

**T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN BAZI
YARDIMCI İLAÇLARIN KUANTUM KİMYASAL
HESAPLAMALARI VE MOLEKÜLER
KENETLEME ANALİZLERİ**

Güldane Sena ÇATAL

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Neslihan KAYA KINAYTÜRK

BURDUR,2023

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum **“Covid-19 Tedavisinde Kullanılan Bazı Yardımcı İlaçlarının Kuantum Kimyasal Hesaplamaları ve Moleküler Kenetleme Analizleri”** başlıklı bu tezin;

- Kendi çalışmam olduğunu,
- Sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi,
- Bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı,
- Tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı,
- Bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı,

bildirir, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

17/08/2023

(İmza)

Güldane Sena ÇATAL

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın tamamlanmasında, bilgi ve önerileri ile yön veren, tezdeki problemlere her an çözüm üretebilen, tez dışı bilimsel faaliyetlerde maddi ve manevi destek ile teşvik eden, çalışmaları hızlandırmada olumlu yaklaşımları ile çalışmalarını ve bilgi birikimlerini esirgemeyen danışmanım Sayın **Dr. Öğr. Üyesi Neslihan KAYA KINAYTÜRK** 'e tüm hoşgörü ve iyi niyeti için teşekkürü bir borç bilirim. Çalışmam sırasında desteğini esirgemeyen arkadaşım Cihat YARAR' a teşekkür ederim.

Deneylerimi yapmam için laboratuvarlarını bana açan hiçbir yardımı esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Hale SEÇİLMİŞ CANBAY, Öğr. Gör. Orhan YAVUZ' a teşekkür ederim.

FT-IR analizleri için Ramazan ALTINKAYA' ya teşekkür ederim.

0798-YL-21 Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her aşamasında beni her anlamda destekleyen aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Ağustos, 2023

Güldane Sena ÇATAL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	vi
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR Dİ	vii
1. GİRİŞ 1	
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Covid-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve İlaç Etkileşimleri	5
2.1.1. Anti-Depresanlar	5
2.1.2. Anti-Bakteriyeller	6
2.1.3. Bronkodilatörler.....	7
2.3. Elektromanyetik Spektrum Bölgeleri	10
2.3.1. Radyo Dalgaları	10
2.3.2. Mikrodalga	10
2.3.3. Kızılötesi	10
2.3.4. Görünür ve Morötesi	11
2.3.5. X Işınları.....	11
2.3.6. Gama Işınları.....	11
2.4. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar	12
2.4.1. Moleküler-Mekanik Yöntem.....	12
2.4.2. Yarı Deneysel (Semi-Emperical) Yöntemler	12
2.4.3. AB-İnitio Yöntem	13
2.4.4. Hartree-Fock Yaklaşımı (HF)	13
2.4.5. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi.....	14
2.5. Moleküler Kenetleme.....	15
2.6. Kaynak Özetleri	17
3. MATERYAL VE YÖNTEM	20
3.1. Materyal	20
3.2. Cihazlar	20
3.3. Teorik Hesaplamalar	20
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	21
4.1. İlaç Etken Maddelerin Yapısal Parametreleri	21
4.1.1. Anti-Depresan Grubu İlaç Etken Maddelerinin Yapısal Parametreleri	21
4.1.2. Anti-Bakteriyel Grubu İlaç Etken Maddelerinin Yapısal Parametreleri...	26
4.1.3. Bronkodilatör Grubu İlaç Etken Maddelerinin Yapısal Parametreleri	31
4.2. İlaç Etken Maddelerin Titreşim Spektrumları Analizi.....	37
4.2.1. Anti-Depresan Grubu İlaç Etken Maddelerinin Titreşim Spektrumları Analizi	37
4.2.2. Anti-Bakteriyel Grubu İlaç Etken Maddelerinin Titreşim Spektrumları Analizi	42
4.2.3. Bronkodilatör Grubu İlaç Etken Maddelerinin Titreşim Spektrumları Analizi	46
4.3. Mulliken Yük Dağılımları.....	51
4.3.1. Anti-Depresan Grubu İlaç Etken Maddelerinin Mulliken Yük Dağılımları.....	51
4.3.2. Anti-bakteriyel grubu ilaç etken maddelerinin Mulliken yük dağılımları...	53

4.3.3. Bronkodilatör Grubu İlaç Etken Maddelerinin Mulliken Yük Dağılımları.	54
4.4. İlaç Etken Maddelerinin Elektronik Özellikleri.....	56
4.5. İlaç Etken Maddelerinin Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Yüzey Haritaları	63
4.5.1. Anti-Depresan Grubu İlaç Etken Maddelerinin MEP Yüzey Haritaları ...	63
4.4.2. Anti-Bakteriyel Grubu İlaç Etken Maddelerinin MEP Yüzey Haritaları..	66
4.4.3. Bronkodilatör Grubu İlaç Etken Maddelerinin MEP Yüzey Haritaları	68
4.5. İlaç Etken Maddelerinin Covid-19 Proteini ile Moleküler Kenetleme Analizi	70
4.5.1. Anti-Depresan İlaç Etken Maddelerinin Covid-19 Proteini ile Moleküler Kenetleme Analizi	70
4.5.2. Anti-Bakteriyel İlaç Etken Maddelerinin Covid-19 Proteini ile Moleküler Kenetleme Analizi	73
4.5.3. Bronkodilatör İlaç Etken Maddelerinin Covid-19 Proteini ile Moleküler Kenetleme Analizi	76
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	80
EKLER.....	85
KAYNAKLAR	96

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Sağlık Bakanlığının Yayınladığı Covid-19 Tedavisinde Kullanılabilecek Antidepresan Grubu İlaç Listesi.	6
Şekil 2.2. Sağlık Bakanlığının Yayınladığı Covid-19 Tedavisinde Kullanılabilecek Anti Bakteriyel Grubu İlaç Listesi.	7
Şekil 2.3. Sağlık Bakanlığının Yayınladığı Covid-19 Tedavisinde Kullanılabilecek Bronkodilatör Grubu İlaç Listesi.	8
Şekil 2.4. Elektromanyetik Spektrum.....	9
Şekil 2.5. Elektromanyetik Dalga.....	9
Şekil 2.6. Moleküler Kenetleme Hesaplamalarının Genel İş Akışı Modeli	16
Şekil 4.1. B3LYP/6-311++G(D,P) Temel Setinde (A) Klomipramin (B) Duloksetin (C) Tranilspromin Moleküllerinin Optimize Edilmiş Moleküler Yapıları	22
Şekil 4.2. B3LYP/6-311g(D,P) Temel Setinde (A) Levofloksasin (B) Siproflaksasin (C) Klindamisin Moleküllerinin Optimize Edilmiş Moleküler Yapıları.....	27
Şekil 4.4.3. B3LYP/6-311++G(D,P) Temel Setinde (A) Salbutamol (B) İndakaterol (C) Aklinidium Bromid (D) Teofilin Moleküllerinin Optimize Edilmiş Moleküler Yapıları(D).....	32
Şekil 4.4. (A) Klomipramin (B) Duloksetin (C) Tranilspromine Ait Mep Haritaları	65
Şekil 4.4.5. (A) Salbutamol (B) İndakaterol (C) Aklinidium Bromid (D) Teofilin Etken Maddelerin Mep Haritaları	69
Şekil 4.4.6. (A) Salbutamol (B) İndakaterol (C) Aklinidium Bromid (D) Teofilin Etken Maddelerin Mep Haritaları	69
Şekil 4.4.7. (A) Salbutamol (B) İndakaterol (C) Aklinidium Bromid (D) Teofilin Etken Maddelerin Mep Haritaları	69
Şekil 4.8. Anti Depresan Grubu İlaç Etken Maddelerinin 6m03 Proteini İle En İyi Bağlanma, Akti	72
Şekil 4.9. Anti Bakteriyel Grubu İlaç Etken Maddelerinin 6m03 Proteini İle En İyi Bağlanma, Aktif Yerleşme Pozları Ve Amino Asit Kalıntıları Bağlanma Etkileşimlerinin İki Boyutlu Görünümü (A) Levofloksasin (B) Siproflaksasin (C) Klindamisin.....	75
Şekil 4.10. Bronkodilatör Grubu İlaç Etken Maddelerinin 6M03 Proteini İle En İyi Bağlanma, Aktif Yerleşme Pozları Ve Amino Asit Kalıntıları Bağlanma Etkileşimlerinin İki	

Boyutlu Görünümü (A) İdakaterol, (B) Aklinidyum Bromür, (C) Salbutamol, (D) Teofilin.....	79
--	----



ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 4.1. Klomipramin, Duloksetin ve Tranilspromin Moleküllerinin B3LYP/6-311++G(D,P) Temel Setinde Moleküler Yapı Parametreleri (Bağ Uzunluğu (Å), Bağ Açıları (°)).....	23
Çizelge 4.2. Levoflaksasin, Siproflaksasin ve Klindamisin Moleküllerinin B3LYP/6-311g(D,P) Temel Setinde Moleküler Yapı Parametreleri	28
Çizelge 4.3. Salbutamol, İndikaterol, Aklidinyum Bromür ve Teofilin Moleküllerinin B3LYP/6-311 G(D,P) Temel Setinde Moleküler Yapı Parametreleri (Bağ Uzunluğu (Å), Bağ Açıları (°))	33
Çizelge 4.4. Klomipramin, Duloksetin ve Tranilspromin Etken Maddelerinin Deneysel ve Teorik Titreşim Bantları ve %Ped Atamaları	39
Çizelge 4.5. Levoflaksasin, Siproflaksasin ve Klindamisin Etken Maddelerinin Deneysel ve Teorik Titreşim Bantları ve %Ped Atamaları	43
Çizelge 4.6. Salbutamol, İndikaterol, ve Teofilin Etken Maddelerinin Deneysel ve Teorik Titreşim Bantları ve %Ped Atamaları.....	48
Çizelge 4.7. Klomipramin, Duloksetin ve Tranilspromin Etken Maddelerinin.....	52
Çizelge 4.8. Levoflaksasin, Siproflaksasin ve Klindamisin Etken Maddelerinin Mulliken Yükleri	53
Çizelge 4.9. Teofilin, Salbutamol, İndakaterol ve Aklidinyum Etken Maddelerinin Mulliken Yükleri	55
Çizelge 4.10. İlaç Etken Maddelerine Ait Reaktif Enerji Değerleri	58
Çizelge 4.11. İlaç Etken Maddelerine Ait Enerji Parametreleri	59
Çizelge 4.12. Anti Depresan Grubu İlaç Etken Maddelerinin Bağlanma Skorları ve Etkileşime Girdiği Amino Asit Kalıntıları	71
Çizelge 4.13. Anti Bakteriyel Grubu İlaç Etken Maddelerinin Bağlanma Skorları ve Etkileşime Girdiği Amino Asit Kalıntıları	74
Çizelge 4.14. Bronkodilatör Grubu İlaç Etken Maddelerinin Bağlanma Skorları ve Etkileşime Girdiği Amino Asit Kalıntıları	77

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATV	: Atazanavir
B3LYP	: Lee-Yang-Parr Korelasyon Fonksiyonelli 3 Parametrelili Becke Karma Modeli
CLQ	: Klorokin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTF	: Yoğunluk Fonksiyonel Teoremi
E_{HOMO}	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
E_{LUMO}	: En Düşük Dolu Olmayan Moleküler Orbital
FAVI	: Favipiravir
GTO	: Gauss Tipi Orbital
HCLQ	: Hidroksiklorin
HF	: Hatree Fock
KS	: Hohenberg ve Kohn Tarafından Geliştirilen Formüller
LPV/r	: Lopinavir/ritonavir
MEP	: Moleküler Elektrostatik Potansiyel
NITAZ	: Nitazoksanit
RBV	: Ribavirin
RDV	: Remdesivir
STO	: Slater Tipi Orbital
TCZ	: Tosilizumab
TD-DFT	: Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
λ	: Dalga Boyu
ν	: Streching
δ	: Bending
τ	: Torsiyon
β	: Out
ΔE	: Enerji Farkı
$\Delta N_{\max}$	: Max Yük Transfer Parametresi
I	: İyonizasyon Enerjisi
A	: Affinite
χ	: Mulliken Elektronegatiflik

μ	: Kimyasal Potansiyel
η	: Sertlik
s	: Yumuşaklık
w	: Elektrofilik İndex
↑	: Birlikte Kullanılan İlaça Maruziyette Artış
↓	: Birlikte Kullanılan İlaça Maruziyette Azalma
⇓	: Covid-19 İlacına Olan Maruziyette Artış
⇑	: Covid-19 İlacına Olan Maruziyette Azalma
↔	: Önemli Bir Etki Yok



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Covid-19 Tedavisinde Kullanılan Bazı Yardımcı İlaçlarının Kuantum Kimyasal Hesaplamaları ve Moleküler Kenetleme Analizleri

Güldane Sena ÇATAL

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Nanobilim ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan KAYA KINAYTÜRK

Ağustos, 2023

2019 yılının sonlarında Çin'in Vuhan Eyaleti'nde solunum yolu hastalığı belirtileriyle ortaya çıkan Covid-19 tüm dünyaya yayılıp hayatı durdurmasıyla 2020 yılı ve sonrasına damgasını vurmuştur. Bu tez çalışmasında Covid-19 tedavisinde kullanılan bazı yardımcı ilaç etken maddelerinin kuantum kimyasal hesaplamaları ve moleküler kenetleme analizleri gerçekleştirildi. İlaç etken maddelerinin deneysel karakterizasyon analizleri FTIR spektroskopisi, RAMAN spektroskopisi ve UV-Görünür bölge spektrofotometresi kullanılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar için Gaussian09 paket programı DFT/B3LYP/6311G(d,p) temel seti kullanılmıştır. Moleküllerin optimize geometrik parametreleri, titreşim modları, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzey haritaları bu temel set kullanılarak hesaplanmıştır. HOMO-LUMO enerjileri için TD-DFT/B3LYP/6311G(d,p) temel seti tercih edilmiştir. Elde edilen deneysel ve teorik veriler karşılaştırıldığında birbirleriyle uyumlu oldukları gözlemlenmiştir. Bu tez çalışmasında Covid-19 tedavisinde kullanılan yardımcı ilaçların Covid-19 proteini (PDB ID:6M03) üzerindeki etkinliğini değerlendirebilmek için moleküler kenetleme analizi yapılmıştır. Moleküler kenetleme çalışmaları AutoDock-Vina programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Moleküler kenetleme analiz sonuçlarından 6M03 proteininin bronkodilatör ilaç grubundan indakaterole en iyi bağlanma afinitesi gösterdiği belirlenmiştir. Tüm veriler değerlendirildiğinde bir molekülün yapısı, içerdiği atomlar, kimyasal kararlılığı gibi özelliklerin moleküler kenetleme skorunu etkilediği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, DFT, FTIR, Raman, Moleküler kenetleme

Hazırlanan bu Yüksek Lisans tezi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 0798-YL-21 proje numarası ile desteklenmiştir.

ABSTRACT

M.Sc.Thesis

Quantum Chemical Calculations and Molecular Docking Analysis of Some Auxiliary Drugs Used in the Treatment of Covid-19

Güldane Sena ÇATAL

**Burdur Mehmet Akif Ersoy University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Nanoscience and Nanotechnology**

Supervisor: Asst. Prof. Neslihan KAYA KINAYTÜRK

August, 2023

Covid-19, which emerged with the symptoms of respiratory disease in China's Wuhan Province at the end of 2019, left its mark on 2020 and beyond as it spread to the whole world and stopped life. In this thesis, quantum chemical calculations and molecular chelation analyzes of some auxiliary drug active ingredients used in the treatment of Covid-19 were performed. FTIR spectroscopy, RAMAN spectroscopy and UV-Visible spectrophotometer were used for experimental characterization analyzes of drug active ingredients. Gaussian09 package program DFT/B3LYP/6311G(d,p) basis set was used for quantum chemical calculations. Optimized geometric parameters of the molecules, vibration modes, molecular electrostatic potential (MEP) surface maps were calculated using this basic set. TD-DFT/B3LYP/6311G(d,p) basis set is preferred for HOMO-LUMO energies. When the experimental and theoretical data obtained were compared, it was observed that they were compatible with each other. In this thesis study, molecular docking analysis was performed to evaluate the effectiveness of the auxiliary drugs used in the treatment of Covid-19 on the Covid-19 protein (PDB ID: 6M03). Molecular chelation studies were carried out using the AutoDock-Vina program. From the results of the molecular docking analysis, it was determined that the 6MO3 protein showed the best binding affinity for indacaterol from the bronchodilator drug group. When all data were evaluated, it was determined that properties such as the structure of a molecule, the atoms it contains, and its chemical stability affect the molecular docking score.

Keywords: Covid-19, DFT, FTIR, Raman, Molecular Docking

The present M.Sc. Thesis was supported by Burdur Mehmet Akif Ersoy University under the Project number of 0798-YL-21

1. GİRİŞ

2019 yılının sonlarında Çin'in Vuhan Eyaleti'nde solunum yolu belirtileriyle başlayan 13 Ocak 2020 tarihinde tanımlanan Covid-19, hızla tüm dünyaya yayılıp hayatı durdurmasıyla 2020 yılı ve sonrasına damgasını vurmuştur (Gürbüz M., 2019). Covid-19'un başlarda ne tür bir virüs olduğu tam olarak bilinmediğinden tedavisinde zorlanılmış, birçok vakada süreç ölümle sonlanmıştır. Dünyada ciddi sayılara ulaşan ölüm sayısı sebebiyle bu salgın acil durum, pandemi ilan edilmiştir (Til A., 2020).

Covid-19, insanlarda ve hayvanlarda sadece solunum yollarında değil, sindirim sisteminde ve sistematik olarak da rahatsızlığa neden olabilen ciddi bir ajandır. Covid-19 ile ilgili yapılan önceki çalışmalar, memeliler, kuş türleri ve sürüngenler gibi belirli hayvan türlerini enfekte edebileceğini bildirmiştir (Khaerunnisa vd., 2020 – Malik vd., 2020). Covid-19 hastalığının tedavisinde aşı bulunana kadar kanıtlanmış bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Fakat etkili bir tedavi yöntemi bulabilmek için çok sayıda ilaçla yürütülen klinik araştırmalar ve klinik uygulamalar geliştirilmiştir (Bebitoğlu vd., 2020). Uygulanan önlemler, daha fazla yan etkileyici ve organ hasarını engellemek için tasarlanmış önleyici ve destekleyici tedavilerle sınırlı kalmaktadır (Khaerunnisa vd., 2020).

Genellikle antiviral özelliği bulunan ilaçlar tedavi yönteminde tercih edilmiştir. Yapılan araştırmalarda anti-virallerle yapılan kontrollü çalışmaların sonuçları kesinleşmemiş olmasına rağmen tedavi pandemi döneminde sıklıkla tercih edilmiştir (Bebitoğlu vd., 2020). Korona virüsler; Alfa-korona virüs, Beta-korona virüs, Gama-korona virüs ve Delta-korona virüs olmak üzere dörde ayrılırlar. Alfa-korona virüsler ve Beta-korona virüsler memelileri enfekte ederken Gama-korona virüsler ve Delta-korona virüsler kuşları enfekte etmektedir. SARS-COV ve MERS-COV bağışıklık sistemi normal olan insanlarda ciddi solunum yolu hastalıklarına sebep olur ancak bağışıklık sistemi kuvvetli kişilerde ise yalnızca hafif üst solunum yolu hastalıklarına sebep olurken Alfa ve Beta-korona virüsler çiftlik hayvanlarında ağır hastalıklara neden olduğu literatürde belirtilmiştir (Cui vd., 2019). β türünden yeni bir virüs olan Covid-19 yuvarlak veya taç şeklindedir. Bilim insanlarının elektron mikroskopundaki incelemelerine göre yaklaşık 40-140 nm arasında değişen bir çapa sahiptir. SARS-COV-2 ailesinden olan Covid-19 virüsünün kuluçka süresi 2-14 gün arasında değişir. UV ışınlarına ve ısıya karşı hassasiyet gösterirler. Uygun koşullarda uzun süre saklanabilirler (Hagar vd. 2020). Covid-19 virüsüne karşı bir ilaç geliştirmek yıllar alabileceğinden DSÖ, bilinen güvenlik

profiline sahip olan ilaçları tedavi protokollerinde hızla uygulanacak şekilde yeniden tasarlanma stratejisi benimsenmiştir (Abo-Zeid vd., 2020).

Matematiksel yöntemlerin kullanıldığı kimya alanına hesaplamalı kimya adı verilmiştir. Hesaplamalı kimya deneysel ve teorik kimya arasında bir bağ oluşturur. Kuantum teorisinin geliştirilmesiyle kullanılmaya başlanan hesaplamalı kimya bilgisayar teknolojisiyle de günümüzde hızla yaygınlaşmaya başlamıştır. Deneysel çalışmaları desteklemek veya deneysel sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir. Bu yöntem ile yeni geliştirilecek olan ilacın istenilen özelliklerini önceden tahmin eder böylece hem zamandan tasarruf edilir hem de maddi kayıpların önüne geçilir. Hesaplamalı kimya moleküler mekanik ve kuantum mekaniği olarak ikiye ayrılır (Taştan M., 2020). Moleküler mekanik yöntemler klasik mekanik kurallarına dayanır. Fonksiyonları belirlemek için atom tiplerini kullanır ve çekirdekler arası etkileşimler göz önüne alınır. Bu yüzden elektronik yapıya bağlı olan özellikler elde edilemez. Son yıllarda ilaç tasarımında kullanılan birçok deneysel ve yüksek verimli simülasyon yöntemlerinin bir parçası da moleküler kenetleme yöntemidir. Sentezi yapılan milyonlarca molekülün etkili ilaç etken maddesi olup olmadığını belirlemesiyle günümüzde bize birçok büyük kolaylık sağlamaktadır. Geliştirilen bu yöntem ilaç tasarım, sentez gelişim proseslerinde bilim insanlarına kolaylık sağlamaktadır (Tatar ve Yılmaz, 2021).

Kimyasal hesaplamalar ve moleküler kenetleme analizi gibi yapısal hesaplama yöntemleri viral hastalıkları tedavi etmek için kullanılan ilaç keşiflerini hızlandırır. Hayvanları ve insanları enfekte eden bir virüs olan Covid-19 etkisini farklı şekillerde göstermektedir. Proteazlar, viral replikasyonların temelini oluşturur. Bundan dolayı, proteazlar genellikle antiviral tedavi geliştirilmesi sırasında protein hedefleri olarak kullanılır. Covid-19'da ana proteaz proteinleri parçalama yeteneği olan mikroorganizmaların olgunlaşmasında yer alır ve enfeksiyonun yayılmasını önlemek için viral poliproteinini bölünmesini engelleyerek potansiyel bir hedef protein olarak incelenmiştir (Arun D. S., 2020).

Covid-19'un tedavisine yönelik literatürde birçok çalışmaya rastlanırken anti-depresan, anti-bakteriyel ve bronkodilatör gruplarından ilaç kullanan hastaların Covid-19 tedavi süreçleri ve bu ilaçların Covid-19 proteini ile etkileşimlerine rastlanılmamıştır. Bu tez çalışmasında anti-depresan, anti-bakteriyel ve bronkodilatör gruplarından sıklıkla tercih edilen ilaçların etken maddelerinin Covid-19 proteini ile olan etkileşimi incelenmiştir. Etkileşim mekanizmasını tam olarak açıklayabilmek için ilk ilaç etken

maddelerinin yapısal karakterizasyonları açıklanmıştır. Genel karakterizasyon yöntemleri olan FTIR, Raman ve UV-VIS teknikleri deneysel ve teorik karşılaştırılmalı olarak kullanılmış titreşim bantları ve moleküllerin absorbans değerleri belirlenmiştir. Kuantum kimyasal hesaplama yöntemleri ile moleküllerin kararlılıkları, aktif bölgeleri, Covid-19 proteini ile etkileşime girebilecek alanları ortaya çıkarılmıştır. Moleküler kenetleme yöntemi ile de Covid-19 proteininin aktif bölgeleri ve etken maddeler ile etkileşim mekanizması açıklanmıştır. Sağlık bakanlığı Covid-19 tedavisinde kullanılan dokuz ilacı ve bu ilaçların piyasadaki belli başlı ilaçlar ile olan etkileşimini içeren bir liste yayınlamıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Dünya tarihi boyunca savaşlar, göçler, iklim değişiklikleri, salgın hastalıklar gibi tüm insanlığı etkileyen olaylara sahne olmuştur (Yoğunlu S., 2022). 2019 yılının sonlarına doğru Çin'in Vuhan Eyaleti'nde solunum yolu hastalığı belirtileriyle ortaya çıkan Covid-19 1930'lu yıllardan beri bilinen SARS, MERS, gibi korona virüs ailesinin bir üyesidir (Hu vd., 2021). Tıpkı bir fırtına gibi tüm dünyaya hızla yayılan Covid-19 başlarda ne tür bir virüs olduğu bilinmediğinden dolayı tedavisinde birçok ilaç deneyimlenmiştir. Covid-19 ölümlülük oranı diğer korona virüslerle karşılaştırıldığında daha düşük olmasına rağmen bulaşı özelliğinin çok daha yüksek olmasından dolayı vakalarda can kaybı ciddi sayılara ulaşmıştır. 13 Ocak 2020 tarihinde tanımlanan Covid-19, vaka sayılarındaki ciddi artışlardan dolayı Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından acil durum pandemi süreci olarak ilan edilmiştir.

Korona virüsler; bildirilen en büyük RNA genomları içeren, insanlar ve memeli hayvanlar arasında bulaşı gösteren, solunum, bağırsak, karaciğer ve nörolojik hastalıklara yol açan tek sarmallı pozitif kutuplu zarflı virüsler olarak tanımlamaktadır (Barcena vd., 2009 – Peiris vd., 2003). 21.yy başlarında Çin'in Guangdong eyaletinde Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS) olarak bağışıklığı normal, sağlıklı insanlarda hafif üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açmışlardır. İlerleyen zamanlarda Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) olarak adlandırılan çok daha ağır enfeksiyonlara yol açıp ölümlere sebep olan salgın ortaya çıkmıştır (Alagaili vd., 2014 – Ludwig ve Zarbock, 2020). Yaşadığımız pandemi döneminde ise yapılan ilk araştırmalarda başvuran 3 hastanın akciğer hastalıklarının tanısı konulması için bir sıvı alınmış PCR yöntemiyle RNA izole edilerek virüsün genomik olarak %85 oranında β -COV'e benzediği görülmüştür. Bunun üzerine Covid-19 olarak adlandırılan virüs üzerinde çalışmalar başlatılmıştır (Luo vd., 2018).

Dünya üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda ülkemizde de tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar incelenmiş ve sağlık bakanlığı tarafından bu tedavide kullanılan ilaçların yanında piyasadaki diğer ilaçların kullanımının insan vücudunda nasıl bir etkileşimde bulunduğu sorusuna cevap aranmıştır. Covid-19 tedavisinde başlıca Atazanavir (ATV), Lopinavir (LPV/r), Remdesivir (RDV), Favipiravir (FAVI), Klorakin (CLQ), Hidroksiklorokin (HCLQ), Nitazoksanit (NITAZ), Ribavirin (RBV), Tosilizumab (TCZ) ilaçları kullanılmaktadır. Tüm bu çalışmalara ön ayak olması amacıyla bu tezde sağlık bakanlığının yayınlamış olduğu ilaç listesinden antibakteriyel

(klindamisin-siproflaksasin-levoflaksasin) antidepresan (klomipramin-tranilsipromin-duloksetin) ve bronkodilatör (aklinidyum bromür-teofilin-indakaterol-salbutamol) ilaç sınıflarından birkaç etken madde seçip moleküler kenetleme ve kuantum kimyasal hesaplamaları gerçekleştirilmiştir.

2.1. Covid-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve İlaç Etkileşimleri

2.1.1. Anti-Depresanlar

19.yy'dan bu yana yapılan çalışmalarda solunum yolu pandemilerinde sıklıkla sinir sistemi fonksiyonunda aşırı çatışma nedeniyle bitkinlik, zayıflık, yorgunluk ve depresyonun eşlik ettiği kaygılara rastlanılmıştır (Honigsbaum M., (2013). Covid-19 sinir dokusuna eğilim gösteren bir virüs olduğundan dolayı tedavisinde beyine kolayca nüfuz eden ve iltihap önleyici özelliği olan ilaçlar tercih edilmektedir. Sağlık bakanlığının Covid-19 tedavisinde kullanılabilecek anti-depresan grubu ilaçlar Şekil 2.1 de sunulmuştur. Klomipramin antienflamatuar etkiye sahiptir ve Covid-19 tedavisinde kullanılmaktadır (Nobile vd., 2021). Sağlık bakanlığının yayınlamış olduğu listeye göre klomipramin Covid-19 tedavisinde sıklıkla kullanılan ATV ve LPV/r ilaçları ile kullanımında dozunun artırılması gerektiği diğer ilaçlar ile herhangi bir etkileşim göstermediği belirtilmiştir (Şekil 2.1). Majör depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu ve nöropatik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç olan duloksetin, depresif hastalarda işlevsel bozukluğun en etkili tedavisi olarak ortaya çıkmıştır (Manu P., 2022). Covid-19 tedavisinde kullanılan LPV/r, CLQ, HCLQ ilaçları ile birlikte alımında dozunun etkili bir şekilde ayarlanması gerektiği sağlık bakanlığı tarafından belirtilmiştir.

Covid-19 hastalarında değişik yıkıcı davranışlarla kendini belli eden düşünmeden harekete geçme ataklarının kontrol altında tutulması çok zor bir olaydır ve tedavisinde tranilsipromin tercih edilmektedir. ATV ve LPV/r ilaçları ile beraber alımında doz ayarına dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir (Sercan ve Saydam, 1991).

Antidepresanlar

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV	TCZ
Agomelatin	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Amitriptilin	↔	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Bupropion	↔	↓57%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sitalopram	↑	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Klomipramin	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Desipramin	↔	↑5%♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Doksepin	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Duloksetin	↔	↑↓	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Essitalopram	↑♥	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Fluoksetin	↔	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Fluvoksamin	↔	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Imipramin	↑	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Lityum	↔	↔♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Maprotilin	↔	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Mianserin	↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Milnasipran	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Mirtazapin	↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Nefazodon	↑↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nortriptilin	↔	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Paroksetin	↑↓?	↑↓?	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Fenelzin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Reboksetin	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sertralin	↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sarı Kantaron	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔
Tranilsipromin	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Trazodon	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Trimipramin	↔	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Venlafaksin	↑	↑♥	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Vortikoksetin	↔	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔

Şekil 2.1. Sağlık bakanlığının yayınladığı Covid-19 tedavisinde kullanılabilecek antidepresan grubu ilaç listesi.

2.1.2. Anti-Bakteriyeller

Covid-19 hastalarının tedavileri sırasında kullanılan anti-bakteriyellerin doğru kullanımı hem uygulanan tedavi sürecini hızlandırmak hem de günümüzde artan anti-bakteriyel direncine bağlı olan yan etkileri ortadan kaldırmak için oldukça önemlidir (Akçam F.Z., 2021). Sağlık bakanlığının Covid-19 tedavisinde kullanılabilecek anti-bakteriyel grubu ilaçlar Şekil 2.2 de sunulmuştur. Levoflaksasin, solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan anti-bakteriyellerden biridir. Levoflaksasin ve siproflaksasin Covid-19 tedavisinde tercih edilen ilaçlarla beraber kullanıldığında önemli bir yan etki görülmemiştir (Karampela ve Dalamaga, 2020). Enfeksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biri olan siproflaksasin solunum epitel hücrelerinde hücre içi organellerin pH'ını etkileyerek solunum epitel hücre-otonom bağışıklık fonksiyonlarının normalleşmesine yol açtığından dolayı Covid-19 tedavisinde başvuru alan anti-bakteriyellerden biridir (Poschet vd., 2020).

Antibakteriyeller

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV	TCZ
Azitromisin	↑	↔♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Bedakilin	↑	↑22% ♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Siprofloksasin	↔	↔♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Sefalekssin	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Klaritromisin	↑↑	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Klindamisin	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Klofazimin	↔	↔♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Delamanid	↑	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Eritromisin	↑	↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Flukloksasilin	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Izoniazid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levofloksasin	↔	↔♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Linezolit	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metronidazol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Moksifloksasin	↑	↓♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Ofloksasin	↔	↔♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Penisilinler	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Piperasilin	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Pirazinamid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Rifabutin	↑	↑	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔
Rifampisin	↓	↓75%	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔
Rifapentine	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔
Sülfadiazin	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tazobaktam	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Telitromisin	↑↑	↑↑♥	↔	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Tinidazol	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Şekil 2.2. Sağlık bakanlığının yayınladığı Covid-19 tedavisinde kullanılabilecek anti bakteriyel grubu ilaç listesi.

Ortopedi cerrahları tarafından sıkça tercih edilen klindamisin yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarında Covid-19 tedavisinde kullanılmaya devam eden bir anti-bakteriyeldir (Tan vd., 2020). Klindamisin ATV ve LVV/A ile birlikte kullanımında doz ayarlamasının önemli olduğu sağlık bakanlığı tarafından rapor edilmiştir.

2.1.3. Bronkodilatörler

Bronkodilatör grubundaki ilaçlar bronş düz kaslarında gevşeme, hava akımında artış ve solunum işinde azalma sonucunda egzersiz kapasitesi artışı ve nefes darlığı hissinde azalma gibi alanlarda düzelmeye sağlamaktadırlar (Çelik vd., 2010). Salbutamol Covid-19 hastaları için başvuru olan ilk ilaçlardan biridir. Kısa sürede solunum yolu kaslarını gevşeten salbutamol kritik durumlarda astımı olan hastalar Covid-19 ile enfekte olurlarsa hayat kurtarıcı olmaktadır (Elbeddini vd., 2020). İndikaterol akciğer fonksiyonlarında belirgin iyileşmeler gösteren hasta semptomlarında ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde klinik olarak anlamlı iyileşmelere de yol açan akciğerlere hava çekilmesini arttıran bir bronkodilatördür ve Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar listesinde yer almaktadır (Dirim N., 2019).

Brokodilatörler

	ATV	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV	TCZ
Aklidinyum bromür	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Aminofilin	↔	↓	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↓
Formoterol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Glikopironyum bromür	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Indakaterol	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
lpratropium bromür	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Montelukast	↑	↑	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Olodaterol	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Roflumilast	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Salbutamol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Salmeterol	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Teofilin	↔	↓	↔	↑17-27%	↔	↔	↔	↔	↓
Tiotropiyum bromür	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Umeklidinyum Bromür	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Vilanterol	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Şekil 2.3. Sağlık bakanlığının yayınladığı Covid-19 tedavisinde kullanılabilecek bronkodilatör grubu ilaç listesi.

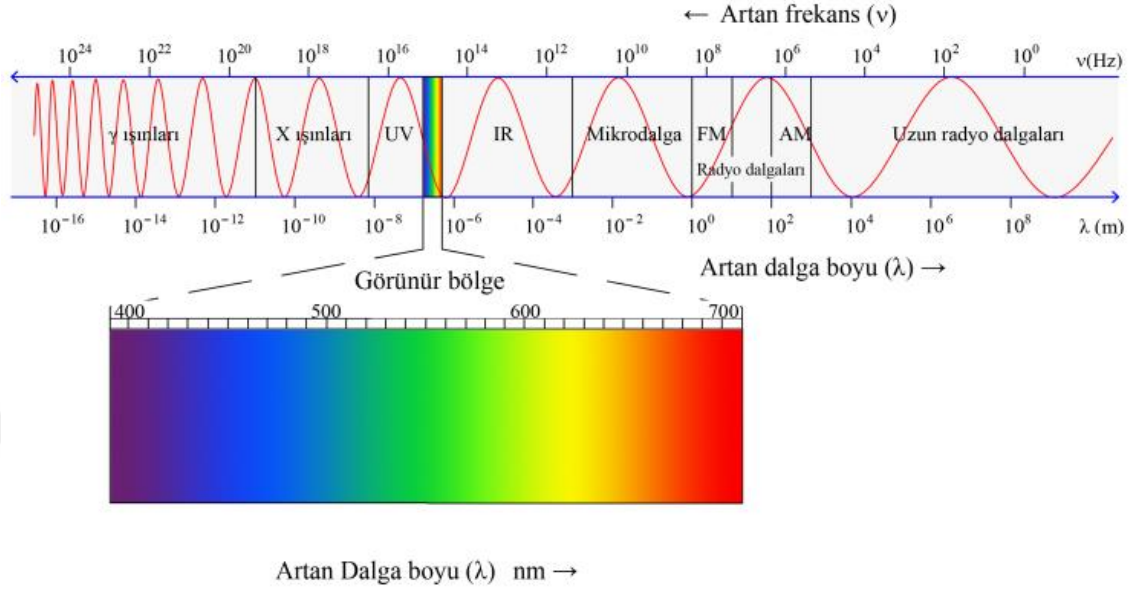
Aklidinyum bromür yaşam kalitesini sahte inhibitörlerden daha fazla iyileştiren, yapay solunum cihazıyla arasında fark olmayan solunum yollarını genişleten yeni bir inhaler ilaçtır ve Covid-19 tedavisinde de başvuru alan ilaçların arasında yer almaktadır (Ni vd., 2014).

Teofilin, solunum kaslarını gelişmesine neden olan, iltihap önleyici, hücre hasarı engelleyici ve oksijen azalmasını engelleyici özellikleri taşıyan ve bir bronkodilatördür. Teofilin Covid-19'un klinik özelliklerini iyileştirirken Covid-19 tedavisinde bir bronkodilatörden ziyade oksijen azalmasını engelleyen bir ajan olarak kullanılmaktadır (Khalaf vd., 2021).

2.2. Spektroskopi

Işık, geçmişten günümüze ışık kırılması, yansıması gibi birçok olayı ile incelenmiş çok küçük kütleli ve çok hızlı tanecikler (fotonlar) olarak Isaac Newton tarafından ortaya konmuştur (Karadağ A.E., 2016). Çeşitli deneyler yapılarak 19.yy'da Maxwell ile ışığın hem tanecik hem de dalga şeklinde yayıldığı kanıtlanmıştır. Görünen ışıktan daha uzun ve daha kısa dalga boylu ışınımına elektromanyetik dalga denmektedir (Karadağ A.E., 2016). Daha sonra yapılan çalışmalarda elektromanyetik dalganın çeşitleri olduğu öğrenilmiş ve geniş bir dalga boyu aralığına sahip olduğu keşfedilmiştir. Geniş dalga boyu aralığına elektromanyetik spektrum adı verilmiştir. Elektromanyetik spektrumu ilk

olarak Newton güneş ışınlarıyla yaptığı deneyi gözlemlemiştir. Zaman içerisinde ise farklı spektral bölgeler hakkında bilgi edinmek için farklı cihazların keşif süreci başlamıştır (Hunt T., 2000).



Şekil 2.4. Elektromanyetik spektrum

Geniş spektruma sahip olan elektromanyetik ışınım, manyetik ve elektrik alanlar içermektedir. İvmelendirilmiş elektrik yükleri tarafından oluşturulan elektromanyetik dalgalar uzayda çok hızlı bir şekilde hareket eden bir enerji türüdür.

Hertz indüksiyon bobini ile Maxwell, zamanla değişen bir manyetik alanın bir elektrik alan; zamanla değişen bir elektrik alanın ise bir manyetik alan oluşturduğunu ispatlamıştır. Elektrik alan ve manyetik alan, ışının yayılma yönüne ve birbirlerine diktir. Işının maddeyle etkileşmesi elektrik ve manyetik alanla olmaktadır (Karadağ A.E., 2016).



Şekil 2.5. Elektromanyetik dalga

Spektroskopi çeşitli tiplerdeki elektromanyetik ışımanın madde ile etkileşmesini konu alan bilim dalıdır (Sözeri S.C., 2019). Maddenin absorbe ettiği veya yayımladığı fotonlar elektromanyetik bir ışımaya oluşturmaktadır. Oluşan bu ışımanın incelenmesi spektroskopi teknikleriyle yapılarak maddenin atom, elektron ya da iyonları hakkında bilgi edinmemizi sağlamaktadır (Kınaytürk Kaya N., 2016- Açıköz G., 2017). Fraunhofer'ın güneş spektrumunda ki kara çizgileri keşfetmesiyle spektroskopi bilimsel olarak ele alınmış; atomların, moleküllerin ve çekirdeklerin kuantumlanmış enerji düzeylerini ve bu enerji düzeyleri arasındaki geçişleri inceleyerek birçok bilim insanı çeşitli çalışmalar yapmıştır. Spektroskopide sadece frekans ölçümü yapılır çünkü enerji düzeyleri arasındaki olası geçişlerde iki düzey arasında ki enerji farkı, atom ya da çekirdek tarafından absorbe edilen ve yayımlanan ışımanın frekansı ile orantıdır (Karadağ A.E., 2016). Bu orantı sayesinde maddenin yapısını fiziksel kimyasal özelliklerini incelemek nitel ve nicel çözümler yapmak mümkündür. Elektromanyetik ışınların oluşturduğu desenler parmak izi gibidir (Kınaytürk Kaya N., 2016- Açıköz G., 2017).

2.3. Elektromanyetik Spektrum Bölgeleri

2.3.1. Radyo Dalgaları

Radyo istasyonlarından alınan radyo dalgaları 1 cm ile 6 futbol sahası büyüklüğünden daha büyük dalga boyuna sahiptir. Bu nedenle görünmezler ve görünmeyen bu düzensiz dalga boylarını radyo istasyonları işleyerek ses dönüştürür. Ayrıca yıldızlar ve uzaydaki gazlar da radyo dalgaları yayımlar ve böylece yıldızları ve uzaydaki gazları nelerin oluşturduğunu öğrenebiliriz (Genç B., 2016).

2.3.2. Mikrodalga

1 cm'den 100 μm 'ye kadar dalga boyuna sahip olan mikro dalga görünmeyen ışık hemen hemen her gün kullanılmaktadır. Örneğin mikrodalga fırınlarda yemekleri ısıtmak için bu dalga boyundan yararlanılır. Aynı zamanda atom ve molekül yapılarının ayrıntılı olarak incelenmesinde telefon uydularının sesimizi iletmesinde bu dalga boyu kullanılır. Dönme enerji düzeyleri arasındaki geçişler bu bölgede incelenir (Kınaytürk Kaya N., 2016- Genç B., 2016 - Fisher vd., 1968).

2.3.3. Kızılötesi

100 μm 'den 1 μm 'ye kadar dalga boyuna sahip olan kızıl ötesi ışınları uzak, orta ve yakın olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır. Örnek olarak; televizyonların uzaktan kumandalarında bulunan ışınlar kızıl ötesi ışınlar yayar buna karşılık olarak

televizyondaki kanallar değişirken kızıl ötesi ışın demetine farklı ışınlarla cevap verir. Ayıryeten bu olayda vücudumuz kendi etrafında farklı kızıl ötesi ışınlar yayar ancak dalga boyu kumanda da kullanılanlardan farklı şiddettedir. Titreşim ve dönme enerji düzeyleri bu bölgede incelenir (Kınaytürk Kaya N., 2016 - Genç B., 2016 – Mandai vd., 1990).

2.3.4. Görünür ve Morötesi

İnsan gözünün algılayabildiği en bilindik ışın görünür bölge ışınlarıdır. Kırmızı renkten mor renge kadar çeşitli renklerle sınıflandırılmıştır. Sarı-yeşil ışınlar gözümüzün en duyarlı olduğu ışınlardır. Mor ve ötesi ışınlar kısa dalga boyuna sahip oldukları için aynı zamanda insanlara hayvanlara ve bitkilere zarar verebilmektedir (Cope vd., 2006 – Longstreth vd., 1995). En büyük ve en bilindik mor ve ötesi ışın kaynağımız güneştir. Güneřten gelen mor ve ötesi ışınların çoğunluğu yeryüzüne ulaşmaz. Dünya üzerindeki ozon tabakası zararlı olan birçok ışıandan korunmamıza yardım etmektedir. Diğer doğal mor ve ötesi ışık kaynaklarına yıldızları örnek gösterebilirken akkor, floresan gibi ışık kaynaklarını yapay mor ve ötesi ışık kaynaklarına örnek gösterilebilir (Kınaytürk Kaya N., 2016- Genç B., 2016).

2.3.5. X Işınları

1895 yılında W. Roengen tarafından tesadüfen boşaltım tüpünde katot ışınlarıyla çalışırken bulunmuştur (Uyanık C., 2011). Özellikleri hakkında kesin bilgiye sahip olunmadığından x ışını adı verilmiştir. 10 nm'den 100pm'ye kadar dalga boyuna sahip olan x ışınları bir atomun ya da bir molekülün iç elektronlarındaki enerji değişimlerini incelemektedir (Kınaytürk Kaya N., 2016- Genç B., 2016).

2.3.6. Gama Işınları

Gama ışınları atom çekirdek çapından daha küçük dalga boyuna sahip ışığın en yüksek enerjili halidir. 100 pm'den 1 pm'ye kadar dalga boyuna sahip çekirdeğin içindeki enerji düzeyleri arasındaki geçişler incelenir. X ışınları ile birçok ortak yöne sahiptir, elektrik ve manyetik alandan etkilenmemektedir. En büyük gama ışın üreticisi evrendir atom çekirdeğindeki radyoaktivite sonucunda doğal olarak oluşan ışımalardır. Çok yüksek seviyede enerji taşıyabilirler ve somut olan her şeyin içinden geçebilirler (Kınaytürk Kaya N., 2016- Genç B., 2016).

2.4. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar

Gaussian, Cache, Ampac gibi bir çok yazılımda kullanılan kimyasal hesaplamalar, kimyasal problemleri çözmek için matematiksel ve teorik prensiplerin uygulaması olarak tanımlanırken moleküllerin veya reaksiyonların, geçiş durumlarının enerjileri ve bunların yapıları, bağ ve reaksiyon enerjileri, moleküler orbitaller, çok-kutuplu momentler, atomik yükler, elektrostatik potansiyeller, elektronik geçişler (UV-spektrumu), titreşim frekansları (IR/R-spektrumları), manyetik perdeleme etkisi (NMR-spektrumu ve NMR özellikler), kutuplanabilme yatkınlıkları ve termokimyasal özellikler gibi bir çok özelliği teorik olarak belirlemektedir (Parlak C., 2009). Hesaplamalı kimya, kodların çözümü, teknik problemlerde hesaplamalar ve kontrol olmak üzere 3 temelden oluşmaktadır. Schrödinger dalga denklemi analitik olarak yalnızca tek elektronlu sistemleri çözümlenmektedir. Çok elektronlu sistemlerin analitik çözümlenmeleri için kuantum kimyası incelendiğinde çeşitli yöntemlere rastlanılmaktadır (Çiçek M. B., 2022). Bu yöntemler moleküler mekanik ve kuantum kimyasal hesaplama olarak benzer temel işlemler üzerine kurulmuş iki ana başlıkta incelenmektedir. Her iki yöntemde de kullanılan temel işlem, molekülün en düşük enerjili halini bulmak için atomik konumlarla ilgili olan, atomların hareketlerini inceleyerek moleküllerin titreşim frekanslarını hesaplayan geometri optimizasyonudur (Parlak C., 2009).

2.4.1. Moleküler-Mekanik Yöntem

Klasik fizik kurallarını kullanarak moleküllerin yapı ve özelliklerini inceleyen moleküler mekanik metot, tam olarak bir kuantum mekaniksel metot değildir. Çünkü sistemde ki elektronlarla ilgilenmek yerine çekirdekler arasındaki etkileşim ile ilgilenir. Bu metot ile çalışılan molekülün toplam potansiyel enerjisini en düşük yapan molekül yapısı bulunur (Karabulut O., 2015). Molekül içerisindeki bağ gerilme ve bağ bükme kuvvet sabitleri gibi değişkenler kullanılarak molekül içi atomlar arasında etkileşime izin verip potansiyel enerjiyi oluşturulur (Oral G., 2020). Moleküler-mekanik yöntem ile 100'ün üzerinde atoma sahip organik bileşiklerim temel hal hesaplamaları yapılabilir (Karabulut O., 2015).

2.4.2. Yarı Deneysel (Semi-Emperical) Yöntemler

Yarı deneysel hesaplamalar, ab-initio yöntemine benzer olarak Schrödinger denkleminde dayanırken, HF hesaplamalarındaki gibi bir Hamilton operatörü ile dalga fonksiyonu kullanılır (Karabulut O., 2015- Oral G., 2020). Fakat kullanılan Hamilton

operatörü gerçeğinden basittir ve hesaplamaların kolay olması için bazı integraller ihmal edilir. İhmalden kaynaklanan hataların oluşmasına izin vermemek için deneysel verilerden elde edilmiş parametreler kullanılır (Karabulut O., 2015). Yarı deneysel yöntemler yüzlerce atom içeren büyük moleküllerin optimizasyonlarını ve incelemelerini yaparken tüm orbitalleri küresel simetrik olarak ele alır ve yalnızca valans elektronlarını göz önünde tutar. Schrödinger dalga denkleminde dayanan bu yöntemi diğerlerinden ayıran özellik, hesaplamalar deneysel değerlerle parametrize edilir (Oral G., 2020).

2.4.3. AB-Initio Yöntem

Kuantum mekanik yasalarına ve bazı fiziksel sabitlerin değerine bağlı olarak çalışan ab-initio yöntemi, temel prensiplerden türetilmiş ve hazır parametreler kullanmayan bir hesaplamadır (Parlak C., 2009). Modern fiziğin temel denklemlerinden biri olan ve moleküldeki elektronların davranış şeklini açıklayan Schrödinger dalga denklemi bize, çalışılan molekülün enerji ve elektron dağılımını hesaplayabilmek için matematiksel bir dalga fonksiyonu verir (Oral G., 2020). Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha çok daha yavaş ve çok daha uzun sürede hesaplama yapmasına rağmen bu yöntem çok karmaşık yapıların bile moleküler geometrileri, enerjileri, titreşim frekansları, spektrumları, iyonlaşma potansiyelleri, elektron ilgileri ve elektron dağılımına bağlı dipol momentleri gibi çeşitli özelliklerini yüksek kalitede bize sunmaktadır (Parlak C., 2009- Oral G., 2020). Gaussian, Gamess gibi programlar ab-initio yöntemlerini içerir (Çiçek M. B., 2022).

2.4.4. Hartree-Fock Yaklaşımı (HF)

En yaygın ve en basit yöntem olan HF yöntemi 1930'lu yıllarda Fock tarafından Slater determinantlarını Hartree yöntemine uygulanmasıyla ortaya çıkan bir merkezi alan yaklaşımıdır (Kınaytürk Kaya N., 2016-Karabulut O., 2015). Bu yaklaşımda, her bir elektronun oluşturduğu elektrostatik alan diğer elektronların oluşturduğu ortalama alanda hareket ettiği göz önüne alınır. Birden fazla elektron barındıran sistemler daha basite indirgenerek bir elektron barındıran birçok sisteme dönüştürülür (Karabulut O., 2015-Kınaytürk Kaya N., 2016 – Slater vd., 1951).

Bu yaklaşımda Coulomb etkileşiminden oluşan hareketler ihmal edildiğinden dolayı molekül enerjileri yüksek hesaplanmaktadır (Kınaytürk Kaya N., 2016). HF metodunda kullanılan temel fonksiyonlar Slater tipi (STO) ve Gaussian tipi (GTO) olmak üzere iki tip atomik orbitalin doğrusal kombinasyondur. Yapılan çalışmalarda hesaplamaların kesinliği için GTO'lar daha iyidir ve daha çok tercih edilir. Bir atomdaki

tüm elektronları kapsayacak kadar fonksiyon kullanılır. Bu yüzden çalışmada kullanılacak temel fonksiyonun hangisi olacağına karar verebilmek için alınacak temel fonksiyonların sayılarının bilinmeleri çok önemlidir (Karabulut O., 2015).

2.4.5. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi

Birçok bilim insanı 1927 yıllarından bu yana moleküler sistemlerin tanımlanması üzerine çalışmalar yapmıştır (Oral G., 2020-Gelişken V., 2020). Hohenberg ve Kohn moleküllerin enerjisini hesaplarken temel değişken olarak çok parçacıklı dalga fonksiyonlarını almanın problemi çözmeyi zorlaştırdığını söyleyerek elektron yoğunluğunu temel değişken olarak kabul etmiştir ve 1964 yılında yoğunluk fonksiyonel teorisinin temelleri atılmıştır (Küçük İ., 2019 – Becke A.D., 1992). Çok parçacıklı sistemlerin toplam enerjisini hesaplayabilmek için geliştirilen DFT yönteminin ana prensibi, sistemin herhangi bir özelliğini, taban durum yoğunluğunun bir fonksiyoneli olarak inceleyebilmektir (Gelişken V., 2020). Yarı-deneysel ve ab-initio yöntemleriyle aynı özellikleri taşıyan DFT yönteminin tek farkı elektron yoğunluğu kullanmasıdır (Oral G., 2020). Çok parçacıklı sistemler de işlem yapmak çok zordur ve bu tarz sistemler Schrödinger dalga denklemi çözümleyemez. Bu nedenle çok büyük sistemlerde hesaplama yapmak için dalga fonksiyonu kullanılmaz (Gelişken V., 2020).

DFT yöntemi kullanıldığı çalışmalarda birçok başarıya imza atmasına rağmen hala eksik kalan yönleri bulunmaktadır. Bu eksik kalan yönleri tamamlamak amacıyla zamana bağlı yoğunluk fonksiyonel kuramı geliştirilmiş, temeli 1933 yılında Thomas-Fermi modeliyle Bloch tarafından atılmıştır (Karabulut O., 2015- Marques ve Gross, 2003). Modern zamana bağlı yoğunluk fonksiyonel teorisine genişletilmesi ve ilk olarak formüle edilmiş hali Runge ve Gross tarafından sunulmuştur. Yapılan öncü çalışmalar sayesinde, elektronik olarak uyarılmış durumların enerjilerini, yapılarını ve özelliklerini modellemek için kullanılan en yaygın yöntem haline gelmiştir. TD-DFT uygulamaları sadece dikey geçiş enerjilerinin simülasyonunu değil, elektronik olarak uyarılmış durumların yapılarının emisyon dalga boylarının belirlenmesini, titreşimle çözülmüş optik spektrumların hesaplanmasını, atomik nokta yüklerinin ve dipol momentlerinin tahminini ve ayrıca fotokimyasal reaksiyonların simülasyonunu kapsamaktadır (Laurent,ve Jacquemin, 2013). Bu yöntem Gaussian, Qchem gibi birçok kuantum kimyasal paket programı içerisinde yer almaktadır. Son zamanlarda da kimya, biyoloji, malzeme bilimi gibi birçok alanda giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır (Karabulut

O., 2015). Sonrasında yapılan çalışmalarda ısı ve kütle kaybının ya da kazancının olmadığı işlemler için Hohenberg ve Kohn tarafından KS tarzı formüller geliştirilmiştir (Karabulut O., 2015). Bu eşitliklerde; kinetik enerji, elektron-çekirdek etkileşimi, Coulomb itmesi gibi bileşenlerde elektronik enerji ayrı ayrı hesaplanmaktadır. KS eşitlikleri çözülmesiyle ilk önce başlangıç KS orbital dizisine ulaşılır ve ulaşılan bu orbital dizisi ile elektron yoğunluğu hesaplanmaktadır. Yoğunluktaki ve değişim enerjisi arasındaki fark belli bir aralığa ulaşınca kadar devam etmektedir. İstenilen fark elde edildiğinde elektronik enerji hesaplanmaktadır (Koçer M., 2021). Becke'nin gradient düzeltmeli değiş-tokuş fonksiyoneli ile Lee, Yang ve Parr'ın gradient-düzeltilmeli korelasyon fonksiyonu en yaygın kullanılan B3LYP fonksiyoneline toplanmıştır.

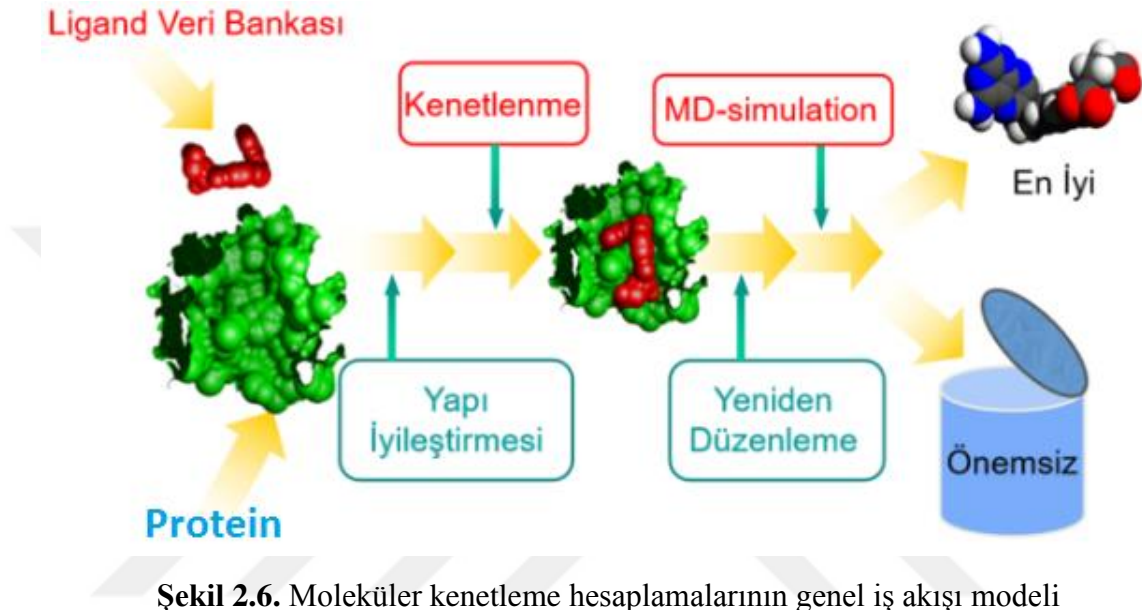
Çok elektronlu sistemler Hatree Fock ve DFT metotları için ayrı bakış açılarına sahiptir. Hatree Fock metodu elektronların bireysel hareketleri ile ilgileniyorken, DFT metodu konum fark etmeksizin elektron yoğunluklarıyla ilgilenir. DFT metodu değiş-tokuş korelasyon enerjilerini hesaplamada çok iyi sonuçlar verirken Hatree Fock bu hesaplamaları yapamaz. Bundan dolayı iki modelin en güçlü yanları alınarak karma bir fonksiyon ortaya çıkarılmıştır. Literatüre bakıldığında, kinetik enerji fonksiyoneli, değiş-tokuş enerji fonksiyoneli, korelasyon enerji fonksiyoneli gibi fonksiyoneller hesaplanırken Becke karma modeli olan B3LYP metodu kullanılmaktadır (Küçük İ., 2019).

2.5. Moleküler Kenetleme

Moleküler kenetleme prosesi, karşılıklı olarak protein-ligand veya protein-protein makro moleküllerinin termodinamik yasalarının dışına çıkmadan bağlanma bölgesine uyumunu ve yönelimini tayin eden bilgisayarlı görüntü elde etme yöntemidir (Koçer M., 2021-Coşkun Z., 2021-Albay G., 2022). Moleküler kenetleme hesaplamasının gerçekleştirilebilmesi için 3 boyutlu ligand molekülünün ve proteininin bilinmesi gerekmektedir (Coşkun Z., 2021). Ligand proteinin belirlenen bölgesine yerleştirilirken belirli algoritmalar kullanılır (Coşkun Z., 2021-Albay G., 2022). Kullanılan algoritmaya bağlı olarak çeşitli ligandları karşılaştırmak için puanlama yapılır ve sabitlenmiş termodinamik olarak en kararlı konformasyonları yani pozlarıyla birlikte tahmini bileşik tasarımı hakkında önemli bilgiler verir (Koçer M., 2021- Albay G., 2022).

Moleküler kenetleme, oluşturulmuş olan ligandın bağlanma gücünü ve ligandın yapısını doğru tahmin etmeyi hedeflemiştir. Moleküler kenetleme hesaplaması yapılırken ilk olarak, protein, DNA veya RNA gibi çoğunlukla büyük biyolojik yapılardan hedef

yapı oluşturulur. Çalışmalar genellikle protein ve ligandların 3D yapılarını elde etme ile başlamaktadır. Devamında protonlaşma ve kısmi yükler tanımlanır. Eğer bilinmiyorsa hedef bağlanma noktası bulunup kör yerleştirme simülasyonu gerçekleştirilebilir. Poz verme ve puanlama moleküler kenetleme hesaplamalarında çok önemli bir yere sahiptir. Poz verme ve puanlama adımları sayesinde hedef ve ligand arasında oluşabilecek komplekslerin listesini oluşturur (Albay G., 2022).



Şekil 2.6. Moleküler kenetleme hesaplamalarının genel iş akışı modeli

Atom temelli, genetik algoritma kullanarak, moleküler modelleme işlemi yapan AutoDock metodu, genel olarak yeni oluşturulan konformasyon hakkındaki enerji ve geometrik bilgileri yeni oluşturulacak olan konformasyona ileterek en uygun konformasyonun oluşmasını sağlar. Oluşturulacak olan konformasyon için atomları birbirine çeken ve bir molekül içinde atomları birbirine bağlayan kuvvet haritalarını oluşturmak için AutoGrid hesaplaması yapılması gerekir. Çalışılacak olan protein ilk önce karelere ayrılmış 3 boyutlu sisteme yerleştirilir ve proteindeki tüm atom tipleri için afinite haritaları oluşturulur. AutoDock programı çalışılacak olan proteini artık oluşturulan afinite haritaları ile tanıyacaktır. Program yarı deneysel serbest enerji kuvvet alanı ile ligandın, proteine bağlanma enerjisini hesaplamaktadır. Bu kuvvet alanı bilinen çoğu konformasyon ile parametrize edilmiştir. Bu bilgiler sonucunda uygulanan proses de oluşabilecek her konformasyon için bağlanma ilgisi ve bağlanma serbest enerjisi hesaplanıp oluşan sonuçlar değerlendirilir (Coşkun Z., 2021).

2.6. Kaynak Özetleri

Yapılan kapsamlı literatür çalışmasında Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçların genel biyolojik aktiviteleri ile ilgili birçok çalışmaya rastlanmıştır. Temel inhibitör olarak kabul edilen Lopinavir-Ritonavir, Atazanavir, Remdesivir, Favipiravir, Klorin, Hidroksiklorin, Nitazoksanit, Ribavirin ve Tosilizumab inhibitörleri birçok çalışmanın temelini oluşturmuştur. Bu inhibitörlerin biyolojik aktivitelerinin incelenmelerinin yanında karakterizasyon analizleride literatürde son iki yıldır yer almaktadır (Khaenrunnisa vd., 2020-Taştan M., 2020-Abo-Zeid vd.,2020). Sağlık bakanlığının açıklamış olduğu Covid-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar ve ilaç etkileşimleri listesinde bu 9 temel ilacın 27 farklı grupta 432 ilaç ile temel etkileşimleri rapor edilmiştir. Bu 432 ilaçtan bir kısmının Covid-19 proteini ile olan etkileşimleri araştırmış ve karakterizasyon analizleri yapılmış fakat bir kısmının ise hala çalışılmamıştır. Bu kapsamda literatürdeki boşluğu doldurmak ve yeni üretilecek olan ilaçlara bir zemin hazırlamak adına bu tez çalışmasının yapılması önem taşımaktadır. Aşağıdaki listede bu tez çalışmasının kapsamına yön verecek olan bazı literatürler sunulmuştur.

Sadgir ve arkadaşları farmakoloji de kullanılan Flavonoid türevi olan (2E)-3-(2,6-dichlorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-one yapısını sentezleyerek karakterizasyonunu spektroskopik yöntemler ile yapmışlardır (Sadgir vd., 2020). Vardhan ve Sahoo potansiyel inhibitörleri araştırmak üzere limonoidler ve triterpenoidlerden benzer yapıya sahip 154 fitokimyasal seçerek bunlardan glisirizik asit, limonin, 7-deasetil-7-benzoil gedunin, maslinik asit, korosolik asit, obakunon ve ursolik asit gibi fitokimyasalların SARS-COV- hedef proteinlerine karşı etkili olduğunu moleküler kenetleme yöntemi ile açıklamışlardır (Vardhan vd., 2020). Aarthi ve arkadaşları 4-kloro-N-metilpiridin-2-karboksamidin kuantum kimyasal hesaplamaları, spektroskopik incelemesi ve moleküler kenetleme analizlerini yaparak karakterizasyon çalışması yapmışlardır (Aarthi vd., 2020). Clarke ve arkadaşları Metadon ve proteaz inhibitörü Lopinavir-Ritonavir alan hastalarda Opioid geri çekilme semptomlarının yokluğunu incelemiştir (Clarke vd., 2002). Kou ve arkadaşları spektroskopik teknikler ve moleküler simülasyon yardımıyla buzağı timüs DNA'sı ile ritovanirin bağlanma özelliklerini araştırmışlardır (Kou vd., 2022). Hosseini ve arkadaşları hesaplamalı moleküler yerleştirme ve sanal tarama yöntemlerini kullanarak SARS-COV2 için ilaç araştırma çalışmaları yapmışlardır (Hosseini vd., 2021). Stoll ve arkadaşları HIV-1 proteazına bağlı ABT-378 (Lopinavir) x-ışını kristografik yapısını altıgen olarak yüksek

çözünürlükte elde etmişlerdir (Stoll vd., 2002). Molto ve arkadaşları rutin klinik uygulamada basitleştirme stratejisi olarak Lopinavir/Ritonavir monoterapisi uygulamışlardır (Molto vd., 2007). Sepay ve arkadaşları deniz kaynaklarından elde edilen anti-covid19 terpenoidlerde moleküler kenetleme ve dinamik çalışması yapmışlardır (Sepay vd., 2021).

Shaghaghi bitkilerin düşük riskli terpenoid bileşikleri ile yeni COVID-19 proteazının moleküler yerleştirme çalışması yapmıştır (Shaghaghi N., 2020). Khaerunnisa ve arkadaşları çeşitli tıbbi plazma bileşiklerinden covid19 ana proteazının potansiyel inhibitörü ile moleküler yerleştirme çalışması yapmışlardır (Khaerunnisa vd., 2020). Bebitoğlu ve arkadaşları Covid-19 tedavisi ile gündeme gelen eski bir ilaç olan Klorokin/Hidroksiklorin ilacına farmakolojik bir çalışma yapmışlardır (Bebitoğlu vd., 2020). Mutlu ve arkadaşları korona virüs hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçların biyolojik aktiviteleri üzerine çalışmalar yapmışlardır (Mutlu vd., 2020). Zaid ve arkadaşları Covid-19 enfeksiyonunu tedavi etmek ve kontrol etmek için demir oksit nanoparçacıklarını kullanarak moleküler yerleştirme çalışması yapmışlardır (Abo-Zeid vd., 2020). Shabab ve arkadaşları korona virüs proteaz için potansiyel inhibitörlerin DFT çalışmalarını yapmışlardır (Shabab vd., 2021). Hadda ve arkadaşları covid19 tedavisinde çinko sülfat ile remdesivir ve hidroksiklorin bazlı tedavilerde moleküler kenetleme ve DFT çalışmalarını yapmışlardır (Ben Hadda vd., 2022). Hagar ve arkadaşları Covid-19 ilaçları üzerinde moleküler kenetleme ve DFT hesaplamaları üzerinde çalışmışlardır (Hagar vd., 2020). Ikpeazu ve arkadaşları SARS-CoV-2 inhibitörü tasarlamak için azitromisin'in farmakoforik özelliklerini kullanmış ve moleküler kenetleme üzerinde çalışmışlardır (Ikpeazu vd., 2020).

Mumit ve arkadaşları benzil-3-N-(2,4,5-trimetoksifenilmetilen) hidrazinkarbohidratın titreşimsel ve elektronik spektrumları, HOMO–LUMO, MEP ve moleküler kenetleme analizi üzerine DFT çalışmaları yapmışlardır (Mumit vd., 2020). Noureddine ve arkadaşları Covid-19'a karşı antiviral olarak klorokin türevlerinin DFT ve Moleküler kenetleme çalışması yapmışlardır (Noureddine vd., 2021). Altalhi ve arkadaşları COVID-19 sialik asit hücresel reseptörü için klorokin ve hidroksiklorokin inhibitörlerinde yapı, hirshfeld atomik yük analizi ve solvent etkisi üzerinde çalışmışlardır (Altalhi vd., 2021).

Khalil ve arkadaşları bazı siprofloksasin türevlerinin ve bunların bakır(II) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu, DFT ve moleküler kenetleme çalışması yapmışlardır (Khalil vd., 2020). Yang ve arkadaşları siprofloksasinin teorik yapısı,

titreşim spektrumlarını ve yoğunluk fonksiyonel teori çalışması yapmıştır (Yang ve Gao, 2013). Sinha ve arkadaşları levofloksasin ve siprofloksasin'in yoğunluk fonksiyonel teorisi ve Raman spektroskopisi üzerinde çalışmışlardır (Sinha ve Biswas, 2020). Hazarika ve arkadaşları izoniazid, pirazinamid ve 2-metilheptilisonikotinatın moleküler yapısı ve reaktivitesi ile yoğunluk fonksiyonel yaklaşımında bulunmuşlardır (Hazarika vd., 2009).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu tez çalışmasında kullanılan ilaç etken maddeleri Sigma-Aldrich, Farmanova, Bilim ilaç, Abdiibrahim ve Vem firmalarından temin edilmiş olup hiçbir saflaştırma işlemine tabi tutulmamıştır

3.2.Cihazlar

İlaç etken maddelerin FT-IR analizleri Shimadzu IRTracer-100 FT-IR cihazında ATR tekniği kullanarak $4000-500\text{ cm}^{-1}$ aralığında yapılmıştır. Raman analizleri JASCO NRS 3100 Micro-Raman cihazında $4000-500\text{ cm}^{-1}$ aralığında 632 nm ışın kaynağı kullanılarak yapılmıştır. UV görünür bölge analizleri Shimadzu 1280 UV cihazı kullanılarak $190-1100\text{ nm}$ aralığında gerçekleştirilmiştir.

3.3.Teorik Hesaplamalar

Kuantum kimyasal hesaplamalar için Gaussian09 programı kullanılmıştır. (Frisch vd., 2003). Moleküllere ait optimize yapı geometrileri Chemcraft (Zhurko, G. A. ve Zhurko, D. A., 2009) programından, moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritalarına ait görüntüler GaussView 5.0 programından elde edilmiştir (Dennington vd.,2009). Tüm ilaç etken madde moleküllerinin en kararlı halini elde etmek için optimizasyon işlemi DFT/B3LYP/6311G(d,p) baz seti kullanılarak yapılmıştır. Optimize yapılar kullanılarak, moleküllerin denge durumları için, titreşim bandları, moleküler elektrostatik potansiyel yüzey (MEP) haritaları aynı temel sette hesaplanmıştır.TD-DFT/B3LYP/6311G(d,p) temel seti kullanarak E_{HOMO} , E_{LUMO} , enerji değerleri hesaplanmıştır. 6M03 proteininin yüksek çözünürlüklü kristal yapısı, protein veri bankasından (<https://www.rcsb.org>) elde edildi [rcsb.org]. Moleküler kenetleme analizi için AutoDockTools Version 1.5.6 (Lindstrom vd., 2008) programı kullanıldı. Ligand ve Covid-19 (PDB:6MO3) proteininin aktif bölgeleri ve tüm etkileşimleri görselleştirmek için Discovery Studio Vizualizer 3.5 (BIOVIA) yazılımı kullanıldı.

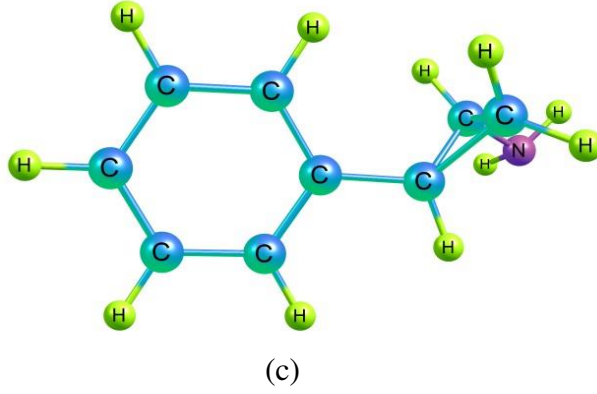
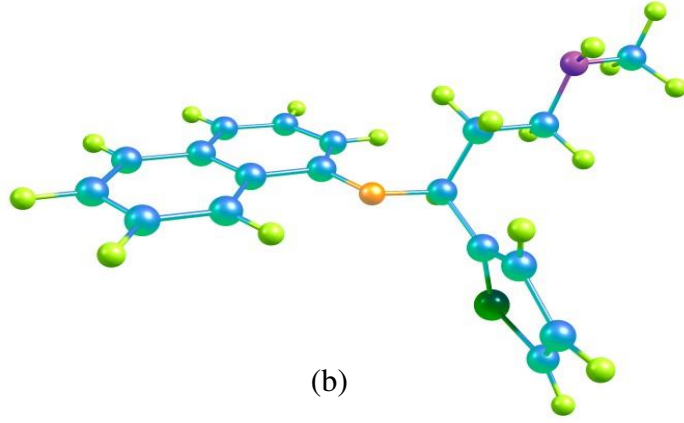
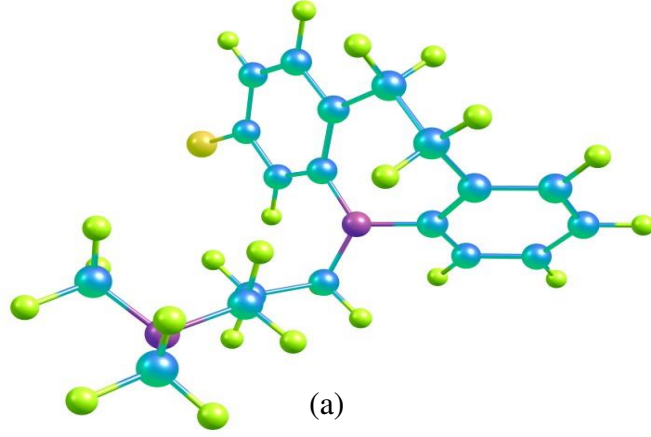
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Tez çalışmasında ilaç etken maddeleri her karakterizasyon çalışmaları için anti-depresanlar, anti-bakteriyeller ve bronkodilatör olmak üzere üç temel grupta incelenmiştir. Antidepresan grubundan klomipramin ($C_{19}H_{23}ClN_2$), duloksetin ($C_{18}H_{19}NOS$), tranilsipromin ($C_9H_{11}N$), anti-bakteriyel grubundan klindamisin ($C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$), siproflaksasin ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$), levoflaksasin ($C_{18}H_{20}FN_3O_4$), Bronkodilatör grubundan aklindiyum bromür ($C_{26}H_{30}NO_4S_2$), teofilin ($C_7H_8N_4O_2$), indakaterol ($C_{24}H_{28}N_2O_3$), salbutamol ($C_{13}H_{21}NO_3$) ilaç etken maddeleri seçilmiştir. Bu ilaç etken maddeleri seçilirken sağlık bakanlığının yayınladığı Covid-19 tedavisinde kullanılan yardımcı ilaç listesinden faydalanılmıştır.

4.1. İlaç Etken Maddelerin Yapısal Parametreleri

4.1.1. Anti-Depresan Grubu İlaç Etken Maddelerinin Yapısal Parametreleri

Klomipramin, duloksetin ve tranilsiprominin ilaç etken maddelerinin optimize edilmiş geometrik yapıları Şekil 4.1’ de sunulmuştur. Şekil 4.1 incelendiğinde etken maddelerinin temelde H, C ve N atomlarından oluştuğu görülmektedir. Optimize edilen moleküllerin ayrıntılı bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 4.1’ de listelenmiştir. Klomipramin, duloksetin ve tranilsiprominin optimize molekül yapıları incelendiğinde üç molekül için üç temel bağ uzunluğu; C-C, N-C ve C-H, ve beş temel bağ açısı; C-C-C, C-C-H, N-C-H, H-C-H, N-C-C olduğu görülmektedir. Klomipramin ve duloksetin için C-C bağ uzunlukları değeri 1.39-1.53 Å aralığında değişirken tranilsiprominin için 1.40-1.50 Å aralığında değiştiği görülmektedir. N-C bağ uzunluğu klomipramin için; 1.47, 1.46 ve 1.42 Å olarak hesaplanırken duloksetin ve tranilsiprominin için sırası ile 1.46 ve 1.47 Å olarak hesaplanmıştır. Üç molekül için de C-H bağ uzunluğu ortalama 1.09 Å olarak hesaplanmıştır. Cl-C ve S-C bağ uzunlukları sırası ile 1.72 Å ve 1.70, 1.71 Å klomipramin ve duloksetin için karakteristiktir ve yapılardaki en uzun bağ uzunluğu değerlerine sahiptir. Diğer taraftan klomipramin için en kısa bağ uzunluğu C-H iken duloksetin ve tranilsiprominin için N-H olarak hesaplanmıştır. Klomipramin, duloksetin ve tranilsiprominin için en dar bağ açıları sırası ile H-C-H; 103,61°, C-S-C; 90.85° ve H-N-H; 106.08° olarak hesaplanırken en geniş bağ açıları C-N-C; 128.15°, C-C-C 129.40° ve C-C-H; 121.78° olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.2. B3LYP/6-311++G(d,p) temel setinde (a) Klomipramin (b) Duloksetin (c) Tranilsipromin moleküllerinin optimize edilmiş moleküler yapıları

Çizelge 4.1. Klomipramin, Duloksetin ve Tranilsipromin moleküllerinin B3LYP/6-311++G(d,p) temel setinde moleküler yapı parametreleri (bağ uzunluğu (Å), bağ açıları (°))

Klomipramin															
Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları
C11-C17	1,72	C8-H28	1,10	C18-C20	1,39	C4-N2-C6	113,83	C10-C16-H36	120,38	C8-C10-C16	119,40	C4-C11-H29	107,9	H40-C21-H42	104,96
N2-C4	1,47	C9-C15	1,42	C18-H37	1,09	C5-N2-C6	128,15	C20-C16-H36	118,81	C4-C11-C12	114,59	C4-N2-C5	117,6	H41-C21-H42	107,65
N2-C5	1,42	C10-C16	1,41	C19-H38	1,09	C12-N3-C21	110,62	C11-C17-C13	120,00	C4-C11-H30	108,42	N3-C22-H45	110,6	N3-C22-H43	110,62
N2-C6	1,42	C11-C12	1,53			C12-N3-C22	110,63	C11-C17-C19	120,26	C12-C11-H29	108,86	H43-C22-H44	108,3	N3-C22-H44	112,16
N3-C12	1,46	C11-H29	1,10			C21-N3-C22	110,28	C8-C7-H25	110,74	C12-C11-H30	110,73	H43-C22-H45	106,5		
N3-C21	1,46	C11-H30	1,09			C2-C4-C11	110,72	C8-C7-H26	106,36	H29-C11-H30	105,93	H44-C22-H45	108,3		
N3-C22	1,46	C12-H31	1,09			C2-C4-H23	112,87	C9-C7-H25	108,25	N3-C12-C11	111,95	C13-C17-C19	119,7		
C4-C11	1,53	C12-H32	1,10			C2-C4-H24	112,28	C9-C7-H26	108,06	N3-C12-H31	109,62	C14-C18-C20	119,8		
C4-H23	1,10	C13-C17	1,40			C11-C4-H23	112,44	H25-C7-H26	106,75	N3-C12-H32	109,53	C14-C18-H37	119,9		
C4-H24	1,10	C13-H33	1,09			C11-C4-H24	104,43	C7-C8-C10	109,85	C11-C12-H31	110,53	C20-C18-H37	120,1		
C5-C9	1,42	C14-C18	1,40			H23-C4-H24	103,61	C7-C8-H27	108,18	C11-C12-H32	107,91	C15-C19-C17	119,1		
C5-C13	1,42	C14-H34	1,09			N2-C5-C9	124,25	C7-C8-H28	111,97	H31-C12-H32	107,16	C15-C19-H38	119,5		
C6-C10	1,41	C15-C19	1,39			N2-C5-C13	119,31	C10-C8-H27	109,23	C5-C13-C17	123,01	C17-C19-H38	121,3		
C6-C14	1,41	C15-H35	1,09			C9-C5-C13	116,40	C10-C8-H28	112,03	C5-C13-H33	121,24	C16-C20-C18	119,6		
C7-C8	1,52	C16-C20	1,39			N2-C6-C10	121,69	C27-C8-H28	105,39	C17-C13-H33	115,74	C16-C20-H39	120,1		
C7-C9	1,51	C16-H36	1,09			N2-C6-C14	120,64	C5-C9-C7	125,95	C6-C14-C18	121,68	C18-C20-H39	120,2		

C7-H25	1,10	C17-C19	1,38			C10-C6-C14	117,67	C5-C9-C15	119,69	C6-C14-H34	120,80	N3-C21-H40	111,9		
C7-H26	1,10	C18-C20	1,39			C8-C7-C9	116,25	C7-C9-C15	114,36	C18-C14-H34	117,48	N3-C21-H41	112,4		
C8-C10	1,50	C18-H37	1,09			C19-C15-H35	118,10	C6-C10-C8	120,26	C9-C15-C19	122,02	N3-C21-H42	110,3		
C8-H27	1,10	C19-H38	1,09			C10-C16-C20	120,81	C6-C10-C16	120,35	C9-C15-H35	119,87	H40-C21-H41	109,1		

Duloksetin

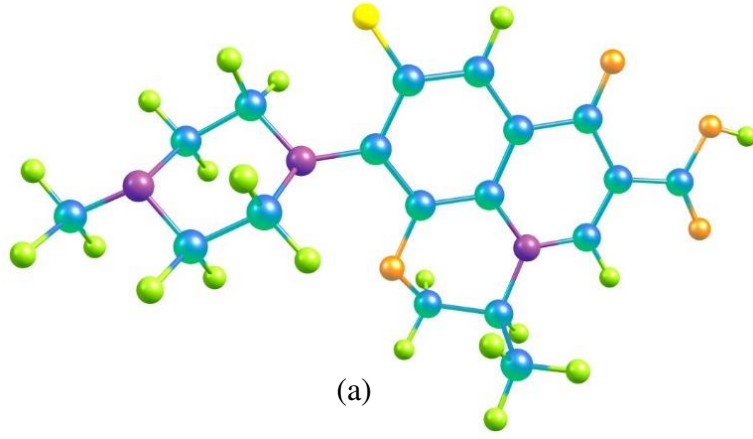
Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Açılı	Atom	Bağ Açılı	Atom	Bağ Açılı	Atom	Bağ Açılı		
S1-C7	1,70	C7-C11	1,36	C15-H32	1,09	C7-S1-C18	90,85	C6-C5-H24	109,56	C8-C9-C13	121,46	H37-C19-H38	109,1		
S1-C18	1,71	C8-C9	1,40	C16-C21	1,40	C4-O2-C8	116,90	H23-C5-H24	104,99	C10-C9-C13	119,28	C13-C20-C21	120,0		
O2-C4	1,43	C8-C12	1,40	C16-H33	1,09	C6-N3-C19	110,87	N3-C6-C5	110,19	C9-C10-C14	119,28	C13-C20-H39	119,9		
O2-C8	1,37	C9-C10	1,42	C17-C18	1,38	C6-N3-H28	109,63	N3-C6-H25	109,97	C9-C10-C16	119,28	C21-C20-H39	120,0		
N3-C6	1,46	C9-C13	1,40	C17-H34	1,08	C19-N3-H28	109,27	N3-C6-H26	109,43	C14-C10-C16	121,45	C16-C21-C20	120,0		
N3-C19	1,46	C10-C14	1,41	C18-H35	1,08	O2-C4-C5	108,21	C5-C6-H25	109,15	C7-C11-C17	110,98				
N3-H28	1,02	C10-C16	1,40	C19-H36	1,10	O2-C4-C7	107,60	C5-C6-H26	110,12	C7-C11-H27	124,70				
C4-C5	1,53	C11-C17	1,43	C19-H37	1,10	O2-C4-H22	110,85	H25-C6-H26	107,97	C17-C11-H27	124,32				
C4-C7	1,51	C11-H27	1,08	C19-H38	1,10	C5-C4-C7	113,71	S1-C7-C4	118,52	C8-C12-C15	120,05				
C4-H22	1,10	C12-C15	1,39	C20-C21	1,39	C5-C4-H22	107,55	S1-C7-C11	114,07	C8-C12-H29	121,41				
C5-C6	1,53	C12-H29	1,09	C20-H39	1,09	C7-C4-H22	108,95	C4-C7-C11	127,40	C15-C12-H29	118,54				
C5-H23	1,10	C13-C20	1,40	C21-H40	1,09	C4-C5-C6	120,00	O2-C8-C9	121,36	C9-C13-C20	120,68				
C5-H24	1,10	C13-H30	1,09			C4-C5-H23	109,52	O2-C8-C12	117,96	N3-C19-H38	111,59				
C6-H25	1,10	C14-C15	1,40			C4-C5-H24	109,56	C9-C8-C12	120,69	H36-C19-H37	107,45				
C6-H26	1,10	C14-H31	1,09			C6-C5-H23	109,90	C8-C9-C10	119,27	H36-C19-H38	107,86				

Tranilsipromin

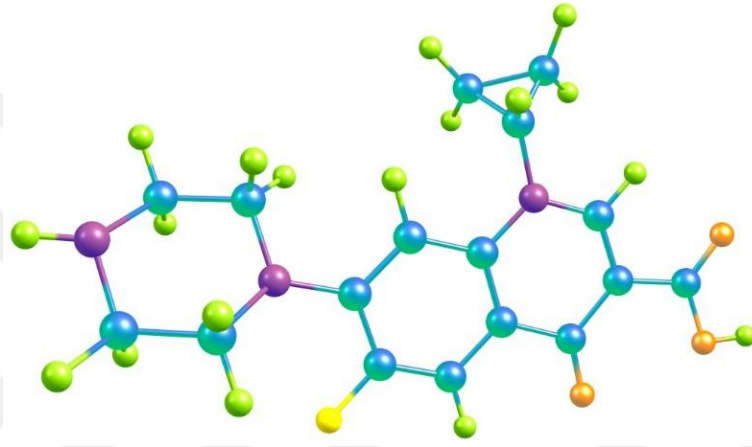
Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları				
N1-C3	1,47	C5-C6	1,40	C2-C5-	119,	C7-C9-C10	120,00	C4-C2-C5	119,18	H13-C4-H14	113,10				
N1-H15	1,02	C5-C7	1,40	C6-C5-	120,	C7-C9-H20	120,03	C4-C2-H11	115,13	C2-C5-C6	120,03				
N1-H16	1,02	C6-C8	1,40	C5-C6-	120,	C10-C9-H20	119,98	C5-C2-H11	115,32						
C2-C3	1,50	C6-H17	1,09	C5-C6-	120,	C8-C10-C9	120,00	N1-C3-C2	119,76						
C2-C4	1,50	C7-C9	1,40	C8-C6-	119,	C8-C10-H21	120,00	N1-C3-C4	119,89						
C2-C5	1,49	C7-H18	1,09	C5-C7-	120,	C9-C10-H21	120,00	N1-C3-H12	113,37						
C2-H11	1,09	C8-C10	1,40	C5-C7-	121,	C3-N1-H15	110,05	C2-C3-H12	117,74						
C3-C4	1,50	C8-H19	1,09	C9-C7-	118,	C3-N1-H16	110,02	C4-C3-H12	116,24						
C3-H12	1,09	C9-C10	1,40	C6-C8-	120,	H15-N1-H16	106,08	C2-C4-H14	117,43						
C4-H13	1,08	C9-H20	1,09	C6-C8-	120,	C3-C2-C5	119,20	C3-C4-H13	116,01						
C4-H14	1,09	C10-H21	1,09	C10-C8-	120,	C3-C2-H11	116,75	C3-C4-H14	118,53						

4.1.2. Anti-Bakteriyel Grubu İlaç Etken Maddelerinin Yapısal Parametreleri

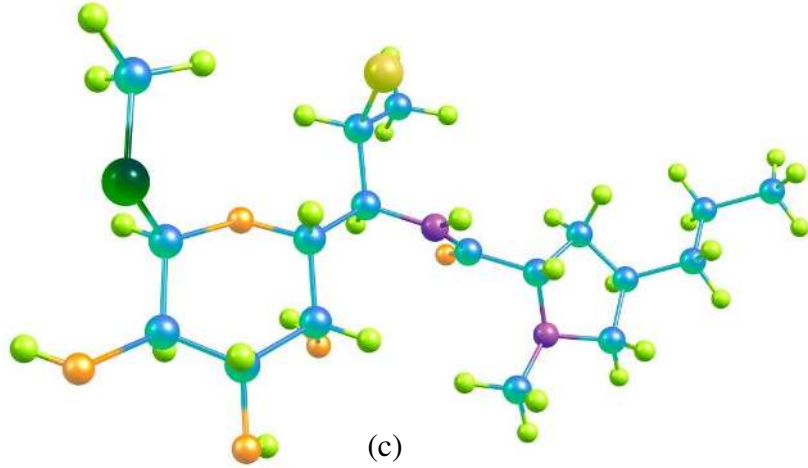
Levoflaksasin, siproflaksasin, klindamisin ilaç etken maddeleri Şekil 4.2' de sunulmuştur. Şekil 4.2 incelendiğinde etken maddelerinin temelde C, O, N ve H atomlarından oluştuğu görülmektedir. Optimize edilen bağ uzunlukları ve bağ yapıları Çizelge 4.2' de listelenmiştir. Levoflaksasin, siproflaksasin, klindamisin molekül yapıları incelendiğinde üç molekül için dört temel bağ uzunluğu; C-C, C-H, N-C, O-H, O-C ve üç temel bağ açısı; C-C-C, C-C-H, H-C-H, olduğu görülmektedir. F ve S atomları levoflaksasin, siproflaksasin ve klindamisin için karakteristiktir. Aynı zamanda S-C bağ uzunluğu klindamisin için yapıdaki en uzun bağ uzunluğu değerine sahiptir. Diğer taraftan levoflaksasin ve siproflaksasin için en kısa bağ uzunluğu O-H olarak hesaplanmıştır. Üç molekül için de C-H bağ uzunluğu ortalama 1.09 Å olarak hesaplanmıştır. Temele bakıldığında üç molekülde O-C bağ uzunluğuna sahiptir fakat levoflaksasin, siproflaksasin ve klindamisin için bağ uzunlukları değerleri sırasıyla 1.22-1.43 Å, 1.22-1.34Å ve 1.23-1.44 aralığında değiştiği görülmektedir. O-H bağ uzunluğu levoflaksasin ve siproflaksasin için 0,98 olarak hesaplanırken klindamisin için 0.97 olarak hesaplanmıştır. Levoflaksasin, siproflaksasin için en dar bağ açıları C-H-C iken en dar bağ açı değerleri sırasıyla 107.28° ve 106.85° olarak hesaplanırken klindamisin için en dar bağ açısı O-C-H ve en dar bağ açı değeri 105.29° olarak hesaplanmıştır. En geniş bağ açıları incelendiğinde Levoflaksasin, siproflaksasin için N-C-C olduğu ve en geniş bağ açı değerlerinin sırasıyla 125.46° ve 122.62° olduğu hesaplanmış klindamisin için ise O-C-N olduğu ve en geniş bağ açı değeri 125.94 olarak çizelge 4.2. de sunulmuştur.



(a)



(b)



(c)

Şekil 4.5 B3LYP/6-311G(d,p) temel setinde (a) Levofloksasin (b) Siproflaksasin (c) Klindamisin moleküllerinin optimize edilmiş moleküler yapıları

Çizelge 4.2. Levoflaksasin, Siproflaksasin ve Kindamisin moleküllerinin B3LYP/6-311G(d,p) temel setinde moleküler yapı parametreleri
bağ uzunluğu (Å), bağ açıları (°)

Levoflaksasin													
Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları
F1-C19	1,34	C10-H29	1,10	C21-H39	1,09	C14-O2-C17	111,94	C16-C10-H29	108,60	N8-C15-H33	110,65	F1-C19-C21	119,38
O2-C14	1,37	C10-H30	1,10	C22-H40	1,10	C26-O4-H46	112,06	C16-C10-H30	110,25	C9-C15-H32	108,21	C12-C19-C21	120,22
O2-C17	1,43	C11-C17	1,53	C22-H42	1,10	C9-N6-C10	115,64	H29-C10-H30	107,43	C9-C15-H33	109,47	N7-C20-C25	125,46
O3-C23	1,22	C11-C22	1,53	C23-C25	1,49	C9-N6-C12	119,73	N7-C11-C17	109,26	H32-C15-H33	107,28	N7-C20-H38	112,61
O4-C26	1,35	C11-H31	1,10	C24-H43	1,10	C10-N6-C12	118,03	N7-C11-C22	110,06	N8-C16-C10	111,03	C25-C20-H38	121,93
O4-H46	0,98	C12-C14	1,40	C24-H44	1,10	C11-N7-C13	116,14	N7-C11-H31	109,52	N8-C16-H34	110,68	C18-C21-C19	119,72
O5-C26	1,22	C12-C19	1,39	C24-H45	1,10	C11-N7-C20	124,01	C17-C11-C22	112,09	N8-C16-H35	110,04	C18-C21-H39	121,35
N6-C9	1,47	C13-C14	1,40	C25-C26	1,46	C13-N7-C20	119,69	C17-C11-H31	107,76	C10-C16-H34	109,49	C19-C21-H39	118,93
N6-C10	1,47	C13-C18	1,41			C15-N8-C16	109,89	C22-C11-H31	108,10	C10-C16-H35	108,20	C11-C22-H40	110,63
N6-C12	1,40	C15-H32	1,10			C15-N8-C24	110,55	N6-C12-C14	120,83	H34-C16-H35	107,31	C11-C22-H41	110,72
N7-C11	1,47	C15-H33	1,10			C16-N8-C24	110,53	N6-C12-C19	119,27	O2-C17-C11	112,02	C11-C22-H42	112,15
N7-C13	1,41	C16-H34	1,10			N6-C9-C15	110,55	C14-C12-C19	119,89	O2-C17-H36	108,81	H40-C22-H41	107,83
N7-C20	1,38	C16-H35	1,10			N6-C9-H27	110,01	N7-C13-C14	121,47	O2-C17-H37	107,38	H40-C22-H42	108,02
N8-C15	1,47	C17-H36	1,10			N6-C9-H28	110,28	N7-C13-C18	120,21	C11-C17-H36	111,23	H41-C22-H42	107,33
N8-C16	1,47	C17-H37	1,10			C15-C9-H27	109,61	C14-C13-C18	118,32	C11-C17-H37	110,23	O3-C23-C18	121,36
N8-C24	1,46	C18-C21	1,40			C15-C9-H28	108,69	O2-C14-C12	116,75	H36-C17-H37	106,97	O3-C23-C25	121,48

C9-C15	1,53	C18-C23	1,49			H27-C9-H28	107,66	O2-C14-C13	122,30	C13-C18-C21	120,87	C18-C23-C25	117,16
C9-C27	1,10	C19-C21	1,40			N6-C10-C16	110,53	C12-C14-C13	120,95	C13-C18-C23	119,36	N8-C24-H43	112,29
C9-H28	1,10	C20-C25	1,34			N6-C10-H29	110,56	N8-C15-C9	111,07	C21-C18-C23	119,77	N8-C24-H44	110,53
C10-C16	1,53	C20-H38	1,09			N6-C10-H30	109,42	N8-C15-H32	110,04	F1-C19-C12	120,41		
Siproflaksasin													
Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Açılı	Atom	Bağ Açılı	Atom	Bağ Açılı	Atom	Bağ Açılı
1F-C23	1,34	C8-C10	1,49	C15-C23	1,39	C24-O3-H42	112,07	C10-C9-H26	117,26	C11-C13-C22	121,13	N6-C17-H34	110,76
O2-C19	1,23	C8-H25	1,09	C16-C20	1,50	C8-N5-C11	121,65	C10-C9-H27	117,74	C19-C13-C22	119,09	N6-C17-H35	109,92
O3-C24	1,34	C9-C10	1,50	C16-H32	1,10	C8-N5-C12	118,77	H26-C9-H27	114,31	C11-C14-C15	120,96	C21-C17-H34	108,11
O3-H42	0,98	C9-H26	1,08	C16-H33	1,10	C11-N5-C12	119,58	C8-C10-H28	117,87	C11-C14-H31	120,05	C21-C17-H35	109,37
O4-C24	1,22	C9-H27	1,08	C17-C21	1,53	C15-N6-C16	118,06	C8-C10-H29	120,25	C15-C14-H31	118,89	H34-C17-H35	108,10
N5-C8	1,48	C10-H28	1,08	C17-H34	1,10	C15-N6-C17	119,72	C9-C10-H28	117,66	N6-C15-C14	119,75	C12-C18-C19	118,18
N5-C11	1,42	C10-H29	1,08	C17-H35	1,10	C21-N7-H41	109,26	C9-C10-H29	116,23	N6-C15-C23	119,96		
N5-C12	1,38	C11-C13	1,41	C18-C19	1,49	N5-C8-C9	120,80	H28-C10-H29	114,29	C14-C15-C23	120,29		
N6-C15	1,40	C11-C14	1,41	C18-C24	1,46	N5-C8-C10	120,85	N5-C11-C13	119,52	N6-C16-C20	110,49		
N6-C16	1,47	C12-C18	1,34	C20-H36	1,10	C16-N6-C17	115,69	N5-C11-C14	122,62	N6-C16-H32	108,93		
N6-C17	1,47	C12-H30	1,09	C20-H37	1,10	N5-C8-H25	111,87	C13-C11-C14	117,86	N6-C16-H33	112,31		
N7-C20	1,46	C13-C19	1,49	C21-H38	1,10	C9-C8-H25	117,07	N5-C12-C18	125,70	C20-C16-H32	109,96		
N7-C21	1,46	C13-C22	1,40	C21-H39	1,10	C10-C8-H25	117,10	N5-C12-H30	113,12	C20-C16-H33	108,21		
N7-H41	1,02	C14-C15	1,40	C22-C23	1,39	C8-C9-H26	119,32	C18-C12-H30	121,18	H32-C16-H33	106,85		
C8-C9	1,49	C14-H31	1,08	C22-H40	1,09	C8-C9-H27	117,81	C11-C13-C19	119,78	N6-C17-C21	110,53		
Klindamisin													

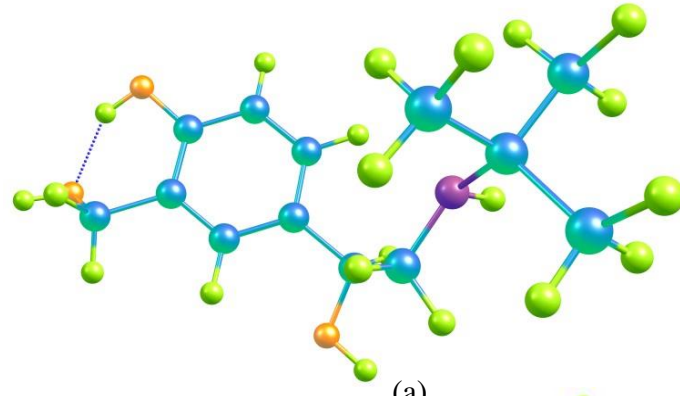
Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Açılı	Atom	Bağ Açılı	Atom	Bağ Açılı		
C11-C22	1,79	N8-C23	1,46	C13-H33	1,10	C12-C11-C19	111,42	C20-C21-H42	106,66	C17-C24-H47	109,86	C19-C11-H29	110,96
S2-C21	1,83	N9-C15	1,45	C14-C15	1,53	C12-C11-H29	109,48	C11-C22-C15	111,79	C17-C24-H48	110,78	C10-C12-C11	104,50
S2-C27	1,81	N9-C19	1,38	C14-C16	1,53	N9-C19-C11	112,21	C11-C22-C25	108,94	C26-C24-H47	109,10	S2-C27-H59	110,59
O3-C14	1,44	N9-H41	1,02	C14-H34	1,09	O6-C20-C18	110,88	C11-C22-H43	105,72	C26-C24-H48	108,20	S2-C27-H60	110,65
O3-C21	1,43	C10-C12	1,53	C15-C22	1,54	O6-C20-C21	110,74	C15-C22-C25	112,68	H47-C24-H48	107,25	H58-C27-H59	108,33
O4-C16	1,43	C10-C13	1,52	C15-H35	1,10	O6-C20-H40	105,93	C15-C22-H43	109,45	C22-C25-H49	110,67	H58-C27-H60	108,35
O4-H52	0,97	C10-C17	1,52	C16-C18	1,53	C18-C20-C21	111,63	C25-C22-H43	107,95	C22-C25-H50	110,68	H59-C27-H60	109,72
O5-C18	1,43	C10-H28	1,10	C16-H36	1,10	C18-C20-H40	108,37	N8-C23-H44	110,61	C22-C25-H51	112,18	O7-C19-N9	125,94
O5-H53	0,97	C11-C12	1,53	C17-C24	1,53	C21-C20-H40	109,08	N8-C23-H45	112,34	H49-C25-H50	107,48	O7-C19-C11	121,85
O6-C20	1,42	C11-C19	1,50	C17-H37	1,10	S2-C21-O3	112,58	N8-C23-H46	110,34	H49-C25-H51	108,09		
O6-H57	0,97	C11-H29	1,10	C17-H38	1,10	S2-C21-C20	114,17	H44-C23-H45	108,25	H50-C25-H51	107,56		
O7-C19	1,23	C12-H30	1,10	C18-C20	1,53	S2-C21-H42	105,29	H44-C23-H46	106,87	C24-C26-H54	111,01		
N8-C11	1,48	C12-H31	1,10	C18-H39	1,10	O3-C21-C20	110,98	H45-C23-H46	108,24	C24-C26-H55	110,28		
N8-C13	1,46	C13-H32	1,10			O3-C21-H42	106,52	C17-C24-C26	111,53	C24-C26-H56	111,00		

4.1.3. Bronkodilatör Grubu İlaç Etken Maddelerinin Yapısal Parametreleri

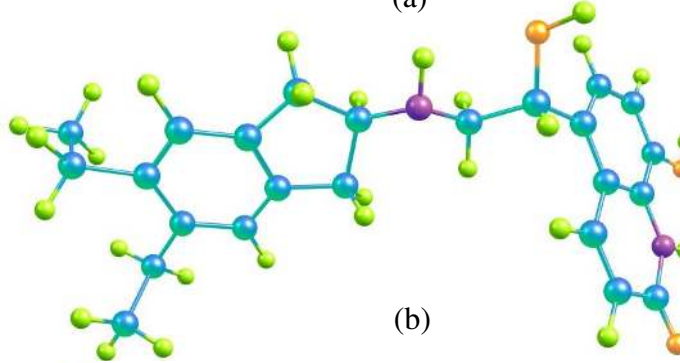
Salbutamol, indakaterol, aklindiyum bromür ve teofilin ilaç etken maddelerinin optimize edilmiş geometrik yapıları Şekil 4.3’ de sunulmuştur. Şekil 4.3 incelendiğinde etken maddelerinin temelde O, C, H ve N atomlarından oluştuğu görülmektedir. Optimize edilen moleküllerin ayrıntılı bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 4.3’ de listelenmiştir. Salbutamol, indakaterol, aklindiyum bromür ve teofiline ait C-H bağ uzunlukları ortalama 1.09 Å olarak hesaplanmıştır. Dört molekül içinde C-H bağ uzunluğu ortalama aynı değere sahip olduğu için Çizelge 4.3’ de C-H bağ uzunlukları yer almamaktadır.

Salbutamol, indakaterol, aklindiyum bromür ve teofilin optimize molekül yapıları incelendiğinde üç molekül için dört temel bağ uzunluğu; O-C, C-C, N-C ve C-H ve dört temel bağ açısı; N-C-C, O-C-C, C-C-C, C-N-C olduğu görülmektedir. Aklindiyum bromür için S-C bağ uzunluğu karakteristiktir ve yapıdaki en uzun bağ uzunluğu değerine sahiptir. Salbutamol ve indakaterol için en uzun bağ uzunluğu C-C bağ uzunluğudur ve sırasıyla 1.53 Å ve 1.54 Å olarak hesaplanmıştır. Diğer taraftan en kısa bağ uzunlukları dört molekül içinde O-H bağ uzunluğudur ve 0.97 Å olarak hesaplanmıştır.

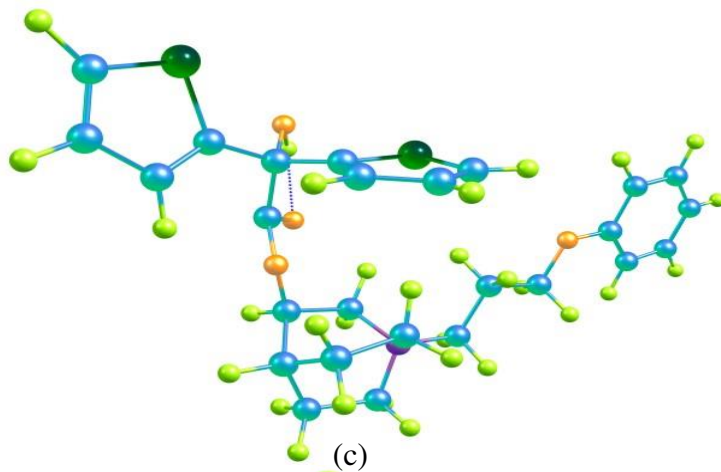
C-O bağ uzunlukları Salbutamol, indakaterol ve aklindiyum bromür için ortalama 1.43 Å olarak hesaplanırken teofilin için 1,23 Å ve 1,24 Å olarak hesaplanmıştır. Salbutamol, indakaterol, aklindiyum bromür ve teofilin için en dar bağ açıları sırası ile H-C-H; 105.60°, C-C-C; 100.89°, C-S-C; 91.80° ve C-N-C; 104.25° olarak hesaplanırken en geniş bağ açıları C-C-H; 121.45°, O-C-N; 123.67°, O-C-C; 124.81° ve C-N-C; 126.73° olarak hesaplanmıştır.



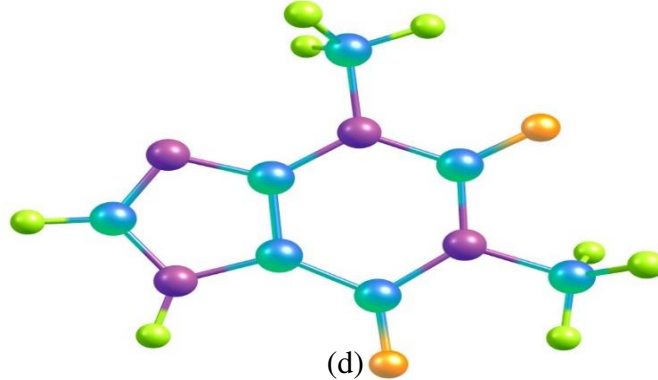
(a)



(b)



(c)



(d)

Şekil 4.3. B3LP/6311G(d,p) temel setinde (a) Salbutamol (b) İndikaterol (c) Aklidinyum bromür (d) Teofilin moleküllerinin optimize yapıları

Çizelge 4.3. Salbutamol, İndikaterol, Aklindiyum Bromür ve Teofilin moleküllerinin B3LYP/6-311 G(d,p) temel setinde moleküler yapı parametreleri (bağ uzunluğu (Å), bağ açıları (°))

Salbutamol											
Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları	Atom	Bağ Açıları
O1-C7	1,43	C13-C16	1,40	C6-C7-C11	111,49	C7-O1-H33	107,54	H29-C10-H30	106,77	O1-C7-H21	106,84
O1-H33	0,97	C14-C15	1,40	C6-C7-H21	109,64	C15-O2-H37	110,29	C7-C11-C12	119,24	O2-C15-C16	119,24
O2-C15	1,36	C14-C17	1,49	C11-C7-H21	110,28	C17-O3-H38	107,02	C7-C11-C13	119,20	C14-C15-C16	120,00
O2-H37	0,97	C5-C9	1,53	C5-C8-H22	111,39	C5-N4-C6	110,58	C12-C11-C13	121,56	C13-C16-C15	120,00
O3-C17	1,42	C5-C10	1,53	C5-C8-H23	111,20	C5-N4-H20	110,05	C11-C12-C14	119,22	C13-C16-H34	119,64
O3-H38	0,97	C6-C7	1,53	C5-C8-H24	111,31	C6-N4-H20	109,76	C11-C12-H31	121,14	C15-C16-H34	120,36
N4-C5	1,47	C6-H18	1,10	H22-C8-H23	107,49	N4-C5-C8	108,60	C14-C12-H31	119,63	O3-C17-C14	107,19
N4-C6	1,45	C6-H19	1,09	H22-C8-H24	107,72	N4-C5-C9	108,57	C11-C13-C16	119,22	O3-C17-H35	108,44
N4-H20	1,02	C7-C11	1,51	H23-C8-H24	107,53	N4-C5-C10	109,37	C11-C13-H32	121,45	O3-C17-H36	110,28
C5-C8	1,53	C15-C16	1,40	C5-C9-H25	113,74	C8-C5-C9	110,07	C16-C13-H32	119,33	C14-C17-H35	110,66
				C5-C9-H26	111,78	C8-C5-C10	110,10	C12-C14-C15	120,00	C14-C17-H36	113,47
				C5-C9-H27	110,07	C9-C5-C10	110,10	C12-C14-C17	119,29	H35-C17-H36	106,73
				H25-C9-H26	108,59	N4-C6-C7	110,84	C15-C14-C17	120,71	O2-C15-C14	120,76
				N4-C6-H18	112,07	C7-C6-H18	105,66	H18-C6-H19	106,02	H25-C9-H27	105,60
				C5-C10-H29	110,09	C7-C6-H19	108,13	O1-C7-C6	110,27	H26-C9-H27	106,66

				C5-C10-H30	111,74	H28-C10-H29	105,79	O1-C7-C11	108,21	C5-C10-H28	113,58
İndikaterol											
Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Açılımları	Atom	Bağ Açılımları	Atom	Bağ Açılımları	Atom	Bağ Açılımları
O2-C27	1,36	C17-H41	1,09	O1-C16	1,43	C16-O1-H52	107,88	O1-C16-C19	108,21	C21-C17-H41	110,13
O2-H57	0,97	C17-H42	1,10	O1-H52	0,97	C27-O2-H57	110,5	O1-C16-H40	104,49	C21-C17-H42	108,41
O3-C29	1,23	C18-C22	1,53	C14-C15	1,40	C6-N4-C13	111,01	C13-C16-C19	111,49	H41-C17-H42	104,14
N4-C6	1,46	C19-C20	1,39	C14-C17	1,50	C6-N4-H35	109,81	C13-C16-H40	110,34	C15-C18-C22	112,24
N4-C13	1,46	C20-C24	1,40	C15-C18	1,50	C13-N4-H35	109,89	C19-C16-H40	111,79	C15-C18-H43	112,48
N4-H35	1,02	C20-C26	1,46	C16-C19	1,50	C24-N5-C29	123,33	C14-C17-C21	112,25	C15-C18-H44	109,13
N5-C24	1,41	C23-C25	1,40	C17-C21	1,53	C24-N5-H55	119,88	C14-C17-H41	112,38	C14-C17-H42	109,15
N5-C29	1,38	C24-C27	1,40	C9-C10	1,40	C29-N5-H55	116,78	C15-C14-C17	120,61	C6-C7-C9	100,89
N5-H55	1,01	C25-C27	1,40	C9-C11	1,39	N4-C6-C7	112,90	C12-C15-C14	120,67	C6-C7-H31	112,51
C6-C7	1,54	C26-C28	1,34	C10-C12	1,39	N4-C6-C8	112,4	C12-C15-C18	118,74	C6-C7-H32	111,87
C6-C8	1,54	C28-C29	1,49	C11-C14	1,40	N4-C6-H30	109,28	C14-C15-C18	120,59	C9-C7-H31	109,34
C7-C9	1,50	C19-C23	1,39	C12-C15	1,40	C7-C6-C8	106,28	O1-C16-C13	110,28	C9-C7-H32	111,76
C8-C10	1,50	C13-C16	1,53			C7-C6-H30	108,39	C11-C14-C17	118,72	C8-C6-H30	107,35
						N5-C29-C28	116,41	C29-C28-H56	117,58	H31-C7-H32	110,17
						C16-C13-H39	109,35	O3-C29-N5	123,67	C6-C8-C10	100,89
						H38-C13-H39	107,89	O3-C29-C28	119,92	C6-C8-H33	111,47
						C11-C14-C15	120,67	C26-C28-H56	121,17	C6-C8-H34	112,25
						C26-C28-C29	121,24				
Teofilin											
Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Açılımları	Atom	Bağ Açılımları	Atom	Bağ Açılımları	Atom	Bağ Açılımları
O1-C9	1,23	N5-C13	1,37	C7-N3-C10	119,51	N3-C7-C6	126,30	C8-N5-C13	106,96	O1-C9-C8	123,22
O2-C10	1,24	N5-H14	1,01	C7-N3-C11	119,90	N3-C7-C8	121,91	C8-N5-H14	126,69	N5-C8-C7	105,05
N3-C7	1,39	N6-C7	1,37	C10-N3-C11	120,59	N6-C7-C8	111,60	C13-N5-H14	126,35	N5-C8-C9	130,39

N3-C10	1,42	N6-C13	1,32	C9-N4-C10	126,73	C7-C8-C9	124,56	C7-N6-C13	104,25	N4-C9-C8	111,48
N3-C11	1,46	C7-C8	1,37	C9-N4-C12	117,56	O1-C9-N4	125,30	C10-N4-C12	115,71	N2-C10-N3	122,39
N4-C9	1,42	C8-C9	1,43								
N4-C10	1,44	N5-C8	1,37								
N4-C12	1,46										

Aklindyum Bromür

Atom	Bağ Uzunluğu	Atom	Bağ Açılar	Atom	Bağ Açılar	Atom	Bağ Açılar	Atom	Bağ Açılar	Atom	Bağ Açılar
1S-20C	1,71	19C-21C	1,53	24C-28C-30C	112,07	16C-15C-47H	111,68	12C-9C-35H	109,26	17C-16C-49H	106,11
1S-29C	1,71	20C-23C	1,38	20C-1S-29C	91,80	46H-15C-47H	109,06	12C-9C-36H	111,47	48H-16C-49H	106,85
2S-21C	1,71	21C-24C	1,38	21C-2S-30C	91,80	15C-16C-17C	111,38	35H-9C-36H	110,00	40-17C-16H	108,88
2S-30C	1,71	22C-25C	1,39	12C-30-18C	115,87	15C-16C-48H	112,94	7N-10C-13C	109,30	40-17C-50H	109,08
3O-12C	1,43	22C-26C	1,40	17C-40-22C	116,82	15C-16C-49H	113,55	7N-10C-37H	107,57	40-17C-51H	111,65
3O-18C	1,37	23C-27C	1,43	19C-60-52H	108,33	17C-16C-48H	105,44	7N-10C-38H	107,79	16C-17C-50H	110,06
4O-17C	1,42	24C-28C	1,42	9C-7N-10C	109,33	17C-16C-49H	106,11	11C-14C-44H	109,49	16C-17C-51H	107,79
4O-22C	1,37	25C-31C	1,39	9C-7N-11C	109,36	48H-16C-49H	106,85	11C-14C-45H	109,89	50H-17C-51H	109,36
5O-18C	1,23	26C-32C	1,39	9C-7N-15C	109,55	40-17C-16H	108,88	44H-14C-45H	105,91	3O-18H-5O	124,64
6O-19C	1,43	27C-29C	1,38	10C-7N-11C	109,40	40-17C-50H	109,08	7N-15C-16C	109,13	3O-18C-19C	110,53
6O-52H	0,97	28C-30C	1,38	10C-7N-15C	109,58	40-17C-51H	111,65	7N-15C-46H	107,72	5O-18C-19C	124,81
7N-9C	1,54	31C-33C	1,39	11C-7N-15C	109,59	16C-17C-50H	110,06	7N-15C-47H	107,68	6O-19C-18C	106,01
7N-10C	1,54	32C-33C	1,40	12C-8C-13C	108,19	16C-17C-51H	107,79	16C-15C-46H	111,41	6O-19C-20C	106,96
7N-11C	1,54	9C-12C	1,10	12C-8C-14C	109,42	50H-17C-51H	109,36	16C-15C-47H	111,68	6O-19C-21C	108,03
7N-15C	1,52	10C-13C	1,53	12C-8C-34C	110,58	3O-18H-5O	124,64	46H-15C-47H	109,06	18C-19C-20C	112,77
8C-12C	1,54	11C-14C	1,53	13C-8C-14C	108,08	3O-18C-19C	110,53	15C-16C-17C	111,38	18C-19C-21C	109,06
8C-13C	1,53	15C-16C	1,52	13C-8C-34C	111,03	5O-18C-19C	124,81	15C-16C-48H	112,94	20C-19C-21C	113,60
8C-14C	1,54	16C-17C	1,52	14C-8C-34C	109,49	22C-26C-56H	120,31	15C-16C-49H	113,55	1S-20C-19C	119,48
19C-20C	1,53	18C-19C	1,53	7N-9C-12C	109,08	32C-26C-56H	119,69	17C-16C-48H	105,44	1S-20C-23C	112,05
				24C-28C-58H	124,58	23C-27C-29C	112,06	25C-31C-61H	120,04	19C-20C-23C	128,48
				8C-12C-9C	110,69	30C-28C-58H	123,35	33C-31C-61H	119,97	2S-21C-19C	119,48
				8C-12C-41H	107,67	1S-29C-27C	112,04	26C-32C-33C	119,99	2S-21C-24C	112,04
				9C-12C-41H	109,44	1S-29C-59H	120,34	26C-32C-62H	120,00	19C-21C-24C	128,48
				8C-13C-10C	110,63	27C-29C-59H	127,62	33C-32C-62H	120,00	4O-22C-25C	120,01
				8C-13C-42H	110,38	2S-30C-28C	112,04	31C-33C-32C	120,02	4O-22C-26C	119,99

				8C-13C-43H	110,37	12C-9C-35H	109,26	31C-33C-63H	119,99	25C-22C-26C	120,00
				10C-13C-42H	109,52	12C-9C-36H	111,47	32C-33C-63H	119,99	20C-23C-27C	112,05
				10C-13C-43H	109,70	35H-9C-36H	110,00	7N-9C-35H	109,83	20C-23C-53H	124,70
				13C-10C-37H	111,51	7N-10C-13C	109,30	7N-9C-36H	107,18	27C-23C-53H	123,25
				13C-10C-38H	111,37	7N-10C-37H	107,57	7N-10C-38H	107,79	21C-24C-28C	112,05
				37H-10C-38H	109,14	2S-30C-60H	120,34	11C-14C-44H	109,49	21C-24C-54H	124,17
				7N-11C-14C	109,25	28C-30C-60H	127,62	11C-14C-45H	109,89	28C-24C-54H	123,77
				7N-11C-39H	109,50	25C-31C-33C	119,99	44H-14C-45H	105,91	22C-25C-31C	120,01
				7N-11C-40H	108,33	42H-13C-43H	106,14	7N-15C-16C	109,13	22C-25C-55H	122,34
				14C-11C-39H	107,85	23C-27C-57H	124,58	7N-15C-46H	107,72	31C-25C-55H	117,63
				14C-11C-40H	111,89	29C-27C-57H	123,36	7N-15C-47H	107,68	22C-26C-32C	120,00
				39H-11C-40H	110,00	7N-9C-35H	109,83	16C-15C-46H	111,41		
				3O-12C-8C	110,17	7N-9C-36H	107,18				
				3O-12C-9C	108,89						
				3O-12C-41H	109,97						

4.2. İlaç Etken Maddelerin Titreşim Spektrumları Analizi

Klomipramin, duloksetin, tranilsipromin, levoflaksasin, Siproflaksasin, klindamisine salbutamol, indakaterol ve teofilin ilaç etken maddelerine ait titreşim bantları DFT/ B3LYP/6311G(d,p) temel setinde hesaplanmıştır. Her bir titreşim bandına ait ayrıntılı potansiyel enerji dağılımları, ölçeklendirilmiş ve ölçeklendirilmemiş teorik titreşim bantları, deneysel FTIR ve Raman titreşim bantları ayrıntılı bir şekilde çizelge xx de, teorik ve deneysel FTIR ve Raman spektrumları karşılaştırmalı olarak bölüm eklerinde sunulmuştur.

4.2.1. Anti-Depresan Grubu İlaç Etken Maddelerinin Titreşim Spektrumları Analizi

Klomipramin 45 atomdan oluşur. 44 gerime modu, 43 açılı bükülme modu ve 42 torsiyon modu olmak üzere toplam 129 titreşim bandına sahiptir. Duloksetin 35 atomdan oluşur. 39 gerilme modu, 38 açılı bükülme modu ve 37 torsiyon modu olmak üzere toplam 119 titreşim moduna sahiptir. Tranilsipromin 21 atomdan oluşur. 20 gerilme modu, 19 açılı bükülme modu ve 18 torsiyon modu olmak üzere toplam 57 titreşim moduna sahiptir.

Aromatik ve heteroaromatik yapılarda C-H gerilme bantları genellikle 3100-3000 cm^{-1} bölgesine, alifatik yapılarda 3000-2800 cm^{-1} bölgesine atanmaktadır (Kınayturk vd., 2023, Wang vd, 2014, Baysal vd., 2016). Aromatik yapılara ait C-H titreşim bantları Klomipramin, duloksetin ve tranilsipromin için sırasıyla 3077-3005, 3104-3063, 3083-3049 cm^{-1} aralıklarında, CH_3 ve CH_2 titreşim gruplarına ait C-H titreşim bantları ise sırası ile 2945-2830, 3055-2955, 3021-2955 cm^{-1} aralıklarında gözlenmektedir. Bu gerilme titreşim bantlarının potansiyel enerji dağılımları üç molekül içinde %85' in üzerindedir ve yapılardaki en yüksek orana sahiptir.

Klomipramin için, C-C titreşim bantları 1588, 1569, 1548, 1271, 1185, 1102, 1051, 883 cm^{-1} de gözlenmiştir. Bu titreşim bantları FTIR spektrumunda 1582, 1563, 1541, 1262, 1174, 1101, 1043 ve 879 cm^{-1} de gözlenmiştir. Bu titreşim bantlarının potansiyel enerji dağılımları incelendiğinde H-C-C açılı bükülmesi, C-C-C açılı bükülmesi ve H-C-N açılı bükülmesi titreşim bantlarının katkısı olduğu belirlenmiştir. Teorik olarak 612 cm^{-1} de hesaplanan C-C-C halka gerilmesine ait titreşim bandı FTIR spektrumunda 618 cm^{-1} de gözlenirken Raman spektrumunda 616 cm^{-1} de gözlenmiştir. H-C-C titreşim bantları

1319, 1274 ve 1248 cm^{-1} e atfedilmiştir. Bu titreşim bantları FTIR spektrumunda sırası ile 1308, 1276 ve 1237 cm^{-1} de gözlenmiştir. 1478 cm^{-1} de hesaplanan H-C-H açılı bükülmesi titreşim bandı FTIR spektrumunda 1474 cm^{-1} , Raman spektrumunda 1482 cm^{-1} de gözlenmiştir. 1432 cm^{-1} de hesaplanan H-C-H açılı bükülme titreşim bandı FTIR spektrumunda gözlenmezken Raman spektrumunda 1439 cm^{-1} de gözlenmiştir. Ayrıca 1472 ve 1444 cm^{-1} e atfedilen H-C-H titreşim bantları Raman spektrumunda gözlenmezken FTIR spektrumunda sırası ile 1423 ve 1396 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Duloksetin için S-C titreşim bandı karakteristiktir. Bu titreşim bandı teorik olarak 834 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Raman spektrumunda 813 cm^{-1} de gözlenmiştir ve bu titreşim bandı üzerindeki potansiyel enerji dağılımı incelendiğinde C-C-C ve S-C-C açılı bükülme titreşimlerinin aynı oranda bu titreşim bandına katkı sağladığı görülmektedir. Bir diğer karakteristik titreşim bandı da S-C-C açılı bükülme titreşim bandıdır bu bant teorik olarak 620 ve 547 cm^{-1} de hesaplanmıştır. FTIR spektrumunda 621 ve 538 cm^{-1} de gözlenmiştir. FTIR spektrumunda 621 cm^{-1} de gözlenen S-C-C açılı bükülme titreşimine C-C-O titreşim bandı katkıda bulunurken, 538 cm^{-1} de gözlenen S-C-C açılı bükülme titreşimine C-C-C-C düzlem dışı açılı bükülme titreşiminin katkıda bulunduğu söylenebilir. Duloksetin için C-N titreşim bandları 1097 ve 926 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Bu titreşim bandları FTIR spektrumunda sırası ile 1094 ve 906 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Tranilsipromin için N-H ve C-N bağ gerilme titreşim bandları karakteristiktir. N-H bağ gerilme titreşim bandı teorik olarak 3420 ve 3348 cm^{-1} e atanmıştır, deneysel Raman spektrumunda 3334 ve 3290 cm^{-1} de gözlenmiştir. C-N bağ gerilme titreşim bandı teorik olarak 1128 cm^{-1} de hesaplanmıştır deneysel Raman spektrumunda 1112 cm^{-1} de gözlenmiştir. 1605 cm^{-1} de hesaplanan H-N-H titreşim bandı Deneysel FTIR ve Raman spektrumunda 1604 ve 1608 cm^{-1} de gözlenmiştir. H-N-C açılı bükülme titreşim bandı teorik olarak 1227 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Deneysel FTIR ve Raman spektrumunda sırası ile 1229 ve 1226 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Çizelge 4.4. Klomipramin, Duloksetin ve Tranilsipromin etken maddelerinin deneysel ve teorik titreşim bantları ve %PED atamaları

Klomipromin					Duloksetin					Tranilsipromin				
DFT		Deneysel		Atama %PED	DFT		Deneysel		Atama %PED	DFT		Deneysel		Atama %PED
Ölçeklenme miş	Ölçeklenmiş	FTIR	Raman		Ölçeklenme miş	Ölçeklenmiş	FTIR	RAMAN		Ölçeklenme miş	Ölçeklenmiş	FTIR	Raman	
3182	3077	3077	3067	$\nu_{CH}(84)$	3207	3101	3093		$\nu_{CH}(91)$	3558	3420		3334	$\nu_{NH}(100)$
3168	3063	3062		$\nu_{CH}(82)$	3196	3091			$\nu_{CH}(93)$	3483	3348		3290	$\nu_{NH}(100)$
3156	3056	3027	3020	$\nu_{CH}(97)$	3184	3079			$\nu_{CH}(94)$	3188	3083			$\nu_{CH}(91)$
3108	3005	3008		$\nu_{CH}(86)$	3181	3076	3063		$\nu_{CH}(84)$	3175	3070		3161	$\nu_{CH}(100)$
3064	2963	2959		$\nu_{CH}(91)$	3046	2945	2945		$\nu_{CH}(90)$	3169	3064	3061	3060	$\nu_{CH}(95)$
3036	2936	2936		$\nu_{CH}(94)$	3041	2941		2925	$\nu_{CH}(84)$	3159	3055	3026		$\nu_{CH}(100)$
3030	2930	2920	2924	$\nu_{CH}(94)$	3024	2924	2896		$\nu_{CH}(89)$	3153	3049	2890		$\nu_{CH}(86)$
3007	2908	2894	2892	$\nu_{CH}(93)$	3011	2912	2866		$\nu_{CH}(78)$	3124	3021		3018	$\nu_{CH}(99)$
2966	2868	2870		$\nu_{CH}(98)$	2934	2837	2761	2768	$\nu_{CH}(89)$	3056	2955	2742	2929	$\nu_{CH}(99)$
2920	2824	2834	2827	$\nu_{CH}(95)$	2927	2830	2722		$\nu_{CH}(97)$	1660	1605	1604	1608	$\delta_{HNH}(75)+\tau_{HNCC}(22)$
2904	2808	2814		$\nu_{CH}(98)$	1666	1611	1596	1592	$\nu_{CC}(44)$	1648	1594	1581		$\nu_{CC}(40)$
2895	2799	2777		$\nu_{CH}(93)$	1638	1584	1577		$\nu_{CC}(62)$	1622	1568	1496	1512	$\nu_{CC}(47)+\delta_{CCC}(10)$
1642	1588	1582	1594	$\nu_{CC}(56)+\delta_{HCC}(12)$	1583	1531	1504		$\nu_{CC}(64)+\delta_{HCC}(18)$	1532	1481	1463	1475	$\delta_{HCC}(61)$
1623	1569	1563		$\nu_{CC}(40)+\delta_{CCC}(10)$	1545	1494	1476		$\nu_{CC}(36)+\delta_{HCC}(28)$	1499	1450	1441		$\delta_{HCC}(10)+\delta_{HCH}(18)$
1601	1548	1541		$\nu_{CC}(40)$	1495	1446	1445		$\delta_{HCH}(25)+\delta_{HCN}(31)$	1474	1425	1405	1401	$\delta_{HCC}(16)+\delta_{HCH}(10)$
1521	1471	1474	1482	$\delta_{HCH}(49)$	1492	1443		1441	$\nu_{CC}(23)+\delta_{HCC}(27)$	1430	1383	1348	1346	$\delta_{HCH}(36)+\beta_{CCCH}(20)$
1514	1464	1456		$\delta_{HCH}(62)+\tau_{HCNC}(11)$	1486	1437	1432		$\delta_{HCN}(20)+\delta_{HCH}(47)$	1353	1308		1307	$\nu_{CC}(10)+\delta_{HCC}(41)$
1497	1448		1441	$\delta_{HCH}(46)+\tau_{HCNC}(11)$	1461	1413	1394	1387	$\delta_{HCH}(81)$	1269	1227	1229	1226	$\delta_{HNC}(72)$
1488	1439	1438		$\delta_{HCH}(41)$	1411	1364	1359		$\tau_{HCOC}(42)$	1244	1203	1193		$\nu_{CC}(30)+\delta_{HCC}(28)$

1481	1432		1439	$\delta_{\text{HCH}}(70)$	1364	1319	1317		$\delta_{\text{HCO}}(44)+\tau_{\text{HCOC}}(18)$	1206	1166	1151		$\nu_{\text{CC}}(27)+\nu_{\text{NC}}(11)+\beta_{\text{CCCH}}(10)$
1472	1423	1412		$\delta_{\text{HCH}}(75)$	1320	1276	1263		$\delta_{\text{HCC}}(20)+\delta_{\text{HCN}}(32)$	1166	1128		1112	$\nu_{\text{CC}}(18)+\delta_{\text{HCC}}(26)+\beta_{\text{HCCC}}(14)+\beta_{\text{NCCC}}(10)$
1444	1396	1395		$\delta_{\text{HCH}}(89)$	1290	1247	1235		$\nu_{\text{CC}}(12)+\nu_{\text{OC}}(11)+\delta_{\text{HCC}}(16)$	1119	1082	1084		$\nu_{\text{CC}}(12)+\nu_{\text{NC}}(10)$
1440	1392	1378		$\nu_{\text{CC}}(12)+\tau_{\text{HCNC}}(21)$	1270	1228		1229	$\delta_{\text{HCC}}(39)$	1101	1065	1059		$\delta_{\text{HCC}}(32)+\beta_{\text{HCCC}}(39)$
1418	1371	1352		$\tau_{\text{HCCC}}(26)+\tau_{\text{HCNC}}(33)$	1259	1217	1217		$\nu_{\text{OC}}(17)+\delta_{\text{HCC}}(31)$	1086	1050	1049	1048	$\nu_{\text{NC}}(12)+\delta_{\text{HCC}}(11)+\tau_{\text{HCCC}}(14)$
1404	1358	1340		$\tau_{\text{HCNC}}(48)$	1236	1195	1191		$\nu_{\text{CC}}(24)+\delta_{\text{HCC}}(30)$	1056	1021	1014	1011	$\tau_{\text{HCCC}}(50)$
1383	1337		1334	$\nu_{\text{CC}}(10)+\tau_{\text{HCCC}}(12)+\tau_{\text{HCNC}}(18)$	1202	1162	1155		$\delta_{\text{HCC}}(37)$	1052	1017	985		$\nu_{\text{CC}}(26)+\tau_{\text{HCCC}}(40)$
1364	1319	1308		$\delta_{\text{HCC}}(19)+\tau_{\text{HCCC}}(20)$	1134	1097	1094		$\nu_{\text{NC}}(36)+\tau_{\text{HCNC}}(22)$	1016	982	972		$\delta_{\text{CCC}}(68)$
1329	1285	1280		$\nu_{\text{NC}}(11)+\delta_{\text{HCC}}(10)+\delta_{\text{HCN}}(20)$	1113	1076	1077	1078	$\nu_{\text{OC}}(12)$	991	958	936		$\tau_{\text{HCCC}}(71)$
1317	1274	1276		$\delta_{\text{HCC}}(27)$	1101	1065	1063		$\delta_{\text{HCC}}(10)+\delta_{\text{HCS}}(40)$	973	941	913		$\delta_{\text{CCC}}(22)$
1314	1271	1262		$\nu_{\text{CC}}(40)$	1060	1025	1019	1027	$\nu_{\text{CC}}(33)+\delta_{\text{HCC}}(30)$	944	913	896	894	$\tau_{\text{HCCC}}(16)+\beta_{\text{CCCC}}(10)$
1291	1248	1237		$\delta_{\text{HCC}}(29)$	997	964	962		$\nu_{\text{NC}}(24)+\nu_{\text{OC}}(28)$	894	864	842		$\nu_{\text{CC}}(64)$
1270	1228	1225		$\nu_{\text{NC}}(12)+\delta_{\text{HCC}}(11)$	958	926	906		$\nu_{\text{NC}}(27)+\nu_{\text{OC}}(17)$	842	814	800	799	$\nu_{\text{NC}}(17)+\delta_{\text{HCC}}(23)+\tau_{\text{HNCC}}(15)$
1265	1223	1213	1216	$\nu_{\text{NC}}(10)+\delta_{\text{HCN}}(13)$	916	886	875	864	$\tau_{\text{HCCC}}(76)+\tau_{\text{SCCC}}(10)$	768	743	740	749	$\nu_{\text{CC}}(12)+\delta_{\text{CCC}}(48)$
1250	1209			$\delta_{\text{HCC}}(25)$	888	859	859		$\delta_{\text{CCC}}(16)+\tau_{\text{HCCC}}(17)$	758	733	693		$\tau_{\text{HCCC}}(38)+\tau_{\text{CCCC}}(13)$
1225	1185	1174		$\nu_{\text{CC}}(31)$	887	858			$\delta_{\text{CCC}}(14)+\tau_{\text{HCCC}}(34)$	712	689		686	$\tau_{\text{HCCC}}(39)+\tau_{\text{CCCC}}(58)$
1184	1145			$\delta_{\text{HCC}}(68)+\tau_{\text{HCNC}}(11)$	871	842	837		$\tau_{\text{HCCC}}(63)$	636	615	619		$\delta_{\text{CCC}}(101)$
1173	1134	1131		$\delta_{\text{HCH}}(11)+\tau_{\text{HCNC}}(47)$	862	834		813	$\nu_{\text{SC}}(22)+\delta_{\text{CCC}}(10)+\delta_{\text{SCC}}(10)$	587	568	571		$\delta_{\text{CCC}}(39)+\beta_{\text{NCCC}}(10)$
1152	1114		1106	$\delta_{\text{HCC}}(34)$	844	816	806		$\delta_{\text{HCC}}(13)+\delta_{\text{CCC}}(13)$	537	519	528	522	$\tau_{\text{HCCC}}(10)+\tau_{\text{CCCC}}(27)+\beta_{\text{CCCC}}(27)$
1140	1102	1101		$\nu_{\text{CC}}(22)+\delta_{\text{HCC}}(17)$	843	815	789		$\tau_{\text{HCCC}}(83)$					

1119	1075	1078		$v_{CC}(15) + \delta_{HCH}(14) + \tau_{HCNC}(67)$	801	775	768		$\delta_{CCC}(52)$					
1109	1072	1062	1051	$v_{CC}(11) + \delta_{HCN}(13)$	788	762	735	731	$\tau_{HCCC}(65)$					
1087	1051	1043		$v_{NC}(14) + v_{CC}(38)$	743	718	713		$\tau_{HCCC}(70)$					
1049	1014	1013		$v_{NC}(55)$	652	630	638	637	$\tau_{HCCC}(84) + \tau_{CCCC}(29) + \beta_{OCCC}(27)$					
1047	1012	976		$\beta_{CCCC}(28)$	641	620	621		$\delta_{CCO}(12) + \delta_{SCC}(24)$					
987	954	935		$\tau_{HCCC}(62)$	584	565	569		$\tau_{CCCC}(24) + \beta_{OCCC}(15) + \beta_{CCCC}(13)$					
955	923	904		$\tau_{HCCC}(58)$	566	547	538		$\delta_{SCC}((10) + \tau_{CCCC}(10))$					
913	883	879		$v_{CC}(17)$	536	518		519	$\delta_{NCC}(16) + \tau_{SCC}(21) + \beta_{CCOC}(16)$					
880	851	847		$\tau_{HCCC}(56)$	523	506	505		$v_{CC}(16) + \delta_{CCC}(12)$					
873	844		839	$\tau_{HCCC}(68)$										
849	821	809		$v_{NC}(44)$										
814	787	771		$\tau_{HCCC}(51)$										
791	765	755	758	$\tau_{HCCC}(13) + \beta_{NCCC}(15)$										
762	737	706		$\tau_{HCCC}(19)$										
725	701	690		$\tau_{CCCC}(30)$										
701	678	655		$\delta_{CCC}(47)$										
633	612	618	616	$\delta_{CCC}(23)$										
609	589	584		$\beta_{C1CCC}(13)$										
596	576	555		$\tau_{CCCC}(17)$										
563	544	517		$\tau_{HCCC}(13) + \beta_{NCCC}(13)$										

v =gerilme; δ =açı bükölme τ =düzlem dışı açı bükölme

4.2.2. Anti-Bakteriyel Grubu İlaç Etken Maddelerinin Titreşim Spektrumları Analizi

Levoflaksasin 42 atomdan oluşur. 45 gerime modu, 44 aç bükölme modu ve 43 torsiyon modu olmak üzere toplam 132 titreşim moduna sahiptir. Siproflaksasin 42 atomdan oluşur. 41 gerilme modu, 40 aç bükölme modu ve 39 torsiyon bandı olmak üzere toplam 120 titreşim moduna sahiptir. Klindamisin 60 atomdan oluşur. 60 gerilme modu, 57 aç bükölme modu ve 57 torsiyon modu olmak üzere toplam 174 titreşim moduna sahiptir.

O-H gerilme titreşim bandları 3700-3400 arığında gözlenmektedir (Bardakçı, 2014). Bu titreşim bandı Levoflaksasin de 3610 cm^{-1} de, Siproflaksasin de 3609 cm^{-1} de ve klindamisinde 3699 , 3674 ve 3639 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Üç molekül için de C-O gerilme titreşim bandı karakteristiktir. Bu titreşim bandı levoflaksasinde 1695 ve 1655 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Deneyse FTIR ve Raman spektrumlarında sırası ile 1719 ; 1725 cm^{-1} ve 1617 ; 1616 cm^{-1} d gözlenmiştir. Siproflaksasinde bu titreşim bandı 1697 ve 1654 cm^{-1} de ve klindamisinde 1712 cm^{-1} de hesaplanmıştır.

Siproflaksasin için karakteristik olan F1-C gerilme titreşim bandı teorik olarak 1167 cm^{-1} de hesaplanırken FTIR spektrumunda 1172 cm^{-1} de gözlenmiştir. N-H titreşim bandı da Siproflaksasin için karakteristiktir. Bu titreşim bandı teorik olarak 3391 cm^{-1} de hesaplanırken deneysel Raman spektrumunda 3371 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Klindaminin için S-C titreşim bandı karakteristiktir. Bu titreşim bandı teorik olarak 686 , 615 ve 578 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Bu bantlar Raman spektrumunda gözlenmezken FTIR spektrumunda 683 , 599 ve 574 cm^{-1} de gözlenmiştir. Bir diğer karakteristik titreşim bandı C-Cl gerilme titreşim bandıdır. Bu band teorik olarak 509 cm^{-1} de hesaplandı FTIR spektrumunda 507 cm^{-1} de gözlendi.

Çizelge 4.5. Levoflaksasin, Siproflaksasin ve Klindamisin etken maddelerinin deneysel ve teorik titreşim bantları ve %PED atamaları

Levoflaksasin					Siproflaksasin					Klindamisin				
DFT		Deneysel		Atama %PED	DFT		Deneysel		Atama %PED	DFT		Deneysel		Atama %PED
Ölçeklenme miş	Ölçeklenmiş	FTIR	RAMAN		Ölçeklenme miş	Ölçeklenmiş	FTIR	RAMAN		Ölçeklenme miş	Ölçeklenmiş	FTIR	Raman	
3755	3610			$\nu_{OH}(100)$	3754	3609		3579	$\nu_{OH}(100)$	3825	3699			$\nu_{OH}(100)$
3213	3089	3080	3088	$\nu_{CH}(100)$	3528	3391		3371	$\nu_{NH}(100)$	3799	3674			$\nu_{OH}(99)$
3130	3009		3004	$\nu_{CH}(99)$	3243	3117	3144	3144	$\nu_{CH}(98)$	3763	3639	3413		$\nu_{OH}(99)$
3122	3001		2999	$\nu_{CH}(95)$	3220	3095		3092	$\nu_{CH}(92)$	3622	3502	3205		$\nu_{NC}(100)$
3094	2974	2964		$\nu_{CH}(100)$	3214	3090	3087		$\nu_{CH}(80)$	3144	3040	3044	3056	$\nu_{CH}(93)$
3056	2938		2037	$\nu_{CH}(71)$	3152	3030	3045		$\nu_{CH}(99)$	3101	2999	2975		$\nu_{CH}(98)$
3040	2922	2922		$\nu_{CH}(88)$	3140	3018	3015	3015	$\nu_{CH}(97)$	3087	2985		2986	$\nu_{CH}(94)$
3028	2911		2898	$\nu_{CH}(92)$	3125	3004	2984		$\nu_{CH}(98)$	3060	2959	2956		$\nu_{CH}(88)$
2999	2883	2888	2862	$\nu_{CH}(98)$	3082	2963	2963	2968	$\nu_{CH}(90)$	3036	2936	2927	2333	$\nu_{CH}(84)$
2961	2846	2849	2812	$\nu_{CH}(47)$	3064	2945	2910		$\nu_{CH}(98)$	3020	2920	2918		$\nu_{CH}(94)$
2914	2801	2805		$\nu_{CH}(79)$	2965	2850	2845		$\nu_{CH}(99)$	3016	2916	2900		$\nu_{CH}(91)$
2895	2783	2743		$\nu_{CH}(99)$	2934	2820	2797		$\nu_{CH}(85)$	3012	2913	2894	2901	$\nu_{CH}(89)$
1763	1695	1719	1725	$\nu_{OC}(78)$	2925	2812	2778		$\nu_{CH}(82)$	2992	2893	2872		$\nu_{CH}(93)$
1722	1655	1617	1616	$\nu_{OC}(83)$	1765	1697	1613		$\nu_{OC}(78)$	2968	2870	2849	2841	$\nu_{CH}(95)$
1648	1584		1550	$\nu_{CC}(62)$	1721	1654	1586		$\nu_{OC}(82)$	2898	2802			$\nu_{CH}(92)$
1631	1568	1534	1531	$\nu_{CC}(44)+\delta_{HCC}(11)$	1635	1572	1540		$\nu_{CC}(44)+\delta_{HCC}(11)$	2845	2751		2740	$\nu_{CH}(94)$
1582	1521	1519		$\nu_{CC}(45)+\delta_{CCC}(14)$	1578	1517	1497		$\nu_{CC}(49)+\delta_{CCC}(15)$	1770	1712	1682		$\nu_{OC}(84)$
1526	1467		1464	$\nu_{NC}(37)$	1527	1468	1471		$\nu_{CC}(11)+\delta_{HCC}(26)+\delta_{CC}(11)$	1522	1472	1458		$\delta_{HNC}(53)$

1505	1447	1443		$\delta_{\text{HCH}}(45)$	1506	1448	1448		$\nu_{\text{CC}}(15)+\delta_{\text{HCH}}(131)$	1516	1466	1455	1454	$\delta_{\text{HCH}}(74)$
1502	1444		1441	$\delta_{\text{HCH}}(51)$	1498	1440	1441		$\delta_{\text{HCH}}(55)$	1494	1445	1438		$\delta_{\text{HCH}}(75)$
1497	1439			$\delta_{\text{HCH}}(63)$	1466	1409			$\delta_{\text{HCH}}(93)$	1461	1413	1381		$\delta_{\text{HCH}}(85)$
1484	1427		1398	$\delta_{\text{HCH}}(82)$	1430	1375	1371		$\delta_{\text{HCH}}(15)+\tau_{\text{HCNC}}(47)$	1426	1379	1379		$\delta_{\text{HOC}}(27)+\delta_{\text{HCO}}(23)+\tau_{\text{HCO}}(10)+\beta_{\text{CCCH}}(15)$
1460	1403	1394		$\delta_{\text{HCH}}(57)+\tau_{\text{HCNC}}(10)$	1419	1364	1365		$\tau_{\text{HCNC}}(22)$	1414	1367	1358		$\delta_{\text{HCH}}(94)$
1422	1367			$\delta_{\text{HCH}}(42)$	1384	1330	1328		$\nu_{\text{CC}}(14)$	1402	1356		1351	$\tau_{\text{HCCC}}(31)$
1419	1364		1359	$\tau_{\text{HCNC}}(37)$	1380	1327	1309		$\tau_{\text{HCCC}}(37)+\tau_{\text{HCNC}}(10)$	1361	1316	1313		$\delta_{\text{HCO}}(70)$
1412	1357	1357		$\tau_{\text{HCNC}}(19)$	1342	1290	1283		$\nu_{\text{CC}}(12)+\delta_{\text{HCC}}(10)$	1343	1299	1299		$\delta_{\text{HOC}}(22)$
1410	1355	1340		$\nu_{\text{OC}}(16)+\nu_{\text{CC}}(23)+\delta_{\text{HOC}}(21)$	1309	1258	1259		$\delta_{\text{HCN}}(20)$	1325	1281		1276	$\delta_{\text{HCC}}(21)+\tau_{\text{HCCN}}(21)+\tau_{\text{HCCC}}(10)$
1391	1337		1339	$\tau_{\text{HCNC}}(30)$	1273	1224	1223		$\delta_{\text{HCC}}(21)$	1300	1257	1252		$\tau_{\text{HCCN}}(38)$
1370	1317	1317	1314	$\tau_{\text{HCNC}}(60)$	1227	1180	1172		$\delta_{\text{HCC}}(13)+\delta_{\text{HCN}}(44)$	1269	1227	1223		$\delta_{\text{HCC}}(12)$
1364	1311		1290	$\delta_{\text{HCC}}(29)$	1198	1152	1146		$\delta_{\text{HCC}}(77)$	1230	1189	1185		$\delta_{\text{HOC}}(26)$
1354	1302	1289		$\nu_{\text{CC}}(19)$	1173	1128	1130		$\nu_{\text{OC}}(23)+\delta_{\text{HCC}}(16)+\delta_{\text{HOC}}(12)$	1197	1157	1153		$\nu_{\text{NC}}(41)+\delta_{\text{HNC}}(13)$
1292	1242	1238	1240	$\delta_{\text{HCO}}(25)$	1153	1108	1102		$\nu_{\text{NC}}(47)$	1140	1102		1105	$\tau_{\text{HCCC}}(10)$
1247	1199	1197		$\delta_{\text{HCC}}(17)$	1143	1099	1092		$\tau_{\text{HCNC}}(29)$	1130	1093	1083		$\nu_{\text{CC}}(10)$
1208	1161	1158		$\nu_{\text{NC}}(10)+\nu_{\text{CC}}(13)+\delta_{\text{HOC}}(10)+\delta_{\text{HCC}}(33)$	1126	1082	1076		$\tau_{\text{HCNC}}(21)$	1115	1078			$\nu_{\text{OC}}(58)$
1173	1128	1135		$\nu_{\text{NC}}(43)+\tau_{\text{HCNC}}(17)$	1076	1034	1035		$\delta_{\text{HCN}}(15)+\tau_{\text{HCNC}}(19)+\tau_{\text{HCC}}(111)$	1093	1057	1050		$\nu_{\text{OC}}(23)+\nu_{\text{CC}}(11)$
1170	1125	1113		$\nu_{\text{OC}}(37)+\delta_{\text{HOC}}(19)$	1064	1023	1022		$\tau_{\text{HCNC}}(47)+\tau_{\text{HCCC}}(26)$	1076	1040		1042	$\nu_{\text{CC}}(20)$
1133	1089	1084		$\nu_{\text{FC}}(11)+\nu_{\text{OC}}(15)$	985	1014	979	1008	$\tau_{\text{HCCC}}(68)+\tau_{\text{CCCN}}(12)$	1051	1016	1007		$\nu_{\text{OC}}(51)$
1095	1053	1051		$\tau_{\text{HCNC}}(12)+\text{CCCN}(14)$	970	932	934	934	$\delta_{\text{CCC}}(38)+\tau_{\text{HCNC}}(10)$	1013	980	975		$\nu_{\text{CC}}(16)$
1090	1048	1047	1038	$\tau_{\text{HCNC}}(29)$	957	925		913	$\nu_{\text{NC}}(42)$	974	942	921		$\nu_{\text{OC}}(16)$
1049	1008	1002	1000	$\nu_{\text{CC}}(15)+\delta_{\text{NCC}}(12)$	932	896	891		$\tau_{\text{HCCC}}(64)$	931	900	897		$\beta_{\text{CCNC}}(13)$
1019	980	983	987	$\nu_{\text{CC}}(23)+\nu_{\text{NC}}(27)$	913	883	867	867	$\nu_{\text{CC}}(32)+\nu_{\text{NC}}(12)$	903	873		870	$\nu_{\text{CC}}(42)+\tau_{\text{HCCC}}(10)$
977	939	923		$\tau_{\text{HCCC}}(75)+\tau_{\text{CCN}}(12)$	884	850	849	847	$\nu_{\text{NC}}(15)+\nu_{\text{CC}}(22)$	888	859	859		$\tau_{\text{HCCC}}(16)$

906	871	872		$\tau_{HCCC}(71)$	866	832	821	820	$\tau_{HCCC}(10)+\tau_{HCNC}(44)$	806	779	779		$\delta_{COC}(11)$
864	831	838	839	$\nu_{NC}(10)+\tau_{HCNC}(33)$	835	803		790	$\nu_{CC}(12)$	749	724	712		$\tau_{HCCC}(38)$
503	484	499	491	$\delta_{NCC}(15)+\delta_{NCN}(11)+\delta_{CCN}(14)$	830	803	783		$\tau_{HCCC}(13)+\beta_{OCCC}(59)$	709	686	683		$\nu_{SC}(78)$
501	482	479		$\delta_{CCC}(17)$	797	766	769		$\nu_{NC}(21)+\delta_{HNC}(12)+\tau_{HNCC}(38)$	692	669		664	$\delta_{CCO}(10)+\beta_{SCOC}(16)$
					785	755	731		$\nu_{FC}(10)+\delta_{HCC}(14)$	598	578	574		$\nu_{SC}(12)+\beta_{OCCC}(10)$
					773	743	721	729	$\beta_{OCCC}(58)$	578	559	558	559	$\delta_{CNC}(12)$
					758	729	706	708	$\delta_{CC}(21)$	526	509	507		$\tau_{HOCC}(76)$
					685	658	652	653	$\delta_{OCO}(23)$					
					672	646	641	639	$\delta_{OCO}(12)+\beta_{NCCC}(24)$					
					642	617		622	$\delta_{CCC}(11)$					
					617	593	564	561	$\delta_{FCC}(15)+\delta_{OCO}(14)+\tau_{HOCC}(21)$					
					614	590	552		$\tau_{HOCC}(56)$					
					560	538	543	541	$\delta_{CCC}(10)+\delta_{NCC}(10)$					
					538	517		501	$\delta_{NCC}(11)$					

ν =gerilme; δ =açı bükülme τ =düzlem dışı açı bükülme

4.2.3. Bronkodilatör Grubu İlaç Etken Maddelerinin Titreşim Spektrumları Analizi

Salbutamol 42 atomdan oluşur. 37 gerime modu, 43 açı bükülme modu ve 22 torsiyon modu olmak üzere toplam 102 titreşim moduna sahiptir. İndakaterol 57 atomdan oluşur. 56 gerilme modu, 55 açı bükülme modu ve 54 torsiyon modu olmak üzere toplam 165 titreşim moduna sahiptir. Teofilin 21 atomdan oluşur. 20 gerilme modu, 19 açı bükülme modu ve 18 torsiyon modu olmak üzere toplam 57 titreşim moduna sahiptir. Bu tez çalışmasında temin edilen salbutamol etken maddesi sulu çözelti olduğu için deneysel FTIR ve Raman spektrumlarından verimli bir sonuç alınamamıştır bunun için Ali ve çalışma arkadaşlarının “Vibrational spectroscopic study of salbutamol hemisulphate” başlıklı çalışmalarından yararlanılarak deneysel ve teorik veriler karşılaştırılmıştır ve uyumlu bir sonuç gözlenmiştir.

N-H grubu gerilme titreşim bantları $3500-3300\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenir (Karrouchi vd.). Salbutamol, indakaterol ve teofilin molekülleri için N-H titreşim bantları karakteristiktir. İndakaterol’ ün deneysel FTIR spektrumunda bu bantlar 3521 ve 3327 cm^{-1} de gözlenirken Raman spektrumunda 3532 ve 3381 cm^{-1} de gözlenmiştir. Teorik olarak 3473 ve 3393 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Teofilin’ in deneysel FTIR ve Raman spektrumunda N-H gerilme titreşim bandı sırasıyla 3498 ve 3482 cm^{-1} de gözlenmiştir. Bu titreşim bandı teorik olarak 3529 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Salbutamol için N-H gerilme bandı 3403 cm^{-1} de hesaplanmıştır.

İndakaterol için C=O gerilme titreşimi teorik olarak 1709 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Bu titreşim bandı deneysel FTIR spektrumunda 1662 cm^{-1} de gözlenmiştir. Teorik yaklaşımda 1118 cm^{-1} ’ e atfedilen C-N gerilme titreşimi deneysel FTIR spektrumunda 1115 cm^{-1} ’ de Raman spektrumunda 1117 cm^{-1} de gözlenmiştir. Teoride 1432 cm^{-1} de hesaplanan H-C-H açı bükülme titreşimi FTIR spektrumunda 1424 cm^{-1} ’ de, Raman spektrumunda 1409 cm^{-1} de görülmüştür. 1343 cm^{-1} de hesaplanan H-C-N açı bükülme titreşimi FTIR spektrumunda 1340 cm^{-1} de, Raman spektrumunda 1346 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Teofilin için C=O gerilme titreşimi teorik olarak 1718 ve 1682 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Bu bandlar FTIR ve Raman spektrumlarında sırasıyla 1708 , 1659 cm^{-1} ve 1707 , 1664 cm^{-1} de gözlenmiştir. Deneysel FTIR spektrumunda 918 , 975 , 1015 , 1340

cm^{-1} de görülen C-N gerilme titreşimleri teorik olarak sırasıyla 936, 970, 1015, 1351 cm^{-1} de hesaplamıştır.



Çizelge 4.6. Salbutamol, İndikaterol, ve Teofilin etken maddelerinin deneysel ve teorik titreşim bantları ve %PED atamaları

Salbutamol			İndikaterol					Teofilin				
DFT		Atama %PED	DFT		Deneysel		Atama %PED	DFT		Deneysel		Atama %PED
Ölçeklenme miş	Ölçeklenmiş		Ölçeklenme miş	Ölçeklenmiş	FTIR	Raman		Ölçeklenme miş	Ölçeklenmiş	FTIR	Raman	
3833	3707	$\nu_{OH}(99)$	3592	3473	3521	3532	$\nu_{NH}(100)$	3649	3529	3498	3482	$\nu_{NH}(100)$
3831	3705	$\nu_{OH}(99)$	3509	3393	3327	3381	$\nu_{NH}(100)$	3252	3145	3120	3132	$\nu_{CH}(99)$
3630	3510	$\nu_{OH}(100)$	3209	3103	3374	3347	$\nu_{CH}(99)$	3176	3071	3060		$\nu_{CH}(98)$
3497	3382	$\nu_{NH}(100)$	3089	2987	2979	2983	$\nu_{CH}(91)$	3175	3070		3035	$\nu_{CH}(100)$
3197	3091	$\nu_{CH}(99)$	3036	2936	2932		$\nu_{CH}(97)$	3110	3007	2982		$\nu_{CH}(100)$
3188	3083	$\nu_{CH}(91)$	3033	2933		2927	$\nu_{CH}(90)$	3061	2960		2969	$\nu_{CH}(84)$
3181	3076	$\nu_{CH}(91)$	3006	2907	2900	2895	$\nu_{CH}(86)$	3052	2951	2930		$\nu_{CH}(93)$
3113	3010	$\nu_{CH}(98)$	2930	2833		2836	$\nu_{CH}(97)$	1777	1718	1708	1707	$\nu_{OC}(74)$
3098	2996	$\nu_{CH}(93)$	2910	2814	2733	2728	$\nu_{CH}(97)$	1739	1682	1659	1664	$\nu_{OC}(74)$
3087	2985	$\nu_{CH}(90)$	1767	1709	1662		$\nu_{OC}(70)$	1639	1598	1561	1611	$\nu_{CC}(49)+\nu_{NC}(14)$
3083	2981	$\nu_{CH}(98)$	1660	1605		1603	$\nu_{CC}(46)$	1586	1534		1533	$\nu_{NC}(11)+\delta_{CCN}(33)$
3045	2945	$\nu_{CH}(96)$	1609	1556		1562	$\nu_{CC}(51)+\delta_{CCC}(29)$	1499	1450	1440		$\delta_{HCH}(75)+\tau_{HCNC}(17)$
3021	2921	$\nu_{CH}(93)$	1525	1475	1469		$\delta_{HCC}(35)+\delta_{CCC}(10)$	1496	1447		1436	$\delta_{HCH}(49)+\delta_{HCNC}(12)$
2975	2877	$\nu_{CH}(94)$	1511	1461		1457	$\delta_{HCH}(67)$	1457	1409	1417		$\delta_{HCH}(37)$
2953	2856	$\nu_{CH}(97)$	1509	1459	1455		$\delta_{HCN}(11)+\delta_{HNC}(27)+\delta_{HCH}(20)$	1444	1396	1394		$\delta_{HCH}(65)$
2890	2795	$\nu_{CH}(97)$	1481	1432	1424	1409	$\delta_{HCH}(87)$	1421	1374		1362	$\nu_{NC}(30)+\delta_{HNC}(24)$
1536	1485	$\nu_{CC}(34)$	1463	1415	1391		$\delta_{HNC}(36)+\delta_{HCC}(13)$	1397	1351	1340		$\nu_{NC}(36)$
1508	1458	$\delta_{HCH}(89)$	1448	1400	1382		$\nu_{CC}(55)$	1346	1302		1311	$\nu_{NC}(20)+\delta_{CCN}(10)$
1491	1442	$\delta_{HCH}(79)$	1410	1363	1359		$\delta_{HCH}(34)$	1303	1260		1248	$\nu_{NC}(27)+\delta_{CNC}(15)$

1489	1440	$\delta_{\text{HNC}}(71)$	1389	1343	1340	1346	$\delta_{\text{HCN}}(27)$	1256	1215		1210	$\nu_{\text{NC}}(40)+\delta_{\text{HCN}}(17)$
1486	1437	$\delta_{\text{HCH}}(72)$	1348	1304	1295		$\tau_{\text{HCNC}}(10)+\tau_{\text{HCCC}}(11)$	1216	1176	1185		$\nu_{\text{NC}}(25)+\delta_{\text{HCN}}(15)+\tau_{\text{HCNC}}(26)$
1426	1379	$\delta_{\text{HCO}}(44)$	1303	1260		1263	$\delta_{\text{HCN}}(12)+\beta_{\text{CCCH}}(10)$	1120	1083		1085	$\nu_{\text{NC}}(27)+\delta_{\text{HNC}}(30)+\delta_{\text{NCN}}(13)$
1416	1369	$\delta_{\text{HCC}}(55)$	1301	1258	1258		$\nu_{\text{OC}}(18)+\delta_{\text{HCC}}(21)$	1103	1067		1051	$\nu_{\text{NC}}(27)+\delta_{\text{HNC}}(11)+\delta_{\text{HCN}}(16)+\delta_{\text{CNC}}(12)$
1402	1356	$\delta_{\text{HCH}}(52)+\delta_{\text{HCN}}(10)$	1263	1221	1218		$\nu_{\text{NC}}(40)$	1056	1021	1015		$\nu_{\text{NC}}(60)+\tau_{\text{HCNC}}(13)$
1397	1351	$\delta_{\text{HCC}}(15)$	1249	1208	1201		$\delta_{\text{HCC}}(11)+\tau_{\text{HCNC}}(10)$	1003	970	975		$\nu_{\text{NC}}(28)+\tau_{\text{HCNC}}(15)$
1344	1300	$\nu_{\text{CC}}(18)$	1233	1192			$\delta_{\text{HCN}}(13)+\delta_{\text{HCC}}(19)$	967	936	918		$\nu_{\text{NC}}(31)+\delta_{\text{NCN}}(18)$
1301	1258	$\delta_{\text{HCC}}(47)$	1214	1174	1166		$\delta_{\text{HCC}}(17)+\delta_{\text{HCN}}(13)$	805	778	764		$\delta_{\text{OCN}}(26)+\delta_{\text{OCC}}(14)+\delta_3(13)+\delta_{\text{CNC}}(15)$
1295	1252	$\delta_{\text{HCC}}(46)$	1203	1163			$\nu_{\text{CC}}(13)+\delta_{\text{HCN}}(10)+\delta_{\text{CCC}}(15)$	768	743	740		$\tau_{\text{CCNC}}(21)+\beta_{\text{ONCC}}(48)$
1283	1241	$\delta_{\text{HCC}}(10)$	1193	1154	1139		$\nu_{\text{CC}}(25)+\delta_{\text{HCC}}(50)$	756	731		693	$\beta_{\text{ONCC}}(77)$
1252	1211	$\nu_{\text{CC}}(41)$	1177	1138		1136	$\delta_{\text{HCC}}(38)$	714	690		675	$\tau_{\text{CCNC}}(15)+\tau_{\text{CNCN}}(11)+\beta_{\text{ONCC}}(24)+\beta_{\text{NCNC}}(21)$
1251	1210	$\nu_{\text{CC}}(26)+\delta_{\text{HCC}}(21)$	1156	1118	1115	1117	$\nu_{\text{NC}}(73)$	674	652	638		$\nu_{\text{NC}}(21)+\delta_{\text{NCN}}(12)+\delta_{\text{CNC}}(22)$
1241	1200	$\nu_{\text{CC}}(14)$	1149	1111	1092	1088	$\delta_{\text{HCC}}(38)$	645	624	608	603	$\tau_{\text{HNCN}}(29)+\tau_{\text{CNCN}}(41)$
1238	1197	$\delta_{\text{HCC}}(26)$	1095	1059	1057		$\nu_{\text{CC}}(16)$	557	539	534	502	$\nu_{\text{NC}}(70)+\delta_{\text{CNC}}(12)$
1230	1189	$\delta_{\text{HCO}}(38)$	1071	1036	1031	1035	$\tau_{\text{CCCC}}(10)+\tau_{\text{HCCC}}(24)$	535	517	498		$\tau_{\text{HNCN}}(64)+\tau_{\text{CNCN}}(27)$
1201	1161	$\nu_{\text{CC}}(15)+\delta_{\text{HCC}}(39)$	1055	1020	1018		$\nu_{\text{CC}}(60)$					
1134	1097	$\nu_{\text{CC}}(11)+\delta_{\text{HCC}}(26)$	1047	1012	1005		$\nu_{\text{CC}}(27)+\delta_{\text{HOC}}(12)$					
1126	1089	$\nu_{\text{CC}}(28)+\delta_{\text{HCC}}(14)$	1015	982	953		$\tau_{\text{HCCC}}(60)$					
1090	1054	$\nu_{\text{CC}}(42)$	945	914	914		$\nu_{\text{CC}}(24)+\tau_{\text{HCCC}}(55)$					
1069	1034	$\nu_{\text{CC}}(31)+\delta_{\text{HCC}}(11)$	944	913	898		$\nu_{\text{CC}}(32)+\tau_{\text{HCCC}}(33)$					
1045	1011	$\nu_{\text{OC}}(72)$	911	881	875		$\nu_{\text{OC}}(23)+\tau_{\text{HCC}}(12)$					
1029	995	$\delta_{\text{HCN}}(31)$	896	866		865	$\tau_{\text{HCCC}}(51)+\tau_{\text{HCNC}}(10)$					

1010	977	$v_{CC}(14) + \delta_{HCC}(22)$	868	839	833		$\delta_{CCC}(38)$					
991	958	$\delta_{HCC}(55)$	800	774		765	$\tau_{HCCC}(61)$					
913	883	$v_{CC}(44)$	788	762	754		$\tau_{HCCC}(36)$					
904	874	$v_{CC}(30)$	745	720	707		$\delta_{CCC}(55)$					
838	810	$v_{CC}(13) + \delta_{HCC}(14)$	726	702		697	$\delta_{CCC}(41) + \tau_{HNCC}(32) + \tau_{HCCC}(11) + \beta_{ONCC}(18)$					
786	760	$v_{CC}(11) + \delta_{HCC}(17)$	713	702			$v_{CC}(25) + \delta_{CCC}(18)$					
			644	627	629	631	$\delta_{CCC}(19)$					
755	730	$v_{CC}(20) + \delta_{HCN}(14)$	544	554	565	557	$\delta_{NCC}(15) + \delta_{OCC}(22)$					
739	715	$v_{CC}(19) + \delta_{HCC}(13)$	500	497			$\tau_{HCCC}(10)$					
721	697	$v_{CC}(44)$										
687	664	$\delta_{HCC}(14) + \tau_{HCCC}(21)$										
654	632	$\tau_{HCOH}(26) + \tau_{HCCC}(10)$										
580	561	$v_{CC}(10) + \delta_{HCC}(14)$										
530	513	$\tau_{HCCC}(18)$										

v =gerilme; δ =açı bükülme τ =düzlem dışı açı bükülme

4.3. Mulliken Yük Dağılımları

Mulliken yük dağılımları, molekül içindeki atomların elektronegatifliklerindeki farklılıkları açıklamak için kullanılan bir yoldur ve genellikle MEP yüzey haritalarını desteklemek için kullanılmaktadır (Swamalatha vd., 2015). MEP yüzey haritaları ve Mulliken yük dağılımları metodu, hem elektrofilik hem de nükleofilik reaksiyonlarda çok çeşitli kimyasal sistemlerin reaktif davranışını yorumlamak ve tahmin etmek için kullanılmaktadır (Kınaytürk vd., 2023). Moleküller için ayrıntılı Mulliken yük dağılımları anti-depresanlar, anti-bakteriyeller ve bronkodilatörler olmak üzere üç başlık altında incelenmiştir (Kaya Kınaytürk vd., 2021).

4.3.1. Anti-Depresan Grubu İlaç Etken Maddelerinin Mulliken Yük Dağılımları

Anti depresan grubu ilaç etken maddelerinin Mulliken yük dağılımları Çizelge 4.7 de sunulmuştur. Çizelge 4.7 incelendiğinde klomipramin, duloksetin ve tranilsipromin için tüm hidrojen atomlarının pozitif yüke sahip oldukları görülmektedir. Klomipramin için azot atomları (2N ve 3N) negatif yük bakımından oldukça zengin ve 2N atomuna bağlı 5C ve 6C atomları pozitif yüke sahiptir. Duloksetin içinde negatif yük bakımından en zengin atomlar oksijen (2O) ve azot (3N) atomlarıdır. 2N atomuna bağlı 4C ve 8C atomları pozitif yüke sahipken yapıdaki diğer karbon atomları negatif yüke sahiptir. Benzer durum tranilsipromin içinde geçerlidir. Bu molekülde negatif yük bakımından en zengin atomun azot (1N) olduğu Çizelge 4.7’de görülmektedir.

Çizelge 4.7. Klomipramin, duloksetin ve tranilsipromin etken maddelerinin
mulliken yük dağılımları

Klomipramin									
Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri
1Cl	-0,07	10C	-0,10	19C	0,02	28H	0,13	37H	0,09
2N	-0,55	11C	-0,21	20C	-0,09	29H	0,11	38H	0,10
3N	-0,34	12C	-0,08	21C	-0,19	30H	0,12	39H	0,09
4C	-0,14	13C	0,001	22C	-0,18	31H	0,12	40H	0,12
5C	0,27	14C	-0,08	23H	0,12	32H	0,10	41H	0,08
6C	0,20	15C	-0,08	24H	0,14	33H	0,12	42H	0,10
7C	-0,16	16C	-0,08	25H	0,14	34H	0,10	43H	0,11
8C	-0,18	17C	-0,25	26H	0,11	35H	0,09	44H	0,08
9C	-0,11	18C	-0,09	27H	0,11	36H	0,08	45H	0,11
Duloksetin									
Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri
1S	0,30	9C	-0,07	17C	-0,09	25H	0,10	33H	0,08
2O	-0,36	10C	-0,04	18C	-0,29	26H	0,11	34H	0,10
3N	-0,39	11C	-0,01	19C	-0,09	27H	0,10	35H	0,13
4C	0,01	12C	-0,09	20C	-0,09	28H	0,18	36H	0,11
5C	-0,18	13C	-0,03	21C	-0,09	29H	0,10	37H	0,11
6C	-0,08	14C	-0,06	22H	0,13	30H	0,11	38H	0,08
7C	-0,26	15C	-0,09	23H	0,11	31H	0,08	39H	0,09
8C	0,16	16C	-0,07	24H	0,12	32H	0,09	40H	0,09
Tranilsipromin									
Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri
1N	-0,45	6C	-0,05	10C	-0,09	14H	0,12	18H	0,09
2C	-0,13	7C	-0,06	11H	0,14	15H	0,19	19H	0,09
3C	-0,05	8C	-0,09	12H	0,11	16H	0,19	20H	0,09
4C	-0,20	9C	-0,09	13H	0,12	17H	0,08	21H	0,09
5C	-0,08								

4.3.2. Anti-bakteriyel grubu ilaç etken maddelerinin Mulliken yük dağılımları

Bu tez çalışmasında incelenen anti-bakteriyel ilaç etken maddelerinin mulliken yükleri Çizelge 4.8’ de sunulmuştur. Çizelge 4.8 incelendiğinde levoflaksasin, siproflaksasin ve klindamisin için tüm hidrojen atomlarının pozitif yüke sahip oldukları görülmektedir. Levoflaksasin için flor (1F) ve oksijen atomlarının (2O, 3O, 4O ve 5O) negatif yük bakımından zengin ayrıca 1F, 2O, 3O, 4O ve 5O atomlarına bağlı olan karbon atomları pozitif yüke sahiptir. Siproflaksasin için negatif yük bakımından zengin atomlar azot (5N,6N,7N) flor (1F) oksijen (2O,3O,4O) dir. Bu atomlara bağlı bazı karbon atomları (11C, 12C, 15C, 19C, 23C, 24C) pozitif yüke sahiptir. Klindamisin için oksijen (3O, 4O, 5O, 6O, 7O) atomlarının negatif yük bakımından zengin oldukları ve bu atomlara bağlı olan karbon atomlarının pozitif yüke sahip olduğu Çizelge 4.8 de görülmektedir.

Çizelge 4.8. Levoflaksasin, siproflaksasin ve klindamisin etken maddelerinin mulliken yükleri

Levoflaksasin									
Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri
1 F	-0,22	11C	-0,11	20C	0,26	29H	0,11	38H	0,12
2O	-0,33	12C	-0,05	21C	-0,07	30H	0,11	39H	0,12
3O	-0,31	13C	0,36	22C	-0,23	31H	0,14	40H	0,11
4O	-0,30	14C	0,19	23C	0,38	32H	0,11	41H	0,12
5O	-0,35	15C	-0,09	24C	-0,17	33H	0,09	42H	0,13
6N	-0,46	16C	-0,09	25C	-0,34	34H	0,09	43H	0,08
7N	-0,49	17C	-0,02	26C	0,37	35H	0,11	44H	0,11
8N	-0,37	18C	-0,23	27H	0,11	36H	0,14	45H	0,11
9C	-0,02	19C	0,32	28H	0,11	37H	0,13	46H	0,25
10C	-0,01								
Siproflaksasin									
Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri
1F	-0,22	10C	-0,24	19C	0,38	27H	0,14	35H	0,10
2O	-0,32	11C	0,32	20C	-0,10	28H	0,13	36H	0,10
3O	-0,30	12C	0,24	21C	-0,09	29H	0,15	37H	0,11
4O	-0,35	13C	-0,25	22C	-0,06	30H	0,14	38H	0,11
5N	-0,51	14C	-0,11	23C	0,28	31H	0,14	39H	0,10
6N	-0,48	15C	0,10	24C	0,37	32H	0,10	40H	0,12
7N	-0,39	16C	-0,05	25H	0,15	33H	0,13	41H	0,19
8C	-0,05	17C	-0,04	26H	0,15	34H	0,12	42H	0,25

9C	-0,22	18C	-0,33						
Klindamisin									
Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri
1Cl	-0,11	13C	-0,02	25C	-0,24	37H	0,11	49H	0,12
2S	0,11	14C	0,04	26C	-0,28	38H	0,10	50H	0,13
3O	-0,40	15C	-0,01	27C	-0,46	39H	0,13	51H	0,12
4O	-0,37	16C	0,04	28H	0,13	40H	0,13	52H	0,23
5O	-0,38	17C	-0,17	29H	0,11	41H	0,12	53H	0,23
6O	-0,37	18C	0,08	30H	0,11	42H	0,07	54H	0,10
7O	-0,35	19C	0,42	31H	0,14	43H	0,11	55H	0,10
8N	-0,33	20C	0,06	32H	0,08	44H	0,11	56H	0,10
9N	-0,42	21C	-0,15	33H	0,11	45H	0,19	57H	0,24
10C	-0,20	22C	-0,26	34H	0,15	46H	0,11	58H	0,15
11C	-0,12	23C	-0,18	35H	0,15	47H	0,11	59H	0,13
12C	-0,19	24C	-0,23	36H	0,13	48H	0,11	60H	0,16

4.3.3. Bronkodilatör Grubu İlaç Etken Maddelerinin Mulliken Yük Dağılımları

Bu tez çalışmasında incelenen bronkodilatör ilaç etken maddelerinin mulliken yükleri Çizelge 4.9 da sunulmuştur. Çizelge 4.9 incelendiğinde teofilin, salbutamol, indakaterol ve aklindiyum bromür moleküllerine ait hidrojen atomlarının pozitif Mulliken yüküne sahip oldukları görülmektedir. Teofilin molekülünde en yüksek negatif yüke sahip olan 3N ve 4N atomlarıdır. Bu azot atomlarına bağlı olan karbon atomlarının negatif yüke sahip olduğu Çizelge 4.9’ da görülmektedir. Salbutamol için oksijen atomları (1O, 2O, 3O) en yüksek negatif yüke sahipken yalnızca 1O ve 2O atomlarına bağlı olan karbon atomları pozitif yüke sahiptir. İndikaterol içinse oksijen (1O,2O ve 3O) ve azot (4N ve 5N) atomları negatif yük bakımından oldukça zengindir. En yüksek negatif yüke sahip olan azot atomunun (5N) bağlı olduğu karbon atomunun ve tüm oksijen atomlarına bağlı karbon atomlarının pozitif yüke sahiptir. Aklindiyum bromür içinse azot atomunun (7N) en yüksek negatif yüke sahip olduğu ayrıca Oksijen atomlarının da (3O,4O,5O,6O) negatif yük bakımından oldukça yüksek olduğu Çizelge 4.9 da görülmektedir.

Çizelge 4.9. Teofilin, salbutamol, indakaterol ve Aklidinyum etken maddelerinin mulliken yükleri

Teofilin									
Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri
1O	-0,37	6N	-0,33	10C	0,56	14H	0,25	18H	0,14
2O	-0,38	7C	0,34	11C	-0,16	15H	0,13	19H	0,13
3N	-0,50	8C	0,04	12C	-0,16	16H	0,15	20H	0,13
4N	-0,49	9C	0,48	13C	0,18	17H	0,13	21H	0,12
5N	-0,39								
Salbutamol									
Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri
1O	-0,39	9C	-0,25	17C	-0,04	25H	0,10	33H	0,23
2O	-0,37	10C	-0,25	18H	0,07	26H	0,12	34H	0,10
3O	-0,39	11C	-0,06	19H	0,12	27H	0,10	35H	0,10
4N	-0,34	12C	0,04	20H	0,17	28H	0,11	36H	0,09
5C	-0,14	13C	-0,05	21H	0,10	29H	0,10	37H	0,25
6C	-0,07	14C	-0,13	22H	0,09	30H	0,09	38H	0,23
7C	0,02	15C	0,19	23H	0,11	31H	0,08		
8C	-0,24	16C	-0,09	24H	0,12	32H	0,08		
İndikaterol									
Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri
1O	-0,41	13C	-0,01	25C	-0,08	37H	0,07	49H	0,10
2O	-0,35	14C	-0,05	26C	0,09	38H	0,13	50H	0,10
3O	-0,37	15C	-0,05	27C	0,20	39H	0,09	51H	0,10
4N	-0,39	16C	0,05	28C	-0,25	40H	0,12	52H	0,25
5N	-0,50	17C	-0,24	29C	0,40	41H	0,12	53H	0,11
6C	-0,10	18C	-0,24	30H	0,11	42H	0,11	54H	0,11
7C	-0,13	19C	-0,20	31H	0,13	43H	0,12	55H	0,19
8C	-0,12	20C	-0,15	32H	0,12	44H	0,11	56H	0,12
9C	-0,07	21C	-0,26	33H	0,11	45H	0,11	57H	0,23
10C	-0,08	22C	-0,26	34H	0,12	46H	0,10		
11C	-0,06	23C	-0,03	35H	0,19	47H	0,10		
12C	-0,06	24C	0,26	36H	0,07	48H	0,10		
Aklidinyum Bromür									

Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri	Atomlar	Mulliken Yükleri
1S	0,33	14C	-0,18	27C	-0,10	40H	0,09	53H	0,09
2S	0,21	15C	-0,07	28C	-0,11	41H	0,15	54H	0,09
3O	-0,35	16C	-0,25	29C	-0,29	42H	0,11	55H	0,11
4O	-0,36	17C	-0,02	30C	-0,31	43H	0,11	56H	0,11
5O	-0,37	18C	0,34	31C	-0,09	44H	0,10	57H	0,09
6O	-0,36	19C	0,13	32C	-0,09	45H	0,15	58H	0,08
7N	-0,41	20C	-0,25	33C	-0,10	46H	0,12	59H	0,12
8C	-0,17	21C	-0,32	34H	0,13	47H	0,11	60H	0,11
9C	-0,04	22C	0,17	35H	0,20	48H	0,15	61H	0,10
10C	-0,06	23C	-0,02	36H	0,09	49H	0,15	62H	0,10
11C	-0,08	24C	-0,02	37H	0,10	50H	0,11	63H	0,09
12C	0,04	25C	-0,14	38H	0,11	51H	0,11		
13C	-0,18	26C	-0,09	39H	0,16	52H	0,23		

4.4. İlaç Etken Maddelerinin Elektronik Özellikleri

Sınır moleküler orbitalleri, HOMO ve LUMO, molekülün kimyasal reaktivitesini yansıtan önemli parametrelerdir. B3LYP/6311G (d,p) temel seti kullanılarak Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (TD-DFT) ile tüm ilaç etken maddelerinin sınır moleküler orbital enerjileri hesaplanmıştır. HOMO ve LUMO arasındaki boşluk, molekülün kimyasal stabilitesini, kimyasal reaktivitesini, sertliğini ve yumuşaklığını karakterize eder. HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki boşluk ne kadar düşükse, molekülün reaktivitesi o kadar fazladır (Çiçek M. B., 2022). Kimyasal sertlik değerinin yüksek olması molekül içi yük transferinin az ya da hiç olmamasını gösterirken yumuşaklık parametresi sertliğin tam tersi olarak ifade edilir. HOMO ve LUMO enerji değerleri kullanılarak tüm ilaç etken maddeleri için elektronik özellikler hesaplanarak (Tarı ve Demirtaş, 2022) Çizelge 4.10 de sunulmuştur. HOMO ve LUMO değerleri kullanılarak hesaplanan enerji parametreleri Çizelge 4.11’de sunulmuştur. Klomipramin, duloksetin, tranilsipromin, levoflaksasin, siproflaksasin, klindamisin salbutamol, indakaterol, aklidinyum bromür ve teofilin ilaç etken maddelerinin HOMO enerjileri sırasıyla; -5.660 eV, -5.823 eV, -6.340 eV, -5.823 eV, -5.986 eV, -6.112 eV, -5.660 eV, -6.040 eV, -5.388 eV ve -6.286 eV, LUMO enerjileri ise sırasıyla; -0.653 eV, -1.224 eV, -0.408 eV, -1.497 eV, -1.605 eV, 0.0318 eV, -0.163 eV, -1.742 eV, -0.571 eV ve -1.116 eV olarak hesaplanmıştır. HOMO-LUMO enerji aralıkları sırası ile; 5.007 eV, 4.599 eV, 5.932 eV, 4.326 eV, 4.381 eV, 6.144 eV, 5.497 eV, 4.298 eV, 4.817 eV ve 5.170 eV’dir.

Bu veriler tüm ilaç etken maddelerinin molekül yapılarının kararlı olduğunu ve elektron bulutlarının deformasyona karşı dirençli olduğunu göstermektedir. Kimyasal sertlik parametreleri incelendiğinde tüm moleküller için hemen hemen aynı değerde hesaplanmıştır. Klomipramin, duloksetin, tranilsipromin, levoflaksasin, siproflaksasin, klindamisin, salbutamol, indikaterol, aklidinyum bromür ve teofilin ilaç etken maddeleri için hesaplanan kimyasal sertlik parametreleri sırasıyla; 2.504 eV, 2.300 eV, 2.966 eV, 2.163 eV, 2.190 eV, 3.072 eV, 2.749 eV, 2.149 eV, 2.409 eV ve 2.585 eV, yumuşaklık parametreleri sırasıyla; 0.200 eV, 0.217 eV, 0.169 eV, 0.231 eV, 0.228 eV, 0.162 eV, 0.182 eV, 0.233 eV, 0.208 eV ve 0.193 eV olarak hesaplanmıştır. Kimyasal aktivite parametreleri incelendiğinde klomipramin, duloksetin, tranilsipromin, levoflaksasin, siproflaksasin, klindamisin, salbutamol, indikaterol, aklidinyum bromür ve teofilin ilaç etken maddeleri için sırası ile kimyasal potansiyelleri; -3.157 eV, -3.524 eV, -3.374 eV, -3.66 eV, -3.796 eV, -3.040 eV, -2.911 eV, -3.891 eV, -2.980 eV, ve -3.701 eV elektrofilik indeksi sırasıyla; 1.989 eV, 2.700 eV, 1.919 eV, 3.096 eV, 3.289 eV, 1.504 eV, 1.541 eV, 3.523 eV, 1.844 eV ve 2.649 eV olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.10. İlaç etken maddelerine ait reaktif enerji değerleri

Parametreler	Klomipramin (eV)	Duloksetin(eV)	Tranlspromin(eV)	Levoflaksasın(eV)	Siproflaksesin(eV)	Klindamisin(eV)	Salbutamol(eV)	İndakaterol(eV)	Aklindiyum Bromud eV)	Teofilin(eV)
E_{HOMO}	-5.660	-5.823	-6.340	-5.823	-5.986	-6.112	-5.660	-6.040	-5.388	-6.286
E_{LUMO}	-0.653	-1.224	-0.408	-1.497	-1.605	0.0318	-0.163	-1.742	-0.571	-1.116
ΔE	5.007	4.599	5.932	4.326	4.381	6.144	5.497	4.298	4,817	5.170
İyonizasyon Potansiyeli (I)	5.660	5.823	6.340	5.823	5.986	6.112	5.660	6.040	5.388	6.286
Elektron Affinitesi (A)	0.653	1.224	0.408	1.497	1.605	-0.031	0.163	1.742	0.571	1.116
Elektronegatiflik (χ)	3.146	3.524	3.374	3.66	3.796	3.040	2.911	3.891	2.980	3.701
Kimyasal Potansiyel (μ)	-3.157	-3.524	-3.374	-3.66	-3.796	-3.040	-2.911	-3.891	-2.980	-3.701
Kimyasal Sertlik (η)	2.504	2.300	2.966	2.163	2.190	3.072	2.749	2.149	2.409	2.585
Kimyasal Yumuşaklık (s)	0.200	0.217	0.169	0.231	0.228	0.162	0.182	0.233	0.208	0.193
Elektrofilik İndeks (w)	1.989	2.700	1.919	3.096	3.289	1.504	1.541	3.523	1.844	2.649
Maximum Yük Transfer Parametresi(ΔN_{max})	0.660	0.766	0.569	0.846	0.866	0.494	0.530	0.905	0.619	0.716

Çizelge 4.11. İlaç etken maddelerine ait enerji parametreleri

Molekül	Uyarılma durumu	C1 sabiti	Uyarılma Enerjisi (eV)	DeneySEL (nm)	Teorik(nm)	f	Geçişler Üzerindeki Katkı Oranları
Klomipramin	1		4.225	275	294	0.023	
	83→85	-0.131					HOMO-1→LUMO %3
	84→85	0.679					HOMO→LUMO %92
	2		4.513	253	275	0.190	
	83→86	-0.117					HOMO-1→LUMO +1 %7
	84→86	0.607					HOMO→LUMO +1 %74
	84→87	0.259					HOMO→LUMO+2 %14
	3		4.602	215	269	0.005	
	84→87	0.527					HOMO→LUMO+2 %55
Duloksetin	84→88	0.412					HOMO→LUMO+3 %34
	1		4.108	319	302	0.150	
	79→80	0.692					HOMO→LUMO %96
	2		4.364	291	284	0.036	
	76→80	0.379					HOMO-3→LUMO %29
	79→82	0.558					HOMO→LUMO+2 %62
	3		4.482	220	277	0.002	
	79→81	0.672					HOMO→LUMO+1 %90
	1		5.118		242	0.019	
Tranilsipramin	34→38	-0.227					HOMO-2→LUMO +1%10

	36→37	0.547					HOMO→LUMO %59
	36→38	-0.272					HOMO→LUMO+1 %15
	2		5.502	214	225	0.245	
	36→37	0.328					HOMO→LUMO %22
	36→38	0.582					HOMO→LUMO+1 %68
	3		5.852	197	212	0.007	
	34→37	0.305					HOMO-2→LUMO %19
	35→37	0.490					HOMO-1→LUMO %48
	35→38	-0.298					HOMO-1→LUMO+1 %18
Levoflaksasin	1		3.643	293	340	0.023	
	93→97	0.136					HOMO -2→LUMO +1 %4
	95→96	0.676					HOMO→LUMO %91
	2		3.839	228	323	0.160	
	93→96	-0.286					HOMO -2→LUMO %16
	95→97	0.631					HOMO→LUMO +1%80
	3		4.050	228	306	0.015	
	94→96	0.631					HOMO -1→LUMO %80
	94→97	-0.210					HOMO-1→LUMO+1 %9
Siproflaksasin	1		3.848	331	322	0.101	
	87→88	0.674					HOMO→LUMO %91
	2		4.058	320	306	0.0321	
	84→88	0.606					HOMO -3→LUMO %74
	84→89	-0.269					HOMO -3→LUMO+1 %15

	3		4.066	279	305	0.001	
	85→88	-0.254					HOMO -2→LUMO +1 %13
	86→88	0.315					HOMO→LUMO %20
	87→89	0.526					HOMO→LUMO +1 %55
Klindamisin	1		5.137	191	241	0.001	
	114→115	0.491					HOMO→LUMO %48
	114→115	0.491					HOMO→LUMO %48
	114→116	0.493					HOMO→LUMO +1 %49
	2		5.697		218	0.001	
	114→115	0.505					HOMO→LUMO %51
	114→116	-0.483					HOMO→LUMO +1 %46
Salbutamol	1		4.864	196	255	0.0404	
	63→67	-0.235					HOMO-2→LUMO+1 %11
	65→66	0.641					HOMO→LUMO %82
	2		5.066	126	245	0.0437	
	64→66	0.686					HOMO-1→LUMO %94
	65→66	0.122					HOMO→LUMO %3
	3		5.375	278	231	0.0460	
	64→67	0.521					HOMO-1→LUMO+1 %54
	65→67	0.455					HOMO→LUMO +1%41
İndikaterol	1		3.743	344	331	0.0592	

	105→106	0.695					HOMO→LUMO %97
	2		4.017	294	309	0.001	
	103→106	0.559					HOMO-2→LUMO %62
	104→106	-0.430					HOMO-1→LUMO %37
	3		4.155	281	298	0.0001	
	103→106	0.431					HOMO-2→LUMO %37
	104→106	0.561					HOMO-1→LUMO %63
Teofilin	1		4.603		269	0.284	
	47→48	0.696					HOMO→LUMO %97
	2		5.130		242	0.0003	
	46→48	0.680					HOMO-1→LUMO %92
	44→48	0.177					HOMO-3→LUMO %34
	45→48	0.488					HOMO-2→LUMO %48

4.5. İlaç Etken Maddelerinin Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Yüzey Haritaları

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi, dipol moment, elektronegatiflik ve kısmi yükler ile ilişkilidir (Gümüş vd., 2015). Ayrıca Elektrofilik ve nükleofilik reaksiyon bölgelerinin belirlenmesinde, hidrojen bağı etkileşimlerinin tanımlanmasında tercih edilir. Negatif bir elektrostatik potansiyel, minimum elektrostatik potansiyele ve elektron yoğunluğu tarafından protonun çekimine karşılık gelir (Kalaycı vd., 2021). Bu MEP yüzey haritasında da kırmızı ile gösterilen bölgedir. Pozitif bir elektrostatik potansiyel, maksimum elektrostatik potansiyeli ve düşük elektron yoğunluğunun olduğu bölgelerde protonun itilmesini ifade eder (Öztürk ve Aycan, 2023). Bu aynı zamanda MEP yüzey haritasında mavi ile gösterilen bölgedir. Hidrojen bağı etkileşimlerini gösteren nötr ve sıfır elektrostatik potansiyel bölgeleri yeşil renkle gösterilir (Fatima ve diğerleri, 2023 – Serap ve Demircioğlu, 2019). Kırmızı ve mavi bölgedeki büyük farklılıklar, molekülün polar olması ile ilgilidir.

Bu tez çalışmasında seçilen ilaç etken maddelerinin MEP yüzey haritaları incelenmiştir. Tüm bileşenler için açık mavi ile gösterilen bölgeler, nükleofilik saldırı bölgelerini temsil etmektedir. Tüm ilaç etken maddelerinde oksijen ve azot atomlarının olduğu bölgelerde negatif bir elektrostatik potansiyel gözlenmiştir. Bu nedenle nükleofilik oksijen atomlarının elektrofilik saldırı bölgeleri olarak işlev gördüğü söylenebilir. Bu veriler moleküler kenetleme çalışmasında bu oksijen atomları aracılığı ile hidrojen bağları oluşturabileceği fikrini ortaya koymaktadır.

4.5.1. Anti-Depresan Grubu İlaç Etken Maddelerinin MEP Yüzey Haritaları

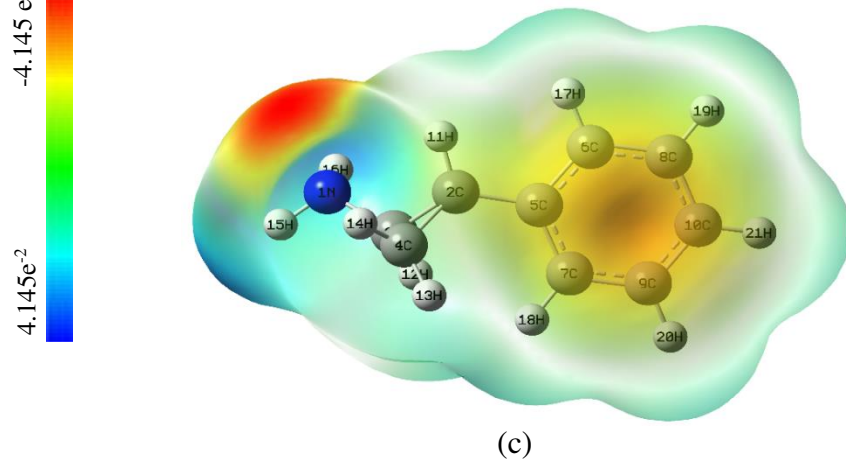
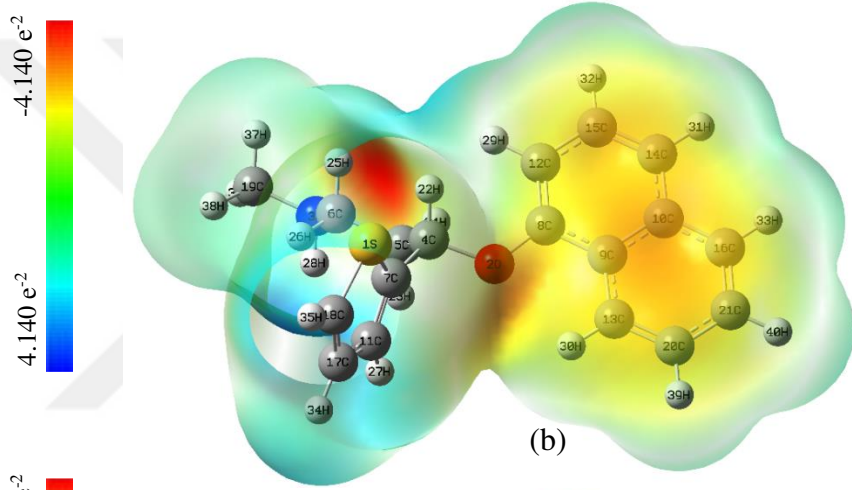
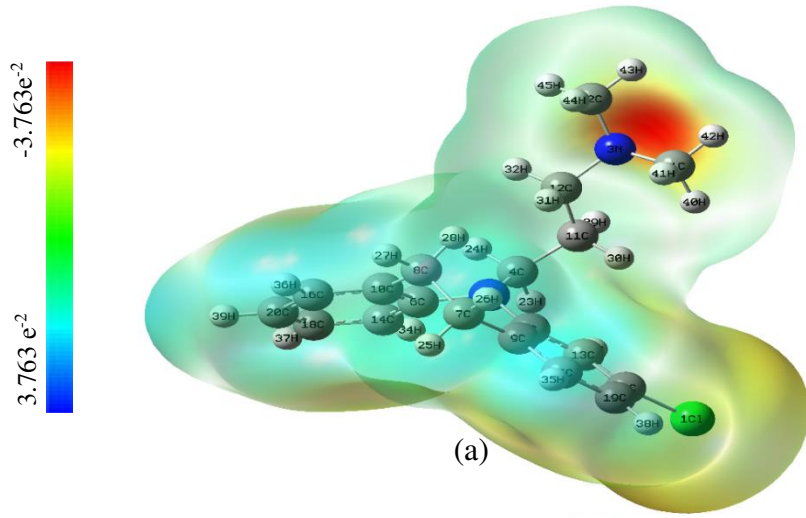
Antidepresan grubu yardımcı ilaç moleküllerinin moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritaları olarak Şekil 4.4. de sunulmuştur.

Klomipramin molekülü incelendiğinde kırmızı alan renk kodu -3.763 au ve mavi alan renk kodu 3.763 au arasında yayıldığı görülmektedir. Pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak hidrojen ve karbon atomları içermektedir. Molekül üzerinde bu atomlar nükleofilik saldırı bölgeleri olarak konumlanmıştır. Negatif potansiyelin görüldüğü bölge 2N atomunun bulunduğu bölgedir ve elektrofilik saldırı bölgesi olarak konumlanmıştır. Molekül üzerinde azot atomu elektrofilik saldırı bölgesi olarak konumlanmıştır.

Duloksetin molekülü incelendiğinde kırmızı alan renk kodu -4.140 au ve mavi alan renk kodu 4.140 au arasındadır. Pozitif elektrostatik potansiyel bölgeleri hidrojen atomları etrafında konumlanırken negatif elektrostatik potansiyel bölgelerin oksijen ve azot atomlarının bulunduğu bölgelerde konumlandığı görülmektedir.

Tranilsipromin molekülü incelendiğinde ise kırmızı alan renk kodu -4.145 au ve mavi alan renk kodu 4.15 au arasındadır. Pozitif elektrostatik potansiyel bölgeleri hidrojen atomları etrafında konumlanırken, negatif elektrostatik bölgelerin azot atomunun bulunduğu bölgede konumlandığı görülmektedir.





Şekil 4.9. (a) Klomipramin (b) Duloksetin (c) Tranilcipromine ait MEP haritaları

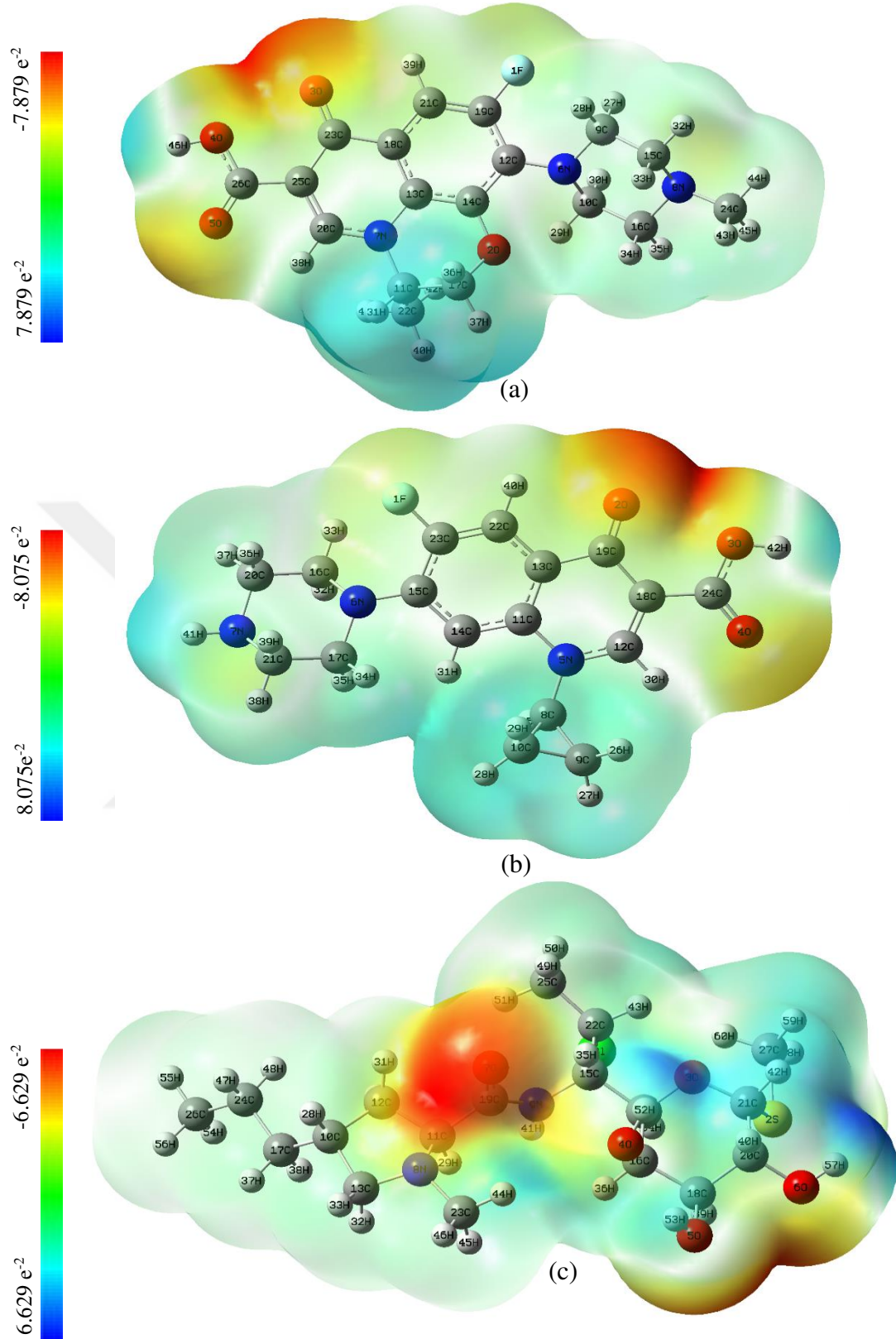
4.4.2. Anti-Bakteriyel Grubu İlaç Etken Maddelerinin MEP Yüzey Haritaları

Anti-bakteriyel grubu yardımcı ilaç moleküllerinin moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritaları levoflaksasin, siproflaksasin ve klindamisin olarak Şekil 4.5. de sırası ile sunulmuştur.

Levoflaksasin molekülü incelendiğinde kırmızı alan renk kodu -7.879 au ve mavi alan renk kodu 7.879 au arasında yayıldığı görülmektedir. Pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak hidrojen atomları içermektedir. Negatif potansiyel değerine sahip bölge azot ve oksijen atomu içermektedir. Molekül üzerinde hidrojen atomları nükleofilik saldırı bölgeleri olarak konumlanırken, azot atomları elektrofilik saldırı bölgesi olarak konumlanmıştır.

Siproflaksasin molekülü incelendiğinde kırmızı alan renk kodu -8.075 au ve mavi alan renk kodu 8.075 au arasında yayıldığı izlenmiştir. Pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak hidrojen atomları içerirken negatif elektrostatik potansiyel alanı oksijen atomlarını içermektedir.

Klindamisin molekülü incelendiğinde ise kırmızı alan renk kodu -6.629 au ve mavi alan renk kodu 6.629 au arasında yayıldığı görülmektedir. Pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak azot ve hidrojen atomu içerdiği gözlemlenirken, negatif elektrostatik potansiyel alanının oksijen atomları içerdiği görülmektedir.



Şekil 4.5. (a) Levofloksasin (b) Siproflaksasin (c) Klindamisine MEP haritaları

4.4.3. Bronkodilatör Grubu İlaç Etken Maddelerinin MEP Yüzey Haritaları

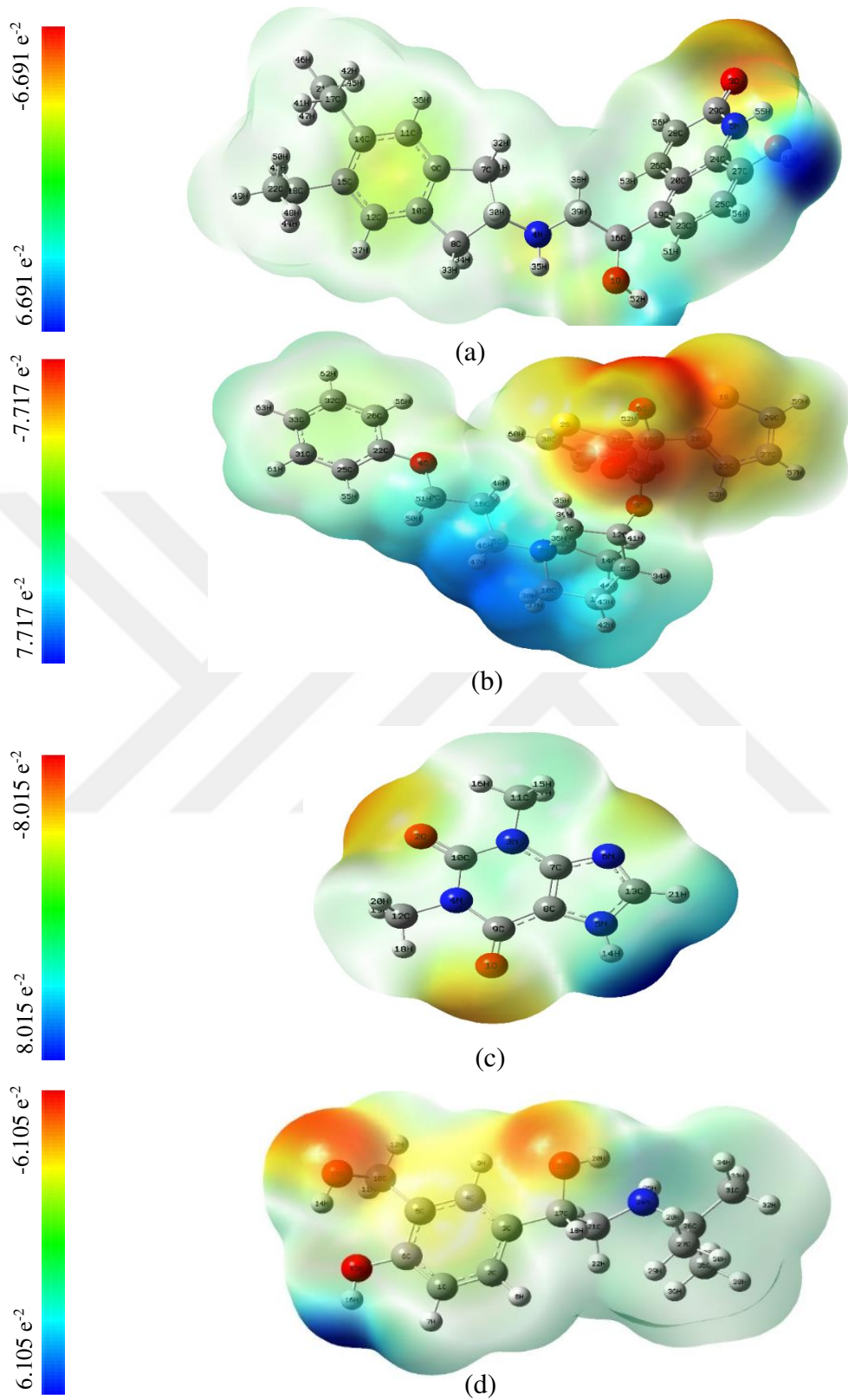
Bronkodilatör grubu yardımcı ilaç moleküllerinin moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritaları salbutamol, indakaterol, aklidinyum bromür ve teofilin olarak Şekil 4.6. da sırası ile sunulmuştur.

Salbutamol molekülü incelendiğinde kırmızı alan renk kodu -6.105 au ve mavi alan renk kodu 6.105 au arasında yayıldığı görülmektedir. Pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak hidrojen atomları içermektedir. Negatif potansiyel değerine sahip bölge azot atomu içermektedir. Molekül üzerinde hidrojen atomları nükleofilik saldırı bölgeleri olarak konumlanırken, azot atomları elektrofilik saldırı bölgesi olarak konumlanmıştır.

İndikaterol molekülü incelendiğinde kırmızı alan renk kodu -7.717 au ve mavi alan renk kodu 7.717 au arasında yayıldığı izlenmiştir. Pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak hidrojen atomları içerirken negatif elektrostatik potansiyel alanı oksijen atomlarını içermektedir.

Aklidinyum bromür molekülü incelendiğinde ise kırmızı alan renk kodu -8.015 au ve mavi alan renk kodu 8.015 au arasında yayıldığı görülmektedir. Pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak azot, karbon ve hidrojen atomu içerdiği gözlemlenirken, negatif elektrostatik potansiyel alanının oksijen ve kükürt atomları içerdiği görülmektedir.

Teofilin molekülü incelendiğinde ise kırmızı alan renk kodu -6.691 au ve mavi alan renk kodu 6.691 au arasında yayıldığı görülmektedir. Pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak azot ve hidrojen atomu içerdiği gözlemlenirken, negatif elektrostatik potansiyel alanının oksijen atomları içerdiği görülmektedir.



Şekil 4.6. (a) İndakaterol (b) Aklindiyum Bromür (c) Teofilin (d) Salbutamol etken maddelerin MEP haritaları

4.5. İlaç Etken Maddelerinin Covid-19 Proteini ile Moleküler Kenetleme Analizi

Moleküler yerleştirme analizi, reseptör (protein, nükleik asit)-ligand (bileşik) kompleks etkileşimlerini belirleyen bir simülasyon yöntemidir (Kutlu ve diğerleri, 2023). Bu yöntem, bir protein ve ligand etkileşime girdiğinde potansiyel enerji değişimini simüle eden bir skor üretir. Skor, metal iyonlarına, sterik etkileşimlere ve hidrojen bağlarına dayanır. Bağlanma afinitesi ne kadar yüksek olursa, puan o kadar düşük olur (daha negatif) (Lima ve diğerleri, 2023). Bu tez çalışmasında, Covid-19 tedavisinde kullanılan yardımcı ilaç etken maddelerinin Covid-19 proteini ile moleküler kenetleme simülasyonu yapılarak, aralarındaki bağlanma modları ve bağlanma afiniteleri belirlenmiştir. Covid-19 proteininin kristal yapısı, protein veri bankasından (PDB ID: 6M03) elde edildi, yapıdan su moleküllerinin çıkarılması ve polar hidrojenlerin eklenmesiyle moleküler kenetleme çalışmasına uygun hale getirildi.

4.5.1. Anti-Depresan İlaç Etken Maddelerinin Covid-19 Proteini ile Moleküler Kenetleme Analizi

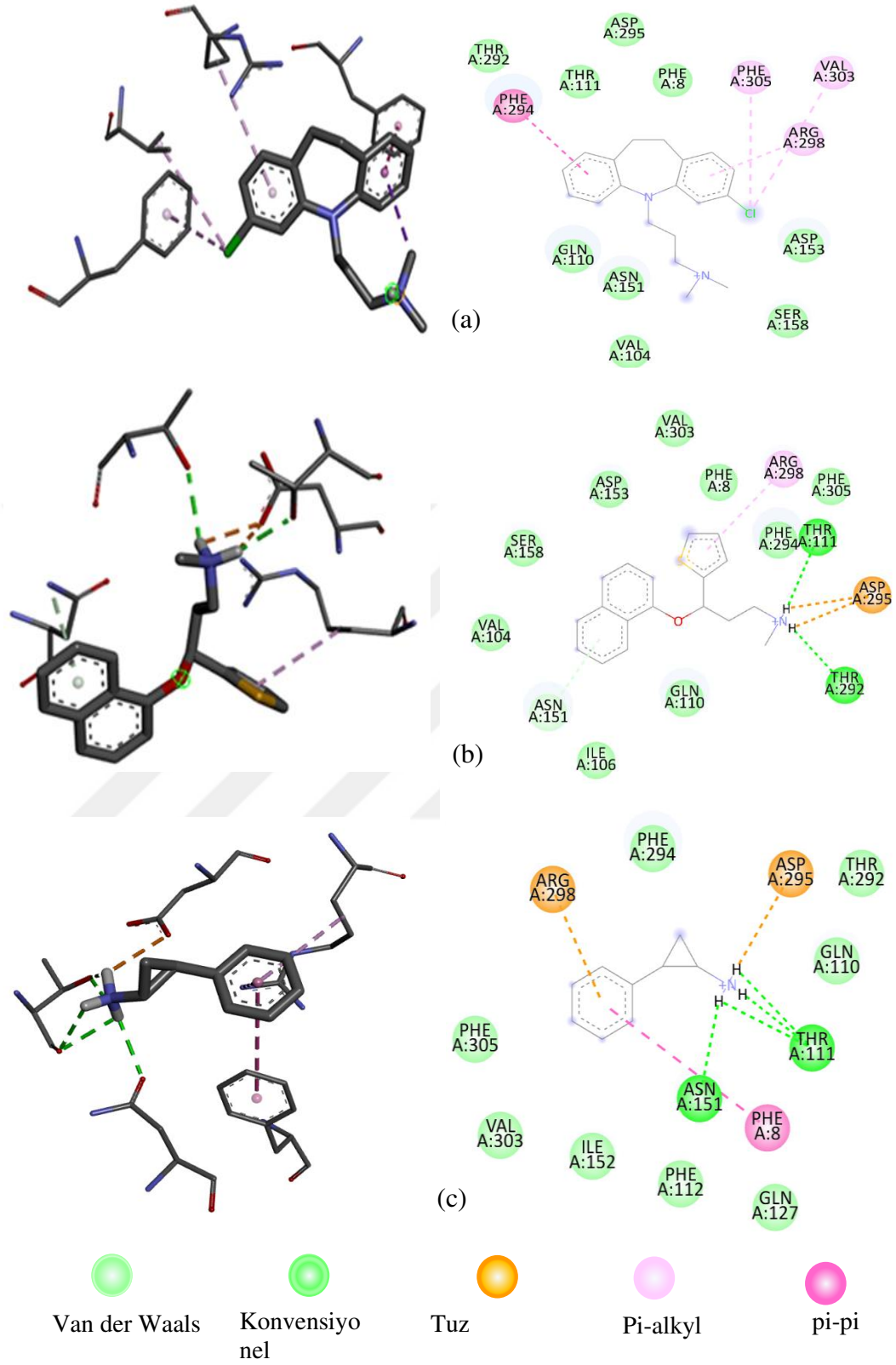
Anti depresan (klomipramin, duloksetin, tranilsipromin) grubu ilaç etken maddelerinin Covid-19 proteini ile etkileşmesi sonucunda hesaplanan bağlanma afinite değerleri (kcal/mol) ve ayrıntılı bağlantı amino asit kalıntıları Çizelge 4.12 de sunulmuştur. Bağlanma enerjilerine (Gibbs serbestlik enerjisi) bakıldığında etkileşimin sonucunun negatif değer olması reaksiyonun ekzotermik olduğunu ve istemli bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Covid-19 proteininin klomipramin, duloksetin ve tranilsipromine bağlanma enerjisi sırası ile -7.1, -6.6 ve -5.1 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Buda Covid-19 proteininin klomipramine bağlanma afinitesinin yüksek olduğunu gösterir. Moleküler kenetleme analizinde klomipramin ve duloksetinin Covid-19 proteini ile hemen hemen aynı bölgeden etkileşime girdiği, tranilsiprominin ise tamamen farklı bir bölgeden etkileşime girdiği amino asit bölgelerinden görülmektedir.

Anti depresan grubu ilaç etken maddelerinin 6M03 proteini ile çoğunlukla van der Waals etkileşiminde bulunduğu Şekil 4.7 de açıkça görülmektedir. Klomipraminin 6M03 proteini ile van der Waals etkileşimlerine ek olarak PHE294 amino asit kalıntısı ile pi-pi etkileşimi ve ARG298, PHE305, VAL303 amino asit kalıntıları ile pi-alkyl etkileşimlerinde bulunmuştur. Duloksetin, 6M03 proteininin ASP295 amino asit kalıntısı ile kovalent olmayan hidrojen bağı ve iyonik bağı birleşimi ile oluşan tuz köprüsü olarak

tanımlanan bir etkileşime ek olarak THR292 ve THR111 amino asit kalıntıları ile konvensiyonel hidrojen bağı yoluyla etkileşime girmiştir. Bağlanma afinitesi en düşük olan tranilsipromin ve 6M03 proteini arasında duloksetine benzer iki tuz köprüsünün olduğu ayrıca THR111 ve ASN151 amino asit kalıntıları ile konvensiyonel hidrojen bağı oluşturduğu görülmektedir.

Çizelge 4.12. Anti depresan grubu ilaç etken maddelerinin bağlanma skorları ve etkileşime girdiği amino asit kalıntıları

İlaç etken maddeler	Bağlanma skoru (kcal/mol)	Bağlanan Amino Asit Kalıntıları
Klomipramin	-7.1	PHE8 VAL104 ILE106 GLN110 THR111 ASN151 ILE152 ASP153 TYR154 SER158 THR292 PHE294 ASP295 ARG298 VAL303 PHE305
Duloksetin	-6.6	PHE8 VAL104 ILE106 GLN110 THR111 PHE112 GLN127 ASN151 ILE152 ASP153 SER158 THR292 PHE294 ASP295 ARG298 VAL303 PHE305
Tranilsipromin	-5.1	PHE8 GLN110 THR111 PHE112 GLN127 ASN151 ILE152 THR292 PHE294 ASP295 ARG298 VAL303 PHE305



Şekil 4.19. Anti depresan grubu ilaç etken maddelerinin 6M03 proteini ile en iyi bağlanma, aktif yerleşme pozları ve amino asit kalıntıları bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü (a) Klomipramin (b) Duloksetin (c) Tranilsipromin

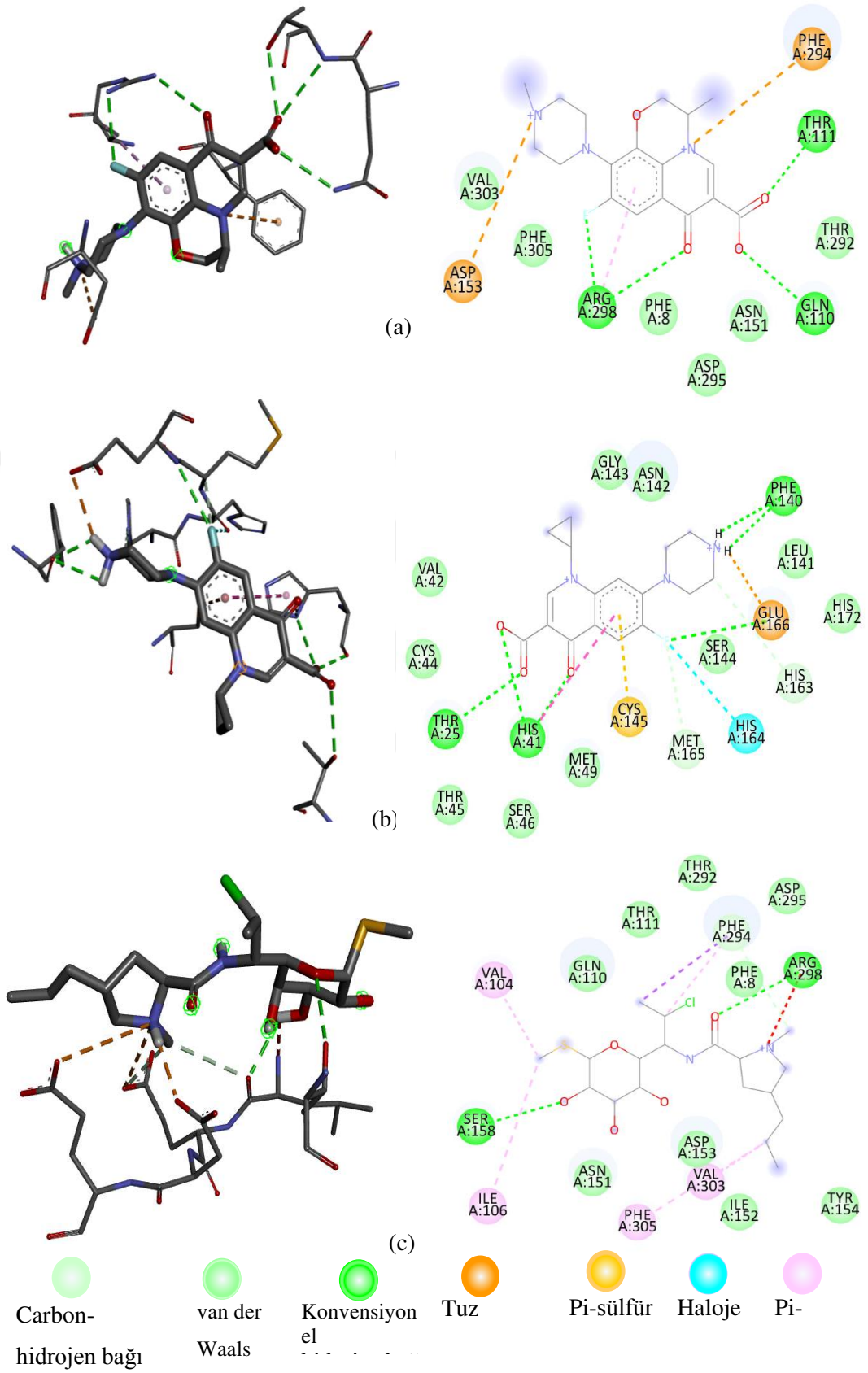
4.5.2. Anti-Bakteriyel İlaç Etken Maddelerinin Covid-19 Proteini ile Moleküler Kenetleme Analizi

Anti bakteriyel (Levofloksasin, Siproflaksasin, Klindamisin) grubu ilaç etken maddelerinin Covid-19 proteini ile etkileşmesi sonucunda hesaplanan bağlanma afinite değerleri (kcal/mol) ve ayrıntılı bağlantı amino asit kalıntıları Çizelge 4.13 de sunulmuştur. Bağlanma enerjilerine (Gibbs serbestlik enerjisi) bakıldığında etkileşimin sonucunun negatif değer olması reaksiyonun ekzotermik olduğunu ve istemli bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Covid-19 proteininin levofloksasin, siproflaksasin, klindamisin bağlanma enerjisi sırası ile -7.9, -7.6 ve -6.8 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Buda Covid-19 proteininin levofloksasin ve siproflaksasine bağlanma afinitesinin hemen hemen aynı olduğunu, klindamisine ise daha düşük bir bağlanma afinitesi gerçekleştirdiğini gösterir. Moleküler kenetleme analizinde levoflaksasin ve klindamisin 6M03 proteini ile hemen hemen aynı bölgeden etkileşime girdiği, siproflaksasinin ise tamamen farklı bir bölgeden etkileşime girdiği amino asit bölgelerinden görülmektedir.

Anti bakteriyel grubu ilaç etken maddelerinin 6M03 proteini ile çoğunlukla van der Waals etkileşiminde bulunduğu Şekil 4.8 de açıkça görülmektedir. Levoflaksasin 6M03 proteini ile van der Waals etkileşimlerine ek olarak PHE294 ve ASP153 amino asit kalıntıları ile pi-kasyon etkileşimi ve ARG298, THR111 ve GLN110 amino asit kalıntıları ile konvansiyonel hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Siproflaksasin 6M03 proteininin GLU166 amino asit kalıntısı ile kovalent olmayan hidrojen bağı ve iyonik bağın birleşimi ile oluşan tuz köprüsü olarak tanımlanan bir etkileşim ve CYS145 amino asit kalıntısı ile pi-sulfur etkileşiminde bulunmuştur. THR25, HIS41, PHE140 amino asitleri ile konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı ayrıca HIS163 ve MET165 amino asit kalıntıları ile karbon hidrojen bağı yaptığı görülmektedir. Klindamisin, 6M03 proteininin ARG298 ve SER158 amino asit kalıntıları ile konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı, PHE294 amino asiti ile karbon-hidrojen bağı yaptığı ayrıca VAL104, ILE106, PHE305 ve VAL303 amino asitleri ile pi-alkyl etkileşimlerinin varlığı Şekil 4.9 da görülmektedir.

Çizelge 4.13. Anti bakteriyel grubu ilaç etken maddelerinin bağlanma skorları ve etkileşime girdiği amino asit kalıntıları

İlaç etken maddeler	Bağlanma skoru (kcal/mol)	Bağlanan Amino Asit Kalıntıları
Levoflaksasin	-7.8	PHE8 ILE106 GLN110 THR111 GLN127 ASN151 ILE152 ASP153 THR292 PHE294 ASP295 ARG298 VAL303 PHE305
Siproflaksasin	-7.6	THR25 THR26 HIS41 VAL42 CYS44 THR45 SER46 MET49 PHE140 LEU141 ASN142 GLY143 SER144 CYS145 HIS163 HIS164 MET165 GLU166 HIS172
Klindamisin	-6.3	PHE8 VAL104 ILE106 GLN110 THR111 ASN151 ILE152 ASP153 TYR154 CYS156 SER158 THR292 PHE294 ASP295 ARG298 VAL303 THR304 PHE305



Şekil 4.21. Anti bakteriyel gruba ilaç etken maddelerinin 6M03 proteini ile en iyi bağlanma, aktif yerleşme pozları ve amino asit kalıntıları bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü (a) Levofloksasin (b) Siproflaksasin (c) Klindamisin

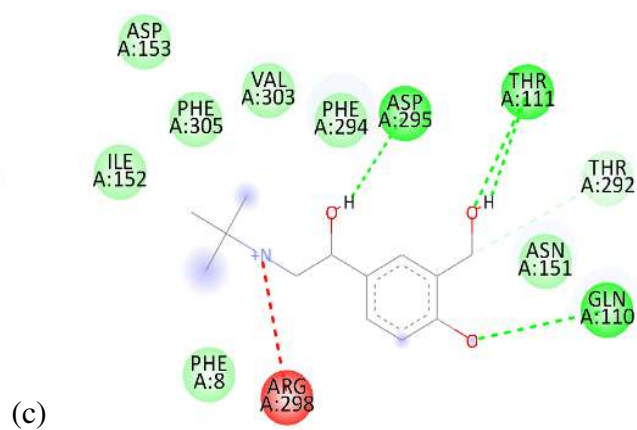
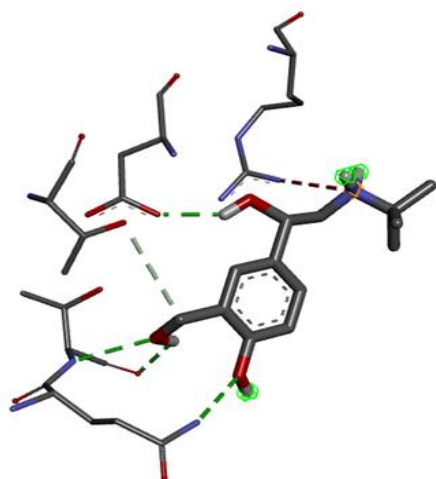
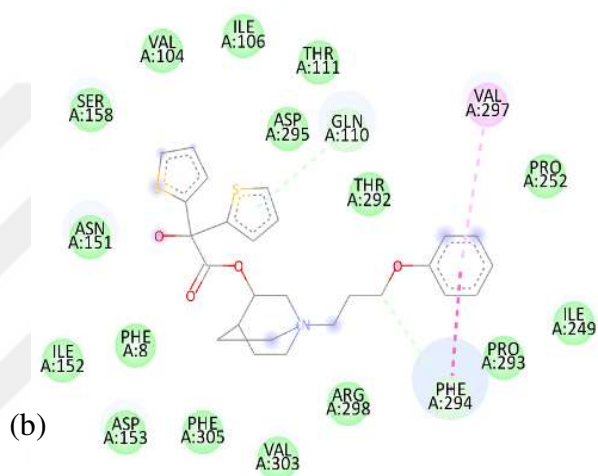
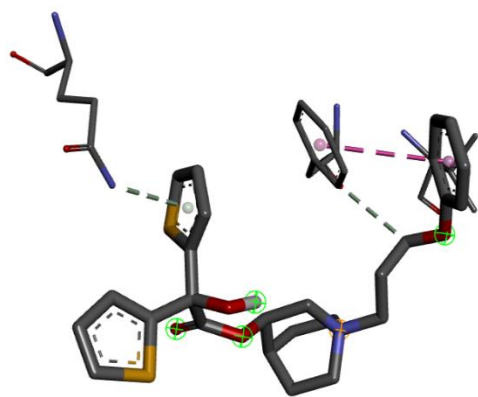
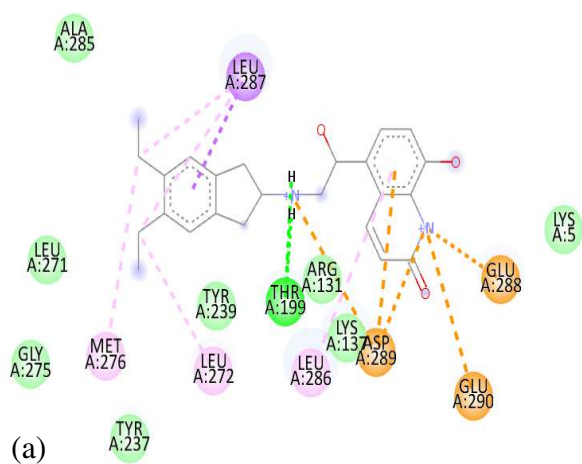
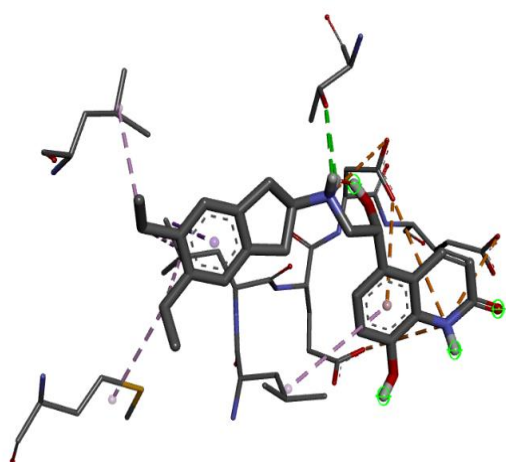
4.5.3. Bronkodilatör İlaç Etken Maddelerinin Covid-19 Proteini ile Moleküler Kenetleme Analizi

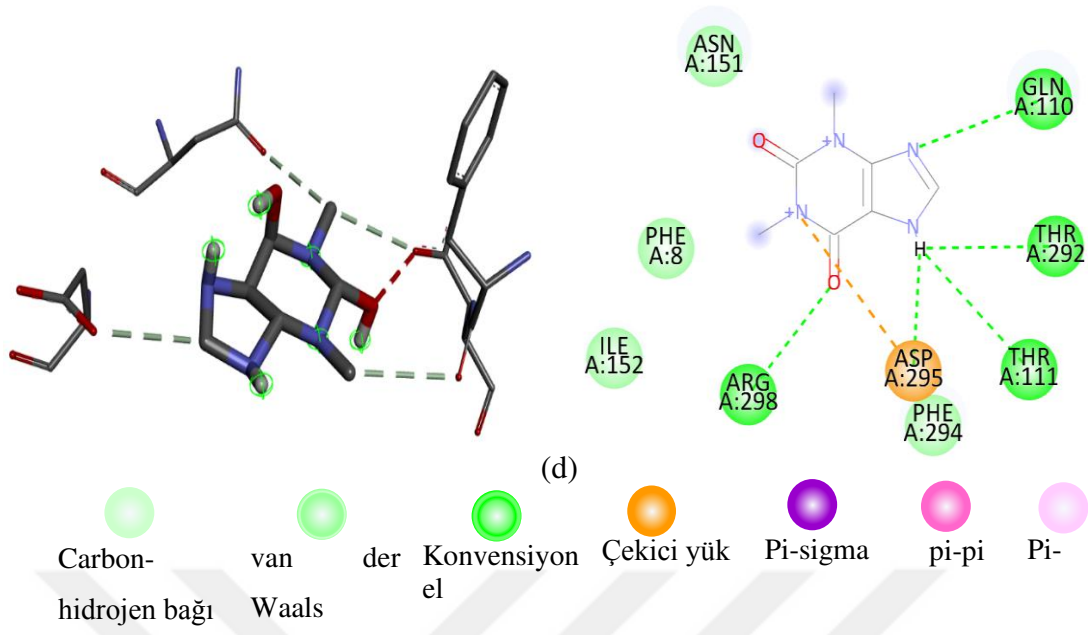
Bronkodilatör (İdakaterol, Aklindiyum bromür, Salbutamol, Teofilin) grubu ilaç etken maddelerinin Covid-19 proteini ile etkileşmesi sonucunda hesaplanan bağlanma afinite değerleri (kcal/mol) ve ayrıntılı bağlantı amino asit kalıntıları Çizelge 4.14 de sunulmuştur. Bağlanma enerjilerine (Gibbs serbestlik enerjisi) bakıldığında etkileşimin sonucunun negatif değer olması reaksiyonun ekzotermik olduğunu ve istemli bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Covid-19 proteininin indakaterol, aklindiyum bromür, salbutamol, teofilin bağlanma enerjisi sırası ile -8.2, -7.9, -6.0 ve -5.9 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Buda Covid-19 proteininin en yüksek bağlanma afnitesini indakaterol ile en düşük bağlanma afinitesini teofilin ile gerçekleştirdiğini göstermektedir. Moleküler kenetleme analizinde aklindiyum bromür, salbutamol ve teofilinin 6M03 proteini ile hemen hemen aynı bölgeden etkileşime girdiği, indakaterolün ise tamamen farklı bir bölgeden etkileşime girdiği amino asit bölgelerinden görülmektedir.

Bronkodilatör grubu ilaç etken maddelerinin 6M03 proteini ile çoğunlukla van der Waals etkileşiminde bulunduğu Şekil 4.9 de açıkça görülmektedir. İndakaterolün 6M03 proteini ile van der Waals etkileşimlerine ek olarak LEU287 amino asit kalıntısı ile pi-sigma etkileşimi ve LEU272, LEU286 ve MET276 amino asit kalıntıları ile pi-alkyl etkileşimi yapmaktadır. Aklindiyum bromür 6M03 proteininin GLN110 amino asit kalıntısı ile karbon-hidrojen bağı ve VAL297 amino asit kalıntısı ile pi-alkyl etkileşimi yapmaktadır. Salbutamol, 6M03 proteininin ASP295, THR111 ve GLN110 amino asit kalıntıları ile konvensiyonel hidrojen bağı yaptığı, THR292 amino asit kalıntısı ile karbon-hidrojen bağı yapmaktadır. Bağlanma afinitesi en düşük olan teofilin ise 6M03 proteini ile van der Waals etkileşimlerine ek olarak GLN110, THR292, THR111 ve ARG298 amino asit kalıntıları ile konvensiyonel hidrojen bağı yapmaktadır. Tüm etkileşimler Şekil 4.9 da ayrıntılı olarak görülmektedir.

Çizelge 4.14. Bronkodilatör grubu ilaç etken maddelerinin bağlanma skorları ve etkileşime girdiği amino asit kalıntıları

İndakaterol	-8.2	LYS5 ARG131 LYS137 THR199 TYR237 TYR239 LEU271 LEU272 GLY275 MET276 SER284 ALA285 LEU286 LEU287 GLU288 ASP289 GLU290
Aklinikdyum bromür	-7.9	PHE8 VAL104 ILE106 GLN110 THR111 ASN151 ILE152 ASP153 SER158 ILE249 PRO252 THR292 PRO293 PHE294 ASP295 VAL297 ARG298 VAL303 PHE305
Salbutamol	-6.0	PHE8 ILE106 GLN110 THR111 PHE112 ASN151 ILE152 ASP153 THR292 PHE294 ASP295 VAL296 ARG298 VAL303 PHE305
Teofilin	-5.9	PHE8 GLN110 THR111 ASN151 ILE152 THR292 PHE294 ASP295 ARG298





Şekil 4.23. Bronkodilatör grubu ilaç etken maddelerinin 6M03 proteini ile en iyi bağlanma, aktif yerleşme pozları ve amino asit kalıntıları bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü (a) İdakaterol, (b) Aklinidyum bromür, (c) Salbutamol, (d) Teofilin

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatür incelendiğinde özellikle farmasötik alanda yeni bir ilaç veya protein gelişimi için in siliko içerikli birçok yazılımla karşılaşılmaktadır. Bilgisayarda kullanılan bu çeşitli yazılımlar moleküler modelleme, protein dizisi analizlerinde, makro moleküllerin yapıları, ilaç hedefleri hakkında önemli bilgiler edinmemize olanak sağlamaktadır (Dilara ve Yalçın, 2020). Tek elektronlu sistemler Schrödinger Dalga denklemi ile hesaplanırken ve çok elektronlu sistemlerin hesaplanması için kuantum kimyası incelendiğinde çeşitli yöntemlere rastlanılmaktadır (Çiçek M. B., 2022). Bilgisayar destekli yöntemler diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha düşük maliyetli ve daha hızlıdır. Bilgisayar destekli yöntemlerin en büyük avantajı tek bir hesaplama sonucunda molekülün yapısı, bağ açısı, iyonizasyon potansiyeli, bağ uzunluğu gibi özellikleri hakkında bilgi vermesidir (Kılıç M. 2004).

Tatar ve Aktar Bazı Kalkonların COVID-19 Tedavisine Yönelik SARS-CoV-2 Ana Proteaza Bağlanma Mekanizmasının Moleküler Kenetleme Yaklaşımı ile Aydınlatılması çalışmasında protein-ligand etkileşiminde His41, Gly143, Ser144, Cys145, His164, Met165, Glu166 ve Thr190 aminoasitlerinin önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir. (Tatar ve Aktar, 2021). Yapılan bir diğer çalışmada ise Yadalam ve diğerleri Assessing the therapeutic potential of agomelatine, ramelteon, and melatonin against SARS-CoV-2 çalışmasında melatonin, ramelteon ve agomelatin kullanılarak yeni ilaç formülasyon yöntemleriyle lokal ilaç taşıyıcı formülasyonlar geliştirilebilirse bu ilaçlar hastalar tarafından rahatlıkla kullanılabileceği sonucuna varmıştır (Yadalam vd., 2022). Tatar ve Yılmaz SARS-CoV-2 Ana Proteaz Enzimine Yönelik Antiviral Bileşiklerin Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı Yöntemleri ile Değerlendirilmesi çalışmasında Covid-19 tedavisine yönelik daha etkin yeni antiviral ilaçların daha hızlı isabetli ve güvenilir bir şekilde klinik çalışmaların yapılmasına ön ayak olmuştur (Tatar ve Yılmaz, 2021). Benzer bir çalışmada ise Karaduman ve arkadaşları Evaluation of receptor relationships of some drugs used in the treatment of COVID-19 by modeling studies çalışmasında Covid-19 tedavisinde kullanılan Deksametazon, Favipiravir ve Hidroksiklorokin ilaçlarının ER, PR ve HER2 reseptörleri ile etkileşimlerini incelemiştir (Karaduman vd., 2023). Çelik ve arkadaşlarının Covid-19 tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçların etkileşim mekanizmaları ile ilgili çalışmalarında Remdesevir, Favipiravir ve Hidroksiklorin ilaç etken maddelerinin 6M03 Covid-19 proteini ile bağlanma enerjilerini sırası ile -6.8, -5.3, -5.9 kcal/mol olarak belirlemişlerdir. Benzer bir çalışma Deshpande ve çalışma

arkadaşları tarafından da yapılmıştır. Çalışmalarında farklı Covid 19 proteinlerinin Ritonavir, Lopinavir, Remdesivir, Osetamivir, Ribavirin, Mikofenolik asit, Pemirolast, Eriodiktyol, İzoniazid ilaç etken maddeleri ile etkileşimleri moleküler kenetlenme yöntemi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu tez çalışmasında tercih edilen ilaç etken maddelerinin 6M03 proteini ile bağlanma skorlarının tedavi amaçlı kullanılan ilaç etken maddeleri ile benzer sonuçlar vermesi yeni ilaç sentezlerine önemli ölçüde katkı sağlamıştır.

Literatüre bakıldığında 1800'li yıllardan bu yana solunum yolu pandemilerinde sinir sistemi hastalıklarında artış gözlenmektedir ve yapılan bir çalışmada İhsan ve Demirel COVID-19 ve Psikiyatrik Bozukluklar çalışmasında yeni psikiyatrik olgularda artış sonucuna varmışlardır (İhsan ve Demirel, 2020). Tatlı ve diğerleri COVID-19 pandemisinde psikofarmakolojik tedavi çalışması incelendiğinde hidroksiklorokin haricindeki tüm ilaçların psikiyatrik yan etkileri gözlemlenmektedir. Aynı zamanda bazı kullanılan anti-depresanlar akciğer hastalığı risklerini arttırabildiklerinden dolayı Covid-19 tedavi sürecinde hem psikiyatrik tedavi gören hastalar hem de yeni tedavi başlanması planlanan hastalarda dikkatli olmak gerekmektedir (Tatlı vd., 2020). Bu tez çalışmasında antienflamatuvar etkiye sahip olan klomipramin, anksiyete bozukluğu tedavisinde sıklıkla başvuru alan duloksetin ve düşünmeden harekete geçme ataklarını kontrol altında tutan tranilspromin ilaç etken maddeleri tercih edilmiştir. Sağlık bakanlığının yayınladığı listede; klomipromin ve tranilspromin, atazanavir ve lopinavir ilaçlarıyla birlikte kullanıldığında ilaca maruziyette artış, potansiyel etkileşim, doz ayarlama ve yakın izleme gerekebileceği görülmektedir. Duloksetin klorokin ve hidroksiklorokin ilaçlarıyla kullanıldığında ilaca maruziyette artış olduğu görülmekteyken lopinavir ile kullanımda ilaca maruziyette hem artış hem azalış olabileceği gözlemlenmektedir.

Akbıyık ve Avşar Coronavirüs Enfeksiyonu Hastalığının (COVID-19) Epidemiyolojisi ve Kontrolü çalışmalarında başlangıçta ateş, kuru öksürük gibi semptomlarla başlayan Covid-19 diğer Beta-koronavirüslerle benzerlik gösterdiğine ve küresel bir sorun olan bu pandemide sağlık sistemi güçlendirilmesine, toplumun bilinçlenmesi gerektiğine değinmiştir (Akbıyık ve Avşar,2020). Donsu ve Hasmono Review of Azithromycin for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) çalışmasında COVID-19 hastalarında hidroksiklorokine eklendiğinde viral yükü azaltmak için azitromisin kullanımı, immünomodülatör bir etki gösterdiğini ve COVID-19'da organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilecek inflamasyonu durdurduğu ileri sürülmüştür (Donsu, ve Hasmono, 2020). Mutlu ve Bozuk COVID-19 Hastalarının Alt Solunum Yolu

Örneklerinden İzole Edilen Bakteriyel Etkenlerin İdentifikasyonu ve Antibakteriyel Direnç Paternlerinin İncelenmesi adlı çalışmasında Covid-19'un, bazı hastalarda sadece taşıyıcı olarak gözlemlendiği bazı hastalarda ise ölümcül olarak gözlemlendiği görülmüştür. Ölümcül olarak gözlemlenmesine neden olan etkenlerden birinin de ikincil enfeksiyonlar olduğu öne sürülmüştür (Mutlu ve Bozok, 2022). Bu tez çalışmasında solunum yolu enfeksiyonlarında sıklıkla başvuru alan levoflaksasin, solunum epitel hücre-otonom bağışıklık fonksiyonlarının normalleşmesine yol açan siproflaksasin ve yumuşak doku, kemik enfeksiyonlarında sıkça tercih edilen klindamisin ilaç etken maddeleri tercih edilmiştir. Sağlık bakanlığının yayınladığı listede; siproflaksasin ve levoflaksasin, lopinavir, klorokin ve hidroksiklorokin ilaçlarıyla birlikte kullanıldığında önemli bir etkinin olmadığı, potansiyel etkileşim, doz ayarlama, yakın izleme gerekebileceği görülmektedir ve EKG izlemi önerilmektedir. Klindamisin atazanavir ve lopinavir ilaçlarıyla birlikte kullanıldığında ilaca maruziyette artış, potansiyel etkileşim, doz ayarlama ve yakın izleme gerekebileceği görülmektedir.

Alwazeer ve arkadaşları Covid-19 Hastalarının Tedavisinde Moleküler Hidrojen İnhalasyonunun Potansiyel Uygulaması adlı çalışmada seçici antioksidan, antiapoptoz, antiinflamatuvar, gen ekspresyonu ve sinyal modülatörü üzerindeki etkileri ile moleküler hidrojen tedavisi, COVID-19'a karşı yeni, umut verici ve etkili bir yardımcı tedavi yöntemi olabileceğini ortaya koymuştur (Alwazeer vd., 2022). Her yönüyle COVID-19 Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi içeriğinde Erdinç ve diğerleri COVID-19 pandemisinde obstrüktif havayolu hastalıklarına yaklaşım çalışmasıyla kronik solunum yolu hastalığına sahip olan kişiler Covid-19 gibi üst solunum yolu enfeksiyon rahatsızlıklarında sağlıklı kişilerden daha fazla etkileneceğine ve ataklar ağır seyredebileceğine değinilmiştir. Akciğer hastalığına sahip olmayan kişiler Covid-19'un klinik seyrini değiştirirken, akciğer hastalığına sahip olan kişilerin kullandıkları ilaçlar virüsün yapısal değişiklik yapmasını engellediği çalışmada görülmektedir (Erdinç vd., 2020). Bu tez çalışmasında kısa sürede solunum kaslarını gevşeten salbutamol, akciğer fonksiyonlarında belirgin iyileştirmeler gösteren indakaterol, solunum cihazıyla arasında fark olmayan aklidinyum bromür, iltihap önleyici, oksijen azalmasını engelleyici özellikleri taşıyan teofilin ilaç etken maddeleri tercih edilmiştir. Sağlık bakanlığının yayınladığı listede; salbutamol ve aklidinyum bromür tedavide kullanılan ilaçlarla beraber kullanıldığında etkileşim beklenmemektedir ve önemli bir etkinin olmadığı görülmektedir. İndakaterol atazanavir ve lopinavir ilaçlarıyla birlikte kullanıldığında ilaca maruziyette artış görülmektedir. Teofilin ve lopinavir birlikte kullanıldığında ilaca

maruziyette azalış, potansiyel etkileşim, doz ayarlama ve yakın izleme gerekebileceği görünmekteyken tosilizumab ile birlikte kullanıldığında ilaca maruziyette azalış, potansiyel ve zayıf düzeyde etkileşim varken doz ayarlama veya yakın izleme gerek yoktur. Favipiravir ile kullanımında %17-27 Covid-19 ilacına olan maruziyette artış gözlemlenmektedir.

Bu tez çalışmasında klomipramin, duloksetin, tranilsipromin, levoflaksasin, siproflaksasin, klindamisin, salbutamol, indakaterol, aklindiyum bromür ve teofilin moleküllerinin geometrik parametreleri, IR ve Raman titreşim bantları, UV-Görünür bölge absorpsiyon değerleri, elektronik özellikleri, HOMO-LUMO enerjileri incelenmiştir. Moleküllerin minimum enerjiye sahip olduğu en kararlı hal DFT/B3LYP/6-311(d,p) temel seti ile hesaplanmıştır.

Bu tez çalışmasında ele alınan tüm moleküller temel olarak hidrojen, oksijen ve azot atomlarından oluşmaktadır. Yapısında F, Cl, S gibi atomlar içeren moleküllerde en uzun bağ uzunluğunun bu atomlar ile bağlandıkları C atomları arasında olduğu görülmektedir. Tüm moleküllerde C-H bağ uzunluğunun ortalama 1.09 Å olarak hesaplanmıştır. Dolayısı ile C-H bağ uzunluğunun yapıdaki diğer atomlardan çok etkilenmediği söylenilebilir.

Mulliken yük dağılımları incelendiğinde tüm moleküllerdeki hidrojen atomlarının pozitif yüke sahip olduğu gözlemlenmektedir. Karbon atomlarının mulliken yükleri onlara bağlanan atomlara göre değişebilmektedir. Azot, oksijen ve flor atomlarının bağlı olduğu karbon atomları genellikle pozitif yüke sahip olmuşlardır.

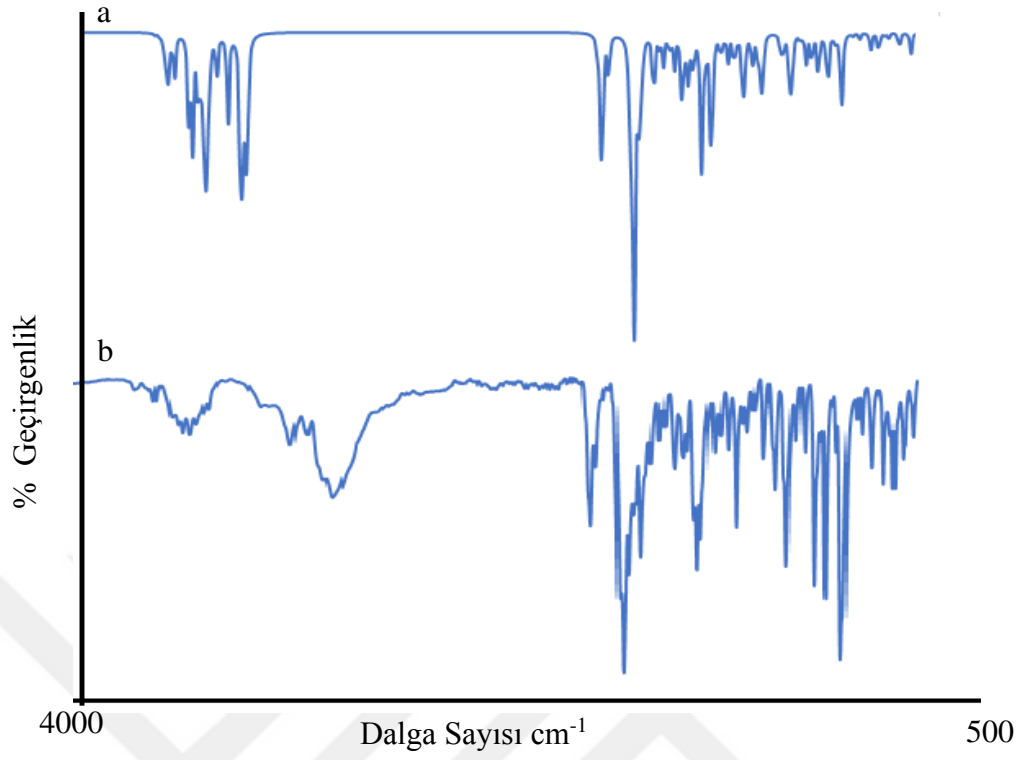
HOMO-LUMO enerji değerleri incelendiğinde ΔE enerji aralığı en küçük olan molekül indakateroldür. Enerji aralığının küçük olması bu molekülün diğerlerinden daha reaktif olduğunu gösterir. Moleküler kenetleme verileri bu sonucu doğrulamaktadır. İndakaterol ile 6M03 proteini van der Waals etkileşimlerinin yanı sıra konvensiyonel hidrojen bağı ve pi-sigma bağları ile etkileşime girmiştir ve en iyi bağlanma afinitesi değeri bu ikisi arasında gözlenmiştir.

MEP yüzey haritalarında incelendiğinde elektrofilik saldırı bölgelerinin oksijen ve azot atomlarının bulundukları bölgelerde yoğunlaştığı, nükleofilik saldırı bölgelerinin ise hidrojen atomlarının bulunduğu bölgelerde konumlandığı görülmektedir. Moleküler kenetleme verileri ile değerlendirildiğinde elektrofilik saldırının bulunduğu bölgelerde konvensiyonel hidrojen bağlarının ve carbon-hidrojen bağlarının yoğunlukta olduğu görülmüştür.

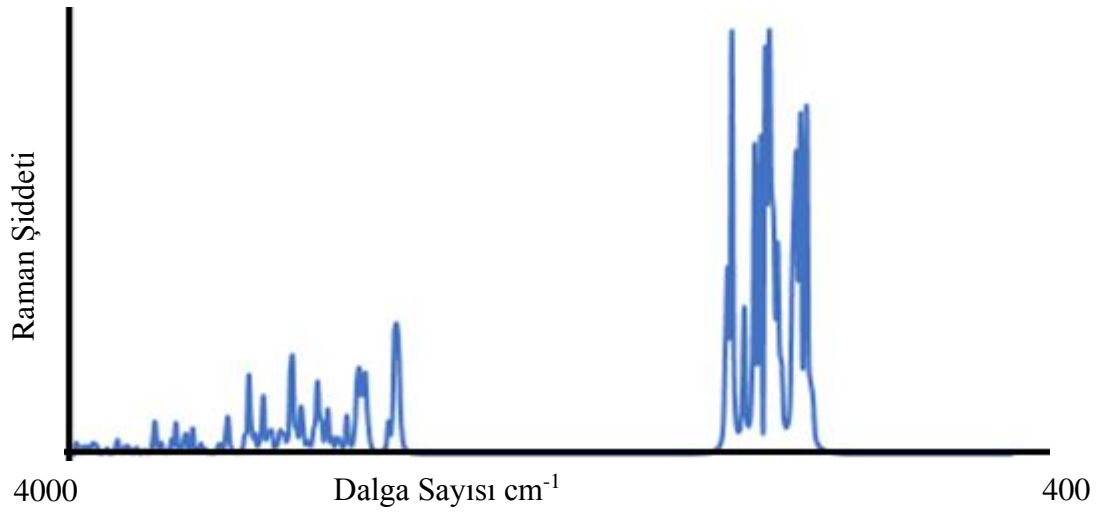
Tüm moleküller için yapılan moleküler kenetleme analizleri incelendiğinde hepsinin bağlanma skorlarının negatif olduğu görülmüştür. Hesaplanan negatif bağlanma enerjileri reaksiyonun ekzotermik olduğunu ve istemli bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Aminoasit bölgeleri incelendiğinde tüm moleküllerin hemen hemen aynı bölgeden etkileşime girdiği gözlemlenirken indakaterol ve siproflaksasin molekülünün Covid-19 proteini ile farklı bölgeden etkileşime girdiği gözlemlenmektedir.

İlk defa bu tez çalışmasında Covid-19 tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılan klomipramin, duloksetin, tranilsipromin, levoflaksasin, siproflaksasin, klindamisin, salbutamol, indakaterol, aklindiyum bromür ve teofilin ilaç etken maddelerinin spektroskopik yaklaşımla karakterizasyonu belirlenerek Covid-19 proteini ile olan etkileşim mekanizmaları açıklanmıştır. Bu tez çalışması ile bir molekülün yapısı, içerdiği atomlar, kararlılık düzeyi gibi teorik yaklaşımlar ile belirlenebilecek fiziksel ve kimyasal parametrelerin ilaç sentezi alanına yön verebileceği açıklanmaya çalışılmıştır.

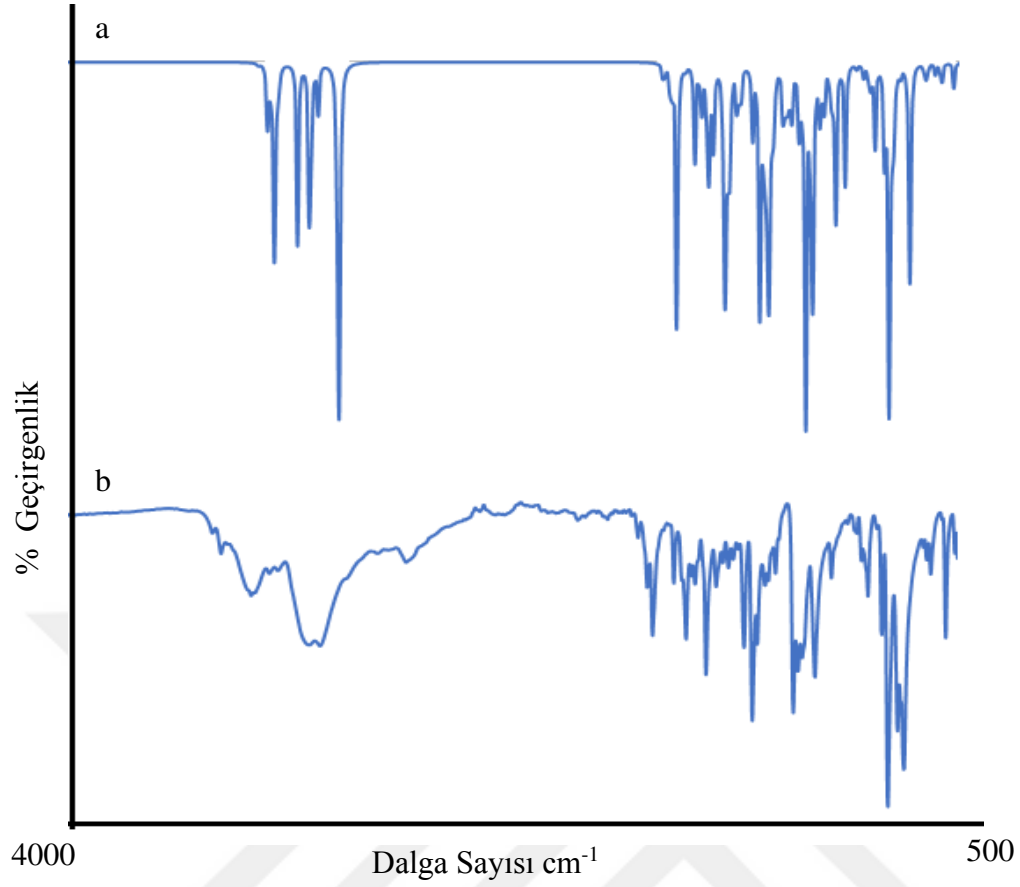
EKLER



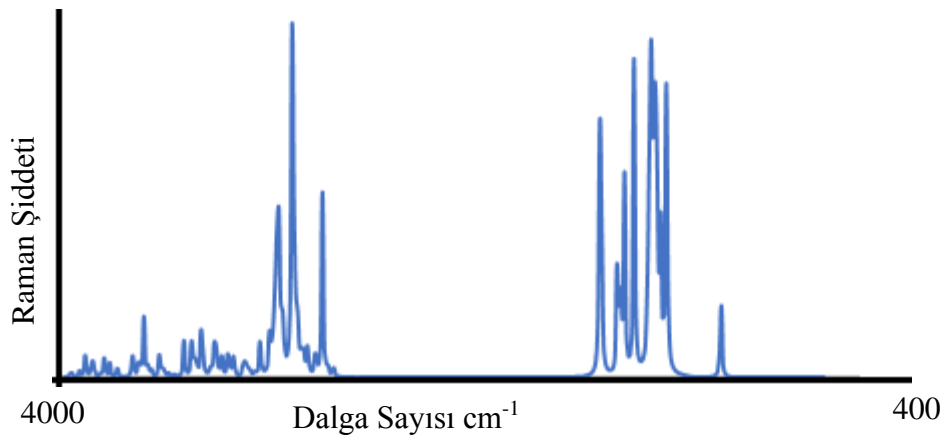
Ek 1 - Şekil 4.1. Klomipramine ait a) deneysel b) teorik FTIR Spektrumu



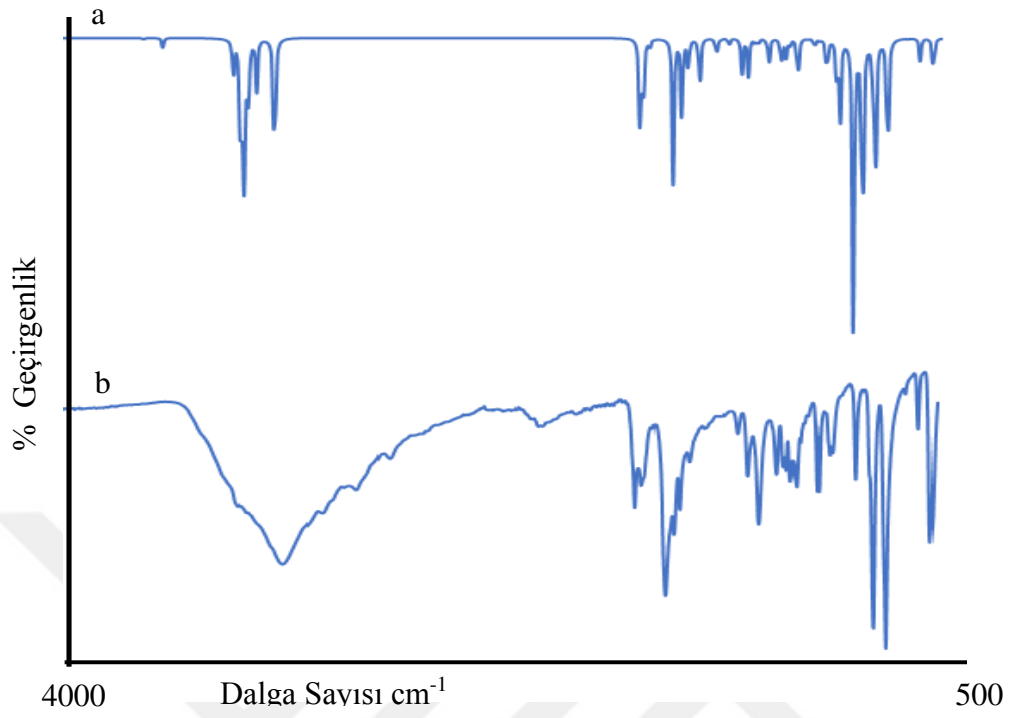
Ek 2 - Şekil 4.2. Klomipramine ait Raman Spektrumu



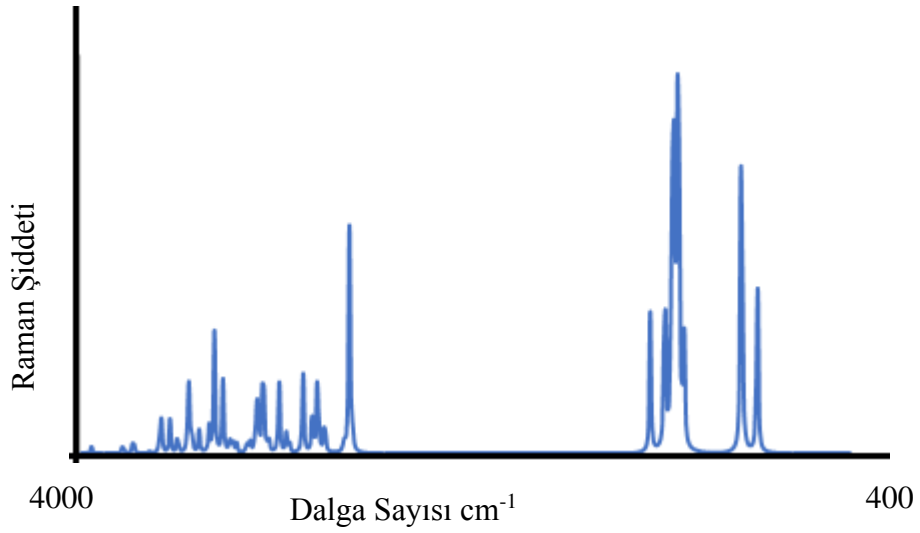
Ek 3 - Şekil 4.3. Duloksetine ait a) deneysel b) teorik FTIR Spektrumu



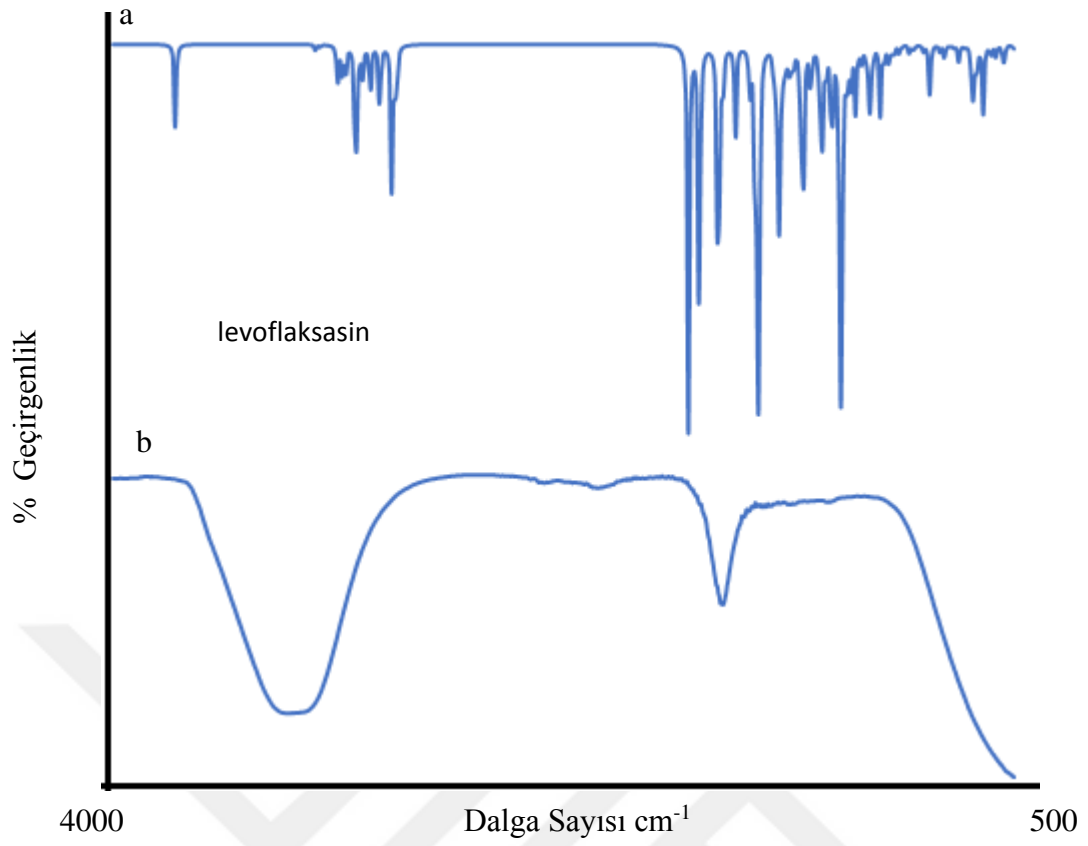
Ek 4 - Şekil 4.4. Duloksetine ait Raman Spektrumu



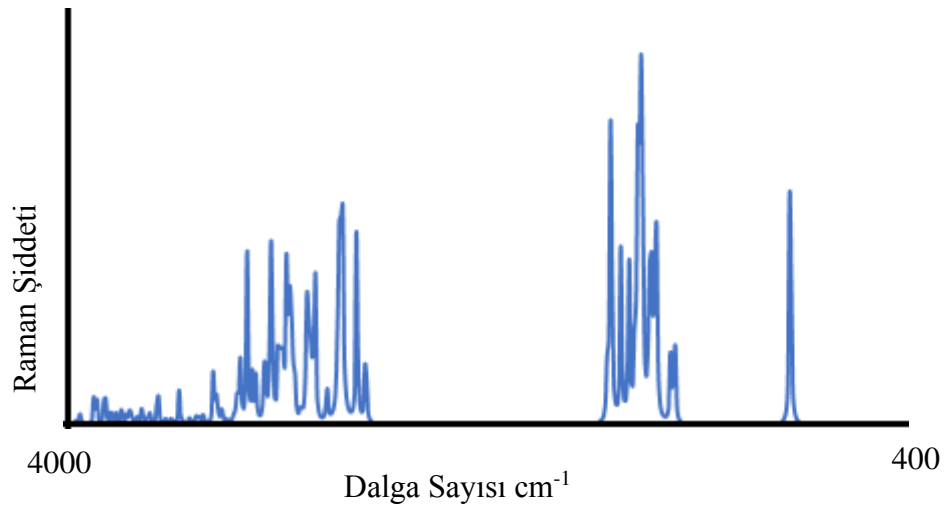
Ek 5 - Şekil 4.5. Tranilsipromine ait a) deneysel b) teorik FTIR Spektrumu



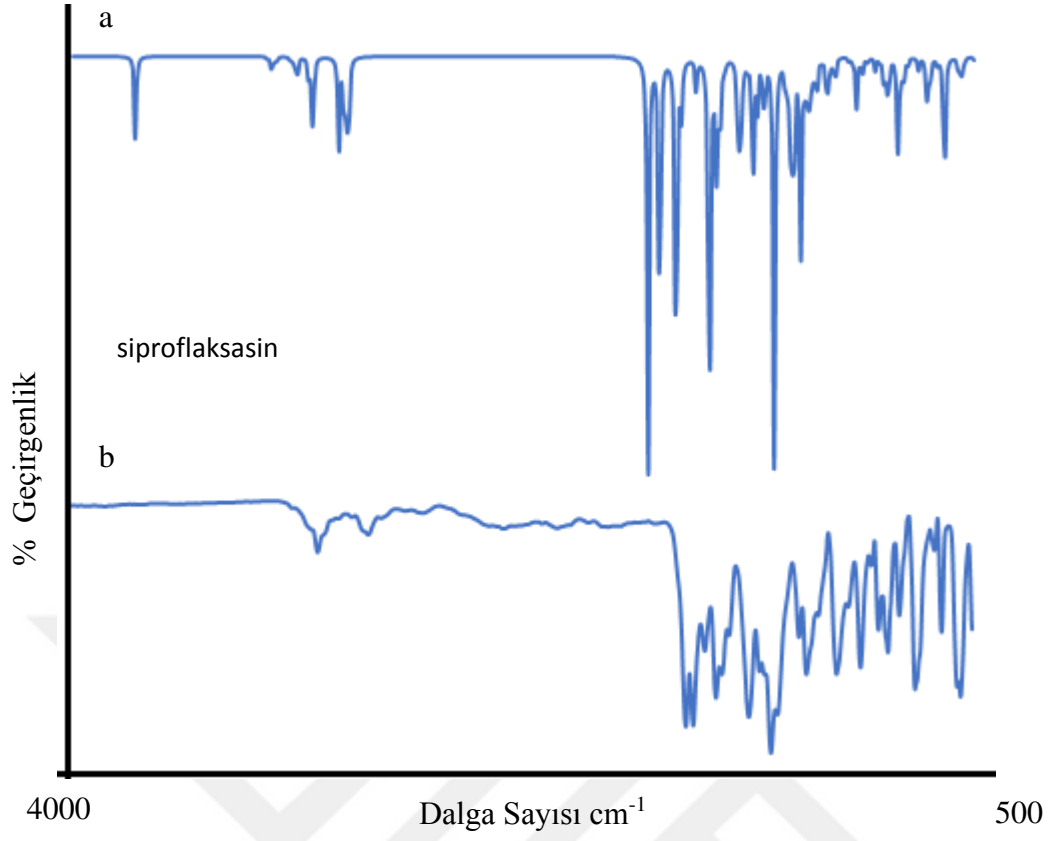
Ek 6 - Şekil 4.6. Tranilsipromine ait Raman Spektrumu



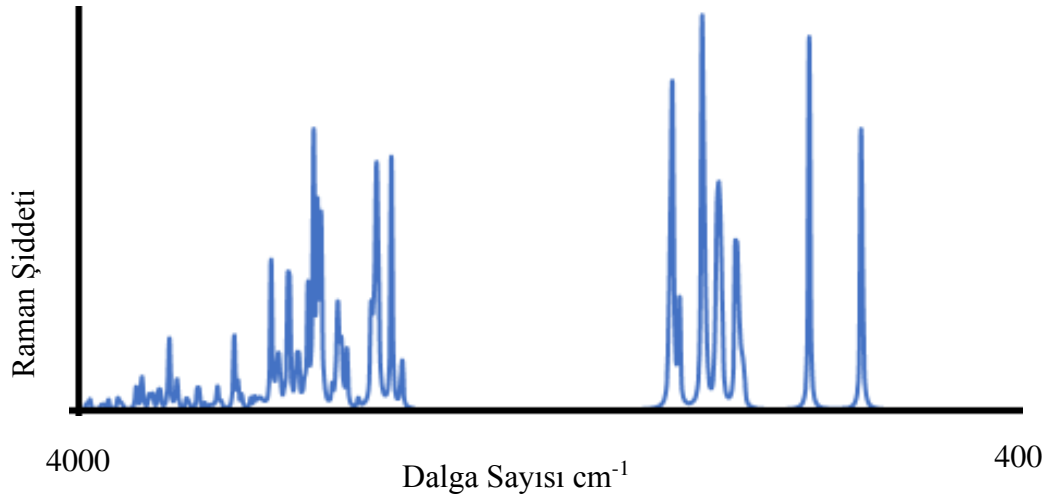
Ek 7 - Şekil 4.7. Levoflaksasine ait a) deneysel b) teorik FTIR Spektrumu



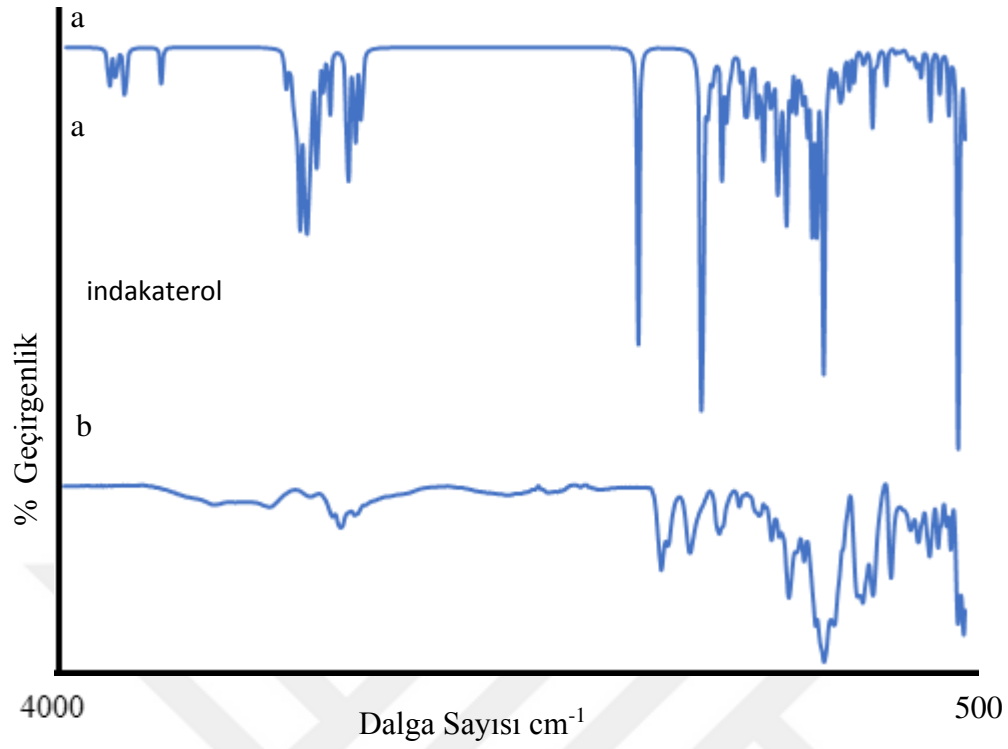
Ek 8 - Şekil 4.8. Levoflaksasine ait Raman Spektrumu



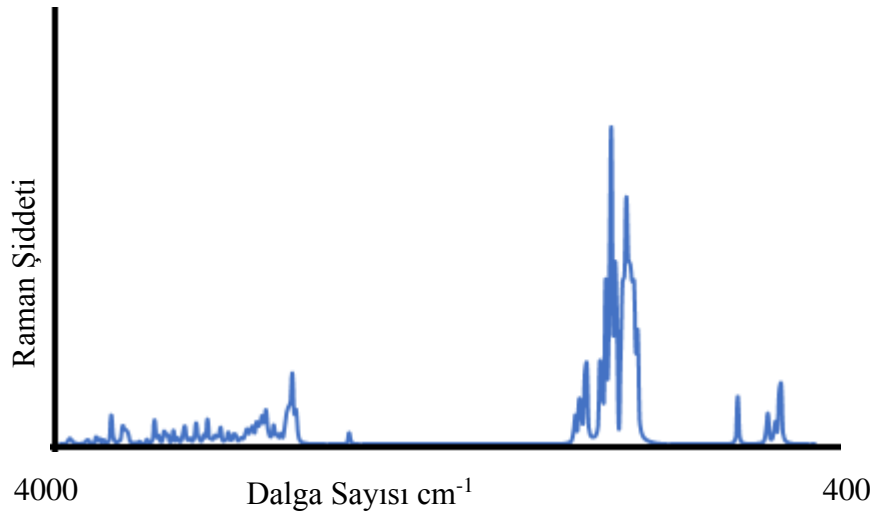
Ek 9 - Şekil 4.9. Siproflaksasine ait a) deneysel b) teorik FTIR Spektrumu



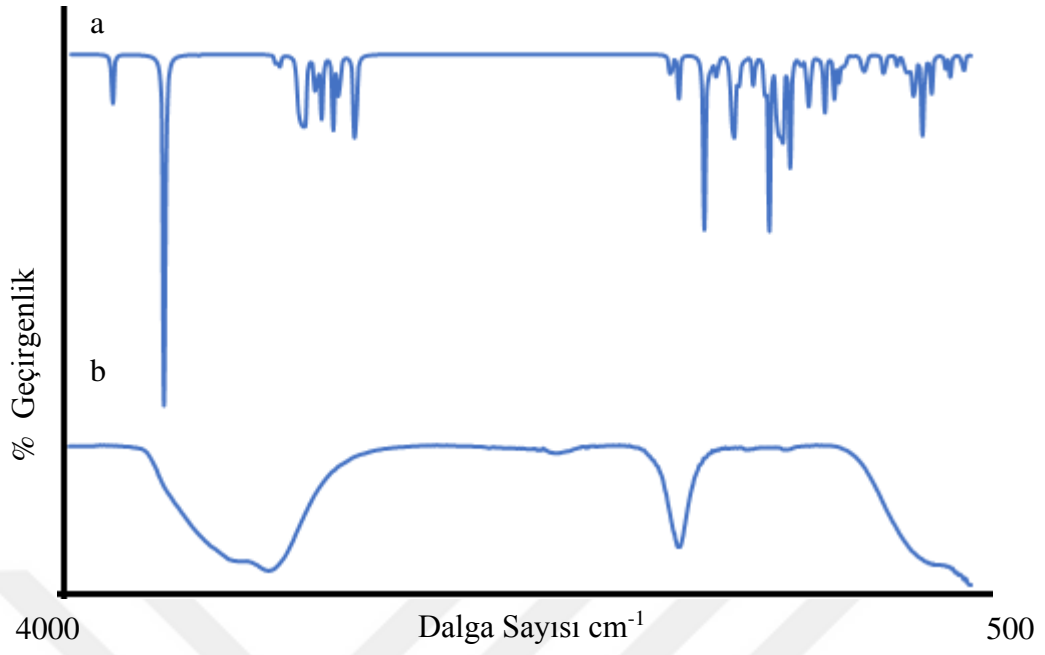
Ek 9 - Şekil 4.9. Siproflaksasine ait Raman Spektrumu



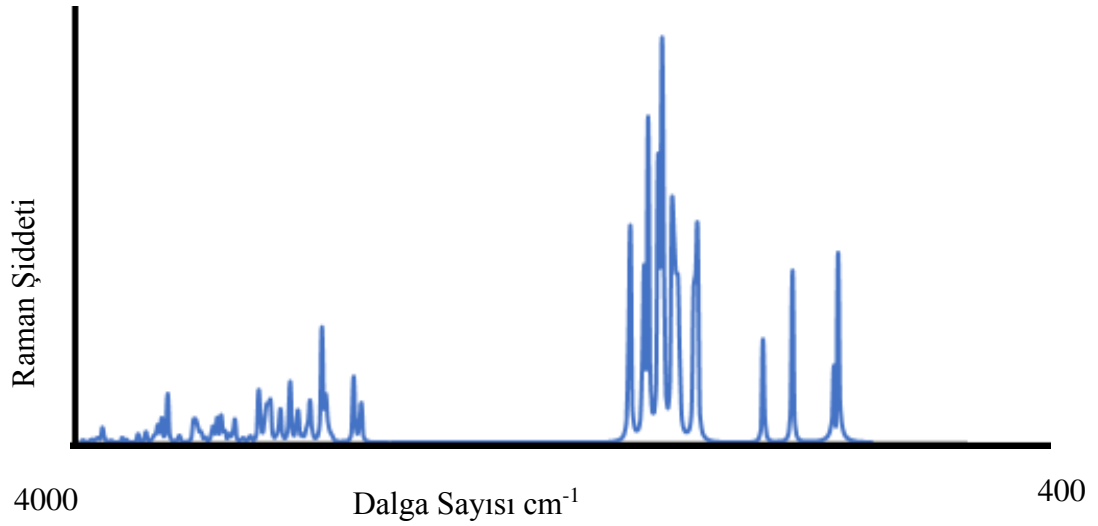
Ek 10 - Şekil 4.10. Klindamisine ait a) deneysel b) teorik FTIR Spektrumu



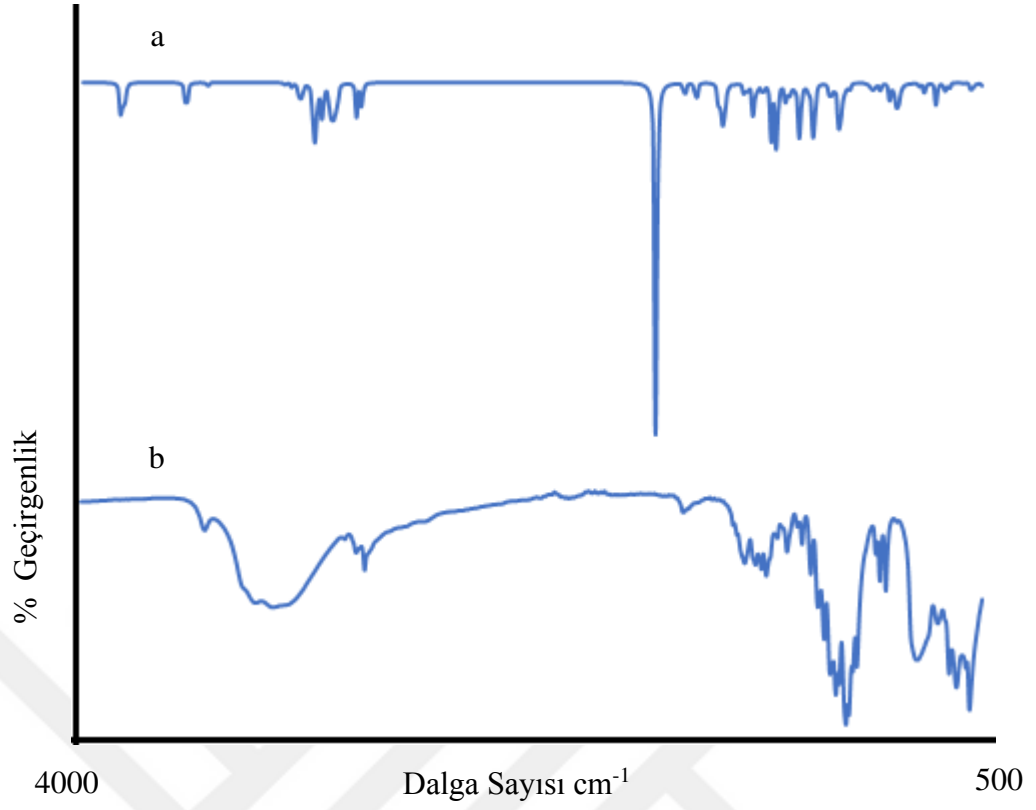
Ek 11 - Şekil 4.11. Klindamisine Raman Spektrumu



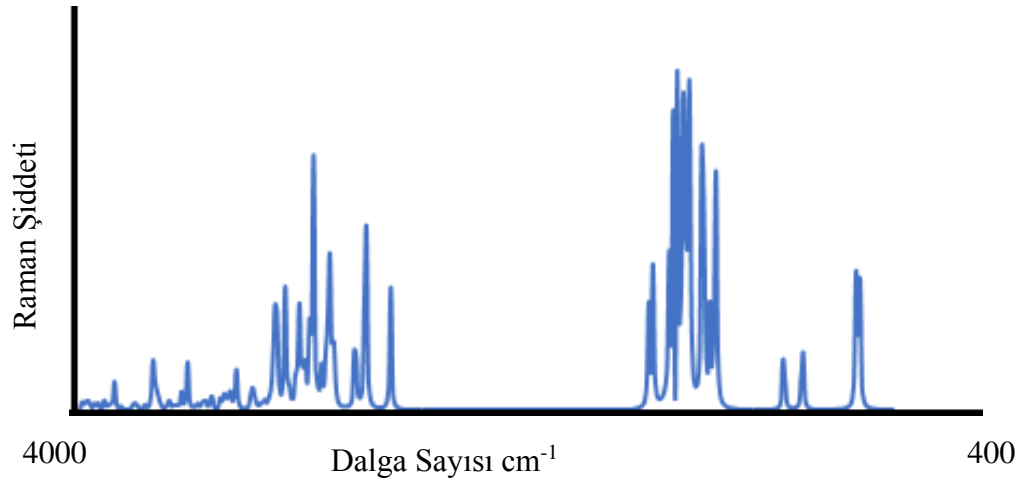
Ek 12 - Şekil 4.12. Salbutamole ait a) deneysel b) teorik FTIR Spektrumu



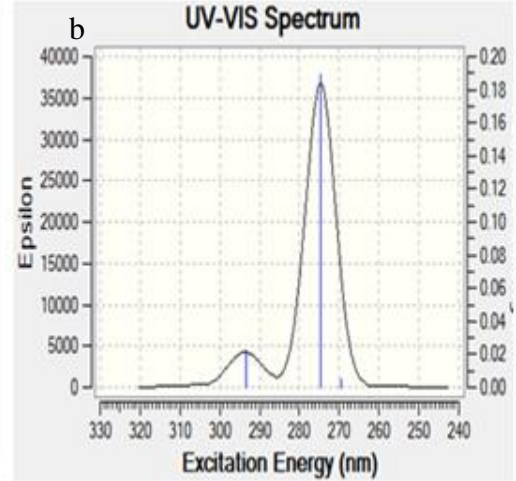
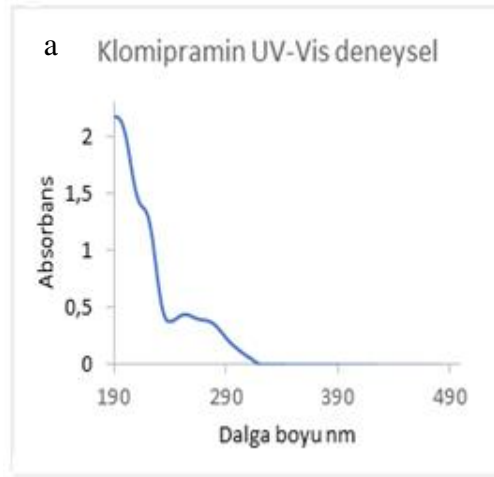
Ek 13 - Şekil 4.13. Salbutamole Raman Spektrumu



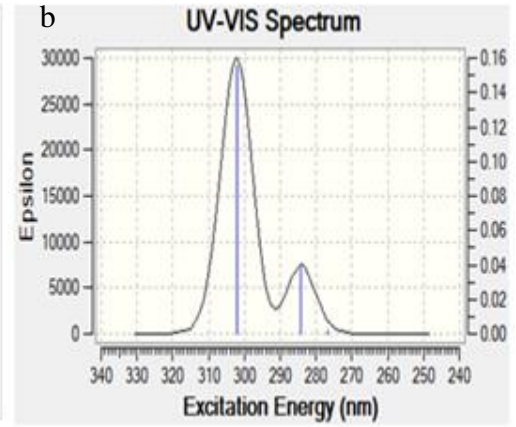
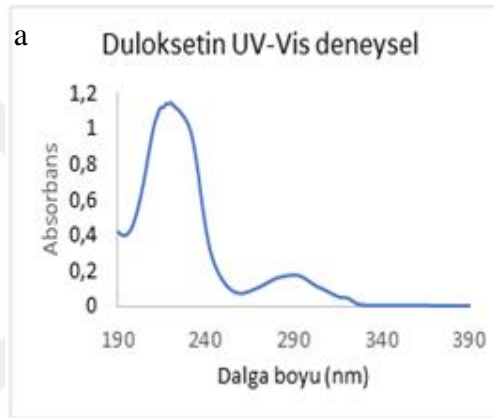
Ek 14 - Şekil 4.14. İndikaterole ait a) deneysel b) teorik FTIR Spektrumu



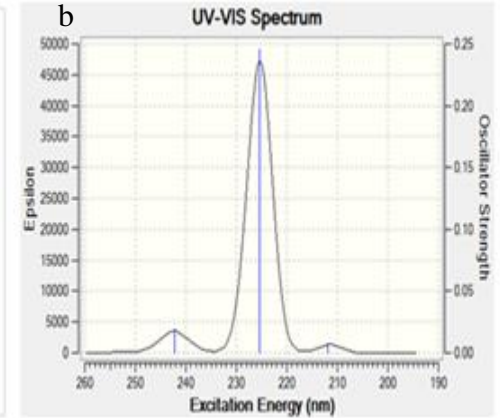
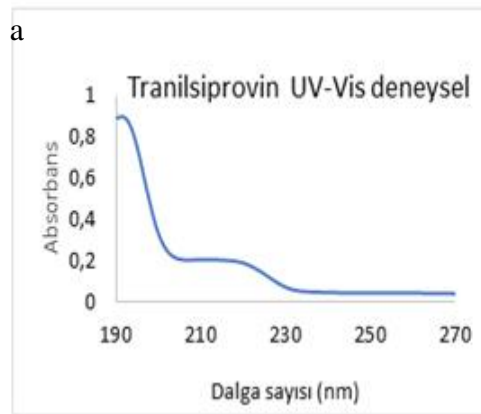
Ek 15 - Şekil 4.15. İndikaterole ait Raman Spektrumu



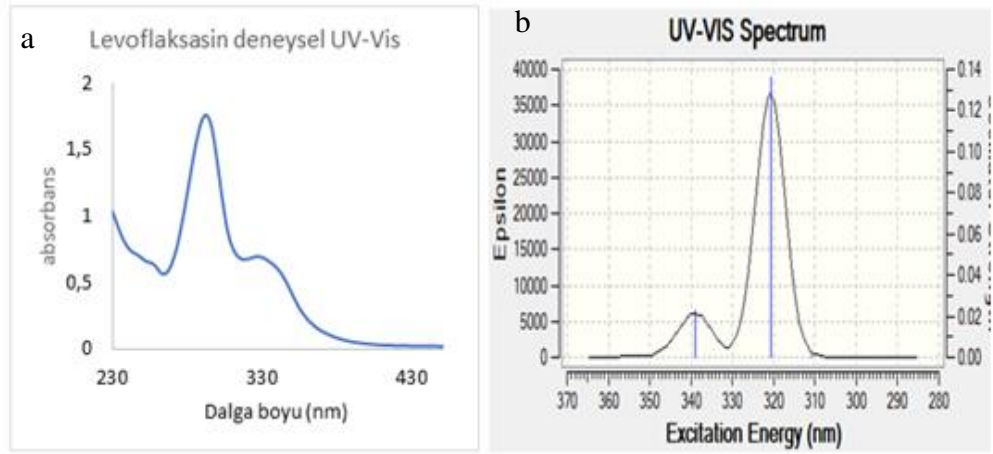
Ek 16 - Şekil 4.16. Klomipramine ait UV a)deneysel b) teorik Spektrumu



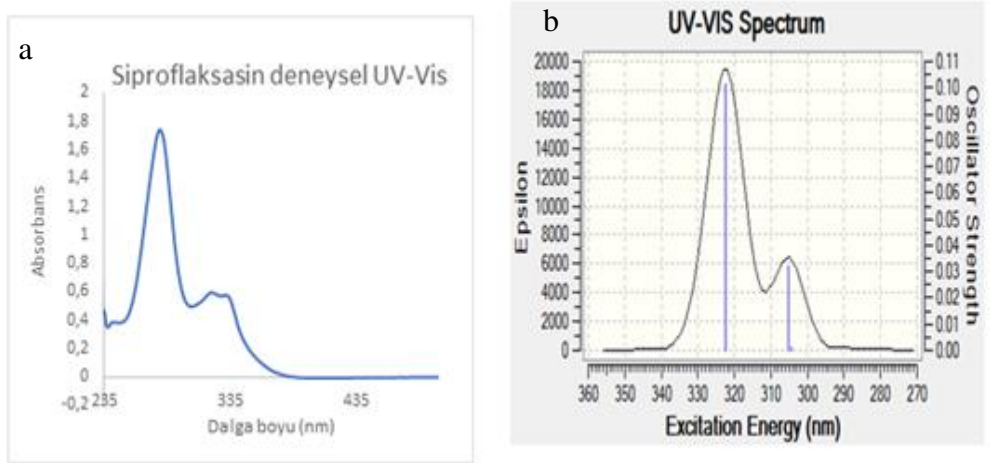
Ek 17 - Şekil 4.17. Duloksetine ait UV a)deneysel b) teorik Spektrumu



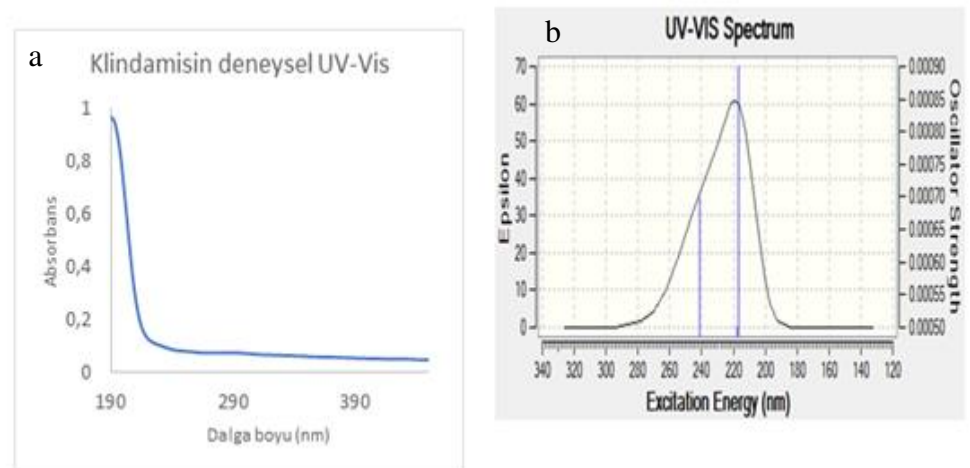
Ek 18 - Şekil 4.18. Tranilsiptromine ait UV a)deneysel b) teorik Spektrumu



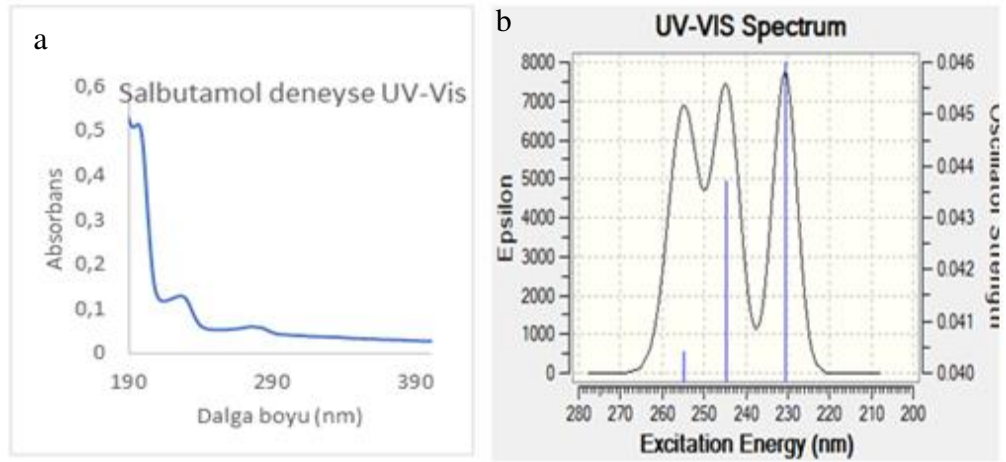
Ek 19 - Şekil 4.19. Levoflaksasine ait UV a)deneysel b) teorik Spektrumu



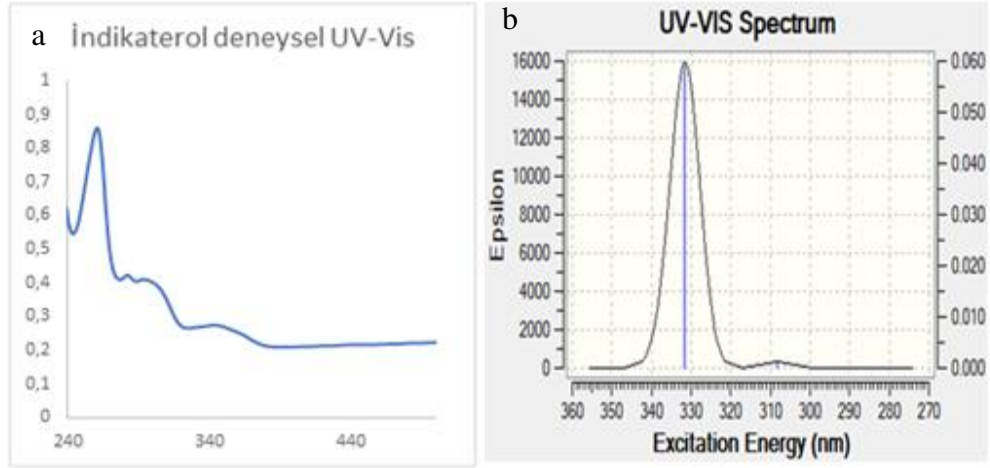
Ek 20 - Şekil 4.20. Siproflaksasine ait UV a)deneysel b) teorik Spektrumu



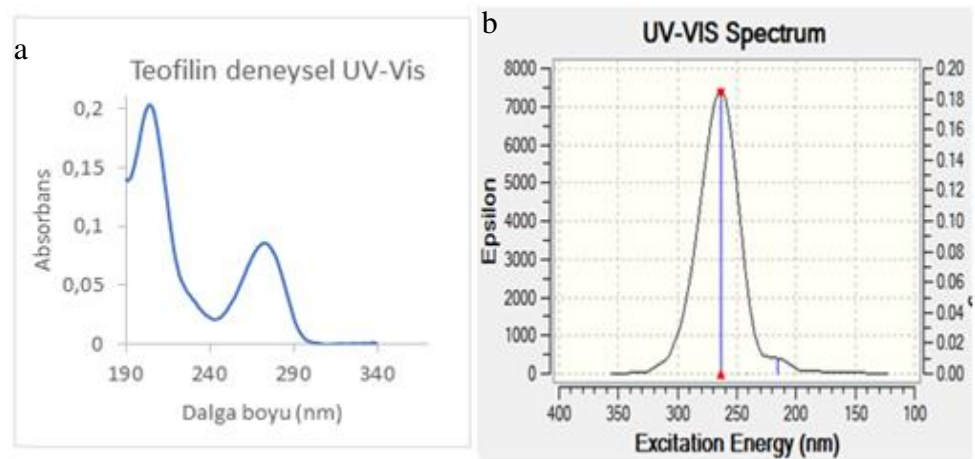
Ek 21 - Şekil 4.21. Klindamisine ait UV a)deneysel b) teorik Spektrumu



Ek 22 - Şekil 4.22. Salbutamole ait UV a)deneysel b) teorik Spektrumu



Ek 23 - Şekil 4.23. İndikaterole ait UV a)deneysel b) teorik Spektrumu



Ek 24 - Şekil 4.24.Teofiline ait UV a)deneysel b) teorik Spektrumu

KAYNAKLAR

- Aarthi, K. V., Rajagopal, H., Muthu, S., Jayanthi, V., & Girija, R. (2020). Quantum Chemical Calculations, Spectroscopic Investigation And Molecular Docking Analysis Of 4-Chloro-N-Methylpyridine-2-Carboxamide. *Journal Of Molecular Structure*, 1210, 128053.
- Abo-Zeid, Y., Ismail, N. S., Mclean, G. R., & Hamdy, N. M. (2020). A Molecular Docking Study Repurposes FDA Approved Iron Oxide Nanoparticles To Treat And Control COVID-19 Infection. *European Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 153, 105465.
- Açıkgöz G. (2017). Raman Spektroskopisi ve Yüzeyde Zenginleştirilmiş Raman Spektroskopisi (Sers) Tekniklerinin Adli Tıp Uygulamalarındaki Üstünlüklerinin İncelenmesi, (Doktora Tezi). T.C. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.
- Akbiyık, A., & Avşar, Ö. (2020). Coronavirüs Enfeksiyonu Hastalığının (COVID-19) Epidemiyolojisi ve Kontrolü. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(2), 109-116.
- Akçam, F. Z. (2021). COVID-19 ve Rasyonel Antibiyotik Kullanımı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 28(COVID-19 Özel Sayı), 47-49.
- Alagaili, A. N., Brieze, T., Mishra, N., Kapoor, V., Sameroff, S. C., De Wit, E., ... & Lipkin, W. I. (2014). Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection In Dromedary Camels In Saudi Arabia. *Mbio*, 5(2), 10-1128.
- Albay G. (2022). Bazı Sülfonamid Türevi Bileşiklerin Aldoz Redüktaz Enzimi Üzerine İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi ve Moleküler Docking Yöntemiyle Enzim-İnhibitör Etkileşimlerinin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi), T.C. Iğdır Üniversitesi, Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı, Iğdır, Türkiye.
- Ali, H. R. H., Edwards, H. G., Kendrick, J., & Scowen, I. J. (2009). Vibrational Spectroscopic Study Of Salbutamol Hemisulphate. *Drug Testing And Analysis*, 1(1), 51-56.
- Altalhi, T. A., Alswat, K., Alsanie, W. F., Ibrahim, M. M., Aldalbahi, A., & El-Sheshtawy, H. S. (2021). Chloroquine And Hydroxychloroquine Inhibitors For COVID-19 Sialic Acid Cellular Receptor: Structure, Hirshfeld Atomic Charge Analysis And Solvent Effect. *Journal Of Molecular Structure*, 1228, 129459.

- Alvazeer, D., Sümeýra, A. L., & Alma, M. H. (2022). Covid-19 Hastalarının Tedavisinde Moleküler Hidrojen İnhalasyonunun Potansiyel Uygulaması. *Uluslararası Biyosistem Mühendisliği Dergisi*, 3(1), 58-66.
- Arun Dev Sharma*, I. K. (2020). Jensenone From Eucalyptus Essential Oil As A Potential İnhibitor Of Covid 19 Corona Virus İnfection. DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3748477>
- Aysan Ö. (2019). Bazı Oksim Bileşiklerinin Bağlanma Özelliklerinin Moleküler Kenetleme Yöntemiyle İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.
- Bárcena, M., Oostergetel, G. T., Bartelink, W., Faas, F. G., Verkleij, A., Rottier, P. J., ... & Bosch, B. J. (2009). Cryo-Electron Tomography Of Mouse Hepatitis Virus: Insights Into The Structure Of The Coronavirion. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 106(2), 582-587.
- Bardakçı, B., Kalaycı, T., & Kınaytürk, N. K. (2014). Spectroscopic Investigation Of The Adsorption Of Nitrophenol İsomers On Ammonium Zeolite Of Type “Y”. *Spectroscopy Letters*, 47(8), 621-629.
- Barışçı, S., Ulu, F., Sillanpää, M., & Dimoglo, A. (2016). The Usage Of Different Forms Of Ferrate (VI) İon For Amoxicillin And Ciprofloxacin Removal: Density Functional Theory Based Modelling Of Redox Decomposition. *Journal Of Chemical Technology & Biotechnology*, 91(1), 257-266.
- Baysal, M., Yürüm, A., Yıldız, B., & Yürüm, Y. (2016). Structure Of Some Western Anatolia Coals İncıgated By FTIR, Raman, 13C Solid State NMR Spectroscopy And X-Ray Diffraction. *International Journal Of Coal Geology*, 163, 166-176..
- Bebitoğlu, B.T., Elif, O., Hodzic, A., Hatiboğlu, N., & Özkan, K. A. M. (2020). Klorokin/Hidroksiklorokin: Covid-19 Tedavisi İle Gündeme Gelen Eski Bir İlaça Farmakolojik Bakış. *Anatolian Clinic The Journal Of Medical Sciences*, 25(Special Issue On COVID 19), 204-215.
- Becke, A. D. (1992). Density-Functional Thermochemistry. I. The Effect Of The Exchange-Only Gradient Correction. *The Journal Of Chemical Physics*, 96(3), 2155-2160.
- Ben Hadda, T., Berredjem, M., Almalki, F. A., Rastija, V., Jamalis, J., Emran, T. B., ... & Alqahtani, A. M. (2022). How To Face Covid-19: Proposed Treatments Based On Remdesivir And Hydroxychloroquine İn The Presence Of Zinc Sulfate.

- Docking/DFT/POM Structural Analysis. *Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics*, 40(19), 9429-9442.
- Celik, S., Demirag, A. D., Ozel, A. E., & Akyuz, S. (2020). Interactions Mechanism Of Commonly Used Drugs For The Treatment Of Covid-19. *Bulletin Of The Chemical Society Of Ethiopia*, 34(3), 613-623.
- Celik, S., Vagifli, F., Akyuz, S., Ozkok, F., E. Ozel, A., Dosler, S., & Onul, N. (2022). Synthesis, Vibrational Spectroscopic Investigation, Molecular Docking, Antibacterial And Antimicrobial Studies Of A New Anthraquinone Derivative Compound. *Spectroscopy Letters*, 55(4), 259-277.
- Clarke, S., Mulcahy, F., Bergin, C., Reynolds, H., Boyle, N., Barry, M., & Back, D. J. (2002). Absence Of Opioid Withdrawal Symptoms In Patients Receiving Methadone And The Protease Inhibitor Lopinavir-Ritonavir. *Clinical Infectious Diseases*, 34(8), 1143-1145.
- Cope, R. B., Loehr, C., Dashwood, R., & Kerkvliet, N. I. (2006). Ultraviolet Radiation-Induced Non-Melanoma Skin Cancer In The Crl: SKH1: Hr-BR Hairless Mouse: Augmentation Of Tumor Multiplicity By Chlorophyllin And Protection By Indole-3-Carbinol. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 5, 499-507.
- Coşkun Z. (2021). Bazı Propolis Fenoliklerinin Hiv-1 Revers Transkriptaz İle Moleküler İnteraksiyonu: Moleküler Docking (Kenetleme) Çalışması (Yüksek Lisans Tezi). Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye.
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin And Evolution of Pathogenic Coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181-192.
- Çelik, G., Kaya, A., & Çiledağ, A. (2010). KOAH'da Bronkodilatör Tedavi ve Destek Tedavileri. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni*, 1(2), 124-35.
- Çiçek M. B. (2022). Oksim Grubu İçeren Bazı Ligandların ve Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Kuantum Kimyasal Hesaplamaları ve Enzimatik Aktivitelerinin İncelenmesi (Doktora Tezi). T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, Türkiye.
- Dennington, R., Keith, T. A., & Millam, J. M. (2009). Gaussview, Ver. 5. Semichem. Inc., Wallingford CT.
- Deshpande, R. R., Tiwari, A. P., Nyayanit, N., & Modak, M. (2020). In Silico Molecular Docking Analysis For Repurposing Therapeutics Against Multiple Proteins From SARS-Cov-2. *European Journal Of Pharmacology*, 886, 173430.

- Dilara, E., & Yalçın, İ. (2020). Rasyonel ilaç tasarımında moleküler mekanik ve moleküler dinamik yöntemlerin kullanılma amacı. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(2), 334-355.
- Dirim N. (2019). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (Koah) Tedaviye İndakaterol (Arcapta) Eklenmesinin Solunum ve Kardiyak Fonksiyonlara Etkisi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.
- Donsu, Y. C., & Hasmono, D. (2020). Tinjauan Azitromisin Pada Penyakit Virus Korona 2019 (COVID-19). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(2), 133-147.
- Elbeddini, A., Tayefehchamani, Y., & Yang, L. (2020). Strategies To Conserve Salbutamol Pressurized Metered-Dose Inhaler Stock Levels Amid COVID-19 Drug Shortage. *Drugs & Therapy Perspectives*, 36(10), 451-454.
- Erdinç, M., Gürgün, A., Şen, E., & Başoğlu, Ö. K. (2020). COVID-19 Pandemisinde Obstrüktif Havayolu Hastalıklarına Yaklaşım. Her Yönüyle COVID-19, 131.
- Fatima, A., Khanum, G., Srivastava, S. K., Verma, I., Siddiqui, N., & Javed, S. (2021). Synthesis, Computational, Spectroscopic, Hirshfeld Surface, Electronic State And Molecular Docking Studies On Diethyl-5-Amino-3-Methylthiophene-2, 4-Dicarboxylate. *Chemical Physics Letters*, 784, 139103.
- Fisher, R. E. (1968). A 1200-Megabit Per Second Microwave-Carrier Gray-Code Analog-To-Digital Converter. *IEEE Transactions On Microwave Theory And Techniques*, 16(8), 541-547.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Suzerain, G. E., Robb, M. A., Cheeseman Jr, J. R., ... & Petersson, G. A. (2003). Nakat JAP. *Gaussian*, 9.
- Gelişken V. (2020). Sübstitüe 1,2,4-Triazollerin Sentez, Karakterizasyon ve Kuantum Kimyasal Hesaplamaları (Yüksek Lisans Tezi). T.C. Bitlis Eren Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Bitlis, Türkiye.
- Genç, B. (2006). *Elektromanyetik Spektrumun X-Işını ve Görünür Bölgesinde, Ortamlardan Yayılan Fotonları Kaydetmek İçin Spektrometre Ve Görüntüleme Sistemlerinin Tasarımı* (Master's Thesis, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Gümüş, H. P., Tamer, Ö., Avcı, D., & Atalay, Y. (2015). 4-(Metoksimetil)-1, 6-Dimetil-2-Okso-1, 2-Dihidropiridin-3-Karbonitril Molekülünün Teorik Olarak İncelenmesi. *Sakarya University Journal of Science*, 19(3), 303-311.

- Gürbüz M. (2019), Covid-19 İçin Moleküler ve Serolojik Testler. Erişim Adresi: <https://Solunum.Org.Tr/Tusaddata/Userfiles/File/EJP-EK-SAYI-COVID19-29042020.Pdf>
- Hagar, M., Ahmed, H. A., Aljohani, G., & Alhaddad, O. A. (2020). Investigation Of Some Antiviral N-Heterocycles As Covid-19 Drug: Molecular Docking and DFT Calculations. *International Journal Of Molecular Sciences*, 21(11), 3922.
- Hazarika, K. K., Baruah, N. C., & Deka, R. C. (2009). Molecular Structure And Reactivity Of Antituberculosis Drug Molecules İsoniazid, Pyrazinamide, And 2-Methylheptylisonicotinate: A Density Functional Approach. *Structural Chemistry*, 20, 1079-1085.
- Honigsbaum M. (2013). "An İnexpressible Dread": Psychoses Of İnfluenza At Fin-De-Siècle. *Lancet (London, England)*, 381(9871), 988–989. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60701-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60701-1)
- Hosseini, M., Chen, W., Xiao, D., & Wang, C. (2021). Computational Molecular Docking and Virtual Screening Revealed Promising SARS-Cov-2 Drugs. *Precision Clinical Medicine*, 4(1), 1-16. <https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/visualization> (Erişim Tarihi 20.10.2022)
- <https://www.rcsb.org/> (Erişim Tarihi 20.10.2022)
- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics Of SARS-Cov-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154.
- Hunt, T. (2000). Was Newton The First To Show That Visible Light İs Polychromatic?. *Engineering Science & Education Journal*, 9(4), 185-191.
- Ikpeazu, O. V., Amaku, F. J., Otuokere, I. E., & Igwe, K. K. (2020). Using The Pharmacophoric Features Of Azithromycin To Design Potential SARS-Cov-2 İnhibitor: A Virtual Screening And Molecular Docking Approach. *European Journal Of Engineering And Technology Research*, 5(9), 1037-1042.
- İhsan, O., & Demirel, Ö. F. (2020). Covid-19 ve Psikiyatrik Bozukluklar. *Medical Research Reports*, 3(Özel Sayı), 86-99.
- Kalaycı, T., Kınaytürk, N. K., & Tunalı, B. (2021). Experimental and Theoretical İvestigations (FTIR, UV-VIS Spectroscopy, HOMO-LUMO, NLO And MEP Analysis) Of Amino thiophenol İsomers. *Bulletin Of The Chemical Society Of Ethiopia*, 35(3), 601-614.

- Karabulut O. (2015). Bazı 1-Sübstitüefenil-3-(P-Metoksikarbonil) Fenil-5-Fenilformazanların Yapısal ve Spektral Özelliklerinin Dft ve Td-Dft Yöntemleriyle İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Hacettepe Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.
- Karadağ A. E. (2016). Süt ve Süt Tozunun Lazer Etkili Bozunma Spektroskopisi (Lıbs) Ve Kalibrasyonsuz Lazer Etkili Bozunma Spektroskopisi (Cf-Lıbs) İle İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.
- Karaduman, T., Karataş, M., & Türkmen, M. Ö. (2023). Evaluation Of Receptor Relationships Of Some Drugs Used İn The Treatment Of COVID-19 By Modeling Studies. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 8(1), 66-73.
- Karampela, I., & Dalamaga, M. (2020). Could respiratory fluoroquinolones, levofloxacin and moxifloxacin, prove to be beneficial as an adjunct treatment in COVID-19. *Archives of medical research*, 51(7), 741-742.
- Karataş M. F. (2021). Biyolojik Aktiviteye Sahip Sülfa İlaçlarının Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Moleküler Doking Çalışmaları, (Yüksek Lisans Tezi). Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çankırı, Türkiye.
- Karrouchi, K., Brandán, S. A., Sert, Y., El Karbane, M., Radi, S., Ferbinteanu, M., & Garcia, Y. (2021). Synthesis, Structural, Molecular Docking and Spectroscopic Studies Of (E)-N'-(4-Methoxybenzylidene)-5-Methyl-1H-Pyrazole-3-Carbohydrazone. *Journal Of Molecular Structure*, 1225, 129072.
- Kaya Kınaytürk, N., Kalaycı, T., & Tunalı, B. (2021). Experimental and Computational Investigations On The Molecular Structure, Vibrational Spectra, Electronic Properties, and Molecular Electrostatic Potential Analysis Of Phenylenediamine Isomers. *Spectroscopy Letters*, 54(9), 693-706.
- Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R., Suhartati, S., & Soetjipto, S. (2020). Potential İnhibitor Of Covid-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds By Molecular Docking Study. *Preprints*, 2020, 2020030226.
- Khalaf, J. M., Hussein, I. I., & Al-Nimer, M. S. (2021). Aminophylline As Anti-Hypoxic Add-On Therapy İn The Management Of Covid-19 İn Baghdad: An Experience From Single Center Report Case Study. *Journal Of Research İn Pharmacy*, 25(6).
- Khalil, T. E., El-Dissouky, A., Al-Wahaib, D., Abrar, N. M., & El-Sayed, D. S. (2020). Synthesis, Characterization, Antimicrobial Activity, 3D-QSAR, DFT, And Molecular Docking Of Some Ciprofloxacin Derivatives And Their Copper (II) Complexes. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(12), E5998.

- Kılıç, M. (2004). Siyano Grubu İçeren Sıvı Kristal Moleküllerinin Elektronik Yapıları ve Mezomorfik Özelliklerinin Moleküler Mekanik ve Kuantum Mekaniksel Yöntemlerle İncelenmesi.
- Kınaytürk Kaya N. (2016). 4-Amino 2-Klorobenzoikasit VE 2-Amino4-Klorobenzoikasit Moleküllerinin Deneysel ve Teorik Spektral Analizleri, (Doktora Tezi). Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.
- Kınaytürk, N. K., Kalaycı, T., Tunalı, B., & Altuğ, D. T. (2023). A Spectroscopic Approach To Compare The Quantum Chemical Calculations and Experimental Characteristics Of Some Organic Molecules; Benzene, Toluene, P-Xylene, P-Toluidine. *Chemical Physics*, 570, 111905.
- Koçer M. (2021). *Salvia Tomentosa* Uçucu Yağının Kimyasal Kompozisyonunun Belirlenmesi, Asetilkolinesteraz, Bütilkolinesteraz, Tirozinaz ve α -Amilaz Üzerindeki İnhibitör Aktivitesinin Tespiti ve Yağın Majör Bileşenleri ile Enzimler Arasındaki Etkileşimin Moleküler Docking Analizleri Yoluyla Açığa Çıkarılması (Yüksek Lisans Tezi). T.C. Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, Kilis, Türkiye.
- Kou, S. B., Zhou, K. L., Lin, Z. Y., Lou, Y. Y., Wang, B. L., Shi, J. H., & Liu, Y. X. (2022). Investigation Of Binding Characteristics Of Ritonavir With Calf Thymus DNA With The Help Of Spectroscopic Techniques And Molecular Simulation. *Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics*, 40(7), 2908-2916.
- Kutlu, E., Emen, F. M., Yıldırım, K., Ataş, C., Demirdogen, R. E., Yesilkaynak, T., ... & Çoban, A. Y. (2023). Novel Thiourea Derivatives Against Mycobacterium Tuberculosis: Synthesis, Characterization And Molecular Docking Studies. *Phosphorus, Sulfur, And Silicon And The Related Elements*, 1-10.
- Küçük İ. (2019). Bazı Oksim Eter Bileşiklerinin Sentezi, Yapısal, Spektroskopik ve Fizikokimyasal Özelliklerinin Deneysel ve Kuramsal İncelenmesi, (Yüksek Lisans Tezi). Bursa Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Bursa Türkiye.
- Laurent, A. D., & Jacquemin, D. (2013). TD-DFT Benchmarks: A Review. *International Journal Of Quantum Chemistry*, 113(17), 2019-2039.
- Li, M., Wei, Y., Zhang, G., Wang, F., Li, M., & Soleymanabadi, H. (2020). A DFT Study On The Detection Of İsoniazid Drug By Pristine, Si And Al Doped C70

- Fullerenes. *Physica E: Low-Dimensional Systems And Nanostructures*, 118, 113878.
- Lima, E. M. F., De Almeida, F. A., Sircili, M. P., Bueris, V., & Pinto, U. M. (2023). N-Acetylcysteine (NAC) Attenuates Quorum Sensing Regulated Phenotypes In *Pseudomonas Aeruginosa* PAO1. *Heliyon*, 9(3), E14152.
- Lindstrom, W., Morris, G. M., Weber, C., & Huey, R. (2008). Using Autodock For Virtual Screening. *La Jolla*.
- Longstreth, J. D., De Gruijl, F. R., Van Der Leun, J. C., Kripke, M. L., & Takizawa, Y. (1995). Effects Of Increased Solar Ultraviolet Radiation On Human Health. *Ambio*, 24.
- Ludwig, S., & Zarbock, A. (2020). Coronaviruses And SARS-Cov-2: A Brief Overview. *Anesthesia And Analgesia*.
- Luo, C. M., Wang, N., Yang, X. L., Liu, H. Z., Zhang, W., Li, B., ... & Shi, Z. L. (2018). Discovery Of Novel Bat Coronaviruses In South China That Use The Same Receptor As Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Journal Of Virology*, 92(13), 10-1128.
- Malik, Y. S., Sircar, S., Bhat, S., Sharun, K., Dhama, K., Dadar, M., ... & Chaicumpa, W. (2020). Emerging Novel Coronavirus (2019-Ncov)—Current Scenario, Evolutionary Perspective Based On Genome Analysis And Recent Developments. *Veterinary Quarterly*, 40(1), 68-76.
- Mandai, K., Miyauchi, K., Sugimoto, M., Natsume, Y., & Ookubo, K. (1990). An Advanced Infrared Remote Control Sensor. *IEEE Transactions On Consumer Electronics*, 36(3), 669-677.
- Manu, P. (2022). Repurposing Drugs For Post-COVID-19 Fatigue Syndrome: Methylphenidate, Duloxetine, And Brexpiprazole. *American Journal Of Therapeutics*, 29(2), E229-E230.
- Marques, M. A., & Gross, E. K. (2003). Time-Dependent Density Functional Theory. In *A Primer In Density Functional Theory* (Pp. 144-184). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Moltó, J., Santos, J. R., Negredo, E., Miranda, C., Videla, S., & Clotet, B. (2007). Lopinavir/Ritonavir Monotherapy As A Simplification Strategy In Routine Clinical Practice. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 60(2), 436-439.
- Mumit, M. A., Pal, T. K., Alam, M. A., Islam, M. A. A. A., Paul, S., & Sheikh, M. C. (2020). DFT Studies On Vibrational And Electronic Spectra, HOMO-LUMO,

- MEP, HOMA, NBO And Molecular Docking Analysis Of Benzyl-3-N-(2, 4, 5-Trimethoxyphenylmethylene) Hydrazinecarbodithioate. *Journal Of Molecular Structure*, 1220, 128715.
- Mutlu, O., Uygun, İ., & Erden, F. (2020). Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 167-173.
- Mutlu, T. A., & Bozok, T. (2022). COVID-19 Hastalarının Alt Solunum Yolu Örneklerinden İzole Edilen Bakteriyel Etkenlerin İdentifikasyonu ve Antibakteriyel Direnç Paternlerinin İncelenmesi.
- Ni, H., Soe, Z., & Moe, S. (2014). Acridinium Bromide For Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, (9).
- Nobile, B., Durand, M., Olié, E., Guillaume, S., Molès, J. P., Haffen, E., & Courtet, P. (2021). The Anti-Inflammatory Effect Of The Tricyclic Antidepressant Clomipramine And Its High Penetration In The Brain Might Be Useful To Prevent The Psychiatric Consequences Of SARS-Cov-2 Infection. *Frontiers In Pharmacology*, 12, 615695.
- Nouredine, O., Issaoui, N., & Al-Dossary, O. (2021). DFT And Molecular Docking Study Of Chloroquine Derivatives As Antiviral To Coronavirus COVID-19. *Journal Of King Saud University-Science*, 33(1), 101248.
- Oral G. (2020). N-(2-Aminobenzoyl) Benzotriazol Ortamlı Bazı Kinolin Türevlerinin Sentezi ve Kuantum Kimyasal Hesaplamalar İle İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Eskişehir Teknik Üniversitesi, Organik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.
- Öztürk, F., & Aycan, T. Bakır (II)–Sulfametazin-2, 2'-Bipiridin Kompleksinin Hesaplamalı Kimya Yöntemi ile Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi: Moleküler Modelleme Çalışması, ADME/T. *Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 8(1).
- Parlak C. (2009). 1-Fenilpiperazin Molekülünün Titreşim Bandlarının Kuantum Kimyasal Hesaplamalarla Belirlenmesi ve Bu Moleküle Ait Hofmann Tipi Kompleks Ve Klatratların Titreşim Spektroskopisiyle İncelenmesi (Doktora Tezi), Anadolu Üniversitesi, Fizik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.
- Peiris, J. S. M., Lai, S. T., Poon, L. L. M., Guan, Y., Yam, L. Y. C., Lim, W., ... & Yuen, K. Y. (2003). Coronavirus As A Possible Cause Of Severe Acute Respiratory Syndrome. *The Lancet*, 361(9366), 1319-1325.

- Poschet, J. F., Perkett, E. A., Timmins, G. S., & Deretic, V. (2020). Azithromycin And Ciprofloxacin Have A Chloroquine-Like Effect On Respiratory Epithelial Cells. *Biorxiv*.
- Sadgir, N. V., Dhonnar, S. L., Jagdale, B. S., & Sawant, A. B. (2020). Synthesis, Spectroscopic Characterization, XRD Crystal Structure, DFT And Antimicrobial Study Of (2E)-3-(2, 6-Dichlorophenyl)-1-(4-Methoxyphenyl)-Prop-2-En-1-One. *SN Applied Sciences*, 2, 1-12.
- Sepay, N., Sekar, A., Halder, U. C., Alarifi, A., & Afzal, M. (2021). Anti-COVID-19 Terpenoid From Marine Sources: A Docking, Admet And Molecular Dynamics Study. *Journal Of Molecular Structure*, 1228, 129433.
- Serap, U., & Demircioğlu, Z. 4-Etoksi-3-Metoksibenzaldehit Molekülünün Hesaplamalı Kimya Yöntemiyle Kimyasal Aktivite Tayini. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 9(2), 275-288.
- Sercan, M., & Saydam, M. B. (1991). Bonderline Kişilik Bozukluğunda Psikofarmakolojik Yaklaşım. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 1(3).
- Shaghaghi, N. (2020). Molecular Docking Study Of Novel COVID-19 Protease With Low Risk Terpenoides Compounds Of Plants.
- Shahab, S., Sheikhi, M., Alnajjar, R., Saud, S. A., Khancheuski, M., & Strogova, A. (2021). DFT Investigation Of Atazanavir As Potential İnhibitor For 2019-Ncov Coronavirus M Protease. *Journal Of Molecular Structure*, 1228, 129461. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129461>
- Sinha, R. K., & Biswas, P. (2020). Structural Elucidation Of Levofloxacin And Ciprofloxacin Using Density Functional Theory And Raman Spectroscopy With İnexpensive Lab-Built Setup. *Journal Of Molecular Structure*, 1222, 128946.
- Slater, J. C. (1951). A Simplification Of The Hartree-Fock Method. *Physical Review*, 81(3), 385.
- Sözeri, S. C. (2019). *Fononların Spektroskopisi* (Master's Thesis, Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Stoll, V., Qin, W., Stewart, K. D., Jakob, C., Park, C., Walter, K., ... & Norbeck, D. W. (2002). X-Ray Crystallographic Structure Of ABT-378 (Lopinavir) Bound To HIV-1 Protease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10(8), 2803-2806.
- Swarnalatha, N., Gunasekaran, S., Muthu, S., & Nagarajan, M. (2015). Molecular Structure Analysis And Spectroscopic Characterization Of 9-Methoxy-2H-Furo [3, 2-G] Chromen-2-One With Experimental (FT-IR And FT-Raman) Techniques And

- Quantum Chemical Calculations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular And Biomolecular Spectroscopy*, 137, 721-729.
- Tan, S. H. S., Hong, C. C., Saha, S., Murphy, D., & Hui, J. H. (2020). Medications In COVID-19 Patients: Summarizing The Current Literature From An Orthopaedic Perspective. *International Orthopaedics*, 44, 1599-1603.
- Tarı, G. Ö., & Demirtaş, G. (2022). 2-(2-İyodofenil) İsoindolin-1, 3-Dion) Molekülünün Hesaplamalı Kimya Yöntemiyle Yapısal Analizi. *International Journal Of Multidisciplinary Studies And Innovative Technologies*, 6(1), 91-96.
- Taştan M. (2020). Kanser Tedavisinde İlaç Olarak Kullanılan Platin Temelli Kompleksler Üzerine Kuantum Kimyasal Hesaplamalar, (Yüksek Lisans Tezi). Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sivas, Türkiye.
- Tatar, G., & Aktar, B. S. K. (2021). Kalkon Türevli Bileşiklerin Covid-19 Tedavisine Yönelik SARS-Cov-2 Main Protease Enzimine Karşı Bağlanma Mekanizmasının Moleküler Kenetlenme Yöntemi ile Aydınlatılması. *International Journal Of Advances In Engineering And Pure Sciences*, 33(4), 660-669.
- Tatar, G., & Yılmaz, E. (2021). SARS-Cov-2 Ana Proteaz Enzimine Yönelik Antiviral Bileşiklerin Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı Yöntemleri ile Değerlendirilmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (32), 1043-1047.
- Tatlı, S. Z., Çakar, G., Çolak, B., & Kızıl, E. T. Ö. (2020). COVID-19 Pandemisinde Psikofarmakolojik Tedavi. *Klin. Psikiyatr. Derg*, 23.
- Til A., Yeni Korona Virus Hastalığı (Covid-19) Hakkında Bilinmesi Gerekenler. Erişim Adresi:
<https://www.dergiyrinti.com/index.php/ayr/article/viewfile/1355/2385>
- Uyanık, C. (2011). X-Işınları Kristalografisi. Trakya Üniversitesi, Fen Fakültesi, Edirne, Türkiye.
- Vardhan, S., & Sahoo, S. K. (2020). In Silico ADMET And Molecular Docking Study On Searching Potential İnhibitors From Limonoids And Triterpenoids For COVID-19. *Computers In Biology And Medicine*, 124, 103936.
- Wang, C., Yang, X., Guan, J., Gao, K., & Li, Z. (2014). Volatile Organic Compounds İn Aircraft Cabin: Measurements And Correlations Between Compounds. *Building And Environment*, 78, 89-94.
- Yadalam, P. K., Balaji, T. M., Varadarajan, S., Alzahrani, K. J., Al-Ghamdi, M. S., Baeshen, H. A., ... & Patil, S. (2022). Assessing The Therapeutic Potential Of

- Agomelatine, Ramelteon, And Melatonin Against SARS-Cov-2. *Saudi Journal Of Biological Sciences*, 29(5), 3140-3150.
- Yang, Y., & Gao, H. (2013). Theoretical Structure And Vibrational Spectra Of Ciprofloxacin: Density Functional Theory Study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular And Biomolecular Spectroscopy*, 102, 134-141.
- Yoğunlu S. (2022). Covid 19 Pandemisi Sürecinde Müzik Derslerine İlişkin Müzik Öğretmenlerinin Görüşleri, (Yüksek Lisans Tezi). T.C Erciyes Üniversitesi Güzel Sanatlar Enstitüsü Müzik Ana Sanat Dalı, Kayseri, Türkiye
- Zhurko, G. A., & Zhurko, D. A. (2009). Chemcraft Program, Academic Version 1.8.

