

**T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI**

**YENİ SENTEZLENEN BAZI SCHIFF BAZI BİLEŞİKLERİNİN  
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİ**

**Şule Gülden TALAY  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Evren KOÇ**

**TEMMUZ 2019**

**KARS**



T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI



YENİ SENTEZLENEN BAZI SCHIFF BAZI BİLEŞİKLERİNİN  
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİ




Şule Gülden TALAY  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Dr. Öğr. Üyesi Evren KOÇ

TEMMUZ 2019  
KARS

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Şule Gülden TALAY'ın Dr.Öğr. Üyesi Evren KOÇ danışmanlığında Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığı “Yeni Sentezlenen Bazı Schiff Bazı Bileşiklerinin Antimikrobiyal Aktiviteleri” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy ..*birliği*... ile ..*kabul*.. edilmiştir.

05/07/2019

	Adı ve Soyadı	İmza
<b>Başkan</b>	: Dr. Öğr. Üyesi Abdülmelik ARAS	
<b>Üye</b>	: Dr. Öğr. Üyesi Evren KOÇ	
<b>Üye</b>	: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan MUTLU	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .. / .. / 20.. gün ve ...  
... / ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

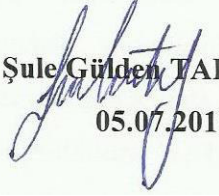
Prof.Dr. Fikret AKDENİZ  
Enstitü Müdürü

## ETİK BEYAN

Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

  
Şule Gülden TALAY  
05.07.2019

## ÖZET

(Yüksek Lisans Tezi)

### YENİ SENTEZLENEN BAZI SCHIFF BAZI BİLEŞİKLERİNİN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİ

Şule Gülden TALAY

Kafkas Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyomühendislik Anabilim Dalı

**Danışman:** Dr. Öğretim Üyesi Evren KOÇ

Yapılan bu araştırmada Kafkas Üniversitesi Kimya bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında sentezlenen üç adet Schiff bazının, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Echerichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* bakterileri üzerindeki antimikrobiyal etkileri disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Yapılan araştırma sonucunda 3-*p*-Klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'un *E. coli* ve *K. pneumoniae* üzerinde antimikrobiyal etki gösterdiği, 3-*m*-Klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'un da yalnızca *K. pneumoniae* üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Schiff Bazı, Antimikrobiyal aktivite, Disk difüzyon yöntemi,

**2019, 40 sayfa**

## ABSTRAT

(M. Sc. Thesis)

### ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF SOME NEW SYNTHESIZED SCHIFF BASES

Şule Gülden TALAY

Kafkas University

Graduate School of Applied and Natural Sciences

Department of Bioengineering

**Supervisor:** Assist. Prof. Dr. Evren KOÇ

In this study, the antimicrobial effects of three Schiff bases, synthesized in Organic Chemistry Research Laboratory of Kafkas University Chemistry Department, against *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Echerichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* were investigated by disc diffusion method. As a result of this study, 3-p-chlorobenzyl-4- [3-ethoxy-4- (benzenesulfonyloxy) -benzylideneamino] -4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one has antimicrobial effect against *E. coli* and *K. pneumoniae*. 3-m-Chlorobenzyl-4- [3-ethoxy-4- (benzenesulfonyloxy) benzylideneamino] -4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on found to be effective only against *K. pneumoniae*.

**Key Words:** Schiff base, Antimicrobial activity, disc diffusion method.

**2019, 40 pages**

## ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezi olarak sunulan bu çalışma Kafkas Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Biyomühendislik Anabilim Dalında Dr. Öğr. Üyesi Evren KOÇ danışmanlığında hazırlanmıştır.

Öncelikle çalışmalarımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Evren KOÇ'a, yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Neslihan MUTLU'ya, kullanılan bileşiklerin sentezini gerçekleştiren ve teminini sağlayan Prof. Dr. Haydar YÜKSEK, Dr. Öğr. Üyesi Murat BEYTUR ve Dr. Gül ÖZDEMİR'e, çalışmalarımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen kardeşim Dr. Gül Esmâ AKDOĞAN'a, Biyomühendislik Anabilim Dalı Öğretim üyelerine ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

**Şule Gül den TALAY**

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

<b>ÖZET.....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRAT .....</b>	<b>IV</b>
<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>V</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ.....</b>	<b>VIII</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>IX</b>
<b>SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....</b>	<b>X</b>
<b>1. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>1</b>
1.1. Giriş .....	1
1.1.1. Staphylococcus .....	2
1.1.2. Enterococcus.....	3
1.1.3. Pseudomonas .....	4
1.1.4. <i>Escherichia coli</i> .....	5
1.1.5. Klebsiella.....	6
1.1.6. Antimikrobiyal aktivite belirleme yöntemleri .....	6
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM .....</b>	<b>10</b>
2.1. Materyaller .....	10
2.1.1. İncelenen Schiff Bazları .....	10
2.1.2. Test Bakterileri.....	10
2.1.3. Besiyerleri.....	10
2.2. Yöntem.....	10
2.2.1. Schiff Bazlarının Sentezi.....	10
2.2.2. Schiff Bazı Solüsyonlarının Hazırlanması .....	12
2.2.3. Disk Difüzyon Yöntemi .....	12



<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>13</b>
<b>4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>16</b>
<b>5. KAYNAKLAR.....</b>	<b>20</b>
<b>6. EKLER.....</b>	<b>27</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>29</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 2.1:</b> Schiff bazı sentezi	11
<b>Şekil 2.2:</b> 3-Aril-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin genel formülü	11
<b>Şekil 3.1:</b> 1 numaralı schiff bazının <i>E.coli</i> üzerine 10 mg/ml dozda oluşturduğu inhibisyon zonu	14
<b>Şekil 3.2:</b> 2 numaralı schiff bazının <i>K.pneumoniae</i> üzerine 10 mg/ml dozda oluşturduğu inhibisyon zonu	14

## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 3.1:</b> Kullanılan schiff bazlarının inhibisyon zon çapları	15
<b>Tablo 3.2:</b> Schiff bazlarının etki dozları	15



## SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>°C</b>	: Santigrad derece
<b>µl</b>	: mikrolitre
<b>ml</b>	: mililitre
<b>mm</b>	: milimetre
<b>DMSO</b>	: Dimetilsülfoksit
<b>MİK</b>	: Minimal inhibitör konsantrasyonu
<b>MBK</b>	: Minimal bakterisidal konsantrasyonu
<b>NB</b>	: Nutrient Broth
<b>MHA</b>	: Mueller Hinton Agar

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

Schiff bazları ilk kez 1860'lı yıllarda Nobel ödülü almış Alman kimyager Hugo Schiff tarafından sentezlenmiştir [1, 2]. Schiff bazları  $RCH=NR'$  genel formülüyle gösterilebilir, bu formülde R ve R', alkil veya alkil süstitüentleridir [3]. Schiff bazları, aldehit veya ketonların aminlerle nükleofilik katılma tepkimesi ile meydana gelir. Karbon ve azot arasında çift bağ ( $-CH=N-$ ) oluşur. Aldehitin tepkimesiyle oluşan bağa "azometin" veya "aldimin", keton ile oluşan bağa "imin" veya "ketimin" adı verilir [2, 4]. Kararlı olmaları ve kolay sentezlenmeleri sebebiyle Schiff bazları çok kullanılan ve ilgi duyulan bileşikler olmuştur [1-3]. 1° Aminler ile karbonil bileşiklerinin rekasiyonları ile oluşan bazı Schiff bazı gruplarının tıp, teknoloji, sanayi ve daha bir çok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir primer amin gibi hareket eden N-NH<sub>2</sub> grubu içeren 1 tipi 1,2,4-triazol türevleri bazı heteroaromatik aldehitlerle birleşerek aromatik Schiff bazlarını meydana getirirler [4-7]. Piridin-2-, piridin-3- ve piridin-4-karboksi aldehidler ile 1 tipi 1,2,4-triazol türevleri reaksiyona girerler ve heterosiklik Schiff bazlarını oluştururlar. Bu şekilde meydana gelen bileşiklerin mantarlara karşı etkili oldukları belirlenmiştir [8].

Schiff bazları koordinasyon kimyasında ligand olarak kullanılmış ve bu kullanımı ilk olarak 1930'lu yıllarda Pfeiffer ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [2, 3, 10]. Schiff bazlarının etkin olarak kullanıldığı bir çok alan vardır. Schiff bazlarının metal kompleksleri boya endüstrisinde kullanılmaktadır [3]. Bu bileşiklerin aromatik halka içerenleri ve yine metal kompleksleri katalizör olarak kullanılmaktadır [11]. Schiff bazları, metal iyonlarını koordine etmek için ligandlar olarak ve anyonları koordine etmek için kullanılmıştır [1]. Bitkilerin büyümelerinde düzenleyici olarak rol oynadıkları, köklerde büyüme hormonu üzerinde etkili oldukları gözlenmiştir [11]. Aynı zamanda herbisidal özellikleri vardır [2]. Böceklere karşı toksisite gösterdiği bulunmuştur [11]. Schiff bazları, diyabet ve AIDS tedavisinde kullanılmaktadır [2]. İnsan vücudunda hemoglobin, bitkilerde klorofil gibi önemli koordinasyon bileşiklerinde olduğu gibi Schiff bazları da ligand olarak kullanılır ve serbest oksijen, askorbik asit gibi biyolojik olarak önemli olan moleküllerin oksidasyonunda rol oynarlar [3]. Antitumor ve anti kanser özelliklerinden dolayı kanser ilaçlarında Schiff bazlarının önemli bir yeri vardır

[9,10]. Schiff bazları ile yapılan bir çok çalışmada bu bileşiklerin antiviral, antifungal, antibakteriyel özellikleri olduğu gözlenmiştir [2, 3, 9-13].

Mikroorganizmalar, çıplak gözle görülemeyecek kadar küçük ve tek hücreli canlılardır. Bakteriler, mayalar, küfler, algler ve protozoa temel mikroorganizmalardır. Mikroorganizmaların canlı yaşamında önemli rolleri vardır. Bazı gıdalar, kefir, yoğurt, sirke, ekmeğin mayalanması mikroorganizma aktivitesi ile oluşur. Bunun yanında alkol, aseton elde edilmesi, biyolojik atık su arıtması, biyolojik gübre ve biyoinsektisitler mikroorganizmalar ile yapılır. Tüm bunlara karşılık mikroorganizmalar insan, hayvan ve bitkilerde hastalıklara, ölümlere neden olur. Gıdaların bozulmasına neden olarak ekonomik kayıplara neden olur. Zararlı mikroorganizmalar karşı etkili ilaç üretimi bu sebeple önemli ve değerlidir [14]. Mikrobiyolojik çalışmalarda kullanılan ana organizmalar bakteriler, funguslar, virüsler, protozoalar ve alglerdir. Tanımlanmış mikroorganizmalar arasında en detaylı çalışılan grup bakterilerdir. Bakteriler genellikle tek hücreli organizmalar olup küresel, çomak, spiral veya filament şeklinde olurlar. Bazıları hareketsiz bazıları hareketlidir [15].

### **1.1.1. Staphylococcus**

Çevresel kaynaklarda yaygın olarak bulunan Stafilokok türleri, insan ve hayvanların derisinde, üst solunum yolu, alt sindirim ve ürogenital sistem mukoz membranları ile ilişkili mikroorganizmalardır. Stafilokok türleri insan ve hayvanlarda fırsatçı patojen olarak tanımlanır. İnsan vücudunun çeşitli yerlerinde kolonize olurlar. Stafilokok cinsinin 30' u aşkın türü bulunmaktadır ve bu türlerin yalnızca 17 tanesi insan örneklerinden elde edilebilmiştir. Stafilokoklardan *S. aureus*, *S. intermedius*, *S. epidermidis*, *S. hyicus* ve *S. schleiferi* subsp. *coagulans* taksonları veteriner hekimler için önemlidir. Stafilokoklar hayvanlarda mastitis, kuzu piyemisi, atlarda botriyomikozosis olmak üzere lokal ve genel irinli enfeksiyonlara neden olur. *S. aureus* hastanelerde insanların burun mukozasına yerleşir. *S. aureus*' un bulunmadığı burun mukozasında ise *S. epidermidis* koltuk altı, kasık, yüz ve ayak parmak derisine yerleşir. *S. hominis* ve *S. haemolyticys* koltuk atı ve kasık derisinde, *S. capitis* baş derisinde, *S. auricularis* dış kulak yolu derisinde bulunur. *S. saprophyticus* ürogenital mukozaya yerleşir. İnsanlarda gıda kaynaklı enfeksiyonlara da neden olduklarından halk sağlığı açısından önemleri bulunmaktadır [16].

Stafilokoklar, Micrococcaceae familyasında bulununan, 0.5-1.5 µm çapında, tek tek, çiftler veya düzensiz kümeler olarak görülen koklardır. Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, fakültatif anaerob, genellikle de aerob olarak üreyen, kemoorganotrofik bakterilerdir. Katı besiyerinde kolonileri kısa zamanda çoğalır. Koloniler sarı, krem, beyaz pigmentli olabilir. Üreme sıcaklığı 18-40 °C'dir. Kapsül oluşumu değişkendir [16,17].

*Staphylococcus aureus*, İnsan ve sıcak kanlı hayvanlarda gıda zehirlenmesi ve piyemonik enfeksiyonları yapabilen bir stafilokoktur. Doğada yaygın olarak bulunur. Bir çok stafilokok türü gibi insanların üst solunum yolları ve derilerinde doğal olarak görülür. Bunun yanında pek çok evcil hayvan da *S.aureus* kaynağıdır. Sıcakkanlı hayvanların burun deliklerinde, tüylerinde ve derilerinde bulunur. Önemli bir mastitis etkenidir. Taşıyıcı ineklerden süt ve süt ürünlerine bulaşabilir. *S. aureus* enfeksiyonları, deri ve mukozada oluşan enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar abseler, fronkül, sikosiz, kan çıbanı, panaris, hidroadenit, biefarit, bademcik iltihaplanması, farenjit, peritonsiller abse gibi şekillerde görülebilir. *S. aureus* sepsis, endokardit, pnömoni, gıda zehirlenmesi ve enterit gibi rahatsızlıklara da sebep olabilir [16,17].

*S. aureus* fakültatif anaerob, çoğunlukla aerob üreyen, hemoliz yapan, koagülaz pozitif, sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüz, ısıya ve kuruluğa, antibiyotiklere karşı diğer bakterilere nazaran daha dayanıklı bakterilerdir. Basit ve kanlı besiyerinde ürer, altın sarısı renge pigment oluştururlar. Enzim yapısında maddeler ve toksinler sentezler, bu maddeler ile enfeksiyonlara neden olurlar [17, 18].

### **1.1.2. Enterococcus**

Enterokoklar 1980'li yıllara kadar Streptococcus cinsi içinde, fekal streptokoklar olarak değerlendirilmiş ve Lancefield gruplandırmasında çoğu tür D grubunda yer almıştır. Bu tarihten sonra yapılan çalışmalar ile enterokoklar, 1984 senesinde Scheifer ve Klipper-Balnz tarafından Enterococcus cinsi olarak isimlendirilmiştir. Enterococcaceae familyasında yer alan Enterokoklar, Gram-pozitif, sporsuz ve yaklaşık 1 µm çapında koklardır. Enterokokların bir kaçı dışında hepsi hareketsizdir. Anaerob veya fakültatif anaerob bakterilerdir. Mikroskoptaki görüntüleri ikili kok ya da kısa zincir şeklindedir [19-21].

Enterokoklar hemen hemen her yerde, her zaman bulunabilen bakterilerdir. İnsan ve hayvanların sindirim kanalında, ürogenital sistemde ve deride doğal olarak bulunur. Özellikle hastanede yatan hastalar için önemli patojenlerdir. İdrar yolu enfeksiyonlarının önemli bir etkenidir. Enterokoklar; peritonit, bakteriyemi ve endokardit gibi hastalıklara sebep olurlar. İnsan dışkısında genellikle *E.coli*'den daha az sayıda bulunur ve suda iyi üreyemez. Gıdalarda enterokokların bulunması gıdanın dışkı ile doğrudan kontamine olduğunu göstermez çünkü bu bakteriler insan ve hayvanların sindirim sisteminde bulunmalarına rağmen doğada da yaygın olarak bulunur. Su örneklerinin analizleri sonucu ortaya çıkan çok yüksek oranda enterokok varlığı fekal bir kontaminasyonun varlığının göstergesidir. Diğer taraftan suda koliformlardan daha uzun süre canlılıklarını koruyabilmektedirler. Süt ürünlerinde ve diğer gıdalarda da yüksek oranlarda bulunabilen bu bakterilerin, bakteriyosin üretimi ve probiyotik karakteri, süt endüstrisinde kullanılabilirlikleri gibi önemli biyoteknolojik özellikleri olduğu halde, onların gıda kaynaklı patojenler olarak görülüp görülmeyeceği üzerinde fikir birliği yoktur [19, 21, 22]. Günümüzde *Enterococcus* cinsinin 40 kadar türü vardır. Klinik olarak önemli olan türleri ise *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarium*, *E. casseliflavus* türleridir [21].

*Enterococcus faecalis*, insan ve hayvan dışkısında bulunan fekal bir türdür. Dışkı dışında toprak, su ve bitkilerde de rastlanır. Gıdalarda *E. faecalis* varlığı fekal bir kontaminasyon olduğunu göstermez. *E. faecalis* bakterileri karbohidratlardan fermentasyon yoluyla laktik asit oluşturdukları için çeşitli peynirlerin üretiminde starter kültür olarak kullanılabilir. Çedar peyniri, İsviçre peynirlerinden bazıları ve italyan peyniri üretiminde asit, tat ve aroma oluşumu için kullanılmaktadır. Bu bakteri laktik asit üretme ve sütü pıhtılaştırma özelliğine sahiptir. Bunun dışında *E. faecalis*'in gıdalarda bulunmaması makbuldür [19-22].

### **1.1.3. Pseudomonas**

*Pseudomonas* cinsi bakteriler *Pseudomonaceae* familyasında yer alan bakterilerdir. Bu cinse ait bakteriler insan ve hayvanlar için fırsatçı patojen özelliği gösterir. Doğada her yerde, toprakta, suda, çürümekte olan organik maddelerde, bitki örütüsünde bulunur. Hastanelerde lavabolar, tuvaletler, çiçek saksıları, temizlik bezleri gibi nemli ortamlarda hatta dezenfaktan sularında bulunurlar. *Pseudomonas* türleri genellikle hareketli, düz ya da hafif kıvrımlı, gram negatif basiller olup genellikle çiftler halinde bulunurlar. Boyutları



0.5-1.0×1.0-0.5 µm'dur. Karbonhidratları oksidasyon yolu ile fermantasyon yapmadan parçalarlar. Bir ya da iki polar flagellası ile hareket edebilir. *Pseudomonas aeruginosa* bütün türleri arasında pek çok enfeksiyona neden olan türüdür. [23-26].

*Pseudomonas aeruginosa*, sporsuz ve kapsülsüz basil ve zorunlu aerob olan bir bakteri türüdür. Bu tür kirpikleri sayesinde hareketlidir. Mukoid polisakkarit kapsülü vardır. Doğada yaygın olarak bulunur, organik maddeler içinde, sularda uzun süre canlı kalabilir. İnsan ve hayvanların bağırsaklarında flora elemanı olarak bulunur. Yüksek sıcaklık ve kuru ortamlara dayanıklı değildir. İnsan ve hayvanlarda genellikle irinli ve bazen de akut sistemik enfeksiyonlara neden olur. Neden olduğu hastalıklar, solunum yolu, üriner sistem, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kulak ve göz enfeksiyonları, bakteriyemi ve endokardittir [23-26].

#### **1.1.4. *Escherichia coli***

*E. coli* türü bakterileri, Enterobacteriaceae familyasında bulunan çok çeşitli hastalıklardan sorumlu, gram negatif ve çomak şeklinde olan bakterilerdir. Enterobacteriaceae familyası üyeleri tıbbi olarak önemli gram negatif basillerin olduğu heterojen ve kalabalık bir topluluktur [27]. *Escherichia coli*, *Escherichia* cinsinin en önemli türüdür. Boyutları 1.1-1.5×2.0-0.6 µm'dur. Peritik bir flagellaya sahip olduğu için hareketli bir türdür. *E.coli* fakültatif anaerob bir bakteridir ve S şeklinde koloniler oluşturur. Laktozu ayrıştırdığı için MacConkey agarda pembe, EMB agarda metalik renkli kolonileri meydana getirir [28]. *E.coli* dışkıda bulunan bir bakteridir ve diğer bağırsak bakterileri gibi çeşitli antijenlere sahiptir. Bu antijenler; Somatik "O" antijenleri, Flagellar "H" antijenleri, Kapsüler "K" antijenleri, Fimbrial (Pilus) antijenlerdir. O antijenleri, lipopolisakkarit yapıdadır. Isıya, kaynatmaya ve alkole dayanıklı oldukları halde formole dayanıksızdır. H antijenleri, protein yapıdadır ve O antijenlerinin aksine formole dayanıklı ısıya karşı dayanıksızdır. K antijenleri, polisakkarit yapıdadır ve ısıya dayanıklıdır. 120 °C'de iki saat kaynatıldıktan sonra ortadan kaldırılabilir. Fimbria antijenleri de protein yapıdadır [28, 29]. *E.coli*, gastroenterit ve İYE, menenjit ve sepsis gibi bağırsak dışı enfeksiyonlarını da içine alan birçok hastalık ile ilişkilidir. Bu bakteri gastrointestinal kanalda bol miktarda bulunur. Bağırsak perforasyonu sonucu periton boşluğuna girerek hastalık oluşturan fırsatçı bir patojendir. Bağırsağın normal florasında bulunan bu bakteri canlılığının savunma gücü azaldığında doku ve organlara yayılarak

enfeksiyona sebep olur. Sebep olduğu hastalıklar, üriner sistem, safra ve safra yolları enfeksiyonları, menenjit, peritonit, ebse, sinüzit ve yara enfeksiyonları gibi hastalıklardır. *E. coli*, sepsisli hastalarda en çok izole edilen bakteridir. Gastroenteritin başlıca sebebidir [29, 30]. *E.coli* bakterileri evcil hayvanlarda intestinal hastalıklara, hayvanlarda ürogenital enfeksiyonlara, meme bezi enfeksiyonlarına, akciğer yangılarına, yara enfeksiyonlarına sebep olur [28].

#### **1.1.5. Klebsiella**

Klebsiella cinsi bakterileri, gram negatif, hareketsiz, fakültatif anaerobik basillerdir. İzole edilen kolonilerin mukoid görünümünden ve in vivo olarak virülansın artmasından sorumlu olan, belirgin bir kapsülleri vardır [27-30]. Klebsiella türleri; pnömoni, yaralar, yumuşak doku ve idrar yolu enfeksiyonlarına neden olur. Klebsiella cinsinden *K. pneumoniae* ve *K. oxytoca*, toplum veya hastane kaynaklı primer lobar pnömoniye sebep olur [30]. *K. pneumoniae* üst solunum yolu ve dışkı florasında bulunan, fırsatçı bir patojendir [29]. Bu tür evcil hayvanların da florasında bulunmaktadır. *Streptococcus zooepidemicus* ile sinerjetik olarak atlarda metritislere neden olmaktadır. Köpeklerde sistitis, mastitis ve metritislerden izole edilmişlerdir. Domuzlarda agalactia sendromundan sorumlu oldukları belirlenmiştir. *K. granulomatis* ise genital bölgeyi ve inguinal bölgeyi etkileyen inguinal granülom'un etkenidir [28].

#### **1.1.6. Antimikrobiyal aktivite belirleme yöntemleri**

Patojen bakterilerin ya da diğeri mikroorganizmaların sebep olduğu hastalıklardan kurtulabilmek için bu mikroorganizmaların canlıdan uzaklaştırılması ya da öldürülmesi gerekmektedir. Bu sebeple bakterilere karşı antibiyotikler kullanılır. Antibiyotiklerin yapısı, etki ettikleri grup, ajanların bu maddeye duyarlılığı ya da direnci gibi etmenler antimikrobiyal çalışmaların önemli unsurudur. Antimikrobiyal ilaçların hastalık etkenine karşı statik ya da sidal veya her iki etkinin nasıl olduğu çok iyi anlaşılmalıdır. Hastalık ajanlarının da sürekli olarak antimikrobiyal ilaçlara karşı kazandıkları dirençten kaynaklı olarak yeni antimikrobiyal madde çalışmaları yapılmaktadır [31, 32]. Antimikrobiyal maddelerin mikroorganizmalar üzerinde duyarlılıklarının saptanmasında kullanılan yöntemlerden biri sıvı dilüsyon yöntemidir. Sıvı dilüsyon yönteminde amaç kullanılan antimikrobiyal maddenin dilüsyonlarının mikroorganizmalara olan etkisini belirlemektir.

Kullanılan antimikrobiyal maddenin bakteriler üzerinde etkili olduğu konsantrasyonları ile MİK ve MBK değerleri belirlenir [33, 34]. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), 24 saat inkübasyondan sonra bir mikroorganizmanın gözlenebilir büyümesi üzerinde tam bir inhibisyon sağlayacak olan antibakteriyel bir maddenin en düşük konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. MİK değeri organizmaların antibakteriyel maddelere karşı duyarlılığını tespit etmek için “altın standart” olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, diğer tüm duyarlılık test yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılır. Minimum bakteri öldürücü konsantrasyon (MBK), bakteriyel inokülumların % 99.9'unu öldüren antibakteriyel maddenin en düşük konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. MİK, antibakteriyel maddenin bakteri üremesi üzerindeki inhibisyon etkisi olduğu için, antibakteriyel madde çıkarıldığı takdirde bakterilerin tekrar büyümeye başlaması mümkündür. Antibakteriyel maddenin bakterileri öldürme yeteneğini bulmak için bir büyüme testi yapılabilir ve bu test MBK olarak adlandırılır [35]. Sıvı dilüsyon yöntemi makrodilüsyon ve mikrodilüsyon olmak üzere iki şekilde yapılır. Makrodilüsyonda 13×100 mm tüpler kullanılırken mikrodilüsyonda steril ve plastik olan mikrodilüsyon plakları kullanılır [34]. Makrodilüsyon testi için inokülüm hazırlanırken doğrudan koloni süspansiyonu ya da buyyon kültürü yöntemleri kullanılır. Doğrudan koloni süspansiyonunda 18-24 saatlik agar plağından koloniler alınır, süspansiyonun bulanıklığı 0.5 McFarland bulanıklığa eşdeğer olacak şekilde ayarlanır. Bu ayarlama fotometrik cihaz ya da gözle yeteri kadar ışığın olduğu ortamda 0.5 McFarland tüpü ile karşılaştırılarak yapılabilir. Buyyon kültürü yönteminde ise kolonilerin direk olarak süspansiyon edilemediği ya da 24 saatlik kolonilerin olmadığı durumlarda ikinci bir seçenek olarak kullanılabilir. Alınan bakteriler “triptik soy buyyon” gibi bir besiyerine aktarılır ve 0.5 McFarland standardına gelinceye kadar inkübe edilir. Bu standart ölçümü yine fotometrik bir cihaz ile ya da gözle 0.5 McFarland tüpü ile karşılaştırılarak yapılır. Sıvı dilüsyon yönteminde Mueller-Hinton Sıvı besiyeri kullanılır. Hazırlanan inokülümlara antimikrobiyal madde dilüsyonları eklenir ve inkübasyona bırakılır. Kontrol amaçlı hazırlanan inokülümlardan agara ekim yapılarak eş zamanlı inkübasyona bırakılmalıdır. Mikrodilüsyonda ise inokülüm makrodilüsyondaki gibi hazırlanır ve mikrodilüsyon plaklarına uygun oranlarda besiyeri ile inokülüm dağıtıcı bir alet ya da pipet yardımı ile dağıtılır. Mikrodilüsyon plakları kurumayı önlemek için plastik bir kapak ya da torba ile kapatılır. Hazırlanan plaklar 35°C’de 16-20 saat inkübasyona bırakılır. Sonuçlar değerlendirilirken

Makrodilüsyon ve mikrodilüsyonda üremenin olmadığı MİK değeri belirlenir [34]. MİK değeri sıvı dilüsyonda belirlendiği gibi agar dilüsyon yöntemi ile de belirlenebilir. İkisinin prensibi aynıdır. Fark olarak agar dilüsyon yönteminde belirlenen antimikrobiyal madde belirli konsantrasyonlarda agarın içine agar henüz donmamış iken karıştırılır. Agar dilüsyon yönteminde Mueller-Hinton Agar kullanılır. Agar donmaya başlamadan, içinde hava kabarcığı olmayacak şekilde ve 3-4 mm derinliğinde olacak şekilde petri kaplarına dökülür. Kontrol için antimikrobiyal madde içermeyen bir plak hazırlanır. İnokülüm yine 0.5 McFarland olacak şekilde hazırlanır. İnokülümden agara transfer edilecek bakteri yoğunluğu  $10^4$  CFU/ml olacak şekilde sıvı besiyeri ile sulandırılır. İnokülümün agara ekiminden sonra  $35\pm 2$  °C sıcaklıkta 16-20 saat inkübe edilir. İnkübasyondan sonra MİK değerinin belirlenmesi için koyu renkli ve ışığı yansıtmayan bir yüzey üzerinde plaklar incelenir. Üremenin inhibe olduğu en düşük konsantrasyon MİK değeri olan konsantrasyon olarak belirlenir. MİK konsantrasyonunda kontrol grubuna göre %80 oranında üremede azalma gözlenmesi gerekmektedir [33, 36, 37]. Aleksander Flemming'in 1928 yılında antibiyotigi keşfi tıp tarihinde bir dönüm noktası olmuştur. Antimikrobiyal bileşiklerin keşfinden sonra infeksiyöz hastalıkların bu bileşiklerle elimine edilebileceği düşünülmüştür [38]. Ne yazık ki bu antimikroyal maddelere direnç gelişimi bu iyimserliği azaltmıştır ve çeşitli antibiyotiklere dirençli ve duyarlı bakterileri belirlemek için, günümüzde hala altın standart kabul edilen yöntemlerden broth dilüsyon yöntemi zaman alıcı olduğu için daha kısa sürede sonuç alınabilen disk difüzyon yöntemi geliştirilmiştir [39]. 1956'da, W. M. M. Kirby ve meslektaşları Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi, King County Hastanesinde, antimikrobiyal duyarlılık için tek bir disk yöntemi belirlendi [40]. Bu yöntemdeki standardizasyon problemleri 1960'ların başına kadar devam etmişti. Kirby ve meslektaşı A. W. Bauer disk difüzyon yöntemiyle ilgili daha önceki tüm bilgileri güncelleyerek yayımladılar [41]. Bu yöntem günümüzde Kirby Bauer Disk Difüzyon Yöntemi olarak adlandırılmaktadır. Bu yöntemde antimikrobiyal etkinliği belirlenecek olan maddelerin seri dilüsyonları hazırlanır. Aktifleştirilerek bir gece inkübe edilen bakteri inokülümleri 0.5 McFarlanda göre standardize edilir ve Muller Hinton Agar üzerine yayma ekimleri yapılır. Ekimden sonra plakların oda ısısında kurumasından sonra, antimikrobiyal maddelerin farklı dilüsyonlarından steril disklerle 10 ml emdirilerek kültür üzerine yerleştirilir. 37 °C'de 18-24 saat inkübasyondan sonra oluşan zon çapları ölçülerek bakterilerin maddelere duyarlı ya da dirençli olup olmadığı

tespit edilir [42]. Disk difüzyon yöntemi ile çok benzer olan agar kuyucuk difüzyon Yöntemi de antimikrobiyal maddenin bakteriler üzerindeki etkilerini zon çapı belirleyerek ölçer. Agar kuyucuk difüzyon yönteminde de diğer yöntemlerde olduğu gibi Mueller-Hinton agar kullanılır. İnokülüm 0.5 McFarlanda göre hazırlanır. Besiyerinde belirli bir çapta kuyucuklar açılır. Bu kuyucukların içine test edilecek antimikrobiyal madde doldurulur. Bundan sonra plaklar inkübasyona bırakılır. İnkübasyon sonunda kuyucukların etrafındaki inhibisyon zon çapları ölçülür. Agar kuyucuk yönteminde agarın geçirgenliği ve kullanılan maddenin difüzyon hızı yapılan çalışmayı etkileyebilecek etmenlerdir [43].



## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Materyaller

#### 2.1.1. İncelenen Schiff Bazları

Bu çalışmada kullanılan Schiff bazları Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünün Organik Kimya Laboratuvarında Prof. Dr. Haydar YÜKSEK, Dr. Öğr. Üyesi Murat BEYTUR, Dr. Gül ÖZDEMİR tarafından sentezlenmiştir. Schiff bazlarının sentezinde kullanılan kimyasal maddeler Merck, Fluka ve Aldrich firmalarından sağlanmıştır. Gerekli çözücüler ise yerli ya da yurtdışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Çalışmada kullanılan Schiff bazları açık formülleri ile şunlardır:

3-*p*-Klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (SB1)

3-*m*-Klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (SB2)

3-*p*-Metoksibenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (SB3)

#### 2.1.2. Test Bakterileri

Çalışmada kullanılan *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir.

#### 2.1.3. Besiyerleri

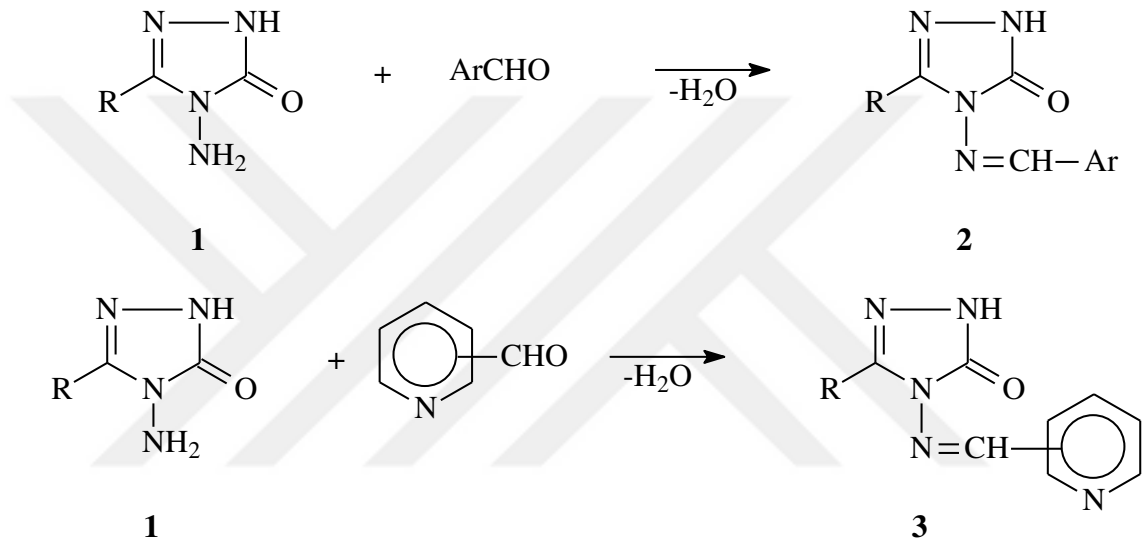
Bakterilerin aktifleştirilmesi için Nutrient Broth (Oxoid) ve antimikrobiyal çalışmalarda Muller Hinton Agar (Oxoid) kullanılmıştır.

### 2.2. Yöntem

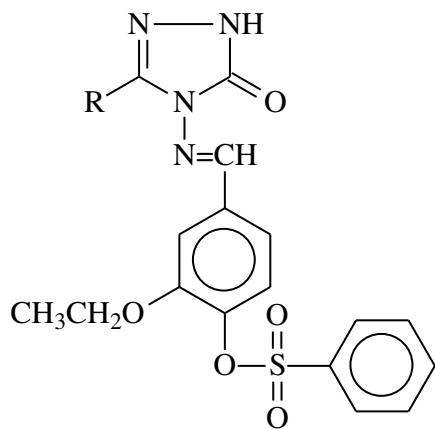
#### 2.2.1. Schiff Bazlarının Sentezi

Çalışmanın 2 adet 1 tipi bileşiğin 3-etoksi-4-hidoksibenzaldehidin trietilamin varlığında buz banyosunda benzensulfonil klorür ile muamelesinden sentezlenen 7 tipi 3-etoksi-4-

(benzensulfoniloksi)benzalhid ile reaksiyonundan 8 tipi 2 adet 3-alkil(aril)-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 1). Gerçekleşen bu reaksiyonla 3-*p*-klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**SB1**), 3-*m*-klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**SB2**) ve 3-*p*-metoksibenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on (**SB3**) bileşikleri sentezlenmiştir [44].



Şekil 2.1: Schiff bazı sentezi [44]



SB1-SB3	R
SB1	
SB2	
SB3	

Şekil 2.2: 3-Aril-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin genel formülü

### **2.2.2. Schiff Bazı Solüsyonlarının Hazırlanması**

Antimikrobiyal etkisi belirlenecek olan schiff bazlarının stok solüsyonları 10mg/ml ve 4mg/ml olacak şekilde DMSO içinde çözülerek hazırlandı. Daha sonra 4mg/ml 'lik stok solüsyonun her defasında dilüe edilerek 2mg/ml, 1mg/ml, 0.5mg/ml'lik dilüsyonları hazırlandı.

### **2.2.3. Disk Difüzyon Yöntemi**

Test bakterileri Nutrient Broth besiyerine alınarak bir gece inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası vorteks ile homojenize edildi. Bulanıklık 0.5 McFarlanda göre ayarlandı. Her bir bakteri solüsyonundan 100'er µl Muller Hinton Agar üzerine aktarılarak drigalski spatülü ile yayma ekim yapıldı. Ekimden sonra petriler oda ısısında 10 dakika kurumaya bırakıldı. 6mm steril disklere 3 schiff bazının 10 µl/ml, 4µl/ml, 2µl/ml, 1µl/ml ve 0.5 µl/ml'lik dilüsyonlarından 15'er µl emdirildi ve kuruyan petri kaplarının üzerine yerleştirildi. Negatif kontrol olarak DMSO ve pozitif kontrol olarak ampisilin/sulbaktam, tigesiklin, Amoksisilin/klavulanik asit kullanıldı.

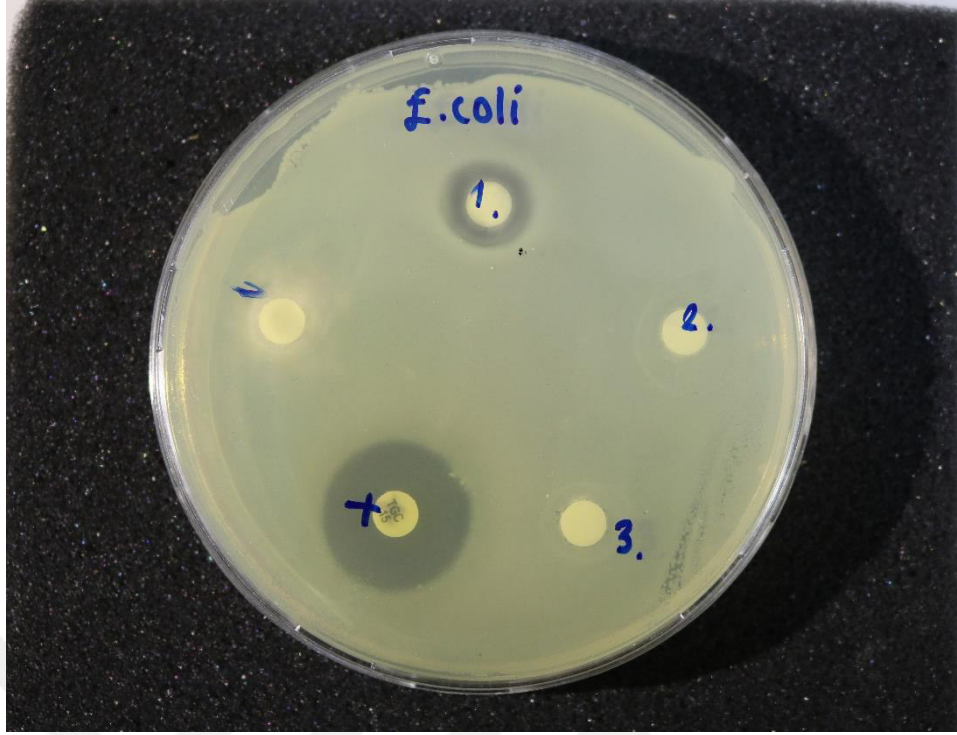
Petri kapları 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında oluşan inhibisyon zon çapları ölçülerek 5 mm ve üzeri zon çapı oluşturan schiff bazları etkili olarak değerlendirildi [3].



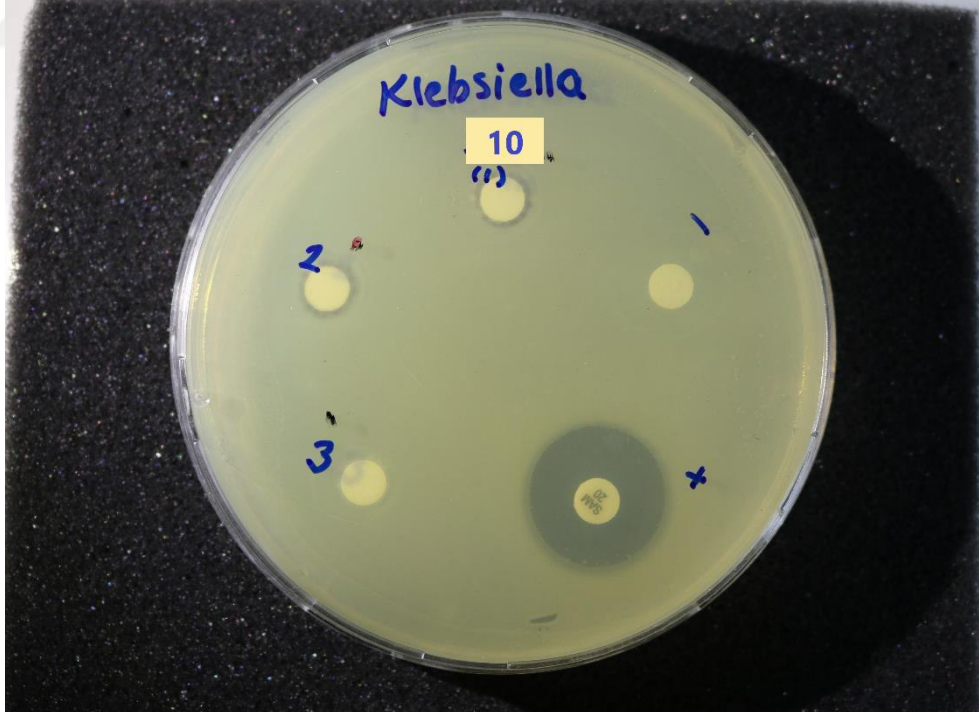
### 3. BULGULAR

Antimikrobiyal etkisi değerlendirilen schiff bazlarından SB1 (3-*p*-Klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ) schiff bazının *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* üzerine, SB2 (3-*m*-Klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi) benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on) schiff bazının ise sadece *K. pneumoniae* üzerine antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir. SB1 ve SB2 schiff bazlarının 10 mg/ml dozda inhibitör etki göstermiştir. Antimikrobiyal etkisi değerlendirilen SB3 (3-*p*-Metoksibenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on ) schiff bazının, test bakterileri üzerinde herhangi bir dozda etkisinin bulunmadığı görülmüştür. Çalışmada kullanılan Schiff bazlarının 10 mg/ml altındaki dozları ile yapılan çalışmada *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri üzerinde herhangi bir etki göstermediği gözlenmiştir.

Şekil 3.1 ve Şekil 3.2’de schiff bazlarının test bakterileri üzerine inhibisyon zonları görülmektedir. Etkisi tespit edilemeyen doz uygulamalarının fotoğrafları Ekler bölümündedir.



**Şekil 3.1:** 1 numaralı schiff bazının *E.coli* üzerine 10 mg/ml dozda oluşturduğu inhibisyon zonu



**Şekil 3.2:** 2 numaralı schiff bazının *K.pneumoniae* üzerine 10 mg/ml dozda oluşturduğu inhibisyon zonu

**Tablo 3.1:** Kullanılan schiff bazlarının inhibisyon zon çapları

No	Schiff bazı	İnhibisyon Zonu (mm)				
		<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>E.coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
1	SB1	≤6	≤6	8	11	≤6
2	SB2	≤6	≤6	8	≤6	≤6
3	SB3	≤6	≤6	≤6	≤6	≤6

**Tablo 3.2:** Schiff bazlarının etki dozları

No	Schiff bazı	Test Bakterileri				
		<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>E.coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
1	SB1	-	-	10	10*	-
2	SB2	-	-	10	-	-
3	SB3	-	-	-	-	-

\*mg/ml

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Schiff bazlarının antifungal, antibakteriyel, antimalaryal, antiproliferatif, antiinflamatuvar, antiviral ve antipiretik özellikler dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiği bilinmektedir [45,46]. Doğal olmayan ve doğal olan çeşitli bileşiklerde imin veya azometin grupları bulunur. Özellikle bu tür bileşiklerde bulunan imin grubunun biyolojik aktivitelerde etkili olduğu gösterilmiştir [47,48].

Schiff bazları ümit verici antibakteriyel maddeler olarak değerlendirilmektedirler. Souza ve arkadaşları yaptıkları çalışmada N- (salisiliden) -2-hidroksianilin, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı 8 µg / ml'de inhibitör etki gösterdiğini tespit etmişlerdir [48]. Yakın zamanda 5-kloro-salisilaldehit ve primer aminlerden elde edilen bir dizi Schiff bazının sentezi ve antimikrobiyal aktivitesi bildirilmiştir. Değerlendirilen schiff bazlarının en az bir bakteri türü üzerine 2.5 ila 5.2 µg/ml MİK değerlerinde etkili olduğu, aynı bakteri suşları üzerine Kanamisin'in 3.9 mg/ml'de etki gösteriği görülmüştür [49]. İsatin türevi schiff bazlarının da antimikrobiyal etki gösterdikleri bildirilmiştir [50]. Pandeya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda yirmi sekiz klinik izolat bakteri kullanılmıştır. Yazarlar, çalışılan tüm patojen bakterilere karşı etki gösteren bir schiff bazı tespit etmişlerdir. *E. coli* NCTC 10418, *Vibrio cholerae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus shigelloides*'e karşı etki gösteren schiff bazının MİK değerleri sırasıyla 2.4, 0.3, 1.2 ve 4.9 g / ml iken sülfametoksazol için MİK değerlerinin (referans ilaç); aynı bakteri suşları için 312–5000 µg / mL aralığında olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece bu bileşiğin, sülfatoksazolden 1040, 1040, 4160 ve 1020 kat daha fazla daha etkili olduğu anlaşılmıştır. Diğer isatinden türetilmiş Schiff bazları literatürde tarif edilmiştir, ancak anlamlı antibakteriyel aktivite içermediği belirtilmiştir [51,52].

Hearn ve Cynamon yaptıkları çalışmada izoniazid türevi bir schiff bazının 17, 0.03 mg/L MİK değerinde *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı etkili olduğunu tespit etmişlerdir [53]. 2005 yılında Panneerselvam ve arkadaşları morfolin türevi 11 schiff bazının sentezi ve *in vitro* antibakteriyel aktivitesini bildirmişlerdir. Yazarlar, *S. aureus* ve *Micrococcus luteus*'un morfolin türevli schiff bazlarından birine en duyarlı bakteriler olduğunu bulmuştur (sırasıyla MİK = 20 ve 32 µg / mL). *Streptococcus epidermidis*'in morfolin türevli schiff bazlarından birine duyarlı (MIC = 17 g / mL) ve *Bacillus cereus* ve *E.*

*coli*'nin ise başka bir bileşiğe karşı daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla, MİK= 21 ve 16 / g / ml), 2,4-dikloro-5-florofenil içeren schiff bazlarının da, antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir [54]. Bu sınıftan Schiff bazlarının *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin büyümesini tamamen inhibe ettiği görülmüştür [55].

Heinisch ve arkadaşları yaptıkları çalışmada madurahidroksilakton türevli schiff bazı bileşiklerinin, *B. subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Sarcina lutea* ve *S. aureus*'un *in vitro* inhibisyonunda etkili olduklarını bulmuşlardır. Maddelerin MİK değerleri 0.2 ila 3.1 g/mL arasında değişmektedir [56].

Bagihalli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada triazol türevi schiff bazlarının *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella typhi* üzerine çeşitli dozlarda etki ettiği tespit edilmiştir [57]. Bayrak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da yeni sentezlenen triazol türevi schiff bazlarının test bakterileri üzerine iyi ya da orta düzeyde intihibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir [58]. Başka bir çalışmada Zahid ve arkadaşları triazol schiff bazları ve bunların oksovanadium (IV) komplekslerinin dört Gram negatif bakteriye (*Escherichia coli*, *Shigella flexenari*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*) ve iki Gram pozitif bakteriye (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) karşı *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Basit Schiff bazlarının, anlamlı aktivite göstermediği fakat vanadyum (IV) metal ile koordinasyon halinde maddelerin daha yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir [59]. Ghasemzadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1,2,4-triazol-3-tiyon-imidazol 1 türevinin *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *S. typhi* ve *S. dysenterae* bakterileri üzerine etki ettikleri, 1b, 1d ve 1 f bileşiklerinin tetrasikline benzer özelliklere sahip olduğu ( inhibisyon zonu: 14-17 mm) görülmüştür [60]. Yüksek ve arkadaşları (2017), yaptıkları araştırmada sentezlenen 9 adet triazol türevli schiff bazının *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Klebsiella pneumoniae* türü bakterileri üzerinde etkilerini agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile araştırmışlardır. Yapılan çalışmada Schiff bazlarının *Pasteurella multocida*, *Klebsiella pneumoniae* dışında araştırma yapılan bütün bakteriler üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. *Pasteurella multocida* türünde 4 tanesinin, *Klebsiella pneumoniae*'de 2 tanesinin etki etmediği gözlenmiştir. Triazol türevli bu

Schiff bazlarının hepsi en fazla inhibisyonu *E.coli*'de oluşturmuşlardır [61]. Raman ve arkadaşları (2007), 9 adet Schiff bazı ligandlarının ve onların metal komplekslerinin antimikrobiyal özelliğini araştırmışlar ve *Salmonella typhi*, *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis* üzerinde MİK değerlerini bulmuşlardır. En düşük MİK değeri  $0.4 \times 10^{-2}M$  ile *S. aureus* bakterisinde belirlenmiştir. En yüksek MİK değeri ise  $5.5 \times 10^{-2}M$  ile *B. subtilis* türünde gözlenmiştir [62]. Golcu ve arkadaşları (2005), Schiff bazı ligandları ve metal komplekslerinin *Bacillus megaterium* bakterisi üzerinde antimikrobiyal aktivitesini araştırmışlardır. Agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile yapılan bu çalışmada 7mm ile 26 mm arasında inhibisyon zon çapları belirlemiştirler [63]. Zeydan (2009), yaptığı çalışmada 10 adet Triazol Schiff bazının *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* bakterileri üzerinde etkili oldukları MİK değerlerini belirlemiştir. *K. pneumoniae*'de hiçbir madde etkili olmazken *S. aureus*'ta 9 tanesi etkili olmuş ve MİK değerleri 156 mg/ml ile 612 mg/ml arasında belirlenmiştir [13]. Yapılan bazı çalışmalarda da 1,2,4-triazol-pirazol türevlerinin (MİK: 62.5-250µg / mL), *E. coli*, *S. typhi*, *S. pneumonia*, *B. subtilis* ve *Clostridium tetani* gibi çeşitli bakterilere karşı zayıf ila orta derecede antibakteriyel aktivite gösterdiği [64], 1,2,4-triazol-tiazol türevlerinin (MİK: 1.95–62.5µg / mL), iki Gram pozitif (*Listeria monocytogenes* ve *S. aureus*) ve üç Gram negatif bakteriye (*E.coli*, *S. typhimurium* ve *P. aeruginosa*) karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği [65] ve triazolotiazol-pirimidon türevlerinden bazılarının, *Bacillus amiloliquefaciens*, *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı 25µg / mL'de % 44 - % 92 oranında inhibitör özellik gösterdiği tespit edilmiştir [66].

Yaptığımız çalışmada antimikrobiyal etkisi değerlendirilen schiff bazlarından 3-p-Klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on(SB1) schiff bazının *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* üzerine, 3-m-Klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi) benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on(SB2)'un ise sadece *K. pneumoniae* üzerine antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir. 3-p-Klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi)-benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (SB1) ve 3-m-Klorobenzil-4-[3-etoksi-4-(benzensulfoniloksi) benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (SB2) 10 mg/ml dozda inhibitör etki gösterdiği görülmüştür.

Günümüzde bakterilerin antibiyotik direncinin büyük bir problem haline gelmesi, antibiyotiklere alternatif tedavi yöntemlerinin önemini arttırmıştır. Yapılan birçok çalışmada schiff bazlarının antimikrobiyal, antifungal ve antiviral etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen çoğu sonucun, schiff bazlarının antibiyotiklere alternatif olabileceğini desteklediği görülmektedir. Bazı çalışmalarda schiff bazlarının antibiyotiklerden daha etkin aktivite gösterdikleri de tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada yeni sentezlenen schiff bazlarından ikisinin antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Etkili olan bu schiff bazlarının duyarlı bakteri türleri ile mücadelede kullanılabileceği öngörülmektedir.



## 5. KAYNAKLAR

- [1] Blagus, A., Cincic, D., Friscic, T., Kaitner, B., Stilinovic, V. (2010). Aldehydes: Molecular And Crystal Structure, Tautomerism, Quinoid Effect, Coordination Compounds. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 29 (2), 117-138.
- [2] Karaca, E.Ö. (2018). Yeni Schiff Bazı Bileşiklerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. *Politeknik Dergisi*, 21 (1), 245-249.
- [3] Aydınli Esen, A. (2006). Bazı Schiff Bazlarının Antimikrobiyal Aktiviteleri. Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [4] Karabacak, E. (1998). "3-m-Klorobenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ve bazı türevlerinin sentezi", Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon
- [5] Karabacak, M. (1998). 3-p-metoksibenzil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on üzerine bir çalışma, Yüksek Lisans Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon
- [6] İkizler, A. A. (1991). İkizler A., Yıldırım, N., Synthesis of some benzylidenamino compounds, *Monatsh. Chem.*, 122 (6-7): 557-563
- [7] İkizler, A. A., Yıldırım, N., Yüksek, H. (1996). Synthesis of some arylidenamino compounds, *Modelling, Measurement & Control C*, 54: 21-30.
- [8] İkizler, A. A., Uçar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T. (1997). Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds, *Acta Pol. Pharm.*, 54 (2): 135-140 .
- [9] Özsen, İ. (2010). Diaminlerle Bazı Yeni Schiff Bazlarının Ve Bunların Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Antibakteriyel Aktiviteleri. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [10] Değirmencioğlu, S.M. (2010). Bazı Schiff Bazı Metal Komplekslerinin Sentezi Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya.
- [11] Pişkin, N. (2011). Yeni Aminoasit-Schiff Bazlarının Ve Ni(I) komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu Ve Biyolojik Aktivitelerinin



- Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [12] Kayapa, F., (2018). Kitosan Schiff Bazı Türevleri Ve Kompleksleri: Sentezi, Karakterizasyonu, Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nevşehir.
- [13] Zeydan, C., (2009). 1,2,4-Triazol-3-Tiyonlardan Elde Edilen Schiff Bazlarının Sentezi Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [14] <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EFC437EFF56034C308> (06.06.19).
- [15] Demirbağ, Z., (2011). Genel Mikrobiyoloji. Gündüz Ofset Matbaacılık, Trabzon, 5
- [16] Akan, M., (2006). Staphylococcus infeksiyonları. Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastlıklar), Aydın, N., Paracikoğlu, J., (eds.). İlke Emek Yayınları, Ankara, 5-13.
- [17] <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EF5F0C38A962B939A9> (21.05.2019).
- [18] Küçükçetin, A., Milci, S. (2008). Staphylococcus aureus İle Kontamine Olan Peynirlerden Kaynaklanan Gıda Zehirlenmeleri Food Poisonings By Cheese Contaminated With Staphylococcus aureus. GIDA, 33 (3), 129-135.
- [19] Akan, M. (2006). Streptococcus İnfeksiyonları. Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastlıklar), Aydın, N., Paracikoğlu, J., (eds.). İlke Emek Yayınları, Ankara, 15-29.
- [20] <http://www.mikrobiyoloji.org/genelpdf/210011701.pdf> (12.05.2019).
- [21] Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A. (2016). Tıbbi Mikrobiyoloji. Enterococcus ve Diğer Gram-Pozitif Koklar, Us, A.D., Başustaoğlu, A., (ç.Ed.). Elsevier Limited, 205-208.
- [22] Çelik, C., Uysal, E.B., Gözel, M.G., Bakıcı, M.Z., Elaldı, N. (2013). Kan Dolaşımı İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* Bakterilerinin Antimikrobiyal Direnç Paterni. Flora, 18 (2), 83-89.

- [23] <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EF108C1339A7062A47> (10.05.2019).
- [24] Tuncer, S., Akova, M. (1997). *Pseudomonas aeruginosa* İnfeksiyonları. Flora, 1,61-65.
- [25] Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A. (2016). *Pseudomonas* ve İlişkili Bakteriler. Tıbbi Mikrobiyoloji. Us, A.D., Başustaoğlu, A., (ç.Ed.). Elsevier Limited, 288-295.
- [26] Esendal, Ö.M. (2006). *Pseudomonas* İnfeksiyonları. Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastlıklar), Aydın, N., Paracıkoglu, J., (eds.). İlke Emek Yayınları, Ankara, 15-29.
- [27] Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A. (2016). Enterobacteriaceae. Tıbbi Mikrobiyoloji. Us, A.D., Başustaoğlu, A. (ç.Ed.). Elsevier Limited, 260-264.
- [28] İzgür, M. (2006). Enterobakteri infeksiyonları. Veteriner Mikrobiyoloji (Bakteriyel Hastlıklar), Aydın, N., Paracıkoglu, J., (eds.). İlke Emek Yayınları, Ankara, 109-127.
- [29] <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFFAAF6AA849816B2EF26F852CBE7BDEC0D> (10.04.2019).
- [30] Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A. (2016). Enterobacteriaceae. Tıbbi Mikrobiyoloji. Us, A.D., Başustaoğlu, A., (ç.Ed.). Elsevier Limited, 260-264.
- [31] <http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeKardes.aspx?F6E10F8892433CFFA79D6F5E6C1B43FF10CC3F7A155F5A36> (20.04.2019).
- [32] Yıldırım, Y. (2010). Antimikrobiyel Duyarlılık Testleri; İlgili Metodlar, Sonuçların Yorumlanması ve Kanatlılarda Bulunan Bazı Bakterilerdeki Dirençlilik. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 7(2) 117-129.
- [33] Turhan, D. (2015). Bazı Esansiyel Yağların *Staphylococcus aureus* Ve *Escherichia coli* Üzerine Antimikrobiyal Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [34] [http://tmc.dergisi.org/pdf/tmc\\_supplement\\_2016.pdf](http://tmc.dergisi.org/pdf/tmc_supplement_2016.pdf) (20.05.2019).
- [35] Kaya, Ö. (2011). Investigation of Antioxidant And Antimicrobial Effects of Plantago Major Leaves. Yüksek Lisans Tezi, Biyokimya ABD, Middle East Technical University, Ankara.

- [36] <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/128201112107-49.pdf> (15.05.2019).
- [37] Sümerkan, B., Gökahmetoğlu, S. (1998). MIC, MBC Testleri, Rutindeki Önemi ve Uygulamaları. *Flora*;3(2), 91-95.
- [38] Jorgensen, J. H., Turnidge, J. D. (2007). Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods. *Manual of clinical microbiology*, P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. L. Landry, and M. A. Pfaller (ed.), ASM Press, Washington, D.C., 1152–1172.
- [39] Kirby, W. M. M., Yoshihara, G. M., Sundsted, K. S., Warren, J. H. (1957). Clinical usefulness of a single disc method for antibiotic sensitivity testing. *Antibiotics Annual, 1956-1957*:892.
- [40] Winn, Jr. W., et al (2006). *Konemann's color atlas and diagnostic text of microbiology*, Lippencott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia, PA. 945–1021
- [41] Bauer, A.W., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C, Turck, M. (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology*, 36:493-496.
- [42] Demirbağ, Z., Demir İ. (2007). Genel Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Esen Ofset Matbaacılık Trabzon, 34-41.
- [43] Turhan, D. (2015). Bazı Esansiyel Yağların *Staphylococcus Aureus* Ve *Scherichia Coli* Üzerine Antimikrobiyal Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [44] Özdemir, G. (2016). Bazı Yeni 4-[3-Etoksi-4-(benzensulfoniloksi)benzilidenamino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars
- [45] Dhar, D.N., Taploo, C.L. (1982). Schiff bases and their applications. *J Sci Ind Res*, 41 (8), 501-506
- [46] Przybylski, P., Huczynski, A., Pyta, K., Brzezinski, B., Bartl, F. (2009). Biological properties of schiff bases and azo derivatives of phenols, *Curr Org Chem*, 13 (2) 124-148.

- [47] Bringmann, G., Dreyer, M., Faber, J.H., Dalsgaard, P.W., Staerk, D., Jaroszewski, J.W., et al. (2004). Ancistrotanine C and related 5,1'- and 7,3'-coupled naphthylisoquinoline alkaloids from *Ancistrocladus tanzaniensis*, *J Nat Prod*, 67 (5), 743-748.
- [48] de Souza, A.O., Galetti, F.C.S., Silva, C.L., Bicalho, B., Parma, M.M., Fonseca, S.F., et al. (2007). Antimycobacterial and cytotoxicity activity of synthetic and natural compounds, *Quim Nova*, 30 (7), 1563-1566
- [49] Shi, L., Ge, H., Tan, S., Li, H., Song, Y., Zhu, H., Tan, R. (2007). Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chlorosalicylaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry* 42, 558-564
- [50] Pandeya, S.N., Sriram, D., Nath, G., de Clercq, E. (1999). Synthesis and antimicrobial activity of Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with pyrimidine. *IL Farmaco*, 54 (9), 624-628.
- [51] Pandeya, S.N., Sriram, D., Nath, G., de Clercq E. (1999). Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl] thiosemicarbazide. *Eur J Pharm Sci*, 9 (1), 25-31.
- [52] Jarrahpour, A., Khalili, D., de Clercq, E., Salmi, C., Brunel, J.M. (2007). Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives. *Molecules*, 12 (8), 1720-1730.
- [53] Hearn, M.J., Cynamon, M.H. (2004). Design and synthesis of antituberculars: preparation and evaluation against *Mycobacterium tuberculosis* of an isoniazid Schiff base. *J Antimicrob Chemother*, 53 (2), 185-191.
- [54] Panneerselvam, P., Nair, P.P. Vijayalakshmi, Subramanian, H.G., Sridhar, S.K. (2005). Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)-morpholine as potential antimicrobial agents, *Eur J Med Chem*, 40 (2), 225-229.
- [55] Karthikeyan, M.S., Prasad, D.J., Poojary, B., Bhat, K.S., Holla, B.S., Kumari, N.S. (2006). Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *Bioorg Med Chem*, 14 (22), 7482-7489.

- [56] Heinisch, L., Roemer, E., Jutten, P., Haas, W., Werner, W., Mollmann U. (1999). Semisynthetic derivatives of madurahydroxylactone and their antibacterial activities *J Antibiot (Tokyo)*, 52 (11) 1029-1041.
- [57] Bagihalli, G., B., Avaji, P. G., Patil, S.A., Prema, S. (2008). Synthesis, spectral characterization, in vitro antibacterial, antifungal and cytotoxic activities of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with 1,2,4-triazole Schiff bases. *Badami European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2639-2649.
- [58] Bayrak, H., Demirbas, A., Alpay Karaoglu, Ş., Demirbas, N. (2009). Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 1057-1066.
- [59] Chohan, Z.H., Sumrra, S.H., Youssoufi, M.H., Hadda, T.B. (2010). Metal based biologically active compounds: Design, synthesis, and antibacterial/antifungal/cytotoxic properties of triazole-derived Schiff bases and their oxovanadium(IV) complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (7), 2739-2747.
- [60] Ghasemzadeh, M.A., Abdollahi-Basir, M.H., Elyasi, Z. (2018). Synthesis of some novel imidazoles catalyzed by Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles and evaluation of their antibacterial activities. *Comb. Chem. High Throughput Screen.*, 21, 1-10
- [61] Yüksek, H., Kardaş, F., Manap, S., Alkan, M., Albayrak, Ö., Beytur, M., Gürsoy-Koll, Ö. (2017). Synthesis and Biological Evaluation of New 2-Ethoxy-6-[(4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one-4-yl)iminomethyl]phenyl 4-nitro-benzoate Derivatives. *Hacettepe J. Biol. & Chem.*, 45 (2), 153-161.
- [62] Raman, N., Dhavethu Raja, J., Sakthive Synthesis, A. (2007). Spectral Characterization Of Schiff Base Transition Metal Complexes: Dna Cleavage And Antimicrobial Activity Studies. *J. Chem. Sci.*, 119 (4), 303–310.
- [63] Golcu, A., Tumer, M., Demirelli, H., Wheatley, R.A. (2005). Cd(II) and Cu(II) complexes of polydentate Schiff base ligands: synthesis, characterization, properties and biological activity, *Inorganica Chimica Acta*, 358 1785–1797.
- [64] Prasad, P., Kalola, A.G., Patel, M.P. (2018). Microwave assisted one-pot synthetic route to imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives of imidazo/triazole

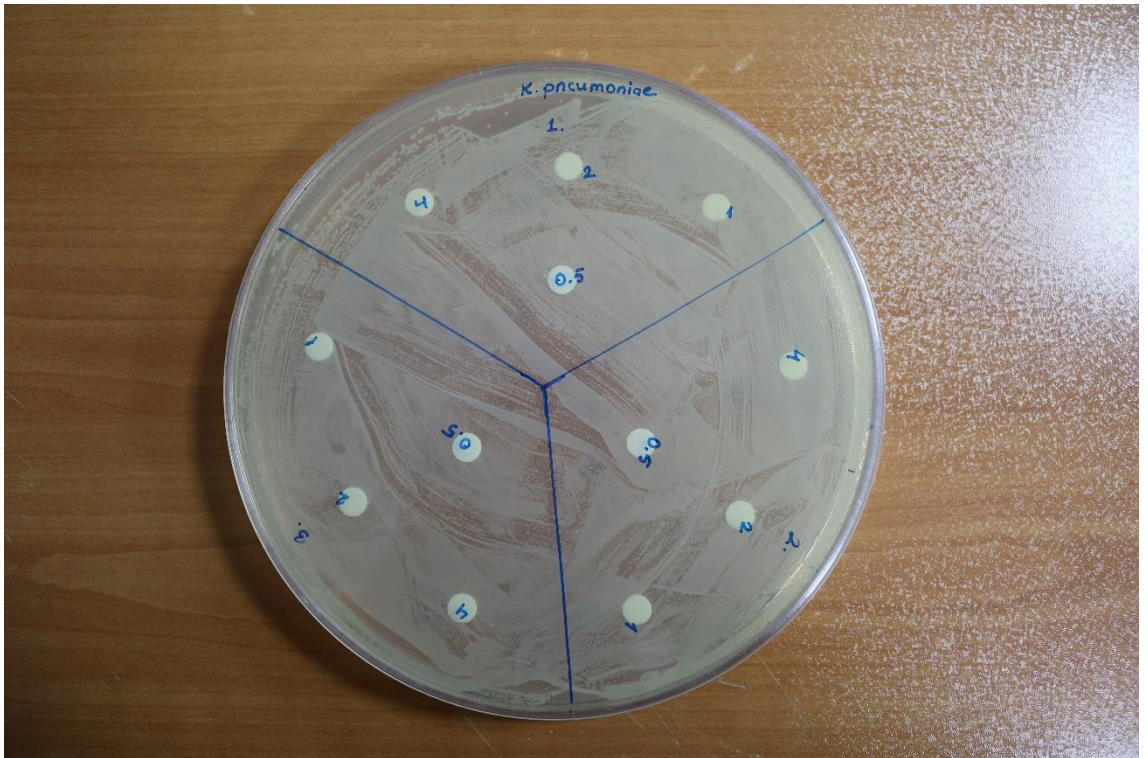
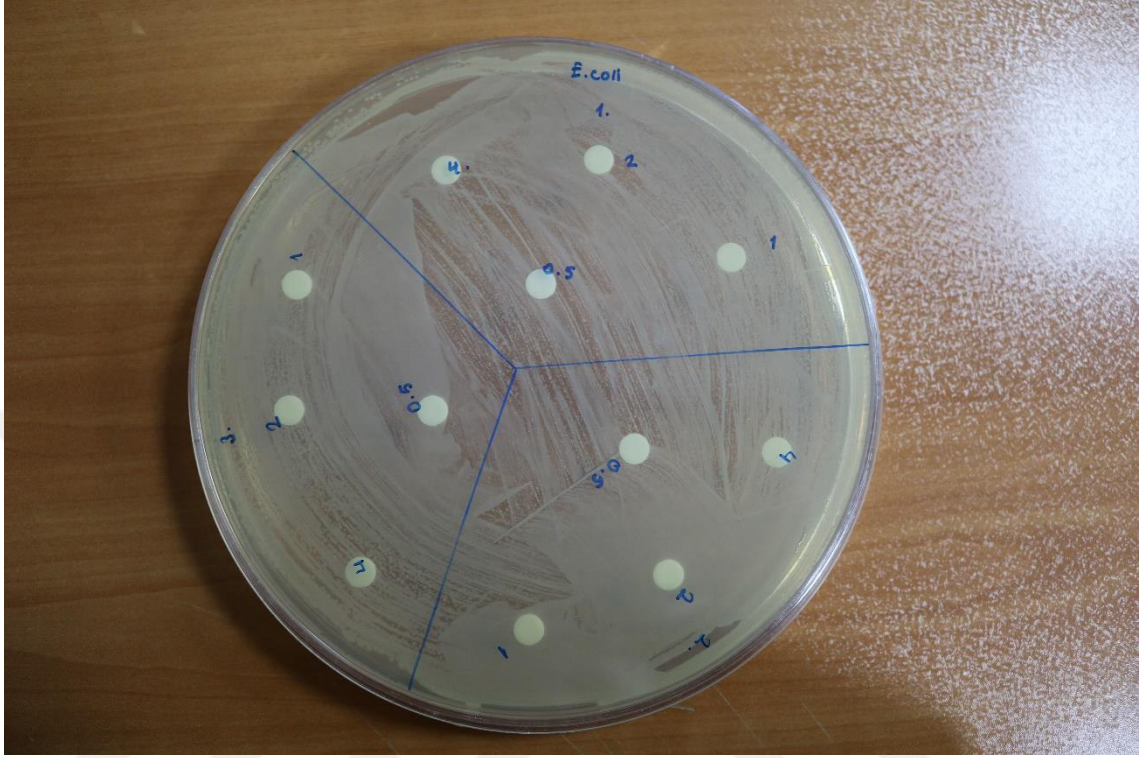
clubbed pyrazole and their pharmacological screening, *New J. Chem.*, 42, 12666-12676

- [65] Nastasa, C., Vodnar, D.C., Ionut, I., Stana, A., Benzdec, D., Tamaian, R., Oniga, O. (2018). Tiperciuc Antibacterial evaluation and virtual screening of new thiazolyl-triazole Schiff bases as potential DNA-gyrase inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 222.
- [66] Cui, P.L., Li, X.L., Zhu, M.Y., Wang, B.H., Liu, J., Chen, H. (2017). Design, synthesis and antimicrobial activities of thiouracil derivatives containing triazolo-thiadiazole as SecA inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 127, 159-165.



## 6. EKLER

Test bakteriler üzerinde etkili olmayan dozların uygulama fotoğrafları.









## 7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Şule Gülden TALAY

Doğum Yeri ve Tarihi : 22.10.1980- Niğde

Yabancı Dili : İngilizce

İletişim (e-posta) : slgldnn@gmail.com

### Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Etimesgut Mehmetçik Lisesi–Ankara1994-1997

Lisans : Necatibey Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği-  
Balıkesir-1998-2002

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl :Özel Ankara Dersanesi 2004-2005

Özel Vatan Dersanesi-Ankara 2005-2009

Özel ABC Dersanesi-Ankara 2009-2012

Milli Eğitim Bakanlığı-2013-Devam ediyor.