



**ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENCİNE SAHİP
BAKTERİLERE KARŞI 2-
AMİNOMETİLPİPERİDİN VE 2-
AMİNOMETİLPİRİDİN İÇEREN LİGANDLARIN
BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN
ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**2024
YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Aseel ALMADHOUN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hasan SOLMAZ**

ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENCİNE SAHİP BAKTERİLERE KARŞI 2-AMİNOMETİLPİPERİDİN VE 2-AMİNOMETİLPİRİDİN İÇEREN LİGANDLARIN BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Aseel ALMADHOUN

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hasan SOLMAZ**

**T.C.
Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**KARABÜK
Haziran 2024**

Aseel ALMADHOUN tarafından hazırlanan “ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENCİNE SAHİP BAKTERİLERE KARŞI 2-AMİNOMETİLPİPERİDİN VE 2-AMİNOMETİLPİRİDİN İÇEREN LİGANDLARIN BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Hasan SOLMAZ

.....

Tez Danışmanı, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği ile Tıbbi mikrobiyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 12/06/2024

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Prof. Dr. Hasan SOLMAZ (KBÜ)

.....

Üye : Doç. Dr. Meryem ÇOLAK (KBÜ)

.....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Cihat ÖZTÜRK (KAEÜ)

.....

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Doç. Dr. Zeynep ÖZCAN

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Aseel ALMADHOUN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ÇOKLU ANTİBİYOTİK DİRENCİNE SAHİP BAKTERİLERE KARŞI 2-AMİNOMETİLPİPERİDİN VE 2-AMİNOMETİLPİRİDİN İÇEREN LİGANDLARIN BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Aseel ALMADHOUN

Karabük Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Tıbbi mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hasan SOLMAZ

Haziran 2024, 63 sayfa

Bu çalışma ile, Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına çeşitli servis ve yoğun bakım ünitesinde bulunan hastalardan gelen numunelerden çoklu antibiyotik direncine sahip gram pozitif ve gram negatif bakteri izolatlarına karşı Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü araştırma laboratuvarında sentezlenen, 2-aminometilpiperidin (AMP) ve 2-aminometilpiridin (AMPp) içeren ligandların bakır(II) komplekslerinin antibakteriyel etkinliğinin araştırılması amaçlandı. Komplekslerin etkinliği, klinik ortamlarda yaygın olarak karşılaşılan çoklu ilaca dirençli bakteri türleriyle mücadelede yeni antimikrobiyal ajanlar olarak potansiyelleri için değerlendirildi. Bu araştırma, antibiyotik direncinin yarattığı zorlukların üstesinden gelmek ve alternatif tedavi stratejilerinin

geliştirilmesine önemli bilgiler sağlamayı amaçlamıştır. Bu çalışmada Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden 100 örnek test edilmiş ve izole edilen örneklerin tamamının test edilen antibiyotiklere % 60-70 oranında direnç gösterdiği ortaya çıkmıştır. Antibiyotiğe dirençli bakterilerin çoğu 54 yaş üstü bireylerde bulundu, en yüksek direnç oranları siprofloksasin ve levofloksasine, ardından penisiline karşı gözlemlendi.

Karabük Üniversitesi Biyokimya Bölümü'nde sentezlenen AMP ve AMPp Bileşiklerinin duyarlılığı 1/10 seyreltme öncesinde ve sonrasında test edildi. Bakteriler, 8 saat ve 24 saat olmak üzere iki zaman aralığında AMP ve AMPp bileşiklerinin eklenmesinden sonra bir kanlı agar plağı üzerinde kültürlendi.

Sonuçlar, AMP-Cu, BP4AMP-Cu ve BP5AMP-Cu bileşiklerinin 90 farklı bakteri türünün büyümesini engelleyen en etkili bileşikler olduğunu gösterdi. Bileşik BP5AMPp-Cu, 68 antibiyotiğe dirençli bakteriyi etkileyerek ikinci sırayı alırken, ligand AMPp 38 bakteri türünü etkileyerek üçüncü sırayı aldı. 1/10 seyreltmeden sonra bileşik AMP-Cu en etkili olanı olarak kaldı ve izole edilmiş 54 bakterinin büyümesini engelledi. Buna karşılık, AMP ve AMPp-Cu gibi bileşikler antibakteriyel aktivite göstermedi veya test edilen bakteriler üzerinde sadece hafif bir etki gösterdi.

Anahtar Sözcükler : Çoklu antibiyotik direnci, Antibakteriyel etki, 2-aminometilpiperidin, 2-aminometilpiridin, Bakır kompleksi.

Bilim Kodu : 1039

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF COPPER(II) COMPLEXES OF LIGANDS CONTAINING 2- AMINOMETHYLPYRIDINE AND 2-AMINOMETHYLPYRIDINE AGAINST BACTERIA WITH MULTIPLE ANTIBIOTIC RESISTANCE

Aseel ALMADHOUN

**Karabük University
Institute of Graduate Programs
Department of Medical Microbiology**

Thesis Advisor:

Prof. Dr. Hasan SOLMAZ

June 2024, 63 pages

In this study, is aimed to investigate the antibacterial activity of copper(II) complexes containing ligands synthesized in the research laboratory of the Chemistry Department of Karabük University Faculty of Science against multi-drug resistant gram-positive and gram-negative bacterial isolates from various samples obtained from patients in various wards and intensive care units of Karabük Training and Research Hospital Microbiology Laboratory. The effectiveness of the complexes will be evaluated for their potential as new antimicrobial agents in combating multidrug-resistant bacterial species commonly encountered in clinical settings. This research aims to provide important information to overcome the challenges posed by antibiotic resistance and to develop alternative treatment strategies.

In this study, 100 samples from Karabük Education and Research Hospital were tested, revealing that all isolated samples exhibited 60-70 % resistance to the antibiotics tested. Most antibiotic-resistant bacteria were found in individuals over the age of 54, with the highest resistance rates observed against ciprofloxacin and levofloxacin, followed by penicillin.

The sensitivity of the AMP and AMPp compounds synthesized in Karabük University's Biochemistry Department was tested before and after 1/10 dilution. The bacteria were cultured on a blood agar plate after the addition of AMP and AMPp compounds at two time intervals: 8 hours and 24 hours.

The results indicated that compounds AMP-Cu, BP4AMP-Cu, and BP5AMP-Cu were the most effective, inhibiting the growth of 90 different bacterial species. Compound BP5AMPp-Cu ranked second by affecting 68 antibiotic-resistant bacteria, while the ligand AMPp ranked third by affecting 38 bacterial species. Even after 1/10 dilution, compound AMP-Cu remained the most effective, inhibiting the growth of 54 isolated bacteria. In contrast, compounds like AMP and AMPp-Cu showed no antibacterial activity or only a slight effect on the bacteria under examination.

Key Word : Multiple antibiotic resistance, Antibacterial effect, 2-aminomethylpiperidine, 2-aminomethylpyridine, Copper complex.

Science Code : 1039

TEŞEKKÜR

Bilgisiyle başkalarının zihnini aydınlatan veya soru soranların, kafa karışıklığına doğru cevaba rehberlik eden herkese, Peygamberleri vasıtası ile bize yol gösteren, ilk rol modelim ve yolumu aydınlatan yol göstericim olan, bana cesaret ve güç veren ve sınırsızca vermeye devam eden yüce Allah'a,

Herdaim gurur duyduğum varlığı bile bana yeten canım babama,

Beni 9 ay karnında taşıyan her zaman gölgesine sığındığım canım anneme,

Benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen bana hep cesaret veren canım kardeşlerime,

Soy bağı ile bağlı olmadığım ama aynı can da hissettiğim sevgili arkadaşım İzel ACAR'a

Ve tabiki ilk üniversite yasantımdan bu yana benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Hasan SOLMAZ'a

Bu mütevazı çalışmayı adadım.

Tez projemi madde olarak destekleyen Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

(Proje Numarası: KBÜBAP-22-YL-153)

Ayrıca ister değerlendirmek, ister eleştirmek, bilgisini artırmak, ister meraklarını gidermek amacı ile okuma zahmetine giren herkese tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL	iv
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
1.1. ANTİBİYOTİKLER VE ETKİLERİ	1
1.1.1. Antibiyotikler.....	1
1.1.2. Antibiyotik Etki Mekanizmaları	3
1.1.2.1. Hücre Duvarı İnhibisyonu Mekanizması	4
1.1.2.2. Protein Sentezi İnhibisyon Mekanizması.....	4
1.1.2.3. Nükleik Asit Sentezinin İnhibisyonu	4
1.1.2.4. Hücre Membranının Permeabilitesinin Artırılması	5
1.2. ANTİBİYOTİK DİRENCİ MEKANİZMALARI.....	5
1.3. METALLERİN ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ	8
1.3.1. Çinko	8
1.3.2. Gümüş.....	9
1.3.3. Magnezyum	10
1.3.4. Kobalt	10
1.3.5. Bakır	12
1.4. ESKİ ÇAĞLARDA TEDAVİ AMAÇLI BAKIR KULLANIMI	13
1.5. BAKIRIN HÜCRELERDEKİ ETKİNLİĞİ.....	14
1.5.1 Bakırın Bakterilere Antimikrobiyal Etkisi.....	15

Sayfa

1.5.1.1. Protein Sentezi İnhibisyonu	15
1.5.1.2. Membran Hasarı.....	15
1.5.1.3. DNA Hasarı	15
1.5.1.4. Metal Homeostazisinin Bozulması	15
1.5.1.5. Elektron Taşıma Zincirinin İnhibisyon.....	16
1.5.2. Bakırın Antimikrobiyal Olarak Kullanım Alanları.....	16
1.5.2.1. Su Arıtma	16
1.5.2.2. Yüzey Dezenfeksiyonu	17
1.5.2.3. Hava Kalitesi Kontrolü	19
1.5.3. Bakırın Koruyucu ve Tedavi Amaçlı Kullanımı	19
BÖLÜM 2	23
MATERYAL VE METOT	23
2.1. MATERYAL.....	23
2.1.1. Besiyerleri.....	23
2.1.2. Test Edilecek Bakteri Suşları.....	23
2.1.3. Test Edilecek Bakır Bileşikleri.....	23
2.2. METOT	24
2.2.1. Besiyerlerinin Hazırlanması	24
2.2.2. Test Edilecek Bakteri Suşlarının Seçilmesi.....	24
2.2.3. Test Maddelerinin Sentezi ve Karakterize Edilmesi	25
2.2.3.1. Test Maddelerinin Kullanma Yoğunluğunun Belirlenmesi.....	25
2.2.3.2. Maddelerin Bakterilere Karşı Antibakteriyel Etkinliğinin Test Edilmesi	26
BÖLÜM 3	27
BULGULAR.....	27
3.1. TEST BAKTERİLERİNİN İZOLE EDİLDİĞİ ÖRNEKLER VE TEST BAKTERİLERİ.....	27
3.2. BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇLİLİKLERİ.....	28
3.3. BAKTERİLERİN BAKIR LİGANDLARA DUYARLILIKLARI	29
3.4. BAKTERİLERİN BAKIR AMPp BİLEŞİKLERİNE DUYARLILIKLARI	31

Sayfa

3.5. BAKTERİLERİN BAKIR AMP BİLEŞİKLERİNE DUYARLILIKLARI ..	34
3.6. ETKİLİ MADDELERİN BAKTERİ TÜRÜNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI	36
3.6.1. Bakır AMP ve AMPp Bileşiklerinin Seyreltilmeden Önce Bakterilere Etkileri	36
3.6.2. Bakır AMP-Cu Bileşiklerinin Seyreltildikten Sonra Bakterilere Etkileri	40
 BÖLÜM 4	42
TARTIŞMA	42
 BÖLÜM 5	51
SONUÇ	51
KAYNAKLAR	53
 ÖZGEÇMİŞ	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 3. 1. İncelenen bakterilerin hasta yaşlarına göre dağılım.....	27
Şekil 3. 2. Antibiyotiklere dirençli bakteri sayıları.	29



ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 3. 1. Bakır ligandları AMPp ve AMP'nın gram negatif ve gram pozitif bakterileri etkileri.	30
Çizelge 3. 2. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı bakır ligandları AMPp, ve AMP'nin 1/10 seyreltildikten sonra antibakteriyel etkinliği.	31
Çizelge 3. 3. Bakır bileşikleri AMPp-Cu ve BP5AMPp-Cu'nun gram negatif ve gram pozitif bakterileri etkileri.	32
Çizelge 3. 4. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı madde AMPp-Cu ve BP5AMPp-Cu'nun 1/10 eyreltildikten sonra antibakteriyel etkinliği. ..	33
Çizelge 3. 5. Bakır komplekslerinin (AMP-Cu, BP4AMP-Cu, BP5AMP-Cu) seyreltilmeden önce gram negatif ve gram pozitif bakterilerle karşı antibakteriyel etkinliği.	34
Çizelge 3. 6. Bakır AMP-Cu, BP4AMP-Cu, ve BP5AMP-Cu bileşiklerinin 1/10 seyretildikten sonra Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere etkileri. 36	
Çizelge 3. 7. Bakır komplekslerinin (AMP-Cu, BP4AMP-Cu, BP5AMP-Cu, BP5AMPp-Cu) seyreltilmeden önce klinik örneklerden izole edilen bakterilere karşı antibakteriyel etkinliği.	39
Çizelge 3. 8. On kez seyreltilmiş bakır AMP-Cu eklendikten sonra Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde antibakteriyal etki.	41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

Co : kobalt

Cu : bakır

μ : mikro litre

°C37 : celsius derecesi

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ATP : Adenosine Triphosphate (Adenozin trifosfat)

DNA : Deoxyribonucleic acid (Deoksiriboz nükleik asit)

HVAC : Heating, Ventilating and Air Conditioning (Isıtma, Havalandırma ve İklimlendirme)

EPA : Eicosapentaenoic acid (Eikosapentenoik Asit)

KA : Kanlı Agar

MHA : Muller Hinton Agar

MHB : Muller Hinton Broth

MIC : Minimum Inhibitory Concentrations (Minimum İnhibitör Konsantrasyonu)

MRSA : Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

RNA : Ribonucleic acid (Ribonükleik Asid)

ROS : Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)

TCM : Traditional Chinese Medicine

VRE : Vancomycin Resistant *Enterococci* (Vankomisine dirençli enteroko)

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü antibiyotik direncini 21. yüzyılın en önemli üç halk sağlığı tehdidinden biri olarak adlandırmıştır. Bilinçsiz antibiyotik kullanımı sonrası dirençli bakterilerin ortaya çıkması, seleksiyonu ve yayılması hastanelerde hasta sağlığını ciddi oranda tehdit etmektedir. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar, antibiyotik tedavisinin uygun olma olasılığını azaltmakta ve uygun antibiyotik tedavisinin gecikmesine yol açmaktadır. Uygun olmayan veya gecikmiş antibiyotik tedavileri ağır enfeksiyonu olan hastaların daha kötü seyretilmesi, hastanedeki yatış süresinin uzaması ve hatta ölüm ile sonuçlanması gibi durumlara neden olabilmektedir. Küresel anlamda büyük bir sorun haline gelen antibiyotik direnci, beraberinde tedaviye yönelik sorunları arttırmıştır. Yeni, daha etkili ve farklı etki mekanizmalarına sahip antibiyotik üretimi olanakları günümüzde sınırlı olduğundan, antibiyotik direncindeki artışın devamı halinde hiçbir antibiyotiğin etki etmemesi olasılığı yüksektir ve bu durum ciddi bir tehdit olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde antibiyotik direncinin sebep olduğu endişe ile birlikte ciddi enfeksiyonların kontrol altına alınamaması araştırmacıları yeni alternatifler aramaya yönlendirmiştir. Tedavi amacıyla kullanılan antibiyotiklere hastaya uygulamak amacıyla preparat haline gelmesi uzun ve masraflı araştırmalar sonucu olmaktadır. Bununla beraber bu sürecin de sürekli yeni arayışlarla devam etmesi gerekmektedir.

1.1. ANTİBİYOTİKLER VE ETKİLERİ

1.1.1. Antibiyotikler

Enfeksiyon hastalıklarından kaynaklı ölümler bu denli fazlayken, antibiyotik direncinden dolayı tedavi sürecinin zorlaşması gelecekte karşılaşılabilecek sorunlar açısından araştırmacıları oldukça kaygılandırmaktadır. Küresel anlamda büyük bir sorun haline gelen antibiyotik direnci, beraberinde tedaviye yönelik sorunları artırmıştır. Günümüzde antibiyotik direncinin sebep olduğu endişe sonucu, ciddi enfeksiyonların kontrol altına alınamaması araştırmacıları yeni alternatifler aramaya yönlendirmiştir. Antibiyotik direnci bakteriyel enfeksiyon hastalıklarının tedavi sürecini uzatmakta ve zorlaştırmaktadır. Tedavi amacıyla kullanılan antibiyotiklerin hastaya uygulamak amacıyla hazır hale gelmesi uzun ve masraflı araştırmalar sonucu olmaktadır. Bununla beraber bu sürecin de sürekli yeni arayışlarla devam etmesi gerekmektedir [1].

Enfeksiyöz hastalıkların tedavisi amacıyla eski çağlardan günümüze bir çok uygulama örnekleri ve araştırmalar mevcuttur. Bu amaçla enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde insanlar yüzyıllardır antimikrobiyal özelliği olan çeşitli doğal maddeleri kullanmışlardır. Örneğin Çin, Yunanistan ve Mısır gibi eski uygarlıklar açık yaraları tedavi etmek için küflü ekmeği, enfeksiyonları tedavi etmek için ise bazı bitkileri tedavi amaçlı kullanmışlardır. Ancak bu tedavilerin ardındaki bilimsel ilkelerin anlaşılması zaman almıştır [2].

Antibiyotik kavramı yüzyıllar boyunca önemli ölçüde gelişmiş, daha sonraki dönemde ve günümüzde bu maddelerin geliştirilmesi ve kullanımının tıp ve halk sağlığı üzerinde derin etkileri olmuştur. Modern antibiyotiklerin temelleri bu dönemde atılmıştır. Alman bilim adamı Paul Ehrlich, konakçıya zarar vermeden patojenleri seçici olarak hedef alıp yok edebilen kimyasallar olan "sihirli mermiler" kavramını ortaya attı. Ehrlich'in çalışmaları, frengiye karşı etkili olan ilk sentetik antimikrobiyal ilaç olan Salvarsan'ın keşfedilmesine yol açtı [3].

İskoç bakteriyolog Alexander Fleming, 1928'de penisilini keşfetti. Bu, antibiyotik tarihinde bir dönüm noktası oldu. Penicillium küfünden türetilen penisilin, ilk gerçek antibiyotikti ve bakterileri öldürme yeteneğini kanıtladı [4].

Penisilinin keşfinden sonra 1940–1960 arası dönemde antibiyotiklerin gelişimi ve seri üretimi hızla arttı. Bilim insanları diğerlerinin yanı sıra Selman Waksman ve ekibi tarafından Streptomyces griseus'tan izole edilen streptomisin ile tüberkülozun ilk etkili tedavisiydi [5].

Parke-Davis'teki araştırmacılar tarafından keşfedilen kloramfenikol, çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlandı [6]. Bunlara ilaveten streptomyces türlerinden izole edilen tetrasiklin ve türevleri, geniş bir bakteriyel enfeksiyon yelpazesi için değerli antibiyotikler haline geldi [7]. Bu antibiyotikler geniş bir bakteri spektrumuna karşı etkiliydi ve çeşitli bulaşıcı hastalıkların tedavisinde çok önemli bir rol oynadı. Antibiyotiklerin yaygın kullanımı tıpta devrim yarattı ve bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanan ölüm oranlarını önemli ölçüde azalttı.

Karbapenem sınıfının bir üyesi olan imipenem, diğer antibiyotiklere dirençli olanlar da dahil olmak üzere çok çeşitli bakterilere karşı oldukça etkilidir. Bir oksazolidinon antibiyotiği olan linezolid, MRSA ve vankomisine dirençli Enterococcus faecium (VRE) dahil Gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir [8]. 1960'larda Acremonium (eski adıyla Cephalosporium) adlı bir mantardan geliştirilen sefalosporinler, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu bir antibiyotik sınıfıdır [9]. Florokinolon sınıfı antibiyotikler arasında siprofloksasin, norfloksasin ve levofloksasin yer alır [10]. Bu antibiyotiklerin hepsi birçok bakteriye karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahip sentetik antibiyotiklerdir.

20. yüzyılın sonlarından günümüze: zamanla antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı antibiyotiğe dirençli bakteri türlerinin ortaya çıkmasına neden oldu [11]. Bu durum, antibiyotik etkinliğinin sürdürülebilirliğine ilişkin endişeleri artırdı ve antibiyotiklerin sorumlu kullanımına duyulan ihtiyacın altını çizdi. Yeni antibiyotiklerin araştırılması ve geliştirilmesi zorluklarla karşı karşıya kaldı ve ilaç

endüstrisi bulaşıcı hastalıklardan ziyade kronik hastalıklara odaklandı [12]. Kısacası antibiyotik kavramı, eski tedavilerden sentetik ilaçların keşfine kadar evrildi ve 20. yüzyılın ortalarında zirveye ulaştı. Keşfedilen doğal veya sentetik antibiyotikler geniş ve yaygın bir kullanım alanı buldu. Yaygın ve kontrolsüz antibiyotik kullanımı bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi sonucu enfeksiyöz hastalıklarla mücadelede zorlukların ortaya çıkmasına neden oldu ve tedavi için yeni stratejilere gerek duyuldu [13].

Antibiyotikler üriner sistem, solunum sistemi ve deri enfeksiyonları da dahil olmak üzere çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak tercih edilen bir yöntemdir. Antibiyotiklerin bilinçsiz kullanılması ve gereğinden fazla reçetelenmesi antibiyotiklere karşı direnç oranını önemli ölçüde yükseltmiştir.

Gelişen bu direnç sonucu antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonları iyileştirme ve olumsuz etkilerini önleme konusunda etkisini yitirebilmektedir. Bu durum hastalığın uzamasına, sağlık harcamalarının artmasına ve sonrasında meydana gelebilecek ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar, özellikle kronik hastalıklara sahip olan yaşlı hastalar ve kanser hastaları gibi bağışıklık sistemi zayıf olan bireyler başta olmak üzere daha ciddi hastalıklara, hastanede daha uzun süre kalışlara, sağlık harcamalarının artmasına neden olmaktadır. Genel olarak antibiyotik direnci, küresel anlamda önemli bir risk teşkil etmektedir. Enfeksiyonları önleme ve kontrol altına alabilme amacıyla yeni antibiyotikler ile alternatif tedavi seçeneklerine yönelik araştırmalar gibi yöntemler eşliğinde dirençli bakterilerin neden olduğu tüm bu olumsuzlukları azaltmak için yerel, ulusal ve küresel düzeyde ciddi ve planlı çabalar gerektirmektedir.

1.1.2. Antibiyotik Etki Mekanizmaları

Antibiyotikler; hücre duvarı sentezi inhibisyonu, protein sentezi inhibisyonu, nükleik asit sentezi inhibisyonu, metabolik yolları engelleme gibi çeşitli yollarla bakterilere etki ederler [14].

1.1.2.1. Hücre Duvarı İnhibisyonu Mekanizması

Bu tipte etki gösteren antibiyotikler, F1 generasyonlarında hücre duvarının sentezini engellerler. Hücre duvarı olmayan F1 bakteriler izotonik ortamda canlılıklarını devam ettirebilirler. Fakat vücut savunma faktörlerine karşı dayanıksızdırlar. Vücudun savunma faktörleri hücre duvarı olmayan F1 bakterileri parçalar ve böylece vücudun savunma faktörleri yardımıyla bakteriyel hastalık tedavi edilmiş olur.

Bu tip etki yapan kemoterapötikler, penisilinler ve sefalosporinlerdir. Bunlar hücre duvarını yapan maddelerden murain'in içerisindeki peptidoglikan zincirinin yan dallanmalarını oluşturan transpeptidaz enzimini inhibe ederler ve zincirlerin birbirine bağlanmasını engelleyerek murain oluşumunu durdururlar. Basitrasin, novobiosin, vankomisin, sefamisinler, karbapenemler, monobaktamlar, sikloserin gibi kemoterapötikler de aynı şekilde bakterisid etki yaparlar [15]

1.1.2.2. Protein Sentezi İnhibisyon Mekanizması

Birçok ana antibiyotik sınıfı, spesifik olarak 30S veya 50S ribozomal alt birimlerine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bu bozulma, bakteriyel büyüme ve hayatta kalma için gerekli olan temel proteinlerin sentezini engeller. Bu tarz etkili antibiyotikler genellikle geniş spektrum ve bakteristatik etki gösterirler. Bu etkileri mRNA'nın bozulması şeklindedir. Örnek olarak, tetrasiklinler tRNA'nın ribozomlara bağlanmasını engelleyerek, kloramfenikol mRNA'nın okunmasını, eritromisin, klindamisin ve fusidin de mRNA'nın okunmasını bozarak etki gösterirler.

Aminoglikozid antibiyotikler ise mRNA'nın ribozomlara bağlanmasını engellerler. Bunlar diğerlerinin tersine bakterisid etki gösterirler ve 30 dakika gibi hızlı bir sürede etki ederler [16, 17].

1.1.2.3. Nükleik Asit Sentezinin İnhibisyonu

Bu tür antibiyotikler, folik asit sentezini engelleyip purin ve timidin oluşmasını bloke ederek, DNA'ya bağlı RNA polimerazı inhibe ederek, thymidilate sentezi bloke edip transkripsiyonu önleyerek veya DNA sentezini ve DNA replikasyonu önleyerek etki

gösterirler. Bu grup antibiyotikler; mitomisin, aktinomisin, daunorubisin, 5-fluorotozin, sülfonamidler, trimetoprim, rifampisin, nalidiksik asit, nitrofurantoin, metronidazol, kinolonlar, primetamin ve griseofulvindir. Bunların bir kısmı (sülfonamidler) bakteristatik, bir kısmı da (trimetoprim) bakterisid etkilidir [18].

1.1.2.4. Hücre Membranının Permeabilitesinin Artırılması

Kemoterapötikler hücre zarı (sitoplazmik membran) üzerine ya zarı eritici veya seçici geçirgenliğini bozucu etki yaparlar. Sitoplazma membranı bozulduğunda yaşamsal elektrolitler dışarı çıkar ve hücrenin iç dengesi bozulur. Bu tip etki gösteren kemoterapötikler çok hızlı bakterisid etki gösterirler. Örneğin; polimiksinler, gramisidin, nistatin, amfoterisin-B, kolistin, imidazol türevleri bu şekilde etki ederler. Bu ilaçlar hücre membranındaki fosfolipidlere bağlanarak permeabilitesini artırırlar.

1.2. ANTİBİYOTİK DİRENCİ MEKANİZMALARI

Antibiyotikler modern tıpta bir dönüm noktası olmuş ve bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklanan ölüm oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır. Antibiyotikler üriner sistem, solunum sistemi ve deri enfeksiyonları da dahil olmak üzere çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak tercih edilen bir yöntemdir. Ancak antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve hızla yayılması küresel anlamda ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Antibiyotik direncinin ardındaki mekanizmaları anlamak, bu büyüyen tehditle mücadele etmek için stratejiler geliştirmek açısından hayati önem taşımaktadır.

Antibiyotiklerin bilinçsiz kullanılması ve gereğinden fazla reçetelenmesi antibiyotiklere karşı direnç oranını önemli ölçüde yükseltmiştir. Gelişen bu direnç sonucu antibiyotikler bakteriyel enfeksiyonları iyileştirme ve olumsuz etkilerini önleme konusunda etkisini yitirebilmektedir. Bu durum hastalığın uzamasına, sağlık harcamalarının artmasına ve sonrasında meydana gelebilecek ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar, özellikle kronik hastalıklara sahip olan yaşlı hastalar ve kanser hastaları gibi bağışıklık sistemi zayıf

olan bireyler başta olmak üzere daha ciddi hastalıklara, hastanede daha uzun süre kalışlara, sağlık harcamalarının artmasına neden olmaktadır. Genel olarak antibiyotik direnci, küresel anlamda önemli bir risk teşkil etmektedir. Enfeksiyonları önleme ve kontrol altına alabilme amacıyla yeni antibiyotikler ile alternatif tedavi seçeneklerine yönelik araştırmalar eşliğinde dirençli bakterilerin neden olduğu tüm bu olumsuzlukları azaltmak için yerel, ulusal ve küresel düzeyde ciddi ve planlı çabalar gerektirmektedir.

Bakterilerin DNA'larında oluşan değişiklikler genetik mutasyon olarak adlandırılmaktadır. Antibiyotik direncinin temel mekanizmalarından biri de genetik mutasyondur. Bu mutasyonlar bakterilerin direnç kazanmasını veya sahip olduğu direnç oranını arttırmasını sağlamaktadır. Antibiyotikler bakteri hücresinde yer alan belirli hedef bölgelere bağlanarak bakterinin büyümesini ve çoğalmasını inhibe edebilmektedir. Genetik mutasyon aracılığı ile bu hedeflerde değişiklik meydana gelmesi durumunda ise antibiyotiğin hedef bölgeye bağlanması engellenebilmektedir. Bakteriyel ribozomal proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, tetrasiklinler ve bazı florokinolonlar gibi antibiyotiklerin bağlanmasına engel olabilmektedir [19].

Antibiyotiklerin bakteri hücrelerinin içine girişini ve çıkışını sağlayan genlerde bir mutasyon meydana gelmesi durumunda ise antibiyotiğin hücre içine girmesi engellenebileceği gibi hücre içinden atılma olasılığı da artabilmektedir. Bakterilerin DNA'sında meydana gelebilecek mutasyonlar bakteri hücresinin çevresel şartlara uyum sağlamasını ve hayatta kalabilmesini mümkün kılmaktadır.

Bakterilerin geliştirdikleri direnç mekanizmalarının önemli bileşenlerinden biri de enzimlerdir. Bazı enzimler antibiyotiklerin kimyasal yapısında değişikliklere yol açarak veya parçalayarak etkinliğini azaltmaktadır. Örneğin β -laktamaz enzimleri, penisilin ve diğer beta laktam antibiyotikleri gibi birçok antibiyotiğin içinde bulunan β -laktam halkasının moleküler yapısını bozarak onları etkisiz hale getirmektedir [15]. Antibiyotik direnci ile mücadele edebilmek için enzimlerin direnç mekanizmasında aldığı rolü ve önemini anlamak önemli bir adım olacaktır.

Bakteriler ayrıca dış membran geçirgenliğini değiştirerek direnç geliştirebilir ve böylece antibiyotiklerin hücreye girmesini önleyebilir. Bu mekanizma, porin proteinlerindeki modifikasyonların antibiyotik akışını azalttığı Gram-negatif bakterilerde yaygın olarak gözlenir. Sonuç olarak, giriş için porin kanallarını kullanan karbapenemler gibi antibiyotikler bu dirençli suşlara karşı daha az etkili hale gelmektedir [20].

Akış pompa sistemleri, bakteri hücre zarına yerleştirilmiş, antibiyotikleri aktif olarak bakteri hücresinden dışarı pompalayan ve böylece hücre içi konsantrasyonlarını azaltan özel proteinlerdir. Bu pompalar tobramisin, siprofloksasin ve tetrasiklinler de dahil olmak üzere çeşitli antibiyotik sınıflarına karşı direnç sağlar. Akış pompası aracılı direncin üstesinden gelmek özellikle zordur, çünkü bakterilerin antibakteriyel etkilerini uygulamadan önce antibiyotikleri dışarı atmasına olanak sağlar [21].

Biyofilmler, hücre dışı polimerik maddelerden oluşan koruyucu bir matrisle kaplanmış karmaşık bakteri topluluklarıdır. Biyofilmlerdeki bakteriler, planktonik muadillerine kıyasla antibiyotiklere karşı daha fazla direnç gösterir. Bu direnç, biyofilm matrisine sınırlı antibiyotik penetrasyonu, bakteri hücrelerinin metabolik sessizliği ve antibiyotiğe maruz kalmadan hayatta kalabilen kalıcı hücrelerin varlığı gibi çeşitli faktörlere atfedilir [22].

Bu küresel sağlık kriziyle etkili bir şekilde mücadele etmek için, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, akılcı antibiyotik kullanımı uygulamalarının uygulanması, faj terapisi ve immünoterapi gibi alternatif tedavi yöntemlerine yatırım yapılması için ortak çabalara ihtiyaç vardır [23]. Ek olarak, antimikrobiyal yönetimin ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin teşvik edilmesi, mevcut antibiyotiklerin etkinliğinin korunması açısından çok önemlidir. Antibiyotik direncinin mekanizmalarını anlayarak ve kapsamlı stratejiler uygulayarak etkisini azaltabilir ve antibiyotiklerin gelecek nesiller için etkinliğini koruyabiliriz.

1.3. METALLERİN ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ

Çinko, gümüş, magnezyum, kobalt ve bakır değişen derecelerde antimikrobiyal özellikler sergileyen metallerdir.

1.3.1. Çinko

Çinko iyonları orta derecede antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Araştırmalar çinkonun hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu antibakteriyel etkili olduğunu göstermiştir [24]. Farklı çalışmalarda; *Escherichia coli*[25], *Staphylococcus aureus* [26], *Pseudomonas aeruginosa* [27] ve *Helicobacter pylori* [28] gibi klinik açıdan önemli patojenlere karşı çinkonun etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca çinko, antibiyotiğe dirençli türlerle mücadelede umut verici sonuçlar göstererek, artan antimikrobiyal direnç tehdidine potansiyel bir çözüm sunduğu belirtilmiştir. Çinko, mikrobiyal metabolizmaya ve replikasyon süreçlerine müdahale ederek bakteri ve virüslerin büyümesini ve hayatta kalmasını engeller. Bu iyonun bakteriyel hücrelerde glikoliz, glukoziltransferaz üretimi, polisakkarit sentezi, transmembran proton gibi önemli metabolik süreçler üzerinde sahip olduğu çoklu inhibitör etkilerinin bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür [29]. Ayrıca çinko iyonları, çeşitli metabolik süreçler için gerekli olan mikrobiyal enzimlerin aktivitesine müdahale edebilir. Çinko, enzimlerin aktif bölgelerine bağlanarak onların fonksiyonlarını bozar ve böylece mikrobiyal büyümeyi ve çoğalmayı engeller [30]. Yara iyileşmesi için topikal preparatlarda ve bağışıklık fonksiyonunu desteklemek için oral takviyelerde yaygın olarak kullanılır [31].

Çinko bazlı bileşikler, topikal antiseptikler, yara pansumanları ve diyet takviyeleri dahil olmak üzere çeşitli farmasötik ve sağlık ürünlerinde kullanılmaktadır [32]. Çinko oksit veya çinko sitrat gibi çinko bileşikleri, antimikrobiyal özellikleri nedeniyle diş macunu, gargara ve diş dolgularına dahil edilir. Çinko, diş plağına ve çürüklere neden olan bakterilerin büyümesini engellemeye yardımcı olur ve böylece ağız sağlığını destekler [33]. Yara bakımında iyileşmeyi hızlandırmak ve enfeksiyonu önlemek için çinko içeren pansumanlar veya bandajlar kullanılır. Bu pansumanlar mikrobiyal kontaminasyona karşı koruyucu bir bariyer sağlarken çinko iyonlarının

salınması yoluyla yara iyileşme sürecini kolaylaştırır [34]. Çinkonun antimikrobiyal ve yara iyileştirici özellikleri, onu cilt sağlığını geliştirmede ve enfeksiyonlarla mücadelede etkili bir madde haline getirir. Çinko bazlı kremler, merhemler ve tozlar, yaralar, yanıklar, bebek bezi döküntüleri ve akne dahil olmak üzere çok çeşitli cilt durumlarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır [35].

Abu Ali vd.'nin 2013 yılında yaptıkları çalışmaya göre çinko ve metilpiridin'den bileşikler üretilmiş ve bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri minimum konsantrasyon yöntemi ve agar difüzyon yöntemi ile üremenin engellendiği değerlendirilmiştir. Antibakteriyel aktiviteleri test etmek için 3 Gram pozitif (*Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*) ve 3 Gram negatif bakteri (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus mirabilis*) kullanıldı. Üç bileşikten biri *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* ve *K. pneumoniae*'a karşı zayıf inhibitör etkili, ikinci bileşiğin ayrıca test edilen tüm mikroorganizmalara karşı önemli bir aktivite gösterdiği görüldü [36].

Araştırmalar çinkonun terapötik potansiyelini tam olarak ortaya çıkarmaya devam ettikçe, bulaşıcı hastalıklarla mücadeledeki rolü artarak insan sağlığını ve refahını iyileştirmek için yeni alternatifler sunmaktadır. Gelecekteki araştırma planları arasında bakteriyel patojenlere karşı spesifikliğı arttıracak yeni çinko bazlı antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi yer almaktadır.

1.3.2. Gümüş

Gümüş iyonları güçlü antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Mikrobiyal hücre zarlarını bozabilir, enzim fonksiyonunu engelleyebilir ve DNA replikasyonuna müdahale ederek mikrobiyal ölüme yol açabilirler [37]. Gümüşün bakteri, mantar ve virüslere karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitesi uzun zamandır bilinmektedir. Dezenfektan özelliğinden dolayı tıbbi cihazlarda, yara pansumanlarında, topikal kremlerde ve ev ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Geniş spektrumlu aktiviteye sahip aktif bir antimikrobiyal ajandır, bu nedenle akut yaralarda (travmatik, cerrahi ve yanık yaralanmaları gibi) ve kronik yaralarda (diyabetik ayak

ülseri, bası ülseri, venöz bacak gibi) enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için kullanılır [38].

Özetle, bakır, çinko, kobalt ve gümüş bir dereceye kadar antimikrobiyel aktivite sergilerken, etkinlikleri ve uygulamaları farklılık göstermektedir. Bakır ve gümüş, güçlü antimikrobiyal özellikleri ve sağlık hizmetleri ile diğer endüstrilerde yaygın kullanımları nedeniyle özellikle dikkat çekicidir [39]. Çinko ayrıca bakır ve gümüşle karşılaştırıldığında daha az oranda olsa da antimikrobiyal özelliklere de sahiptir [40].

1.3.3. Magnezyum

Magnezyumun kendisi tipik olarak bakır, gümüş veya diğer bazı metaller gibi doğrudan antimikrobiyal bir madde olarak kullanılmaz. Ancak magnezyum iyonlarının belirli koşullar altında bazı antimikrobiyal özellikler gösterdiği gözlemlenmiştir [41]. Magnezyum iyonlarının bakteriler tarafından biyofilm oluşumunu engelleme potansiyelleri araştırılmıştır. Biyofilmler, onları antibiyotiklere ve bağışıklık tepkilerine karşı daha dirençli hale getirebilen koruyucu bir matriksle kaplanmış bakteri topluluklarıdır. Magnezyum iyonları biyofilm oluşumuna müdahale ederek bakterileri antimikrobiyal tedavilere daha duyarlı hale getirebilir [42]. Magnezyum iyonlarının bazı antimikrobiyal etkileri olsa da, bakır ve gümüş gibi metallerle aynı şekilde bağımsız antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmadıklarını unutmamak önemlidir [43].

1.3.4. Kobalt

Kobalt nispeten ucuz bir elementtir ve antimikrobiyal bir madde olarak etkilidir. Kobalt bakteriler için toksiktir, ancak gümüş bakteriler için kobalttan daha fazla toksiktir. Geleneksel olarak endüstriyel uygulamaları ve kobalaminlerdeki (B12 vitamini) rolüyle tanınırken, son araştırmalar onun ilgi çekici antimikrobiyal aktivitesine ışık tutmuştur [44]. Kobaltın bakteriler için toksikliği bakterilerin elektron taşıma sistemini inhibe etmesi [45] ve DNA hasarına neden olması ile olmaktadır [46].

Çalışmalar, kobalt iyonlarının bazı antibiyotiklerin bakteriyel patojenlere karşı etkilerini artırabildiğini göstermiştir, ancak bu sinerjinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır [47]. Kobaltın mikrobiyal metabolizmayı veya hücre duvarı sentezini bozma yeteneği, diğer antimikrobiyallerle sinerjistik etkilerine katkıda bulunmaktadır [48].

Tıp alanında Kobalt, kanser tedavisi, yara iyileşmesi ve ilaç dağıtımında etkili bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadır. Kobaltlar gıda muhafazasında farklı patojenlere karşı savaşarak gıda ürünlerinin raf ömrünü uzatmaktadır. Sağlık hizmetlerinden hastanelerde, kliniklerde ve sağlık hizmeti ortamlarında yüzeyler, tıbbi ekipman ve aletler üzerindeki mikrobiyal büyümeyi kontrol etmek için yararlanılabilmektedir [49].

Mishra vd. (2007) yaptıkları çalışmada; sentezlenen ve iyi karakterize edilen Co(III) kompleksleri, patojenik klinik olarak izole edilmiş dirençli *Pseudomonas ssp.*, *Proteus ssp.*, *Escherichia coli* suşlarına ve standart *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC 1688), *Shigella flexneri* (MTCC 1457) suşlarına karşı test edilmiştir. *E. coli* (BL21) ve *Klebsiella planticola* (MTCC 2272) mikrobrot h seyreltme yöntemi kullanılarak (MİC) test edilmiştir. Tüm kobalt bileşikler i hafif ile orta derecede antibakteriyel aktivite göstermiştir ve MİC değ erleri 2,7 ile 375 mg/ml arasında değişmiştir. Seyreltme etkinliğ inin azalması, komplekslerin orta konsantrasyonlarda etkili bir inhibitör olduğunu göstermektedir. Özellikle iki Kompleks, dirençli *Pseudomonas ssp.*, *E. coli* suşlarına ve standart *Shigella ssp.*, *Klebsiella ssp.* suşlarına karşı güçlü aktivite gösterdiği görülmüştür (farklı suşlarda MİC 2,7 ila 23,43 mg/ml arasındaydı) [50].

Bruggraber vd. (2004) yaptıkları çalışmada; farklı kobalt (II) bileşikler i de dahil olmak üzere çeşitli metal iyonlarını, farklı kültür ortamları kullanarak *H. pylori*'nin hem standart suşlarına hem de klinik izolatlarına karşı test edildi. İlginç bir şekilde kobalt (II) klorür, yaygın olarak kullanılan et suyu ortamında üretildiğinde *H.pylori*'nin NCTC11637 suşuna karşı aktivite gösterdiği belirlendi. Bu, kobalt iyonlarının *H. pylori*'ye karşı oldukça etkili ve spesifik olabileceğini düşündürmektedir. *H. pylori*'nin hücreleri içindeki metal iyonlarını düzenleme

yeteneğine rağmen, kobalt (II) düzeylerini etkili bir şekilde kontrol edemediği ve bunun da toksisiteye yol açtığı ortaya çıkmaktadır. Kobalt, *H. pylori* tarafından alınma konusunda nikel ile rekabet eder, ancak üreaz aktivitesiyle ilgisi olmayan bir şekilde toksisite oluşturur. Kobaltın MIC değerinin bazı antibiyotiklerle karşılaştırılabilir olduğu göz önüne alındığında, *H. pylori* enfeksiyonu için etkili bir tedavi görevi görme potansiyeli olduğu ortaya çıkmaktadır [51].

Sonuç olarak kobalt, farklı etki mekanizmaları ve patojenik bakterilere karşı geniş spektrumlu aktivitesi ile umut verici bir antibakteriyel ajan olarak ortaya çıkmaktadır. Sağlık hizmetleri ve biyotıp alanındaki potansiyel uygulamaları, bakteriyel enfeksiyonların ve antimikrobiyal direncin küresel yükünün ele alınmasındaki önemini vurgulamaktadır. Kobalt bazlı antimikrobiyal araştırmalarda devam eden araştırma çabaları ve yenilikler, bakteriyel enfeksiyonlarla etkili bir şekilde mücadele etmek için yeni terapötiklerin geliştirilmesi için heyecan verici beklentiler sunmaktadır.

1.3.5. Bakır

Bakır virüslere ve bakterilere çeşitli yollarla antimikrobiyal etki gösterir. Bakır yüzeyinin virüslere karşı aktivitesinin temel mekanizması, zarflı virüslerde RNA bozulmasına ve membran bozulmasına yol açan iyon salınımıdır [52]. Bakırın biyosidal aktivitesini açıklamak için çeşitli mekanizmalar önerilmiştir. Ek olarak bakırın proteinleri değiştirerek biyolojik toplanmalarını ve aktivitelerini engellediği öne sürülmektedir. Önerilen diğer mekanizmalar arasında plazma membranının geçirgenliği ve membran lipidlerinin lipid peroksidasyonu yer alır [53].

Bakır iyonları bakteri hücre duvarlarında birikerek bakterileri öldürür veya etkisiz hale getirir, bu da geçirgenliğin azalmasına, hücre içi sızıntıya ve DNA yapısına ve enzimlere zarar verir [54].

Bakır, temel hücresel süreçleri ve yapıları bozma yeteneğinden dolayı bakteriler için toksiktir. Bakırın toksisitesi, bakteri hücrelerinin çeşitli bileşenleriyle olan etkileşimlerinin sebebidir [55].

1.4. ESKİ ÇAĞLARDA TEDAVİ AMAÇLI BAKIR KULLANIMI

Bakır ve bakır bileşikleri yüzyıllardır birçok medeniyet tarafından genel hijyen ve çeşitli tedavi amaçlı kullanılmıştır. Bakır antimikrobiyal özelliklere sahiptir, bu da onu dezenfeksiyon amacıyla etkili kılmaktadır. Antik çağda bakır kaplar, bakteri üremesini engelleme ve hijyenin iyileştirilmesine katkıda bulunma yeteneğinden dolayı suyu depolamak ve taşımak için sıklıkla kullanılıyordu [56].

Yüzyıllardır birçok uygarlık döneminde, bakır ve onun bileşikleri genel hijyen amacıyla ve baş ağrısı, yanık, bağırsak solucanları, kulak enfeksiyonları ve cilt hastalıkları gibi çeşitli durumların tedavisi için kullanılmıştır [57].

Antik Hindistan kökenli Ayurveda tıbbında, bakırın iyileştirici özelliklere sahip olduğuna inanılmaktadır. "Tamra Jal" adı verilen ve bakır katkılı su şeklinde kullanılan bir uygulamanın sindirimi destekleme, bağışıklığı artırma ve genel refahı iyileştirme gibi çeşitli sağlık faydaları olduğuna inanılmaktadır [58] ve aynı zamanda geleneksel tıpta baş ağrısını hafifletmek için kullanılmıştır [59].

Eski Çinliler, zengin bitkisel tedavi ve bütünsel şifa uygulamaları geleneklerinden yararlanarak bakırı tıpta çeşitli şekillerde kullanmışlardır. Bakır sülfat veya bakır oksit gibi bakır bileşikleri bazen Traditional Chinese Medicine (TCM)'de kullanılan bitkisel preparatlara dahil edildi. Bu preparatlar cilt rahatsızlıkları, sindirim bozuklukları ve viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için topikal olarak uygulanmış veya ağızdan alınmıştır. O dönemde bakırın bitkisel ilaçların etkinliğini arttırdığına ve iyileştirici özelliklerine katkıda bulunduğuna inanılıyordu [60].

Bakır bileşiklerinden yapılan toz malakit, Sümerler tarafından genel tıbbi amaçlar için kullanılmıştır ve eski Mısırlılar tarafından göz enfeksiyonlarını önlemek ve tedavi etmek için kullanılmıştır [57].

1.5. BAKIRIN HÜCRELERDEKİ ETKİNLİĞİ

Bakır iyonları insan vücudunda çeşitli faydalı roller oynar ve bağ dokularının oluşumu gibi çeşitli fizyolojik süreçlere katkıda bulunur. Bakır, kemikler, kan damarları, bağ dokularının oluşumu ve restorasyonu için gerekli olan proteinler olan kollajen ve elastinin çapraz bağlanmasında rol oynar [61].

Bakır, mitokondrinin iç zarında bulunan sitokrom C oksidaz adlı bir enzimin bir bileşeni olduğu için hücresel solunum sürecine dahil olur. Bu enzim, hücresel solunum için elektron taşıma zincirinde önemli bir rol oynayarak ATP üretimine katkıda bulunur [62]. Bakırın antimikrobiyal aktivitesinin bir başka yönü de bakteriyel solunum üzerindeki etkisidir. Bakır, bakterilerin solunum enzimlerine müdahale ederek enerji üretme yeteneklerini bozabilir [63].

Bakır, bağışıklık sisteminin normal işleyişiyle ilişkilidir. Nötrofillerin sayısının azalması ve fonksiyonunun bozulması, makrofajların antibakteriyel aktivitesinin azalması gibi bağışıklık sisteminin gelişimini ve fonksiyonunu önemli ölçüde etkileyen bakır eksikliği ile bağışıklık hücrelerinin aktivitesine katkıda bulunur [64].

Sinir sistemindeki işlevine gelince, bakır aynı zamanda hücre içi sinyal iletiminin düzenlenmesi, katekolamin dengesi, nöronların miyelinasyonu ve merkezi sinir sisteminde etkili sinaptik iletim gibi hücresel işlemler için de gereklidir [65].

Bakır vücut için az miktarda gerekli olmasına rağmen aşırı alımı zehirlenmeye yol açabilir. Yüksek düzeyde bakıra maruz kalan kişide şiddetli karın ağrısı, mide bulantısı ve kusma yaşanabilir ve yüksek düzeyde bakıra uzun süre maruz kalmak karaciğer ve böbrek hasarına yol açabilir [66].

Hücrelerle ilgili olarak, eğer hücreler ve dokular aşırı miktarda bakıra maruz kalırlarsa, bu durum hücre zarında ciddi hasara ve iç enzimlerin sızmasına yol açabilir. Bu da hücre bozulmasına ve sonuç olarak hücre ölümüne neden olabilir [67].

1.5.1 Bakırın Bakterilere Antimikrobiyal Etkisi

Bakırın bakterilere antimikrobiyal etkisi, antibiyotiklerin antimikrobiyal etki mekanizmalarına benzerlik gösterir. Bunlar protein sentezi inhibisyonu, membran hasarı, DNA Hasarı, Metal Homeostazisinin Bozulması, Elektron Taşıma Zincirinin İnhibisyonu şeklindedir.

1.5.1.1. Protein Sentezi İnhibisyonu

Bakır iyonları, bakteriyel metabolizma ve hücresel işlevler için hayati önem taşıyan enzimlere ve proteinlere bağlanabilir ve bunların aktivitelerini engelleyebilir. Bu müdahale normal hücresel süreçleri bozarak bakterinin hayatta kalma ve çoğalma yeteneğini engeller [68].

1.5.1.2. Membran Hasarı

Bakır iyonları bakteri hücre zarı ile etkileşime girerek yapısını ve bütünlüğünü bozabilir. Bu girişim geçirgenliğin artmasına, hücresel içeriğin sızmasına ve sonunda hücre ölümüne yol açabilir [69].

1.5.1.3. DNA Hasarı

Bakır DNA ile etkileşime girerek yapısal hasara neden olabilir ve DNA replikasyonu ve onarım mekanizmalarına müdahale edebilir [70]. Bu mekanizmalar, sarmal yapılara bağlanma veya bunları bozma yoluyla nükleik asitlerin denatürasyonunu ve ayrıca nükleik asit şeritleri içinde ve arasında çapraz bağlanmayı kapsar [53].

1.5.1.4. Metal Homeostazisinin Bozulması

Bakır, bakteri hücreleri içindeki metal iyonlarının normal dengesini bozabilir. Bakteriler, homeostazı korumak için metal iyonlarının konsantrasyonlarını sıkı bir şekilde düzenler ve bu dengeye müdahale, hücresel strese ve toksisiteye yol açabilir [71].

1.5.1.5. Elektron Taşıma Zincirinin İnhibisyon

Bakır, elektron taşıma zincirine müdahale ederek bakteri hücrelerinde enerji (ATP) üretimini bozabilir. Bu bozulma, bakterinin temel metabolik süreçleri yürütme yeteneğini etkiler [72].

Bakırın bakteriler için toksik olmasına rağmen etkinliğinin bakteri türleri, çevre koşulları ve kullanılan bakırın spesifik formu gibi çeşitli faktörlere bağlı olabileceği unutulmamalıdır [69].

1.5.2. Bakırın Antimikrobiyal Olarak Kullanım Alanları

1.5.2.1. Su Arıtma

Bazı son araştırmalarda bakır güçlü bir antimikrobiyal madde olarak tanımlanmaktadır. Bakırın antimikrobiyal aktivitesi uzun süredir bilinmekte olup içme suyunu arıtma için kullanılmaktadır [73]. Bakır suda bulunan bakteri, virüs, yosun ve diğer mikroorganizmaların büyümesini etkili bir şekilde öldürebilir veya engelleyebilir. Bu, su kalitesinin korunmasına ve su kaynaklı hastalıkların yayılmasının önlenmesine yardımcı olur [74]. Yüzme havuzlarında ve kaplıcalarda yosun ve bakteri oluşumunu kontrol etmek için bakır-gümüş iyonizasyon sistemleri kullanılmaktadır. Bakır-gümüş iyonları bu mikroorganizmaların hücresel süreçlerini etkili bir şekilde bozarak temiz ve güvenli suyu sağlar [75]. Bakır-gümüş iyonizasyonlu su arıtma, EPA onaylı bir dezenfeksiyon yöntemidir ve en yaygın olarak bina su sistemlerinde *Legionella* bakterilerini kontrol etmek için kullanılır [66]. Bakır iyonları bakır yüzeylerin antimikrobiyal aktivitesinde büyük bir rol oynar. Mikroorganizmalar bakırla temas ettiğinde, metal, oldukça reaktif olan bakır iyonlarını salar. Bu iyonlar, mikroorganizmalar içindeki hayati hücresel süreçlere müdahale edebilir. Örneğin, bakır iyonları, bakteri hücre zarlarına geçerek metabolik süreçlerin bozulmasına ve DNA'nın zarar görmesine yol açabilir. Özellikle hücre zarının bozulması, temel hücresel içeriklerin sızmasına ve nihayetinde hücre ölümüne neden olur [76].

Ayrıca, bakır iyonları oksijen ve su ile etkileşime geçtiğinde reaktif oksijen türleri (ROS) üretebilir. Bu ROS, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi mikroorganizmalardaki hücresel bileşenlere, proteinlere ve nükleik asitlere daha fazla zarar verebilir. Bu oksidatif stres, bakırın bakterileri öldürme yeteneğini artırarak, bu patojenlerin bakırın antimikrobiyal etkilerine karşı direnç geliştirmesini zorlaştırabilir [77].

1.5.2.2. Yüzey Dezenfeksiyonu

Sağlık hizmeti ortamlarında edinilen enfeksiyonlar, dünya çapında hastanede yatan hastalar için önemli bir risk oluşturur ve genellikle daha uzun hastanede kalış süresine, artan morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetlerine yol açar. Bunu kabul eden ABD Çevre Koruma Ajansı, 2008 yılında bakırı dikkate değer bir antimikrobiyal metal olarak tanımladı [56]. Araştırmalar bakır yüzeylerin mikropların % 99,9'unu iki saat içinde yok edebildiğini göstermiştir. Bakırın etkinliği kısmen, klinik açıdan önemli birçok mikroorganizmanın bakıra karşı kolaylıkla direnç geliştirememesi gerçeğinde yatmaktadır. Bu durum, mikrobiyal varlığı azaltmak ve bu tür enfeksiyonları önlemek için hastanelerde bakır kullanımına yönelik araştırmaları teşvik etti. İlk bulgular, bakırla kaplanmış yüzeylerin, kaplanmamış yüzeylere kıyasla daha düşük mikrop seviyelerini koruduğunu gösteriyor. Ancak bakırın enfeksiyon oranları üzerindeki etkisini tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [78].

Santo vd.'nin 2008 yılında yaptıkları çalışmaya göre, bakır yüzeylerin, membran hasarına ve oksidatif strese neden olarak *Escherichia coli* bakterilerinin canlılığını nasıl etkilediğini göstermişlerdir. Bu çalışma, dokunmatik yüzeylerdeki bakteriyel kontaminasyonun halk sağlığına yönelik oluşturduğu önemli tehdidi vurgulayarak antibiyotikleri ve dezenfektanları tamamlayıcı bir araç olarak bakır ve bakır alaşımları gibi bakteri öldürücü malzemelerin kullanılma potansiyelini araştırmıştır. Araştırma, kuru bakır yüzeylerindeki bakterilerin hızla öldürüldüğünü ve bakır iyonu toksisitesi gibi çeşitli faktörlerin öldürme oranlarını etkilediğini göstermiştir [79].

Casey vd. (2010), araştırmada bakırın sağlık bakım ortamlarındaki mikrobiyal yükü azaltmadaki etkinliğini vurgulayarak, hastane kaynaklı enfeksiyonları önleme potansiyeli olduğunu göstermişlerdir [80].

Govind vd.'(2021) yaptıkları çalışmada; bakır ve alaşımlarının önemini değerlendikleri incelemede, COVID-19 virüsünün yayılmasını ve enfeksiyonunu azaltmayı amaçlayan, bulaşıcı hastalıkların yayılmasını kontrol etmede mükemmel potansiyele sahip bakır alaşımları olduğu vurgulanmıştır. Bu alaşımların havalimanları, alışveriş merkezleri ve hastaneler gibi halka açık yerlerde yayılan COVID-19 virüsünü etkili bir şekilde etkisiz hale getirebileceğini göstermiştir. İncelemede, virüsün üç günden fazla aktif kaldığı plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerle karşılaştırıldığında, COVID-19 virüsünün bakır yüzeylerde 4 saatten daha az aktif kaldığı belirlendi. Bu nedenle temas yüzeylerinin bakırdan yapılması hastalığın yayılmasını en aza indireceğini, inaktivasyon mekanizmasının viral genomun hasar görmesini veya viral zarfın bozulmasını içerdiği vurgulanmıştır [81]. Bu konuda çalışan araştırmacılar gelecekteki araştırmaların, temas yüzeylerinde bakır kullanımının etkinliğinin ve hastane kaynaklı enfeksiyonların azaltılmasının ölçülmesine odaklanılması gerektiğini belirtmişlerdir [82]. Çünkü bakır, çevre dostu bir malzeme olarak kabul edilir ve herhangi bir performans kaybı olmadan tekrar tekrar geri dönüştürülebilen az sayıdaki malzemeden biridir [83]. Bakırın antimikrobiyal aktivitesi, onu kamusal alanlardaki, tıbbi tesislerdeki ve hatta kapı kolları ve korkuluklar gibi sık dokunulan ürünlerdeki yüzeylerin kaplanması için cazip bir seçenek haline getirmektedir [84].

Hastanelerde bakır yüzeylerin kullanılmasının ana dezavantajı, bakır yüzeylerin antimikrobiyal güçlerini korumak için düzenli bakıma ihtiyaç duyması nedeniyle temizleme ve cilalama işlemleriyle ilgilidir. Ek bakım ihtiyacı, hastane personeli üzerindeki yükü ve buna bağlı temizlik maliyetlerini artırabilir [85]. Ayrıca bakır malzemelerin fiyatı hastane yüzeylerinde kullanılan standart malzemelere göre daha yüksektir [86]. Fakat uzun süreli kullanıldığı için kendini amorti eder.

1.5.2.3. Hava Kalitesi Kontrolü

Bakır, yüzeyler ve kaplamalar için mikrobiyal kirlenmeyi azaltarak iç mekân hava kalitesini iyileştirme potansiyelleri açısından araştırılmaktadır. Isıtma, havalandırma ve iklimlendirme (HVAC) sistemlerine entegre edilen bakır bazlı malzemeler, bakteri ve virüsler de dahil olmak üzere havadaki patojenlerin yayılmasını azaltmaya yardımcı olarak iç ortamlarda solunum yolu enfeksiyonu riskini azaltabileceği düşünülmektedir [87].

1.5.3. Bakırın Koruyucu ve Tedavi Amaçlı Kullanımı

Bakırın mantar enfeksiyonlarını kontrol etmek için tıbbi ortamlarda potansiyel kullanımı, bakırın antifungal özelliklerinden dolayı ilgi kazanmıştır [88]. Nanopartikül bakırın, mantar enfeksiyonlarının kalıcılığında kritik bir faktör olan biyofilm oluşumunu önlediği gösterilmiştir.[89] Biyofilm oluşumunun önlenmesi, cihazların mantar kolonizasyonuna duyarlı olabileceği tıbbi ortamlarda özellikle önemlidir [90].

İnsan ayağında görülen atlet ayağı hastalığı, yaygın bir dermatofit enfeksiyonunun neden olduğu kutanöz bir mantar enfeksiyonudur. Cildin kaşınması, pullanması ve çatlaması ile belirlidir [91]. Mantar cilt enfeksiyonlarını tedavi etmek amacıyla bakır içeren bileşikler araştırılmıştır, bu nedenle cildin mantar enfeksiyonlarının tedavisinde bakırın tıbbi önemi ortaya çıkmaktadır. Çorapların kumaşına eklenen bakır oksidin eritemi çözmede etkili olduğu ve kabuklanmalar, çatlaklar, yanma, kaşıntı ve döküntülerde olumlu sonuçlar alındığı gösterilmiştir [92]. Bakır emdirilmiş çoraplar, diyabetik ayaklarda enfeksiyon riskini azaltan bakır iyonları salgıladıkları için şeker hastaları için tavsiye edilir. Bu yöntemin aynı zamanda yaraların ve tedavisi zor cilt hastalıklarının iyileşme sürecine de fayda sağlayabilmesi, bu yaklaşımı diyabet hastalarının cilt sağlığının iyileştirilmesi açısından umut verici hale getirmektedir [93].

Enfeksiyon kaynaklı iyileşmeyen yaraların tedavisi hala zorlu bir süreçtir. Bu nedenle bu tür yaralara yönelik gelişmiş malzemelerin tasarımı büyük önem

taşımaktadır [91]. Salvo ve Sandoval (2021) tarafından yapılan bir çalışma, sıradan ürünlere bakır oksit eklemenin, onları gelişmiş ürünlere dönüştürdüğünü göstermektedir. Örneğin, içerdikleri bakır oksit sayesinde, yara örtüleri anjiyogenez ve antimikrobiyal özellikler yoluyla yara iyileşmesini hızlandığı ortaya konulmuştur [94].

Bakır, kolajen üretimi gibi cilt sağlığının ve fonksiyonunun korunmasında birçok önemli rol oynar. Bakır, ciltteki kollajen ve elastin lifleri arasındaki çapraz bağlanma için gerekli olan lisil oksidaz enzimi için bir kofaktördür. Kolajen, ciltte bulunan yapısal bir proteindir. Cilde güç ve elastikiyet kazandırarak sıkılığını ve genç görünümünün korumasına yardımcı olur. Antioksidan aktiviteye sahiptir ve ultraviyole ışınlarından, kirlilikten ve diğer çevresel streslerden kaynaklanan zararlı serbest radikalleri nötralize etmeye yardımcı olan antioksidan enzim süperoksit dismutazın bir bileşenidir. Bakır, serbest radikalleri ortadan kaldırarak cildin oksidasyona ve erken yaşlanmaya karşı korunmasına yardımcı olur [57].

Borkow vd. (2009) yaptıkları araştırmada; bakır iyonları yayan kumaşlar üzerinde uyumanın, bunları kullanan kişiler üzerinde önemli bir olumlu kozmetik etkiye sahip olacağını öne sürmüşlerdir. Bakır içeren yastık kılıflarında uyurken kırıksıklıkları ve ince çizgileri azaltmanın ve genel görünümü iyileştirmenin fizyolojik açıklaması, yüz ile yastık kılıfı arasındaki nemde bakır iyonlarının salınmasıdır. Bu iyonlar daha sonra cilt tarafından emilir. Bir kez emildikten sonra kolajen, fibronektin ve integrini stabilize eder, uyarır ve oluştururlar. Bu çalışma ile, ABD Sağlık ve İnsani Hizmetler Bakanlığı Zehirli Maddeler ve Hastalık Kayıt Dairesi'ne göre, bakır iyonları salgılayan kumaşlar üzerinde uyumanın güvenli olduğunu, tükürükte çözünebilen bakırın yutulması ihtimali nedeniyle çalışma risk teşkil etmeyeceği kanıtlanmıştır [95].

Katugampala vd. (2018) yaptıkları çalışmada; ferrozin ve feren, bakır(II)'ye yönelik kompleksleşmeyi incelemek için ligand olarak kullanılmıştır. Bileşikler, Gram-pozitif *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve Gram-negatif *Escherichia coli* ATCC 25922 bakteri türlerine ve *Candida albicans*'ın klinik bir izolatına karşı test edilmiştir. Bu bileşiklerin antimikrobiyal testi, inhibisyon bölgelerinin ölçüldüğü ve

üç kopyanın ortalaması olarak ifade edildiği standart bir disk difüzyon testi ile yapılmıştır. Gentamisin ve flukanazol pozitif kontrol olarak kullanıldığı bu çalışmada metanol negatif kontrol olarak kullanıldı. Kompleksin ve ligandın tamamı, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Escherichia coli* ATCC 25922'ye karşı antimikrobiyal aktiviteleri açısından in vitro olarak incelendi. Ferrozin, pozitif kontrol flukonazol ile karşılaştırıldığında 1 mg/disk konsantrasyonunda *C. albicans*'ın klinik numunesine karşı daha büyük bir inhibisyon bölgesi göstermiştir [96].

Ohui vd.'nin 2019 yılında yaptıkları çalışmada; α -N-Heterosiklik tiyosemikarbazonlar (TSC) ve bunların Cu(II) kompleksleri, su içerisinde iyi-orta çözünürlük ve stabiliteye sahip olacak şekilde sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Dolayısıyla, su içerisinde çözünebilir ve sitotoksik TSC'lerin ve Cu(II) ile komplekslenmiş TSC'lerin sentezi, biyolojik aktivitelerini azaltmadan TSC temele eklenen fonksiyonel grupların titizlikle seçilmesini gerektirir. Optimal bir çözünürlük ve yüksek sitotoksikite kombinasyonuna ulaşmak amacıyla, yeni (izo) TSC-morfolin hibritleri ve bunların Cu(II) kompleksleri tasarlanmıştır. 2–5 numaralı prolilandların ve Cu(II) komplekslerinin, 2–5 $\mu\text{g/mL}$ MIC50 değerlerine sahip Gram-pozitif bakterilerin, özellikle *Staphylococcus aureus*'un üremesini spesifik olarak inhibe ettiği bulunmuştur. Gram-negatif bakterilerle (*P. aeruginosa*) *S. aureus*'a kıyasla en yüksek aktivite gözlemlenmiştir. *S. aureus* için MIC50 değerleri 2 ile 5 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişirken, üremesini 10 $\mu\text{g/mL}$ (MIC100) seviyesinde tamamen ortadan kaldırmıştır. Bu aktivite, iyi bilinen bir karşılaştırmalı antibiyotik olan siprofloksasinin antibakteriyel aktivitesinden biraz daha düşüktür. Ancak, *P. aeruginosa* test edilen bileşiklere karşı yüksek direnç göstermiştir. Son olarak, TSC ligandlarının Cu(II) ile koordinasyonunun, *S. aureus*'a karşı antibakteriyel özelliklerini önemli ölçüde artırdığı keşfedilmiştir. Mükemmel antiproliferatif ve antibakteriyel aktivite ile su içerisinde çözünürlük kombinasyonu, Cu(II) tiyosemikarbazonların bu sınıfının ikili farmasötik ajanlar olarak daha da geliştirilmesi için sağlam bir temel oluşturmaktadır [97].

Leite vd. (2019) yaptıkları çalışmada; 3 yeni bakır(II) kompleksinin sentezini ve karakterizasyonunu gerçekleştirdikleri çalışmada, bunların hem Gram-pozitif hem

de Gram-negatif referans suşların yanı sıra çoklu ilaca dirençli klinik izolatlarla karşı antibakteriyel aktivitelerini değerlendirdiler. Bu kompleksler arasında biri, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ve *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 dahil Gram-pozitif bakterilerin yanı sıra *Escherichia coli* ATCC 25922 ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 gibi Gram-negatif bakterilere karşı en yüksek antibakteriyel aktiviteyi sergilemiştir. Bakır komplekslerinin gözlemlenen antimikrobiyal aktivitesi, bunların bağlanma veya bölünme mekanizmaları yoluyla DNA ile etkileşime girme yeteneklerine atfedilmektedir. DNA'nın hücre içi bir hedef görevi gördüğü göz önüne alındığında, bakır komplekslerinin ona ulaşmadaki etkinliği, lipofilite ve boyut gibi özelliklere bağlı olarak değişmektedir [98].



BÖLÜM 2

MATERYAL VE METOT

2.1. MATERYAL

2.1.1. Besiyerleri

Bakterilerin üretilmesi ve antimikrobiyal testlerin yapılmasında Muller Hinton Broth (MHB) (Biolife), Muller Hinton Agar (MHA) (Biolife), Blood Agar (KA)(Merck) ilgili firmadan, kanlı agar için kullanılan kan, kan merkezinden temin edildi.

2.1.2. Test Edilecek Bakteri Suşları

Testlerde kullanılmak üzere farklı klinik örneklerden izole edilen 100 adet bakteri izolatu (*Acinetobacter baumannii*, *staphylococcus spp.*, *Escherichia coli* , *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium striatu* , *Enterobacter cloacae*, *pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter spp.*, *Streptococcus pneumoniae*) Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edildi. Bu bakteriler 39 adet *Klebsiella spp.*, 21 adet *Escherichia coli*, 18 adet *Staphylococcus spp.*, 9 adet *Acinetobacter baumannii*, 5 adet *Pseudomonas aeruginosa*, 3 adet *Citrobacter spp.*, 2 adet *Enterobacter cloacae*, 2 adet *Corynebacterium striatum*, 1 adet *Streptococcus pneumoniae* suşlarından oluştu.

2.1.3. Test Edilecek Bakır Bileşikleri

Antibakteriyel etkinliği test edilecek bakır bileşikleri Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümünden temin edildi.

2.2. METOT

2.2.1. Besiyerlerinin Hazırlanması

Kanlı agar hazırlamak için üretici firma talimatlarına uygun olarak besiyeri tartılarak distile su içerisinde manyetik karıştırıcı kullanılarak çözdürüldü. Ardından steril hale getirmek için 121 °C'de 15 dakika otoklavlandı. Otoklavdan çıkarılıp 50 °C'ye ayarlanmış su banyosunda sıcaklığın 50 °C'ye düşmesi beklendi. Daha sonra bunzen beki yanında % 5-7 oranında steril kan eklenerek karıştırıldı ve steril petrilere döküldü. Plakların katılaşmasının ardından kontaminasyon kontrolü için bir gece 37 °C'de etüvde bekletildi. Bu sürenin sonunda kontaminasyon olmayan plaklar testlerde kullanılmak üzere buzdolabında muhafaza edildi.

Muller Hinton Broth hazırlamak amacıyla üretici firma talimatlarına uygun olarak besiyeri tartılarak distile su içerisinde manyetik karıştırıcı kullanılarak çözdürüldü. Ardından steril hale getirmek için 121 °C' de 15 dk otoklavlandı. Otoklavdan çıkarılıp 25 °C'ye düşmesi beklendi. Ardından bunzen beki yanında steril tüplere aktarıldı.

2.2.2. Test Edilecek Bakteri Suşlarının Seçilmesi

Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik veya polikliniklerindeki hastalardan alınan; 44 idrar, 18 kan, 5 balgam, 10 apse içeriği, 1 vücut sıvıları, 18 endoktrakeal aspirat, 2 brancoalveolar lavaj, 1 vajenden sürüntü, 1 plevral sıvı örneklerinden Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda bakteriyel izolasyon yapıldı. İzolatlardan amikasin, gentamisin, trimethoprim-sulfamethoxazole, vancomisin, clindamisin, cefuroxime, imipenem gibi yaygın kullanılan antibiyotiklere % 60-70 oranında dirençli olduğu saptanan *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium striatu*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter spp.*, *Streptococcus pneumoniae* olmak üzere temin edilen toplam 100 adet izolat çalışmamız için seçildi. Seçilen bu izolatların, protokol numarası, örnek tipi, bakteri türü ve cinsi, antibiyotik direnç durumunu kapsayan çizelge oluşturuldu.

Seçilen rnekler hazırlanan besiyerlerine tek koloni ekim reyecek şekilde ekildi. Hemen ardından 2 ml hazırlanan MHB, cam tüplere aktararak ve içine bir öze dolusu seçili izolat ekilerek 24 saat etüvde inkübe edildi. Inkübasyon sonucu steril ependorf tipi tüplere 1ml çekip -18 C’de muhafaza edilerek stok yapıldı.

2.2.3. Test Maddelerinin Sentezi ve Karakterize Edilmesi

Çalışmada kullanılan kompleksler (AMPp, AMP, AMPp-Cu ve AMP-Cu), Yılmaz(2023)’ın belirttiği yöntemlere göre sentezlenerek karakterize edilmiş ve Yılmaz(2023)’dan temin edilmiştir [99].

Çalışmada kullanılan diğer kompleks (BP4AMP-Cu), AL CHURAK(2021) tarafından yapılan, yüksek lisans tez çalışmasında sentez edilip aynı çalışmada karakterizasyonu yapılmıştır [100].

Çalışmada kullanılan diğer kompleksler (BP5AMP-Cu ve BP5AMPp-Cu) , AL MOHAMMED (2021) tarafından yapılan, yüksek lisans tez çalışmasında sentez edilip aynı çalışmada karakterizasyonları yapılmıştır [101].

Ligandların ve geçiş metali komplekslerinin yapısı element analizi, NMR, FTIR, UV-Vis, kütle ve TG-DTA teknikleriyle doğrulandı.

2.2.3.1. Test Maddelerinin Kullanma Yoğunluğunun Belirlenmesi

Hatasız sonuçlar elde etmek için, tüplerdeki çözeltiyi belirli ve uygun şekilde standardize ederek aktarmaya dikkat edildi.

Farklı konsantrasyon hazırlama amacıyla 3 tp içine 9 ml steril distile su aktarıldı, birinci tüpe 1 ml sentez maddeleri eklenerek pipet ile karıştırıldı, böylelikle 1:10 seyreltme yapıldı. İkinci tüpte 1:100 seyreltme yapmak için, birinci tüpten 1 ml alınarak ikici tüpe aktarıldı. nc tüpte 1:1000 seyreltme amacıyla ikinci tüpten 1 ml alınarak üçüncü tüpe aktarıldı. Bütün seyreltilen zeltiiler kültürde üreyen bakteriler üzerinde test edildi. Ancak yapılan ön testlerde 1:100 ve 1:1000 seyreltmenin etki göstermediği gözlemlenerek, kullanılmamasına ve test edilmemesine karar verildi.

2.2.3.2. Maddelerin Bakterilere Karşı Antibakteriyel Etkinliğinin Test Edilmesi

Antibakteriyel etkinliği test etmek için 2-aminometilpiperidin ve 2-aminometilpiridin içeren Ligandları kapsayan iki farklı bakır bileşikler kullanıldı. Her bir test bileşiği 1:10 oranında seyreltilti. Temin edilen bakteri izolatlarını çoğaltmak ve sentezlenen maddelerin etkinliğini test etmek amacıyla tek koloni alıp 2 ml MHB içine aktarıldı ve 24 saat etüvde inkübe edildi.

İnkübasyonda 24 saatin sonunda üreyen suşlar steril distile su ile McFarland 0.5 yoğunluğuna göre ayarlanarak (bioSan, Latvia) 1 ml'si tüplere aktarıldı. Bu amaçla birinci tüpe sulandırılmamış sentez bileşiklerden, ikinci tüpe 1:10 sulandırılmış sentez bileşiklerinden tüplere ayrı ayrı 1'er ml eklendi. Ardından 5, 8, 16, 24 saat inkübasyona bırakılarak sentez maddelerinin etkinliği değerlendirildi. Yapılan değerlendirme sonucunda 8 ve 24 saat inkübasyona bırakılmasına karar verilerek sonuçlar analiz edildi.

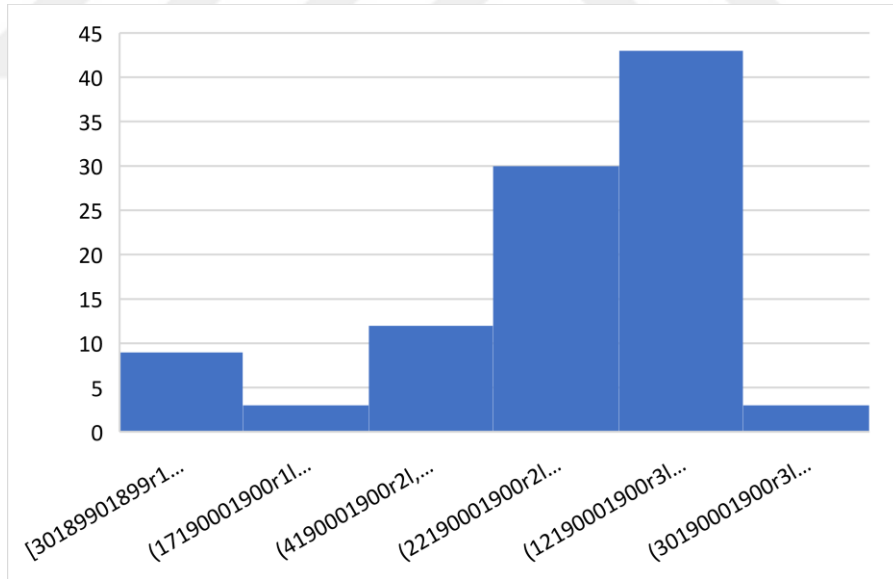
Bakır bileşiklerinin testi sırasında test edilen her bakteri türü için pozitif kontrol olarak steril distile su bir süspansiyon çözeltisi kullanıldı ve bu bakteri çözeltileri aynı koşullara maruz bırakıldı. Bu pozitif kontrolü kullanmanın amacı, testten 24 saat sonra bakterilerin güvenliğini ve büyümesini sağlamaktır.

BÖLÜM 3

BULGULAR

3.1. TEST BAKTERİLERİNİN İZOLE EDİLDİĞİ ÖRNEKLER VE TEST BAKTERİLERİ

İncelenen bakterilerin; 9 tanesi 0-18 yaşlı hastalardan, 3 tanesi 18-36 yaşlı hastalardan, 12 tanesi 36-54 yaşlı hastalardan, 30 tanesi 54-72 yaşlı hastalardan, 43 tanesi 72-90 yaşlı hastalardan, 3 tanesi 90-108 yaşlı hastalardan alınan klinik örneklerden izole edildi (Şekil 1).



Şekil 3. 1. İncelenen bakterilerin hasta yaşlarına göre dağılım

Yatay ekseninde hasta yaşlarının dağılımını ve dikey ekseninde buna karşılık gelen hasta sayısını gösteren bir demografik tablo gösterilmektedir. Tablodaki her çubuk belirli bir yaş grubuna karşılık gelir ve çubuğun yüksekliği o yaş aralığındaki hasta sayısını temsil eder.

Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik ve polikliniklerine başvuran çeşitli enfeksiyonlara maruz hastalardan alınan; 44 idrar, 18 endotrakeal aspirat, 18 kan, 5 balgam, 10 apse yarası, 2 bronşiyal alveolar lavaj, 1 vajinal sürüntü, 1 plevra sıvısı ve 1 vücut sıvısı örneği olmak üzere toplam 100 örnekten izole edilen bakteriler çalışmada kullanıldı.

Bu örneklerin mikrobiyolojik analizi sonucu; 39 adet *Klebsiella spp.*, 21 adet *Escherichia coli*, 18 adet *Staphylococcus spp.*, 9 adet *Acinetobacter baumannii*, 5 adet *Pseudomonas aeruginosa*, 3 adet *Citrobacter spp.*, 2 adet *Enterobacter cloacae*, 2 adet *Corynebacterium striatum*, 1 adet *Streptococcus pneumoniae* suşları izole edildi.

İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık testi sonucu test edilen antibiyotiklerin %50'sinden fazlasına direnç gösterdiği görüldü.

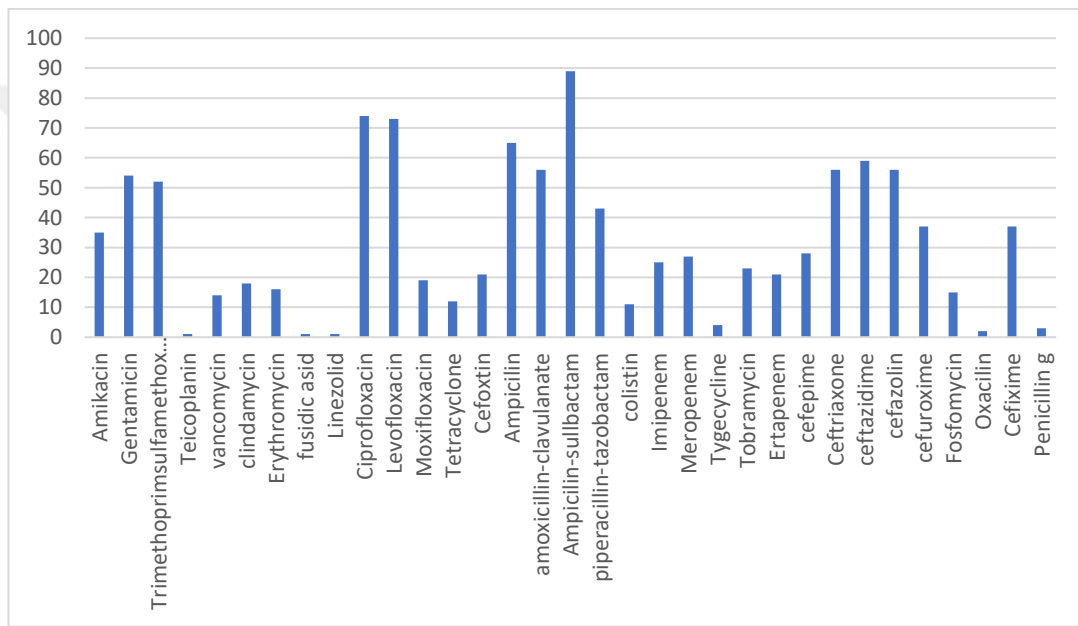
3.2. BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇLİLİKLERİ

Çalışmada kullanmak için seçilen bakterilerin % 89'u ampisilin-sulbaktamı karşı direnç sergiledi, bunun gözlemlenen en yüksek direnç oranı olduğu görüldü. Bunları % 74'lük önemli bir direnç oranıyla levofloksasin ve siprofloksasine karşı olan direnç takip etti. Bunun yanında yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik olan penisiline karşı % 65 oranında direnç belirlendi. Ayrıca seftazidim, seftriakson, amoksisilin-klavulanat, gentamisin ve trimetoprim-sülfametoksazole ortalama % 55 direnç oranı kaydedildi. Bu eğilim, birden fazla antibiyotik sınıfı arasındaki yaygın direnci işaret etmektedir. İzolatlar piperasilin-tazobaktam, sefiksim, sefuroksim ve amikasinine karşı ortalama % 37 oranında direnç sergiledi. İzole edilen bakterilerin % 25'inde imipenem, meropenem, sefepim, ertapenem, tobramisin ve sefoksitin gibi geniş spektrumlu antibiyotiklere direnç kaydedildi. Enfeksiyon tedavilerinde yaygın olarak kullanılan antibiyotikleri olan bu direnç oranları tedavi seçeneklerinde önemli zorluklar yarattı.

Bunun yanında fosfomisin, kolistin, tetrasiklin, moksifloksasin, eritromisin, klindamisin ve vankomisin dahil olmak üzere bazı antibiyotiklere karşı direnç

oranları % 10-15 arasında bulundu. Direnç oranlarındaki değişkenlik endişe verici olsa da antibiyotik direncinin karmaşık doğasının altını çizmektedir.

Olumlu bir kayda göre, çok az sayıda bakteri örneği penisilin G, oksasilin, tigesiklin, linezolid, fusidik asit ve teikoplanine karşı direnç sergiledi; izole edilen her 100 bakteriden yalnızca biri bu antibiyotiklere direnç gösterdi. Bu bulgular, ortaya çıkan direnç modellerini belirlemek ve antibiyotik yönetimi çabalarına rehberlik etmek için sürekli gözetim ve izlemenin önemini vurgulamaktadır (Şekil 2).



Şekil 3. 2. Antibiyotiklere dirençli bakteri sayıları.

Hastane hastalarından izole edilen bakteri türlerinin demografik yayılımını tasvir ederek antibiyotik çeşitliliğini vurgulamaktadır. Yatay eksen çeşitli antibiyotikleri listelerken dikey eksen, bakteriyel izolatların miktarını belirtir. Üst üste dizilmiş çubuklar, her bir antibiyotiğe dirençli bakteri türlerinin sayısını göstererek hastanenin mikrobiyomunda antibiyotik direncindeki eğilimleri vurguluyor.

3.3. BAKTERİLERİN BAKIR LİGANDLARA DUYARLILIKLARI

Bu çalışmada, bakır bileşiklerinin antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı etkinliğinin araştırılması amaçlandı. Bakır bileşiklerinin McFarland 0,5'e göre ayarlanmış bakteri

dilüsyonlarına eklenmesinden 8 ve 24 saat sonra etkinliğini görmek için bu sürelerin sonunda agarlara ekim yapıldı. Sekiz saatlik inkübasyon sonrasında; AMPp (1) varlığında gram (-) bakterilerin 71 tanesinde üreme pozitif 8 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 16 tanesinden üreme pozitif 5 tanesinden üreme negatif olduğu görüldü (Çizelge 1). Yapılan çalışmada bakır bileşiklerinin antibiyotiğe dirençli gram (-) ve gram (+) bakteriler üzerinde dikkate değer bir önleyici etkisinin olduğu görüldü.

Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrasında; AMPp varlığında gram (-) bakterilerin 49 tanesinde üreme pozitif 30 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 13 tanesinden üreme pozitif 8 tanesinden üreme negatif olduğu görüldü (Çizelge 1). Sekiz ve yirmi dört saatlik inkübasyon sonrasında; AMP varlığında test edilen tüm gram negatif bakteri suşlarında bakterilerin büyümesi üzerinde herhangi bir engelleyici etki göstermediği görüldü (Çizelge 1).

Çizelge 3. 1. Bakır ligandları AMPp ve AMP'nın gram negatif ve gram pozitif bakterileri etkileri.

	AMPp(1) (8 saat)		AMPp(1) (24 saat)		AMP(2) (8 saat)		AMP(2) (24 saat)	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Gram (-)	71	8	49	30	79	0	77	2
Gram (+)	16	5	13	8	21	0	18	2

(-) Agar plakalarında hiçbir bakteri kolonisi gözlenmedi, bu da etkili bakterisidal aktiviteyi, bakteri üremesinin yokluğunu, bakır kompleksinin bakteri suşunu engellemedeki etkinliğini gösteriyor. (+) Bakteri suşu bakır kompleksinin varlığında üreme göstermiş olup, etkisiz olduğunu göstermektedir. Antibiyotik ortamında bakteri üremesinin varlığı, türün bakır kompleksi tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmediğini göstermektedir.

Denemelerde AMP ve AMPp bakır ligandları 10 katlı seyreltildi ve antibiyotiklere dirençli bakteri türlerine karşı test edildi. Bu bakır bileşiklerinin, test edilen tüm

bakteri suşlarında bakterilerin büyümesi üzerinde herhangi bir engelleyici etki göstermediği görüldü (Çizelge 2).

Çizelge 3. 2. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı bakır ligandları AMPp, ve AMP'nin 1/10 seyreltildikten sonra antibakteriyel etkinliği.

	AMPp* (8 saat)		AMPp* (24 saat)		AMP* (8 saat)		AMP* (24 saat)	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Gram negatif	81	0	81	0	81	0	81	0
Gram pozitif	21	0	21	0	21	0	21	0

*Maddelerin sulandırmış hali. (-) Agar plakalarında hiçbir bakteri kolonisi gözlenmedi, bu da etkili bakterisidal aktiviteyi, bakteri üremesinin yokluğunu, bakır kompleksinin bakteri suşunu engellemedeki etkinliğini gösteriyor. (+) Bakteri suşu bakır kompleksinin varlığında üreme göstermiş olup, etkisiz olduğunu göstermektedir. Antibiyotik ortamında bakteri üremesinin varlığı, türün bakır kompleksi tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmediğini göstermektedir.

3.4. BAKTERİLERİN BAKIR AMPp BİLEŞİKLERİNE DUYARLILIKLARI

Çizelge 3'de gösterildiği gibi BP5AMPp-Cu bakır kompleksi 68 bakteri türünün üremesinin engelleyerek orta derecede antimikrobiyal aktivite gösterdi. Bunun yanında AMPp-Cu bakır kompleksi yalnızca 14 bakteri türünün öldürülmesiyle en düşük etkinliği gösterdi.

Sekiz saatlik inkübasyon sonrasında; AMPp-Cu madde seyreltilmeden önce varlığında gram (-) bakterilerin 77 tanesinde üremenin pozitif 2 tanesinde üremenin negatif, gram (+) bakterilerin 17 tanesinde üremenin pozitif 4 tanesinde üremenin negatif, BP5AMPp-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 40 tanesinde üremenin pozitif 39 tanesinde üremenin negatif, gram (+) bakterilerin 8 tanesinde üremenin pozitif 13 tanesinden üremenin negatif olduğu görüldü (Çizelge 3).

Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrasında; AMPp-Cu madde varlığında gram (-) bakterilerin 69 tanesinde üremenin pozitif 10 tanesinde üremenin negatif, gram (+) bakterilerin 17 tanesinde üremenin pozitif 4 tanesinde üremenin negatif, BP5AMPp-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 24 tanesinde üremenin pozitif 55 tanesinde üremenin negatif, gram (+) bakterilerin 8 tanesinden üremenin pozitif 13 tanesinde üremenin negatif olduğu görüldü (Çizelge 3). Bu sonuçlara dayanarak, BP5AMPp-Cu maddesi bu çalışmada test edilen en güçlü AMPp bileşiği olduğu tespit edildi.

Çizelge 3. 3. Bakır bileşikleri AMPp-Cu ve BP5AMPp-Cu'nun gram negatif ve gram pozitif bakterileri etkileri.

	AMPp-Cu (8 saat)		AMPp-Cu (24 saat)		BP5AMPp-Cu (8 saat)		BP5AMPp-Cu (24 saat)	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Gram negatif	77	2	69	10	40	39	24	55
Gram pozitif	17	4	17	4	8	13	8	13

(-) Agar plakalarında hiçbir bakteri kolonisi gözlenmedi, bu da etkili bakterisidal aktiviteyi, bakteri üremesinin yokluğunu, bakır kompleksinin bakteri suşunu engellemedeki etkinliğini gösteriyor. (+) Bakteri suşu bakır kompleksinin varlığında üreme göstermiş olup, etkisiz olduğunu göstermektedir. Antibiyotik ortamında bakteri üremesinin varlığı, türün bakır kompleksi tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmediğini göstermektedir.

Seyreltilmemiş bakır komplekslerine maruz bırakıldığında, test edilen çoğunluk antibiyotiğe dirençli bakteri türleri tamamen ortadan kaldırıldı. Özellikle birden fazla antibiyotik sınıfına dirençli olanlar da dahil olmak üzere oldukça dirençli türler bile bakır kompleksleri BP5AMPp-Cu tarafından etkili bir şekilde üremesi engellendi.

Bakır komplekslerinin gücünü daha fazla değerlendirmek için bileşikler 10 kez seyreltildiler ve antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı yeniden test edildiler. Seyreltme sonrasında AMPp-Cu kompleksleri hakkında antimikrobiyal aktivitenin

olmaması bekleniyordu. Sonuçlar, maddenin gram pozitif ve gram negatif bakterileri yok etmede herhangi bir etki göstermedi.

BP5AMPp-Cu bakır kompleksleri sulandırıldıktan sonra ortalama % 17 antimikrobiyal aktivitesi oluştu. Test edilen suşların hiçbirisi, seyreltilmiş bakır komplekslerine maruz kalmanın ardından herhangi bir üreme göstermedi; bu, daha düşük konsantrasyonlarda bile sürekli etkinliğin göstergesidir (Çizelge 4).

Sekiz saatlik inkübasyon sonrasında; 10 katlı seyreltildikten sonra BP5AMPp-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 74 tanesinde üremenin pozitif 5 tanesinde üremenin negatif, gram (+) bakterilerin 18 tanesinde üremenin pozitif 3 tanesinden üremenin negatif olduğu görüldü (Çizelge 4).

Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrasında; BP5AMPp-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 67 tanesinde üremenin pozitif 12 tanesinde üremenin negatif, gram (+) bakterilerin 16 tanesinde üremenin pozitif 5 tanesinden üremenin negatif olduğu görüldü (Çizelge 4).

Çizelge 3. 4. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı madde AMPp-Cu ve BP5AMPp-Cu'nun 1/10 eyreltildikten sonra antibakteriyel etkinliği.

	AMPp-Cu*		AMPp-Cu*		BP5AMPp-Cu *		BP5AMPp-Cu *	
	(8 saat)		(24 saat)		(8 saat)		(24 saat)	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Gram (-)	81	0	80	1	74	5	67	12
Gram (+)	21	0	21	0	18	3	16	5

*Maddelerin sulandırmış hali. (-) Agar plakalarında hiçbir bakteri kolonisi gözlenmedi, bu da etkili bakterisidal aktiviteyi, bakteri üremesinin yokluğunu, bakır kompleksinin bakteri suşunu engellemedeki etkinliğini gösteriyor. (+) Bakteri suşu bakır kompleksinin varlığında üreme göstermiş olup, etkisiz olduğunu göstermektedir. Antibiyotik ortamında bakteri üremesinin varlığı, türün bakır kompleksi tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmediğini göstermektedir.

3.5. BAKTERİLERİN BAKIR AMP BİLEŞİKLERİNE DUYARLILIKLARI

Yapılan testlerde AMP bakır bileşiklerinin antibiyotiğe dirençli gram (-) ve gram (+) bakteriler üzerinde dikkate değer bir önleyici etkisinin olduğu görüldü. Bakır bileşiklerinin McFarland 0,5'e göre ayarlanmış bakteri dilüsyonlarına eklenmesinden 8 ve 24 saat sonra etkinliğini görmek için bu sürelerin sonunda agarlara ekim yapıldı.

Sekiz saatlik inkübasyon sonrasında; AMP-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 22 tanesinde üreme pozitif 57 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 21 tanesinde üreme pozitif 10 tanesinden üreme negatif, BP4AMP-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 20 tanesinde üreme pozitif 59 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 6 tanesinde üreme pozitif 15 tanesinden üreme negatif, BP5AMP-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 30 tanesinde üreme pozitif 49 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 6 tanesinde üreme pozitif 15 tanesinden üreme negatif olduğu görüldü (Çizelge 5).

Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrasında; AMP-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 4 tanesinde üreme pozitif 75 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 5 tanesinden üreme pozitif 16 tanesinden üreme negatif, BP4AMP-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 7 tanesinde üreme pozitif 72 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 4 tanesinden üreme pozitif 17 tanesinden üreme negatif, BP5AMP-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 8 tanesinde üreme pozitif 71 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 2 tanesinden üreme pozitif 17 tanesinden üreme negatif olduğu görüldü (Çizelge 5).

Çizelge 3. 5. Bakır komplekslerinin (AMP-Cu, BP4AMP-Cu, BP5AMP-Cu) seyreltilmeden önce gram negatif ve gram pozitif bakterilerle karşı antibakteriyel etkinliği.

	AMP-Cu (8 saat)		AMP-Cu (24 saat)		BP4AMP-Cu (8 saat)		BP4AMP-Cu (24 saat)		BP5AMP-Cu (8 saat)		BP5AMP-Cu (24 saat)	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Gram (-)	22	57	4	75	20	59	7	72	30	49	8	71
Gram (+)	21	10	5	16	6	15	4	17	6	15	2	19

(-) Agar plakalarında hiçbir bakteri kolonisi gözlenmedi, bu da etkili bakterisidal aktiviteyi, bakteri üremesinin yokluğunu, bakır kompleksinin bakteri suşunu engellemedeki etkinliğini gösteriyor. (+) Bakteri suşu bakır kompleksinin varlığında üreme göstermiş olup, etkisiz olduğunu göstermektedir. Antibiyotik ortamında bakteri üremesinin varlığı, türün bakır kompleksi tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmediğini göstermektedir.

Seyreltilmemiş bakır komplekslerine maruz bırakıldığında, test edilen tüm antibiyotiğe dirençli bakteri türlerinin hepsinin üremediği tespit edildi. Özellikle birden fazla antibiyotik sınıfına dirençli olanlar da dahil olmak üzere oldukça dirençli türler bile bakır kompleksleri tarafından etkili bir şekilde üremeleri engellendi.

Bakır komplekslerinin gücünü daha fazla değerlendirmek için 10 kez seyreltildiler ve antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı yeniden test edildiler. Çizelge 6'de şaşırtıcı bir şekilde, seyreltmeden sonra bile bakır kompleksleri antimikrobiyal aktivitelerini korudu ve bakteri türlerinin AMP-Cu kompleksleri gibi % 54 oranında üremesini engelledi. Test edilen suşların hiçbiri, seyreltilmiş bakır komplekslerine maruz kalmanın ardından herhangi bir üreme göstermedi; bu, daha düşük konsantrasyonlarda bile sürekli etkinliğin göstergesidir.

Sekiz saatlik inkübasyon sonrasında; AMP-Cu 10 katlı seyreltildikten sonra varlığında gram (-) bakterilerin 53 tanesinde üreme pozitif 26 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 8 tanesinde üreme pozitif 11 tanesinde üreme negatif, BP4AMP-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 73 tanesinde üreme pozitif 6 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 19 tanesinde üreme pozitif 2 tanesinde üreme negatif, BP5AMP-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 76 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 18 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinde üreme negatif olduğu görüldü (Çizelge 6).

Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrasında; AMP-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 37 tanesinde üreme pozitif 42 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 6 tanesinde üreme pozitif 13 tanesinde üreme negatif, BP4AMP-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 73 tanesinde üreme pozitif 6 tanesinde üreme negatif, gram (+)

bakterilerin 18 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinden üreme negatif, BP5AMP-Cu varlığında gram (-) bakterilerin 76 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinde üreme negatif, gram (+) bakterilerin 17 tanesinde üreme pozitif 4 tanesinde üreme negatif olduğu görüldü (Çizelge 6).

Çizelge 3. 6. Bakır AMP-Cu, BP4AMP-Cu, ve BP5AMP-Cu bileşiklerinin 1/10 seyretildikten sonra Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere etkileri.

	AMP-Cu* (8 saat)		AMP-Cu* (24 saat)		BP4AMP-Cu* (8 saat)		BP4AMP-Cu* (24 saat)		BP5AMP-Cu* (8 saat)		BP5AMP-Cu* (24 saat)	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Gram (-)	53	26	37	42	73	6	73	6	76	3	76	3
Gram (+)	8	11	6	13	19	2	18	3	18	3	17	4

*Maddelerin sulandırılmış hali. (-) Agar plakalarında hiçbir bakteri kolonisi gözlenmedi, bu da etkili bakterisidal aktiviteyi, bakteri üremesinin yokluğunu, bakır kompleksinin bakteri suşunu engellemedeki etkinliğini gösteriyor. (+) Bakteri suşu bakır kompleksinin varlığında üreme göstermiş olup, etkisiz olduğunu göstermektedir. Antibiyotik ortamında bakteri üremesinin varlığı, türün bakır kompleksi tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmediğini göstermektedir.

3.6. ETKİLİ MADDELERİN BAKTERİ TÜRÜNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

3.6.1. Bakır AMP ve AMPp Bileşiklerinin Seyreltilmeden Önce Bakterilere Etkileri

Sekiz saatlik inkübasyon sonrasında; AMP-Cu varlığında *K. pneumonia* suşlarının 12 tanesinde üreme pozitif 27 tanesinde üreme negatif, *E.coli* suşlarının 5 tanesinde üreme pozitif 16 tanesinde üreme negatif, *Citrobacter* suşlarının 1 tanesinde üreme pozitif 1 tanesinde üreme negatif, *Pseudomonas aeruginosa* 2 tanesinde üreme

pozitif 3 tanesinde üreme negatif, *Corynebacterium* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Enterobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Acinetobacter baumannii* suşlarının 2 tanesinde üreme pozitif 7 tanesinde üreme negatif, *Staphylococcus* suşlarının 5 tanesinde üreme pozitif 13 tanesinde üreme negatif, *Streptococcus pneumonia* suşlarının 1 tanesinde üreme negatif olduğu belirlendi (Çizelge 7).

Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrasında; AMP-Cu varlığında *K. pneumonia* suşlarının 1 tanesinde üreme pozitif 38 tanesinde üreme negatif, *E.coli* suşlarının 21 tanesinde üreme negatif, *Citrobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Pseudomonas aeruginosa* 2 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinde üreme negatif, *Corynebacterium* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Enterobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Acinetobacter baumannii* suşlarının 1 tanesinde üreme pozitif 8 tanesinde üreme negatif, *Staphylococcus* suşlarının 2 tanesinde üreme pozitif 16 tanesinde üreme negatif, *Streptococcus pneumonia* suşlarının 1 tanesinde üreme negatif olduğu belirlendi (Çizelge 7).

Sekiz saatlik inkübasyon sonrasında; BP4AMP-Cu varlığında *K. pneumonia* suşlarının 12 tanesinde üreme pozitif 27 tanesinde üreme negatif, *E.coli* suşlarının 5 tanesinde üreme pozitif 16 tanesinde üreme negatif, *Citrobacter* suşlarının 1 tanesinde üreme pozitif 1 tanesinde üreme negatif, *Pseudomonas aeruginosa* 2 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinde üreme negatif, *Corynebacterium* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Enterobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Acinetobacter baumannii* suşlarının 2 tanesinde üreme pozitif 7 tanesinde üreme negatif, *Staphylococcus* suşlarının 5 tanesinde üreme pozitif 13 tanesinde üreme negatif, 1 tane *Streptococcus penumunia* suşunda üremenin negatif olduğu belirlendi (Çizelge 7).

Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrasında; BP4AMP-Cu varlığında *K. pneumonia* suşlarının 6 tanesinde üreme pozitif 33 tanesinde üreme negatif, *E.coli* suşlarının 21 tanesinde üreme negatif, *Citrobacter* suşlarının 3 tanesinde üreme negatif, *Pseudomonas aeruginosa* 2 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinde üreme negatif, *Corynebacterium* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Enterobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Acinetobacter baumannii* suşlarının 1 tanesinde üreme

pozitif 8 tanesinde üreme negatif, *Staphylococcus* suşlarının 2 tanesinde üreme pozitif 16 tanesinde üreme negatif, 1 tane *Streptococcus penumunia* suşunda üremenin negatif olduğu belirlendi (Çizelge 7).

Sekiz saatlik inkübasyon sonrasında; BP5AMP-Cu varlığında *K. pneumonia* suşlarının 16 tanesinde üreme pozitif 13 tanesinde üreme negatif, *E.coli* suşlarının 6 tanesinde üreme pozitif 12 tanesinde üreme negatif, *Citrobacter* suşlarının 1 tanesinde üreme pozitif 2 tanesinde üreme negatif, *Pseudomonas aeruginosa* 2 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinde üreme negatif, *Corynebacterium* suşlarının 1 tanesinde üreme pozitif 1 tanesinde üreme negatif, *Enterobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Acinetobacter baumannii* suşlarının 6 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinde üreme negatif, *Staphylococcus* suşlarının 5 tanesinde üreme pozitif 13 tanesinde üreme negatif, 1 tane *Streptococcus penumunia* suşunda üremenin negatif olduğu belirlendi (Çizelge 7).

Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrasında; BP5AMP-Cu varlığında *K. pneumonia* suşlarının 5 tanesinde üreme pozitif 34 tanesinde üreme negatif, *E.coli* suşlarının 2 tanesinde üreme pozitif 19 tanesinde üreme negatif, *Citrobacter* suşlarının 3 tanesinde üreme negatif, *Pseudomonas aeruginosa* 2 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinde üreme negatif, 2 tane *Corynebacterium* suşunda üremenin negatif, *Enterobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Acinetobacter baumannii* suşlarının 1 tanesinde üreme pozitif 8 tanesinde üreme negatif, *Staphylococcus* suşlarının 2 tanesinde üreme pozitif 16 tanesinde üreme negatif, 1 tane *Streptococcus penumunia* suşunda üremenin negatif olduğu belirlendi (Çizelge 7).

Sekiz saatlik inkübasyon sonrasında; BP5AMPp-Cu varlığında *K. pneumonia* suşlarının 23 tanesinde üreme pozitif 16 tanesinde üreme negatif, *E.coli* suşlarının 7 tanesinde üreme pozitif 14 tanesinde üreme negatif, *Citrobacter* suşlarının 3 tanesinde üreme pozitif , *Pseudomonas aeruginosa* 3 tanesinde üreme pozitif 2 tanesinde üreme negatif, 2 tane *Corynebacterium* suşunda üreme negatif, *Enterobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Acinetobacter baumannii* suşlarının 5 tanesinde üreme pozitif 4 tanesinde üreme negatif, *Staphylococcus*

suşlarının 8 tanesinde üreme pozitif 10 tanesinde üreme negatif, 1 tane *Streptococcus penumunia* suşunda üremenin negatif olduğu belirlendi (Çizelge 7).

Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrasında; BP5AMPp-Cu varlığında *K. pneumonia* suşlarının 11 tanesinde üreme pozitif 28 tanesinde üreme negatif, *E.coli* suşlarının 3 tanesinde üreme pozitif 18 tanesinde üreme negatif, *Citrobacter* suşlarının 1 tanesinde üreme pozitif 2 tanesinde üreme negatif, *Pseudomonas aeruginosa* 2 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinde üreme negatif, *Corynebacterium* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Enterobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Acinetobacter baumannii* suşlarının 3 tanesinde üreme pozitif 6 tanesinde üreme negatif, *Staphylococcus* suşlarının 3 tanesinde üreme pozitif 15 tanesinde üreme negatif, 1 tane *Streptococcus penumunia* suşunda üremenin negatif olduğu belirlendi (Çizelge 7).

Çizelge 3. 7. Bakır komplekslerinin (AMP-Cu, BP4AMP-Cu, BP5AMP-Cu, BP5AMPp-Cu) seyreltilmeden önce klinik örneklerden izole edilen bakterilere karşı antibakteriyel etkinliği.

	AMP-Cu (8 saat)		AMP-Cu (24 saat)		BP4AMP-Cu (8 saat)		BP4AMP-Cu (24 saat)		BP5AMP-Cu (8 saat)		BP5AMP-Cu (24 saat)		BP5AMPp-Cu (8 saat)		BP5AMPp-Cu (24saat)	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
<i>K. pneumonia</i>	12	27	1	38	10	29	6	33	16	13	5	34	23	16	11	28
<i>E.coli</i>	5	16	0	21	4	17	0	21	6	12	2	16	7	14	3	18
<i>Citrobacter</i>	1	1	0	2	1	2	0	3	1	2	0	3	3	0	1	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	3	2	3	2	3	2	3	2	3	2	3	3	2	2	3
<i>C. striatum</i>	0	2	0	2	0	2	0	2	1	1	0	2	0	2	0	2
<i>E.cloacae</i>	0	2	0	2	1	1	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2
<i>A.baumannii</i>	2	7	1	8	4	5	1	8	6	3	1	8	5	4	3	6
<i>Staphylococcus</i>	5	13	2	16	4	14	2	16	5	13	2	16	8	10	3	15
<i>S. pneumoniae</i>	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1

(-) Agar plakalarında hiçbir bakteri kolonisi gözlenmedi, bu da etkili bakterisidal aktiviteyi, bakteri üremesinin yokluğunu, bakır kompleksinin bakteri suşunu engellemedeki etkinliğini gösteriyor. (+) Bakteri suşu bakır kompleksinin varlığında üreme göstermiş olup, etkisiz olduğunu göstermektedir. Antibiyotik ortamında bakteri üremesinin varlığı, türün bakır kompleksi tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmediğini göstermektedir.

3.6.2. Bakır AMP-Cu Bileşiklerinin Seyreltikten Sonra Bakterilere Etkileri

Sekiz saatlik inkübasyon sonrasında; AMP-Cu varlığında *K. pneumonia* suşlarının 28 tanesinde üreme pozitif 11 tanesinde üreme negatif, *E.coli* suşlarının 14 tanesinde üreme pozitif 6 tanesinde üreme negatif, *Citrobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme pozitif 1 tanesinde üreme negatif, *Pseudomonas aeruginosa* 4 tanesinde üreme pozitif 1 tanesinde üreme negatif, *Corynebacterium* suşlarının 1 tanesinde üreme pozitif 1 tanesinde üreme negatif, *Enterobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Acinetobacter baumannii* suşlarının 5 tanesinde üreme pozitif 4 tanesinde üreme negatif, *Staphylococcus* suşlarının 8 tanesinde üreme pozitif 10 tanesinde üreme negatif, 1 tane *Streptococcus penumunia* suşunda üremenin negatif olduğu belirlendi. Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrasında; AMP-Cu varlığında *K. pneumonia* suşlarının 11 tanesinde üreme pozitif, 28 tanesinde üreme negatif, *E.coli* suşlarının 3 tanesinde üreme pozitif 18 tanesinde üreme negatif, *Citrobacter* suşlarının 1 tanesinde üreme pozitif 2 tanesinde üreme negatif, *Pseudomonas aeruginosa* 2 tanesinde üreme pozitif 3 tanesinde üreme negatif, *Corynebacterium* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Enterobacter* suşlarının 2 tanesinde üreme negatif, *Acinetobacter baumannii* suşlarının 3 tanesinde üreme pozitif 6 tanesinde üreme negatif, *Staphylococcus* suşlarının 3 tanesinde üreme pozitif 15 tanesinde üreme negatif, 1 tane *Streptococcus penumunia* suşunda üremenin negatif olduğu belirlendi.

Çizelge 3. 8. On kez seyreltilmiş bakır AMP-Cu eklendikten sonra Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerde antibakteriyal etki.

	AMP-Cu *		AMP-Cu *	
	(8 saat)		(24 saat)	
	+	-	+	-
<i>K. pneumonia</i>	28	11	11	28
<i>E.coli</i>	14	6	3	18
<i>Citrobacter</i>	2	1	1	2
<i>P. aeruginosa</i>	4	1	2	3
<i>C. striatum</i>	1	1	0	2
<i>E. cloacae</i>	0	2	0	2
<i>A. baumannii</i>	5	4	3	6
<i>Staphylococcus</i>	8	10	3	15
<i>S. pneumoniae</i>	0	1	0	1

*Maddelerin seyreltilmiş hali. (-) Agar plakalarında hiçbir bakteri kolonisi gözlenmedi, bu da etkili bakterisidal aktiviteyi, bakteri üremesinin yokluğunu, bakır kompleksinin bakteri suşunu engellemedeki etkinliğini gösteriyor. (+) Bakteri suşu bakır kompleksinin varlığında üreme göstermiş olup, etkisiz olduğunu göstermektedir. Antibiyotik ortamında bakteri üremesinin varlığı, türün bakır kompleksi tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmediğini göstermektedir.

BÖLÜM 4

TARTIŞMA

Antibiyotiğe dirençli bakterilerdeki artış, küresel halk sağlığı için önemli bir tehdit oluşturmaktadır ve bu da artan hastalık, ölüm ve sağlık hizmetleri maliyetlerine yol açmaktadır. Bu çalışma ile, antibiyotik direncindeki eğilimleri araştırma ve bakır komplekslerinin dirençli bakteri türlerine karşı etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Bu çalışma doğrultusunda elde edilen bulgular, izole edilen bakteriler arasında hastanın yaşı ve antibiyotiklere karşı direnci arasında korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır. Antibiyotiklere karşı yüksek dirençli bakterilerin çoğunlukla 54 yaşın üzerinde olan bireylerden toplandığı gözlemi, hastaların yaşının antibiyotik direncinin gelişimi açısından etken olabileceğini düşündürmektedir (şekil 1).

Yaşlı bireylerde antibiyotik direncinde gözlenen artışın sebeplerinden biri de yaşlanmayla ilişkili faktörlerdir. Yapılan bir çalışmada, yaşlı bireyler sağlık hizmeti alabilmek için hastaneye daha sık başvurduklarından bu ortamlarda çoklu antibiyotik dirençli bakterilere yakalanma riski artabildiğini ortaya koymuştur [102]. Ek olarak, yaşlanma, vücudun enfeksiyonlara etkili bir şekilde yanıt verme yeteneğini zayıflatan, bağışıklık yaşlanması olarak bilinen bağışıklık sistemindeki değişikliklerle ilişkilidir.

Bu, bağışıklık hücrelerinin üretiminin azalmasına, dolaşımdaki monositik ve dendritik hücrelerin sayısında değişikliklere, nötrofillerin fagositik aktivitelerinin azalmasına, B ve T hücre repertuarında sınırlı çeşitliliğe, T hücresi tükenmesine veya mevcut bağışıklık hücrelerinin fonksiyon bozukluğuna ve bunun sonucu olarak güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşturma yeteneğinin azalmasına neden olabilir. Yaş ile antibiyotik direnci arasındaki ilişki, antibiyotiğe dirençli enfeksiyon riskinin

değerlendirilmesi aşamasında demografik faktörlerin oldukça önemli olduğunu ortaya koymaktadır[103]. Sağlık çalışanlarının yaşlı hastaları tedavi ederken özellikle dikkatli olması ve dirençli bakterilerin hastane ortamında yayılmasını mümkün olduğunca azaltmak için uygun önlemler alması gerekmektedir. Bilinçsiz antibiyotik kullanımını önlemeyi ve enfeksiyon kontrolünü teşvik etmeyi amaçlayan halk sağlığı uygulamaları, antibiyotik kullanımını optimize etmeyi, enfeksiyonları önlemeyi, antibiyotiğe dirençli bakterilerin ortaya çıkmasını ve yayılmasını mümkün olduğunca en aza indirmeyi amaçlamalı ve belirli yaşın üzerindeki riskli hasta gruplarına öncelik vermelidir.

Bu çalışmada analiz edilen antibiyotikler arasında farklı sınıflar arasındaki direnç oranlarında önemli farklılıklar gözlemlendi. Toplanan ve izole edilen bakterilere göre siprofloksasin ve levofloksasine karşı direnç ikinci en yüksek direnç oranına sahip oldu. Yüz farklı bakteri türünden siprofloksasin ve levofloksasine dirençli 74 tür belirlendi. Küresel olarak, florokinolonlar siprofloksasin, levofloksasin gibi yüksek düzeyde dirençli, en çok alıntı yapılan antibiyotiklerden bazılarıdır ve florokinolonlara direnç, özellikle gram-negatif bakteriler ve bazı gram-pozitif patojenler arasında dünya çapında yaygın hale gelmiştir [104]. Yanlış kullanıma ek olarak, florokinolonların yaygın kullanımı bakteri popülasyonları üzerinde seçici baskı uygulayarak dirençli suşların hayatta kalmasını ve çoğalmasını kolaylaştırmaktadır. Bakteriler, DNA replikasyonu ve onarımı için gerekli olan DNAGiraz ve topoizomera IV gibi florokinolonların hedeflerini etkileyen DNA'larındaki mutasyonlar yoluyla direnç geliştirebilirler. Jacoby (2019), yaptığı çalışmada florokinolonlara direnç genellikle hedef enzimler olan DNAGiraz ve topoizomera IV'teki modifikasyonların yanı sıra ilaç giriş ve çıkış mekanizmalarındaki değişikliklere bağlı olarak geliştiğini, başlangıçta mutasyonların gram negatif bakterilerdeki DNAGiraz veya gram pozitif bakterilerdeki topoizomera IV gibi daha hassas hedef enzimde meydana gelme eğiliminde olduğunu ifade etmiştir [105].

Pek çok bakteri, penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerde bulunan beta-laktam halka yapısını parçalayarak onları etkisiz hale getirebilen beta-laktamaz adı verilen enzimler üretir [15]. Genel olarak penisilin direnci iyi belgelenmiştir ve özellikle

bazı bakteriyel enfeksiyonlar için tıp camiasında önemli bir endişe kaynağıdır. Penisilin direnci öncelikle çeşitli mekanizmalar tarafından yönlendirilen bakteriyel evrimsel süreçler nedeniyle ortaya çıkar. Hasta örneklerinden izole ettiğimiz 100 bakteri türünün 65'i penisiline dirençli bulundu. Bazı bakteri suşları, β -laktamaz üretimi gibi penisilin direncinin en yaygın mekanizması nedeniyle penisiline karşı önemli düzeyde direnç geliştirmiştir. Penisilinlere benzer şekilde amoksisilin de β -laktamaz enzimleri tarafından parçalanmaya duyarlıdır. Amoksisilin, bu direnç mekanizmasını ortadan kaldırmak için sıklıkla bir β -laktamaz inhibitörü olan klavulanat ile birleştirilir [106]. Ancak bakteriler klavulanat tarafından inhibe edilmeyen β -laktamazlar üreterek direnç geliştirebilirler. İzole ettiğimiz 100 bakteri türünün 55'i amoksisilin-klavulanat direnci gösterdi.

Direncin, akış pompaları, membran geçirgenliğindeki değişiklikler ve direnç genlerinin yatay gen transferi dahil olmak üzere diğer mekanizmalar yoluyla da ortaya çıkabileceğini unutmamak gerekir [107]. Ayrıca direnç prevalansı coğrafi konuma, bakteri türüne ve antibiyotik kullanım şekline bağlı olarak değişebilmektedir.

Karşılaştırmalı olarak, karbapenemler ve glikopeptitler gibi antibiyotikler bu çalışmada daha düşük direnç oranları göstermiştir. Genellikle son çare antibiyotik olarak kabul edilen karbapenemler nispeten daha düşük direnç seviyeleri gösterdi.

Antibiyotik direnci sorununun üstesinden gelmek, sağlık hizmeti sağlayıcılarının, politika yapıcıların, araştırmacıların ve halkın ortak çabasını gerektirir. Antibiyotik yönetim programları, enfeksiyon önleme ve kontrol önlemleri, gözetim sistemleri ve yeni antibiyotikler ile alternatif tedavilere yönelik araştırmalar gibi stratejiler, antibiyotiğe dirençli bakterilerin yayılmasını azaltmak ve mevcut antibiyotiklerin etkinliğini korumak için gereklidir. İşbirliğine dayalı küresel çabalar, antibiyotik direnciyle mücadelede ve bu hayat kurtaran ilaçların etkinliğini gelecek nesiller için korumada çok önemlidir.

Çalışmada kullanılan 100 bakteri türüne karşı 2-Aminometilpiperidin ve 2-Aminometilpiridin'in antibakteriyel analizleri gerçekleştirdikten sonra iki ligandın

etkinliğinde önemli farklılıklar gözlemlendi. Bu ligandların etkinliği karşılaştırıldığında özellikle 2-aminometilpiperidin, 2-aminometilpiridine kıyasla üstün antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve test edilen 100 bakteriden 38'inin büyümesini engellediği görüldü (Çizelge 1). Bu bulgular, çeşitli antibiyotiğe dirençli patojenlere karşı geniş spektrumlu aktivite sergileyen, antibakteriyel tedavi için umut verici bir aday olarak 2-aminometilpiperidin potansiyelini vurgulamaktadır.

Buna karşılık, 2-aminometilpiridin sınırlı bir etkinlik sergileyerek test edilen 100 bakteri türünden yalnızca 2'sine karşı antimikrobiyal aktivite gösterdi. Etkililikteki bu farklılık, ligand tasarımında ve antimikrobiyal uygulamalar için optimizasyonda yapısal hususların önemini vurgulamaktadır. 2-aminometilpiperidin'in kimyasal bileşimi ve yapısal özellikleri, bakteriyel hedeflerle etkileşimi kolaylaştırarak ve mikrobiyal büyüme üzerinde engelleyici etkiler uygulayıp, potansiyelin artmasına muhtemelen katkıda bulunmaktadır. Ayrıca araştırmamızda, seyreltmenin bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için her iki ligand 10 kat seyreltildiğinde, 2-aminometilpiperidin ve 2-aminometilpiridin'in test edilen tüm bakteri türlerine karşı % 100 etkisiz olduğu ortaya çıktı. Bu beklenmedik sonuç, 2-aminometilpiperidin antimikrobiyal aktivitesinin yüksek oranda konsantrasyona bağlı olduğunu ve seyreltmenin bakteri üremesini etkili bir şekilde engelleme yeteneğini tehlikeye attığını göstermektedir (Çizelge 2).

Bu çalışmada, iki bakır kompleksinin (AMPp-cu (AMPp-Cu) ve BP5AMPp-Cu çalışmada test edilen bakteri türlerinin seyreltme öncesi ve sonrasında antibakteriyel etkinliğinin değerlendirilmesi sonucu; iki kompleksin test edilen bakteri türlerine karşı etkinliğinde dikkate değer bir fark gözlemlendi. AMPp-Cu, 100 bakteri türünden 14'ünün üremesini inhibe ederek düşük düzeyde antimikrobiyal aktivite gösterdi. Buna karşılık BP5AMPp-Cu, 100 bakteri türünden 68'ine karşı gözlemlenen engelleyici etkilerle önemli ölçüde artan etkinlik sergiledi. Bu bulgular, BP5AMPp ligandının bakır kompleksine dahil edilmesinin, tek başına AMPp ligandına kıyasla üstün antimikrobiyal aktivite sağladığını göstermektedir. AMPp-Cu kompleksi ile gözlemlenen düşük etkinlik, bunun bir antimikrobiyal madde olarak uygunluğunun zayıf olduğunu göstermektedir. AMPp-Cu 14 bakteri türünün üremesinin önlenmesi için bir dereceye kadar antimikrobiyal aktivite gösterse de, antibiyotiğe dirençli

enfeksiyonların etkili tedavisi için yeterli olmayabilir. Etkinliğini arttırmak için AMPp-Cu bakır kompleksinin formülasyonunun veya etki şeklinin daha fazla optimizasyonu gerekli olabilir.

Seyreltmenin komplekslerin antimikrobiyal özellikleri üzerindeki etkisini daha fazla değerlendirmek için yapılan seyreltmeler sonucu, AMPp-cu'nun seyreltme sonrasında etkinliğinin tamamen ortadan kalktığı ve buna karşı test edilen bakteri türlerinden herhangi birinin üremesini engelleyici etki göstermediği belirlendi. Bu aktivite kaybı, AMPp-Cu kompleksinin seyreltmeye karşı duyarlı olduğunu ve antimikrobiyal etkinliğinin yüksek oranda kompleksin konsantrasyonuna bağlı olduğu ortaya çıkmaktadır (Çizelge 4).

Buna karşın, BP5AMPp-cu'nun seyreltme sonrası antimikrobiyal aktivitesi seyreltilmemiş formülasyonla karşılaştırıldığında daha az düzeyde olsa da, seyreltmeden sonra bile antimikrobiyal aktivitesinin devam ettiği görüldü. Sonuçlar BP5AMPp-cu'nun seyreltme sonrasında 100 bakteri türünden 17'sine karşı üremeyi önleyici etkisini koruduğunu ve konsantrasyondaki değişikliklere karşı bir derece esneklik gösterdiği ortaya çıkmaktadır. Bu esneklik, BP5AMPp ligandının stabilite sağlayan ve düşük konsantrasyonlarda bile antimikrobiyal aktiviteyi koruyan spesifik yapısal özelliklerine atfedilebilir (Çizelge 4).

AMP-cu, BP5AMP-cu ve BP4AMP-cu olmak üzere 3 kompleksin seyreltilmemiş hallerinde çok etkin antimikrobiyal aktivite sergilediği ve test edilen 100 bakteri türünden 90'ının üremesini inhibe ettiği gözlemlendi. Bu bulgular, her üç kompleksin de güçlü antimikrobiyal özelliklere sahip olduğunu ve antibiyotiğe dirençli bakterilere karşı geniş spektrumlu aktiviteli olduğunu göstermektedir. Dirençli bakteri türlerinin % 90'ının bakır bileşiklerinin varlığında üreyememesiyle gözlemlenen yüksek etkinlik, bakırın geniş spektrumlu aktivitesini ve bakteri suşlarının çoğunda direnç mekanizmalarının üstesinden gelme yeteneğini vurgulamaktadır. Yapılan bu araştırma ile bakır bileşiklerinin antibiyotiğe dirençli bakteriler üzerine bakteriyel üremeyi önleyici etkisi bakırın antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların tedavisi ve kontrolü için umut verici bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır. Geleneksel antibiyotiklerden farklı olarak, bakır bileşikleri antimikrobiyal aktivitelerini oksidatif

stres, membran hasarı ve temel hücrel süreçlerin bozulması gibi birçok mekanizma yoluyla gösterebilir ve bu da bakterilerin direnç geliştirmesini zorlaştırır (Çizelge 5).

Bununla birlikte, bakır bileşiklerinin varlığında antibiyotiğe dirençli bakteri türlerinin % 10'unun üreme sergilemesi bakıra maruz kalmayı tolere etmelerine olanak tanıyan benzersiz direnç mekanizmalarına sahip olmalarından kaynaklanabilir (Çizelge 5). Bu suşlarda altta yatan direnç mekanizmalarını anlamak, bakır bileşiklerinin kullanımını optimize etmek ve direncin üstesinden gelmeye yönelik stratejiler geliştirmek için önemlidir. Bakır komplekslerinin gözlemlenen antimikrobiyal aktivitesi, bakteriyel suş değişkenliği, kültür koşulları ve deney protokolleri dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu direncin sebebinin açıklanabilmesi için bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Çalışmada kullanılan bakır komplekslerinin seyreltmeden sonra bile devam eden antimikrobiyal aktivitesi (Çizelge 6), antibiyotiğe dirençli bakterilerin kullandığı direnç mekanizmalarının üstesinden gelmelerini sağlayan doğal özelliklere sahip olabileceklerini düşündürmektedir. Dirençli bakterilere karşı etkinliğini kaybedebilen antibiyotiklerin aksine, bakır kompleksleri seyreltme sonrası bile dirençli bakterilere karşı antibakteriyel potansiyellerini koruyor görünmektedir ve bu da onları antibiyotik direnciyle mücadele için umut verici adaylar haline getirmektedir.

Bakır komplekslerinin antimikrobiyal aktivitesinin altında yatan etki mekanizması muhtemelen çok yönlüdür ve oksidatif stres, temel hücrel süreçlerin bozulması ve bakteriyel membranların hasar görmesini içerebilir. Bu özellikler, bakterilerin aynı anda birden fazla etki moduna uyum sağlamayı zorlaştırması nedeniyle bakır komplekslerini direnç gelişimine daha az duyarlı hale getirir. Ayrıca, bakır komplekslerinin çeşitli antibiyotiğe dirençli bakteri türlerine karşı geniş spektrumlu aktivitesi, bunların çeşitli klinik ortamlarda potansiyel olarak uygulanabilirliğini göstermektedir. Bakır kompleksleri, antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların, özellikle de geleneksel antibiyotik tedavisine önemli zorluklar oluşturan çoklu ilaca dirençli patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için değerli bir alternatif sunabilir.

Bu bileşikler arasında antimikrobiyal aktivitede gözlenen farklılıklar, belirli bakteri türlerine karşı etkinliğin belirlenmesinde bileşik yapısının ve kimyasal özelliklerinin önemini vurgulamaktadır. Bu bakır bileşiklerinin etki mekanizmaları ve yapı-aktivite ilişkileri hakkında daha fazla araştırma yapılması, antimikrobiyal potansiyellerinin optimize edilmesi ve etkili antibakteriyel ajanlar olarak gelişimlerinin kolaylaştırılması için gereklidir.

Çalışmamızda, bakır bileşiklerinin 21'i gram pozitif ve 79'u gram negatif bakteri olmak üzere 100 farklı bakteri suşuna yönelik antibakteriyel etkisi araştırılmıştır. Bakteri suşlarının sayıca farklılıklar göstermesi bakır bileşiklerinin farklı bakteri türleri üzerindeki etkinliği konusunda önemli bir farklılığa sebep olmamıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, bakır bileşiklerinin hem gram pozitif hem de gram negatif bakteriler üzerinde benzer etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca bakır bileşiklerinin geniş antimikrobiyal özelliğe sahip olduğunu ve gram pozitif veya gram negatif olma özelliklerinden bağımsız olarak çeşitli bakteri türlerini hedefleyebileceğini göstermiştir (Çizelge 7). Ayrıca çalışmada, seyreltmenin bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla AMP-Cu bileşiği 10 kat seyreltilmiştir. Bu seyreltme sonucunda AMP-Cu'nun test edilen tüm bakteri türlerine karşı % 54 etkili olduğu görülmüştür. Seyreltme sonrası elde ettiğimiz bu sonuç, AMP-Cu bileşiğinin antimikrobiyal aktivitesinin yüksek konsantrasyona bağlı olduğunu ve yapılan seyreltme işleminin bakteriyel üremeyi engelleme potansiyelini tehlikeye attığını göstermektedir (Çizelge 8).

Seyreltme işleminin ardından etkisiz hale gelmemesinin sebebi antibakteriyel maddelerin düşük konsantrasyonlarda bile temel biyolojik işlevleri bozarak bakteriyel ölüme veya bakteriyel büyümenin engellenmesine neden olabilmesidir. Bu sürekli etki, düşük antibakteriyel konsantrasyonuna rağmen bakteri türlerinin zamanla yok edilmesine katkıda bulunabilir.

Test edilen bakterilerin 8 ve 24 saat AMP-Cu, BP4AMP-Cu, BP5AMP-Cu komplekslerine maruz kaldıktan sonra üremelerinin veya inhibisyonlarının gözlemlenmesi sonucu farklı bakteri suşları arasında değişen yanıtlar belirlendi.

AMP-Cu, BP4AMP-Cu, BP5AMP-Cu bakır bileşiklerine 8 saat maruz kaldıktan sonra umut verici sonuçlar görüldü. AMP-Cu bileşikleri 100 bakteri türünden 58'sine karşı duyarlılık göstererek üremeyi engelledi ve 24 saat sonra bu sayı 91'e ulaştı. BP4AMP-Cu bileşikleri 8 saat sonra 100 bakteri türünden 74'sine duyarlılık göstererek üremelerini engelledi ve 24 saat sonra bu sayı 89'a ulaştı. BP5AMP-Cu bileşikleri 8 saat sonra test edilen 100 bakteri türünden 64'sine karşı duyarlılık gösterdi (Çizelge 5 ve Çizelge 7) ve 24 saat sonra bu sayı 90'a ulaştı. Bu bulgular, bakır bileşiklerinin nispeten kısa bir süre içinde duyarlı bakteri türlerini hedeflemeye ve sayısını azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, uzatılmış inkübasyon süresinin antibakteriyel etkinliğinde önemli bir artışa neden olduğunu göstermektedir. Yirmi dört saat sonra bakteriyel etkinlikte gözlenen artış, antibiyotiklerin etkinliğini değerlendirirken antibiyotiklere maruz kalma süresinin dikkate alınmasının önemini vurgulamaktadır. Bazı bakteri türleri başlangıçta test edilen bakır bileşiklerine karşı direnç veya azalmış hassasiyet gösterebilirken, uzun süreli maruz kalma bu bakterilerin daha da bastırılmasına veya yok edilmesine yol açabilir. Zaman içinde antibiyotik etkinliğinde gözlemlenen artışa çeşitli faktörler katkıda bulunabilir. Antibiyotik konsantrasyonunun, maruziyetten 24 saat sonra bakterisit veya bakterisidal aktivite için gerekli olan kritik eşiğe ulaşması buna bir örnektir. Ek olarak, uzatılmış inkübasyon süresi, bakır bileşiklerinin bakteri hücrelerine daha fazla nüfuz etmesine izin vermiş olabilir veya gelişmiş antimikrobiyal özelliklere sahip bileşiklerin metabolitlerinin birikmesini kolaylaştırmış olabilir. Bu sonuçlar, zaman içinde bakteriyel tepkinin izlenmesinin önemini altını çizmektedir ve çeşitli bakteri türlerine karşı bakır bileşiklerinin etkinliğini artırmak için uzun süreli maruz kalma potansiyelini vurgulamaktadır.

Bu çalışma sayesinde, test edilen 7 bileşik arasında 4 bakır bileşiğinin (AMP-Cu, BP4AMP-Cu, BP5AMP-Cu ve BP5AMPp-Cu), değerlendirilen diğer bileşiklerle (AMPp, AMP ve AMPp-Cu) karşılaştırıldığında güçlü antimikrobiyal etkiler gösterdiği bulunmuştur. Bileşiklerin test edilen bakteriler üzerindeki etkisindeki bu farklılık, bu bileşiklerin kimyasal bileşimi ve fiziksel özelliklerindeki farklılıkla açıklanabilir. Ayrıca bakır bileşikleri, onları ayıran bakteriler üzerindeki çözünürlüklerinde, reaktivitelerinde veya antimikrobiyal etkilerine katkıda

bulunduğu bilinen reaktif oksijen türlerini üretme yeteneklerinde bir artış gibi etkilerindeki farklı özelliklerle de karakterize edilebilir [108].

AMP-Cu bileşinin seyreltmeden sonraki çalışmamız, bu bileşin güçlü bir antimikrobiyal özelliğe sahip olduğunu gösterdi. Çünkü test edilen tüm bakteriler üzerinde antibakteriyel etki gösterdi, dolayısıyla gelecekteki araştırmalar onu iyileştirme ve antibakteriyel olarak kullanılmak üzere geliştirme olasılığına odaklanabilir.

Gelecekteki araştırmalar, bakır bileşiklerinin etkinliğinde zaman içinde gözlenen artışın ardındaki mekanizmaları daha fazla araştırabilir. Bunun yanısıra yapılacak olan başka deneyler bakır bileşiklerine uzun süre maruz kalmanın bakteri popülasyonları üzerindeki uzun vadeli etkisini değerlendirebilir.

Bakır nanopartiküllerinin bakteriler üzerine etkisi inceleyen bir çalışmada [69], bakırın bakteri hücreleri üzerindeki etkisinin bakteriyel hücre zarlarının bozulması, enzimatik süreçlere müdahale ve aktif bölgelere bağlanarak oksidatif stresin tetiklenmesi olan çeşitli faktörlerden kaynaklanabileceğini gösterdi. Bakır iyonları enzimin veya kofaktörlerin enzim fonksiyonunu bozar ve bakterilerin büyümesini engeller. Ek olarak, bakır kompleksleri enzimlerde konformasyonel değişikliklere neden olabilir, onları etkisiz hale getirebilir ve bakterilerin hayatta kalması için gerekli olan hayati metabolik yolları bozabilir [69]. Bakır komplekslerinin antibakteriyel aktivitelerini sergilediği temel mekanizmanın, bakteri hücre zarlarının bozulması yoluyla olduğu göz ardı edilemez. Komplekslerden salınan bakır iyonları, bakteri zarlarının lipit çift katmanıyla etkileşime girerek kararsızlığa ve geçirgenliğe yol açabilir. Bu kusur, zarın bütünlüğüne zarar vererek hücre içeriğinin sızmasına ve sonuçta hücre ölümüne yol açar [109]. Çalışmamızda bakterilerin öldürülmesi bahsedilen mekanizmalarla açıklanabilir. Çünkü bu mekanizmaların altında yatan anlayış, bakır komplekslerinin tam terapötik potansiyelinden yararlanmak ve bulaşıcı hastalıklarla mücadelede etkili antimikrobiyal ajanlar tasarlamak için çok önemlidir.

BÖLÜM 5

SONUÇ

Bu çalışmada Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden mikrobiyoloji laboratuvarına g gelen örneklerden izole edilen 100 bakteri alınmış ve izole edilen örneklerin tamamının duyarlılık testi yapılan antibiyotiklerin çoğunluğuna dirençli olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar, antibiyotiğe dirençli bakterilerin çoğunluğunun 54 yaşın üzerindeki kişilere ait olduğunu gösterdi. En yüksek antibiyotik direnci oranı siprofloksasin ve levofloksasine karşıydı, bunu penisilin takip ediyordu.

Bu çalışmada Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde sentezlenen AMP ve AMPp bileşiklerinin duyarlılıkları 1/10 oranında seyreltilmeden önce ve sonra test edildi. İzole edilen bakterilere AMP ve AMPp bileşiklerinin eklenmesinden sonra bakteriler, bu bileşiklerin eklenmesinden 8 saat ve 24 saat sonra olmak üzere iki ardışık zaman periyodunda bir kanlı agar plakası üzerinde kültürlendi.

Sonuçlar, agar plakalarında izole edilen 90 farklı bakteri türünün büyümesini önledikleri için AMP-Cu, BP4AMP-Cu ve BP5AMP-Cu maddelerinin en yüksek etkiye sahip olduğunu gösterdi. Madde BP5AMPp-Cu, 68 antibiyotiğe dirençli bakteriyi etkileyerek ikinci sırada yer alırken, ligand AMPp ise 38 bakteri türünü etkileyerek üçüncü sırada yer aldı. Malzemelerin 1/10 oranında seyreltilmesinden sonra bileşik AMP-Cu en etkili olanı oldu ve 54 izole bakterinin büyümesini engelledi. Bu keşif sadece bakır komplekslerinin zorlu antimikrobiyal ajanlar olarak potansiyelini vurgulamakla kalmayıp, aynı zamanda bunların çeşitli koşullar altındaki davranışlarını anlamının önemini de vurgulamaktadır.

Bu bileşikler üzerinde gelecekte yapılacak araştırmalar, antibiyotik direnci sorununun çözümüne katkıda bulunabilir. Çünkü antibiyotik direnci sorunu sağlık hizmeti sağlayıcılarının, araştırmacıların ve genel halkın ortak çabasını

gerektirmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin antimikrobiyal uygulamalar için uygunluğunu değerlendirirken sitotoksikite, stabilite ve insan hücrelerine karşı çözünürlük gibi faktörlerin de dikkate alınması önemlidir.



KAYNAKLAR

1. Khan, A. A., Manzoor, K. N., Sultan, A., Saeed, M., Rafique, M., Noushad, S., Talib, A., Rentschler, S., and Deigner, H. P., "Pulling the brakes on fast and furious multiple drug-resistant (MDR) bacteria", *International Journal Of Molecular Sciences*, 22 (2): 1–40 (2021).
2. Hutchings, M., Truman, A., and Wilkinson, B., "Antibiotics: past, present and future", *Current Opinion In Microbiology*, 51 (Figure 1): 72–80 (2019).
3. Valent, P., Groner, B., Schumacher, U., Superti-Furga, G., Busslinger, M., Kralovics, R., Zielinski, C., Penninger, J. M., Kerjaschki, D., Stingl, G., Smolen, J. S., Valenta, R., Lassmann, H., Kovar, H., Jäger, U., Kornek, G., Müller, M., and Sörgel, F., "Paul Ehrlich (1854-1915) and His Contributions to the Foundation and Birth of Translational Medicine", *Journal Of Innate Immunity*, 8 (2): 111–120 (2016).
4. Browne, A. G. P., Fisher, M. C., and Henk, D. A., "Species-specific PCR to describe local-scale distributions of four cryptic species in the *Penicillium chrysogenum* complex", *Fungal Ecology*, 6 (5): 419–429 (2013).
5. Woodruff, H. B., "Selman A. Waksman, winner of the 1952 nobel prize for physiology or medicine", *Applied And Environmental Microbiology*, 80 (1): 2–8 (2014).
6. Wiest, D. B., Cochran, J. B., and Tecklenburg, F. W., "Chloramphenicol Toxicity Revisited: A 12-Year-Old Patient With a Brain Abscess", *The Journal Of Pediatric Pharmacology And Therapeutics*, 17 (2): 182–188 (2012).
7. Dürckheimer, W., "Tetracyclines: Chemistry, Biochemistry, and Structure-Activity Relations", *Angewandte Chemie International Edition In English*, 14 (11): 721–734 (1975).
8. Choi, S. R., Britigan, B. E., Moran, D. M., and Narayanasamy, P., "Gallium nanoparticles facilitate phagosome maturation and inhibit growth of virulent *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages", *PLoS ONE*, 12 (5): 1–20 (2017).
9. Syariah, K. B. and Ilmu, G., "Infection Due to the Fungus *Acremonium* (*Cephalosporium*)", (september 2016): 1–6 .
10. Andriole, V. T., "The quinolones: Past, present, and future", *Clinical Infectious Diseases*, 41 (2 SUPPL.): 113–119 (2005).

11. Abraham, E. P., "The Antibiotics", *Comprehensive Biochemistry*, 11 (4): 181–224 (1963).
12. Cella, E., Giovanetti, M., Benedetti, F., Scarpa, F., Johnston, C., Borsetti, A., Ceccarelli, G., Azarian, T., Zella, D., and Ciccozzi, M., "Joining Forces against Antibiotic Resistance: The One Health Solution", *Pathogens*, 12 (9): 1–14 (2023).
13. Davies, J., "Origins and evolution of antibiotic resistance.", *Microbiologia (Madrid, Spain)*, 12 (1): 9–16 (1996).
14. Baran, A., Kwiatkowska, A., and Potocki, L., "Antibiotics and Bacterial Resistance—A Short Story of an Endless Arms Race", *International Journal Of Molecular Sciences*, 24 (6): (2023).
15. Bush, K. and Bradford, P. A., "Bush and Bradford - 2016 - β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors An Overview.pdf", *Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine*, (Table 1): 22 (2016).
16. McCoy, L. S., Xie, Y., and Tor, Y., "Antibiotics that target protein synthesis", *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 2 (2): 209–232 (2011).
17. Lambert, T., "Antibiotics that affect the ribosome", *OIE Revue Scientifique Et Technique*, 31 (1): 57–64 (2012).
18. Pham, T. D. M., Ziora, Z. M., and Blaskovich, M. A. T., "Quinolone antibiotics", *MedChemComm*, 10 (10): 1719–1739 (2019).
19. Lowe, J., "Mechanisms of Antibiotic Resistance", *Annual Reports In Medicinal Chemistry*, 17 (C): 119–127 (1982).
20. Delcour, A. H., "Delcour, A. H. (2010). NIH Public Access, 1794(5), 808–816. <http://doi.org/10.1016/j.bbapap.2008.11.005.Outer>", 1794 (5): 808–816 (2010).
21. Soto, S. M., "Soto 2013", *Landes Bioscience*, Virulence (4:3): 223–229 (2013).
22. Uruén, C., Chopo-Escuin, G., Tommassen, J., Mainar-Jaime, R. C., and Arenas, J., "Biofilms as promoters of bacterial antibiotic resistance and tolerance", *Antibiotics*, 10 (1): 1–36 (2021).
23. WHO, "Policy Pathways to Combat the Global Crisis of Antimicrobial Resistance", 1–19 (2022).
24. Sirelkhatim, A., Mahmud, S., Seeni, A., Kaus, N. H. M., Ann, L. C., Bakhori, S. K. M., Hasan, H., and Mohamad, D., "Review on zinc oxide nanoparticles: Antibacterial activity and toxicity mechanism", *Nano-Micro Letters*, 7 (3): 219–242 (2015).

25. Liu, Y., He, L., Mustapha, A., Li, H., Hu, Z. Q., and Lin, M., "Antibacterial activities of zinc oxide nanoparticles against Escherichia coli O157:H7", *Journal Of Applied Microbiology*, 107 (4): 1193–1201 (2009).
26. Akiyama, H., Yamasaki, O., Kanzaki, H., Tada, J., and Arata, J., "Effects of zinc oxide on the attachment of Staphylococcus aureus strains", *Journal Of Dermatological Science*, 17 (1): 67–74 (1998).
27. Gonzalez, M. R., Ducret, V., Leoni, S., and Perron, K., "Pseudomonas aeruginosa zinc homeostasis: Key issues for an opportunistic pathogen", *Biochimica Et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms*, 1862 (7): 722–733 (2019).
28. Zhang, K., Han, Y., Gu, F., Gu, Z., Zhao, J. Y., Chen, J., Chen, B., Gao, M., Hou, Z., Yu, X., Cai, T., Gao, Y., Hu, R., Xie, J., and Liu, T., "Association between dietary zinc intake and Helicobacter pylori seropositivity in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey", *Frontiers In Nutrition*, 10 (September): 1–9 (2023).
29. Hutchings, C., Yair, Z. P., Reifen, R., and Shemesh, M., "Antimicrobial effect of zn²⁺ ions governs the microbial quality of donor human milk", *Foods*, 10 (3): 1–12 (2021).
30. Wei, Y., Wang, J., Wu, S., Zhou, R., Zhang, K., Zhang, Z., Liu, J., Qin, S., and Shi, J., "Nanomaterial-Based Zinc Ion Interference Therapy to Combat Bacterial Infections", *Frontiers In Immunology*, 13 (June): 1–18 (2022).
31. Lin, P. H., Sermersheim, M., Li, H., Lee, P. H. U., Steinberg, S. M., and Ma, J., "Zinc in wound healing modulation", *Nutrients*, 10 (1): 1–20 (2018).
32. Yousefian, F., Hesari, R., Jensen, T., Obagi, S., Rgeai, A., Damiani, G., Bunick, C. G., and Grada, A., "Antimicrobial Wound Dressings: A Concise Review for Clinicians", *Antibiotics*, 12 (9): 1–12 (2023).
33. Uwitonze, A. M., Ojeh, N., Murererehe, J., Atfi, A., and Razzaque, M. S., "Zinc adequacy is essential for the maintenance of optimal oral health", *Nutrients*, 12 (4): 1–14 (2020).
34. Pino, P., Bosco, F., Mollea, C., and Onida, B., "Antimicrobial Nano-Zinc Oxide Biocomposites for Wound Healing Applications: A Review", *Pharmaceutics*, 15 (3): (2023).
35. Gupta, M., Mahajan, V. K., Mehta, K. S., and Chauhan, P. S., "Zinc therapy in dermatology: A review", *Dermatology Research And Practice*, 2014: (2014).
36. Ali, H. A., Darawsheh, M. D., and Rappocciolo, E., "Synthesis, crystal structure, spectroscopic and biological properties of mixed ligand complexes of zinc(II) valproate with 1,10-phenanthroline and 2-aminomethylpyridine", *Polyhedron*, 61: 235–241 (2013).

37. Yin, I. X., Zhang, J., Zhao, I. S., Mei, M. L., Li, Q., and Chu, C. H., "The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry", *International Journal Of Nanomedicine*, 15: 2555–2562 (2020).
38. Talapko, J., Matijević, T., Juzbašić, M., Antolović-Požgain, A., and Škrlec, I., "Antibacterial activity of silver and its application in dentistry, cardiology and dermatology", *Microorganisms*, 8 (9): 1–13 (2020).
39. Arendsen, L. P., Thakar, R., and Sultan, A. H., "The use of copper as an antimicrobial agent in health care, including obstetrics and gynecology", *Clinical Microbiology Reviews*, 32 (4): 1–28 (2019).
40. Raja, F. N. S., Worthington, T., and Martin, R. A., "The antimicrobial efficacy of copper, cobalt, zinc and silver nanoparticles: alone and in combination", *Biomedical Materials (Bristol)*, 18 (4): (2023).
41. Britanova, L., Meyer, S., Luczak, M., Baines, J. F., and Willumeit-Römer, R., "Comparison of the antibacterial properties of Mg, Mg-2Ag, and Ti intramedullary implants in a murine model of Staphylococcus aureus bacteremia-related periprosthetic osteomyelitis", *Materialia*, 31 (August): (2023).
42. Okamoto, K., Kudo, D., Phuong, D. N. D., Iwamoto, Y., Watanabe, K., Yoshioka, Y., Ariyoshi, W., and Yamasaki, R., "Magnesium Hydroxide Nanoparticles Inhibit the Biofilm Formation of Cariogenic Microorganisms", *Nanomaterials*, 13 (5): 1–10 (2023).
43. Benli, B. and Yalın, C., "The influence of silver and copper ions on the antibacterial activity and local electrical properties of single sepiolite fiber: A conductive atomic force microscopy (C-AFM) study", *Applied Clay Science*, 146 (April): 449–456 (2017).
44. Osman, D., Cooke, A., Young, T. R., Deery, E., Robinson, N. J., and Warren, M. J., "The requirement for cobalt in vitamin B12: A paradigm for protein metalation", *Biochimica Et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1868 (1): 118896 (2021).
45. Aguado, S., Quirós, J., Canivet, J., Farrusseng, D., Boltes, K., and Rosal, R., "Antimicrobial activity of cobalt imidazolate metal-organic frameworks", *Chemosphere*, 113: 188–192 (2014).
46. Beyersmann, D. and Hartwig, A., "The genetic toxicology of cobalt", *Toxicology And Applied Pharmacology*, 115 (1): 137–145 (1992).
47. Božić Cvijan, B., Korać Jačić, J., and Bajčetić, M., "The Impact of Copper Ions on the Activity of Antibiotic Drugs", *Molecules*, 28 (13): (2023).
48. Ma, Y., Lin, W., Ruan, Y., Lu, H., Fan, S., Chen, D., Huang, Y., Zhang, T., Pi, J., and Xu, J. F., "Advances of Cobalt Nanomaterials as Anti-Infection Agents, Drug Carriers, and Immunomodulators for Potential Infectious Disease

- Treatment", *Pharmaceutics*, 14 (11): (2022).
49. Ameen, F. and Majrashi, N., "Recent trends in the use of cobalt ferrite nanoparticles as an antimicrobial agent for disability infections: A review", *Inorganic Chemistry Communications*, 156 (August): 111187 (2023).
 50. Mishra, A., Kaushik, N. K., Verma, A. K., and Gupta, R., "Synthesis, characterization and antibacterial activity of cobalt(III) complexes with pyridine-amide ligands", *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 43 (10): 2189–2196 (2008).
 51. Bruggaber, S. F. A., French, G., Thompson, R. P. H., and Powell, J. J., "Selective and effective bactericidal activity of the cobalt (II) cation against *Helicobacter pylori*", *Helicobacter*, 9 (5): 422–428 (2004).
 52. Salah, I., Parkin, I. P., and Allan, E., "Copper as an antimicrobial agent: Recent advances", *RSC Advances*, 11 (30): 18179–18186 (2021).
 53. Borkow, G. and Gabbay, J., "Copper as a Biocidal Tool", *Current Medicinal Chemistry*, 12 (18): 2163–2175 (2005).
 54. Phan, D. N., Dorjjugder, N., Saito, Y., Khan, M. Q., Ullah, A., Bie, X., Taguchi, G., and Kim, I. S., "Antibacterial mechanisms of various copper species incorporated in polymeric nanofibers against bacteria", *Materials Today Communications*, 25: 101377 (2020).
 55. Nishijima David L; Wisner, David H; Holmes, James F, D. K. S., "Copper tolerance and virulence", *Metallomics*, 176 (6): 139–148 (2016).
 56. Grass, G., Rensing, C., and Solioz, M., "Metallic copper as an antimicrobial surface", *Applied And Environmental Microbiology*, 77 (5): 1541–1547 (2011).
 57. Michalak, M., Pierzak, M., Kręcis, B., and Suliga, E., "Bioactive compounds for skin health: A review", *Nutrients*, 13 (1): 1–31 (2021).
 58. Nikam, M., "A Review on Tamra Jal or Copperized Water Being Useful in Today's Lifestyle", *Peer Review E-Journal*, 7 (3): 111–114 (2020).
 59. Vaidya, P., Vaidya, B. R., and Vaidya, S., "Response to Ayurvedic therapy in the treatment of migraine without aura", *International Journal Of Ayurveda Research*, 1 (1): 30 (2010).
 60. Antonio-Pérez, A., Durán-Armenta, L. F., Pérez-Loredo, M. G., and Torres-Huerta, A. L., "Biosynthesis of Copper Nanoparticles with Medicinal Plants Extracts: From Extraction Methods to Applications", *Micromachines*, 14 (10): 1–32 (2023).
 61. Harris, E. D., Rayton, J. K., Balthrop, J. E., DiSilvestro, R. A., and Garcia-de-Quevedo, M., "Copper and the synthesis of elastin and collagen.", *Ciba Foundation Symposium*, 79: 163–182 (1980).

62. Pavelková, M., Vysloužil, J., Kubová, K., and Vetchý, D., "Biological role of copper as an essential trace element in the human organism", *Ceska A Slovenska Farmacie*, 2018 (4): 143–153 (2018).
63. Sharifahmadian, O., Salimijazi, H. R., Fathi, M. H., Mostaghimi, J., and Pershin, L., "Relationship between surface properties and antibacterial behavior of wire arc spray copper coatings", *Surface And Coatings Technology*, 233: 74–79 (2013).
64. Cheng, F., Peng, G., Lu, Y., Wang, K., Ju, Q., Ju, Y., and Ouyang, M., "Relationship between copper and immunity: The potential role of copper in tumor immunity", *Frontiers In Oncology*, 12 (November): (2022).
65. An, Y., Li, S., Huang, X., Chen, X., Shan, H., and Zhang, M., "The Role of Copper Homeostasis in Brain Disease", *International Journal Of Molecular Sciences*, 23 (22): 1–23 (2022).
66. LiquiTech, "Copper Silver Ionization Water Treatment", .
67. Linder, M. C., "Copper and genomic stability in mammals", *Mutation Research - Fundamental And Molecular Mechanisms Of Mutagenesis*, 475 (1–2): 141–152 (2001).
68. Festa, R. A. and Thiele, D. J., "Copper: an Essential Metal in Biology Copper in prokaryotes", *Festa RA, Thiele DJ. Copper: An Essential Metal In Biology. Current Biology*, 21 (21): 877–883 (2011).
69. Ma, X., Zhou, S., Xu, X., and Du, Q., "Copper-containing nanoparticles: Mechanism of antimicrobial effect and application in dentistry-a narrative review", *Frontiers In Surgery*, 9 (August): (2022).
70. Govindaraju, M., Shekar, H. S., Sateesha, S. B., Vasudeva Raju, P., Sambasiva Rao, K. R., Rao, K. S. J., and Rajamma, A. J., "Copper interactions with DNA of chromatin and its role in neurodegenerative disorders", *Journal Of Pharmaceutical Analysis*, 3 (5): 354–359 (2013).
71. Chaturvedi, K. S., Hung, C. S., Giblin, D. E., Urushidani, S., Austin, A. M., Dinauer, M. C., and Henderson, J. P., "Cupric yersiniabactin is a virulence-associated superoxide dismutase mimic", *ACS Chemical Biology*, 9 (2): 551–561 (2014).
72. Ruiz, L. M., Libedinsky, A., and Elorza, A. A., "Role of Copper on Mitochondrial Function and Metabolism", *Frontiers In Molecular Biosciences*, 8 (August): 1–17 (2021).
73. Vincent, M., Hartemann, P., and Engels-Deutsch, M., "Antimicrobial applications of copper", *International Journal Of Hygiene And Environmental Health*, 219 (7): 585–591 (2016).
74. Grumezescu, A. M., "Water Purification", *Water Purification*, 1–742 (2017).

75. Allen, J. M., Plewa, M. J., Wagner, E. D., Wei, X., Bollar, G. E., Quirk, L. E., Liberatore, H. K., and Richardson, S. D., "Making Swimming Pools Safer: Does Copper-Silver Ionization with Chlorine Lower the Toxicity and Disinfection Byproduct Formation?", *Environmental Science And Technology*, 55 (5): 2908–2918 (2021).
76. Mathews, S., Hans, M., Mücklich, F., and Solioz, M., "Contact killing of bacteria on copper is suppressed if bacterial-metal contact is prevented and is induced on iron by copper ions", *Applied And Environmental Microbiology*, 79 (8): 2605–2611 (2013).
77. Nguyen, K. V. T., Ameer, F. S., Anker, J. N., Brumaghim, J. L., and Minh, H. C., "Reactive Oxygen Species Generation by Copper(II) Oxide Nanoparticles Determined by DNA Damage Assays and EPR Spectroscopy", *Nanotoxicology*, 11 (2): 278–288 (2017).
78. Montero, D. A., Arellano, C., Pardo, M., Vera, R., Gálvez, R., Cifuentes, M., Berasain, M. A., Gómez, M., Ramírez, C., and Vidal, R. M., "Antimicrobial properties of a novel copper-based composite coating with potential for use in healthcare facilities 06 Biological Sciences 0605 Microbiology", *Antimicrobial Resistance And Infection Control*, 8 (1): 1–10 (2019).
79. Santo, C. E., Taudte, N., Nies, D. H., and Grass, G., "Contribution of copper ion resistance to survival of Escherichia coli on metallic copper surfaces", *Applied And Environmental Microbiology*, 74 (4): 977–986 (2008).
80. Casey, A. L., Adams, D., Karpanen, T. J., Lambert, P. A., Cookson, B. D., Nightingale, P., Miruszenko, L., Shillam, R., Christian, P., and Elliott, T. S. J., "Role of copper in reducing hospital environment contamination", *Journal Of Hospital Infection*, 74 (1): 72–77 (2010).
81. Govind, V., Bharadwaj, S., Sai Ganesh, M. R., Vishnu, J., Shankar, K. V., Shankar, B., and Rajesh, R., "Antiviral properties of copper and its alloys to inactivate covid-19 virus: a review", *BioMetals*, 34 (6): 1217–1235 (2021).
82. Aillón-García, P., Parga-Landa, B., and Guillén-Grima, F., "Effectiveness of copper as a preventive tool in health care facilities. A systematic review", *American Journal Of Infection Control*, 51 (9): 1038–1048 (2023).
83. Loibl, A. and Tercero Espinoza, L. A., "Current challenges in copper recycling: aligning insights from material flow analysis with technological research developments and industry issues in Europe and North America", *Resources, Conservation And Recycling*, 169 (February): 105462 (2021).
84. Abraham, J., Dowling, K., and Florentine, S., "Can copper products and surfaces reduce the spread of infectious microorganisms and hospital-acquired infections?", *Materials*, 14 (13): 1–27 (2021).

85. Schmidt, M. G., Attaway, H. H., Sharpe, P. A., John, J., Sepkowitz, K. A., Morgan, A., Fairey, S. E., Singh, S., Steed, L. L., Cantey, J. R., Freeman, K. D., Michels, H. T., and Salgado, C. D., "Sustained reduction of microbial burden on common hospital surfaces through introduction of copper", *Journal Of Clinical Microbiology*, 50 (7): 2217–2223 (2012).
86. Institute, E., "Antimicrobial Copper Surfaces for Reducing Hospital-acquired Infection Risk", *Assessment Report*, (February): (2016).
87. Faucher, S., Lundberg, D. J., Liang, X. A., Jin, X., Phillips, R., Parviz, D., Buongiorno, J., and Strano, M. S., "A virucidal face mask based on the reverse-flow reactor concept for thermal inactivation of SARS-CoV-2", *AIChE Journal*, 67 (6): 1–15 (2021).
88. Vincent, M., Duval, R. E., Hartemann, P., and Engels-Deutsch, M., "Contact killing and antimicrobial properties of copper", *Journal Of Applied Microbiology*, 124 (5): 1032–1046 (2018).
89. Kumar, L., Bisen, M., Harjai, K., Chhibber, S., Azizov, S., Lalhlemawia, H., and Kumar, D., "Advances in Nanotechnology for Biofilm Inhibition", *ACS Omega*, 8 (24): 21391–21409 (2023).
90. Martinez, L. R. and Fries, B. C., "Fungal biofilms: Relevance in the setting of human disease", *Current Fungal Infection Reports*, 4 (4): 266–275 (2010).
91. Negut, I., Grumezescu, V., and Grumezescu, A. M., "Treatment strategies for infected wounds", *Molecules*, 23 (9): 1–23 (2018).
92. Zatzoff, R. C., Smith, M. S., and Borkow, G., "Treatment of tinea pedis with socks containing copper-oxide impregnated fibers", *Foot*, 18 (3): 136–141 (2008).
93. Borkow, G., Zatzoff, R. C., and Gabbay, J., "Reducing the risk of skin pathologies in diabetics by using copper impregnated socks", *Medical Hypotheses*, 73 (6): 883–886 (2009).
94. Salvo, J. and Sandoval, C., "Role of copper nanoparticles in wound healing for chronic wounds: Literature review", *Burns And Trauma*, 10 (November 2021): (2022).
95. Borkow, G., Gabbay, J., Lyakhovitsky, A., and Huszar, M., "Improvement of facial skin characteristics using copper oxide containing pillowcases: A double-blind, placebo-controlled, parallel, randomized study", *International Journal Of Cosmetic Science*, 31 (6): 437–443 (2009).
96. Katugampala, S., Perera, I. C., Nanayakkara, C., and Perera, T., "Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Novel Sulfonated Copper-Triazine Complexes", *Bioinorganic Chemistry And Applications*, 2018 (Ii): (2018).

97. Ohui, K., Afanasenko, E., Bacher, F., Ting, R. L. X., Zafar, A., Blanco-Cabra, 109N., Torrents, E., Dömötör, O., May, N. V., Darvasiova, D., Enyedy, É. A., Popović-Bijelić, A., Reynisson, J., Rapta, P., Babak, M. V., Pastorin, G., and Arion, V. B., "New Water-Soluble Copper(II) Complexes with Morpholine-Thiosemicarbazone Hybrids: Insights into the Anticancer and Antibacterial Mode of Action", *Journal Of Medicinal Chemistry*, 62 (2): 512–530 (2019).
98. Leite, A., Bessa, L. J., Silva, A. M. G., Gameiro, P., de Castro, B., and Rangel, M., "Antibacterial activity of naphthyl derived bis-(3-hydroxy-4-pyridinonate) copper(II) complexes against multidrug-resistant bacteria", *Journal Of Inorganic Biochemistry*, 197 (March): 110704 (2019).
99. Yilmaz, İ., "Synthesis, structural characterization, and thermal properties of octahedral diperchlorato complexes of copper(II) with the chelating 2-aminomethylpiperidine and 2-aminomethylpyridine ligands", *Inorganic And Nano-Metal Chemistry*, 53 (4): 333–339 (2023).
100. Substîue, Di., "TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE GEÇİŞ METAL KOMPLEKSLERİ Hussein Abbas Khorsheed AL CHURAK KİMYA Tez Danışmanı Dr . Öğr . Üyesi İ smail YILMAZ", (2021).
101. Substîue, Di., "TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE GEÇİŞ METAL KOMPLEKSLERİ Hasan Salim Buktash AL MOHAMMED KİMYA Tez Danışmanı Dr . Öğr . Üyesi İ smail YILMAZ", (2021).
102. Castle, S. C., Uyemura, K., Fulop, T., and Makinodan, T., "Host Resistance and Immune Responses in Advanced Age", *Clinics In Geriatric Medicine*, 23 (3): 463–479 (2007).
103. Oh, S. J., Lee, J. K., and Shin, O. S., "Aging and the immune system: The impact of immunosenescence on viral infection, immunity and vaccine immunogenicity", *Immune Network*, 19 (6): 1–18 (2019).
104. Redgrave, L. S., Sutton, S. B., Webber, M. A., and Piddock, L. J. V., "Fluoroquinolone resistance: Mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success", *Trends In Microbiology*, 22 (8): 438–445 (2014).
105. Martínez, J. L., "Mechanisms of action and of resistance to quinolones", *Antibiotic Drug Resistance*, 01805 (Suppl 2): 39–55 (2019).
106. Therrien, C. and Levesque, R. C., "Molecular basis of antibiotic resistance and β -lactamase inhibition by mechanism-based inactivators: Perspectives and future directions", *FEMS Microbiology Reviews*, 24 (3): 251–262 (2000).
107. C Reygaert, W., "An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria", *AIMS Microbiology*, 4 (3): 482–501 (2018).
108. Cioffi, N. and Rai, M., "Nano-Antimicrobials: Progress and Prospects", Nano-Antimicrobials: Progress and Prospects, 1–556 (2012).

109. Perkins, A. and L. Sheng, M. Christopher, A. M., HHS Public Access", *Physiology & Behavior*, 176 (1): 100–106 (2016).



ÖZGEÇMİŞ

Aseel ALMADHOUN, 2019'da The Hashemite Üniversitesi Fen Bilimleri Fakültesi Biyoteknoloji Bölümü'nden mezun oldu. 2021 yılında Karabük Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Tezli Yüksek Lisans programını kazanıp eğitimine devam etti.

