

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI SENTETİK BİLEŞİKLERİN ANTİOKSİDAN VE
ANTİBAKTERİYAL ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Canberk KANDEMİR

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : BİYOKİMYA
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Gülnur ARABACI

Mayıs 2019

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI SENTETİK BİLEŞİKLERİN ANTİOKSİDAN VE
ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ**

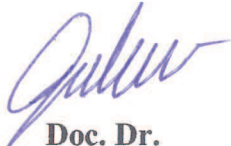
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Canberk KANDEMİR


Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : BİYOKİMYA

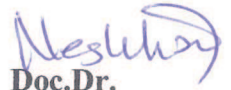
Bu tez 24/05/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği / oyçokluğu ile kabul edilmiştir.


Doç. Dr.
Gülnur ARABACI

Jüri Başkanı


Prof.Dr.
**Meryem Nilüfer
YARAŞIR**

Üye


Doç.Dr.
Neslihan ŞAKI

Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.



Canberk KANDEMİR

19.06.2019

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilgi ve desteğini almaktan çekinmediğim, araştırmanın planlanmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, teşvik eden, aynı titizlikte beni yönlendiren değerli danışman hocam Doç. Dr. Gülnur ARABACI'ya ve

Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya anabilimdalı laboratuvarlarından Prof. Dr. Meryem Nilüfer Yaraşır ve ekibine sentezledikleri ve tezimde kullanmam için izin verdikleri altı farklı ftalosiyanın maddeleri için teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin gerçekleştirilmesinde ve yazımındaki her türlü desteği ve ilgisinden dolayı değerli arkadaşım Şimal KANDEMİR, Tuğberk KANDEMİR ve DOTA2'deki Miskinler ekibine sonsuz teşekkürler ederim. Son olarak bu süreç içerisinde yanımda olan ve desteğini hissettiren çalışma arkadaşlarıma ve aileme de en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLOLAR LİSTESİ.....	ix
DENKLEMLER LİSTESİ	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xii
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER	5
2.1. Antioksidanlar Hakkında Genel Bilgi.....	5
2.2. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	7
2.2.1. Doğal antioksidanlar:	8
2.2.2. Sentetik antioksidanlar:.....	21
2.3. Antioksidan Aktivitenin Ölçme Teknikleri.....	24
2.3.1. Antioksidan aktivite için kimyasal testler.....	24
2.3.2. Antioksidan aktivite değerlendirmesi için biyokimyasal testler.	26

2.4. Antibakteriyel Hakkında Genel Bilgi.....	27
2.5. Antibakteriyellerin Sınıflandırması.....	28
2.5.1. Etki türüne göre sınıflandırma	28
2.5.2. Antibakteriyel ajanların kaynağına göre sınıflandırma.....	29
2.5.3. Aktivite spektrumuna göre sınıflandırma.....	29
2.5.4. Kimyasal yapıya göre sınıflandırma	30
2.5.5. İnhibitör türlerine göre antibakteriyeller	35
2.6. Literatür Araştırması	38
BÖLÜM 3.	
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	41
3.1. Kullanılan Araç-Gereç ve Kimyasal Maddeler.....	41
3.1.1. Kimyasal maddeler.....	41
3.1.2. Kullanılan aletler	42
3.1.3. Kullanılan ana çözeltilerin hazırlanması.....	42
3.2. Deneysel Çalışma.....	43
3.3. Antioksidan Aktivite Yöntemleri Ve Kalibrasyon Grafikl Çizimleri	44
3.3.1. DPPH serbest radikali giderim aktivitesi tayini	44
3.3.2. Demir (II) iyonlarını şelatlama aktivitesinin tayini.....	44
3.3.3. İndirgenme kapasitesi tayini	45
3.3.4. Antimikrobiyal aktivite tayini	45
3.3.5. Besiyeri hazırlanması	46
3.3.6. Disk difüzyon metodu	46
3.3.7. İstatistiksel değerlendirme	47
BÖLÜM 4.	
ARAŞTIRMA BULGULARI	48

4.1. DPPH Serbest Radikali Giderim Aktivitesi Tayin Sonuçları	49
4.2. İndirgeme Kapasitesi Tayini Sonuçları	51
4.3. Demir (II) İyonlarını Şelatlama Aktivitesinin Tayini Sonuçları	52
4.4. Antibakteriyel Tayini Sonuçları	54

BÖLÜM 5.

SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR	67
-------------------------------	----

KAYNAKLAR	70
-----------------	----

ÖZGEÇMİŞ	77
----------------	----



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

6PGD	: 6-fosfoglukonat dehidrojenaz
AAPH	: 2,2'-azobis (2-amidinopropan) dihidroklorür
ABTS	: 2,2--azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)
AMP	: Ampisilin
BHA	: Bütilhidroksianisol
BHT	: Bütilenmiş hidroksi tolüen
CAT	: Katalaz
CRO	: Seftriakson
CTX	: Sefotaksim
CUPRAC	: Bakır (II) İndirgeyici Antioksidan Kapasitesi
CoQ	: Koenzim Q
CoQH	: Koenzim QH
DCF	: diklorofloresein
DCFDA	: 2', 7'-diklorofloresein diasetat
DETAPAC	: Diethylenetriaminepentaacetic acid
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
DNPH	: 2,4-dinitrofenilhidrazin
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
EDTA	: Etilendiamin tetra asetik asit
FC	: Folin-Ciocalteu reaktifi
FRAP	: Ferrik iyonu indirgeme antioksidan gücü
FOX	: Demir oksidasyon-ksilenol portakalı
G6PDH	: glikoz-6-fosfat dehidrojenaz
G6PD	: glikoz-6-fosfat dehidrojenaz
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz

GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: okside olmuş glutasyon
IL-1	: İnterlökün
LO.	: Aleksil radikallerini
MDA	: malondialdehitin
MHA	: 6-Mercaptohexanoic acid
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotidi
NAPPH	: Nikotinamidadenindinükleotit
ORAC	: Oksijen radikal emme kapasitesi
Pc	: Ftalosiyenin
SOD	: Süperoksit dismütaz
TBA	: Tiobarbitürik asit
TBHQ	: butillenmiş hidroksikinon
TCA	: Trikloro asetik asit
TEAC	: Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite
TFC	: Toplam fenolik madde
THF	:Tetrahidrofuran
TNF	:Tümör nekroz faktörü
TPC	: Toplam Fenolik madde
TPTZ	: Triazin
tRNA	: Taşıyıcı RNA
RNA	: Ribo Nükleik asit
RNS	: Reaktif azot türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
ROT	: Reaktif oksijen türleri
ROO	: Peroksil
ROOH	: Hidroperoksit

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Süperoksit dismutaz reaksiyonu	10
Şekil 2.2.	Katalaz reaksiyonu	10
Şekil 2.3.	Glutasyon peroksidaz reaksiyonu	11
Şekil 2.4.	Serbest radikallerin uzaklaştırılmasında enzimatik antioksidanların mekanizmasının ana hatları	11
Şekil 2.5.	Beta kareton	15
Şekil 2.6.	Likopen	15
Şekil 2.7.	Fenol	16
Şekil 2.8.	Polifenolik bileşiklerin sınıflandırılması	17
Şekil 2.9.	Flavonol	17
Şekil 2.10.	Flavonon	17
Şekil 2.11.	İzoflavonlar	18
Şekil 2.12.	Flavanon	18
Şekil 2.13.	Antosiyanin	19
Şekil 2.14.	Flavanoller	19
Şekil 2.15.	Urik asit	20
Şekil 2.16.	Bilirubin	20
Şekil 2.17.	BHT	22
Şekil 2.18.	BHA	22
Şekil 2.19.	EDTA	23
Şekil 2.20.	TBHQ	23
Şekil 2.21.	Laktam halkasının, penisilinlerin (Penam iskeleti) ve sefalosporinlerin cephem iskeleti Temel yapısı	30
Şekil 2.22.	Sefalosporin - oksasphem ve karbakefemlerin modifiye yapısı	31
Şekil 2.23.	Bazı iyi bilinen aminoglikozitlerin antibakteriyellerinin yapıları	31
Şekil 2.24.	Kinolonun temel yapısı	33

Şekil 2.25.	Metronidazolün yapısı	34
Şekil 4.1.	DMSO içerisinde çözünenler - DPPH Serbest Radikali Giderim Aktivite Grafiği	49
Şekil 4.2.	Su içerisinde çözünenler - DPPH Serbest Radikali Giderim Aktivite Grafiği	50
Şekil 4.3.	DMSO içerisinde çözünenler -İndirgenme Kapasitesi Grafiği	51
Şekil 4.4.	Su içerisinde çözünenler -İndirgenme Kapasitesi Grafiği	52
Şekil 4.5.	DMSO içerisinde çözünenler - Demir (II) İyonlarını Şelatlama Aktivitesi Grafiği	53
Şekil 4.6.	Su içerisinde çözünenler - Demir (II) İyonlarını Şelatlama Aktivitesi Grafiği	53
Şekil 4.7.	1,2,3 maddesi <i>Bacillus subtilis</i> (6051) bakteri sonucu	56
Şekil 4.8.	1a,2a,3a maddesi <i>Bacillus subtilis</i> (6051) bakteri sonucu	56
Şekil 4.9.	1,2,3 maddesi <i>Escherichia coli</i> bakteri sonucu	57
Şekil 4.10.	1a,2a,3a maddesi <i>Escherichia coli</i> bakteri sonucu	57
Şekil 4.11.	1,2,3 maddesi <i>Staphylococcus aureus</i> bakteri sonucu	58
Şekil 4.12.	1a,2a,3a maddesi <i>Staphylococcus aureus</i> bakteri sonucu	58
Şekil 4.13.	1,2,3 maddesi <i>Bacillus subtilis</i> (6633) bakteri sonucu	59
Şekil 4.14.	1a,2a,3a maddesi <i>Bacillus subtilis</i> (6633) bakteri sonucu	59
Şekil 4.15.	1,2,3 maddesi <i>Bacillus cereus</i> bakteri sonucu	60
Şekil 4.16.	1a,2a,3a maddesi <i>Bacillus cereus</i> bakteri sonucu	60
Şekil 4.17.	<i>Bacillus cereus</i> bakterisi CRO30 antibiyotik sonucu	61
Şekil 4.18.	<i>Escherichia coli</i> bakterisi CRO30 antibiyotik sonucu	62
Şekil 4.19.	<i>Staphylococcus aureus</i> bakterisi CRO30 antibiyotik sonucu	63
Şekil 4.20.	<i>Bacillus subtilis</i> (6051) bakterisi CRO30 antibiyotik sonucu	64
Şekil 4.21.	<i>Bacillus subtilis</i> (6633) bakterisi CRO30 antibiyotik sonucu	65

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1.	Organizmada bulunan temel antioksidan savunma sistemleri ..	7
Tablo 2.2.	Antioksidanların sınıflandırılması	8-9
Tablo 2.3.	Fenolik bileşiklerin karbon sayılarına göre sınıflandırılması ...	16
Tablo 4.1.	1,2,3,1a,2a,3a maddelerinin antioksidan sonuçları	54
Tablo 4.2.	Ftalosiyanınların numarandırılması	55
Tablo 4.3.	1a,2a,3a maddesi <i>Bacillus subtilis</i> (6051) bakteri sonucu	56
Tablo 4.4.	1a,2a,3a maddesi <i>Escherichia coli</i> bakteri sonucu	57
Tablo 4.5.	1a,2a,3a maddesi <i>Staphylococcus aureus</i> bakteri sonucu	58
Tablo 4.6.	1a,2a,3a maddesi <i>Bacillus subtilis</i> (6633) bakteri sonucu	59
Tablo 4.7.	1a,2a,3a maddesi <i>Bacillus cereus</i> bakteri sonucu	60
Tablo 4.8.	<i>Bacillus cereus</i> bakterisi antimikrobiyal sonucu	61
Tablo 4.9.	<i>Escherichia coli</i> bakterisi antimikrobiyal sonucu	62
Tablo 4.10.	<i>Staphylococcus aureus</i> bakterisi antimikrobiyal sonucu	63
Tablo 4.11.	<i>Bacillus subtilis</i> (6051) bakterisi antimikrobiyal sonucu	64
Tablo 4.12.	<i>Bacillus subtilis</i> (6633) bakterisi antimikrobiyal sonucu	65
Tablo 4.13.	1a,2a,3a maddeleri Antibakteriyel etki sonuçları	66

DENKLEMLER LİSTESİ

Denklem 2.1.	Antioksidanların etki mekanizması	6
Denklem 3.1.	Serbest radikallerin giderim aktivitesi denklemi	44
Denklem 3.2.	Ferrozin-Fe ⁺² kompleksinin inhibisyon yüzdesi denklemi	45



ÖZET

Anahtar kelimeler: Antioksidan, antibakteriyel, DPPH aktivite, demir şelatlama, indirgeme kapasitesi

Bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya anabilimdalı laboratuvarlarında sentezlenen sentetik 6 farklı ftalosiyanin maddelerinin (1, 2, 3, 1a, 2a, 3a) antioksidan ve antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bu sentetik maddelerin antioksidan aktiviteleri, üç farklı antioksidan analiz yöntemi kullanılarak vurgulanmıştır. Bu yöntemler; DPPH Serbest Radikalı Giderim Aktivitesi, demir iyonlarını şelatlama ve indirgenme kapasitesi yöntemleridir. Deneyler sonucunda; test edilen maddeler arasında en yüksek DPPH aktivitesi, 1 maddesi ile % 91,95 ($\pm 0,01$) olarak belirlenmiştir. En yüksek İndirgeme kapasitesi ise 1a maddesi ile 2,34 mg/L olarak belirlenmiştir. Demir (II) İyonlarını Şelatlama kapasitesinde ise 1a maddesi % 97,70 ($\pm 0,01$) değeri ile en yüksek aktivite göstermiştir. Ek olarak, aynı maddelerin antibakteriyel özellikleri disk difüzyon metodu ile belirlenmiştir. Bu işlem için bir adet gram negatif (*E.coli*) ve dört adet gram pozitif bakteri (*B. Subtilis* (ATCC 6051), *B. Subtilis* (ATCC 6633), *B. Cereus* (SBT8) ve *S. aureus*) kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre 1a ve 3a maddeleri inhibisyon zon çapları 15 ile 21mm arasında değişen oranlarda tüm test edilen bakterilere karşı antibakteriyel etki göstermiştir. Hatta 1a ve 3a maddesi *B. Cereus* (SBT8) bakterisine karşı 18-19mm zon çapı ile standard antibiyotikden daha yüksek antibakteriyel aktive göstermiştir. Elde edilen olumlu sonuçlar sentezlenen maddelerin antioksidan aktivite ve umut verici antibakteriyel özelliklere sahip olduklarını göstermektedir.

INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT AND ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF SOME SYNTHETIC COMPOUNDS

SUMMARY

Keywords: Antioxidant, antibacterial, DPPH, ferrous ion chelating, reducing power

In this study, the antioxidant and antibacterial activities of synthetic, 6 different phthalocyanine compounds (1, 2, 3, 1a, 2a, 3a) which are synthesized in Inorganic Chemistry laboratories of Chemistry Department at Sakarya University were investigated. The antioxidant activities of these synthesized synthetic compounds were determined by using three different antioxidant analysis methods. These methods are DPPH free radical scavenging activity, ferrous ion chelating activity and reducing capacity methods. As a result of the experiments; The highest DPPH activity among the tested substances was determined as 91.95% ($\pm 0,01$) with compound 1. The highest reduction capacity was determined as 2,34 mg / L with 1a. In the determination of the ferrous ion chelating assay, compound 1a showed the highest activity with 97,70% ($\pm 0,01$). In addition, the antibacterial properties of the same compounds were determined by using the disk diffusion method. For this purpose, one gram-negative (*E.coli*) and four gram-positive bacteria (*B. Subtilis* (ATCC 6051), *B. Subtilis* (ATCC 6633), *B. Cereus* (SBT8) and *S. aureus*) were used. According to the results, the inhibition zone diameters 1a and 3a showed antibacterial activity against all tested bacteria in varying proportions ranging from 15 to 21mm. Even 1a and 3a showed higher antibacterial activity than standard antibiotic with 18-19 mm zone diameter against *B. Cereus* (SBT8) bacteria. The positive results show that the synthesized compounds have antioxidant activities and promising antibacterial properties.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

İnsan vücudunu sağlıklı şekilde yaşamına devam etmesinde ve özellikle serbest oksijen radikallerine karşıda korumada diyetlerinde, doğal fenolik bileşiklerce zengin meyve ve sebzeleri bulundurmalarının yararlı olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bitkisel kaynaklarda bulunan fitonutrientlerin reaktif oksijen türlerine karşı yararlı olduğu; sebze ve meyvelerin içerdikleri α -tokoferol (E vitamini), askorbik asit (C vitamini), glutatyon, flavonoidler, karotenoidler ve fenolik asitlerin koruyucu özelliklerinin içerdikleri doğal bileşiklerden dolayı olduğu bildirilmiştir [1]. Vücudun endojen savunmasının dengeli ve düzenli bir diyetle vücuda alınacak antioksidan bileşikler aracılığıyla desteklenmesi gerekmektedir. Bu yüzden diyetle antioksidan alımında artma veya antioksidanlarla zenginleştirilmiş gıdalar giderek önem kazanmaktadır [2-3-4].

Antioksidanlar, çeşitli kimyasal ve fiziksel etkenler nedeniyle çevrede ve hücre sel şartlarda oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROT) meydana getirdiği hasarları yok etmek ve engellemekte görevlidirler. Antioksidanın yetersizliğinde ise ROT fazlalığıyla dolayı meydana gelen oksidatif stres, böbreklerin fonksiyonlarının azalması, göz bozukluklarının oluşması, akciğer, kalp ve kardiyovasküler rahatsızlıklarına sebep olması gibi problemlerin oluşmasına neden olmaktadır [5].

Antioksidanlar, serbest radikaller olarak adlandırılan moleküllerin oksidasyonu sonucu oluşan veya oluşabilecek hasarları önleyen ve vücut savunmasına yardımcı olan savunma sisteminin bir parçasıdır. Serbest radikaller, en dıştaki yörüngelerinde bir veya daha çok eşlenmemiş elektrona sahip olan yüksek derecede reaktif türlerdir. Oluştuklarında zincirleme reaksiyon başlatırlar. Antioksidanlar, serbest radikallerle reaksiyona girer ve serbest radikal ara maddelerini kaldırarak bu zincir reaksiyonunu sonlandırır ve kendilerini oksitleyerek diğer oksidasyon reaksiyonlarını engeller [6].

Antioksidanlar serbest radikallerin etkilerini engelleyen ve yok eden sistemlerdir. Vücutta ROT'ların oluşumunu ve ROT'ların meydana getirdiği hasarı önlemek üzere enzimatik ve enzimatik olmayan çok fazla endojen antioksidan savunma mekanizması bulunmaktadır. Bunun yanında bazı vitaminler, ilaçlar ve sentetik gıda antioksidanları da eksojen antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Serbest radikal tamamen engelleyen veya oluşumunu geciktiren koruyucu antioksidanlar (metal şelatörleri,enzimler) veya lipid peroksidasyonunun devamlılığını engelleyen zincir parçalayıcısı(yok edicisi) antioksidanlar (α -tokoferol,askorbik asit,flavonoidler) olarak etki gösterirler [7].

İnsan sağlığını tehdit eden bir diğer etkende, çevre kirliliği ile beslenme şekillerinin dikkatsizliğinden meydana gelen zararlı mikroorganizmalardır. Bu zararlı mikroorganizmaların çoğalmasına ve üremesine müdahale eden bir ajanlar antibiyotik ve antibakteriyel maddelerdir. Günümüzde bakterilerin sebep olduğu hastalıkların tedavi edilmesinde kullanılan mevcut antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımlarından dolayı mikroorganizmalar bu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiştir. Bakterilerin mevcut antibakteriyel maddelere karşı geliştirdiği direncin artması, araştırmacıları yeni antibakteriyel maddelerin geliştirmesine yöneltmektedir [7].

Antibakteriyeller ayrıca günümüzde en yaygın olarak yüzeyleri dezenfekte etmek ve potansiyel olarak zararlı bakterileri yok etmek için kullanılan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antibakteriyeller yıllardır kullanılmakta olup çok çeşitli sağlık ve ev ortamında hastalık organizmalarının kontrolünde etkili ajanlar olmaya devam etmektedir. Antibakteriyel ajanlar hastaneler, bakım evleri, yenidoğan bakım odaları ve yüksek enfeksiyon riski olabilecek diğer sağlık tesisleri gibi klinik ortamlarda bakteri ve mantar enfeksiyonunun kontrolünde etkili olduğu kanıtlanmıştır [7].

Son yıllarda yeni birçok sentetik olarak sentezlenmiş antioksidan ve antibakteriyel madde geliştirilmekte ve kullanılmaktadır. Bunlar maddeler arasında önemli yer teşkil edenlerden bir grupta ftalosiyanın bileşikleridir [7].

En geniş tanımında, bir antibakteriyel, bakterilerin çoğalmasına ve üremesine müdahale eden bir ajandır. Hem antibiyotikler hem de antibakteriyel maddeler bakterilere saldırırken, bu terimler yıllar içinde iki farklı şey ifade etmek için gelişti. Antibakteriyeller şimdi en yaygın olarak yüzeyleri dezenfekte etmek ve potansiyel olarak zararlı bakterileri yok etmek için kullanılan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antibiyotiklerin aksine, insanlar veya hayvanlar için ilaç olarak kullanılmazlar, ancak sabun, deterjan, sağlık ve cilt bakım ürünleri ve ev temizleyicileri gibi ürünlerde bulunurlar [7].

Ftalosiyanimler 1907'de tesadüfen bulunmuş ve yapısı ise 1930'larda aydınlatılmış olan önemli bir bileşik sınıfıdır. Bunlar çok çeşitli metal iyonları ile kompleks oluşturabilen yüksek derecede konjuge makrosiklik bileşiklerdir. Stabilitelerinin yanı sıra kimyasal, fotofiziksel ve fotokimyasal özellikler [8] boyaya duyarlı güneş pillerinde [9], organik yarı iletkenlerde ışığa duyarlılaştırıcıların geliştirilmesinde pigment boyar madde olarak kullanılmaktadırlar [10]. Katalizör olarak kullanıldıklarında özellikle petrol ürünlerinin reaksiyonlarında oluşan istenmeyen kükürtlü bileşiklerin zararsız ürünlere çeviripreaksiyondan uzaklaştırılmasında sağlamaktadır [11]. Ayrıca son yıllarda ftalosiyanimler, özellikle su ve organik çözücülerde çözünenlerin antioksidan ve antibakteriyel özellikler taşıdığı belirlenmiştir. Ftalosiyanim halkasının pozisyonları [12] Pc iskeletindeki metoksi gruplarının ortak çözücülerdeki Pc çözünürlüğünü arttırdığı, yüksek çözünürlüğe sahip adetlerin biyoaktif materyaller haline geldiği ve sağlık için yararlı olabileceği bilinmektedir [12-13]. Özellikle gıda endüstrisinde ve ayrıca eczacılık, kozmetik, hayvan beslenmesi ve biyoyakıt gibi diğer endüstrilerde çeşitli doğal ve sentetik antioksidanlar kullanılmaktadır [14-15]. Sentetik antioksidanlar, sanayide kullanılan rafine yağların ve yağların korunması ve stabilizasyonu amacıyla lipid oksidasyonunu geciktirmek için yaygın olarak kullanılan kimyasallar olarak sentezlenmiş bileşiklerdir [16]. Antimutagenik özellikler, doğal kaynaklı patojenlerin inhibisyonu ve saflaştırılmış doğal antioksidanlarla karşılaştırıldığında daha ucuz üretim fiyatı gibi bazı avantajları vardır [17].

Bu nedenle, yeni özelliklere sahip sentetik antioksidanların geliştirilmesi üzerine yapılan çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Son yıllarda, antioksidan ve antibakteriyel özelliklere sahip yeni ftalosiyanın türevlerinin geliştirilmesinde bazı araştırmalar bildirilmiştir [18]. Bu kapsamda literatüre antioksidan ve antibakteriyel bileşikler hakkında yeni bilgiler sunmak amacıyla, bu çalışmada, Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya anabilimdalı laboratuvarlarında Prof. Dr. Meryem Nilüfer Yaraşır ve ekibi tarafından sentezlenen 6 ftalosiyanın maddesinin antioksidan aktiviteleri, üç farklı antioksidan analiz yöntemiyle ve antibakteriyel aktivitleri ise disk difüzyon yöntemi kullanılarak vurgulanmıştır.



BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antioksidanlar Hakkında Genel Bilgi

Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu önleyerek veya mevcut radikalleri engelleyerek hücrenin zarar görmemesini sağlayan gruplardır. Genellikle yapısında fenolik fonksiyon bulunduran moleküllerdir [19].

“Antioksidan” teriminin herhangi uluslararası bir tanım ile sınırlandırılmamıştır. Birçok okside olabilen (Lipidlerin, protein, DNA ve karbonhidrat gibi) bileşikleri içeren diğer bir tanımla da “okside olabilen substratlara göre daha düşük konsantrasyonlara sahip olan ayrıca substratların oksidasyonunu önleyen veya geciktiren maddeler” şeklinde tanımlanmaktadır [20]. Antioksidanların herhangi bir oksidatif reaksiyona verdiği tepki ve etkisi farklı şekillerde olabilir [21-22] :

a)Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunu engelleyen sistemler: Bakır ve demir iyonlarını bağlayan metal şelatörleri, mitokondride oluşan ve ROT’ları indirgeyen mitokondriyal sitokrom oksidaz gibi [21].

b)ROT’ları yakalayıp nötralize eden antioksidanlar: α -tokoferol, metiyonin, askorbik asit, flavonoidler, β -karoten, indirgenmiş glutatyon, ürik asit gibi. Bu tür antioksidanlar radikalik zincir reaksiyonunun başlamasını yavaşlatıcı yönde etki eden veya zincir reaksiyonunun ilerlemesine engelleyen radikalik reaksiyonları sona erdirirler [21].

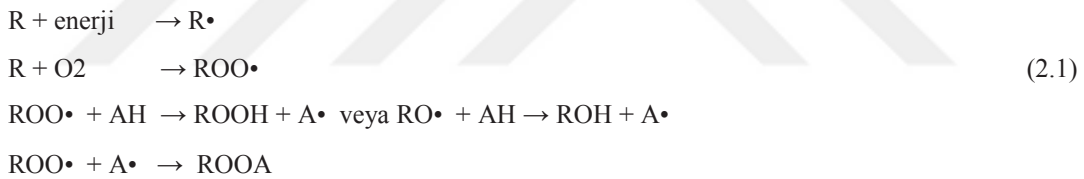
c)ROT’ları daha az toksik ürünlere dönüştüren enzim sistemleridir. Katalaz, glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, süperoksit ,dismutazglutatyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz [21].

Organizmaların neredeyse tamamı serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı süperoksid dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi oksidatif enzimlerle veya askorbik asid, glutatyon, tokoferol, polifenoller ve karotenoidler ile korunmaktadırlar [21].

Antioksidanlar, oksidanlar üzerine başlıca iki şekilde etki ederler;

Koruyucu antioksidanlar: Ferritin, Transferin, EDTA ve DETAPAC gibi antioksidanlar metalleri inaktive ederler böylece; pruvat, katalaz ve glutatyon (GSH) gibi antioksidanlar hidroperoksitleri uzaklaştırarak; likopen ve β -karoten gibi antioksidanlar elde edilir. Bunun sonucunda ise singlet oksijeni baskılanarak koruyucu etki gösterirler. Zincir reaksiyonlarını kırıcı etkisi: Askorbat ve Tokoferol gibi antioksidanlar peroksil radikalleri ile reaksiyona girmesi sonucu zincir kırıcı etkisi gösterirler. Antioksidanların etki mekanizmasını Denklem 2.1.'de şematik olarak gösterilmektedir;

Antioksidanların etki mekanizmasını şematik olarak göstermek gerekirse;



Burada; AH: Antioksidan molekülü, $A\bullet$ Antioksidan Radikali, R yağ molekülü, $R\bullet$ radikalik yağ molekülü oluyor. Radikalik reaksiyon zincirini kırmaları sırasında kendilerini yükseltgenmeleriyle bozulan antioksidanlar bu olayı yükseltgenebilen(yükseltgenen) maddeler olduğundan gerçekleştirirler. Bu nedenle antioksidanlar sadece belirli bir süre boyunca yükseltgenebilen maddeyi koruyabilirler ve belirli bir değerden sonra madde, ortam bulunan antioksidanı yokmuş varsayıp yükseltgenmeye devam eder [23].

2.2. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanların sınıflandırılması birden fazla şekilde yapılabilmektedir. Endojen kaynaklı ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirdiği [24] gibi doğal ve sentetik olarak veya enzim ve enzim olmayan antioksidanlar [25] şeklinde sınıflandırmalar da yapılmaktadır. Antioksidan savunma sisteminin başlıca elemanlar; proteinler,enzimler ve suda ve yağda çözünen radikal tutucularıdır [26-27].

Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilir (Tablo 2.2.). Endojen ve eksojen antioksidanlar, oksidan/antioksidan dengesini sağlamak için serbest radikallerden vücudu korur ve serbest radikalleri etkisizleştirmek için kullanılırlar. Organizmada bulunan temel antioksidan savunma sistemleri Tablo 2.1.'de gösterilmiştir [3-4].

Tablo 2.1. Organizmada bulunan temel antioksidan savunma sistemleri [30]

Enzimler	Radikal Yağda çözünenler	Tutucular Suda çözünenler	Metal iyonlarını bağlayan proteinler
Süperoksit dismutaz	E vitamini	C vitamini	Ferritin (Fe)
Katalaz	β - karoten	Glutatyon	Transferrin (Fe)
Glutatyon peroksidaz	Bilirubin	Ürikasit	Laktoferrin (Fe)
Glutatyon redüktaz	Ubikinon	Sistein	Albümin (Cu)
Glutatson S transferaz	Flavonoidler	Mannitol	Seruloplazmin (Cu)
Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz	Melatonin		Miyogloblin (Fe)
	Lipoik asit		

Antioksidanlar doğal ve yapay antioksidanlar olmak üzere iki grup da sınıflandırılabilirler. En önemli doğal antioksidanlar flavonoidler, tokoferoller, vitamin C, fenolik asitler, karotenoidler, polifenoller ve selenyumdur. Son zamanlarda kimya alanında özellikle de gıda kimyası ve koruyucu tıbbın bitki kaynaklı olan doğal antioksidanlara karşı ilgisi oldukça artmaktadır. Bunun sebebi sentetik antioksidanların (BHA ve BHT gibi) toksit ve kanserojen olduklarının düşünülmesidir [28]. Ayrıca, antimikrobiyal olarak nitrat, benzoik asit, nitrit, sorbik asit, kükürt dioksit kullanılmaktadır. Nitrat ve nitrit insan vücudunda birikerek reaktif azot türlerine (RNS) dönüşmektedir. ROS ve RNS gibi biyomoleküllerle reaksiyona girerek bazı hastalıklara sebep olabilmektedirler (romatizmal hastalıklar, parkinson, kanser gibi) [29]. Antibakteriyel benzoik asit ve benzoik asit türevlerinin kullanımı ise nörolojik hastalıklara neden olmakla birlikte kanserojen oldukları da bilinmektedir. Bu amaçla gıda sanayinde kullanılan kimyasal maddelerin çoğu nörolojik dejenerasyon, toksik, kanserojen gibi istenilmeyen etkilere sahiptirler [30].

2.2.1. Doğal antioksidanlar

Doğal antioksidanlar, insan vücudunda metabolik süreçle sentezlenen veya diğer doğal kaynaklardan desteklenen, aktiviteleri; kimyasal ve fiziksel özelliklerine ve etki mekanizmalarına bağlı olan antioksidanlardır. Doğal oksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan olmak üzere iki gruba ayrılırlar (Tablo 2.2.) [31].

Tablo 2.2. Antioksidanların sınıflandırılması[32]

ENDOJEN ANTIÖKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTIÖKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTIÖKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin

Tablo 2.2. (devam)[32]

EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	
VİTAMİN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTİOKSİDANLAR
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kal- siyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

Enzimatik Antioksidanların sınıflandırılması

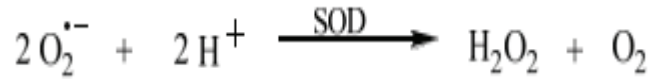
Enzimatik antioksidanlar insan vücudunda benzersiz bir şekilde üretilir ve birincil ve ikincil antioksidanlara bölünebilir.

Birincil Antioksidanlar

Birincil antioksidanlar, temel olarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve aşağıda tarif edildiği gibi glutatyon peroksidaz (GPx) içerir.

Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi hem dermiste hem de epidermiste bulunur. Süperoksit radikalini (O_2^-) uzaklaştırır ve serbest radikallerin zarar verdiği vücut

hücrelerini onarır. SOD, süperoksit anyonlarının hidrojen peroksit'e indirgenmesini katalize eder. SOD ayrıca, peroksitinit oluşturmak için NO'yu inaktive eden süperoksit anyonu için nitrik oksitle (NO) rekabet ettiği de bilinmektedir. Bu nedenle süperoksit anyonlarını yok ederek NO aktivitesini artırır. Süperoksit dismutaz reaksiyonu Şekil 2.1.'de gösterilmiştir [32].



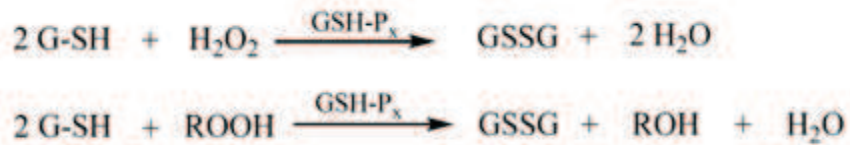
Şekil 2.1. Süperoksit dismutaz reaksiyonu[28]

Katalaz; tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Özellikle peroksizomlarda hemprotendir ve lokalize dört alt birimden oluşur. H₂O₂'nin yıkılmasını sağlar. H₂O₂ oluşumunun hızının fazla olduğu durumlarda durumlarda indirgeyici aktivite gösterir. Katalaz reaksiyonu Şekil 2.2.'de gösterilmiştir. [33-34].



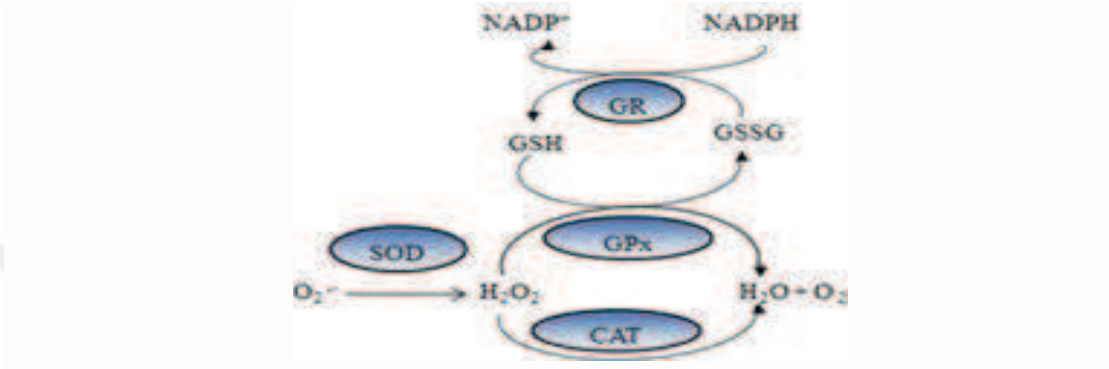
Şekil 2.2. Katalaz reaksiyonu[33-34]

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px); hücrede bulunan H₂O₂'in detoksifikasyonundan esas olarak sorumludur. Ayrıca Lipid peroksidasyonunun gelişmesini ve meydana gelmesini engelleyici özelliğine sahip olan bir enzimdir. Sitozolde bulunur. İki tipi vardır. Bunlar Selenyuma bağımlı ve bağımsız olanlardır. Selenyuma bağımlı olan; hem lipid hidroperoksitlerini hemde H₂O₂, selenyumdan bağımsız olan ise; sadece lipid hidroperoksitlerini metabolize edebilmektedir. Glutasyon peroksidaz reaksiyonu Şekil 2.3.'de gösterilmiştir [25].



Şekil 2.3. Glutasyon peroksidaz reaksiyonu [25]

Glutasyon peroksidaz (GPx) bir selenyum-bağımlı enzimler, anditconsistsofcytosolic, plazma, fosfolipidhidroperoksit ve gastrointestinal glutasyon peroksidaz grubudur [32]. GPx (hücreyel ve plazma), H₂O₂'nin reaksiyonunu, azaltılmış glutation (GSH) ile katalize eder;



Şekil 2.4. Serbest radikallerin uzaklaştırılmasında enzimatik antioksidanların mekanizmasının ana hatları [35]

Sonuç olarak, okside olmuş glutasyon (GSSG) üretilir ve yine glutasyon redüktaz (GR) ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ile indirgenmiş formuna geri dönüştürülür. Bu işlem Şekil 2.4.'de ifade edilmiştir [35].

İkincil antioksidanlar

Sekonder antioksidan, glutasyon redüktaz (GR) ve glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PDH) içerir. G6PDH NADPH üretir. İkincil enzim GR ve NADPH kullanılarak azaltılmış glutasyonun (GSH) geri dönüşümü için GR gereklidir.

Glutasyon, peptid tipi antioksidan içeren bir sisteindir ve vücut hücrelerinde sentezlenir. Sistein yarısındaki tiyol grubu, bir indirgeyici maddedir ve tersine çevrilebilir ve indirgenebilir. GR enzimi tarafından azaltılmış formda (GSH) tutulan hücrelerde (~ 3.100 /g / g doku) yüksek düzeyde glutation bulunur ve sırayla diğer metabolitler ve enzim sistemlerini azaltır askorbat olarak. Yüksek konsantrasyonu ve hücrelerde redoks durumunu sürdürmedeki rolü nedeniyle, en önemli hücreyel antioksidanlardan biri olarak kabul edilir [36]. (Serbest radikallerin

uzaklaştırılmasında enzimatik antioksidanların mekanizmasının ana hatları, Şekil 2.4.'de gösterilmiştir.)

Nonenzimatik Antioksidanlar

Bunlar vücutta doğal olarak bulunmayan ancak uygun metabolizma için desteklenmesi gereken bir antioksidan sınıfıdır. Bilinen nonenzimatik antioksidanlardan bazıları mineraller, vitaminler, karotenoidler, polifenoller ve aşağıda listelenen diğer antioksidanlardır [37].

Mineraller

Vücut hücrelerinde, enzimlerin düzgün çalışması için mineraller gerekir. Bunların yokluğunun birçok makromolekülün metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Selenyum, bakır, demir, çinko ve manganez içerir. Enzimatik antioksidanlar için kofaktör olarak görev yaparlar.

Geçiş metallerinin önemi; oluşan oksidan hasarını dolaylı yoldan hızlandırmalarıdır. Bakır ve demir iyonları in vivo koşullarda bazı reaktif bileşiklerin kısa sürede daha reaktif hale dönüşmelerini sağlayabilirler. Bu yüzden genelde organizmada taşıyıcı protein ve depo proteinlerine bağlı halde dururlar [27-34].

Vücudumuzda bulunan demirin 2/3'ü hemoglobinde, az bir miktarı ise miyoglobinde, çeşitli enzimlerde, demir taşıyıcı protein transferrinde ve kalan kısmı da ferritindedir. Ferritin dokulardaki demiri bağlayıp depolar. Laktoferrin ve transferrin dolaşımdaki serbest demiri bağlarlar [39]. Seruloplazmin plazmada bulunan bakırı bağlayan bir proteindir ve hücre dışı antioksidan savunmasına katkı sağlar. Seruloplazmin enzimatik bir mekanizmanın sonucunda Fe^{2+} 'yı Fe^{3+} 'ya yükseltir ve böylece Fenton reaksiyonunu ve dolayısıyla $\bullet OH$ oluşumunu inhibe eder [38].

Demir (Fe); biyolojik sistemde proteinle bağlanmış bulunan en bol eser metaldir. Normal olarak serbest demir konsantrasyonu çok düşüktür ve düşük demir bağlama proteinleri konsantrasyonları ROS üretimini, lipid peroksidasyonunu ve oksidatif stresi artırır [40]. Bu nedenle demir takviyesi, oksidatif stresi azaltmada yardımcı olur.

Magnezyum (Mg) ; pentoz döngüsünde yer alan glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) ve 6-fosfoglukonat dehidrojenaz (6PGD) için bir kofaktördür ve glikoz metabolizması sırasında NADP'den NADP'nin üretimini katalize eden ve GSH'nin normal oranını korur. GSSG ve hücrelerde normal bir redoks durumu. Magnezyum eksikliği GR aktivitesini azaltır ve GSSG GSH'ye indirgenmez, bu nedenle hücrelerde oksidatif hasara neden olur [41].

Selenyum (Se) ; aynı zamanda enzimatik antioksidanların çok önemli bir bileşenidir. Selenyum (Se) varlığında, glutatyon peroksidaz (GPx), lipidin oksidasyonuna karşı koruyucu bir rol oynar ve hücre zarını korur ve H₂O₂ ve lipitlerin hidroksiperoksit metabolizmasında yer alır. Dolayısıyla, Se E vitamini gibi davranır ve E vitamini yerine ikame edilebilir ve kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini önlemek için kullanılır [42].

Bakır (Cu); Çinko (Zn) ve Mangan (Mn) SOD, Cu-Zn ve Mn gibi metal kofaktörlerine bağlı olarak farklı tipte SOD'lerden oluşan bir enzim sınıfıdır. Cu-Zn SOD, proton iletiminde yardımcı olan aktif bölgelerinde Cu ve Zn bulunan sitozolde bulunur, oysa Mn-SOD, mitokondride bulunur ve aktif bölgesinde Mn bulunur. Bu metaller SOD'un antioksidan aktivitelerinden sorumludur [42].

Vitaminler

Vitaminler, A vitamini, C vitamini, E vitamini ve B vitamini gibi, vücudun antioksidan enzim sisteminin düzgün çalışması için gerekli olan mikro besin sınıfını oluştururlar. Vücudumuzda sentezlenemezler ve bu nedenle diyetle takviye edilmeleri gerekir [23-25].

A Vitamini(Beta-caroten); gece görüşünde ve mukus zarlarında ve ciltte epitel hücrelerinin korunmasında yardımcıdır. Antioksidan özellikleri nedeniyle, bağışıklık sistemine de yardımcı olur ve üç ana formda bulunur: retinol, 3,4-didehidroretinol ve 3-hidroksiretinol. Bunun ana kaynakları tatlı patates, havuç, süt, yumurta sarısı ve mozzarella peyniridir [23-25].

C vitamini(Askorbik Asit); suda çözünür ve askorbik asit olarak da adlandırılır. Meyvelerde (başlıca turunçgiller), sebzelerde, tahıllarda, dana eti, kümes hayvanları, balıkta vs. bulunur. Yaşlanma sürecine ve hastalıkların gelişmesine katkıda bulunabilecek serbest radikallerin neden olduğu DNA hasarlarının önlenmesinde yardımcı olur, kanser, kalp hastalığı ve artrit gibi [23-25].

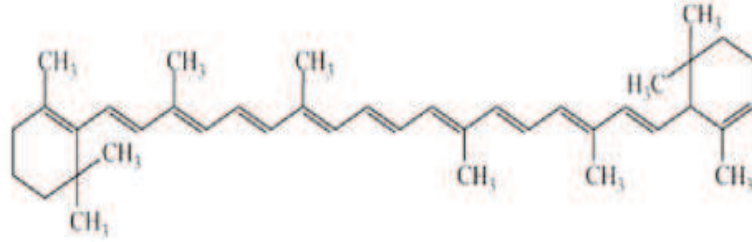
E Vitamini(Alfa tokoferol); yağda çözünen bir vitamindir. Bu α -, β -, γ - ve δ -tokoferol ve α -, β -, γ - ve δ -tocotrienol gibi sekiz farklı formdan oluşur. En çok badem, aspir yağı, soya fasulyesi yağı, buğday tohumu yağı, fındık, brokoli, balık yağı vb., A-tokoferolde bulunur, en yüksek biyoyararlanıma sahiptir ve lipid radikali ile reaksiyona giren ve koruyan en önemli lipid çözünür antioksidandır. lipid peroksidasyonundan gelen zararlar; sonuç olarak, askorbat ve retinol gibi diğer antioksidanlar tarafından indirgeme yoluyla indirgenmiş forma geri dönüştürülebilen okside a-tokoferoksil radikalleri üretilir [23-25].

Karotenoid

Bitkilerde ve hayvansal dokularda bulunan kırmızı-sarı pigmentler Karotenoid olarak adlandırılmaktadır. Karotenoidlerin bitkilerde iki ana fonksiyonu vardır. Bunlar; meyve ve çiçeklere rengini verme ve fotosenteze yardımcı olan pigment olmaktır. Karotenoidler sekiz tane beş karbonlu izoprenoid'in bir araya gelmesiyle oluşan oldukça kompleks olan 40 C'lu polienlerdir. Doğada karotenoidlerin çoğu antioksidan aktivite göstermektedir [37]. Gıdaların içerisinde bulunan en önemli karotenoidler α -karoten, likopen, β karoten, lutein ve β -kriptoksantindir. β -Karoten, vücutta A vitaminine dönüştürülmektedir. Sarı-

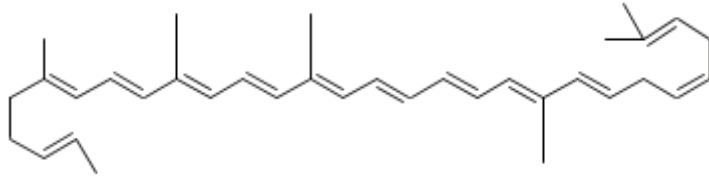
turuncu renkli meyve ve sebzeler, koyu yeşil renkli sebzeler karotenoid kaynağı gıdalar olarak gösterilmektedir [43].

Bitkilerde yaygın şekilde bulunan doğal renk pigmentleridir. Fotooksidatif proseslere karşı bitkileri korur. En bilineni A vitamini öncüsü olan β -Karotendir. Karotenin moleküler yapısı Şekil 2.5.'de gösterilmiştir[25].



Şekil 2.5. Beta karoten[25]

Karotenin açık zincirli analogu olan likopendir [44].



Şekil 2.6. Likopen[44]

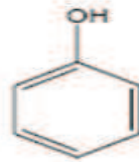
Polifenoller

Polifenoller, belirgin antioksidan aktiviteye sahip fitokimyasalların bir sınıfıdır. Antioksidan aktiviteleri, moleküler yapılarına bağlı olarak metabolizmayı düzenleyen kimyasal ve fiziksel özelliklerine bağlıdır [44]. Bunlar fenolik asitler, flavonoidler, gingerol, kurkumin vb'den oluşur. Fenolik bileşiklerin karbon sayılarına göre sınıflandırılması Tablo 2.3.'de gösterilmiştir. Ayrıca Şekil 2.8.'de Polifenolik bileşiklerin sınıflandırılması ve Şekil 2.7.'de fenol yapısı gösterilmiştir [45]

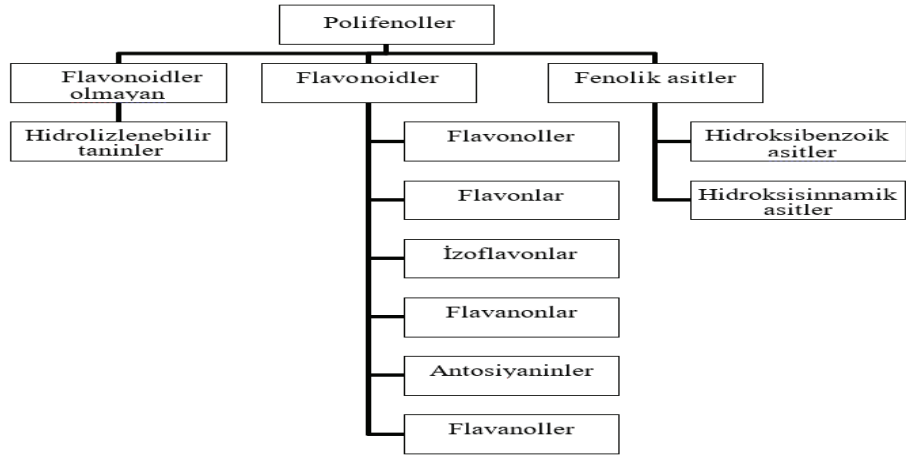
Tablo 2.3. Fenolik bileşiklerin karbon sayılarına göre sınıflandırılması[45]

Yapısı	Sınıfı
C ₆	basit fenolikler
C ₆ -C ₁	fenolik asitler ve ilgili bileşikler
C ₆ -C ₂	asetofenonlar ve fenilasetik asitler
C ₆ -C ₃	sinamik asitler, sinamil aldehitler, sinamil alkoller
C ₆ -C ₃	kumarinler, izokumarinler, chromene
C ₁₅	chalkone, aurone, dihidrochalkone
C ₁₅	flavan
C ₁₅	flavanone
C ₁₅	flavanonol
C ₁₅	antosiyanidinler
C ₁₅	antosiyanidinler
C ₃₀	biflavon
C ₆ -C ₁ -C ₆ , C ₆ -C ₂ -C ₆	benzofenonlar, xanthone, stilbene
C ₆ , C ₁₀ , C ₁₄	qinone
C ₁₈	betasiyaninler

Flavonoid, büyük bir polifenolik bileşik sınıfıdır ve çoğunlukla sebzelerde, meyvelerde, tanelerde, tohumlarda, yapraklarda, çiçeklerde, kabuklarda, vb. Bulunur. Zencefil ve zerdeçal gibi bazı baharatlar da iyi bir polifenolik bileşik kaynağıdır; Zencefil rizomlarından gingerol elde edilirken, kurkumin (diferülorometan) zerdeçalın temel biyoaktif bileşenidir ve iyi antioksidan aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Curcumin, mükemmel bir ROS temizleyici maddesidir. Curcumin'in lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ve ROS üretimini düşüren epitelyal hücrelerde de GSH seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir [46].

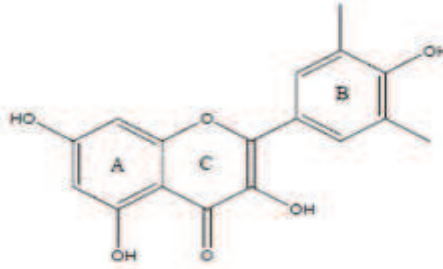


Şekil 2.7. Fenol[46]



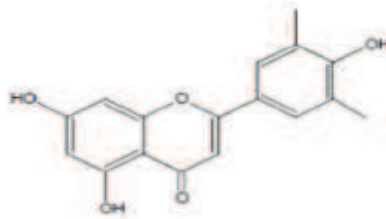
Şekil 2.8. Polifenolik bileşiklerin sınıflandırılması[46]

Flavonoidlerin en yaygın sınıfı flavonollerdir (Şekil 2.9.). En önemli Flavonoid bileşikleri ise; rutin,kuersetin, mirisetin, kaempferol ve izoramnetindir[46].



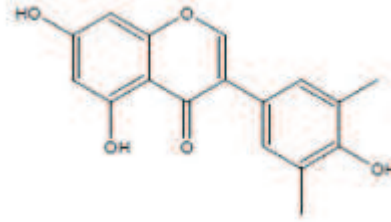
Şekil 2.9. Flavonol[46]

Flavon sınıfına ait temel bileşikler luteolin,apigenin ve krisindir. Bu bileşikler kereviz, maydanoz ve zeytinin içerisinde bol miktarda bulunmaktadır. Bitkilere renk vermelerinin nedenleri, yüksek derişimlerde bulunmaları ya da metal iyonları ile kompleks oluşturdıklarından dolayıdır. Flavononların moleküler yapısı Şekil 2.10.'da gösterilmiştir [47].



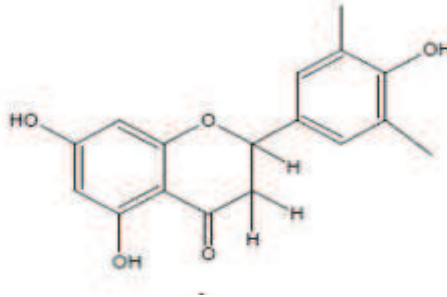
Şekil 2.10. Flavonon[47]

Flavonların izomeri olan izoflavonların (Şekil 2.11.) en bilinen bileşikleri daidzein ve genistein dir. Bu bileşikler, baklagiller ve soya fasülyesinde fazla miktarda bulunmaktadır.



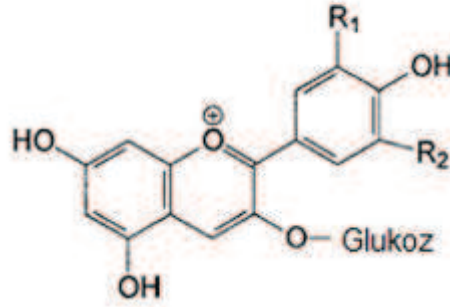
Şekil 2.11. İzoflavonlar[46]

Flavonların dihidro türevleri ise flavanon (Şekil 2.12.) lardır. Greyfurt ve portakalda bol miktarda bulunurlar.



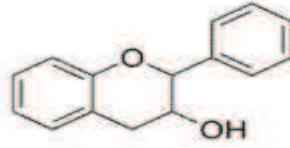
Şekil 2.12. Flavanonlar[46]

Antosiyaninler meyve, sebze ve çiçeklerde ve bitkilerde bulunurlar. Buldukları canlıya kırmızı, mavi ve mor renk veren pigmentlerdir. Kızılcık ve üzüm gibi meyvelerde yüksek oranda bulunurlar. Verdikleri renk tonu özellikle bitkiler için pH ve ko-pigmentlere bağlı olarak değişmektedir. Antosiyanin'in moleküler yapısı Şekil 2.13.'de gösterilmiştir [48].



Şekil 2.13. Antosiyanin[48]

Flavanoller, Flavanoller (Şekil 2.14.) (flavan-3-oller) ise flavonların indirgenmiş türevleridir. En önemlileri bileşikleri katekin ve epikatekindir. Katekin ve epikatekinin gallik asitle ile yaptığı kombinasyonları sonucunda bu bileşiklerin gallatları oluştururlar. Bu bileşikler genelde kırmızı şarap, yeşil çay, şeftalide fazla miktarda, ayrıca beyaz şarap ve elmada bulunurlar [48].



Şekil 2.14. Flavanoller[48]

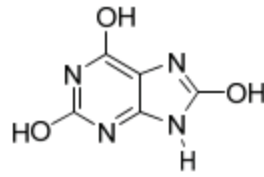
Diğer Antioksidanlar

Geçiş Metal Bağlayıcı Proteinler Albümin, seruloplazmin, hepatoglobin ve transferrin, insan plazmasında bulunan, geçiş metalleriyle bağlanan ve metal katalizli serbest radikallerin üretimini kontrol eden geçiş metali bağlayıcı proteinlerdir. Albumin ve seruloplazmin, bakır iyon dizilicileri, hepatoglobin hemoglobin dizilimidir ve transferrin, serbest demir dizilimi görevi görür.

Protein Olmayan Antioksidanlar Bilirubin, ürik asitler ve ubikinol ,serbest radikalleri temizleyerek oksidasyon işlemlerini engelleyen protein olmayan antioksidanlardır [49-50].

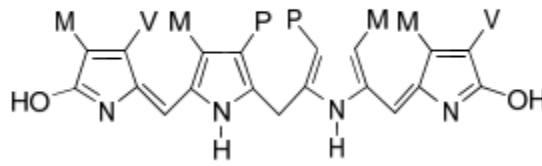
Ürik asit: Purin metabolizmasının son ürünü olan ve plazmada bulunan ürat ayrıca suda çözünen bir maddedir. Normal plazma konsantrasyonlarında bulunan ürat; hidroksil, süperoksit, peroksit radikalleri ve singlet oksijeni giderir. Fakat lipid radikalleri üzerinde etkisizdir [24].

Ürik asidin (Şekil 2.15.) plazmada askorbik asidi stabilize etme fonksiyonu direk antioksidan aktivitesinden daha önemli bulunmaktadır [51].



Şekil 2.15. Ürik asit[46]

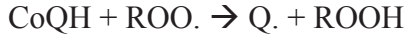
Bilirubin, ürat ve askorbat ile birlikte plazmanın üç temel antioksidanından biridir [25-52]. Suda çözünen peroksitlere karşı korunmasında neredeyse askorbat kadar etkilidir. In vitro koşullarda düşük konsantrasyonlarda lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bilirubin'in moleküler yapısı Şekil 2.16.'da gösterilmiştir. [52].



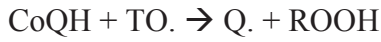
Şekil 2.16. Bilirubin[53]

Koenzim Q, Ayrıca ubiquinol (Co Q) olarak da bilinir ve yağda çözünen bir antioksidandır. Bu vücutta monovalent yolla, kalp, karaciğer, böbrek, pankreas vb. Yoluyla üretilir. Eylemin mekanizması iki şekilde oluşabilir:

Birinci mekanizmada, ubiquinolün (CoQH) indirgenmiş formu zincir kırıcı antioksidan görevi görür ve peroksil (ROO.) Ve aleksil radikallerini (LO.) azaltır [52].



İkinci mekanizmada, E vitamini köklü (TO) ve E vitamini yenilenen ile reaksiyona girer.

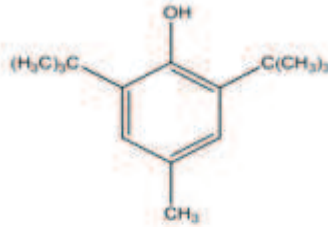


2.2.2. Sentetik antioksidanlar

Sentetik antioksidanlar, çeşitli teknikler kullanılarak yapay olarak üretilir veya sentezlenir. Genel olarak, bunlar serbest olanları yakalayan polifenolik bileşiklerdir. Radikalleri ve zincir reaksiyonlarını durdurur. Polifenolik türevler genellikle birden fazla hidroksil veya metoksi grubu içerir. Etoksi kinin, gıdada, özellikle hayvan yeminde antioksidan olarak kullanıldığı bildirilen tek heterosiklik, N içeren bileşiktir. Çoğunlukla sentetik fenolik antioksidanların aksine p-ikame yerine doğal fenolik bileşikler çoğunlukla o -ikame edilmiştir. P-ikame edilmiş maddeler genellikle tercih edilir bunun nedeni düşük toksiklidir. Sentetik fenolik antioksidanlar, her zaman yağ ve yağlarda çözünürlüğünü arttırmak ve toksisitelerini azaltmak için alkil gruplarıyla ikame edilir. Antioksidan aktiviteye sahip olan bu sentetik bileşikler, eczacılıkta, kozmetikler için koruyucu olarak ve gıdadaki yağ, yağ ve lipidi stabilize etmek için yaygın olarak kullanılır [53].

Sentetik antioksidanlar besinlerin uzun süre bozulmadan saklanabilmesinde kullanılmaktadırlar. Yaygın olarak kullanılan sentetik antioksidanların bazıları sırasıyla; butillenmiş hirokdisi toluen (BHT),butillenmiş hirokdisi anisol (BHA) ve üçüncü dereceden butillenmiş hidroksikinon (TBHQ)'dur [7].

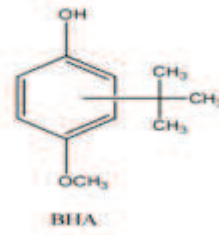
BHT: Aynı zamanda monofenolik bir yağda çözünen antioksidandır, ancak yüksek sıcaklıkta BHA'dan daha karardır ve her ikisi de sinerjistik olarak etki eder. Piyasada satılan birçok antioksidan formülasyonu, bu antioksidanların her ikisini de içerir. BHA (Şekil 2.18.), sırayla BHT (Şekil 2.17.)'nin hidroksil grubundan bir hidrojen atomunu çıkarabilen bir BHA fenoksi radikalini üretmek için peroksi radikalleriyle etkileşime girer. BHA, BHT tarafından sağlanan hidrojen radikaliyle yeniden üretilir. Bu şekilde oluşturulan BHT radikalleri, bir peroksi radikaliyle reaksiyona girebilir ve bir zincir sonlandırıcı olarak işlev görebilir [54].



Şekil 2.17. BHT[54].

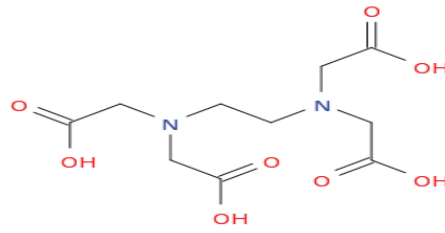
BHA: Sentetik bir antioksidan olan BHA, (2- tersiyer-bütül-4-hidroksianisol ve 3tersiyer-butül-4-hidroksianisol karışımı; C₁₁H₁₆O₂), beyaz, mumsu katı bir yapıya sahip, hem bitkisel hem de hayvansal yağlarda çözünebilir bir antioksidandır. Fakat suda çözünemeyen bir antioksidan olarak tanımlanmaktadır [54].

1948 yılında BHA gıdalarda kullanımına başlanılmıştır. İlk olarak sadece ABD'de izin verilmiş olup günümüzde pek çok ülkede gıda olarak tüketilen sıvı ve katı yağlarda kullanılmaktadır. Yapısındaki hidroksil grubuna karşı orto- veya meta-pozisyonunda olan tersiyer bütül grup nedeni ile BHA'ya 'engelleyici fenol' adı verilmektedir. BHA'nın bitkisel yağlarda etkisinin az olmasının nedeninin bu Sterik engelden kaynaklandığı düşünülmektedir [54].



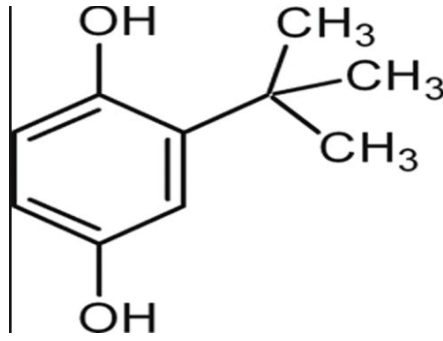
Şekil 2.18. BHA[54]

EDTA: gıdalara, vücut bakımına ve ev ürünlerine eklenen yaygın bir sekestran, suda çözünür antioksidandır. Gıda ürünüde bulunabilecek bakır, demir ve nikel gibi iz minerallerle bağlanır. Etkisiz hale getirilmediği takdirde, bu mineraller renk bozulmasına, ekşime ve dokusal bozulmaya neden olabilir. Bir antioksidan olarak eklendiğinde, EDTA (Şekil 2.19.), oksijenin renk değişimine uğramasını önler [55].



Şekil 2.19. EDTA[55]

TBHQ: oldukça etkili bir difenolik antioksidandır. Gıdalarda, doymamış bitkisel yağlar ve birçok yenilebilir hayvansal yağ için koruyucu olarak kullanılır. Demir varlığında bile renk atmasına neden olmaz ve eklendiği malzemenin lezzetini veya kokusunu bile değiştirmez. Organik peroksitlerin kendiliğinden polimerleşmesini engellemek için endüstriyel olarak stabilizatör olarak kullanılır. Ayrıca biyodizelde korozyon önleyici olarak kullanılır. Parfümeride, buharlaşma oranını düşürmek ve kararlılığı arttırmak için fiksatif olarak kullanılır. Ayrıca cilalara, verniklere, reçinelere ve yağ alanı katkı maddelerine eklenir. Tek başına veya BHA veya BHT ile birlikte kullanılabilir. TBHQ moleküler yapısı Şekil 2.20.'de gösterilmiştir [55].



Şekil 2.20. TBHQ[55]

2.3. Antioksidan Aktivitenin Ölçme Teknikleri

Çeşitli örneklerde çoğunlukla antioksidan aktivite ölçümü için kullanılan iki ana teknik vardır.

2.3.1. Antioksidan aktivite için kimyasal testler

Ürünlerdeki antioksidan aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılan birçok kimyasal analiz vardır (bitkisel, nutrasötikler ve gıda maddeleri). İyi belgelenmiş ve en çok kullanılan yöntemlerden bazıları aşağıda açıklanmaktadır [56].

Oksijen Radikal Emilim Kapasitesi

Oksijen radikal emme kapasitesi (ORAC) metodu, flüoresan probu olarak diklorofloresin ve radikal jeneratörü olarak 2,2'-azobis (2-amidinopropan) dihidroklorür (AAPH) gibi bir azo bileşiği kullanır. AAPH'nin termal ayrışmasıyla başlatılan peroksil radikal kaynaklı oksidasyonun inhibisyonunu ölçer. Zamanla, AAPH'nin termal ayrışmasından üretilen serbest radikal, floresan probu floresanından gelen sinyali söndürür. Daha sonra bir antioksidan ilavesi, tek antioksidan ve / veya kompleks karışım ile flüoresan bozunumunun inhibe edilmesine bağlı olarak daha kararlı bir flüoresans sinyali üretir. Floresan bozulma oranı, antioksidanın kapasitesini ölçer [56].

Toplam Fenolik İçeriğın Belirlenmesi (TPC)

Ekstraktların toplam fenolik içeriğı, 725 nm'de ölçülen, spektrofotometre kullanılarak Folin-Ciocalteu (FC) reaktifi kullanılarak belirlenir. Bu yöntem fenolik fonksiyonel grubun indirgeme yeteneğine dayanmaktadır. Fenolat iyonunun yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonu bazik koşulda gerçekleşir. Fosfongungtat-fosfomolibden kompleksinin (Folin-Ciocalteu reaktifi) fenolat iyonu ile azalması rengini maviye değiştirecektir. Ekstrakt daha fenolik bileşikler içerdiğinde kompleksin azalması artacaktır. Böylece renk daha koyu olacak ve daha yüksek antioksidan aktivite gösterecek şekilde absorbans daha yüksek olacaktır [57].

1,1'-Difenil-2-Pikrilhidrazil Deney(DPPH)

DPPH (1,1'-difenil-2-pikrilhidrazil) deneyi, Brand-Williams ve arkadaşlarının bildirilen yöntemine göre gerçekleştirilir. DPPH– serbest radikali, DPPH'nin metanol içerisinde çözündürülmesiyle elde edilir ve kullanılabildiği kadar -20 ° C'de karanlık altına yerleştirildiğinde kararlıdır. DPPH–, numunede bulunan antioksidanlarla reaksiyona girdiğinde, renk mordan sarıya değişir ve bu şekilde elde edilen çözeltinin emilimi 515 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür [58].

Troloks Eşdeğeri Antioksidan Kapasite

Bu tahlilde, maddenin antioksidan kapasitesini (yemek maddeleri) ölçmek için ABTS {2,2--azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)} kullanılır. Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC), ABTS testi olarak da bilinir ve prosedür, Arnao ve arkadaşlarının bildirilen yöntemine dayanır. ABTS'nin potasyum persülfat ile reaksiyonu sonucunda, çözeltiye mavi renk verir. Bu mavi renk serbest bir radikal (ABTS +) haline geldiği için olur. Gıda maddelerinde bulunan fenolikler, tiyoller veya C vitamini bu ABTS + serbest radikalini temizler ve onu spektrofotometrik olarak ölçülen nötr renksiz formuna dönüştürür [59].

FRAP

Ferrik indirgeyici antioksidan gücü (FRAP) deneyi, Benzie ve Strain tarafından tarif edilen daha önce bildirilmiş olan yöntem kullanılarak gerçekleştirilir. Demir klorür, 2,4,6-tripiryridyl- ile reaksiyona girdiğinde düşük pH'da -triazin (TPTZ), ferrik demir tripiridil triazin kompleksinin demir neden oluşumu dönüştürülür. FRAP değerleri, reaksiyon karışımında 593 nm'deki absorbans değişikliğinin bilinen konsantrasyonda demir iyonları içerenlerle karşılaştırılmasıyla elde edilir [60].

2.3.2. Antioksidan aktivite değerlendirmesi için biyokimyasal testler

Potansiyel ferrisiyanürü (Fe^{3+}) potasyum ferrosiyanüre (Fe^{2+}) düşürme kapasitesiyle ölçülür, ferrik klorür ile reaksiyona girerek ferrik klorür ile reaksiyona girerek numunede bulunan antioksidan bileşiklerin konsantrasyonuna bağlı olarak 700 nm'de maksimum emme değerine sahiptir [61].

Antioksidan aktivite ayrıca biyolojik sistemde, yani *in vivo* ve *in vitro* modellerde ölçülebilir. Bunlar, ROS adduct veya son ürününün oksidatif stres markörünün, lipid, protein, DNA ve diğer moleküller gibi moleküller ile ölçülmesini içerir. Bu yöntemler arasında tiobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS), SOD, CAT, GPx, GSH ve demir oksidasyon-ksilenol portakalı (FOX) tahlili bulunur. Bu analizler kan, idrar, nefes ve dokularda yapılabilir [61].

TBARS

TBARS yöntemi, numunedeki lipid peroksidasyonunun derecesini belirler. TBARS, 532 nm'de spektrofotometrik olarak okunan numunedeki lipid hidroperoksinin ayrışmasından kaynaklanan tiobarbitürik asit (TBA) ve malondialdehitin (MDA) reaksiyon ürünüdür [62].

Protein karbonil

Protein karbonil içeriği, proteinin oksidatif bölünmesinden kaynaklanmaktadır. Bu durumda, 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH), protein karbonil ile reaksiyona girer ve karşılık gelen hidrazon üretmek için bir Schiff bazı oluşturur. Üretilen protein hidrazon miktarı, 360 ve 380 nm arasındaki bir absorbansta spektrofotometrik olarak ölçülür [63].

FOX

Lipidin hidroperoksit içeriği, ferrik (Fe^{+2}) 'ı demir (Fe^{+3})' e oksitleme kabiliyetinden belirlenebilir. Demir (Fe^{+3}), 560 nm'de ölçülen ksilenol turuncu reaktifi (mavimsi-mor renk) içeren bir kompleks oluşturur [63].

CAT

Katalaz aktivitesi, Aebi 'e göre bir substrat olarak H_2O_2 kullanılarak ölçülebilir.

SOD

SOD, Kakkar ve arkadaşlarının metodu kullanılarak ölçülür. Nikotinamid adenin dinükleotidi (NADH) bir substrat olarak kullanılır. Butanol katmanındaki kromojenin (mor renk) renk yoğunluğu, 560 nm'de spektrofotometre üzerinde bütanole (boş) karşı ölçülür [64].

ROS

Bu tahlilde, ROS seviyesini ölçmek için 2', 7'-diklorofloresein diasetat (DCFDA) kullanılır. ROS tarafından hücrel oksidasyona uğrar ve 530 nm'de yüksek oranda floresan olan floresan diklorofloresein'e (DCF) dönüştürülür [65].

2.4. Antibakteriyel Hakkında Genel Bilgi

Bakteriler, ilk olarak 1670'lerde van Leeuwenhoek tarafından tanımlanmış tek hücreli bir organizmadır. Son on dokuzuncu yüzyılda, bakteri ve hastalıklar arasında

en güçlü korelasyonun olduğu kavramlar geliştirilmiştir. Bu tür düşünceler, araştırmacıların sadece bulaşıcı hastalıklar hakkındaki bazı gizemli soruları cevaplamakla kalmayıp, aynı zamanda bu tür hastalıklara neden olan bakterilerin büyümesini durdurabilecek, engelleyebilecek ya da en azından yavaşlatabilecek bir madde bulmak için de ilgi çekmiştir. Bu çabalar, 1928'de *Penicillium notatum*'dan çıkan antibakteriyel ajan "penisilin" in devrimci keşfine yol açtı. Sir Alexander Fleming tarafından. Keşif, mikrobiyal doğal ürünler alanının kilidini açtı ve böylece yeni tanıtılan daptomisin, tigesiklin, linezolid ve benzeri gibi sürekli yeni ajanlar eklendi. Yavaş yavaş direnç olgusu gibi antibakteriyel maddelerin kullanımı sırasında ortaya çıkan çeşitli sorunlar nedeniyle, yeni eklenen antibakteriyel maddelerin sayısında ve tipinde (örneğin yapısal olarak farklı ve biraz farklı bir aktivite modeline sahip madde) büyük bir artış hemen hemen tüm antibakteriyel maddelerin mevcut sınıflandırmasını ve fonksiyonlarını gözden geçirmeyi ve derlemeyi gerekli kılan gözlemlenmiştir. Bu yaklaşımın araştırmacılar, klinisyenler ve akademisyenler için eşit derecede yararlı olması amaçlanmaktadır [65].

2.5. Antibakteriyellerin Sınıflandırması

Bulaşıcı hastalıklar, insan hastalığının ve ölümünün ana nedenleridir. Bu sağlık sorunlarının üstesinden gelmek için antibiyotiklerin 1940'larda ortaya çıktıklarından beri umut verici ajanlar olduğu kanıtlandı. Antibiyotiklerin bir alt sınıfı olan antibakteriyeller daha önce birkaç yolla sınıflandırılmıştır; ancak, daha kolay anlaşılabilir olması için, antibakteriyel maddeleri beş gruba ayırabiliriz: etki tipi, kaynak, aktivite spektrumu, kimyasal yapı ve işlevidir [65].

2.5.1. Etki türüne göre sınıflandırma

Genel olarak, antibakteriyeller etki türüne göre sınıflandırılabilir: bakteriyostatik ve bakterisid. Bakterilerin hücre çeperini veya hücre zarını hedefleyerek bakterileri tahrip eden antibakteriyellere bakteri öldürücü denir ve bakteri üremesini yavaşlatan veya engelleyenlere bakteriyostatik denir. Aslında, bakteriyostatik ajanların inhibisyon fenomeni, protein sentezinin veya bazı bakteriyel metabolik yolların inhibisyonunu içerir. Bakteriyostatik ajanlar patojenik bakterilerin çoğalmasını

önlediğinden, bazen bakteriyostatik ve bakterisitdal arasındaki açık bir sınırı işaretlemek zordur, özellikle bazı bakteriyostatik ajanların yüksek konsantrasyonları kullanıldığında bakterisit olarak çalışabilirler [66].

2.5.2. Antibakteriyel ajanların kaynağına göre sınıflandırma

Antibakteriyeller, mantar kaynaklarından, kimyasal olarak değiştirilmiş doğal ürün olan yarı sentetik üyelerden ve / veya sentetik olarak doğal olarak elde edilebilen antibiyotiklerin alt sınıfıdır. Sefalosporinler, sefamisinler, benzilpenisilin ve gentamisin, iyi bilinen doğal antibiyotik / antibakteriyel örnekleridir. Doğal antibiyotikler / antibakteriyeller genellikle sentetik antibakteriyellerden daha yüksek toksisite gösterir. Ampisilin ve amikasin, düşük toksisite göstermek ve etkinliği artırmak için geliştirilmiş yarı sentetik antibiyotiklerdir. Sentetik antibiyotikler ayrıca daha fazla etkinliğe ve daha az toksisiteye sahip olacak şekilde tasarlanır ve bu nedenle, bakterilerin salınana kadar bileşiklere maruz kalmamaları üzerine doğal antibiyotiklere göre bir avantaja sahiptir. Moksifloksasin ve norfloksasin umut verici sentetik antibiyotiklerdir [67].

2.5.3. Aktivite spektrumuna göre sınıflandırma

Bu, hedef özelliklerine dayanan antibiyotiklerin veya antibakteriyel maddelerin sınıflandırılmasının başka bir yoludur. Bu kategoride, antibakteriyeller dar veya geniş spektrumlu olabilir. Dar spektrum ve geniş spektrum terimleri, özellikle antibiyotik tarihinde kullanılmasından bu yana yorumlanmamıştır, ancak son zamanlarda bunlar akademik ve endüstriyel alanlarda net anlamlar kazanmıştır [68-69]. Dar spektrumlu antibakteriyeller, dar bir mikroorganizma aralığında çalışabilen, yani sadece Gram pozitif veya sadece Gram negatif bakterilere karşı etki ettikleri kabul edilir. Dar spektrumlu antibakteriyelin aksine, geniş spektrumlu antibakteriyel, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler dahil olmak üzere çok çeşitli patojenik bakterileri etkiler. Genellikle, dar spektrumlu antibakteriyeller ideal antibakteriyeller olarak kabul edilir ve geniş spektrumlu antibakteriyellere göre tercih edilir. Bunun nedeni, dar spektrumlu antibiyotiklerin, vücuttaki geniş spektrumlu

antibiyotikler kadar normal mikroorganizmaların çoğunu öldürmemesi ve bu nedenle süperenfeksiyona neden olma yeteneğinin daha az olmasıdır. Ayrıca, dar spektrumlu antibiyotik, yalnızca spesifik bakterilerle ilgileneceği için bakterilerin daha az direnç göstermesine neden olur.

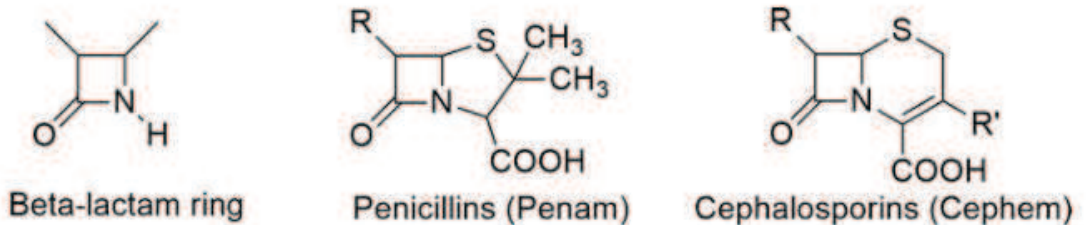
Aktivite spektrumuna dayanarak, bu grupların her ikisi de geniş ve çeşitli bir antibakteriyel kütüphanesine sahiptir.

2.5.4. Kimyasal yapıya göre sınıflandırma

Farklı iskelet - içeren antibiyotikler farklı tedavi davranışları sergiler; bu nedenle, antibakteriyelleri kimyasal yapılarına göre sınıflandırmak nihai bir ihtiyaçtır. Bu sınıflandırma, benzer yapısal birimlerin benzer toksisite, etkinlik ve diğer ilgili özelliklere sahip olması nedeniyle de çok önemlidir. Genellikle, temel yapısı, antibakteriyeller iki gruba edilmiştir: Grup A (β -laktamlar) ve grup B (aminoglikositler). Bununla birlikte, daha detaylı bir şekilde, antibakteriyeller olarak sınıflandırılabilir β -laktamlar, β -laktam / β -kombinasyonları aminoglycoside, makrolidler, kinolonlar ve florokinolonlar inhibitör laktamaz [70].

β laktamlar

Beta-laktamlar, dört elemanlı laktam halkalarının elde ilaç popüler bir sınıftır (Şekil 2.21.'de gösterildiler). β -laktam halkası; ancak, yan zincir bağlı veya ek döngülere göre değişir. Penisilin türevleri, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbepenemler, örneğin imipenemler, hepsi bu sınıfa aittir.



Şekil 2.21. Laktam halkasının, penisilinlerin (Penam iskeleti) ve sefalosporinlerin (Cephem iskeleti) temel yapısı[70].

Genellikle, temel antimik ve cephem yapısal birimlerinde, antimikrobiyal potansiyelinin artırılması için değişiklikler yapıldı. Bu tür modifiye edilmiş ajanlar arasında bazıları klavulanat, latamoxef, lorakarbef, vs.'dir. Sefalosporinler ünitesinde, çoğu değişiklik 7 ve 3 pozisyonlarında yapılmıştır. Enterokoklar ve metisilin dirençli stafilokoklar hariç Gram pozitif. Diğer bazı örnekler arasında sefalosporin çekirdeğinin modifikasyonu ile mikrobiyolojik olarak aktif oksasephemlerin ve karbacephemlerin (Şekil 2.22.) hazırlanışı bulunmaktadır [70].

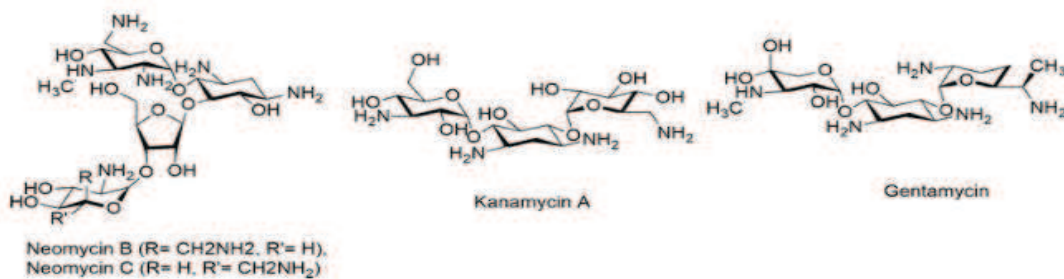


Şekil 2.22. Sefalosporin - oksasephem ve karbacephemlerin modifiye yapısı[70]

Aminopenisiller, bu sınıfa, benzilpenisilin 2-amino türevi olan ampisilin yapısal analogları olan bu sınıfa dahil edilir [70].

Aminglycoside

Bu grubun bileşiklerinde, bir aminosiklitölün glikosidik bağı ile birleştirilen iki aminosugar. Yaygın olarak kullanılan aminoglikozitler, streptomisin, gentamisin, sisiomikin, netilmisin, kanamisin, amikasin, neomisin, tobramisin, toframisin, spektinolisin ve paromonucindir. Bunlardan bazılarının yapısı Şekil 2.23.'de sunulmuştur .



Şekil 2.23. Bazı iyi bilinen aminoglikozitlerin antibakteriyellerinin yapıları[71]

Aminoglikozitlerin orijinal yapısal birimlerindeki değişiklikler, sentetik veya enzimatik olarak yapılabilir(Şekil 2.22.). Diamino heksozun varlığının, protein sentezinin inhibisyonu için daha iyi verime sahip bir bileşik ile sonuçlandığı sonucuna varılmıştır. Biri yalnızca bir amino grubunu elinde tutar[71].

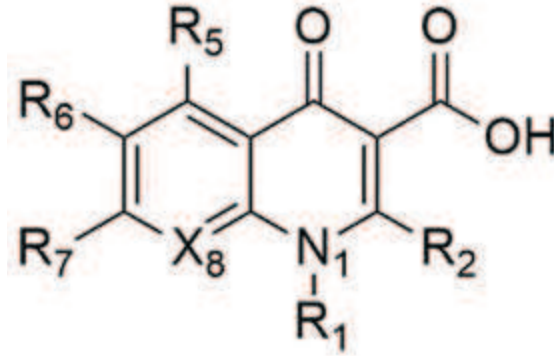
Makrolidler

Makrolidler, doğal ürünlerdeki polietilen sınıfına aittir. Yapısal olarak, makrolidler, bir veya daha fazla deoksi şeker, genellikle kladinöz ve desosaminin eklenebileceği bir makrosiklik lakton halkası, genellikle 14- , 15- veya 16- üyeden oluşan antibiyotiklerdir. Bazı iyi bilinen makrolid örnekleri, eritromisin ve roksitromisin vb.

Şimdiye kadar, çeşitli makrolidlerin yapısal aktiviteleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmalar, mevcut 14- , 15- ve 16- üyeli makrolid antibiyotiklerin ilginç hedeflere doğru değiştirildiğini ortaya koydu. Örneğin, makrolakton halkasındaki C, 9, C - 11, C - 12 veya C - 6 bölgelerinde spesifik ikame, mikobakteri tüberküloza karşı daha iyi in vitro aktivite ile sonuçlanır[71].

Kinolonlar ve florokinolonlar

Kinolonlar kinin türevli yapısal ünitelerdir ve güçlü sentetik antibakteriyel maddeler olduğu kanıtlanmıştır. Kinolon molekülünün temel iskeleti, Şekil 2.24.'de sunulmaktadır. 6. pozisyonda un ilave edilmesine florokinolon denir. Bisiklik halkada, 1- , 5- , 6- , 7 positions ve 8- pozisyonlarındaki varyasyon, bu ilaçların terapötik davranışı üzerinde anahtar etkiye sahiptir. Genellikle, bu tür yapısal değişiklikler antibakteriyel aktivite ve farmakokinetiklerin daha fazla kapsanmasına ve etkilenmesine, örneğin moksifloksacin ve garenoxacin'in anti-Gram pozitif aktivitesinin artmasına neden olmuştur. Bununla birlikte, bu değişikliklerin bazıları kesin olumsuz etkilerle ilişkilidir. Bazı iyi bilinen kinolon örnekleri arasında, nalidiksik asit (birinci nesil), siprofloksasin (ikinci nesil), levofloksasin (üçüncü nesil) ve trovafloksasin (dördüncü nesil) sayılabilir [72].



Şekil 2.24. Kinolonun temel yapısı[72]

Streptogramin antibiyotikler

Streptogramin antibiyotikler, yapısal olarak alakasız moleküllerin iki grubundan oluşan eşsiz bir antibakteriyel sınıftır: grup A streptograminler (çoklu doymamış makrolaktonlar) ve grup B streptograminler (siklik heksadepsipeptitler) [73]. Dalfopristin ve kinopristin, sırasıyla, streptogramin A ve streptogramin B gruplarının temsili bir örneğidir. B grubu yapısal birimlerinin değiştirilmesi temel olarak 3 - hidroksipikolinoil, 4 - dimetilaminofenilalanin ve 4 - okso pipokolin kalıntıları üzerinde gerçekleştirildi. Bu üçüncü kısımdaki modifikasyonlar, suda çözünür türev kuinupristin ile sonuçlanır. Suda çözünür A grubu türevleri, bazı sentetik aşamalarla, örneğin Michael, Pridinamisin IIA'nın dehidroprolin halkasına aminotiyollerin ilave edilmesiyle elde edilebilen bir sülfon türevi olan dalfopristin, ardından oksidasyon ile elde edilmiştir. A grubu molekülleri, aminoasetil R tRNA'nın ribozoma bağlanmasını ve peptid bağlarının oluşturulmasını önleyerek polipeptit zincirinin genişlemesine engel olurken, B grubu blokları, peptidin - tRNA'nın ayrılmasını teşvik eder ve ayrılmasını engelleyebilir tamamlanan polipeptidin, içinden genellikle ribozomdan çıktığı kanala erişimini engelleyerek [74].

Sülfonamidler

Sülfonamidler büyük bir tıbbi önemi sülfonamid fonksiyonel gruba (e sahip sentetik organik bileşiklerin önemli sınıfı vardır 1 -SO₂ -NR₂ R₃ yapılarında). Bu gruba ait

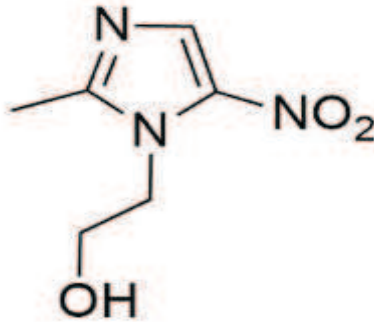
bazı bileşikler ayrıca sülfadiazin gibi antibakteriyel özellikler gösterir. Orijinal antibakteriyel sülfonamidler, sülfonamid grubunu içeren sentetik antimikrobiyal ajanlardır. Bazıları, antibakteriyel sülfonamidlere dayanarak daha yeni ilaç grupları olduğu kanıtlanan sülfonilüreler ve tiyazid diüretiklerdir [75].

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler, “oktahidrotetrasen - 2 - karboksamid iskeletine sahip bir polipositlerin alt sınıfı” olarak da tanımlanabilen dört halka hidrokarbon içeren bileşiklerdir. Bu antimikrobiyal ajanlar başlangıçta Streptomyces bakterilerinden türetilmiştir, ancak daha yeni türevler yarı sentetiktir. Bu grubun umut vaat eden bazı örnekleri, oksitetrasiklin ve doksisisiklidir [75].

Nitroimidazoller

Nitroimidazoller, bazik bir imidazol halkası içeren bir bileşikler grubudur. En sık kullanılan örnek metronidazoldür (Şekil 2.25.). Nitroimidazoller, nitro fonksiyonel grubunun konumuna göre değişir. Bu sınıftaki ilaçların çoğu, nitron grubunu metronidazol gibi 6. pozisyonda ve / veya benzimidazol gibi 2. pozisyonda içerir [75].



Şekil 2.25. Metronidazolün yapısı [75]

İşlev, bir ilacın nasıl çalıştığı veya etki şekli nedir demektir. Bu, her antibakteriyel ile ilgili en önemli faktörlerden biridir. Bakteriyel büyümeden sorumlu olan ana işlemler veya fonksiyonlar, hücre duvarı sentezi, hücre zarı fonksiyonu, protein sentezi, nükleik asit sentezi ve benzeridir. Bütün bu işlemler antibiyotik için hedeflerdir; bu

nedenle, bu işlemleri farklı şekillerde engelleyen veya rahatsız eden antibakteriyeller dört gruba ayrılabilir: hücre duvarı sentezi inhibitörleri, membran fonksiyon inhibitörleri, protein sentezi inhibitörleri ve nükleik asit sentezi inhibitörleri gibi [75].

2.5.5. İnhibitör türlerine göre antibakteriyeller

Hücre duvarı sentezi inhibitörleri

Yapısal olarak, bakteri hücre duvarı, diğer miktarlardaki organizmalarınkinden farklı olarak, değişken miktarlarda değişen N- asetilmuramik asit ve N- asetilglukozamin kalıntılarından oluşan peptidoglikan denilen polisakkarit omurgasının varlığından farklıdır. Memeli hücresi dışındaki duvarlar diğer tüm organizmalar gibi, bakteri hücre duvarı da hücreye yapısal bir tamamlanma sunar; bu nedenle, bakteri üremesinden kaçınmanın en önemli işlemi, bakteri hücre duvarlarının peptidoglikan katmanını inhibe ederek hücre duvarı sentezini durdurmaktır. Bu fonksiyona karşı çalışmak için kullanılan ajanlara hücre duvarı sentezi inhibitörleri denir ve bu ajanların varlığında büyüyen yeni bakterilerin hücre duvarı peptidoglikandan yoksun bırakılır.

β penisilin türevleri, sefalosporinler, monobaktamlar, ve karbapenemler, bir beta-laktam ilaçlar, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe büyük antibiyotiklerdir. İnhibisyon sürecini anlamak için, peptidoglikanın sentezindeki son adımın penisilin bağlayıcı proteinler tarafından hafifletildiği gerçeğinin bilinmesi gerekir; bu nedenle, bu başlangıçta ilacın hücre reseptörlerine, yani penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanmasında meydana gelir. Bu nedenle, β -laktam ilaçlar transpeptidazvonu reaksiyon ve peptidoglikan sentezinin inhibisyonu ile sonuçlanabilir D-alanil-D-alanil transpeptidases, sahte bir molekül olarak çalışır. Daha sonra, litik enzimi aktive eden otolitik enzim inhibitörleri etkisiz hale getirilir, böylece ortamın izotonik olması şartıyla bakterilerin bölünmesi sağlanır. Bakitrasın, teikoplanin, vankomisin, ristosetin ve novobiyosin gibi bazı başka antibiyotikler, peptidoglikan sentezinin erken aşamalarını engelleyen erken aşamalarda maruz bırakılmalıdır.

Gram - pozitif ve Gram bac negatif bakteriler hücre duvarlarındaki yapısal farklılıklar nedeniyle β - laktam ilaçlara duyarlılıklarında farklılık gösterir, yani Gram negatif bakteriler hücre duvarlarındaki yapısal farklılıklar nedeniyle daha az hassastır, çünkü bu antibiyotikler bloke olduklarında hücre duvarına erişemezler Gram negatif bakterilerin dış zarı ile. Peptidoglikan miktarı, reseptörler ve lipid mevcudiyeti, çapraz bağlamanın doğası, otolitik enzim aktivitesi gibi faktörler, ilaçların aktivitesini, geçirgenliğini ve dahil edilmesini büyük ölçüde etkiler.

Direnç olgusu göz önüne alındığında, tüm p -laktam antibakteriyel sadece adı bakteriyel üretilen enzimler ile etkisiz hale getirilebilir β laktamazlar (örneğin penisilinazlar, sefalosporinazlar, cephamycinases, karbapenemazlar, ve benzeri) [75].

Membran fonksiyonunun inhibitörleri

Sitoplazmayı kapsayan sitoplazmik membran, seçici bir bariyer görevi görür ve hücrenin iç kompozisyonunu kontrol eder. Sitoplazmik membranın bu fonksiyonel rolleri bozulduğunda, makromoleküller ve iyonlar dışarı akacak ve bu da hücre tahribatına veya ölüme neden olacaktır. Ajanların bakteriyel hücre zarını hedef alması amaçlandığından, bu kemoterapiyi gerçekleştirmek için ajanların seçiciliği gereklidir. Polimiksinler, uzun bir hidrofobik kuyruğa sahip, siklik peptitler olan aktif antibakteriyel maddelerdir. Polimiksinler, A ve B, C, D, E şeklinde bulunur; burada B ve E, terapötik olarak kullanılabilir. Polimisinler, Gram negatif bakterilerin dış zarında bulunan polisakarit molekülleri için spesifikliklerini gösterir; Bu nedenle, polimiksin Gram negatif bakteriler için seçici olarak toksik olduğu düşünülmektedir. Mekanik olarak, Gram negatif bakterilerin dış zarındaki lipopolisakarit substrat ile birleştirildikten sonra, polimiksinler, zar yapısını değiştirir, böylece geçirgenliği artar, bu da ozmotik dengenin bozulmasına neden olur. Ek olarak, moleküllerin hücrenin içinden boşalması, solunumun önlenmesi ve artan su alımı gibi değişiklikler hücre ölümüne yol açar. Gram pozitif bakteriler, bu moleküllerin Gram pozitif bakteriyel hücre zarına erişimini engelleyen çok kalın bir hücre duvarına sahip olduklarından, polimiksinlerin Gram pozitifleri üzerinde daha az veya hatta etkisi yoktur [Ek olarak, moleküllerin hücrenin içinden boşalması, solunumun önlenmesi

ve artan su alımı gibi değişiklikler hücre ölümüne yol açar. Gram pozitif bakteriler, bu moleküllerin Gram pozitif bakteriyel hücre zarına erişimini engelleyen çok kalın bir hücre duvarına sahip olduklarından, polimiksinlerin Gram pozitifleri üzerinde daha az veya hatta etkisi yoktur [Ek olarak, moleküllerin hücrenin içinden boşalması, solunumun önlenmesi ve artan su alımı gibi değişiklikler hücre ölümüne yol açar. Gram pozitif bakteriler, bu moleküllerin Gram pozitif bakteriyel hücre zarına erişimini engelleyen çok kalın bir hücre duvarına sahip olduklarından, polimiksinlerin Gram pozitifleri üzerinde daha az veya hatta etkisi yoktur [75].

Protein sentezi inhibitörleri

Protein sentezi, bakteri hücresinde ve insanlarda da en önemli fonksiyonlardan biridir. Bu nedenle, patojenik bakterilerin neden olduğu bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için, protein sentezi inhibitörü antibiyotikler olarak adlandırılan ilaçlar için en önemli hedef budur. Hem insan hem de bakteri hücreleri, proteinleri sentezlediklerinden, insan proteinlerinin yavaş sentezi nedeniyle, seçici antibiyotiklerin gelişimi için rahat bir görev olarak kalmıştır. Antibiyotik gelişimi sırasında sadece toksisite ve direnç fenomeninden kaynaklanan yan etkiler ciddiye alınır.

Mekanik olarak, protein sentezi inhibitörleri, başlangıç ve uzama aşamaları (aminoasil tRNA girişi, prova okuma, peptidil transferi, ribozomal translokasyon ve sonlandırma) gibi protein sentezinin herhangi bir aşamasını bozmak için etki eder [75-76].

Nükleik asit sentezinin inhibisyonu

Bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için antibiyotiğin en önemli hedeflerinden biri nükleik asit sentezidir ve kullanılan antibiyotiklere nükleik asit sentezi inhibitörleri denir. Ökaryotik ve prokaryotik hücreler arasındaki DNA ve RNA sentezini gerçekleştiren enzimlerdeki ses farkı, antibiyotik gelişimini destekleyen seçici toksisitenin elde edilmesine yardımcı olur. Bu sınıfın antibakteriyelleri, DNA

inhibitörlerine ve RNA inhibitörlerine bölünebilir. RNA inhibitörleri, genetik materyalin haberci RNA transkriptlerinin daha sonra proteinlere transformasyon için üretildiği bakteriyel transkripsiyon prosesine müdahale eder. Rifamisin ailesinin iyi bilinen bir örneği olan rifampin gibi RNA inhibitörleri, DNA'ya bağımlı RNA polimerazına bağlanır ve böylece RNA'nın uzamasını engelleyen bir duvar oluşturur. Böyle bir durum, hücre ölümüyle sonuçlanan bakterilerin normal işlevini etkileyen gen transkripsiyonunu önler. Diğer tüm biyolojik polimerizasyon prosesleri gibi, DNA sentezi de başlatma, uzama ve sonlandırma aşamaları ile sağlanır; bu nedenle antibakteriyel ilaçlar, DNA sentezini inhibe etmek için bu işlemlerden herhangi birini hedef alır. Nalidiksik asit ve siprofloksasin içeren kinolonlar, DNA inhibitörleri olarak çalışır. DNA sargısı (bir topoizomeras), süper sargının başlangıcında kromozomal DNA parçalarından birinin kesilmesinden sorumludur. Çizik geçici olarak ve daha sonra tekrar birbirine bağlanır. Kinolonlar, DNA hücresine bağlanır ve fonksiyonlarını inhibe eder, bu da sonuçta hücre hasarına yol açan DNA replikasyonunun inhibisyonuna yol açar. Başka antibakteriyel ilaçlar da var. DNA iplikçiklerine bağlanan metabolitleri oluşturarak anaerobik bakteriler üzerinde etki eder, bu daha sonra yırtılma olasılığı daha yüksektir. Bu tür ilaçların örnekleri arasında nitrofurantoin ve metronidazol bulunur [75].

2.6. Literatür araştırması

Emre GÜZEL ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmalarda; Furan-2'nin sentezi, karakterizasyonu, toplanması, fotofiziksel, antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri ilk defa ilmetoksi ikameli çinko (2) ve kloroinodyum (3) ftalosiyanın kompleksleri için rapor edilmiştir. Deneyler gerçekleştirildiğinde, kompleks 3 kompleks 2'den daha iyi antioksidan aktivite göstermiştir. $59.01 \pm 1.23\%$ DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) serbest radikallerin ve $\% 84.16 \pm 0.13$ demirli inhibisyon 500 mg / L konsantrasyonda metal şelatlama aktivitesi ve en yüksek indirgeyici güç aktivitesi 80 mg / L konsantrasyonda 0.397 nm'de ölçüldü. Escherichia coli için kompleks 3'ün inhibisyon zonu 11 mm olarak bulundu, Bacillus subtilis için 7.5 mm, Bacillus cereus için 13 mm ve Pseudomonas aeruginosa için 9 mm olarak bulundu. İnhibisyon bölgesi kompleks 2, Staphylococcus aureus ve Bacillus subtilis (ATCC 6051) için 8

mm bulundu. Ek olarak, MIC (Minimum İnhibitör Konsantrasyonları) değerleri, 2.0-64 µg / mL aralığında değişmiştir. Esmâ Hande ALICI ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmalarda; Yapılan çalışmada; sentez, antioksidan özellik ve antibakteriyel özellik üzerinde odaklanmaktadır. Metal içermeyen, çinko ve kobalt ftalosiyanınların özellikleri Antioksidan aktiviteleri test edilerek tüm bileşikler üç farklı uygulama ile araştırıldı. Yapılan çalışmada kullanılan bu üç yöntem; 1,1-radikal temizleme yeteneği gibi antioksidan yöntemler için difenil-2-pikrilhidrazil, demir iyonlarına kenetlenme yeteneği tayini ve indirgeme kapasite tayini yöntemleridir. Ek olarak, antibakteriyel bileşiklerin aktiviteleri disk difüzyonu ile tarandı. Bir tane gram negatif ve dört tane gram pozitif bakteriye karşı yöntem Test edilen ftalosiyanın bileşikleri çok iyi sonuçlar gösterdi. Ayrıca antioksidan aktiviteler ve antibakteriyel özellikler açısından umut verici sonuçlar bulundu. Mehmet Salih AĞIRTAŞ ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmalarda; Periferik pozisyonlarda 2 - izopropil - 6 - metilpirimidin - 4 - iloksi ikamesi taşıyan yeni bir ftalonitril türevi, bir nükleofilik ikame reaksiyonu ile sentezlendi. Metaloftalosiyanınlar, yeni ftalonitrilin metal Zn, Cu, Co ve Ni tuzları ile reaksiyonundan elde edildi. Bileşiklerin karakterizasyonu elementel analiz ile UV / Vis, FTIR ve ¹H - NMR spektroskopisi kullanılarak yapıldı. Ftalosiyanın komplekslerinin toplanma davranışları da incelenmiştir. Bu metaloftalosiyanınlar, THF'de 10⁻⁴-10⁻⁶ M konsantrasyon aralığında herhangi bir toplanma davranışı göstermediği görüldü. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri, üç farklı test kullanılarak değerlendirildi. Bu yöntemler DPPH serbest radikali giderim aktivitesi tayini, Demir (II) iyonlarını şelatlama aktivitesinin tayini ve İndirgeme kapasitesi tayini deneyleridir. Ayrıca tüm bileşiklerin antioksidant aktivitelerine de bakıldı ve çeşitli antioksidan aktiviteler sergiledikleri gözlemlendi. Ek olarak, bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi dört gram pozitif ve iki gram negatif bakteri üzerinde test edilmiştir. Ayrıca, komplekslerin temel durum geometrileri, 3B düzenlemeler ve elektronik yapı hakkında bilgi edinmek için B3LYP / 6- 31G (d, p) seviyesinde yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemleri kullanılarak optimize edilmiştir. Cihan KANTAR ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmalarda; Azo boya içeren ftalosiyanınların antibakteriyel, antioksidan ve antikanser özelliklerini incelenmiştir. Yapılan deneyler sonucunda DPPH serbest radikali giderim aktivitesi ve Demir (II)

iyonlarını şelatlama aktivitesi hemen hemen bütün bileşikler için elde edildi. Tüm bileşikler, çalışılan bakterilere karşı zayıf bir antibakteriyel aktivite sergilediler. İnsan meme kanseri hücreleri (MCF-7) ve fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksosite, apoptotik ve nekrotik etkileri incelendi. Yeni sentezlenen bileşiklerdeki metoksi gruplarının antioksidan özelliğini arttırdığı, ancak diğer antibakteriyel ve antikanser özelliklerini azalttığı belirlenmiştir. Mehmet Salih AĞIRTAŞ ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmalarda; Metil 2- (oksi) - 2, 2 - difenilasetat ikameli metalofthalosiyanın (4-7) sentezi, karakterizasyonu, spektral, antioksidan ve antibakteriyel özellikleri bildirilmiştir. Yeni bir ftalonitril hazırlandı ve karakterize edildi. Yeni bileşikler, elektronik absorpsiyon spektroskopisi, nükleer manyetik rezonans spektroskopisi, kızılötesi spektroskopi ve elementel analiz kullanılarak karakterize edildi. Tüm bileşikler için DPPH serbest radikali giderim aktivitesi tayini, Demir (II) iyonlarını şelatlama aktivitesi ve İndirgeme kapasitesi tayini yöntemleri kullanılarak antioksidan aktiviteleri için test edildi. Ayrıca, bu bileşikler dört gram pozitif ve iki gram negatif bakteriye karşı disk difüzyon yöntemiyle in vitro büyümeyi önleyici aktiviteleri açısından tarandı. Yeni bileşiklerin elektronik verileri, B3LYP / 6- 31G (d, p) teori seviyesindeki hesaplamalı hesaplamalarla elde edildi [79-80-81-82-83].

BÖLÜM 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Kullanılan Araç-Gereç Ve Kimyasal Maddeler

3.1.1. Kimyasal maddeler

Kullanılan kimyasallardan ftalosiyanimler Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilimdalında görevli Prof. Dr. Meryem Nilüfer Yaraşır ve ekibi tarafından sentezlenip temin edilmiştir. Bu maddeler DMSO ve suda çözünen diye ikiye ayrılıyor.

DMSO içerisinde çözünenler:

1- 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis (4- (dimetilamino) benziloksi) ftalosiyanimato metal içermez (H₂-D).

2- 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis (4- (dimetilamino) benziloksi) çinko (II) ftalosiyanim (Zn-D).

3- 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-Tetrakis (4- (dimetilamino) benziloksi) kobalt (II) ftalosiyanim (Co-D).

Su içerisinde çözünenler:

1a- Kuaternize 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) Tetrakis (4- (dimetilamino) benziloksi) ftalosiyanimato metal içermez (H₂-S).

2a- Kuaternize 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) Tetrakis (4- (dimetilamino) benziloksi) çinko (II) ftalosiyenin (Zn-S).

3a- Kuaternize 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) Tetrakis (4- (dimetilamino) benziloksi) kobalt (II) ftalosiyenin (Co-S)

Diğer bütün kimyasallar sigma-aldrich'den alındı. Bu kimyasallar;

Etanol, DPPH, FeCl₂, ferrozin, K₄Fe(CN)₆. 3H₂O, TCA, FeCl₃, KH₂PO₄, Na₂HPO₄, Troloks, BHT, EDTA, MHA, fosfat tamponu, DMSO,

3.1.2. Kullanılan aletler

Shimatzu UV-2401 PC UV-VIS recording spectrophotometer UV, RÜCHI Rotavapor ve B-114 RÜCHI Waterbath B-480 Evaporatör, buzdolabı (Arçelik), hassas terazi (AND GR-200), vorteks karıştırıcı (Votex 2 GENIE ve SHAKER QL-861), blender (Simbo), pHmetre (HANNA), santrifüj (nüve-NF200, ROTINA 420-HETTICH), otomatik pipet (BIOHIT PROLINE ve BRAND TRANSFERPETTE S-100- 1000MİCROLT), etüv (nüve-FN 120), ultrasonik banyo (Bandelin Sonorex), kullanılmıştır.

3.1.3. Kullanılan ana çözeltilerin hazırlanması

DPPH serbest radikali giderim aktivitesi yönteminde kullanılan çözeltiler

0.1 mM DPPH çözeltisinin hazırlanması: 4 mg DPPH tartılarak 100 mL etanolde çözüldü.

Demir (II) iyonlarını şelatlama aktivitesinin tayini yönteminde kullanılan çözeltiler

2 mM FeCl₂ çözeltisi: 0.0245 gr FeCl₂ tartılarak destile suda çözüldü ve balon jodede 100 mL'ye tamamlandı.

5 mM Ferrozin çözeltisi: 0.0616 gr ferrozin tartılarak destile suda çözüldü ve balon jodede 25 mL'ye tamamlandı.

İndirgeme kapasitesi tayini yönteminde kullanılan çözeltiler

% 1'lik $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$ çözeltisi: 1 gr $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$ tartılarak destile suda çözüldü ve balon jodede 100 mL'ye tamamlandı.

% 10'luk TCA çözeltisi: 10 gr TCA tartılarak destile suda çözüldü ve balon jodede 100 mL'ye tamamlandı.

% 0.1'lik $FeCl_3$ çözeltisi: 0.1 gr $FeCl_3$ tartılarak destile suda çözüldü ve balon jodede 100 mL'ye tamamlandı.

0.2 M fosfat tamponu (pH=6.6): 27.22 gr KH_2PO_4 ve 28.40 gr Na_2HPO_4 çözeltileri pH=6.6 olacak şekilde karıştırılarak hazırlandı.

Ftalosiyanınlerin aktibakteriyel aktiviteleri için çözelti hazırlanma aşaması

1mg/1mL olacak şekilde su ve DMSO içerisinde çözüldürülen ftalosiyanınler ayrı ayrı (DMSO ve su da çözünenler olarak) 20 μ L alınarak disklere emdirildiler. Ardından İnoküle edilen plaklar 35 °C'de 18-24 saat süreyle inkübe edildi.

Stok çözeltilerin hazırlanması: Evaporatörde çözücülerin uçurulması işleminden sonra her ftalosiyanının kalan katı maddesi su ve DMSO çözeltilislerinde çözülerek hazırlandı.

3.2. Deneysel Çalışma

Su ve DMSO'da çözünen ftalosiyanın maddelerinin antioksidan ve antibakteriyel aktivite aşağıda belirtilen şekilde yapılmıştır.

3.3. Antioksidan Aktivite Yöntemleri Ve Kalibrasyon Grafik Çizimleri

3.3.1. DPPH serbest radikali giderim aktivitesi tayini

Ftalosiyenin maddeleri ve standart maddelerin serbest radikali giderim aktiviteleri DPPH serbest radikali kullanılarak belirlendi [77]. Yöntem modifiye edilerek kullanıldı. Standart olarak Troloks ve BHT kullanıldı. 50 µg ile 1000 µg arasında değişen konsantrasyonlardaki 1 mL örnek içeren numunelerin üzerine DPPH çözeltisinden ilave edildi. Blank olarak su ve DMSO kullanıldı. Oda sıcaklığında 30 dk inkübasyondan sonra 517 nm'de absorbansları ölçüldü. Örneklerin absorbans değerleri kontrole karşı değerlendirildi. Konsantrasyon artışıyla absorbansın düşmesi beklenir. Çünkü azalan absorbans geriye kalan DPPH Çözeltisi miktarını yani serbest radikal giderim aktivitesini verir. Serbest radikal giderim aktivitesi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı. Bu hesaplama Denklem 3.1.'de gösterilmiştir.

$$\% \text{ DPPH giderme aktivitesi} = \frac{A(\text{kontrol}) - A(\text{örnek})}{A(\text{kontrol})} \quad (3.1)$$

Denklem 3.1. Serbest radikal giderim aktivitesi denklemi

Burada $A_{(\text{kontrol})}$ kontrolün absorbansını ve $A_{(\text{örnek})}$ ise ekstraktın absorbansını ifade etmektedir.

3.3.2. Demir (II) iyonlarını şelatlama aktivitesinin tayini

Farklı konsantrasyonlardaki (100-1000 µg/mL) maddeler Fe^{+2} iyonlarını şelatlama aktivitesi çalışıldı. Metod Fe^{+2} iyonlarını bağlamak için güçlü bir demir şelatlayıcı olan ferrozin reaktifiyle ortamda bulunan metal bağlayıcı bileşiklerin yarıştırılması esasına dayanıyor. Şelatlama gücünün yüksek olması durumunda kırmızı renkli Fe^{+2} /ferrozin kompleksinin oluşumu engellenir [78].

1 mL örneğe 3,7 mL deiyonize su ve 100 µL FeCl_2 çözeltisi eklendi. Oda koşullarında yaklaşık 30 dakika inkübasyon işleminden sonra 200 µL ferrozin çözeltisi eklenerek vortekslendi. 10 dakikanın ardından karışımların absorbans değerleri 562 nm'de ölçüldü. Örnek yerine 1 mL deiyonize su kullanılarak kontrol

çalışıldı.. Örnek yerine 1 mL deiyonize su kullanılarak kontrol çalışıldı.. Standart olarak 10-1000 µg/mL konsantrasyonlarında EDTA çözeltileri kullanıldı. Ferrozin-Fe⁺² kompleksinin inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplandı. Bu hesaplama Denklem 3.2.'de gösterilmiştir.

$$\% \text{Şelatlama Aktivitesi} = 1 - \frac{562 \text{ nm'de örnek absorbansı}}{562 \text{ nm'de kontrol absorbansı}} \times 100 \quad (3.2)$$

Denklem 3.2. Ferrozin-Fe⁺² kompleksinin inhibisyon yüzdesi denklemi

3.3.3. İndirgeme kapasitesi tayini

Ftalosiyanın ekstraktlarının indirgeme kapasitesi Oyaizu metoduna göre tayin edildi. Bu yöntemde, ortamdaki indirgen madde Fe⁺³ iyonlarını Fe⁺² iyonlarına indirger. Böylece FeCl₃ ilavesinden dolayı; Prusya mavisi bir renk oluşur. Oluşan Prusya mavisi renk deki kompleksin absorbansı ölçülür. Sahip olunan yüksek absorbans değeri yüksek indirgeme kapasitesinin varlığının göstergesidir. Çeşitli konsantrasyonlarda hazırlanan ftalosiyanınler (100-1000 µg/mL) ve standart madde çözeltilerine fosfat tamponu ve K₄Fe(CN)₆·3H₂O eklendi. Karışımlar 50 °C'de 20 dakika inkübe edildikten sonra % 10'luk TCA eklendi ve 10 dakika santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası süpernatantlardan alınarak eşit hacimde destile su ve FeCl₃ çözeltilisi ile karıştırıldı. 700 nm'de absorbanslar okundu.

3.3.4. Antimikrobiyal aktivite tayini

Tez kapsamında agar disk difüzyon metodunda kullanılan kullanılan mikro organizmalar;

Staphylococcus aureus (*S. Aureus*) (ATCC 25923)), (Gram pozitif bakteri)

Bacillus subtilis (*B. Subtilis*) (ATCC 6633), (Gram pozitif bakteri)

Bacillus subtilis (*B. Subtilis*) (ATCC 6051), (Gram pozitif bakteri)

Bacillus cereus (*B. Cereus*)(ATCC SBT8), (Gram pozitif bakteri)

Escherichia coli (*E. Coli*) (ATCC 25922), (Gram negatif bakteri)

CRO30 (Seftriakson 30 mg): Standard antibiyotik, seftriakson sodyumun bakterisit aktivitesi hücre duvarı sentezi inhibisyonundan ileri gelir.

3.3.5. Besiyeri hazırlanması

Besiyeri hazırlanmasında müller hinton agar metodu kullanıldı. 1 Litre için 34 gram MHA'dan alınır. Saf suda çözülür. Şişenin ağzını alüminyum folyo ile kapatılır. Otoklav cihazına koyulur. Standart programı seçilir. Cihazı çalıştırılır. Kapağı kapatıldıktan sonra otoklava atılıyorlar ve otoklovdan cikinca biraz sogumasini bekleyip petri kaplarına 20 ml koyuluyor. Petri kapakların kapağı kapatılıp soğuması için alüminyum folyoya sarılıp buzdolabına kaldırılır. Tüm bakteriler için besiyeri aynı şekilde hazırlandı.

3.3.6. Disk Difüzyon Metodu

Hazırlanan besilere ayrı ayrı kullanılan bakterilerin ekimi yapıldı. 1 gece etuvde bekletildiler. Üzerlerindeki bakterilerin üremeleri kontrol edildi. 1mg/1mL olacak şekilde su ve DMSO içerisinde çözüldürülen ftalosiyanimler ayrı ayrı (DMSO ve su da çözünenler olarak) 20 µL alınarak disklere emdirildiler. Ardından İnoküle edilen plaklar 35 °C'de 18-24 saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonunda disklerin çevresinde oluşan zonlar değerlendirilerek capları cetvelle milimetrik olarak ölçüldü. Tüm bakteriler için aynı şekilde ekim ve hesaplamalar yapıldı.

3.3.7. İstatistiksel değerlendirme

Tüm deneylerde üç paralel ölçüm yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak aritmetik ortalama \pm SS değerleri ile verildi. Grafikler excel üzerinde oluşturuldu ve hesaplamaları excel içerisinde yapıldı. Hata çubukları grafiklerin üzerinde belirtildi.



BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Son yirmi yılda antioksidan aktivite ve antibakteriyel özellikler taşıyan maddelerle ilgili oldukça fazla sayıda çalışmalar yapıldı ve bu yoğun çalışmalar halen devam etmektedir [7].

Besinlerin antioksidan aktivitelerinin ve antioksidan bileşenlerinin profili tıp ve diyet uzmanlarının olduğu kadar sağlık ve biyokimya alanındaki araştırmacılarında ilgisini çeker. Besinlerin özellikle bitki bileşenlerinin çok çeşitli olması nedeniyle her bir antioksidan maddeyi tanımak, ayırmak ve tek başına tayin edilmek hem pahalı hem zordur. Bu, neticede toplam antioksidan kapasiteyi ölçen yöntemlere önem kazandırmaktadır. Aynı zamanda az sayıda kimyasallı reaksiyona dayanan toplam antioksidan kapasite tayini gerçekçi olmayabilir, yanılgılara sebep olabilir. Bu yüzden toplam antioksidan kapasiteyi ölçmeye yönelik çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Metot farklılıkları oldukça fazladır ve bu konuda yayınlanan pek çok yayın ve geliştirilen pek çok yöntemle rağmen bunlarda bir söz birliğine ulaşılamamıştır. Yapılan araştırmalarda genel bir antioksidan aktivite yöntemi;

- 1) Biyolojik olarak anlamlı bir substrat seçmeli,
- 2) Çeşitli oksidasyon durumlarını test edebilmeli,
- 3) Hem başlangıç ve hem de sekonder oksidasyon ürünlerini ölçebilmeli,
- 4) Aynı molar derişimde aktif bileşen içeren antioksidanları karşılaştırabilmeli,
- 5) İndüksiyon periyodu, yüzde inhibisyon, hidrojen peroksit oluşumu veya yıkımı hızı veya IC50 (% 50 inhibisyona ulaşmak için gerekli antioksidan derişimi) temelinde kantitasyona izin vermelidir [23].

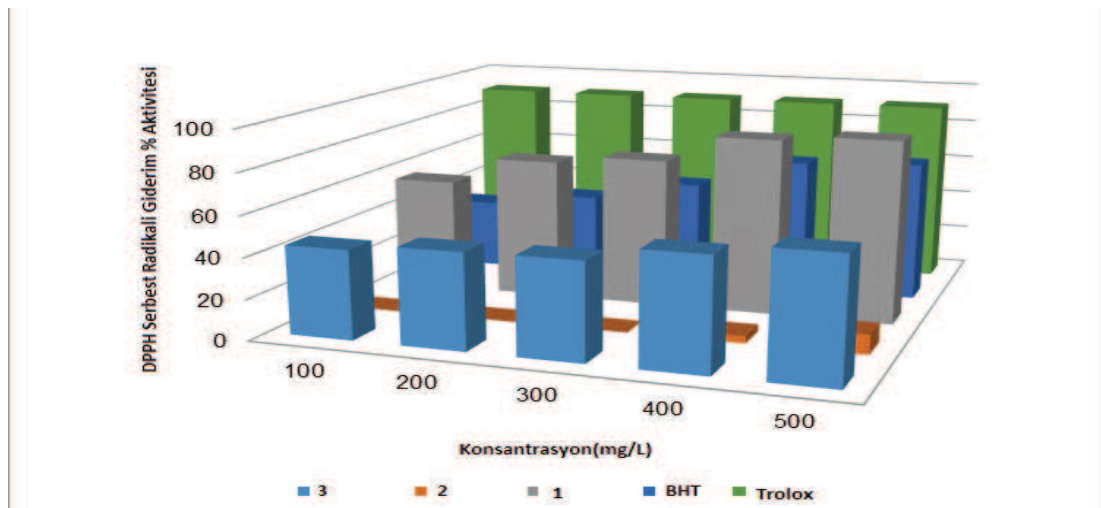
Bu çalışmada biz yaygın olarak kullanılan üç farklı antioksidan yöntem kullanarak Sakarya Üniversitesi Kimya bölümü Anorganik kimya labında sentezlenen suda ve

DMSO’da çözünen ftalosiyanın maddelerinin antioksidan özellikleri üç farklı method kullanılarak belirlenirken, antibakteriyel özellikleri ise 5 farklı mikroorganizma kullanılarak belirlenmiştir. Kullanılan yöntemler ve sonuçları bu kısımda verilmektedir.

4.1. DPPH Serbest radikali giderim aktivitesi tayin sonuçları

Belirlenen 6 ftalosiyanın maddesinin DPPH serbest radikali giderim aktivitesi 100-200-300-400-500 µg/mL konsantrasyonlarında tayin edildi. Su ve DMSO kullanılarak çözme işlemi yapıldı. Standart olarak kullanılan BHT ve Troloksa göre aktivite karşılaştırmaları yapıldı. Sonuçlar Şekil 4.1.’de gösterilmiştir. DMSO içerisinde çözünenler;

Sonuçlara göre en yüksek DPPH giderim aktivitesini, 1 maddesi % 91,95 ($\pm 0,01$) değerinde gösterdi. 1 maddesi Troloks standardında daha fazla DPPH serbest radikali giderme yeteneği gösterir. Ayrıca 1 maddesinin DPPH serbest radikali giderme aktivitesinin tüm diğer maddelerden yüksek olduğu görüldü.

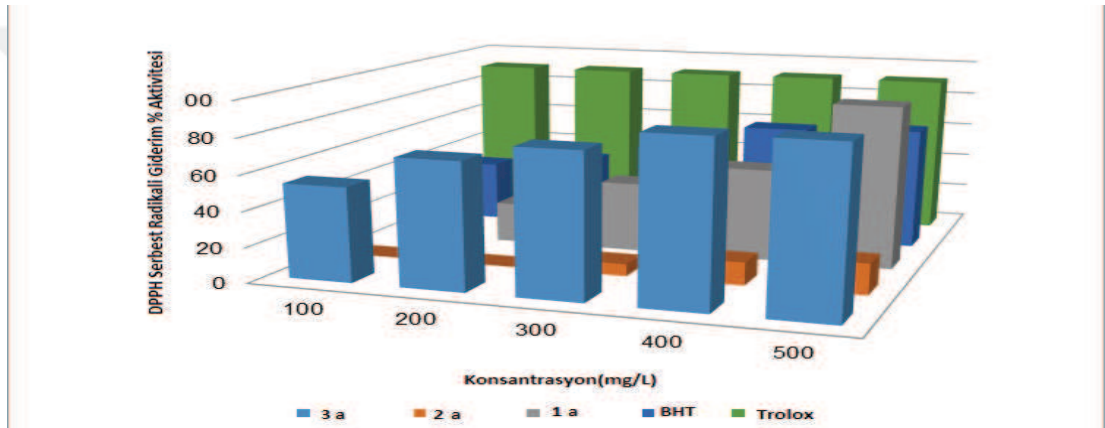


Şekil 4.1. DMSO içerisinde çözünenler - DPPH Serbest Radikali Giderim Aktivitesi Grafiği

Analiz sonucunda en yüksek DPPH giderim aktivitesine sahip maddelerin sıralaması; 1 > 3 > 2 şeklinde kaydedildi. Sonuçların çözücü farklılığına göre değiştiği ve tüm

maddelerin yüksek konsantrasyonlarda % inhibisyon değerlerinin en fazla olduğu görüldü. 2 maddesinin % inhibisyon değerlerinin oldukça düşük olduğu kaydedildi.

Belirlenen 6 ftalosiyanın maddesinin DPPH serbest radikali giderim aktivitesi 100-200-300-400-500 µg/mL konsantrasyonlarında tayin edildi. Su ve DMSO kullanılarak çözme işlemi yapıldı. Standart olarak kullanılan BHT ve Troloksa göre aktivite karşılaştırmaları yapıldı. Sonuçlar Şekil 4.2.'de gösterilmiştir. Su içerisinde çözünenler;



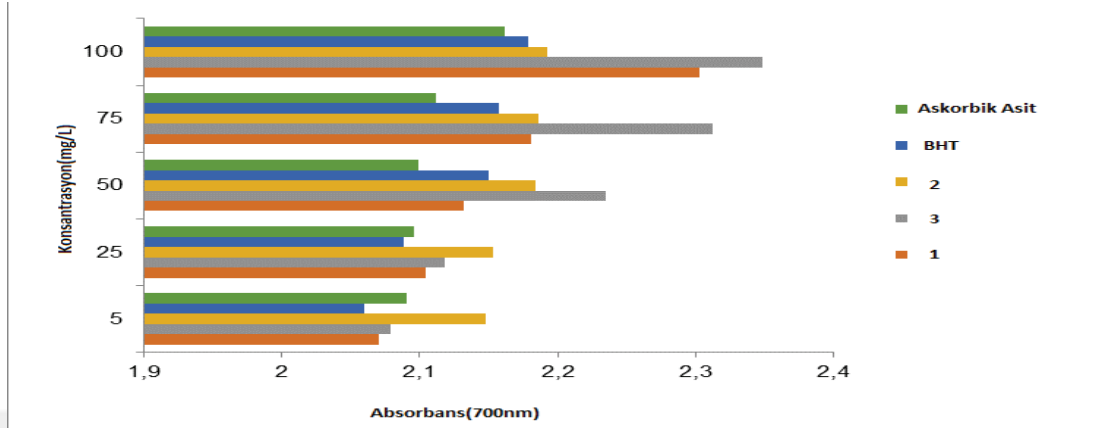
Şekil 4.2. Su içerisinde çözünenler - DPPH Serbest Radikal Giderim Aktivitesi Grafiği

Sonuçlara göre en yüksek DPPH giderim aktivitesini, 1a maddesi % 89,92 ($\pm 0,01$) değerinde gösterdi. 1a ve 3a maddesi Troloks ve BHT standardında daha az DPPH serbest radikali giderme yeteneği gösterdi. Ayrıca 1a maddesinin DPPH serbest radikali giderme aktivitesinin BHT aktivitesinden yüksek olduğu görüldü.

Analiz sonucunda en yüksek DPPH giderim aktivitesine sahip maddelerin sıralaması; 1a > 3a > 2a şeklinde kaydedildi. Sonuçların çözücü farklılığına göre değiştiği ve tüm maddelerin yüksek konsantrasyonlarda % inhibisyon değerlerinin en fazla olduğu görüldü. 2a maddesinin % inhibisyon değerlerinin oldukça düşük olduğu kaydedildi. Yine de çözücü olarak su kullanıldığında elde edilen değerlerden daha fazla olduğu kaydedildi.

4.2. İndirgenme kapasitesi tayini sonuçları

DMSO içerisinde çözünenler;

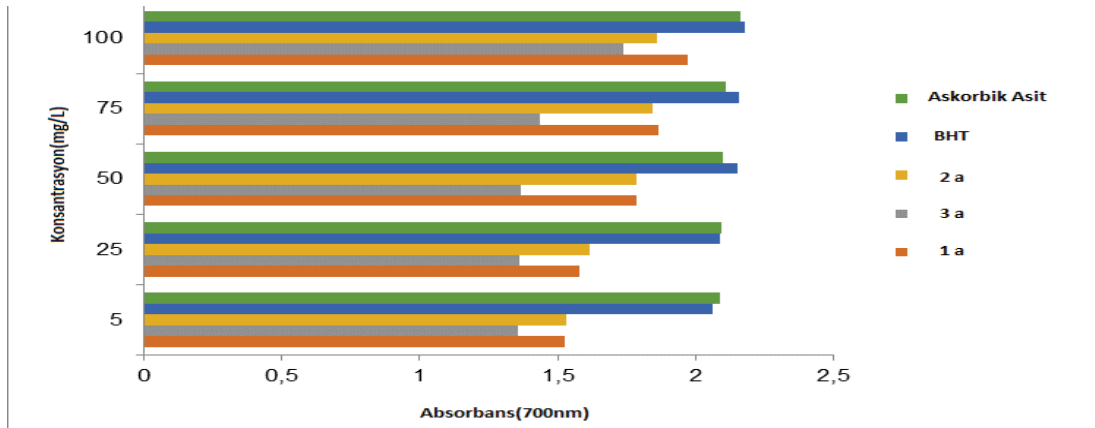


Şekil 4.3. DMSO içerisinde çözünenler -İndirgenme Kapasitesi Grafiği

Şekil 4.3.'de görüldüğü üzere, çalışılan ftalosiyanınların Fe^{+3} 'ü indirgeme yetenekleri yönünden standartlarla karşılaştırıldığında; Çalışılan ftalosiyanınların indirgeme gücü yetenekleri genel olarak $3 > 1 > 2$; şeklinde sıralanmaktadır. İndirgeme kapasitesi tayininde yüksek absorbans değerinin yüksek indirgeme kapasitesinin göstergesi olduğu kabul edilmektedir.

Ayrıca yine grafiklerden görüldüğü gibi; çalışmada kullanılan tüm ftalosiyanın maddelerinin konsantrasyonları arttıkça artan indirgeme kapasitesi gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte absorbans sonuçlarının tüm ftalosiyanınlarda yüksek konsantrasyondaiken standartları(BHT ve Askorbik asit) geçtikleri gözlenmiştir. En düşük indirgeme standartına sahip olan 2 maddesi bile standartlarla çok yakın değerler olduğu ve konsantrasyonlarındaki absorbans değerleri ile yakın bir sonuç vermiştir.

Su içerisinde çözünenler;



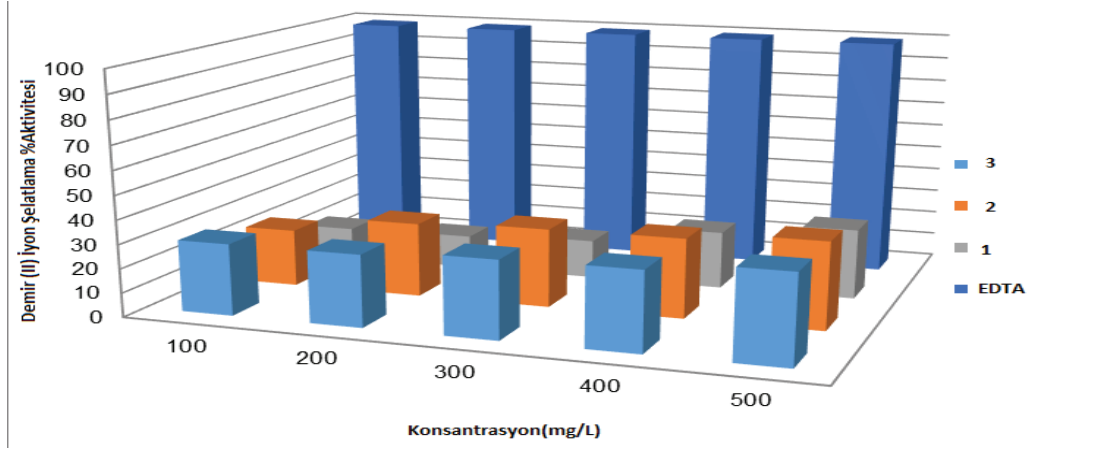
Tablo 4.4. Su içerisinde çözünenler -İndirgenme Kapasitesi Grafiği

Şekil 4.4.'de görüldüğü üzere, çalışılan ftalosiyanınların Fe^{+3} 'ü indirgeme yetenekleri yönünden standartlarla karşılaştırıldığında; Çalışılan ftalosiyanınların indirgeme gücü yetenekleri genel olarak $1a > 2a > 3a$; şeklinde sıralanmaktadır. İndirgeme kapasitesi tayininde yüksek absorbans değerinin yüksek indirgeme kapasitesinin göstergesi olduğu kabul edilmektedir

Ayrıca yine grafiklerden görüldüğü gibi; çalışmada kullanılan tüm ftalosiyanın maddelerinin konsantrasyonları arttıkça artan indirgeme kapasitesi gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte absorbans sonuçlarının tüm ftalosiyanın maddelerinde ve çözücü farklılıklarında birbirine çok yakın değerler olduğu ve tüm ftalosiyanın maddelerinin 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyondaki değerleri ancak standartların 100 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarındaki absorbans değerleri ile yakın bir sonuç vermediği gözlenmiştir.

4.3. Demir (II) iyonlarını şelatlama aktivitesinin tayini sonuçları

Tüm ekstraktların aktivite göstermesine rağmen ekstraktların hiçbirinin Fe^{2+} iyonlarını şelatlama kapasitesinin EDTA'dan daha iyi olmadığı da belirtilmelidir. DMSO içerisinde çözünenler;

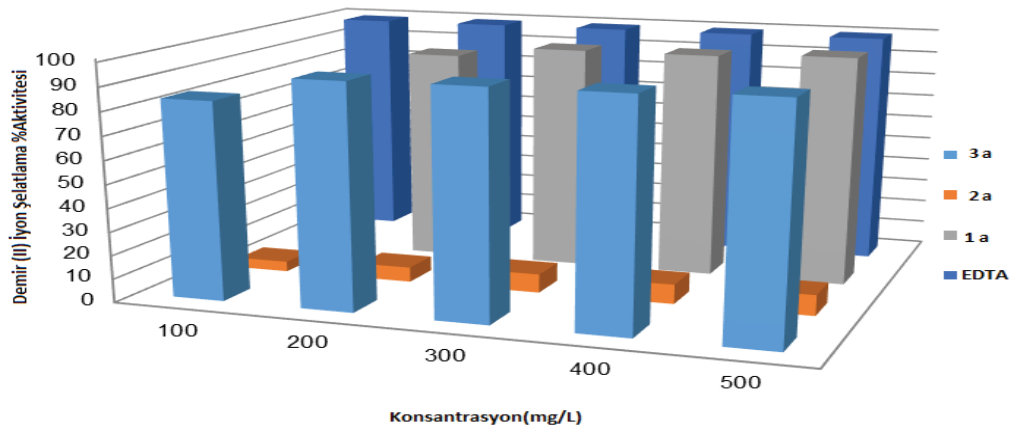


Şekil 4.5. DMSO içerisinde çözünenler - Demir (II) İyonlarını Şelatlama Aktivitesi Grafiği

Şekil 4.5.'de görüldüğü üzere, çalışılan ftalosiyanınların Fe^{+3} 'ü indirgeme yetenekleri yönünden standartlarla(EDTA) karşılaştırıldığında çok yüksek aktiviteye sahip olmadıkları gözlemlendi. Çalışılan ftalosiyanınların indirgeme gücü yetenekleri genel olarak $3 > 2 > 1$; şeklinde sıralanmaktadır. İndirgeme kapasitesi tayininde yüksek absorbans değerinin yüksek indirgeme kapasitesinin göstergesi olduğu kabul edilmektedir.

Metal iyonu şelatlama aktivitesi; ftalosiyanın maddelerin çözeltideki Fe^{2+} iyonlarını bağlayabilmek için ferrozinin ile yarışmasına göre değerlendirildi. Kıyaslama maddesi olarak iyi bir metal şelatlayıcı olan EDTA seçildi.

Su içerisinde çözünenler;



Şekil 4.6. Su içerisinde çözünenler - Demir (II) İyonlarını Şelatlama Aktivitesi Grafiği

Şekil 4.6.'da görüldüğü gibi; çalışmada kullanılan tüm ekstraktların konsantrasyon arttıkça artan şelatlama aktivitesi gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte 2a ftalosiyanınin Fe^{2+} iyonlarını şelatlama aktivitesinin çok düşük olduğu görülmektedir.

Uygulanan deney koşullarında tüm ekstraktlar arasından H2Pc ftalosiyanınin en yüksek metal şelatlama aktivitesi gösterdiği ve genel olarak ftalosiyanınlerde metal şelatlama aktivitesinin $1a > 3a > 2a$; şeklinde olduğu görüldü. İndirgeme kapasitesi tayininde yüksek absorbans değerinin yüksek indirgeme kapasitesinin göstergesi olduğu kabul edilmektedir.

Tablo 4.1. 1,2,3,1a,2a,3a maddelerinin antioksidan sonuçları

Yöntemler	DMSO	Su	Tüm Ftalosiyanınlerde
DPPH	1>3>2	1a>3a>2a	1>3>1a>3a>2>2a
İndirgeme Kapasitesi	3>2>1	1a>3a>2a	1a>2a>3>2>1>2a
Demir Şelatlama	3>2>1	1a>3a>2a	3>1>2>1a>2a>3a

Bu kapsamdaki antioksidan aktivite çalışmalarına genel olarak bakıldığında ftalosiyanınlerin aktivitelerinin $1a > 3a > 2a$ şeklinde olduğu görüldü. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda 1a ve 2a (Tablo 4.1.) antioksidan özelliklere sahip oldukları düşünülmektedir. Fakat 2a'nin antioksidant özelliği çok az bir oranda göstermektedir.

Bu sonuçlar, bu sentezlenmiş ftalosiyanın maddelerinin gelecekte standartlar gibi davranan yeni sentetik antioksidanlar olarak kullanılabilme olanağı vermesi açısından önemlidir.

4.4. Antibakteriyel tayini sonuçları

Antibakteriyeller günümüzde en yaygın olarak yüzeyleri dezenfekte etmek ve potansiyel olarak zararlı bakterileri yok etmek için kullanılan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Antibakteriyeller yıllardır kullanılmakta olup çok çeşitli sağlık ve ev ortamında hastalık organizmalarının kontrolünde etkili ajanlar olmaya devam etmektedir. Antibakteriyel ajanlar hastaneler, bakım evleri, yenidoğan bakım odaları

ve yüksek enfeksiyon riski olabilecek diğer sağlık tesisleri gibi klinik ortamlarda bakteri ve mantar enfeksiyonunun kontrolünde etkili olduğu kanıtlanmıştır [78]. Disk difüzyon yöntemi antimikrobik duyarlılık testinde kullanılan yöntemlerden biridir ve genellikle klinik laboratuvarlarda kullanılan en yaygın antimikrobik duyarlılık test yöntemidir. Günümüzde hala en yaygın olmaya devam etmektedir. Zor üreyen ancak sıklıkla rastlanan bakteriler de ve bakteriyel patojenlerin çoğunu test etmede kullanılmaya uygundur. Birçok antimikrobik ajanın test edilmesinde de kullanılır ayrıca özel bir donanıma ihtiyaç duymayan bir yöntemdir. Diğer disk difüzyon teknikleriyle birlikte EUCAST yöntemi de standart bir yöntem sayılmaktadır. Antimikrobik Duyarlılık Testleri Uluslararası İşbirliği Çalışmasının yapmış olduğu (International Collaborative Study of Antimicrobial Susceptibility Testing), 1972 raporuyla tanımlanan ilkelere ve dünya çapındaki uzmanların deneyimlerine ve tecrübelerine dayandırılmıştır [78].

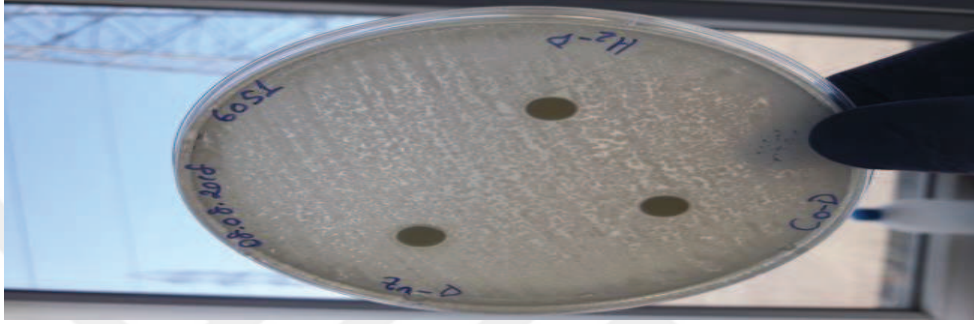
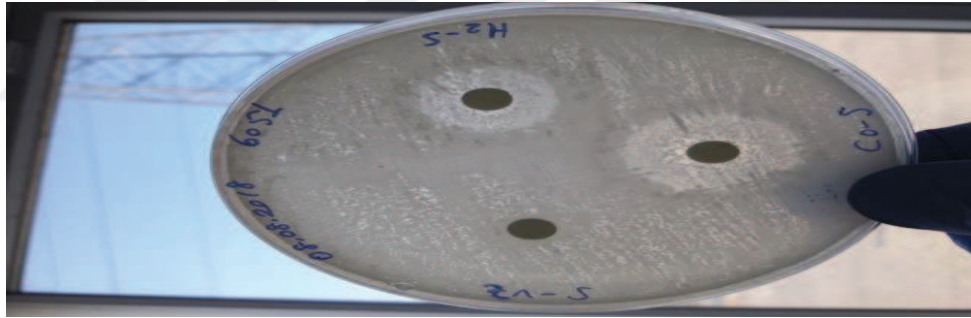
Ölçümleri yapılan altı ftalosiyanın maddesi Tablo 4.2.'deki gibi adlandırılmıştır.

Tablo 4.2.Ftalosiyanınların numarandırılması

Ftalosiyanınlar	Numarası
H2-S	1a
Zn-S	2a
Co-S	3a
H2-D	1
Zn-D	2
Co-D	3

Tablo 4.3. 1a,2a,3a maddesi *Bacillus subtilis*(6051) bakteri sonucu

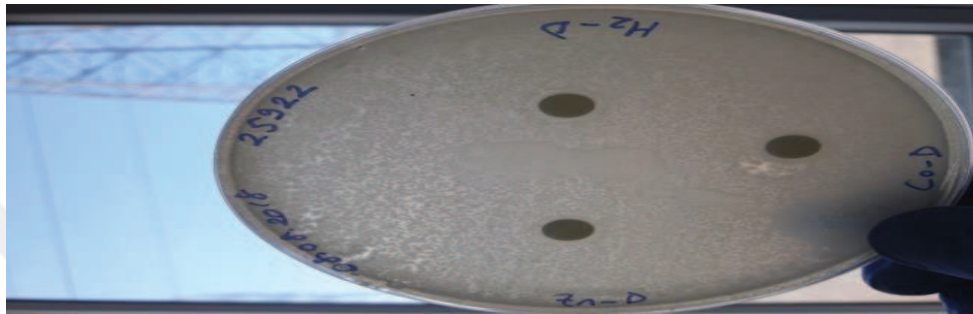
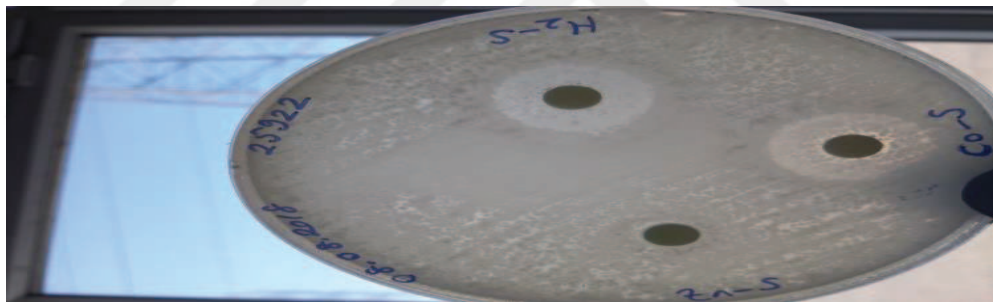
Madde adı	Bakteri adı(ATCC Numarası)	Zon çapı (mm)
1a	<i>Bacillus subtilis</i> (6051)	17
2a	<i>Bacillus subtilis</i> (6051)	-
3a	<i>Bacillus subtilis</i> (6051)	21

Şekil 4.7. 1,2,3 maddesi *Bacillus subtilis*(6051) bakteri sonucuŞekil 4.8. 1a,2a,3a maddesi *Bacillus subtilis*(6051) bakteri sonucu

1mg/1mL olacak şekilde su ve DMSO içerisinde çözündürülen ftalosiyeninler ayrı ayrı (DMSO ve su da çözünenler olarak) 20 μ L alınarak disklerle emdirildiler. Ardından İnoküle edilen plaklar 35 °C'de 18-24 saat süreyle inkübe edildi. 24 saatin sonunda DMSO da çözünen 1,2,3 ftalosiyeninlerin hiç birisinin *Bacillus subtilis* bakterisinde sonuç vermediği gözlemlendi(Zn-D,H2-D ve CoD)(1,2,3 maddeleri)(Şekil 4.7.). Su ile çözünen ftalosiyeninler ise (Tablo 4.3.); Zn-S(2a)'de *Bacillus subtilis* bakterisi herhangi bir aktivite göstermezken, H2-S(1a)'de *Bacillus subtilis* bakterisi 17mm zon çapına sahipken Co-S(3a)'de *Bacillus subtilis* bakterisi 21mm zon çapında bulundu(Şekil 4.8.).

Tablo 4.4. 1a,2a,3a maddesi *Escherichia coli* bakteri sonucu

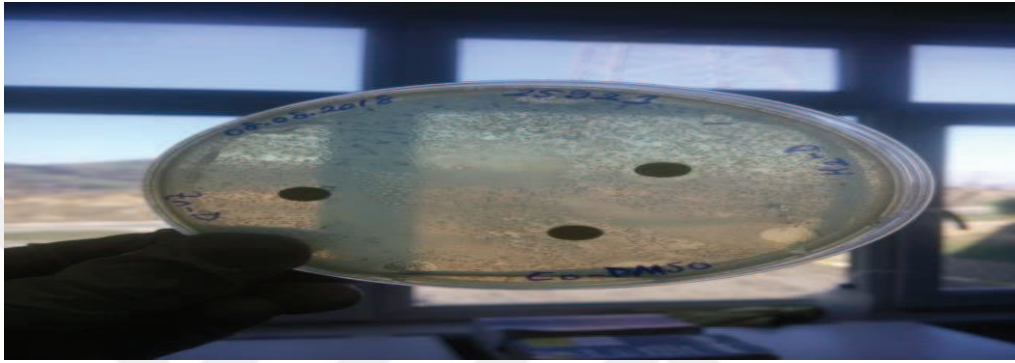
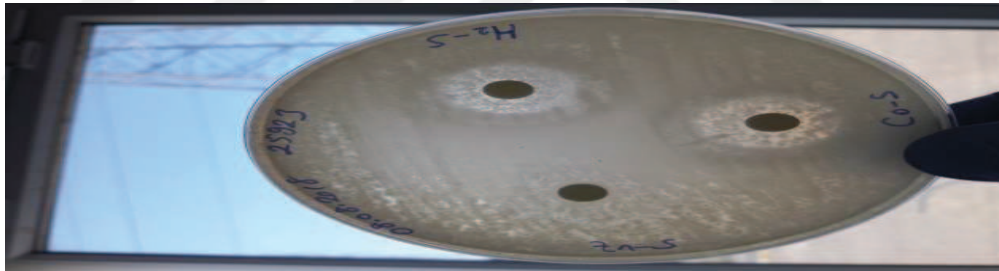
Madde adı	Bakteri adı(ATCC Numarası)	Zon çapı (mm)
1a	<i>Escherichia coli</i> (25922)	16
2a	<i>Escherichia coli</i> (25922)	-
3a	<i>Escherichia coli</i> (25922)	18

Şekil 4.9. 1,2,3 maddesi *Escherichia coli* bakteri sonucuŞekil 4.10. 1a,2a,3a maddesi *Escherichia coli* bakteri sonucu

1mg/1mL olacak şekilde su ve DMSO içerisinde çözündürülen ftalosiyanimler ayrı ayrı (DMSO ve su da çözünenler olarak) 20 μ L alınarak disklerle emdirildiler. Ardından İnoküle edilen plaklar 35 °C'de 18-24 saat süreyle inkübe edildi. 24 saatin sonunda DMSO da çözünen 1,2,3 ftalosiyanimlerin hiç birisinin *Escherichia coli* bakterisinde sonuç vermediği gözlemlendi(Zn-D,H2-D ve CoD) (1,2,3 maddeleri)(Şekil 4.9.). Su ile çözünen ftalosiyanimler ise (Tablo 4.4.); Zn-S(2a)'de *Escherichia coli* bakterisi herhangi bir aktivite göstermezken, H2-S(1a)'de *Escherichia coli* bakterisi 16mm zon çapına sahipken Co-S(3a)'de *Escherichia coli* bakterisi 18mm zon çapında bulundu(Şekil 4.10.).

Tablo 4.5. 1a,2a,3a maddesi *Staphylococcus aureus* bakteri sonucu

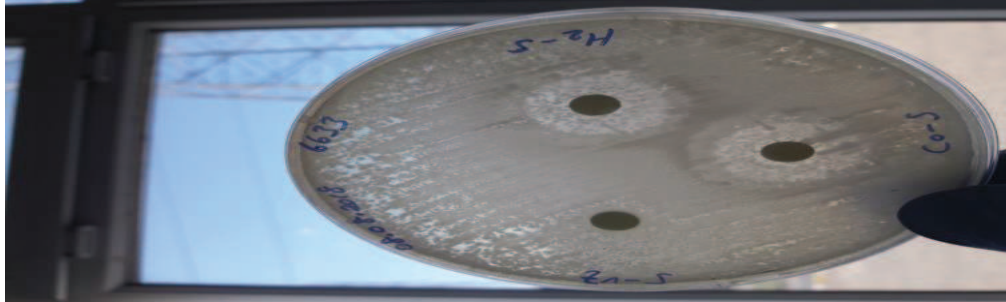
Madde adı	Bakteri adı(ATCC Numarası)	Zon çapı (mm)
1a	<i>Staphylococcus aureus</i> (25923)	15
2a	<i>Staphylococcus aureus</i> (25923)	-
3a	<i>Staphylococcus aureus</i> (25923)	15

Şekil 4.11. 1,2,3 maddesi *Staphylococcus aureus* bakteri sonucuŞekil 4.12. 1a,2a,3a maddesi *Staphylococcus aureus* bakteri sonucu

1mg/1mL olacak şekilde su ve DMSO içerisinde çözündürülen ftalosiyanimler ayrı ayrı (DMSO ve su da çözünenler olarak) 20 μ L alınarak disklerle emdirildiler. Ardından İnoküle edilen plaklar 35 °C'de 18-24 saat süreyle inkübe edildi. 24 saatin sonunda DMSO da çözünen 1,2,3 ftalosiyanimlerin hiç birisinin *Staphylococcus aureus* bakterisinde sonuç vermediği gözlemlendi(Zn-D,H2-D ve CoD) (1,2,3 maddeleri)(Şekil 4.11.). Su ile çözünen ftalosiyanimler ise (Tablo 4.5.); Zn-S(2a)'de *Staphylococcus aureus* bakterisi herhangi bir aktivite göstermezken, H2-S(1a)'de *Staphylococcus aureus* bakterisi 15mm zon çapına sahipken Co-S(3a)'de *Staphylococcus aureus* bakterisi 15mm zon çapında bulundu(Şekil 4.12.).

Tablo 4.6. 1a,2a,3a maddesi *Bacillus subtilis*(6633) bakteri sonucu

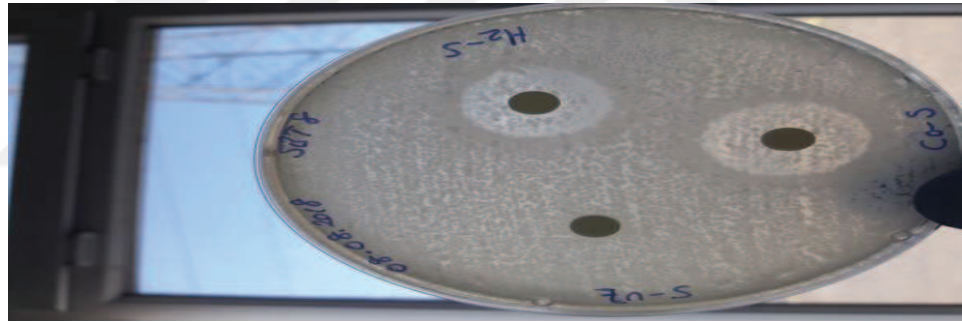
Madde adı	Bakteri adı(ATCC Numarası)	Zon çapı (mm)
1a	<i>Bacillus subtilis</i> (6633)	16
2a	<i>Bacillus subtilis</i> (6633)	-
3a	<i>Bacillus subtilis</i> (6633)	16

Şekil 4.13. 1,2,3 maddesi *Bacillus subtilis*(6633) bakteri sonucuŞekil 4.14. 1a,2a,3a maddesi *Bacillus subtilis*(6633) bakteri sonucu

1mg/1mL olacak şekilde su ve DMSO içerisinde çözüldürülen ftalosiyanimler ayrı ayrı (DMSO ve su da çözünenler olarak) 20 µL alınarak disklerle emdirildiler. Ardından İnoküle edilen plaklar 35 °C'de 18-24 saat süreyle inkübe edildi. 24 saatin sonunda DMSO da çözünen 1,2,3 ftalosiyanimlerin hiç birisinin *Bacillus subtilis* bakterisinde sonuç vermediği gözlemlendi(Zn-D,H2-D ve CoD) (1,2,3 maddeleri)(Şekil 4.13.). Su ile çözünen ftalosiyanimler ise (Tablo 4.6.); Zn-S(2a)'de *Bacillus subtilis* bakterisi herhangi bir aktivite göstermezken, H2-S(1a)'de *Bacillus subtilis* bakterisi 16mm zon çapına sahipken Co-S(3a)'de *Bacillus subtilis* bakterisi 16mm zon çapında bulundu(Şekil 4.14.).

Tablo 4.7. 1a,2a,3a maddesi *Bacillus cereus* bakter sonuçu

Madde adı	Bakteri adı(ATCC Numarası)	Zon çapı (mm)
1a	<i>Bacillus cereus</i> (SBT8)	18
2a	<i>Bacillus cereus</i> (SBT8)	-
3a	<i>Bacillus cereus</i> (SBT8)	19

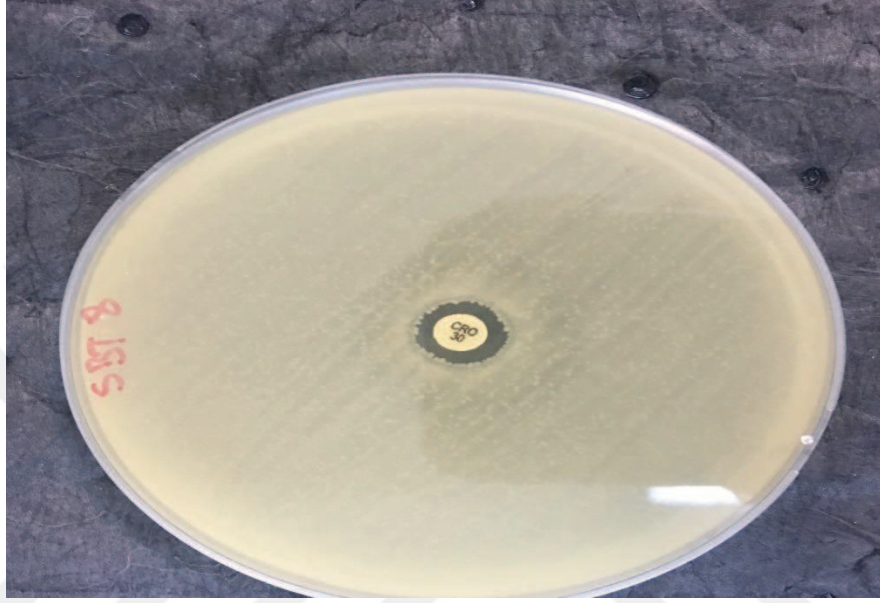
Şekil 4.15. 1,2,3 maddesi *Bacillus cereus* bakter sonuçuŞekil 4.16. 1a,2a,3a maddesi *Bacillus cereus* bakter sonuçu

1mg/1mL olacak şekilde su ve DMSO içerisinde çözündürülen ftalosiyeninler ayrı ayrı (DMSO ve su da çözünenler olarak) 20 µL alınarak disklerle emdirildiler. Ardından İnoküle edilen plaklar 35 °C'de 18-24 saat süreyle inkübe edildi. 24 saatin sonunda DMSO da çözünen 1,2,3 ftalosiyenin maddelerden hiç birisinin *Bacillus cereus* bakterisinde sonuç vermediği gözlemlendi (Şekil 4.15.). Su ile çözünen ftalosiyeninler ise (Tablo 4.7.); Zn-S(2a)'de *Bacillus cereus* bakterisi herhangi bir aktivite göstermezken, H2-S(1a)'de *Bacillus cereus* bakterisi 18mm zon çapına sahipken Co-S'de *Bacillus cereus* bakterisi 19mm zon çapında bulundu(Şekil 4.16.).

Antibiyotikler

Tablo 4.8. *Bacillus cereus* bakterisi antimikrobiyal sonucu

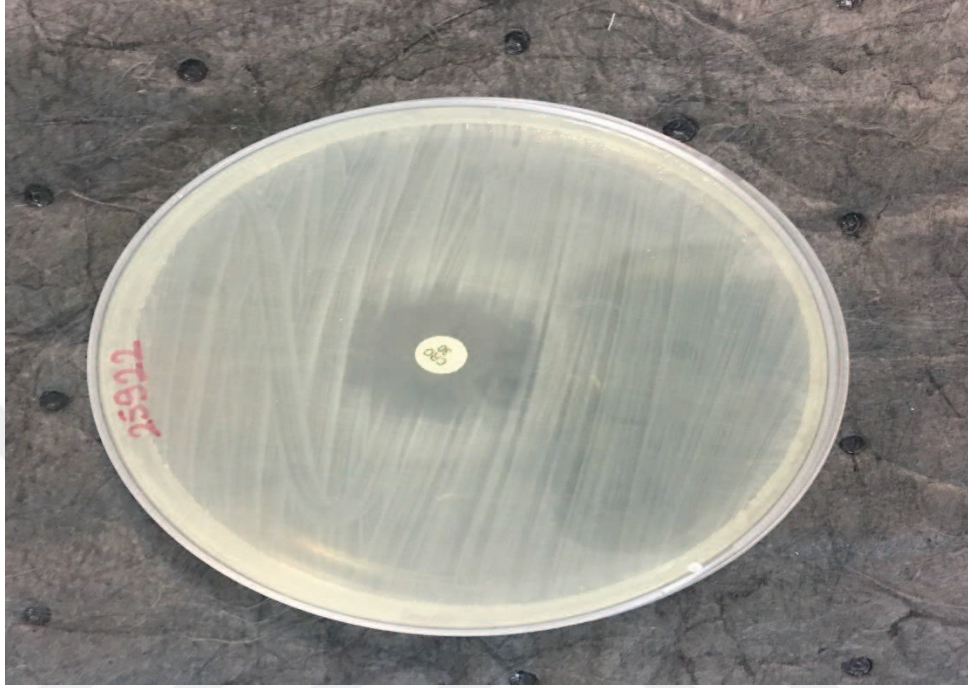
Antibiyotik adı	Bakteri adı(ATCC Numarası)	Zon çapı (mm)
CRO30	<i>Bacillus cereus</i> (SBT8)	11

Şekil 4.17. *Bacillus cereus* bakterisi CRO30 antibiyotik sonucu

Bacillus cereus bakterisi CRO30 antibiyotik ortamında incelendi. Tablo 4.8.'e göre; *Bacillus cereus* bakterisi CRO30 antibiyotik ortamında 11mm inhibisyon zonu(Şekil 4.17.) oluşturmuştur. Böylece CRO30 antibiyotik için de *Bacillus cereus* bakterisinin antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.

Tablo 4.9. *Escherichia coli* bakterisi antimikrobiyal sonucu

Antibiyotik adı	Bakteri adı(ATCC Numarası)	Zon çapı (mm)
CRO30	<i>Escherichia coli</i> (25922)	20

Şekil 4.18. *Escherichia coli* bakterisi CRO30 antibiyotik sonucu

Escherichia coli bakterisi CRO30 antibiyotik ortamında incelendi. Tablo 4.9.'a göre; *Escherichia coli* bakterisi CRO30 antibiyotik ortamında 20mm inhibisyon zonu(Şekil 4.18.) oluşturmuştur. Böylece CRO30 antibiyotik için de *Escherichia coli* bakterisinin antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.

Tablo 4.10. *Staphylococcus aureus* bakterisi antimikrobiyal sonucu

Antibiyotik adı	Bakteri adı(ATCC Numarası)	Zon çapı (mm)
CRO30	<i>Staphylococcus aureus</i> (25923)	20

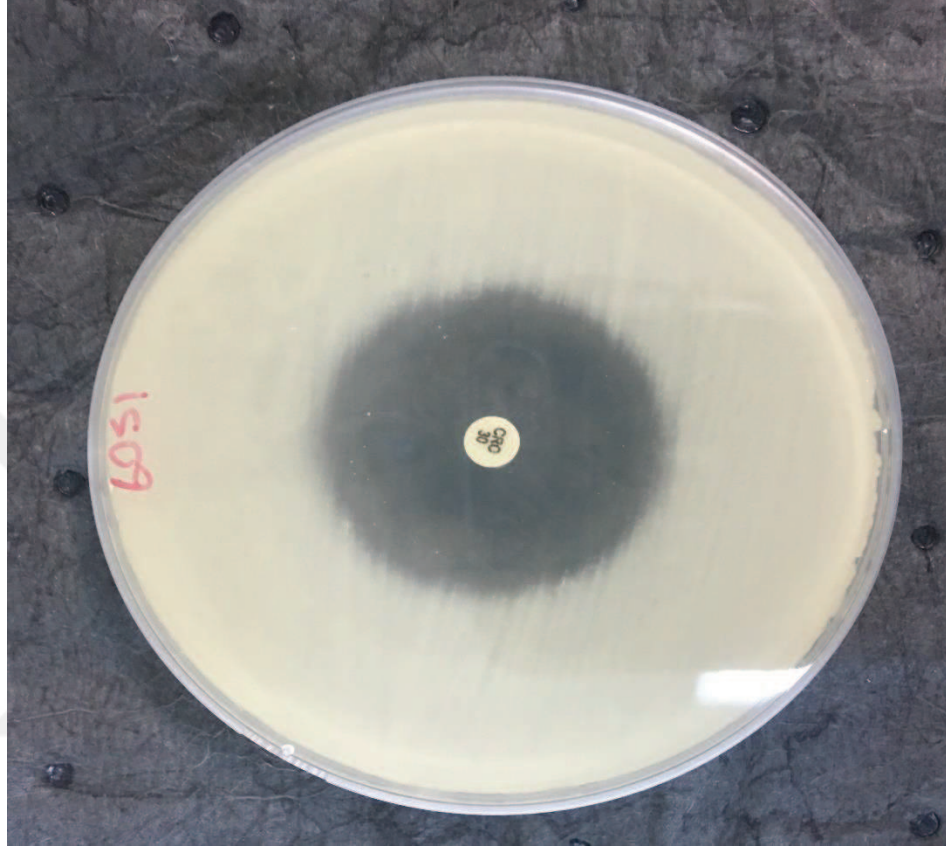
Şekil 4.19. *Staphylococcus aureus* bakterisi CRO30 antibiyotik sonucu

Staphylococcus aureus bakterisi CRO30 antibiyotik ortamında incelendi. Tablo 4.10.'a göre;

Staphylococcus aureus bakterisi CRO30 antibiyotik ortamında 20mm inhibisyon zonu(Şekil 4.19.) oluşturmuştur. Böylece CRO30 antibiyotik için de *Staphylococcus aureus* bakterisinin antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir

Tablo 4.11. *Bacillus subtilis*(6051) bakterisi antimikrobiyal sonucu

Antibiyotik adı	Bakteri adı(ATCC Numarası)	Zon çapı (mm)
CRO30	<i>Bacillus subtilis</i> (6051)	38

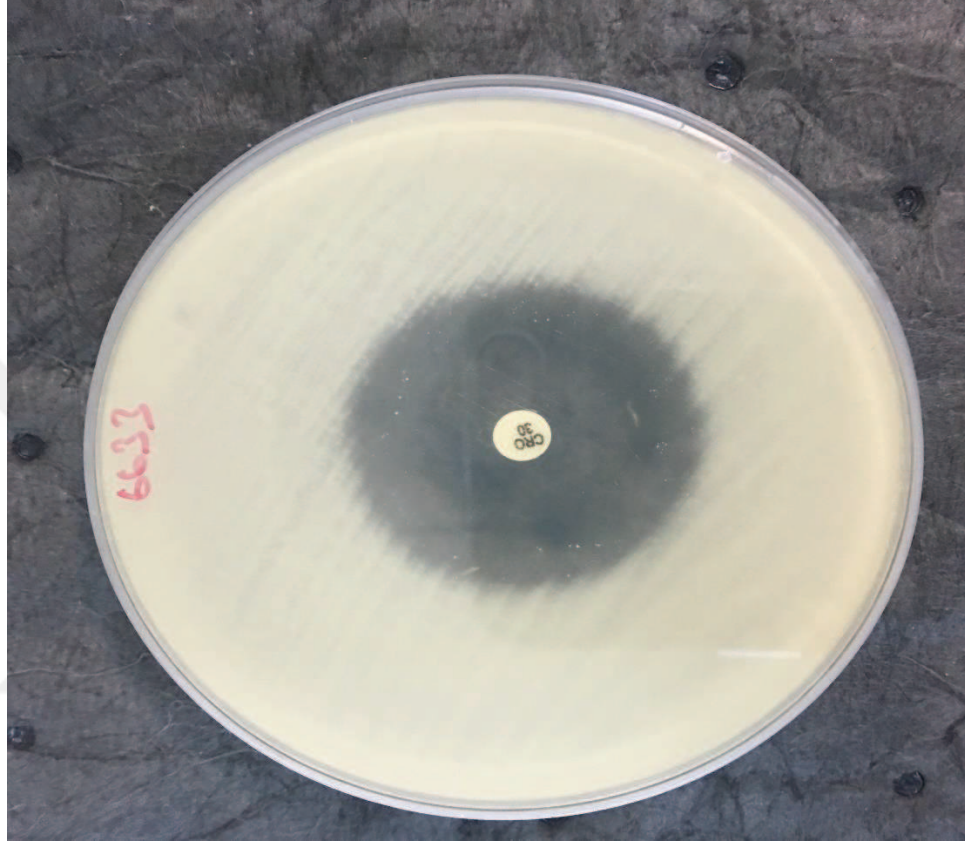
Şekil 4.20. *Bacillus subtilis*(6051) bakterisi CRO30 antibiyotik sonucu

Bacillus subtilis bakterisi CRO30 antibiyotik ortamında incelendi. Tablo 4.11.'e göre;

Bacillus subtilis bakterisi CRO30 antibiyotik ortamında 38mm inhibisyon zonu(Şekil 4.20.) oluşturmuştur. Böylece CRO30 antibiyotik için de *Bacillus subtilis* bakterisinin antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

Tablo 4.12. *Bacillus subtilis*(6633) bakterisi antimikrobiyal sonucu

Antibiyotik adı	Bakteri adı(ATCC Numarası)	Zon çapı (mm)
CRO30	<i>Bacillus subtilis</i> (6633)	38

Şekil 4.21. *Bacillus subtilis*(6633) bakterisi CRO30 antibiyotik sonucu

Bacillus subtilis bakterisi üç farklı antibiyotik ortamında inceledik. Yukarıdaki Tablo 4.12.'ye göre;

Bacillus subtilis bakterisi CRO30 antibiyotiğinde 38mm inhibisyon zonu(Şekil 4.21.) oluşturmuştur. Böylece CRO30 antibiyotik için de *Bacillus subtilis* bakterisinin antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

Tablo 4.13. Test edilen maddelerin ve standard antibiyotiğin mikriorganizmlar üzerindeki etkilerinin mm olarak inhibisyon bölge çapları

	1a	2a	3a	CRO30	1	2	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	-	16	20	-	-	-
<i>Bacillus subtilis</i> (6633)	16	-	16	38	-	-	-
<i>Bacillus subtilis</i> (6051)	17	-	21	38	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	16	-	18	20	-	-	-
<i>Bacillus cereus</i>	18	-	19	11	-	-	-

BÖLÜM 5. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Bu çalışma ile Sakarya Üniversitesinde sentezlenen altı farklı ftalosiyanın, (**1**, **2**, **3**, **1a**, **2a** ve **3a**) çeşitli çözücüler yardımıyla antioksidan ve antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Sentetik maddelerin antioksidan aktiviteleri, üç farklı antioksidan analiz yöntemi kullanılarak vurgulanmıştır. Bu yöntemler; DPPH Serbest Radikali Giderim Aktivitesi, demir iyonları şelatlama yeteneği ve indirgenme kapasitesi yöntemleridir. Ayrıca antibakteriyel özellikleri açısından 5 farklı bakteriye karşı antibakteriyel aktiviteleri disk difüzyon metodu ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, çalışılan maddelerin yapılarındaki farklılıklardan dolayı antioksidan özelliklerinde farklılıklar gözlenmiştir.

Su ve DMSO kullanılarak çözünen ftalosiyanınların üç farklı yöntemle antioksidan özellikleri kıyılmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda çözücü olarak su kullanıldığında; DPPH, indirgenme kapasitesinde ve demir şelatlama'da **1** maddesi (DPPH için; %89,92, Demir şelatlama için; %97,70, İndirgenme kapasitesi için; 1,96 mg/L) en yüksek değerlere sahiptir. Çözücü olarak DMSO kullanıldığında ise; indirgenme kapasitesinde ve demir şelatlama'da **3a** maddesi (Demir şelatlama için; %36,76, İndirgenme kapasitesi için; 2,34 mg/L) en yüksek değerlere sahipken, DPPH'da **1a** (DPPH için; %91,95) maddesi en yüksek değere sahiptir. Ayrıca çözücü olarak DMSO kullandığımızda **2a** maddesi (DPPH için; %17,52, Demir şelatlama için; %17,52, İndirgenme kapasitesi için; 2,19 mg/L) maddesi'nin sonuçlarının üç farklı yöntemde de sonuncu olduğu gözlenmiştir.

Esmâ Hande Alıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ftalosiyanın maddeler arasında en yüksek DPPH aktivitesi %64(0.64 ± 0.06) olarak bulunurken yapılan çalışmada en yüksek DPPH aktivitesi **1** maddesi ile % 91,95 (±0,01) olarak bulundu. Yapılan çalışmada en yüksek İndirgenme kapasitesi **1a** % 97,70 (±0,01) maddesi olarak

bulundu. Esmâ Hande Alıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ftalosyanin maddeler arasında en yüksek indirgeme kapasitesi % 55,00 ($\pm 0,01$) maddesi olarak bulundu. Esmâ Hande Alıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ftalosyanin maddeler arasında en yüksek indirgeme kapasitesi 2,5324 mg/L olarak bulunurken yapılan çalışmada en yüksek İndirgeme kapasitesi **1a** maddesi ile 2,34 mg/L olarak bulunmuşlardır [81]. Elde ettiğimiz antioksidan aktivite sonuçları literatürdeki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Ayrıca, su ve DMSO'da çözünen ftalosiyenin 5 farklı bakteriyle antibakteriyel özellikleri incelenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda çözücü olarak su kullanıldığında; *Bacillus subtilis* (6051) (21mm zon çapı), *Escherichia coli*(18mm zon çapı) ve *Bacillus cereus* (19mm zon çapı) bakterilerinde 3a maddesi en yüksek değerlere sahipken, *Bacillus subtilis* (6633)(16mm zon çapı) Ve *Staphylococcus aureus*(15mm zon çapı) bakterilerinde 3a ve 1a maddeleri aynı değerlere sahiptir. 2a maddesi ise 6 farklı bakteri içerisinde hiçbirinde herhangi bir aktivite göstermemiştir. Ayrıca çözücü olarak DMSO kullanıldığında 1,2 ve 3 maddelerinden hiçbirini herhangi bir bakteride aktivite göstermemiştir.

Esmâ Hande ALICI ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; Kobalt ftalosiyenin *Escherichia coli* bakterisi için yapılan araştırmalarda 15mm sonuç bulunmuşlardır . Elde ettiğimiz antibakteriyel sonuçlar *Escherichia coli* bakterisi için **1a** maddesi 16 mm, **3a** maddesi için 18 mm zon çapı sonucunu buldu. Kobalt ftalosiyenin *Bacillus subtilis*(6051) bakterisi için yapılan araştırmalarda 14 mm sonuç bulunurken, yapılan çalışmada *Bacillus subtilis*(6051) bakterisi için **1a** maddesi 17 mm, **3a** maddesi için 21 mm zon çapı sonucunu buldu. Böylece çalışma da elde edilen antibakteriyel sonuçlarının daha önce yapılan çalışmalarla paralel sonuçlar gösterdiği bulunmuştur [81]. Elde ettiğimiz antibakteriyel sonuçları literatürdeki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

1a ve **3a** maddeleri yapılan incelemeler oldukça yüksek antibakteriyel özellikler gösterirken **2a** maddesinin herhangi bir antibakteriyel özellik göstermediği görüldü. Ayrıca **1a** ve **3a** maddelerinin farklı çözücü ve bakteri türüne göre antibakteriyel

özelliklerinde ciddi değişmeler oldukları anlaşılmıştır. Ftalosiyanimilere antibakteriyel özellik kazandırılması istenildiğinde ve uygulamasında ortam şartlarını bu parametrelere göre ayarlamamanın iyi yönde etkileri olabileceğine kanaat getirilebilir.

Sonuç olarak bileşiklerin etkili konsantrasyona bağlı antioksidan aktiviteye sahip olduğunu söylenebilir. Bu çalışmanın sonuçlarının yapılan benzer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında test edilen maddelerin antioksidant ve antibakteriyel değerlerinin benzer veya daha iyi olduğu sonucuna kanaat getirilebilir. Bu çalışmada test edilen bileşiklerinin biyolojik uygulamalarda kullanılabilir iyi ve olumlu antioksidan ve antibakteriyel bileşikler olabileceği ön görülmektedir. Bu nedenle, bu çalışmanın yeni antioksidan ve antibakteriyel standart ajanlar geliştirmek için ışık sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Halvorsen Bl., Holte K., Myhrstad Mcw., Barıgmo I., Hvattum E., Remberg Sf. vd., (2002): “a systematic screening of total antioxidants in dietaryplants.” The Journal of Nutrition, 132(3), 461-471.
- [2] Karpinska M., Borowski J., Danowska-Qziewwich, (2001): “The use of natural antioxidans in ready-to-serve food.” Food Chemistry, 72, 5-9.
- [3] Tepe B., Sokmen M., Akpulat Ha., Sokmen A., (2006): “Screening of the antioxidant potentials of six Salvia speices from Turkey.” Food Chemistry, 95, 200-204.
- [4] Chen Hy., Lin Yc., Hsieh Cl., (2007): “Evaluation of antioxidant activity of aqueous extract of some selected nutraceutical herbs.” Food Chemistry, 104, 14181424.
- [5] http://www.floradergisi.org/getFileContent.aspx?op=html&ref_id=64&file_name=1998-3-4-224-234.htm&_pk=7dd04c16-2696-4d44-b45f-693de635afe7 Eriřim Tarihi:20/042019.
- [6] <http://xn--bilgihatt-3pb.com/bilgihatti-com-categorysaglik/antioksidanlarozellikleri-siniflandirilmesi-ve-etkileri> Eriřim Tarihi: 10/01/2019.
- [7] Janovska D. Kubikova K, Kokoska L (2003) Screening for Antimicrobial Activity of Some Medicinal Plants Species of Traditional Chinese Medicine. Czech J. Food Sci. 21: 107-110.).
- [8] N.B. McKeown, Phthalocyanine Materials: Synthesis, Structure and Function, Cambridge University Press, Cambridge (1998)
- [9] A. Gonsel, M. Kandaz, F. Yakuphanoglu, W.A. Farooq.€ Synth. Met., 161, 1477 (2011).
- [10] T.V. Basova, A. Hassan, M. Durmus, , A.G. Gurek, V. Ahsen. Synth. Met., 161, 1996 (2011).
- [11] P. Zimcik, A. Malkova, L. Hrubá, M. Miletin, V. Novakova. Dyes Pigment, 136, 715 (2017).
- [12] J.M. Penarrieta, T. Salluca, L. Tejeda, J.A. Alvarado, B.J. Bergenstahl. Food Compos. Anal., 24, 580 (2011).

- [13] P.M. Kris-Etherton, K.D. Hecker, A. Bonanome, S.M. Coval, A.E. Binkosi, K.F. Hilpert. *Am. J. Med.*, 113, 71 (2002).
- [14] G.S. Dodos, C.E. Tsesmeli, F. Zannikos. *Fuel*, 209, 150 (2017).
- [15] H.S. Elshafie, I. Camele. *Hindawi BioMed Res. Int.*, 1 (2017).
- [16] W. Chaiyasit, R.J. Elias, D.J. McClements, E.A. Decker. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 47, 299 (2007).
- [17] C.-F. Liu, T.-M. Pan. *J. Food Drug Anal.*, 18, 77 (2010).
- [18] M.S. Agirtas, M.E. Guven, S. Gumus, S. Ozdemir, A. Dundar. *Synth. Met.*, 195, 177 (2014).
- [19] Kahkonen, M. P., Hopia A. I., Vuorela, H. J., Rauha, J. P., Pihlaja, K., Kujala, T. S., Heinonen, M., "Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47,(1999).
- [20] Becker Em., Nissen Ls., Skibsted Lh., (2004):"Antioxidant evaluation protocols: Food quality or health effects." *European Food Research and Technonology*, 10.107/s00217-004-1012-4.
- [21] Mau, J. L., Lin, H. C., and Song, S. F., "Antioxidant properties of several specialty mushrooms", *Food Research International*, 35, (2002).
- [22] Rice-Evans C., (1999): "Screening of phenolics and flavonoids for antioxidant activity." Chapter 16, p.239-253, In: *Antioxidant Food Supplements in Human Health*, Ed: Packer L., Hiramatsu M., Yoshikawa T., Elsevier Inc.
- [23] Eren E., Bazı soğansız bitkilerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, 2011.
- [24] Akkuş İ, (1995), Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Yayınları, Konya.
- [25] Seven A., Candan G., (1996): "Antioksidan savunma sistemleri." *Cerrahpaş Tıp Dergisi*, 27(1), 41-50.
- [26] Percival M., (1998): "Antioxidants." *Clinical Nutrition Insights*, 10, 1-4.
- [27] Halliwell B., (1994): "Free radicals and antioxidants:A personal view." *Nutrition Reviews*, 52(8), 253-265.
- [28] Madhavi, D. L., Deshpande, S., and Salunkhe, D. K., "Food Antioxidants: Technological: Toxicological and Health Perspectives. USA: CRC Press.(1995).
- [29] Kotsonis, F. N., Burdock, G. A., and Flamm, W. G., "Food toxicology", *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*, (2001).

- [30] Turk Gıda Kodeksi Yonetmeliđi, Resmi Gazete, 23172. (1997)
- [31] <http://xn--bilgihatt-3pb.com/bilgihatti-com-categorysaglik/antioksidanlarozellik-leri-siniflandirilmesi-ve-etkileri/> Eriřim Tarihi:20/04/2019
- [32] Chakraborty P, Kumar S, Dutta D, Gupta V (2009) Role of antioxidants in common health diseases. *Res J Pharm Technol* 2(2):238–244.
- [33] Murray Rk., Granner Dk., Mayes Pa, Rodwell Vw, (1996), Harper'ın Biyokimyası 24. baskı, (Cev: Dikmen N., Ozgunen T.), Barış Kitabevi, İstanbul.
- [34] Onat T., Emerk K., Sozmen Ey. (Ed.), (2002), İnsan Biyokimyası, Palme Yayıncılık, Ankara.
- [35] <https://ebrary.net/17945/environment/antioxidants> Eriřim Tarihi:15/04/2019
- [36] Hissin PJ, Hilf R (1976) A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem* 74(1):214–226
- [37] Raygani V, Rahimi Z, Zahraie M, Noroozian M, Pourmotabbed A (2007) Enzymatic and nonenzymatic antioxidant defense in Alzheimer's disease. *Acta Med Iran* 45(4):271–276
- [38] Gutteridge Jmc., Richmond R., Halliwell B., (1980): “Oxygen free radicals and lipid peroxidation: Inhibition by the protein caeruloplasmin.” *FEBS Letters*, 112(2), 269-272.
- [39] Halliwell B., Gutteridge Jmc., (1990) “Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview.” In: *Methods in Enzymology*, 186, 1-85.
- [40] Dabbagh AJ, Mannion T, Lynch SM, Frei B (1984) The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vivo. *Biochem J* 300(Pt3):799–803.
- [41] Fang YZ, Yang S, Wu G (2002) Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 18(10):872–879.
- [42] Sikora E, Cieslik E, Topolska K (2008) The sources of natural antioxidants. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 7(1):5–17.
- [43] Can A., Ozcelik B., Guneř G., “Meyve sebzelerin antioksidan kapasiteleri”, GAP IV. Tarım Kongresi Bildirileri, (2005).
- [44] Ajila CM, Brar SK, Verma M, Tyagi RD, Godbout S, Valero JR (2011) Extraction and analysis of polyphenols: recent trends. *Crit Rev Biotechnol* 31(3):227–249.
- [45] Amit K, Priyadarsini KI (2011) Free radicals, oxidative stress and importance of antioxidants in human health. *J Med Allied Sci* 1(2):53–60.

[46] Biswas SK, McClure D, Jimenez LA, Megson IL, Rahman I (2005) Curcumin induces glutathione biosynthesis and inhibits NF-kappaB activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells: mechanism of free radical scavenging activity. *Antioxid Redox Signal* 7(1–2):32–41.

[47] Peterson, J., Dwyer, J. 1998. Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity. *Nutrition Research*, 18: 1995-2018.

[48] Clifford, M.N. 2000. Anthocyanins–nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80:1063-1072.

[49] Papas AM (1998) Antioxidant status, diet, nutrition, and health. CRC Series, Boca Raton, FL.

[50] Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN (1987) Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 235(4792):1043–1046.

[51] Keaney JF., Frei B., (1994): “ Antioxidant protection of LDL and its role in the prevention of atherosclerotic vascular disease.” p.303-309, In: *Natural Antioxidants in Health and Disease*, Ed: Frei B., Academic Pres Inc.

[52] Stryer L., (1995), *Biochemistry*, 4th Ed., W.H. Freeman and Company, New York.

[53] Yeşilkaya A., Yeğin A., Ozdem S., Aksu Ta., (1998): “The effect of bilirubin on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in cumene hydroperoxidetreated erythrocytes.” *International Journal of Clinical and Laboratory Research*, 28, 230-234.

[54] Eken, S. 2007. Bazı materyallerde antioksidan tayinleri. Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.

[55] Said S, Allam M, Moustafa H, Mohamedz A (2002) A thermal stability of some commercial natural and synthetic antioxidants and their mixtures. *J Food Lipids* 9:277–293.

[56] Čiž M, Čižova H, Denev P, Kratchanova M, Slavov A, Lojek A (2010) Different methods for control and comparison of the antioxidant properties of vegetables. *Food Control* 21:518–523.

[57] Prior RL, Wu X, Schaich K (2005) Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *J Agric Food Chem* 53(10):4290–4302.

[58] Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C (1995) Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensm Wiss Technol* 28:25–30.

- [59] Arnao MB, Cano A, Acosta M (2001) The hydrophilic and lipophilic contribution to total antioxidant activity. *Food Chem* 73:239–244.
- [60] Benzie IFF, Strain JJ (1996) The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. *Anal Biochem* 239:70–76.
- [61] Negi PS, Chauhan AS, Sadia GA, Rohinishree YS, Ramteke RS (2005) Antioxidant and antibacterial activities of various Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) seed extracts. *Food Chem* 92:119–124.
- [62] Ohkawa H, Ohisi N, Yagi K (1979) Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 95:351–358.
- [63] Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Wolff SP (1994) Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylenol orange assay in conjunction with triphenylphosphine. *Anal Biochem* 220(2):403–409.
- [64] Kakkar PS, Das BB, Viswanathan PN (1984) A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase. *Indian J Biochem Biophys* 21:130–132.
- [65] Adzitey F. Antibiotic classes and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from selected poultry. *World’s eVterinary Journal*. 2015;5:36 - 41.
- [66] Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*. 2010;1:1 - 5.
- [67] Oloke JK Activity pattern of natural and synthetic antibacterial agents among hospital isolates. *Microbios*. 2000;102:175 - 181.
- [68] Acar J. Broad and narrow spectrum antibiotics: - An unhelpful categorization. *Clinical Microbiology and Infection*. 1997;3:395 - 396.
- [69] Carbon C, Isturiz R. Narrow versus broad spectrum antibacterials: Factors in the selection of pneumococcal resistance to beta- lactams. *Drugs*. 2002;62:1289- 1294.
- [70] Hamilton MJMT. B - Lactams: Variations on a chemical theme, with some surprising biological results. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;44:729 - 734.
- [71] Zhu ZJ, Krasnykh O, Pan D, Petukhova V, Yu G, Liu Y, Liu H, Hong S, Wang Y, Wan B, Liang W, Franzblau SG. Structure activity relationships of macrolides against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*. 2008;88:49 - 63.
- [72] Emami S, Shafiee A, Foroumadi A. Quinolones: Recent structural and clinical developments. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2005;4:123 - 136.
- [73] Mast Y, Wohlleben W. Streptogramins – Two are better than one. *International Journal of Medical Microbiology*. 2014;304:44- 50.

[74] Barriere JC, Berthaud N, Beyer D, Dutka- Malen S, Paris JM, Desnottes JF. Recent developments in streptogramin research. *Current Pharmaceutical Design*. 1998;4:155 - 180.

[75] Newton BA. Mechanisms of antibiotic action. *Annual Review of Microbiology*.1965;19:209- 240.

[76] Bugg TDH, Braddic D, Dowson CG, Roper DI. Bacterial cell wall assembly: Still an attractive antibacterial target. *Trends in Biotechnology*. 2011;29:167- 173. 10.1016 / j.tibtech.2010.12.006.

[77] Dinis TCP., Madeira VMC., Almeida LM., (1994): “Action of phenolic derivatives (acetaminophen, salicylate, and 5-aminosalicylate) assay inhibitors of membrane lipid peroxidation and assay peroxy radical scavengers.” *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 315(1), 161-169.

[78] Halliwell B., Gutteridge JMC., “Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview.” In: *Methods in Enzymology*, 1990; 186, 1-85.

[79] Zinc and chloroindium complexes of furan-2-ylmethoxy substituted phthalocyanines: Preparation and investigation of aggregation, singlet oxygen generation, antioxidant and antimicrobial properties Emre Güzel, Neslihan Şaki, Mustafa Akin, Mehmet Nebioğlu, İlkay Şişmana, Ali Erdoğan, Makbule B. Koçak *Synthetic Metals* 245 (2018) 127–134.

[80] Synthesis and antioxidant, aggregation, and electronic properties of 6-tert-butyl-1,4-benzodioxine substituted phthalocyanines Mehmet Salih AĞIRTAŞ, Beyza CAB_IR1, Selçuk GÜMÜŞ, Sadin ÖZDEMİR, Abdurrahman DÜNDAR *Turk J Chem* (2018) 42: 100 { 111.

[81] Synthesis, characterization, antioxidant and antibacterial properties of non-peripherally and peripherally tetra-substituted phthalocyanines Esmâ Hande Alici, Armağan Günsel, Mustafa Akin, Ahmet T. Bilgiçli, Gulnur Arabaci & M. Nilüfer Yarasir *Journal of Coordination Chemistry*, 71:19, 3077-3089, DOI: 10.1080/00958972.2018.1511778.

[82] Novel phthalocyanines containing resorcinol azo dyes; synthesis, determination of pKa values, antioxidant, antibacterial and anticancer activity Cihan Kantar, Hayriye Akal, Bülent Kaya, Fatih İslamoğlu, Mustafa Türk, Selami Şaşmaz *Journal of Organometallic Chemistry* 2015/5/1.

[83] Ağırtaş, M , Durmuş, C , Cabir, B . (2019). Synthesis of tetrakis (4-(2-phenylprop-2-yl) phenoxy) substituted phthalocyanines using a new practical method. *International Journal of Chemistry and Technology*, 3 (1), 46-51. DOI: 10.32571/ijct.543786.

ÖZGEÇMİŞ

1993 İstanbul doğumluyum. İlk ve ortaokul öğrenimimi Hafize Ozal İlköğretim Okulu, lise öğrenimimi Cumhuriyet Lisesi'nde tamamladıktan sonra öğrenimime 2011-2016 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümün'de devam ettim. Yüksek lisansımı 2016 yılında Sakarya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimime başladım. 2016 yılından bu yana Cosmo Kimya'da Ar-Ge departmanında araştırmacı olarak çalışmaktayım. Bekarım ve iki kardeşim var.