



**BİYOİNFORMATİK YAKLAŞIMLARLA İLAÇ-METABOLİT
ETKİLEŞİMLERİNİN TAHMİNİ: TOKSİKOLOJİK PROFİL VE İLAÇ
GELİŞTİRME İÇİN POTANSİYEL UYGULAMALAR**

Yüksek Lisans Tezi

Firouz MOHAMMADI KHANGHAH

Eskişehir 2024

**BİYOİNFORMATİK YAKLAŞIMLARLA İLAÇ-METABOLİT
ETKİLEŞİMLERİNİN TAHMİNİ: TOKSİKOLOJİK PROFİL VE İLAÇ
GELİŞTİRME İÇİN POTANSİYEL UYGULAMALAR**

Firouz MOHAMMADI KHANGHAH

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özlem ATLI EKİOĞLU

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Temmuz 2024

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Firouz MOHAMMADI KHANGHAH'nın "Biyoinformatik Yaklaşımlarla İlaç-Metabolit Etkileşimlerinin Tahmini: Toksikolojik Profil ve İlaç Geliştirme İçin Potansiyel Uygulamalar" başlıklı tezi .../.../2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Toksikoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı-Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı):

Üye:

Üye:

Prof. Dr. Saime ÖNCE

Enstitü Müdürü

ÖZET

BİYOİNFORMATİK YAKLAŞIMLARLA İLAÇ-METABOLİT ETKİLEŞİMLERİNİN TAHMİNİ: TOKSİKOLOJİK PROFİL VE İLAÇ GELİŞTİRME İÇİN POTANSİYEL UYGULAMALAR

Firouz MOHAMMADI KHANGHAH

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Temmuz 2024

Danışman: Prof. Dr. Özlem ATLI EKİOĞLU

Siprofloksasin, geniş spektrumlu antibakteriyel etkileri, kolay erişilebilirliği ve ekonomik avantajları nedeniyle çok yaygın olarak tercih edilen bir florokinolon grubu antibiyotiktir. Advers etkileri arasında sistemik tendinozis, periferik nöropati, merkezi sinir sistemi uyarılması, depresyon, hafıza bozuklukları ve intihar düşünceleri gibi durumlar bulunmaktadır. Nörotoksik etkileri çeşitli çalışmalarla orataya konmuş olsa da altında yatan mekanizmalar ise tam olarak anlaşılmamıştır. Vücutta Desetilensiprofloksasin, sülfosiprofloksasin, oksosiprofloksasin ve N-asetilsiprofloksasin olarak tanımlanan metabolitlerine dönüşmektedir. Metabolitleri ile ilgili de toksisiteyi ile ilişkili yeterli bir çalışma bulunmamaktadır. Biyoinformatik, biyolojik verilerin analiz edilmesinde ve yorumlanmasına katkıda bulunur ve laboratuvar çalışmalarına göre daha az maliyetlidir ayrıca genomlar, proteinler, metabolik yollar gibi biyolojik verilerin toplanması, analizi ve yorumlanmasında kullanılabilen bir araçtır. Bu tez çalışmasında da siprofloksasin ve metabolitlerinin toksikogenomik analizleri, protein-protein etkileşimleri, gen-gen etkileşimleri ve moleküler docking yöntemleri kullanılarak nörotoksik potansiyelleri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Bulgulara göre hem siprofloksasinin hem de metabolitleri interlökin-1 beta (IL1B) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar faktörler aracılıklı nörotoksiteyi indüklediği gösterilmiştir. Bu noktada siprofloksasin ile ilişkilendirilen Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi sonucu oluşan oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin ilişkisi önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: İnflamasyon, Metabolitler, Nörotoksite, Oksidatif Stres, Siprofloksasin

ABSTRACT

PREDICTION OF DRUG-METABOLITE INTERACTIONS WITH BIOINFORMATICS APPROACHES: POTENTIAL APPLICATIONS FOR TOXICOLOGICAL PROFILE AND DRUG DEVELOPMENT

Firouz MOHAMMADI KHANGHAH

Department of Pharmaceutical Toxicology

Anadolu University, Institute of Graduate School, July 2024

Supervisor: Prof. Dr. Özlem ATLI EKLIÖĞLU

Ciprofloxacin is a commonly prescribed fluoroquinolone group antibiotic due to its broad-spectrum antibacterial effects, easy accessibility and economic advantages. Adverse effects include systemic tendinosis, peripheral neuropathy, central nervous system stimulation, depression, memory disorders and suicidal thoughts. Although its neurotoxic effects have been demonstrated by various studies, the underlying mechanisms are not fully understood. In the body, it is converted into metabolites defined as desethyleneciprofloxacin, sulphociprofloxacin, oxociprofloxacin and N-acetylciprofloxacin. There are no adequate studies on the metabolites in relation to their toxicity. Bioinformatics contributes to the analysis and interpretation of biological data and is less costly than laboratory studies and is a tool that can be used in the collection, analysis and interpretation of biological data such as genomes, proteins, metabolic pathways. In this thesis, toxicogenomic analyses, protein-protein interactions, gene-gene interactions and molecular docking methods were used to comprehensively evaluate the neurotoxic potential of ciprofloxacin and its metabolites. According to the findings, both ciprofloxacin and its metabolites were shown to induce inflammatory factor-mediated neurotoxicity such as interleukin-1 beta (IL1B) and tumour necrosis factor-alpha (TNF- α). At this point, the relationship between oxidative stress and inflammatory processes resulting from the production of reactive oxygen species (ROS) associated with ciprofloxacin is important.

Keywords: Inflammation, Metabolites, Neurotoxicity, Oxidative Stress, Ciprofloxacin

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince disiplinli çalışabilme yeteneğine ilişkin tecrübe ve bilgilerini aktarmasının yanında, her konuda karşılaştığım sorunlara çözüm odaklı yaklaşma hususunda çok önemli desteklerini gördüğüm saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Özlem ATLI EKİİÖĞLU'na;

Her daim yanımda olan ve yoluma ışık tutan Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bülent ERGUN'a ve Prof. Dr. Sinem İLGİN'a;

Tez Süreci boyunca beni yönlendiren ve yardımlarını unutmayacağım Dr. Öğr. Üyesi Fuat KARAKUŞ'a ve Doç. Dr. Derya OSMANİYE'ye desteklerinden dolayı sonsuz teşekkür ederim.

29/07/2024

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Firouz MOHAMMADI KHANGHAH

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	2
2.1. Siprofloksasin.....	2
2.2. Klinik Kullanımı.....	2
2.3. Etki Mekanizması.....	3
2.4. Farmakokinetiği.....	4
2.4.1. Emilim.....	4
2.4.2. Dağılım hacmi.....	4
2.4.3. Biyotransformasyonu.....	5
2.4.4. Atılım.....	6
2.5. Biyolojik Yarılanma Ömrü.....	7
2.6. Direnç Gelişimi.....	8
2.7. Advers Etkiler.....	8
2.8. İlaç İlaç Etkileşimleri.....	9
2.9. Hassas Popülasyonlar.....	12
2.10. Toksisite.....	13
2.10.1. Nörotoksisite.....	13
2.10.2. Siprofloksasin ve Nörotoksisite İlişkisi.....	13
2.12. Biyoinformatik.....	14
2.12.1. Biyoinformatik Kullanım Alanları.....	14
2.12.2. Biyoinformatik Biliminin Avantajları ve Dezavantajları.....	16
2.12.3. Toksikoloji Çalışmalarında Biyoinformatik Yaklaşımlar.....	17
3.Yöntem.....	18

3.1. Literatür Taranması Yöntemiyle Sipprofloksasinin Metabolitlerinin Tanımlanması.....	18
3.2. Sipprofloksasin ve Metabolitlerinin Nörotoksisite ile İlişkisinin Toksikogenomik Analizi.....	18
3.3. Protein-protein Etkileşimi ve Merkezilik Analizi.....	18
3.4. Gen-gen Etkileşiminin Belirlenmesi.....	19
3.5. Gen Ontolojisi ve Moleküler Yolakların Analizi.....	19
3.6. Moleküler Doking Çalışmaları.....	20
4. BULGULAR.....	21
4.1. Sipprofloksasin ve Metabolitleri.....	21
4.2. Sipprofloksasin, Metabolitleri ve Nörotoksisite ile İlişkili Ortak Genler.....	22
4.3. Protein-protein (PPI) ve Gen-gen Etkileşimi Sonuçları.....	22
4.4. Ortak Genler/Proteinler ile İlişkili Gen Ontoloji Analizi ve Moleküler Yolak Sonuçları.....	24
4.5. Moleküler Doking Sonuçları.....	38
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİ.....	48
KAYNAKÇA.....	49

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Ortak proteinlerin merkezilik analizi.....	23
Tablo 4.2. Ortak sekiz gen ile ilişkili en önemli 5 gen ontolojisi (biyolojik süreçler, moleküler fonksiyonlar ve hücresel komponentler).....	25
Tablo 4.2 (devamı). Ortak sekiz gen ile ilişkili en önemli 5 gen ontolojisi (biyolojik süreçler, moleküler fonksiyonlar ve hücresel komponentler).....	26
Tablo 4.3. SİPRO ve metabolitlerinin IL1B için doking skorları.....	29
Tablo 4.4. SİPRO ve metabolitlerinin TNF- α için doking skorları.....	33



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. SİPRO ve metabolitleri.....	21
Şekil 4.2. SİPRO ve nörotoksisite sendromları arasındaki ortak genlerin Venn diyagramı.....	22
Şekil 4.3. SİPRO, metabolitleri ve nörotoksisite arasındaki ortak proteinlerin PPI analizi	23
Şekil 4.4. SİPRO, metabolitleri ve nörotoksisite arasındaki ortak sekiz gene ait gen ağ analizi.....	24
Şekil 4.5. Ortak genlerle (proteinlerle) ilişkili en önemli moleküler yolağı.....	27
Şekil 4.6. Sitokin ve inflamatuvar yanıt yolağı.....	28
Şekil 4.7. IL1B (PDB ID:8C3U) aktif bölgesinde SİPRO metabolitleri ile SİPRO'nun üst-üste çakıştırılmış pozları.....	29
Şekil 4.8. IL-1B (PDB ID:8C3U) ile SİPRO etkileşimleri. IL-1B ile SİPRO etkileşimlerinin görselleri.....	30
Şekil 4.9. IL-1B (PDB ID:8C3U) ile desetlenen SİPRO metabolitinin etkileşimleri.....	31
Şekil 4.10. IL-1B (PDB ID:8C3U) ile okso-SİPRO metabolitinin etkileşimleri.....	31
Şekil 4.11. IL-1B (PDB ID:8C3U) ile sülfö-SİPRO metabolitinin etkileşimleri. IL-1B ile sülfö-SİPRO metabolitinin etkileşimlerinin görseli.....	32
Şekil 4.12. IL-1B (PDB ID:8C3U) ile N-asetil-SİPRO metabolitinin etkileşimleri. IL-1B ile N-asetil-SİPRO metabolitinin etkileşimlerinin görseli.....	33
Şekil 4.13. TNF- α (PDB ID:2AZ5) aktif bölgesinde SİPRO metabolitleri ile SİPRO'nun üst-üste çakıştırılmış pozları.....	34
Şekil 4.14. TNF- α (PDB ID:2AZ5) ile SİPRO molekülünün etkileşimleri. TNF- α ile SİPRO etkileşimlerinin görseli.....	35
Şekil 4.15. TNF- α (PDB ID:2AZ5) ile desetlenen SİPRO metabolitinin etkileşimleri. TNF- α ile desetlenen siprofloksasin metabolitinin etkileşimlerinin görseli.....	35
Şekil 4.16. TNF- α (PDB ID:2AZ5) ile okso-siprofloksasin metabolitinin etkileşimleri. TNF- α ile okso-siprofloksasin metabolitinin etkileşimlerinin görseli.....	36

Şekil 4.17. TNF- α (PDB ID:2AZ5) ile sülfo-SİORO metabolitinin etkileşimleri.	
TNF- α ile sülfo-SİPRO metabolitinin etkileşimlerinin görseli.....	36
Şekil 4.18. TNF- α (PDB ID:2AZ5) ile N-asetil-SİPRO metabolitinin etkileşimleri. TNF- α ile N-asetil-SİPRO metabolitinin etkileşimlerinin görseli.....	37



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	:Kazanılmış immün yoksunluk sendromu
ASN	:Asparagin amino asidi
BC	:Arasındalık
B1	:Tiamin
BDZ	:Benzodiazepinler
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
BSA	:Buzağı Serum Albumini
CTD	:Karşılaştırmalı Toksikogenomik Veri Tabanı
CAT	:Katalaz
CASP3	:Kaspaz-3
CC	:Yakınlık
CD44	:CD44 Antijeni
CXCL2	:C-X-C Motif Kemokin 2
Cmax	:Tepe Plazma Konsantrasyonu
Caco2	:İnsan Bağırsak Epiteli Kökenli Hücre Hattı
CYP1A2	:Sitokrom P450 1A2
Cu/Zn-SOD	:Bakır/Çinko Süperoksit Dismutaz
DC	:Derece Merkeziyetleri
DNA	:Deoksiribonükleik Asit
Dk	:Dakika
EMA	:Avrupa İlaç Ajansı
E.Coli	:Escherichia Coli
EEQ	:Epoksieikosapentaenoik Asit
FDR	:False Discovery Rate (Yanlış Keşif Oranı)
FAERS	:Advers Olay Bildirim Sistemi
FDA	:Gıda Ve İlaç İdaresi
GABA	:Gamma-Aminobutirik Asid
Gln	:Glutamin
GO	:Gen Ontolojisi
H2 Reseptör	:Histamin Tip 2 Reseptörü
IL-4	:İnterlökin-4
IL-6	:İnterlökin-6

IL-8	:İnterlökin-8
IFNG	:İnterferon Gama
IL1A	:İnterlökin-1 Alfa
IL1B	:İnterlökin-1 Beta
Lys	:Lizin
LPS	:Lipopolisakkaritler
Membrane Raft:	Membran Salları
Met	:Metionin Amino Asit
MMP	:Matriks Metalloproteinaz
Mtb	:Mycobacterium Tuberculosis
MSU	:Monosodyum Ürat
mRNA	:Mesajcı RNA
mtDNA	:Mitokondriyal DNA
NSAI	:Steroid Olmayan Antiinflamatuvarlar
OPLS	:Optimized Potentials for Liquid Simulations (Sıvı Simülasyonları için Optimize Edilmiş Potansiyeller)
OS	:Oksidatif Stres
PRO	:Prolin Amino Asit
P.aeruginosa	:Pseudomonas aeruginosa
PPI	:Protein Protein Etkileşimi
PH	:Hidrojen Potansiyeli
PON1	:Serum Paraoksonaz/Arilesteraz 1
PBMC	:Kan Mononükleer Hücreler
QT	:Quantitative Tightening (Nitel Sıkılaştırma)
QSAR	:Kantitatif Yapı Aktivite İlişkileri
RNA	:Ribonükleik Asit
Sa	:Saat
ROS	:Reaktif Oksijen Türleri
SİPRO	:Siprofloksasin
S.aureus	:Staphylococcus aureus
SP	:Single Precision (Tek Hassasiyet)
SOD	:Süperoksit Dismutaz
Tmax	:Tepe Konsantrasyona Ulaşma Süresi

TNF- α	:Tümör Nekrozis Faktör Alfa
Tyr	:Tirozin Amino Asit
TGF- β 1	:Transforme Edici Büyüme Faktörü -Beta 1
TCA	:Trikarboksilik Asit
TLR	:Toll Benzeri Reseptörler
UV	:Ultraviyole



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Biyoinformatik, biyolojik verilerin analiz edilmesinde ve yorumlanmasına katkıda bulunan, laboratuvar çalışmalarına göre daha az maliyetli, genomlar, proteinler, metabolik yollar gibi biyolojik verilerin toplanması, analizi ve yorumlanmasında kullanılan bir araçtır. Özellikle ilaç tasarımı ve geliştirme süreçlerinde maliyeti düşürüp süreci hızlandırmakta ve medikal tanı ve tedavi uygulamalarında önemli rol oynamaktadır. Yapısal biyoloji, genomik çalışmalar ve gen ekspresyon analizleri gibi geniş bir alanda biyolojik sistemlerin anlaşılması ve kimyasal yapıların etkilerinin tahmin edilmesi için çeşitli veri işleme araçları kullanılarak hizmet vermektedir (Sofı vd., 2021).

Toksikoloji açısından ilaç ve kimyasalların olası toksik etkileri öngörülmesi ve risk değerlendirmelerinin, nitel anlamda, daha sağlıklı yapılmasını sağlamak ve moleküler düzeyde belirlenecek biyogöstergeler ile sağlık risklerinin önceden öngörülmesi sağlayabileceği için çok önemli bir araçtır. Dünya çapında laboratuvar çalışmalarıyla büyük miktarda genomik veri birikmiştir. Bu veriler, veri tabanları aracılığıyla depolanıp erişilebilir hale getirilmiştir ve biyoinformatik sayesinde bu bilgilerin sağlıklı bir şekilde analiz edilmesi sağlanmaktadır (Yazıcı ve Aydın, 2019).

Siprofloksasin (SİPRO) bronşit ve pnömoni gibi üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde, komplike olmayan üriner enfeksiyonlarında, cilt ve bağırsak enfeksiyonlarında, gonore, sinüzit, prostat enfeksiyonları gibi diğer bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerden biridir. Potansiyel nörotoksik etkileri arasında ise periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi reaksiyonları (halüsinasyonlar, anksiyete, depresyon, intihar düşünceleri, uyku bozuklukları, şiddetli baş ağrısı ve ani zihinsel karışıklık) şeklinde görülmektedir ancak uzun süreli ve kalıcı olabilen bu nörotoksik etkilerin tam mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. SİPRO biyotransformasyonu sonucu ise Desetilensiprofloksasin, sülfosiprofloksasin, oksosiprofloksasin ve N-asetilsiprofloksasin olarak tanımlanan metabolitlerine dönüşmektedir. Metabolitleri ile ilgili de toksisite ile ilişkili yeterli bir çalışma bulunmamaktadır (<http-1>).

SİPRO'nun nörotoksitesiyle ilgili veriler bulunmasına rağmen mekanizmasına dair verilerin eksikliği sebebi ile ilaç ve metabolit ilişkilerinin biyoinformatik yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Biyoinformatik ile modern moleküler biyoloji ve genetik veri tabanlarından yararlanarak geliştirilmiş bilgisayar programları kullanarak toksikogenomik analizleri, protein-protein etkileşimleri, gen-gen etkileşimleri ve moleküler doking yöntemleri kullanılarak nörotoksik potansiyelleri kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Siprofloksasin

Siprofloksasin (SİPRO), kinolon grubu antibakteriyel ajanların florlanmış kinolonlar, 4 kinolonlar, kinolon karboksilik asitler de denilen türevlerindendir. Kinolon grubu antibiyotikler 1960'lardan beri kullanıma girmiş ve bu gruptan kullanıma ilk giren ajan nalidiksik asit olmuştur. İlerleyen zamanlarda nalidiksik asit çekirdek yapısında kimyasal modifikasyon yapılarak binlerce kinolon türevine ulaşılmıştır, ancak bunlardan 10 tanesi klinik kullanım için onay alabilmiştir. Florokinolonlar, nalidiksik asitten etkinlik ve farmakokinetik olarak daha üstündür ve bununla beraber daha az direnç gelişimine neden olan ajanlardır. Bu sebepten dolayı 1980'lerden kullanıma geldiklerinden itibaren, ilaç endüstrisi tarafından en çok tercih edilen ve hızlıca kullanıma giren antimikrobiyal ajanlar olmuştur. SİPRO 1987 yılında kullanıma girmiş ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en çok reçete edilen antibiyotik olmuştur. SİPRO, 1983 yılında patent sahibi olmuş ve 1987 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. Dünyada yaklaşık 300 milyon, Türkiye'de ise 1989 yılından itibaren kullanıma girmesinden sonra 2001 yılı itibariyle yaklaşık 4.5 milyon kutu reçete edilmiştir. Bu sayı ile oral antibiyotikler içinde en çok reçete edilen ilk 5 ürün arasına girmiştir (Şenol, 2002).

Kinolonlar antimikrobiyal etkilerine göre 4 kuşak olarak sınıflandırılmıştır. SİPRO, 2.kuşak ajanlar içinde yer almakla beraber Gram-negatif olan pek çok bakteriye ve *Pseudomonas aeruginosa* 'ya en etkili ajandır. SİPRO pek çok mikroorganizmayı içeren geniş spektrumu, doku geçişinin iyi olması, yüksek biyoyararlanım, uzun yarı ömrü, daha az advers etkiye sahip olması avantajları arasındadır (Davis, Markham ve Balfour, 1996).

SİPRO genel olarak florokinolonlarla aynı etki mekanizmaya sahip ve aynı farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri göstermektedir. SİPRO Florokinolonlar içinde en güçlü Gram-negatif antibakteriyel etkinliğe ve en iyi antipsödomonal etkinliğe sahip olmasından dolayı ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (Ciocalteu vd., 2018)

2.2. Klinik Kullanımı

Mevcut klinik sonuçlara göre bu ilaç kendi sınıfındaki diğer ajanlarla karşılaştırıldığında, farmakokinetik profili, daha büyük dağılım hacminin de yansıttığı

gibi eşdeğer veya daha yüksek biyoyararlanım, daha yüksek plazma konsantrasyonları ve artan doku penetrasyonu göstermektedir (Sharma vd., 2010).

Kullanıldığı enfeksiyonlar arasında üriner sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonları, gastrointestinal enfeksiyonlar, eklem ve kemik enfeksiyonları ile gonore gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar bulunmaktadır. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında Gram-pozitif etkinlikleri sınırdan olduğundan toplumdan edinilmiş pnömonilerde kullanılmamalıdır. Ancak nozokomiyal pnömoniler, kistik fibrozis ve kronik bronşit akut alevlenmelerinde etkinlik gösterilmiş ve onaylanmıştır (Zhang vd., 2017).

Ayrıca Legionella pnömonilerinde de ilk seçilecek ajandır. Şiddetli bir enfeksiyon ya da birden fazla türde bakterinin neden olduğu bir enfeksiyon olması halinde ek antibiyotik olarak kullanılmaktadır. Beyaz kan hücresi sayısı düşük (nötropeni) olan ve bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olduğu tahmin edilen ateşin söz konusu olduğu hastaların tedavisinde diğer antibiyotiklerle kombinasyon tedavisi yapılmaktadır.

Osteomiyelit; Duyarlı Gram-negatif etkenlere bağlı osteomiyelitlerde ve P.aeruginosa' ya bağlı malign otitis eksternada tercih edilmektedir. Diyabetik ayak ve intraabdominal enfeksiyonlar metronidazol ile kombine kullanılabilir (Wiegand vd., 2019).

Ayrıca nötropenik hastalarda profilakside ve meningokokal taşıyıcılığın giderilmesinde, çoğul dirençli tüberküloz hastalarda kullanılmaktadır. Sadece sınırlı deneyim mevcut olmasına rağmen, SİPRO, Amerikan Kalp Derneği ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından, bilinen zor gram-negatif basillerin neden olduğu doğal veya protez kapak endokarditinin tedavisinde alternatif bir ajan olarak önerilmektedir.

Şarbon inhalasyonuna maruz kalan kişilerde de SİPRO kullanılabilir. Kistik fibrozisli çocuk ve ergenlerde veya şarbon maruziyeti durumunda, belirli klinik durumları yönetmek için SİPRO kullanılabilir (Meyerhoff vd., 2004).

2.3. Etki Mekanizması

SİPRO sentetik geniş spektrumlu bir florokinolon antibiyotiktir ve Deoksiribonükleik Asit (DNA) replikasyonu için gerekli bir enzim olan bakteriyel DNA girazına bağlanır ve onu inhibe ederek etki gösterir. Bu ajan Gram-negatif bakterilere karşı olan etkinliği Gram-pozitif bakterilere göre daha aktiftir. SİPRO bakteriyel topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV üzerine etki ederek DNA girazın alfa

alt birimlerini hedef almaktadır ve DNA replikasyonunu önleyen bakteriyel DNA'nın aşırı sarılmasını önlemektedir (http-3).

Bir tip II DNA topoizomeras olan DNA giraz, bakteriyel DNA'nın negatif süperheliks bükülmelerini çözer ve DNA replikasyonunun başlatılmasında önemli bir rol oynar. DNA giraz, DNA molekülünü pozitif süper sarmal bükülmelerden de kurtararak replikasyon süresini desteklenmektedir (http-4). Diğer bir tip II DNA topoizomeras olan topoizomeras IV, DNA replikasyonunun sonunda yavru kromozomların ayrılmasını sağlar. Bu süreç, yeni hücrelere eşit miktarda DNA aktarılmasını sağlar (Fırat ve Yıldız, 2020). İlaç, DNA-giraz veya DNA-topoizomeras IV komplekslerini stabilize eder. Bu stabilize edilmiş kompleksler, DNA replikasyon çatalının hareketini engeller ve sonuç olarak bakteri hücresinin ölümüne yol açar. Bu mekanizma, antibiyotığın bakterisidal etkisini açıklamaktadır (Drlica, 1984).

2.4. Farmakokinetiği

2.4.1. Emilim

250 mg'lık oral siprofloksasin dozu, 0,81 saatte ortalama 0,94 mg/L maksimum konsantrasyona ulaşır. Gıda Ve İlaç İdaresi (FDA), oral biyoyararlanımın %70-80 olduğunu bildirirken, diğer çalışmalar bunun yaklaşık %60 olduğunu bildirmektedir. SİPRO ilk incelemesinde oral biyoyararlanımın %64-85 olduğu bildirilmiş ancak tüm pratik kullanımlar için %70 olarak belirtilmektedir (LeBel, 1988).

Lineer bir emilim kinetiği göstermektedir. Oral alımdan 1-2 saat sonra pik plazma konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. İntravenöz dozun %46'sı ile karşılaştırıldığında, oral dozun %27'si metabolize edilmeden idrarda gözlenmiştir. Emilim antiasitler, alüminyum, kalsiyum, demir, çinko, magnezyum içeren preparatlarla azalmaktadır. Gastrik kanaldan hızla emilmesi ve yavaş elimine olması nedeniyle ortalama sistemik biyoyararlanımı % 85 olarak değerlendirilmiştir (El-Sabawi vd., 2019).

2.4.2. Dağılım hacmi

SİPRO, merkezi bölme hacmi 0,161 L/kg ve toplam dağılım hacmi 2,00-3,04 L/kg olan 3 kompartmanlı bir dağılım modelini takip etmektedir. SİPRO, tüm vücut sıvıları ve dokularda geniş bir dağılım ve hücre içi de dahil pek çok dokuya çok iyi geçiş gösterir ve serum değerlerinin bile üzerinde konsantrasyonlara girmektedir (Schlender vd., 2018). Doku konsantrasyonları genellikle serum konsantrasyonlarını aşmaktadır ve SİPRO tükürük, bronşiyal sekresyonlar, lenf, safra, prostat ve idrarda terapötik konsantrasyonlara ulaşmaktadır. Beyin omurilik sıvısı konsantrasyonları genellikle plazma

konsantrasyonundan düşüktür, ancak aktif meningeal inflamasyon sırasında beyin omurilik sıvısı (BOS) konsantrasyonu artar. Topikal olarak uygulanan SİPRO, gözün sulu mizahında da mevcuttur (Nau, Sörgel ve Eiffert, 2010).

SİPRO proteine bağlanması yaklaşık %30 civarındadır ve nispeten düşüktür. Bağlanma derecesi pH veya konsantrasyondan fazla etkilenmediği görülmektedir (Joos vd., 1985). Ayrıca lenf sıvısına kapsamlı ve hızlı bir şekilde nüfuz etmektedir, bu da ekstrasvasküler doku bölgelerine önemli ölçüde nüfuz ettiğini ileri sürdülmektedir (Bergan vd., 1986). SİPRO, serum konsantrasyonuna göre bronşiyal ve prostat dokusu gibi bazı dokularda yoğunlaşma yeteneğine sahiptir (Boerema, Dalhoff ve Debruyne, 1985).

SİPRO, akut bakteriyel menenjitte neden olan çoğu Enterobacteriaceae'nin minimum inhibitör konsantrasyonuna eşit veya daha yüksek BOS konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. İltihaplanmamış meninkslerle ilişkili de BOS penetrasyonu meydana gelmektedir. SİPRO'nun bademcik dokusuna ve konka kemiklerine penetrasyonu, bakteriyel rino farenjiyal enfeksiyonların tedavisinde klinik başarıyı için yeterlidir. SİPRO terapötik konsantrasyonları, tek veya çoklu dozlarından sonra karaciğer dokusunda, safra kesesi dokusunda, pankreas sıvısında ve safrada gözlemlene bilmektedir. SİPRO, safrada eş zamanlı serum konsantrasyonuna göre en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. İlacın safra konsantrasyonları serumdaki konsantrasyona kıyasla 10 kat daha fazladır ve değişmemiş SİPRO'ya ek olarak en az 3 farklı biyolojik olarak aktif metabolit izole edilmiştir. Periton veya asitli sıvıda elde edilebilen SİPRO konsantrasyonları, genellikle enfeksiyöz periton hastalıklarına neden olan çoğu aerobik bakterinin büyümesini engellemek için yeterli olmaktadır. Fallop tüpleri, uterus, over, serviks ve fundus dahil olmak üzere jinekolojik dokuda, SİPRO'nun konsantrasyonlarına karşılık gelen serum konsantrasyonlarını 1,3 ila 3,7 kat aştığı bildirilmiştir. Bu veriler, SİPRO'nun birçok jinekolojik enfeksiyöz sürecin tedavisinde çok yararlı olması gerektiğini göstermektedir. Oral uygulamadan sonra SİPRO, prostat dokusunda ve seminal sıvıda sırasıyla serum konsantrasyonunun yaklaşık 2 ve 10 katına kadar yoğunlaşmaktadır. Bu nedenle prostatit ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde son derece etkili bir ilaç olduğu kanıtlanabilmektedir (Gersenter ve Dalhoff, 1998).

2.4.3. Biyotransformasyonu

SİPRO esas olarak CYP1A2 tarafından metabolize edilir. Primer metabolitler olan oksosiprofloksasin ve sulfosiprofloksasinin her biri toplam dozun %3-8'ini oluşturur

(Rudolph vd., 2021). SİPRO ayrıca minör metabolitler olan desetlen siprofloksasin ve asetilsiprofloksasine dönüştürülür. Bu 4 metabolit, toplam oral dozun %15'ini oluşturmaktadır ancak bu metabolitlerin oluşumunda yer alan enzimler ve reaksiyon türleri hakkında veri yetersizliği bulunmaktadır. İlaç, piperazinil grubunun en az 4 metabolite modifikasyonu yoluyla karaciğerde kısmen metabolize edilmektedir. Desetilsiprofloksasin, sülfoprofloksasin, oksosiprofloksasin ve N-asetil siprofloksasin olarak tanımlanan bu metabolitler, ana ilaçtan daha düşüktür ancak ona eşdeğer veya fazla olabilen mikrobiyolojik aktiviteye sahiptir ve diğer kinolon grubundan daha yüksektir (örneğin okso siprofloksasin ve N-asetil siprofloksasin, belirli organizmalar için norfloksasin ile karşılaştırılabilir). İnsan idrarında da oral dozun yaklaşık %15'ini oluşturan dört metabolit tanımlanmıştır (Borner ve Lode, 1986; Volmer vd., 1997)

Radyoaktif işaretli SİPRO kullanan çalışmalar, değişmemiş ilacın idrarla atılmasına ek olarak, Desetlen Siprofloksasin, sulfo siprofloksasin ve okso siprofloksasin metabolitlerinin safraya ve dolayısıyla dışkıya atıldığını göstermiştir. Okso-siprofloksasin, 200 mg intravenöz dozun veya 250 mg oral SİPRO dozunun yaklaşık %6'sını oluşturan başlıca idrar metabolitlerindendir. Sülfoprofloksasin, birincil dışkı metaboliti olarak tanımlanmıştır ve oral dozun yaklaşık %6'sı ve intravenöz dozun %1,3'ü dışkıda bulunmaktadır. SİPRO metabolitlerinin idrarla atılan toplam ilaç miktarına oranının intravenöz uygulamadan sonra %29,7'den oral dozlamadan sonra %42,7'ye çıktığını bildirilmiştir, bu da karaciğerin ilk geçiş etkisine işaret etmektedir (Hofken vd., 1985). Sülfoprofloksasin metaboliti, intravenöz dozlamadan sonra atılan miktar oral uygulamadan önemli ölçüde daha az olduğundan, ilk geçiş metaboliti gibi görünmektedir. Ancak klinik olarak bu ilk geçiş etkisinin genel öneminin (yaklaşık %5) önemsiz olduğu düşünülmektedir.

2.4.4. Atılım

250 mg oral dozdan sonra ortalama renal klerens 5,08 mL/dk/kg'dır. 100 mg intravenöz dozun ardından ortalama toplam klerens 9,62 mL/dk/kg, ortalama renal klerens 4,42 mL/dk/kg ve ortalama böbrek dışı klerens 5,21 mL/dk/kg'dır (http-5).

SİPRO'nun renal klerensinin kreatinin klerensinden çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (Dudley, Ericson ve Zinner, 1987). Bu durum tübüler sekresyonun meydana geldiğini düşündürmektedir. Probenesidin SİPRO'nun renal atılımını %50 oranında azalttığı bildirilmiş olması bu hipotezi doğrulamaktadır. SİPRO'nun dozu

arttıkça renal klerensin azalma eğiliminde olmasının mekanizmasının tübüler sekresyon süreçlerinin doygunluğu olduğu öne sürülmüştür. SİPRO'nun önemli ölçüde akışa bağlı tübüler rezorpsiyona uğramadığı görülmektedir (Wingender, 1985).

SİPRO'nun eliminasyon yarı ömrü 4 saattir. SİPRO idrarla değişmemiş ilaç olarak (%40 ila 50) atılır.

SİPRO'nun dışkıyla geri kazanımı, intravenöz uygulamadan sonra dozun yaklaşık %15'ini oluşturur ve doğrudan bağırsak mukozası yoluyla atılmasının sonucu olabilmektedir. Değişmemiş ilacın ve metabolitlerinin safra yoluyla atılması hepatik ekstraksiyon ve bağırsaklara atılımın SİPRO klirensi için önemli bir böbrek dışı yol olduğunu işaret etmektedir. Ancak safra atılımı, ilacın yalnızca %0,3'ünün 24 saat içinde idrarla değişmeden atılması nedeniyle küçük bir eliminasyon yolu olabilir (Vance- Bryan vd., 1990). Biliyer klirens ve trans intestinal eliminasyon, dışkı yoluyla atımda önemli bir rol oynamaktadır. Eliminasyonda hepatik biyotransformasyon da söz konusudur ve renal klirens toplam klirensin yarısıdır. Bu nedenle kreatinin klirensin 30 mL/dk olduğu durumlar dışında doz ayarlaması gerekmez. Bir başka önemli nokta da trans intestinal eliminasyon da söz konusu olduğundan dışkıda oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunmasıdır (Begg vd., 2000).

2.5. Biyolojik Yarılanma Ömrü

Popülasyon farmakokinetiğine dayanarak, SİPRO'nun oral süspansiyonunun çocuklardaki biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır. 250 mg oral doz uygulamasından takiben ortalama yarılanma ömrü 4,71 saat ve 100 mg intravenöz doz uygulamasından takiben 3,65 saattir. Genellikle yarılanma ömrü 4 saat olarak bildirilmektedir (Sharma vd., 2010).

Böbrek fonksiyonu normal olan yetişkinlerde SİPRO serum eliminasyon yarı ömrü 3-7 saattir. Sağlıklı yetişkinlerde i.v uygulamasını takiben SİPRO'nun dağılımın yarı ömrü ortalama 0,18-0,37 saat olarak değerlendirilmiş olup eliminasyon yarı ömrü ise ortalama 3-4,8 saattir. İlacın eliminasyon yarı ömrü geriatric erişkinlerde genç erişkinlere göre biraz daha uzundur ve böbrek fonksiyonları yaşlarına göre normal olan 60-91 yaş arası erişkinlerde 3.3-6.8 saat arasında değişmektedir. Çeşitli enfeksiyonları olan pediatrik hastaların popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, SİPRO'nun çocuklarda tahmin edilen ortalama yarı ömrü yaklaşık 4-5 saat olarak değerlendirilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda SİPRO'nun serum konsantrasyonları daha yüksektir ve yarılanma ömrü uzamaktadır. Kreatinin klirensi 30 mL/dk veya daha az olan erişkinlerde ilacın yarı ömrü 4,4-12,6 saat arasında değişmektedir (http-6).

2.6. Direnç Gelişimi

Direnç gelişimi kromozomal genlerde spontan mutasyonla olabilmektedir. Mutasyon sonucu ya hedef enzim (DNA giraz) değişimi veya bakteriyel membranda geçirgenlik azalması neticesinde direnç ortaya çıkmaktadır. Kinolonların yaygın kullanımı yavaş gelişen direncin hızlanmasında en önemli etkindir (Güler ve Eraç, 2016).

Direnç sorunu özellikle başlangıç MİK (Minimum inhibitör konsantrasyonu) değerleri yüksek olan *P.aeruginosa* ve *S.aureus* gibi suşlarda sorun olmaktadır. Bugün *P.aeruginosa*'larda % 15-30 ulaşan, *S.aureus*' da ise genel bir direnç söz konusudur. Özellikle kronik enfeksiyon, tekrarlayan ve uzun süreli kullanım, yabancı cisim varlığı, suboptimal konsantrasyonlarda kullanım direnç gelişiminde rol oynayan önemli husustur. Profilaktik olarak SİPRO kullanılan kanser hastalarında kan izolatu *E.coli* suşlarında da direnç bildirilmektedir. Florokinolonlar ile diğer antibiyotik sınıfları arasında çapraz direnç yoktur, dolayısıyla diğer antibiyotikler etkili olmadığında klinik değeri olabilmektedir. SİPRO ve türevleri de sıtmaya, kansere ve Kazanılmış immün yoksunluk sendromuna karşı etkisi açısından araştırılmaktadır. Şimdiye kadar kinolonlara karşı bakteriyel direnç gelişimine yol açabilen sadece 2 mekanizma keşfedilmiştir. Birincisi hedef enzim DNA girazın kromozomal mutasyonu ikincisi ise ilaç geçirgenliğinden sonra mutasyonları kapsamaktadır (Chang vd., 2021).

DNA giraz' daki mutasyon, plazmit aracılı ve akış pompası aracılı direnç gelişimi, SİPRO da dahil olmak üzere florokinolonlara direnç kazandırmaktadır. *Escherichia coli* için birincil direnç mekanizması genellikle girazın GyrA alt birimi olmaktadır. Gram-pozitif bakterilere, özellikle penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*' ye ve anaerob bakterilere, kısıtlı etkinlik söz konusudur. *E. coli* ile ilişkili idrar yolu enfeksiyonlarında, SİPRO direncinde, toplum ortamından görünenden hastanede daha fazla artış olmuştur (Fasugba vd., 2015).

2.7. Advers Etkiler

SİPRO genelde iyi tolere edilmektedir ve advers etkiler genel olarak kinolon yapısı ile ilgilendirilmiştir. En çok görülen advers etkiler gastrointestinal sistemde (mide bulantısı ve ishal gibi gastrointestinal rahatsızlıklar) oluşmaktadır ve %5 oranında gözükmemektedir. Diğer advers etkilerden, %1-4 oranında santral sinir sistemine bağlı olarak baş ağrısı ve baş dönmesi, ruhsal durum değişiklikleri ve uyku bozukluğu oluşmaktadır. Nöbet az görülen bir durum olsa da steroid olmayan antiinflamatuvarlarla (NSAİİ) ve teofilinle beraber kullanılırsa bu durum tetiklenebilmektedir. Kaşıntı, ürtiker,

fototoksiste gibi alerjik reaksiyonlar ve karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik yükselmeler görülmektedir. Bu etkiler ise %1-2 sıklığında karşılaşılan advers etkilerdendir. *In vitro* çalışmalar kinolonların kondrositlere toksik olduğunu immatür hayvanlarda eklem kıkırdaklarında hasar oluşturduğunu göstermiştir. Bu nedenle puberte öncesi çocuklarda kullanımı kısıtlanmıştır. Kullanımda ortaya çıkabilecek diğer etkilerden QTc aralığının uzaması halinde görülmektedir (Blandeau, 1999).

FDA uyarıları arasında tendinit ve tendon kopması, periferik nöropati ve nöropsikiyatrik yan etkiler ve myastenia gravis alevlenmesi yer almaktadır. Tendon kopmalarında aşıl tendonunun kopması daha yaygın olduğu belirtilmiştir (Shimatsu vd., 2014).

Ayrıca gluteal, iliopsoas ve triceps tendonlarında tendinopatiler de rapor edilmiştir. SİPRO da dahil olmak üzere oral florokinolon tedavisi, kümülatif doza bağlı olarak artan periferik nöropati riski ile ilişkilidir (Smith, Fackrell ve Henderson, 2016).

Sinir biyopsisinde küçük lif hasarına dair kanıtlar tespit edilebilmektedir. Nöropsikiyatrik yan etkiler arasında ajitasyon, titreme, halüsinasyonlar, psikoz ve nöbetler yer almaktadır. Florokinolonların kullanımıyla aort anevrizması ve aort diseksiyonu ilişkilendirilmiştir. Uzun süreli florokinolon tedavisi ve ileri yaş risk faktörlerinde yer almaktadır (Dai vd., 2020).

Dünya çapında birleştirilmiş verileri kullanan çalışmalar arasında SİPRO'ya karşı bildirilen advers reaksiyon insidansı %4 ila 10 arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda SİPRO'ya karşı bildirilen advers reaksiyonların görülme sıklığı yaklaşık %15 olarak değerlendirilmiştir. Avrupa ve Japonya'da SİPRO'ya karşı genel advers reaksiyon vakalarının %3 ve yaklaşık %6 olduğu rapor edilmiştir. SİPRO'nun gösterdiği advers reaksiyonların sıklığı, kotrimoksazol (trimetoprim + sülfametoksazol), amoksisilin, ampisilin, oral sefalosporinler ve sefotaksim dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan ilaçlarla ve karşılaştırabilecek diğer antimikrobiyalardan daha sık görülmemektedir (Ball, 1986).

2.8. İlaç- İlaç Etkileşimleri

İlaç-ilaç etkileşimi, farmakokinetik ve farmakodinamik mekanizmalardan kaynaklanmaktadır. Florokinolonlar gibi bazı ilaçlar, diğer ilaçlarla etkileşime girerek emilimlerini azaltabilir veya advers etkilere neden olabilirler. Bu nedenle, ilaç kullanmadan önce ilaçlar arasındaki etkileşimlerin göz önünde bulundurarak uygun önlemlerin alınması gerekmektedir.

Farmakokinetik intoleranslar, ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonundaki değişikliklerden kaynaklı olurken, farmakodinamik etkileşimler bir ilacın başka bir ilacın etkilerini değiştirmesi durumunda ortaya çıkmaktadır. Magnezyum ve alüminyumun içeren antasitlerle beraber kullanımı, florokinolonların emilimini 6 ila 10 kat azaltabilmektedir. SİPRO'da dahil olmak üzere florokinolonların emiliminde, bu 2 ajanın dozları 2 saat aralıklarla kullanılmasına rağmen, florokinolon emiliminde önemli bir azalma oluşmaktadır. Buna karşılık, kalsiyum içeren antiasitler oral olarak eşzamanlı verilmesinin fluokinolon emilimini anlamlı bir şekilde etkilemediği bildirilmiştir ancak bazı durumlarda emilimin azaldığı gözlemlenmiştir. Son çalışmalarda antiülser ilacı olan sukralfat ile SİPRO ve Norfloksasinin birlikte kullanması biyoyararlanımında ciddi azalmalar olduğu göstermiştir, bu ajanların uygulama aralığı 2 saat veya daha fazla olsa bile bu etkileşim oluşabilmektedir (Fleming vd., 1986).

Florokinolon emilimindeki azalmanın nedeni gastrointestinal sistemde çözünmeyen ve dolayısıyla emilmeyen ilaç katyon şelatlarının oluşması ve emilin azalması şeklindedir. Ranitidin ve simetidin gibi histamin H₂ reseptör antagonistleri, fluokinolon emilimini etkilemediği belgelenmiştir. Eğer tedavide H₂ reseptör antagonisti gibi etkileşmeyen alternatif mide ülseri ilaçları kullanılabiliriyorsa magnezyum, alüminyum veya kalsiyum içeren antiasitler veya sukralfat kullanılmasından uzak durulmalıdır. İhtiyaç varsa bu ajanların birlikte uygulanmasından kaçınılamaz ancak uygulama aralığı birbirinden uzak olmalıdır. Florokinolonlar ile demir preparatları ve çinkolu multivitaminler arasında da benzer bir şelasyon etkileşiminin meydana gelebileceğini ileri sürmüştür bu nedenle SİPRO veya diğer florokinolonları alan hastalara, demir ve çinko içeren ürünlerden uzak durmaları önerilmelidir (Vance- Bryan vd., 1990).

Pirenzepin, skopolamin ve metoklopramid dahil gastrik motiliteyi değiştiren ajanlar, florokinolonların emilimini etkileyebilmektedir. Ancak bu ilaç-ilaç etkileşimleri klinik olarak anlam taşımamaktadır. Kafein ve teofilin gibi ksantinler SİPRO metabolizmasını yaklaşık %15 oranında karaciğer tarafından parçalanmasını azaltmaktadır. Klinik durumda, herhangi bir florokinolon, teofilin gibi bir ksantin bileşiği ile kombinasyon halinde kullanıldığında dikkatli olunması önerilmektedir. Bu ilaçları alan herhangi bir hastada serum teofilin konsantrasyonlarının yakından izlenmesi önerilmektedir (Hofken, Lode ve Wiley, 1986) .

Vaka raporları, SİPRO, ofloksasin ve norfloksasin ile aynı zamanda varfarin alan hastalarda protrombin süresinde artışların kinolonlarla ilişkili olduğu belgelemiştir. Bu

nedenle uzun süreli varfarin tedavisi gören ve kinolon antibiyotiği reçete edilen hastaların protrombin zamanındaki değişiklikler takip edilmesi gerekmektedir (Leor ve Matetzki, 1998).

Vaka raporları, florokinolonların SİPRO'nun metabolizmasını azaltabileceğini ve dolayısıyla bu ajanın nefrotoksitesini artırabileceğini öne sürmektedir. Resmi farmakokinetik çalışmalar bunu yansıtmada bu 2 ajan arasında anlamlı bir etkileşimin olması tahmin edilmektedir. Bu ilaçlar uygun izleme ile birlikte kullanılabilir (Lang vd., 1989).

Bu etkileşimlerin mekanizması tam olarak belli olmamakla birlikte Metabolizmanın inhibisyonu florokinolonların 4-okso metabolitleri ile ilişkili olabileceği gözlemlenmiştir ancak daha güncel veriler N'-C=N-C-N-C (burada N'= piperazin halkasının azotu) dizisinin metabolik inhibisyonundan sorumlu olduğunu göstermektedir. Metabolik inhibisyon enoksasin ve SİPRO ile ilgili dozla ilişkili olduğu görülmektedir. Probenesidanyonik taşıyıcıyı bloke ederek SİPRO'nun böbreklerden atılımını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenle, diğer ilaçların florokinolonlarla bu noktada etkileşime girerek karşılıklı renal atılımların bozulması kan konsantrasyonlarını yükseltmesi ve belki de terapötik ve/veya toksik etkilerin artmasına yol açabilmektedir. Bu ajanların yüksek dozlarına maruz kalan deney hayvanlarında florokinolonların idrar kristalleri gözlemlenmiştir. İnsanlarda kristalüri hematüri ile ilişkilendirilmiştir ve florokinolonların çözünürlüğünün azalması nedeniyle yüksek alkali idrarın oluşumuna neden olabilmektedir (Harder vd., 1988).

Florokinolonların, hayvan modellerinde, inhibitör nörotransmitter Y-amino bütirik asidin (GABA) beyin dokusundaki reseptörlerine bağlanmasını in vitro olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca NSAİİ ler fluribprofen. indometazin ve fenbufenin florokinolonlar üzerindeki etkiyi güçlendirdiği in vitro olarak gösterilmiştir. Bu nedenle, öngörülen etkileşimler arasında florokinolonlar ile birlikte verilmesinde teofilin, opiatlar, trisiklik antidepresanlar, nöroleptikler ile epileptojenik potansiyelde artmalar meydana gelebilmektedir (Morikawa, Nagatao ve Kubo, 1987).

SİPRO teofilinin total klirensini azaltmaktadır ve bu nedenle birlikte kullanımında teofilin toksisitesine yol açabileceği ve kafein metabolizmasını da inhibe etmesi öngörülmelidir ayrıca Varfarin, simetidin ve siklosporin klirensinde de azalmaya neden olabilmektedir (Garlando vd., 1985).

2.9. Hassas Popölasyonlar

Karaciğer yetmezliğı olan hastalarda, SİPRO nun farmakokinetiğı karaciğer sirozu olanlarda önemli bir değışiklik göstermezken, akut karaciğer yetmezliğı olan hastalarda bu konu üzerinde yeterli araştırma yapılmamıştır ve SİPRO nun hepatotoksik potansiyeli bulunmaktadır (http-7).

Böbrek Yetmezliğı Olan Hastalarda ise farmakokinetik açıdan, SİPRO genellikle böbrekler yoluyla atılmaktadır ve bu sebepten kaynaklı olarak şiddetli böbrek yetmezliğı olan kişilerde doz ayarlaması yapılmamalıdır (Hanji vd., 2018).

Kreatinin klerensi 50 mL/dk/1.73m²' nin üzerinde olan hastalarda doz ayarlaması gerekli olmazken Kreatinin klerensi 30-49 mL/dk/1.73m² arasında olan hastalar için 250-500 mg dozda her 12 saatte bir önerilmektedir. Kreatinin klerensi 5-29 mL/dk/1.73m² arasında olan hastalar için 250-500 mg dozda her 18 saatte bir önerilmektedir (Roger vd., 2016).

Hemodiyaliz ve periton diyalizi alan hastalarda, diyaliz sonrası her 24 saatte bir 250-500 mg önerilmektedir ve Sepsisli sürekli renal replasman tedavisi gören hastalarda ise 200 ila 400 mg arasında her 8 ila 12 saatte bir doz önerisi yapılmaktadır (Roger vd., 2016).

Genellikle SİPRO ve diğler florokinolonlar, hamilelik sırasında kemik ve kıkırdak hasarı endişeleri nedeniyle kontrendikedir (Shybut ve Puckett, 2017).

Ancak, mevcut klinik veriler, bu ilaç sınıfının majör konjenital sakatlık riskini, gebelikle ilişkili olumsuz sonuçlar veya düşük riski taşımadığını göstermiştir. Bu nedenden dolayı erken gebelikte antimikrobiyal direnç veya birinci basamak antibiyotiklere karşı toleransın olmadığı vakalarda florokinolon (örneğin SİPRO) kullanımı önerilebilmektedir. SİPRO, özellikle inhalasyon şarbonu gibi acil vakalarda kullanımı önerilmektedir ayrıca şiddetli Crohn hastalığı ile birlikte perianal hastalıkta SİPRO kullanımı sınırlı tutulmalıdır (Padberg vd., 2014).

SİPRO, eklemler üzerinde olumsuz etkiler göstere bilmesi düşüncesiyle emziren annelere genellikle önerilmez. Sütte bulunan kalsiyumun, sütte bulunan florokinolonların emilimini azaltabileceğı öngörölse de, bu konuda yeterli klinik veriler bulunmamaktadır (Nau, Sörgel ve Eiffert, 2010). Emziren annelerde SİPRO kullanımı, belirli endikasyonlar için gerektiğinde yarar zarar oranı değıerlendirmeye alınmalıdır ve bebeğın advers ilaç reaksiyonları, örneğın ishal veya kandidiyaz açısından takip edilmelidir. Anne sütünde

bulunan SİPRO'ya maruziyeti azaltmak için alınan SİPRO dozundan sonra 3 ila 4 saat boyunca emzirmekten uzak durmaları önerilmektedir (Mahadevan vd., 2019).

2.10. Toksisite

SİPRO'nun eliminasyon yarı ömrü yaşlılarda 3,3 ila 6,8 saat arasında değişirken, gençlerde 3 ila 4 saat arasında değişmektedir. Klinik veriler yenidoğanlarda ve çocuklarda osteoartiküler toksisiteye ilişkin bazı kanıtlar olsa da yenidoğanların ve çocukların ilaca maruziyeti, emzirme yoluyla maruz kalan çocuklara kıyasla çok daha yüksek dozlarda olmuştur (Kaguelidou vd., 2011).

SİPRO doz aşımı durumunda akut böbrek hasarı rapor edilmiştir. SİPRO' nun spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Zehirlenme vakalarında, SİPRO'nun oral emilimini azaltmak amacıyla magnezyum ve kalsiyum içeren ürünler kullanılmaktadır. SİPRO kaynaklı nefrotoksisite durumunda aralıklı hemodiyaliz önerile bilmektedir (Walden vd., 2021).

2.10.1. Nörotoksisite

Nörotoksisite, insan veya hayvanların sinir sistemini bozan kimyasalların doğrudan veya dolaylı etkilerini ifade etmektedir. Bu kimyasallar sinir hücrelerine zarar verebilmekte, sinir sisteminin işlevini sürdürebilmesi için gerekli metabolik süreçlere müdahale edebilmekte, sinir fonksiyonunu bozabilmekte veya sinir sisteminde gelişim bozukluklarına neden olabilmektedir. Nörotoksik etkiler hızla ortaya çıkabilmekte ve kalıcı olabilmektedir, ancak maruziyet sona erdiğinde genellikle ilerleyici olmamaktadır. Nörotoksinler doğal olarak oluşurken, nörotoksikanlar sentez yoluyla üretilebilmektedir. Kimyasal maddelerin nörotoksik örnekleri arasında bakteriler, algler, mantarlar, bitkiler, böcekler ve bazı hayvanlar bulunmaktadır. Arsenik, kurşun, civa gibi metaller ve vitamin B1 gibi bileşikler, uzun süre yüksek dozlarda maruz kalındığında nörotoksik etkiler gösterebilmektedir. Tiaminaz gibi doğal maddelerin müdahalesi de nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Spencer ve Lein, 2014; Demir ve Çamlar, 2023).

2.10.2. Siprofloksasin ve nörotoksisite ilişkisi

SİPRO beyin penetrasyonunu araştıran çok az çalışma vardır. Bu çalışmalarda SİPRO'nun beyin dokusunda en az en az serumdaki konsantrasyonlar kadar yüksek konsantrasyonlara ulaştığını bildirilmiştir. SİPRO ilişkili nörotoksisite genellikle doza bağımlıdır ve yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımda ortaya çıkmaktadır. Nörotoksik etkiler arasında baş ağrısı, baş dönmesi, anksiyete, uyku bozuklukları, titreme

gibi semptomlar bulunmaktadır. Nadir durumlarda, nöbetler veya merkezi sinir sistemi üzerinde daha ciddi etkiler de görülmektedir (Davey vd., 1994).

SİPRO kaynaklı nörotoksisite, mekanizmalarını ve belirtilerini anlamaya yönelik çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Grill ve Maganti (2011), SİPRO kaynaklı nörotoksisite vakalarında kompleks parsiyel status epileptikus veya nonkonvulsif status epileptikus durumlarına dikkat çekmiş, genellikle değişmiş mental durum veya konfüzyon ile kendini gösterdiğini vurgulamıştır (Grill ve Maganti, 2011). İlgin vd., (2015), SİPRO kaynaklı nörotoksisitenin olası mekanizmalarını araştırmış ve beyindeki değişen nörotransmitter seviyeleri ile artan oksidatif stresi potansiyel faktörler olarak göstermiştir (İlgin vd., 2015). Ayrıca Song vd., (2020), SİPRO kaynaklı akut psikoz vakalarını rapor etmiştir. Azar vd., (2005), SİPRO kaynaklı kore vakalarını belgelerken, bunun merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisine dikkat çekmiştir (Song vd., 2020; Azar vd., 2005). Cheung vd., (2007), böbrek fonksiyonları bozulmuş hastaların SİPRO kaynaklı nörotoksisiteye daha duyarlı olabileceğini belirtmiştir (Cheung vd., 2007). Bu bulgular, SİPRO kullanımına bağlı nörotoksik etkileri daha iyi anlamak ve yönetmek için izleme ve daha fazla araştırmanın önemini kolektif olarak vurgulamaktadır.

2.11. Biyoinformatik

2.11.1 Biyoinformatik ve kullanım alanları

Biyoinformatik, biyolojik sistemlerin ve olayların anlaşılmasında önemli bir rol oynayan interdisipliner bir bilim dalıdır. Özellikle biyolojik verilerin toplanması, depolanması, analiz edilmesi ve yorumlanmasında bilişim teknolojilerinin kullanılması ile ilgilenmektedir. Bu disiplin, biyolojik problemlerin moleküler düzeyde çözülmesine yardımcı olur ve tıp bilimlerinde de büyük önem taşımaktadır. Biyoinformatik, özellikle medikal bilimlerde gen ekspresyon analizleri gibi alanlarda kritik bir rol oynamaktadır. Gen ekspresyon analizleri, farklı hastalıklarla ilişkili hücrelerin gen ifadelerini sağlıklı hücrelerle karşılaştırarak hastalıkların teşhisinde ve hedefe yönelik ilaç tasarımı için kullanılır. Bu analizler sayesinde hastalıklı hücrelerdeki gen ifadelerindeki farklılıklar belirlenebilir ve bu farklılıklar, hastalıkların moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca, biyoinformatik araçlarıyla mikroarray deneyleri yaparak, çeşitli farmakolojik uygulamaların cevaplarını değerlendirebilir ve test edilecek ilaçların olası toksik etkilerini öngörebiliriz. Bu tür analizler, ilaç geliştirmesinde ön bilgiler sağlar ve ilaç adaylarının etkinliği hakkında önemli verilere ulaşmaya yardımcı olmaktadır. Biyoinformatik, gen ekspresyonu ve farmakolojik uygulamalar gibi geniş bir alanda,

biyolojik sistemlerin karmaşıklığının anlamasında ve sağlık alanında kapsamlı çözümler bulmaya yardımcı olur (Coudert vd., 2023).

Biyoinformatik, tıbbi bilimlerde moleküler düzeyde biyolojik olayların anlaşılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Patojen ve mutasyona uğramış enzimlerin modellenmesinde, moleküler biyolojik etkenlerin anlaşılmasında katkı sağlamaktadır. Günümüzde gen ekspresyon analizleri ön plandadır, hastalıklı ve sağlıklı hücrelerin gen profilleri karşılaştırılarak hastalık teşhisi ve hedeflenmiş ilaç tasarımı yapılmaktadır. Bu yöntemler, transkripsiyon regülatörlerinin belirlenmesini ve ilaç tasarımında yardımcı olmaktadır. Mikro-array deneyleri gibi biyoinformatik teknikler, farmakolojik yanıtlar ve ilaç toksisitesinin tahmini konusunda bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, biyoinformatik ve genomik çalışmalar, koruyucu hekimlik uygulamalarını güçlendirir ve genetik varyasyonları belirleyerek kişiye özgü tedaviler geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Biyoinformatik, hem temel moleküler süreçlerin anlaşılmasını hem de kişiye özel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olmaktadır, böylece hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde önemli ilerlemeler sağlamaktadır. (Sofi vd., 2021).

İlaç dizaynı, biyoinformatiğin önemli bir uygulama alanıdır çünkü gelişmiş bilgisayar teknikleri ve biyolojik verilerin etkin entegrasyonunu gerektirmektedir. Bu alanda kullanılan biyoinformatik yöntemler, ilaç keşfinde ve geliştirilmesinde büyük bir rol oynamaktadır. Biyoinformatik, genetik bilgilerin analizinden protein yapılarına, ilaç etkileşimlerinden hastalık mekanizmalarının anlaşılmasına kadar geniş bir alanda kullanılmaktadır. Örneğin, moleküler modellenme ve yapı aktivite ilişkisi (QSAR) gibi teknikler, bilgisayar destekli ilaç tasarımında kullanılan temel araçlardandır. Bu yöntemler sayesinde, potansiyel ilaç bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri tahmin edilerek, laboratuvar çalışmalarında test edilecek bileşiklerin seçimi optimize hale gelmektedir. Biyolojik verilerin genişlemesi ve bilgisayar tekniklerinin ilerlemesiyle, ilaç dizaynı alanında yapay zeka ve makine öğrenimi gibi yeni yaklaşımlar hız kazanmıştır. Bu teknolojiler, büyük veri setlerini analiz ederek ilaç adaylarının keşfini hızlandırabilir ve potansiyel yan etkileri önceden tahmin edebilir. İlaç dizaynı biyoinformatiğin önemli bir parçasıdır çünkü bu alandaki ilerlemeler, yeni ve daha etkili ilaçların keşfi ve geliştirilmesi sürecini iyileştirmektedir (de Bruijn vd., 2023).

Biyoinformatik ilerleyen dönemde de insanlık için büyük potansiyele sahiptir. Genomların çözülmesi, genetik verileri analiz ederek genetik hastalıkların anlaşılmasını ve yeni ilaçların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Biyoinformatik, farmasötik ve

biyoteknoloji alanlarında kritik bir rol oynayacak, genetik verileri analiz ederek yeni terapötik çözümler geliştirecektir. Ayrıca, biyoinformatik yazılımları büyük miktarda genomik ve proteomik veriyi analiz etmemize olanak tanıyacaktır. Gelecekte, yapay zeka ve makine öğrenimi gibi teknikler, veri analizini ve hastalıkların teşhis edilmesini iyileştirmek ve hedef hastalık tedavisi için kullanılacaktır. Biyoinformatik bilimi, tıbbi araştırmalar ve biyoteknolojik üretimde devrim yaratarak insan sağlığına önemli katkılar sağlayacaktır (Polat ve Karahan, 2009).

2.11.2. Biyoinformatik biliminin avantajları ve dezavantajları

Biyoinformatik, biyoloji ve bilgi teknolojilerinin kesiştiği disiplinler arasında yer almaktadır ve çeşitli avantajları vardır. Kapsamlı veri analizi için biyoinformatik, özellikle genomik gibi büyük veri setlerin analizinde ve anlaşılmasında önemli rol oynamaktadır. Biyoinformatik algoritmaları ve yazılımları, biyolojik verileri hızlı bir şekilde işleyip analiz etmek üzere optimize edilmiştir, bu da araştırmacıların geniş veri kümeleri üzerinde etkin çalışmalarını mümkün kılmaktadır ayrıca hastalıkların teşhisi ve tedavisinde, hastalıkların mekanizmalarını anlamak ve kişiye özgü tıbbi tedaviler geliştirmek için kullanılmaktadır. Evrimsel biyoloji araştırmalarında biyoinformatik, türler arası ilişkileri ve genetik evrimi anlamak için önemli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Tarım ve gıda güvenliği çalışmalarında bitki genomları üzerinde yapılan araştırmalar, tarımsal verimliliği artırmak ve gıda güvenliği sağlamak amacıyla büyük önem taşımaktadır. Biyoinformatik aynı zamanda çevresel mikrobiyoloji ve biyolojik çeşitlilik çalışmalarında da kullanılmaktadır. İlaç keşfi ve geliştirme süreçlerinde potansiyel ilaç hedeflerini belirlemek ve ilaç adaylarını hızlı bir şekilde değerlendirmek için önemli rol oynamaktadır. Bu avantajlar, biyoinformatiğin biyolojik araştırmalarda ve tıbbi uygulamalarda fayda sağlamaktadır ve bilim insanlarına ve klinik uzmanlara yeni bilgiler ve tedavi yöntemleri keşfetme imkanı sunmaktadır (Doncheva vd., 2019).

Biyoinformatik, biyolojik araştırmalarda güçlü bir araç olmasına rağmen, bazı dezavantajlara da sahiptir. Önemli bir dezavantaj, kullanıcıların çeşitli işletim sistemlerinin metin tabanlı komut satırı arayüzleri hakkında bilgi sahibi olma gerekliliğidir. Bu durum, bu sistemlere aşina olmayan araştırmacılar için bir engel teşkil edebilmektedir (Kwong vd., 2015). Ayrıca, biyoinformatik yazılımlarının karmaşıklığı, eğitim eksikliği, yetersiz destek ve yazılımların karmaşık doğası gibi sorunlarla birlikte yaygın kabul ve kullanımını zorlaştırmaktadır (Alomair ve Abolfotouh, 2023). Bunun yanı sıra, biyoinformatik alanı, translasyonel araştırmalarda, eğitim entegrasyonunda ve

disiplinler arası iş birliğinde zorluklarla karşılaşmakta olup, biyoinformatiğin çeşitli bilimsel disiplinler ve eğitim ortamlarına etkili bir şekilde entegre edilmesindeki güçlükleri vurgulamaktadır (Qian vd., 2018; Magana vd., 2014). Ayrıca, veritabanı kapsamındaki sınırlamalar ve simülasyon araçlarındaki eksiklikler, belirli biyolojik verilerin kapsamlı analizini engelleyerek biyoinformatik yaklaşımlarının tam potansiyelini sınırlayabilmektedir (Kurnianto, 2023). Genel olarak, bu zorluklar, biyoinformatiğin sınırlamalarını ele alma ve biyolojik araştırmalarda erişilebilirliğini ve kullanılabilirliğini artırma yönündeki sürekli çabaların önemini vurgulamaktadır.

2.11.3. Toksikoloji Çalışmalarında Biyoinformatik Yaklaşımlar

Toksikoloji çalışmalarında biyoinformatik yaklaşımlar, modern teknolojilerin ve veri analiz yöntemlerinin entegrasyonunu sağlayarak birçok alanda önemli rol oynamaktadır. Biyoinformatik araçlar gen ekspresyonu ve protein profillemeye verilerini kullanarak toksik maddelerin hücre ve organizmalarda nasıl etkilediğini moleküler düzeyde açıklamasına yardımcı olmaktadır. Toksikometabolomik çalışmalarda metabolom verilerini analiz ederek toksik maddelerin metabolik yollardaki etkilerini belirler ve toksik etki süreçlerindeki değişiklikleri değerlendirir. Bunlara ek olarak biyoinformatik modeller, farklı dozlardaki toksik etkileri belirlemek ve bu etkilerin organizma veya hücre düzeyindeki etkilerini anlamak için kullanılmakta ve çeşitli kaynaklardan elde edilen toksikolojik verileri birleştirmektedir. Veri madencilik yöntemleriyle analiz ederek toksikolojik risklerin değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır. Bunların yanı sıra biyoinformatik modeller, farklı toksik maddelerin organizmaları nasıl etkilediğini simüle etmektedir. Bu simülasyonlar laboratuvar deneylerine alternatif olarak toksik etkilerin değerlendirilmesinde yardımcı olarak hız ve maliyeti de önemli ölçüde azaltmaktadır (Huang vd., 2009). Biyoinformatik yaklaşımlar kullanılarak, toksikoloji alanında detaylı ve kapsamlı yorumlar sağlanabilmektedir. Ayrıca, insan sağlığı üzerinde potansiyel etkileri hızlı ve hassas bir şekilde değerlendirme imkânını sunmaktadır. Bu nedenle, biyoinformatik toksikoloji biliminde daha önemli hale gelmiştir (Yoladı ve Palabıyık Yücelik, 2023).

3. YÖNTEM

3.1. Literatür Taraması Yöntemiyle Sipprofloksasin Metabolitlerinin Tanımlanması

SİPRO ve metabolitlerinin potansiyel nörotoksitesini belirlemek için öncelikle literatür taraması yapılmıştır. Bu amaçla, Pubmed ve Google Scholar veri tabanlarına aşağıdaki anahtar kelimeler İngilizce olarak girilmiş ve öncelik insan beyin dokusu veya plazması ile yapılan çalışmalara öncelik verilmiştir. Sonrasında *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar da taranmıştır. Bu anahtar kelimeler; “Sipprofloksasin ve Nörotoksosite”, “İnsanda sipprofloksasin biyotransformasyonu”, “*In vivo* sipprofloksasin biyotransformasyonu”, “*In vitro* sipprofloksasin biyotransformasyonu” şeklindedir.

Literatür taraması sonrası elde edilen makaleler, kanıtların ağırlığına göre ön elemelerden geçirilmiş ve geriye kalan makaleler “Genel Bilgiler” bölümünde alt başlıklar altında özetlenerek sunulmuştur.

3.2. Sipprofloksasin ve Metabolitlerinin Nörotoksosite ile İlişkisinin Toksikogenomik Analizi

SİPRO metabolitleri ve nörotoksosite arasındaki potansiyel ilişkiyi toksikogenomik düzeyde araştırmak için Karşılaştırmalı Toksikogenomik Veri Tabanı (CTD; <https://ctdbase.org>) (Davis vd., 2023) kullanılmıştır. CTD, kimyasallara maruz kalma ve bunların farklı türler üzerindeki biyolojik etkilerine ilişkin çeşitli verileri toplar ve birleştirir. Bu veriler, literatürde bulunan kimyasallar, genler, fenotipler, hastalıklar, taksonlar ve maruziyetler hakkındaki verilerin manuel olarak iyileştirilmesini ve birbirine bağlanmasını içerir. Tez çalışması kapsamında sunulan veriler 14 Şubat 2024'te CTD veri tabanından indirilmiştir.

SİPRO metabolitleri, ve nörotoksosite ilişkili ortak genleri tanımlamak için CTD'nin bir aracı olan MyVenn (<https://ctdbase.org/tools/myVenn.go>) kullanılmıştır (Davis vd., 2023). MyVenn aracı iki kimyasal ve/veya hastalık arasında örtüşen genleri bulabilmek için Venn şeması oluşturmaya yararmaktadır.

3.3. Protein-protein Etkileşimi ve Merkezilik Analizi

SİPRO ve nörotoksosite arasındaki ortak genlerin protein-protein etkileşimleri (PPI) için STRING v.12.0 (<https://string-db.org/cgi>) kullanılmıştır (Szklarczyk vd., 2015). STRING veri tabanı, protein-protein etkileşimlerini (hem fiziksel etkileşimlerin hem de fonksiyonel ilişkilerin) sistematik olarak toplar ve birleştirir.

Analiz için öncelikle “İsme/Tanımlayıcılara Göre Çoklu Proteinler” bölümüne protein seti girilmiş ve hedef tür olarak *Homo sapiens* seçilmiştir. Gerekli minimum etkileşim skoru 0.4 olarak ayarlanmıştır. Son PPI ağı Cytoscape sürüm 3.10.1 (<http://www.cytoscape.org/>) kullanılarak oluşturulmuştur. Cytoscape, ağ verilerinin etkileşimli analizi, entegrasyonu ve görselleştirilmesi için açık kaynaklı bir yazılımdır (Shannon vd., 2003). Ek olarak, SİPRO ve nörotoksisite arasındaki ortak genler arasından en önemli proteinleri belirlemek için Cytoscape Network Analizörü eklentisi kullanılarak, arasındalık (BC), yakınlık (CC) ve derece merkezietleri (DC) analizi yapılmıştır.

3.4. Gen-gen Etkileşiminin Belirlenmesi

Ortak genler arasındaki etkileşimi belirlemek için GeneMANIA (<http://genemania.org>) web aracı kullanılmıştır. GeneMANIA, protein ve genetik etkileşimler, yolaklar, ko-ekspresyon, ko-lokalizasyon ve protein domainin benzerliği dahil olmak üzere çok geniş bir fonksiyonel ilişki verileri kümesini kullanarak web aracına girilen genler ile ilişkili diğer genleri bulur. Şu anda dokuz organizmaya ait 166.691 genin haritasını çıkarmaktadır (Warde-Farley vd., 2010). Bu tez çalışmasında ortak genlerin analizi için hedef organizma olarak *Homo sapiens* yani İnsan seçilmiştir. Web aracının önerisi doğrultusunda otomatik olarak seçilen yanlış bulgu oranı (False Discovery Rate; FDR) istatistik yöntemi olarak kullanılmıştır.

3.5. Gen Ontolojisi ve Moleküler Yolakların Analizi

Ontolojiler, alan bilgisini temsil etmek için tek tip kelime dağarcığı sağlamaktadır. Gen Ontolojisi (GO), insan ve model organizma genlerinin hücresel konumunu, moleküler fonksiyonunu ve biyolojik sürece katılımını belirlemek için en yaygın kullanılan ontolojidir. GO' nun iki temel yapısı ontolojinin kendisi ve GO açıklamasıdır. Ontoloji, kavramların (GO terimleri olarak adlandırılır) ve bunların birbirleriyle olan ilişkilerinin ağaca benzer hiyerarşik yapısını göstermektedir (Tomczak vd., 2018).

GO analizi için SİPRO ve nörotoksisite arasında ortak olan genler Metascape web aracında analiz edilmiştir. (Zhou vd., 2019). <https://metascape.org/gp/index> adresinden erişilebilen Metascape, kapsamlı bir gen listesi açıklaması ve analiz kaynağı sağlamak üzere tasarlanmış web tabanlı bir portaldır. Tasarım özellikleri açısından, tek bir entegre portalda 40'tan fazla bağımsız bilgi tabanından yararlanmak için işlevsel zenginleştirme, interaktom analizi ve gen açıklaması birleştirir. Ayrıca, birden fazla bağımsız ve ortogonal deneyde veri kümelerinin karşılaştırmalı analizini sağlamaktadır (Zhou vd., 2019). Ortak genlerle ilişkili en önemli moleküler yolak Metascape aracılığı ile

bulunduktan sonra, o moleküler yolak şekilsel olarak Wikipathways'den elde edilmiştir (Agrawal vd., 2024).

Nörotoksisite ile ilişkilendirilen ortak genler üzerindeki biyolojik süreçler, moleküler fonksiyonlar ve hücrel komponentler için zenginleştirme analizi, ToppGene Suite (Chen vd., 2009) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu araç, gen listesi zenginleştirme analizi için bir platformdur ve <https://toppgene.cchmc.org> adresinde mevcuttur. ToppGene Suite, gen listenizdeki fonksiyonel zenginleştirmeyi belirlemenizi kolaylaştıran <https://toppgene.cchmc.org/enrichment.jsp> adresinde erişilebilen ToppFun'u sunmaktadır. Çeşitli veri kaynaklarını kapsayan bu araç, transkriptom, proteom, regulom (TFBS ve miRNA), ontolojiler (GO, Yol), fenotip (insan hastalığı ve fare fenotipi), farmakom (İlaç-Gen ilişkileri), literatür ortak atıf ve ek özelliklerden yararlanır. Sonuçların önemi, bir yanlış keşif oranı (false discovery rate; FDR) düzeltilmesi uygulanarak ve ToppGene Suite tarafından önerilen 0.05 p-değerine uyularak belirlenmektedir (Chen vd., 2009).

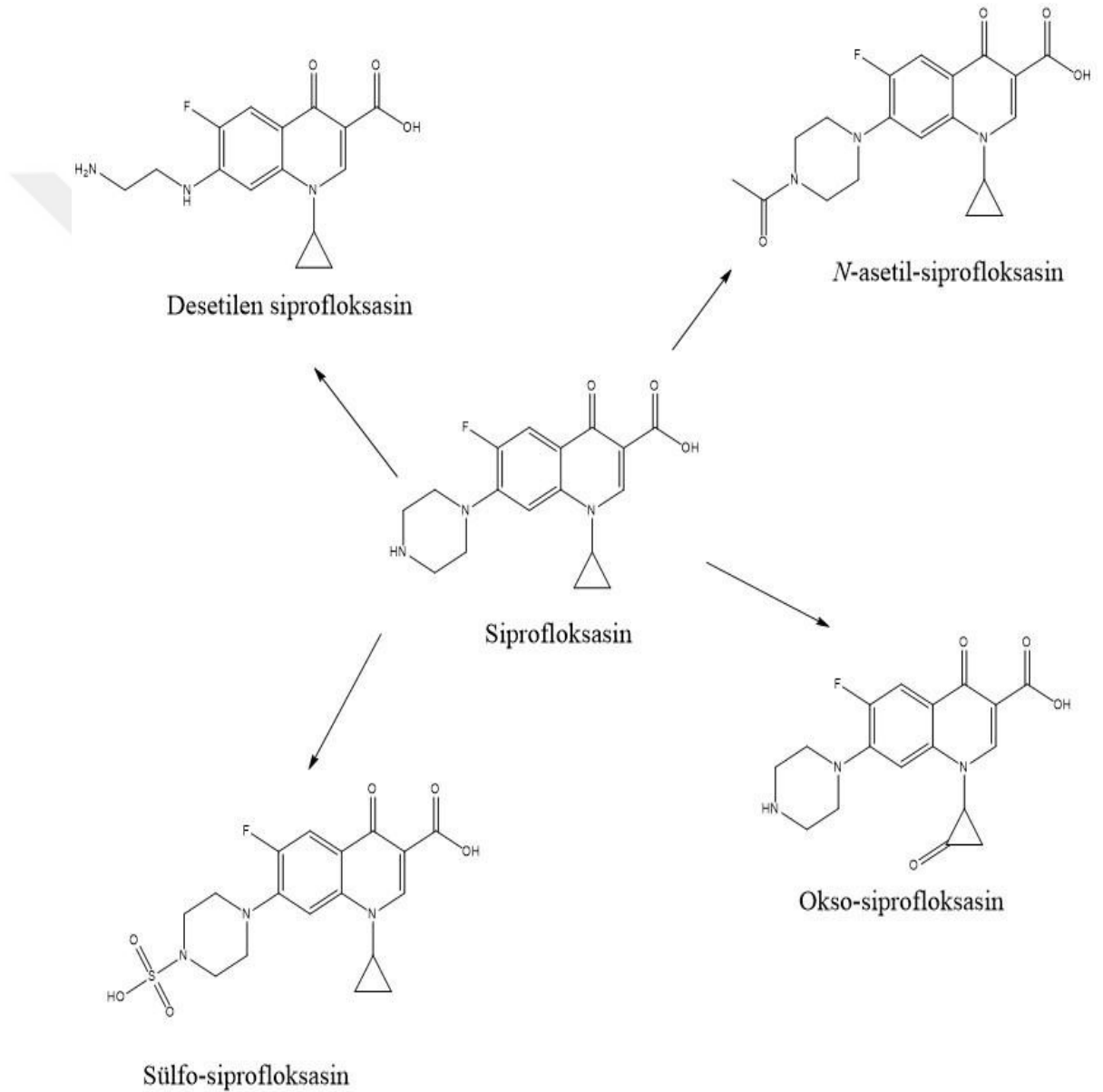
3.6. Moleküler Doking Çalışmaları

SİPRO ve metabolitlerinin nörotoksisite sendromları ile olan ortak genlerinden en önemlileri PPI ile belirlendikten sonra, bu hedeflere karşı docking yapılmıştır. SİPRO ve metabolitleri ile gerçekleştirilen docking çalışmalarında TNF- α (PDB ID:2AZ5) (He vd., 2005) ve IL-1 β (PDB ID:8C3U) (Hommel vd., 2023) kristalleri kullanılmıştır. Yapı temelli in siliko docking çalışmaları için ilgili kristaller protein data bank (Burley vd., 2023) aracılığı ile elde edilmiştir. İlk olarak kristal yapılara Schrödinger Suite 2020 Update 2'de (Schrödinger, 2020a) Maestro ara yüzü ile (Schrödinger, 2020b) yer alan “Protein Preparation Wizard” protokolü uygulanmış ve kristal yapı docking çalışmalarına hazır hale getirilmiştir. Daha sonra bağ uzunlukları OPLS3e (Optimized potentials for liquid simulations) kuvvet alanı kullanılarak düzenlenmiş ve yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların belirtilen ortam koşullarındaki olası yükleri otomatik olarak belirlenmiştir. LigPrep 3.8 (L. Schrödinger, 2016a) modülü ile moleküler docking çalışmaları yürütülecek bileşikler docking için hazırlanmıştır. Grid oluşturulurken Glide 7.1 (L. Schrödinger, 2016b) kullanılmış ve yine aynı modülün yardımı ile single precision (SP) ile docking çalışmaları tamamlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Siprofloksasin ve Metabolitleri

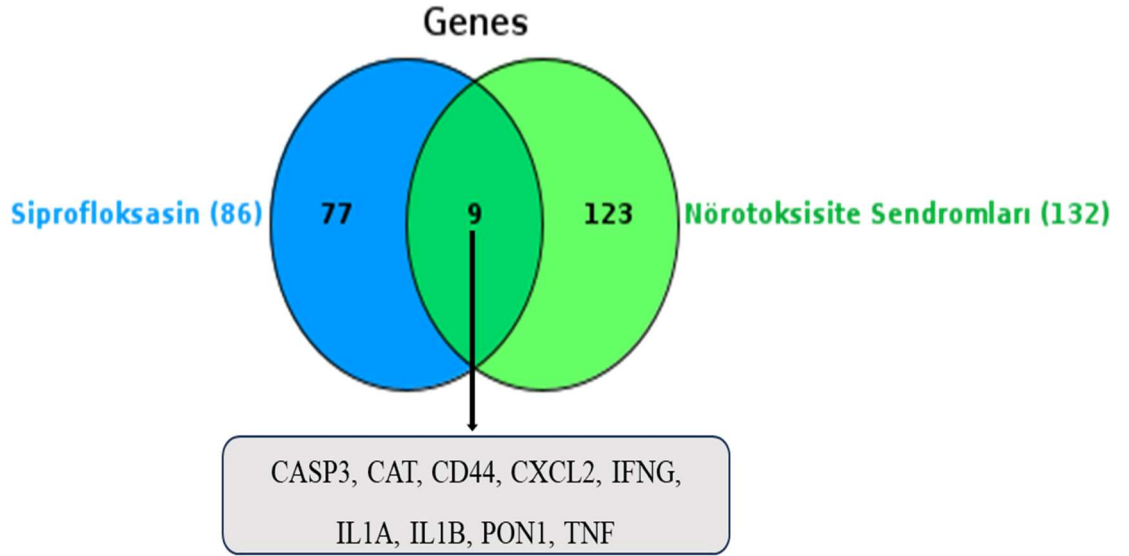
Gereç ve yöntem bölümünde belirtilen anahtar kelimeler ve veri tabanları kullanılarak taramalar sonucunda 5070 makale bulunmuş ve kanıtların ağırlığına göre değerlendirildikten sonra geriye 130 makale kalmıştır. Bu makaleler de ayrıntılı olarak incelenmiş ve tez için gerekli bilgiler alınarak genel bilgiler bölümünde sunulmuştur. Ayrıca SİPRO ve metabolitleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. SİPRO ve metabolitleri

4.2. Siprofloksasin, Metabolitleri ve Nörotoksisite ile İlişkili Ortak Genler

CTD veri tabanında “Nörotoksisite sendromları” anahtar kelimesi ile 14 Şubat 2024 tarihine yapılan arama sonucunda 217.226 gen bulunmuş ve bunlardan 132 tanesinin “Marker/mekanizma” ve/veya “Terapötik” ilişkili olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde “Siprofloksasin” anahtar kelimesi ile ilgili arama sonucunda da SİPRO ilişkili 86 gen bulunmuştur. SİPRO ve nörotoksisite sendromlarının ortak genleri ise MyVenn CTD aracı ile belirlenmiştir. Bu ortak genler; Kaspaz-3 (CASP3), Katalaz (CAT), CD44 antijeni (CD44), C-X-C motif kemokin 2 (CXCL2), İnterferon gama (IFNG), İnterlökin-1 alfa (IL1 α), İnterlökin-1 beta (β), Serum paraoksonaz/arilesteraz 1 (PON1) ve Tümör nekroz faktör (TNF) olarak belirlenmiştir (Şekil 4.2) Diğer taraftan tez çalışması kapsamında yer alan ve Şekil 6.2’de gösterilen SİPRO’ nun dört metaboliti ile ilişkili gen bulunamamıştır. Bu yüzden hem SİPRO hem de metabolitlerini temsilen Şekil 4.2’deki dokuz ortak gen diğer çalışmalarda da kullanılmıştır.

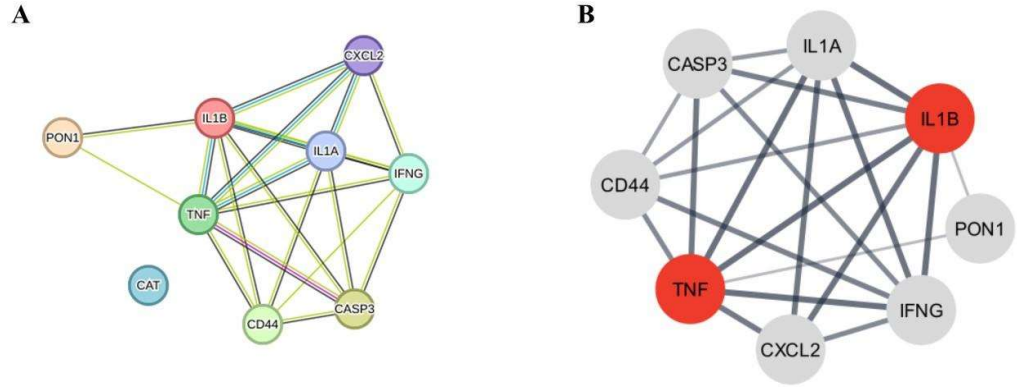


Şekil 4.2. SİPRO ve nörotoksisite sendromları arasındaki ortak genlerin Venn diyagramı.

4.3. Protein-protein (PPI) ve Gen-gen Etkileşimi Sonuçları

Şekil 4.3’de sunulan dokuz ortak gen ve gen ürünleri olarak da proteinler arasındaki etkileşimi belirlemek için STRING veri tabanı kullanılmış ve sonuçlar Şekil 4.3’te sunulmuştur. PPI ağı, Şekil 4.3A’da gösterildiği gibi 9 düğüm (node) ve 21 kenar ortaya çıkardı ve p değeri 0.00192 idi. PPI’deki çizgilerin kalınlığı etkileşimin gücünü göstermektedir. CAT’ın ise diğer proteinlerle herhangi bir etkileşime girmediği görülmüştür. PPI analizinden sonra merkezilik analizi için Cytoscape Network Analizörü eklentisi kullanılmış ve sonuçlar Şekil 4.3B ve Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Merkezilik

analizi sonucunda, *IL-1 β* ve *TNF- α* 'nın SİPRO ve/veya metabolitlerinin neden olabileceği nörotoksistede rol oynayan önemli proteinler (genler) olduğunu göstermiştir.

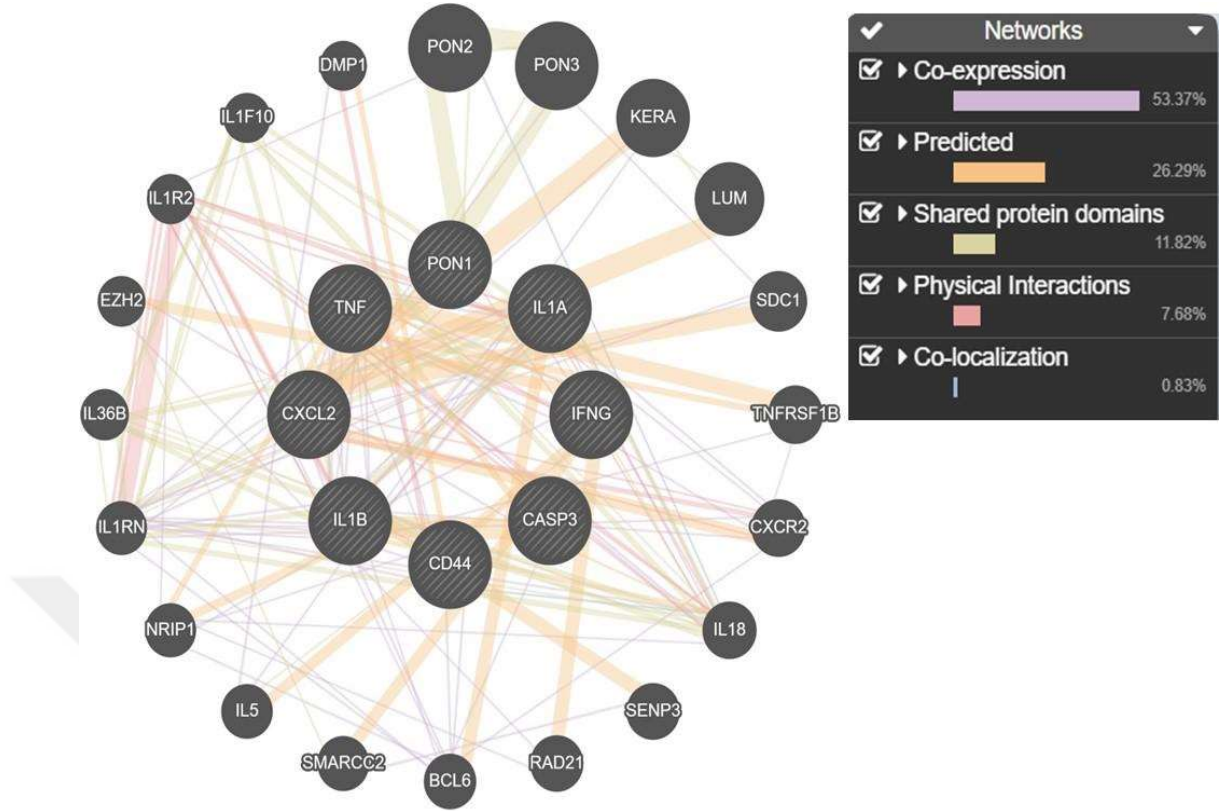


Şekil 4.3. A) SİPRO, metabolitleri ve nörotoksiste arasındaki ortak proteinlerin PPI analizi B) Ortak proteinlerin merkezilik analizi. Kahverengi düğümler merkezilik analizi sonucu öne çıkanlardır.

Tablo 4.1. Ortak proteinlerin merkezilik analizi

Ortak proteinler (genler)	Derece	Yakınlık merkeziliği	Arasındalık merkeziliği
IL1B	7	1	0.142857143
TNF	7	1	0.142857143
IFNG	6	0.875	0.023809524
IL1A	6	0.875	0.023809524
CD44	5	0.777777778	0
CASP3	5	0.777777778	0
CXCL2	4	0.7	0
PON1	2	0.583333333	0
CAT	0	0	0

PPI analizi sonucu etkileşime girmeyen CAT dışındaki sekiz gen (protein) için gen-gen etkileşimi analizi de yapılmıştır. Sonuçlar Şekil 4'te sunulmuştur. Bu sonuca göre sekiz ortak gen arasında ko-ekspresyonun (% 53.37) birincil faktör olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç da, bir gen ekspresyonu çalışmasında bu ortak genlerin tahmini olarak benzer ekspresyon seviyelerine sahip olacağını göstermektedir.



Şekil 4.4. SİPRO, metabolitleri ve nörotoksosite arasındaki ortak sekiz gene ait gen ağ analizi.

4.4. Ortak Genler/Proteinler ile İlişkili Gen Ontoloji Analizi ve Moleküler Yolak Sonuçları

GO analizi ile SİPRO ve metabolitlerince indüklenebilecek nörotoksitede rol oynayan ilk 5 önemli biyolojik prosesler, moleküler fonksiyonlar ve hücresel komponentler istatistiksel olarak anlamlılık derecesine göre Tablo 4.2’de sunulmuştur. Bu sonuçlara göre biyolojik prosesler arasında, “lipopolisakkarite yanıt” süreci, SİPRO ve metabolitleri aracılıklı nörotoksosite gelişimine katkıda bulunan en önemli süreç olarak listelenirken, “sitokin reseptör bağlanması” da en önemli moleküler fonksiyon olarak tanımlanmıştır. SİPRO, metabolitleri ve nörotoksosite ile ilişkili bu ortak sekiz gen (protein) ile ilişkili en önemli hücresel komponent de “membran salları (membrane raft)” olarak belirlenmiştir. Membran salları” veya “lipid salları”, hücre içi zarlar ve hücre dışı keseciklerin yanı sıra plazma zarında bulunan kolesterol ve sfingolipidler zenginleştirilmiş küçük (10-200 nm) ve dinamik zar alanlarıdır. Sallar, yerleşik proteinlerde konformasyonel değişikliklere neden olarak onların aktivitelerini etkileyebilir. Bu nedenle lipit salları, sinyal iletimi, reseptör aktivasyonu gibi hücresel fonksiyonların sürdürülmesi için gereklidir (Ripa vd., 2021).

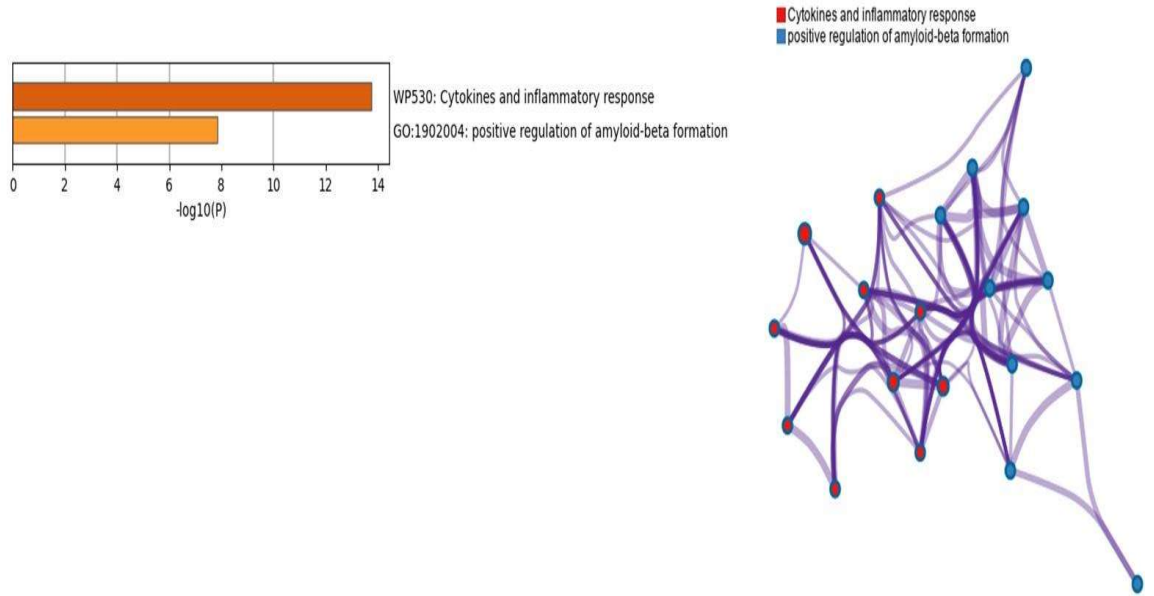
Tablo 4.2. Ortak sekiz gen ile ilişkili en önemli 5 gen ontolojisi (biyolojik süreçler, moleküler fonksiyonlar ve hücresel komponentler).

		Biyolojik Prosesler	<i>p</i> -Value	FDR B&H	FDR B&Y	Bonferroni
	GO:0032496	Lipopolisakkarit cevabı	3.138×10^{-11}	3.084×10^{-8}	2.509×10^{-7}	6.010×10^{-8}
	GO:0060559	kalsidiol 1-monooksijenaz aktivitesinin pozitif düzenlenmesi	3.817×10^{-11}	3.084×10^{-8}	2.509×10^{-7}	7.309×10^{-8}
	GO:0002237	Bakteriyel orjinli moleküllere cevap	4.832×10^{-11}	3.084×10^{-8}	2.509×10^{-7}	9.253×10^{-8}
	GO:0022407	Hücre-hücre adhezyonun düzenlenmesi	1.446×10^{-10}	6.925×10^{-8}	5.633×10^{-7}	2.770×10^{-7}
	GO:0060558	kalsidiol 1-monooksijenaz aktivitesinin düzenlenmesi	1.335×10^{-9}	5.113×10^{-7}	4.159×10^{-6}	2.556×10^{-6}
		Moleküler Fonksiyonlar				
	GO:0005126	sitokin reseptör bağlanması	2.384×10^{-12}	2.003×10^{-10}	1.004×10^{-9}	2.003×10^{-10}
	GO:0005125	Sitokin aktivitesi	1.596×10^{-8}	6.701×10^{-7}	3.360×10^{-6}	1.340×10^{-6}
	GO:0005102	Sinyalleşme reseptörü bağlanması	3.030×10^{-7}	8.485×10^{-6}	4.254×10^{-5}	2.545×10^{-5}
	GO:0048018	reseptör ligand aktivitesi	8.107×10^{-7}	1.489×10^{-5}	7.468×10^{-5}	6.810×10^{-5}
	GO:0030546	Sinyalleşme reseptörü aktivatörünün aktivitesi	8.865×10^{-7}	1.489×10^{-5}	7.468×10^{-5}	7.447×10^{-5}

Tablo 4.2 (devamı). Ortak sekiz gen ile ilişkili en önemli 5 gen ontolojisi (biyolojik süreçler, moleküler fonksiyonlar ve hücresel komponentler).

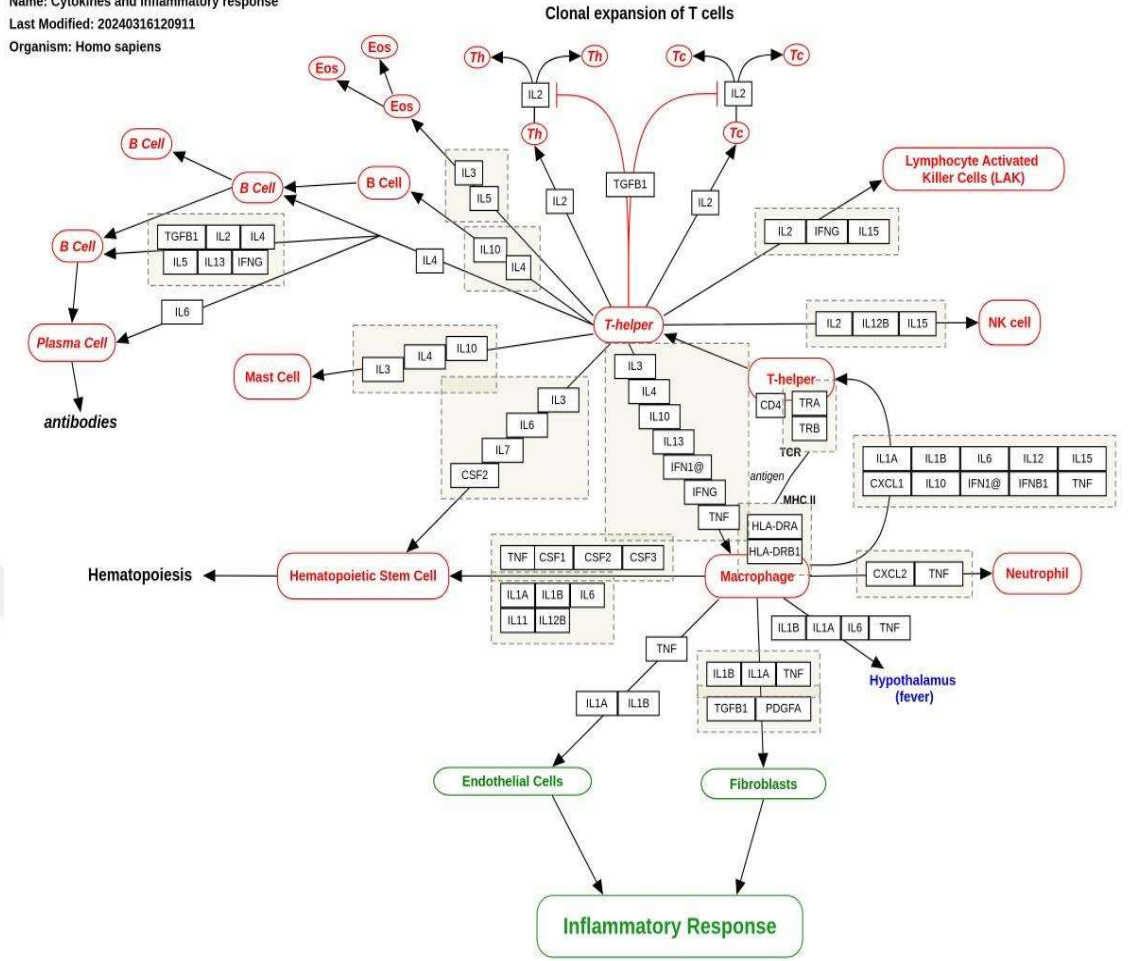
		Hücresel Komponentler				
	GO:0045121	membran raft	5.246×10^{-4}	1.090×10^{-2}	5.045×10^{-2}	2.990×10^{-2}
	GO:0098857	membran microdomain	5.280×10^{-4}	1.090×10^{-2}	5.045×10^{-2}	3.010×10^{-2}
	GO:0009986	Hücre yüzeyi	5.951×10^{-4}	1.090×10^{-2}	5.045×10^{-2}	3.392×10^{-2}
	GO:0035692	Makrofaj göç inhibitör faktör reseptör kompleksi	7.649×10^{-4}	1.090×10^{-2}	5.045×10^{-2}	4.360×10^{-2}
	GO:0009897	plazma membranının dış yüzeyi	1.049×10^{-3}	1.196×10^{-2}	5.537×10^{-2}	5.981×10^{-2}

GO analizi dışında SİPRO ve metabolitlerinin indükleyebileceği nörotoksitede en önemli moleküler yolak Metascape (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>) online aracı ile belirlenmiştir. Metascape yolak zenginleştirme sonuçlarını p ve q değerlerine göre sıralamaktadır. Burada p değeri <0.01 (minimum sayısı 3 ve zenginleştirme faktörü > 1.5) olan GO terimleri toplanır ve sınıf benzerliklerine göre kümeler halinde gruplandırılır. Yani p değerleri kümülatif hipergeometrik dağılıma dayalı olarak hesaplanır ve q değerleri birden fazla testi hesaba katmak için Benjamini-Hochberg prosedürü kullanılarak hesaplanır. Bu sonuçlara göre $-13.76 \text{ Log}_{10}(p)$ ve $-9.42 \text{ Log}_{10}(q)$ değerleri ile “sitokin ve inflammatuar yanıt” SİPRO ve metabolitlerinin indükleyebileceği nörotoksitede en önemli moleküler yolak olarak belirlenmiştir (Şekil 4.5). WP530 ID’li “Sitokin ve inflammatuar yanıt” yolağı Wikipathways (<https://www.wikipathways.org/pathways/WP530.html>) sitesinden indirilerek Şekil 4.6’da sunulmuştur.



Şekil 4.5. Ortak genlerle (proteinlerle) ilişkili en önemli moleküler yolak.

Name: Cytokines and inflammatory response
Last Modified: 20240316120911
Organism: Homo sapiens



Şekil 4.6. Sitokin ve inflamatuvar yanıt yolağı.

4.5. Moleküler Doking Sonuçları

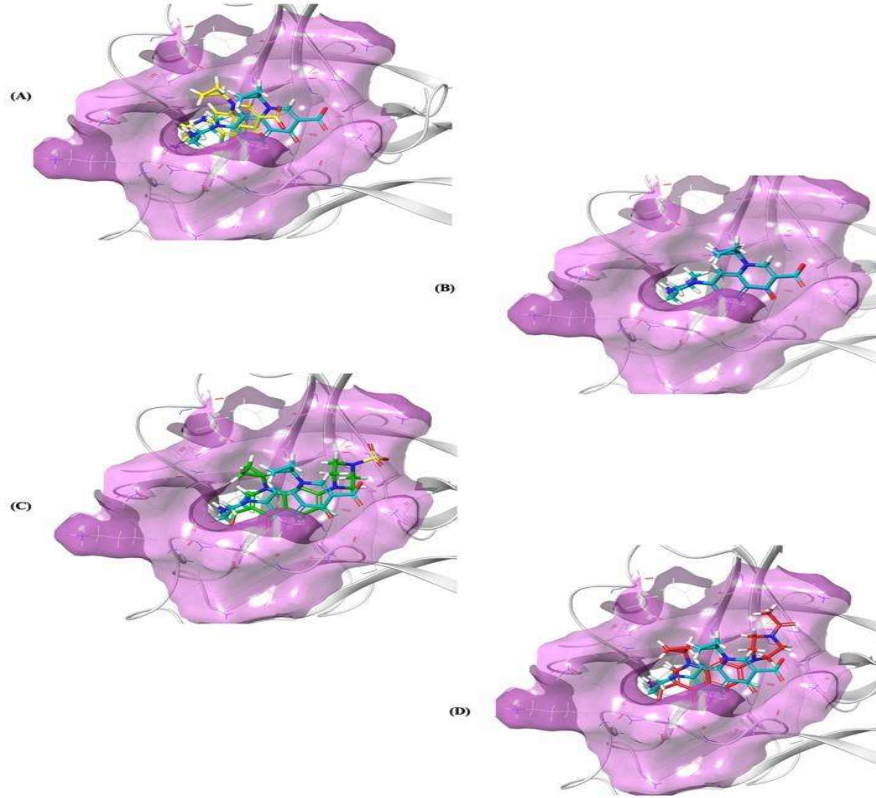
PPI ve merkezilik analizi sonucu SİPRO ve metabolitleri ile ilişkili nörotoksisitede rol oynayan en önemli proteinlerin IL-1 β ve TNF- α olduğu belirlenmiştir. SİPRO ve metabolitleri ile bu iki hedefe karşı da doking yapılmıştır.

IL-1 β (PDB ID:8C3U) ile gerçekleştirilen doking çalışmaları Tablo 4.3 ve Şekil 6.7-6.12’de sunulmuştur.

Tablo 4.3. *SİPRO* ve metabolitlerinin *IL-1β* için doking skorları

Bileşikler	IL-1β (PDB ID:8CU3)			e-
	Dokig skoru	Glide skoru	Glide model	
Siprofloksasin	-4.152	-4.152	-39.228	
Desetilen siprofloksasin	-4.182	-4.184	-33.597	
Okso-siprofloksasin	-4.129	-4.129	-41.842	
Sülfo-siprofloksasin	-4.640	-4.644	-51.971	
<i>N</i> -Asetilsiprofloksasin	-4.552	-4.596	-50.499	

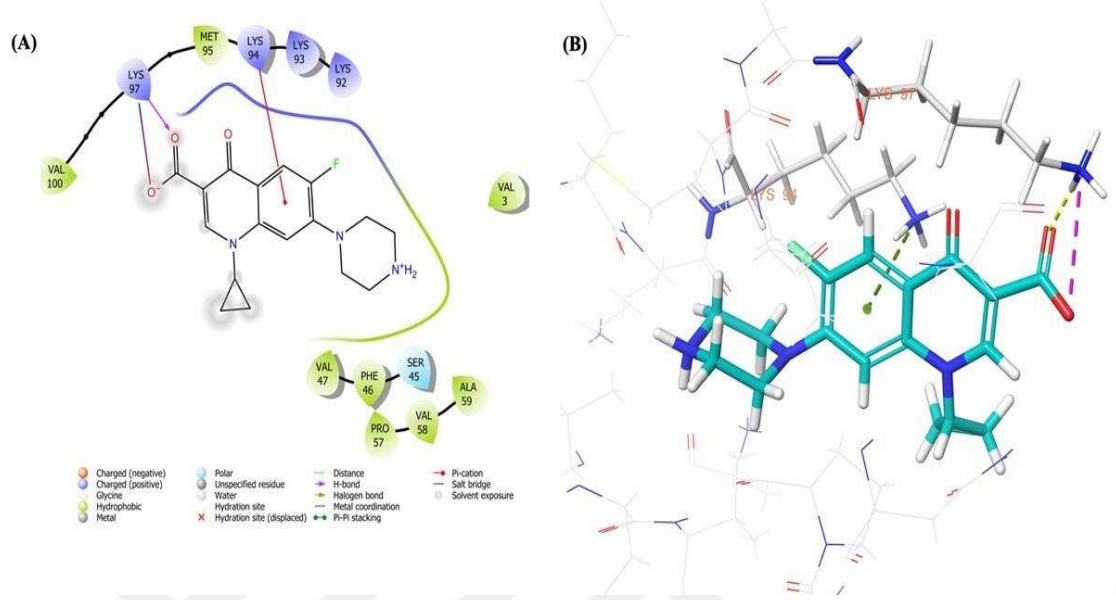
Ayrıca aktif bölgede tüm metabolitlerin *SİPRO* ile üst-üste çakıştırılmış pozları da elde edilmiş ve görüntüler Şekil 6.7’de sunulmuştur. Şekil 4.7 incelendiğinde özellikle okso-siprofloksasin metabolitinin *SİPRO* ile tam olarak çakıştığı görülmektedir.



Şekil 4.7. *IL-1β* (PDB ID:8CU3) aktif bölgesinde *SİPRO* metabolitleri ile *SİPRO*'nun üst-üste çakıştırılmış pozları. Sarı renk ile aktif bölge işaretlenmiştir. **A)** Mavi renk ile işaretlenen bileşik siprofloksasin; sarı renk ile işaretlenen bileşik; desetilensiprofloksasin. **B)** Mavi renk ile işaretlenen bileşik siprofloksasin; mor renk ile işaretlenen bileşik; okso-siprofloksasin. **C)** Mavi renk ile işaretlenen bileşik siprofloksasin; yeşil renk ile işaretlenen bileşik; sülfo-siprofloksasin. **D)** Mavi renk ile işaretlenen bileşik siprofloksasin; kırmızı renk ile işaretlenen bileşik; asetil-siprofloksasin.

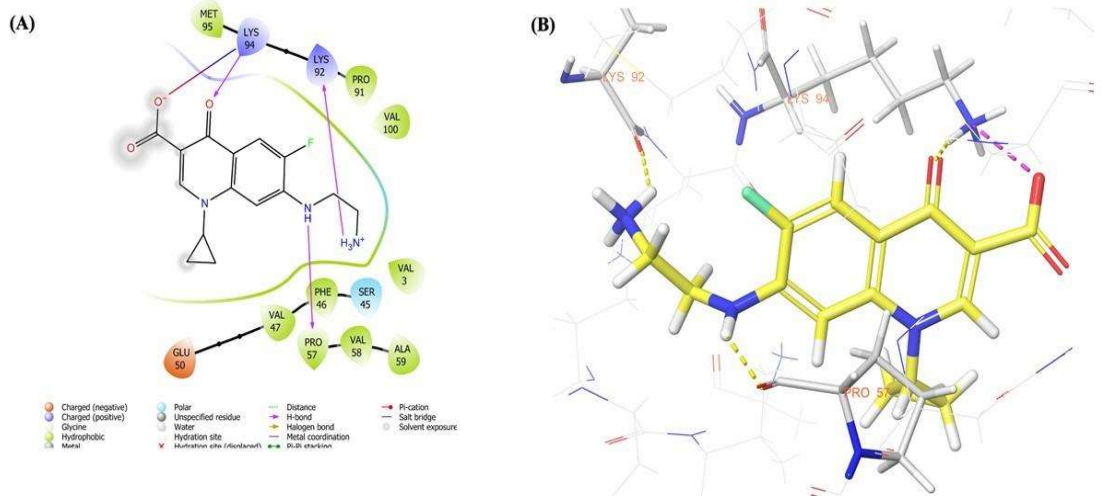
Şekil 4.8’de ise *IL-1β* (PDB ID:8CU3) aktif bölgesinde *SİPRO* etkileşimleri sunulmuştur. Burada dikkat çeken etkileşimler *SİPRO*'nun asit grubu karbonili ile Lys97 aminoasidinin amino grubu arasında oluşan hidrojen bağı, *SİPRO* asit grubunun oksijeni

ile Lys 97 aminoasidinin amino grubu arasında tuz köprüsü ve son olarak kinoksalin halkası ile Lys 94 aminoasidinin amino grubu arasında oluşan pi-pi etkileşimi şeklinde listelenebilir.



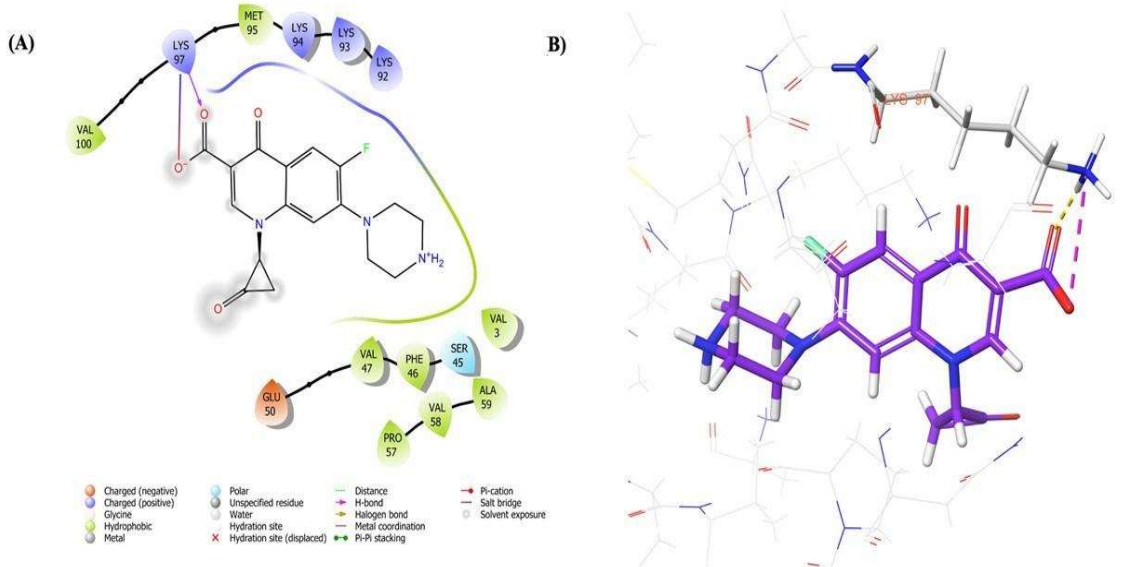
Şekil 4.8. *IL-1β* (PDB ID:8C3U) ile SİPRO etkileşimleri. **A)** *IL-1β* ile SİPRO etkileşimlerinin iki boyutlu görseli. **B)** *IL-1β* ile SİPRO etkileşimlerinin üç boyutlu görseli. SİPRO mavi renk ile renklendirilmiştir. Protein aktif bölgesi gri renk ile renklendirilmiştir.

Desetilen SİPRO metabolitinin *IL-1β* (PDB ID:8C3U) aktif bölgesindeki etkileşimleri Şekil 4.9’da sunulmuştur. Burada dikkat çeken etkileşimler desetilen SİPRO metabolitinin kinoksalin karbonili ile Lys94 aminoasidinin amino grubu arasında oluşan hidrojen bağı, desetilen SİPRO metabolitinin asit grubunun oksijeni ile Lys 94 aminoasidinin amino grubu arasında tuz köprüsü, kinoksalin halkasına bağlı amin grubu ile Pro57 aminoasidinin karbonili arasında hidrojen bağı ve son olarak terminal amin grubu ile Lys 92 aminoasidinin karbonil grubu arasında oluşan hidrojen bağı şeklinde listelenebilir.



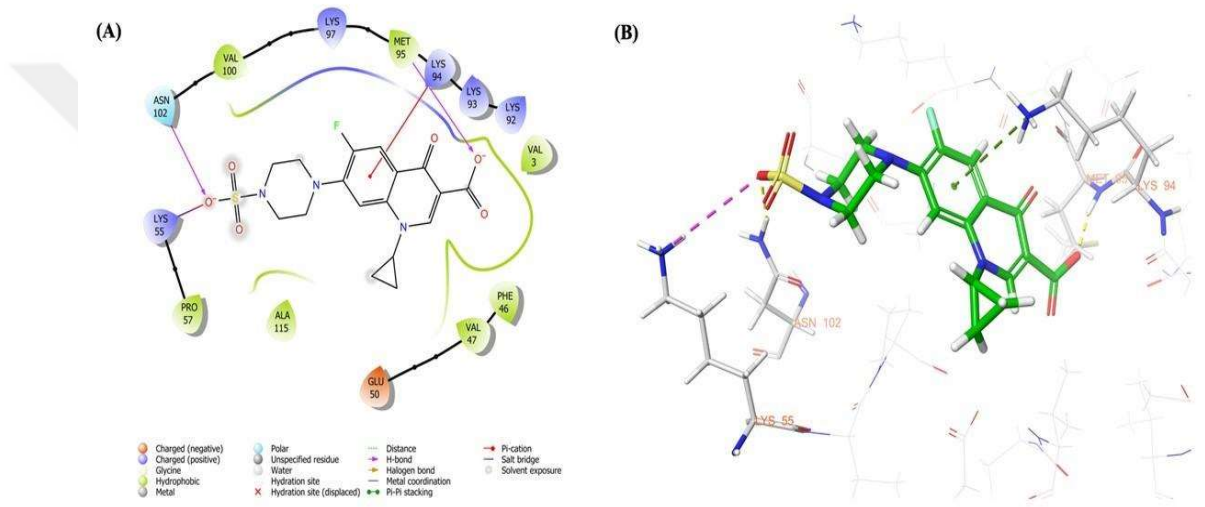
Şekil 4.9. *IL-1β* (PDB ID:8C3U) ile desetilen SİPRO metabolitinin etkileşimleri. **A)** *IL-1β* ile desetilen siprofloksasin metabolitinin etkileşimlerinin iki boyutlu görseli. **B)** *IL-1β* ile desetilen siprofloksasin etkileşimlerinin üç boyutlu görseli. Desetilen siprofloksasin sarı renk ile renklendirilmiştir. Protein aktif bölgesi gri renk ile renklendirilmiştir.

Okso-siprofloksasin metabolitinin etkileşimleri Şekil 4.10'da sunulmuştur. Burada dikkat çeken etkileşimler okso-SİPRO metabolitinin asit grubu karbonili ile Lys 97 aminoasidinin amino grubu arasında oluşan hidrojen bağı, okso-siprofloksasin metabolitinin asit grubunun oksijeni ile Lys 97 aminoasidinin amino grubu arasında tuz köprüsü olarak listelenebilir.



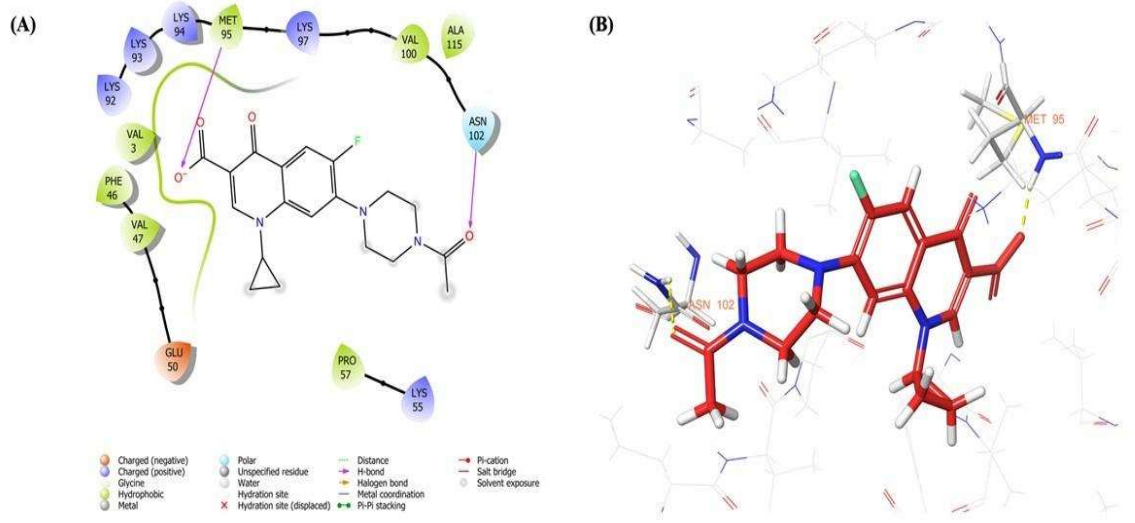
Şekil 4.10. *IL-1β* (PDB ID:8C3U) ile okso-siprofloksasin metabolitinin etkileşimleri. **A)** *IL-1β* ile okso-siprofloksasin metabolitinin etkileşimlerinin iki boyutlu görseli. **B)** *IL-1β* ile okso-siprofloksasin etkileşimlerinin üç boyutlu görseli. Okso-siprofloksasin mor renk ile renklendirilmiştir. Protein aktif bölgesi gri renk ile renklendirilmiştir.

Sülfo-siprofloksasin metabolitinin IL-1 β (PDB ID:8C3U) aktif bölgesindeki etkileşimlerini Şekil 4.11’de sunulmuştur. Burada dikkat çeken etkileşimler sülfo-siprofloksasin metabolitinin asit grubu oksijeni ile Met95 aminoasidinin amino grubu arasında hidrojen bağı, kinoksalin halkası ile Lys 94 aminoasidinin amino grubu arasında katyon-pi etkileşimi, sülfo grubu ile Asn102 aminoasidinin amino grubu arasında hidrojen bağı ve son olarak sülfo grubu ile Lys 55 aminoasidinin amino grubu arasında tuz köprüsü olarak listelenebilir.



Şekil 4.11. IL-1 β (PDB ID:8C3U) ile sülfo-siprofloksasin metabolitinin etkileşimleri. **A)** IL-1 β ile sülfo-siprofloksasin metabolitinin etkileşimlerinin iki boyutlu görseli. **B)** IL-1 β ile sülfo-siprofloksasin etkileşimlerinin üç boyutlu görseli. Sülfo-siprofloksasin yeşil renk ile renklendirilmiştir. Protein aktif bölgesi gri renk ile renklendirilmiştir.

N-asetil-siprofloksasin metabolitinin IL-1 β (PDB ID:8C3U) aktif bölgesindeki etkileşimleri Şekil 4.12’de sunulmuştur. Burada dikkat çeken etkileşimler *N*-asetil-siprofloksasin metabolitinin asit grubu oksijeni ile Met95 aminoasidinin amino grubu arasında hidrojen bağı, *N*-asetil-siprofloksasin metabolitinin asetil grubu karbonili ile Asn102 aminoasidinin amino grubu arasında hidrojen bağı olarak listenebilir.



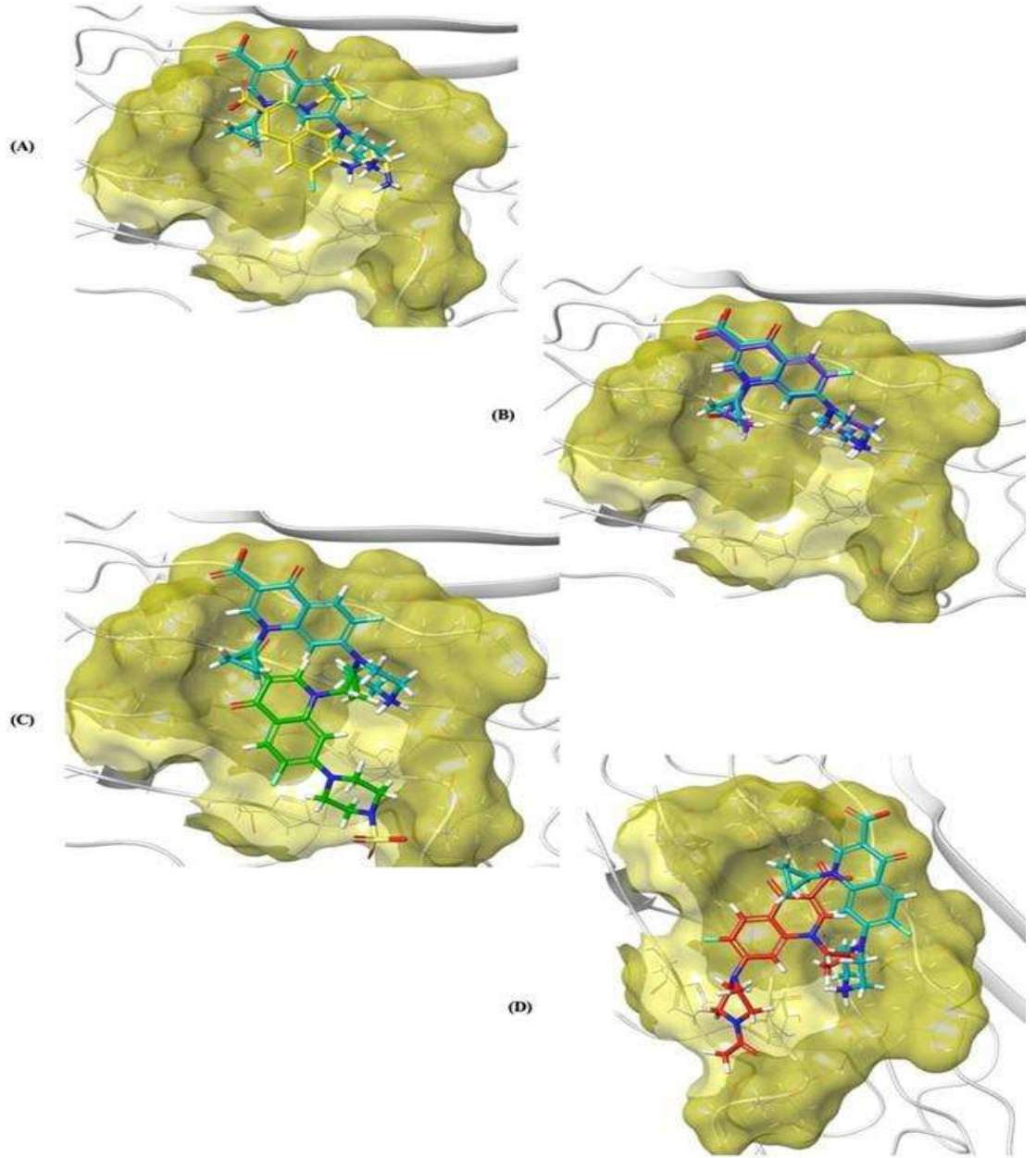
Şekil 4.12. *IL-1 β (PDB ID:8C3U) ile N-asetil-siprofloksasin metabolitinin etkileşimleri. A) IL-1 β ile N-asetil-siprofloksasin metabolitinin etkileşimlerinin iki boyutlu görseli. B) IL-1 β ile asetil-siprofloksasin etkileşimlerinin üç boyutlu görseli. N-asetil-siprofloksasin kırmızı renk ile renklendirilmiştir. Protein aktif bölgesi gri renk ile renklendirilmiştir.*

TNF- α (PDB ID:8C3U) ile gerçekleştirilen doking çalışmaları Tablo 4.4 ve Şekil 4.13-4.18’de sunulmuştur.

Tablo 4.4. *SİPRO ve metabolitlerinin TNF- α için doking skorları*

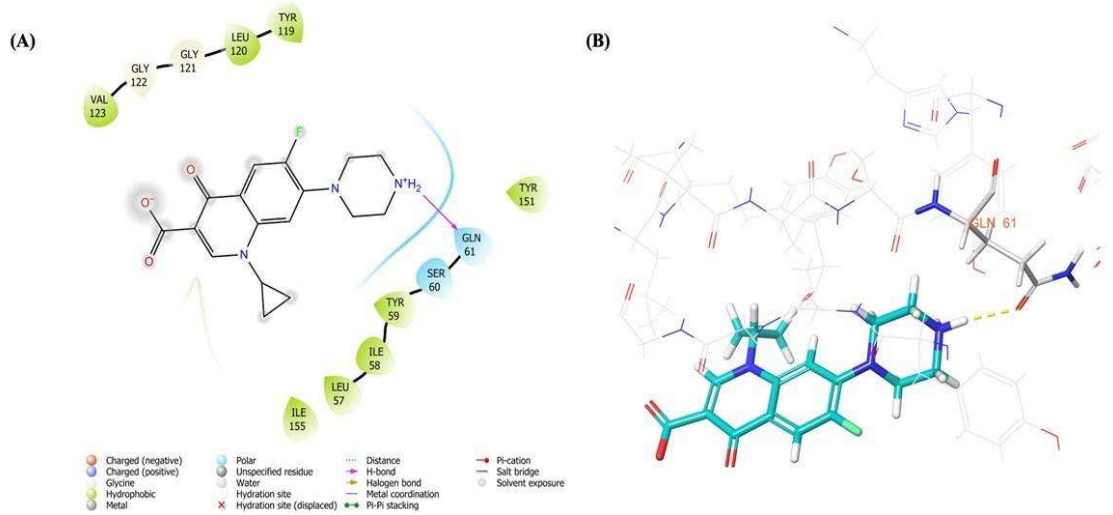
Bileşikler	TNF- α (PDB ID:2AZ5)		
	Doking skoru	Glide skoru	Glide e-model
Siprofloksasin	-4.934	-4.934	-36.157
Desetlen siprofloksasin	-4.705	-4.707	-33.270
Okso-siprofloksasin	-4.959	-4.959	-36.200
Sülfo-siprofloksasin	-4.655	-4.695	-36.424
N-Asetilsiprofloksasin	-5.099	-5.143	-42.360

Ayrıca TNF- α (PDB ID:2AZ5) ile gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda aktif bölgede tüm metabolitlerin SİPRO ile üst-üste çakıştırılmış pozları da elde edilmiştir. Elde edilen görüntüler Şekil 4.13’te sunulmuştur. Şekil 4.13 incelendiğinde aktif bölgede özellikle okso-siprofloksasin metabolitinin SİPRO ile tam olarak üst üste yerleştiği görülmektedir.



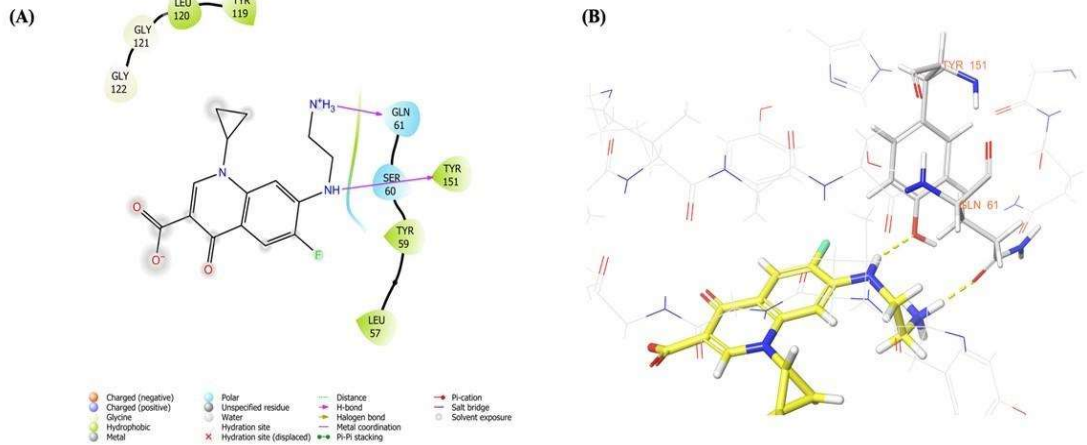
Şekil 4.13. *TNF-α (PDB ID:2AZ5) aktif bölgesinde SİPRO metabolitleri ile SİPRO'nun üst-üste çakıştırılmış pozları. Sarı renk ile aktif bölge işaretlenmiştir. A) Mavi renk ile işaretlenen bileşik SİPRO, sarı renk ile işaretlenen bileşik, desetilen siprofloksasin. B) Mavi renk ile işaretlenen bileşik siprofloksasin; mor renk ile işaretlenen bileşik, okso-siprofloksasin. C) Mavi renk ile işaretlenen bileşik siprofloksasin; yeşil renk ile işaretlenen bileşik, sülfö-siprofloksasin. D) Mavi renk ile işaretlenen bileşik siprofloksasin; kırmızı renk ile işaretlenen bileşik, N-asetil-siprofloksasin.*

SİPRO'nun TNF-α (PDB ID:2AZ5) aktif bölgesindeki etkileşimlerini Şekil 4.14'te sunulmuştur. Burada dikkat çeken etkileşim SİPRO molekülünün piperazin halkasının azotu ile Glutamin 61 (Gln 61) aminoasidinin karbonil grubu arasında oluşan hidrojen bağıdır.



Şekil 4.14. *TNF-α (PDB ID:2AZ5) ile Siprofloxacin molekülünün etkileşimleri. A) TNF-α ile Siprofloxacin etkileşimlerinin iki boyutlu görseli. B) TNF-α ile Siprofloxacin etkileşimlerinin üç boyutlu görseli. Siprofloxacin mavi renk ile renklendirilmiştir. Protein aktif bölgesi gri renk ile renklendirilmiştir.*

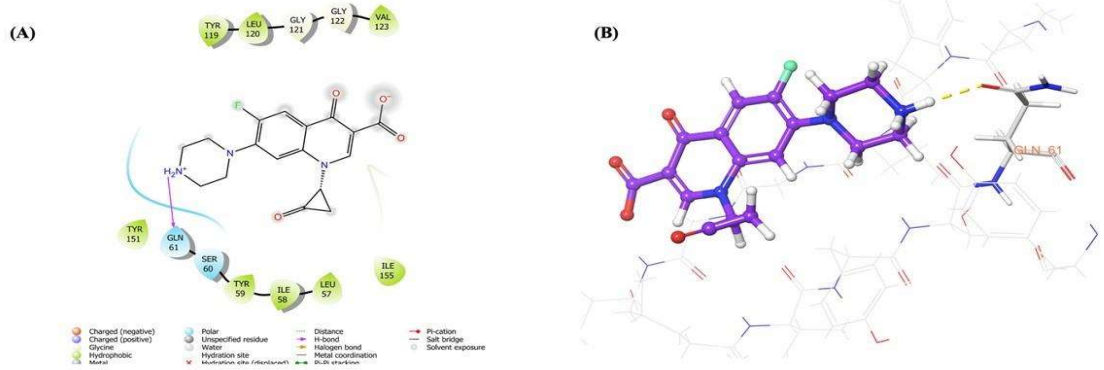
Desetilen siprofloksasin metabolitinin TNF-α (PDB ID:2AZ5) aktif bölgesinde etkileşimleri Şekil 4.15'te sunulmuştur. Burada gözlenen etkileşimler desetilen Siprofloxacin molekülünün terminal amin grubu ile Gln61 aminoasidinin karbonil grubu arasında oluşan hidrojen bağı ve desetilen siprofloksasin molekülünün benzen halkasına bağlı amin grubu ile Tyr 151 aminoasidinin hidroksi grubu arasında oluşan hidrojen bağı olarak listelenebilir.



Şekil 4.15. *TNF-α (PDB ID:2AZ5) ile desetilen siprofloksasin metabolitinin etkileşimleri. A) TNF-α ile desetilen siprofloksasin metabolitinin etkileşimlerinin iki boyutlu görseli. B) TNF-α ile desetilen siprofloksasin etkileşimlerinin üç boyutlu görseli. Desetilen siprofloksasin sarı renk ile renklendirilmiştir. Protein aktif bölgesi gri renk ile renklendirilmiştir.*

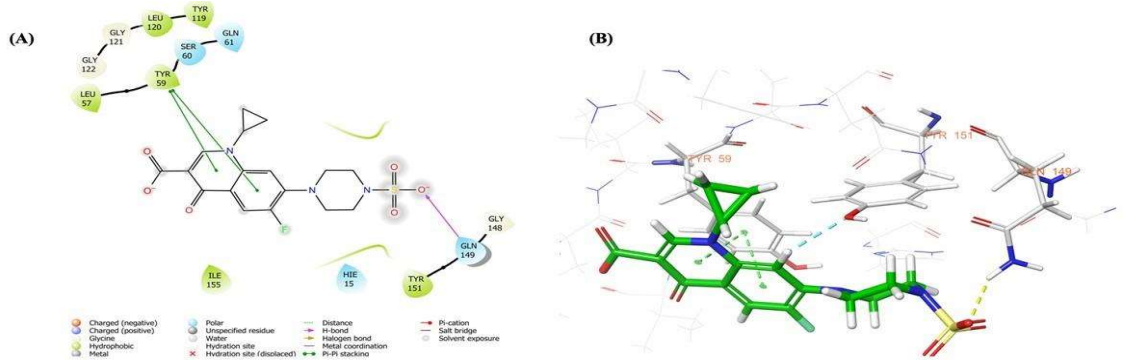
Okso-siprofloksasin metabolitinin TNF-α (PDB ID:2AZ5) aktif bölgesindeki etkileşimleri Şekil 4.16'da sunulmuştur. Burada gözlenen etkileşim okso-siprofloksasin

molekölünün piperazin halkasının azotu ile Gln 61 aminoasidinin karbonil grubu arasında oluşan hidrojen bağıdır.



Şekil 4.16. *TNF-α (PDB ID:2AZ5) ile okso-siprofloksasin metabolitinin etkileşimleri. A) TNF-α ile okso-siprofloksasin metabolitinin etkileşimlerinin iki boyutlu görseli. B) TNF-α ile okso-siprofloksasin etkileşimlerinin üç boyutlu görseli. Okso-siprofloksasin mor renk ile renklendirilmiştir. Protein aktif bölgesi gri renk ile renklendirilmiştir.*

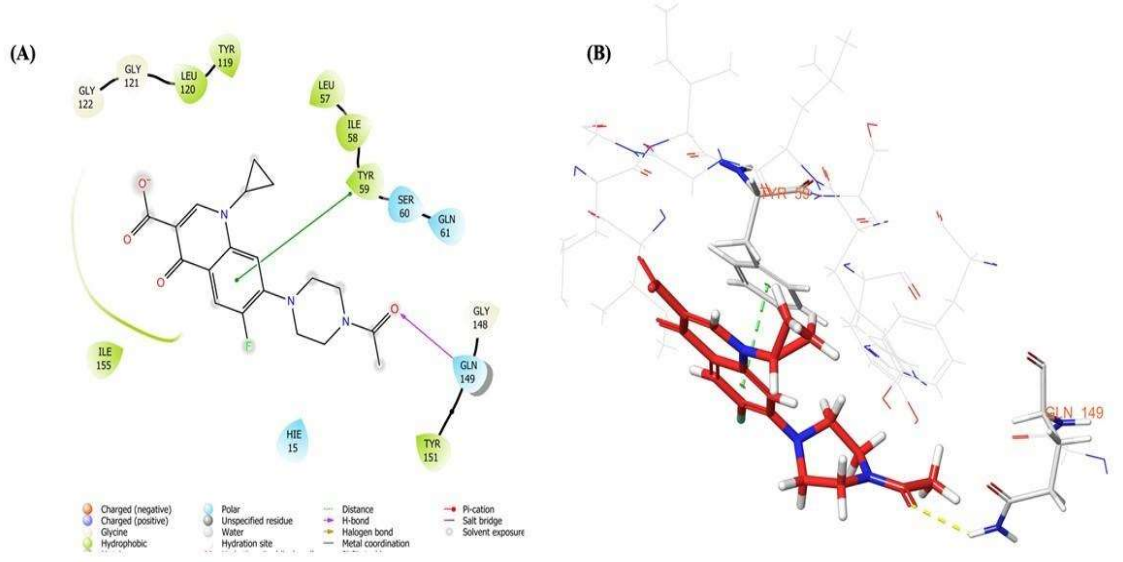
Sülfo-siprofloksasin metabolitinin TNF-α (PDB ID:2AZ5) aktif bölgesindeki etkileşimleri Şekil 4.17’de sunulmuştur. Burada gözlenen etkileşimler sülfo-siprofloksasin molekülünün kinoksalin halkasıyla Tyr 59 aminoasidinin fenil halkası arasında oluşan hidrojen bağı, sülfo-siprofloksasin molekülünün sülfo grubu ile Gln 149 aminoasidinin hidroksi grubu arasında oluşan hidrojen bağı ve kinoksalin halkası ile Tyr 151 aminoasidinin hidroksi grubu arasında oluşan aromatik hidrojen olarak listelenilir.



Şekil 4.17. *TNF-α (PDB ID:2AZ5) ile sülfo-siprofloksasin metabolitinin etkileşimleri. A) TNF-α ile sülfo-siprofloksasin metabolitinin etkileşimlerinin iki boyutlu görseli. B) TNF-α ile sülfo-siprofloksasin etkileşimlerinin üç boyutlu görseli. Sülfo-siprofloksasin yeşil renk ile renklendirilmiştir. Protein aktif bölgesi gri renk ile renklendirilmiştir.*

N-asetil-siprofloksasin metabolitinin TNF-α (PDB ID:2AZ5) aktif bölgesinde etkileşimleri Şekil 4.18’de sunulmuştur. Burada gözlenen etkileşimler N-asetil-siprofloksasin molekülünün kinoksalin halkası ile Tyr 59 aminoasidinin fenil halkası

arasında oluşan pi-pi etkileşimi, asetil-siprofloksasin molekülünün karbonil grubu ile Gln 149 aminoasidinin hidroksi grubu arasında oluşan hidrojen bağı olarak listelenebilir.



Şekil 4.18. *TNF-α* (PDB ID:2AZ5) ile *N*-asetil-siprofloksasin metabolitinin etkileşimleri. **A)** *TNF-α* ile *N*-asetil-siprofloksasin metabolitinin etkileşimlerinin iki boyutlu görseli. **B)** *TNF-α* ile *N*-asetil-siprofloksasin etkileşimlerinin üç boyutlu görseli. *N*-asetil-siprofloksasin kırmızı renk ile renklendirilmiştir. Protein aktif bölgesi gri renk ile renklendirilmiştir.

5. TARTIŞMA

Florokinolonlar, bakteriyel DNA'nın negatif süpersarmalını önleyerek giraz enzimlerini inhibe eden sentetik geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Bu sınıfa giren SİPRO, özellikle idrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları gibi birçok ciddi bakteriyel hastalığın tedavisinde kullanılır (Daldon, 2021). En sık reçete edilen 300 ilaç arasında yer alan üç florokinolondan biri olan SİPRO erişilebilirliği, fiyat avantajları ve geniş spektrumlu etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Rissardo ve Caprara, 2023). Ancak, bu antibiyotiklerin kullanımı yaygın fakat kısa süreli advers etkilerin yanı sıra, nadir ama uzun süreli ciddi advers etkilere de neden olabilmektedir. Yaygın advers etkiler arasında bulantı, ishal, döküntü, baş ağrısı, karaciğer enzimlerinin artışı, eklem ağrısı ve tendinit bulunur. Bu etkiler genellikle hafif ve geçici olup, tedavi olmaksızın düzelir. Nadir ve ciddi advers etkiler arasında sistemik tendinozis, periferik nöropati, merkezi sinir sistemi uyarılması, depresyon, hafıza bozuklukları ve intihar düşünceleri gibi durumlar yer almaktadır. Bu ciddi etkiler genellikle uzun süreli olup, bazı durumlarda kalıcı hale gelebilmektedirler. Avrupa İlaç Ajansı ve FDA verileri, bu ciddi advers etkilerin nadir olmasına rağmen, tahmin edilenden daha sık meydana geldiğini göstermektedir. FDA Advers Olay Bildirim Sistemi (FAERS), 2004'ten 2021'e kadar 156.372 florokinolona bağlı advers reaksiyon kaydetmiş ve bunların %66'sını SİPRO ve levofloksasine atfetmiştir. Bu ciddi etkiler arasında bahsi geçen nörotoksitesinin altında yatan moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır, bu nedenle bu etkilerin nasıl önlenilebileceği veya tedavi edilebileceği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Daldon, 2021).

İn siliko çalışmalar, diğer toksik etkiler kadar sinir sistemi üzerindeki çeşitli bileşiklerin toksik etkilerini tanımlamak için önemlidir. Bu tür hesaplamalı modeller, geleneksel *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarını tamamlayarak etkin ve verimli bir şekilde kullanılabilir. Potansiyel nörotoksik maddeleri belirlemek için hesaplamalı toksikolojik verileri kullanarak nörotoksik potansiyele sahip bileşiklerin erken tespitini sağlayarak hedefe yönelik testleri ve risk değerlendirmesini kolaylaştırırlar (Wilson vd., 2013; Bal-Price vd., 2015; Linne, 2018). Hesaplamalı modeller ve nöroinformatikten faydalanarak, araştırmacılar nörotoksiteyi daha iyi değerlendirebilir, tahmin edici modeller geliştirebilir ve toksikolojide düzenleyici otoriteleri bilgilendirebilirler.

Genel olarak, çalışmalar *in silico* yöntemlerin çeşitli bilimsel disiplinlerde artan önemini ve güvenilirliğini vurgulamakta, geleneksel deneysel yaklaşımlara verimli, maliyet etkin ve güvenilir alternatifler sunmaktadır. Hesaplama araçları ve metodolojilerindeki sürekli ilerlemeler, *in silico* tekniklerin doğruluğunu uygulanabilirliğini arttırmakta, modern araştırma süreçlerinde vazgeçilmez araçlar haline getirmektedir (Fu vd., 2022; Tan vd., 2017).

Bu tez çalışmasında da bu yaklaşımlar kullanılarak SİPRO ve metabolitlerinin nörotoksisite ile ilişkisi, toksikogenomik analizi, protein-protein etkileşimi ve merkezilik analizi, gen-gen etkileşiminin belirlenmesi ve moleküler docking yöntemleri ile belirlenmiştir.

SİPRO ve metabolitlerinin nörotoksik etkilerini değerlendirmek için kullanılan toksikogenomik analiz, ilgili genlerin bu bileşiklerle etkileşimini ve potansiyel genetik düzeydeki nörotoksik etkilerini ortaya koyar (Madaaj, 2024; Shamsian, 2023; Chong Vd., 2021). Ayrıca, protein-protein etkileşimi ve merkezilik analizi, SİPRO ve metabolitlerinin sinir sistemi proteinleriyle etkileşim mekanizmalarını aydınlatarak nörotoksisitenin altında yatan mekanizmaları ortaya çıkarabilir (Arifaputri, 2023; Kang Vd., 2022). Gen-gen etkileşimi analizi, bu bileşiklerin nörotoksisite ile ilişkili gen ekspresyon kalıplarını nasıl etkileyebileceğini değerlendirmek için kritik öneme sahiptir ve potansiyel etkileri hakkında önemli içgörüler sunar (Park vd., 2014; Gu vd., 2023). Son olarak, moleküler doking yöntemleri, SİPRO ve metabolitlerinin nörotoksisite ile ilgili hedeflere olan bağlanma afinitesini tahmin etmek için gereklidir ve potansiyel nörotoksik etkilerin moleküler düzeyde değerlendirilmesine olanak tanır.

Bu çalışmada, SİPRO ve metabolitlerinin nörotoksik etkileri yukarıda sayılan yöntemler ile kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Kinolonlarla ilişkili nörotoksik belirtilere bakıldığında nöbetler, kafa karışıklığı, ensefalopati, miyoklonus ve toksik psikoz bulunmaktadır. SİPRO kaynaklı nörotoksisiteye bağlı değişmiş mental durum veya kafa karışıklığı ile başvuran hastalarda, elektroensefalografi ile belgelenmiş kompleks parsiyel status epileptikus ile deliryum eşliğinde yaygın miyoklonus vakaları gösterilmiştir (Grill ve Maganti, 2011). Florokinolonlara bağlı nörotoksisite, gamma-aminobutirik asit A (GABA-A) reseptörlerinin inhibisyonu ve eksitator N-metil-D-aspartat reseptörlerinin aktivasyonu ile açıklanmıştır. Florokinolonlar, çekirdek yapılarındaki C 7 süstituentlerinin benzerliği nedeniyle nörotransmitter GABA ile yapısal bir ilişkiye sahiptir. Bu yapı benzerliği, florokinolonların GABA'nın reseptör

bölgelerinden yer değiştirmesine ve potansiyel aşırı uyarılmaya yol açabilmesine neden olmaktadır. Yapı toksisite ilişkisi, kinolon çekirdeğindeki C-7 süstitüentinin, özellikle pirolidin veya piperazin gruplarının, bu bileşiklerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Florokinolonların merkezi sinir sistemi üzerindeki eksitatör etkisi, GABA reseptörlere bağlanmasını engelleyen BDZ-GABA-A reseptör kompleksinin inhibisyonuna dayanmaktadır. Bu mekanizma, beta-laktam antibiyotikler tarafından da paylaşılmaktadır. C-7 pozisyonunda piperazin (örneğin, siprofloksasin, norfloksasin) veya pirolidin (örneğin, tosufloksasin, klinafloksasin) grupları içeren kinolonlar, artmış epileptojenik potansiyele sahiptir (Schwartz ve Calvert, 1990; Kamath, 2013). Sıçan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, SİPRO'nun dopamin ve noradrenalin seviyelerini önemli ölçüde etkilemediğini, ancak adrenalin seviyelerini azalttığını ve glutamat seviyelerini dozdan bağımsız olarak artırdığını göstermiştir. Ayrıca, yüksek dozlarda SİPRO, serotonin ve GABA konsantrasyonlarını belirgin bir şekilde azaltmıştır (Rissardo ve Caprara, 2023). Yine SİPRO' nun sinir sisteminde gerçekleştirdiği advers etkileri lipofilik yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerini geçebilmesi ve GABA ile N-metil-D-aspartat reseptörlerine bağlanma yeteneği ile ilişkilendirilmiştir (Hegazy vd., 2015).

Bu tez çalışmasının sonuçlarına göre diğer çalışmalar ile gösterilen SİPRO aracılı nörotoksitenin inflamatuvar süreç ve bu süreçte yer alan IL-1 β ve TNF- α üzerindeki aktivitesi ile gerçekleşebileceği gösterilmiştir.

Oksidatif stres, oksidanların (serbest radikaller ve ROS olarak bilinen iyonlar) üretimi ile ROS'u temizlemek için mevcut olan endojen antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması anlamına gelir. Biyolojik sistemlerde üretilen ROS, lipitler, proteinler ve DNA ile kolayca reaksiyona girer ve aşırı ROS üretimi zarar verici olabilir. Araştırmalar, ROS'un biyomoleküllere doğrudan zarar vererek ya da proteinler ve genlerde değişiklikler yaparak birçok hastalığın başlamasına ve nihayetinde hücre hasarına ve ölüme yol açan sinyal yollarını tetiklediğini göstermiştir. ROS ve ara serbest radikallerin oksidatif hasarın birincil kaynağı olduğu bilinmektedir. Ancak, ROS'un hücre büyümesi, çoğalması ve hayatta kalma gibi fizyolojik işlevlerin korunmasında kritik sinyal molekülleri olarak hizmet ettiği de gösterilmiştir. Endotel, inflamatuvar ve bağışıklık hücreleri tarafından üretilen ROS'un iki temel rolü vardır: biri redoks sinyalleşmesine katılımı, diğeri ise oksidatif stres veya hasar rolüdür. Redoks sinyalleşmesi, düşük düzeyde üretilen ROS'un biyolojik süreçleri başlatmak için sinyal

yollarını aktive etmesiyle gerçekleşirken, oksidatif stres, yüksek düzeyde ROS üretimi ile biyomoleküllere zarar verilmesi durumudur. Oksidatif stresin birçok hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunduğu uzun zamandır bilinmektedir. Hem redoks sinyalleşmesi hem de oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklardan nörodejeneratif hastalıklara kadar birçok duruma temel oluşturduğu giderek daha belirgin hale gelmiştir. ROS'un proteinler ve DNA üzerinde yaptığı değişiklikler, ROS'un neden olduğu oksidatif hasar gibi, inflammatuar bozuklukların merkezinde yer alabilir. İnflamasyon, patojenlere karşı bir savunma mekanizması olup, inflammatuar ve bağışıklık hücreleri tarafından artan ROS üretimini içerir. İnflammatuar yanıtın bir parçası olarak üretilen ROS, dokuya istilacı bakterilerin temizlenmesini sağlar, ancak uzun süre üretildiğinde oksidatif stres ve kronik inflamasyonla ilişkili bozuklukları teşvik edebilir. Ayrıca, inflamasyon oksidatif hasarı indüklerken, olayların ters sıralaması da geçerlidir. Bu nedenle, inflamasyon ve oksidatif stres ayrılmaz bir şekilde ilişkilidir (Chatterjee, 2016).

Bu noktada SİPRO ile ilişkilendirilen Reaktif Oksijen Türleri (ROS) üretimi sonucu oksidatif stres ve inflammatuar süreçlerin ilişkisi önem taşımaktadır. Genel olarak florokinolonların, oksidatif stresi artırarak nörohasara neden olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres ve ROS, SİPRO'nun advers etkilerinin indüksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu advers etkiler arasında tendinopati, hepatotoksisite, kardiyotoksisite, nörotoksisite, retinopati ve genotoksisite bulunmaktadır. SİPRO ile birlikte *in vivo* çalışmalarda hasar görmüş ve belirgin kan damarı tıkanıklığı ile fibroz ağların birikimi, beyin ödemi, çoklu nekrotik odaklar, nötrofillerin birikimi gözlenmiştir. Bu histopatolojik değişiklikler, SİPRO dan kaynaklanan ROS'un ürettiği oksidatif stres nedeniyle meydana gelmiştir. Daha önce yayınlanan çalışmalar, ilaçların neden olduğu oksidatif stresin beyin dokusunda, hücrel proteinlerde, membran lipidlerinde, DNA ve RNA'da yapısal değişikliklere yol açabileceğini ve bunun oksidatif strese bağlı nörotoksisitenin temel mekanizmalarından biri olduğunu göstermektedir. Ayrıca, SİPRO'nun beyin dokusunda kan damarı tıkanıklığı ve perivasküler ödem dahil olmak üzere histopatolojik değişikliklere neden olduğu iyi belgelenmiştir (Al-Nadely vd., 2022; Doğan vd., 2019; Ilgın vd., 2015). *In vivo* çalışmalar ile, SİPRO'nun beyin glutatyon seviyelerini ve katalazı azalttığını, beyin malondialdehit seviyelerini artırdığını ortaya koymuştur. Bu nöroinflammatuar yolak, florokinolon kaynaklı nörotoksik etkiler için olası bir mekanizma olarak değerlendirilmektedir (Riesbeck vd., 1998; Hegazy vd., 2015; Ilgın vd., 2015; Doğan vd., 2019; Badawy vd., 2021). SİPRO artmış oksidatif stres aracılığıyla

nörotoksisite ve konvülsif nöbetlere neden olabilir ve koruyucu sistemlerin baskılanması da bu duruma katkıda bulunur. SİPRO nörotoksisitesinin olası mekanizmaları arasında artmış oksidatif stres ve beyin nörotransmitter seviyelerinin değişimi bulunmaktadır. ROS oluşumu, SİPRO fototoksisitesi ve nörotoksisitesinin insanlar ve hayvanlarda temelini oluşturabilir. Oksidatif stres ve bozulmuş mitokondriyal fonksiyon, SİPRO toksisitesi ile ilişkili ana yollar olabilir. SİPRO mikroçevresel değişiklikleri de teşvik ederek CAT üzerindeki toksik etkileri, indirgenmiş glutatyon tükenmesi yoluyla ortaya çıkar. SİPRO süperoksit dismutazda yol açtığı (Cu/Zn-SOD) yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri yoluyla hücrel oksidatif stres riskini artırır. SİPRO mtDNA'yı değiştirir ve solunum zinciri disfonksiyonuna ve buna bağlı olarak oksidatif stresin artmasına yol açar. Bu bulgular, SİPRO çeşitli advers etkilerinin oksidatif stres ve mitokondriyal hasar yoluyla oluşabileceğini ve bu mekanizmaların anlaşılmasının, toksisitenin önlenmesi ve tedavi edilmesi için önemli olduğunu göstermektedir (Badaway vd., 2021).

SİPRO çeşitli araştırmaların gösterdiği üzere inflamasyon üzerinde karmaşık etkilere sahiptir. Bazı çalışmalar, SİPRO'nun TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6 ve IL-8 gibi belirli sitokinleri artırarak proinflamatuvar etkiler gösterebileceğini öne sürmektedir (E vd., 2017). Bunun yanı sıra, SİPRO'nun düz kas hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyonu indüklediği ve bu durumun inflamasyonu kötüleştirebileceği gözlemlenmiştir (Xiang vd., 2023). Öte yandan, diğer çalışmalar SİPRO'nun lipopolisakkarid tarafından indüklenen TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek anti-inflamatuvar özellikler sergileyebileceğini öne sürmektedir (Sachse vd., 2008). Ayrıca, SİPRO TGF- β 1 salınımını düzenleyerek hücre hayatta kalımını etkilediği gösterilmiştir (Allam vd., 2015). SİPRO hem humoral hem de hücrel bağışıklığı modüle ederek çeşitli pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinleri etkileyebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (E vd., 2017; Liu vd., 2022). Endotelial hücrelerde siprofloksasinin transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu ve inflamatuvar mediyatörlerin mRNA ekspresyonunu nasıl etkileyebileceği de araştırmalarla ortaya konmuştur (Galley vd., 2000). Sonuç olarak, SİPRO inflamasyon üzerindeki etkileri çok yönlüdür ve proinflamatuvar özelliklerini destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. Sitokinlerin, transkripsiyon faktörlerinin ve hücrel yanıtların düzenlenmesi, SİPRO inflamasyon ile karmaşık ilişkisine katkıda bulunmaktadır (Galley vd., 2000; Sachse vd., 2008; Allam, El-Drienty ve Mohamed, 2015; Rukma Reddy, Sridhar ve Srikanth, 2017; Liu vd., 2022). Sinir sistemi içindeki çeşitli bağışıklık proteinlerinin normal sinirsel gelişimi aracılık

eden işlevleri vardır. Örneğin, TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler, sinirsel aktivite üzerinde doğrudan etkiler gösterirler; TNF- α , bir inflamatuvar olay sırasında çeşitli hücrelerde üretilir. Ayrıca, TNF- α , sinir hücresi proliferasyonunu veya hücre ölümünü modüle edebilir ve sinaptik budama sürecinde önemli bir rol oynar. IL-6 ile IL-1 β gibi diğer nöropoetik sitokinler de sinir hücresi hayatta kalma, proliferasyon, sinaps oluşumu, göç ve farklılaşma üzerinde çeşitli etkiler gösterirler (Hegazy vd., 2015). SİPR'nun immün yanıtlar üzerindeki etkisi, antibakteriyel etkilerinin ötesinde, memeli hücrelerinde stres yanıtlarını artırarak sitokin üretimini artırması ile ilgilidir (Riesbeck vd., 1998).

IL-1 β , özellikle inflamasyon ve bağışıklık yanıtlarında, çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli bir rol oynayan bir mediyatördür. IL-1 β , inflamasyonun ana düzenleyicisi olarak görev yapar ve hem in vivo hem de in vitro olarak proinflamatuvar ve immünopotansiyel etkiler gösterir (Rooney Vd., 1990). Fonksiyonları ise enfeksiyon veya doku hasarı durumlarında inflamatuvar yanıtları başlatmak, T hücreleri ve B hücreleri gibi bağışıklık hücrelerini aktive edip bunların proliferasyonunu teşvik etmek, TNF- α gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmak, doku onarımını destekleyip hasarlı dokuların yenilenmesine katkıda bulunmak olarak sayılabilir. Araştırmalar, Siprofloksasin uygulamasına yanıt olarak C-reaktif protein ekspresyonunun artması, inflamatuvar uyarıcılara bir yanıt olduğunu göstermiştir. Ayrıca, dolaşımdaki yüksek C-reaktif protein seviyelerinin, IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerden ve kemokinlerin ekspresyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Ajayi vd., 2024).

SİPRO'nun kullanıldığı monosodyum ürat kristalleri tarafından tetiklenen gut inflamasyonunda IL-1 β reseptör sinyalizasyonunun temel olduğunu göstermiştir (Chen, 2006). SİPRO insan endotel hücrelerinde transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu ve inflamatuvar mediatörlerin mRNA ekspresyonunu etkilediği bulunmuştur, bu mediatörler arasında IL-1 β da yer almaktadır (Galley vd., 2000). Ayrıca, yüksek doz SİPRO tedavisi sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu etkileyip apoptoz hücrelerini ve inflamatuvar hücre birikimini artırarak bağırsak epitelinin bariyer hasarını yansıtmıştır. Öte yandan, antibakteriyel genlerin ekspresyonunu azaltmış, pro-inflamatuvar faktör IL-1 β seviyesini artırmış ve IL-17A konsantrasyonunu bozmuştur (Zhu vd., 2020).

Bu bulgular, SİPRO ile IL-1 β aracılı inflamatuvar yanıtların modülasyonu arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir.

TNF- α , çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde kritik rol oynayan çok işlevli bir sitokindir. İnflamatuvar yanıtların düzenlenmesi, dokuların yeniden şekillenmesi ve hücre farklılaşmasındaki rolü, TNF- α 'nın birçok biyolojik süreçteki önemini vurgulamaktadır.

TNF- α , kemik metabolizmasında yer almakta olup, kalvaryal DNA sentezini uyarak kollajen sentezleyen hücrelerin sayısını artırdığı gösterilmiştir (Centrella, 1988). Bununla birlikte, TNF- α 'nın osteoblastik fonksiyon üzerinde doğrudan inhibitör bir etkisi de vardır, bu da kemik oluşumunda ikili rolünü vurgulamaktadır (Canalis, 1987). Tendinopati, TNF- α 'nın tendon dokusuna kan damarı büyümesiyle ilişkili olduğu, bunun da Achilles tendinopatisi gibi durumlarda vasküler ve doku değişikliklerine katılımını işaret ettiği belirtilmiştir. TNF- α 'nın, tendinoziste kan damarı yeniden şekillenmesi ve tenosit fonksiyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Spang Vd., 2013). Bu noktada SİPRO ilişkili tendinopatide de aracı olarak yer alacağı tahmin edilmektedir (Canalis, 1987; Centrella, McCarthy ve Canalis, 1988; Spang, Alfredson ve Forsgren, 2013). Araştırmalar, SİPRO'nun TNF- α üretimini çeşitli bağlamlarda modüle edebildiğini göstermektedir. SİPRO ya benzer geniş spektrumlu antimikrobiyal bir ajan olan Trovafloksasin'in, lipopolisakkaritler (LPS) veya lipoik asitler ile uyarıldıktan sonra periferik kan mononükleer hücreler (PBMC'ler) tarafından üretilen TNF- α 'ı inhibe ettiğini gösterilmiştir (Purswani vd., 2000). Ayrıca, SİPRO'nun makrofajlarda LPS uyarımına yanıt olarak TNF- α tepkisini önemli ölçüde azalttığını rapor etmiş, böylece TNF- α seviyelerini modüle etme potansiyeline sahip olduğunu belirtmiştir (Dalhoff, 2005). Başka bir çalışmada ise tetrasiklinler (örneğin doksisisiklin) ve florokinolonlar (SİPRO dahil) Toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) ve sitokinlerin ekspresyonunu düzenleyerek TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin azalmasına yol açtığı gözlemlenmiştir (Clay vd., 2021). Yine LPS ile uyarılan insan monositlerinde TNF- α üretimini azalttığı bulunmuş, bu da siprofloksasinin sitokin salgısını immünomodülatör bir etkisi olabileceğini öne sürmektedir (Uriarte Vd., 2004). SİPRO'nun IL-1- α , IL-2 ve reseptörü, IFN-gamma, IL-3, IL-4, granülosit-makrofaj/CSF, TNF- α için mRNA seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (Riesbeck vd., 1994). SİPRO'nun nefrotoksitesine inflamatuvar süreçlerin, sitokin indüksiyonunun özellikle de TNF- α artışının aracılık ettiğinden bahsedilmiştir (Shaki, Ashari ve Ahangar, 2016).

Sonuç olarak, SİPRO çeşitli deneysel ayarlar içinde TNF- α seviyelerini modüle etme yeteneği gösterilmiştir. Bu bulgular, SİPRO TNF- α üretimini etkileyerek inflamatuvar yanıtı etkileme potansiyelini vurgulamaktadır. TNF- α da inflamasyonunun önemli bir aracısıdır (Purswani vd., 2000; Uriarte vd., 2004; inDalhoff, 2005; Clay vd., 2021).

Sonuçlarımıza göre hakkında çok sınırlı veri bulunan metabolitlerinin de yine nörotoksisite oluşturma potansiyellerinin IL-1 β ve TNF- α rol aldığı inflamasyon ile ilişkili olduğu dikkat çekmiştir.

SİPRO'nun sistemik uygulanması, insanlarda plazma proteinlerine sınırlı bağlanma göstermediği için yüksek biyoyararlanıma sahiptir. SİPRO insanlarda plazma proteinlerine sadece %20 ila %40 oranında bağlanır, bu nedenle metabolitler serbestçe hücre membranlarını geçebilir (Badawy vd., 2021). SİPRO karaciğerde metabolize edilir ve bu süreçte çeşitli metabolitler oluşur. En önemli metabolitler arasında desetlenen siprofloksasin, sülfö siprofloksasin ve okso siprofloksasin bulunur. Bu metabolitler genellikle idrar veya dışkı yoluyla vücuttan atılır ve florokinolonların hafif ve geçici advers etkilerinin büyük çoğunluğu bu metabolitlerin etkisiyle ilişkilendirilir. Bunların hafif ve kısa süreli olmaları, SİPRO ve metabolitlerinin hızlı bir şekilde vücuttan uzaklaştırılmasına bağlıdır; bu da onların yarı ömrünün genellikle 4 ila 7 saat arasında değiştiği ve 24 saat içinde tamamen atıldıkları anlamına gelir. Ancak, ciddi advers ilaç reaksiyonları genellikle daha uzun süreli etkilerle ilişkilendirilir. Bu durum, vücutta daha uzun süre kalan ve muhtemelen daha uzun bir yarı ömre sahip olan bir metabolitin varlığını düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada bahsedilen N-formil siprofloksasin,, düşük seviyelerde üretilir ve genellikle idrarla atılmaz; bunun yerine dışkıda birkaç gün boyunca bulunabilir. Bu durum, bu metbaolitin vücutta daha uzun süre kalabileceğini ve dolayısıyla uzun süreli yan etkilere katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, kronik K vitamini eksikliği ve gastrointestinal komplikasyonlar gibi etkiler, N-formil siprofloksasin varlığının etkilerinin devam ettiğini gösterebilir. Bu metabolitin olası toksik etkileri üzerine kesin veriler eksiktir, ancak mitokondri üzerinde olumsuz etkiler yapabileceği öne sürülmüştür. Bu metabolitin üretiminin nedenleri arasında, hepatositlerde, oksidatif stres veya triptofan yıkımının artması yer alabilmektedir. Ancak, bu mekanizmaların insan hücrelerinde ne kadar toksik olduğu ve uzun süreli etkiler yaratıp yaratmadığı konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Dalton, 2021).

Siprofloksasinin okso metaboliti, ana bileşikle yapısal benzerlik göstermekte olup, farmakolojik özellikler ve toksikolojik etkiler bakımından potansiyel benzerliklere işaret etmektedir. Çalışmalar, siprofloksasinin başlıca idrar metaboliti olarak okso-siprofloksasini tanımlamış ve bu bileşiğin ilacın metabolizmasındaki önemini vurgulamıştır (Borner ve Lode, 1986; Volmer vd., 1997). Hem norfloksasinin hem de siprofloksasinin ana metabolitleri olarak okso türevlerinin varlığı, bu metabolitlerin ilaç etkileşimleri ve toksisitedeki rollerinin anlaşılmasının önemini daha da pekiştirmektedir

(Borner & Lode, 1986). Reaktif metabolitlerin, okso türevleri de dahil olmak üzere, oluşumu hücrel bileşenlerle kovalent adductlar oluşturarak beklenmedik ilaç kaynaklı toksisiteye yol açabilir (Rousu Vd., 2009).

Ayrıca, siprofloksasin ve onun metabolitleri arasındaki yapısal ve fonksiyonel benzerlikler, örneğin enrofloksasinin bir metaboliti olarak siprofloksasinin bulunması, ortak etki mekanizmalarını ve potansiyel toksikolojik sonuçları işaret etmektedir (Cohn vd., 2003; Trouchon ve Lefebvre, 2016). Biyolojik örneklerde okso-siprofloksasinin tespiti, metabolitlerin ilaç etkinliği ve güvenliği üzerindeki etkisini dikkate alma gerekliliğini vurgulamaktadır (Volmer, Mansoori ve Locke, 1997).

SİPRO metabolitlerinin neden olduğu inflamatuvar yanıtı keşfetmek için çeşitli çalışmalardan elde edilen bilgiler, bu metabolitlerin metabolik yollar ve inflamasyon üzerindeki etkilerini anlamamıza yardımcı olmaktadır. SİPRO tedavisinin bir sonucu olarak malik asit önemli ölçüde değişen bir metabolit olarak tanımlanmış ve TCA ve glioksilat döngüsünün inhibisyonu gösterilmiştir. Bu durum, inflamatuvar yanıtı etkileyebilecek metabolik değişikliklerin varlığını göstermektedir (Knoll vd., 2021). Bazı SİPRO metabolitlerinin makrofajlarda inflamatuvar faktörlerin baskılanmasında etkili olduğunu vurgulamış, bu da metabolitlerin inflamatuvar yanıtları doğrudan modüle edebileceğini gösterilmiştir (Wang vd., 2017). Karaciğer metabolizması yoluyla oluşan N-asetil siprofloksasin, Okso-siprofloksasin, desetlen siprofloksasin ve sülfö siprofloksasin gibi çeşitli SİPRO metabolitleri bağışık hücreleriyle etkileşime girebilir ve çeşitli mekanizmalar aracılığıyla inflamatuvar yanıtı etkileyebilir. Ayrıca, desetlen siprofloksasinin SİPRO tarafından indüklenen CYP1A2 inhibisyonunu aracılık ettiğini öne sürmüşlerdir. Bu inhibisyon, inflamatuvar mediatörlerin metabolizmasını etkileyebilir ve dolayısıyla vücuttaki inflamatuvar yanıtı etkileyebilir (Sima vd., 2022). Sonuç olarak, SİPRO metabolitleri metabolik yollar ve bağışıklık hücreleri ile karmaşık etkileşimler gösterir ve bu yolla inflamatuvar yanıtı modüle ederler. Bu metabolitlerin spesifik rolünün inflamatuvar faktörlerin düzenlenmesinde anlaşılması, SİPRO tedavisinin inflamatuvar süreçler üzerindeki geniş etkilerinin anlaşılmasında önemli bir adım sağlar.

Hem bu tez çalışması hem de destekleyen diğer çalışmalar ile SİPRO'nun nörotoksitesine ROS ve inflamatuvar süreçlerin aracı olduğu, bu noktada ise bu durumun altında yatan mekanizmanın IL-1 β ve TNF- α ile etkileşiminin bir sonucu olabileceği gösterilmiştir. Metabolitleri ile ilgili ise yine aynı şekilde indüklenen nörotoksite mekanizmaları dikkat çekmiştir. Önceki çalışmalarda da özellikle N-asetil Siprofloksasin metaboliti açısından uzun süreli atfedilen nörotoksik etkilerin temelinde inflamatuvar

yolakların etkileşimine değinilse de hakkında çok sınırlı bilgi içeren bu konuyla ilgili bu tez çalışmasındaki veriler öncü olarak sayılabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SİPRO ve metabolitleri üzerinde yapılan bu çalışmada, nörotoksisite bağlamında IL-1 β ve TNF- α ile bağlantılı inflamasyon ile yeni bir ilişki ortaya çıkarmıştır. Literatürde daha önce rapor edilmemiş olan bu bulgu, bu bileşiklerin sinir sistemi üzerindeki potansiyel enflamatuvar etkilerine ışık tutmaktadır. Toksikogenomik analiz, protein-protein etkileşimi çalışmaları, gen-gen etkileşimi belirleme ve moleküler yerleştirme yöntemleri gibi gelişmiş hesaplama araçları ve metodolojilerinden yararlanan bu çalışma, nörotoksisite ile ilişkili inflamatuvar mekanizmalar hakkında değerli bilgiler sağlamıştır. Gelecekte, bu yaklaşımları deneysel doğrulama ile entegre ederek, inflamasyon ve nörotoksisite arasındaki karmaşık ilişkiye dair sonuçlar geliştirilerek, hedefe yönelik terapötik müdahalelerin ve gelişmiş ilaç geliştirme stratejilerinin önü açılabilir. Gelişmiş nörogörüntüleme yöntemleri, moleküler görüntüleme teknikleri ve yüksek verimli veri analiz hatları gibi en son teknolojilerin kullanılması, nöroinflamasyonun daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlayabilecektir. Ayrıca, inflamasyonla ilişkili nörotoksisite için yeni biyobelirteçlerin, görüntüleme yöntemlerinin ve terapötik hedeflerin potansiyelinin araştırılması, yenilikçi tanı araçlarının ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yol açabilir. İleriye dönük olarak, SİPRO ve metabolitlerinin IL-1 β ve TNF- α ile etkileşime girerek nöroinflamasyonu indüklediği mekanizmaları daha derinlemesine incelemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar yoluyla bu *in silico* bulguların deneysel olarak doğrulanması, SİPRO ve metabolitlerinin nöroinflamasyondaki rolünü doğrulamak için çok önemli olacaktır. SİPRO'nun enflamatuvar etkilerine dair bu yeni içgörü, bu bileşiklerle ilişkili nörotoksisiteyi azaltmak için hedefe yönelik terapötik müdahaleler için olanaklar sunmaktadır.

KAYNAKÇA

- Agrawal, A., Balci, H., Hanspers, K., Coort, S. L., Martens, M., Slenter, D. N., Ehrhart, F., Digles, D., Waagmeester, A., Wassink, I., Abbassi-Daloui, T., Lopes, E. N., Iyer, A., Millán Acosta, J., Willighagen, L. G., Nishida, K., Riutta, A., Basaric, H., Evelo, C. T., Willighagen, E. L., Kutmon, M., & Pico, A. R. (2024). WikiPathways 2024: next generation pathway database. *Nucleic acids research*, 52(D1), D679-D689.
- Ajayi, J. O., Oyewo, E. B., Adekunle, A. S., Ige, P. T., & Akomolafe, P. A. (2024). Subchronic doses of artemether-lumefantrine, ciprofloxacin and diclofenac precipitated inflammatory and immunological dysfunctions in female Wistar rats. *Cytokine*, 176, 156515.
- Allam, N. G., Eldrieny, E. A. E. A., & Mohamed, A. Z. (2015). Effect of combination therapy between thyme oil and ciprofloxacin on ulcer-forming *Shigella flexneri*. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 9(05), 486-495.
- Al-Naely, A. J., Al-Hamadawi, H. A., & Alumeri, J. K. (2022). An examination of the effect of rutin against neurotoxicity induced by ciprofloxacin antibiotic in wistar rats. *Archives of Razi Institute*, 77(2), 835-841.
- Alomair, L. & Abolfotouh, M. (2023). Awareness and predictors of the use of bioinformatics in genome research in saudi arabia. *International Journal of General Medicine*, Volume 16, 3413-3425.
- Arifaputri, N. (2023). Molecular docking of compounds from *Plectranthus amboinicus* against target protein p53 as a candidate for anti-aging medicine. *Research Square*.
- Azar, S., Ramjani, A., & Gerpen, J. (2005). Ciprofloxacin-induced chorea. *Movement Disorders*, 20(4), 513-514.
- Badawy, S., Yang, Y., Liu, Y., Marawan, M. A., Ares, I., Martinez, M. A., Martínez-Larrañaga, M., Wang, X., Anadón, A., & Martínez, M. (2021). Toxicity induced by ciprofloxacin and enrofloxacin: oxidative stress and metabolism. *Critical Reviews in Toxicology*, 51(9), 754-787.
- Ball P. (1986). Ciprofloxacin an overview of adverse experiences. *Journal of Antibicrobial Chemotherapy*. 18(suppl.D):187-193
- Bal-Price, A., et al. (2015). Putting mechanistic toxicology into practice: A 21st century vision. *ALTEX*, 32(4), 181-194.

- Begg, E. J., Robson, R. A., Saunders, D. A., Graham, G. G., Buttimore, R. C., Neill, A. M., & Town, G. I. (2000). The pharmacokinetics of oral fleroxacin and ciprofloxacin in plasma and sputum during acute and chronic dosing. *British journal of clinical pharmacology*, 49(1), 32-38.
- Bergan, T., Engeset, A., Olszewski, W., Oestby, N., & Solberg, R. (1986). Pharmacokinetics of ciprofloxacin in peripheral lymph and skin blisters. *European Journal of Clinical Microbiology*, 5, 458-461.
- Blandeau, J. M. (1999). Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clinical therapeutics*, 21(1), 3-40.
- Boerema, J. B. J., Dalhoff, A., & Debruyne, F. M. (1985). Ciprofloxacin distribution in prostatic tissue and fluid following oral administration. *Chemotherapy*, 31(1), 13-18.
- Borner, K. & Lode, H. (1986). Biotransformation von ausgewählten gyrasehemmern. *Infection*, 14(S1), 54-59.
- Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chao, H., Chen, L., Craig, P. A., Crichlow, G. V., Dalenberg, K., Duarte, J. M., Dutta, S., Fayazi, M., Feng, Z., Flatt, J. W., Ganesan, S., Ghosh, S., Goodsell, D. S., Kramer Green, R., Guranovic, V., Henry, J., Hudson, B. P., Khokhriakov I., Lawson, C. L., Liang, Y., Lowe, R., Peisach, E., Persikova, I., Piehl, D. W., Rose, Y., Sali, A., Segura, J., Sekharan, M., Shao, C., Vallat, B., Voigt, M., Webb, B., Westbrook, J. D., Whetstone, S., Young, J. Y., Zalevsky, A., & Zardecki, C. (2023). RCSB Protein Data Bank (RCSB. org): delivery of experimentally-determined PDB structures alongside one million computed structure models of proteins from artificial intelligence/machine learning. *Nucleic acids research*, 51(D1), D488-D508.
- Canalis, E. (1987). Effects of tumor necrosis factor on bone formation in vitro. *Endocrinology*, 121(5), 1596-1604.
- Centrella, M., McCarthy, T., & Canalis, E. (1988). Tumor necrosis factor- α inhibits collagen synthesis and alkaline phosphatase activity independently of its effect on deoxyribonucleic acid synthesis in osteoblast-enriched bone cell cultures. *Endocrinology*, 123(3), 1442-1448.
- Catania, F., Marras, E., Giorcelli, M., Jagdale, P., Lavagna, L., Tagliaferro, A., & Bartoli, M. (2021). A review on recent advancements of graphene and graphene-related materials in biological applications. *Applied Sciences*, 11(2), 614.

- Chang, M. X., Zhang, J. F., Sun, Y. H., Li, R. S., Lin, X. L., Yang, L., Webber, M., A. & Jiang, H. X. (2021). Contribution of different mechanisms to ciprofloxacin resistance in *Salmonella* spp. *Frontiers in microbiology*, 12, 663731.
- Chatterjee, S. (2016). Oxidative Stress, Inflammation, and Disease. T. Dziubla & D. A. Butterfield (Eds.), *Oxidative Stress and Biomaterials* içinde, (35-58). Academic Press,
- Chen, C. (2006). Myd88-dependent il-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *Journal of Clinical Investigation*, 116(8), 2262-2271.
- Chen, J., Bardes, E. E., Aronow, B. J., & Jegga, A. G. (2009). ToppGene Suite for gene list enrichment analysis and candidate gene prioritization. *Nucleic acids research*, 37(Web Server issue), W305–W311.
- Cheung, Y., Wong, W., Tang, K., Chan, J., & Li, P. (2007). Ciprofloxacin-induced palatal tremor. *Movement Disorders*, 22(7), 1038-1043.
- Chong, W., Chupradit, K., Chin, S., Khoo, M., Khor, S., Tayapiwatana, C., Nimmanpipug, P., Thongkum, W. & Lee, V. (2021). Protein-protein interactions: insight from molecular dynamics simulations and nanoparticle tracking analysis. *Molecules*, 26(18), 5696.
- Ciocilteu, M. V., Mocanu, A. G., Mocanu, A., Ducu, C., Nicolaescu, O. E., Manda, V. C., Stiolică, A. T., Nicolicescu, C., Melinte, R., Balasoïu, M., Croitoru, O., & Neamtu, J. (2018). Hydroxyapatite-ciprofloxacin delivery system: Synthesis, characterisation and antibacterial activity. *Acta Pharmaceutica*, 68(2), 129-144.
- Clay, K. A., Hartley, M. G., Armstrong, S., Bewley, K. R., Godwin, K., Rayner, E., Vipond, J., Bailey, M., Atkins, T. P. & Norville, I. H. (2021). Evaluation of the efficacy of doxycycline, ciprofloxacin, levofloxacin, and co-trimoxazole using in vitro and in vivo models of Q fever. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 65(11), 10-1128.
- Cohn, L., Gary, A., Fales, W., & Madsen, R. (2003). Trends in fluoroquinolone resistance of bacteria isolated from canine urinary tracts. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 15(4), 338-343.
- Coudert, E., Gehant, S., de Castro, E., Pozzato, M., Baratin, D., Neto, T., Sigrist, C. J., Redaschi, N. & Bridge, A. (2023). Annotation of biologically relevant ligands in UniProtKB using ChEBI, *Bioinformatics*, 39 (1).

- Dai, X. C., Yang, X. X., Ma, L., Tang, G. M., Pan, Y. Y., & Hu, H. L. (2020). Relationship between fluoroquinolones and the risk of aortic diseases: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20, 1-8.
- Dalhoff, A. (2005). Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. *Infection*, 33(S2), 55-70.
- Dalton, J. (2021). Is a Long-Lasting Fluoroquinolone Metabolite the Cause of Toxicity in Fluoroquinolone-Associated Disability? An Analysis of Smartwatch Data, Case Studies, Patient Statements and Pharmacokinetics. *An Analysis of Smartwatch Data, Case Studies, Patient Statements and Pharmacokinetics (October 15, 2021)*.
- Davey, P. G., Charter, M., Kelly, S., Varma, T. R., Jacobson, I., Freeman, A., Precious, E., & Lambert, J. (1994). Ciprofloxacin and sparfloxacin penetration into human brain tissue and their activity as antagonists of GABAA receptor of rat vagus nerve. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 38(6), 1356-1362.
- Davis, R., Markham, A., & Balfour, J. A. (1996). Ciprofloxacin: an updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs*, 51(6), 1019-1074.
- Davis, A. P., Wieggers, T. C., Johnson, R. J., Sciaky, D., Wieggers, J., & Mattingly, C. J. (2023). Comparative Toxicogenomics Database (CTD): update 2023. *Nucleic acids research*, 51(D1), D1257–D1262.
- de Bruijn, I., Kundra, R., Mastrogiamomo, B., Tran, T. N., Sikina, L., Mazor, T., Li, X., Ochoa, A., Zhao, G. & Lai, B. (2023). Analysis and visualization of longitudinal genomic and clinical data from the AACR project GENIE biopharma collaborative in cBioPortal, *Cancer research*, 83 (23), 3861-3867.
- Demir A, & Çamlar M. (2023). Nörotoksisite çalışmaları. Demirçivi Özer F, (Ed.) *Nöroşirürjide Klinik Dışı Araştırma Yöntemleri* içinde (s. 82-85) Ankara: Türkiye Klinikleri;
- Dogan, Z., Cetin, A., Elibol, E., Vardi, N., & Turkoz, Y. (2019). Effects of ciprofloxacin and quercetin on fetal brain development: A biochemical and histopathological study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(11), 1783-1791.
- Doncheva, N. T., Morris, J. H., Gorodkin, J. & Jensen, L. J. (2019). Cytoscape StringApp: Network Analysis and Visualization of Proteomics Data. *J Proteome Res*. 18, 623–32.
- Drlica. K. (1984). Biology of bacterial deoxyribonucleic acid topoisomerases. *Microbiological Reviews* 48: 273-289.

- Dudley, M. N., Ericson, J., & Zinner, S. H. (1987). Effect of dose on serum pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin with identification and characterization of extravascular compartments using noncompartmental and compartmental pharmacokinetic models. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 31(11), 1782-1786.
- El-Sabawi, D., Abu-Dahab, R., Zalloum, W. A., Ijbara, F., & Hamdan, I. I. (2019). The effect of ferrous ions, calcium ions and citric acid on absorption of ciprofloxacin across caco-2 cells: practical and structural approach. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(2), 292-303.
- Fasugba, O., Gardner, A., Mitchell, B. G., & Mnatzaganian, G. (2015). Ciprofloxacin resistance in community-and hospital-acquired Escherichia coli urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC infectious diseases*, 15, 1-16.
- Firat, O., & Yıldız, İ. (2020). Topoizomeraz II Enzim İnhibitörleri. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(2), 356-372.
- Fleming, L., Moreland, T. A., Stewart, W. K., & Scott, A. C. (1986). Ciprofloxacin and antacids. *Lancet*, 2(8501), 294-294.
- Fu, H., Zhou, Y., Xiang, J., Shao, X., & Cai, W. (2022). Meta-analysis reveals that absolute binding free-energy calculations approach chemical accuracy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(19), 12970-12978.
- Galley, H. F., Dhillon, J. K., Paterson, R. L., & Webster, N. R. (2000). Effect of ciprofloxacin on the activation of the transcription factors nuclear factor κ B, activator protein-1 and nuclear factor-interleukin-6, and interleukin-6 and interleukin-8 mRNA expression in a human endothelial cell line. *Clinical Science*, 99(5), 405-410.
- Garlando, F., Täuber, M. G., Joos, B., Oelz, O., & Lüthy, R. (1985). Ciprofloxacin-induzierte Hämaturie. *Infection*, 13, 177-178.
- Gerstner, G. J., Dalhoff, A., & Weuta, H. (1988). Single and multiple dose pharmacokinetics of ciprofloxacin in gynecological tissues. *Infection*, 16(Suppl 1), 24-28.
- Grill, M. F., & Maganti, R. K. (2011). Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *British journal of clinical pharmacology*, 72(3), 381-393.

- Gu, Q., Sarkar, S., Raymick, B., & Kanungo, J. (2023). Combining tissue clearing and fluoro-jade c labeling for neurotoxicity assessments. *Experimental Biology and Medicine*, 248(7), 605-611.
- Güler, G., & Eraç, B. (2016). Investigation of fluoroquinolone resistance mechanisms in clinical *Acinetobacter baumannii* isolates. *Mikrobiyoloji bulteni*, 50(2), 278-286.
- Hajji M, Jebali H, Mrad A, Blel Y, Brahmi N, Kheder R, Beji S, Fatma LB, Smaoui W, Krid M, Hmida FB, Rais L, Zouaghi MK (2018). Nephrotoxicity of Ciprofloxacin: Five Cases and a Review of the Literature. *Drug Safety-Case Reports*, 5(1):17.
- Harder, S., Staib, A. H., Beer, C., Papenburg, A., Stille, W., & Shah, P. M. (1988). 4-Quinolones inhibit biotransformation of caffeine. *European journal of clinical pharmacology*, 35, 651-656.
- He, M. M., Smith, A. S., Oslob, J. D., Flanagan, W. M., Braisted, A. C., Whitty, A., Cancilla, M. T., Wang, J., Lugovskoy, A. A., Yoburn, J. C., Fung, A. D., Farrington, G., Eldredge, J. K., Day, E. S., Cruz, L. A., Cachero, T. G., Miller, S. K., Friedman, J. E., Choong, I. C., & Cunningham, B. C. (2005). Small-molecule inhibition of TNF- α . *Science (New York, N.Y.)*, 310(5750), 1022–1025.
- Hegazy, H. G., Ali, E. H., & Elgoly, A. H. M. (2015). Interplay between pro-inflammatory cytokines and brain oxidative stress biomarkers: evidence of parallels between butyl paraben intoxication and the valproic acid brain physiopathology in autism rat model. *Cytokine*, 71(2), 173-180.
- Hoffken, G., Lode, H., Prinzing, C., Bomer, K. & Koeppe, P. (1985). Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 27: 375-379
- Hoffken G., Lode H. & Willey P. D. (1986). Pharmacokinetics and interaction in the bioavailability of new quinolones. *Proceedings of the International Symposium on the New Quinolones*, Geneva.
- Hommel, U., Hurth, K., Rondeau, J. M., Vulpetti, A., Ostermeier, D., Boettcher, A., Brady, J. P., Hediger, M., Lehmann, S., Koch, E., Blechschmidt, A., Yamamoto, R., Tundo Dottorello, V., Haenni-Holzinger, S., Kaiser, C., Lehr, P., Lingel, A., Mureddu, L., Schleberger, C., Blank, J., Ramage P., Freuler, F., Eder, J., Bornancin, F. (2023). Discovery of a selective and biologically active low-molecular weight antagonist of human interleukin-1 β . *Nature communications*, 14(1), 5497.

http1: https://www.titck.gov.tr/storage/Archive/2021/kubKtAttachments/YAYINLANACAKSFLOKS500KT_cb3a7e06-7036-45f2-86b2-0d127dcf2d26.pdf (Erişim tarihi: 01.05.2024)

http-2: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00537> (Erişim tarihi: 01.02.2024)

http-3: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/> (Erişim tarihi: 20.06.2024)

http-4: <https://www.genomline.com/2021/06/dna-giraz.html> (Erişim tarihi: 27.07.2024)

http-5: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/6987> (Erişim tarihi: 26.07.2024)

http-6: <https://go.drugbank.com/articles/A178858> (Erişim tarihi: 27.07.2024)

http-7: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/> (Erişim tarihi: 27.07.2024)

Huang, D. W., Sherman, B. T. & Lempicki, R. A. (2009). Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. *Nucleic Acids Research*, 37, 1–13.

Ilgin, S., Can, Ö., Atlı, Ö., Üçel, U., Şener, E., & Guven, I. (2015). Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 25(5), 374-381.

Joos, B., Ledergerber, B., Flepp, M., Bettex, J. D., Lüthy, R., & Siegenthaler, W. (1985). Comparison of high-pressure liquid chromatography and bioassay for determination of ciprofloxacin in serum and urine. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 27(3), 353-356.

Kaguelidou, F., Turner, M. A., Choonara, I., & Jacqz-Aigrain, E. (2011). Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature. *The Pediatric infectious disease journal*, 30(2), 29-37.

Kamath, A. (2013). Fluoroquinolone induced neurotoxicity: A review. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*, 3(1-2013), 16-19.

Kanehisa, M., Furumichi, M., Sato, Y., Kawashima, M., & Ishiguro-Watanabe, M. (2023). KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic acids research*, 51(D1), D587-D592.

Kang, K., Kim, C., Kim, J., Ryu, B., Lee, S., Baek, J., Kim, J., Lee, J., Lee, Y., Choi, S., Woo, D., Park, I., & Chung, H. (2022). Establishment of neurotoxicity assessment using microelectrode array (mea) with hipsc-derived neurons and evaluation of new psychoactive substances (nps). *International Journal of Stem Cells*, 15(3), 258-269.

- Knoll, K., Lindeque, J., Adeniji, A., Oosthuizen, C., Lall, N., & Loots, D. (2021). Elucidating the antimycobacterial mechanism of action of ciprofloxacin using metabolomics. *Microorganisms*, 9(6), 1158.
- Kurnianto, M. (2023). Prospects of bioinformatics approach for exploring and mapping potential bioactive peptide of rusip (the traditional indonesian fermented anchovy): a review. *Advances in Food Science Sustainable Agriculture and Agroindustrial Engineering*, 6(2), 116-133.
- Kwong, J., McCallum, N., Sintchenko, V., & Howden, B. (2015). Whole genome sequencing in clinical and public health microbiology. *Pathology*, 47(3), 199-210.
- L. Schrödinger (2020a), LigPrep, Version 3.8, Schrödinger, LLC, New York, NY, USA,.
- L. Schrödinger (2020b), Glide, Version 7.1, Schrödinger, LLC: New York, NY, USA,.
- Lang, J., de Villaine, J. F., Garraffo, R., & Touraine, J. L. (1989). Cyclosporine (cyclosporin A) pharmacokinetics in renal transplant patients receiving ciprofloxacin. *The American journal of medicine*, 87(5), S82-S85.
- LeBel, M. (1988). Ciprofloxacin: chemistry, mechanism of action, resistance, antimicrobial spectrum, pharmacokinetics, clinical trials, and adverse reactions. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 8(1), 3-30.
- Leor, J., & Matetzki, S. (1988). Ofloxacin and warfarin. *Annals of Internal Medicine*, 109(9), 761-761.
- Linne, Y. (2018). Computational models in neurotoxicity. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(12), 1018-1029.
- Liu, Y., Liang, A., Li, X., Ma, Z., & Zhang, D. (2022). Efficacy evaluation of ciprofloxacin-loaded poly (trimethylene carbonate) implants in the treatment of chronic osteomyelitis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 864041.
- Madaj, R. (2024). Novichok nerve agents as inhibitors of acetylcholinesterase in silico study of their non-covalent binding affinity. *Molecules*, 29(2), 338.
- Magana, A., Taleyarkhan, M., Alvarado, D., Kane, M., Springer, J., & Clase, K. (2014). A survey of scholarly literature describing the field of bioinformatics education and bioinformatics educational research. *Cbe—life Sciences Education*, 13(4), 607-623.
- Mahadevan, U., Robinson, C., Bernasko, N., Boland, B., Chambers, C., Dubinsky, M., Friedman, S., Kane, S., Manthey, J., Sauberan, J., Stone, J., & Jain, R. (2019). Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from the American

Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology*, 156(5), 1508-1524.

Meyerhoff, A., Albrecht, R., Meyer, J. M., Dionne, P., Higgins, K., & Murphy, D. (2004). US Food and Drug Administration approval of ciprofloxacin hydrochloride for management of postexposure inhalational anthrax. *Clinical infectious diseases*, 39(3), 303-308.

Morikawa K, Nagatao O, Kubo S. (1987). Unusual CNS toxic action of new quinolones. *Proceedings of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New York, NY.

Mourad, T., & Alahmad, S. (2022). A computational study of ciprofloxacin metabolites and some natural compounds against resistant methicillin staphylococcus aureus (MRSA). *Int J Pharm Pharm Sci*, 14(8), 22-8.

Nau, R., Sörgel, F., & Eiffert, H. (2010). Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clinical microbiology reviews*, 23(4), 858-883.

Padberg, S., Wacker, E., Meister, R., Panse, M., Weber-Schoendorfer, C., Oppermann, M., & Schaefer, C. (2014). Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(8), 4392-4398.

Park, S., Loy, C., Friedlander, M., Lin, C., Krishnan, A., Lewis, C. & Kiernan, M. (2014). Paclitaxel-induced neuropathy: potential association of mapt and gsk3b genotypes. *BMC Cancer*, 14(1).

Polat, M., & Karahan, A. (2009). Multidisipliner yeni bir bilim dalı: biyoinformatik ve tıpta uygulamaları. *Medical Journal of Süleyman Demirel University*, 16(3), 41-50.

Purswani, M., Eckert, S., Arora, H., Johann-Liang, R., & Noel, G. (2000). The effect of three broad-spectrum antimicrobials on mononuclear cell responses to encapsulated bacteria: evidence for down-regulation of cytokine mrna transcription by trovafloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(6), 921-929.

Qian, F., Guo, J., Jiang, Z., & Shen, B. (2018). Translational bioinformatics for cholangiocarcinoma: opportunities and challenges. *International Journal of Biological Sciences*, 14(8), 920-929.

Raja, A., Rajasekaran, P., Selvakumar, K., Arunpandian, M., Kaviyarasu, K., Bahadur, S. A., & Swaminathan, M. (2020). Visible active reduced graphene oxide-BiVO₄-ZnO ternary

- photocatalyst for efficient removal of ciprofloxacin. *Separation and Purification Technology*, 233, 115996.
- Rawi, S. M., Mourad, I. M., Arafa, N. M., & Alazabi, N. I. (2011). Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on some oxidative stress parameters in brain regions of male albino rats. *Afr J Pharm Pharmacol*, 5(16), 1888-97.
- Riesbeck, K., Sigvardsson, M., Leanderson, T., & Forsgren, A. (1994). Superinduction of cytokine gene transcription by ciprofloxacin. *Journal of immunology*, 153(1), 343-352.
- Riesbeck, K., Forsgren, A., Henriksson, A., & Bredberg, A. (1998). Ciprofloxacin induces an immunomodulatory stress response in human T lymphocytes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 42(8), 1923-1930.
- Ripa, I., Andreu, S., López-Guerrero, J. A., & Bello-Morales, R. (2021). Membrane Rafts: Portals for Viral Entry. *Frontiers in microbiology*, 12, 631274.
- Rissardo JP, Caprara ALF. Fluoroquinolone-Associated Movement Disorder: A Literature Review. *Medicines*. 2023; 10(6):33.
- Roger, C., Wallis, S. C., Louart, B., Lefrant, J. Y., Lipman, J., Muller, L., & Roberts, J. A. (2016). Comparison of equal doses of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on ciprofloxacin population pharmacokinetics in critically ill patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(6), 1643-1650.
- Rudolph, A., Dahmke, H., Kupferschmidt, H., Burden, A., & Weiler, S. (2021). Coadministration of tizanidine and ciprofloxacin: a retrospective analysis of the WHO pharmacovigilance database. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 895-902.
- Rukma Reddy, E., Sridhar, I., Srikanth, B. (2017). Anti inflammatory effect of ciprofloxacin, azithromycin and diclofenac sodium on carrageenan induced hind paw edema in mice. *International Journal of Clinical and Biomedical Research*, 3(4): 50-53.
- Sachse, F., Von Eiff, C., Becker, K., & Rudack, C. (2008). Anti-inflammatory effects of ciprofloxacin in *S. aureus* Newman induced nasal inflammation in vitro. *Journal of inflammation*, 5, 1-6.
- Schlender, J. F., Teutonico, D., Coboecken, K., Schnizler, K., Eissing, T., Willmann, S., Jaehde, U. & Stass, H. (2018). A physiologically-based pharmacokinetic model to describe ciprofloxacin pharmacokinetics over the entire span of life. *Clinical Pharmacokinetics*, 57, 1613-1634.

- Schwartz, M. T., & Calvert, J. F. (1990). Potential neurologic toxicity related to ciprofloxacin. *Dicp*, 24(2), 138-140.
- Schrödinger Release 2020-3, Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, USA, 2020a.
- Schrödinger Suite 2020 Update 2; Schrödinger LLC: New York, NY, USA, 2020b.
- Shamsian, S. (2023). Benchmarking different docking protocols for predicting the binding poses of ligands complexed with cyclooxygenase enzymes and screening chemical libraries. *Bioimpacts*, 14, 29955.
- Shaki, F., Ashari, S., & Ahangar, N. (2016). Melatonin can attenuate ciprofloxacin induced nephrotoxicity: Involvement of nitric oxide and TNF- α . *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84, 1172-1178.
- Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., Amin, N., Schwikowski, B., & Ideker, T. (2003). Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome research*, 13(11), 2498–2504.
- Sharma, P. C., Jain, A., Jain, S., Pahwa, R., & Yar, M. S. (2010). Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 25(4), 577-589.
- Shimatsu, K., Subramaniam, S., Sim, H., & Aronowitz, P. (2014). Ciprofloxacin-induced tendinopathy of the gluteal tendons. *Journal of general internal medicine*, 29, 1559-1562.
- Shybut, T. B., & Puckett, E. R. (2017). Triceps ruptures after fluoroquinolone antibiotics: a report of 2 cases. *Sports Health*, 9(5), 474-476.
- Šíma, M., Bobek, D., Cihlářová, P., Ryšánek, P., Roušarová, J., Berousek, J., Kuchař, M., Vymazal, T. & Slanař, O. (2022). Factors affecting the metabolic conversion of ciprofloxacin and exposure to its main active metabolites in critically ill patients: population pharmacokinetic analysis of desethylene ciprofloxacin. *Pharmaceutics*, 14(8), 1627.
- Smith, N., Fackrell, R., & Henderson, E. (2016). Ciprofloxacin-associated bilateral iliopsoas tendon rupture: a case report. *Age and ageing*, 45(5), 737-738.
- Sofi, M. Y., Shafi, A. & Masoodi, K. Z. (2021). *Bioinformatics for everyone*, Academic Press.
- Song, G., Jiang, B., Tan, S., & Li, F. (2020). A case of ciprofloxacin-induced acute psychosis after aortic dissection surgery. *Research Square*.

- Spang, C., Alfredson, H., & Forsgren, S. (2013). Achilles tendinopathy is a troublesome sports-related condition involving blood vessel ingrowth into the tendon tissue: Studies on the adjacent plantaris tendon and the peritendinous connective tissue suggest that TNF-alpha can be highly involved in the vascular and tissue changes. In *The International Congress on Sports Science Research and Technology Support*, ss. 20-22, Portugal: SciTePress.
- Szklarczyk, D., Franceschini, A., Wyder, S., Forslund, K., Heller, D., Huerta-Cepas, J., Simonovic, M., Roth, A., Santos, A., Tsafou, K. P., Kuhn, M., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2015). STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic acids research*. 43(D1), D447–D452.
- Şenol, E. (2002). Sipprofloksasin. *ANKEM Dergi*. 16(3). 382-384.
- Tan, B., Pan, Y., Dong, A., & Ong, C. (2017). In vitro and in silico approaches to study cytochrome p450-mediated interactions. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 20(1), 319-328.
- Tomczak, A., Mortensen, J. M., Winnenburger, R., Liu, C., Alessi, D. T., Swamy, V., Vallania, F., Lofgren, S., Haynes, W., Shah, N. H., Musen, M. A., & Khatri, P. (2018). Interpretation of biological experiments changes with evolution of the Gene Ontology and its annotations. *Scientific reports*, 8(1), 5115.
- Trouchon, T. & Lefebvre, S. (2016). A review of enrofloxacin for veterinary use. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 06(02), 40-58.
- Uriarte, S. M., Molestina, R. E., Miller, R. D., Bernabo, J., Farinati, A., Eiguchi, K., Ramirez, J. A. & Summersgill, J. T. (2004). Effects of fluoroquinolones on the migration of human phagocytes through Chlamydia pneumoniae-infected and tumor necrosis factor alpha-stimulated endothelial cells. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(7), 2538-2543.
- Vance-Bryan, K., Guay, D. R., & Rotschafer, J. C. (1990). Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Clinical pharmacokinetics*, 19, 434-461.
- Volmer, D., Mansoori, A. & Locke, S. (1997). Study of 4-quinolone antibiotics in biological samples by short-column liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 69(20), 4143-4155.
- Walden, D. M., Khotimchenko, M., Hou, H., Chakravarty, K., & Varshney, J. (2021). Effects of magnesium, calcium, and aluminum chelation on fluoroquinolone absorption rate and bioavailability: a computational study. *Pharmaceutics*, 13(5), 594.

- Wang, C., Liu, W., Liu, Y., Zhang, X., Zhang, X., Ye, C., Jiang, H., He, J., Zhu, Y. & Ai, D. (2017). Hydroxyeicosapentaenoic acids and epoxyeicosatetraenoic acids attenuate early occurrence of nonalcoholic fatty liver disease. *British Journal of Pharmacology*, 174(14), 2358-2372.
- Warde-Farley, D., Donaldson, S. L., Comes, O., Zuberi, K., Badrawi, R., Chao, P., Franz, M., Grouios, C., Kazi, F., Lopes, C. T., Maitland, A., Mostafavi, S., Montojo, J., Shao, Q., Wright, G., Bader, G. D., & Morris, Q. (2010). The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic acids research*, 38(Web Server issue), W214–W220.
- Wiegand, S., Berner, R., Schneider, A., Lundershausen, E., & Dietz, A. (2019). Otitis externa: investigation and evidence-based treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, 116(13), 224.
- Wilson, V. S., Keshava, N., Hester, S., Segal, D., Chiu, W., Thompson, C. M., & Euling, S. Y. (2013). Utilizing toxicogenomic data to understand chemical mechanism of action in risk assessment. *Toxicology and applied pharmacology*, 271(3), 299-308.
- Wingender, W. (1985). Mechanism of renal excretion of ciprofloxacin (BAY o 9867), a new quinolone carboxylic acid derivative, in humans. *Chemioterapia*, 4(2), 403-404.
- Xiang, B., Abudupataer, M., Liu, G., Zhou, X., Liu, D., Zhu, S., Ming, Y., Yin, X., Yan, S., Sun, Y., Lai, H., Wang, C., Li, J. & Zhu, K. (2023). Ciprofloxacin exacerbates dysfunction of smooth muscle cells in a microphysiological model of thoracic aortic aneurysm. *Jci Insight*, 8(2).
- Yazıcı, F., & Aydın, S. (2019). Toksikolojide Toksikogenomikler ve Yeni Gelişmeler. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 8(1), 29-42.
- Yoladı, F. B., & Palabıyık Yücelik, Ş. S. (2023). Toksikoloji Alanında Metabolomik Çalışmalar ve Önemi: Geleneksel Derleme. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 12(1).
- Zhang, H. L., Tan, M., Qiu, A. M., Tao, Z., & Wang, C. H. (2017). Antibiotics for treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 17, 1-11.
- Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Khodabakhshi, A. H., Tanaseichuk, O., Benner, C., & Chanda, S. K. (2019). Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets. *Nature communications*, 10(1), 1523.

Zhu, S., Li, H., Liang, J., Lv, C., Zhao, K., Niu, M., Li, Z., Zeng, L. & Xu, K. (2020). Assessment of oral ciprofloxacin impaired gut barrier integrity on gut bacteria in mice. *International immunopharmacology*, 83, 106460.

