta-laktamları parçalayan beta-laktamazlar ve eritromisin biyolojik aktivitesini inhibe eden eritromisin esteraz bu direnç mekanizmasına örnek olarak verilebilir (Yüce, 2001).

Enzimatik aktiviteler ile antibiyotiklerin inaktivasyonu ilk olarak penisilinler karşısında *S. aureus* suşlarında görülmüştür. Önceleri penisilinleri parçalayan bu enzimlere penisilinaz, sefalosporinleri parçalayanlara ise sefalosporinaz adı verilse de bu enzimlerin tümü günümüzde beta-laktamazlar olarak adlandırılmaktadır. Beta-laktamazların oluşturduğu etkiden farklı olarak makrolid direnci oluşturan esterazlar ve fosfomisin direnci oluşturan epoksidazlar da ilaçların inaktivasyonunda yer alan hidrolitik enzimlerdir. Transferaz grupları ise enzimatik inaktivasyonda rol alan en fazla çeşitlilik gösteren enzim grubudur (Çiftçi ve Aksoy, 2015).

#### **4.4.2.3. Bakteriyel membran değişiklikleri**

Mikroorganizmanın iç ve dış membran değişikliklerinde oluşan değişimler sonucu ilaç geçirgenliği değişebilir ve aktif pompa sistemi ile ilacın patojen hücre içinde kalma süresi kısaltılabilir. Sadece gram negatif bakterilerde görülen, lipid bakımından zengin olan dış

membran ilacın patojen hücreye girişini zorlaştırmaktadır. Bu durum karşısında ilaçların gram negatif bakterilerde hücre içine girmesine dış membran üzerinde bulunan porinler aracılık etmektedir. Bakteriler bazı durumlarda ortam ozmolaritesine göre porinler üzerinden değişiklik oluşturarak ilacın hücre içine girmesine engel olurlar. Dış membranın geçirgenliği üzerindeki değişimler özellikle kinolon ve aminoglikozid türü antibiyotiklerin biyolojik aktiviteleri açısından son derece önemlidir (Yüce, 2001).

Membran geçirgenliği farklı birkaç unsur ile birleştiği zaman ciddi problemler oluştursa da sadece membran geçirgenliğinde azalma kullanılan ilaç dozunun artırılması ile çözülebilmektedir. Patojen hücre içine giren ilacı dışarı atan aktif pompa sistemi ise daha büyük bir sorun oluşturmaktadır (Durupınar, 2001). Literatürde membran proteini olarak ta geçen bu sistemler herhangi bir modifikasyona ihtiyaç duymadan konsantrasyonu düşürücü etki göstermektedirler (Çiftçi ve Aksoy, 2015). 1990'lı yılların ortalarında tetrasiklinler üzerinde yapılan çalışmalarda tespit edilen bu sistemler günümüzde beta laktamlar (Çiftçi ve Aksoy, 2015) ve makrolid grubu (Durupınar, 2001) antibiyotikler gibi farklı yapılar üzerinde de etkili olmaktadır.

#### **4.4.2.4. Alternatif bir yolun kullanılması**

Bakterilerin bazıları antibiyotiklerin reaksiyona girerek etkili oldukları enzimlerini ya da kimyasal reaksiyon dizilerini modifiye ederek antibiyotiklere karşı direnç oluşturabilmektedirler (Çiftçi ve Aksoy, 2015). Sülfonamid ve trimetoprim antibiyotikleri karşısında, bir takım bakterilerin etken maddeye duyarlı hedeflere olan ihtiyacı yok edecek yeni metabolik yollar geliştirmesi ile antibiyotik direnç göstermeleri bu duruma örnek olarak verilebilir (Yüce, 2001).

Bakterilerin direnç oluşumunda görülen alternatif bir diğer yol ise biyofilm oluşumudur. Yapılan in vitro deneylerde biyofilm oluşturan bakterilerin diğerlerine kıyas ile daha yüksek direnç oluşturduğu gözlemlenmiştir. Biyofilm ortamında bulunan bakterilerin yavaş üreme durumuna geçmeleri, antibiyotiklerin biyofilme penetre olamamaları ve bunların yanı sıra biyofilmdeki kimyasal ortam ve persiste hücreler biyofilmlerin direnç mekanizmasına olan katkılarını açıklamaktadır (Çiftçi ve Aksoy, 2015).

**Çizelge 4.6** Bazı antibiyotiklerin yapıları, etki mekanizmaları ve karşılaştıkları direnç mekanizmaları (Özdemir, 2015)

<b>YAPI</b>	<b>ANTİBİYOTİK</b>	<b>ETKİ MEKANİZMASI</b>	<b>DİRENÇ MEKANİZMASI</b>
Amfenikoller	Kloramfenikol	Protein sentezi inhibiasyonu	Pompalama
Aminoasit Türevleri	Polimiksin B	Hücre zarı permabilitesini bozma	Hücre zarı modifikasyonu
Aminoglikozitler	Gentamisin	Protein sentezi inhibisyonu	Pompalama
	Kanamisin		Enzim inaktivasyonu
	Streptomisin		Hedef şaşırtma
Beta-Laktamlar	Penisilin	Hücre duvarı sentezi inhibisyonu	Enzim inaktivasyonu
	Sefoktasim		Hedef şaşırtma
	Sztreonam		
Glikopeptidler	Vankomisin	Hücre duvarı sentezi inhibisyonu	Hücre duvarı modifikasyonu,
	Bleomisin		Pompalama
Kinolonlar	Nalidiksik asit	Nükleik asit sentezi inhibisyonu	Pompalama,
	Ciprofloksasin		Hedef şaşırtma
Lipopeptidler	Daptomisin	Hücre zarı kutuplaşmasını engelleme	Hücre zarı modifikasyonu, Mutasyonlar
Makrolidler	Klaritromisin	Protein sentezi inhibisyonu	Pompalama,
	Eritromisin		Hedef şaşırtma
Sulfonamidler	Sulfametaksazol	Folik asit sentezi yolunun engellenmesi	Alternatif enzim, Hedef şaşırtma
Tetrasiklinler	Tetrasiklin	Protein sentezi inhibisyonu	Pompalama
	Doksisiklin		
	Oksitetrasiklin		



#### **4.4.3. Çapraz direnç**

Çapraz direnç MO'nun kazanmış olduğu direnci birebir aynı ya da benzer bir mekanizma ile farklı ilaçlara karşı da göstermesi durumudur. Bu durum genellikle oleandomisin-eritromisin gibi benzer yapıya sahip olan ilaçlara karşı görülse de farklı yapıdaki ilaçlar arasında da görülebilir (Yüce, 2001).



## 5. MATERYAL ve METOD

Yüksek lisans tez çalışması kapsamında yapılan tüm deneyler Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

### 5.1. Materyal

#### 5.1.1. Mikroorganizmalar

Etken maddelerin biyolojik aktivitelerini değerlendirmek için iki adet gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031), iki adet gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) bakteri suşu ve bir adet mantar suşu (*Candida albicans* ATCC 10231) kullanılmıştır. MO'lar Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir.

#### 5.1.2. Etken maddeler

Antimikrobiyal aktiviteleri incelenen etken maddeler (3a-e) Doç. Dr. Hayreddin Gezen tarafından sentezlenmiştir. Claisen-Schmidt reaksiyonu kullanılarak asetofenon ve benzaldehit türevlerinin bazik ortamda kondenzasyonu sonucu oluşturulan kalkon türevlerine (1a-e) sikloheksanonun (2) 1-4 Michael katılması ile 1,5-diketon türevleri elde edilmiştir.

#### 5.1.3. Araç, gereç ve sarf malzemeler

Çalışmada antimikrobiyal aktivitenin değerlendirilmesi için 96 kuyucuklu mikro plaka, çözücü olarak DMSO, besi yeri olarak Müller Hinton Broth, kullanılmıştır. Deneylerin yapılması için kullanılan temel araç, gereçler (Vorteks mikser, etüv, hassas terazi, otomatik pipet) ve sarf malzemelerin tümü danışmanım Doç. Dr. Uğur Tutar tarafından sağlanmıştır.

### 5.2. Metod

#### 5.2.1. Mikroorganizmaların hazırlanması

İlk olarak -20 °C'de muhafaza edilen ATCC suşlarının canlandırılması için 5'er mL lik broth içerisinde MO solüsyonları hazırlandı. Hazırlanan solüsyonlar 37 °C'de 24 saat

bekletildi. 24 saatin sonunda etüvden çıkarılarak kontrol edilen solüsyonlardaki mikroorganizmaların canlı olduğu tespit edildi.

### **5.2.2. Mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite tespiti**

Sentezlenmiş olan 1,5-diketon türevlerinin mikrodilüsyon yöntemi ile literatüre uygun olarak (Tutar vd., 2017) MİK değerlerinin tespit edilmesi için 2'şer kat seri seyreltmeler ile dilüsyonları hazırlandı. Bu bölümden sonra aktivitesi incelenen 1,5-diketon türevleri etken madde olarak adlandırılacaktır. Çözücü olarak 4'er mL DMSO eklenmiş 5 adet deney tüpüne antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilecek olan etken maddeler hassas terazide 4000'er µg tartılarak ilave edilmiştir. Böylelikle her bir etken madde için 1000 µg/mL konsantrasyonda stok çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltiler vortex mikserlerde homojen bir karışım sağlanması için muamele edilmiştir. Bir etken maddeye ait stok çözeltiden 2 mL alınmış ve bir mikro tüp içerisinde 2 mL Muller Hinton Broth üzerine aktarılarak o etken maddeye ait 2. dilüsyon elde edilmiştir. Böylelikle 2. dilüsyonun etken madde konsantrasyonu 2 kat azalarak 500 µg/mL olmuştur. Devamında ikinci dilüsyondan 2 mL alınmış ve başka bir mikro tüpte 2 mL broth üzerine aktarılarak 250 µg/mL konsantrasyonda üçüncü dilüsyon elde edilmiştir. Aynı işlem üç kez daha tekrarlanarak 125, 62,5 ve 31,25 µg/mL konsantrasyonlarında sırasıyla dördüncü, beşinci ve altıncı dilüsyonlar elde edilmiştir (Şekil 5.2). Elde edilen her dilüsyon bir sonraki seyreltme işlemine geçilmeden önce vorteks mikserlerde yaklaşık 1 dakika muamele edilmiştir. Yapılan bu seri seyreltmeler 5 etken madde için de uygulanarak toplam 30 adet dilüsyon elde edilmiştir.

0,5 Mc Farland standardına ( $1 \times 10^8$  cfu/mL) göre hazırlanan MO suşlarının her biri 5 (Etken madde türü) x 6 (Her bir etken madde için konsantrasyon sayısı) toplamda 30'ar adet kuyucuğa otomatik mikro pipet aracılığı ile 1'er mL eklenmiştir. Bu işlem tüm MO suşları için uygulanmıştır. MO solüsyonları eklenen kuyucuklara bir sütun bir etken maddeye ait olacak şekilde en üstten başlanarak sırası ile 1000, 50, 250, 125, 62,5, 31,25 µg/mL konsantrasyonlara sahip olan dilüsyonlar 1/1 oranında ilave edilmiştir.

Her bir MO üzerinde 6 dilüsyondan oluşan 5 etken madde toplamda 30 kuyucukta uygulanmıştır. Sonuçları doğru değerlendirebilmek için MO bulunmayan saf broth ile toplamda 30 kuyucukta negatif kontrol grubu hazırlanmıştır. Aynı işlem negatif kontrol grubu için hazırlanmış olan bu 30 kuyucukta da uygulanmıştır. MİK ölçümleri için toplamda 3 adet 96 kuyucuklu mikro plaka kullanılmıştır.

Hazırlanan mikro plakalar 37 ° C’de 24 saat inkübe edildi. 24 saatin sonunda kuyucuklarda üreme olup olmadığı kontrol grubu ile karşılaştırılarak MİK değerleri tespit edilmiştir. Mikro plaka kuyucuklarına bir sütunda en üstten başlanarak sırasıyla azalan konsantrasyon ile eklenen etken maddelerin buldukları kuyucukların bulanıklık durumu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Plakalarda bulunan bir sütunda ki kuyucuklar sırası ile incelendiğinde bulanıklık görülmeyen en düşük konsantrasyon incelenen etken madde için MİK değeri olarak not edilmiştir.

Tüm çalışmalar, 30 cm alev zonu altında yapılmıştır.



## 6. BULGULAR

Etken madde stok çözeltilerinin tümü için ilk seyreltme işleminde (2 mL broth içerisine aktarıldıklarında) ekzotermik reaksiyon gözlemlendi. DMSO ile berrak ve homojen stok çözeltiler elde edildi.

İncelenen 5 etken maddenin (3a, 3b, 3c, 3f, 3e) çalışmada kullanılan *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans* suşları üzerinde tespit edilen MİK değerleri Çizelge 6.1’de verilmiştir.

Çizelge 6.1 Etken Madde MİK değerleri

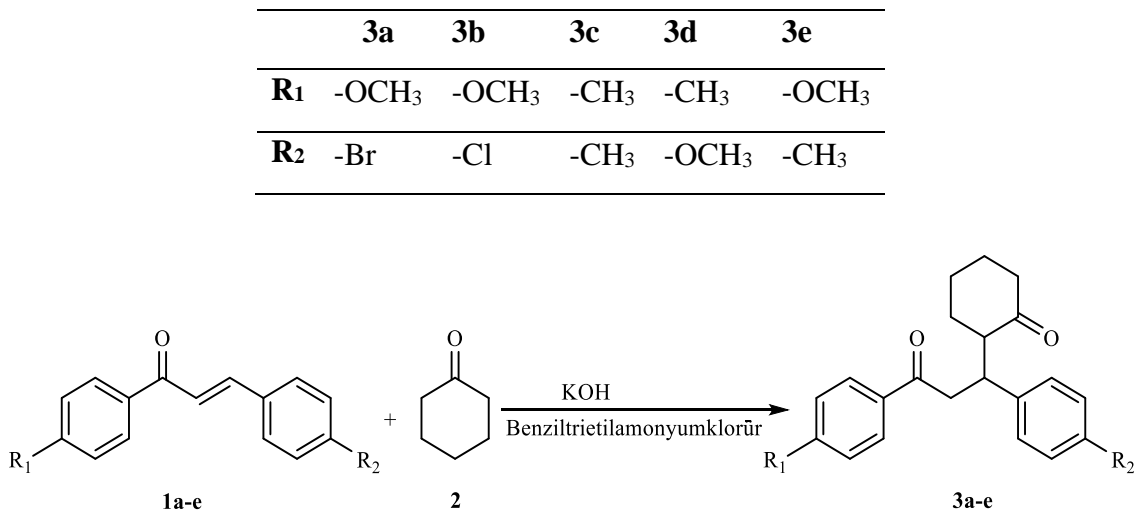
	MİK (µg/mL)				
	3a	3b	3c	3d	3e
<i>P. aeruginosa</i>	125	250	250	125	250
<i>S. aureus</i>	125	125	125	250	250
<i>K. pneumoniae</i>	125	125	125	125	250
<i>E. faecalis</i>	62,5	62,5	250	62,5	250
<i>C. albicans</i>	125	62,5	125	125	250

## 7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bakteriyel enfeksiyonların sebep olduğu hastalıklar özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve dünya genelinde yüzyıllardır büyük problemler oluşturmaktadır. Bu problemler 1930'lu yıllarda antibiyotiklerin kullanılmaya başlaması ile dramatik bir şekilde azalsada hastalıklara sebep olan mikroorganizmaların geliştirmiş oldukları antibiyotik direnç yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. DSO raporları ve konu ile ilgili bilim insanlarının yaptıkları araştırmalar çeşitli sebepler ile ortaya çıkan antibiyotik dirence karşı önlem alınmaması durumunda antibiyotik öncesi çağa geri dönülebileceğinin habercisi olmaktadır.

Bu çalışmada antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip oldukları birçok çalışma ile ortaya konmuş olan kalkonlardan elde edilen 1,5-diketon türevlerinin de antibakteriyel ve antifungal etki gösterebileceği düşünülerek yola çıkılmıştır.

Çalışmada kullanılan ve daha önce sentezlenmiş olan 1,5-diketon türevleri sikloheksanon ve kalkon türevi karışımına %6 mol FTK ve %6 mol katı KOH ilave edilmesini takiben karışımın oda sıcaklığında yaklaşık 3 saat karıştırılması ile elde edilmiştir (Gezegen, 2006).



Şekil 7.1 1,5-diketon türevlerinin sentezi

**Çizelge 7.1** 1,5-diketon türevleri kikare testi sonuçları (1)

		<b>1,5-Diketon Türevleri</b>					
		<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3e</b>	<b>3c</b>	<b>3d</b>	<b>Toplam</b>
<i>P.aeruginosa</i>	Sonuç	125	250	250	125	250	1000
	Beklenen Sonuç	140,7	156,4	218,6	171,9	312,3	1000,0
<i>S.aureus</i>	Sonuç	125	125	125	250	250	875
	Beklenen Sonuç	123,1	136,9	191,3	150,4	273,3	875,0
<i>K.pneumoniae</i>	Sonuç	125	125	125	125	250	750
	Beklenen Sonuç	105,5	117,3	164,0	128,9	234,3	750,0
<i>E.faecalis</i>	Sonuç	63	63	250	63	250	689
	Beklenen Sonuç	96,9	107,8	150,6	118,4	215,2	689,0
<i>C.albicans</i>	Sonuç	125	63	125	125	250	688
	Beklenen Sonuç	96,8	107,6	150,4	118,3	214,9	688,0
<b>Toplam</b>	Sonuç	563	626	875	688	1250	4002
	Beklenen Sonuç	563,0	626,0	875,0	688,0	1250,0	4002,0

**Çizelge 7.2** 1,5-diketon türevleri kikare testi sonuçları (2)

	<b>Value</b>	<b>df</b>	<b>Asymp. Sig. (2-sided)</b>
<b>Pearson Chi-Square</b>	358,694 <sup>a</sup>	16	,000
<b>Likelihood Ratio</b>	346,690	16	,000
<b>Linear-by-Linear Association</b>	26,850	1	,000
<b>N of Valid Cases</b>	4002		

1,5-diketon türevi bileşikler için MİK değerlerinin kikare testi sonuçlarına (Çizelge 7.1 ve Çizelge 7.2) göre bileşiklerin etkileri arasında %95 güvenirlilikte anlamlı fark tespit edilmiştir.

Mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen etken madde MİK değerleri incelendiğinde -OCH<sub>3</sub> ve -Br substitüentlerine sahip 3a bileşiği, -OCH<sub>3</sub> ve -Cl substitüentlerine sahip 3b bileşiği ve -CH<sub>3</sub> ve -OCH<sub>3</sub> substitüentlerine sahip 3d bileşiği *Enterococcus faecalis* gram pozitif bakteri suşu üzerinde 62,5 µg/mL MİK değeri ile güçlü bir aktivite göstermiştir. 3b bileşiğinin güçlü etkisi aynı zamanda *Candida albicans* mantar suşu üzerinde de 62,5 µg/mL MİK değeri ile görülmüştür. 3d bileşiği gibi -CH<sub>3</sub> ve -OCH<sub>3</sub> substitüentlerine

sahip bir diğer bileşik olan 3e bileşiği ise tüm MO suşlarına karşı 250 µg/mL MİK değeri ile çok zayıf bir aktivite ortaya koymuştur. Bu durumun sebebinin -CH<sub>3</sub> ve -OCH<sub>3</sub> substitüentlerinin 3d ve 3e bileşiklerine farklı noktalardan bağlanmalarından kaynaklandığı düşünölmektedir. -CH<sub>3</sub> substitüentlerine sahip olan 3c bileşiği *S. aureus*, *K. pneumoniae* ve *C. albicans* suşlarına karşı 125 µg/mL MİK değeri ile dikkate değer bir aktivite gösterirken *P. aeruginosa* ve *E. faecalis* suşlarına karşı 250 µg/mL MİK değeri ile zayıf bir aktivite sergilemiştir. Elde edilen MİK sonuçları 3a, 3b ve 3d bileşiklerinin potansiyel birer antimikrobiyal ajan olarak ileriki araştırmalara konu olabileceğini ortaya koymaktadır.





## KAYNAKLAR

- Ahmad, R. M., Sastry, G. V., Bano, N., Anwar, S.** (2016). Synthesis of novel chalcone derivatives by conventional and microwave irradiation methods and their pharmacological activities. *Arabian Journal of Chemistry* 9, 931-935.
- Akgüneş, E.** (2017). Transrektal ultrason eşliğinde prostat biyopsisi öncesi verilen profilaktik antibiyotiklere bakteri direncinin araştırılması : Prospektif çalışma. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Uzmanlık Tezi)*, 73s, Samsun.
- Akkan, G. A.** (1997). Antibiyotiklerin sınıflandırılması. *Pratikte Antibiyotik Kullanımı Sempozyumu*, 2-3 Mayıs, 53-62, İstanbul.
- Aktaş, G.** (2014). Antibiyotik kombinasyonları ve sinerjistik etkileşimleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 44(2):47-55.
- Aktuğlu, Y.** (2002). Geçmişten günümüze antibiyotikler. *Akalcı antibiyotik kullanımı ve erişkinlerde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar. Sempozyum Dizisi No: 31*, Kasım, 9-22, İstanbul.
- Aminov, R.** (2017). History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical Pharmacology*, 133, 4-19.
- Arslan, T.** (2018). An efficient synthesis of novel type chalcones containing 8-hydroxyquinoline under green conditions. *Journal of Science and Technology*, 11(2), 321-327.
- Bacanlı, M., Taner, G., Başaran, A. A., Başaran, N.** (2015). Bitkisel kaynaklı fenolik yapıda ki bileşikler ve sağlığa yararlı etkileri. *Türkiye Klinikleri J Pharm Sci*, 4(1):9-16.
- Ban, S., Zhu, X., Zhang, Z., Li, Q.** (2014). A chiral benzoylthiourea-pyrrolidine catalyst for the highly enantioselective Michael addition of ketones to chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 24, 2517-2520.
- Bayram, R., Benek, S., Yavuz, Z. M., Benek, Ü., Gümüştekin, K., Kaya, E.** (2015). Propolis Tıbbi Tedaviye Destek Olabilir mi?. *Eur J Health*, 1(3):92-95.
- Beyhan, N.** (2011). Bazı yeni şalkonların ve bunlardan türeyen 2-pirazolin türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi)*, 184s, İstanbul.
- Birman, H.** (2012). Bitkisel flavonoid bileşiklerinin biyoaktiviteleri ve muhtemel etki mekanizmaları. *İst Tıp Fak Derg.* 75:3.
- Brownlee, G.** (1949). The sulphonamides and allied compounds, *Nature*, Vol 163, 662.
- Burmaoğlu, S.** (2017). Anti-Kanser Aktiviteye Sahip Bileşikler Olarak Flor-Süstitüe Kalkonlar. *Karaelmas Fen ve Müh. Derg.* 7(2):658-664.
- Büyükuşlu, N., Yiğitbaşı, T.** (2015). Reaktif oksijen türleri ve obezitede oksidatif stres. *MÜSBED*, 5(3):197-203.
- Chen, M., Theander, G. T., Christensen, B. S., Hviid, L., Zhai, L., Kharazmi, A.** (1994). Licochalcone A, a new Antimalarial agent, inhibits in vitro growth of the human malaria parasite plasmodium falciparum and protects mice from P. yoelii infection. *Antimicroblal Agents and Chemotherapy*, Vol. 38, No. 7, 1470-1475.
- Chen, H. Z., Zheng, J. C., Sun, P. L., Piao, R. H.** (2010) Synthesis of new chalcone derivatives containing a rhodanine-3-acetic acid moiety with potential anti-bacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45, 5739-5743.

- Costa, G. M., Endo, E. H., Cortez, D. A. G, Nakamura, T. U., Nakamura, C.V., Filho, B. P. F.** (2016). Antimicrobial effects of Piper hispidum extract, fractions and chalcones against. *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus*. *Journal de Mycologie Médicale*, 26, 217—226.
- Çiftçi, A., Aksoy, A.** (2015). Antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*, 1(2), 1-10.
- Daş, K. Y., Atmaca, E.** (2015). Antibiyotik direncinin önlenmesi için yapılması gerekenler ve çözüm önerileri. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci Pharmacol Toxicol-Special Topics*, 1(2), 69-75.
- Djouossi, G. M., Tamokou, D. J., Ngnokam, D., Kuate, R. J., Taponjdjou, A. L., Harakat, D., Nazabadioko, V. L.** (2015). Antimicrobial and antioxidant flavonoids from the leaves of *oncoba spinosa* forssk (Salicaceae). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15:134.
- Domínguez, N. J., León, C., Rodrigues, J., Domínguez, G. N., Gut, J., Rosenthal, J. P.** (2005). Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. *Il Farmaco* 60, 307–311.
- Durand, A. G., Raoult, D., Dubourg, G.** (2019). Antibiotic discovery: History, methods and perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53, 371-382.
- Durupınar, B.** (2001). Antibiyotiklere dirençte yeni eğilimler. *Klimik Dergisi*, Cilt 14, Sayı:2, 47-56.
- El-Meligie, S., Taher, T. A., Kamal, M. A., Youssef, A.** (2017). Design, synthesis and cytotoxic activity of certain novel chalcone analogous compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry* 126, 52-60
- Erbil, N., Arslan, M.** (2017). Penisilin grubu bir antibiyotik olan amoksisilin-klavulanik asit (Amoklavın®)'in antibakteriyel aktivitesi ve mutajenik etkisinin belirlenmesi. *KSÜ Doğa Bi. Derg.* 20(3), 242-246.
- Erdoğan, E. A., Everest, A.** (2013). Antimikrobiyal ajan olarak bitki bileşenleri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 6 (2), 27-32.
- Evcimen, M., Aslan, R.** (2015) Yaygın Kullanıma Sahip Tıbbi Aromatik Bitkilerdeki Bazı Antioksidan Fitokimyasalların Fizyolojik Etkileri. *Kocatepe Vet J*, 8(2):65-78.
- Fikriye EREN.** (2014). Yeni 1,3-diarilpirazol kalkan türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi)*, 74s, Ankara.
- Gezegen, H.** (2006). Bazı kalkan türevlerinin sentezi ve reaksiyonlarının araştırılması. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi)*, 125s, Tokat.
- Gezegen H.** (2011). Bazı 1,3-diaril-2-propen-1-on türevlerine aktif metilen bileşiklerinin katılması halkalaşma reaksiyonlarının ve antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Doktora Tezi)*, 196s, Tokat.
- Gopi, C., Sastry, G. V., Dhanaraju, D. M.** (2016). Synthesis and spectroscopic characterisation of novel bioactive molecule of 3-(2-substituted)-1H-indol-3-yl)- 1-(thiophen-2yl)prop-2-en-1-one chalcone derivatives as effective anti-oxidant and anti-microbial agents. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences* 5, 236-243.
- Gürler, N.** (2011). Pasteur, anaerobik yaşam ve fermentasyon. *Ankem Derg.* 25(Ek 2), 1-4.
- Güven, Ç. E., Otkun, T. G., Boyacıoğlu, D.** (2010). Flavonoidlerin biyoyararlılığını etkileyen faktörler. *Gıda Teknoloji Derneği Yayını*, 35 (5): 387-394.

- İçli, N.**, (2017). Elma ekşilerinde toplam fenolik bileşikler, toplam antioksidan kapasite ve toplam flavonoid maddelerin tespiti. *Sağlık Akademisi Kastamonu*, 2(2): 89-99.
- Ji, J. S., Shen, L. Z., Gu, G. D., Wang, Y. S.** (2004). An efficient synthesis of ferrocenyl substituted 1,5-diketone and cyclic  $\alpha$ ,  $\beta$  unsaturated ketones under ultrasound irradiation. *Journal of Organometallic Chemistry* 689, 1843-1848.
- Jung, A. H., Jung, J. M., Kim, Y. J., Chung, Y. H., Choi, S. J.** (2003). Inhibitory activity of flavonoids from *Prunus davidiana* and other flavonoids on total ROS and hydroxyl radical generation. *Arch Pharm Res*, Vol 26, No 10, 809-815.
- Juale, K., Pape, S. F. V., Wiese, M.** (2012). Investigation of chalcones and benzochalcones as inhibitors of breast cancer resistance protein. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 346–355.
- Kalabak, Ö.** (2017). Antibiyotik direnç tayini için nanokristal platformlar geliştirilmesi. *Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi)*, 96s, Eskişehir.
- Kalkan, İ., Atıncı, M.** (2018). *Flavonoidler ve sağlık üzerine etkileri*. Aydın Gastronomy, 2 (1):31-38.
- Karahocagil, K. M., Yaman, G., Göktaş, U., Sünnetçioğlu, M., Çıkman, A., Bilici, A., Yapıcı, K., Baran, İ.A., Binici, İ., Akdeniz, H.** (2011). Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi. *Van Tıp Dergisi*, 18 (1), 27-32.
- Kasnak, C., Palamutoğlu, R.** (2015). Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3(5): 226-234.
- Kaya, O., Akçam, Z. F., Uyar, C., Demir, C., Yaylı, G.** (2006). 2000-2004 yılları arasında izole edilen üropatojen *Escherichia coli* suşlarında artan antibiyotik direnci. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 13(4), 22-26.
- Kaya, S., Arıdoğan, C. B., Çetin, H., Demirci, M.** (2007). Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri *Fırat Tıp Dergisi*, 12(1): 34-36.
- Khan, A., S. Asiri, M. A.** (2017). Green synthesis, characterization and biological evaluation of novel chalcones as anti bacterial agents. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S2890–S2895.
- Kılıç, Ü., Altındış, M.** (2017). Antibiyotik kullanımı ve mikrobiyota. *Journal of BSHR*, 1(Special Issue):39-43.
- Korkmaz, B., Özerol, A. E., Gürsel, Y., Şenkal, F. B., Okutan, M.** (2018). The synthesis and dielectric characterization of liquid crystalline hydrogen bonded complex of 3-(4-(dimethyl amino) phenyl)-1-(4- hydroxyphenyl) prop-2-en-1-one with 8-(4-cyanobiphenyl-4'- oxy) octan-1-ol. *Journal of Molecular Liquids* 266, 132–138.
- Liu, W., Xu, Q., Liang, Y., Chen, B., Liu, W. M., Ma, Y.** (2001). Preparation of 1,5-diketone derivatives containing ferrocenyl by Michael reaction under solvent-free condition. *Journal of Organometallic Chemistry*, 637–639 719–722.
- Liu, F. X., Zheng, J. C., Sun, P. L., Liu, K. X., Piao, R. H.** (2011). Synthesis of new chalcone derivatives bearing 2,4-thiazolidinedione and benzoic acid moieties as potential anti-bacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 46, 346-3473.
- Liu, B., Wang, J., Pang, Y., Ge, Z., Li, R.** (2014). Unexpected synthesis of 1,3,5-triarly 1,5 diketones from aryl ketones via di-enamine mechanism. *Tetrahedron* 70, 9240-9244.
- Mahapatra, K. D., Bharti, K. S., Asati, V.** (2015). Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 101, 496-524.

- Mahapatra, K. D., Bharti, K. S.** (2016). Therapeutic potential of chalcones as cardiovascular agents. *Life Sciences* 148, 154–172
- Mazimba, O.** (2015). Antimicrobial activities of heterocycles derived from thienylchalcones. *Journal of King Saud University – Science*, 27, 42–48.
- Meral, R., Doğan, S. İ., Kanberoğlu, S. G.** (2012). Fonksiyonel Gıda Bileşeni Olarak Antioksidanlar. *Iğdır Univ. J. Inst. Sci. & Tech*, 2(2): 45-50.
- Meryem KEÇECİ.** (2011). Bisiklo[2.2.2]okten birimi içeren yeni kalkon türevlerinin sentezi ve karakterizasyonu. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü* (Yüksek Lisans Tezi), 78s, Tokat.
- Mello, P. V. M., Vieira, A. A. B., Domingos, S. F. T, Jesus, B. J., Sousa, C. C. A., Rodrigues, R. C., Souza, T. M. A.** (2018). A comprehensive review of chalcone derivatives as antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 150, 920-929.
- Ming, S. L., Jamalis, J., Al-Maqtari. M. H., Rosli, M. M., Sankaranarayanan, M., Chander, S., Fun, K. H.** (2017). Synthesis, characterization, antifungal activities and crystal structure of thiophene-based heterocyclic chalcones. *Chemical Data Collections* 9–10, 104-113.
- Muhsiroğlu, Ö.** (2017). Flavonoller, Kardiyovasküler/Serebrovasküler Hastalıklar ve Kanseri. *Bes Diy Derg* 2017;45(2):178-184.
- Nowakowska, Z.** (2007). A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. *European Journal of Medicinal Chemistry* 42, 125-137.
- O’Neill, J.** (2014). The review on antimicrobial resistance. *Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations*, 20s.  
<http://www.jpiaamr.eu/wp-content/uploads/2014/12/AMR-Review-Paper-Tackling-a-crisis-for-the-health-and-wealth-of-nations-1-2.pdf> (Erişim Tarihi 11.05.2019)
- Osório, M. T., Monache, D. F., Chiaradia, D. L. , Chiaradia, D. L., Mascarello, A., Stumpf, R. T., Zanetti, R. C., Silveira, C. B. D., Barardi, M. R. C., Smania, A. F. E., Viancelli, A., Garcia, T. A. L., Yunes, A. R., Nunes, J. R., Smania, A.** (2012). Antibacterial activity of chalcones, hydrazones and oxadiazoles against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 22, 225–230.
- Özaras, R., Tabak, F., Öztürk, R.** (2002). Antibiyotikler III. *Akılci antibiyotik kullanımı ve erişkinlerde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar. Sempozyum Dizisi No: 31*, Kasım, 9-22, İstanbul.  
<https://docplayer.biz.tr/6343980-Antibiyotikler-iii-uz-dr-reflat-ozaras-prof-dr-fehmi-tabak-prof-dr-recep-ozturk.html> (Erişim Tarihi 11.05.2019)
- Özdemir, S.** (2015). Balıklardan izole edilen bakterilerden antibiyotik direnç geni profillerinin belirlenmesi. *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü* (Yüksek Lisans Tezi), 67s, Trabzon.
- Öztürk, R.** (2002). Antibiyotik ilaçlara karşı direnç gelişimi. *Akılci antibiyotik kullanımı ve erişkinlerde toplumdan edinilmiş enfeksiyonlar. Sempozyum Dizisi No: 31*, Kasım, 9-22, İstanbul.  
<https://docplayer.biz.tr/7419979-Akılci-antibiyotik-kullanimi-ve-ulkemizde-antimikrobik-maddelere-direnc-sorunu.html> (Erişim Tarihi 11.05.2019)
- Park, S., Kim, H. E., Kim, J. Kim, H. S., Kim, I.** (2018). Biological evaluation of indolizine chalcone hybrids as new anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 144, 435-443.

- Patil, B. A., Bhanage, M. B.** (2013). Novel and green approach for the nanocrystalline magnesium oxide synthesis and its catalytic performance in Claisen–Schmidt condensation. *Catalysis Communications* 36, 79–83.
- Pourcel, L., Routaboul, J., Cheynier, V., Lepiniec, L., Debeaujon, İ.** (2007). Flavonoid oxidation in plants: from biochemical properties to physiological functions. *Trends in Plant Science*, Vol.12 No.1, S 29-36.
- Procházková, D., Boušová, I., Wilhelmová, N.** (2011). Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*, 82: 513–523.
- Sancak, B.** (2011). *Staphylococcus aureus* ve antibiyotik direnci. *Mikrobiyol Bul*, 45(3), 565-576.
- Saran, B. Karahan, C. B.** (2010). Antimikrobiyal ajanlara genel bakış. *Türk Urol Sem*, 1: 216-220.
- Sebald, M., Hauser, D.** (1995). Pasteur, oxygen and the anaerobes revisited. *Anaerobe*, 1, 11-16.
- Sharma, S., Kaur, C., Budhiraja, A., Nepali, K., Gupta, K. M., Saxena, K. A., Bedi, S. M. P.** (2014). Chalcone based azacarboline analogues as novel antitubulin agents: Design, synthesis, biological evaluation and molecular modelling studies. *European Journal of Medicinal Chemistry* 85, 648-660.
- Shenvi, S., Kumar, K., Hatti, S. K., Rijesh, K., Diwakar, L., Reddy, C. G.** (2013). Synthesis, anticancer and antioxidant activities of 2,4,5-trimethoxy chalcones and analogues from asaronaldehyde: Structureactivity relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry* 62, 435-442.
- Singh, P., Anand, A., Kumar, V.** (2014). Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *European Journal of Medicinal Chemistry* 85, 758-777.
- Solomon, R. V., Lee, H.** (2012). Anti-breast cancer activity of heteroaryl chalcone derivatives. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 66, 213–220.
- Sulistiyowayt, I. M., Nofianti, A. K., Ekowati, J., Putra, S. G., Wdiandani, T., Budiati, T.** (2015). Antibacterial and antioxidant activity evaluation of 1,3-diaryl- prop-2-en-1-one derivatives. *Procedia Chemistry* 16, 372-375.
- Suwittoa, H., Mazutroh, N., Kristina, N. A., Hayatib, S., Dewib, R. S., Amalinac, I., Puspaningsiha.** (2016). Antimicrobial Activities and In silico Analysis of Methoxy Amino Chalcone Derivatives. *Procedia Chemistry*, 18 (2016). 103 – 111.
- Taşçı, F., Canbay, S. H.** (2016). Gıda amaçlı yetiştirilen hayvanlarda antibiyotik kullanımının halk sağlığı üzerine etkileri. *Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi Ayrıntı*, 31-36.
- Talay, R., Erdoğan, Ü.** (2018) Fenolik Bileşenler ve Bağırsak Bakterileri Arasında Karşılıklı Etkileşim. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 6(11): 1562-1568.
- Taşkın, M., Kırılmış, C.** (2016). Benzofuran süstitüe kalkonların sentezi. *Journal of Anatolian Chemistry and Chemical Education Research*, 1 (1), 44-50.
- Topal, M., Şenel, U. G., Topal, A. I. E., Öbek, E.** (2015) Antibiyotikler ve kullanım alanları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 31(3):121-127.
- Töreci, K.** (2013). Antibiyotik kullanımı ve direnç ilişkisi. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*, İstanbul, 22s, [http://www.floradergisi.org/getFileContent.aspx?op=html&ref\\_id=98&file\\_name=2003-8-2-089-110.htm&\\_pk=9a9ffc2d-5ff5-4c8d-ba82-8f50c34c094a](http://www.floradergisi.org/getFileContent.aspx?op=html&ref_id=98&file_name=2003-8-2-089-110.htm&_pk=9a9ffc2d-5ff5-4c8d-ba82-8f50c34c094a) (Erişim Tarihi: 11.05.2019)

- Tutar, U., Çelik, C., Gezegen, H., Hepokur, C.** (2017). Determining antifungal, anti biofilm and anticancer activities of “1,3-di(thiophen-2-yl) prop-2-en-1-one” chalcone derivative. Cumhuriyet Medical Journal, Volume: 39 Number:2 466-472. **URL-1** <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/biographical/> (Erişim Tarihi: 18.05.2019)
- Uyar, B., B., Surucuoğlu, S., M.** (2010). Besinlerdeki biyolojik aktif bileşenler. Beslenme ve Diyet Dergisi, 38(1-2):69-76.
- Vanangamudi, G., Subramanian, M., Thirunarayanan, G.** (2017). Synthesis, spectral linearity, antimicrobial, antioxidant and insect antifeedant activities of some 2,5-dimethyl-3-thienyl chalcones. Arabian Journal of Chemistry 10, 1254-1266.
- Wang, J., Li, H., Zu, L. Wang, W.** (2006). Highly enantioselective organocatalytic Michael addition reactions of ketones with chalcones. Adv. Synth. Catal. 348, 425-428.
- Xu, Z. D., Shi, S., Liu, Y., Wang, Y.** (2009). Pyrrolidine–pyridine base catalysts for the enantioselective Michael addition of ketones to chalcones. Tetrahedron 65, 9344-9349.
- Yanagisawa, A., Takahashi, H., Arai, T.** (2007). One-pot synthesis of 1,5-diketones catalyzed by barium isopropoxide. Tetrahedron 63, 8581-8585.
- Yüce, A.** (2001). Antimikrobik ilaçlara direnç kazanma mekanizmaları. *Klinik Dergisi*, Cilt 14, Sayı:2, 41-46.
- Zhang, H., Liu, J. J., Sun, L., Yang, H. X., Zhao, T. T. Lu, X. Gong, B. H., Zhu, L. H.** (2012). Design, synthesis and biological evaluation of novel chalcone derivatives as antitubulin agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry 20, 3212–3218.
- Zhang, H., Li, X., Wu, K., Wang, M., Liu, P. Wang, X., Deng, R.** (2017). Antioxidant activities and chemical constituents of flavonoids from the flower of paeonia ostii. Molecules, 22 (1), 5.

## ÖZGEÇMİŞ



### **Kişisel bilgiler**

Adı Soyadı	Gürsel Korkmaz
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas, 16.06.1987
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Cumhuriyet Üniversitesi Sivas MYO 58140 Sivas
E-posta Adresi	gurselkorkmaz@cumhuriyet.edu.tr

### **Eğitim ve Akademik Durumu**

Lise	Gürsel Korkmaz,	2006
Lisans	Uludağ Üniversitesi,	2011
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi/Biyomühendislik, 2019 Uludağ Üniversitesi/Tekstil Mühendisliği (Devam etmekte)	

### **İş Tecrübesi**

Biesseci Tekstil A.Ş	Arge Mühendisi,	2011-2013
A2 Mümessillik	Development Merchandiser,	2013-2014
LC Waikiki Taha Giyim	Örme Kumaş Tedarik Sorumlusu,	2014-2014
Cumhuriyet Üniversitesi	Öğretim Görevlisi,	2014-