

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**KUATERNER AMONYUM SİLAN BİLEŞİKLERİNİN (SİLQUAT)
SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN
TEST EDİLMESİ**

Tuğçe KURUCA

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ARALIK 2022

ANTALYA

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**KUATERNER AMONYUM SİLAN BİLEŞİKLERİNİN (SİLQUAT)
SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN
TEST EDİLMESİ**

Tuğçe KURUCA

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ARALIK 2022

ANTALYA

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KUATERNER AMONYUM SİLAN BİLEŞİKLERİNİN (SİLQUAT)
SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN
TEST EDİLMESİ**

Tuğçe KURUCA

KİMYA

ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Bu tez
Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından
FYL-2021-5593 nolu proje ile desteklenmiştir.**

ARALIK 2022

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KUATERNER AMONYUM SİLAN BİLEŞİKLERİNİN (SİLQUAT)
SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN
TEST EDİLMESİ**

Tuğçe KURUCA
KİMYA
ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bu tez 23/12/2022 tarihinde jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Esin AKARSU (Danışman)

Doç. Dr. Ömer KESMEZ

Prof. Dr. Sevim ALIŞIR

ÖZET

KUATERNER AMONYUM SİLAN BİLEŞİKLERİNİN (SİLQUAT) SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİNİN TEST EDİLMESİ

Tuğçe KURUCA

Yüksek Lisans, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Esin AKARSU

Aralık 2022; 81 sayfa

Antimikrobiyal ajanlar, malzemelerin, sistemlerin ve ürünlerin bozulmasını önlemek ve mikrobiyolojik kontaminasyonu engellemek için kullanılan kimyasal bileşiklerdir. Ayrıca bakterileri öldüren bakterisidal ajanlara ve bakteriyel büyümeyi yavaşlatan veya durduran bakteriyostatik ajanlara bölünebilir. Antimikrobiyal ajanlar organik, inorganik ve doğal malzemeler olarak üç gruba ayrılmaktadır.

Kuaterner amonyum bileşikleri (Quat'lar) hem katyonik hem de membran aktif maddelerdir. Moleküler yapısı temelde iki bölgeden oluşur bunlar: hidrofobik (su itici) hidrokarbon grubu ve hidrofilik (suyu seven) gruptur. Quat'lar pozitif yüklü bir nitrojen atomuna bağlı genellikle dört aynı veya farklı organik süstitüente sahiptir. Organik süstitüentler, alkil, aril veya heterosiklik gruplar olabilir. Hidrofobik bir grup sağlamak için, organik süstitüentlerden en az biri uzun bir alkil zinciri olmalıdır. Antimikrobiyal aktivitenin yüksek olabilmesi için en az 12-18 karbon atomuna sahip alkil zincirler önerilmiştir. Kısa zincirler güçlü bir bakterisidal işlev görmezken, çok uzun alkil zincirleri de hidrofobik etkileşimler nedeniyle birbirine tutunur ve azalan bakteriyosidal özellik ile sonuçlanır. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere, mantarlara ve çeşitli virüs türlerine karşı geniş bir spektrumda etkinliğe sahiptir.

Kuaterner amonyum silan bileşikleri (Silquat) ise, geniş ölçüde antimikrobiyal etkiye sahip, sitotoksitesi düşük olan organik bir temas öldürücü ajan sınıfıdır. Antimikrobiyal etkisini, $-C_{18}H_{37}$ lipofilik alkil zincirinin mikroorganizmanın dış zarına etki ederek otolize neden olmasıyla gösterir. Fonksiyonel silan bileşikleri sıklıkla bu maddeleri katı yüzeylere sabitlemek için yani uygulanan yüzeydeki kalıcılığını arttırmak için kullanılır ve kuaterner amonyum tuzu ile reaksiyonu sonucunda antimikrobiyal hale getirilmektedir.

Bu çalışmada; farklı karbon zincir uzunluklarına sahip $(C_nH_{2n+1})NX_2$ ($n=12-18$, $X=CH_3$, H) kuaterner amonyum bileşikleri ile (3-Kloropropil)trimetoksisilan ve (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşikleri kullanılarak Silquat bileşikleri sentezlendi. Sentezlenen Silquat bileşiklerinin kimyasal yapıları FTIR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR analizleri ile karakterize edildi. Antimikrobiyal aktiviteleri *Escherichia coli* (Gram negatif), *Staphylococcus aureus* (Gram pozitif), *Pseudomonas aeruginosa* (Gram negatif), *Enterococcus hirae* (Gram pozitif), *Candida albicans* ve *Aspergillus brasiliensis* olmak üzere farklı mikroorganizma türlerine karşı göz ile görünür mikroorganizma büyümesini engellemek için gereken en düşük antimikrobiyal ajanın konsantrasyonu belirlendi.

ANAHTAR KELİMELER: Antimikrobiyal, Biyosit, Dezenfektan, Kuaterner amonyum silan bileşikleri, MİK

JÜRİ: Doç. Dr. Esin AKARSU

Doç. Dr. Ömer KESMEZ

Prof. Dr. Sevim ALIŞIR



ABSTRACT

TESTING THE SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL CHARACTERISTICS OF QUATERNARY AMMONIUM SILANE COMPOUNDS (SILQUAT)

Tuğçe KURUCA

MSc Thesis in Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Esin AKARSU

December 2022; 81 pages

Antimicrobial agents are chemical compositions used to prevent deterioration of materials, systems and products and to prevent microbiological contamination. It can also be divided into bactericidal agents that kill bacteria and bacteriostatic agents that slow or stop bacterial growth. Antimicrobial agents are divided into three groups as organic, inorganic and natural materials.

Quaternary ammonium compounds (Quats) are both cationic and membrane active substances. Its molecular structure basically consists of two regions: the hydrophobic (water-repellent) hydrocarbon group and the hydrophilic (water-loving) group. Quats usually have four identical or different organic substituents attached to a positively charged nitrogen atom. Organic substituents may be alkyl, aryl, or heterocyclic groups. To provide a hydrophobic group, at least one of the organic substituents must be a long alkyl chain. Alkyl chains with at least 12-18 carbon atoms have been proposed for high antimicrobial activity. Short chains do not have a strong bactericidal function, while very long alkyl chains become attached to each other due to hydrophobic interactions, resulting in reduced bactericidal property. It has a broad spectrum of activity against gram-positive and gram-negative bacteria, fungi and various types of viruses.

Quaternary ammonium silane compounds (Silquat), on the other hand, are a class of organic contact killing agents with a broad antimicrobial effect and low cytotoxicity. It shows its antimicrobial effect by causing autolysis by the $-C_{18}H_{37}$ lipophilic alkyl chain acting on the outer membrane of the microorganism. Functional silane compounds are often used to fix these materials on solid surfaces, that is, to increase their permanence on the applied surface, and are made antimicrobial because of their reaction with the quaternary ammonium salt.

In this study; Silquat compounds were synthesized by using $(C_nH_{2n+1})NX_2$ ($n=12-18$, $X=CH_3$, H) quaternary ammonium compounds with different carbon chain lengths, and (3-Chloropropyl)trimethoxysilane and (3-Chloropropyl)triethoxysilane compounds. Molecular structures of the synthesized Silquat compounds were examined by FTIR, ^1H -NMR, and ^{13}C -NMR analysis. Antimicrobial activities, *Escherichia coli* (Gram negative), *Staphylococcus aureus* (Gram positive), *Pseudomonas aeruginosa* (Gram negative), *Enterococcus hirae* (Gram positive), *Candida albicans* and *Aspergillus brasiliensis*, against different microorganism species, the minimum concentration of antimicrobial agent required to inhibit visible microorganism growth was determined.

KEYWORDS: Antimicrobial, Biocide, Disinfectant, Quaternary ammonium silane compounds, MIC.

COMMITTEE: Assoc. Prof. Dr. Esin AKARSU

Assoc. Prof. Dr. Ömer KESMEZ

Prof. Dr. Sevim ALIŞIR



ÖNSÖZ

Mikroorganizmaların hastalığa neden olan patojenik etkilerine karşı artan sağlık bilinci ile birlikte, antimikrobiyal materyallere olan ihtiyaç günden güne artmaktadır. Antimikrobiyal etki gösteren materyaller, özellikle dezenfektan uygulamaları ile ilgili son yıllarda birçok çalışma literatürde yerini almış ve bu çalışmalar ile ilgili birçok patent ve akademik çalışmalar önem kazanmaya başlamıştır.

Bu tez çalışması, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne "Kuaterner Amonyum Silan Bileşiklerinin (Silquat) Sentezi ve Antimikrobiyal Özelliklerinin Test Edilmesi" başlıklı Yüksek Lisans Tez Projesi olarak sunulmuş ve aynı birim tarafından FYL-2021-5593 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Öncelikle Lisans eğitimim, ardından Yüksek Lisans eğitimim boyunca çalışmama ışık tutan, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Esin AKARSU'ya içtenlikle teşekkür ederim.

Bana ekibinde çalışma fırsatı tanıyan, hayata farklı çerçeveden bakmayı öğreten, Akdeniz Üniversitesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ'a, araştırmalarım esnasında takıldığım konularla ilgili çekinmeden fikirlerine danışabildiğim ve yol gösteren Doç. Dr. Murat AKARSU ve deneysel çalışmalarım boyunca benden yardımını esirgemeyen tecrübe ve bilgisiyle her zaman yanımda olan Doç. Dr. Ömer KESMEZ'e, bölümümüzün diğer sayın öğretim üyelerine sonsuz teşekkür ederim.

Vakit ayırıp Tez Savunma Sınavıma katılan değerli Jüri Üyelerim; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Sevim ALIŞIR'a ve Akdeniz Üniversitesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Ömer KESMEZ'e teşekkür ederim.

Bölümde birlikte azimle çalışabildiğim arkadaşım Neslihan CİHANOĞLU'ya ve diğer ekip arkadaşlarıma ayrıca çok teşekkür ederim.

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim bu günlere gelmem için bana tüm imkanları sunan, hedeflerim ve ideallerimin gerçekleşmesinde her zaman beni destekleyen ve cesaret veren, maddi ve manevi desteğini benden esirgemeyen aynı zamanda sevgileri sayesinde güç veren başta ablam olmak üzere tüm aileme ayrıca yoğun çalışmalarım boyunca psikolojik olarak beni yalnız bırakmayan her zaman destek olan arkadaşım, Ulaş ÜSTÜNDAĞ'a en içten duygularıyla teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ	v
AKADEMİK BEYAN	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ.....	16
2. KAYNAK TARAMASI	19
2.1. Antimikrobiyal Maddeler	19
2.1.1. Büyümeye uygun bakteriyel kaynaklar ve koşullar.....	19
2.2. Antibakteriyel Maddeler.....	22
2.2.1. Antibakteriyel maddelerin etki mekanizması	22
2.2.2. Mikroorganizmaların uzaklaştırılması ile ilgili tanımlar	24
2.3. Antimikrobiyal Ajan Türleri	24
2.3.1. Antimikrobiyal ajanların etki mekanizmaları	24
2.4. Yaygın Biyositler	26
2.4.1. Fiziksel yöntemler.....	27
2.4.2. Kimyasal yöntemler	28
2.5. Kuaterner Amonyum Bileşikleri (Quat).....	31
2.5.1. Quatların antimikrobiyal etki mekanizması.....	32
2.5.2. Quatların antimikrobiyal özelliklerini etkileyen değişkenler.....	35
2.6. Katyonik Silanlar.....	36
2.7. Kuaterner Amonyum Silan Bileşikleri (Silquat).....	37
2.7.1. Silquat'ın antimikrobiyal aktivitesi.....	39
2.8. Testlerin Yapılarına Göre Sınıflandırması	39
2.8.1. Antimikrobiyal test yöntemleri	40
3. MATERYAL VE METOT	43
3.1. Materyal.....	43
3.1.1. Kullanılan kimyasallar	43

3.1.2. Kullanılan cihazlar	43
3.2. Metot	44
3.3.1. Silquat sentezi	44
3.2.2. Elde edilen silquat bileşiklerinin MİK değerlerinin bulunması	50
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	52
4.1. Titrasyon.....	52
4.2. FTIR Spektrumu.....	52
4.3. MİK Testi	62
4.4. ^{13}C NMR Spektrumu	65
4.5. ^1H NMR Spektrumu	67
5. SONUÇLAR	69
6. KAYNAKLAR	70
ÖZGEÇMİŞ	

AKADEMİK BEYAN

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Kuaterner Amonyum Silan Bileşiklerinin (Silquat) Sentezi ve Antimikrobiyal Özelliklerinin Test Edilmesi.” adlı bu çalışmanın, akademik kurallar ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını belirtir, bu tez çalışmasında bana ait olmayan tüm bilgilerin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

23/12/2022

Tuğçe KURUCA



SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

µm	: Mikrometre
cm	: Santimetre
g	: Gram
nm	: Nanometre
°C	: Derece celsius

Kısaltmalar

¹³ C-NMR	: Karbon NMR
¹ H-NMR	: Proton NMR
AMM	: Antimikrobiyal maddeler
AMMI	: Amerikan tıbbi aletler derneği
ATP	: Adenosin tri fosfat
BAC	: Benzalkonyum klorür
CFU/ml	: Mililitredeki koloni oluşturan birim
E. coli	: <i>Escherichia coli</i>
EPA	: Çevre koruma ajansı
ETS	: Elektron taşıma sistemi
FTIR	: Fourier transform infrared spektroskopisi
MA	: Molekül ağırlığı
MBC	: Minimum bakterisidal konsantrasyonu
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyon
MLC	: Minumum lethal konsantrasyon
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
Quat	: Kuaterner amonyum bileşikleri
S. aureus	: <i>Staphylococcus aureus</i>

Silquat : Kuaterner amonyum silan bileşikleri

UV : Ultraviyole

WHO : Dünya sağılık örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Bakteri hücresinin genel yapısı.....	20
Şekil 2. 2. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerine ait hücre duvarlarının şematik gösterimi.....	21
Şekil 2. 3. Antibakteriyel etki mekanizmaları	22
Şekil 2. 4. Mikroorganizmaların inaktivasyon mekanizmaları.....	25
Şekil 2. 5. Biyositlerin etki mekanizması	26
Şekil 2. 6. Sterilizasyon yöntemleri	27
Şekil 2. 7. Hidrofil ve hidrofob kısımları gösteren genel gösterim şekli.....	31
Şekil 2. 8. Kuaterner amonyum bileşiklerinin genel yapısı	31
Şekil 2. 9. Menshutkin reaksiyonu.....	32
Şekil 2. 10. S _N 2 reaksiyon mekanizması	32
Şekil 2. 11. Sıklıkla kullanılan katyonik dezenfektanlar (a) Benzetonyum klorür; b) Dodesil dimetil benzil amonyum klorür (benzalkonyum klorür); c) Setilpiridinyum klorür).....	33
Şekil 2. 12. Kuaterner amonyum bileşikleri ile muamele edilen yüzeylerde bulunan bakterilerin ortadan kaldırılması	33
Şekil 2. 13. Quat'lar tarafından sitoplazmik zarın bozulmasının şematik gösterimi; b) Hasarlı bakteriler.....	34
Şekil 2. 14. Ca ⁺² değişimi sebebiyle Quat'lar için değişim mekanizması	35
Şekil 2. 15. Sol-jel işlemi esnasında meydana gelen reaksiyonlar	36
Şekil 2. 16. Silquat'ın çalışma mekanizması	37
Şekil 2. 17. Silquat'ın genel reaksiyon gösterimleri	38
Şekil 2. 18. Silan fonksiyonel grubunun antimikrobiyal etkisi.....	39
Şekil 2. 19. McFarland 0,5'ten 4,0'a kadar değişiklik gösteren bulanıklık standartları .	40
Şekil 2. 20. Disk etrafında oluşan zon çapı ve antimikrobiyal ajanın bakteri üzerindeki öldürme etkisi.....	41
Şekil 2. 21. Agar difüzyon testi sonuçlarının gösterimi	41

Şekil 3. 1. Silquat bileşiklerinin sentezi için kullanılan reaksiyon kabı	44
Şekil 3. 2. Dimetildodesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ1) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon.....	46
Şekil 3. 3. Dimetiltetradesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ2) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon.....	46
Şekil 3. 4. Dimetilheksadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ3) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon.....	46
Şekil 3. 5. Dimetiloktadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ4) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon.....	47
Şekil 3. 6. Heksadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ5) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon.....	47
Şekil 3. 7. Dimetildodesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ6) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon.....	47
Şekil 3. 8. Dimetiltetradesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ7) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon.....	48
Şekil 3. 9. Dimetilheksadesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ8) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon.....	48
Şekil 3. 10. Dimetiloktadesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ9) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon.....	48
Şekil 3. 11. Heksadesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ10) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon.....	49
Şekil 3. 12. Titrasyon için kullanılan düzenek.....	49
Şekil 3. 13. MİK testinde kullanılan mikropate üzerinde mikroorganizmaların sıralanışı ve konsantrasyon dağılımları	50
Şekil 3. 14. MİK testi aşamalarına ait gösterim.....	51
Şekil 4. 1. SQ1 bileşiğinin yapısı.....	52
Şekil 4. 2. SQ1 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm ⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu.....	53
Şekil 4. 3. SQ2 bileşiğinin yapısı.....	53
Şekil 4. 4. SQ2 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm ⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu.....	54
Şekil 4. 5. SQ3 bileşiğinin yapısı.....	54

Şekil 4. 6. SQ3 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm ⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu.....	55
Şekil 4. 7. SQ4 bileşiğinin yapısı.....	55
Şekil 4. 8. SQ4 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm ⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu.....	56
Şekil 4. 9. SQ 5 bileşiğinin yapısı.....	56
Şekil 4. 10. SQ5 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm ⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu.....	57
Şekil 4. 11. SQ6 bileşiğinin yapısı.....	57
Şekil 4. 12. SQ6 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm ⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu.....	58
Şekil 4. 13. SQ7 bileşiğinin yapısı.....	58
Şekil 4. 14. SQ7 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm ⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu.....	59
Şekil 4. 15. SQ8 bileşiğinin yapısı.....	59
Şekil 4. 16. SQ8 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm ⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu.....	60
Şekil 4. 17. SQ9 bileşiğinin yapısı.....	60
Şekil 4. 18. SQ9 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm ⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu.....	61
Şekil 4. 19. SQ10 bileşiğinin yapısı.....	61
Şekil 4. 20. SQ10 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm ⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu	62
Şekil 4. 21. SQ3 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	65
Şekil 4. 22. (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiğine ait ¹³ C NMR kimyasal kayma değeri.....	65
Şekil 4. 23. SQ3 bileşiğine ait ¹³ C NMR kimyasal kayma değeri	65
Şekil 4. 24. SQ3 bileşiğine ait ¹³ C NMR ile pik altı alan hesabı	66
Şekil 4. 25. SQ9 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	66
Şekil 4. 26. (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiğine ait ¹³ C NMR kimyasal kayma değeri	66

Şekil 4. 27. SQ9 bileşiğine ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değeri	67
Şekil 4. 28. SQ9 bileşiğinin ^{13}C NMR ile pik altı alan hesabı.....	67
Şekil 4. 29. SQ3 bileşiğine ait ^1H NMR gösterimi	67
Şekil 4. 30. SQ3 bileşiğine ait ^1H NMR kimyasal kayma değeri	68
Şekil 4. 31. SQ3 bileşiğine ait ^1H NMR gösterimi	68
Şekil 4. 32. SQ9 bileşiğinin literatür ^1H NMR kimyasal kayma değeri	68



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Yaygın olarak kullanılan antibakteriyel ajanların etki mekanizmaları.....	23
Çizelge 3. 1. Tez kapsamında kullanılan başlangıç maddeleri	43
Çizelge 3. 2. Birim dışından yararlanılan dolanımlar	43
Çizelge 3. 3. Birim içinde yararlanılan donanımlar	44
Çizelge 3. 4. Silquat sentezinde kullanılan kimyasalların miktarları.....	45
Çizelge 3. 5. Sentez sırasında kullanılan kimyasal maddeler ve kodları	45
Çizelge 4. 1. ASTM D2074 standardına göre titrasyon sonucunda elde edilen veriler..	52
Çizelge 4. 2. Mikroorganizma türlerine karşı silquat bileşiklerinin ve başlangıç maddelerinin MİK değerleri.....	63

1. GİRİŞ

Dezenfeksiyon, cansız ortamdaki bakteri endosporları dışında kalan patojen mikroorganizmaların (bakteri, mantar ve virüs) öldürülmesi veya üremelerinin durdurulması işlemidir. Bu amaçla kullanılan kimyasal maddelere dezenfektan denir (Özyurt 2000). Dezenfektanların patojenik mikroorganizmaları öldürebilen kimyasal bileşikleri antimikrobiyal ajanlar olarak bilinmektedir (Yudovin vd. 2009).

Antisepsi olarak, dezenfeksiyon ve koruma amacıyla uzun yıllardır kullanılan çok çeşitli antiseptikler bulunmaktadır (McDonnell ve Russell 1999). Bunlara örnek verilecek olursa, alkoller, klor ve klor bileşikleri, formaldehit, glutaraldehit, hidrojen peroksit ve kuaterner amonyum bileşiklerini içeren çok sayıda kimyasal dezenfektan, hastane ve ev ortamında kullanılır (Rai vd. 2020). Kullanılan dezenfektanlar enfeksiyonların önlenmesine yardımcı olmaktadır aynı zamanda enfeksiyon kontrol uygulamalarının da önemli bir basamağını oluşturmaktadır.

El dezenfektanları alkol bazlı ya da alkol içermeyen dezenfektanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılabilir. %62-%95 alkol içeren alkol bazlı formülasyonlar, mikroorganizmaların proteinlerini denatürasyonuna neden olmasıyla mikroorganizmayı etkisiz hale getirir. Bu sebeple en etkili el dezenfektan ürünü olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), hızlı olması ve bakteri veya virüslere karşı koruma sağlayan antimikrobiyal aktivitesinin geniş aralıkta olması sebebiyle alkol bazlı el dezenfektanlarını önermektedir. Buna ek olarak, endişe verici konulardan biri, alkol bazlı el dezenfektanlarının zarfsız virüslere karşı zayıf etkinlik göstermesidir. Diğer konular ise, yangın tehlikeleri ve yüksek miktarda alkol içeriğinden kaynaklanan cilt toksisitesi bakımından bu tür alkol bazlı formülasyonlar ile ilgili çeşitli endişeler bulunmaktadır. El hijyeni ürünleri (dezenfektan ve sabunlar vb.) cilt dokusu hücre membranının lipid ve protein denatürasyonuna sebep olarak zarar vermektedir. Özellikle lipit çözücü alkollere ve lipit emülsiyeye edici deterjanlara sürekli bir şekilde maruziyet sonucunda, cilt bariyerinin alt katmanlarına dahi kimyasalın ulaşmasına ve cildin yapısında bulunan lipit bariyerinin bozulmasına bunu takiben ciltte bakteri kolonizasyonunun oluşmasına sebep olmaktadır (Jing vd. 2020).

Öksürme, hapşıрма veya konuşma sırasında ortaya çıkan ve patojen etkilere sahip vücut sıvıları ile bulaşan virüslerle mücadele için; havanın, cilt yüzeyinin veya çevredeki ekipmanların dezenfekte edilerek virüsün yayılması önlenmelidir. Dolayısıyla, yüzey dezenfeksiyonu ve sterilizasyonu için çeşitli patojenlere karşı etkin kimyasal dezenfektanlar günümüzde kullanılmaktadır (Talebian vd. 2020). Yüzey aktif maddeler, moleküler yapıları bakımından bir taraf su itici hidrofobik hidrokarbon grup ve diğer uç ise su çeken hidrofilik veya polar grup olmak üzere iki bölgeden oluşmaktadır. Yüzey aktif maddeler, hidrofilik gruba ya da hidrofilik grubun iyonlaşma yüküne göre, katyonik, anyonik, non-iyonik ve amfoterik bileşikler olarak sınıflandırılmaktadır. Bunların arasından quatlar, pestisit ürünleri ve antimikrobiyal temizlik ürünleri dahil olmak üzere farklı ticari ürünlerde çeşitli kullanımlara sahip katyonik yüzey aktif maddelerdir (Bures 2019).

Quat'lar, yüksek konsantrasyonlarda bazı mikroorganizmalara karşı mikrobisit etkili olsa da, genel olarak bakteriyostatik ve fungustatik özelliktedir. Bakterilerin yapı ve sitoplazma membran bütünlüğünü bozarak etkisini gösterir. Bu amaçla

mikroorganizmaya adsorbe ve penetre olan kuarternler amonyum bileşikleri sitoplazmik membran düzensizliği sonucu membran yapısını bozar ve ardından hücre içi düşük molekül ağırlıklı (MA) maddelerin hücre bileşenlerinin dışarı sızmasına yol açar (Yavari 2012). Gram pozitif bakterilere ve lipofilik virüslere karşı daha aktifken, mantar ve gram negatif bakterilere karşı aktiviteleri nispeten zayıftır (McDonnell ve Russell 1999; Jing vd. 2020). Quat'lar antimikrobiyal özellikleri sebebiyle, çevresel yollarla bulaşan patojenlerin ortama yayılmasını kontrol altına almak için evlerin/ofislerin temizliğinde, kritik olmayan tansiyon manşonları, stetoskop vb. gibi hasta bakım malzemelerini ve hastane ortamlarının temizliğinde, bulaşık yıkama sıvılarında, el sabunlarında, dezenfektan sprey/mendillerinde, bebek bakım ürünlerinde, tarımda ve gıda işlemede yaygın olarak kullanılmaktadır (The Mount Sinai Selikoff Centers for Occupational Health 2015). Antibakteriyel sabunlar ve alkol içermeyen el dezenfektanları da dahil olmak üzere pazarlanan ticari temizlik ürünleri, aktif bileşenler olarak Quat içermektedir (Hora vd. 2020). Mart 2020'de, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri tarafından COVID-19'un ortaya çıkan bir patojen salgını olarak tanımlanmasının ardından, ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) "Liste N: SARS-CoV-2'ye Karşı Kullanım için Dezenfektanlar" listesini yayınlamıştır. Bu liste başlangıçta, Antimikrobiyal Pestisitler için Gelişen Viral Patojen Rehberi kapsamında EPA'nın etkinlik kriterlerini karşılayan yaklaşık 250 yüzey dezenfektanı tanımlamıştır (Dotson vd. 2020). 9 Mart 2021 itibariyle Liste N, EPA'nın SARS-CoV-2'ye karşı etkinlik kriterlerini karşılayan 537 yüzey dezenfektanı içermektedir. Bu dezenfektanların 248'si aktif bileşen olarak quat'ları içermektedir (EPA 2021).

Liste N'de EPA'nın önerdiği aktif maddesi quat olan dezenfektanlara bakıldığında birçoğunun içerisinde alkol bazlı bileşiğin de olduğu görülmektedir. Ancak içerisinde alkol barındıran dezenfektanların kullanımı irritasyon ve deri tahrişine neden olabilmektedir.

Quat'ları silan grubu eklenerek, siloksan köprülerin oluşumu yoluyla diğer alkoksisisilanlara veya silanol içeren substrat yüzeylerine metoksi/etoksi gruplarının hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonları sonucu quat bileşiklerinin uygulanan ortamda daha uzun süre kalması sağlanmaktadır. Silquat, düşük sitotoksisite ile geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivitelere sahip organik bir temas öldürücü ajandır. Silquat'ın antimikrobiyal aktivitesi, bakteriyel hücre duvarlarına ve otolize neden olan zarlara nüfuz eden $-C_{18}H_{37}$ lipofilik alkil zincirinden meydana gelmektedir. Bu bileşikler, tekstiller, tıbbi cihazlar ve biyomalzemeler dahil olmak üzere çok çeşitli uygulamalarda mikroorganizma oluşumunu azaltmadaki etkinliklerini göstermiştir. Moleküler yapısında bir amonyum tuzunun ve hem pozitif hem de negatif yüklerin varlığı hidrofilik, yani polar çözücülerini adsorbe etme özelliği sağlar (Daood vd. 2020).

2020 yılından beri gündemde olan Şiddetli Akut Sendromu Koronavirüs dünyada hızla yayılmıştır. Hastalıklara neden olan mikroorganizmaların patojenik etkilerine karşı artan sağlık bilinci ile birlikte antimikrobiyal ajanların kullanımına yönelik son yıllarda önemli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar doğrultusunda, pandemi dönemi ile birlikte kullanımı yaygınlaşarak artan dezenfektanların getirdiği bazı sorunları çözecek; antimikrobiyal etkinlik süresini arttıracak, dezenfektan kullanım sıklığını azaltacak ve su bazlı formülasyonlarla hazırlanabileceği için silquat bileşikleri tercih edilmiştir.

Literatürde silquat'ların (3-kloropropil)trimetoksisilan bileşiği ile 12-18 karbon zincir uzunluklarına sahip kuaterner amonyum bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiş olup, bu tez kapsamında ilk kez (3-kloropropil)trietoksisilan bileşiği ile 12-18 karbon zincir uzunluklarına sahip kuaterner amonyum bileşiklerinin sentezi ve hem (3-kloropropil)trimetoksisilan hemde (3-kloropropil)trietoksisilan bileşikleri kullanılarak elde edilecek tüm bileşiklerin MİK testleri gerçekleştirilecektir. Aynı zamanda bu çalışmada elde edilen sonuçların literatüre okulların, toplu taşıma araçlarının dezenfekte edilmesi için ya da entübe edilen hastalarda, hastane kaynaklı enfeksiyonları önlemede, diş hekimliği alanında, risk sınıfı yüksek alanlarda kullanılan medikal tekstil ve tıbbi cihazlarda, dezenfektan spreyleyler/mendillerinde ve yoğun bakım üniteleri gibi malzeme yüzeylerinin dezenfekte edilmesi için çeşit alanlara önemli derecede katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, farklı karbon zincir uzunluklarına sahip $(C_nH_{2n+1})NX_2$ ($n=12-18$, $X=CH_3$, H) kuaterner amonyum bileşikleriyle (3-Kloropropil)trimetoksisilanın reaksiyonuna ek olarak ilk kez (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiğinin de kullanılmasıyla on farklı kuaterner amonyum silan bileşiklerini (silquat) sentezlemektir. Sentezlenen Silquat bileşiklerinin kimyasal yapıları FTIR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR analizleri ile gerçekleştirmektir ve antimikrobiyal aktivitelerini, *Escherichia coli* (Gram negatif), *Staphylococcus aureus* (Gram pozitif), *Pseudomonas aeruginosa* (Gram negatif), *Enterococcus hirae* (Gram pozitif), *Candida albicans* ve *Aspergillus brasiliensis* olmak üzere farklı mikroorganizma türlerine karşı MİK testi ile gerçekleştirmektir.

2. KAYNAK TARAMASI

2.1. Antimikrobiyal Maddeler

Antimikrobiyal maddeler (AMM) mikrobisit veya mikrobiyostatik etkiye sahip kimyasal maddelerdir (Temiz 2000). Başka bir tanımda ise mikroorganizmaların üremesini engelleyici yönde veya yaşamsal faaliyetlerini durdurucu, sentetik ya da doğal kimyasal maddeler olarak tanımlanabilir (Madigan ve Martinko 2010).

Hücresinin yaşamını sürdürebilmesi ya da üremesi için gereken besini engelleyerek hücre içine girebilen antimikrobiyal bileşikler, hücreyi doğrudan ortadan kaldırarak veya maddelerin hücre içerisinde koagülasyonunu sağlayarak hücrenin yaşamsal faaliyetlerini durdururlar (Moody 2004). Tanıma göre bu sınıfa; antiseptikler, antibiyotikler, dezenfektanlar ve inhibitör etkiye sahip diğer bazı maddeler girmektedir. AMM'den dezenfeksiyon işlemleri amacıyla, enfeksiyon tedavilerinde antibiyotik olarak veya gıdalarda ise koruyucu katkı maddesi kullanımı ile yararlanılır (Temiz 2000).

Organizmaları öldürücü yönde etki eden maddeler sidal madde ile adlandırılır ayrıca kelimenin önüne aldığı ek ise öldürülen organizmaya ait tipi bize vermektedir. Örnek verilecek olursa, bakteriler bakteriyosidal, funguslar fungusidal, virüsler virisidal madde ile adlandırılır. Organizmaların üremesini engelleyen yani onları öldürücü yönde olmayan maddeler statik madde ile adlandırılır. Örnek verilecek olursa, bakteriler bakteriyostatik, funguslar fungistatik, virüsler viristatik madde olacak şekilde adlandırılır.

2.1.1. Büyümeye uygun bakteriyel kaynaklar ve koşullar

Havada aerosol halinde bulunan patojenler yüzde 25-70 arasındaki nem koşullarında kolayca yaşamını sürdürebilir. Yüksek nem seviyelerinde oluşan bakteri ya da mantar kontaminasyonu sonucu solunum yolu rahatsızlıklarının artmasını sağlayacak iç ortam sağlanmış olacaktır. Antimikrobiyal ajanlar mantar ya da bakteri gelişimini ve üremesini kontrol etmek için destekleyici maddelerdir (Moody 2004).

2.1.1.1. Mikroorganizmaların yapısı

AMM'lerin çalışma prensibini kavramak için başlıca 3 yapı olan mantarlar, gram negatif bakteriler ve gram pozitif bakteriler üzerinde bilgi sahibi olmak gerekmektedir. AMM'lerin etkinliğini, var olan mikroorganizmaların membran yapıları belirler (Moody 2004). Hücre en küçük olan temel yaşam birimidir. İçerisindeki sıvı membran dışında bulunan sert duvar sayesinde dış etmenlerden korunmaktadır. Mantar, gram pozitif ve gram negatif bakterilerin hücre duvarları birbirlerine göre farklılıklara sahiptir (Moody 2004).

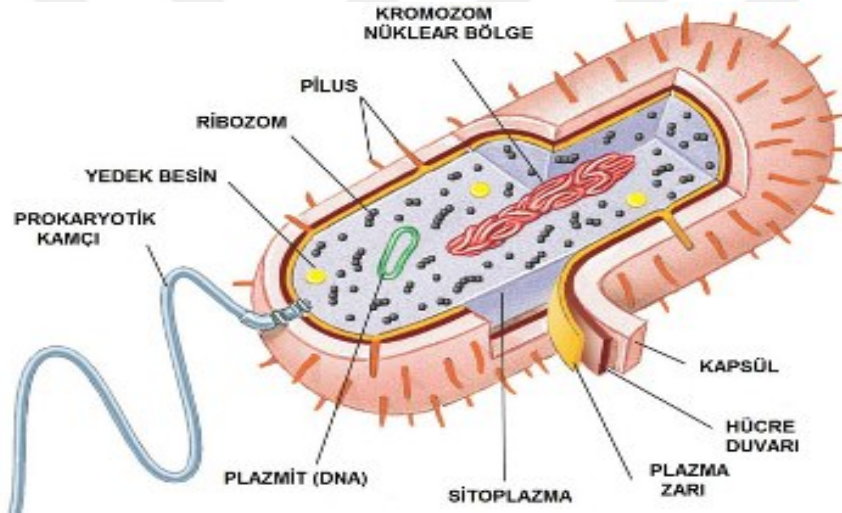
Bakterilerin yapısı

Bakteriler morfolojik yapıları bakımından şekil ve boyutları, büyük çeşitlilik gösterir. Bakteriler çoğunlukla, 0,5-5,0 mikrometre (μm) uzunluğundaki prokaryot, tek hücreli mikroorganizmalardır ve bakteriyel hücreler, ökaryotik bir hücrenin yaklaşık 1/10 boyutundadır. Morfolojik yapıları bakımından bakteri türleri küresel (kokus), çubuksu (basil), virgül (vibrio), spiral (spirillum) ve spiroket gibi şekillere sahiptir. Ancak çoğu

bakteri türü yaygın olarak çubuk veya küresel şekilde bulunur. Hücre şeklindeki çeşitlilik, bakterinin hücre duvarı ve iskeletindeki farklılıktan kaynaklanır (Raven et al. 2004).

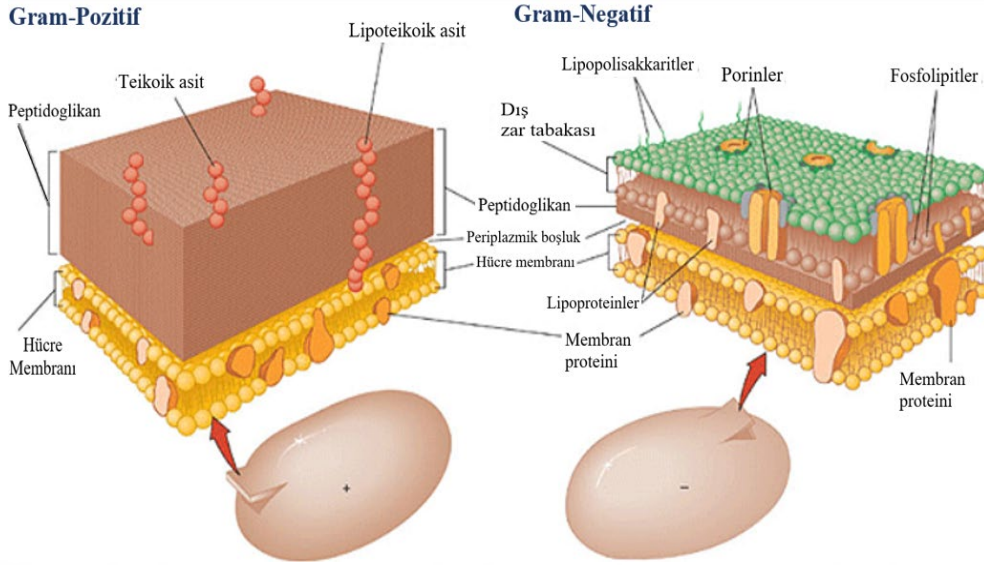
Bir bakteri hücresinin genel yapısı içerisinde; sitoplazma, sitoplazmik zar, hücre duvarı, ribozomlar, plazmidler (DNA), mezozom ve hücre duvarındaki özel yapılar (kapsül, pilluslar vb.) yer almaktadır. Bakteri kromozomu, sitoplazmada bulunan nükleoit içerisinde yer almaktadır ve sadece tek bir daire şeklinde DNA molekülünden oluşmaktadır (Thanbichler et al. 2005).

Şekil 2.1’de bakteri hücresinin genel yapısı görsel olarak gösterilmiştir. Bakterinin varlığını sürdürebilmesi için hücre duvarı var olan en önemli yapıdır. Bakteriler hücre duvarı yapısına göre gram pozitif ve gram negatif olmak üzere iki alt sınıfa ayrılır (Bartholomew ve Finkelstein 1957). Bu sınıflama sayesinde bakteri hücreleri, gram boyama tekniği kullanılarak boyanıp, bir mikroskopla incelendiğinde gram negatif pembe, gram pozitif ise mor renk olarak gözlenmektedir. Boyama tekniği kullanılırken hücreler farklı boya tiplerinden faydalanılarak boyanır (Bartholomew vd. 1957).



Şekil 2. 1. Bakteri hücresinin genel yapısı (Alıcı 2018)

Gram pozitif bakterilerde bulunan hücre duvarı, kalın bir peptidoglikan ve teikoik asit tabakasından meydana gelmektedir. Buna rağmen, gram negatif bakterilerin hücre duvarında peptidoglikan tabakası bulunurken çevresini ikinci bir hücre zarı sararak bu zarda lipopolisakkaritler ve lipoproteinler bulunmaktadır (Beveridge vd. 1991). Gram pozitif bakterilere göre gram negatif bakterilerin hücre duvarı daha karmaşıktır. Şekil 2.2.’de gram pozitif ve gram negatif bakterilerin hücre duvarları şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2. 2. Gram pozitif ve gram negatif bakterilerine ait hücre duvarlarının şematik gösterimi (Becker 2018)

Mantarların yapısı

Mayalar, makro mantarlar, küfler ve mantarlara benzemekte olan mikroorganizmalar ile ilgilenen bilim dalına mikoloji denir (Mutlu vd. 1999). Mantarlar, ökaryotik hücre yapısına sahip mikroorganizmalardır. Bakteri, bitki ve hayvan hücrelerinden farklılıkları sebebiyle mantarlar kolayca ayırt edilebilirler. Bu farklılıklar incelenecek olursa,

- Mantar hücreleri hayvan ve insan hücresi gibi ökaryotik hücre yapısına sahiptir ve sitoplazma zarı aynı insan hücrelerinde bulunan sitoplazma zarı ile benzerdir. İnsan hücresinde yapı benzerliğinden dolayı, toksik etkili olan ilaçlar mantar enfeksiyonları tedavisi için kullanılmaktadır.
- Ekosistem ve yaşam faaliyetlerini devam ettirebilmeleri için sporlarıyla etrafa yayılmaktadırlar. Sporlu mantarlar solunum yolu ile kolayca enfeksiyona sebep olmaktadır.
- Bitkiler gibi bünyelerinde klorofil içermezler.
- Mantarların sınıflandırılmasında veya bilinmesi için eşeyli üreme ya da eşeysiz üreme gibi üreme özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir.
- Mantarlar, küfler ve mayalar olmak üzere 2 ana grupta yapılarına göre sınıflandırılmaktadır. Küf mantarları, ipliksi yapıları, canlı ortamda ya da yaşayan koşul (in vivo) veya laboratuvar ortamında ya da yapay koşul (in vitro) tanılarında önemlidir. Çoğu mayalar ise ipliksi yapıya sahip değildir.
- Hayvan hücrelerinde, hücre duvarı yoktur bundan dolayı mantarlarda bulunan, hücre duvarı, hayvan hücrelerinden ayırır ayrıca hücre duvarında var olan kitin sayesinde bakteri ve bitkilerden de ayırt edilmesini sağlamaktadır (Mutlu vd. 1999).

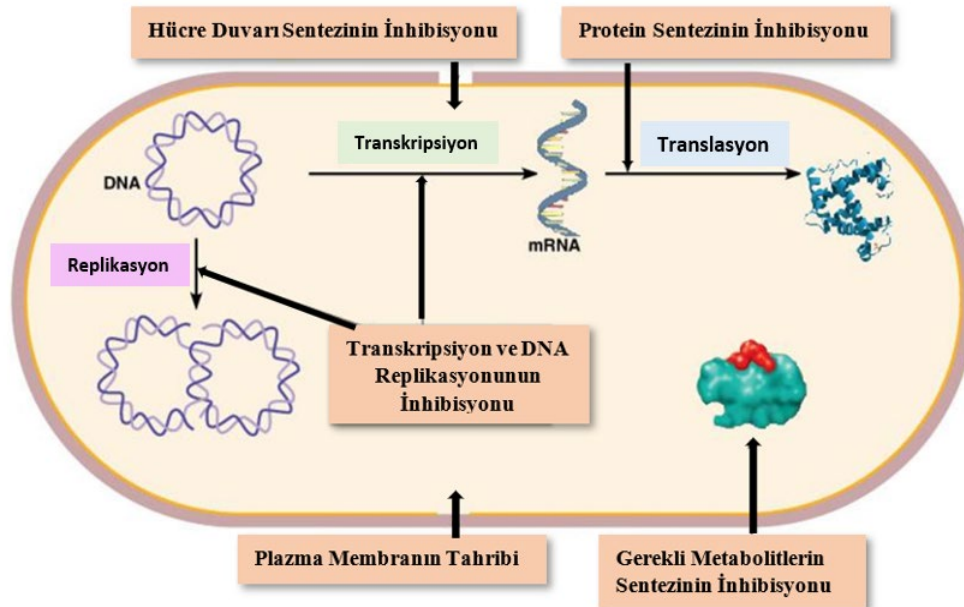
2.2. Antibakteriyel Maddeler

Ölüme neden olabilen, gözle görülmeyecek kadar küçük olan mikroorganizmalar, birçok hastalığa sebebiyet vermektedir. Hastanede geçirdikleri zaman zarfı içerisinde, insanların %10'luk kısmı enfekte olarak hastalanırlar. 21. yy'da artık enfekte olma riski önemli bir problem haline gelmiştir. Bundan dolayı antibakteriyel etki gösteren materyaller, önem kazanmaya başlamıştır. Biyomedikal, gıda vb. çoğu sektör alanında kullanılan antibakteriyel özellik kazandırılmış malzemeler, enfekte olma riskini minimum seviyeye düşürdükleri için yaygın olacak şekilde kullanılmaktadır (Masaadeh ve Jaran 2009; Cloutier et al. 2015).

Hekzaklorofen, triklosan, 3-(trimetoksilil)propil dimetil oktadesil amonyum klorür, klorhekzidin, benzalkonyum klorür (BAC), propamidin, 4-kloro3,5-dimetilfenol, polihegzametilen, gümüş ve bakır gibi organik ya da inorganik antibakteriyel ajanlar sıklıkla kullanılırlar (Nichols 2004).

2.2.1. Antibakteriyel maddelerin etki mekanizması

Antibakteriyel ajanların kullanımı ile etkileşim içinde oldukları hücre duvarının tahribi sonucu yapısı bozularak, hücre membranı geçirgenliği etkilenir. Aynı zamanda hücrelerin yaşam faaliyetlerini sürdürebilmesi için gereken proteinleri denatüre ederek enzim aktivite inhibisyonunu sağlarlar. Bunun sonucunda nükleik asit sentezi, lipit sentezi gibi hücre içi gerekli yaşamsal fonksiyonlar inhibe olmaktadır. Hücre bütünlüğünün bozulması hücrel aktivitenin son bulması ile gerçekleşirken hücrel aktivitenin sonlanması hücre gelişimi durdurularak sonuçlanmaktadır (Yuan ve Cranston 2008). Antimikrobiyal etki mekanizması Şekil 2.3'te şematize edilmiştir.



Şekil 2. 3. Antibakteriyel etki mekanizmaları (Barzic ve Ioan 2015)

Çeşitli antibakteriyel bileşikler ve etki mekanizmaları Çizelge 2.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 2. 1. Yaygın olarak kullanılan antibakteriyel ajanların etki mekanizmaları (Mcdonnell ve Russell 1999)

Antibakteriyel Ajan	Hedef	Etki mekanizması
Gluteraldehit	Hücre dışı zarı	Proteinlerin çapraz bağlanmasını gerçekleştirir
Kuaterner amonyum bileşikler	Sitoplazmik membran	Membran hasarına yol açmaktadır ve fosfolipit tabakası içerir
Klorhegzidin	Sitoplazmik membran	Düşük konsantrasyon içeriklerinde doku hasarına neden olup geçirgenliği etkiler, yüksek konsantrasyon içeriklerinde stoplazma donar
Formaldehit	Makromoleküllerin çapraz bağlanması	DNA, RNA ve proteinlerin çapraz bağ yapması gerçekleşir
Gümüş bileşikler	Tiol grupları etkileşimi	Dokuya bağlı enzimlerin tiol grupları etkileşimi
Halojenler	DNA’ya etki	DNA sentezi inhibe edilir
Hidrojen peroksit, gümüş iyonları	DNA’ya etki	DNA zincirinin kırılmasına yol açar
Akridin	DNA’ya etki	DNA ile etkileşim
Peroksitler, Halojenler	Okside edici ajanlar	Enzim, proteinlerde bulunan tiol gruplarının oksidasyonu meydana gelir

2.2.2. Mikroorganizmaların uzaklaştırılması ile ilgili tanımlar

Sterilizasyon: Bir madde ya da bir cismin birlikte bulunduğu mikroorganizmaların tüm şekillerinin (sporlar dahil) öldürülmesi, tahrip edilmesi veya ortamdan uzaklaştırılmasıdır. Bu amaçla kullanılan kimyasal maddelere sterilan denir. Teorikte mutlak veya kesin anlamında olan işlemlerdir. 1995 yılında ise, amerikan tıbbi aletler derneği (AAMI), “kabul edilebilir sterilite güvence düzeyini sağlayacak şekilde” tanımını eklemiştir. Cümlede geçen sterilite güvence düzeyinin anlamı, sterilizasyondan sonra ortam içindeki canlı mikroorganizmaların bulunma ihtimalidir (Saniç 2002).

Sterilizasyonun sonunda mutlak ve kesin mikroorganizma olmayan ortam sağlanır. Canlı bir mikroorganizmanın ortamda kalma olasılığının $\leq 10^{-6}$ olması gerekir. Transfüze (kan yerini tutan) edilen sıvılarda ise bu olasılık 10^{-7} olması istenmektedir. Buna sterilite güvence düzeyi denir.

Dezenfeksiyon: Cansız ortamdaki bakteri endosporları dışında kalan patojen mikroorganizmaların (bakteri, mantar ve virüs) öldürülmesi veya üremelerinin durdurulması işlemidir. Bu amaçla kullanılan kimyasal maddelere dezenfektan denir (Özyurt 2000). Ortamlardaki mikroorganizma yükünün düşürülmesinden sterilizasyon işlemine değin geniş bir aralığa sahiptir (Saniç 2002; Dağlı 2000).

Dekontaminasyon: Malzemelerden ve canlı dokulardan, mikroorganizmaların sterilizasyon, antisepsi ve dezenfeksiyon öncesi güvenli hale getirilmesine verilen isimdir (Özyurt 2000).

Sanitizer: Mikroorganizma yükünün belirli bir limit altına düşmesi işlemi olup 30 sn. 'de $\log 5$ 'lik (= %99.999) bir azalma olması beklenmektedir.

Biyosit: Bir ya da daha fazla aktif madde içeriğinin karışımıyla oluşmuş, bakteri, mantar, küf, su yosunu, mayayı içeren mikroorganizmaları kontrol eden ve öldürme etkisi olan kimyasal maddelere denilmektedir (Gürler 2003).

Spor ve sporisitler: Bazı mikroorganizmalar olumsuz şartlarda yaşayabilmek için azalan kimyasal geçirgenlikle birlikte kalın dış membran oluşturarak sporlar meydana getirirler. Bu sporlar sayesinde olumsuz koşulun hücreye zarar vermesi zor hale gelecektir. Bu sebeple hem kimyasal hem de fiziksel anlamda hücreyi dezenfektanların etkilemesi kısıtlı olacaktır. Bu kısıtlamayı azaltıp mikroorganizmanın etkilenmesi için uzun zaman temas etmesi gerekmektedir. Sporlar için etkin dezenfektanlara sporisit dezenfektanlar denilmektedir (Gürler 2003; Saraç 2009).

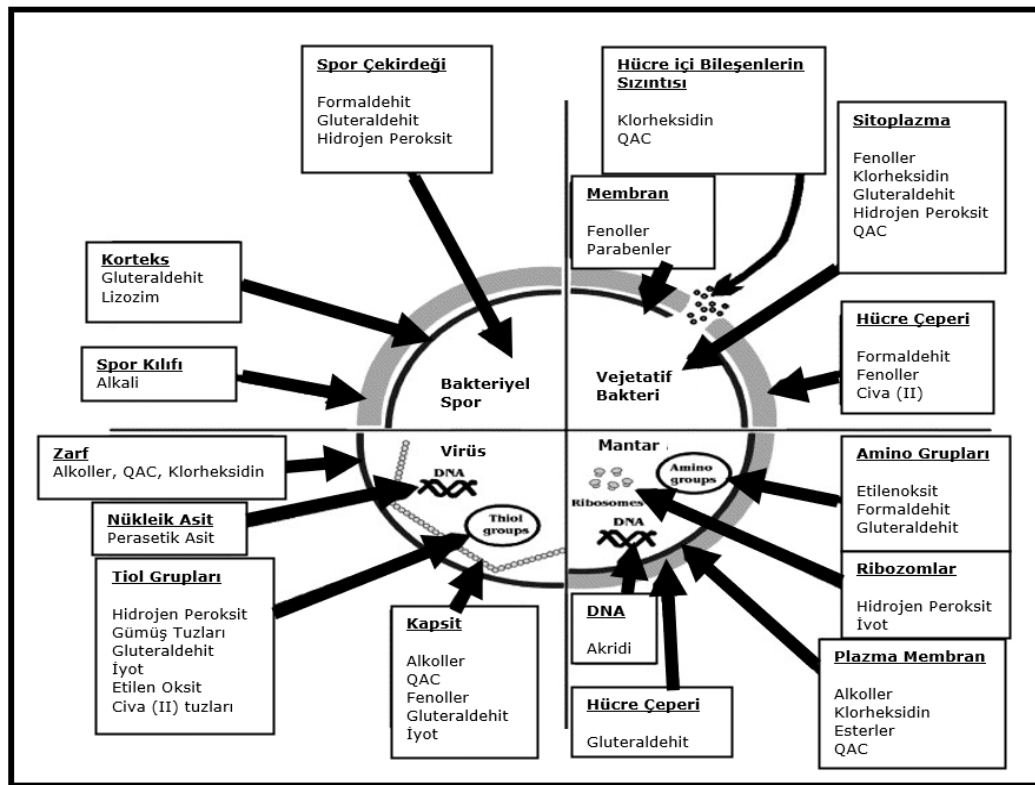
2.3. Antimikrobiyal Ajan Türleri

Antimikrobiyal ajanların ana sınıfları, hastalıkların yayılmasını önlemek için cansız yüzeylerdeki çok çeşitli mikroorganizmaları öldüren dezenfektanlar, antiseptikler ve antibiyotiklerdir.

2.3.1. Antimikrobiyal ajanların etki mekanizmaları

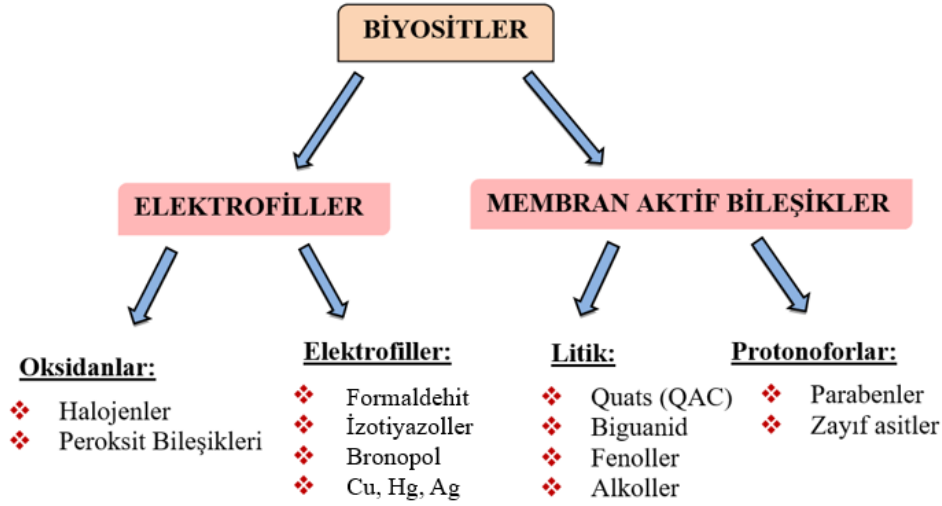
Tekstil, tıbbi, kozmetik, su arıtma, tarım gibi çeşitli alanlarda mevcut olan ihtiyaçlar doğrultusunda birçok çeşit biyosit mevcuttur ve Avrupa Kimya Endüstrisi

Konseyi (CEFIC)'ne çok sayıda biyosidal ürün kaydedilmiştir. Mikroorganizmaların ölümü, AMM tarafından sağlanır. Farklı mekanizmalar ile antimikrobiyal ajanlar, mikroorganizmaları inaktif eder (Cloete 2003). Bu maddelerin bir kısmı hücre duvarı tahribatına yol açar veya proteinlerin denatürasyonunu sağlar bu sayede hücrel aktivitelere bozulma ve belki de hücrenin ölümüyle sonuçlanır. Diğer bir kısmı ise, hücre zarı transmitansını bozar ve lipid sentezi inhibisyonunu sağlamaktadır (Gao 2008). Aşağıdaki Şekil 2.4'te AMM tarafından mikroorganizma inaktivasyon mekanizmaları görülmektedir. Örneğin, kuaterner amonyum bileşikler uzun alkil zincirinin hidrofobik etkileşimleri sebebiyle, vejetatif bakterilerin hücre içi bileşenlerine sızıntı yoluyla ya da sitoplazma zarının geçirgenliğini bozarak, mantarların plazma membranını, virüslerin ise, kapsit veya zarf bölgelerine nüfuz ederek hücreyi fiziksel olarak bozar ve hücre ölümü gerçekleşir.



Şekil 2. 4. Mikroorganizmaların inaktivasyon mekanizmaları

Mikroorganizmaların inaktivasyon mekanizmalarına göre genetik materyaller, enzimler ve sitoplazmik membran vb. gibi hücre lokusu olan bir genin, bu genin alellerinden birinin ya da bir DNA dizisinin kromozom üzerinde düşünüldüğü yer veya DNA üzerindeki fiziksel özel konumunu hedefler (Cloete 2003). Antimikrobiyal ajanların hücre yapısı içinde hedefleri bulunmaktadır (McDonnell ve Russell 1999). Antimikrobiyal ajan istenen hedefe ulaşması için Şekil 2.5'te gösterildiği gibi iki temel yol bulunmaktadır.



Şekil 2. 5. Biyositlerin etki mekanizması (Chapman 2003)

Elektrofil bileşikler ile hücre arasında kimyasal türde etkileşim vardır. Elektrofilik bileşiklerin alt grubu olan halojen ve peroksit bileşiklerini içeren oksidanlar, kuvvetli ve hızlı etkiye sahiptir. Bu grup bileşikler organik malzeme veya materyaller direkt radikal yollu reaksiyonlarla oksitlendirir. Diğer grup ise elektrofillerdir bu grubun üyelerini; Formaldehitler, izotiyazoller gibi organik ve gümüş bakır gibi anorganik biyositler oluşturmaktadır. Organik ve anorganik biyositler, hücresel nükleofil bileşikler ile reaksiyon gerçekleştirir. Ölümle sonuçlanması için hücre içerisinde serbest radikal bileşikler meydana gelmektedir (Chapman 2003).

Membran aktif bileşikler ile hücre arasında fiziksel türde etkileşimler meydana gelmektedir. Litik grubu plazma zarlarını bozarak hücrelerin ölümüne sebep olan etkenlerdir. Quat ve biguanidler sitoplamanın zar yapısını, fenol ve alkoller ise hücrenin dış zar yapısına tahrip ederek zarar vermektedir. Protonofor olarak sınıflandırılan grup ise hücre membranının pH değerinin değiştirip, hücreyi asidik yapmaya ve bakteriyel proton kuvvetini bozarak antimikrobiyal etkiye neden olmaktadır (Chapman 2003).

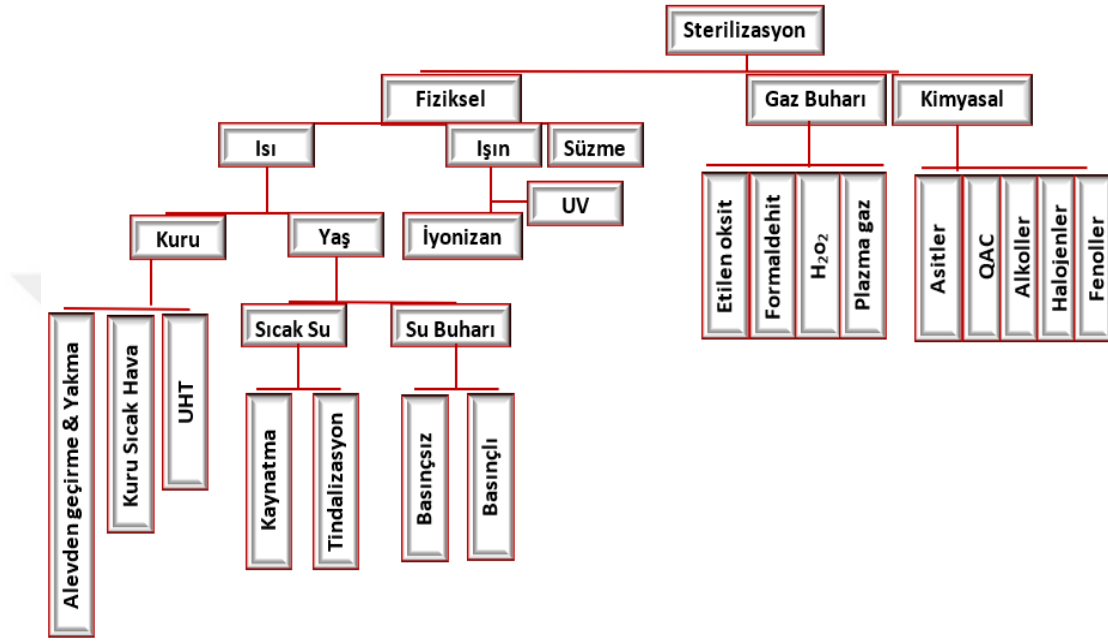
2.4. Yaygın Biyositler

Bir veya birden fazla aktif maddenin karışımıyla oluşan, bakteri, mantar, su yosunu, küf veya maya içeren mikroorganizmaları kontrol edici veya öldürücü etkisi olan kimyasal maddeler “biyositler” tanımlanmaktadır. (Block 2001). Aktif madde türü, mikroorganizmanın ne kadar miktarda var olduğu ve türü, sıcaklık, aktif madde konsantrasyonu, temas süresi ve organik madde varlığı kullanılan dezenfektanların etkin bir şekilde işlemeleri açısından önemlidir (Bobbarala 2012). Bu kapsamda ideal bir dezenfektanın sahip olması gereken özellikler incelenecek olursa;

- Mikroorganizmaya kolayca penetre olmalıdır.
- Toksik olmamalı, zararlı atık bırakmamalı, alerjik reaksiyon vermemeli, tahriş edici ve aşındırıcı olmamalıdır.
- Kullanıldığı yüzeylere/nesnelere zarar vermemelidir.
- Stabil/dayanıklı olmalıdır.

- Etki spektrumu geniş olmalıdır.
- İnaktivasyona dirençli olmalıdır.
- Kolayca hazırlanabilmeli ve kullanılabilmelidir (Günaydın vd. 2015) .

Sterilizasyon işlemlerinde ısı, ultraviole (UV), filtrasyon gibi fiziksel yöntemler ve biyositler gibi kimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Sterilizasyon yöntemleri Şekil 2.6'da görülmektedir.



Şekil 2. 6. Sterilizasyon yöntemleri

2.4.1. Fiziksel yöntemler

Isı: Isı işlemleri güvenilir ve etkin yöntemlerdendir. Toksik değildirler ve direnç gelişimi mümkün değildir (Samastı 2008). Proteinlerin koagüle olabilmesi için inaktive edilmek istenen mikroorganizmanın hücre içinde, en az %10 oranında su bulunmalıdır. Su miktarı az olan bakteri sporları ısı ile sterilizasyona oldukça dayanıklıdır. Nemli ortamlarda ise proteinlerdeki sülfidril (SH) bağları açılarak küçük peptit bağları oluşur. Bu moleküllerde yeni hareketli bağlar meydana gelerek yapı değişikliklerine neden olur ve koagülasyon gelişir (Dolapçı 2016).

Süzme (filtrasyon): Sıvı partikülleri, gaz partikülleri ve mikroorganizmaları ortamdan uzaklaştırmak amacıyla yaygın bir şekilde filtrasyon kullanılmaktadır. Zar ve derin filtreler olarak ayrılır. Por çaplarına göre zar filtrelerin kullanımı ile partikülleri tutmaktadır. Derin filtreler ise, matriks içerisinden geçerken partikülleri tutmaktadır. Çözeltiler filtre içerisinden vakum ya da basınç ile süzülür. Bakteriler, çoğunlukla 0.45 mikron (10^{-3} mm) por çapındaki filtrelerle tutunmaktadır. Fakat 0.22 mikron (10^{-3} mm)'a sahip filtreler daha güvenilirdir. Ayrıca çok küçük mikroorganizmalar için 0.01 mikrona sahip filtrelerde bulunmaktadır (Samastı 2008).

Filtrasyon işlemi, ısıya karşı duyarlı sıvılar için sterilizasyon işleminde kullanılmaktadır. Hava filtrasyonunun da yaygın olarak etkinliği yüksek olan HEPA

partikül tutucu filtre kullanılmaktadır. Bu filtreler >0.3 mikrondan daha büyük olan partiküller için ve adsorbsiyon sonucu daha küçük mikrona sahip partikülleri de tutarak mikroorganizma olmayan hava sağlamaktadır. Ameliyathanelerde, UV kabinlerinde, izole edilmiş odalarda kullanılmaktadır. Filtrasyon yöntemleri kaba filtrasyon, mikro filtrasyon, ultra filtrasyon, nano filtrasyon ve ters ozmoz olarak gruplara ayrılmaktadır. Kaba filtreler çoğunlukla büyük partiküllerin tutulması için ön filtreleme işlemidir. Aktif kömür, polipropilen, selüloz vb. filtre materyalleri kullanılmaktadır. Mikro filtreler ise, mantar, bakteri ve bazı virüs çeşitlerinin uzaklaştırmak için kullanılır. 0.05 mikrona kadar partikülleri tutmaktadır. Virüslerin uzaklaştırılmasın da ultra filtrasyon, nano filtrasyon ya da ters ozmoz yöntemleri kullanılır. Ultra, nano filtreler ve ters ozmoz filtreler yarı geçirgen membrandan oluşmaktadırlar (Samastı 2008).

Ultraviyole (UV) ışınları: UV ışınları, 240-280nm dalga boyu aralığında mikroorganizmaları öldürmektedir. Sterilizasyon işlemlerinde çok güvenilir ve elverişli yöntem olarak tercih edilmemektedir. UV ışınları, iyonize ışınların aksine; radyasyon enerjilerinin azlığı ve penetrasyon yeteneklerinin çok sınırlı olması nedeniyle sterilizasyondan çok dezenfeksiyonda kullanılırlar (Samastı 2008).

2.4.2. Kimyasal yöntemler

Kimyasal yöntemlerden dezenfektanlar 4 ana sınıfa ayrılır:

- Mikroorganizmalara etki etme derecelerine göre dezenfektanlar
- Etki mekanizmalarına göre dezenfektanlar
- Kullanım alanlarına göre dezenfektanlar
- Kimyasal yapılarına göre dezenfektanlar

2.4.2.1. Mikroorganizmalara etki etme derecelerine göre dezenfektanlar

Her dezenfektanın mikroorganizmalar üzerinde etkin olacağı optimal yoğunlukları bulunmaktadır. Bu yoğunlukların dezenfeksiyon sırasında kullanılması gerekir. Optimal temas süresi istenen etkiyi gösterebilmeleri için önemlidir. Konsantrasyon-süre arasındaki ilişki dezenfektanlar için farklılık gösterir. Kuaterner amonyum bileşiklerinde konsantrasyonun yarı yarıya azaltılmasıyla dezenfeksiyon süresi de iki katına çıkarken, fenol bileşiklerinde konsantrasyonun yarıya düşürülmesiyle, gereken sürenin 64 kat arttırılması gerekir.

Mikroorganizmalar üzerine etki etme derecelerine göre yüksek, orta ve düşük düzey dezenfektanlar olarak 3 sınıfa ayrılmaktadır.

Yüksek düzey dezenfektanlar: Mikroorganizmalardan, bakteriyel endosporlar harici tamamını maksimum 10 dakika veya daha az süre içerisinde yok edebilen dezenfektan sınıfıdır. Klor dioksit (ClO_2), hidrojen peroksit (H_2O_2), orto-fitalaldehit ($\text{C}_6\text{H}_4(\text{CHO})_2$), perasetik asit ($\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$) örnek olarak verilebilir (Sebit 2015).

Orta düzey dezenfektanlar: Mikobakterilere karşı etkilidir ancak bakteriyel sporlara karşı etkisi yoktur. Zarlı ya da zarsız yapıda, küçük veya orta boyutta mantarlara karşı etki göstermektedirler. Fenol yapıdaki bileşikler ve alkol bazlı bileşikler bu gruba örnek olarak verilebilir (Sebit 2015).

Düşük düzey dezenfektanlar: Belirli bir sürede mikobakteriler, mantar, bakteriyel sporlar ve zarfsız virüsleri öldürmek için yeterli düzeyde bir dezenfektan değildir. Rutin, günlük uygulamalarda tercih edilir çünkü çoğunlukla çoğu mantar türüne, zarflı virüslere ve vejetatif bakteri çeşitlerine karşı hızlı etki göstermektedir. Fenolik bileşikler ve iyodoforlar düşük seviyeli dezenfektan sınıfına örnek gösterilebilmektedir (Sebit 2015).

2.4.2.2. Etki mekanizmalarına göre dezenfektanlar

Aşağıda belirtilen şekilde gruplandırılırlar:

- Enzimlerin işlevlerini bozarak ya da değiştirerek etki eden dezenfektanlar,
- Hücredeki proteinleri denatüre eden dezenfektanlar,
- Bakteriyel sporlara etki eden dezenfektanlar,
- Nükleik asit ve proteinlerin fonksiyonel gruplarında değişikliğe sebep olan dezenfektanlar,
- Hücre zarını etkileyen dezenfektanlardır (Sebit 2015).

2.4.2.3 Kullanım alanlarına göre dezenfektanlar

Üç sınıfta incelenirler:

- Yüzey dezenfektanları,
- Alet dezenfektanları,
- Antiseptikler (Sebit 2015).

Bakterilerin antibiyotiklere direnci, dezenfektanlara olan direncinden daha kuvvetlidir. Bu nedenle malzeme yüzeylerine uygulanan doğru dezenfektanla enfeksiyon riski azaltılabilir. Ortamda var olan hastalığa sebep olan mikroorganizmalara etkisi güvenilir testler ile belirlenmelidir (Sebit 2015).

2.4.2.4. Kimyasal yapılarına göre dezenfektanlar

Asitler: Proteinleri çöktürerek, nükleik asitlerin bağlarını kırarak, ortamda var olan mikroorganizmaların pH değerini değiştirerek, asidik dezenfektanlar, etki mekanizmalarını gerçekleştirir. Yakıcı özelliğe sahip oldukları için temas halinde yanık oluşumuna sebep olurlar. Yüksek derişimler de hazırlanan çözeltileri ise hava ortamında toksik etkiye sebep olduğundan dolayı kullanımı sınırlandırılır. Sorbik asit ((CH)₄CO₂H), sitrik asit (C₆H₈O₇), benzoik asit (C₆H₅CO₂H)'ler örnek olarak verilebilir (Eryılmaz ve Akın 2008).

Alkaliler: Sodyum hidroksit (NaOH), amonyum hidroksit (NH₄OH), sodyum karbonat (NaHCO₃) ve kalsiyum oksit (CaO) çoğunlukla kullanılan alkali biyositlere örnektir. Sıcaklık artışı ile etkinliği de artmaktadır. Dezenfektan için iyi bir tercihtirler ancak koroziif etkiye sahiptirler (Eryılmaz ve Akın 2008).

Alkoller: Mikroorganizmaların proteinleri denatüre edip hücre membranına hasar vererek hücrelerin tahribi (yıkımı)'ne yol açmaktadır (Eryılmaz ve Akın 2008).

Çoğunlukla antiseptik olarak kullanılmaktadır. En çok tercih edilen izopropanol (C_3H_7OH), n-propanol ve etanol (C_2H_5OH)'dür. Yüksek bir antimikrobiyal etki için %60/90 arası derişimler de olmalıdır. Çünkü hücrenin dış zarındaki proteinlerin denatürasyonunu sağlayıp hücre zarı difüzyonu sonucu suya ihtiyaç duymaktadırlar (Bobbarala 2012; McDonnell ve Russell 1999). Özellikle virüs, mantar ve bitkisel bakteri türlerinde etkindir. Fungusidal etki ve bakterisidal etkisi yüksekken, sporlar üzerinde etki göstermez, virüslerde ise değişken etkinliğe sahiptir (Eryılmaz ve Akın 2008).

Aldehitler: Alkilleme yoluyla, proteinleri denatüre ederek ve nükleik asitlerin parçalanmasına sebep olarak etkinliklerini sağlarlar. Bu gruba, formaldehit (CH_2O), o-ftalaldehit ($C_6H_4(CHO)_2$) (OPA), glutaraldehit (C_5H_8O) ve benzaldehit (C_6H_5CHO) örnek olarak gösterilebilir (Eryılmaz ve Akın 2008). Aldehitler; mikobakterilere, bakterilere, sporlara ve virüslere karşı etkinliklerini gösterirler. Canlılar için yüksek toksik, kansorejen maddedir. Metaller üzerinde ve plastiklerde korozyon etki göstermezler. Aletlerin ve malzemelerin ısı kullanılarak sterilizasyonu gerçekleştirmediği koşullarda tercih edilmektedirler (Eryılmaz ve Akın 2008).

Biguanidler: Biguanid bileşikleri, pozitif yüklü aminlere dönüşebilen organik maddelerdir. En yaygın bileşiği klorheksidin (CHX)'dir. Klorheksidin, katyonik biguanid türevidir. Toksik etkisi düşüktür. Mikroorganizmaların hücre zarını bozarak etki gösterirler. Gram pozitif bakterilere karşı etkindir. Mikobakterilere karşı zayıf etkinlik gösterirler. Sporisit değildirler. Zarflı virüslere karşı hızlı etkiye sahipken zarfsız virüslerin direnci yüksektir. pH değişikliklerinden etkilenirken organik madde varlığından etkilenmezler. pH 5.5-7 arasında optimum etkiye sahiptirler. Kalıcı etki gösterirler (Samastı 2008).

Halojenler: Mikroorganizmaların yaşamsal faaliyetlerini durdurucu etkiye sahip halojenler yoğun bir şekilde klor ya da iyot bazlı ajan sınıfları arasında kullanılmaktadır (Bobbarala 2012). İyot bazlı ajanlar, kuvvetli ve hızlı etki gösterirler. Virüs, bakteri, mantar, mikobakterilere karşı etkindirler. Mikroorganizmaların enzimatik sistemleri etkiler ve proteinleri denatüre ederek antimikrobiyal etkinlik sağlarlar. Organik taşıyıcılarla iyot bileşiklerinin reaksiyonu sonucu iyodoforlar oluşmaktadır. Bu oluşan bileşik cildin tahrişini, en aza indirmek amacıyla yapısındaki iyotu oldukça yavaş bırakır. En yaygını ise polivinilpirolidon iyottur. Klor bazlı ajanlar ise, hücre membranının yükseltgenme reaksiyonlarıyla birlikte mantar ve vejetatif bakterilerin öldürülmesini sağlar. Virüslere karşı etkin olmasına karşı sporların yaşamsal faaliyetlerini durduramazlar. Organik madde kalıntısı olması durumunda aktifliklerini kaybeder ayrıca metal malzemelerde korozyona sebep olurlar (Eryılmaz ve Akın 2008).

Oksitleyici ajanlar: Ozon (O_3), perasetik asit (CH_3CO_3H) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) örnek olarak gösterilebilir. Sülfidril gruplarını oksitleyerek, membran lipitleri ve DNA'ya saldıran serbest hidroksil radikalleri oluşumuna yol açarak etki mekanizmasını gösterirler (Eryılmaz ve Akın 2008). Peroksitler oldukça kuvvetli antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Bakteri, sporlar ve virüslere karşı etkindirler. Etki mekanizmasını, S-S bağlarını ve -SH bağlarına etki ederek gösterirler (Rutala 2008; Bccdc 2003; McDonnell ve Russell 1999).

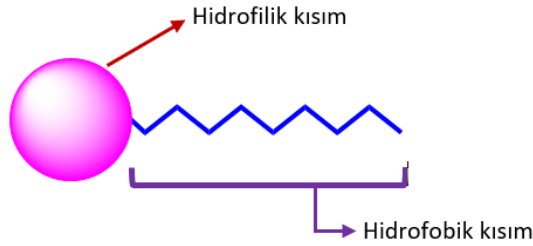
Fenoller: Fenolik ajanlar, proteinlerin yapısını ve hücrenin geçirgenliğini bozarak etki mekanizmalarını göstermektedirler. Bakteri, mantarlara ve zarflı virüslere karşı etkindir ancak sporlara ya da zarfsız virüslerde etkinlik göstermezler (Eryılmaz ve Akın 2008).

Ağır metaller: Çoğunlukla -SH fonksiyonel grubu, proteinlerle reaksiyona girerek var olan bakterilerin yaşamsal faaliyetlerini durdurmaktadır bu şekilde hücre proteinlerine de zarar vermektedirler. Zn, Hg, Ag ve arsenik asit (H_3AsO_4) bu gruba örnektir. Gümüş, çinko, bakır ve kobalt gibi metallerin antimikrobiyal aktiviteleri, çoğunlukla proteinlerle olan ilgilerinden (affiniteleri) kaynaklanmaktadır. ETS sistemindeki ana metabolizmaları, solunumu ya da hücre içinde yer alan proteinlerin aktivitelerini engelleyerek substratın hücre zarından iletilmesini engellemektedir (Gao ve Cranston 2008; Yoshimura ve Minami 1998; Capelli 1990).

2.5. Kuaterner Amonyum Bileşikleri (Quat)

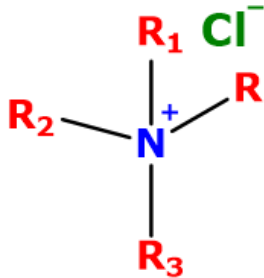
Quat'lar katyonik, membran (bakterilerin sitoplazmik iç membranı, mayaların plazma membranı) aktif bileşiklerdir. Kuaterner amonyum bileşiklerinin molekül yapısı iki temel kısımdan oluşmaktadır. Bunlar:

- Suyu seven (hidrofilik) kısım
- Suyu sevmeyen (hidrofobik) kısımdır (Mcdonnell ve Russell 1999). Şekil 2.7 bu kısımları göstermektedir.



Şekil 2. 7. Hidrofil ve hidrofob kısımları gösteren genel gösterim şekli

Şekil 2.8' de quat'ların genel yapısı görülmektedir. Burada, pozitif yüke sahip azot atomuna bağ yapan, dört aynı ya da farklı organik süstitüent mevcuttur. Organik süstitüentler heterosiklik, alkil ve aril grupları olabilmektedir. Hidrofobik zincir oluşturmak için, organik süstitüentlerden birinin, uzun alkil zincirinden oluşması gerekmektedir (Dızman vd. 2004).

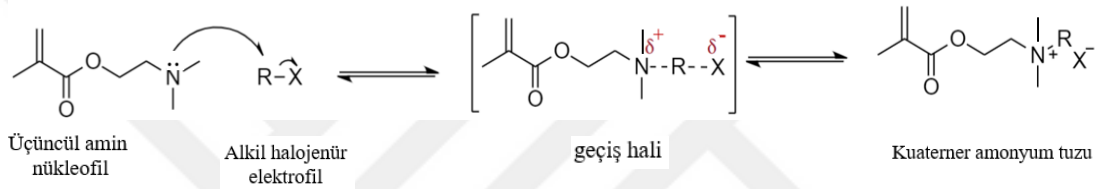


Şekil 2. 8. Kuaterner amonyum bileşiklerinin genel yapısı

Katyonik quatları elde etmek için en temel yol menshutkin reaksiyonudur. Şekil 2.9'da görüldüğü gibi menshutkin reaksiyonu üçüncül amin grupları ile organo halojenür grupları arasında gerçekleşmektedir. S_N2 reaksiyon mekanizması Şekil 2.10'da görülmektedir (Menschutkin 1890; Menschutkin 1890). Reaksiyon elektronegatif halojenür grubunu ile alifatik karbon grubu arasındadır. Karbon halojenür arasındaki bağın kopmasıyla nitrojen karbon arasında bağ oluşmaktadır arada gerçekleşen geçiş hali ise eş zamanlı hızlı gerçekleşmektedir (Okeke 2019).



Şekil 2. 9. Menschutkin reaksiyonu



Şekil 2. 10. S_N2 reaksiyon mekanizması (Okeke 2019)

Quat'lar fenolik bileşikler, ağır metaller ya da toksik bileşikler için ağartıcı etki göstermez ve çeşitli mikroorganizmalar için dayanıklı bir koruma sağlamaktadır. Etkili fungusidal ve bakterisidal etkileri sayesinde çeşitli yüzeyleri modifiye edici olarak kullanılabilirler (Chruściel ve Léśniak 2015). Biomateryaller ile kararlı bağ yapması ise genellikle kovalent bağlarla oluşmaktadır. Kalıcı etkiye sahip silquat içeren malzemelerin elde edilme yöntemleri aşağıdaki gibidir:

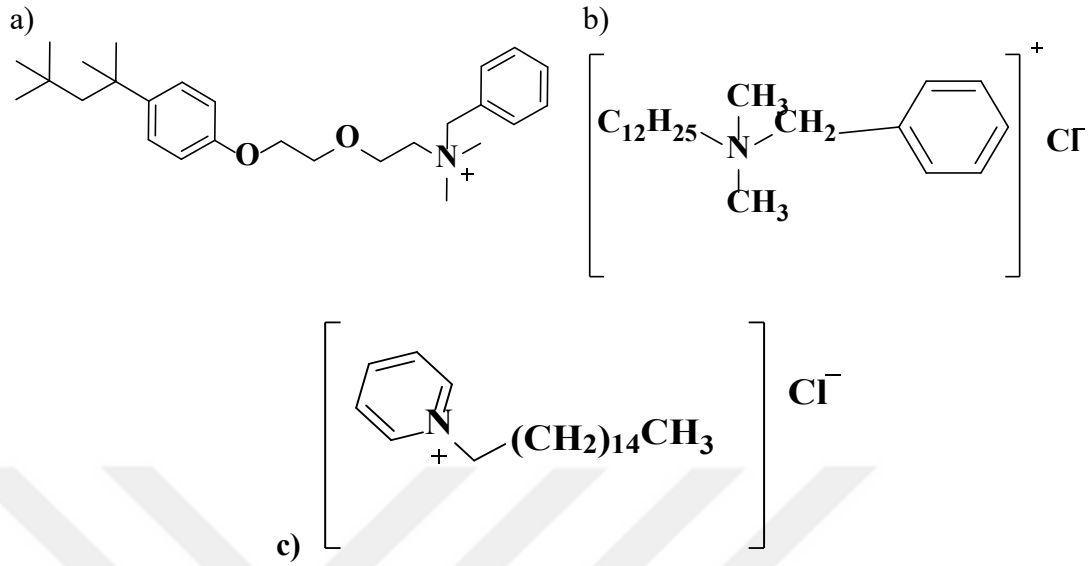
- Quatları içeren monomer gruplarının polimerizasyon işlemleri
- Silanize kuarterner amonyum gruplarının hidroliz ve kondenzasyonu
- Malzemeye bağlanma
- Nanopartiküllerin işlevselleştirilmesidir.

2.5.1. Quatların antimikrobiyal etki mekanizması

Quat'lar bakterilerin sitoplazma mebranını, mayaların ise plazma membran yapısını etkilemektedir. Mikro canlılara adsorpsiyonu ve penetre olmasıyla, sitoplazma membranın da bulunan lipit ya da proteinleri etkileyerek, membran yapısını bozmaktadır. Bunun sonucunda hücre içerisindeki düşük molekül ağırlıklı maddelerin sızmasına sebep olmaktadır. Aynı zamanda nükleik asit ve hücre proteinlerinin parçalanmasına neden olmaktadır. Quat'lar germinasyondan çok sporulasyonu etkilemektedir (Russell 1991; Chambers ve Hadley 1998).

Quat'lar uygulanan yüzeylerde kalıcı etkide olup, kısa zamanda bakteri üremesini engellemektedir. pH >7 değerlerinde etkinken, pH <3,5 iken etkinliklerini kaybederler. Organik madde varlığında ve sert sularda kolaylıkla aktivitelerini kaybederler (Eryılmaz

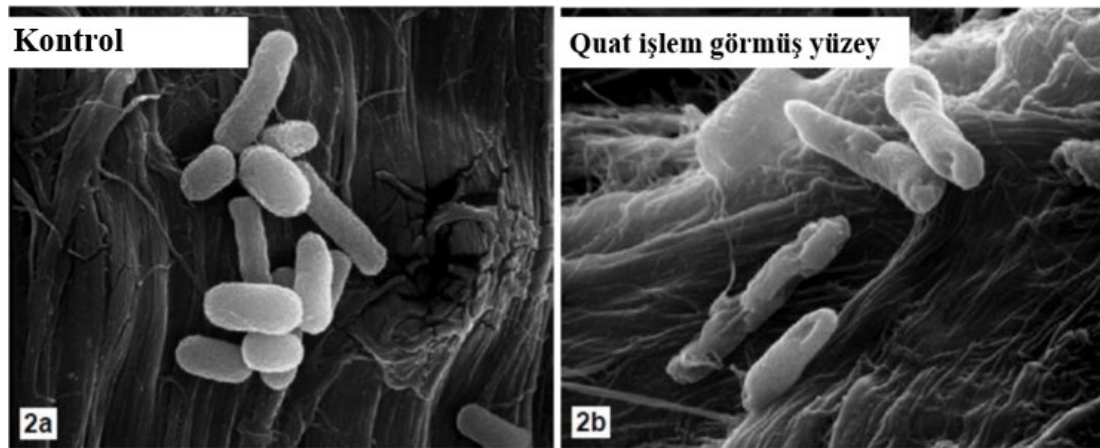
ve Akın 2008). Aşağıda Şekil 2.11’de sıklıkla kullanılan katyonik dezenfektanlar yer almaktadır.



Şekil 2. 11. Sıklıkla kullanılan katyonik dezenfektanlar (a) Benzetonyum klorür (Anonymous 4); b) Dodesil dimetil benzil amonyum klorür (benzalkonyum klorür) (Anonymous 5); c) Setilpiridinyum klorür (Anonymous 6))

Kuaterner amonyum bileşiklerinin antibakteriyel fonksiyonu, ortamda gerçekleşen hidroforik ya da iyonik etkileşimlerden meydana gelmektedir. “+” yüklü olan azot atomuyla, hücre zarının “-” yükleri arasında bir etkileşim gerçekleşmektedir. Quat da bulunan uzun alkil zinciriyle (hidroforik kısım) hücre membran çekirdeğindeki hidroforik kısımlar arasında yine hidroforik etkileşim eğilimi bulunmaktadır (Mcbain et al. 2004). Bunun sonucunda, ortama K⁺ iyonlarının salınımıyla birlikte bileşenler hücre içine nüfus etmektedir (Ioannuo et al. 2007; Kawabata ve Nishiguchi 1988).

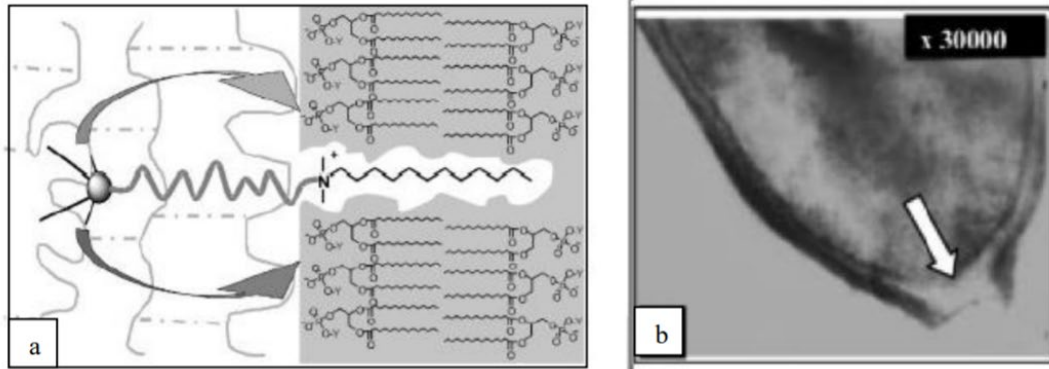
Quat’lar bakteri hücrelerindeki stoplazma zarını tahrip ederek organizmanın ölümüne neden olmaktadır bu durum Şekil 2.12’de görülmektedir.



Şekil 2. 12. Kuaterner amonyum bileşikleriyle muamele edilen yüzeylerde bulunan bakterilerin ortadan kaldırılması (Mikhaylova et al.)

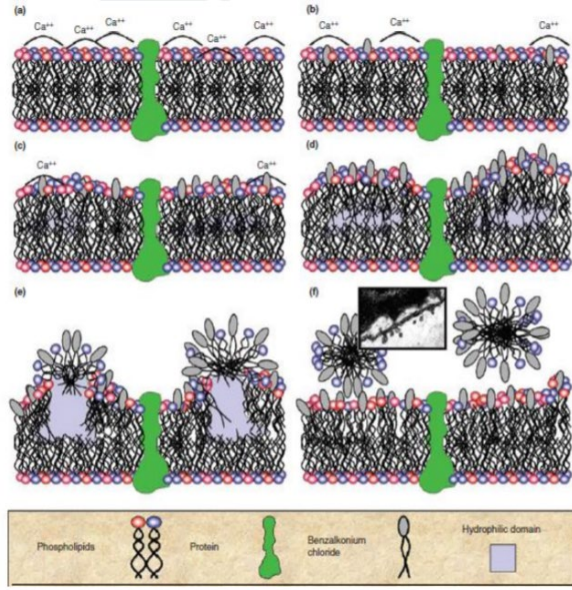
Fakat bu mekanizmanın moleküler yapıda nasıl ilerlediği henüz anlaşılamamıştır. İki mekanizma üzerinde araştırmacılar çalışmaktadır. Ortamda var olan bakteriler çoğunlukla bir peptidoglikandan oluşan hücre duvarı ile fosfolipitten oluşan iç membran yapısına sahiptirler. Gram pozitif bakteriler yaklaşık 20nm, gram negatif bakteriler ise yaklaşık 80nm’de çapraz bağlardan meydana gelen bir dış tabakadan oluşmaktadır bu tabaka, kuaterner amonyum bileşiklerinin aktivitesini etkilememektedir. Hem gram pozitif hem gram negatif bakteri türleri, polisakkarit bir ağdan meydana gelen, peptitler ile çapraz bağ yapan peptidoglikan hücre duvarına sahiptir. Bu oluşan ağlar, Ca^{+2} ve Mg^{+2} iyonları ile nötralleştirilebilen gliserol fosfat bileşiklerini (teikoik asit) içermektedir.

Metabolik reaksiyonları düzenleyen zar fosfolipit iç membrandan meydana gelmektedir. Bu yapılar çoğunlukla fosforik asitten meydana gelen iki uzun zincir (C18)’den oluşmaktadır. Negatif yükler ise Ca^{+2} ve Mg^{+2} iyonları ile nötralize olmaktadır. Burada yer alan tabaka, yüzey aktif maddelerin (fosfolipit) birleşmiş halidir. Ayrıca bakteriler için dış şekillerinin kararlılığını sağlayan çapraz bağlarla çevrili polisakkarit ağı olan peptidoglikan tabakasıdır. Bu yapı, geçirgen yapıya sahip olduğu için, metabolizma sonucu ortaya çıkan ara ürünlerin ve ürünlerin hücre duvarını aşmasını sağlamaktadır. Yüzey aktif madde bileşiklerinin fosfolipit membran yapısını etkileyerek bakterilere sızmasına sebep olmaktadır. Bu durum Şekil 2.13a,b’de görülmektedir. Bundan dolayı kuaterner amonyum bileşikleri de nüfus edebilir.



Şekil 2. 13. Quat’lar tarafından sitoplazmik zarın bozulmasının şematik gösterimi (Tiller et al. 2005); b) Hasarlı bakteriler (Kenawy 2007)

İkinci önerilen mekanizma ise, burada kuaterner amonyum bileşiklerinin peptidoglikan katmanına girmesi için ilk mekanizmadan farklı olarak ortamda oluşan “+” yüklü iyonların yer değiştirmesinden kaynaklanmaktadır (Chen ve Cooper 2002). Hücre yapısına “+” yüklü bileşikler girmeye başlar ise, diğer pozitif yüklü bileşikler elektriksel olarak nötr olma durumuna uymalıdır. Şekil 2.14’te görüldüğü gibi Ca^{+2} iyonları, hem ortamı nötrleştirmek için gerekli hem de iyonik etkileşimler sebebiyle fosfolipit katmanının stabilitesi sağlamak için gereklidir. Sitoplazmadaki hücre zarının “+” yüklü bileşikler tarafından değiştirilmesiyle ortamdaki Ca^{+2} iyonları peptidoglikan tabakası dağılmaktadır.



Şekil 2. 14. Ca^{+2} değişimi sebebiyle Quat'lar için değişim mekanizması (Gilbert ve Moore 2005)

2.5.2. Quatların antimikrobiyal özelliklerini etkileyen değişkenler

Molekül ağırlığı, karşıt iyon etkileri, alkil zincir uzunluğu, yüzey yük yoğunluğu gibi faktörlere, quat'ın antimikrobiyal etkinliğinin test edilmesinde dikkat edilmelidir (Kamal et al. 1991; Moriarty et al. 2013 ; Xiao et al. 2012 ; Kenawy et al. 2007; Kenawy 2001).

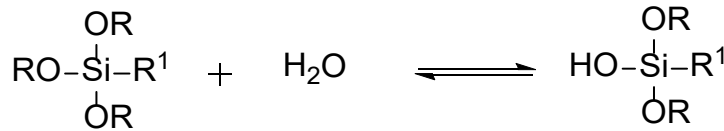
Farklı kuaterner amonyum bileşiklerin yüzey yük etkileri incelendiğinde, “+” yüklü yüzeylerde başlangıçta fazla bakteri çekerek etkileştiği, gram negatif bakterilerin biyofilm gelişimini engellediği görülmüştür. Uygulanan yüzeyin antimikrobiyal aktivitenin etkin olması için cm^2 başına 10^{14} yüklük bir eşik olmalıdır (Van de Lagemaat et al. 2017). Antibakteriyel potansiyelleri ile MA'ları arasındaki ilişkide değerlendirilmiştir. Değişik MA'lı olan biyositlerin elde edilmesinde, antibakteriyel etkinlik, MA yükseldikçe artmaktadır. Bakteri hücrelerinin dış membran yüzeyi “-” ile yüklenirse ya da katyonik yük miktarı arttırılıp ne kadar çok yükseltilir ise, mikroorganizmanın membran lizisleri, hücre ölümü de o denli pratik olmaktadır (Ikeda et al. 1986). Karbon atomlarına bağlı zincir uzunlukları antimikrobiyal etkinlik için önemli bir parametredir. Zincir uzunluğu arttıkça antimikrobiyal etkinlik artmaktadır (Li et al. 2013; Simoncic ve Tomsic 2010; Zhou et al. 2013). En uygun zincir uzunluğu 12-18 karbonlu olanlar belirtilmiştir (Lindstedt et al. 1990). Mikroorganizmaların yapılarındaki farklılık da, aktivitesini etkilemektedir (Kenawy et al. 2007). Bakteri hücreleri ve mantar hücreleri arasında farklılıklar vardır. Bakteriler prokaryotik hücre yapısına sahipken mantarlar ökaryotik hücre yapısındadırlar. Ökaryotik hücreler kompleks yapıları sebebiyle, antimikrobiyal etkinliğe karşı daha fazla dirençler göstermektedir (Zhang ve Srinivasan 2004). Antimikrobiyal etkinliği test etmek üzere en sık kullanılan yöntemler agar, disk difüzyon testi veya MİK testi olan kantitatif yöntemlerdir (Farrugia ve Camilleri 2015).

2.6. Katyonik Silanlar

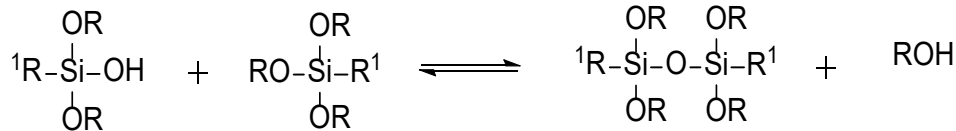
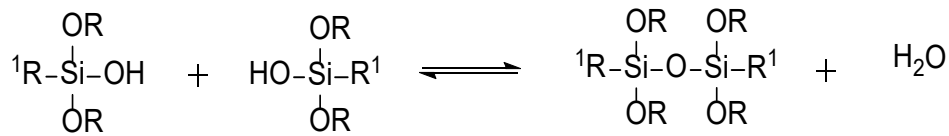
Organo silan bileşikleri hidrofilik, iyonik, hidrojen bağlama kapasitesi ve hidrofobik özelliklerinin yanında ayarlanabilir gözenek çapı ve elektrokimyasal özellikler de sunmaktadır (Tripathi et al. 2006). Quat'lar ile yansız biyolojik parçalanmaya uğramayan materyalleri birleştirilmesi antimikrobiyal veriler için umut verici olmuştur. Araştırmacılar 1960'lı yıllarda antimikrobiyal hale getirilmiş silanların, reaktif haldeki substratlara siloksan yani Si-O bağları ile kuvvetli etkileştiğini keşfetmişlerdir (Isquith et al. 1972). Silisyum atomunda hidrolize uğrayabilecek halojen ya da alkoksi gibi grupların varlığı substrata bağlanmasını sağlamaktadır. Sonraki yıllarda [3-(trimetoksisilil)propildimetiloktadesil] amonyum klorürün antimikrobiyal aktivitesi, uygulanmış yüzeylerde ayrıntılı olarak incelenmiştir. Hidroliz reaksiyonu esnasında ortamda reaktif silanol gruplarının olması nedeniyle, kuaterner amonyum silanlar (Silquat), siloksan bağları ile yüzeylere kovalent bağlar ile bağlanmaktadır (Isquith et al. 1972). Metal, seramik, granit, silis, ahşap vb. yüzeylerde kullanılabilmektedir (Kregiel 2014).

Sol jel prosesinde, alkoksi metal ya da yarı metallerden elde edilen çözücü sistemine dayanmaktadır. Bu gibi bileşikler, su ile hidroliz reaksiyonu gerçekleştirerek metal ya da yarı metal atomlarına bağlı haldeki -OH gruplarına sahip bileşikler oluşturmaktadırlar. Hidroliz olmuş bileşikler ise, su veya etanol gibi moleküllerle kondenzasyon reaksiyonları gerçekleştirerek sıvı içerisindeki katı partiküller ya da polimer yapıların kolloidal süspansiyonu halini alırlar. Burada, sol, çapraz kovalent bağlarla bir jel, kolloidal süspansiyon oluşturma kadar büyük molekül yapıları oluşturmaya devam etmektedir (Brinker ve Scherer 1990). Şekil 2.15'te, sol-jel işleminde meydana gelen reaksiyonların şematik gösterimidir.

Hidroliz



Kondenzasyon



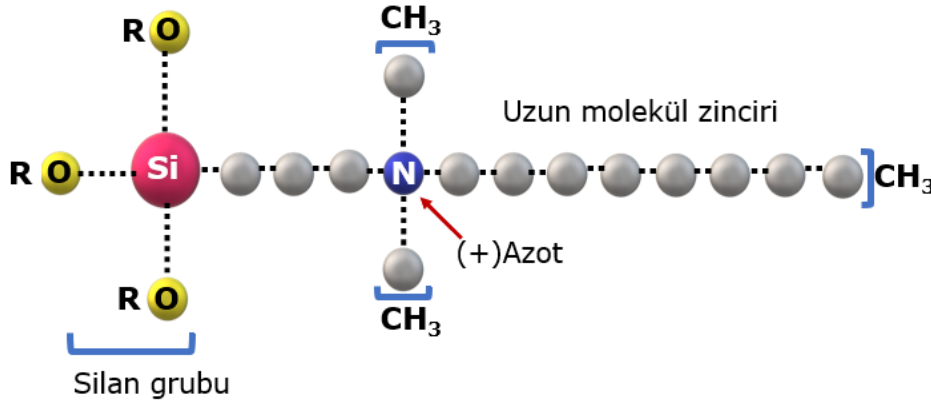
Şekil 2. 15. Sol-jel işlemi esnasında meydana gelen reaksiyonlar

Sol jel yönteminin temel prensibinde, polimerizasyon reaksiyonları ile sol kısmın jel faza dönüşmesini içermektedir (Sanchez ve Livage 1990). Aşağıda yer alan işlemlerden oluşmaktadır;

- Reaksiyona uygun içerikteki başlangıç kimyasallarının homojen olarak karıştırılması
- Hidroliz reaksiyonu ve ardından kondenzasyon tepkimesinin sonucunda önce sol oluşumu ardından jel fazına dönüşmesi
- Oluşan jel sonrasında istenilen materyale bağlı olarak işlem yapılmasıdır.

2.7. Kuaterner Amonyum Silan Bileşikleri (Silquat)

Silquatlar Şekil 2.16’da görüldüğü gibi bir tarafında silan içeren grup diğer tarafında hidrofobik uzun karbon zincirine sahiptir. Silquatlar, geniş ölçüde antimikrobiyal etkiye sahip, sitotoksitesi düşük olan organik bir temas öldürücü ajan sınıfıdır (Daood 2020).



Şekil 2. 16. Silquat’ın çalışma mekanizması

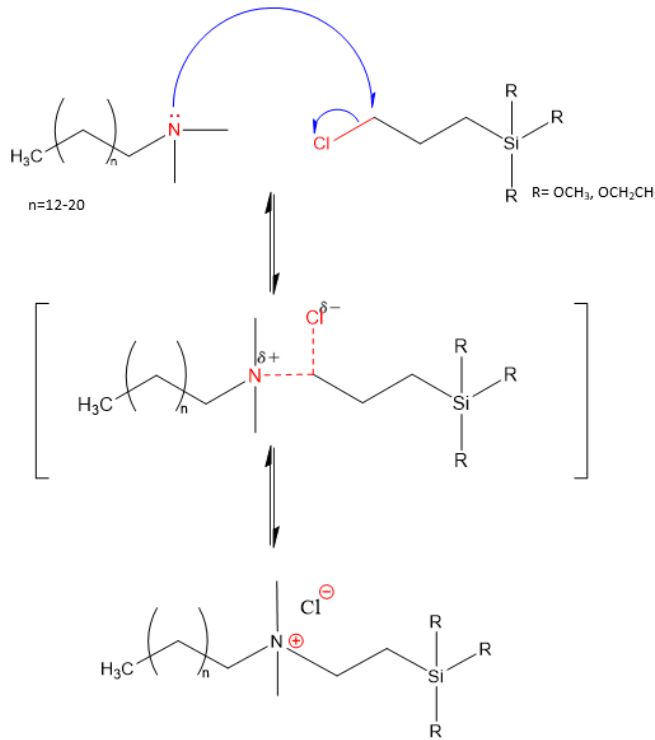
Quatların ve fonksiyonel alkoksi silan bileşiklerinin tepkimesi ile entegre sistem meydana gelmektedir. Bu entegre sistemle, reaksiyon sonucu oluşan ajanın yüzeye uygulanması ile hidroliz ve kondenzasyon reaksiyonları sonucu ortamda bir uzun süreli kalıcı etki göstermektedir. (Anonymous 9). Silquat bileşikleri su bazlı hazırlanması ile ekstra bir seyreltme için çözücü gerektirmez. Çoğu yüzeyde bu şekilde homojen olarak dağılıbilirler ayrıca raf ömrünün uzun olması sebebiyle ekonomik ve kullanımı kolaydır. Diğer antimikrobiyal ajanlara göre, silquat bileşiklerinin kullanımı çeşitli endüstriyel, kurumsal, gıda ve medikal uygulamalarda idealdir. Fenol grupları, formaldehitler ve ağır metal iyonları bulundurmazlar. Çevre sağlığı açısından diğer çevreyi kirleten, toksik dezenfektanlardan farklıdır (Anonymous 10).

2020 yılından beri gündemde olan şiddetli Akut Solunum Sendromu-Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) adlı virüs dünyada hızla yayılmaktadır. Bu sebeple virüsün yayılmasını yavaşlatmada kullanılan el yıkama uygulamaları ve alkol bazlı dezenfektanlar ve birçok çeşitli dezenfektan çeşidine olan ilgi artmaktadır. Silquatlar, içerisinde quat içeren dezenfeksiyon için gereken koşulları sağlayan ve koruyan bir sanitasyon ajanıdır. Ayrıca dünya çapında insanları Covid-19’a karşı korumak için önerilmektedir (Anonymous 11).

Silquatların bazı uygulama alanları ise; yoğun bakım üniteleri, kumaşlar, ıslak silecek havlular, cerrahi örtüler, sargılar, bandajlar, duvarlar, boyalar, polietilen yüzeylerdir (Tara1p 2013). Kuvvetli antimikrobiyal etkiye sahip olup dezenfektan olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla çeşitli özelliklere sahiptirler. Bunlar;

- Yüzey aktiviteleri sebebiyle etkinlikleri hızlıdır,
- Bakteristatik, algistatik ve fungustatik özellikleri yüksek düzeyde gösterirler,
- Düşük toksik etki gösterirler,
- Kokusuzdurlar,
- Cilt tahrişine sebep olmazlar,
- Biyolojik yolla parçalanabilirler,
- Depolama dayanıklılıkları yüksektir,
- Sert sularda reaksiyon vermezler,
- Farklı biyosidal özellikteki ajanlarla birleşip çeşitli yüzeylerle, kimyasal bağlar ile bağlanarak kuvvetli bakteristatik, fungustatik etki gösterirler. (Mebes ve Lüdi 1989).

Şekil 2.17’de yer alan genel tepkimeye incelenecek olursa negatif yüklü klor atomu, kısmi artı yüklü azot atomuna arka taraftan; yani, ayrılan grubun tam tersi yönünden, bir çift elektron getirir. Klor, karbon atomuna bağlı bir çift elektronla birlikte karbondan uzaklaşmaya başlar. Geçiş halinde, azot ve karbon arasında kısmi bir bağ oluşur ve karbon ve klor arasındaki bağ kısmen kırılır. Azot atomunun konfigürasyonu tersine dönmeye başlar. Son aşamada, azot ve karbon arasındaki bağ oluşur ve klorür iyonu ayrılır.

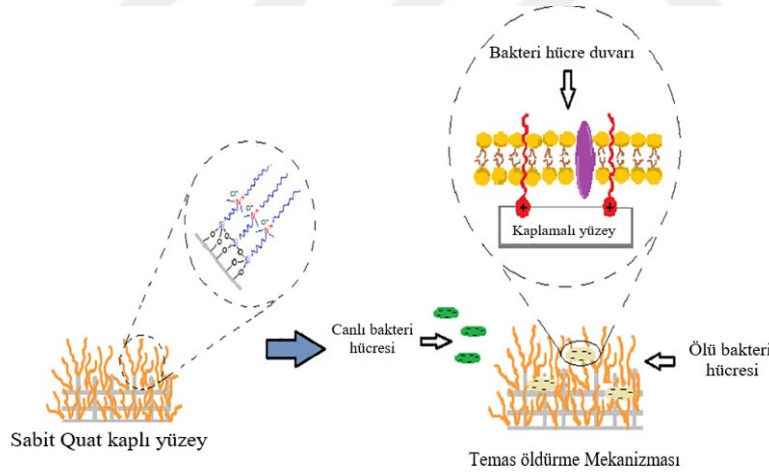


Şekil 2. 17. Silquat’ın genel reaksiyon gösterimleri

2.7.1. Silquat'ın antimikrobiyal aktivitesi

Antimikrobiyal etkisini, $-C_{18}H_{37}$ lipofilik alkil zincirinin mikroorganizmanın dış zarına etki ederek otolize neden olmasıyla gösterir. Bu ajanlar mikroorganizmaların üremesini ve büyümesini azaltmaktadır. Moleküler düzeyde amonyum tuzu, aynı zamanda ortamda “+” ve “-” yüklü grupların varlığıyla, hidrofilik özellik sağlamaktadır, böylece polar solventleri, adsorbe etmektedir. Quatlar yüksek oranda antibakteriyel ve sterilize edici iken tahriş edici değildir ve düşük toksisiteye sahiptir. Bu gruplar malzeme yüzeyin de sabitleştirildiğinde, + yüklü kuaterner grubu (N^+) hücre zarının iyon yükünü değiştirerek dengesinin bozulmasına sebep olur bu nedenle inhibitör etki göstererek hücre ölümü gerçekleştirmektedir. Karbon zincirinin artmasıyla, hızlı bir antibakteriyel etkiye sahiptir, ayrıca pH değişikliklerinde kontrollü bir bozulma göstermektedir (Thompson ve Allenmark 1989). Aynı zamanda uzun alkil zinciri hücre membranına nüfuz ederek hücreyi fiziksel olarak bozar ve hücre ölümü gerçekleşir (Yoshino et al. 2011).

Quatlar, bitkisel bakteri, alg, maya, küf gibi mikroorganizmaların büyümesinin engelleyebilmektedirler (Leonas 1996; White ve Gettings; Medical Microbiology). Gram pozitif bakteriler, algler üzerindeki büyüme engelleyici etkisi gram negatif bakteriler ya da küfler üzerine göre daha fazladır (Antimicrobial Treated Uniforms; Kim ve Sun 2001; Kim et al. 1998). Silan fonksiyonel grubu ise, moleküllerle bağ yapabilen, ardından bu molekülleri yüzeylere kalıcı şekilde bağ kurmasını sağlayan bileşiklerdir, bu Şekil 2.18’de gösterilmektedir. (Monticello 2011; Weber 2011; Lamba 2010; Bolkan 2010).



Şekil 2. 18. Silan fonksiyonel grubunun antimikrobiyal etkisi (Diaz et al. 2019)

2.8. Testlerin Yapılarına Göre Sınıflandırması

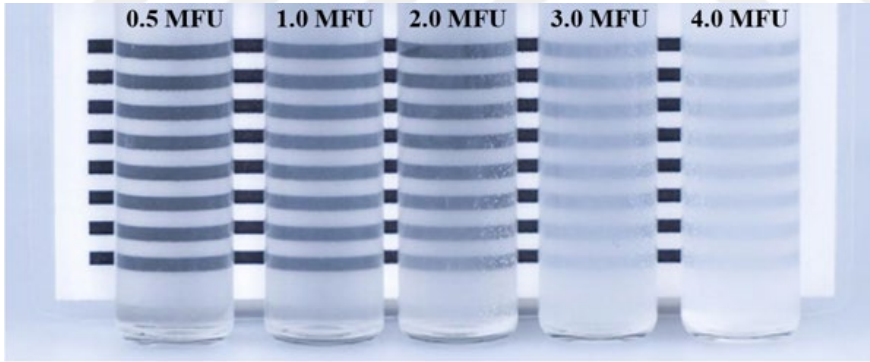
Belli başlı in vitro testleri:

- Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) testi
- Süspansiyon testi
- Taşıyıcı testi
- Kapasite testi (Sultan 2008; Sebit 2015).

2.8.1. Antimikrobiyal test yöntemleri

Mikroorganizmaların yaşam sürmesi, gelişim, büyüme ya da üreme faaliyetlerini sürdürebilmeleri için ihtiyaç duyduğu besiyeri ortamını almaları gerekmektedir. Laboratuvar koşullarında gerçekleştirilen mikrobiyoloji çalışması sonucunda, besiyeri ortamı sınırlı olduğu için aynı zamanda ortamdan toksik madde birikimi gerçekleşmesiyle mikroorganizma üremesi kısıtlanarak yaşamsal faaliyetlerinin durdurulması ile sonuçlanmaktadır (Koch 2001). Bulanıklık ölçümleri, laboratuvar koşullarında üreyerek çoğalması sağlanan bakteriler için mililitre içinde bulunan koloni miktarını bulmak üzere yapılır. Bunun için en sık kullanılan yöntem standardı McFarland'dır. McFarland yöntemiyle, standart bulanıklık tüplerinin baryum klorür (BaCl_2) ile sülfürik asit (H_2SO_4) kullanımıyla hazırlanması sonucu sıvı besiyeri içerisinde var olan koloni miktarını bildirmektedir (McFarland 1907). Farklı bakteri yoğunluğunu veya hücre sayısını temsil eden değişen derecelerde bulanıklık hazırlanabilir. 0,5 McFarland bulanıklık standardı, $1,5 \times 10^8$ koloni oluşturan (CFU/ml) bakteri süspansiyonunun yoğunluğunda bir optik bulanıklık sağlar.

Çözelti süspansiyonundaki bulanıklık ile McFarland standardının karıştırılmasıyla çözelti süspansiyonunda bulunan bakteri kolonisini standartlaştırmak da kullanılmaktadır. Baryum klorür ile sülfürik asitin belli oranlarda karıştırılmasıyla McFarland standardı elde edilmektedir. Bu kimyasalların birleştirilmesi sonucu meydana gelen reaksiyonda, baryum sülfat meydana gelmektedir. (Anonymous 12). McFarland bulanıklık standardında 0,5'ten 4,0'a kadar değişiklik gösteren miktarları aşağıdaki Şekil 2.19'da gösterilmektedir. 600nm dalga boyunda ölçümler yapılır.



Şekil 2. 19. McFarland 0,5'ten 4,0'a kadar değişiklik gösteren bulanıklık standartları (Anonymous 12)

Antimikrobiyal etkinlik ölçümleri için, test metotları çok sayıda gerçekleştirilmektedir. Sıklıkla 2 farklı test metodu kullanılmaktadır.

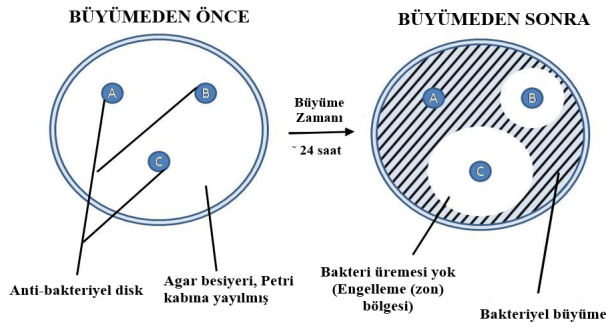
1. Disk difüzyon testi
2. Dilüsyon testi

2.8.1.1. Disk difüzyon testi

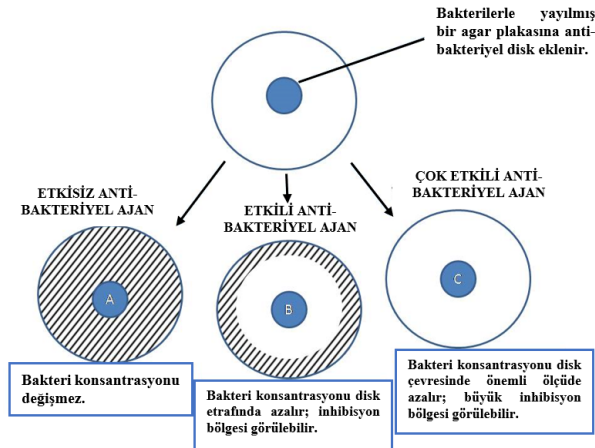
Disk difüzyon (agar difüzyon) testi diğer deyişle Kirby-Bauer olarak da bilinmektedir ve antimikrobiyal ajanların duyarlılık testleri sırasında, antimikrobiyal ajanların katı besiyeri içinde, MİK ölçüm sonuçlarının saptanmasında kullanılmaktadır

(Bauer et al. 1966). Bu testte, ilgilenilen organizma katı besiyerine inoküle edilerek ve antimikrobiyal ajan yuvarlak disklerle emdirilerek bu ortama difüze edilmektedir. Antimikrobiyal ajan emdirilmiş yuvarlak diskler kullanılmaktadır. Ayrıca diğer bir seçenek olarak katı besiyerinde yuvarlak kuyular açılıp buraya antimikrobiyal ajan ilave edilir ve mikroorganizma süspansiyonunda inoküle edilmiş katı besiyerine yerleştirilir (Şahin 2006; Madigan ve Martinko 2010).

Antimikrobiyal ajanların emdirilmiş olduğu diskler belli süre sonunda katı besiyeri ortamındaki mikroorganizmaların üremesi sonlandırmaktadır ve buna bağlı olarak da disk etrafında bir zon oluşmaktadır. Zonun çapı boyutu farklı faktörlerden etkilenmektedir, ilki antimikrobiyal ajanın mikroorganizma büyümesini engellemedeki etkinlik derecesidir. Başka faktör ise, antimikrobiyal ajanın agar içerisindeki difüzyonudur. Bu moleküler konfigürasyona göre değişmektedir. Oluşan zon çapının ölçülmesiyle, incelenen türdeki mikroorganizmanın antimikrobiyal ajana karşı ne derece duyarlı olduğunu (duyarlı, orta derece duyarlı, dirençli) standartlar ile karşılaştırılmalıdır (Brown ve Kothari 1975). Şekil 2.20’de disk etrafında oluşan zon çapı ve antimikrobiyal ajanın bakteri üzerindeki öldürme etkisi ve Şekil 2.21’de ise agar difüzyon testi sonuçlarının gösterimi verilmiştir.



Şekil 2. 20. Disk etrafında oluşan zon çapı ve antimikrobiyal ajanın bakteri üzerindeki öldürme etkisi (Anonymous 13)



Şekil 2. 21. Agar difüzyon testi sonuçlarının gösterimi (Anonymous 13)

2.8.1.2. Dilüsyon testi

Bu test, MBC yani Minimum bakterisidal konsantrasyonu diğer adıyla MLC yani minimum lethal konsantrasyonu ve MİK yani minimum inhibisyon konsantrasyonu olarak iki standart test yöntemi kullanılmaktadır.

Uygulama şekli 2'ye ayrılmaktadır:

- Agar dilüsyon
- Tüp dilüsyon

Minimum inhibisyon konsantrasyonu, göz ile görünür mikroorganizma büyümesini engellemek için gereken en düşük antimikrobiyal ajanın konsantrasyonudur. Minimum bakterisidal konsantrasyon ise, en düşük konsantrasyondaki antibakteriyel bir ajan ile bakteriyel ölümün gerçekleşmesini sağlamaktadır. Minimum inhibisyon konsantrasyonu, Minimum bakterisidal konsantrasyonuna ne denli yakın bir değerde ise, antimikrobiyal ajan, mikroorganizmalar üzerinde o kadar güçlü öldürücü etkiye sahiptir (Tripathi 2013).

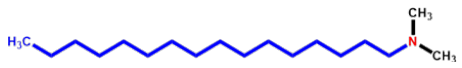
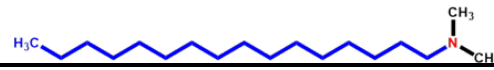
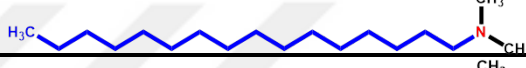
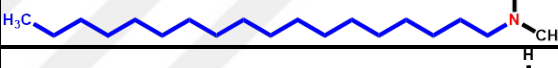
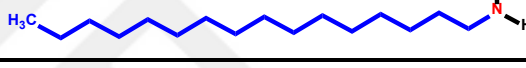
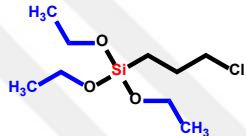
3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasallar

Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasallar Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3. 1. Tez kapsamında kullanılan başlangıç maddeleri

Kimyasal Adı	Kısa Adı	Molekül Yapısı
N,N-Dimetildodesilamin	DMDA	
N,N-Dimetiltetradecilamin	DMTA	
N,N-Dimetilheksadesilamin	DMHA	
N,N-Dimetiloktadesilamin	DMOA	
1-Heksadesilamin	HDA	
(3-Kloropropil)trimetoksisilan	CPTMO	
(3-Kloropropil)trietoksisilan	CPTEO	

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Çalışmalar için kullanılan cihazlara ait markalar ve hangi amaç için kullanıldıkları Çizelge 3.3’te, birim dışından yararlanılan dolanımlar ise Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Çizelge 3. 2. Birim dışından yararlanılan dolanımlar

No	Cihazın Adı	Çalışmalardaki Kullanım Alanı
1	¹³ C NMR	Yapı tayini
2	¹ H NMR	Yapı tayini
3	FT-IR spektrofotometresi	Yapı tayini

Çizelge 3. 3. Birim içinde yararlanılan donanımlar

Cihazın Adı	Cihazın Markası	Çalışmalardaki Kullanım Alanı
Hassas Terazi	Precisa	Tartım işlemleri için kullanıldı.
Magnetik Karıştırıcı	Variomag Multipoint	Magnetik karıştırma işlemleri esnasında kullanıldı.
Etüv	Binder	Silquat sentezinde kullanıldı.
Otoklav	Hirayama HA 240M	Bakteri/Mantar testlerinde kullanılan malzemelerin sterilizasyonu için kullanıldı.
Çalkalayıcı İnkübatör	Labnet international Inc. 311 DS model shaking incubator	Mikroorganizmaların inkübasyonu için kullanıldı.
İnkübatör	Binder/Kt115	Mikroorganizmaların inkübasyonu için kullanıldı.
Mc Farland Cihazı/Densitrometre	Biosan Denib/Den-1b	Mikroorganizma yoğunluğu belirleyebilmek için kullanıldı.

3.2. Metot

3.3.1. Silquat sentezi

Kuaterner amonyum silan sentezinde katyon kaynağı olarak Heksadesilamin (HDA), N,N-Dimetildodesilamin (DMA), N,N-Dimetiltetradesilamin (DMTA), N,N-Dimetilheksadesilamin (DMHA), N,N-Dimetiloktadesilamin (DMOA) bileşikleri anyon kaynağı olarak da (3-Kloropropil)trioksisilan (CPTEO) ve (3-Kloropropil)trimetoksisilan (CPTMO) bileşikleri kullanıldı. Tez kapsamında kullanılan başlangıç maddeleri Çizelge 3.1’de verilmiştir. Sentezde kullanılacak olan cam malzemeler önce alkol ile daha sonra saf su ile temizlenerek etüvde kurutuldu. Şekil 3.1’de silquat bileşiklerinin sentezi için kullanılan reaksiyon kabı görülmektedir. Bu reaksiyon kabı, içi paslanmaz çelik, arada ise saf teflon conta olacak şekilde tez kapsamında özel olarak tasarlanmış ve yaptırılmıştır. İç hacmi 50 ml’dir.

**Şekil 3. 1.** Silquat bileşiklerinin sentezi için kullanılan reaksiyon kabı

Reaksiyon kabı içerisine amin bileşikler konulup, üzerine yapısında klor bulunan bileşikler molce 1:1 olacak biçimde konuldu. İnert atmosfer oluşturmak amacıyla argon gazı kullanıldı. Silquat sentezinde kullanılan kimyasalların miktarları Çizelge 3.4'te verilmiştir. Ardından etüv içerisinde sıcaklığı 130°C' de sabitlendi. Reaksiyon bu şekilde 72 saat boyunca 130°C' de tutuldu. Her bir silquat için sentez sırasında kullanılan kimyasal maddeler ve kodları Çizelge 3.5'te verilmiştir.

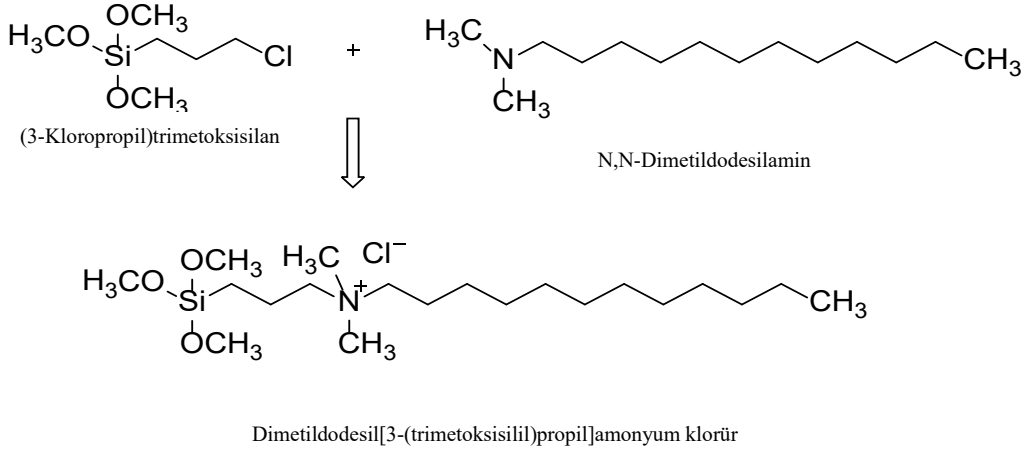
Çizelge 3. 4. Silquat sentezinde kullanılan kimyasalların miktarları

Silquat	KULLANILAN KİMYASALLAR						
	CPTMO	CPTEO	HDA	DMDA	DMTA	DMHA	DMOA
SQ1	25,48g			26,78g			
SQ2	25,48g	-	-	-	30,86g	-	-
SQ3	25,48g	-	-	-	-	39,73g	-
SQ4	25,48g	-	-	-	-	-	33,31g
SQ5	25,48g	-	31,08g	-	-	-	-
SQ6	-	25,48g	-	22,58g	-	-	-
SQ7	-	25,48g	-	-	26,02g	-	-
SQ8	-	25,48g	-	-	-	29,30g	-
SQ9	-	25,48g	-	-	-	-	32,10g
SQ10	-	25,48g	26,20g	-	-	-	-

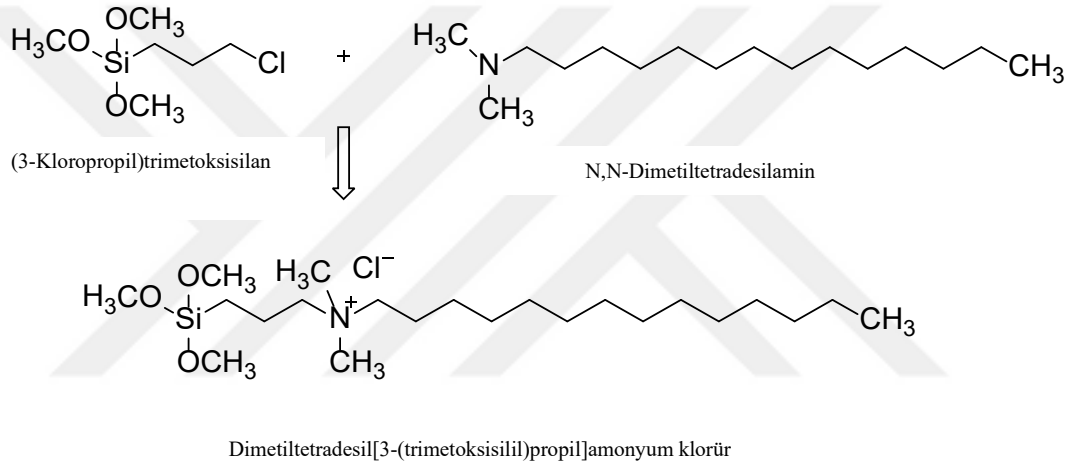
Çizelge 3. 5. Sentez sırasında kullanılan kimyasal maddeler ve kodları

Quat	+	Silan	→	Silquat
N,N-Dimetildodesilamin		(3-Kloropropil)trimetoksisilan		SQ1
N,N-Dimetiltetradecilamin		(3-Kloropropil)trimetoksisilan		SQ2
N,N-Dimetilheksadesilamin		(3-Kloropropil)trimetoksisilan		SQ3
N,N-Dimetiloktadesilamin		(3-Kloropropil)trimetoksisilan		SQ4
1-Heksadesilamin		(3-Kloropropil)trimetoksisilan		SQ5
N,N-Dimetildodesilamin		(3-Kloropropil)trietoksisilan		SQ6
N,N-Dimetiltetradecilamin		(3-Kloropropil)trietoksisilan		SQ7
N,N-Dimetilheksadesilamin		(3-Kloropropil)trietoksisilan		SQ8
N,N-Dimetiloktadesilamin		(3-Kloropropil)trietoksisilan		SQ9
1-Heksadesilamin		(3-Kloropropil)trietoksisilan		SQ10

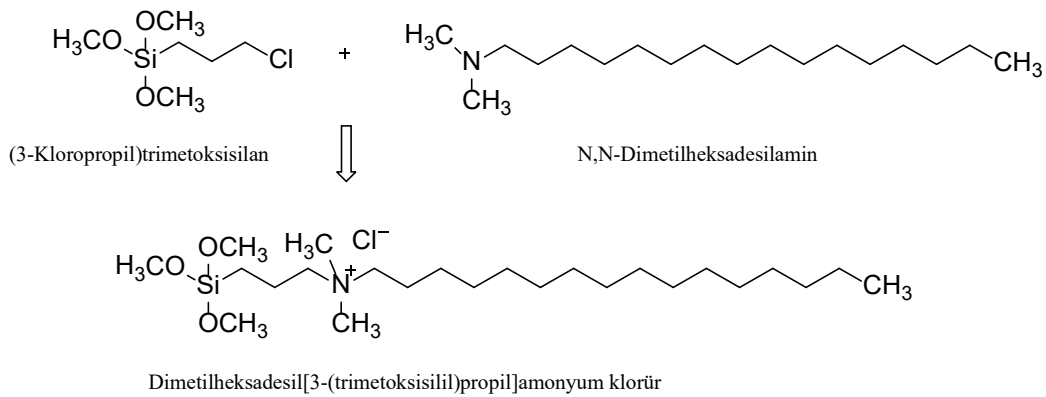
Bu süreçte silquat bileşiklerinin viskozitelerinde bariz bir artış ve başlangıçta renksiz görünen başlangıç maddeleri ile kıyaslandığında, oluşan bileşiğin renginde koyu renkte bir sararma gözlemlendi. Silquat bileşiklerinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyonlar Şekil 3.2'den itibaren, Şekil 3.11'e kadar verilmiştir.



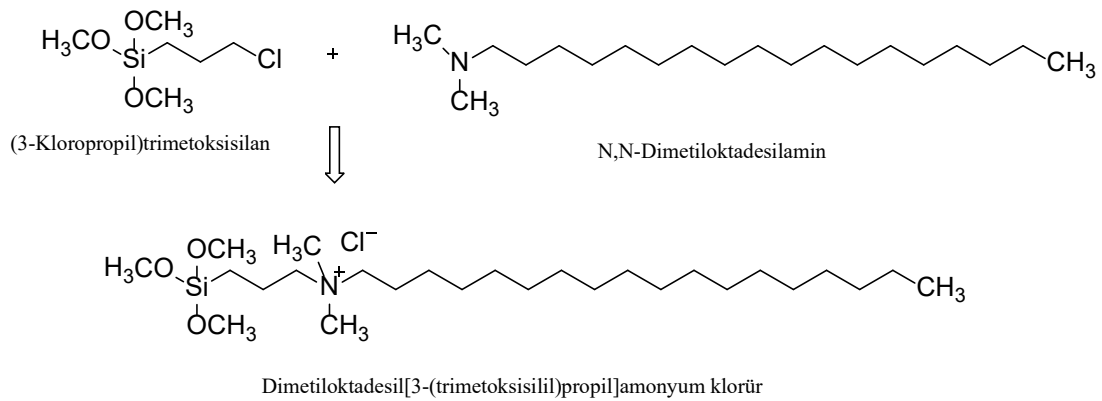
Şekil 3. 2. Dimetildodesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ1) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon



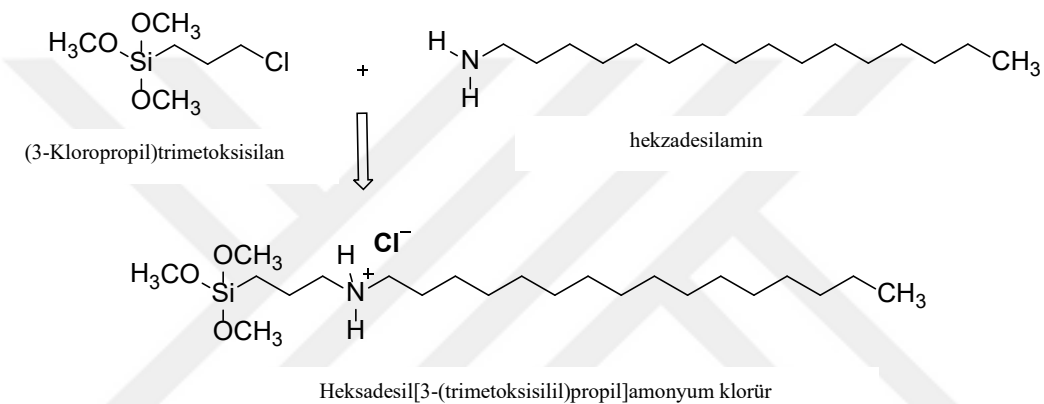
Şekil 3. 3. Dimetiltetradesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ2) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon



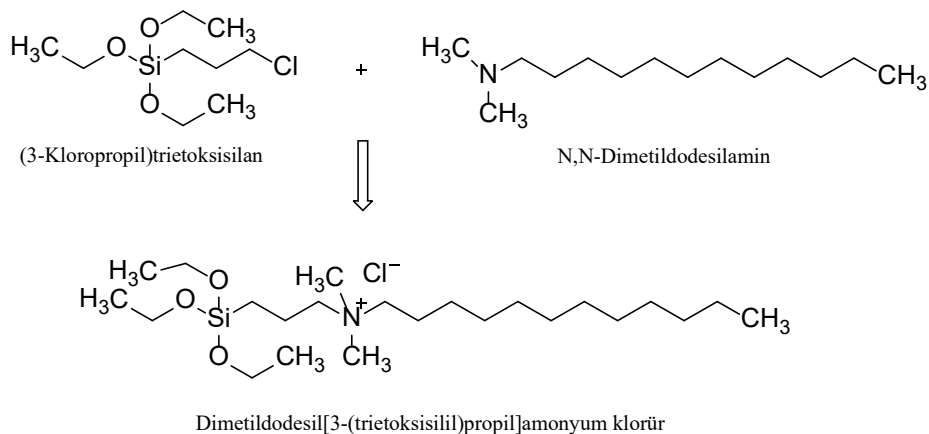
Şekil 3. 4. Dimetilheksadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ3) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon



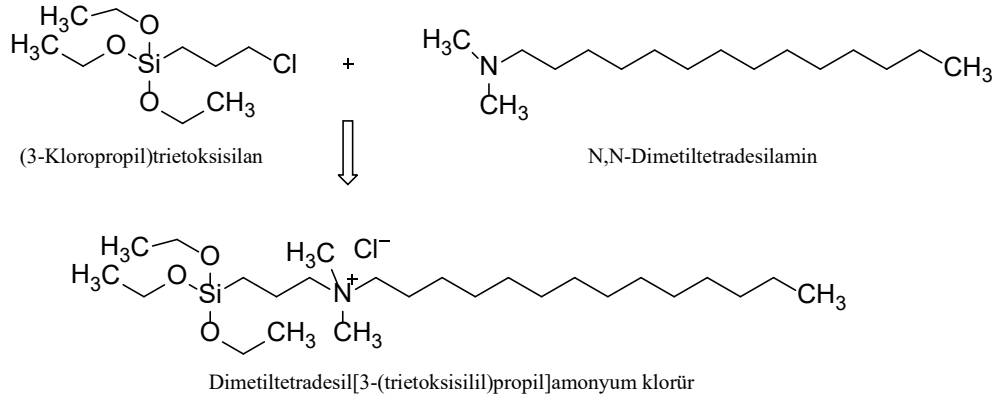
Şekil 3. 5. Dimetiloktadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ4) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon



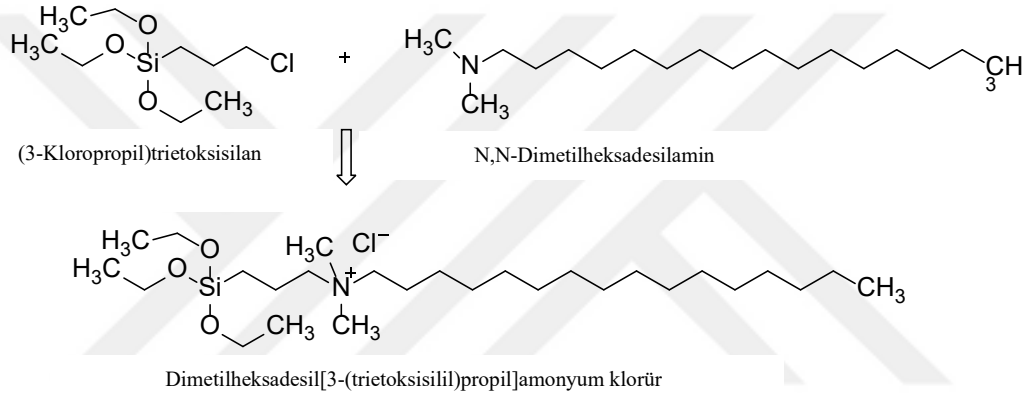
Şekil 3. 6. Heksadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ5) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon



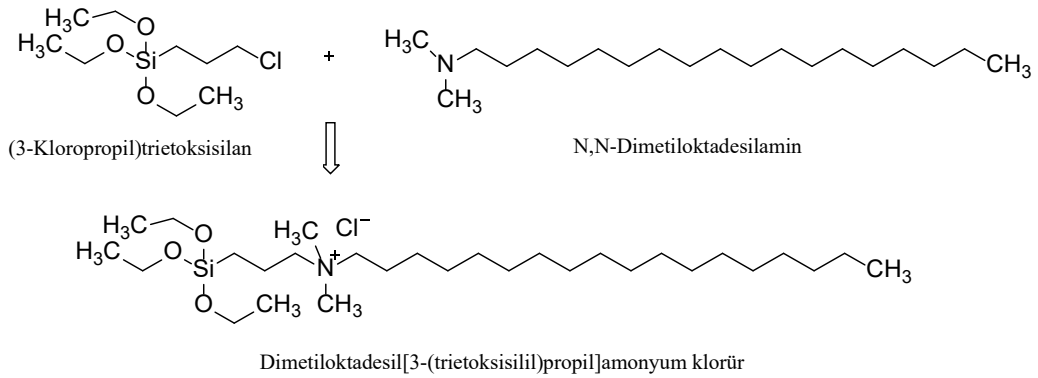
Şekil 3. 7. Dimetildodesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ6) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon



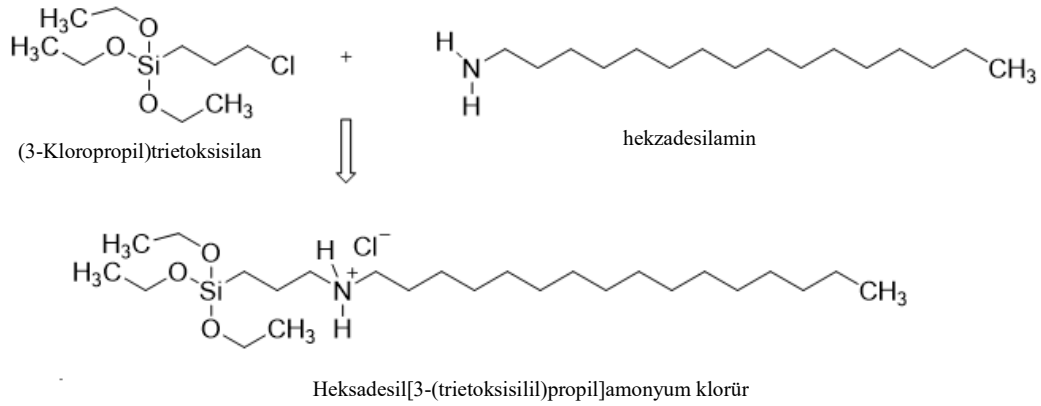
Şekil 3. 8. Dimetiltetradesil[3-(trioksasilil)propil]amonyum klorür (SQ7) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon



Şekil 3. 9. Dimetilheksadesil[3-(trioksasilil)propil]amonyum klorür (SQ8) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon

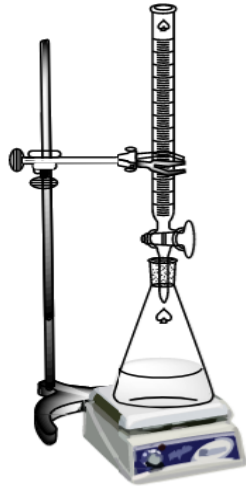


Şekil 3. 10. Dimetiloktadesil[3-(trioksasilil)propil]amonyum klorür (SQ9) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon



Şekil 3. 11. Heksadesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ10) bileşiğinin sentezi esnasında gerçekleşen reaksiyon

Hazırlanan Silquat bileşikler ASTM D2074 “Alternatif İndikatör Yöntemi ile Yağ Aminlerinin Toplam, Birincil, İkincil ve Üçüncül Amin Değerleri için Standart Test Yöntemleri” standardı kullanılarak reaksiyon verimi hesaplandı. Titrasyon için kullanılan düzenek Şekil 3.12’de gösterilmiştir.



Şekil 3. 12. Titrasyon için kullanılan düzenek

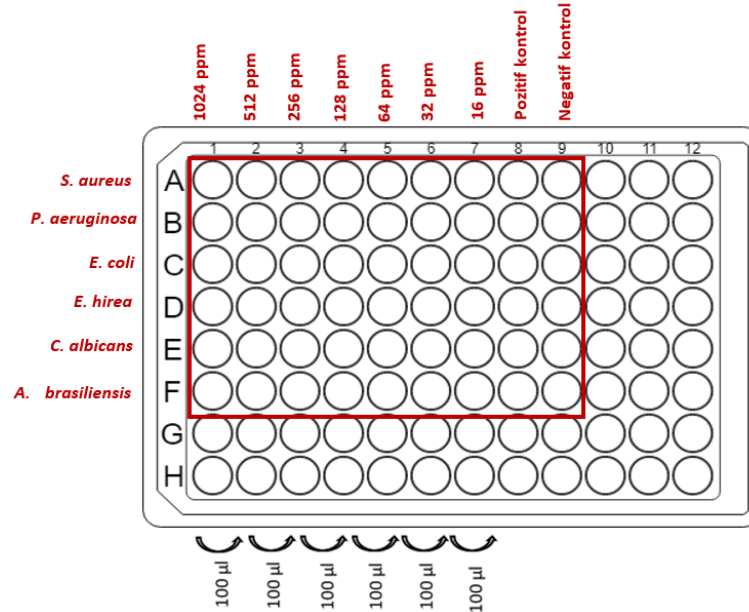
Titrasyon için; 250 ml’lik bir erlene 1 ila 4 g $\pm 0,1$ mg arasında ürün hassas bir şekilde tartıldı. 50 mL alkol eklendi ve mevcut olabilecek serbest amonyağı atmak için 1 dakika kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutarak 5 damla bromfenol mavisi indikatörü eklendi ve dönüm noktasına kadar 0,2 M HCl ile titre edildi. Harcanan HCl miktara bağlı olarak reaksiyonun % kaçının gerçekleştiği hesaplandı.

Hem başlangıç maddeleri hem de sentezlenen Silquat bileşiklerinde, kimyasal bağlanmanın varlığı infrared spektroskopisi tekniği ile karakterize etmek için Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) cihazının olduğu Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezine

gönderildi. Silquat bileşiklerinin MİK testi sonucuna göre en yüksek antimikrobiyal aktivite gösteren iki sentez bileşiği moleküler yapısının ^1H -NMR, ^{13}C -NMR analizleri ile karakterize etmek için nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi laboratuvarı bulunan Orta Doğu Teknik Üniversitesi'ne (ODTÜ) gönderildi.

3.2.2. Elde edilen silquat bileşiklerinin MİK değerlerinin bulunması

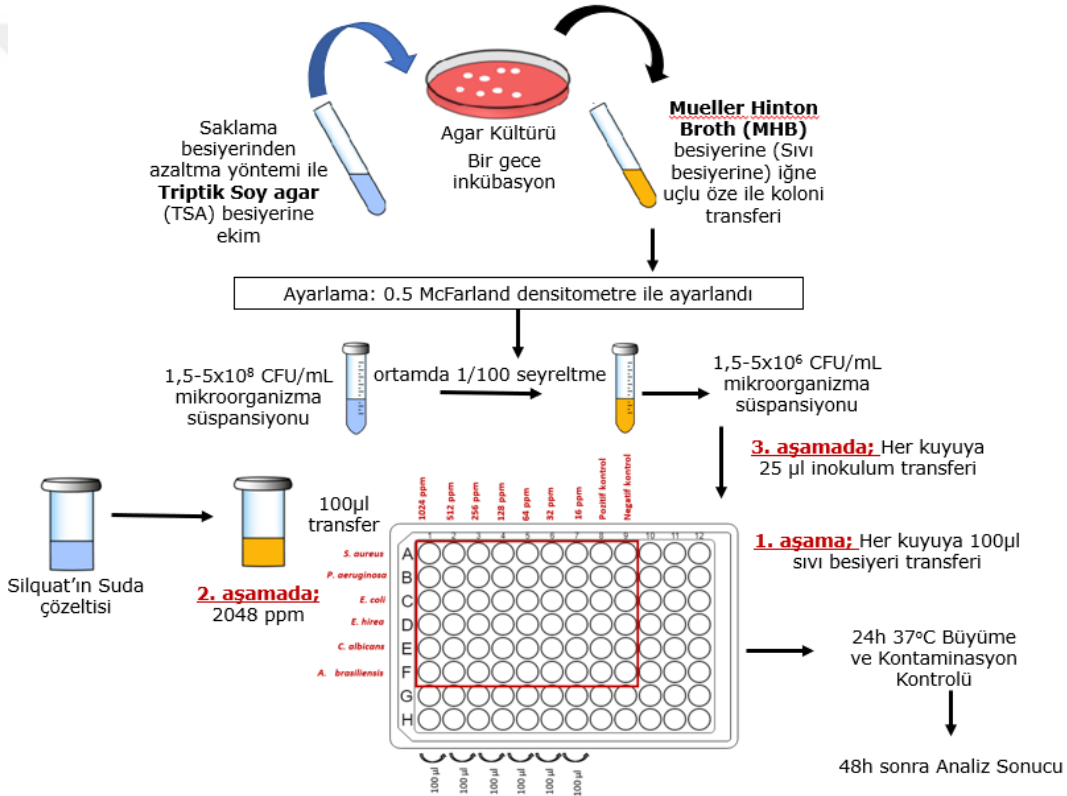
Çalışma kapsamında sağlık bakanlığının yayınladığı medikal, umumi ve kişisel alanda kullanılacak TS EN 1276, TS EN 13727+A2, TS EN 1650 ve TS EN 13624 standartlarında belirtilen, test organizmaları doğrultusunda *Escherichia coli* (ATCC 10798), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442), *Enterococcus hirae* (ATCC 10541), *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404) olmak üzere 4 farklı bakteri ve 2 farklı mantar türü için CLSI Bakteriler İçin Dilüsyon Antimikrobiyal Duyarlılık Test Metodu kullanılarak silquatların MİK değerlerine bakıldı. İlk olarak saklama besiyerinden triptik soy agar besiyerine azaltma yöntemi ile ekim yapıldı. 24 saatlik inkübasyondan sonra tek tip koloni seçilerek Mueller Hinton Broth (MHB) besiyerine iğne uçlu öze ile aktarıldı. MİK Testi için bakteri/mantar inokulumları 0.5 MacFarland olacak şekilde ayarlandı ve MacFarland Densitometresinde ölçüm yapılarak kontrol edildi. MİK testi için gerekli bakteri/mantar yoğunluğu olan $1,5 \times 10^6$ CFU/ml'e dilüe edildi. Deney tüpleri yerine daha sistematik çalışmak amacıyla "96 kuyucuklu mikropate" olarak da bilinen oyuklu plakalar kullanıldı. Şekil 3.13'te gösterilen plakalar maksimum 330 µl sıvı alabilmektedir.



Şekil 3. 13. MİK testinde kullanılan mikropate üzerinde mikroorganizmaların sıralanışı ve konsantrasyon dağılımları

MİK testi 10 adet sentezlenen silquat ve antimikrobiyal aktivitelerini karşılaştırmak üzere benzalkanyum klorür (BAC) ile yapılmıştır. Mikropate üzerinde harflerle ifade edilen kısım ise çözeltilerin, 1024 ppm, 512 ppm, 256 ppm, 128 ppm, 64 ppm, 32 ppm ve 16 ppm konsantrasyon değerlerini temsil etmektedir.

Silquat bileşiklerinin ve başlangıç maddelerinin su ile 2048 ppm’lik stok çözeltileri hazırlandı. 96’lı oyuklu plakalara her bir kuyucuğuna daha önce hazırlanmış ve steril edilmiş olan MHB’den 100 µl eklendi. 2048 ppm madde konsantrasyonlarına sahip çözeltilerden 100 µl alınarak 1 Numaralı kuyucuğa pipetaj yapılarak ilave edildi. 1 sayısı ile başlayan dikey sıradan her sistem için farklı mikropipet ucu kullanmak şartı ile 100 µl alınarak soldan sağa doğru pipetaj yapılarak 1/2 oranında seyreltme işlemi yapıldı. Her bir seyreltme aşamasında mikropipet ile çözeltiler iyice karıştırıldı. Seyreltme işlemi sonunda “F” yatay sırası toplamda 200 µl çözelti içermekteydi. Bütün hacimleri eşitlemek amacıyla hacmi 100 µl’ye indirildi. Soldan sağa 2 kuyucuk pozitif ve negatif kontrol olarak belirlendi. Bakteri/mantar yoğunluğu $1,5-5 \times 10^6$ CFU/ml’e dilüe edilen mikroorganizma süspansiyonlarından her bir kuyucuğa farklı mikropipet uçları kullanmak şartıyla 25 µl ilave edildi. Oyuklu plakanın üstü kapatılarak 37 °C’de 48 saat inkübe edildi. 2 gün sonra oluşan bulanıklara göre çözeltilerin MİK değerleri belirlendi. Şekil 3.14’te MİK testi aşamalarına ait deneysel aşamaların gösterimi görülmektedir.



Şekil 3. 14. MİK testi aşamalarına ait gösterim

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Titrasyon

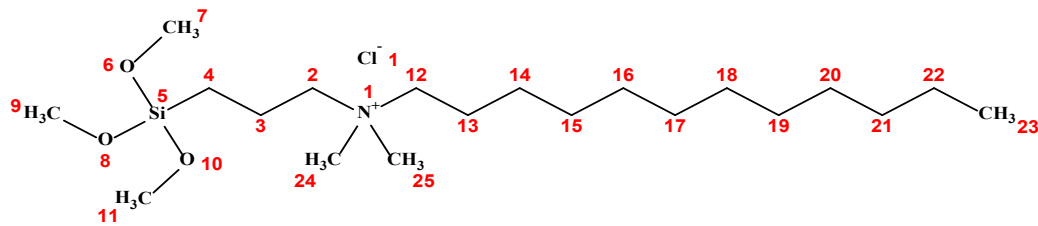
Tez çalışmasında 10 farklı silquat sentezlendi. Sentezlerin ASTM D2074 standardına göre titrasyon yöntemi kullanılarak reaksiyon verimi hesaplandı. Elde edilen verilerin uygunluğu FTIR spektrumları ile doğrulandı. Titrasyon yönteminde ortamda var olan hala reaksiyona girmemiş serbest amin bileşikler titrant olarak HCl kullanımıyla amin tuzlarını oluşturmaktadır. Buna göre başlangıçta var olan amin miktarı ve harcanan HCl miktarına göre % verim hesaplandı.

Çizelge 4.1.'e bakıldığında düz zincirli yapıda olan SQ5 ve SQ10 yapısı için yüksek verim elde edilirken, dallanmış yapılarda bu yüksek verim oranı sağlanamamıştır. Organik bir reaksiyon olmasından dolayı, bu durum reaksiyon kinetiğinden kaynaklanmaktadır.

Çizelge 4. 1. ASTM D2074 standardına göre titrasyon sonucunda elde edilen veriler

Sentezlenen ürün	Verim
SQ1	%88
SQ2	%85.3
SQ3	%90
SQ4	%80.4
SQ5	%98.5
SQ6	%70
SQ7	%70
SQ8	%70
SQ9	%70
SQ10	%96.8

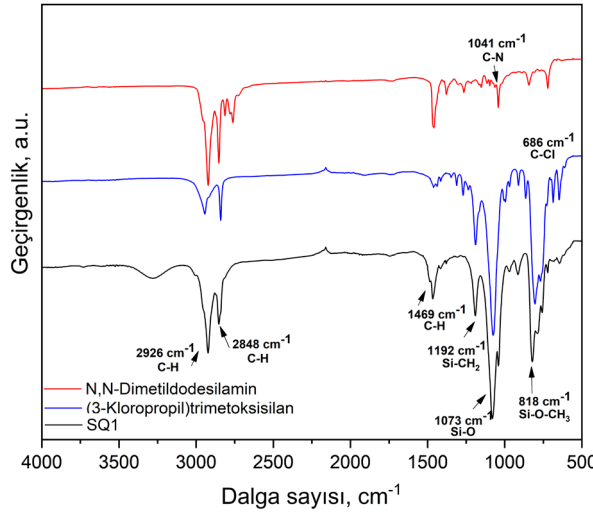
4.2. FTIR Spektrumu



Şekil 4. 1. SQ1 bileşiğinin yapısı

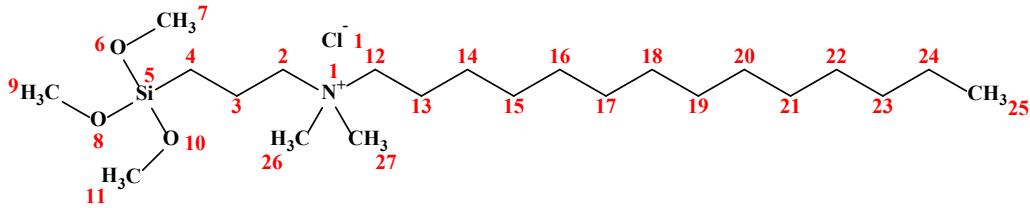
Dimetildodesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ1) bileşiğinin yapısı, Şekil 4.1'de görülmektedir. Merkez azot atomuna bağlı 3 farklı kısım yer almaktadır. Bunlar; 2 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında bir trimetoksisilan grubu, 12 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında 12 karbon atomundan oluşan bir karbon zinciri ve 24 ve 25 numaraları -CH₃ gruplarını içermektedir. Bağ yapmayan Cl⁻ ise, merkez azot atomu ile elektrostatik etkileşim sonucu yapıda yer almaktadır.

FTIR (cm^{-1}): 1041 (C-N alifatik gerilmesi), 686 (C-Cl gerilmesi)



Şekil 4. 2. SQ1 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500 cm^{-1} arasındaki FTIR spektrumu

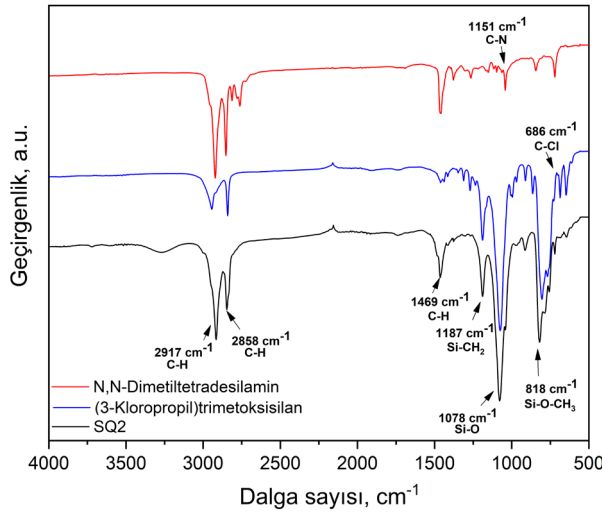
Şekil 4.2’de SQ1 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500 cm^{-1} arasındaki FTIR spektrumu görülmektedir. N,N-Dimetildodesilamin bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 1041 cm^{-1} ’de gelen pik C-N gerilmesinden kaynaklanmaktadır. (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 686 cm^{-1} ’de gelen pik ise C-Cl gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. N,N-Dimetildodesilamin ve (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiklerinin $\text{S}_{\text{N}}2$ reaksiyonu sonucunda SQ1 bileşiği meydana gelmektedir. Reaksiyon takibi, 686 cm^{-1} (C-Cl gerilmesi) bandındaki pik şiddetinin reaksiyon sonunda azalması ile anlaşılmaktadır. 686 cm^{-1} ’deki C-Cl gerilme titreşim piki sentezlenen SQ1 bileşiğinin FTIR spektrumunda gözlenmemiştir. Dolayısıyla SQ1 bileşiğinin sentezlendiğini bu durum göstermektedir. Ayrıca C-Cl bağı dışında yer alan bağlarda takip edilebilecek bir değişiklik olmamasından ötürü dikkate alınmamıştır.



Şekil 4. 3. SQ2 bileşiğinin yapısı

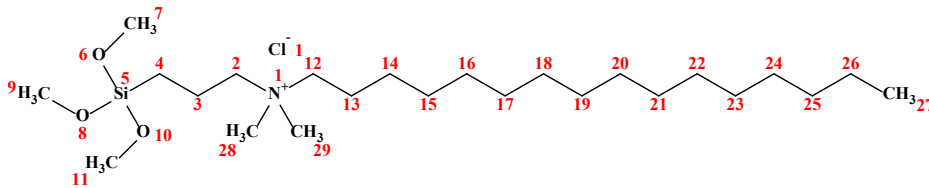
Dimetiltetradesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ2) bileşiğinin yapısı, Şekil 4.3’te görülmektedir. Merkez azot atomuna bağlı 3 farklı kısım yer almaktadır. Bunlar; 2 numaralı $-\text{CH}_2$ grubundan bakıldığında bir trimetoksisilan grubu, 12 numaralı $-\text{CH}_2$ grubundan bakıldığında 14 karbon atomundan oluşan bir karbon zinciri ve 26 ve 27 numaraları $-\text{CH}_3$ gruplarını içermektedir. Bağ yapmayan Cl^- ise, merkez azot atomu ile elektrostatik etkileşim sonucu yapıda yer almaktadır.

FTIR (cm^{-1}): 1151 (C-N alifatik gerilmesi), 686 (C-Cl gerilmesi)



Şekil 4. 4. SQ2 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu

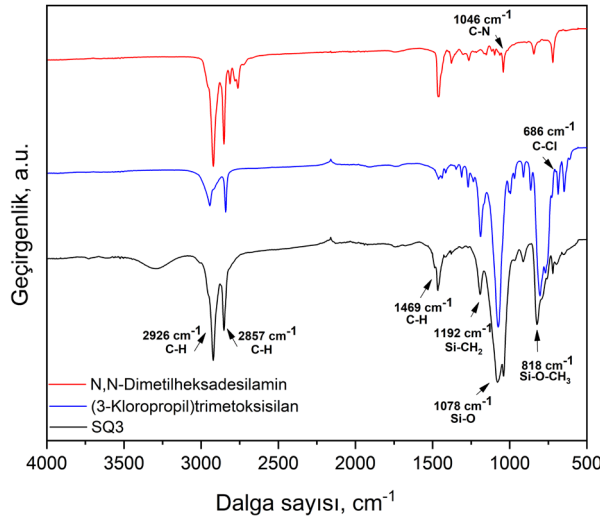
Şekil 4.4'te SQ2 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu görülmektedir. N,N-Dimetiltetradecilamin bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 1151 cm⁻¹'de gelen pik C-N gerilmesinden kaynaklanmaktadır. (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 686 cm⁻¹'de gelen pik ise C-Cl gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. N,N-Dimetiltetradecilamin ve (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiklerinin S_N2 reaksiyonu sonucunda SQ2 bileşiği meydana gelmektedir. Reaksiyon takibi, 686 cm⁻¹ (C-Cl gerilmesi) bandındaki pik şiddetinin reaksiyon sonunda azalması ile anlaşılmaktadır. 686 cm⁻¹'deki C-Cl gerilme titreşim piki sentezlenen SQ2 bileşiğinin FTIR spektrumunda gözlenmemiştir. Dolayısıyla SQ2 bileşiğinin sentezlendiğini bu durum göstermektedir. Ayrıca C-Cl bağı dışında yer alan bağlarda takip edilebilecek bir değişiklik olmamasından ötürü dikkate alınmamıştır.



Şekil 4. 5. SQ3 bileşiğinin yapısı

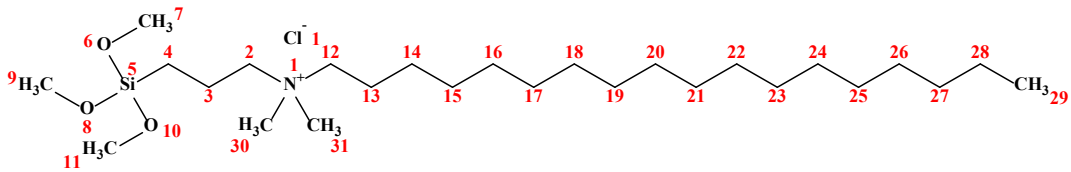
Dimetilheksadesil[3-(trimetoksisil)propil]amonyum klorür (SQ3) bileşiğinin yapısı, Şekil 4.5'te görülmektedir. Merkez azot atomuna bağlı 3 farklı kısım yer almaktadır. Bunlar; 2 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında bir trimetoksisilan grubu, 12 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında 16 karbon atomundan oluşan bir karbon zinciri ve 28 ve 29 numaraları -CH₃ gruplarını içermektedir. Bağ yapmayan Cl⁻ ise, merkez azot atomu ile elektrostatik etkileşim sonucu yapıda yer almaktadır.

FTIR (cm⁻¹): 1046 (C-N alifatik gerilmesi), 686 (C-Cl gerilmesi)



Şekil 4. 6. SQ3 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu

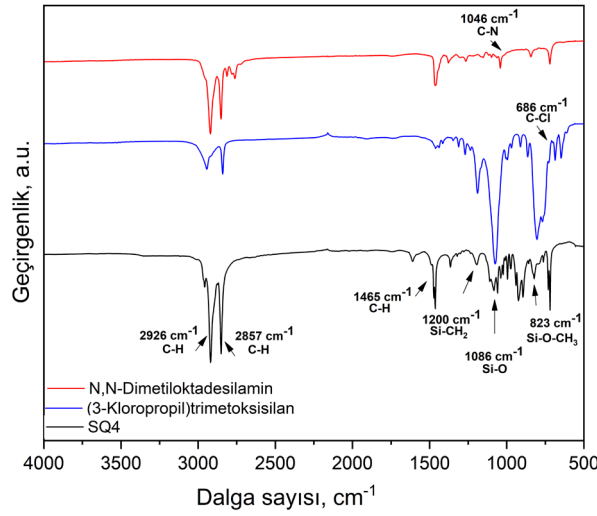
Şekil 4.6’da SQ3 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu görülmektedir. N,N-Dimetilheksadesilamin bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 1046 cm⁻¹’de gelen pik C-N gerilmesinden kaynaklanmaktadır. (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 686 cm⁻¹’de gelen pik ise C-Cl gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. N,N-Dimetilheksadesilamin ve (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiklerinin S_N2 reaksiyonu sonucunda SQ3 bileşiği meydana gelmektedir. Reaksiyon takibi, 686 cm⁻¹ (C-Cl gerilmesi) bandındaki pik şiddetinin reaksiyon sonunda azalması ile anlaşılmaktadır. 686 cm⁻¹’deki C-Cl gerilme titreşim piki sentezlenen SQ3 bileşiğinin FTIR spektrumunda gözlenmemiştir. Dolayısıyla SQ3 bileşiğinin sentezlendiğini bu durum göstermektedir. Ayrıca C-Cl bağı dışında yer alan bağlarda takip edilebilecek bir değişiklik olmamasından ötürü dikkate alınmamıştır.



Şekil 4. 7. SQ4 bileşiğinin yapısı

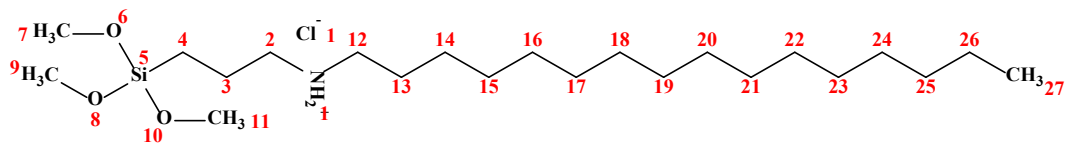
Dimetiloktadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ4) bileşiğinin yapısı, Şekil 4.7’de görülmektedir. Merkez azot atomuna bağlı 3 farklı kısım yer almaktadır. Bunlar; 2 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında bir trimetoksisilan grubu, 12 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında 18 karbon atomundan oluşan bir karbon zinciri ve 30 ve 31 numaraları -CH₃ gruplarını içermektedir. Bağ yapmayan Cl⁻ ise, merkez azot atomu ile elektrostatik etkileşim sonucu yapıda yer almaktadır.

FTIR (cm⁻¹): 1046 (C-N alifatik gerilmesi), 686 (C-Cl gerilmesi)



Şekil 4. 8. SQ4 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu

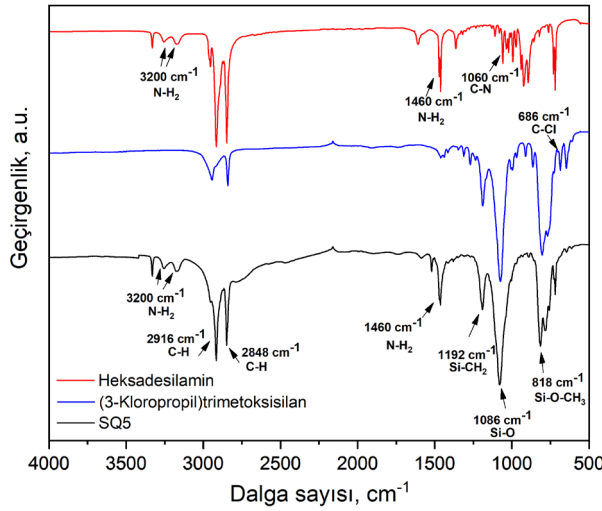
Şekil 4.8’de SQ4 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu görülmektedir. N,N-Dimetiloktadesilamin bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 1046 cm⁻¹’de gelen pik C-N gerilmesinden kaynaklanmaktadır. (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 686 cm⁻¹’de gelen pik ise C-Cl gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. N,N-Dimetiloktadesilamin ve (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiklerinin S_N2 reaksiyonu sonucunda SQ4 bileşiği meydana gelmektedir. Reaksiyon takibi, 686 cm⁻¹ (C-Cl gerilmesi) bandındaki pik şiddetinin reaksiyon sonunda azalması ile anlaşılmaktadır. 686 cm⁻¹’deki C-Cl gerilme titreşim piki sentezlenen SQ4 bileşiğinin FTIR spektrumunda gözlenmemiştir. Dolayısıyla SQ4 bileşiğinin sentezlendiğini bu durum göstermektedir. Ayrıca C-Cl bağı dışında yer alan bağlarda takip edilebilecek bir değişiklik olmamasından ötürü dikkate alınmamıştır.



Şekil 4. 9. SQ 5 bileşiğinin yapısı

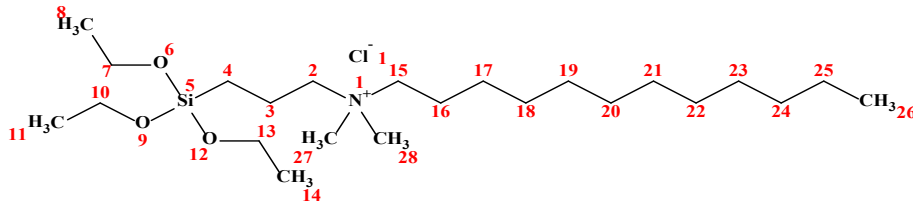
Heksadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ5) bileşiğinin yapısı, Şekil 4.9’da görülmektedir. Merkez azot atomuna bağlı 2 farklı kısım yer almaktadır. Bunlar; 2 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında bir trimetoksisilan grubu, 12 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında 16 karbon atomundan oluşan bir karbon zincirini içermektedir. Bağ yapmayan Cl⁻ ise, merkez azot atomu ile elektrostatik etkileşim sonucu yapıda yer almaktadır.

FTIR (cm⁻¹): 1060 (C-N alifatik gerilmesi), 686 (C-Cl gerilmesi)



Şekil 4. 10. SQ5 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu

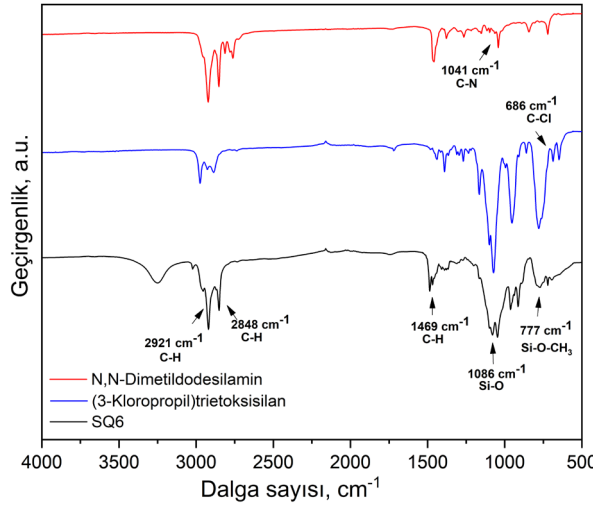
Şekil 4.10’da SQ5 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu görülmektedir. Heksadesilamin bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 3200 cm⁻¹’de gelen pik N-H₂ gerilme titreşimlerinden, 1460 cm⁻¹’de gelen pik N-H₂ eğilme titreşimlerinden ve 1060cm⁻¹’de gelen pik C-N gerilmesinden kaynaklanmaktadır. (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 686 cm⁻¹’de gelen pik ise C-Cl gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. Heksadesilamin ve (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiklerinin S_N2 reaksiyonu sonucunda SQ5 bileşiği meydana gelmektedir. Reaksiyon takibi, 686 cm⁻¹ (C-Cl gerilmesi) bandındaki pik şiddetinin reaksiyon sonunda azalması ile anlaşılmaktadır. 686 cm⁻¹’deki C-Cl gerilme titreşim piki sentezlenen SQ5 bileşiğinin FTIR spektrumunda gözlenmemiştir. Dolayısıyla SQ5 bileşiğinin sentezlendiğini bu durum göstermektedir. Ayrıca C-Cl bağı dışında yer alan bağlarda takip edilebilecek bir değişiklik olmamasından ötürü dikkate alınmamıştır.



Şekil 4. 11. SQ6 bileşiğinin yapısı

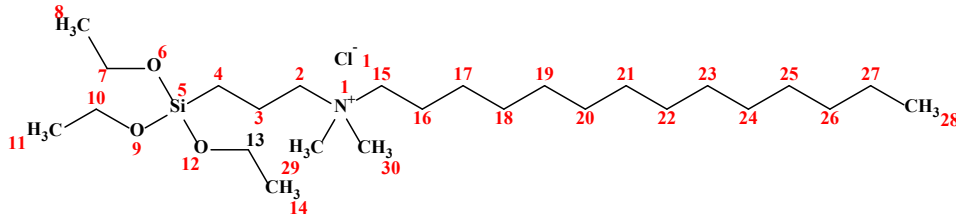
Dimetildodesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ 6) bileşiğinin yapısı, Şekil 4.11’de görülmektedir. Merkez azot atomuna bağlı 3 farklı kısım yer almaktadır. Bunlar; 2 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında bir trietoksisilan grubu, 15 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında 12 karbon atomundan oluşan bir karbon zinciri ve 27 ve 28 numaraları -CH₃ gruplarını içermektedir. Bağ yapmayan Cl⁻ ise, merkez azot atomu ile elektrostatik etkileşim sonucu yapıda yer almaktadır.

FTIR (cm⁻¹): 1041 (C-N alifatik gerilmesi), 686 (C-Cl gerilmesi)



Şekil 4. 12. SQ6 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu

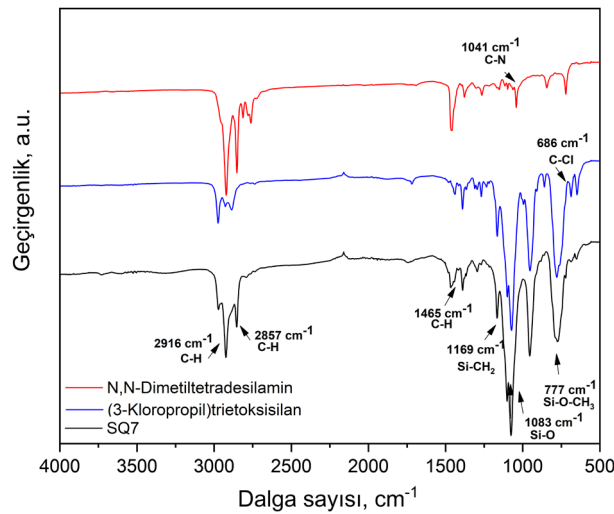
Şekil 4.12’de SQ6 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu görülmektedir. N,N-dimetildodesilamin bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 1041 cm⁻¹’de gelen pik C-N gerilmesinden kaynaklanmaktadır. (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 686 cm⁻¹’de gelen pik ise C-Cl gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. N,N-dimetildodesilamin ve (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiklerinin S_N2 reaksiyonu sonucunda SQ6 bileşiği meydana gelmektedir. Reaksiyon takibi, 686 cm⁻¹ (C-Cl gerilmesi) bandındaki pik şiddetinin reaksiyon sonunda azalması ile anlaşılmaktadır. 686 cm⁻¹’deki C-Cl gerilme titreşim piki sentezlenen SQ6 bileşiğinin FTIR spektrumunda gözlenmemiştir. Dolayısıyla SQ6 bileşiğinin sentezlendiğini bu durum göstermektedir. Ayrıca C-Cl bağı dışında yer alan bağlarda takip edilebilecek bir değişiklik olmamasından ötürü dikkate alınmamıştır.



Şekil 4. 13. SQ7 bileşiğinin yapısı

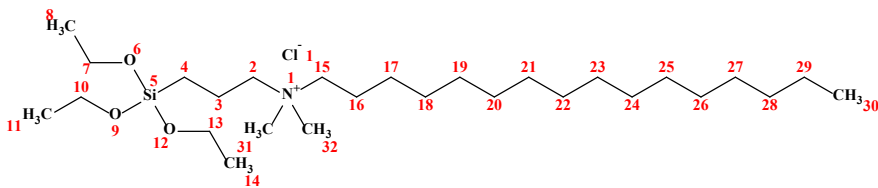
Dimetiltetradecil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ7) bileşiğinin yapısı, Şekil 4.13’te görülmektedir. Merkez azot atomuna bağlı 3 farklı kısım yer almaktadır. Bunlar; 2 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında bir trietoksisilan grubu, 15 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında 14 karbon atomundan oluşan bir karbon zinciri ve 29 ve 30 numaraları -CH₃ gruplarını içermektedir. Bağ yapmayan Cl⁻ ise, merkez azot atomu ile elektrostatik etkileşim sonucu yapıda yer almaktadır.

FTIR (cm⁻¹): 1041 (C-N alifatik gerilmesi), 686 (C-Cl gerilmesi)



Şekil 4. 14. SQ7 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu

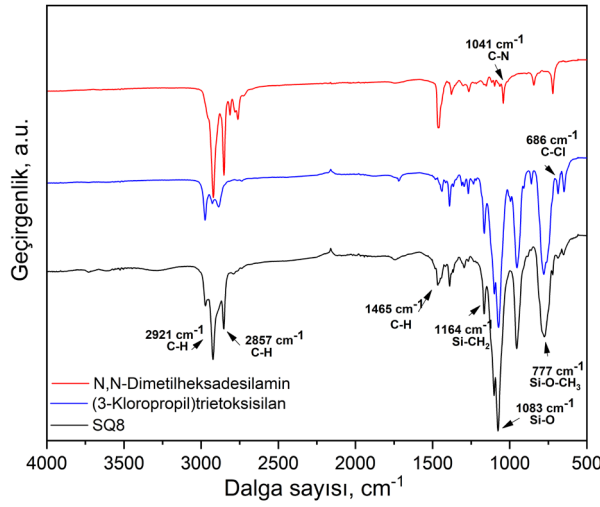
Şekil 4.14'te SQ7 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500 cm^{-1} arasındaki FTIR spektrumu görülmektedir. N,N-dimetiltetradesilamin bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 1041 cm^{-1} 'de gelen pik C-N gerilmesinden kaynaklanmaktadır. (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 686 cm^{-1} 'de gelen pik ise C-Cl gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. N,N-dimetiltetradesilamin ve (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiklerinin $\text{S}_{\text{N}}2$ reaksiyonu sonucunda SQ7 bileşiği meydana gelmektedir. Reaksiyon takibi, 686 cm^{-1} (C-Cl gerilmesi) bandındaki pik şiddetinin reaksiyon sonunda azalması ile anlaşılmaktadır. 686 cm^{-1} 'deki C-Cl gerilme titreşim piki sentezlenen SQ7 bileşiğinin FTIR spektrumunda gözlenmemiştir. Dolayısıyla SQ7 bileşiğinin sentezlendiğini bu durum göstermektedir. Ayrıca C-Cl bağı dışında yer alan bağlarda takip edilebilecek bir değişiklik olmamasından ötürü dikkate alınmamıştır.



Şekil 4. 15. SQ8 bileşiğinin yapısı

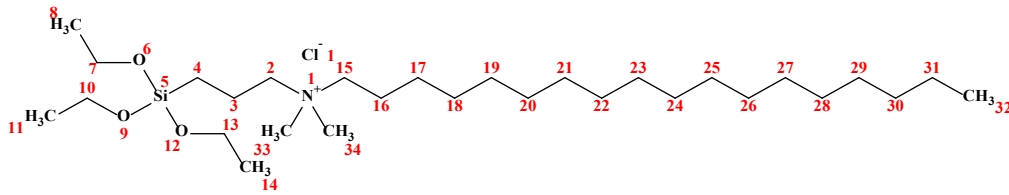
Dimetilheksadesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ8) bileşiğinin yapısı, Şekil 4.15'te görülmektedir. Merkez azot atomuna bağlı 3 farklı kısım yer almaktadır. Bunlar; 2 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında bir trietoksisilan grubu, 15 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında 16 karbon atomundan oluşan bir karbon zinciri ve 31 ve 32 numaraları -CH₃ gruplarını içermektedir. Bağ yapmayan Cl⁻ ise, merkez azot atomu ile elektrostatik etkileşim sonucu yapıda yer almaktadır.

FTIR (cm⁻¹): 1041 (C-N alifatik gerilmesi), 686 (C-Cl gerilmesi)



Şekil 4. 16. SQ8 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu

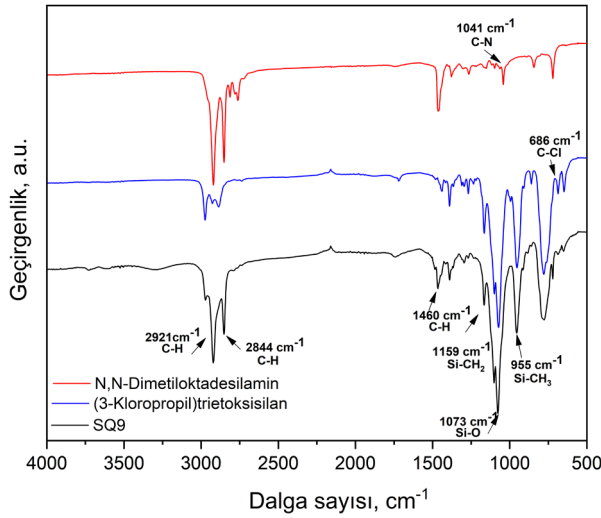
Şekil 4.16’da SQ8 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu görülmektedir. N,N-dimetilheksadesilamin bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 1041 cm⁻¹’de gelen pik C-N gerilmesinden kaynaklanmaktadır. (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 686 cm⁻¹’de gelen pik ise C-Cl gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. N,N-dimetilheksadesilamin ve (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiklerinin S_N2 reaksiyonu sonucunda SQ8 bileşiği meydana gelmektedir. Reaksiyon takibi, 686 cm⁻¹ (C-Cl gerilmesi) bandındaki pik şiddetinin reaksiyon sonunda azalması ile anlaşılmaktadır. 686 cm⁻¹’deki C-Cl gerilme titreşim piki sentezlenen SQ8 bileşiğinin FTIR spektrumunda gözlenmemiştir. Dolayısıyla SQ8 bileşiğinin sentezlendiğini bu durum göstermektedir. Ayrıca C-Cl bağı dışında yer alan bağlarda takip edilebilecek bir değişiklik olmamasından ötürü dikkate alınmamıştır.



Şekil 4. 17. SQ9 bileşiğinin yapısı

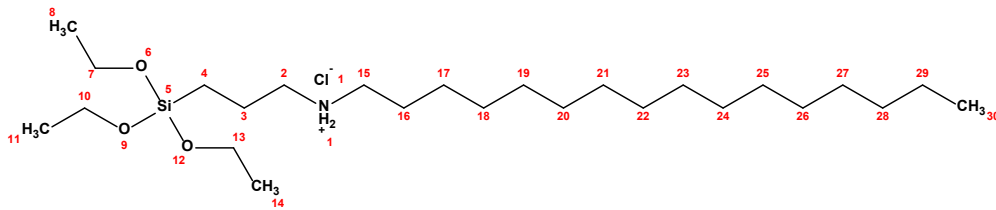
Dimetiloktadesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ9) bileşiğinin yapısı, Şekil 4.17’da görülmektedir. Merkez azot atomuna bağlı 3 farklı kısım yer almaktadır. Bunlar; 2 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında bir trietoksisilan grubu, 15 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında 18 karbon atomundan oluşan bir karbon zinciri ve 33 ve 34 numaraları -CH₃ gruplarını içermektedir. Bağ yapmayan Cl⁻ ise, merkez azot atomu ile elektrostatik etkileşim sonucu yapıda yer almaktadır.

FTIR (cm⁻¹): 1041 (C-N alifatik gerilmesi), 686 (C-Cl gerilmesi)



Şekil 4. 18. SQ9 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu

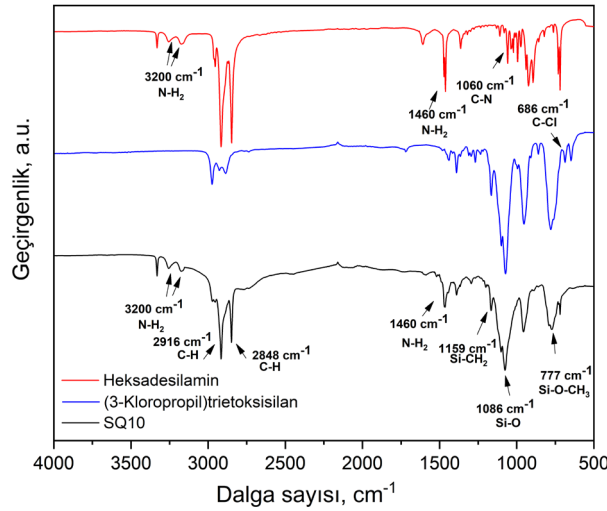
Şekil 4.18’de SQ9 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu görülmektedir. N,N-dimetiloktadesilamin bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 1041 cm⁻¹’de gelen pik C-N gerilmesinden kaynaklanmaktadır. (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 686 cm⁻¹’de gelen pik ise C-Cl gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. N,N-dimetiloktadesilamin ve (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiklerinin S_N2 reaksiyonu sonucunda SQ9 bileşiği meydana gelmektedir. Reaksiyon takibi, 686 cm⁻¹ (C-Cl gerilmesi) bandındaki pik şiddetinin reaksiyon sonunda azalması ile anlaşılmaktadır. 686 cm⁻¹’deki C-Cl gerilme titreşim piki sentezlenen SQ9 bileşiğinin FTIR spektrumunda gözlenmemiştir. Dolayısıyla SQ9 bileşiğinin sentezlendiğini bu durum göstermektedir. Ayrıca C-Cl bağı dışında yer alan bağlarda takip edilebilecek bir değişiklik olmamasından ötürü dikkate alınmamıştır.



Şekil 4. 19. SQ10 bileşiğinin yapısı

Heksadesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ10) bileşiğinin yapısı, Şekil 4.19’da görülmektedir. Merkez azot atomuna bağlı 2 farklı kısım yer almaktadır. Bunlar; 2 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında bir trietoksisilan grubu, 15 numaralı -CH₂ grubundan bakıldığında 16 karbon atomundan oluşan bir karbon zincirini içermektedir. Bağ yapmayan Cl⁻ ise, merkez azot atomu ile elektrostatik etkileşim sonucu yapıda yer almaktadır.

FTIR (cm⁻¹): 1060 (C-N alifatik gerilmesi), 686 (C-Cl gerilmesi)



Şekil 4. 20. SQ10 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu

Şekil 4.20’de SQ10 bileşiğine ve başlangıç maddelerine ait 4000-500cm⁻¹ arasındaki FTIR spektrumu görülmektedir. Heksadesilamin bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 3200 cm⁻¹’de gelen pik N-H₂ gerilme titreşimlerinden, 1460 cm⁻¹’de gelen pik N-H₂ eğilme titreşimlerinden ve 1060cm⁻¹’de gelen pik C-N gerilmesinden kaynaklanmaktadır. (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiğinin FTIR spektrumunda görülen 686 cm⁻¹’de gelen pik ise C-Cl gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. Heksadesilamin ve (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiklerinin S_N2 reaksiyonu sonucunda SQ10 bileşiği meydana gelmektedir. Reaksiyon takibi, 686 cm⁻¹ (C-Cl gerilmesi) bandındaki pik şiddetinin reaksiyon sonunda azalması ile anlaşılmaktadır. 686 cm⁻¹’deki C-Cl gerilme titreşim piki sentezlenen SQ10 bileşiğinin FTIR spektrumunda gözlenmemiştir. Dolayısıyla SQ10 bileşiğinin sentezlendiğini bu durum göstermektedir. Ayrıca C-Cl bağı dışında yer alan bağlarda takip edilebilecek bir değişiklik olmamasından ötürü dikkate alınmamıştır.

4.3. MİK Testi

MİK testinde, sentezlenen on farklı silquat bileşiği için belirlenen en yüksek konsantrasyon sınırı 436.74 ppm’dir. Oyuklu plakada gözlenen bulanıklıklar dikkate alınarak kullanılan mikroorganizma türlerine karşı elde edilen MİK değerleri Çizelge 4.2’de topluca verilmiştir. Testlerin her biri kendi arasında üç tekrarlı yapılarak ortalama değerleri yazılmıştır.

Çizelge 4. 2. Mikroorganizma türlerine karşı silquat bileşiklerinin ve başlangıç maddelerinin MİK değerleri

	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus hirae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus brasiliensis</i>
SQ1 (%88)	28.16 ppm	28.16 ppm	112.64 ppm	28.16 ppm	28.16 ppm	14.08 ppm
Safsızlık	3.84 ppm	3.84 ppm	15.36 ppm	3.84 ppm	3.84 ppm	1.92 ppm
SQ2 (%85.3)	<16 ppm	13.65 ppm	218.37 ppm	436.74 ppm	<16 ppm	13.65 ppm
Safsızlık		2.35 ppm	37.63 ppm	75.26 ppm		2.35 ppm
SQ3 (%90)	<16 ppm	<16 ppm	28.8 ppm	<16 ppm	<16 ppm	16 ppm
Safsızlık			3.2 ppm			
SQ4 (%80.4)	<16 ppm	51.46 ppm	51.46 ppm	51.46 ppm	411.65 ppm	<16 ppm
Safsızlık		12.54 ppm	12.54 ppm	12.54 ppm	100.35 ppm	
SQ5 (%98.5)	31.52 ppm	31.52 ppm	63.04 ppm	63.04 ppm	126.08 ppm	31.52 ppm
Safsızlık	0.48 ppm	0.48 ppm	1.04 ppm	1.04 ppm	1.92 ppm	0.48 ppm
SQ6 (%70)	44.8 ppm	11.2 ppm	179.2 ppm	89.6 ppm	89.6 ppm	89.6 ppm
Safsızlık	19.2 ppm	4.8 ppm	76.8 ppm	38.4 ppm	38.4 ppm	38.4 ppm
SQ7 (%70)	22.4 ppm	22.4 ppm	89.6 ppm	89.6 ppm	22.4 ppm	44.8 ppm
Safsızlık	9.6 ppm	9.6 ppm	38.4 ppm	38.4 ppm	9.6 ppm	19.2 ppm
SQ8 (%70)	22.4 ppm	11.2 ppm	89.6 ppm	11.2 ppm	<16 ppm	44.8 ppm
Safsızlık	9.6 ppm	4.8 ppm	38.4 ppm	4.8 ppm		19.2 ppm
SQ9 (%70)	<16 ppm	<16 ppm	89.6 ppm	<16 ppm	<16 ppm	44.8 ppm
Safsızlık			38.4 ppm			19.2 ppm
SQ10 (%96.8)	<16 ppm	30.98 ppm	61.95 ppm	61.95 ppm	15.49 ppm	61.95 ppm
Safsızlık		1.02 ppm	2.05 ppm	2.05 ppm	0.5 ppm	2.05 ppm
BAC	32 ppm	32 ppm	256 ppm	32 ppm	16 ppm	16 ppm

Çizelge 4.2'nin devamı.

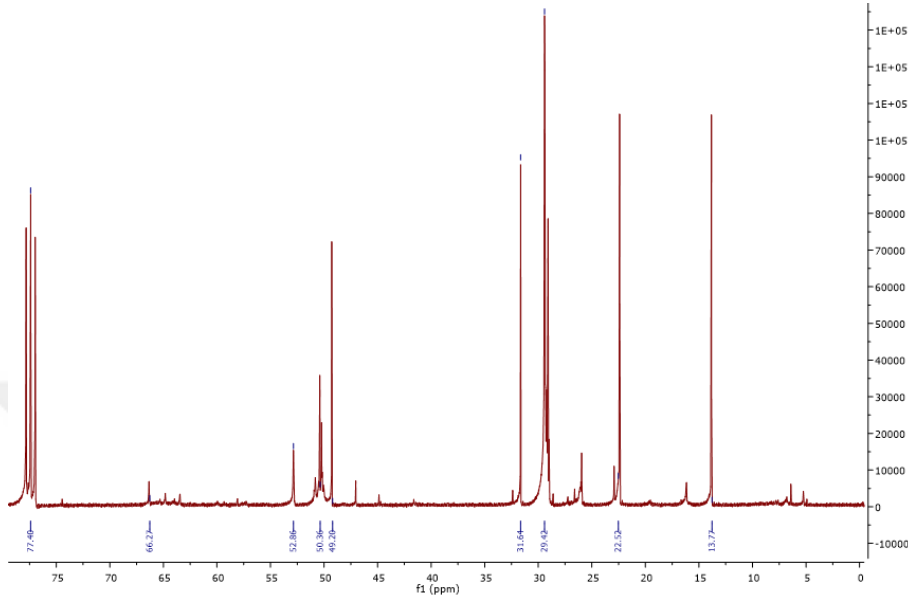
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus hirae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus brasiliensis</i>
N,N-Dimetildodesilamin	64 ppm	256 ppm	512 ppm	128 ppm	256 ppm	128 ppm
N,N-Dimetiltetradecilamin	64 ppm	64 ppm	512 ppm	64 ppm	128 ppm	128 ppm
N,N-Dimetilheksadesilamin	128 ppm	128 ppm	256 ppm	128 ppm	256 ppm	128 ppm
N,N-Dimetiloktadesilamin	256 ppm	512 ppm	512 ppm	1024 ppm	1024 ppm	256 ppm
1-Heksadesilamin	256 ppm	64 ppm	512 ppm	256 ppm	256 ppm	512 ppm
CPTMO	1024 ppm	1024 ppm	1024 ppm	1024 ppm	1024 ppm	1024 ppm
CPTEO	512 ppm	1024 ppm	1024 ppm	512 ppm	512 ppm	512 ppm

Literatürde kuaterner amonyum bileşiklerinin mekanizmaları, katyonik azot atomu ile anyonik bakteri membran yapısı arasında kuvvetli elektrostatik etkileşimler sonucu bakterilerin hücre içi bileşenlerine sızıntı yoluyla ya da sitoplazma zarının geçirgenliğini bozarak, mantarların ise plazma membranına etki ederek gerçekleşmektedir. Çizelge 4.2'ye göre mikroorganizma türlerine karşı başlangıç maddelerinin MİK değerleri incelendiğinde çok düşük antimikrobiyal etki gösterdiği görülmektedir. Sentezlenen silquat bileşiklerinin antimikrobiyal özellikleri incelendiğinde *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus hirae*, *Candida albicans* ve *Aspergillus brasiliensis* olmak üzere farklı mikroorganizmalara karşı etki gösterdiği görülmektedir. MİK testlerine göre mikroorganizmalara karşı en yüksek antimikrobiyal etki gösteren silquatlar Dimetilheksadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ3) ve Dimetiloktadesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ9) olduğu bulunmuştur. Ayrıca minimum inhibisyon konsantrasyonunu belirlemek amacıyla testlerde pozitif kontrol amacıyla kullanılan benzalkanyum klorürden daha yüksek antimikrobiyal etki gösteren SQ9 ve SQ3 bileşiği, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus hirae*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* mikroorganizmalarına karşı 2 kat daha aktiftir.

Teoride en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi SQ4 ve SQ9 bileşikler göstermesi beklenirken, en yüksek antimikrobiyal aktivite SQ3 ve SQ9 bileşiklerinin test sonuçlarında görülmüştür. SQ4 bileşiğinin yerine SQ3 bileşiğinin daha yüksek antimikrobiyal etki göstermesinin sebebi sentezinin verimi olduğu düşünülmektedir. Çünkü SQ4 bileşiğinin sentezinin gerçekleşme yüzdesi %80.4 iken; SQ3 bileşiğinin sentezinin gerçekleşme yüzdesi %90'dır. Ortamda senteze katılmayan bileşikler sentezlenen ürünün verimini etkileyip bileşiğin mikroorganizmaya olan etkisini azaltarak daha düşük antimikrobiyal etki gösterdiği düşünülmektedir.

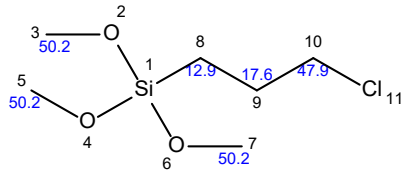
4.4. ^{13}C NMR Spektrumu

MİK testi sonuçlarına göre en yüksek antimikrobiyal aktivite gösteren iki sentez bileşiği seçilerek (SQ3, SQ9) ^{13}C -NMR ile karakterize edilmiştir. Şekil 4.21’de SQ3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu görülmektedir.

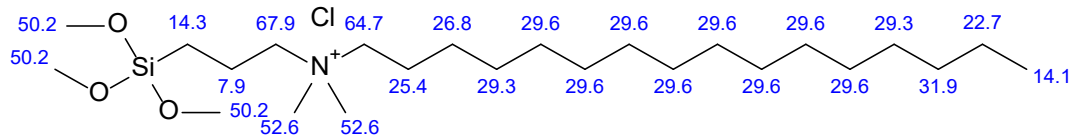


Şekil 4. 21. SQ3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

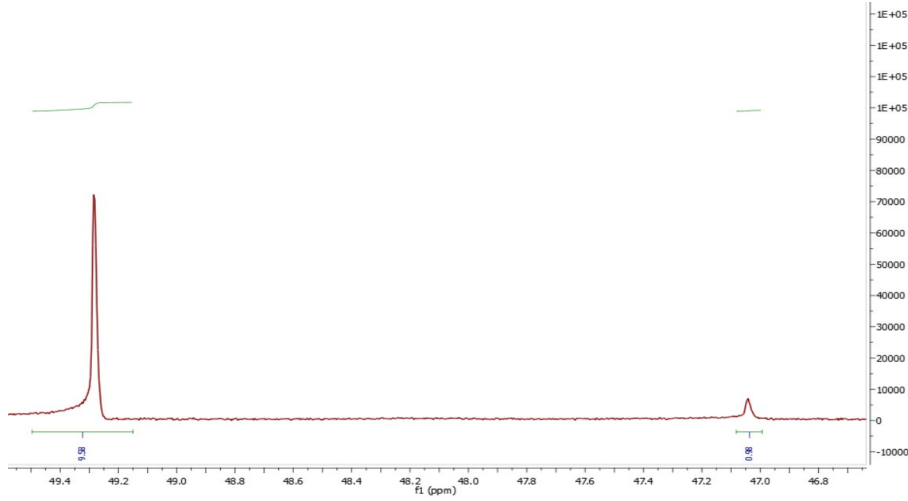
^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde Şekil 4.22’de gösterilen saf (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiğinin 10 numaralı $-\text{CH}_2$ bileşiğine ait karbon atomunun kimyasal kayma değeri literatüre göre 47.9 da gelmektedir. Reaksiyon verimi %90 gerçekleşmesinden dolayı Şekil 4. 22’de yer alan spektrumda pik görülmektedir. Şekil 4.23’te gösterilen SQ3 bileşiğinin 12 numaralı $-\text{CH}_2$ bileşiğine ait karbon atomunun kimyasal kayma değeri 49.4 ppm de gelmiş olup pik altında kalan alan Şekil 4.24’te görüldüğü gibi integre edildiğinde %88.77 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4. 23. (3-Kloropropil)trimetoksisilan bileşiğine ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değeri

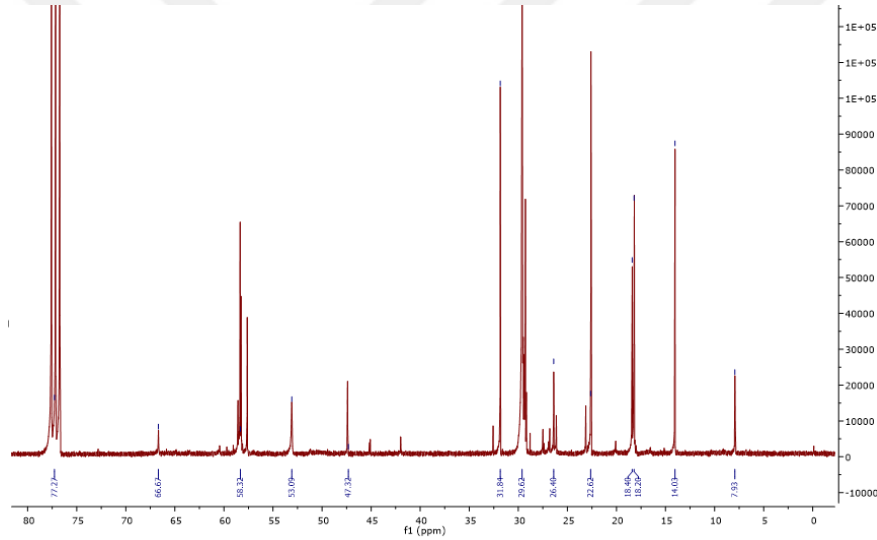


Şekil 4. 24. SQ3 bileşiğine ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değeri



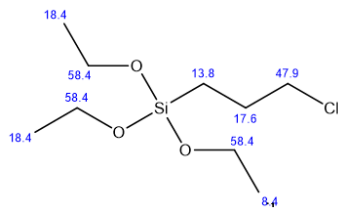
Şekil 4. 25. SQ3 bileşiğine ait ^{13}C NMR ile pik altı alan hesabı

Şekil 4.25'te SQ9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu görülmektedir.

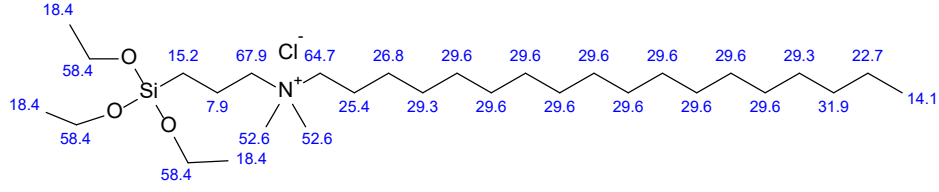


Şekil 4. 26. SQ9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

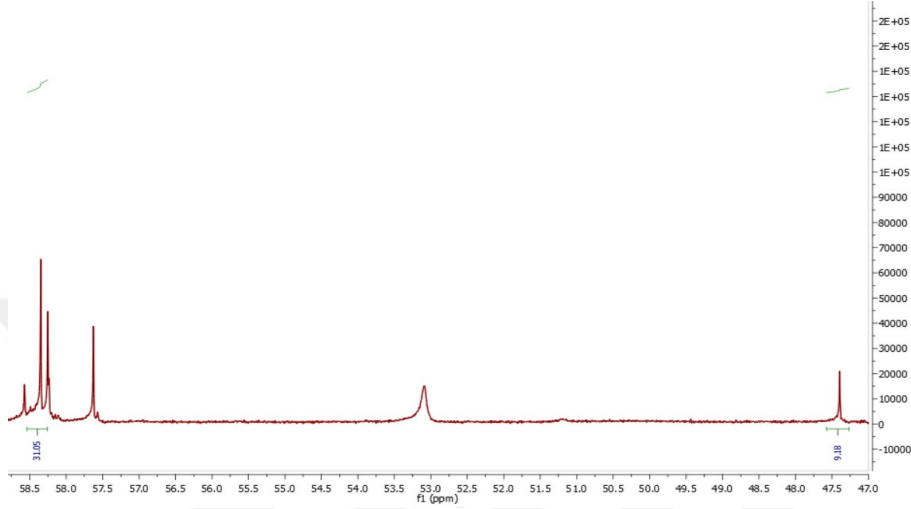
^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde Şekil 4.26'da gösterilen saf (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiğinin 10 numaralı $-\text{CH}_2$ bileşiğine ait karbon atomunun kimyasal kayma değeri literatüre göre 47.9 da gelmektedir. Reaksiyon verimi %70 gerçekleşmesinden dolayı Şekil 4. 25'te yer alan spektrumda pik görülmektedir. Şekil 4.27'de gösterilen SQ9 bileşiğinin 12 numaralı $-\text{CH}_2$ bileşiğine ait karbon atomunun kimyasal kayma değeri 58.5 ppm de gelmiş olup pik altında kalan alan Şekil 4.28'de görüldüğü gibi integre edildiğinde %71.5 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4. 27. (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiğine ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değeri



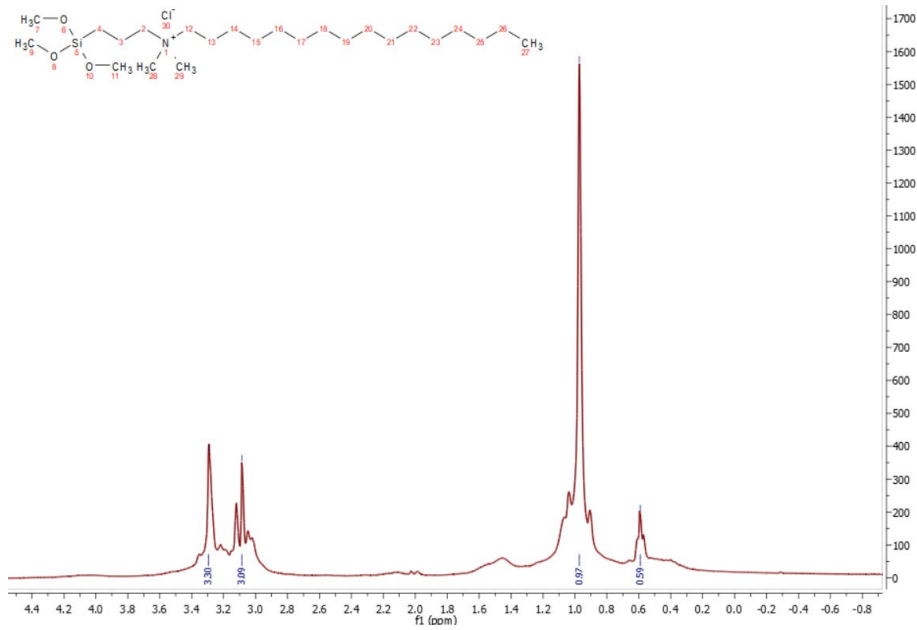
Şekil 4. 28. SQ9 bileşiğine ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değeri



Şekil 4. 29. SQ9 bileşiğinin ^{13}C NMR ile pik altı alan hesabı

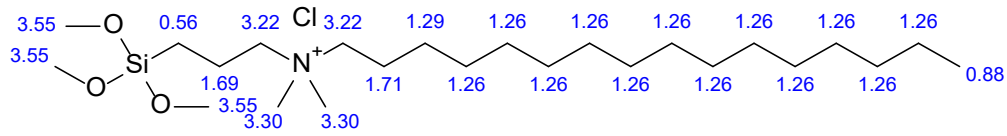
4.5. ^1H NMR Spektrumu

MİK testi sonuçlarına göre en yüksek antimikrobiyal aktivite gösteren iki sentez bileşiği seçilerek (SQ3, SQ9) ^1H -NMR ile karakterize edilmiştir. Şekil 4.29'da SQ3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu görülmektedir.



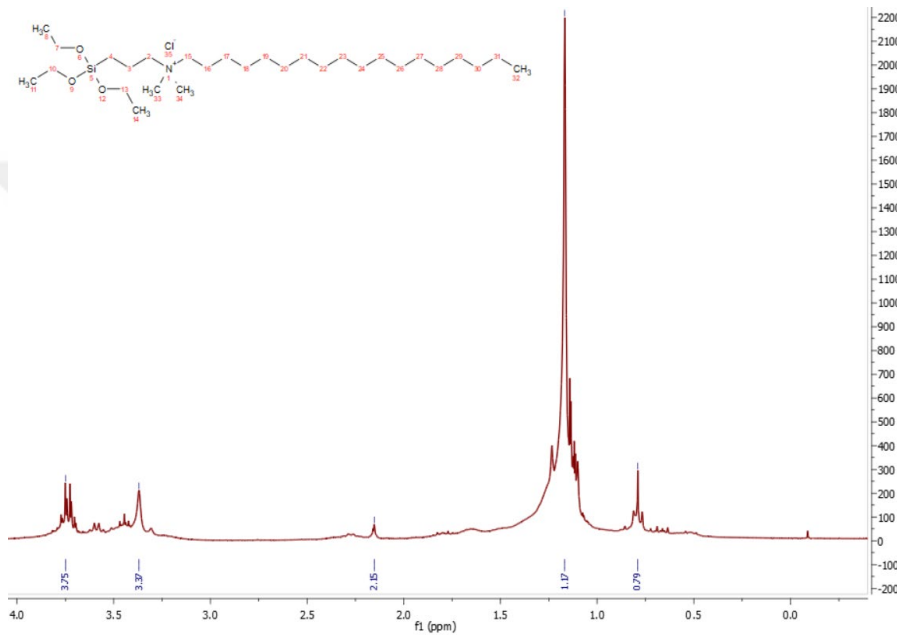
Şekil 4. 30. SQ3 bileşiğine ait ^1H NMR gösterimi

Şekil 4.30'da SQ3 bileşiğine ait literatür ^1H NMR kimyasal kayma değeri görülmektedir. SQ3 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda Şekil 4.29'da görülen 2 numaralı $-\text{CH}_2$ bileşiğinin protonları 3'e yarılmadan dolayı 3.09 ppm de gelmiştir.



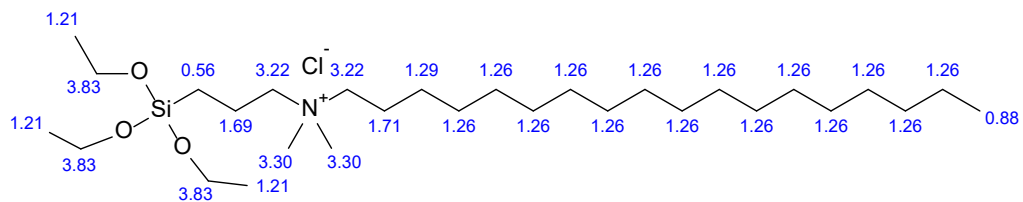
Şekil 4. 31. SQ3 bileşiğine ait ^1H NMR kimyasal kayma değeri

Şekil 4.31’de SQ9 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu görülmektedir.



Şekil 4. 32. SQ3 bileşiğine ait ^1H NMR gösterimi

Şekil 4.32’de SQ 9 bileşiğine ait literatür ^1H NMR kimyasal kayma değeri görülmektedir. SQ9 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda Şekil 4.31’de görülen 2 numaralı $-\text{CH}_2$ bileşiğinin protonları 3’e yarılmadan dolayı 3.4 ppm de gelmiştir.



Şekil 4. 33. SQ9 bileşiğinin literatür ¹H NMR kimyasal kayma değeri

5. SONUÇLAR

Bu tez kapsamında farklı karbon zincir uzunluklarına (C_nH_{2n+1})NX₂ (n=12-18, X=CH₃, H) sahip kuaterner amonyum bileşikler ile (3-Kloropropil)trimetoksisilan ve (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşikler kullanılarak Dimetildodesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ1), Dimetiltetradesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ2), Dimetilheksadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ3), Dimetiloktadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ4), Heksadesil[3-(trimetoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ5), Dimetildodesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ6), Dimetiltetradesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ7), Dimetilheksadesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ8), Dimetiloktadesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ9) ve Heksadesil[3-(trietoksisilil)propil]amonyum klorür (SQ10) bileşikler sentezlenmiştir.

ASTM D2074 standardına göre titrasyon yöntemi ile SQ1 bileşiği için %88, SQ2 bileşiği için %85.3, SQ3 bileşiği için %90, SQ4 bileşiği için %80.4, SQ5 bileşiği için %98.5, SQ6 bileşiği için %70, SQ7 bileşiği için %70, SQ8 bileşiği için %70, SQ9 bileşiği için %70 ve SQ10 bileşiği için %96.8 verim elde edilmiştir. Düz zincirli yapıda olan SQ5 ve SQ10 yapısı için yüksek verim elde edilirken, diğer yapılarda bu oran sağlanamamıştır. Organik bir reaksiyon olmasından dolayı, bu durum reaksiyon kinetiğinden kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda (3-Kloropropil)trietoksisilan bileşiği kullanılarak elde edilen SQ6, SQ7, SQ8, SQ9 ve SQ10 bileşiklerinin, (3-Kloropropil)trimetoksisilanın kullanılarak elde edilen SQ1, SQ2, SQ3, SQ4 ve SQ5 bileşiklere oranla daha düşük verim ile elde edilmesinin sebebi, silan grubuna bağlı -etoksi grupları, -metoksi gruplarına göre daha fazla elektron salar ve bileşiğin yük dağılımı sebebiyle daha kararlı bir yapı meydana gelir bu sebeple reaksiyona girme eğilimi daha düşük olmaktadır.

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus hirae*, *Candida albicans* ve *Aspergillus brasiliensis* mikroorganizma türlerine karşı incelenmiştir. Bu kapsamda yapılan MİK testlerine göre en yüksek antimikrobiyal etki gösteren kuaterner amonyum silan bileşikler SQ3 ve SQ9 olduğu bulunmuştur. Teorik olarak en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi SQ4 ve SQ9 bileşikler göstermesi beklenirken, en yüksek antimikrobiyal aktivite SQ3 ve SQ9 bileşiklerinin antimikrobiyal test sonuçlarında görülmüştür. SQ4 bileşiğinin yerine SQ3 bileşiğinin daha yüksek antimikrobiyal etki göstermesinin nedeni reaksiyon veriminin daha yüksek olmasıdır. SQ3 ve SQ9 bileşikler için MİK testi sonucuna istinaden en düşük antimikrobiyal ajanın konsantrasyonu sırasıyla 28.8 ppm ve 89.6 ppm olarak bulunmuştur.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları FTIR ile aydınlatılmış olup, MİK testi sonuçlarına göre en yüksek antimikrobiyal aktivite gösteren iki sentez bileşiği seçilerek (SQ3, SQ9) ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile karakterize edilmiştir.

6. KAYNAKLAR

- Alıcı, Ö. 2007. “Dezenfeksiyonu etkileyen faktörler” 5. ulusal sterilizasyon ve dezenfeksiyon kongresi. Ankara, ss. 35-39b.
- Alıcı, B. 2018. Bacillus subtilis bakterisinin üremesine ortam koşullarının etkisi. Yüksek lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 82 s.
- Andrews, J.M. 2001. Determination of minimum inhibitory concentrations. J. Antimicrob Chemother, 48: 1-16.
- Andrews, JM. 2001. Minimum inhibite edici konsantrasyonların belirlenmesi. *Antimikrobiyal Kemoterapi Dergisi*, 48 Ek 1: 5–16. doi : 10.1093/jac/48.suppl_1.5.
- Anonymous 1: http://en.wikiversity.org/wiki/Antimicrobial_Agents_I [Son erişim tarihi: 14.10.2020].
- Anonymous 2: http://en.wikiversity.org/wiki/Antimicrobial_Agents [Son erişim tarihi: 14.10.2020].
- Anonymous 3: https://en.wikipedia.org/wiki/Menshutkin_reaction [Son erişim tarihi: 23.10.2020].
- Anonymous 4: [https://drugster.org/disinfectantsand_preservatives/cetylpyridinium chloride](https://drugster.org/disinfectantsand_preservatives/cetylpyridinium_chloride) [Son erişim tarihi: 14.10.2020].
- Anonymous 5: <http://www.thwater.com/watertreatmentchemical/04-1227.htm> [Son erişim tarihi: 14.10.2020].
- Anonymous 6: <http://m.turkish.realanabolicsteroids.com/quality-9283589d-active-pharmaceuticals-ingredients-benzethonium-chloride-cas-21-54-0-for-anti-infective> [Son erişim tarihi: 14.10.2020].
- Anonymous 7: <http://www.archchemicals.com/Fed/Corporate/MyAcct/msdsloc.htm>. Poly(bisexamethylene biguanides) Arch [Son erişim tarihi: 23.10.2020].
- Anonymous 8: http://worldaccount.basf.com/wa/NAFTA~en_US/Catalog/-Cosmetics/pi/BASF/product_inci/polyquaternium_16. Polyquaternium BASF [Son erişim tarihi: 23.10.2020].
- Anonymous 9: <https://www.sishield.com/technology/> [Son erişim tarihi: 19.09.2020].
- Anonymous 10: http://www.dalynn.com/dyn/ck_assets/files/tech/TM53.pdf [Son erişim tarihi: 23.10.2020].
- Anonymous 11: <https://www.SilQuat.com/> [Son erişim tarihi: 19.09.2020].
- Anonymous 12: <https://microbenotes.com/mcfarland-standards/> [Son erişim tarihi: 23.10.2020].
- Anonymous 13: https://en.wikipedia.org/wiki/Disk_diffusion_test [Son erişim tarihi: 23.10.2020].
- Anonymous 14: https://emerypharma.com/biology/minimum_inhibitory_concentration/ [Son erişim tarihi: 23.10.2020].
- Anonim 15 : <http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/File:Gram.jpg> [Son erişim tarihi: 23.10.2020].

14.10.2020].

Anonymous 16 : http://faculty.ivytech.edu/~twmurphy/txt_202/disinfect.html [Son erişim tarihi: 14.10.2020].

Anonymous 17 : www.merckmanuals.com/vet/pharmacology/antiseptics_and_disinfects/oxidizing_agents.html [Son erişim tarihi: 14.10.2020].

Antimicrobial Treated Uniforms / Nursing Vision. Available from www.nursingvision.org

Antonucci, J.M., Zeiger, D.N., Tang, K., Lin-Gibson, S., Fowler, B.O., Lin, N.J. 2012. Synthesis and characterization of dimethacrylates containing quaternary ammonium functionalities for dental applications. *Dental Materials Journal*, 28(2), 219-228.

Arora, S., Yadav, V., Kumar, P., Gupta, R., Kumar, D., 2013. Polymer based antimicrobial coatings as potential biomaterial: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 23 (2), 279-290.

Bartholomew, J.W. and Finkelstein, H. 1957. Relationship of cell wall staining to gram differentiation. *Department of Bacteriology*, 75 (1): 77-84.

Barzic, A. I. and Ioan, S. 2015. Antibacterial Drugs — From Basic Concepts to Complex Therapeutic Mechanisms of Polymer Systems. Concepts, Compounds and the Alternatives of Antibacterials. doi:10.5772/60755.

Bauer, A.W., Kirby, W.M.M., Sherris, J.C. and Turck, M. 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology*, 45 (4): 493-496.

Beveridge, T. and Graham, L.L. 1991. Surface layers of bacteria. *American Society for Microbiology*, 55 (4): 684-705.

BCCDC Laboratory Services. 2003. A Guide to Selection and Use of Disinfectants. BC Centre for Disease Control.

Becker, R., Hirsh, S., Jamil, E., Mathew, S., Newcomb, K., Sharon, S., Triantafyllou, V., Yeong, V. 2018. Inhibitory Effects Of *Camellia Sinensis* (Green Tea) On *Streptococcus Mutans*. 10(1): 1481322.

Beveridge, T.J. 1999. Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. *Journal of Bacteriology*, 181(16), 4725.

Block, S.S. 2001. *Disinfection, Sterilization, and Preservation*, Lippincott Williams & Wilkins.

Bobbarala, V. 2012. *Antimicrobial Agents*, InTech, p. 333-345, Croatia.

Bolkan, S. A., Czechowski, M.H., Stairiker, C., Ventura, M. 2010. Stable aqueous solutions of silane quaternary ammonium compounds. US Patent, No: 0028462 A1.

Bonev, B., Hooper, J. and Parisot, J. 2008. Principles of assessing bacterial susceptibility to antibiotics using the agar diffusion method. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(6): 1295-1301.

- Bouloussa, O., Rondelez, F., Semetey, V. 2008. A new, simple approach to confer permanent antimicrobial properties to hydroxylated surfaces by surface functionalization. *Chemical Communications*, pp. 951-953.
- Brinker, C.J. and Sherer, G.W. 1990. *Sol-Gel science, the physics and chemistry of sol-gel processing*. Academic Press, San Diego
- Brinker, J., Scherer, G.W., 1990. *Sol-Gel Science: the physics and chemistry of sol-gel Processing*. Academic Press, Boston.
- Brizzolara, R., Stamper, D. 2007. The effect of covalent surface immobilization on the bactericidal efficacy of a quaternary ammonium compound. *Surface and Interface Analysis*, 39, pp 559–566.
- Brown, DF., Kothari, D. 1975. "Comparison of antibiotic discs from different sources". *Journal of Clinical Pathology*, 28 (10): 779–83. doi:10.1136/jcp.28.10.779. PMC 475859. PMID 1214010.
- Caillier, L., de Givenchy, E.T., Levy, R., Vandenberghe, Y., G ribaldi, S., Guittard, F. 2009. Synthesis and antimicrobial properties of polymerizable quaternary ammoniums. *European Journal of Medicinal Chemistry*, pp 1-8.
- Capelli, C.C. 1990. Metal-Based Antimicrobial Coating, United States Patent, 4, 933, 178.
- Chambers, H.F., Hadley W.K. 1998. Miscellaneous antimicrobial agents; disinfectants, antiseptics & sterilants, basic & clinical pharmacology. In: Katzung, B.G(ed)., Connecticut, Appleton& Lange, Seventh edn, 803- 11.
- Chapman, J., S. 2003. Biocide resistance mechanisms. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 51, 133.
- Chen, C., Cooper, S. 2002. Interactions between dendrimer biocides and bacterial membranes. *Biomaterials*, 23, 3359–3368.
- Chrus ciel, J.J., Les niak, E. 2015. Modification of epoxy resins with functional silanes, polysiloxanes, silsesquioxanes, silica and silicates. *Progress in Polymer Science*, 14, 67-121.
- Cloete, T.E. 2003. Resistance mechanisms of bacteria to antimicrobial compounds. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 51, 277-282.
- Cloutier, M., Mantovanı, D. and Roseı, F. 2015. Antibacterial coatings: Challenges, perspectives, and opportunities. *Trends in Biotechnology*, 33 (11): 637-652.
- Cockerill, F. 2015. Aerobik olarak çoğalan bakteriler için seyreltme antimikrobiyal duyarlılık testleri için yöntemler: onaylı standart Onuncu baskı. Wayne, Pa .: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü. ISBN 978-1562387839. OCLC 932608948.
- D, Kregiel. 2014. *Food Control*. 40 pp. 32-40.
- Da lı, G.,  zyurt, M., Pala, D. 2000. Hastane Ortamında Sterilizasyon Uygulamaları, Hastane Ortamında Sterilizasyon Uygulamaları Kitabı. GATA İnfeksiyon Kontrol Komitesi Eğitim Dizisi Yayınları, 3-21.

- Daood, D., Yiu, C.K.Y., Burrow, M.F., Niu, L.N. and Tay, F.R. 2017. Effect of a novel Quaternary ammonium silane cavity disinfectant on durability of resin-dentine bond. *Journal of Dentistry*, 60, 77-86. doi: 10.1016/j.jdent.2017.03.003
- Daood, D., Yiu, C. K. Y., Burrow, M. F., Niu, L. N., Tay, F. R. 2017a. "Effect of a novel quaternary ammonium silane cavity disinfectant on durability of resin-dentine bond", *Journal of Dentistry*, 60, 77-86.
- Daood, U., Burrow, M. F., Yiu, C. K. Y. 2020b. "Effect of a novel quaternary ammonium silane cavity disinfectant on cariogenic biofilm formation." *Clin Oral Investig*, 24(2), 649-661.
- Daood, U., Matinlinna, J. P., Pichika, M. R., Mak, K. K., Nagendrababu, V., Fawzy, A. S. 2020a. "A quaternary ammonium silane antimicrobial triggers bacterial membrane and biofilm destruction", *Sci Rep*, 10(1), 10970.
- Daood, U., Yiu, C. K. Y. 2019. "Transdental cytotoxicity and macrophage phenotype of a novel quaternary ammonium silane cavity disinfectant." *Dent Mater*, 35(2), 206-216.
- Daood, U., Yiu, C. K. Y., Burrow, M. F., Niu, L. N., Tay, F. R. 2017b. "Effect of a novel quaternary ammonium silane on dentin protease activities." *Journal of Dentistry*, 58,19-27.
- Demirtürk, N. 2007. Dezenfektan ve Antiseptiklerin Sterilizasyon Amacı ile Kullanımı (Perasetik asit, formaldehid, Klorheksidin, H₂O₂). 5. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi, Kongre Kitabı, Editörler; Günaydın, M.; Öztürk, R.; Ulusoy, S.; Gültekin, M., Antalya, 111-119.
- Denyer, S.P. 1995. Mechanisms of action of antimicrobial biocides. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 36, 227.
- Diaz, D., Church, J., Young, M., Kim, K. T., Park, J., Hwang, Y. B., Santra, S., Lee, W. H. 2019. "Silica-quaternary ammonium "Fixed-Quat" nanofilm coated fiberglass mesh for water disinfection and harmful algal blooms control", *J Environ Sci (China)*, 82, 213-224.
- Diene, S.M. Abat, C. Rolain, J.M. Raoult, D. 2017. Antibiyotik direnci tanımı ne kadar yapaydır?. *Lancet Bulaşıcı Hastalıklar*. 17 (7): 690. doi : 10.1016 / S1473-3099 (17) 30338-9. PMID 28653629.
- Dishlich, H. 1985. Sol-gel 1984-2004. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 73, 599–612
- Dotson, G. S., Lotter, J. T., Zisook, R. E., Gaffney, S. H., Maier, A., Colvin, J. 2020. "Setting occupational exposure limits for antimicrobial agents: A case study based on a quaternary ammonium compound-based disinfectant", *Toxicol Ind Health*, 36(9), 619-633.
- EPA 2021. "List N Advanced Search Page: Disinfectants for Coronavirus (COVID-19)". <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-advanced-search-page-disinfectants-coronavirus-covid-19> Son erişim tarihi: 25.03.2021.
- Eryılmaz, M. ve Akın, A. 2008. Dezenfeksiyon ve antiseptik disinfection and antiseptics. Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 06100 Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi *Dergisi* 37 (4):311-331.

- Esen, Ş. vd. 2019. Dezenfeksiyon antisepsi sterilizasyon rehberi. DAS Derneği, İstanbul.
- Etrych, T., Leclercq, L., Boustta, M., Vert, M. 2005. Polyelectrolyte complex formation and stability when mixing polyanions and polycations in salted media: A model study related to the case of body fluids. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 25, 281–288.
- Fraise, A.P. 1999. Choosing Disinfectants. *Journal of Hospital Infection*, 43, 255.
- Gao, Y., Cranston, R. 2008. Recent advantages in antimicrobial treatments of textiles. *Textile Research Journal*, 78, 60.
- Gençer, G.M. 2014. Antibakteriyel özellik taşıyan piroolidin bazlı iyonik sıvıların sentezi. Yüksek lisans tezi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya, 101s.
- Ghannoum, M.A. 2000. Potential role of phospholipases in virulence and fungal pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(1), 122.
- Gilbert, P., Moore, L. 2005. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *Journal of Applied Microbiology*, 99, 703–715.
- Gottenbos, B., Mei, H.C., Klatter, F., Nieuwenhuis, P., Busscher, H.J. 2002. In vitro and in vivo antimicrobial activity of covalently coupled quaternary ammonium silane coatings on silicone rubber. *Biomaterials*, 23: 1417-1423.
- Gökçe, H. 2019. Çeşitli kimyasal bileşiklerin hastane kökenli patojenler üzerinde etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kastamonu Üniversitesi, Kastamonu, 75 s.
- Grootveld, M., Baysan, A., Siddiqui, N., Sim, J., Silwood, C., Lynch, E. 2004. History of clinical publications of ozone. In: Lynch E, editor. *Ozone: the revolution in dentistry*. London: Quintessence Publishing Co; p. 23-30.
- Günaydın, M., Esen, Ş., Perçin, D., Zenciroğlu, D. 2015. Sterilizasyon Dezenfeksiyon Rehberi. Yayın No: 13. ISBN: 978-605-84584-4-4.
- Gürler, B. 1994. Günümüzde kullanılmakta olan dezenfektan ve antiseptik maddeler ve bunların uygulama şartları. *Klinik Dergisi*, Cilt 7, Sayı: 1, 17-19.
- Gürler, B. 2003. Dezenfektan seçimi ve dezenfektanların kullanımı konusunda güncel rehberler. 3. sterilizasyon dezenfeksiyon kongre kitabı. Editörler.; Günaydın, M.; Sümbül, M., Simad Yayınları, Samsun, 159-68.
- Jing, J. L. J., Yi, T. P., Bose, R. J. C., McCarthy, J. R., Tharmalingam, N., Madheswaran, T. 2020. "Hand Sanitizers: A Review on Formulation Aspects, Adverse Effects, and Regulations", *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(9).
- Harkes, G., Dankert, J., Feijen, J. 1992. Growth of uropathogenic E. coli strains at solid surfaces. *J Biomater Sci Polym Ed* 3:403–418
- He, J., Soöderling, E., Oösterblad, M., Vallittu, P.K., Lassila, L.V.J. 2011. Synthesis of methacrylate monomers with antibacterial effects against *S. mutans*. *Molecules*. 16 (11), 9755-9763.
- Huang, J., Koepsel, R.R., Murata, H., Wu, W., Lee, S.B., Kowalewski, T., Russell, A.J. and Matyjaszewski, K. 2008. Nonleaching antibacterial glass surfaces via

- “grafting onto”: the effect of the number of quaternary ammonium groups on biocidal activity. *Langmuir*, 24, pp 6785- 6795.
- Hora, P. I., Pati, S. G., McNamara, P. J., Arnold, W. A. 2020. "Increased Use of Quaternary Ammonium Compounds during the SARS-CoV-2 Pandemic and Beyond: Consideration of Environmental Implications", *Environmental Science & Technology Letters*, 7(9), 622-631.
- Imazato, S., Ma, S., Chen, J., Xu, H.H.K. 2014. Therapeutic polymers for dental adhesives: loading resins with bio-active components. *Dental Materials Journal*, 30 (1), 97104.
- Ioannuo, C., J., Hanlon, G., W., Denyer, S., P. 2007. Action of disinfectant quaternary ammonium compounds against staphylococcus aureus, antimicrobial agents and chemotherapy. 51(1), 296.
- Isquith, A.J., Abbott, E.A., Walters, P.A. 1972. Surface-bonded antimicrobial activity of an organosilicon quaternary ammonium chloride. *Journal of Applied Microbiology*, 24 (6), 859-863.
- Jaeger, W., Bohrisch, J., Laschewsky, A. 2010. Synthetic polymers with quaternary nitrogen atoms-synthesis and structure of the most used type of cationic polyelectrolytes. *Progress in Polymer Science*, 35 (5), 511577.
- Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A., Brooks, G.F., Butel, J.S., Ornston, L.N. 1989. *Medical microbiology*. Prentice-Hall, London, p 46
- Jung, W.K., Koo, H.C., Kim, K.W., et al. 2008. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ions in staphylococcus aureus and escherichia coli, *applied and environmental microbiology*, Vol. 74, No. 7, pp. 2171-2178.
- Kawabata, N., Nishiguchi, M. 1988. Antimicrobial activity of soluble pyridinium-type polymers. *Applied and Environmental Microbiology*, 54(10), 2532.
- Keen, P.L., Mark, H.M.M. 2011. Montforts (Eds.), *antimicrobial resistance in the environment*. Wiley-Blackwell.
- Kenawy, E., Worley, S.D. and Broughton, R. 1977. The chemistry and applications of antimicrobial polymers: a state-of-the-art. C., Canadian Pat. No. 2,010,782.
- Kenawy, E., Worley, S.D. and Broughton, R. 2007. The chemistry and applications of antimicrobial polymers: A state-of-the-art review. *Biomacromolecules*, 8, No. 5, 1359-1384, Doi :10.1021/bm061150.
- Kırker, K.R., Fisher, S.T., James, G.A., McGhee, D., Shah, C.B. 2009. Efficacy of polyhexamethylene biguanide – containing antimicrobial foam dressing against mrsa. *Relative to Standart Foam Dressing, Wounds*, 21(9) 229.
- Kim, Y.H. and Sun, G. 2001, Durable antimicrobial finishing of Nylon fabrics with acid dyes and a quaternary ammonium salt. *Textile Research Journal*, Vol. 71, No. 4, pp. 318-323.
- Kim, Y.H., Choi, H., Yoon, J.H., et al. 1998. Synthesis of quaternary ammonium derivative of chitosan and its application to a cotton antimicrobial finish. *Textile Research Journal*, Vol. 68, No. 6, pp. 428- 434.
- Koch, A.L. 2001. *Bacterial growth and form*. Springer Science & Business Media, 143 p.

- Kregiel, D., 2014. Advances in biofilm control for food and beverage industry using organo-silane technology: a review. *Food Control*. 40, 32-40.
- Kugler, R., Bauloussa, O., Rondelez, F. 2005. Evidence of a charge-density threshold for optimum efficiency of biocidal cationic surfaces. *Microbiology* 151, pp. 1341-1348.
- Kurt, P., Wood, L., Ohman, D.E. and Wynne, K.J. 2007. Highly effective contact antimicrobial surfaces via polymer surface modifiers. *Langmuir*, 23, pp. 4719-4723.
- Lamba, N. 2010. Teleconference interview.
- LeonaS, K.K. 1996. Using laser scanning confocal microscopy to evaluate microorganism transmission through surgical gown fabrics. *Medical Textiles International Conference*, 17-18, pp. 60-68.
- Lin, J., Tiller, J.C., Lee, S.B., Lewis, K. And Klivanov, A.M. 2002. Insights into Bactericidal Action of Surface-attached Poly (vinyl-N-hexylpyridinium) Chains, *Biotechnology Letters*, pp. 801-805.
- Mackintosh, E.E., et al. 2006. Effects of biomaterial surface chemistry on the adhesion and biofilm formation of staphylococcus epidermidis in vitro. *Wiley Inter-Science*, pp. 836-842.
- Madigan, M.T., Martinko, J.M., Parker, J. 1997. *Brock biology of microorganisms*. Eighth Edition, Prentice Hall, International, Inc.
- Madigan T.M. and Martinko, M.J. 2010. *Mikroorganizmaların biyolojisi*, 11th ed, Cumhuriyet Çökmüş, Palme yayıncılık, Ankara.
- Maris, P. 1995. Modes of action of disinfectants, *revue scientifique et technique*. International Office Of Epizootic, 14, 47.
- Marshall, C.E. 1971. *Microbiology: A Text-Book of Microorganisms, General and Applied*. 68, p. 337.
- Marshall, C.E. 1971. *The Journal of General Microbiology*. 68, p. 337.
- Masaadeh, H.A. and Jaran, A.S. 2009. Determination of the antibacterial efficacy of common chemical agents in cleaning and disinfection in hospitals of north Jordan. *American Journal of Applied Sciences*, 6 (5): 811-815.
- Massi, L., Guittard, F., Levy, R., G ribaldi, S. 2009. Enhanced activity of fluorinated quaternary ammonium surfactants against pseudomonas aeruginosa. *Eur J Med Chem.*, Apr;44(4) 1615-22.
- Mcdonnell, G. and Russell, D. 1999. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *American Society for Microbiology*, 12 (1): 147–179.
- Mcdonnell, G., Russell A.D. 1999. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 12, 147.
- Mcfarland, J. 1907. The nephelometer: an instrument for estimating the number of bacteria in suspensions used for calculating the opsonic index and for vaccines. *Jama.*, (14):1176-1178.

- Mckinnon, PS. Davis, SL. 2004. Bakteriyel bulaşıcı hastalıkların tedavisinde farmakokinetik ve farmakodinamik sorunlar. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 23 (4): 271–88. doi : 10.1007 / s10096-004-1107-7 . PMID 15015030.
- Mebes B., Lüdi C. 1989. Production of silyl quaternary ammonium compounds. Patent Number: 4,845,256.
- Medical Microbiology / Bacterial Morphology. Available from micro.digitalproteus.com.
- Menschutkin, N. 1890. Beiträge zur kenntnis der affinitätskoeffizienten der alkylhaloide und der organischen amine. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 5, 589–600.
- Menschutkin, N. 1890. Über die affinitätskoeffizienten der alkylhaloide und der amine. *Zeitschrift für Physikalische Chemie*, 6, 41–57.
- Mikhaylova, A., Liesenfeld, B., Moore, D. Quick Med Technologies, Inc., Efficacy of BIOGUARD™ dressings utilizing advanced NIMBUS® technology <http://content.stockpr.com/qmdt/media/ea16ad90f18b558d673990c0c51b067e.pdf>.
- Monticello, R. A. 2011. Teleconference interview.
- Moody, V. 2004. Antimicrobial agents. Tufted Carpet. Textile Fibers, Dyes, Finishes, and Processes Plastics Design Library. 145-153s. doi:10.1016/B978-188420799-0.50015-4.
- Murata, H., Koepsel, R.R., Matyjaszewski, K., Russell, A.J. 2007. Permanent, non-leaching antibacterial surfaces-2: how high density cationic surfaces kill bacterial cells. *Biomaterials*, 28(32):4870-9, 28 pp. 4870-4879.
- Mutlu, G., İmir, T., Cengiz, T.A., Ustaçelebi, Ş., Tümbay, E., Mete, Ö. 1999. Mantarların yapıları, üreme özellikleri ve sınıflandırılması (Ş. USTAÇELEBİ editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, 1. baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, ss.1015-1021.
- Neu, T.R. 1996. Significance of bacterial surface-active compounds in interaction of bacteria with interfaces. *Microbiological Reviews*, pp. 151-166.
- Nichols, D. 2004. Biocides in plastics. *Rapra Review Reports*, 15 (12): 0889-3144
- Oğuz, E., Çelik, Z. 2001. Suların ozonlanmasındaki gelişmeler. Atatürk Üniversitesi, Çevre Sorunları Araştırma Merkezi.
- Okeke, U., Snyder, C. Ve Frukhtbeyn, S. 2019. Synthesis, purification and characterization of polymerizable multifunctional quaternary ammonium compounds. *Molecules*, 24, 1464; doi:10.3390/molecules24081464.
- Ozkan, F. 2014. Production of quaternary ammonium compounds added antimicrobial polyurethane foams. Yüksek Lisans Tezi, Bursa Technical University Graduate School Of Natural And Applied Sciences. Bursa, 52 s.
- Özbakkaloğlu, B. 2003. Hastane ortamında kullanılacak yüzey dezenfektanları. 3. Sterilizasyon, Dezenfeksiyon Kongresi, Kongre Kitabı, Editörler.; Günaydın, M. Sünbül, M.: Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 131-8
- Özyurt, M. 2000. Dezenfeksiyon ve sterilizasyon yöntemleri. *Klinik Dergisi*, Cilt 13 Özel Sayı 41-48.

- Paula, G.F., Netto, G.I., Mattoso, L.H., Mattoso H.L.C. 2011. Physical and chemical characterization of poly(hexamethylenebiguanide) hydrochloride. *Polymers*, 3, 928.
- Public Health Laboratory Service. .1965. The use of disinfectants in hospitals. *BMJ.*, 1 408-413.
- Raven, P., Johnson, G., Mason, K., Singer, S. and Losos, J. 2004. *Biology mcgraw hill science*.
- Rai, N. K., Ashok, A., Akondi, B. R. 2020. "Consequences of chemical impact of disinfectants: safe preventive measures against COVID-19", *Critical Reviews in Toxicology*, 50(6), 513-520.
- Reddish, G.F. 1957. Definition of terms, antiseptics, disinfectants, fungicides, and chemical and physical sterilization. In: Reddish, G.F.(ed); Lea and Febiger, Philadelphia, 2nd edn 23.
- Robert, A. The use of reactive silane chemistries to provide durable, non-leaching antimicrobial surfaces. *ÆGIS Environments Midland, Michigan, 48640 U.S.A.*
- Ronald, M. 1997. *Principles of microbiolog. Atlas*, 2nd. edn 461-67.
- Russell, A.D. 1991. Principles of antimicrobial activity, disinfection, sterilization, and preservation. In:Block SS(ed)., Philadelphia, Lea&Febiger, Fourth edn 29-58.
- Russell, A.D. 1998. Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. *Journal of Hospital Infection*, 43, 57.
- Rutala, W.A., Weber, D.J. 2008. The healthcare infection control practices advisory committee, guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. CDC.
- Samastı, M. 2008. Hastanelerde Dezenfeksiyon Kullanım Esasları, Yapılan Hatalar. *Hastane Enfeksiyonları: Koronma ve Kontrol. Sempozyum Dizisi No:60. s. 143-168.*
- Sanchez, C. and Livage, J. 1990. Sol-gel chemistry from metal alkoxide precursors. *New Journal of Chemistry*, 18,1007-1047.
- Sanchez, C., Ribot, F. 1994. Design of hybrid organic – inorganic materials synthesized via sol-gel chemistry. *New Journal of Chemistry*, 16, 1014-1028.
- Saniç, A. 2002. Tıbbi cihaz ve aletlerin sterilizasyon ve dezenfeksiyonunda genel prensipler, sterilizasyon. *Dezenfeksiyon ve Hastane İnfeksiyonları Kitabı*, Editörler.; Günaydın, M.; Esen, Ş.; Saniç, A.; Leblebicioğlu, H., SİMAD Yayınları, Samsun, No.1 13-22.
- Saraç, S. 2009. Sanayide kullanılan dezenfektan ve antiseptik maddelerin antimikrobiyal etkinliğinin araştırılması. Yüksek lisans tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul. 85 s.
- Schubert, U., Husing, N. and Lorenz, A. 1995. Hybrid inorganic – organic materials by metal alkoxide. *Chemistry of Materials*, 2010–2027.
- Scott, M.P., Zıpurksy, L. and Darnell, J. 2008. *Molecular cell biology*, W. H. Freeman.
- Sebit, B. 2015. Çoklu ilaca dirençli klinik izolatlarda biyofilm oluşumu ve biyosidal

- aktivite saptanması. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Birimleri Enstitüsü. İstanbul.
- Seidler, V., Linetskiy, I., Hubalkova, H. 2008. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A Review Article. Prague Medical Report, 109: 5–13.
- Selterich, N. 2013. Nanosilver: weighing the risk and benefits, environmental health perspectives, 121(2), A220.
- Simoncic, B., Tomsic, B. 2010. Structure of novel antimicrobial agents for textiles – a review. Textile Research Journal, 80(16), 1721.
- Singh, M., Garg, A., Sıdhu, A., Kumar, V. 2013. Sythesis of qauternary ammonium salts with dithiocarbamate moiety and their antifungal activities against helminthosporium oryzae. Journal of Chemical Science, 125, 3, 567.
- Siedenbiedel, F., Tiller, J.C. 2012. Antimicrobial polymers in solution and on surfaces: overview and functional principles. Polymers (Basel), 4 (1), 46-71.
- Sultan, N. 2008. Dezenfeksiyon ve antisepsi. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 37 (4): 311 – 331.
- Suman, R., Javaid, M., Haleem, A., Vaishya, R., Bahl, S., Nandan, D. 2020. "Sustainability of Coronavirus on Different Surfaces", Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 10(4), 386-390
- Sykes, G. 1967. Disinfection and sterilization. 2nd edn, E. and F.N. Spon, London.
- Şahin, G. 2007. Türkiye’den toplanan bazı Paeonia türlerinin antibakteriyel etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, s. 2,
- T.C Milli Eğitim Bakanlığı Çevre Sağlığı. Dezenfektanlar 850CK0055. 2011- Ankara.
- Talebian, S., Wallace, G. G., Schroeder, A., Stellacci, F., Conde, J. 2020. "Nanotechnology-based disinfectants and sensors for SARS-CoV-2", Nature Nanotechnology, 15(8), 618-621.
- Taralp A. 2013. Preparation of substantially quaternized ammonium organosilane composition and U.S. patent documents self-stabilizing aqueous solution thereof. Patent No.: US 8,541,610 B2. 14s.
- Tekerlek, P. 2013. Bazı biyofit türlerinin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesi. Yüksek lisans tezi, Niğde Üniversitesi, Niğde, 76 s.
- Temiz, A. 2000, Genel mikrobiyoloji uygulama teknikleri. 3. Baskı, Hatiboğlu yayınevi, Ankara.
- Tezel, U., Pavlostathis, S.G. 2011. Role of quaternary ammonium compounds on antimicrobial resistance in the environment. In: Keen, P.L., Montforts, M.H.M.M. (Eds.) Antimicrobial Resistance in the Environment, Wiley-Blackwell.
- Thanbichler, M., Wang, S.C. and Shapiro L. 2005. The bacterial nucleoid: A highly organized and dynamic structure. Journal of Cellular Biochemistry, 96 (3): 506-521.
- The Mount Sinai Selikoff Centers for Occupational Health. 2015. Quaternary Ammonium Compounds in Cleaning Products: Health & Safety Information for Health

- Professionals. Son Erişim Tarihi: 25.03.2021
https://med.nyu.edu/pophealth/sites/default/files/pophealth/QACs%20Info%20for%20Physicians_18.pdf
- Thompson, RA., Allenmark, S. 1989. Effects of molecular association on the rates of hydrolysis of long chain alkyl betainates (alkoxycarbonyl-N, N,Ntrialkylmethanaminium halides). *Acta Chemica Scandinavica*, 43:690–693.
- Tossi, A., Sandri, L., Giangaspero, A. 2000. Amphipathic, α -helical antimicrobial peptides. *Biopolymers (Peptide Science)*, Vol. 55, 4–30.
- Tripathi, KD. 2013. *Tıbbi Farmakolojini Temelleri*. 7. baskı. Yeni Delhi, Hindistan: Jaypee Brothers Medical Publishers. s. 696, 697. ISBN 9789350259375.
- Tripathi, V.S., Kandimalla, V.B., Ju, H. 2006. Preparation of ormosil and its applications in the immobilizing biomolecules. *Sensors Actuators: B Chemical*, 114 (2), 1071-1082.
- Waschinski, C., Herdes, V., Schueler, F., Tiller, J. 2005. Influence of satellite groups on telechelic antimicrobial functions of polyoxazolines. *Macromolecular Bioscience*, 5, 149–156
- Weber, M. 2011. Teleconference interview.
- White, C.W. and Gettings, R. L. Evaluating the antimicrobial properties of silane modified surfaces. *Industrial Report*.
- Wis'niewski, A., Jęczkowska, E., Nowacki, A., Sikora, K., Dmochowska, B. 2011. Theoretical studies of the formation of quaternary ammonium mesylates. *Computational and Theoretical Chemistry*, 973 (13), 53-61.
- Xiong, M.H., Li, Y.J., Bao, Y., Yang, X.Z., Hu, B., Wang, J. 2012. Bacteria-responsive multifunctional nanogel for targeted antibiotic delivery. *Advanced Materials*, 24 (46), 6175-6180.
- Xue, Y., Xiao, H., Zhang, Y. 2015. Antimicrobial polymeric materials with quaternary ammonium and phosphonium salts. *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (2), 3626-3655.
- Yavari, S. 2012. *Acinetobacter Baumannı 'De Biyosid Duyarlılığında Rol Oynayan Adeb, Adej, Qace Efluks Genlerinin Pyrosekans Yöntemi ile Araştırılması*. Doktora tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- Yoshimura, S., Minami, H. 1998. Antimicrobial agent. United States Patent, 5,709,870.
- Yoshino N., Sugaya S., Nakamura T., Yamaguchi YH., Kondo Y., Kawada K., Teranaka T. 2011. Synthesis and antimicrobial activity of Quaternary ammonium silane coupling agents. *Journal of Oleo Science*, 60 (8): 429-438. doi: 10.5650/jos.60.429.
- Yuan, G. and Cranston, R. 2008. Recent advances in antimicrobial treatments of textiles. *Textile Research Journal*, 78 (1): 60-72.
- Yuen, J.W.M., Yung, J.Y.K. 2013. Medical implications of antimicrobial coating polymers—organosilicon quaternary ammonium chloride. *Modern Chemistry and Applications Journal*, 1:107.

- Yudovin-Farber, I., Beyth, N., Weiss, E. I., Domb, A. J. 2009. "Antibacterial effect of composite resins containing quaternary ammonium polyethyleneimine nanoparticles", *Journal of Nanoparticle Research*, 12(2), 591-603.
- Zasloff, M. 2002. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 415, 389-395.
- Zhang, C., Cui, F., Zeng, G., Jiang, M., Yang, Z., Yu, Z., Zhu, M., Shen, L. 2015. Quaternary ammonium compounds (QACs): A review on occurrence, fate and toxicity in the environment. *Science of the Total Environment*, 518–519, 352–362.
- Zhang, Q.M., Serpe, M.J., 2014. Synthesis, characterization, and antibacterial properties of a hydroxyapatite adhesive block copolymer. *Macromolecules*, 47 (22), 8018-8025.



ÖZGEÇMİŞ

TUĞÇE KURUCA

ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans 2019-2022	Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Antalya
Lisans 2014-2019	Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Antalya

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1. Kuruca, T., Akarsu, E., 2021. "Water-Borne Hand Sanitizer Based on Fatty Alcohol Modified Siloxanes" 5. Uluslararası Kozmetik Kongresi, Antalya.