

57118

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OKSİM ve Klorürlerinin Bakteriler Üzerine
Etkilerinin Belirlenmesi**

RENAN ŞEKER

**DOKTARA TEZİ
KİMYA BÖLÜMÜ**

Bu tez 25 / 11 / 1996 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Celal TÜZÜN

(Üye)



Prof.Dr. Osman ERGANİŞ

(Üye)

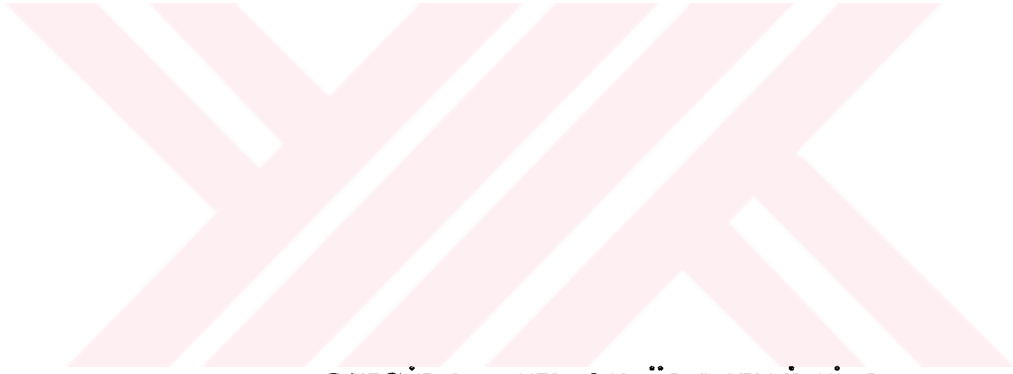


Doç.Dr. İbrahim KARATAŞ

(Danışman)



**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**OKSİM ve KLORÜRLERİNİN
BAKTERİLER ÜZERİNE
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Renan ŞEKER
DOKTORA TEZİ
KİMYA BÖLÜMÜ
Konya, 1996**

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
1. GİRİŞ	1
1.1. Oksimler ve Özellikleri	1
1.1.1 Oksimlerin eldesi	3
1.1.2. Oksimlerin reaksiyonları	4
1.2. Oksim Klorürleri (Hidroksamik Asit Klorürleri)	6
1.3. Oksim Eterler	10
1.4. Antibakteriyal Aktivite ve Antibakteriyal İlaçların Etki Mekanizmaları	16
1.5. <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella thyphimurium</i> , <i>Pseudomonas aerogenosa</i> ve <i>Surcina lutea</i> Bakterilerine Ait Genel Bilgiler	25
1.6. Oksimlerin Antibakteriyal Etkilerini Belirleme Yöntemleri	29
1.7. Çalışmanın Amacı ve Kapsamı	30
2. KULLANILAN MADDELER VE ALETLER	32
2.1. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler	32
2.2. Araştırmada Kullanılan Bakteriler	32
2.3. Araştırmada Kullanılan Besiyeri	32
2.4. Araştırmada Kullanılan Alet ve Malzemeler	33
3. DENEYSEL KISIM	34
3.1. Mono Oksimlerin Eldeleri ve Klorlanması	34
3.2. Glioksimlerin Eldesi ve Klorlanması	39
3.3. Oksimlerin O-Eterlerinin Sentezi	45
3.4. Sentezlenen Maddelerin Antimikrobiyal Etkilerinin Belirlenmesi	48
3.4.1. Mikrobiyal kültürlerin çoğaltılması ve muhafazası	48
3.4.2. Antibakteriyel aktivitenin belirlenmesinde kullanılacak olan oksim çözeltilerinin hazırlanması	48
3.4.3. Oksimlerin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesinde kullanılan Çukur Agar metodu	48
4. SONUÇ ve TARTIŞMA	50
5. KAYNAKLAR	73
EKLER	80

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, S.Ü. Veteriner Fakültesi ve Fen Edebiyat Fakültesi laboratuvarlarında, S. Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim üyelerinden sayın Doç. Dr. **İbrahim KARATAŞ** yönetiminde yapılmıştır. S.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsüne doktora tezi olarak sunulan bu çalışma, S.Ü. Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

Çalışma sırasında tezimi yöneten ve her türlü yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. **İbrahim KARATAŞ**'a saygı ve şükranlarımı arz ederim. Çalışma süresince ilgi ve desteklerini gördüğüm sayın Prof. Dr. **Ramazan MİRZAOĞLU**'na, Yrd. Doç. Dr. **Mehmet Ali ÖZLER**'e, Prof. Dr. **Refika KURBANOVA**'ya, Doç. Dr. **Sultan KURBANOV**'a, Yrd. Doç. Dr. **Ali İhsan PEKACAR**'a ve Kimya Bölümü'nün diğer elemanlarına teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca fedakarca yardım ve desteklerini esirgemeyen Uzman Biyolog sayın **Mehmet ÇORLU**'ya ve mikrobiyolojik analizlerin yapılmasında laboratuvarlarını kullanmama izin veren Bakteriyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. **Osman ERGANİŞ**'e, istatistik hesaplamalarındaki yardımları için sayın Prof. Dr. **Behiç COŞKUN**'a, Doç. Dr. **M. Emin TEKİN**'e, Dr. **Tahir BALEVİ**'ne ve eşim Doç. Dr. **Erdoğan ŞEKER**'e, ayrıca başta sayın Doç. Dr. **Kemal ÇİFTÇİ**, Doç. Dr. **Ülker EREN** ve Dr. **Firuze KURDOĞLU** olmak üzere yardımlarını gördüğüm Veteriner Fakültesinin diğer elemanlarına en içten teşekkürlerimi arz ederim.

ÖZET

Doktora Tezi

OKSİM ve Klorürlerinin Bakteriler Üzerine Etkilerinin
Belirlenmesi

Renan ŞEKER

Selçuk Üniversitesi

Fen Bilimler Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. İbrahim KARATAŞ

1996, Sayfa: 91

Jüri: Prof. Dr. Celal TÜZÜN

Prof. Dr. Osman ERGANİŞ

Doç. Dr. İbrahim KARATAŞ

Bu çalışmada aldehit ve ketonlardan çıkılarak oksimler elde edildi. Bunların değişik şartlarda NOCl ya da klor gazı kullanılarak hidroksumik asit klorürleri sentezlendi. Ayrıca bazı oksim eterleri sentezlendi. Elde edilen bütün maddelerin antibakteriyel etkileri incelendi.

Basit oksimlerden o - ve p-klor benzaldoksim, 2,4-diklor benzaldoksim, p-tolulaldoksim, α -naftilaldoksim ve tereftalaldoksim; dioksimlerden fenil glioksim, p-klorofenil glioksim ve β -naftil glioksim literatüre göre sentezlendi. Bifenil glioksim ise benzer şekilde elde edildi. Bu oksimler klorlanarak oksim klorürleri elde edildi. Ayrıca p-klorbenzaldoksimo etanol, 2,4-diklorobenzaldoksimo etanol, Tereftal aldoksimo dietanol ve fenilglioksimo dietanol sentezlendi.

Sentezlenen maddelerin antibakteriyel etkilerine Gram + ve Gram - bakteriler üzerinde bakıldı. Çalışmada *Sarcina lutea*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* bakterileri kullanıldı. Bazı oksim klorürlerinde, oksimlerine göre daha yüksek inhibisyon alanı tesbit edildi. Maddelerin bir çoğunda yüksek etki görülürken bazılarında ise hiç etki görülmedi. Yine O-eterlerin inhibisyon alanlarının birçok oksime göre çok düşük olduğu görüldü. Ayrıca araştırmada kullanılan maddelerin, Gram (+) bakterilere Gram (-)'den daha fazla etki oluşturdıkları belirlendi.

ANAHTAR KELİMELER: Oksim, glioksim, O-oksime eter, Antibakteriyel etki.

ABSTRACT

Doctora Thesis

“The Determination of Effects of Oxime and Chlorides on Bacteria”

Renan ŞEKER

Selçuk University Graduate School of Natural and
Applied Sciences Department of Chemistry

Supervisor: Doç. Dr. İbrahim KARATAŞ

1996, page: 91

Jury: Prof.Dr.Celal TÜZÜN

Prof.Dr. Osman ERGANİŞ

Doç.Dr.İbrahim KARATAŞ

In this study, a number of both aldehyde- and ketone- based oximes were synthesized. Hydroxamic acid chloride derivatives of oximes were obtained by using either NOCl or chlor gases under the different conditions. In addition, some ether derivatives of oximes were also synthesized. Antibacterial effectiveness all of the synthesized material were evaluated microbiologically.

Simple oximes such as O- and p-chloro benzaldoxime, p-tolulaldoxime, α -naphthylaldoxime and dioximes such as phenylglyoxime, p- chloro phenyl glyoxime and β -naphthyl glyoxime were synthesized according to the methods given in the literature. Biphenyl glyoxime was also obtained similarly. Chlorure derivatives of the synthesized oximes were obtained via chlorization of the derivatives. Furthermore p-chlorobenzaldoximodiethanol and phenylglyoximodiethanol were synthesized.

Antibacterial effectiveness of the substances synthesized were also evaluated on *Sarcina lutea*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* bacteria of either Gram (-) or Gram (+) species. Some oxime chlorides showed larger inhibition zones when compared with their oximes. Most of the substances obtained in this study had high level antibacterial effectiveness. Nevertheless, a few substances had no effect on the bacteria tested. Besides, O- ethers formed smaller inhibition zones than most of the oximes. Furthermore, substances which are used in this research are affected more Gram (+) than Gram (-).

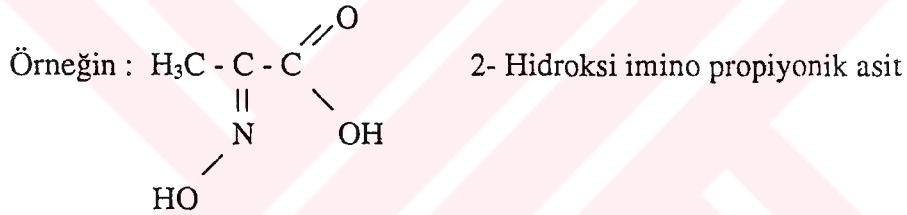
KEY WORDS: Oxime, glyoxime, O- oxime ether, Antibacterial effect.

1. GİRİŞ

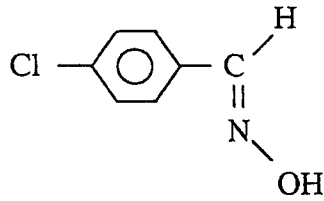
1.1. Oksimler ve Özellikleri

Oksimler genellikle aldehit ve ketonlardan türetilen ürünlerdir. Çoğunlukla beyaz renkli ve renksiz olan bu ürünler orta derecelerde erirler. Taşıdıkları OH grubu nedeniyle zayıf asidik, $\text{>C} = \text{N} -$ grubundan dolayı da zayıf bazik karaktere sahiptirler. Bu yüzden amfoter özellik gösterirler. Bu özelliklerinden dolayı CO_2 ile çökerler, seyreltik NaOH 'de çok, suda ise az çözünürler(**Brady 1928**).

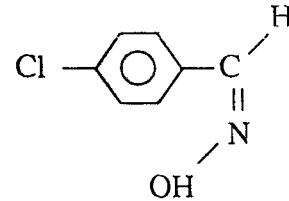
Oksimler eski yıllarda kendisini oluşturan aldehit ve ketonlara oksim kelimesi eklenerek, p-Tolulaldoksim ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH=NOH}$), p-klor benzaldoksim ($\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CH=NOH}$), Asetonoksim ($\text{CH}_3)_2\text{C} = \text{NOH}$ ve Asetaldoksim $\text{CH}_3\text{CH=NOH}$ şeklinde adlandırılıyorlardı (**Rheinboldt 1926., Morrisson ve Boyd 1983., Brady ve Jarnet 1950**). Son yıllarda ise esas grup aldehit ve keton olmak kaydıyla "hidroksimino" ilavesiyle isimlendirilmektedir.



Oksimlerin ve türevlerinin geometrik izomerleri çoğunlukla *syn*- ve *anti*- ön ekleriyle gösterilir. Bu ekler aldehit oksimlerde $\text{C}=\text{N}$ etrafındaki H ve OH farklı tarafta ise *anti*-, aynı tarafta ise *syn*- şeklinde kullanılır(**Jensen 1970., Crawford ve Woo 1965., Brady ve Miller 1950**).

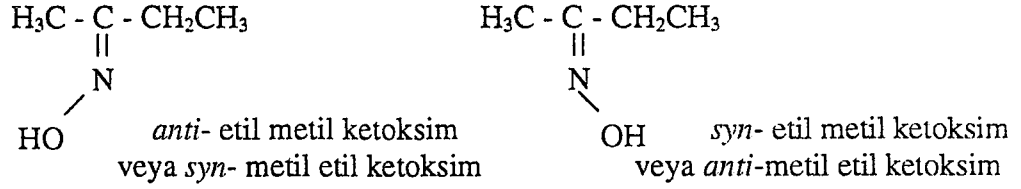


syn-p-klorbenzaldoksim

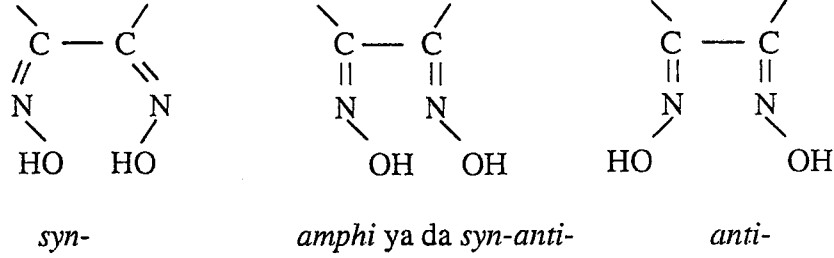


anti-p-klorbenzaldoksim

Keto oksimlerde ise bu ekler başlangıç olarak alınan süstitüentin pozisyonuna göre seçilir(**Noller 1966**).

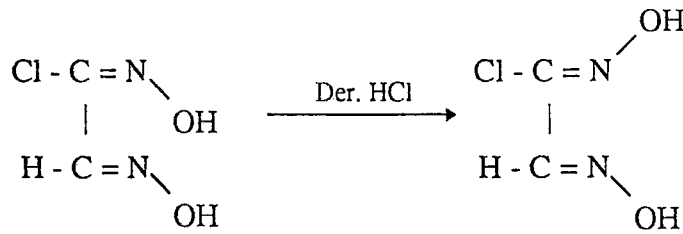


Vic(1,2 veya α)- dioksimlerin izomerleri için *syn*-, *anti*- ve *amphi* ön ekleri kullanılır. Bunlarda ön ekler OH gruplarının birbirinin pozisyonuna göre belirlenir (Smith 1966).



Amphi-, *syn*- ve *anti*- formunda olan oksimler birbirlerinden farklı özellikler taşırlar. Örneğin bazı istisnalar hariç *syn*- ve *amphi* formlarının erime noktaları *anti*-formlarına göre daha düşüktürler (Crawford ve Woo 1965). *Anti*- formu daha kararlı bir yapıya sahiptir. Yani diğerlerine göre daha düşük enerjilidir. Aynı zamanda oksimlerin *anti*- formu organik reaksiyonlar için daha uygundur. Birçok süstitüsyon ve eliminasyon (katılma ve ayrılma) reaksiyonları bu formda oluşur (Burakevich ve ark 1971).

Syn- ve *amphi*- izomerleri HCl ile reaksiyona girerek *anti*- izomerlerini oluştururlar. Aldoksimlerin izomer dönüşüm enerjileri 0.5 - 5 k cal/mol arasındadır (Gök 1981).



amphi-kloroglioksim, En: 150 °C

anti-kloroglioksim, En: 169 - 170 °C

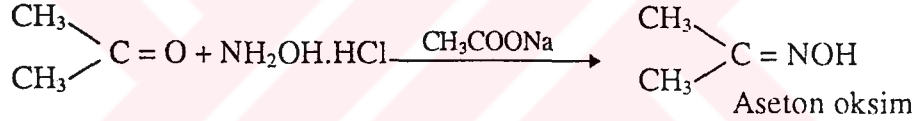
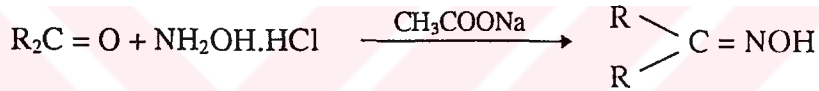
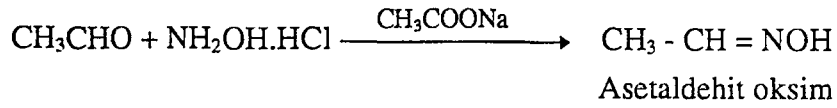
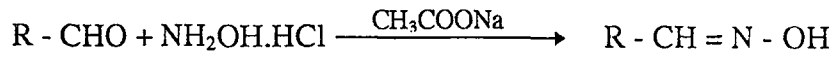
Son yıllarda diğer kristal yapıdaki bileşiklerde olduğu gibi oksimlerin de kristal yapıları ve izomerleri x-ray ile belirlenmektedir (Jerslev ve Larsen 1991).

1.1.1 Oksimlerin eldesi

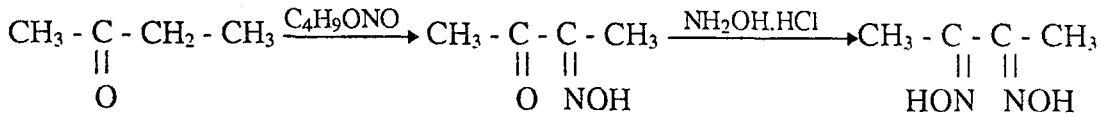
Oksimlerin sentezleme metodlarından en çok kullanılanları şunlardır.

a- Aldehit ve ketonların hidroksilaminhidroklorür ile kondensasyon reaksiyonundan elde edilirler.

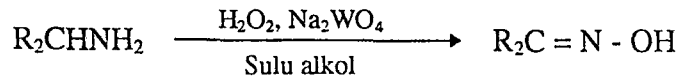
Karbonil kondensasyon reaksiyonları zayıf bazlı veya asitli ortamda yapılır. Oksim eldesinde de reaksiyon sulu alkollü ortamda optimum pH'larda ve kaynama sıcaklığında yapılmaktadır. Bu metodla yüksek verimde oksimler elde edilmektedir (Morrisson ve Boyd 1983., Tüzün 1993).



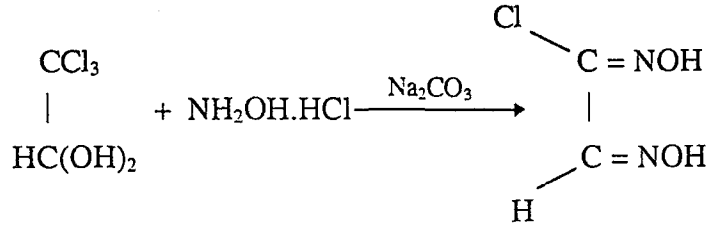
b- Nitrosolama metodu ile; α -keto oksimlerin sentezi için kullanışlı bir methodur. Aktif metilen gruplu bileşiklerden faydalanılır (Touster 1953).



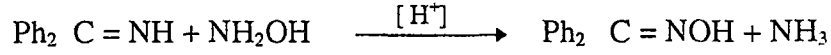
c- Aminlerin yükseltgenmesi ile; Primer aminler sodyum tungstat varlığında H_2O_2 ile oksitlenerek oksimleri oluştururlar (Rheinboldt 1926).



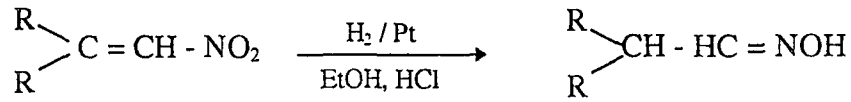
d- Kloralhidratın hidroksil amin ile olan reaksiyonundan klorogliksim elde edilir. Bu oksim birçok dioksim türevini hazırlamada kullanılır (Hauben ve Kauffmann 1913., Gök 1981).



e- Ketiminlerin hidroksil amin ile reaksiyonundan keto oksimler hazırlanır. Ketiminler ketonlardan daha iyi reaksiyona girerler (Hauser ve Hoffenberg 1955).



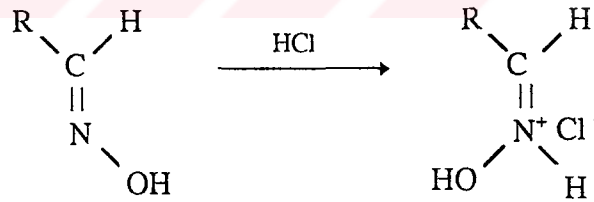
f- Alifatik nitro bileşiklerinin indirgenmesiyle de oksim bileşikleri oluşur (Tüzün 1993).



1. 1. 2- Oksimlerin reaksiyonları

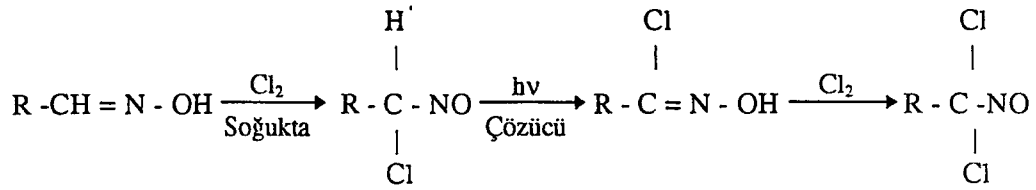
Asitlerle reaksiyonu;

Oksimler kuvvetli mineral asitlerle tuzlarına dönüşürler. *Syn*- izomerleri HCl ile muamele edilerek *anti*- izomerlerine dönüştürülürler (Smith 1966).



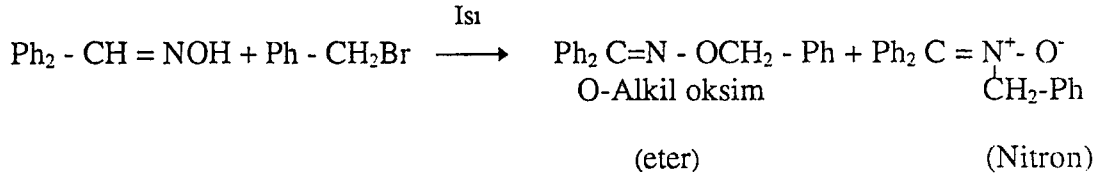
Halojenlerle reaksiyonu ;

Oksimler halojenlerle halonitrozo bileşiklerini ve oksimleri oluştururlar. Aldoksimlerin klorlanmasında klornitrozo bileşiği ve reaksiyonun ilerlemesinde hidroksamik asit klorürleri meydana gelir. Eğer klorlama devam ederse rengin sararması ile birlikte bozunma ürünü olarak 1,1-diklornitrozo bileşikleri oluşur (Rheinboldt ve Denold 1927, Willey ve Wakafeld 1960).



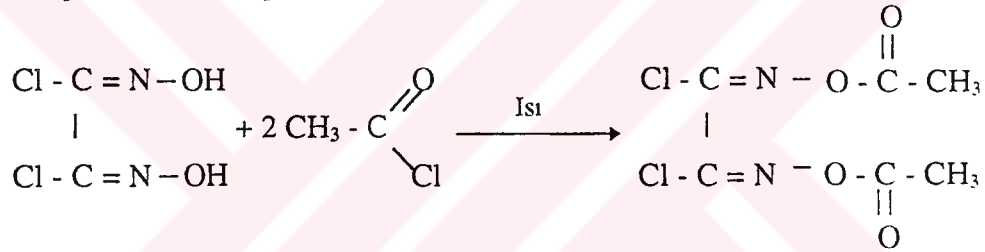
Alkilleme reaksiyonu;

Alkil halojenürlerle oksimlerin reaksiyonundan O-alkil oksim türevleri (eterleri) meydana gelir. Aynı zamanda bu reaksiyonda nitronlar da oluşur (Smith 1966).

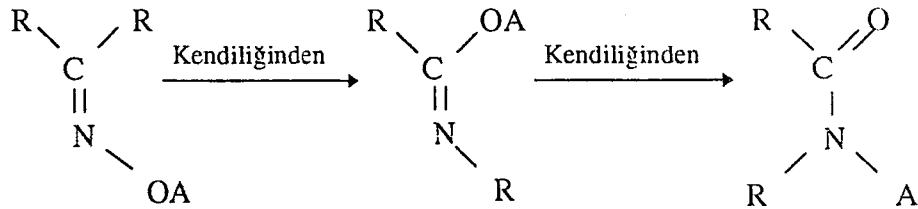


Açılma reaksiyonu ;

Oksimler açılma reaktifleri ile açıl türevlerini verirler. Açılasyon reaksiyonunda O-açıl türevleri elde edilir. N-açıl oksimler kararsız bileşiklerdir. Çevrime uğrayarak O-açıl oksime dönüşürler.

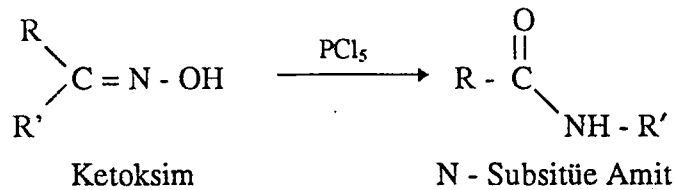


O-açıl oksimler karanlıkta katalizörsüz çevrim yaparlar (Smith, 1966).

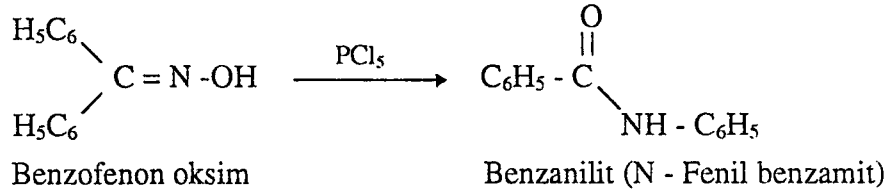


Beckmann Çevrilmesi;

Ketoksimler eterli çözeltide PCl_5 (veya HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4)'ün etkisi altında alkil veya aril gruplarından birinin N üzerinden geçmesiyle çevrilmeye uğrarlar. Buna Beckmann çevrilmesi denir.



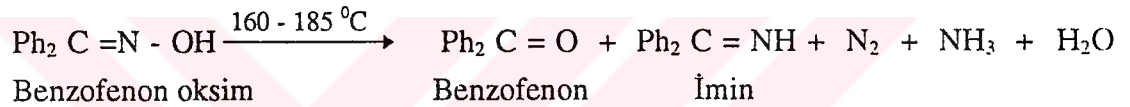
Örneğin:



Ketoksimin aril grupları birbirinden farklı olduğunda OH'e bağlı olarak, *anti*- ve *syn*- formlarından farklı bileşikler oluşur(Tüzün 1975, Tüzün 1993).

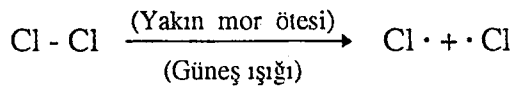
Işık ve ısı etkisi ;

Oksimler kararlı maddelerdir. Ancak hava ve ışığa karşı uzun süre maruz kaldıklarında ana karbonil bileşiğine ve azotlu inorganik bileşiklere dönüşebilirler(Lachman 1943).

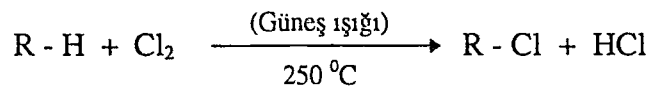


1. 2 - Oksim Klorürleri (Hidroksamik Asit Klorürleri)

Işık enerjisi kimyasal bağları daha çok radikaller oluşturacak şekilde koparır. Moleküllerin serbest radikallere ayrıştırılmasında, moleküldeki, kovalent bağın sağlamlığına göre görünen ışık, mor ötesi ışınları, x - ışınları gama ışınları hatta nötron ve α ışınları etkindir. Örneğin klor moleküllerini (radikal) klor atomlarına ayıran ışın, güneş ışınlarında bulunan yakın mor ötesi ışınlarıdır.

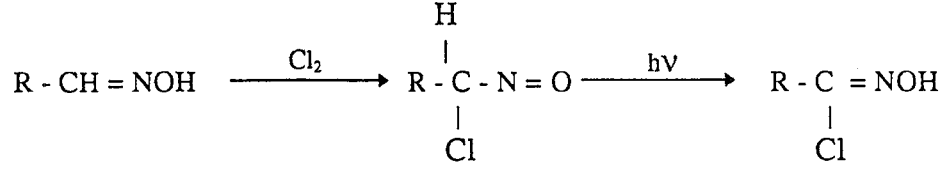


Bilindiği gibi radikaller kolay reaksiyon veren etkin gruplardır. Klor molekülleri de güneş ışığı ile ya da yüksek sıcaklıklarda radikallere ayrışarak bazı uygun moleküller ile reaksiyona girip klorlu bileşikler oluştururlar(Tüzün 1975).

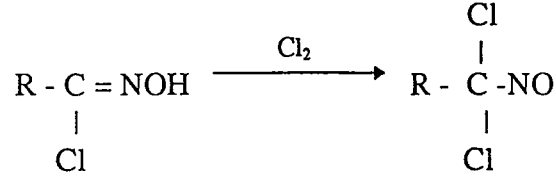


Oksim klorürleri genellikle oksimlerin uygun bir çözücü (Eter, CHCl_3 , CCl_4 , CH_3COOH , Dioksan, CH_2Cl_2 gibi) içerisinde çözülüp soğukta (-20°C ile $+10^\circ\text{C}$

arasında) güneş ışığında kuru Cl₂ gazı geçirilmesiyle elde edilirler(Kim ve Ryu 1992., Chiang 1971).



Eğer klor gazı gereğinden fazla geçirilirse sararma ile kendini gösteren bir bozunma ürünü olan 1,1 diklor nitrozo bileşikleri oluşur.

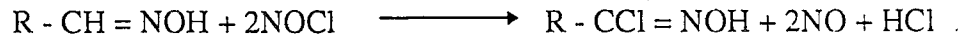


Bazı durumlarda da oksim klorürleri güneş ışığına ihtiyaç göstermeden sadece Nitrozil klorür (NOCl) kullanılarak elde edilirler. Nitrozil klorür gazı şekil 6'da düzenekte görüldüğü gibi elde edilir.

İzonitroso ketonların nitrozil klorür ile reaksiyonundan klor izonitroso ketonlar oluşur(Kyung ve Clupp 1976).



Aldoksimlerin nitrozil klorür ile reaksiyonundan ise **hidroksamik asit klorürleri** elde edilir.



Nitrozil klorür ile klorlama yapılırken reaksiyon esnasında çözelti, bazı oksimlerde yeşil ve mavi renk alırken bazılarında ise renksiz olmaktadır. Bunlardan bazıları aşağıda gösterilmektedir(Rheinboldt 1926).

Renk verenler

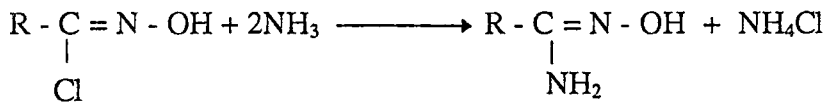
Benzaldoksim
o - Klorbenzaldoksim
p - Tolulaldoksim
Tereftaldialdoksim
β - Naftilmetil eter aldoksim
Zimtaldoksim

Renk vermeyenler

o - Nitrobenzaldoksim
m - Nitrobenzaldoksim
p - Nitrobenzaldoksim
o - Nitropiperonaldoksim
o - Ftalaldehitasitoksim
p - Ftalaldehitasitoksim

Genellikle oksimler üzerinde elektrofilik reaktifler N ya da O atomlarından etkinken, halojenler oksim karbonuna etki etmektedirler. Böylece halonitroso bileşikleri oluşmaktadır. Nitroso bileşiklerinin mavi renkli olması oksimlerin kalitatif tayinine imkan sağlamaktadır. Aldoksimlerin normal klorlanmasından hidroksamik asit klorürleri oluşur (Rheinboldt ve Denold 1927).

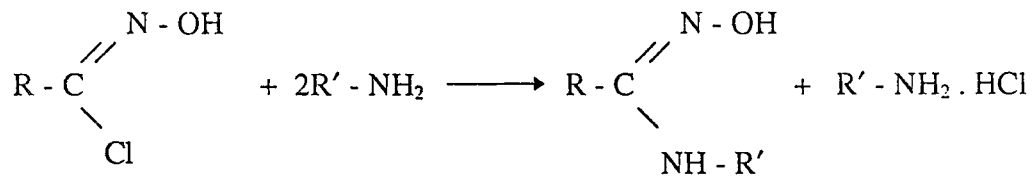
Hidroksamil ve alkoksamil klorürler bazı nükleofillerle nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu verirler. Bu reaksiyonda oksim klorürlerindeki klorlar ayrılarak yerine nükleofilik gruplar girerler (Brady ve Peakin 1929, Truce ve Naik 1966).



Amidoksim

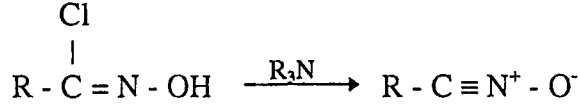
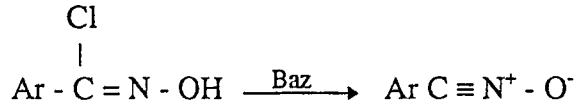


N - Hidroksil amidoksim

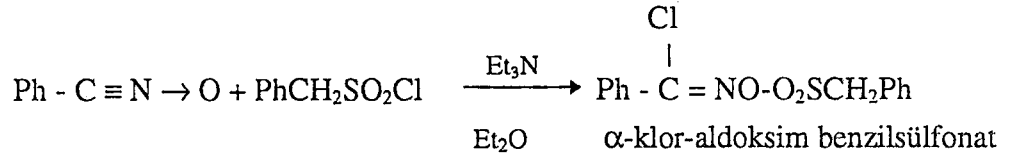


N - Alkil amidoksim

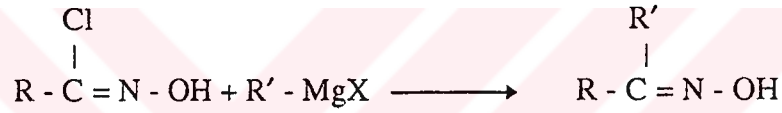
α -kloraldoksimlerin dehidrohalojenasyonu ile nitriller hazırlanabilirler. Bu eliminasyon reaksiyonu genellikle alkali ve tersiyer aminler ile oluşur (Liu ve ark. 1980, Truce ve Naik 1966).



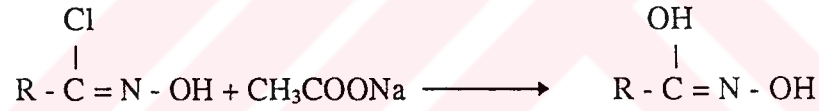
Yine α -kloraldoksime, benzilsülfonik klorürlerin ilavesi ile sülfanat esterleri sentezlenmiştir. Bu reaksiyonu α -klor aldoksim'in yanısıra aldoksim ve amidoksimlerde vermektedirler(Truce ve Naik 1966).



Aldoksihidroksamil klorürler Grignard bileşikleriyle ketoksimleri verirler.



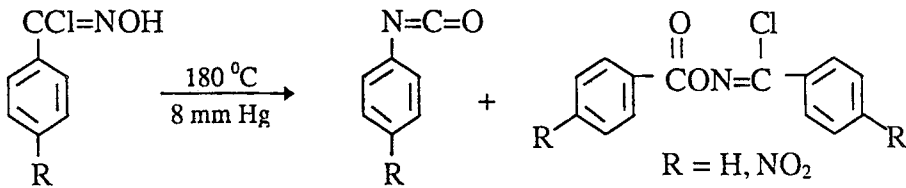
Hidroksamil klorürlerin hidrolizi gümüş ya da sodyum asetatla kolayca oluşur.



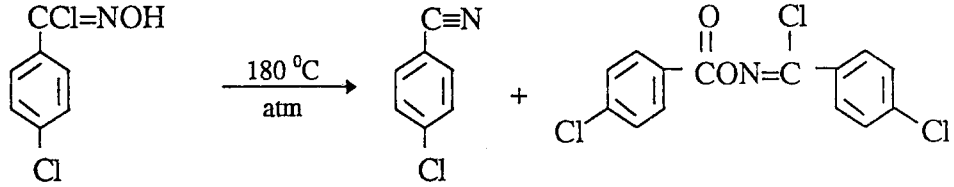
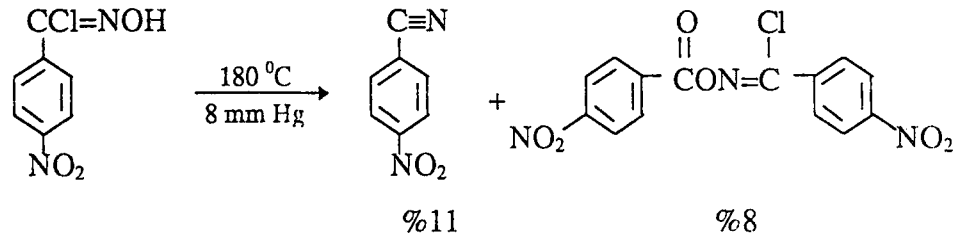
R - Hidroksamil klorür

R - Hidroksamik asit

Benzhidroksamil klorür türevlerinin yanmasıyla benzoilbenzhidroksamik klorür türevleri ile izosiyonat ya da nitrit türevleri oluşmaktadır. Benzhidroksamil klorürün 180°C (8 mm Hg)'da yanmasıyla fenil izosiyonat (% 70) ve O- Benzoilbenzhidroksamik klorür (% 21) elde edilmiştir.



Aynı şekilde nitro ya da kloro benzhidroksamik klorür'ün yanması ile nitro ya da kloro benzonitril ile O - benzoil benzhidroksamik klorür türevleri elde edilmiştir (Chiang 1971).

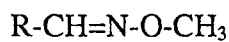


1.3 - Oksim Eterler

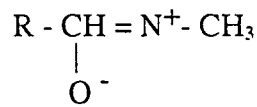
Oksim eterler, oksim molekülündeki hidroksi imino (=N-O-H) grubundaki hidrojenin yerine bir alkil grubu geçmiş maddelerdir. Bunlar çeşitli amaçların yanısıra bir kısmı biyolojik ve fizyolojik aktif maddeler olup, farmakolojik amaçlarla da kullanılmak üzere sentezlenmişlerdir. Oksim eterleri antidepressiv, insektisidal, lokal anestesik, antiparasital ve antimikrobiyal aktif maddeler olarak kullanılmaktadır (Delmas ve ark. 1993., Davrinche ve ark. 1992., Holan ve ark. 1984., Sieger ve Klein 1957).

Aldoksim ve ketoksimlerin oksim eterleri O-türevleri ya da N-türevleri şeklindedir. Bazı ortamda alifatik oksimler sadece O-eterlerini verirken aromatik oksimler hem o-eterlerini hem de N-eterlerini (Nitronlar) vermektedirler (Güler 1995).

Örneğin β -benzaldoksimin O- ve N- metil eterleri şekilde görüldüğü gibidir (Auwers ve Otten 1924).



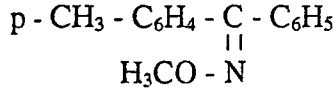
(O-metil eter)



(N-metil eter)

Oksimlerin O- ve N- eterlerinin fiziksel özellikleri farklı olduğu için çeşitli ayırma teknikleri ile kolayca birbirlerinden ayrılabilirler (Güler 1995., Semper ve Lichtenstadt 1918., Palm ve Werbin 1954).

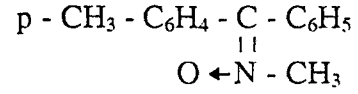
Mesela O- alkil eterleri dietileterde iyi çözünürken, N-alkil eterleri dietileterde hiç çözünmezler. Ancak kloroformda çözünürler. Bu sebeple kromatografik metodlarla reaksiyon ortamından kolayca ayrılabilirler (Kamay ve Nikolayeva 1968).



En: 184 - 185 °C

β - p - tolul fenil ketoksim

O - metil eter

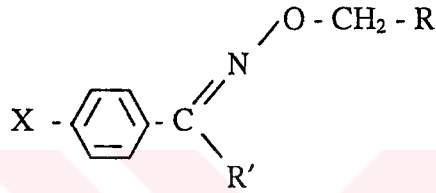


En: 113 - 114 °C

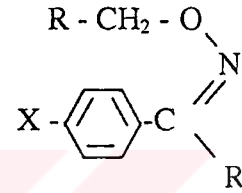
β - p - tolul fenil ketoksim

N - metil eter

Oksim eterleri, oksimlerde ve diğer bazı organik bileşiklerde olduğu gibi geometrik izomer gösterirler (Holan ve ark.1984).

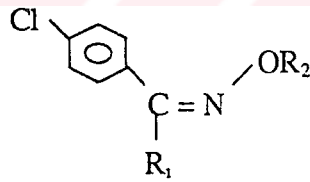


syn- izomer

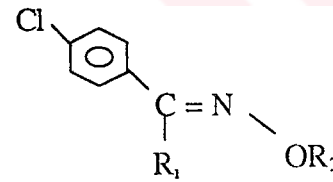


anti- izomer

Bazı durumlarda farklı izomerlerin birbirinden ayrılmasını gerektirmektedir. Örneğin Johnson aşağıda formülü verilen O- eter izomerlerini gaz kromatografisi (GC) ve likit kromatografisi (HPLC) ile birbirinden ayırmıştır (Johnson ve ark. 1984).



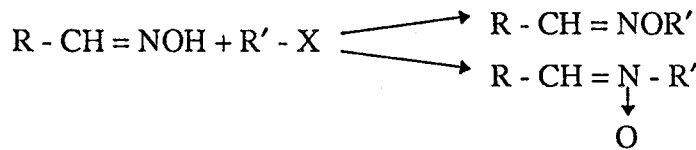
R₁ = CF₃



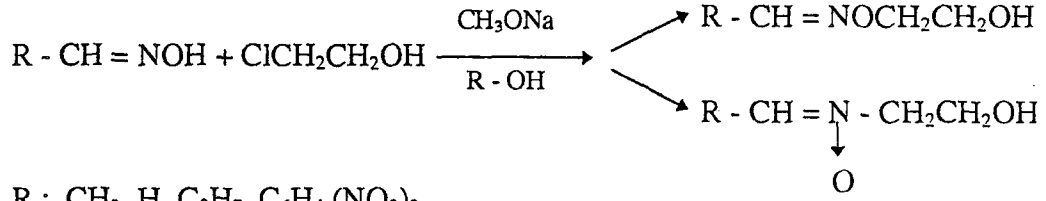
R₂ = 3-fenoksibenzil, Pentaflor benzil

Oksim eterlerin sentezi;

Aromatik aldoksimler alkil ve aril halojenler ile alkilasyon reaksiyonu verirler. Alkilasyon sonucu oksimlerin O- ve N- eterleri meydana gelir.

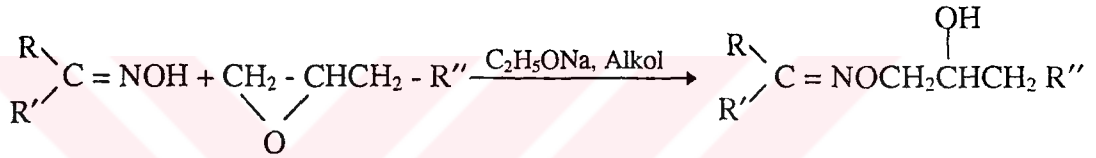


Bazik ortamda bazı aldoksimlerin etilenklorhidrin ile alkilasyon reaksiyonu incelenmiştir. Reaksiyon sonucunda çoğunlukla O- eterler (% 26), az miktarda da N- eterler (% 8) elde edilmiştir. Alınan bu ürünlerin bileşimlerinin doğruluğu IR spektrumları ile de belirlenmiştir (Kamay ve ark. 1969., Brown 1955., Palm ve Werbin 1954).



R : CH₃, H, C₃H₇, C₆H₄ (NO₂)₂,

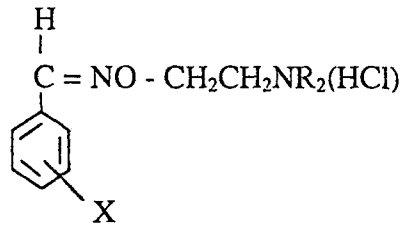
Aldo ve ketoksimler çeşitli α-epoksitlerle de polar veya apolar çözücülerde bazik ortamda alkilasyon reaksiyonuna girebilirler. Bu reaksiyon sonucunda O- veya N-glikol eterleri oluşur. Etilen, propilen ve stiren epoksitlerle oksimlerin reaksiyonları aşağıdaki gibidir(Kligel 1970).



R : CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₆H₅

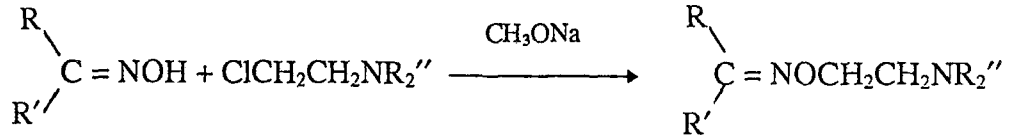
R' R'' : H, CH₃, C₆H₅

Oksimlerin O-eterlerinin birçok türevi biyolojik ve farmakolojik aktiflikleri denenmek üzere sentezlenmişlerdir. Aldoksim ve ketoksimlerin dialkil amino eterleri, sodyum alkolat veya NaNH₂ varlığında, dialkil aminoalkil halojenler kullanılarak sentezlenmiş ve lokal anestetik olarak kullanılmışlardır (Sieger ve Klein 1957).




R : CH₃, C₂H₅

X : H, metoksi, dikloro, β - dietil aminoetoksi

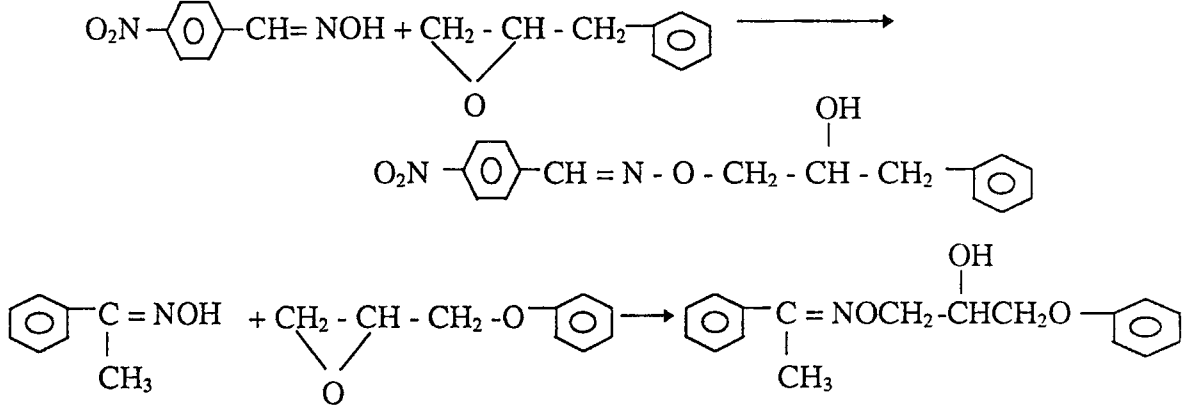


R : C₆H₅,

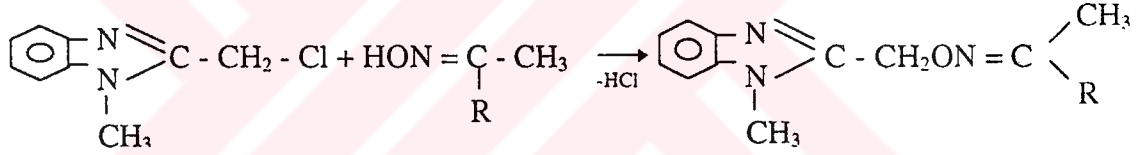
R' : C₆H₅, ,

R'' : CH₃

Fizyolojik aktif maddeler olarak kullanılmak üzere epoksitler bazı aldoksimlerle muamele edilerek O- alkil eterleri elde edilmiş ve patentlenmişlerdir. Çözücü olarak THF, Dioksan ve alkol kullanılmıştır(Walf ve ark 1966).

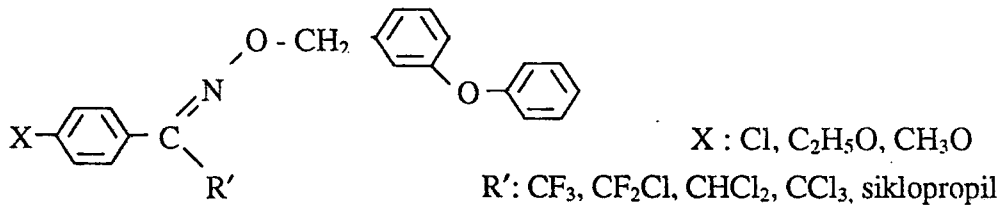
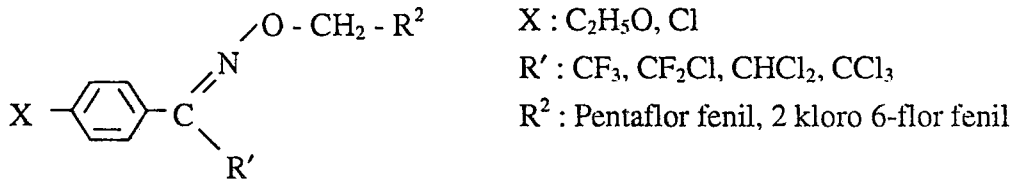


Ayrıca biyolojik aktif maddeler olarak aşağıdaki O-eterleri sentezlenmiştir (Markova ve Pukina 1970).

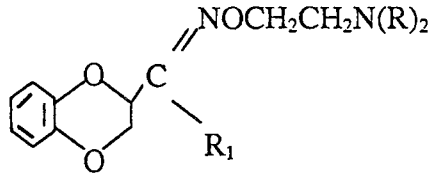


R : CH₃, OC₂H₅

İnsektisidal etkili maddelerin yapılarına yakın O-eterleri de sentezlenmiş ve bunların insektisidal aktivitelerinin oldukça etkili oldukları bulunmuştur (Holan ve Ark. 1984).

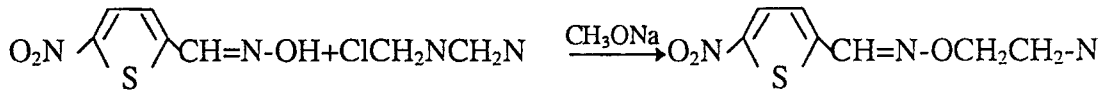


Benzodioksanik hidroksomatların amidoksimleri sentezlenip antidepresiv maddeler olarak kullanılmışlardır(Davrinche ve Ark.1992).



R : CH₃, C₂H₅
R₁ : NH₂, OC₂H₅

Yine anti paraziter etkili ilaçların yapılarından esinlenerek 5-nitrotiyofen oksim eterleri sentezlenmiş ve *anti*-protozan aktivitelerine bakılmıştır(Delmas ve Ark. 1993).



Oksim eterlerin reaksiyonları;

O-eterlerinin Cl₂ ya da Br₂ ile reaksiyonundan klor ya da brom O-eterleri elde edilirler(Kamay ve Nikolayeva 1970).

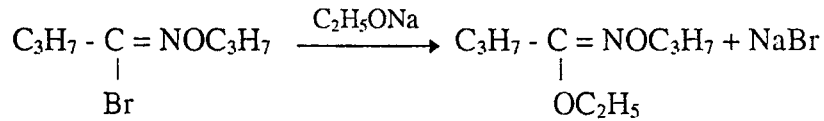


X : Cl, Br

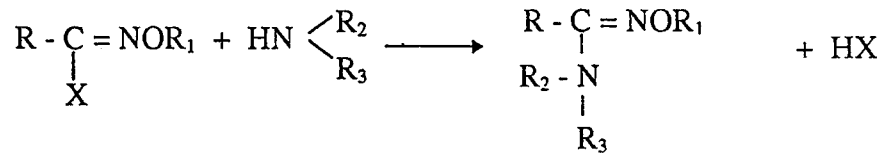
R : CH₃, C₂H₅

R' : H, C₅H₇, C₆H₅CH₂ -

Bunlarda sodyum etoksit ile kolayca reaksiyona girerler.



Ayrıca halojen atomları primer veya sekonder aminlerle yer değiştirebilirler (Geller 1972., Rudnev 1971).

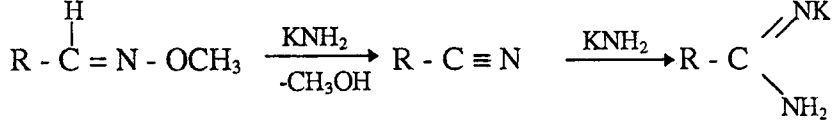


X : Cl, Br

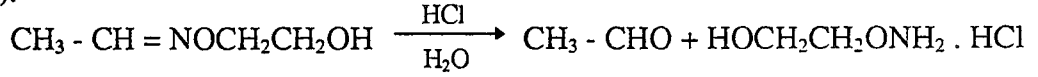
R, R₁ : CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₆H₅

R₂ : H, R₃ = C₂H₅, C₃H₇

Oksimlerde olduğu gibi oksim eterlerinin bazıları da düşük ısılarda, sıvı NH₃ içerisinde KNH₂ ile reaksiyona girerek amidleri oluştururlar. Önce C₂H₅OH'ün ayrılması ile nitriller oluşur. Sonrada ortamdaki H₂O ve KNH₂'den dolayı dolayı oluşan KOH ile amidlere dönüşürler (Vermillion ve Hauser 1941).

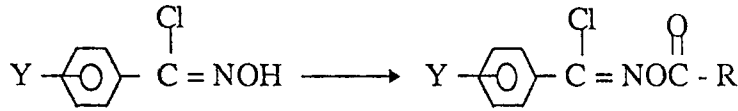


Oksimlerin O-eterleri %12'lik HCl ile kaynatılarak onların amit tuzlarına çevrilebilirler. Burada hidroliz olayı O-N bağından yürümektedir (Kamay ve Ark. 1969).



Shatzmiller, O- eterleri dilyum tuzları ile dioksim eterlere çevirerek makromoleküller sentezlenmiştir (Shatzmiller ve Ark.1991).

Takahasi ve ark (1977) tarafından α-klor benzaldoksimden çıkarak α-klor asetil benzaldoksim türevleri elde edilmiş ve patentlenmiştir. Elde edilen bu maddelerin bazı bakteriler üzerinde bakterisid ve bakteriyostatik etkili olduğu bulunmuş özellikle kağıt endüstrisinde kağıdın kalitesini bozan slime olayında daha önce kullanılan slime kontrol ajanlarına (Ditiyokarbonat türevleri, organo metalik bileşikler ve klorlu fenoller) göre daha yüksek aktivite göstermeleri yanında zehirsiz ve kokusuz olmaları nedeniyle tercih edilmişlerdir.



Y : Cl, NO₂ , CH₃ izopropil, metoksi, dimetil amino, asetoksi, propioniloksi, etil, monoklor metil

1. 4 - Antibakteriyal Aktivite ve Antibakteriyal İlaçların Etki Mekanizmaları

Bakteriler DNA'sı bir zarla çevrili olmayıp, stoplazma içinde dağınık vaziyette bulunan mikrocanlılardır. Bu canlılar enleri 0.5 mikrometre (mcm), boyları 1-3 mcm ebatlarında yuvarlak, çubuk ya da spiral şekildedirler. Tabiatta binlerce cins ve türleri bulunur. İnsan ve hayvanlarda pekçok hastalıklara neden olan bakteriler yeryüzünde kutuplar, ekvator, bataklıklar, tüm sular, insan, hayvan ve bitki vücutlarında barınırlar. Dünyada bulunmadıkları yer yoktur (Erganiş 1994).

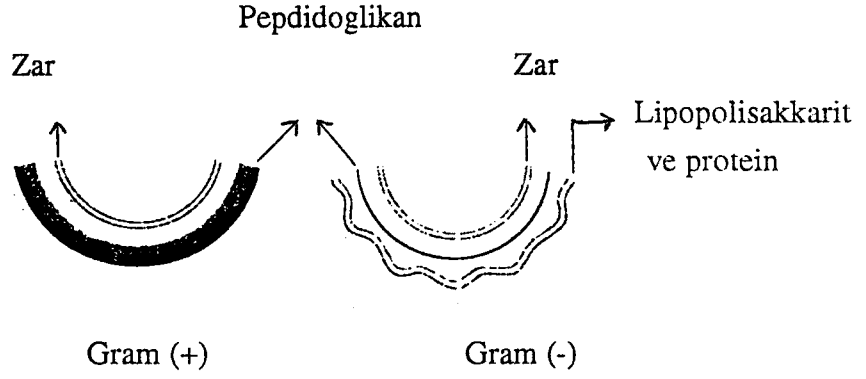
Mikroorganizmaların çoğu yararlı, çok az bir kısmı da zararlıdır yani hastalıklara ya da çeşitli maddelerin bozulmasına neden olurlar. Yararlı mikroorganizmalar endüstride yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Çeşitli mikroorganizmalar karbonhidratları yüksek verimlerde organik asitlere dönüştürme yeteneğine sahiptirler. Örneğin: *Clostridium* türleri karbonhidratlardan asetik asit ve bütirik asidi, *Lactobacillus* ve *Streptococcus* türleri laktik asidi üretirler. Şeker ve basit azot bileşikleri içeren besi yerlerinde fermantasyonla önemli miktarda aminoasitleri ve bazı mikroorganizmaların normal metabolizmaları sırasında da vitaminler sentezlenir. Ayrıca alkollü içkilerin elde edilmesinde, turşu, peynir, yoğurt yapımında v.b. birçok maddenin elde edilmesinde mikroorganizmalardan faydalanılmaktadır (Çetin 1983).

Zararlı mikroorganizmalar insan ve hayvanlarda, boğaz, burun, alt solunum yolları, beyin, sindirim sistemi, idrar yolları, genital organlar, deri ve yumuşak doku, göz, seröz boşluk, kulak, yüz sinüsleri enfeksiyonlarına ve savunma eksikliği olanlarda da çeşitli enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Isenberg ve D'amato 1985).

Bakterilerin Sınıflandırılması:

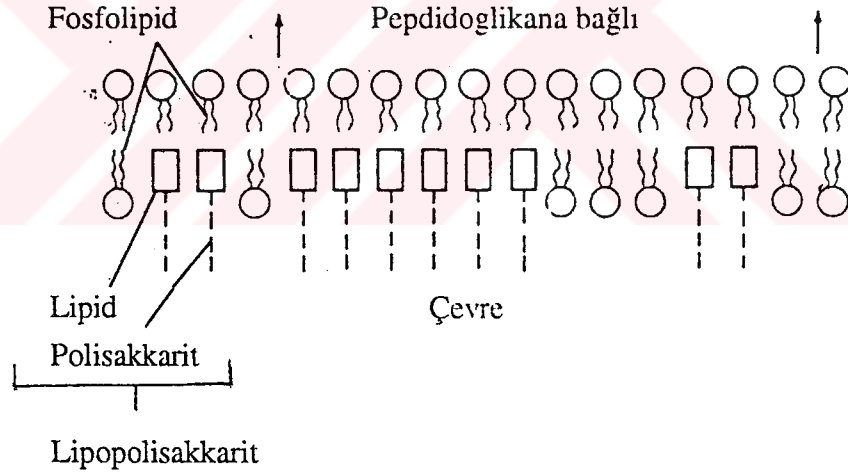
Bakteriler çeşitli şekillerde sınıflandırılırlar. Pratikte en yaygın kullanılanı, gram boyama özelliklerine ve şekillerine göre sınıflandırılmaları ve ayrılmalarıdır.

Gram boyama tekniği mikrobiyolojide çok kullanılan bir yöntemdir. Gram boyama sonucunda mor görülen mikroorganizmalar *Gram pozitif*, pembe görülenler ise *Gram negatif* olarak değerlendirilirler. Bakterilerin yapısının ışık mikroskopunda görülmesinin zor olmasına rağmen mikrobiyologlar *Gram (+)* ve *Gram (-)* bakterilerin yapılarındaki bu farklılığı elektron mikroskop ile belirlemişlerdir. Boyama yöntemiyle görülemeyen bu yapı farklılıkları elektron mikroskopuyla kolayca görülebilmektedir. *Gram (+)* bakterilerin hücre duvarı tek kattan oluşmuş ve çok ince iken, *Gram (-)* bakterilerin hücre duvarları tamamen kompleks ve çok katlı bir yapıya sahiptir (Şekil 1)(Brock ve Ark. 1984).



Şekil 1. *Gram (+)* ve *Gram (-)* bakterilerin hücre duvarlarının karşılaştırılması.

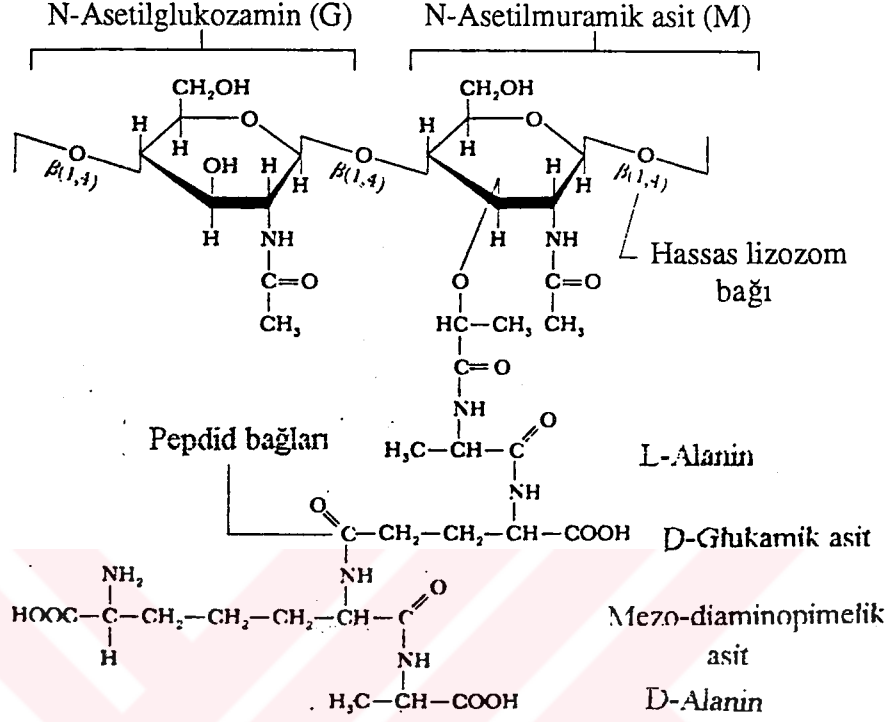
Gram (+) bakterilerde hücre duvarının % 90'nını peptidoglikanlar oluşturur. Fakat teikonik asit'in ögeleri de az miktarda mevcuttur. *Gram (-)* bakterilerin hücre duvarının ancak %5-20'si peptidoglikan yapıdadır. Hücre duvarını oluşturan diğer maddeler ise; lipitler, polisakkaritler ve proteinlerdir. Hücre duvarının en dış katmanını oluşturan lipopolisakkarit ve proteinler *Gram* pozitifleri negatiflerden ayırmada büyük önem arz eder. Çünkü bu tabaka oldukça karmaşık ve koruyucu özellik taşır (Şekil 2).



Şekil 2. *Gram (-)* bakterilerin hücre duvarının diyagramı (Brock 1984)

Gram (+) ve *Gram (-)*'lerin her ikisinde de bulunan ve sert bir yapıya sahip olan peptidoglikan tabaka (Şekil 3); 2 şeker türevi (N-asetilglukozamin ve N-asetil muramik asit) ve amino asitlerin küçük gruplarından (L-alanin, D-alanin, D-glutamikasit, diaminopimelikasit (DAP) ve lizin) oluşmuştur. Bu yapı şekerler

tarafından oluşturulan glikoz zincirlerinin ve amino asitlerin oluşturduğu peptidlerin birbiri ile bağlanması ile oluşmuş oldukça sağlam bir yapıdır. Bu sağlamlık hem glikan zincirindeki glikozid bağları hemde peptid bağlarından kaynaklanmaktadır. (Brock ve Ark. 1984)

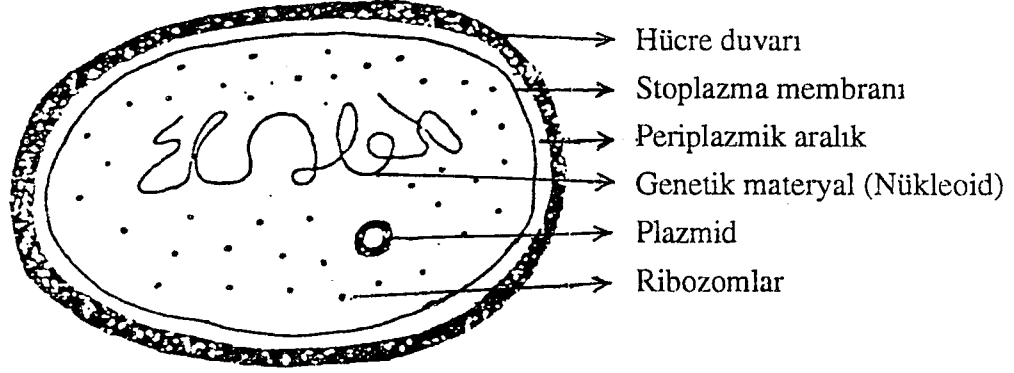


Şekil 3. Bakteri hücre duvarında bulunan peptidoglikanın bir ünitesinin formülü
(Brock ve Ark. 1984)

Gram pozitif mikroorganizmalar negatiflere göre daha düşük pH limitine sahiptirler ve bu nedenle bazik boyalara afiniteleri vardır. *Gram pozitif*lerin yapısında doymamış yağ asitlerinin miktarı daha fazladır ve aynı zamanda oksidan maddelerle olan ilişkileri de yüksektir. Bu durumda bazik boyalar afinitiyi artırır. Bütün bakterilerin kimyasal yapısında başlıca protein, nükleik asit, polisakkarit ve lipid gibi molekül ağırlığı büyük, koenzimler ara metabolitler gibi molekül ağırlığı küçük organik maddeler, su ve P, S, Fe, Na, K gibi anorganik maddeler bulunur (Arda 1981).

Bakteri proteinlerinde bütün aminoasitler mevcuttur. Proteinlerin büyük bir kısmı ya lipidlerle (lipoprotein) veya karbonhidratlarla (glikoprotein) birleşmiş haldedir. Proteinlerin farklılıklarından yararlanılarak bakteri türleri birbirinden ayrılabilirler. Bakteri proteinleri de diğer proteinlerde olduğu gibi fiziksel (ısı, ışık, uv, ışınları vs) ve kimyasal (asit, alkali, dezenfektanlar vs) maddelere karşı duyarlıdırlar. Lipoprotein ve lipopolisakkaritler halindeki lipid bileşikleri mikroorganizmaların hücre

duvarlarında ve stoplazmik membranında çoğunlukla bulunmaktadır. Bakterilerdeki nükleik asitler, ribonükleik asit (RNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA) karakteridedir. Bakterilerde başlıca 3 tür RNA vardır. Bunlar, ribozomal RNA (rRNA), transfer RNA (tRNA) ve messenger RNA (mRNA)'dır (Arda, 1981). Bir bakteri hücresi Şekil 4'de gösterilmektedir (Kayaalp 1989).



Şekil 4. Bir bakteri hücresi

Mikroorganizmaların üremeleri

Mikroorganizmalar uygun fiziksel ve kimyasal şartlar sağlandığında ürerler. Üremeleri esnasında şartların bozulması üremeyi olumsuz yönde etkiler ve hatta ölmelerine neden olur.

Mikroorganizmalar üzerine fiziksel kimyasal ve bazı diğer faktörler olumlu yada olumsuz etki yaparlar

Fiziksel faktörler:

Isı, yüzey gerilimi, elektrik, radyasyon, ozmotik basınç, hidrostatik basınç, rutubet, kuruma, çalkalama ve populasyon mikroorganizmalar üzerinde etkilidir.

Isı: Mikroorganizmalar kendi türlerine özgü (maksimal ve minimal) ısı derecelerinde üremelerini devam ettirirler. Bu sınırlar arasında mikroorganizmanın en iyi ürediği ısı derecesine optimal ısı denir. Minimal ısı derecesinin altındaki sıcaklıklarda mikroorganizmalar genellikle üremelerini durdururken, maksimum ısı derecesinin üzerinde sıcaklık artışına bağlı olarak ölümler görülür. Mikroorganizmalar soğuğa

dayanıklı olduklarından laboratuarda düşük ısılarda tutulurlar. Hatta bazıları - 196 °C sıcaklıkta bile canlılıklarını ve enfeksiyözitelerini yıllarca koruyabilirler.

Radyasyon: Radyasyon enerjinin boşlukta yada bir maddede dalgalar halinde yayılmasıdır. Radyasyon genellikle mikroorganizmaların genetik materyaline (kromozomal DNA) etki ederek ölümlerine yada mutasyona uğramalarına yol açar. Bu amaç için; uv, γ , x, ve katod ışınları ile ultrasonik vibrasyonlar kullanılmaktadır.

Yüzey geriliminin etkisi: Mikroorganizmalarda hücre duvarı ve stoplazmik membranın yapısı nedeniyle buldukları ortamdaki sıvı ile yüzey gerilimi arasındaki moloküler gerilimin dengede olmaları gerekmektedir. Bu denge bakterinin beslenmesi sırasında madde giriş çıkışını sağlar. Yüzey geriliminin düşük yada yüksek olması durumunda bu olay gerçekleşemez. Sabunlar, deterjanlar, fenol, safra gibi maddeler yüzey gerilimini düşürücü, sodyum ricinoleate ve lipoid ise artırıcı etki gösterirler.

Ozmotik basıncın etkisi: Mikroorganizmaların türlerine özgü en iyi üreme gösterdikleri ortamın ozmotik basıncı, mikroorganizma hücrelerinin iç ortamının ozmotik basıncı ile hemen hemen aynıdır. Ters durumlarda mikroorganizmaların üremeleri üzerine olumsuz etki yapan hipotonik ve hipertonic ortamlar oluşur.

Hidrostatik basıncın etkisi: Mikroorganizmalar hücre yapılarının sert ve dayanıklı olmasından dolayı 20 atmosfer basınca dayanırken okyanus derinliklerinde 10.000 libe/inch² basınç altında bile hayatlarını sürdürebilirler. Ancak bazı (mezofilik) mikroorganizmalar yüksek hidrostatik basınç altında bazı yüzey yapılarını kaybederler.

Rutubet ve kurumunun etkisi: Üreme ve çoğalmaları sırasında mikroorganizmaların ihtiyaçları olan besin maddelerinin suda erimiş olması gerekmektedir. Ortamda yeterli nem olmazsa üremelerinde yavaşlama ve hatta ölümler görülür. Ayrıca mikroorganizmaların yapılarının %75-90'nı su olduğu için kuru ortamlarda yapılarındaki suda meydana gelen kayıplar onların faaliyetlerini olumsuz yönde etkiler. Ancak bazı bakteri türleri, özellikle de sporlananlar kurumaya karşı daha dayanıklıdırlar.

Elektiriğin etkisi: Bütün canlılarda olduğu gibi mikroorganizmalar da yüksek voltajlı elektrikten zarar görürler. Ayrıca sıvı ortamdan elektrik akımının geçirilmesi esnasında oluşan klor ve ozon gibi ara maddelerde mikroorganizmalara zararlıdırlar.

Çalkalamanın etkisi: Oksijenli ortamda üremeyi seven aerobik mikroorganizmaların çalkalama ile üremeleri artarken, hızlı çalkalama durumunda bazı bakteriler parçalanarak ölebilirler (Erganiş 1994).

Kimyasal faktörler:

Mikroorganizmaların ; üretilmeleri sırasında kullanılan besi yerlerinin pH'sı, ortamdaki oksijen, karbondioksit, hidrojen, azot, ortamın oksidasyon-redüksiyon potansiyeli, besi yerinin pH'sını ayarlamakta kullanılan, K_2HPO_4 , KH_2PO_4 ve NaOH gibi maddeler ile antibiyotik ve dezenfektanların önemli derecelerde etkileri vardır.

pH'nın etkisi: Üreme için besi ortamının pH'sı optimal sınırlar içinde olmalıdır. Bu sınır mikroorganizmalara göre farklılık göstermekle birlikte patojenik mikroorganizmalarda genellikle konakçının doku ve vücut sıvılarının pH'sına (7.0-7.3) yakın olmalıdır. Mikroorganizmaların üremelerini takiben ortamın pH'sı kullanılan besin maddelerine göre asidik yada alkali olabilir. Örneğin: Besi yerinde proteinler ve organik asitlerin bozulmaları sonucunda ortamda NH_3 ve alkali özellikteki maddelerin artmasına bağlı olarak pH alkaliye kayarken, karbonhidratların bozulmaları durumunda oluşan asit karakterli maddelere bağlı olarakta asite kayar.

Oksijenin etkisi: Üremeleri için oksijene ihtiyaç duyan mikroorganizmalara oksijen olumlu etki yaparken oksijensiz ortamda üreyenlere toksik etki yapmaktadır. Bazı mikroorganizmalar ise her iki ortamda da üreyebilmektedir (Erganiş 1994).

Mikroorganizmaların üremelerinin durdurulması

Mikrobiyolojide bakterilerin üretilmesi kadar üremelerinin durdurulması ve öldürülmeleride büyük önem taşır. Doğada bulunan patojen olan ve patojen olmayan bakterilerin üretimleri nasıl birbirinden farklı ise öldürülmeleride farklı yollarla olmaktadır. Bir ortamın tüm canlı mikroorganizmalardan arındırılmasına **sterilizasyon** denir. Sterilizasyon kimyasal, fiziksel ve mekanik işlemler uygulanarak yapılmaktadır.

Kimyasal sterilizasyon: Kimyasal maddeler kullanılarak yapılan sterilizasyona **dezenfeksiyon** denir. Dezenfektanlar yapılarına göre 2 grupta incelenir

Organik dezenfektanlar: Bakterileri öldürme oranı karbon sayıları ile orantılıdır.

İnorganik dezenfektanlar: Öldürücü özellikleri suda iyonize olma özelliklerine bağlıdır (Erganiş 1994).

Dezenfektanlar : Antimikrobiyal etkili dezenfektanlar konakçı için zararsız, bakteri için ise yeterince etkili olmalıdır. Günümüze kadar kullanılanlar; asitler, alkaliler, alkoller, fenoller, sodyum azid, gluteralaldehit, ağır metal iyonları, okside edici ajanlar, alkilleyici dezenfektanlar ve deterjanlardır. Arsenik ve bromid gibi toksik etkili dezenfektanlar konakçıyada zarar verdiği için genelde kullanılmamaktadırlar.

Asit ve alkalilerin etki dereceleri suda ayrışma derecelerine bağlıdır. Bu maddeler bakterilerin hücre duvarını ve stoplazmik membranlarını bozarak etki etmektedirler. Sirke çok eski yıllarda bile mikrop öldürücü olarak kullanılmıştır. Midede bulunan HCl vücuttaki en önemli dezenfektandır. Borik asit ve benzoik asit vücutta kullanılabilen dezenfektanlardandır. Yine asitlerden sülfirik asit ile alkalilerden sodyum hidrosit, kireç ve potasyum hidrosit yaygın olarak kullanılmaktadır.

Alkollerden etil alkol ve izopropil alkol , %75 metil alkol + %3 HCl karışımları da aynı şekilde kullanılmaktadır. Geçmiş yıllarda yaygın olarak kullanılan fenoller, gerek pahalı olmaları gerekse deride nekroz yapmaları ve kötü kokuları nedeniyle daha az kullanılmaktadırlar.

Hücrelerdeki sülfidril gruplarını okside eden Cl, kalsiyum hipoklorit, I, hidrojen peroksit ve potasyum permanganat gibi okside edici ajanlarda dezenfektan olarak kullanılmaktadır. Klor pH'sı 6.0-8.0 olan ortamlarda en iyi etkiyi gösterir. Proteinlerin ve yağların aktivitesini bozarak etkili olur. İyot genellikle saf yada iyodür şeklinde kullanılmaktadır.

Bunların dışında *Gram* (-) bakterilere etkili olan sodyum azid, aletlerin dezenfeksiyonunda, gluteraldehit, civa, Cu, Ag gibi ağırmetal iyonlarının düşük konsantrasyonları, formaldehit ve etilen oksit gibi H atomlarının yerine alkil gruplarının girmesini sağlayan alkilleyici ajanlar, ozon ve bakteri hücresinin lipit membranına zarar veren deterjanlarda dezenfektan olarak kullanılmaktadır. Deterjanlar bakteri hücresinin lipit membranına saldırarak etkirler (Erganiş 1994).

Kemoterapotik ajanlar:

Kemoterapi: Kemoterapi tıp dilinde ilaçla tedavi anlamındadır. Kemoterapide ana ilke konakçıda (hastada) hiç ya da çok az toksik etki yapan bir kimyasal madde ile hastalık etkeni mikroorganizma üzerinde yeteri kadar toksik veya öldürücü etki oluşturmaktadır. Kemoterapötik ilaçlar vücutta kimyasal maddelerin selektif etkisi için tipik birer örnektirler. Bu selektif etki, mikroorganizma hücresi ile insan veya genel olarak memeli hücresi arasında yapı ve biyokimyasal mekanizmalar bakımından mevcut farklar sayesinde mümkün olmaktadır. Selektifliğin etkisi çeşitli kemoterapötik ilaç gruplarında farklılıklar gösterir (Goodman ve Ark. 1985).

Kemoterapötik ilaçlar içerisinde en fazla selektif etki gösterenler penisilinlerdir. Güçlü bakterisid etkisi olmasına karşın memeli hücreleri üzerindeki toksik etkileri çok düşük düzeydedir. Fakat stoplazma membranına ve protein sentezini etkileyerek antibakteriyal etki oluşturan bazı kemoterapötik ilaçların selektifliği düşüktür. Bu tür ilaçlar genellikle bakteri hücresine olduğu kadar memeli hücrelerine de etki gösterebilirler(Goodman ve Ark. 1985).

Kemoterapötikler vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonda mikroorganizmalar üzerindeki etki derecelerine göre iki gruba ayrılırlar.

a. Bakteriyostatik olanlar: Bakteri ve hücrelerinin gelişmesini ve üremesini önlerler, bakteriyi direkt olarak öldürmezler. Gelişme ve üremeleri bozulan bakteriler vücudun hücreysel savunma mekanizmaları tarafından yok edilirler.

b. Bakterisid olanlar: Bakteri hücrelerini dolaysız olarak direkt etkileyerek yok ederler(Kayaalp 1989).

Bazı bakteri ve diğer mikroorganizmalar kemoterapötik ilaç tarafından etkilenmezler. Buna **rezistans** denir. Bazı mikroorganizma türleri belirli kemoterapötiklerden etkilenmezler buna **tabii rezistans** denir. Bazen de mikroorganizmalar daha evvelden etkilendikleri kemoterapötiklerden sonradan etkilenmez olurlar yani direnç kazanırlar. Bunada **kazanılmış rezistans** denir. Birden fazla kemoterapötiğe karşı direnç oluşumuna ise **multiple rezistans** denir(Goodman ve Ark. 1985).

Antibakteriyel Kemoterapötiklerin Etki Mekanizmaları

Bakteri enfeksiyonlarında kullanılan kemoterapötiklerin etki mekanizmaları 5 grup altında incelenmektedir.

a. Hücre duvarı sentezini engellemek suretiyle

Bakteri hücrelerinde bütün hücrelerde bulunan stoplazma membranına ilave olarak bir hücre duvarı bulunur. Görevi bakteri stoplazması içinde yoğunlaştırılan besin maddelerinin oluşturduğu (yaklaşık 25 atm) ozmotik basınca karşı direnmek ve hücre bütünlüğünün bozulmasını önlemektir. Şayet hücre duvarı zayıflayacak olursa stoplazmik membran hücreyi koruyamayacağından hücre şişerek parçalanır.

Bazı antibiyotikler bakteri hücre duvarının sentezi ile ilgili biyokimyasal reaksiyonları bozarlar ve sonuçta hücre duvarı oluşamayacağı için bakteri ölür. Bu tür ilaçlar gelişmesini tamamlamış bakterileri öldürmez, üreme ve gelişmelerini etkiler.

Hücre duvarının ana maddesi yapısı, kitine benzeyen *murein* denilen bir polimerdir(Kayaalp 1989).

Murein bakteri duvarının kalınlığının yaklaşık %50'sini oluşturur ve bakteri duvarının mekanik sağlamlığını oluşturan esas ögedir. Hücre duvarında bulunan diğer maddeler *mureine* dış yüzünden bağlanmış olan *teikoik asit* ve onun değişme ürünü olan *teikronik asit* adlı polimerlerdir(Ersoy ve Bayşu 1986).

Penisilinler ve sefalosporinler *murein* sentezinde görevleri olan *transpeptidaz*'ları inhibe ederek *murein* sentezini bozarlar. Bunun sonucunda bakterilerde morfolojik bozukluklar şekillenir ve bakteriler parçalanarak erirler(Ersoy ve Bayşu 1986).

b. Stoplazma membranının permeabilitesini artırmak suretiyle etki:

Stoplazma membranı ozmotik bir engel görevi yapar. Bakteri için gerekli olan maddeler ortamdan bu membran içerisinden pasif difüzyon ve aktif transport ile geçmek suretiyle alınır.

Deterjan özelliğine sahip (yüzeyde aktif) dezenfektanlar ve bazı antiseptikler stoplazma membranının permeabilitesini artırarak stoplazma içindeki fonksiyonel önemi olan aminoasitler, nükleotidler ve potasyum gibi nisbeten küçük moleküllü maddelerin hücreden dışarı sızmalarına neden olurlar ve böylece bakterisid etki oluştururlar. Bunların etkisi hücre duvarının sentezini bozan antibiyotiklerin aksine bakterilerin üreme ve gelişme döneminde olup olmaması ile ilişki göstermez. Gelişmesini tamamlamış bakterileri de öldürür. Polimiksinler, gramisidin, amfoterisin B, nistasin ve diğer bazı antifungal ilaçlar ile, fenolik antiseptikler ve bazı kationik deterjan antiseptikler, bu etkiyi gösterirler(Kayaalp 1989).

c. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki:

Bu tip ilaçların antibakteriyal spektrumları genel olarak geniştir. Çoğunlukla bakteriyostatiktirler. Bazıları da (aminoglikozidler) bakterisid etki yaparlar.

Bu şekilde etki eden ilaçlardan bazıları bakterilerin ribozomları ile birleşerek ribozomlardaki messenger RNA tarafından yönetilen protein sentezini bozarlar. Fakat genellikle memeli hücreesindeki protein sentezini bozmazlar. Bunun sebebi memeli hücrelerinin ribozomlarının bakteri hücrelerinininkilerden farklı olmasıdır. Kemoterapötikler protein sentezi veya messenger RNA'nın okunması ile ilgili çeşitli basamakları bozarak bakteri hücresi için gerekli proteinlerin ve bu arada enzimlerin sentezini bozarlar(Kayaalp 1989).

d. Genetik materyal içinde DNA sentezinin veya DNA kontrolü altında yapılan mRNA sentezinin bozulması ile oluşan etki:

Bu gruptaki ilaçların büyük bir kısmı memeli hücrelerinin de çekirdeğini etkilediği için sitotoksik ilaçlardır. Bu nedenle antibakteriyal etkisi olmasına rağmen çoğu bu amaçla kullanılmaz. Ancak toksik etkisi az olan rifamisinler ile kinolonlar bu amaçla kullanılmaktadırlar(Kayaalp 1989).

e. İntermediyer metabolizmayı bozmak suretiyle etki:

Bunlar bakterinin metabolizması için gerekli bazı maddelerin sentezini önlerler. Bakteriler için antimetabolit niteliğinde olan maddelerdir. Sülfonamidler, sulfonlar, trimetoprim p-aminosalisilik asit ve izoniazidler bu şekilde etki eden kemoterapötiklerdir (Kayaalp 1989).

1.5 - *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Sarcina lutea* Bakterilerine Ait Genel Bilgiler

***Sarcina lutea*:** Gram pozitif bir bakteridir. Her türlü doku, organ, besin v.b. lerde bulunan antibakteriyal maddelerin varlığını veya bir maddenin antibakteriyal özelliğinin incelenmesinde kullanılan en hassas suşlardan biridir. Yani standart bir suşdur (Erganiş 1994).

***Escherichia coli*:** Gram negatif bakterilerden olup 2-6 µm boyunda çomakçıklardır. Bazı kültürlerinde koko basil veya basil şeklindedir. Bir insan patojeni olup normal bağırsak florasında da bulunmaktadır. Bağırsaklarda enterit ve enterekolit gibi enfeksiyonlar oluşturabilirler (Bilgehan 1992).

E.coli'nin en az 4 tipi insanlarda hastalıklara neden olmaktadır. Bunlardan Enteropatojenik (EPEC) türü çocuklarda ve bebeklerde ishale neden olmaktadır. Entero - toksinojen *E. coli* (ETEC) ürettiği enterotoksinlerle çok sulu ishale sebep olurlar. Ancak bu olay bağırsak yüzeyinde enterotoksinleri tutan maddeler var ise gerçekleşir. Aksi halde enterotoksinler bağırsakta tutunamaz ve hastalığı oluşturamazlar. Genelde bu rahatsızlık seyahatlerden sonra görülür. Enterotoksinlerin bazıları ısıya dayanıklı bazıları ise dayanıksızdır. Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC)'de shigellallar oluşur. Bunlar mukozal hücrelere saldırarak hücrelerin yapısını bozarlar. Bu tür dışkıda kan, mukus ve polimorf nükleer lökositler görülür. Enteroinvaziv türü enterotoksinlerden daha az hastalıklara sebep olurlar. Ancak henüz bu türü belirleyecek uygun bir metod tesbit edilememiştir. Enterohemorajik *E. coli* (Örneğin O157 serotipi son Japon salgınının mikrobi) ise ürettiği sitotoksinlerle vasküler

(damar) hücrelerine zarar verir. Böylece çok şiddetli ishale ve çok miktarda kanlı dışkılarla karakterize olmuş hastalıklara neden olurlar. Bu rahatsızlığın az pişmiş hamburgerlerden kaynaklandığı belirlenmiştir(Kelly ve Ark. 1985).

E. coli bakterileri, bağırsak lümeni dışında ayrı kolesistit, kolanjit, peritonit, septisemi yeni doğanlarda menenjit prostatit, çeşitli yumuşak doku enfeksiyonları ve abseleri gibi enfeksiyonlarda etken olmaktadır(Bilgehan 1992).

Staphylococcus aureus: Stafilokok'lar Gram pozitif bakterilerdir. 0,5-1,5 µm çapında tekli çiftlerden oluşmuş kısa zincirler halinde bulunurlar. Mikroskopta düzensiz salkımlar şeklinde görülürler. Hareketsizdirler, spor oluşturmazlar ve çoğu kadsüllüdür (Mikrokapsül şeklinde). Çoğu türleri fakültatif aneoroplardır.

Staphylococcus aureus ve *Staphylococcus saccharoliticus*'un alışılmadık bazı alt türleri (aneorobik türleri) hariç aerobik şartlarda daha hızlı ve daha çabuk büyürler. Stafilokok'ların yaygın olmayan bazı alt türleri de iyi bir büyüme için CO₂ varlığına ihtiyaç duyarlar. Bir çok alt türleri inhibitörsüz ortamlarda iyi büyürken, hücre duvarı olmayanlar ise hipertonic (osmotik basıncı yüksek) bir çevreye ihtiyaç duyarlar.

Hücre duvarlarında bulunan peptidoglikanlardaki diamino asitler L-lizin formundadırlar. Bu nedenle Stafilokok'lar endopeptidaz lizostafin tarafından yapılan lizise duyarlıdır. Endopeptidaz lizostafin peptidoglikanın peptid bağları arasındaki glisin-glisin bağlarını koparır. Ancak muramidaz tarafından yapılan lizise dayanıklıdır(Kloos ve Jorgensen 1985).

Stokromların mevcudiyetinden dolayı da Stafilokok'lar standart testlerden benzidin ile pozitif sonuç verirken, Streptokok'lar negatif sonuç verirler. Stafilokok'ların 20 türü çok yaygındır. Bunlardan *S. aureus* insanlarda ve maymunlarda bulunur. Çoğu Stafilokok türleri, deri ve mukoz membranlarda barınmazken, bazı bölgelere tercihli olarak yerleşmektedirler. Örneğin, *Staph. capitis* insan başında ense ve başın ön kısmında yağ bezlerinde çok miktarda bulunurken, *Staphylococcus aureus* burun deliklerinde çoğunlukla bulunmaktadır. *S. aureus* tarafından oluşan deri enfeksiyonları en yaygın insan Stafilokok enfeksiyonlarıdır. Bunlar sellulitis, sivilceler, çeşitli çıbanlar, cerahatli deri yaraları ve çeşitli bölgelerdeki yara enfeksiyonlarıdır.

S. aureus sığağa dayanıklıdır. Büyümesi esnasında gıdalarda entere toksinlerin açığa çıkmasına neden olurlar. Bu da zehirlenmelere sebep olmaktadır. Bakteremi, Bakteremia, Enditis, Pnömoni, Osteomyelitis gibi ciddi olaylar toplu yaşamdan kaynaklanan özellikle hastanede kazanılan enfeksiyonlar olduğu tesbit edilmiştir(Kloos ve Jorgensen 1985)

Penisilinaz enzimine dayanıklı semisentetik penisilinlerin kullanılmasından sonra *S. aureus*'un tedavisinde başarı sağlanmıştır. Ancak metisiline dayanıklı *S. aureus* (MRSA)'un bazı alt türleri epidemibiyolojik (yaygın) ve klinik olarak ortaya çıkarak büyük problemler oluşturmuştur. MRSA hastalarda çok sık izole edilmiş ve bu patojenin alt türlerinin antimikrobiyal ajanlardan makrolitler, aminoglikozidler, β -laktam antibiyotikler ve sefalosporinlere dayanıklı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte toksik bir antibiyotik olan Vankomisin ile MRSA'nın sebep olduğu ağır fonksiyonlar tedavi edilebilmiştir (Kloos ve Jorgensen 1985, Sezen 1986).

Pseudomonas aeruginosa: Çok hareketli, Gram negatif, hafif eğri çubuklar şeklindedir. Önemli bir insan patojeni olarak kabul edilir. Çoğu kez tek tek, bazen ikiyeşerli bazen zincir oluşturacak gibi görülen sporsuz bakterilerdir. Kültürlerinde tatlımsı aromatik meyve, çürük elma, olgun üzüm ya da trimetil amin kokusuna benzer özel bir koku oluştururlar. Çoğu piyosiyonin pigmenti oluşturarak üredikleri ortamı mavi yeşil renge boyarlar. Bu rengi başka hiç bir bakteri oluşturamadığından görülmesinin önemli tanı değeri vardır (Bilgehan 1992).

Piyosiyoninden başka diğer önemli alt türleri, suda çözünen kırmızı pigmentler oluşturan piyorubin, yine suda çözünen siyah kahverengi pigmentler oluşturan piyomelanin ve piyoverdindir. Piyosiyonin diğer pigmentler tarafından maskelenebilir. Piyorubin ve piyomelanin oldukça mukoid olup, bu türleri hareketsizdir. *Pseudomonas* UV'de 245 nm'de floresans yapar. Piyoverdinin floresans pigmentleri sarı yeşil, ya da sarı kahverengi olabilir. Bunlar $CHCl_3$ 'de çözünmezler (Gilardi 1985).

Pseudomonas aeruginosa toprak, bitki, su, lağım suyu ve memelilerin sindirim kanallarında çok yaygın bir şekilde bulunur. İnsanlarda patojenik olduğu gibi bazı hayvan, böcek bitkilerde de patojeniktir. Kurumaya karşı dayanıksız olup su veya sulu ortamlarda hastane duvarları, nemli çevre şartları ve sıvılarda aylarca yaşayabilir. Besinsel gereksinimleri için çeşitli organik maddeleri metabolize etme yeteneğine sahiptir (Gilardi, 1985).

Çeşitli nedenlerle savunma mekanizması aksamış kimselerde önemli hastalıklar oluşturur. Antiseptiklerden bir çoğuna ve antibiyotiklere dirençli olduğundan bu patojen ile ilgili enfeksiyon hastanede yatan hastalarda genellikle görülür. Esasen hastahane enfeksiyonlarının birinci etkenidir. Yaptığı başlıca enfeksiyonlar; yanık yarası enfeksiyonları, kronikleşmeye eğilimli idrar yolları enfeksiyonları, menejitler, kornea ülseri, panoftalmi, bronşit, bronkopnömoni, septisemi, ortakulak enfeksiyonları, çocuklarda diyareler, hematoloji, malignat ayrıca sistik fibrozis ve diğer enfeksiyonlardır (Bilgehan 1992).

Pseudomonas aeruginosa, serum gibi sıvı uygulamaları, intravenöz uygulamalarda, traketeomi, üretral kateterizasyon gibi aletle yapılan uygulamalarda, uzun süre immünosupresife ajanları (antibiyotik, antimetabolit, kortikostteroid, radyasyon gibi) kullanan kişiler, bu bakteriye karşı oldukça hassastırlar.

Hastanede diğer kişilerle kontakt kurmakla, benzol, benzal klorit, heksaklorofen sabunu, el kremleri, su sürahileri, süs bitkileri, çiçek vazosu, ağıza konan termometreler, nemlendiriciler, inkübatörler, şırıngalar v.b. pek çok şeyle bulaşabilmektedir. Ayrıca kişinin cildinde, intestinal kanallarda ya da solunumla da bulaşabilmektedir.

Bu nemli kaynaklar elbiseleri, yatak örtülerini, hasta çarşafları ve aletleri kontamine eder ve onlara bulaşır. Bunlarda çeşitli vasıtalarla diğer hastalara transfer edilebilir. Şahıstan şahısa transfer en önemli yol olarak görülür. *P. aeruginosa* orta kulak enfeksiyonlarının, sistik fibrosisin göz enfeksiyonlarının ve çocukların şiddetli epidermik ishalinin bir sebebidir.

P. aeruginosa yüzeye yapışkan enzim ve toksin üretir. Bu enzimler lipaz, esteraz, DNaz, lesitinaz, elastaz, koagulaz, toksinler ise, entero toksin, ekzo toksin, endotoksinlerdir. Bu salgılar hastalığa sebebidir(Gilardi 1985).

***Salmonella typhimurium*:** *Salmonella* bakterileri gram (-) bakterilerdir. 2-5 µm boyunda çomakcıklardır. Sporsuz, kapsülsüz ve hareketlidirler. Hem insanlar hem de hayvanlar için patojendirler.

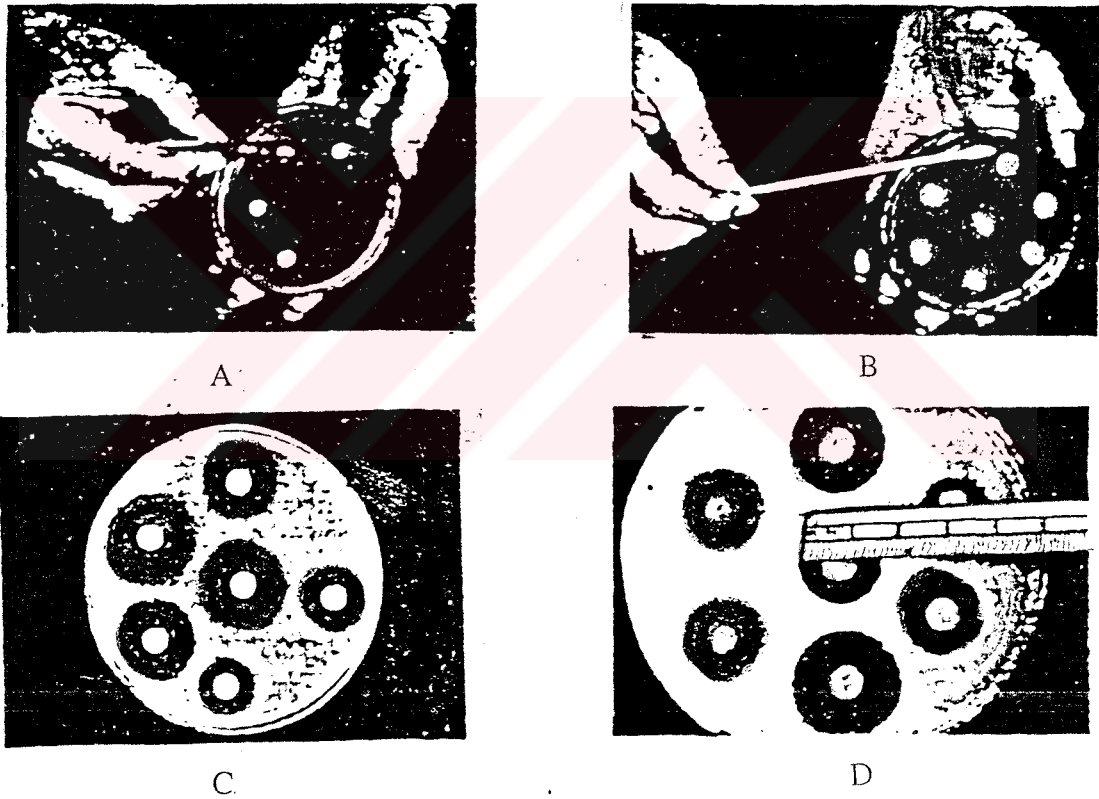
İnsanlarda üç çeşit hastalığa neden olurlar. Bunlar, genel enfeksiyon niteliğindeki hastalıklar, enterit ve enterekolit, septisemi ve lokal organ enfeksiyonlarıdır. Tifo ve paratifo gibi hastalıklar genel enfeksiyon niteliğindeki hastalıklardır. Kan dolaşımında ve lenflerde ayrı ayrı ve birlikte görülebilirler. Bu enfeksiyonların ilk ve ikinci haftanın başında kan ve kemik iliğinden üçüncü haftada ise dışkıdan ve idrardan izole edilebilir.

Salmonella typhimurium enterit ve enterokolitlere de etken olabilirler. Sebep oldukları enterit hastalıklar oldukça yaygındır. Gastro enteritler ise şiddetli ya da orta şiddette seyredebilirler. Bu enfeksiyonlarda bakteriler dışkıdan, rektum sürüntülerinden, kusmuklardan ve kuşku besin maddeleri artıklarından izole edilebilir. Septisemi ve lokal organ enfeksiyonlarında ise genellikle yüksek ateş görülür. Bakteriler kandan ve varsa lokalize irinleşme yerlerinden soyutlanabilirler. Mannitol ve sorbitol fermantasyonuyla pozitif sonuç verirler(Kelly ve Ark. 1985., Bilgehan 1992).

1. 6 - Oksimlerin Antibakteriyel Etkilerini Belirleme Yöntemleri

Oksimlerin antibakteriyel aktivitesi ile ilgili fazla bir araştırma bulunmamaktadır. Araştırma sonuçlarına bakıldığında standartlaşmış bir yöntem olmadığı görülmektedir. Bir maddenin antibakteriyel etkisinin belirlenmesinde genellikle **Çukur Agar (Agar Well)** yöntemi yada **tüp dilüsyon (MIC)** yöntemi kullanılmaktadır (Koneman ve Ark 1985).

Çukur Agar metodunda üzerinde çukurlar açılmış olan besiyerine bakteri ekilir ve açılan çukurlara kemoterapötik ya da denenecek maddeler çözelti halinde ilave edilir. Bu maddenin düzenli bir şekilde besiyerinde dağılması sağlanır. İnkübasyon'dan sonra ilave edilen madde kemoterapötüğün etkisine göre çukurun etrafında bir alan (zon) oluşur. İnhibisyon zonunun büyüklüğü antimikrobiyal etkinin büyüklüğü ile orantılıdır. Bu metodun aşamaları şekil 5'de görülmektedir (Bilgehan 1992).



A: Besiyeri üzerinde çukurların açılması.

B: Petriye bakterinin ekilmesi.

C: Antibakteriyel madde ilavesinden sonra inhibisyon alanlarının oluşumu.

D: İnhibisyon alanlarının bir cetvel yardımıyla milimetrik olarak ölçülmesi.

Şekil 5. Çukur agar yönteminin uygulanmasında bazı basamaklar (Koneman ve Ark. 1985)

Minimum inhibisyon konsantrasyonunda ise bir dizi tüp alınır. 1. sine kemoterapötik ya da denenecek maddeden yoğun konsantrasyonda hazırlanır. Daha sonraki tüplere seyrelme yoluyla çoktan aza doğru değişik konsantrasyonlar hazırlanır. Her tüpün üzerine belirli miktarlarda standart mikroorganizmadan ilave edilir. İnkübasyon sonrasında üremenin olup olmadığı bulanıklıktan anlaşılır. Üremenin oluşmadığı en düşük konsantrasyon minimum inhibisyon konsantrasyonudur (Bilgehan 1992).

1.7 Çalışmanın Amacı ve Kapsamı

Oksimler ve türevleri, biyolojik ve fizyolojik aktiflikler ve antitümör etkiler nedeniyle ilaç sanayinde kullanılmanın yanısıra boya sanayinde, motor yağlarının ve lastiklerin iyileştirilmesinde kullanılmaktadır.

Bu çalışmamızda bazı oksim ve türevlerinin biyolojik aktifliklerini araştırmak için aldehit ve ketonlardan çıkılarak aldoksim ve glioksimler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu oksimler NOCl yada Cl₂ gazı vasıtasıyla klorlanarak hidroksamik asit klorürlerine dönüştürülmüştür. Elde edilen oksim ve klorlanmış oksimlerin antibakteriyal etkilerinin incelenmesi ve birbirleriyle kıyaslanması amaçlanmıştır. Klorun dezenfektan etkisinden dolayı klorlanmış oksimlerin diğerlerine nazaran daha fazla bir aktiviteye sahip olacağı düşünülmüştür. Elde edilen maddelerin dört değişik konsantrasyonda çözeltisi hazırlanmış ve bunlar beş ayrı bakteri üzerinde denenmişlerdir. Denenen bakterilerden birisi antibiyogram testlerinde standart suş olarak kullanılan *S. lutea*'dır. Böylece klorlanmış ve klorlanmamış her iki oksim grubunun antibakteriyal etkileri karşılaştırılmıştır.

Ayrıca literatürde rastlanmayan dört oksim eteri sentezlenmiş bunlarda aynı bakteriler üzerine denenmişlerdir. Çalışmada sentezlenen maddeler ve kullanılan bakteriler aşağıda verilmektedir.

Oksimler

p-klorbenzaldoksım
o-klorbenzaldoksım
2,4-diklorbenzaldoksım
p-Tolulaldoksım
Tereftalaldoksım
Fenilglioksım
p-klorfenilglioksım
 β -naftilglioksım
anti-kloroglioksım
 α -naftilaldoksım

Oksim klorürler

p-klorbenzaldoksım klorür
o-klorbenzaldoksım klorür
2,4-di klorbenzaldoksım klorür
p-Tolulaldoksım klorür
Tereftalaldoksım klorür
Fenilglioksım klorür
p-klorfenilglioksım klorür
Kloro β -naftilglioksım

Oksim eterler

2,4-diklorbenzaldoksimo etanol

p-klorbenzaldoksimo etanol

Tereftalaldoksimo dietanol

Fenilglioksimo dietanol

Kullanılan Bakteriler

S. lutca

E. coli

S. aureus

P. aeruginosa

S. typhimurium

Bu çalışmada sentezlenen maddelerin çoğunun iyi bir antibakteriyal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Böylece bu maddelerin ileriki aşamalarda antibakteriyel ajan olarak kullanılabilme ihtimalini ortaya çıkarmıştır. Hatta sentezlenen maddelerin aktif grupları artırılarak daha yüksek aktiviteye sahip maddelerin elde edilebileceği amaçlanabilir.

2. KULLANILAN MADDELER VE ALETLER

2.1. Araştırmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu araştırmada *p*-Tolualdehit, *p*-klorbenzaldehit, *o*-klorbenzaldehit, 2,4 diklorbenzaldehit, α -Naftilaldehit, Tereftalaldehit, Kloralhidrat, Asetofenon, Bütülnitrit, Bifenil metil keton, *p*-klor-asetofenon, β -asetil naftalin, Hidroksilaminhidroklorür, sodyum nitrit, Sodyum hidroksit, Metalik sodyum, Etilenklorhidrin, Diklor metan, Asetonitril, Dioksan, Karbontetraklorür, Bütıl alkol, Etil alkol, Asetik asit, Sodyum asetat, Benzen, kloroform, Dietil eter, Sülfürik asit, Hidroklorik asit ve Klor gazı kullanılmıştır.

Etil alkol Tekel'den, kuru Cl₂ gazı Habaş A.ř (Konya) 'den temin edilmiştir. Diğer maddeler ise Merck firmasından temin edilmiştir.

Bütülnitrit ve Bifenil metil keton ise laboratuvar şartlarında elde edilmiştir (Dikmen ve Ergener 1965., Long ve Henze 1941).

2.2. Araştırmada Kullanılan Bakteriler

Araştırmada 2'si *Gram pozitif* (*Sarcina lutea*, *Staphylococcus aureus*) ve 3'ü *Gram negatif* (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*) olmak üzere 5 adet bakteri kullanılmıştır. Pasajlanarak mikroskopta görüntülenen bu bakterilerin fotoğrafları ek B'de dir.

Kullanılan bakterilerden *Sarcina lutea* standart suş olarak Almanya'dan getirilmiştir. Diğer dört bakteri ise S.Ü. Veteriner Fakóltesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Laboratuvarı kültür koleksiyonundan temin edilmiştir.

Bakterilerin izole edildiği yerler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo - 1. Denemede kullanılan bakteriler ve temin yerleri

Bakteri cinsi ve türü	<i>Sarcina lutea</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
Orijini	Standart suş ATCC - 9341	İnek - Süt	Buzağı - İshal	İnsan - Kulak	İnsan

2.3. Araştırmada Kullanılan Besiyeri

Antibakteriyel aktivitenin belirlenmesinde Mueller Hinton Agar (MHA) besiyeri kullanılmış ve bu madde Atabay firmasından temin edilmiştir. Bakterilerin üretilmesinde ise Tryptone Soya Broth (TSB) kullanılmıştır.

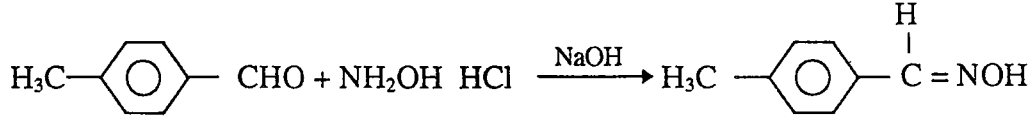
2.4. Araştırmada Kullanılan Alet ve Malzemeler

- ¹H NMR Spektrofotometresi, TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Enstitüsü Enstrümantal Laboratuvarı - ANKARA
 - İnfrared Spektrofotometresi (PYE Unicam SP-1025)
 - Erime noktası tayin cihazı (Büchi SMP-20 ve Gallenkamp)
 - Rotativ Evaporatör (Heidolph)
 - İnce tabaka Kromotografisi (Hazır plaka, Slikajel-60, Merck)
 - Otoklav (Newlove Model HL-36 Ae)
 - İnkübatör (37 °C ye ayarlanabilir ± 0.1 °C'ye hassas, Dedeoğlu)
 - Mikropipet (250 µl)
 - pH Metre (Orion Research Model SA. 210)
 - Kırılma indisi (Atago)
 - Araştırma mikroskobu (Leitz Ortho Lux Model II)
- İnfrared spektrofotometresi, kırılma indisi ve erime noktası tayin cihazı S.Ü. Fen Edebiyat Fakültesinden, diğerleri ise S.Ü. Veteriner Fakültesinden temin edilmiştir.

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Mono Oksimlerin Eldeleri ve Klorlanması

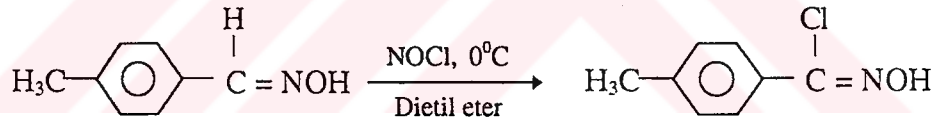
1-a) *p*-Tolulaldoksim Sentezi



250 ml'lik bir balona 23.58 ml (0.2 mol) *p*-tolulaldehit konulur. Üzerine 11 g (0.28 mol) NaOH'in 40 ml sudaki çözeltisi, daha sonrada 12 g (0.17 mol) hidroksilaminhidroklorür'ün yine 40 ml sudaki çözeltisi yavaş yavaş ilave edilir. Oluşan çözelti geri soğutucu altında 45 dakika karıştırılarak ısıtılır. Sonra soğutulur ve pH 5-6 olana kadar seyreltik HCl ile asitlendirilir. Çöken *p*-tolulaldoksim süzülüp kurutulur. Alkol-su karışımından(1:2) kristallendirilir (Scholl ve Kacer1930).

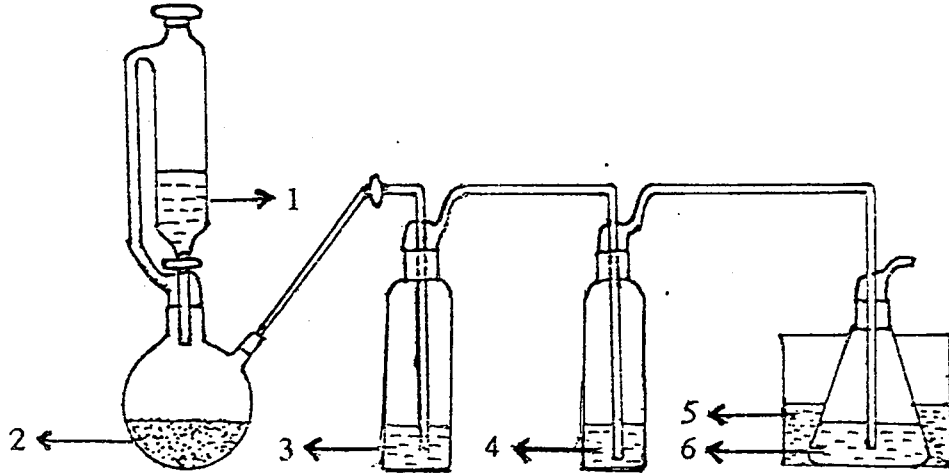
En: 79 °C (Lit. 79 °C), Verim: 18 g (%66.7).

1-b) *p*-Tolulaldoksim klorür Sentezi



1.4 g (0.01 mol) *p*-tolulaldoksim 20 ml dietileterde çözülür ve 0 °C'ye kadar soğutulur. Sonra klorlama düzeneğinde (Şekil. 6) elde edilen NOCl ile klorlama yapılmaya başlanır. Renk önce açık yeşile sonra koyu yeşile, daha sonra da koyu kahverengine döner. Yaklaşık 80 dakika sonra *p*-tolulaldoksim klorür oluşur. Oluşan kristaller süzülerek eter ile yıkanır ve alkol-su karışımından kristallendirilir (Rheinboldt ve Denold 1927).

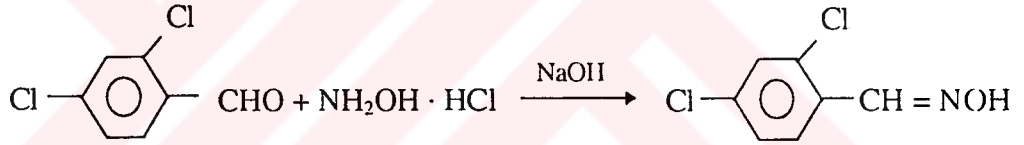
En: 69 - 70 °C (Lit. 69 °C), Verim: 1 g (%56.9).



- 1: Derişik HCl 3: Saf su 5: Termostat
 2: NaNO₂ 4: Derişik H₂SO₄ 6: Oksim Çözeltisi

Şekil 6. Klorlama düzeneği (Özler, 1989)

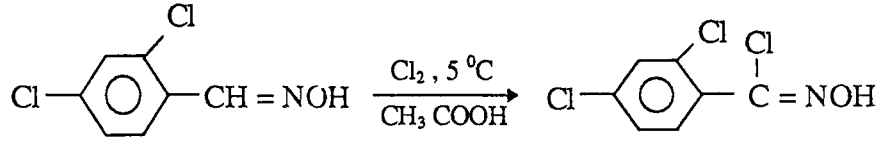
2-a) 2,4 -Dikloro benzaldoksım Eldesi



250 ml'lik bir balona 6.12 g (0.035 mol) 2, 4 diklorobenzaldehit alınarak yeteri kadar alkolde çözülür. Diğer taraftan ayrı kaplarda 3 g (0.044 mol) NH₂OH.HCl ve 4.5 g (0.1 mol) NaOH 50'şer ml suda çözülür. Her iki çözelti karıştırılıp soğutulur. Sonra balona yavaş yavaş ilave edilir ve 1 saat kadar geri soğutucu altında kaynatılır. Soğutulan çözeltiye pH 5-6 olana kadar seyreltik HCl damlatılarak, oksimim çökmesi sağlanır. Çöken madde süzülüp saf su ile yıkanır, kurutulur ve alkol-su karışımından kristallendirilir (Yoshinari ve ark. 1975).

En: 137 °C (Lit. 136-137 °C), Verim: 5.85 g (%86.86).

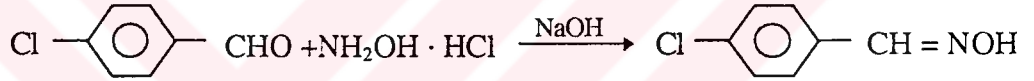
2-b) 2,4- Dikloro benzaldoksim klorür Eldesi



20 g (0.11 mol) 2,4- dikloro benzaldoksim 200 ml asetik asitte çözülür. 5 °C civarında klor gazı geçirilir. Klor gazı geçirme işlemi sırasında sıvının rengi sarıdan maviye döner ve daha sonra tekrar sarı olur. Klor gazı geçirme işleminin süresi saatte 0,05 mol madde klorlanacak şekilde ayarlanır. Klorlama işlemi tamamlanınca karışıma 500 ml su ilave edilir. 20 dakika beklenir ve sonra oluşan kristaller süzülerek kurutulur(Yoshinari ve ark. 1975., Chiang 1971).

En: 100 °C (Lit. 97-100 °C), Verim: 18.6 g (%78.71).

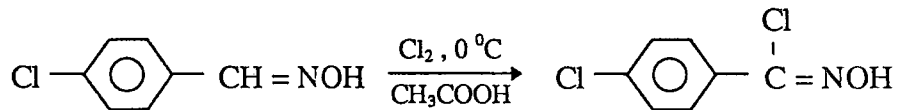
3-a) p-Klor benzaldoksim Eldesi



250 ml'lik bir balona 4g (0.03 mol) p-klorbenzaldehit alınır. Aynı kaplarda 2,4 g (0,035 mol) NH₂OH.HCl ve 3.66 g (0.09 mol) NaOH 40'ar ml suda çözülürler, birbirleri ile karıştırıldıktan sonra soğutulup balondaki p-klorbenzaldehit çözeltisi üzerine yavaş yavaş ilave edilir ve geri soğutucu altında 1 saat kaynatılır. Soğutulan, karışımın pH'ı 5-6 olana kadar seyreltik HCl ilave edilir. Oluşan çökelekler süzülerek saf su ile yıkanıp kurutulur ve alkol su karışımından kristallendirilir(Yoshinari ve ark 1975).

En: 110 °C (Lit.110 °C), Verim: 3.7 g (% 85.56)

3.b) p-Klor benzaldoksim klorür Eldesi

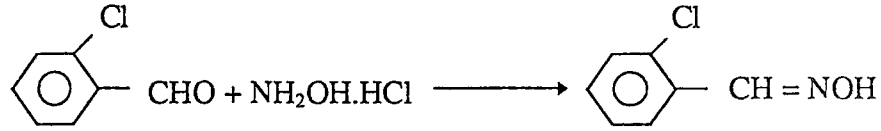


10 g (0.064 mol) p-klorbenzaloksim 30 ml buzlu asetik asitte çözülür. Daha sonra karışım içinden saatte 0.02 mol madde klorlanacak şekilde 5 °C sıcaklıkta klor gazı geçirilerek klorlama yapılır. Çözeltinin rengi önce mavi olur, sonra sarıya döner.

Bu aşamada klorlama işlemine son verilir. Çözeltideki klor gazı fazlası azot ile giderilir. Sonra 150 ml su ilave edilip 20 dakika beklenir. Oluşan çökelekler süzülür ve su ile yıkanır. Çökelekler 20 ml petrol eteri ile karıştırılarak buzdolabında bekletilir. Sonra süzülür ve kurutulur(Yoshinari ve ark 1975., Chiang 1971).

En: 88°C (Lit. 88-90 °C), verim 7 g (%57.3).

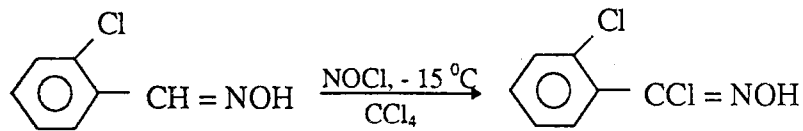
4-a) o-Klorbenzaldoksim Eldesi



500 ml'lik bir balona 16 ml (0.14 mol) o-klorbenzaldehit alınır. Diğer taraftan 18 g (0.45 mol) NaOH ve 12 g (0.3 mol) hidroksilamin hidroklorür ayrı ayrı kaplarda 200'er ml suda çözülerek karıştırılır. Karışım soğutulduktan sonra o-klorbenzaldehit üzerine yavaş yavaş ilave edilir. Geri soğutucu altında 1 saat kaynatıldıktan sonra soğutulup seyreltik HCl ile asitlendirilir. Oluşan çökelekler süzülüp saf su ile yıkanır. Daha sonra kurutulan madde alkol-su karışımından kristallendirilir (Rheinboldt ve Denold 1927)

En: 75 °C (Lit. 75 °C), Verim: 10 g (%45.20).

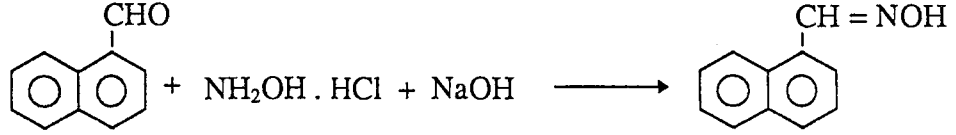
4-b) o-Klorbenzaldoksim klorür Eldesi



1 g (0.064 mol) o-klorbenzaldoksim 20 ml CCl_4 'de çözülür ve klorlama düzeneğinde, elde edilen NOCl gazı ile -15°C'de klorlanır. Yaklaşık 15 dakika sonra çökelek oluşumu tamamlanır ve klorlanmaya son verilir. NOCl gazının fazlasının uzaklaşması için çeker ocakta 5-10 dakika bekletilir. Sonra çökelek süzülüp, önce CCl_4 , sonra saf su ile yıkanıp kurutulduktan sonra alkol-su karışımından kristallendirilir (Rheinboldt ve Denold 1927, Chiang 1971).

En: 56-58 °C (Lit. 56 °C), Verim 0.5 g (%41).

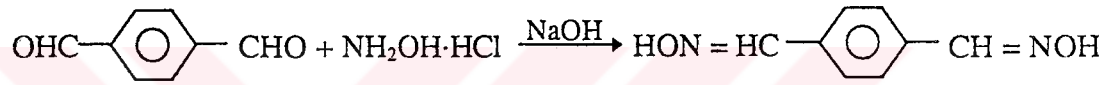
5.a) α - Naftil aldoksim



250 ml'lik balona 3 g (0.02 mol) α -naftil aldehit konular. Üzerine 0.8 g (0.02 mol) NaOH'in 25 ml sudaki çözeltisi ve 1.38 g (0,02 mol) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 'ün 25 ml sudaki çözeltisi karıştırılıp, yavaş yavaş ilave edilir. Çözelti geri soğutucu altında 45 dk karıştırılarak ısıtılır. Soğutulan çözeltiye pH 5-6 olana kadar seyreltik HCl ile asitlendirilir. Çöken α -naftil aldoksim süzülüp kurutulur. Alkol-su karışımından kristallendirilir(Brandis 1889).

En: 98 °C (Lit. 98), Verim: 3.1 g (%94.3).

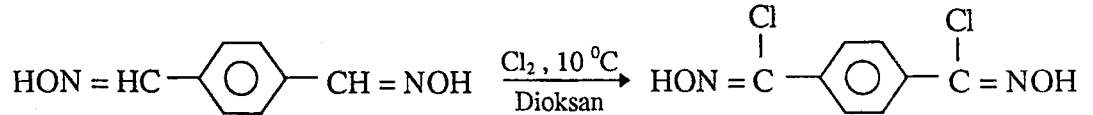
6. a) Tereftal aldoksim Eldesi



2.68 g (20 mmol) tereftalaldehit'in 30 ml etanoldeki çözeltisine 3.48 g (50 mmol) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 'ün 20 ml sudaki çözeltisi ilave edilir. Sonra 20 ml %10'luk NaOH çözeltisi katılarak geri soğutucu altında 2 saat ısıtılır. Soğuyunca oluşan oksim süzülür. Soğuk su ve alkol ile yıkanır. Süzüntü seyreltik HCl asit ile asitlendirilerek çöken oksim tekrar süzülür. Ham oksim Alkol-su (1-2) karışımından kristallendirilir. THF, DMF ve Dioksanda çok çözünür(Heilbron ve Bunbury 1965., Errede ve Hopwood 1957).

En: 220°C (lit. 219-221 °C), Verim: 2.2 g (%67).

6.b) Tereftalaldoksim klorür Eldesi

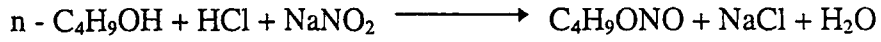


2 g (12 mmol) oksim 35-40 ml dioksanda çözülerek 10 °C'lik termostata yerleştirilir. Klorlama olurken çözeltinin rengi önce açılır, sonra koyu yeşil renk alır. Klor gazı bu haldeyken kesilir ve güneş ışığında bir kaç saat bekletilir(Ricco 1961., Karataş ve Tüzün 1989).

En: 180 °C (Lit: 177-181 °C), Verim: 1.2 (%43).

3. 2. Glioksimlerin Eldesi ve Klorlanması

n-Bütil nitrit Eldesi

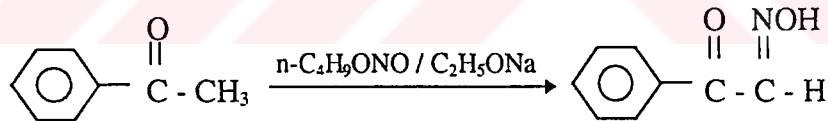


500 ml'lik balona 92.65 ml (1 mol) n-bütil alkol alınarak, üzerine 69 g (1 mol) $NaNO_2$ 'in 140 ml sudaki çözeltisi tuz-buz karışımında yavaş yavaş ilave edilir. Bu sırada sıcaklık $10\text{ }^\circ\text{C}$ 'yi geçmemelidir. Elde edilen bu karışıma, 88 ml HCl asit yine tuz-buz karışımında (Sıcaklık $+5\text{ }^\circ\text{C}$ 'yi geçmeyecek şekilde) ve çeker ocakta yavaş yavaş ilave edilir. Sonra çözeltinin üzerine 200 ml su ilave edilerek ayırma hunisine alınır ve alta toplanan su fazı ayrılarak atılır.

Organik faz önce %1'lik $NaCO_3$ çözeltisi ile daha sonra iki kez saf su ile yıkanır. Tekrar ayrılan organik faz $CaCl_2$ gibi bir kurutucu ile kurutulur. (Bu işlemler sonucu yaklaşık 100 ml ham bütil nitrit elde edilir.)

Daha sonra ham bütil nitrit $65\text{ }^\circ\text{C}$ civarında normal bir destilasyon cihazında destillenir. Destilat tuz-buz karışımındaki balonda toplanır. Kn: $65\text{ }^\circ\text{C}$. Bütil nitrit $0-6\text{ }^\circ\text{C}$ civarında saklanır(Dikmen ve Ergener 1965).

7.a) İzonitroso asetofenon Sentezi

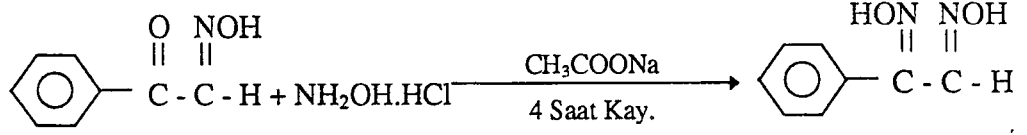


2.03 g (0.088 mol) Na metali 100 ml mutlak etanolde soğukta çözülür. Üzerine 8.24 g (0.08 mol) n-bütil nitrit sıcaklık $-5\text{ }^\circ\text{C}$ 'yi geçmeyecek şekilde 20-30 dakikada karıştırılarak yavaş yavaş damlatılır. Damlatma bittikten sonra karıştırmaya 15-20 dk. daha devam edilerek üzerine, yine sıcaklık $-5\text{ }^\circ\text{C}$ geçmeyecek şekilde 9.24 g (0.077 mol) asetofenon 20-30 dakikada karıştırılarak damlatılır. Çözelti oda sıcaklığına gelinceye kadar karıştırılmaya devam edilir. Bir gece dinlenmeye bırakılır. Oluşan sarı kırmızı kristaller süzülür. Eterle birkaç defa yıkanır. Elde edilen çökelek minimum miktardaki su ile çözülür ve seyreltik CH_3COOH ile pH 5-6 olacak şekilde asitlendirilir. Oluşan çökelek süzülür ve su ile bir kez yıkanır. Alkol-su karışımında

kristallendirilir. İsonitroso asetofenon etanol, pridin, DMSO ve DMF'de çözünür. Suda çözünmez(Norman ve ark. 1962).

En:129 °C (Bozunma) (Lit. 129 °C), Verim: 1.22 g (%48.40).

7.b) Fenil gliksim Sentezi

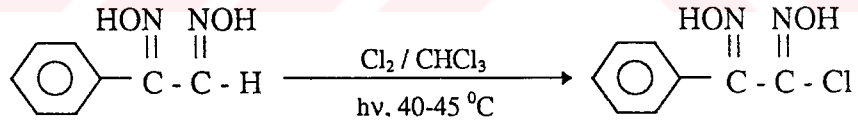


Fenil gliksim elde edilirken $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ve CH_3COONa 'ın miktarları stokiometrik miktarlardan biraz daha fazlası alınır.

250 ml'lik balona 2.49 g (16.7 mmol) izonitrosoasetofenon alınarak 15 ml etil alkolde çözülür 2.37 g (28.9 mmol) CH_3COONa ve 1.2 g (13.7 mmol) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ayrı ayrı kaplara alınarak her ikisinde doygun çözeltileri hazırlanır. Sonra her iki çözelti birleştirilip saf suyla 40 ml'ye tamamlanır ve balondaki izonitrosoasetofenon çözeltisi üzerine ilave edilerek karıştırılır. Geri soğutucu altında 4 saat kaynatılır, sonra buzdolabında bekletilir. Oluşan kristaller süzülür. Alkol-su karışımından tekrar kristallendirilir(Burakevich ve ark.1971., Proger ve ark. 1948).

En: 180 °C (Lit: 180 °C), Verim: 1.5 g (%54.8).

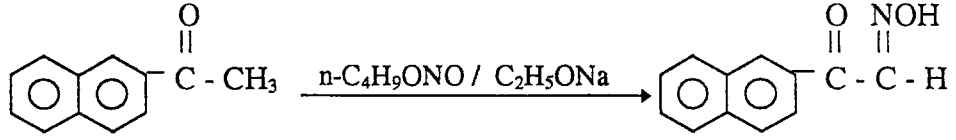
7.c) Klorofenil gliksim



2 g (12 mmol) fenil gliksim, 100 ml'lik yıkama şişesine alınarak 30-40 ml CHCl_3 'da süspansiyon haline getirilir. Bundan 40-45 °C'da güneş ışığı altında Cl_2 gazı geçirilir. Bir süre sonra çökelekler çözünür ve çözelti rengi sararır. Daha sonra yeniden çökelekler oluşur, çökeleklerin maksimum olduğu anda Cl_2 gazı kesilir. 5 dk kadar güneşte bekletilir. Sonra ceker ocakta klorun ve fazlası uzaklaştırılıp süzülür. Kurutulan çökelek alkol-su karışımından kristallendirilir. Bu madde alkol, eter dimetil sülfoksit, ve dimetil formamid'de çözülür, suda çözünmez(Uçan ve Mirzaoğlu 1990).

En: 196 °C (Lit. 195 °C), Verim: 1.2 g (%49.6).

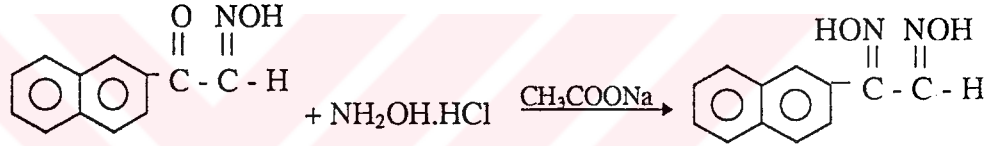
8.a) İzonitroso asetil β-naftalin



1.70 g (0.01 mol) β-asetil naftalin alınıp, izonitroso asetofenonda olduğu gibi yapıldı. Ancak reaksiyon tuz-buz banyosunda değil oda sıcaklığında uygulandı (Pekacar 1994).

En: 115 °C , (Lit: 115 °C) Verim: 1.4 g (%70).

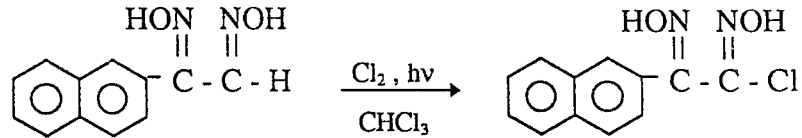
8.b) β-Naftil gliksim



1.99 g (0.01 mol) isonitroso asetil naftalin alınıp fenil gliksimde olduğu gibi yapıldı(Pekacar 1994).

En: 188 °C (Lit: 188°C), Verim: 2.03 g (%95).

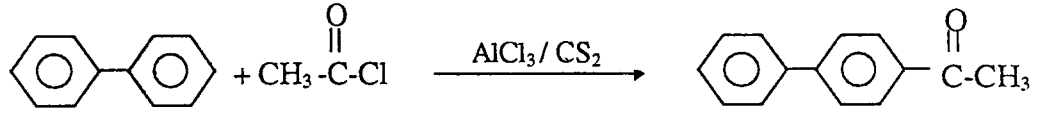
8.c) β-Naftil gliksim klorür



50 ml'lik yıkama şişesine, 2.14 g (0.01 mol) β-naftil gliksim alınarak 10 ml CHCl₃'da süspansiyon haline getirilir. Güneş ışığı altında klor gazı geçirilir. Süspansiyon halindeki maddede oluşan değişiklik onun klorlandığını gösterir(Pekacar 1994).

En: 165-167 °C(Lit: 166 °C), Verim: 1.5 g (%61).

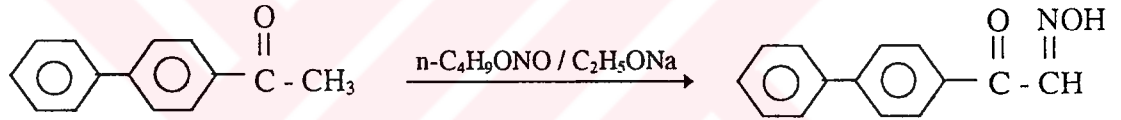
9 .a) 4- Asetilbifenil (4 - fenilasetofenon)



4 ağızlı 500 ml'lik balona 29.4 g (0,22 mol) susuz AlCl₃ 75 ml kuru CS₂'de süspansiyon haline getirilir. 17.3 g (0,22 mol) asetil klorür ve 30,8 g (0,2 mol) bifenil CS₂'de çözülür ve 20 dakika içinde balona karıştırılarak ilave edilir. Balon bu halde 40 dakika daha karıştırılır ve sonra 4 saat kadar geri soğutucu altında ısıtılır. Fazla CS destillenir, kalıntı yavaşça 500 ml'lik suya dökülür. Oluşan sarı renkli madde süzülür ve etil alkolden tekrar kristallendirilir (Long ve Henze 1941).

En.:120 °C (Lit 120-121 °C); Verim 24 g (% 61)

9.b) İzonitroso asetil bifenil Sentezi



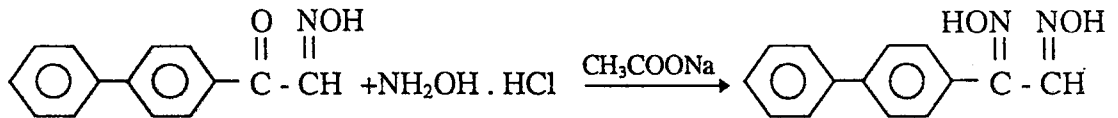
1 g (43 mmol) temiz metalik Na, 50 ml mutlak etil alkolde çözülür. 3 ml (26 mmol) bütülnitrit ve 1 g (5 mmol) bifenil metil keton kullanılarak izonitroso 4-fenil asetofenon, aynen izonitroso asetofenonda olduğu gibi sentez edilir.

En: 110 °C, Verim: 0.8 g (%71).

¹H-NMR Spektrum Değerleri: O-H : 11.40 ppm (1 H, s), C-H (ald.): 8.15 ppm (1H, s), C-H (arm.) : 7.30 -7.70 ppm (9 H, m)

IR Spektrum Değerleri: ν O-H: 3240, ν C-H (arm): 3030, ν C-H (alf): 2875, ν (OH....H): 2370, ν C = O: 1680, ν C = N: 1630, ν N - O: 1015 , (cm⁻¹)

9.c) Bifenil glioksim



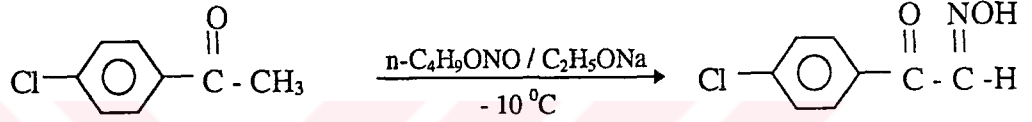
0.634 g (2.8 mmol) bifenil keto oksim 5 ml etil alkolde çözüldü. 0.658 g (4.8 mmol) susuz CH₃COONa ile 0.20 g (2.8 mmol) NH₂OH.HCl'in ayrı ayrı doygun çözeltileri hazırlandı. Daha sonra fenil glioksimde uygulanan işlemlerin aynısı uygulandı. Elde edilen bifenil glioksim alkol-su karışımında tekrar kristallendirildi.

En: 180-182 °C, Verim: 0.6 g (%88.8).

¹H-NMR Spektrum Değerleri: O-H : 11.45-11.80 (2 H, m), C-H (ald.): 8.45 (1H, s), C-H (arm.): 7.40 -7.90 (9 H, m)

IR Spektrum Değerleri: ν O-H: 3250, ν C-H (arm): 3020, ν C-H (alf): 2900, (OH...H): 2375, ν C = N: 1690, ν N-O: 970, (cm⁻¹)

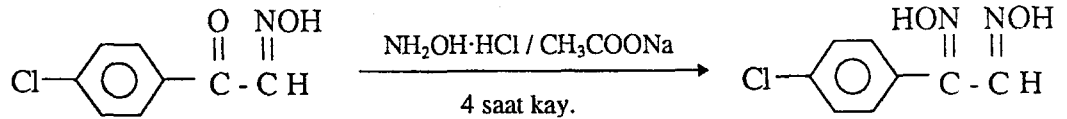
10. a) İzonitroso -p- kloroasetefenon



Bu madde izonitroso asetofenonda olduğu gibi sentezlenir. Ancak asetofenon yerine izonitroso-p-klor asetofenon kullanılır. Reaksiyon -10 °C'da 0.1 mol (2.3 g) Na metali, 100 ml C₂H₅OH'de çözerek, 0.1 mol (10.3 g) bütül nitrit ve 0.1 mol (15.46 g) p-klor asetofenon alınarak yapılır (Pekacar ve Özcan 1994).

En: 158-159 °C (bozunma), (Lit. 158-160 °C bozunma) Verim: 13.9 g (%73).

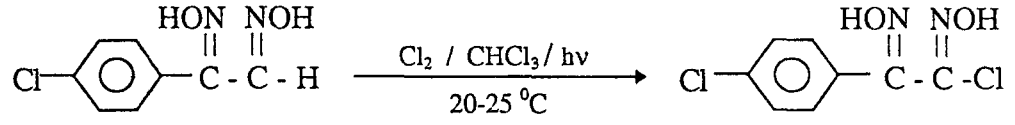
10. b) p- Kloro fenil glioksim



p-kloro fenil glioksim, fenil glioksimde olduğu gibi sentezlenir (Pekacar ve Özcan 1994).

En: 150-151 °C (bozunma), (Lit: 150-152 °C bozunma) Verim: 15.89 g (%80)

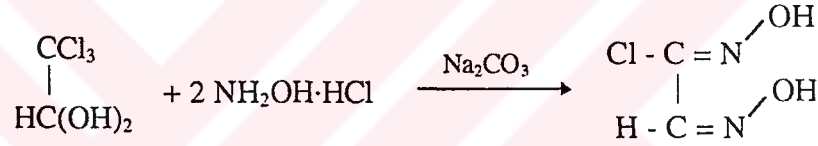
10.c) Kloro-p-klor fenil glioksim



5 g (0.024 mol) p-kloro fenil glioksim havanda iyice dövülerek kloroformda suspansiyon haline getirilir. Oda sıcaklığında (20-25 °C'da) güneş ışığında 15 dk klor gazı geçirilmeye başlanır. Çözeltinin rengi kirli beyaz renge döner. Sonra uv ışığı altında 30 dk daha Cl₂ gazı geçirilir. Karışım 20-25 °C'da beyazlaşarak kabın dibine çöker. Çökme tamamlanınca klorun fazlası uzaklaştırılır. Süzülen çökelek CHCl₃ ile yıkanır ve kurutulur(Pekacar ve Özcan 1994).

En: 134-135 °C, (Lit: 134-135 °C bozunma) Verim: 4.41 g (%75)

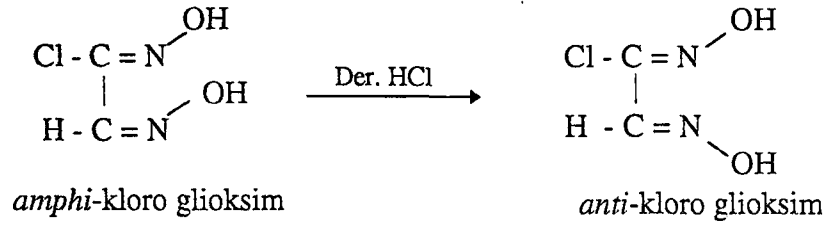
11 .a) Klor-amphi- glioksim Eldesi



63 g (0.9 mol) NH₂OH.HCl yaklaşık 150 ml suda çözülür. 48 g (0.45 mol) Na₂CO₃ ile nötrleştirilir. Bu çözeltiliye 50 g (0.3 mol) kloral hidrat katılarak bir gece kendi halinde bırakılır. Çözeltide oluşan kristaller tuz buz karışımı ile -5 °C'ye kadar soğutulur. 54 g (1.35 mol) NaOH'in 100 ml sudaki çözeltisi, soğutulan çözeltiliye damla damla ve karıştırarak yaklaşık 1 saatte ilave edilir. Bu sırada çözelti sıcaklığı -5 °C'yi geçmemelidir. NaOH ilavesi sonunda fazla miktarda CHCl₃ ayrılır. Daha sonra yine aynı sıcaklıkta bu çözeltiliye yaklaşık 32 ml %98'lik H₂SO₄ damla damla ve karıştırılarak 1-1,5 saatte ilave edilerek pH 3-3.5 civarına getirilir. Oluşan lapamsı madde hiç bir yıkayıcı kullanılmadan Nuçe hunisinden süzülür. Bu madde kurutulduktan sonra eterle üç - dört kez ekstarte edilerek amphi-kloroglioksim eter fazına çekilir. Bunun eteri evaporatöründe uzaklaştırıldığında geriye beyaz katı bir çökelek kalır. Bu madde 60 °C'da sıcak suda çözülür ve bir gün kristallendirmeye bırakılır. Kristallenen madde uzun parlak renksiz kristaller verir(Bu kristallenmenin fotoğrafı Ek A Resim 1'de görülmektedir). Bir mol kristal suyu taşıyan bu madde vakumlu desikatörde kurutulur(Hauben ve Kauffmann 1913, Gök 1981).

En: 150 °C (Lit 150 °C bozunma), Verim: 35 gr. (%92).

11 .b) *anti*-kloro glioksim Eldesi



Amphi- formundan, *anti*- formuna geçmek için 30 g *amphi*- kloro glioksim kristalleri bir havanda iyice toz edilir. 190 ml %35'lik HCl ile iyice karıştırılır. Madde önce çözünür, sonra çöker. Çökmenin tamamlanması için çözelti biraz soğutulur. Daha sonra mümkün oldukça çabuk süzülür (Hauben ve Kauffmann 1913).

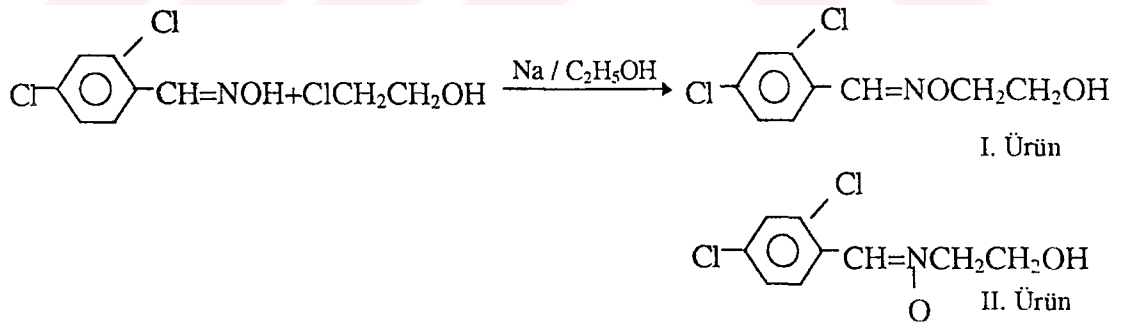
En: 169-170 °C.(Lit: 169-170 °C) Verim: 23.4 g (% 78)

3. 3. Oksimlerin O-Eterlerinin Sentezi

Aşağıda verilen bazı oksim eterleri Delmas'ın kullandığı metoda dayanılarak orijinal olarak sentezlenmiştir (Delmas ve ark. 1993).

Bu reaksiyonda *mono* ve glioksimler etilen klorhidrin ile eterlerine dönüştürülmüşlerdir. Sentezlenen eterler önce ince tabaka kromatografisinde incelenmiş sonra da ¹H NMR spektrumları alınmıştır (Singh ve ark. 1977, Singh ve ark. 1979)

2,4- Diklorbenzaldoksimoethanol



0.3 g (13 mmol) temiz metalik Na, 10-15 ml susuz etanolde çözülür. Üzerine 1.9 g (10 mmol) 2,4- dikloro benzaldoksım ve onun üzerinede 0.8 ml (10 mmol) etilen klorhidrin 20 °C'da ilave edilir. Karışım 6 saat magnetik karıştırıcıda karıştırıldıktan sonra 1 gece bekletilir. Çöken NaCl süzülerek ayrılır. Kalan çözeltinin yarısı buharlaştırılarak uzaklaştırılır. Kalıntı aynı hacimde su ile tamamlanır. 3 kez eter

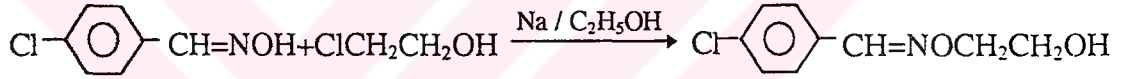
ekstraksiyonu uygulanır. Eterli fazdan, I. ürün elde etmek üzere ayrılır. (Alttaki su fazından ise II. ürün elde edilir.) Toplanan eter ekstraktları susuz Na₂SO₄ üzerinden 1 saat kadar kurutulur. Na₂SO₄ süzülerek ayrılır. Eter evaporatörde uzaklaştırılır, elde edilen madde alkol-suda kristallendirilir. Bu madde DMSO, Dioksan, Alkol ve Etilasetatta iyi, CHCl₃'da az çözünmektedir(sıcak CHCl₃'da çok çözünür).

En: 60-61 °C, Verim: 1.75 gr (%74.8).

¹H-NMR spektrum değerleri: -CH₂-OH (alf. C-H): 3.67 ppm, N-O-CH₂- (alf. C-H): 4.18 ppm, -CH₂-OH (alkol, O-H): 4.75 ppm, C-H (arm.): 7.47-7.82 ppm, -CH=N (ald. C-H): 8.4 ppm.

Not: II. Bileşik elde edilmek istenirse sulu çözeltiden CHCl₃ kullanılarak üç kez ekstrasyon uygulanır. I. de olduğu gibi ekstraktlar birleştirilip Na₂SO₄ üzerinde kurutulur sonra CHCl₃ destillenerek ürün elde edilir.

p-Klorbenzaldoksimo ethanol

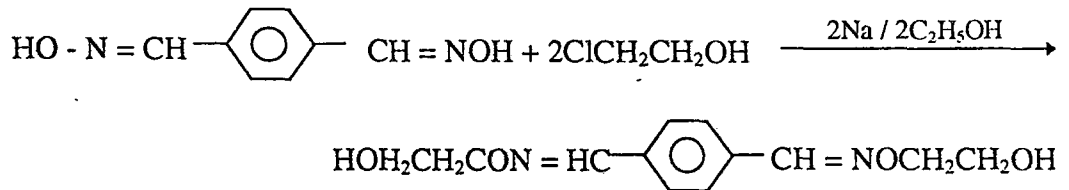


0.3 g (13 mmol) Na, 10 ml susuz etanolde çözülür. Üzerine 1.56 g (10 mmol) p-klor benzaldoksım ve onun üzerine de 0.8 ml (10 mmol) etilen klorhidrin ilave edilir. Daha sonra 2,4- dikloro benzaldoksimo etanoldeki işlemlerin aynısı uygulanır. Bu madde DMSO, CHCl₃, Dioksan, Alkol ve Etilasetat'ta çözünmektedir.

En: 63 °C; Verim, 1.3 g (%63.7).

¹H-NMR spektrum değerleri: -CH₂-OH (alf. C-H): 3.67 ppm, N-O-CH₂- (alf. C-H): 4.13 ppm, -CH₂-OH (alkol, O-H): 4.70 ppm, C-H (arm.): 7.47-7.65 ppm, -CH=N (ald. C-H): 8.27 ppm.

Tereftaldoksimo dietanol

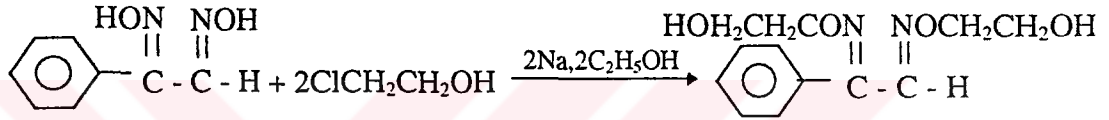


0.6 g (26 mmol) Na, 20 ml absolü alkolde çözülür. Üzerine 1.64 g (10 mmol) tereftaldoksim ve 1.6 ml (20 mmol) etilenklorhidrin ilave edilir. Sonra önceki metotdaki işlemler uygulanır. Elde edilen sarı renkli hafif yağlı çökelek eter ilave edilip buzdolabında bir müddet bekletilir, süzülür ve toz halinde bir madde elde edilir. Bu madde DMSO'da çok, CHCl₃, Dioksan, Alkol ve Etilasetat'ta az çözünmektedir.

En: 125 °C Verim: 1.8 g (%69.2).

¹H-NMR spektrum değerleri: -CH₂-OH (alf. C-H): 3.67 ppm, N-O-CH₂- (alf. C-H): 4.17 ppm, -CH₂-OH (alkol, O-H): 4.72 ppm, C-H (arm.): 7.67 ppm, -CH=N (ald. C-H): 8.27 ppm.

Fenilglioksimo dietanol



0.6 g (26 mmol) Na, 20 ml susuz etanolde çözülüp, üzerine 1.64 g (10 mmol) fenil glioksım ve 1.6 ml (20 mmol) etilenklorhidrin ilave edilir. Diğer işlemler aynen uygulanır. Sonuçta kahverengi yağ şeklinde bir sıvı oluşur. Madde ince tabakada incelendi (Etil asetat:1, Etil alkol:4, Su:5) ve saf madde olduğu bulundu. Bu madde DMSO, Kloroform, Dioksan, Alkol ve Etil asetat'ta çözünmektedir.

Kn: 165 °C, d:1.19 g/ml, $n_D^{20} = 1.56$, Verim : 1.3 g (%50)

¹H-NMR spektrum değerleri: -CH₂-OH (alf. C-H): 3.95 ppm, N-O-CH₂- (alf. C-H): 4.1-4.2 ppm, -CH₂-OH (alkol, O-H): 4.42 ppm, CH₂ (arom.): 7.40-7.63 ppm veya 7.40-7.95 ppm, -CH=N (ald. C-H): 8.53 ppm.

3.4. Sentezlenen Maddelerin Antimikrobiyel Etkilerinin Belirlenmesi

3.4.1. Mikrobiyel kültürlerin çoğaltılması ve muhafazası

Çalışmada kullanılan bakterilerin üretilmesinde/çoğaltılmasında besiyeri olarak Tryptone Soya Broth (TSB) kullanıldı. TSB'nin 3 g'ı 100 ml suda eritilip 3-5 dk. kaynatıldı. Tüplere 5 ml halinde katılıp 121 °C'de 20 dk tutularak sterilize edildi. Bakteriler öze ile ekilip 37°C'lik etüvde (bir gece) inkübe edildi. Ertesi gün çoğalmış olan bakteriler kullanılabilir hale geldi (Bilgehan 1992).

3.4.2. Antibakteriyel aktivitenin belirlenmesinde kullanılacak olan oksim çözeltilerinin hazırlanması

Denemede kullanılan oksimlerin her biri için 100 mg/ml, 10mg/ml, 1 mg/ml, 0.1mg/ml olmak üzere dört ayrı çözeltisi hazırlandı. Bütün oksimlerde antibakteriyel etkisi sıfır olan ve tümü için iyi bir çözücü olan dioksan kullanıldı (Gray ve Lambert 1948, Khalil ve ark. 1988, Garoufalas ve ark. 1988).

3.4.3. Oksimlerin antimikrobiyel etkilerinin belirlenmesinde kullanılan Çukur Agar metodu.

Antibakteriyel aktivitenin belirlenmesinde *çukur agar* tekniği kullanıldı. Önce Mueller Hinton Agar (MHA) kullanılarak besiyerleri hazırlandı (Akimoto ve ark. 1985, Akimoto ve ark. 1992, Uçkan ve ark. 1995). MHA'nın 19 g'ı 500 ml saf su bulunan bir erlenmayer içerisine katılarak çözünmesi sağlandı. Sonra bir taşıma kaynatılıp homojen hale getirildi. Ağız pamuk ve alüminyum kağıtla sıkıca kapatılıp ipele bağlandı. Otoklavda 1.5 atm. basınç ve 121 °C'da 15 dk. tutuldu. Çıkarıldıktan sonra el yakmayacak sıcaklığa gelince petri kaplarına 7 mm kalınlığında döküldü. Kapakları kapatılıp biraz soğumaya bırakıldı. Besiyerleri katılaştınca etüve alınarak 37 °C'da 18 saat bekletildi. Ertesi gün 5 mm çapındaki bir boru yardımıyla petrideki besiyerleri üzerinde biri ortada diğerleride kenarlarda (birbirinden eşit uzaklıklarda) olmak üzere 7 adet çukur açıldı (Şekil 5-a). Boşalan boşluklara yine aynı besiyerden eritilerek sıvılaştırılmış agardan her birine pastör pipeti ile 1'er damla damlatılarak çukurların dibi ince bir tabaka halinde kapanmış oldu. Bunlar biraz katılaştınca daha önceden çoğalttığımız bakteriler etüvden çıkartılıp kullanılmak üzere hazır edildi. Petri kabının üst kapağına petriye ekilecek bakterinin ismi yazıldı ve bir petriye sadece bir bakteri olacak şekilde ayarlandı. Ekilecek bakteri spatula yardımıyla alınarak besiyeri

üzerinde yuvarlak daireler şeklinde gezdirilerek iyice yayıldı. Her yerine aynı işlem uygulanarak ekim tamamlandı (Şekil 5-b). Daha sonra ilave edeceğimiz kimyasal maddelerin numaraları petrideki çukurların üzerine gelecek şekilde yazıldı. Çukurlara verilen numaralara uygun olarak kimyasal maddeler mikropipet ile 100 µl hacimlerde çukurlara dolduruldu. Petriler 37 °C'da 15 - 18 saat inkübe edildi. Antibakteriyel etkili maddeler konuldukları çukurun etrafında bir inhibisyon alanı oluştururken (Şekil 5-c), etkili olmayan maddeler oluşturmadılar.

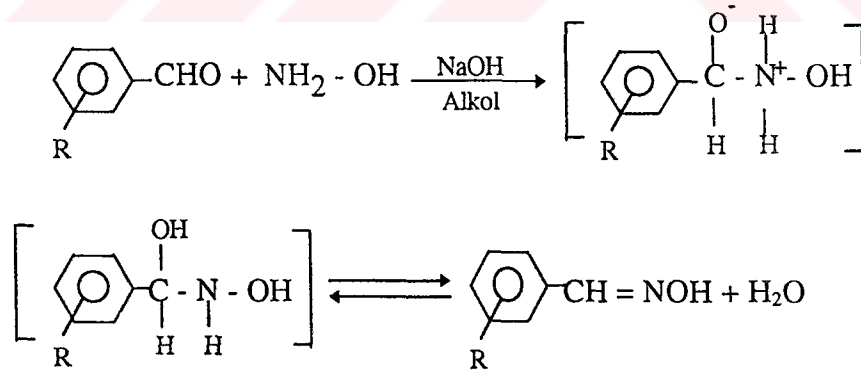
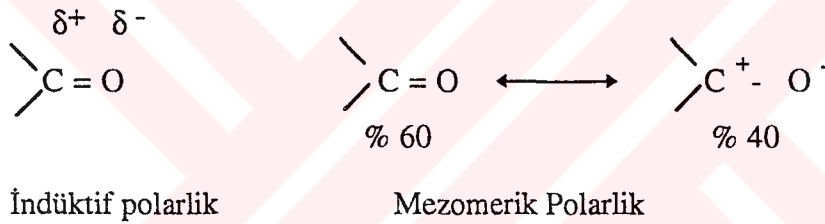
Çukurların çevresinde kimyasal maddelerin yayılmasından ve bakterilerin üremelerinin engellenmesinden dolayı kültür üremesi olmayan kısımların (inhibisyon zonu) çapı milimetrik olarak ölçüldü (Şekil 5-d). Zon çapı ne kadar büyükse maddenin bakteriye etkisinin o kadar fazla olduğu görüldü. İşlemler sırasında bütün malzemelerin steril olmasına ve steril şartlarda çalışılmaya özen gösterildi (Garoufalios ve ark. 1988., Bilgehan 1992., Uçkan ve ark. 1995).

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada bazı oksimler, onların hidroksamik asit klorürleri ve o-oksime eterleri sentezlendi ve bunların *Gram* (+) ve *Gram* (-) bakteriler üzerine etkileri araştırıldı.

Oksimlerin eldesi: Mono oksimlerin eldesinde *o*-klorbenzaldehit, *p*-klorbenzaldehit, 2,4-diklorobenzaldehyt, Tolulaldehit, α -naftilaldehit, tereftalaldehit kullanılarak ve çeşitli literatürlerden (School ve Kacer 1930, Yoshinari ve ark. 1975, Brandis 1889, Heilbron ve Bunbury 1965, Errede ve Hopwood 1957) yararlanılarak 6 adet monooksime elde edildi.

Reaksiyonlar etil alkol çözücülüğünde, bu aldehitlerin Hidroksilamin hidroklorür ile % 10'luk Sodyum hidroksit varlığında yapıldı. Bilindiği gibi aldehitlerin C=O bağı hem indüktif, hemde mezomerik olarak polardır. Bu polarlığa bağlı olarak bazik hidroksilamin ile aldehit molekülü aralarından bir su molekülünün ayrılması ile kolayca oksimlerin oluşumunu sağlar.

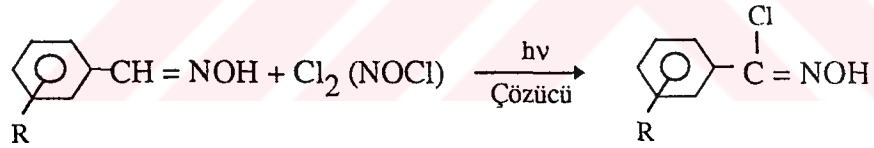


R : Cl, CH₃, C₆H₅, CHO

Dioksimler için metil ketonları (Asetofenon, *p*-klorasetofenon, β -naftil metil keton, Bifenilmetil keton) kullanıldı ve değişik kaynaklara dayalı olarak dioksimler (glioksimler) sentezlendi (Burakevich ve ark. 1971, Proger ve ark. 1948, Pekacar

1994, Pekacar ve Özcan 1994, Hauben ve Kauffmann 1913, Uçan ve Mirzaoğlu 1990, Gök 1981). Bunlarda bifenil metil ketonun oksimi orjinal olarak sentezlendi. Ketonların metil grubu bütül nitrit ve sodyum etoksit ile oksimlenerek önce izonitrozo bileşiklerine dönüştürüldü. Daha sonra Sodyum asetat katalizörlüğünde $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ ile ketonların karbonil grubu oksimlenerek glioksimler sentezlendi. Bifenilglioksim için önce bifenilden çıkılarak friedel-crafts reaksiyonuna göre bifenil metil keton (4-asetil bifenil) elde edildi (Long ve Henze 1941) Sonra benzer literatürlerden faydalanılarak isonitroso asetil bifenil ve bifenil glioksim sentezlendi. Bütül nitrit literatüre (Dikmen ve Ergener 1965) göre laboratuvar şartlarında hazırlanarak kullanıldı. Ayrıca kloralhidrat ve $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ 'den çıkılarak, Na_2CO_3 ve H_2SO_4 yardımıyla klor *anti*--glioksim elde edildi.

Hidroksamik asit klorürleri: Sentezlenen oksimlerden 8 tanesi çeşitli literatürlerden faydalanılarak klorlandı (Rheinboldt 1926, Yoshinari ve ark. 1975, Pekacar 1994, Pekacar ve Özcan 1994, Ricco 1961, Chiang 1971). Klorlama vasıtası olarak klor gazı(Cl_2) ve nitrozil klorür (NOCl) gazı, çözücü olarak ise asetik asit, karbontetraklorür, kloroform, dioksan ve dietileter kullanıldı. Klorlama reaksiyonu radikalik olup güneş ışığı altında ve genellikle soğukta gerçekleştirildi.



Oksim eterleri:

Oksimlerden 2,4- diklorobenzaldoksim, *p*-klorbenzaldoksim, Tereftalaldoksim ve Fenilglioksim, etilen klorhidrin ve sodyum etoksit kullanılarak eterlerine dönüştürüldü. Sentezlerde Delmas ve ark. (1993) tarafından bildirilen yöntemden faydalanıldı. Bu O-oksime eterlerine literatürde rastlanmadı. O- oksime eterlerinin yapıları $^1\text{H NMR}$ spektrum ölçümleri ile belirlendi.

Antibakteriyel aktivite:

Sentezlenen maddelerin antibakteriyel etkilerini incelemek üzere 2 adet *Gram pozitif* (*S. lutea*, *S. aureus*) ve 3 adet *Gram negatif* (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium*) olmak üzere 5 bakteri çeşidi kullanıldı. Bunlardan *S.lutea* doku ve doku sıvılarında bazı gıda maddelerinde v.b. antibiyotik kalıntuların tesbitinde ve antibiyogram testlerinde kullanılan standart bir suşdur. Kullanılan bu bakterilerin sonuçlarının diğer bakterilere de ışık tutacağı düşünüldü. Mikrobiyal denemede çukur agar metodu kullanıldı. Çalışmada bazı oksimler ile bunlardan bazılarının klorür ve eterlerinin bakterilerin üremeleri üzerine etkileri araştırıldı. Çalışma sonunda hidroksamik asit klorürlerin en yüksek etkiyi gösterdiği belirlendi. Bununla birlikte bazı oksimlerin de önemli oranda etkili olduğu görüldü. Hatta aromatik halkasında ve yapısında klor ihtiva eden oksimlerin de diğer oksimlere göre daha yüksek etki gösterdikleri tesbit edildi. Ancak oksimlerin O- oksim eterlerinin çok daha az etkili olduğu belirlendi.

Bu çalışmada kullanılan maddelerin antibakteriyel etkilerinin belirlenmesi amacıyla farklı konsantrasyonları kullanıldı. Bu konsantrasyon değerleri literatür (Khalil ve ark. 1988, Garoufalias ve ark. 1988, Gray ve Lambert 1948) verilerinden ve yapılan ön deneme sonuçlarından yararlanılarak belirlenmiştir. Sentezlenen maddeler değişik konsantrasyonlarda test bakterilerine karşı farklı inhibisyon etkileri göstermişlerdir. Bu maddelerden 100 mg/ml, 10 mg/ml, 1 mg/ml ve 0.1 mg/ml olmak üzere 4 farklı konsantrasyonda çözeltiler hazırlandı. Ancak 0.1 mg/ml konsantrasyonunda maddelerden hiçbirinin bakteriler üzerine etkisinin olmadığı tesbit edildi.

Oksimlerin denemede kullanılan bütün bakteriler üzerinde oluşturdukları inhibisyon alanı çapları tablo 2'de verilmiştir. Elde edilen inhibisyon genişlikleri kullanılan maddelere, maddelerin konsantrasyonuna ve bakterilere bağlı olarak farklılıklar göstermiştir. En geniş inhibisyon alanın çapı o- klor benzaldoksimin 100 mg/ml'lik konsantrasyonunda 31.33 mm ile *S. aureus*'a karşı oluşmuş ve konsantrasyonun 10 mg/ml'ye düşmesinde bile, bu genişlik 30.66 mm olmuştur. Tereftaldoksim ve bifenilglioksim ise bakterilerin hiçbirine karşı antibakteriyel etki gösterememişlerdir. Tablo 2'den de görülebileceği diğer oksimlerin bakterilere karşı etkileri farklı olmaktadır. Bu farklılıkların, bakterilere maddelere ve konsantrasyonlarına göre değiştiği ve istatistiksel değerlendirme sonucunda önemli olduğu ortaya konmuştur.

Tablo 2. Oksimlerin bazı Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerinde oluşturdıkları inhibisyon alanı çapları (mm).

Kimyasal Madde	Konsanl.	Gram (+)						Gram (-)								
		S. lutea			S. aureus			E. coli			P. aeruginosa			S. typhimurium		
		n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx
p-klorbenzaldoksım	100mg/ml	5	26.00 ± 1.70		5	14.80 ± 1.07		5	21.60 ± 1.40		5	15.00 ± 1.92		5	22.60 ± 1.29	
	10mg/ml	5	20.60 ± 3.20		5	7.00 ± 2.93		5	12.20 ± 3.35		5	8.20 ± 3.44		5	8.80 ± 3.76	
	1mg/ml	5	0.00 ± 0.00		5	0.00 ± 0.00		5	0.00 ± 0.00		5	0.00 ± 0.00		5	0.00 ± 0.00	
o-klorbenzaldoksım	100mg/ml	3	25.67 ± 3.48		3	31.33 ± 1.20		3	25.33 ± 0.88		3	27.67 ± 2.33		3	19.33 ± 0.67	
	10mg/ml	3	19.00 ± 6.11		3	30.66 ± 0.88		3	18.33 ± 0.88		3	22.67 ± 1.76		3	11.33 ± 5.67	
	1mg/ml	3	5.00 ± 5.00		3	0.00 ± 0.00		3	15.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00	
2,4-diklorbenzaldoksım	100mg/ml	5	17.60 ± 1.44		5	5.40 ± 3.40		5	7.40 ± 1.89		5	8.60 ± 3.53		5	6.40 ± 2.64	
	10mg/ml	3	16.00 ± 0.33		3	6.33 ± 3.18		3	5.67 ± 2.85		3	3.67 ± 3.67		3	0.00 ± 0.00	
	1mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00	
Tolulaldoksım	100mg/ml	5	22.40 ± 3.49		5	21.40 ± 3.85		5	20.80 ± 0.58		5	18.40 ± 2.75		5	20.40 ± 2.36	
	10mg/ml	3	17.00 ± 9.07		3	18.67 ± 6.17		3	6.33 ± 6.33		3	14.33 ± 1.45		3	11.00 ± 5.51	
	1mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00	
Tereftalaldoksım	100mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00	
	10mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00	
	1mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00	
α-naftilaldoksım	100mg/ml	3	31.00 ± 1.00		3	17.33 ± 0.33		3	17.67 ± 1.67		3	21.67 ± 2.85		3	17.33 ± 1.20	
	10mg/ml	3	25.00 ± 1.53		3	13.33 ± 1.20		3	14.00 ± 2.00		3	17.00 ± 1.73		3	10.67 ± 5.36	
	1mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	10.33 ± 0.33		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00	

n : Yapılan ekim sayısı X : Ortalama inhibisyon genişliği Sx: Standart sapma

Tablo 2'nin devamı

Kimyasal Madde	Konsant.	Gram (+)						Gram (-)								
		S. lutea			S. aureus			E. coli			P. aeruginosa			S. typhimurium		
		n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx
Anti-klorogliksim	100mg/ml	3	28.67	± 2.60	3	29.33	± 2.96	3	28.3	± 0.88	3	24.33	± 0.88	3	26.67	± 2.03
	10mg/ml	3	14.67	± 1.45	3	13.00	± 3.51	3	13.67	± 1.33	3	3.33	± 3.33	3	11.67	± 0.67
	1mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
Fenilgliksim	100mg/ml	2	22.50	± 2.50	2	10.00	± 1.00	2	19.50	± 0.50	2	12.00	± 0.00	2	16.50	± 3.50
	10mg/ml	2	0.00	± 0.00	2	0.00	± 0.00	2	0.00	± 0.00	2	0.00	± 0.00	2	0.00	± 0.00
	1mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
p-klorfenilgliksim	100mg/ml	3	24.00	± 2.08	3	14.33	± 0.88	3	26.00	± 0.58	3	10.33	± 0.33	3	0.00	± 0.00
	10mg/ml	3	16.00	± 2.31	3	0.00	± 0.00	3	14.67	± 0.33	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
	1mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 3.06
Bifenilgliksim	100mg/ml	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00
	10mg/ml	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00
	1mg/ml	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00	4	0.00	± 0.00
β--naftilgliksim	100mg/ml	3	12.33	± 1.45	3	13.33	± 0.33	3	17.67	± 4.91	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
	10mg/ml	3	7.00	± 3.51	3	13.00	± 0.58	3	10.33	± 5.78	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
	1mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
Dioksan	100mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
	10mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
	1mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00

n : Yapılan ekim sayısı

X : Ortalama inhibisyon genişliği

Sx: Standart sapma

Oksimlerin antibakteriyel etkileri ile ilgili varyans analizi sonuçlarının verildiği tablo 3 incelendiğinde kullanılan maddeler, bakteriler ve seyreltme değerleri arasında farklılığın önemli olduğu görülmektedir ($p<0.001$).

Tablo 3. Oksimlerin oluşturduğu inhibisyon genişliği ile ilgili varyans analizi tablosu

Varyans Kaynağı	SD	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Madde	10	16662.7	1666.3	44.89	0.000
Bakteri	4	1916.0	479.0	12.90	0.000
Seyreltme	2	20239.6	10119.8	272.61	0.000
Hata	508	18858.1	37.1		
Toplam	524				

Oksimlerin bütün bakteriler ve seyreltme derecelerindeki değerlerin kullanılması sonucu elde edilen ortalama inhibisyon genişlikleri tablo 4'de verilmiştir. Tablodan da görülebileceği gibi en büyük inhibisyon genişliğinin 16.78 mm ile *o*-klorbenzaldoksime elde edildiği ve bu değer istatistiksel yönden diğer oksimlerden farklı olduğu görülmektedir ($p<0.001$).

Tablo 4 . Oksimlerin oluşturduğu ortalama inhibisyon genişliği, mm

Madde	n	X	Sx	
<i>p</i> -klorbenzaldoksime	75	10.45	± 1.16	bc
<i>o</i> - klorbenzaldoksime	45	16.78	± 1.73	a
2,4-diklorbenzaldoksime	55	5.73	± 0.91	cd
Tolualdoksime	55	13.07	± 1.46	b
Tereftaldoksime	45	0.00	± 0.00	e
α -naftilaldoksime	45	13.02	± 1.46	b
<i>Anti</i> -kloroglioksime	45	12.91	± 1.71	b
Fenilglioksime	30	5.37	± 1.51	d
<i>p</i> -klorfenilglioksime	45	7.02	± 1.41	c
Bifenilglioksime	40	0.20	± 0.20	e
β -naftilglioksime	45	4.91	± 1.07	d
Dioksan	30	0.00	± 0.00	

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklıdır ($P<0.001$)

Tolualdoksım, α -naftıaldoksım, *anti*-kloroglioksım ve *p*-klorbenzaldoksımın oluşturduğu inhibisyon genişlikleri sırasıyla 13.07, 13.02, 12.91, 10.45 mm olarak bulunmuş ve aralarındaki farklılığın önemli olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

Inhibisyon genişliği 7.02 mm olan *p*-klorfenilglioksım ile inhibisyon genişlikleri sırasıyla 10.45 ve 5.73 mm olan *p*-klorbenzaldoksım ve 2,4-diklorobenzaldoksım arasında farklılığa rastlanmamıştır. Yine inhibisyon genişliği sırasıyla 5.37 ve 4.91 mm olan fenilglioksım ve β -naftil glioksım ile 2,4-dikloro benzaldoksım arasında da farklılığa rastlanmamıştır. Bifenilglioksım (0.20 mm) ve Tereftalaldoksım (0.00) ise bakterilere etkili olamamıştır.

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde genellikle aldoksımlerin glioksımlerden daha yüksek bir aktiviteye sahip olduğu, ayrıca oksım molekülünde karbon sayısının artmasıyla aktivitenin düştüğü düşünülebilir. Bununla birlikte aromatik halkadaki klorun sayısı ve pozisyonuna göre aktivitenin değerliği görülmektedir. *o*-pozisyonu aktiviteyi artırırken *p*- pozisyonu aynı şartlarda aktiviteyi önemli derecede dşrmştir. *o*- ve *p*- pozisyonunun birlikte bulunduğu durumlarda ise aktivite daha fazla azalmıştır. Aromatik halkadaki CH₃ grubunun'da aktiviteyi artırdığı görülür. Glioksımlerden yapısında klor atomu bulunduran *anti*-kloroglioksım ve *p*-klorfenilglioksım'in diğerlerinden daha yüksek aktivite oluşturduğu gözlenmektedir.

Gray ve Lambert (1948) tarafından yapılan bir araştırmada asetoksım, salisil aldoksım ve *o*-metil benzaldoksım gibi maddelerin *S. aureus* ve *S. typhimurium* gibi bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkileri incelenmiş ve en yüksek etkinin asetoksımden elde edildiği bildirilmiştir. Katsuji (1994) bazı oksım (α -Klorbenzaldoksım, 1,2-bromasetaldoksım), glioksım (monoklorglioksım, dikloroglioksım, *anti*-kloroglioksım) ve diğer bazı maddelerin antibakteriyel etkilerini incelemiş ve bu araştırmasını patentlemiştir. Bu araştırmada antibakteriyel etkilerinin yüksek düzeyde olduğu grlmştir. Mono ve di halojenlenmiş glioksımlerin mikroorganizmaların üremelerini sınırlayıcı etkileri bulunmuştur. Bu nedenle bu maddeler endüstriyel sularda ve cilt tedavisinde kullanılmışlardır.

Oksımlerin bakterilere etkileri incelendiğinde (Tablo 5) *S. lutea*'nın 11.38 mm inhibisyon genişliği ile en fazla etkilendiği, fakat inhibisyon genişliği 9.71 ve 8.31 olan *E.coli* ve *S. aureus* ile arasında bir farklılığın olmadığı, yine *E.coli* ve *S. aureus*'un inhibisyon genişliği 6.76 ve 6.17 olan *P. aeruginosa* ve *S. typhimurium* ile de farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir. *Gram*(+) ve *Gram*(-) bakterilere etkileri ise sırasıyla 9.85 mm ve 7.55 mm olmuş, aralarındaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.001$). Tablo 6'da da görülebileceği gibi oksımler *Gram*(+) bakterilere karşı daha fazla etkili olmaktadır. Nitekim Khalil ve ark. (1988) tarafından yapılan bir araştırmada keton oksımlerin *Gram*(+) ve *Gram*(-) bakteriler üzerindeki antibakteriyel etkileri incelenmiş ve bu maddelerin *Gram*(+) bakteriler üzerindeki inhibisyon alanı oluşturduklarını ancak *Gram*(-)'ler üzerinde hiç etkili olmadıklarını gözlemişlerdir.

Gram (+) bakterilerin, *Gram (-)* bakterilere nazaran daha fazla etkilenmesi bu bakterilerin hücre duvarı farklılıklarından kaynaklanmaktadır. *Gram(+)* bakterilerin hücre duvarlarında sadece dış kısmında peptidoglikan yapı bulunurken, *Gram(-)* bakterilerin hücre duvarlarının en dış kısmında lipopolisakkarit ve proteinler iç kısmında ise peptidoglikan yapı bulunmaktadır (Şekil 1). Muhtemelen sentezlediğimiz maddeler peptidoglikan yapıyı bozarken, lipopolisakkarit ve proteinlere fazla etkiyememektedir.

Tablo 5 . Oksimlerin farklı bakteriler üzerine etkileri

Bakteri	n	X	Sx	
<i>S. lutea</i>	105	11.38	± 1.14	a
<i>S. aureus</i>	105	8.31	± 1.01	ab
<i>E. coli</i>	105	9.71	± 0.96	ab
<i>P. aeruginosa</i>	105	6.76	± 0.90	b
<i>S. thyphimurium</i>	105	6.17	± 0.89	b

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklıdır (P<0.001)

Tablo 6 . Oksimlerin Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerine etkileri

Bakteri	n	X	Sx	
<i>Gram (+)</i>	210	9.85	± 0.77	a
<i>Gram (-)</i>	315	7.55	± 0.54	b

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklıdır (P<0.001)

Oksimlerin farklı konsantrasyonlarının oluşturduğu inhibisyon genişlikleri incelendiğinde (Tablo 7) 100 mg/ml konsantrasyonunda bu genişliğin 14.74 mm, 10 mg/ml konsantrasyonunda 8.46 mm ve 1 mg/ml'de 0.59 mm olduğu ve aralarındaki farklılığın istatistiksel bakımdan önemli olduğu (p<0.001) belirlenmiştir.

Tablo 7. Oksimlerin farklı konsantrasyonlarının oluşturduğu inhibisyon genişlikleri, mm

Seyreltme	n	X	Sx	
100mg/ml	195	14.74	± 0.76	a
10mg/ml	175	8.46	± 0.69	b
1mg/ml	155	0.59	± 0.22	c

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklıdır (P<0.001)

Oksim klorürlerinin bakterilere karşı oluşturdukları inhibisyon alanlarının çapları Tablo 8'de verilmiştir. Tablodan da görülebileceği gibi bütün maddeler oldukça yüksek antibakteriyel etki meydana getirmişlerdir. Bu etkiler oksimlerde olduğu gibi maddelere, maddelerin konsantrasyonlarına ve bakterilere göre farklılıklar gösterdikleri varyans analizi tablosundan (Tablo 9) görülmektedir.

Tablo 8. Oksimklorürlerin bazı Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerinde oluşturdıkları inhibisyon alan çapları (mm).

Kimyasal Madde	Konsant.	Gram (+)						Gram (-)							
		<i>S. lutea</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>S. typhimurium</i>					
		n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx		
<i>p</i> -klorbenzaldoksım klorür	100mg/ml	3	32.67 ± 2.85		3	34.00 ± 2.08		3	30.33 ± 1.76		3	31.00 ± 1.53		3	27.00 ± 1.73
	10mg/ml	3	26.33 ± 2.10		3	28.00 ± 3.51		3	24.67 ± 0.33		3	23.33 ± 0.33		3	19.67 ± 2.73
	1mg/ml	3	15.33 ± 2.33		3	15.00 ± 0.00		3	10.00 ± 5.03		3	3.67 ± 3.67		3	11.33 ± 0.33
<i>o</i> -klorbenzaldoksım klorür	100mg/ml	3	36.00 ± 3.06		3	33.00 ± 4.51		3	11.00 ± 1.53		3	14.67 ± 1.76		3	6.67 ± 3.33
	10mg/ml	3	27.00 ± 4.04		3	27.66 ± 3.84		3	3.33 ± 2.33		3	4.00 ± 4.00		3	0.00 ± 0.00
	1mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00
2,4-diklorbenzaldoksım klorür	100mg/ml	3	26.00 ± 2.08		3	27.67 ± 2.33		3	15.67 ± 0.67		3	21.00 ± 2.31		3	1.67 ± 1.20
	10mg/ml	3	19.33 ± 0.67		3	20.67 ± 2.33		3	2.67 ± 2.67		3	12.33 ± 2.19		3	2.67 ± 2.67
	1mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	8.67 ± 4.37		3	4.33 ± 4.33		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00
Tolualdoksım klorür	100mg/ml	3	23.00 ± 7.55		3	15.00 ± 1.73		3	19.67 ± 1.45		3	25.00 ± 5.29		3	22.00 ± 5.86
	10mg/ml	2	20.00 ± 5.00		2	8.50 ± 8.50		2	7.00 ± 7.00		2	18.50 ± 1.50		2	8.50 ± 8.50
	1mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	0.0 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00
Tereftaldoksım klorür	100mg/ml	3	16.00 ± 0.58		3	12.33 ± 0.33		3	12.33 ± 0.33		3	7.33 ± 3.71		3	8.33 ± 4.18
	10mg/ml	3	10.00 ± 0.58		3	7.33 ± 3.71		3	9.67 ± 0.33		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00
	1mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00
Fenilglioksım klorür	100mg/ml	3	23.00 ± 1.00		3	19.67 ± 0.88		3	18.67 ± 3.67		3	6.00 ± 6.00		3	15.33 ± 0.67
	10mg/ml	3	16.67 ± 0.67		3	14.00 ± 1.53		3	10.67 ± 0.67		3	0.00 ± 0.00		3	6.33 ± 3.28
	1mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00
<i>p</i> -klorfenilglioksım klorür	100mg/ml	3	24.66 ± 2.19		3	20.00 ± 2.65		3	22.33 ± 2.85		3	0.00 ± 0.00		3	19.00 ± 3.33
	10mg/ml	3	20.66 ± 1.76		3	21.00 ± 3.48		3	13.33 ± 3.38		3	0.00 ± 0.00		3	13.67 ± 0.00
	1mg/ml	0	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00
Kloro β-naftilglioksım	100mg/ml	3	4.33 ± 4.33		3	9.33 ± 4.70		3	13.33 ± 6.69		3	0.00 ± 0.00		3	7.00 ± 3.51
	10mg/ml	3	0.00 ± 0.00		2	0.00 ± 0.00		3	4.50 ± 4.50		2	0.00 ± 0.00		2	0.00 ± 0.00
	1mg/ml	3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00		3	0.00 ± 0.00

n : Yapılan ekim sayısı

X : Ortalama inhibisyon genişliği

Sx: Standart sapma

Tablo 9. Oksimklorürlerin oluşturduğu inhibisyon genişliği ile ilgili varyans analizi tablosu

Varyans Kaynağı	SD	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Madde	7	9158.0	1308.3	30.27	0.000
Bakteri	4	3523.3	880.8	20.38	0.000
Seyreltme	2	15888.3	7944.2	183.78	0.000
Hata	332	14307.7	43.2		
Toplam	345				

Bu maddelerin bakteriler üzerinde oluşturdukları inhibisyon alanları incelendiğinde en yüksek inhibisyon alanını 19.85 mm ile *p*-klorbenzaldoksim klorür göstermiş ve bu değer diğerlerinden farklı bulunmuştur. Onu sırasıyla 12.54 mm ile tolulaldoksim klorür, 11.51 mm ile *o*-klorbenzaldoksim klorür ve 11.49 mm ile 2,4-diklorobenzaldoksim klorür izlemiştir. Bu son üç klorlu oksimin oluşturdukları inhibisyon alanları arasında önemli farklılık ($p>0.05$) yoktur. Aynı zamanda bahsedilen bu üç klorlanmış oksim ile fenilglioksim klorür (8.89 mm) ve *p*-klorfenilglioksim klorür (10.00 mm) arasında da farklılıklar görülmemektedir. Bu son iki madde ile 5.56 mm inhibisyon genişliği oluşturan tereftaldoksim klorür arasında da farklılığa rastlanmamıştır. İnhibisyon alanı 3.17 mm olan kloro- β -naftil glioksim en düşük etkiyi göstermiştir. Bunlardan da anlaşılacağı üzere tüm klorlu maddeler bakteriler üzerine etkilidir. Ancak çoğunun birbirleriyle aralarında önemli farklılıklar oluşmuştur (Tablo 10).

Tablo 10. Oksimklorürlerin oluşturduğu ortalama inhibisyon genişliği, mm

Madde	n	X	Sx	
<i>p</i> -klorbenzaldoksim klorür	52	19.85	± 1.52	a
<i>o</i> -klorbenzaldoksim klorür	45	11.51	± 2.01	b
2,4-diklorobenzaldoksim klorür	45	11.49	± 1.50	b
Tolulaldoksim klorür	35	12.54	± 1.90	b
Tereftaldoksim klorür	45	5.56	± 0.92	cd
Fenilglioksim klorür	44	8.89	± 1.34	bc
<i>p</i> - klorfenilglioksim klorür	45	10.00	± 1.54	bc
Kloro β -naftilglioksim	35	3.17	± 1.05	d

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklıdır ($P<0.001$)

Klorlu oksimlerde oluşan bu yüksek etkinin oksim grubuna ilaveten klorun dezenfektan etkisinden de kaynaklandığı ve bu oksimlerdeki klorların gevşek bağlı olanlarının kolayca molekülden ayrıldığı ve bakterilerdeki protein ve yağların aktivitesini bozarak etkilediği düşünülebilir. Ayrıca oksim klorürlerin asidik güçleri oksimlerine göre daha fazladır. Yapılan araştırmalarda basit oksimlerin pKa'ları 10-12 (Brady ve Chokshi 1928), dioksimlerin pKa'ları 7-10 (Green ve Saville 1956), hidroksamik asit klorürlerinin ise 2.5-5.5 (Özler 1989) olarak bulunmuştur. Bilindiği gibi bakterilerin yaşama ve üremelerinde ortamın pH'sının belli sınırlar içerisinde olması gerekmektedir. Bu sınır mikroorganizmalarda genellikle konakçının doku ve vucut sıvılarının pH'sına yakındır (pH=7.0-7.3). Bu yüzden bu pH'ların dışında mikroorganizmaların üreme ve yaşamalarının durması olağandır. Hidroksamik asit klorürlerinin pKa'sının diğerlerinden oldukça düşük olması bakteriler üzerinde en yüksek etkiyi göstermesinin nedenini açıklar.

Tablo 11'de ise oksim klorürlerinin farklı bakteriler üzerindeki etkileri incelenmiş, *S.lutea* (15.13 mm) ve *S.aureus* (13.43 mm) en çok etkilenen bakteriler olmuşlardır. Bunları 10.12 mm ile *E.coli* izlemiştir. Ancak *S.lutea* ve *S. aureus* arasında istatistik olarak fark olmadığı görülmüştür. En az etkilenen bakteri *P.aeruginosa* (7.23 mm) olmuş ve *S. typhimurium* (7.83 mm) ile arasında önemli farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 11. Oksimklorürlerin farklı bakteriler üzerine etkileri

Bakteri	n	X	Sx	
<i>S. lutea</i>	69	15.13	± 1.45	a
<i>S. aureus</i>	69	13.43	± 1.43	a
<i>E. coli</i>	69	10.12	± 1.14	b
<i>P. aeruginosa</i>	69	7.23	± 1.25	c
<i>S. typhimurium</i>	69	7.83	± 1.08	bc

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklıdır ($P<0.001$)

Oksimlerde olduğu gibi oksim klorürlerinde de 14.28 mm ile *Gram (+)* ve 8.39 mm ile *Gram (-)* bakteriler birbirlerinden çok farklı etkiler göstermişlerdir (Tablo 12).

Tablo 12. Oksimklorürlerin Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerine etkileri

Bakteri	n	X	Sx	
Gram (+)	138	14.28	± 1.02	a
Gram (-)	207	8.39	± 8.39	b

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklıdır (P<0.001)

Oksim klorürlerinde farklı konsantrasyonların birbirinden çok önemli farklılıklar oluşturduğu en yüksek inhibisyon alanının 100 mg/ml konsantrasyonunda görüldüğü belirlenmiştir (Tablo 13). Yoshinari ve ark. (1975) yaptıkları ve patentledikleri bir araştırmada *p*-klorbenzaldoksime ve 2,4-diklorobenzaldoksime klorlamışlar ve elde ettikleri oksim klorürlerin yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduklarını belirtmişlerdir. Ancak bu etkinin miktarını yayınlamamışlardır. Yine daha önce bahsedildiği gibi Katsuji (1994)'nin yaptığı çalışmada oksim klorürleri yer almakta ve yüksek aktiviteye sahip oldukları belirtilmektedir.

Tablo 13. Oksimklorürlerin farklı konsantrasyonlarının oluşturduğu inhibisyon genişlikleri, mm

Seyreltme	n	X	Sx	
100mg/ml	122	17.98	± 0.94	a
10mg/ml	110	11.56	± 0.96	b
1mg/ml	114	2.12	± 0.47	c

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklıdır (P<0.001).

Oksim eterlerinin bakterilere karşı oluşturdukları inhibisyon alanlarının çapları Tablo 14'de verilmiştir. Tablodan da görülebileceği gibi bu maddeler özellikle 10 mg/ml ve 1 mg/ml'lik konsantrasyonlarda düşük antibakteriyel etki meydana getirirlerken 100 mg/ml'lik konsantrasyonlarda daha etkili olmaktadır. Bu etkiler oksimler ve oksimklorürler'de olduğu gibi maddelere, onların konsantrasyonlarına ve bakterilere göre farklılıklar göstermektedir (Tablo 15).

Tablo 14. Oksimlerin O-eterlerinin bazı Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerinde oluşturdıkları inhibisyon alan çapları (mm).

Kimyasal Madde	Konsant.	Gram (+)									Gram (-)								
		<i>S. lutea</i>			<i>S. aureus</i>			<i>E. coli</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>S. typhimurium</i>					
		n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx			
<i>p</i> -klorbenzaldoksimo etanol	100mg/ml	3	7.33±7.33		3	13.67±0.88		3	15.33±2.40		3	17.34±2.60		3	5.00±5.00				
	10mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	4.67±4.67		3	0.00±0.00				
	1mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00				
2,4-diklorbenzaldoksimo etanol	100mg/ml	3	17.67±9.39		3	14.00±1.00		3	11.67±1.67		3	8.00±4.00		3	9.33±4.67				
	10mg/ml	3	5.33±5.33		3	3.33±3.33		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	3.67±3.67				
	1mg/ml	3	0.00±0.00		2	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00				
Tereftalaldoksimo dietanol	100mg/ml	3	0.00±0.00		3	3.00±3.00		3	3.67±3.67		3	4.33±4.33		3	0.00±0.00				
	10mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	3.00±0.00		3	0.00±0.00				
	1mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00				
Fenilglioksimo dietanol	100mg/ml	3	6.67±6.67		3	9.00±4.73		3	12.33±1.33		3	15.00±4.51		3	4.33±4.33				
	10mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00				
	1mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00				

n : Yapılan ekim sayısı

X : Ortalama inhibisyon genişliği

Sx: Standart sapma

Tablo 15. O-oksimerlerin oluşturduğu inhibisyon genişliği ile ilgili varyans analizi tablosu

Varyans Kaynağı	SD	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Madde	3	445.56	148.52	6.24	0.000
Bakteri	4	105.13	26.28	1.10	0.356
Seyreltme	2	2838.41	1441.71	60.56	0.000
Hata	170	4047.14	23.81		
Toplam	179				

Oksim eterlerinin oluşturdukları inhibisyon genişliklerine bakıldığında 2,4-dikloro benzaldoksimo etanolün eterler içerisinde (4.87 mm) en yüksek inhibisyon alanını oluşturduğu, ikinci olarakda *p*-klorbenzaldoksimo etanolün (4.22 mm) ve fenilglioksimo etanolün (3.16 mm) yüksek inhibisyon alanı meydana getirdiği en az inhibisyon alanlarında tereftaldoksimo etanol'de (0.73 mm) görüldüğü tesbit edilmiştir. Bununla birlikte *p*-klorbenzaldoksimo etanol ve fenilglioksimo etanol diğer ikisi ile de istatistiksel olarak önemli bir farklılık oluşturmamışlardır (Tablo 16).

Tablo 16. O-oksimerlerin oluşturduğu ortalama inhibisyon genişliği (mm)

Madde	n	X	Sx
<i>p</i> - klorbenzaldoksimo etanol	45	4.22 ± 1.09	ab
2,4-diklorobenzaldoksimo etanol	45	4.87 ± 1.14	a
Tereftaldoksimo dietanol	45	0.73 ± 0.42	b
Fenilglioksimo dietanol	45	3.16 ± 0.94	ab

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklıdır (P<0.001)

Oksim eterlerinin farklı bakterilere etkileri incelendiğinde önemli bir farklılık oluşmadığı görülmektedir (Tablo 17). Aynı şekilde denemede kullanılan *Gram* (+) ve *Gram* (-) bakterilere karşı oluşturulan antibakteriyel etkiler incelendiğinde de farklılığa (p>0.05) rastlanmamıştır (Tablo 18).

Tablo 17 . O- oksimerlerin farklı bakteriler üzerine etkileri

Bakteri	n	X	Sx
<i>S. lutea</i>	36	3.08 ± 1.34	
<i>S. aureus</i>	36	3.58 ± 1.00	
<i>E. coli</i>	36	3.58 ± 1.01	
<i>P. aeruginosa</i>	36	4.11 ± 1.19	
<i>S. typhimurium</i>	36	1.86 ± 0.79	

p> 0.05

Tablo 18. *O*-oksimeterlerin *Gram* (+) ve *Gram* (-) bakteriler üzerine etkileri

Bakteri	n	X	Sx
<i>Gram</i> (+)	72	3.33	± 0.83
<i>Gram</i> (-)	108	3.19	± 0.59

p> 0.05

Tablo 19. *O*-oksimeterlerin farklı konsantrasyonlarının oluşturduğu inhibisyon genişlikleri, mm

Seyreltme	n	X	Sx
100mg/ml	60	8.88	± 1.06 a
10mg/ml	60	0.73	± 0.42 b
1mg/ml	60	0.00	± 0.00 b

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklıdır (P<0.001)

Oksim eterlerin farklı konsantrasyonlardaki etkilerine bakıldığında (Tablo 19), 10 mg/ml (0.73 mm) ve 1 mg/ml (0.00 mm) konsantrasyonlarında önemli bir farklılık görülmezken, 100 mg/ml (8.88 mm) düzeyindeki konsantrasyonlarında önemli oranda (p<0.001) yüksek bir etki göstermişlerdir. **Garoufalias ve ark. (1988)** tarafından sentezlenen oksim eterlerinin *S. aureus*, *E. coli* gibi bakterilere karşı çukur agar yöntemiyle belirlenen antibakteriyel etkilerinin 80 mg/ml düzeyinde oluşturdukları inhibisyon alanı genişliğinin yüksek düzeyde olduğu bulunmuştur. Burada CH₃ grubunun aktiviteyi azalttığı görülmüştür. Ancak bu maddeler *P. aeruginosa*'ya karşı pek etkili olmamıştır. **Sieger ve Klein (1957)** tarafından yapılan bir araştırmada benzaldoksim ve benzofenon oksimin dialkil amino eterleri sentezlenmiş ve bu maddeler içerisinde 3,4- dikloro benzaldoksim türevinin yeterince aktif antibakteriyel etkisinin olduğu, diğer maddelerin ise çok düşük etki gösterdiği bulunmuştur. Buna karşın bu maddelerin yüksek bir lokal anestezi etkisinin olduğu belirlenmiştir. **Takahashi ve ark.(1976)** yaptığı ve patentlediği bir çalışmada α- klor-o-asetil benzaldoksim türevlerini sentezlemiş ve bunların antibakteriyel aktivitelerini MİC yöntemine göre incelemiştir. Aromatik halka üzerinde o, p, 2,4- dikloro ve CH₃ gruplarını bulunduran maddeler düşük konsantrasyonlarda (2.5 ppm) birbirlerine yakın ve yüksek antibakteriyel aktivite gösterirken; halka üzerindeki gruplar NO₂, (CH₃)₂ N ve C₂H₅COO olduğunda aynı etkinin daha yüksek konsantrasyonlarda oluşabildiği belirlenmiştir. **Krimer ve Smingaç (1993)** *O*-metil oksimlerin nitronlarını sentezlemişler ve bunlardan yalnızca klorluların etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Sentezlenen oksim ve oksim klorürleri ile eterlerinin bakteriler üzerine oluşturdukları antibakteriyel etkiler ile ilgili varyans analizi sonuçları Tablo 20'de, bu analiz sonuçlarından yararlanılarak hesap edilen ortalama inhibisyon alanı çapları ise Tablo 21'de verilmiştir. Bu tablonun incelenmesinden en yüksek etkiyi 10.99 mm ile klorlu oksimlerin yaptığı, bunu 8.76 mm ile oksimlerin izlediği, O-oksime eterlerin 2.80 mm ile en düşük etkiyi oluşturduğu anlaşılmıştır.

Tablo 20. Oksimlerin klorlanma ve eterlenmesinin inhibisyon genişliği üzerine etkileri ile ilgili varyans analizi tablosu

Varyans Kaynağı	SD	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Uygulama	2	9624.9	9624.9	49.89	0.000
Hata	1047	100994.3	100994.3		
Toplam	1049	110619.2			

Tablo 21. Oksimlere yapılan uygulamaların oluşturduğu ortalama inhibisyon genişliği, mm

Uygulama	n	X	Sx
Oksim	440	8.76	± 0.49 b
Klorlama	388	10.99	± 0.55 a
Eterleme	222	2.80	± 0.41 c

Aynı sütunda farklı harf taşıyan değerler birbirinden farklıdır (P<0.001)

Oksimler ve oksim klorürlerin antibakteriyel etkilerinin karşılaştırılması:

p-klorbenzaldoksime ve *p*-klorbenzaldoksime klorür:

p-klorbenzaldoksime 100 mg/ml konsantrasyonunda iyi bir inhibisyon etkisi göstermiş, 10 mg/ml konsantrasyonda da bu etki devam etmiştir. Oksimin klorlanması oksime göre çok daha fazla olmuş hatta *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'ta bu artış 2 kat oranına çıkmıştır. Klorlama sonucu daha düşük konsantrasyonlarda elde edilen inhibisyon genişliği klorlu oksime göre daha yüksek konsantrasyonlarından elde edilen değerlere yakın hatta daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (Tablo 22).

o-klorbenzaldoksime, *o*-klorbenzaldoksime klorür:

o-klorbenzaldoksime 100 ve 10 mg/ml konsantrasyonunda yüksek bir aktivite gösterirken *E. coli* ve *S. lutea*'da 1 mg/ml konsantrasyonunda bile üremeyi biraz

Tablo 22. Oksimlerin ve oksim klorürlerin bazı Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerinde oluşturdıkları inhibisyon alan çapları (mm).

Kimyasal Madde	Konsant.	Gram (+)						Gram (-)								
		<i>S. lutea</i>			<i>S. aureus</i>			<i>E. coli</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>S. typhimurium</i>		
		n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx
<i>p</i> -klorbenzaldoksım	100mg/ml	5	26.00±1.70		5	14.80±1.07		5	21.60±1.40		5	15.00±1.92		5	22.60±1.29	
	10mg/ml	5	20.60±3.20		5	7.00±2.93		5	12.20±3.35		5	8.20±3.44		5	8.80±3.76	
	1mg/ml	5	0.00±0.00		5	0.00±0.00		5	0.00±0.00		5	0.00±0.00		5	0.00±0.00	
<i>p</i> -klorbenzaldoksım klorür	100mg/ml	3	32.67±2.85		3	34.00±2.08		3	30.33±1.76		3	31.00±1.53		3	27.00±1.73	
	10mg/ml	3	26.33±2.10		3	28.00±3.51		3	24.67±0.33		3	23.33±0.33		3	19.67±2.73	
	1mg/ml	3	15.33±2.33		3	15.00±0.00		3	10.00±5.03		3	3.67±3.67		3	11.33±0.33	
<i>o</i> -klorbenzaldoksım	100mg/ml	3	25.67±3.48		3	31.33±1.20		3	25.33±0.88		3	27.67±2.33		3	19.33±0.67	
	10mg/ml	3	19.00±6.11		3	30.66±0.88		3	18.33±0.88		3	22.67±1.76		3	11.33±5.67	
	1mg/ml	3	5.00±5.00		3	0.00±0.00		3	15.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00	
<i>o</i> -klorbenzaldoksım klorür	100mg/ml	3	36.00±3.06		3	33.00±4.51		3	11.00±1.53		3	14.67±1.76		3	6.67±3.33	
	10mg/ml	3	27.00±4.04		3	27.66±3.84		3	3.33±2.33		3	4.00±4.00		3	0.00±0.00	
	1mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00	
2,4-diklorbenzaldoksım	100mg/ml	5	17.60±1.44		5	5.40±3.40		5	7.40±1.89		5	8.60±3.53		5	6.40±2.64	
	10mg/ml	3	16.00±0.33		3	6.33±3.18		3	5.67±2.85		3	3.67±3.67		3	0.00±0.00	
	1mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00	
2,4-diklorbenzaldoksım klorür	100mg/ml	3	26.00±2.08		3	27.67±2.33		3	15.67±0.67		3	21.00±2.31		3	1.67±1.20	
	10mg/ml	3	19.33±0.67		3	20.67±2.33		3	2.67±2.67		3	12.33±2.19		3	2.67±2.67	
	1mg/ml	3	0.00±0.00		3	8.67±4.37		3	4.33±4.33		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00	
Tolualdoksım	100mg/ml	5	22.40±3.49		5	21.40±3.85		5	20.80±0.58		5	18.40±2.75		5	20.40±2.36	
	10mg/ml	3	17.00±9.07		3	18.67±6.17		3	6.33±6.33		3	14.33±1.45		3	11.00±5.51	
	1mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00	
Tolualdoksım klorür	100mg/ml	3	23.00±7.55		3	15.00±1.73		3	19.67±1.45		3	25.00±5.29		3	22.00±5.86	
	10mg/ml	2	20.00±5.00		2	8.50±8.50		2	7.00±7.00		2	18.50±1.50		2	8.50±8.50	
	1mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.0±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00	

n : Yapılan ekim sayısı X : Ortalama inhibisyon genişliği Sx: Standart sapma

Tablo 22'nin devamı

Kinyasal Madde	Konsant.	Gram (+)						Gram (-)								
		S. lutea			S. aureus			E. coli			P. aeruginosa			S. typhimurium		
		n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx
Tereftalaldoksım	100mg/ml	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
	10mg/ml	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
	1mg/ml	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
Treftalaldoksım klorür	100mg/ml	3	16.00	±0.58	3	12.33	±0.33	3	12.33	±0.33	3	7.33	±3.71	3	8.33	±4.18
	10mg/ml	3	10.00	±0.58	3	7.33	±3.71	3	9.67	±0.33	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
	1mg/ml	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
Fenilglioksım	100mg/ml	2	22.50	±2.50	2	10.00	±1.00	2	19.50	±0.50	2	12.00	±0.00	2	16.50	±3.50
	10mg/ml	2	0.00	±0.00	2	0.00	±0.00	2	0.00	±0.00	2	0.00	±0.00	2	0.00	±0.00
	1mg/ml	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
Fenilglioksım klorür	100mg/ml	3	23.00	±1.00	3	19.67	±0.88	3	18.67	±3.67	3	6.00	±6.00	3	15.33	±0.67
	10mg/ml	3	16.67	±0.67	3	14.00	±1.53	3	10.67	±0.67	3	0.00	±0.00	3	6.33	±3.28
	1mg/ml	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
p-klorfenilglioksım	100mg/ml	3	24.00	±2.08	3	14.33	±0.88	3	26.00	±0.58	3	10.33	±0.33	3	0.00	±0.00
	10mg/ml	3	16.00	±2.31	3	0.00	±0.00	3	14.67	±0.33	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
	1mg/ml	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±3.06
p-klorfenilglioksım klorür	100mg/ml	3	24.66	±2.19	3	20.00	±2.65	3	22.33	±2.85	3	0.00	±0.00	3	19.00	±3.33
	10mg/ml	3	20.66	±1.76	3	21.00	±3.48	3	13.33	±3.38	3	0.00	±0.00	3	13.67	±0.00
	1mg/ml	0	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
β-naftilglioksım	100mg/ml	3	12.33	±1.45	3	13.33	±0.33	3	17.67	±4.91	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
	10mg/ml	3	7.00	±3.51	3	13.00	±0.58	3	10.33	±5.78	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
	1mg/ml	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00
Kloro β-naftilglioksım	100mg/ml	3	4.33	±4.33	3	9.33	±4.70	3	13.33	±6.69	3	0.00	±0.00	3	7.00	±3.51
	10mg/ml	3	0.00	±0.00	2	0.00	±0.00	3	4.50	±4.50	2	0.00	±0.00	2	0.00	±0.00
	1mg/ml	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00	3	0.00	±0.00

n : Yapılan ekim sayısı

X : Ortalama inhibisyon genişliği

Sx: Standart sapma

önlediği görülür. Klorlamanın etkisiyle *Gram pozitif* bakteriler aktiviteyi dikkate değer bir oranda artırırken, *Gram negatiflerde* ise yine dikkate değer bir oranda azalttığı görülmektedir. Burada klorun *Gram pozitiflerde* olumlu etki yaparken, *Gram negatiflerde* olumsuz etki yaptığı görülmektedir(Tablo 22).

2,4-diklorobenzaldoksim, 2,4-diklorobenzaldoksim klorür:

Aromatik halka üzerinde iki klor ihtiva eden bu oksim *S.lutea* dışında diğer bakterilerde 100 ve 10 mg/ml konsantrasyonlarında bile düşük bir aktiviteye sahiptir. Ancak klorlanmasıyla inhibisyon alanının *S.typhimurium* dışındaki bakterilerde 2 ve 5 kattan daha fazla arttığı ortaya çıkmıştır. 1 mg/ml konsantrasyonunda bile bazı bakterilerde düşük de olsa bir inhibisyon alanı oluşturmuştur. *S. typhimurium* ise oksiminde düşük olan inhibisyon alanı klorlanması ile yok denecek kadar azalmıştır. Zaten *p*-klor benzaldoksim klorür ve 2,4-dikloro benzaldoksim klorürün antibakteriyal etkileri **Yoshinari ve ark. (1975)** tarafından incelenmiş ve yeterince önemli bulunduğundan patentlenmişlerdir (Tablo 22).

***p*-Tolulaldoksim, *p*-Tolulaldoksim klorür:**

p-Tolulaldoksim kullanılan tüm bakteriler üzerinde aynı büyüklükte bir inhibisyon alanı göstermiş, bununla birlikte klorlamanın *P. aeruginosa* dışındakilerde olumlu yönde büyük bir değişiklik oluşturmadığı belirlenmiştir (Tablo 22).

Tereftalaldoksim, Tereftalaldoksim klorür:

Tereftalaldoksim bakterilerin hiç birinde inhibisyon zonu oluşturmazken, klorlama ile 100 ve 10 mg/ml konsantrasyonlarında dikkate değer bir inhibisyon alanı oluşturmuştur. Buda *Gram (+)* bakterilerde ve *E.coli*'de biraz daha belirgindir (Tablo 22).

Fenilglioksim, Fenilglioksim klorür:

100 mg/ml konsantrasyonunda fenilglioksim küçümsenmeyecek düzeyde bir aktiflik sağlamış, klorlamada ise *Gram (+)* bakterilere olumlu etki yaparken *Gram (-)* bakterilerde ise aktiviteyi düşürmüştür (Tablo 22).

p-Klorfenilglioksim, p-klorfenilglioksim klorür:

100 ve 10 mg/ml konsantrasyonunda *E.coli* ve *S.lutea*'da en fazla olmak üzere iyi bir değer gösterirken, diğerlerinde çok az bir inhibisyon zonuyla ortaya çıkmıştır. *S.typhimurium*'da ise tamamen etkisizdir. Ancak klorlama ile *S.aureus* ve *S.typhimurium*'ma karşı oluşan etki bariz bir oranda artmış, *S.typhimurium* 'da klorlama ile aktivite 0'dan 19'a ulaşmıştır. Bunun yanısıra klorlama bu maddenin antibakteriyel etkisini *E.coli* ve *P.aeruginosa*'da azaltırken *S.lutea*'da bir değişikliğe yol açmamıştır (Tablo 22).

β -Naftilglioksim, β -naftilglioksim klorür:

β -Naftilglioksimin 100 ve 10 mg/ml konsantrasyonlarının *Gram (-)* bakterilerden *S.thyphi.* ve *P.auroginosa* üzerinde hiç etkisi görülmezken; *Gram (+)* bakterilerde 13 mm gibi bir miktar alan oluşturmuştur. En yüksek etkiyi ise *E.coli*'de göstermiştir. Klorlama ile *S.typhimurium* 0'dan 7 mm'ye çıkarken diğer bakterilerin aktivitesinde bir miktar düşüşe sebep olmuşlardır (Tablo 22).

Eterleri sentezlenen oksimlerin, kendileri, klorluları ve eterlerinin oluşturduğu inhibisyon alanı çapları Tablo 23'de verilmiştir. Bu tablodan da açıkça görülebileceği gibi oksimlerin klorlanması etkiyi artırırken, eterlenmesi düşürmüştür.

Bu sonuçlardan oksim ve klorlanmış oksimlerin *Gram (+)* bakterilere *Gram (-)* bakterilerden daha fazla etki gösterdiği gibi farklı oksimler farklı bakteriler üzerinde etkili olmuşlardır.

Tablo 23. Oksim, oksimklorür ve oksimlerin O-eterlerin bazı Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerinde oluşturdukları inhibisyon alan çapları (mm).

Kimyasal Madde	Konsant.	Gram (+)						Gram (-)								
		S. lutea			S. aureus			E. coli			P. aeruginosa			S. typhimurium		
		n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx
p-klorbenzaldoksım	100mg/ml	5	26.00±1.70		5	14.80±1.07		5	21.60±1.40		5	15.00±1.92		5	22.60±1.29	
	10mg/ml	5	20.60±3.20		5	7.00±2.93		5	12.20±3.35		5	8.20±3.44		5	8.80±3.76	
	1mg/ml	5	0.00±0.00		5	0.00±0.00		5	0.00±0.00		5	0.00±0.00		5	0.00±0.00	
p-klorbenzaldoksım klorür	100mg/ml	3	32.67±2.85		3	34.00±2.08		3	30.33±1.76		3	31.00±1.53		3	27.00±1.73	
	10mg/ml	3	26.33±2.10		3	28.00±3.51		3	24.67±0.33		3	23.33±0.33		3	19.67±2.73	
	1mg/ml	3	15.33±2.33		3	15.00±0.00		3	10.00±5.03		3	3.67±3.67		3	11.33±0.33	
p-klorbenzaldoksım etanol	100mg/ml	3	7.33±7.33		3	13.67±0.88		3	15.33±2.40		3	17.34±2.60		3	5.00±5.00	
	10mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	4.67±4.67		3	0.00±0.00	
	1mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00	
2,4-diklorbenzaldoksım	100mg/ml	5	17.60±1.44		5	5.40±3.40		5	7.40±1.89		5	8.60±3.53		5	6.40±2.64	
	10mg/ml	3	16.00±0.33		3	6.33±3.18		3	5.67±2.85		3	3.67±3.67		3	0.00±0.00	
	1mg/ml	3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00	
2,4-diklorbenzaldoksım klorür	100mg/ml	3	26.00±2.08		3	27.67±2.33		3	15.67±0.67		3	21.00±2.31		3	1.67±1.20	
	10mg/ml	3	19.33±0.67		3	20.67±2.33		3	2.67±2.67		3	12.33±2.19		3	2.67±2.67	
	1mg/ml	3	0.00±0.00		3	8.67±4.37		3	4.33±4.33		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00	
2,4-diklor benzaldoksım etanol	100mg/ml	3	17.67±9.39		3	14.00±1.00		3	11.67±1.67		3	8.00±4.00		3	9.33±4.67	
	10mg/ml	3	5.33±5.33		3	3.33±3.33		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	3.67±3.67	
	1mg/ml	3	0.00±0.00		2	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00		3	0.00±0.00	

Sx: Standart sapma

X : Ortalama inhibisyon genişliği

n : Yapılan ekim sayısı

Tablo 23'in devamı

Kimyasal Madde	Konsant.	Grami (+)						Grami (-)								
		S. lutea			S. aureus			E. coli			P. aeruginosa			S. typhimurium		
		n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx	n	X	Sx
Tereftalaldoksım	100mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
	10mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
	1mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
Tereftalaldoksım klorür	100mg/ml	3	16.00	± 0.58	3	12.33	± 0.33	3	12.33	± 0.33	3	7.33	± 3.71	3	8.33	± 4.18
	10mg/ml	3	10.00	± 0.58	3	7.33	± 3.71	3	9.67	± 0.33	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
	1mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
Tereftalaldoksım etanol	100mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	3.00	± 3.00	3	3.67	± 3.67	3	4.33	± 4.33	3	0.00	± 0.00
	10mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	3.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
	1mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
Fenilglioksım	100mg/ml	2	22.50	± 2.50	2	10.00	± 1.00	2	19.50	± 0.50	2	12.00	± 0.00	2	16.50	± 3.50
	10mg/ml	2	0.00	± 0.00	2	0.00	± 0.00	2	0.00	± 0.00	2	0.00	± 0.00	2	0.00	± 0.00
	1mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
Fenilglioksım klorür	100mg/ml	3	23.00	± 1.00	3	19.67	± 0.88	3	18.67	± 3.67	3	6.00	± 6.00	3	15.33	± 0.67
	10mg/ml	3	16.67	± 0.67	3	14.00	± 1.53	3	10.67	± 0.67	3	0.00	± 0.00	3	6.33	± 3.28
	1mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
Fenilglioksım etanol	100mg/ml	3	6.67	± 6.67	3	9.00	± 4.73	3	12.33	± 1.33	3	15.00	± 4.51	3	4.33	± 4.33
	10mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00
	1mg/ml	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00	3	0.00	± 0.00

n : Yapılan ekim sayısı

X : Ortalama inhibisyon genişliği

Sx: Standart sapma

Bakteriler üzerine en etkili maddeler:

Sarcunia lutea:

Bu bakteri üzerinde en yüksek inhibisyon zonunu *p*-klorbenzaldoksım klorür (32.67 mm) ve *o*-klorbenzaldoksım klorür (36.00 mm) göstermişlerdir(Tablo 22).

Staphylococcus aureus:

p-Klorbenzaldoksım klorür(34.00 mm) ve *o*-klorbenzaldoksım klorür (33.00 mm) inhibisyon alanı ile en yüksek etkiyi oluşturmuştur(Tablo 22).

Escherichia coli:

p-Klorbenzaldoksım klorür (30.33 mm) ve *p*-klorfenilglioksım (26.00 mm) ile aktivite yüksekliğinde en ön sırayı almışlardır (Tablo 22).

Pseudomonas aeruginosa:

p-Klorbenzaldoksım klorür (31.00 mm) ve *o*-klorbenzaldoksım klorür (27.67 mm) ile bu bakteride liste başındadır (Tablo 22).

Salmonella typhimurium:

p-Klorbenzaldoksım klorür (27.00 mm), *p*-klorbenzaldoksım (22.60 mm) ve Tolulaldoksım klorür (22.00 mm) olmak üzere en yüksek inhibisyon etkiyi göstermişlerdir (Tablo22).

Bunlardanda anlaşılacağı üzere *p*-klorbenzaldoksım klorür tüm bakteriler üzerinde istisnasız diğerlerinden çok farklı ve en yüksek etkiyi göstermiştir. *o*-klorbenzaldoksım klorür'de *Gram* (+) bakteriler üzerinde oldukça yüksek bir etki oluşturmuştur.

5. KAYNAKLAR

- AKIMOTO, Y., KANEKO, K. FUJİ, A. and TAMURA, T., 1985. "Ampicillin Concentrations in Human Serum, Gingiva, Mandibular Bone, Dental Follicle and Dental Pulp Following a Single Oral Dose of Talampicilin". J. Oral. Maxillofac Surg., **43**, 270-276.
- AKIMOTO, Y., KANEKO, K. FUJİ, A. and YAMAMOTO, H., 1992. "Ampicillin Concentrations in Human Radicular Granuloma Following a Single Oral Dose of Bacampicillin". J. Oral Maxillofac Surg., **50**, 11-13.
- ARDA, M., 1981. Genel Bakteriyoloji. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. 369. Ankara Üniv. Basımevi, ANKARA.
- AUWERS, K.V. und OTTEN, B., 1924. "Über die Konfiguration Raumisomerer Oxime und die Struktur von Oxim - N - Athern und Aci- Nitroderivaten". Chem. Ber. **57B**, 446-461.
- BILGEHAN, H., 1992. Klinik Mikrobiyoloji Tanı. Barış Yayınları. Fakülteler Kitabevi. I. Baskı 680. Bornova, İZMİR.
- BRADY, O. L. and CHOKSHI, N. M., 1928. "The Isomerism of the Oximes Part. The Methylation of Aldoximes and Ketoximes". J. Chem. Soc., 946- 950.
- BRADY, O. L. and JARRETT, S. G., 1950. "The Isomerism of The Oximes. The Hydrolysis of Acyl Halogenobenzaldoximes by Alkalis". J. Chem. Soc., Part II. 1227-1233.
- BRADY, O. L. and MILLER, J., 1950. "The Isomerism of The Oximes". J. Chem. Soc., 1234-1243.
- BRADY, O.L. and PEAKIN, F. H., 1929. "The Isomerism of the Oximes the Amidoximes", J. Chem. Soc., Vol. II, 2267-2274.
- BRANDIS, E., 1889. "Ueber Condensationen mit dem α -Naphthalinaldehyd". Chem. Ber. 22, Jahrg; II. 2148-2159.
- BROCK, T.D., SMITH, D.W. and MADIGAN, M.T., 1984. Biology of Microorganisms., Page: 27-33, Prentice-Hall International, Inc., London.
- BROWN, J.F., 1955. "The Infrared Spectra of Nitro and other Oxidized Nitrogen Compounds". J. Am. Chem. Soc., **77**. 6341-6351.

- BURAKEVICH, J. V., LORE, A. M. and VOLPP, G. P., 1971. "Phenylglyoxime Seperation, Characterization and Structure of Three isomers". J. Org. Chem. **36**, 1.
- CHIANG, Y. H., 1971. "Chlorination of Oximes". J. Org. Chem., **36**, 2146-2158.
- CRAWFORD, R. J., and WOO, C., 1965. "Ortho Participation in the Conversion of *syn*-Benzaldoxime Esters to Nitriles". Can. J. Chem., **43**, 3178-3187.
- ÇETİN, E. T., 1983. Endüstriyel Mikrobiyoloji. 1. Baskı, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, İSTANBUL.
- DAVRINCHE, C., NGUYEN, E., XUONG, T., HAMAD, Y.E., REYNAUD, P. P., RINJARD, P., TRAN, G., 1992. "Amide - Oximes et Hydroximates Benzodioxaniques Synthèse de Nouveaux Composés et Etude en Neuropsychologie - Pharmacologie". Eur. J. Med. Chem., **27**, 765-778.
- DELMAS, F., GASQUET, M., DAVID, P.T., MADADI, N., VANELLE, P., VAILLE, A., MALDONADO, J., 1993. "Synthesis and in Vitro *anti*-Protozoan Activity of New 5-Nitrothiophene Oxime Ether Derivates". Eur. J. Med. Chem., **28**, 23-27.
- DİKMEN, C. ve ERGENER, L., 1965. Organik Kimya Laboratuvarı. (Çeviri: GATTERMANN and WIELAND) s. 117. Ünimat Basımevi, ANKARA.
- ERGANİŞ, O., 1994. Mikrobiyoloji ve İmmunoloji. Sağlık Bakanlığı, Konya Sağlık Eğitim Enstitüsü Yayınları. Sayfa 17-87, No: 11, 2. Baskı, KONYA.
- ERREDE, L. A., and HOPWOOD, S. L., 1957. "The Chemistry of p-Xylylene". J. Am. Chem. Soc., **79**, 6507.
- ERSOY, E., ve BAYŞU, N., 1986. Biyokimya. Ankara Üniv. Veteriner Fak. Yayınları. 408., Ankara Üniv. Basımevi, ANKARA.
- GAROUFALIAS, S., VYZAS, A., FYTAS, G., FOSCOLAS, G. B. et CHYTIROGLOU, A., 1988. "Synthese et Activite Antimicrobienne de Quelques C'etoximes et Acides Carbohydroxamiques Adamantiques O-dialkylamino-alkyles". Ann. Pharmaceutiques Francaises **46**, (2), p. 97-104.
- GELLER, B.A., 1972. "The Synthesis of Chloro Derivates of 3-Phenyl. 2. Propenol and their some properties". R.J. Chim., **91**. 226. USSR.

- GILARDI, G. L., 1985. "Pseudomonas". (In LENNETTE, E. H., Manual of Clinical Microbiology. Fourth edition, American society for microbiology). Washington, D.C. 30, 350-372.
- GOODMAN, G.A., GOODMAN, L., RALL, T.W. and MURAD, F., 1985. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan Publishing Company, 1838, LONDON.
- GÖK, Y., 1981. "Yeni α -dioksim sentezleri, geometrik izomerleri ve bazı metallerle kompleks formasyonlarının incelenmesi.", Doktora Tezi, K.T.Ü. TRABZON.
- GRAY, J.D.A., LAMBERT, R.A., 1948. "Bacteriostatic Action of Oximes". Nature, 162. (6), 733-734.
- GREEN, A.L. and SAVILLE, B., 1956, J. Chem. Soc. P. 3887.
- GÜLER, E., 1995. "Değişik Sübstituent İhtiva Eden Yeni Bileşiklerin Sentezi ve Bunların Metal Komplekslerinin İncelenmesi". Doktora Tezi. S.Ü. Fen Bilimleri Ens. KONYA.
- HAUBEN, J. und KAUFFMANN, H., 1913. "Über Chlor-Glyoxime, Oxime-Derivate des Oxelylchlorids und Oxalsäure-halbchlorids und über Cyan-Formyl-Chlordoxim", Chem. Ber., 46, 2821-2827.
- HALLER, C. R., HOFFENBERG, D. S., 1955. "Formation of Certain Mesityl Ketoximes from Ketimines". J. Am. Chem. Soc., 77, 4885.
- HEILBRON, J. and BUNBURY, H. M., 1965. "Terephaldoxime", Dictionary of Organic Compounds, Vol. V, 2949.
- HOLAN, G., JONHSON, W. M.P., and VIRGONA, C.T., 1984. "Insecticidal Isosteres of DDT. Pyrethroid Structures". Pestic. Sci., 361-368.
- ISENBERG, H. D. and D'AMATO, R. F., 1985. Indigenous and Pathogenic Microorganisms of Humans. (In LENNETTE, E. H., Manual of Clinical Microbiology. Fourth Edition, American Society for Microbiology). Washington, D. C. 4, 24-36.
- JENSEN, K. G., 1970. "The Crystal Structure of *anti*-p-Chloro benzaldoxime". Acta. Chem. Scan., 24, 3293-3300.
- JERSLEV, B. and LARSEN, S., 1991. "Hydrogen Bonding and Stereochemistry of Ring- Hydroxylated Aromatic Aldehyde Oximes. Crystal Structures of Three 4-OH Substituted Benzaldehyd Oximes". Acta Chem. Scan., 45, 285-291.

- JOHNSON, W.M.P., OKEEFE, D.F.O. and RIHS. K., 1984. "Separation of Geometrical Isomers of Oxime o-Ethers by High-Performance Liquid Chromatography; Use of Extended. Multiple Recycle on High Efficiency Columns". J. chromatography, **29**, 449-452.
- KAMAY, G.H., NİKOLAYEVA, A.D., 1968. "Bazı alifatik aldoksimlerin bazik ortamda alkilasyonu". Zh. Org. Chim., (N4), 561, USSR.
- KAMAY, G.H., NIKOLAYEVA, A.D., 1970. "Bazı aldoksimlerin O-Eterlerinin Bromlanması". Haberler. Yüksek Okullar. 13, 227. USSR.
- KAMAY, G.H., NIKOLAYEVA, A.D., PERCHEDKO, B.S., 1969. "Alifatik Aldoksimlerin Etilen Klorhidrinle Alkilasyonları." Zh. Org. Chim., (N.2), 244-247, USSR.
- KARATAŞ, İ. and TÜZÜN, C., 1989. "Terephthalohydroximoyl Chloride". Org. Prep. and Proc. İnt., **21**, 517.
- KATSUJI, T., 1994. "Microbicides Containing Glyoxime Derivates". Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 06 24, 910 [94 24, 910]. 21 pp.
- KAYAALP, S. O., 1989. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Feryal Matbaacılık, ANKARA.
- KELLY, M.T., BRENNER, D.J. and FARMER, J.J., 1985. *Enterobacteriaceae*. (In LENNETTE, E.H., Manual of Clinical Microbiology). Fourth Ed., American Society for Microbiology. Washington, D. C. **24**, 263-273.
- KHALIL, Z. H., HAFEZ, A.A.A., YANNI, A.S. and MOHARAM, A.M., 1988. "Studies on metal chelates of 8. Hydroxy-5-quinolyl Ketone Oxime. O-carbomoyl and O- Thiocarbomoyl Derivatives as Bactericides." Bull. Chem. Soc. Jpn., **61**, 4143-4146.
- KIM, J.N. and RYU, E.K., 1992. "A Convenient Synthesis of Benzohydroximoyl Chlorides as Nitril Oxide Precursors by HCl/N, N-Dimethyl Formamide/Oxone System". J. Am. Chem. Soc., 6649-6650.
- KLIEGEL, W., 1970. "Zur Alkylirung Von Oximen mit Epoxiden". Ann. Chem., **733**, 192.
- KLOOS, W.E. and JORGENSEN, J.H., 1985. "*Staphylococi*". (In LENNETTE, E.H., Manual of Clinical Microbiology. Fourth Edition, American Society for Microbiology), Washington, D. C. **15**. 143-154.

- KONEMANN, E.W, ALLEN, S.D., DOWELL, Jr. V.R., SOMMERS H.M., 1983. Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology. 2 th. Ed. J. B. Lippincott Company Philadelphia, pp. 690.
- KRIMER, M.Z., SMİNGAÇ, E.P., REHMER, M.A., GRUŞESKAYA, G.N., UJAVKA, Z.N., PANASENKO, A.A., MOLÇANOV, O.Ü., ABELENSEV, V.İ 1993. "4 [1-Alkil-Aril-1-Okso 2-(1,2,4-Triazolin 1 Tri 2 Propenil) Benzaldehitlerin] Nitronlarının ve Metil Oksimlerinin Sentezi ve Onların Biyolojik Aktifliği". Zh. Org. Khim. **29**, 1859-1866., USSR
- KYUNG, J. H., and CLUPP, L. P., 1976. "Pathway Control of Products in The Reaction of Nitrosyl Chloride on Oximes". J. Org. Chem., Vol. **41**, 2024-2027.
- LACHMAN, A., 1943. "Diphenyl Metanimine Hydrochloride" Organic Syntheses, Coll. Vol. **2**, 234.
- LIU, K.C.L., SHELTON, B.R., HOWE, R.K., 1980. "A Particularly Convenient Preparation of Benzohydroximinoyl Chlorides (Nitril Oxide Precursors)". J. Org. Chem. **45**, 3916-3918.
- LONG, L.M., and HENZE, H.R., 1941. "Synthesis of Ketone Derivates of Biphenyl by the Friedel-Crafts Reactions". J. Am. Chem. Soc. **63**, 1939.
- MARKOVA, Y.V. and PUKİNA, M.N, 1970. "The Biolojik Active o-Derivates of Oximes". Heterocyc, Bilef. Chim, **3**, 415, USSR.
- MORRISON, R. T. and BOYLD, R. N., 1983. Organic Chemistry. (Fourth Ed.), New York University. Printed in Singapore, 1370.
- NOLLER, C.R., 1966. Chemistry of Organic Open Compounds, (3rd. Ed.), W. B. Saunders Company. Philadelphia.
- NORMAN, J. J., HEGGIE, R. M., U. LAROSE, J. B., 1962. Canada J. Chem., **40**, 1547.
- ÖZLER, M. A. ve KARATAŞ, İ., 1989. "Hidroksamik Asit Klorürleri ve pKa Tayinleri". S.Ü. Fen Ed. Fak. Fen Dergisi, **9**-249.
- PALM, A. and WERBIN, H., 1954. "Infrared Study of the N-OH Group in Alpha and Beta Oximes". Canadian J. Chem. **32**, 858-863.
- PEKACAR, A. İ., 1994. "Değişik Sübsite Amin Grupları Bulunduran Farklı Fenil Glioksimlerin Sentezi ve Metal Komplekslerinin İncelenmesi". Doktora Tezi, S.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, KONYA.

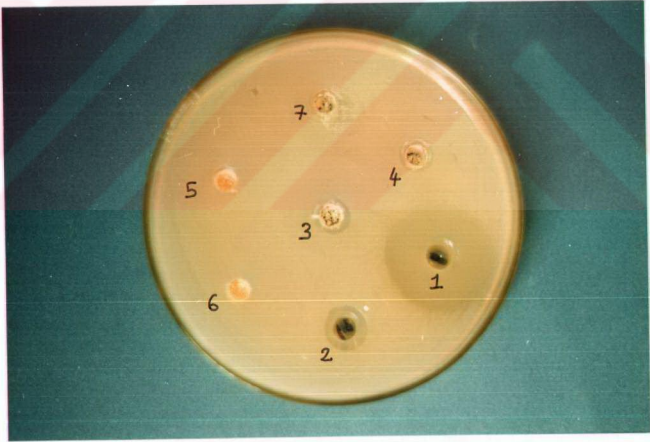
- PEKACAR, A. İ. and ÖZCAN, E., 1994. "The Synthesis of Five New Bis (amino-p-chlorophenyl glyoximes) and Their Polymeric Complexes with Ni (II), Co (II) and Cu (II), Macromolecular Reports, A 31, 651-661.
- PROGER, B., JOCOBSON, P., SCHMIDT, P. und STERN. D., 1948. "Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie", 4th Ed., Vol. VII. B. Proger, Ed., Springer Verlag, Berlin pp. 601-602.
- RHEINBOLDT, H., 1926. "Über die Reaktionsweisen des Nitrosylchlorids", Ann. Chem., 451, 161-178.
- RHEINBOLDT, H. and DENOLD, M., 1927. "Acetaldoxim und Nitrosylchlorid", Ann. Chem., 451, 276-279.
- RICCO, A., 1961. "Sintesi di Poli-Fenil Isossazoli", Gazz. Chim. Ital., 91, 83.
- RUDNEW, G.K., (1971). "Bazı Aldoksimlerin Klor Türevlerinin Sentezi ve Özellikleri." Zh. Org. Chim, N.12, 249-294 USSR.
- SCHOLL, R. und KACER, F., 1930. "Die Aldoximierung der Benzolhomologen durch Knallgucksilber und Aluminium Oxychlorid", Chem. Ber., 36, 322.
- SEMPER, L. und LICHTENSTADT, L., 1918. "Über N-und o-Methyläther von Ketoximen. Die 4 Isomeren Methyl. ther des p-Tolyl-phenyl ketoxims". Chem. Ber., 51, 928-942.
- SEZEN, Y., ERGANİŞ, O., ÇORLU, M., ATEŞ, M. 1986. "Masitli inek sütlerinden izole edilen *S. Aureus*'larda penisilin rezistansı ile bazı enzim karakterleri ve biyokimyasal testler üzerinde çalışmalar." S.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi, 2,(1): 91-101
- SHATZMILLER, S., MENASHE, N., SHALOM, E. and BAHAR, E., 1991. "Synthesis of Oxime-Based Macrocyclic Systems by Oxidative Coupling of an Aza-Allyl Anion Derivative Cyclooligomerization of Dioxime Diethers". Ann. Chem, (N. 12), 1259-1266.
- SIEGER, G.M., KLEIN, D.X., 1957. "Local Anesthetics I. Dialkylaminoalkyl Ethers of Benzaldoximes and Benzophenone Oximes". J. Org. Chem., 22, 951-954.
- SINGH, H., PAUL, D., BHARDWAJ, T.R., BHUTANI, K.K. and RAM, J., 1977. "X.L. Thin-Layer chromatography of some steroidal ketones, oximes and lactoms. J. Chromatography. 137. 202-205.

- SINGH, H., PAUL, D., BHARDWAJ, T.R., CHAUOHARY, A.K., KAPOOR, S., KUMAR, R. and BHUTANI, K.K., 1979. "Steroids and related studies. L. Thin-Layer chromatography of some steroidal ketones, oximes, amides, lactoms and tetrazoles." J. Chromatography. 176. 255-259.
- SMITH, P.A.S., 1966. The Chemistry of Open Chain Organic Nitrogen Compounds, Vol. II, New York, Benjamin, 29-68.
- STEINKOPF, W. und JURGENS, B., 1911. "Oximinoessigsäure-Anilidoxim". J. Prakt Chem., 83, 415.
- TAKAHASHI, N., TAÏCHI, Y., JUNEI, S., HIDEO, H., 1976. "α-Chloro-o-Acylbenzaldoxime Derivates as Slime Control Agents", US. 3, 968, 240, 11 pp.
- TOUSTER, O., 1953. "The Nitrosation of Aliphatic Carbon Atoms", Organic Reactions, Vol. 7, 329.
- TRUCE, W. E. and NAIK A. R., 1966. "Sulfonate Esters of α-Chloroaldoximes, Aldoximes and Amidoximes VII A "Sulfene" Addition", Canadian J. Chemistry, 44, 297-305.
- TÜZÜN, C., 1993. Organik Kimya, Palme Yayınları, 6. Baskı, 485.
- TÜZÜN, C., 1974. Organik Reaksiyonlar, Ankara Üniv. Fen Fakültesi Yayın. 288.
- UÇAN, I. and MİRZAOĞLU R., 1990. "Synthesis and Complex Formation of Six new Unsymmetrical vic-dioximes", Synth. Reakt. Inorg. Met. Org. Chem., 20, 437.
- UÇKAN, S., ERGANİŞ, O., MUTLU, N., SÜMER, M., 1995. "Tek Doz Preoperatif Klindamisin HCl Uygulamasından Sonra Oral Dokulardaki Antibiyotik Konsantrasyonları", S. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 5, 72-76.
- VERMILLION, G., and HAUSER, C.R., 1941. "The Action of Potassium Amide on Certain *syn* and *anti* Aldoximes, their o-Methyl Ethers and their Acetyl Derivates". J. Org. Chem., 6, 507-515.
- WALF, J., POLONOWSKI, R. and KRAYEWSKA, M., 1966. "O-Aminoalchal Derivates of Oximes"., Pat. Poland. N. 51840.
- WILLEY, R. H., and WAKAFIELD, B. J., 1960. "Infrared Spectra of The Nitrile N-Oxides: Some New Furoxans", J. Org. Chem., 25, 546-551.
- YOSHINARI, K., OSAMU, U., SADAOKI, K., 1975. "Benzohydroxamic Acid Halides", Japan Kokai. 75, 13, 346. (C1.16C 61), 5 pp.

EK A: Klor-*amphi* glioksim kristallerinin ve sentezlenen kimyasal maddelerin antibakteriyel etkilerine ait resimler



Resim 1: Klor-*amphi* glioksim'in kristalleri



Resim 2: *Salmonella typhimurium*'a karşı oksim ve oksimklorürlerinin test edilmesi ve antibakteriyel etkisi.

1- *Anti*-kloroglioksim (100 mg/ml)

5- β - naftil glioksim (100 mg/ml)

2- *Anti*-kloroglioksim (10 mg/ml)

6- β - naftil glioksim (10 mg/ml)

3- Kloro β - naftil glioksim (100 mg/ml)

7- p - kloro fenil glioksim (100 mg/ml)

4- Kloro β - naftil glioksim (10 mg/ml)

Bu resimde 1 numara ile gösterilen oksimlerin *S. typhimurium*'a karşı etkili olduğu görülmektedir. 2 numaralı oksim de biraz etkili iken diğerleri etkisizdir.



Resim 3: *Staphylococcus aureus*'a karşı oksim, oksim klorür ve o - eterinin oluşturduğu etki.

- | | |
|--|--|
| 1- Anti-kloro glioksim (100 mg/ml) | 5- Kloro β - naftil glioksim (100 mg/ml) |
| 2- Anti-kloro glioksim (10 mg/ml) | 6- 2,4-diklorobenzaldoksim (100 mg/ml) |
| 3- β - naftil glioksim (100 mg/ml) | 7- Fenil glioksimodietanol (100 mg/ml) |
| 4- β - naftil glioksim (10 mg/ml) | |

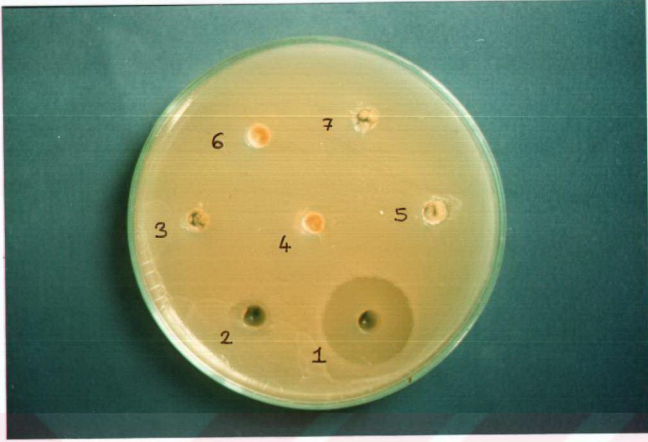
Bazı oksimlerin değişik konsantrasyonlarda bile etkili iken (1, 2), diğerleri düşük bir etki göstermektedir (3, 4, 5, 6, 7).



Resim 4: *Staphylococcus aureus*'a karşı oksim ve oksim klorürlerinin oluşturdukları alanlar.

- | | |
|--|---------------------------------|
| 1- p-Klor fenilglioksim klorür (100 mg/ml) | 5- Bifenil glioksim (100 mg/ml) |
| 2- p-Klor fenilglioksim klorür (10 mg/ml) | 6- Bifenil glioksim (10 mg/ml) |
| 3- Fenil glioksim klorür (100 mg/ml) | 7- Tereftaldoksim (100 mg/ml) |
| 4- Fenil glioksim klorür (10 mg/ml) | |

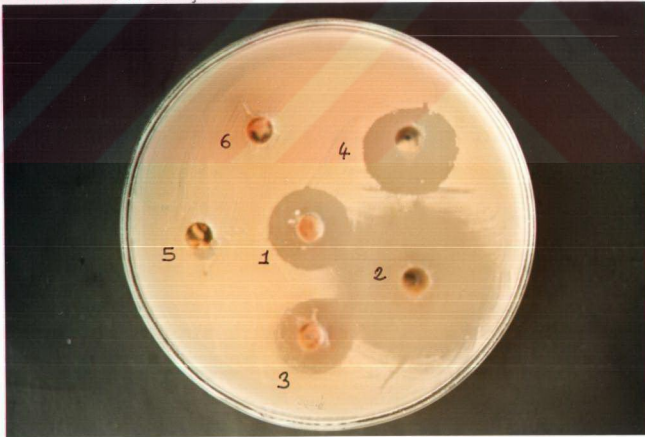
Bu resimde ise klorlu oksimlerin (1, 2, 3, 4) etkili, diğerlerinin (5, 6, 7) ise etkisiz olduğu görülmektedir.



Resim 5: *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı oksimlerin etkileri.

- | | |
|---|---|
| 1- Anti-klorogliksim (100 mg/ml) | 5- β - naftil gliksim (10 mg/ml) |
| 2- Anti-klorogliksim (10 mg/ml) | 6- β - naftil gliksim (100 mg/ml) |
| 3- Kloro β - naftil gliksim (10 mg/ml) | 7- Bifenil gliksim (100 mg/ml) |
| 4- Kloro β - naftil gliksim (100 mg/ml) | |

Bu resimde de en yüksek aktiviteyi 1 nolu oksim oluşturmuş, 3, 4, 5, 6 ve 7 nolu oksimler tamamen etkisiz kalmışlardır.

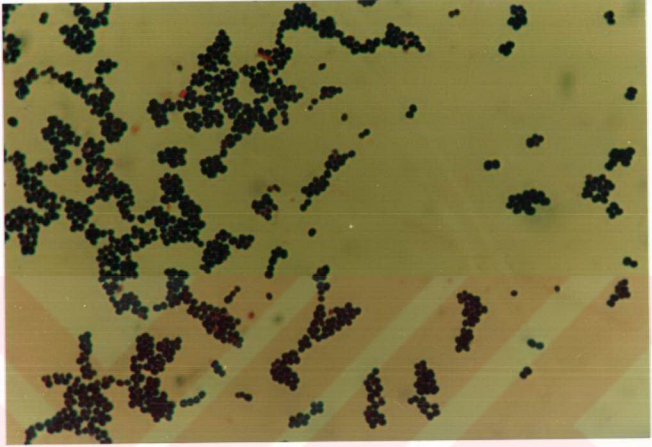


Resim 6: *Starcina lutea*'ya karşı oksim, oksim klorürü ve oksim eterlerinin oluşturdukları inhibisyon alanı.

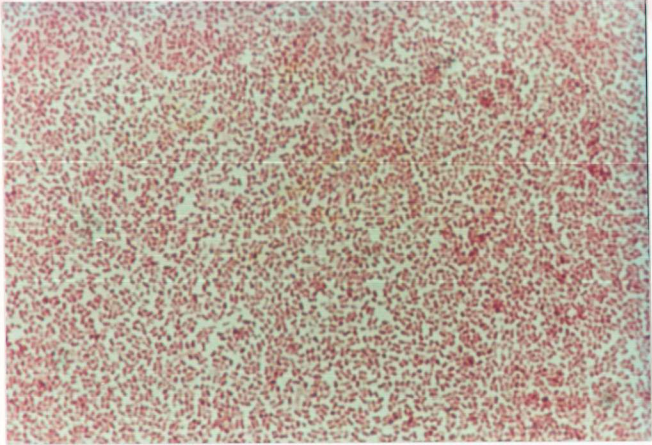
- | | |
|---|--|
| 1- o-klor benzaldoksım (100 mg/ml) | 4- 2,4-dikloro benzaldoksım klorür (100 mg/ml) |
| 2- o-klor benzaldoksım klorür (100 mg/ml) | 5- Tereftal aldoksımo dietanol (100 mg/ml) |
| 3- 2,4- diklor benzaldoksım (100 mg/ml) | 6- Tereftal aldoksımo dietanol (10 mg/ml) |

Görüldüğü gibi oksim klorürleri (2, 4) en yüksek zonu oluştururken bazı oksimlerde iyi bir zon oluşturmuşlar (1, 3) ancak o-eterler zon oluşturamamışlardır (5, 6).

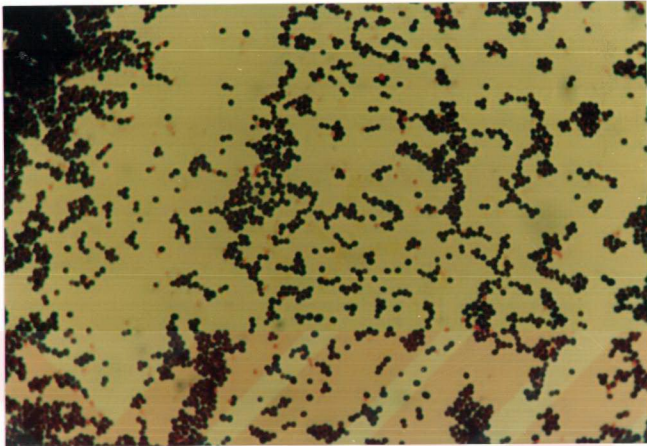
EK. B: Araştırmada kullanılan saf kültürlerin fotoğrafları.



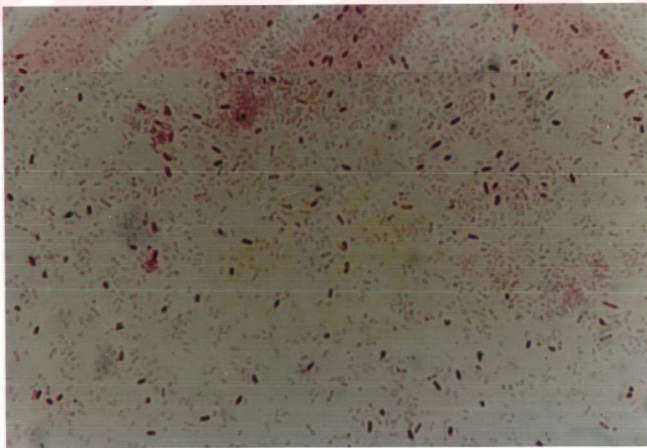
Resim 7: *Sarcina lutea*, x (1470)



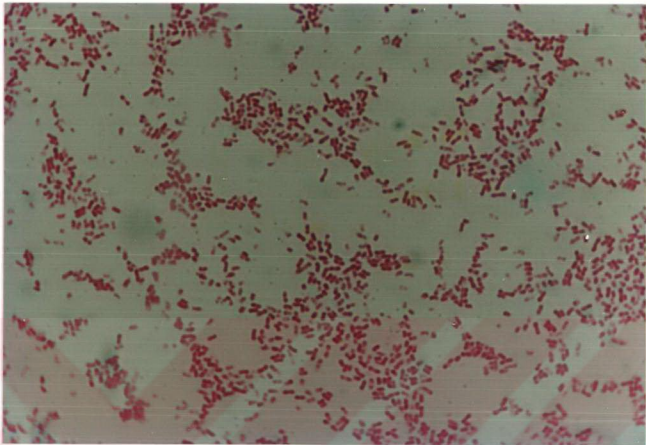
Resim 8: *Escherichia coli*, x (1470)



Resim 9: *Staphylococcus aureus*, x (1470)



Resim 10: *Pseudomonas aeruginosa*, x (1470)



Resim 11: *Salmonella typhimurium*, x (1470)

ÖZGEÇMİŞ

1958 yılında Konya'nın Beyşehir İlçesinde doğdum. İlk orta ve lise öğrenimimi Konya'da tamamladıktan sonra 1975 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ne kayıt oldum. Mezun olduktan sonra bir süre özel bir dershanede kimya öğretmenliği, daha sonra da 1.5 yıl özel bir çelik döküm fabrikasında kimyager olarak görev yaptım. 1984 yılında S.Ü. Veteriner Fakültesi'nde uzman olarak çalışmaya başladım. Aynı fakültenin Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı'nda başladığım yüksek lisans çalışmasını 1989 yılında tamamladım. Halen aynı fakültenin merkez laboratuvarında uzman olarak çalışmaktayım.

Evli ve bir çocuk sahibiyim.