

Atf İçin: Karaçelik AA, Efe D, Çakır V, Bıyıklıoğlu Z, 2021. Aksiyal Disüstitüe Silisyum Ftalosiyanınların Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi. İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(2): 1302-1310.

To Cite: Karaçelik AA, Efe D, Çakır V, Bıyıklıoğlu Z, 2021. Determination of Biological Activities of Axially Disubstituted Silicon Phthalocyanines. Journal of the Institute of Science and Technology, 11(2): 1302-1310.

Aksiyal Disüstitüe Silisyum Ftalosiyanınların Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi

Ayça Aktaş KARAÇELİK^{1*}, Derya EFE², Volkan ÇAKIR³, Zekeriya BIYIKLIOĞLU⁴

ÖZET: Bu çalışmada daha önce sentezlenen aksiyal ([3-(dimetilamino) fenoksi] propanooksii ve ([3-(dietilamino) fenoksi] propanooksii) ikameli silisyum ftalosiyanınların (DM-C3-Si ve DE-C3-Si) biyolojik aktivitelerinin [sığır karbonik anhidraz (bCA) inhibisyonu, antioksidan ve antibakteriyel] değerlendirilmesi amaçlandı. CA inhibisyon aktivitesi, esteraaz aktivitesi ile belirlendi. Antioksidan aktivite, iki yaygın yöntem olan 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH•) radikal temizleme ve demir iyon (III) indirgeme / antioksidan güç (FRAP) metodları ile belirlendi. Antibakteriyel aktivite, üç Gram-negatif ve üç Gram-pozitif bakteriye karşı disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Sonuçlara göre, DE-C3-Si silisyum ftalosiyanın, standart CA inhibitörü sülfanilamide kıyasla 2333 nM IC₅₀ değeriyle yaklaşık iki kat daha yüksek CA inhibitör aktivitesi gösterdi. Antioksidan sonuçlarına göre, silisyum ftalosiyanınlar standart C vitamininden daha yüksek antioksidan aktivite gösterdi (DPPH• radikal temizleme SC₅₀ değerleri: DM-C3-Si: 0.0199 mg mL⁻¹ ve DE-C3-Si: 0.0232 mg mL⁻¹, FRAP TEAC değerleri: DM-C3-Si: 232 µM ve DE-C3-Si: 73 µM). Bu bileşiklerin antibakteriyel aktivitesinin Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere karşı çok az olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak, silisyum ftalosiyanınlar, biyolojik aktiviteleri nedeniyle yeni CA inhibitörlerinin keşfinde ve gıdalarda büyük kullanım potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Sığır karbonik anhidraz, inhibitör, biyolojik aktivite, silisyum ftalosiyanınlar

Determination of Biological Activities of Axially Disubstituted Silicon Phthalocyanines

ABSTRACT: In this study, previously synthesized axially ([3-(dimethylamino)phenoxy]propanoxy) and ([3-(diethylamino)phenoxy]propanoxy) substituted silicon phthalocyanines (DM-C3-Si and DE-C3-Si) were aimed to evaluate biological activities [bovine carbonic anhydrase (bCA) inhibition, antioxidant, and antibacterial]. CA inhibition activity was determined by esterase activity. The antioxidant activity was determined by two common methods, 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH•) radical scavenging and ferric ion (III) reducing / antioxidant power (FRAP) assay. The antibacterial activity was determined by the disk diffusion method against three Gram-negative and three Gram-positive bacteria. According to the results, DE-C3-Si silicon phthalocyanin showed approximately twice as high CA inhibitory activity with IC₅₀ value of 2333 nM compared with the standard CA inhibitor sulfanilamide. According to the antioxidant studies, the silicon phthalocyanines showed higher antioxidant activity than the standard vitamin C (SC₅₀ values of DPPH• scavenging activity: 0.0199 mg mL⁻¹ for DM-C3-Si and 0.0232 mg mL⁻¹ for DE-C3-Si, TEAC values of FRAP: 232 µM for DM-C3-Si and 73 µM for DE-C3-Si). It was observed that antibacterial activity of these compounds were excellent slight against Gram-negative and Gram-positive bacteria. As a result, silicon phthalocyanines have great potential of use in the discovery of new CA inhibitors and in food due to their biological activities.

Keywords: Bovine carbonic anhydrase, inhibitor, biological activity, silicon phthalocyanines

¹ Ayça Aktaş KARAÇELİK ([Orcid ID: 0000-0001-5381-2924](https://orcid.org/0000-0001-5381-2924)), Giresun Üniversitesi, Espiye Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Giresun, Türkiye

² Derya EFE ([Orcid ID: 0000-0003-3554-1790](https://orcid.org/0000-0003-3554-1790)), Giresun Üniversitesi, Espiye Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Giresun, Türkiye

³ Volkan ÇAKIR ([Orcid ID: 0000-0002-5817-0817](https://orcid.org/0000-0002-5817-0817)), Giresun Üniversitesi, Espiye Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Giresun, Türkiye

⁴ Zekeriya BIYIKLIOĞLU ([Orcid ID: 0000-0001-5138-214X](https://orcid.org/0000-0001-5138-214X)), Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Trabzon, Türkiye

***Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Ayça Aktaş KARAÇELİK, e-mail: ayca.aktas@giresun.edu.tr

GİRİŞ

Metalsiz ve metalli ftalosiyanınlar günümüzde boyar madde (Yongde ve Zhenguo, 2006), katalizör (Dini ve ark, 2003), fotodinamik terapi (PDT) (Kluson ve ark, 2008), elektrokimyasal ve optik gaz sensörleri (Sarkı ve ark, 2019), CD-ROM ve DVD-ROM teknolojilerinde (Bekaroğlu, 1996) kullanım olanağı bulmuştur. Fakat ftalosiyanınların yukarıda bahsedilen ve daha birçok uygulama alanında kullanımını kısıtlayan veya düşük etkinlik çıkmasına neden olan dezavantajları vardır. Bunlar yaygın organik çözücüler içerisinde düşük çözünürlük ve agregasyon (istiflenme) olarak bilinmektedir (Ünlü ve ark, 2008). Bu iki önemli dezavantaj merkez atomun aksiyal pozisyonlarda ligand bulundurmasıyla aşılabilir. Bu durumda çözelti içerisinde ftalosiyanın moleküllerinin birbirine yaklaşması engellenerek hem çözünürlük arttırılır hem de agregasyon önlenir. Aksiyal pozisyonlarda ligand ihtiva eden ftalosiyanınların en iyi örneği substitüe silisyum ftalosiyanınlardır. Yüksek çözünürlük, düşük agregasyon ve bu ikisine bağlı olarak yüksek etkinlik alabilmek adına bu çalışmada aksiyal disubstitüe silisyum ftalosiyanınlar tercih edilmiştir.

Karbonik anhidraz (CA), temel olarak karbondioksitin (CO_2) bikarbonata (HCO_3^-) tersinir dönüşümünden sorumlu olan ve eritrositleri de içine alan pek çok hücre tipinde bulunan çinko metaloenzimlerdir. Omurgalılarda, farklı hücresel lokalizasyonlar ve doku dağılımları temelinde 16 farklı (CA_{I-XIV}) izoenzimi tanımlanmıştır (Supuran, 2010). Bu izoenzimler pH regülasyonu, CO_2 homeostazı, kemik resorpsiyonu, kalsifikasyon, tümör oluşumu ve diğer birçok metabolik süreç dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alır (Pastarekova ve ark, 2004). Bazı CA izoenzimlerin aşırı ekspresyonu sonucu glokom, ateroskleroz, tümör oluşumu ve obezite gibi fizyolojik bozukluklar ortaya çıkabilir (Supuran ve Scozzafava, 2007). Aynı zamanda CA enziminin aktivitesindeki eksiklik alzheimer hastalığına neden olabilir (Alterio ve ark, 2012). Klinikte halen kullanılan sülfonamid/sülfamat türevi inhibitörleri olan asetazolamid ve etokszolamid gibi çok sayıda CA inhibitörü vardır. Son zamanlarda da birçok araştırma grubu tarafından CA'nın inhibitörleri ve aktivatörlerini tanımlamak için yeni moleküller araştırılmaktadır (McKenna ve Supuran, 2014). Ftalosiyanın türevleri, bazı enzim inhibitörlerinin gelişimi için potansiyel öncü bileşikler olarak gösterilmiştir (Zhang ve ark, 2008; Karaçelik ve ark, 2021).

Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ve antioksidan savunmalar arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Bu oksidatif stres bir dizi hücre fonksiyonu üzerinde hücre ölümüyle sonuçlanan çeşitli bozukluklarına neden olabilir. Dolayısıyla, antioksidanlar oksidatif hasara karşı önemli inhibitörlerdir. Bir veya daha fazla reaktif türle katalitik veya sitokiyometrik olarak reaksiyona girebilen sentetik ve doğal bileşikler geliştirilmiştir. Bu konuda biyolojik özelliklere sahip farklı fonksiyonel grupları olan yeni ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi ve karakterizasyonu araştırılmaktadır (Yıldırım ve ark, 2017). Ayrıca ftalosiyanın moleküllerinin merkezinde bulunan metal iyonu ve ikame edilmiş gruplara göre farklı antimikrobiyal ve antioksidan özellikleri sergilediği bulunmuştur (Farajzadeh ve ark, 2019; Yıldırım ve ark, 2017; Demirkapi ve ark, 2014).

Antibiyotikler başta olmak üzere antibakteriyel bileşikler son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, kullanılan bu bileşikler antibakteriyellere karşı dirençli mikroorganizmaların açığa çıkmasına neden olmaktadır. Bu bileşiklerin doğal döngüde görevli olan mikroorganizmaları öldürmesi veya sayılarını azaltması da bir diğer yan etkisidir (Efe, 2020). Son zamanlarda, birçok araştırmacı yan etkisi olmayan yeni antibakteriyel ajanlar bulmak üzerine yoğunlaşmıştır. Bu bağlamda, yeni sentezlenen silisyum ftalosiyanınlar bu ihtiyacı karşılayabilecek umut verici bileşiklerdir (Basappa ve ark, 2015).

Bu bilgiler ışığında mevcut çalışmada, daha önce elektropolimerizasyon ve agregasyon özelliklerinin incelenmesi amacıyla sentezlenmiş olan DM-C3-Si ve DE-C3-Si silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin (Bıyıklıoğlu ve Alp, 2016) ilk defa biyolojik aktivitelerinin (bCA inhibisyon, antioksidan ve antibakteriyel) değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Kimyasal Sentez

([3-(dimetilamino)fenoksi]propanoksi) ve ([3-(dietilamino)fenoksi]propanoksi) silisyum ftalosiyanınlar (DM-C3-Si ve DE-C3-Si) Bıyıklıoğlu ve ark. (Bıyıklıoğlu ve Alp, 2016) literatürüne göre sentezlendi. Tüm çözücüler Merck firmasından satın alındı ve kullanılmadan önce destillendi. Reaktantlar yüksek saflıkta ve çeşitli ticari şirketlerden satın alındı. Reaksiyonlar susuz ortamda azot gazı atmosferi altında gerçekleştirildi.

Bis ([3-(dimetilamino)fenoksi]propanoksi) ftalosiyano silisyum (IV) Sentezi (DM-C3-Si)

Silisyum ftalosiyanın diklorid (150 mg, 0.24 mmol), 3-[3-(dimetilamino)fenoksi]propan-1-ol (94 mg, 0.48 mmol) 15 mL kuru toluen içerisine eklendi. Karışım 10 dakika azot gazı atmosferinde karıştırıldı ve üzerine sodyum hidrid (11.52 mg, 0.48 mmol) ilave edildi. Bu karışım 24 saat boyunca reflaks edildi. Süre sonunda karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen katı ham ürün sabit faz olarak alüminyum oksit hareketli faz olarak $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$ (100:2) çözücü sistemi kullanılan kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Reaksiyona ait sentez şeması Şekil 1’de verilmiştir (Bıyıklıoğlu ve Alp, 2016).

Bis ([3-(dietilamino)fenoksi]propanoksi) ftalosiyano silisyum (IV) Sentezi (DE-C3-Si)

Bileşik (DE-C3-Si), 3-[3-(dimetilamino)fenoksi]propan-1-ol yerine 3-[3-(dietilamino)fenoksi]propan-1-ol kullanılarak (DM-C3-Si) bileşiği ile aynı kimyasal yöntem kullanılarak sentezlendi ve saflaştırıldı. Reaksiyona ait sentez şeması Şekil 1’de verilmiştir (Bıyıklıoğlu ve Alp, 2016).

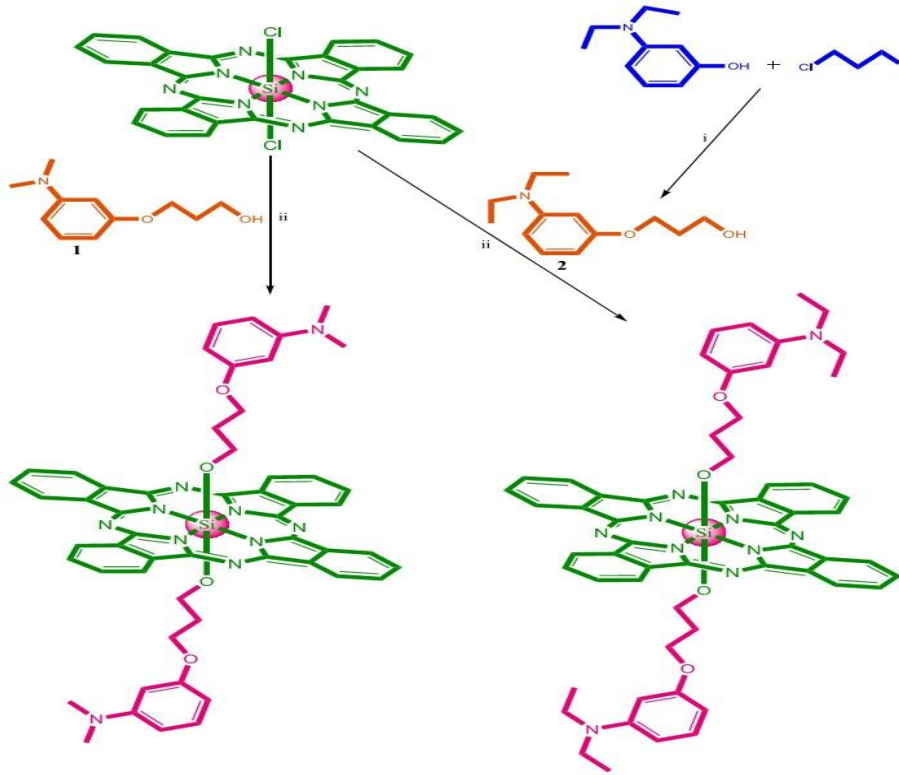
DPPH• Radikal Temizleme Aktivitesi

Numunelerin antioksidan aktivitesi, Cuendet ve arkadaşları (Cuendet ve ark, 1997) tarafından geliştirilen DPPH• radikal temizleme yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Öncelikle 0.1 mM DPPH çözeltisi metanol içinde taze ve günlük olarak hazırlandı. Numunelerin çalışma konsantrasyonları, yaklaşık %50 temizleme sağlayan konsantrasyonlarla sonuç gösterecek şekilde ayarlandı. Kısaca yöntemde, 0.75 mL numunelerin çeşitli konsantrasyonları, 0.75 mL 0.1 mM metanolik DPPH çözeltisi ile karıştırıldı. Oda sıcaklığında 50 dakikalık inkübasyon süresinden sonra, absorbans 517 nm’de saf suya karşı okundu. DPPH• radikal temizleme aktivitesi, DPPH• radikalinin %50 temizlenmesine neden olan numune konsantrasyonu (SC_{50}) olarak ifade edildi. Düşük SC_{50} değerleri daha yüksek radikal temizleme potansiyelini gösterir. Sonuçlar standart antioksidanlar BHT, Troloks ve C vitamini ile karşılaştırıldı. Reaksiyon karışımının daha yüksek emilimi, daha düşük DPPH• radikal temizleme aktivitesini gösterir.

Demir İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Yöntemi

FRAP, orijinal olarak Oyaizu (1986) tarafından geliştirilmiş olup toplam indirgeme potansiyelinin dolaylı olarak belirlendiği bir yöntemdir (Oyaizu, 1986). Yöntem, Fe^{+3} ’ün Fe^{+2} ’ye indirgenmesi ile elde edilen renk değişikliğinin 595 nm’de ölçülmesine esasına dayanır. Öncelikle deneyde kullanılan numunelerin konsantrasyonu 0.04 mg mL^{-1} ’ye (DM-C3-Si için 43.0 μM ve DE-C3-Si 40.5 μM) seyreltildi. Ardından FRAP reaktifi, pH 3.6’ da 300 mM asetat tamponu, 10 mM [2,4,6-Tris(2-pyridyl)-s-triazine (TPTZ)]’nin 40 mM HCl’deki çözeltisi ve 20 mM $\text{Fe}_3\text{Cl}_3.6\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi sırasıyla 10:1:1

oranında karıştırılarak taze hazırlandı. Daha sonra 50 µL numune, 1.5 mL FRAP reaktifi ile karıştırıldı. Oda sıcaklığında 20 dakikalık inkübasyonun ardından absorbans 595 nm’ de okundu. Yöntemde standart olarak kullanılan Troloks’un 62.5-1000 µM aralığındaki konsantrasyonları kullanılarak absorbans ölçümlerine dayalı kalibrasyon grafiği çizildi. Numunelerin aktivitesi, bu grafik kullanılarak antioksidan aktivite Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC, µM) olarak ifade edildi.



Şekil 1: Aksiyal disübstitüe silisyum ftalosiyeninlerin (DM-C3-Si ve DE-C3-Si) sentez şeması. (i) NaOH, EtOH, 80 °C. (ii) Toluene, NaH, 120 °C (Bıyıklıoğlu ve Alp, 2016).

Sığır Karbonik Anhidraz (bCA) İnhibisyon Aktivitesinin Belirlenmesi

Yöntem karbonik anhidrazın esteraz aktivitesine sahip olması esasına dayanmaktadır. Buna göre enzim aktivitesi, 348 nm’de *p*-nitrofenole veya *p*-nitrofenolata hidrolize olan *p*-nitrofenil asetatın spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenmektedir (Armstrong ve ark, 1966). Standart bCA enzimi saf suda 0.1 mg mL⁻¹ konsantrasyonda hazırlandı. Yöntemde kısaca, 550 µL 0.05 M Tris-SO₄ tamponu (pH: 7.4), 150 µL enzim çözelti, 50 µL numune çözeltilerini içeren karışıma 750 µL *p*-nitrofenil asetat (3 mM) eklenip vortekslendi. Sonra karışımın 348 nm’deki absorbansı 30 dakika boyunca kaydedildi. Sonuçlar numune içermeyen kontrol ve enzim içermeyen kör testlerle karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Her bir numunenin beş farklı konsantrasyonunda esteraz aktivite ölçümü yapıldı. Sığır karbonik anhidraz (bCA) enzimi üzerine inhibisyon etkisine sahip olan her bir numune için Aktivite(%)-İnhibitör konsantrasyonu [I] grafikleri çizilerek %50 inhibisyona sebep olan inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) değerleri hesaplandı.

Antibakteriyel Test

DM-C3-Si ve DE-C3-Si numuneleri 0.01 mg mL⁻¹, 0.02 mg mL⁻¹, 0.03 mg mL⁻¹ ve 0.04 mg mL⁻¹ olacak şekilde %100'lük DMSO kullanılarak hazırlandı. Çalışmamızda üç tane Gram-negatif (*Acinetobacter baumannii* ATCC BAA-747, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Citrobacter freundii* ATCC 43864) ve üç tane Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC29213, *Bacillus subtilis*

ATCC 6633, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228) bakteri kullanıldı. Antibakteriyel aktivite disk difüzyon yöntemi ile değerlendirildi. Steril bir eküvyon çubuğu ile 10^6 kob mL^{-1} içeren her bir bakteri solüsyonundan ayrı ayrı petri kaplarında Müller Hinton Agar (MHA) medium üzerine yayma yapıldı. 6mm'lik standart disklerle test edilen bileşiklerin her bir konsantrasyonu ayrı ayrı 10 μL emdirilerek ve bakterileri ile inokule edilmiş agar üzerine yerleştirildi. Negatif kontrol olarak numunelerin dilüsyonunda kullanılan %100'lük DMSO kullanıldı. Pozitif kontrol olarak sulbaktam (SCF) (30 $\mu\text{g}/\text{disk}$) diskleri kullanıldı. Hazırlanan deney düzenekleri 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Belirtilen süre sonunda bileşiklerin emdirildiği standart disklerin ve antibiyotik diskinin çevresinde oluşan şeffaf inhibisyon zon çapları ölçülerek kaydedildi. Her bir deney üç tekrarlı olarak gerçekleştirildi (Efe, 2019).

BULGULAR VE TARTIŞMA

3-dimetilaminofenoksipropanoksi ve 3-dietilaminofenoksi silisyum ftalosiyanınların (DM-C3-Si ve DE-C3-Si) Bıyıklıoğlu ve ark. (Bıyıklıoğlu ve Alp, 2016) litaretürüne göre sentezlenmiştir. DM-C3-Si ve DE-C3-Si bileşiklerinin antioksidan aktivitesi FRAP ve DPPH• radikal temizleme yöntemleri kullanılarak test edilmiştir (Çizelge 1). Çizelge 1'e göre SC_{50} değeri düşük olan DM-C3-Si kodlu bileşik ($0.0199 \text{ mg mL}^{-1}$) en yüksek DPPH• radikal temizleme aktivitesine sahip iken SC_{50} değeri büyük olan DE-C3-Si kodlu bileşik ($0.0232 \text{ mg mL}^{-1}$) ise en düşük antioksidan aktiviteye sahiptir. Numunelerin standartlarla karşılaştırılmasında, Numuneler Troloks ve BHT'den daha düşük aktiviteye sahip olup C vitamininden ise daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. FRAP test sonuçları DPPH• radikal temizleme aktivite sonuçları ile paralellik göstermektedir. Buna göre DM-C3-Si kodlu ftalosiyanın bileşiği FRAP değeri 232 μM TEAC değeri ile DE-C3-Si'den daha yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir. Çalışılan konsantrasyonlardaki silisyum ftalosiyanınların TEAC değerleri Troloks'tan 1.78 ila 5.39 kat daha yüksek bulundu. Literatürde ftalosiyanınların antioksidan aktivitesi hakkında çok sayıda araştırma yapılmış olsa da, silisyum ftalosiyanınların antioksidan aktivitesi hakkında çok az araştırma bulunmaktadır. Bu yüzden sonuçlar ftalosiyanınların ile karşılaştırıldığında, silisyum ftalosiyanınların bazı ftalosiyanınlardan daha iyi antioksidan aktiviteye sahip olduğu görüldü (Ağırtaş ve ark, 2018; Günsel ve ark, 2019; Günsel ve ark, 2020; Unluer ve ark, 2019). Bu bağlamda, bu çalışmanın yeni antioksidan bileşiklerin keşfinde yararlı olacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmada aynı zamanda daha önceden sentezlenen silisyum ftalosiyanınların bCA enzimi üzerindeki inhibitör etkileri değerlendirilip sonuçlar Çizelge 1'de IC_{50} değerleri olarak verilmiştir. Düşük IC_{50} değeri yüksek bCA inhibisyonunu göstermektedir. Silisyum ftalosiyanınların ilgili fonksiyonel grupları (metil ve etil) bCA enzim inhibisyonu üzerinde farklı etkiler göstermiştir. Enzim inhibisyon sonuçlarına göre incelenen silisyum ftalosiyanınlardan DM-C3-Si kodlu bileşiğin bCA aktivitesi üzerine herhangi bir etkisi olmayıp inaktif bulunmuştur. DE-C3-Si 2333 nM 'lık IC_{50} değeri ile CA'nın en güçlü inhibitörleri arasında olan sülfanilamidden yaklaşık 2 kat daha yüksek inhibisyon etkisi göstermiştir. Bu değer ile DE-C3-Si bileşiği yeni potansiyel CA inhibitörleri sınıfları bulmak için kritik önem taşıdığını görülmektedir. Literatürde ftalosiyanınların farklı enzimler üzerine inhibisyon etkisi ile ilgili birçok çalışma vardır (Arslan ve ark, 2019; Demirbaş ve ark, 2019; Barut ve ark, 2017; Kantar ve ark, 2016). Fakat silisyum ftalosiyanınların CA enzimi üzerine inhibitör etkisi çalışmaları yeni yeni yapılmaktadır. Silisyum ftalosiyanınların karbonik anhidraz inhibitörleri olarak potansiyele sahip olduğunu ilk kez Arslan ve ark. (2018) tespit etmiştir (Arslan ve ark, 2018).

Çizelge 1. Silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin ve standartların bCA enzim inhibisyonu ve antioksidan aktivite sonuçları

Numune kodu	Sığır karbonik anhidraz inhibisyon		Antioksidan aktivite	
	IC ₅₀ (nM)		DPPH• temizleme (SC ₅₀ , mg mL ⁻¹)	FRAP* (TEAC, µM)
DM-C3-Si	-		0.0199	232
DE-C3-Si	2333		0.0232	73
Troloks	T.E.		0.0035	T.E.
BHT	T.E.		0.0081	T.E.
C Vitamini	T.E.		0.0295	T.E.
Sülfanilamid	5000		T.E.	T.E.

* FRAP, DM-C3-Si için 43.0 µM ve DE-C3-Si 40.5 µM'a karşılık gelen 0.04 mg mL⁻¹'de test edildi, T.E.: test edilmedi.

Her yıl antibiyotik dirençli bakteriler nedeniyle tüm dünyada en az 700.000 ölüm gerçekleşmektedir. Eğer bu sorunun çözülmesi gecikirse, gelecekte tüm insanlığın kontrol edilemeyen antibiyotik direnci nedeniyle çok ağır bedeller ödeyeceği aşikardır (United, 2019). Son zamanlarda sentezlenen ftalosiyanınların antimikrobiyal aktivite göstermesi her geçen gün büyüyen bu sorunun çözümü için umut verici olmuştur (Nyamu ve ark, 2018). Bu çalışmada kullanılan DE-C3-Si ve DM-C3-Si kodlu silisyum ftalosiyanınların disk difüzyon metodu ile antibakteriyel aktivite açısından üç Gram-negatif ve üç Gram-pozitif bakteriye karşı test edilmiştir. Elde edilen test sonuçlarına göre, her iki bileşikte oldukça düşük antibakteriyel aktivite göstermiştir (Çizelge 2). Her iki bileşikte 0,01 mg mL⁻¹'de aktivite göstermemekle birlikte, diğer dozlarda gösterdikleri antibakteriyel etki de birbirine çok yakındır. Ayrıca Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere karşı gözlenen antibakteriyel aktiviteler arasında da dikkate değer bir farklılık yoktur. Tespit edilen antibakteriyel aktivitenin çok düşük olması, test edilen silisyum ftalosiyanınların çok büyük molekül yapısına sahip olmasına ve hücre membranından geçememiş olmasına bağlı olacağı düşünülmektedir (Nyamu ve ark, 2018). Ayrıca çalışılan bileşiklerin yüksek konsantrasyonlarda çökerek çözünmemesi, bu bileşiklerin yüksek konsantrasyonlarda çalışılabilmesini önlemiştir.

Çizelge 2. Çalışmada kullanılan silisyum ftalosiyanınların antibakteriyel aktivitesi

Bakteriler	Konsantrasyon (mg µL ⁻¹) MİK				Konsantrasyon (mg µL ⁻¹) MİK				N.K	P.K.		
	DE-C3-Si				DM-C3-Si							
	0.1	0.2	0.3	0.4	0.1	0.2	0.3	0.4			SCF	
<i>A. baumannii</i>	-	9	9	7	0.2	-	7	8	8	0.2	-	18
<i>K. pneumoniae</i>	-	8	9	8	0.3	-	7	9	8	0.2	-	18
<i>C. freundii</i>	-	8	9	-	0.2	-	8	9	8	0.2	-	21
<i>S. aureus</i>	-	7	9	7	0.2	-	8	9	7	0.2	-	17
<i>B. subtilis</i>	-	7	8	8	0.2	-	8	8	-	0.2	-	22
<i>S. epidermis</i>	-	-	8	-	0.3	-	-	7	7	0.3	-	17

*N.K: negatif kontrol (DMSO %90)

**P.K: pozitif kontrol: SCF (30 µg/disk)

***MİK: minimum inhibisyon konsantrasyonu (mg µL⁻¹)

SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen veriler silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin önemini ortaya koymuştur. Öncelikli olarak ilaç potansiyeli olan yeni karbonik anhidraz inhibitörlerinin üretilmesinde yeni çalışmaların yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu anlamda özellikle bileşikler arasında enzim inhibisyonu standart inhibitöre yakın olan DE-C3-Si bileşiği iyi bir başlangıç noktası olabilir. Ayrıca standart antioksidan olan C vitaminine kıyasla daha yüksek aktiviteleri nedeniyle de antioksidan ajanlar

olabilme potansiyeline sahip oldukları gözlemlenmiştir. Ancak, bu bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin göz ardı edilebilecek kadar düşük olduğu tespit edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın test ve analizlerinin Espiye Meslek Yüksekokulundaki araştırma laboratuvarlarında yapılmasına imkan sağlayan Giresun Üniversitesi'ne teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Agirtaş MS, Cabir B, Gümüş S, Özdemir S, Dündar A, 2018. Synthesis and Antioxidant, Aggregation, and Electronic Properties of 6-tert-butyl-1,4-benzodioxine Substituted Phthalocyanines. Turkish Journal of Chemistry. 42(1): 100-111.
- Alterio V, DiFiore A, D'Ambrosio K, Supuran CT, De Simone, G, 2012. Multiple Binding Modes of Inhibitors to Carbonic Anhydrases: How to Design Specific Drugs Targeting 15 Different Isoforms?. Chemical Reviews. 112(8), 4421-4468.
- Armstrong JM, Myers DV, Verpoorte JA, Edsall JT, 1966. Purification and Properties of Human Erythrocyte Carbonic Anhydrase. The Journal of Biological Chemistry. 241(21): 5137-5149.
- Arslan T, Biyiklioglu Z, Şentürk M, 2018. The Synthesis of Axially Disubstituted Silicon Phthalocyanines, Their Quaternized Derivatives and First Inhibitory Effect on Human Cytosolic Carbonic Anhydrase Isozymes hCA I and II. RSC Advances. 8: 10172-10178.
- Arslan T, Çakır N, Keleş T, Biyiklioglu Z, Senturk M, 2019. Triazole Substituted Metal-Free, Metallo-Phthalocyanines and Their Water Soluble Derivatives as Potential Cholinesterases Inhibitors: Design, Synthesis and in Vitro Inhibition Study. Bioorganic Chemistry. 90: 103100.
- Barut B, Demirbaş Ü, Özel A, Kantekin H, 2017. Novel Water Soluble Morpholine Substituted Zn(II) Phthalocyanine: Synthesis, Characterization, DNA/BSA Binding, DNA Photocleavage and Topoisomerase I Inhibition. International Journal of Biological Macromolecules. 105(1): 499-508.
- Basappa C, Reddy VKR, Kotresh HMN, Musturappa PK, Devendrachi MC, Ganesh SD, 2015. Synthesis, Characterization, Novel Interaction of DNA, Antioxidant and Antimicrobial Studies of New Water Soluble Metallophthalocyanines Posture Eight Hydroxyphenyl Moiety via 1,3,4-oxadiazole Bridge. Journal of Heterocyclic Chemistry. 52(6): 1782-1791.
- Bekaroğlu Ö, 1996. Phthalocyanines Containing Macrocycles. Applied Organometallic Chemistry. 10(8): 605-622.
- Bıyıklıoğlu Z, Alp H, 2016. Synthesis, Characterization, Electropolymerization and Aggregation Properties of Axially Diethyl-dimethylaminophenoxypropanoxy Substituted Silicon Phthalocyanines and Their Water Soluble Derivatives. Dyes and Pigments. 132, 213-222.
- Çelebi M, Ağırtaş MS, Dündar A, 2015. Different Peripheral Substituted Phthalocyanines: Synthesis, Characterization, Aggregation Behavior, Antioxidant and Antibacterial Activity. Journal of Structural Chemistry. 56(8): 1638-1645.
- Cuendet M, Hostettmann K, Potterat O, Dyatmiko W, 1997. Iridoid glucosides with free radical scavenging properties from *Fagrae ablumei*. Helvetica Chimica Acta. 80(4): 1144-1152.

- Demirbaş Ü, Barut B, Yalçın İ, Değirmencioğlu İ, Yıldırım S, Özel A, 2019. Synthesis, Characterization, and Investigation of Cholinesterase Inhibitory Properties of Novel Phthalocyanines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 56(5): 1553-1559.
- Demirkapi D, Şirin A, Turanlı-Yıldız B, Çakar ZP, Sesalan BŞ, 2014. The Synthesis of New Silicon Phthalocyanines and Analysis of Their Photochemical and Biological Properties. *Synthetic Metals*. 187: 152-159.
- Dini D, Barthel M, Schneider T, Ottmar M, Verma S, Hanack M, 2003. Phthalocyanines and Related Compounds as Switchable Materials Upon Strong Irradiation: the Molecular Engineering behind the Optical Limiting Effect. *Solid State Ionics*. 165: 289–303.
- Efe D, 2019. The Evaluation of the Antibacterial Activity of *Vetiveria zizanioides* (L.) Nash Grown in Giresun. *Alinteri Journal of Agriculture Science*. 34(1): 3-4.
- Efe D, 2020. Carbonic Anhydrase Enzyme Inhibition and Biological Activities of *Satureja hortensis* L. Essential Oil. *Industrial Crops and Products*. 156: 112849.
- Farajzadeh N, Karaoglu HP, Akin M, Saki N, Koçak MB, 2019. Antimicrobial and Antioxidant Properties of Novel Octa-substituted Phthalocyanines Bearing (trifluoromethoxy) Phenoxy Groups on Peripheral Positions. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. 23: 91-102.
- Günsel A, Alici EH, Bilgiçli AT, Arabacı G, Yaraşır MN, 2019. Antioxidant Properties of Water-Soluble Phthalocyanines Containing Quinoline 5-sulfonic acid Groups. *Turkish Journal of Chemistry*. 43: 1030-1039.
- Günsel A, Bilgiçli AT, Kandemir C, Sancak R, Arabacı G, Yaraşır MN, 2020. Comparison of Novel Tetra-Substituted Phthalocyanines with Their Quaternized Derivatives: Antioxidant and Antibacterial Properties. *Synthetic Metals*. 260: 116288.
- Kantar C, Mavi V, Baltaş N, Islamoğlu F, Şaşmaz S, 2016. Novel zinc(II) Phthalocyanines Bearing Azo-containing Schiff Base: Determination of pKa Values, Absorption, Emission, Enzyme Inhibition and Photochemical Properties. *Journal of Molecular Structure*. 1122: 88-99.
- Karaçelik AA, Küçük M, Efe D, Çakır V, Bıyıklıoğlu Z, 2021. Carbonic Anhydrase Inhibition Potential and Some Bioactivities of the Peripherally Tetrasubstituted Cobalt(II), Titanium(IV), Manganese(III) Phthalocyanines. *Letters in Drug Design & Discovery*. 18: E-pub Ahead of Print.
- Kluson P, Drobek M, Kalaji A, Zarubova S, Krysa J, Rakusan J, 2008. Singlet Oxygen Photogeneration Efficiencies of a Series of Phthalocyanines in Well-defined Spectral Regions. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 199(2): 267-273.
- McKenna R, Supuran CT, 2014. Carbonic Anhydrase Inhibitors Drug Design. *Sub-cellular Biochemistry*. 75: 291-323.
- Nyamu SN, Ombaka L, Masika E, Ng'ang'a M, 2018. Antimicrobial Photodynamic Activity of Phthalocyanine Derivatives. *Advances in Chemistry*. 2018: 1-8.
- Oyaizu M, 1986. Studies on Products of Browning Reactions: Antioxidative Activities of Product of Browning Reaction Prepared from Glucosamine. *Japan Journal of Nutrition*. 44(6): 307-315.
- Pastarekova S, Parkkila S, Pastorek J, Supuran CT, 2004. Carbonic Anhydrases: Current State of the Art, Therapeutic Applications and Future Prospects. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 19(3): 199-229.
- Sarkı G, Kantekin H, Yalazan H, Kahrıman N, Biyıklıoğlu Z, Serdaroğlu V, 2019. Synthesis, Characterization and Electrochemical Studies of Metal-free and Metallophthalocyanines Containing Two Different Chalcone Units Substituted on Peripherally Positions. *Journal of Molecular Structure*. 1196: 592-603.

- Supuran CT, 2010. Carbonic Anhydrase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 20(12): 3467–74.
- Supuran CT, Scozzafava A, 2007. Carbonic Anhydrases as Targets for Medicinal Chemistry, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 15: 4336-4350.
- Unluer D, Kamiloğlu AA, Direkel S, Bektas E, Kantekin H, Sancak K, 2019. Synthesis and Characterization of Metallophthalocyanine with Morpholine Containing Schiff base and Determination of Their Antimicrobial and Antioxidant Activities. *Journal of Organometallic Chemistry*. 900: 120936.
- United I, 2019. No Time to Wait–Securing the Future from Drug-resistant Infections, Report to the Secretary General of the Nations. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/final-report/en/> (Erişim Tarihi: 02.10.2020).
- Ünlü S, Yaraşır MN, Kandaz M, Koca A, Salih B, 2008. Synthesis, Spectroscopy and Electrochemical Properties of Highly Soluble Fluoro Containing Phthalocyanines. *Polyhedron*. 27: 2805-2810.
- Yıldırım N, Bilgiçli AT, Alici EH., Arabacı G, Yarasir MN, 2017. Formation, Characterization, Aggregation, Fluorescence and Antioxidant Properties of Novel Tetrasubstituted Metal-free and Metallophthalocyanines Bearing (4-(methylthio)phenoxy) Moieties. *Journal of Molecular Structure*. 1144: 66-79.
- Yongde Y, Zhenguo J, 2006. Improved Photoreceptor Decay Characteristics of Vanadyl-phthalocyanine Films Annealed Under Magnetic Field. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*. 179: 348-350.
- Zhang L, Huang J, Ren L, Bai M, Wu L, Zhai B, Zhou X, 2008. Synthesis and Evaluation of Cationic Phthalocyanine Derivatives as Potential Inhibitors of Telomerase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 16(1): 303-312.