



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOİSTATİSTİK VE TIP BİLİŞİMİ ANABİLİM DALI

**TÜRKİYE'DE YETİŞEN TIBBİ BİTKİLERE AİT
ANTİKOAGÜLAN FİTOKİMYASALLARIN
FAKTÖR XA İNHİBİSYONLARININ İN SİLİKO
ARAŞTIRILMASI**

Işık ÇAKMAK

DOKTORA TEZİ

Doç. Dr. Mustafa Emre ERCİN

TRABZON-2024

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih
Işık ÇAKMAK
(İmza)

İthaf

Bu doktora tezimi, bana her zaman koşulsuz sevgisini veren sevgili aileme, desteğiyle her zaman yanımda olan eşime ve biricik kızım Defne'ye ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca yanımda olup bana güç veren annem, babam ve kardeşime; doktora sürecim boyunca sevgisi, sabrı, anlayışı ve desteğiyle yanımda olan sevgili eşime, geçirmem gereken pek çok zamandan feragat etmek zorunda kaldığım çok sevdiğim kızım Defne'ye teşekkür ederim.

Tez sürecinde bana rehberlik eden ve desteğini esirgemeyen danışmanım, hocam Doç. Dr. Mustafa Emre ERCİN'e sonsuz teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bu süreçte her türlü zorluğu birlikte geride bıraktığımız, birlikte öğrendiğimiz ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen arkadaşım Ayşe Banu PAK'a, her zaman yanımda olan, her koşulda desteğini esirgemeyen başta Sinem ÖZDEMİR olmak üzere sevgili arkadaşlarıma destek ve motivasyonları için teşekkür ederim. Her zorluğumda yanımda olduğunuzu bilmek, benim için gerçekten çok değerliydi. Herşey için teşekkür ederim. İyi ki varsınız.

Doktora eğitimimde bana YÖK 100/2000 bursu ile büyük bir katkı sağlayan YÖK'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

viii

ŞEKİLLER DİZİNİ

ix

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

xi

ÖZET

xiv

ABSTRACT

xv

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

4

2.1. Pıhtılaşma ve Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

4

2.2. YDP İçin Tedavi Yöntemleri

10

2.2.1. Replasman Tedavisi

10

2.2.2. Antikoagülan Tedavi

10

2.2.3. K Vitamini Antagonistleri

11

2.2.4. Heparin ve Antitrombin

11

2.2.5. Anti-Fibrinolitik Tedavi

12

2.2.6. Faktör Xa İnhibitörleri

12

2.3. Bitkiler

15

2.3.1. Pıhtılaşma ile İlişkili Tıbbi Bitkiler

19

2.4. Bitkilerin Sınıflandırılması

20

2.5. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

22

2.5.1. Moleküler Kenetlenme

24

2.5.2. Moleküler Kenetlenme Araçları

27

2.6. ADME/T

29

2.6.1. Biyoyararlanım Radarı

31

2.6.2. Haşlanmış-Yumurta Diyagramı (Beyin veya Bağırsak Tahmini Geçirgenlik Diyagramı)	31
2.7. Toksisite Tahmini	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1. Moleküler Kenetlenme Akış Şeması	34
3.2. Moleküler Kenetlenme Çalışmaları	34
3.2.1. AutoDock Vina	35
3.2.2. Reseptör (Hedef) Yapıların Belirlenmesi	35
3.2.3. Reseptör (Hedef) Hazırlığı	36
3.2.4. Ligand Yapıların Elde Edilmesi	37
3.2.5. Ligand Hazırlığı	37
3.2.6. Referans Molekülün Hazırlık Aşaması	38
3.2.7. Bağlanma Bölgesi Koordinatlarının Belirlenmesi	38
3.2.8. Kenetlenme Çalışmalarının Başlatılması	39
3.3. Görselleştirme	39
3.4. Kenetlenme Sonuçlarının Değerlendirilmesi	40
4. BULGULAR	41
4.1. Hedef Yapı (Reseptör) ile İlgili Bulgular	41
4.2. Referans ile İlgili Bulgular	43
4.3. Ligandlar ile İlgili Bulgular	45
4.4. Bağlanma Bölgesinin Belirlenmesi	48
4.5. Moleküler Kenetlenme Analizi Bulguları	49
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	88
6. ÖNERİLER	93
7. KAYNAKLAR	95
8. EKLER	109
Ek 1. Referansa Göre Belirlenen Moleküllerin ADME Sonuçları	110
Ek 2. Moleküler Kenetlenme Sonucunda Belirlenen Bileşenlerin SMILES Bilgileri	118
9. ÖZGEÇMİŞ	128

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1.	YDP ile ilişkili klinik durumlar	6
Tablo 2.	Farklı organizasyonlara ait teşhis kriterleri	8
Tablo 3.	Farklı YDP türlerine ait tedavi seçenekleri	9
Tablo 4.	YDP için tedavi yöntemleri	10
Tablo 5.	Doğrudan oral antikoagülanların farmakolojik özellikleri	13
Tablo 6.	Taksonomik sınıflandırma	21
Tablo 7.	Moleküler kenetlenme araçları	27
Tablo 8.	Lipinski'nin beş kuralı	30
Tablo 9.	Referans Ligandın moleküler kenetlenme sonucu	45
Tablo 10.	Çalışma kapsamında kullanılan bitkiler	46
Tablo 11.	Konfigürasyon dosyası için gerekli olan koordinat bilgisi	49
Tablo 12.	Analiz sonucunda belirlenen moleküller ve enerji değerleri	51
Tablo 13.	2W26-Referans ligand etkileşim bölgeleri	61
Tablo 14.	Belirlenen referans değerine göre filtrelenen bileşenlerin bağlanma enerjisi, etkileşim grafiği ve üç boyutlu gösterimi	64
Tablo 15.	ADME analiz çıktısı	71
Tablo 16.	ADME analizi sonucunda filtrelenen bileşenlerin bağlanma enerjisi, etkileşim bölgeleri, toksisite çıktıları	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No		Sayfa
Şekil 1.	Pıhtılaşma oluşum mekanizması	4
Şekil 2.	Pıhtılaşma kaskadı	5
Şekil 3.	YDP ile ilişkili klinik durumların insidansı	7
Şekil 4.	Koagülasyon kaskadı ve antikoagülan ilaç hedefleri	11
Şekil 5.	Doğrudan oral antikoagülanların iki boyutlu yapıları	14
Şekil 6.	Antikoagülan ilaçların yan etkileri	14
Şekil 7.	Bitki fitokimyasalları	15
Şekil 8.	Antikoagülan ajan olduğu kanıtlanmış bitkilerin farklı etki mekanizmaları	19
Şekil 9.	Farklı cins ve aynı tür ve iki bitkinin gösterimi	21
Şekil 10.	Aynı cins ve farklı tür iki bitkinin gösterimi	22
Şekil 11.	Geleneksel ilaç tasarımı akış şeması	22
Şekil 12.	İlaç tasarım yöntemleri	23
Şekil 13.	Ligandın (turuncu kısım) bir protein hedefine (mavi) kenetlenerek kompleks oluşturulmasının şematik gösterimi	24
Şekil 14.	Kenetlenme çalışmaları türleri	25
Şekil 15.	Kör ve odaklanmış kenetlenmenin gösterimi	26
Şekil 16.	Moleküler kenetlenmede kullanılan arama algoritmaları ve puanlama fonksiyonları	26
Şekil 17.	SwissADME aracının gösterimi	29
Şekil 18.	Rivaroksaban'ın iki boyutlu yapısı ve SMILES bilgisi	30
Şekil 19.	Biyoyararlanım radarı	31
Şekil 20.	Referans molekülün haşlanmış yumurta grafiği görseli	32
Şekil 21.	ProTox 3.0 web aracı. a) ProTox 3.0 aracının gösterimi b) ProTox 3.0 aracının çıktısı	33
Şekil 22.	Moleküler kenetlenme analizinin akış şeması	34
Şekil 23.	Moleküler kenetlenme aşamaları	35
Şekil 24.	Hedef yapının elde edilmesinde kullanılan araçlar. a) UniProt aracı b) Protein veri bankası (PDB)	36
Şekil 25.	PDB' den uygun kristal yapının seçilmesi	36
Şekil 26.	Ligandların ubuntu arayüzünde optimize edilmesi	38

Şekil 27.	Grid kutunun oluşturulması	39
Şekil 28.	Ubuntu komut satırı ile programın çalıştırılması	39
Şekil 29.	Belirlenen yapıların üst üste bindirilmesi	41
Şekil 30.	2W26 kristal yapısının ve kristalize olmuş ligand yapının üç boyutlu gösterimi	42
Şekil 31.	UCSF Chimera programı ile proteinin kenetlenme için hazırlık aşamaları	42
Şekil 32.	Hazırlanan reseptörün AutoDockTools-1.5.6 ile .pdbqt formatına dönüştürülmesi	43
Şekil 33.	Pubchem veri tabanı ve Discovery Studio 2021 Client programı kullanılarak moleküle ait yapı bilgisi (sdf) elde edilmesi	44
Şekil 34.	Yapıların üst üste bindirilmesi. a) Kristal yapı içerisindeki ligand yapısının birlikte kristalleşmiş poz ile üst üste bindirilmesi b) Pubchem veritabanından elde edilen referans ligand yapısının birlikte kristalleşmiş poz ile üst üste bindirilmesi	44
Şekil 35.	Ligand yapıların klasör içerisindeki görüntüleri	48
Şekil 36.	Rivaroksabanın (turuncu renkli karbonlar) insan faktör Xa ile kompleks halindeki X-ışını kristal yapısı	48
Şekil 37.	Konfigürasyon dosyası	49
Şekil 38.	Referans değerlere göre bağlanma enerjileri	50
Şekil 39.	Birlikte kristalleşmiş ligand pozları ile kenetlenme analizi sonucunda belirlenen pozların üst üste bindirilmesi	62
Şekil 40.	Haşlanmış yumurta grafiği SwissADME çıktısı	70
Şekil 41.	Ligandların biyoyararlanım radarları ve iki boyutlu gösterimleri	77

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

DF	Doku Faktörü
FX	Faktör X
FXa	Aktif FX
YDP	Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
ISTH	Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği; International Society on Thrombosis and Haemostasis
SSC	YDP Bilimsel Ve Standardizasyon Komitesi; Scientific and Standardization Committee
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü; Human Immunodeficiency Virus
CMV	Sitomegalovirüs
HSV	Herpes Simpleks Virüs
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı 2019
HELLP	Hemoliz Yüksek Karaciğer Enzimleri ve Düşük Plateletler; Hemolysis Elevated Liver Enzymes and Lowplatelets
SARS-CoV-2	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2
PT	Protrombin Zamanı; Prothrombin Time
FYÜ	Fibrin Yıkım Ürünleri
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
YA	Yeni Antikoagülanlar
AT	Antitrombin
DOAK	Doğrudan Oral Antikoagülanlar
GÇT	Geleneksel Çin Tıbbı
GKT	Geleneksel Kore Tıbbı
MS	Milattan Sonra
L.	Linnaeus
TÜSEB	Türkiye Sağlık Enstitüleri
GETAT	Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp
FIXa	Faktör IXa
Schrad	Schrader
Subsp	Alt Tür; Subspecies
BDİT	Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

YTİT	Yapı Temelli İlaç Tasarımı
LTİT	Ligand Temelli İlaç Tasarımı
QSAR	Nicel Yapı-Faaliyet İlişkisi; Quantitative Structure–Activity Relationship
Ff	Tam uygunluk; Fullfitness
ADME/T	Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım /Toksisite; Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion/Toxicity
SMILES	Basitleştirilmiş Moleküler Girdi Hattı Giriş Sistemi; Simplified Molecular Input Line Entry Specification/
MA	Molekül Ağırlığı; Molecular Weight
fsp 3	Sp3'ün fraksiyonu; Fraction of sp3
TPYA	Toplam Polar Yüzey Alanı
P-gp	Pglikoprotein
LD50	Öldürücü Doz; Letal Doz50
sdf	Yapılandırılmış Veri Dosyası; Structured Data File
RMSD l.b.	Ortalama Karekök Sapma (Alt Sınır); Root Mean Square Deviation (Lower Bound)
RMSD u.b.	Ortalama Karekök Sapma (Üst Sınır); Root Mean Square Deviation (Upper Bound)
PDB	Protein Veri Bankası; Protein Data Bank
CID	Bileşik Kimliği; Compound ID
HBA	Hidrojen Bağı Alıcısı
HBD	Hidrojen Bağı Donörü
RB	Döndürülebilir Bağlar; Rotatable Bonds
MR	Molar Kırılma; Molar Refractivity
GIE	Gastrointestinal Emilimi
KBBG	Kan Beyin Bariyeri Geçirgenliği
SE	Sentetik Erişilebilirlik
RCSB	Hint Tıbbi Bitkileri, Fitokimya ve Terapötikler; Indian Medicinal Plants, Phytochemistry and Therapeutics
NEI-MPDB	North East India Medical Plants Database

PCIDB	Kuzey Doğu Hindistan Tıbbi Bitkiler Veritabanı; PhytoChemical Interactions DB
Uniprot	Evrensel Protein Kaynağı; Universal Protein Resource
RCSB	Yapısal Biyoenformatik Araştırma İşbirliği; Research Collaboratory for Structural Bioinformatics
PubChem	Kamu Kimyasal Veri Tabanı; Public Chemical Database
Ro5	5 Kuralı; Rule of 5
BP	Biyoyararlanım Puanı

Simgeler

&	Ve
mL	Mililitre
mg	Miligram
g	Gram
dL	Desilitre
Da	Dalton
%	Yüzde
ΔH	Entalpi /delta H
T	Mutlak Sıcaklık
ΔS	Entropi/delta S
ΔG	Gibbs serbest enerjisi/delta G
R	İdeal gaz sabiti
ln K	Denge sabiti K'nın doğal logaritması
log	Logaritma
Å	Angstrom
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram

ÖZET

Türkiye'de Yetişen Tıbbi Bitkilere Ait Antikoagülan Fitokimyasalların Faktör Xa İnhibisyonlarının İn Siliko Araştırılması

Farklı faktörler tarafından tetiklenen çoklu organ işlev bozukluğu, klinik bir sendrom ve yoğun bakım ünitelerinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. İnsidansı yıllık %51 olan çoklu organ işlev bozukluğu sendromunun sebeplerinden biri de yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP) olduğu bilinmektedir. YDP hem mikrovasküler hem de makrovasküler pıhtılaşmaya neden olarak kan akışını bozmaktadır. YDP tedavisinde temel yaklaşım YDP'ye neden olan altta yatan patolojik tablonun ortadan kaldırılması, destek tedavisi ve pıhtılaşma mekanizmasının düzeltilmesidir. Faktör Xa inhibitörlerinin kullanımı antikoagülan tedavileri arasındadır. Bu inhibitörlerin de dahil olduğu sentetik ilaçların birçok yaygın ve ciddi yan etkileri olduğu bilinmektedir. Fitokimyasal bileşiklere sahip olan bitkiler, sentetik ilaçlara kıyasla daha az toksik ve daha az yan etkiye sahip olmaları sebebiyle geçmişten günümüze kadar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Alanyazında antikoagülan özellik gösteren farklı bitkilerin olduğu bilinmektedir. Geleneksel olarak mevcut ilaç geliştirme süreci yüksek maliyet ve uzun zaman almaktadır. Moleküler kenetlenme analizi ile ilaç geliştirme sürecinde maliyet azaltılmakta ve zamandan tasarruf sağlanmaktadır. Bu çalışmada Faktör Xa ile Türkiye'de yetişen ve antikoagülan özelliğe sahip bitkilere ait fitokimyasallar arasındaki etkileşimler moleküler kenetlenme yöntemi ile araştırılmıştır. Alanyazın taraması ve veri tabanları kullanılarak 14 bitkiden 946 fitokimyasal belirlenmiştir. Analiz sonuçları protein içerisindeki referans ligand ve alanyazınla belirlenen referans değeri kullanılarak filtrelenmiş ve 16 fitokimyasal referansa eşit veya daha düşük bağlanma enerjisi göstermiştir. Yapılan ADME/T analizinde bu molekül içerisinde Moshamin'in (-9.2 kcal/mol) referansa kıyasla ilaç benzerliğinin ve farmokinetik özelliklerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, belirlenen fitokimyasalların Faktör Xa inhibitörü olarak kullanılabilirliği ile birlikte bu fitokimyasalların YDP tedavisindeki potansiyel kullanımlarını araştırmak için daha fazla çalışma gerekmektedir. Çalışmamızın yapılacak in vitro ve in vivo çalışmalara temel oluşturacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: ADME/T, Faktör Xa, Moleküler kenetlenme, Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP)

ABSTRACT

In Silico Investigation of Factor Xa Inhibition of Anticoagulant Phytochemicals of Medicinal Plants Grown in Turkey

Multi-organ dysfunction triggered by different factors is a clinical syndrome and one of the leading causes of death in intensive care units. Disseminated intravascular coagulation (DIC) is known to be one of the causes of multiple organ dysfunction syndrome with an annual incidence of 51%. DIC disrupts blood flow by causing both microvascular and macrovascular coagulation. The main approach in the treatment of DIC is the elimination of the underlying pathological condition causing DIC, supportive treatment and correction of the coagulation mechanism. Anticoagulant therapies include the use of factor Xa inhibitors. Synthetic drugs, including these inhibitors, are known to have many common and serious side effects. Plants containing phytochemical compounds have been used in the treatment of many diseases from past to present because they are less toxic and have fewer side effects compared to synthetic drugs. It is known that there are different plants with anticoagulant properties in the literature. Traditionally, the current drug development process takes high cost and long time. In this context, bioinformatics and molecular docking have accelerated the process by enabling rapid and cost-effective screening of large numbers of compounds. Molecular docking analysis reduces costs and saves time in the drug development process. In this study, the interactions between Factor Xa and phytochemicals of plants growing in Turkey with anticoagulant properties were investigated by molecular docking method. Using literature search and databases, 946 phytochemicals were identified from 14 plants. The analysis results were filtered using the reference ligand in the protein and the reference value determined by the literature and showed binding energies equal to or lower than 16 phytochemical references. In the ADME/T analysis, it was observed that Moschamine (-9.2 kcal/mol) among these molecules had higher drug similarity and pharmacokinetic properties compared to the reference. According to the findings obtained, further studies are required to investigate the potential use of these phytochemicals in the treatment of DIC, together with the usability of the identified phytochemicals as Factor Xa inhibitors. It is thought that our study will provide a basis for in vitro and in vivo studies.

Keywords: ADME/T, Disseminated intravascular coagulation (DIC), Factor Xa, Molecular docking

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çoklu organ işlev bozukluğu sendromu, birden fazla organ sisteminin fonksiyon kaybını ifade etmektedir. Hafif değişen fonksiyon kaybindan toplam fonksiyon kaybına ve nadiren geri döndürülemez organ yetmezliğine kadar değişen bir spektrumda seyretmektedir. Çoklu organ işlev bozukluğu sendromu yoğun bakım ünitesinde ölümün başlıca nedenlerinden biridir (1). Klinik seyri ve nedenleri oldukça değişkendir (2). Çoklu organ işlev bozukluğunun gelişiminde önemli aktörlerden bir tanesi yaygın damar içi pıhtılaşmadır (YDP). Şiddetli enfeksiyonlar, sepsis, kanser veya travma gibi farklı durumlar pıhtılaşma aktivasyonu oluşturmaktadır (3). Prokoagülan uyarı şiddetli olduğunda ve pıhtılaşmanın doğal antikoagülan mekanizmalarını aştığında, YDP meydana gelmektedir. Aktivasyona bağlı olarak devam eden trombotik süreç, birçok organa yeterli oksijen iletimini engellemekte ve bu nedenle çoklu organ işlev bozukluğuna neden olmaktadır (4, 5).

Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarının %3'ünün YDP ile komplike olduğunu ve insidansın sağ kalanlara göre sağ kalmayanlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar YDP'nin COVID-19 pnömonisinde artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (6). Ek olarak YDP gebelikte dünya çapında anne ölümlerinin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır (7).

YDP altta yatan bir duruma karşılık ikincil olarak gelişmektedir (8). Bu bağlamda YDP tedavisinin temel dayanağı, sendroma neden olan altta yatan nedensel faktörü ortadan kaldırmaktır (9). Antikoagülanlar (kan pıhtılaşmasını önleyici) tarafından aktive edilmiş pıhtılaşma faktörlerinin inhibisyonu, YDP tedavisinin bir anahtarıdır. Tedaviler arasında aktive faktör X (FXa)'ın inhibisyonu da yer almaktadır (10). Genel bağlamda sentetik ilaçların istenmeyen yan etkileri olduğu bilinmektedir (11). Doğrudan faktör Xa inhibitörleri de yaygın ve ciddi yan etkilere sahiptir. Yaygın yan etkiler arasında en başta kanama yer almaktadır (12). Ek olarak yorgunluk, halsizlik, nefes darlığı, düzensiz kalp atışları, soluk cilt, baş dönmesi ve mide bulantısı gibi rahatsızlıklar yer almaktadır (13).

FXa, pıhtılaşma kaskadında hem intrinsik yolak hem de ekstrinsik yolağın ortak noktasındadır ve bu da onu antikoagülan tedavi için mükemmel bir hedef haline getirmiştir (14). FXa, protrombinden trombin oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Tek bir FXa molekülü, 1000 trombin molekülünün oluşumuna yol açmaktadır. FXa'nın inhibisyonu, trombinde ve sonucunda pıhtı oluşumunda önemli bir azalmaya yol açmaktadır (15). Sentetik ilaçlardan türetilen ilaç metabolitlerinin belirtilen olumsuz yan etkilerinden dolayı

bitkiler yeni farmakolojik terapötik ajanların önemli kaynakları olmuştur. Doğal kaynaklardan elde edilen tıbbi ilaçların canlı hücreler içerisinde uygun farmakolojik ve fizyolojik etkiler göstermeleri, hücre içine uyum sağlayabilmeleri nedeniyle daha az yan etkiye sahip olabilecekleri düşünülmektedir (16).

Tıbbi bitkiler, yüzyıllardır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır ve günümüzde modern tıbbın da önemli bir parçası haline gelmiştir (17, 18). Türkiye, zengin bitki çeşitliliği ve farklı iklim bölgeleri sayesinde, birçok tıbbi bitkiye ev sahipliği yapmaktadır. Türkiye, yaklaşık 12.000 damarlı bitki taksonu ile zengin bir floraya sahiptir (19). Bu bitkilerin üçte biri sadece Türkiye’de yetişen endemik olan bitkilerdir (19). Etnobotanik çalışmalara göre Türkiye’de 1546 tür tıbbi bitki olarak kaydedilmiştir (19). Türkiye’de yıllar içinde değişmekle birlikte 1,3 milyon dönüm alanda 20 çeşit tıbbi ve aromatik bitkinin tarımı yapılmaktadır (19). Avrupa’da sadece 130-140 türün tarımı yapılmaktadır (19). Bu sayı Hindistan’da 20 tür, Çin’de 100-250 türdür (19). Türkiye’de tıbbi ve aromatik bitkilerin büyük çoğunluğu (347 tür) doğadan toplanmakta ve doğrudan tüketilmekte ya da iç piyasada satılmaktadır (19). Bitkilerde bulunan bileşiklerin terapötik önemi asırlardır bilinmektedir ve modern ilaçlara alternatif olarak kullanılmaktadır. COVID-19 pandemisinde hastalığı tedavi etmek yan etkisi az olan ilaçlar bulmakta zorluklar yaşanmıştır. Mevcut hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar hala yetersizdir. İlaç keşfi için yeni ve yenilikçi stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Doğa, keşfedilmeyi bekleyen birçok bileşiğe ev sahipliği yapmakta ve ilaç keşfi açısından seçenekler sunmaktadır. Gelecekte pandemi ve hastalık olasılığı karşısında, ilaç keşfinde yenilikçi ilaçlar ortaya çıkarmak için mevcut doğal ürünlerden yararlanılabilir (20).

Yeni ilaç geliştirme süreci, hem uzun süre hem de yüksek maliyet gerektirmektedir. Hesaplamalı yaklaşımların hızlı ve kısa zamanda büyük ölçekli tarama potansiyeli ilaç geliştirme aşamasında avantaj sağlamaktadır. Örneğin COVID-19 salgını dünya çapında milyonlarca ölüme ve büyük toplumsal sıkıntıya neden olmuştur. COVID-19 döneminde terapötik çözümlere acilen ihtiyaç duyulmuştu. Bundan ötürü umut vadeden bir alternatif olan ve hızlı in siliko analizler aracılığıyla mevcut bileşiklerin taraması gerçekleştirildi (21).

Son yıllarda, biyoenformatik alanındaki in siliko yöntemler, biyomoleküler etkileşimlerin anlaşılmasında ve yeni ilaç adaylarının keşfinde önemli bir araç haline gelmiştir. Bu yöntemler, geleneksel in vitro ve in vivo deneylere rehberlik edebilmektedir (22). Bu bağlamda, Türkiye’de yetişen tıbbi bitkilerin içerdiği antikoagülan

fitokimyasalların, Faktör Xa enzimini inhibe etme potansiyelinin in siliko analizlerle değerlendirilmesi, hem bilimsel hem de terapötik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Tez çalışması kapsamında Türkiye’de yetişen ve antikoagülan özelliği bilgisini alanyazın ve veri tabanlarından elde ettiğimiz bitkilere ait bileşenleri kullanılarak bu bileşenlerin koagülasyon kaskadında bir enzim olan faktör Xa üzerinde inhibitör etkisi üzerine odaklanılmıştır. Daha ziyade bitki bileşenlerinin kan pıhtılaşmasını önleme veya tedavisi üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda belirlenen fitokimyasalların faktör Xa ile olan etkileşimleri moleküler kenetlenme analizi ile belirlenmiş ve analiz sonuçlarında bağlanma enerjileri incelenmiştir. Belirlenen referans değerlerine göre filtreleme yapılarak referansa eşit ve daha düşük bağlanma enerjisine sahip fitokimyasallar belirlenerek, in vitro ve in vivo çalışmalarda ön veri oluşturacak bilgiler sunulmuştur.

Bu çalışma, Türkiye'deki bitkilerin ilaç keşfi için doğal kaynak olarak değerlendirilmesini ve yeni antikoagülan ilaç adaylarının keşfine katkı sağlamayı hedeflemektedir.

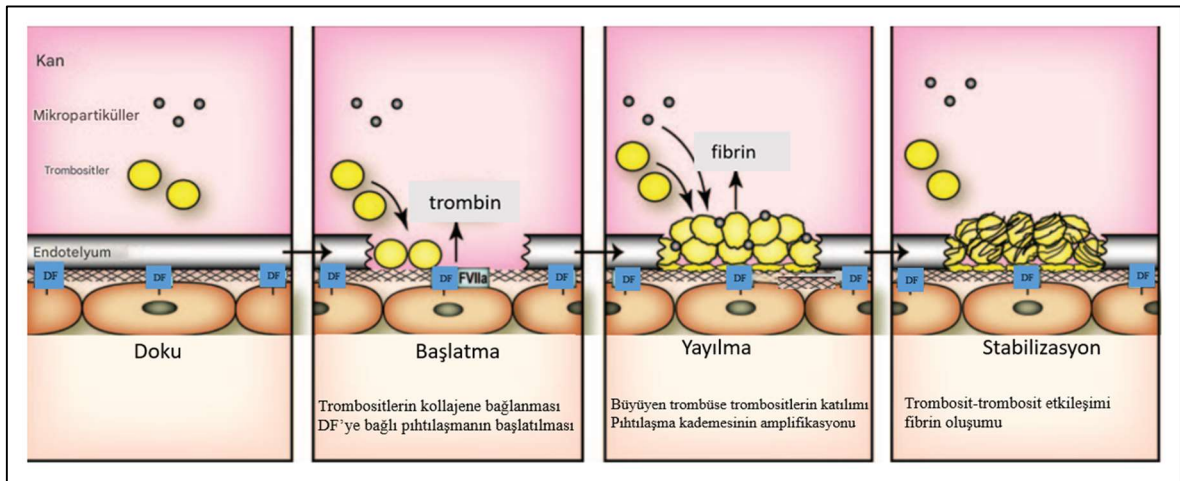
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pıhtılaşma ve Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma

Hemostaz, vücutta normal şartlarda kan akışı sürdürülürken, yaralanma olduğunda ise kanamayı kontrol eden dinamik fizyolojik bir süreçtir (23). Hemostaz pıhtılaşma faktörlerinin aktive olmasının ardından kanamayı durdurmak için kan pıhtısı oluşturduğu bir süreç olan kan pıhtılaşmasının indüklenmesi yoluyla gerçekleşmektedir (23).

Pıhtılaşmanın biyokimyasal süreçlerine ilişkin bilgiler 1940'larda ortaya çıkmış ve pıhtılaşma faktörleri keşfedilmiştir. Ancak, bu çoklu faktörlerin protrombini trombine dönüştürmek için nasıl etkileşime girdiği ve bunun sonucunda bir fibrin pıhtısı konusuna açıklık getirilememiştir (24). Kanın pıhtılaşması kavramı 1960'larda Davie, Ratnoff ve Macfarlane'in "şelale" ve "kaskad" teorilerini tanımlayarak proenzimlerin aşağı yönlü enzimlerin aktivasyonuna yol açması temel prensibini ortaya koymalarına dayanmaktadır (25).

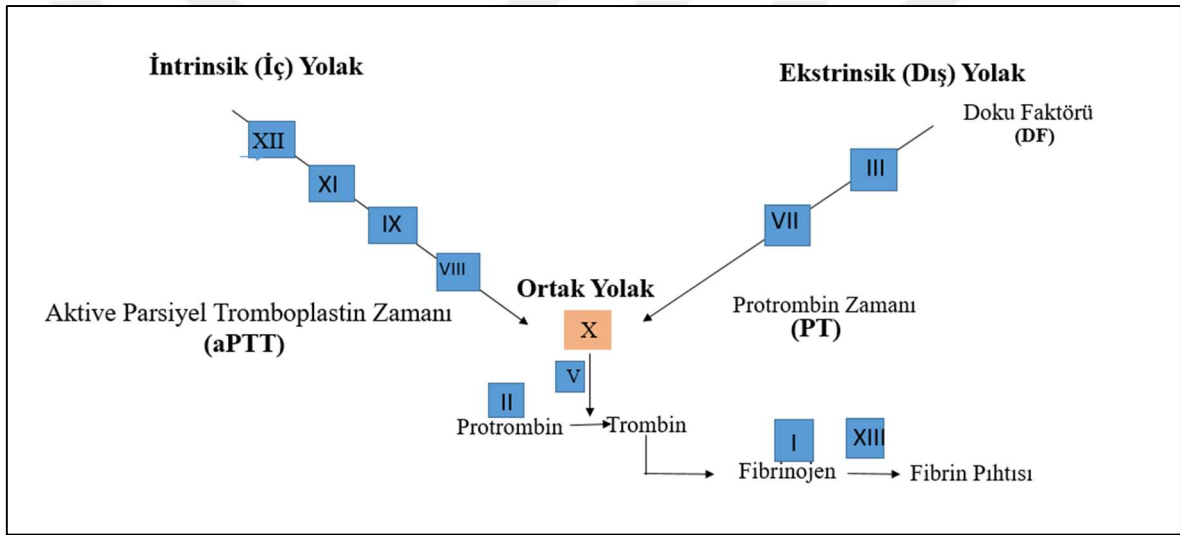
Kan pıhtılaşması, trombin üretimiyle sonuçlanan bir dizi zimojen (proenzim) aktivasyonu yoluyla ilerler (26). Sağlıklı bir bireyde kan sıvı olarak dolaşmaktadır ancak vasküler yaralanma meydana geldiğinde kanamayı önlemek için kanın hızla jel haline gelerek pıhtı oluşturması gerekmektedir. Endotelde hasar olduğunda, trombositler aktifleşerek subendotele yapışır ve pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu, trombosit tıkaçı üzerinde bir ağ oluşturarak yaralanma bölgesini kapatan fibrin pıhtısının üretimine neden olmaktadır (Şekil 1) (27). Kanda dolaşan çoklu proenzimlerin sıralı aktivasyonunu içeren fibrin oluşumu ve yıkımı, kan pıhtılaşmasındaki son adımlardır (28).



Şekil 1. Pıhtılaşma oluşum mekanizması (Mackman ve ark.'dan, 29)

Pıhtılaşma, vasküler endotel hasarına ve endotel altı kolajen maruziyetine bağlı olarak intrinsik yolak ve doku faktörü (DF)'ne bağlı olarak ekstrinsik yolak olmak üzere iki farklı yolakla başlatılmaktadır. Bununla birlikte, her iki yolağın da başlatılması, FX'in aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu ortak yolağın aktivasyonu protrombini trombine dönüştürmekte ve bir fibrin pıhtısı oluşumuna yol açmaktadır (23, 30).

Pıhtılaşma, pıhtılaşma faktörleri adı verilen çok sayıda kan bileşeninin etkileşimini içeren sıralı bir süreçtir. Toplamda 12 temel pıhtılaşma faktörü vardır ve bunların her birine I'den XIII'e kadar bir Romen rakamı verilmiştir ve Faktör VI mevcut değildir (Şekil 2) (24, 31, 32).



Şekil 2. Pıhtılaşma kaskadı. (Packebush ve ark.'dan, 33)

İntrinsik yolakta XII, XI, IX ve VIII pıhtılaşma faktörleri, ekstrinsik yolakta VII ve III pıhtılaşma faktörleri yer almaktadır. Ortak yolakta X, V, II, I ve XIII pıhtılaşma faktörleri yer almaktadır. Pıhtılaşma faktörleri aynı zamanda Romen rakamları dışında da adlandırılabilir.

İntrinsik yolakta, faktörler XII, XI, IX ve VIII aynı zamanda sırasıyla Hageman faktörü, plazma tromboplastin öncülü, Christmas faktörü ve antihemofilik faktör A olarak da bilinmektedir. Ekstrinsik yolakta faktör VII ve III aynı zamanda sırasıyla stabilize edici faktör ve doku faktörü olarak da bilinmektedir. Ortak yolak faktörleri X, V, II, I ve XIII ayrıca sırasıyla Stuart-Prower faktörü, proakselerin, protrombin, fibrinojen ve fibrin stabilize edici faktör olarak da bilinmektedir. Pıhtılaşma faktörü IV, her üç yolakta da önemli rol

oyunayan kalsiyum iyonudur. Pıhtılaşma faktörlerinin bazıları, özellikle faktörler II, VI, IX ve X, serin proteazlar olarak işlev görmektedir (34).

Vücuttaki pıhtılaşma sistemi, pıhtılaşma ve fibrinolitik mekanizmalarından oluşmaktadır. Pıhtılaşma mekanizmasının işlevi aşırı kan kaybını önlemek iken fibrinolitik mekanizmasının işlevi damar sistemi içinde dolaşımı sağlamaktır. Bir etkinin ardından aktive olan pıhtılaşma kaskadı, normal bir dolaşımı sürdürmek için doğal olarak oluşan anti-pıhtılaşma sistemleri ve fibrinolitik sistemi ile dengelenmektedir (35).

Yaygın damar içi pıhtılaşma (YDP)'da pıhtılaşma sisteminin yaygın aktivasyonu, küçük ve orta büyüklükteki damarlarda aşırı fibrin pıhtısı oluşumuna ve yaygın birikimine yol açmaktadır. Oluşan bu durum mikrosirkülasyonu değiştirerek başta böbrek ve akciğer olmak üzere çeşitli organlarda iskemik nekroza yol açarak organ yetmezliğine neden olmaktadır (35, 36). YDP'de pıhtılaşma sistemindeki dengesizliği düzenleyen en önemli araçlar sitokinlerdir (37). Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği'nin (ISTH) YDP Bilimsel ve Standardizasyon Komitesi (SSC), YDP'yi farklı nedenlerden kaynaklanan intravasküler pıhtılaşma aktivasyonu ile karakterize edilmiş bir sendrom olarak tanımlamaktadır (38, 39).

YDP'nin tek başına bir hastalık olmadığı ve pıhtılaşma sisteminin aktivasyonuna neden olan altta yatan bir duruma ikincil olarak ortaya çıktığı bilinmektedir (40-43). YDP ile ilişkili koşulların ortak özellikleri arasında sistemik inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak sitokinlerin aktivasyonunun prokoagülasyona neden olması ve pıhtılaşmanın sistemik aktivasyonunu indüklemesi yer almaktadır (42). YDP ile ilişkili klinik durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir (44, 45).

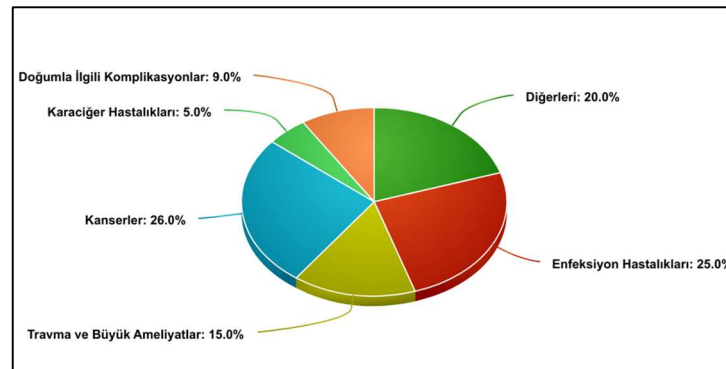
Tablo 1. YDP ile ilişkili klinik durumlar (Papageorgiou ve ark.'dan, 44, Singh ve ark.'dan, 45)

Sepsis veya Enfeksiyon	• Bakteriyel (gram negatif sepsis, gram pozitif sepsis) • Rickettsiosis (kayalık dağ benekli ateşi, çalılık tífüs) • Viral (HIV (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü), CMV (sitomegalovirüs), HSV (insan herpes virüsü), rotavirüs, grip, varicella-zoster virüsü, Ebola, dang humması, COVID-19 Coronavirüs-2019) • Mantar (histoplazsis, kandida sepsisi, aspergilloz, Candida auris) • Parazit (sıtma, leishmaniasis, babesiosis)
-------------------------------	---

Tablo 1. (Devam)

Doku Yaralanması	• Travma • Yanıklar • Yüksek ateş • Rabdomiyoliz • Ameliyat • Donma
Kötü Huylu Tümör	• Hematolojik malignite (akut promyelositik lösemi, akut lenfoblastik lösemi) • Katı tümör (prostat kansinomu, mide kansinom, pankreas kanseri, kolon kansinom, meme kanseri) • Metastazlar
Doğumla İlgili Komplikasyonlar	• Plasental abrupsiyon • Preeklampsi • Eklampsi • Gebeliğin akut yağlı karaciğeri yağlanması • Amniyotik sıvı embolisi • Septik kürtaj • Rahim içi fetal ölüm • HELLP sendromu (hemoliz, yüksek karaciğer enzim seviyeleri ve düşük trombosit seviyeleri)
Pıhtılaşma Bozuklukları	• Protein C eksikliği • Antitrombin III eksikliği
Karaciğer Hastalığı	• Siroz • Akut hepatik nekroz
Diğer	• Hipoksi • Hipoksemi • Toksinler (engerek zehiri, böcek ısırıkları) • Pankreatit • Dev hemanjiyom • Şiddetli inflamatuvar bağırsak hastalığı

YDP ile ilişkili klinik durumların insidansı <https://www.meta-chart.com/> ile görselleştirilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. YDP ile ilişkili klinik durumların insidansı (Popescu ve ark.'dan, 46)

COVID-19, 2020 yılında dünya çapında yayılan beta-koronavirüs SARS-CoV-2'nin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Yapılan meta analiz çalışmasında COVID-19 hastalarının YDP nedeniyle komplikasyon yaşadığı ve bu durumun mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir (47). Mevcut klinik verilere bakıldığında, hayatta kalanların ve ölümcül vakaların sırasıyla %0,6 ve %71,4'ünün YDP ile ilişkili olduğunu görülmüştür. COVID-19 patolojisinin sitokin fırtınaları ve trombozun ilerlemesiyle daha da kötüleştiği bilinmektedir (48). Koronavirüs enfeksiyonu durumunda, vasküler endotel hasar görür, trombosit ve lökosit aktivasyonu meydana gelmektedir ve bu da hem sistematik hem de lokal olarak trombin oluşumunun tetiklenmesine yol açmaktadır. Ardından fibrin birikimi ve doku hasarının yanı sıra mikroanjiyopatik patolojinin gelişmesine neden olmaktadır (49). Viral bir enfeksiyon olan COVID-19 sitokin fırtınasına, sistemik inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Tromboz, kompleman aracılı mikrovasküler hasara, prokoagülanlar üreten sistemik bir yanıtı ve koagülasyon kaskadının aktivasyonunu başlatan sitokinlerin salınmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ek olarak sistemik inflamatuvar yanıt, prokoagülanlar üreterek tromboz gelişimine katkıda bulunmaktadır (50).

YDP teşhisi için tek bir laboratuvar testi yoktur. Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği, Japon Akut Tıp Derneği, Japon Sağlık ve Refah Bakanlığı tarafından tanı için puanlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemler YDP'nin tanı ve yönetimi kolaylaştırmaktadır (51). Puanlama sistemi, altta yatan çeşitli klinik durumlar, küresel pıhtılaşma testleri, trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT), fibrinojen ve fibrin yıkım ürünleri (FYÜ) gibi laboratuvar parametrelerini kullanmaktadır.(52, 53). Tablo 2'de üç farklı organizasyona ait teşhis kriterleri gösterilmiştir (45).

Tablo 2. Farklı organizasyonlara ait teşhis kriterleri (Singh ve ark.'dan, 45)

	Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği	Japon Akut Tıp Derneği	Japon Sağlık ve Refah Bakanlığı
Temel hastalık	0 puan, ancak hastanın YDP ile ilişkili olduğu bilinen altta yatan bir hastalığı olmalıdır	1 puan	0 puan, ancak hastanın YDP ile ilişkili olduğu bilinen altta yatan bir hastalığı olmalıdır
Klinik belirtiler	0 puan	Kanama: 1 puan Organ yetmezliği: 1 puan	SIRS puanı $\geq$ 3: 1 puan

Tablo 2. (Devam)

Trombosit sayımı ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)	>100—0 puan <100 fakat >50—1 puan <50—2 puan	>120—0 puan <120 fakat >80—1 puan <80 fakat >50—2 puan <50—3 puan	<120 fakat >80 veya >%30 düşüş —1 puan <80 veya >%50 düşüş —3 puan
Fibrin ile ilgili belirteç	Yüksek fibrin monomerleri bozunma ürünleri: Artış yok: 0 Orta artış: 2 Güçlü artış: 3	Fibrin bozunma ürünleri ($\mu\text{g} / \text{mL}$) >10 fakat <20—1 puan >20 fakat <40—2 puan >40—3 puan	Fibrin bozulma ürünleri ($\mu\text{g} / \text{mL}$) >10 fakat <25—1 puan >25—3 puan
Protrombin zamanı (PT)	Protrombin süresi: <3 saniye —0 >3 fakat <6—1 >6 saniye —2	PT oranı: >1,25 fakat <1,67—1 puan >1,67—2 puan	PT oranı: > 1,2 —1 puan
Fibrinojen (g/L)	>1 gr: 0 <1 gr: 1	>1 fakat < 1,5 —1 puan <1—2 puan	Hiçbiri
YDP'yi Teşhis Etmek İçin Toplam Puan	≥ 5	≥ 7 puan	≥ 4 puan

YDP tedavisinin temeli altta yatan ve sendroma neden olan hastalığın, durumun ortadan kaldırılmasına dayalıdır (44, 54). YDP birçok vakada altta yatan bozukluk uygun şekilde tedavi edildiğinde ve iyileştirildiğinde kendiliğinden düzelmektedir. Ancak bazı vakalarda özellikle pıhtılaşma sistemindeki anormallikleri hedef alan ek destek tedavisi gerekmektedir. Farklı vakalardaki YDP türlerine ait tedavi seçenekleri Tablo 3’de gösterilmiştir (52).

Tablo 3. Farklı YDP türlerine ait tedavi seçenekleri (Wada ve ark.'dan, 52)

Tedavi	Semptomatik Olmayan Tip	Organ Yetmezliği Tipi	Kanama Tipi	Ağır Kanama Tipi
Temel koşullar	Tavsiye edilir	Tavsiye edilir	Tavsiye edilir	-
Kan nakli	-	-	Tavsiye edilir	Tavsiye edilir
Heparin	Tavsiye edilir	-	Önerilmez	Önerilmez
Anti- Xa	-	-	Önerilmez	Önerilmez
Sentetik proteaz inhibitörü	-	-	Tavsiye edilir	Tavsiye edilir
Doğal proteaz inhibitörü	-	Tavsiye edilir	-	Önerilmez
Antifibrinolitik tedavi	Önerilmez	Önerilmez	Tavsiye edilir	Tavsiye edilir

2.2. YDP İçin Tedavi Yöntemleri

YDP'de tedavi seçeneklerini genel olarak replasman tedavisi (yerine koyma tedavisi), antikoagülan tedavisi, doğal antikoagülan sisteminin düzenlenmesini içeren tedaviler, antifibrinolitik tedaviler ve diğer ilaçlar yer almaktadır (55). YDP'de tedavi yöntemleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. YDP için tedavi yöntemleri (Franchini ve ark.'dan, 55)

1) Yerine Koyma Tedavisi	• Taze dondurulmuş plazma
2) Antikoagülanlar	• Fraksiyone edilmemiş ve düşük moleküler ağırlık heparin • Danaparoid sodyum • Rekombinant hirudin • Rekombinant doku faktör yolağı inhibitörü • Rekombinant nematod antikoagülan protein c2
3)Antikoagülanın Restorasyonu Yollar	• Antitrombin • Rekombinant insan aktiveleştirilmiş protein C(human activated protein C)
4) Diğer Ajanlar	• Rekombinant aktif faktör VII (activated factor VII) • Antifibrinolitik ajanlar • Antiselektin antikorları • Rekombinant interlökin 10 • TNF ve CD14'e karşı Monoklonal antikorlar

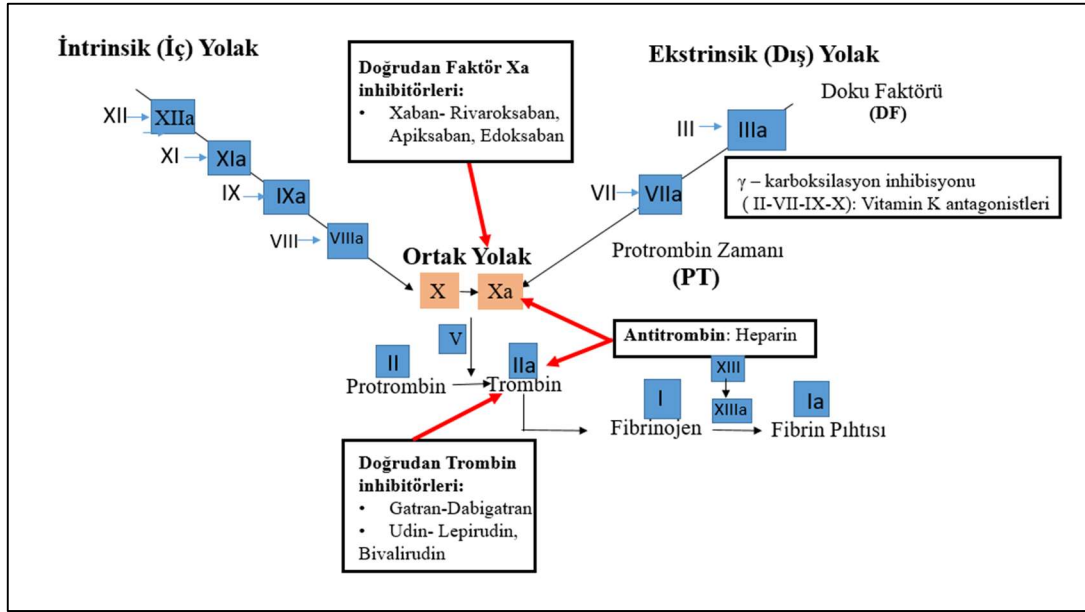
2.2.1. Replasman Tedavisi

YDP'de replasman tedavisinin amacı, hemorajik atakları önlemek veya durdurmak için trombositlerin, pıhtılaşma faktörlerinin ve inhibitörlerinin tüketiminden kaynaklanan eksikliği gidermektir (55). Güçlü kanama semptomlarının eşlik ettiği gelişmiş fibrinolitik tip YDP için replasman tedavisi olarak, 20.000-30.000/ μ L veya daha yüksek bir hedef trombosit sayısı ile trombosit transfüzyonu yapılabilir ve 100 mg/dL veya daha yüksek bir hedef fibrinojen seviyesi ile taze donmuş plazma replasmanı yapılabilir (10).

2.2.2. Antikoagülan Tedavi

YDP koagülasyon aktivasyonu ile karakterize olduğundan, antikoagülasyon YDP tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Klinik uygulamada, YDP için çeşitli antikoagülanlar kullanılmaktadır (10). Warfarin gibi K vitamini antagonistleri, insan kullanımı için mevcut olan tek antikoagülanlar olarak bilinmekteydi (30). Warfarine bağlı kanama oranları, ilacın dar terapötik indeksi ve sık izleme ihtiyacı nedeniyle, ilaç takibi

gerektirmeyen daha güvenli antikoagülanlar geliştirme ihtiyacı doğurmuştur. Doğrudan trombin inhibitörleri ve FXa inhibitörleri dahil olmak üzere, pıhtılaşma kaskadının farklı noktalarını hedef alarak tasarlanmış birçok yeni antikoagülan (YA) geliştirilmiştir (30). Pıhtılaşma kaskadı üzerinde antikoagülan ilaç hedefleri Şekil 4’te gösterilmiştir.



Şekil 4. Pıhtılaşma kaskadı ve antikoagülan ilaç hedefleri (Salem ve ark.’dan, 56)

2.2.3. K Vitamini Antagonistleri

K vitamini pıhtılaşma faktörlerinin II, VII, IX ve X'un aktivasyonunda bir kofaktör olarak görev yaptığından, geri dönüşümünün engellenmesi güçlü antikoagülasyon aktivitesi ile sonuçlanmaktadır. K vitamini aynı zamanda vücuttaki antikoagülan sisteminde yer alan doğal antikoagülanlar protein C, protein S ve protein Z için de bir kofaktör görevi görmektedir ve prokoagülan-antikoagülan sistemin düzenlenmesini etkilemektedir (57, 58).

2.2.4. Heparin ve Antitrombin

Pıhtılaşma kademesindeki serin proteaz enzimlerinin etkisizleştirilmesinde önemli rol oynayan doğal bir antikoagülan olan antitrombin (AT) kan pıhtı oluşumunun güçlü bir inhibitörüdür (59).

Heparinin antikoagülan etkisinin moleküler temeli, plazma proteini antitrombinin pıhtılaşma sisteminin çeşitli serin proteazlarına, en önemlisi faktör IIa (trombin), Xa ve IXa'ya karşı inhibitör aktivitesine bağlanma ve artırma yeteneğinde yatmaktadır (60).

Heparinin AT'ye bağlanması, AT'nin pıhtılaşma kademesini engelleme gücünü büyük ölçüde artıran konformasyonel bir değişikliğe neden olmaktadır (59). Antitrombin ve koagülasyon proteazları arasındaki reaksiyonlar heparin yokluğunda yavaştır (61). Bununla birlikte, optimum miktarda heparin bu reaksiyonları 2000 kat kadar hızlandırır ve böylece kanda fibrin oluşumu etkili bir şekilde önlemektedir. Heparin bağlanması konformasyonel değişiklikler meydana getirmektedir. Bu konformasyonel değişiklik, heparinin antitrombine bağlanmasına ve polisakkarit ile heparin antikoagülan aktivitesi için ön koşul olan inhibitör arasında sıkı etkileşime neden olmaktadır. Konformasyonel değişikliğin antitrombinin reaktif bölgesinin daha elverişli bir şekilde açığa çıkmasına yol açtığı ve böylece proteazlarla hızlı etkileşime izin verdiği düşünülmektedir (61).

2.2.5. Anti-Fibrinolitik Tedavi

Bir molekül traneksamik asit kanda iki molekül ϵ -aminokaproik asit molekülüne ayrışır. Bu ilaçların her ikisinde lizine bağlanan lizin benzeri bir yapı vardır. Bu bağlanma bölgesi plazminojenin fibrinojene bağlanmasını bloke ederek anti-fibrinolitik aktivite göstermesine sebep olmaktadır (62). Antifibrinolitik tedavi, antifibrinolitik ajanlar kanama tedavisinde etkilidir, ancak bu ilaçların organ yetmezliği olan veya semptomatik olmayan YDP tipi hastalarda kullanılması genellikle önerilmemektedir (52). Anti-fibrinolitik tedavi, fibrinolizin arttığı YDP'de etkilidir ve bu durumda heparin ile kombinasyon gereklidir (62).

2.2.6. Faktör Xa İnhibitörleri

Faktör X'un molekül ağırlığı 58 800 Da'dır. Karaciğerde sentezlenmektedir ve plazmaya salgılanmaktadır. Faktör X, aktif K vitaminine bağımlı serin proteaz Faktör Xa'nın öncüsüdür. Faktör Xa ağırlığı 16 200 Da olan bir hafif zincir ve ağırlığı 42 000 Da olan ağır zincirden oluşmaktadır. Faktör Xa, ağır zincirinden küçük bir aktivasyon peptidinin ekstrasik veya intrinsik faktör tarafından bölünmesiyle aktive olmaktadır (63). FXa pıhtılaşma kademesinde protrombinin trombine dönüşümüne aracılık etmektedir (64). Her bir FXa molekülü yaklaşık 1000 trombin molekülü üretmektedir. Bu pıhtılaşmada kritik bir amplifikasyon adımıdır ve yaralanma bölgelerinde trombin üretiminin artmasıyla sonuçlanır, böylece hızlı hemostatik tıkaç oluşumunu kolaylaştırmaktadır (65, 66).

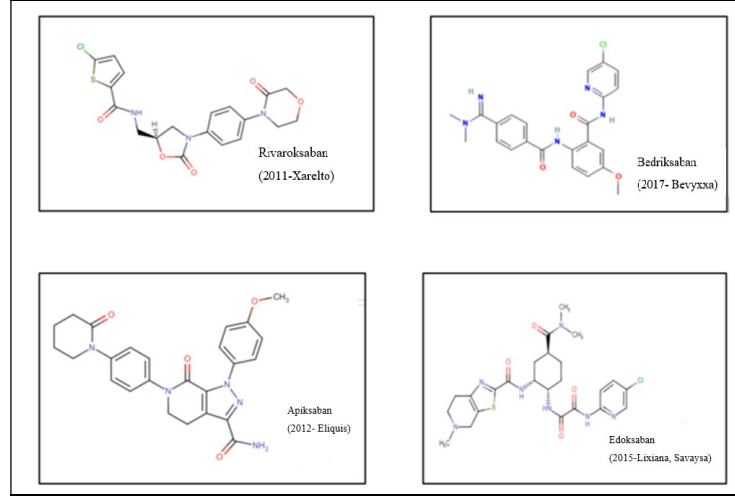
Pıhtılaşma faktörü Xa, ekstrasik ve intrinsik pıhtılaşma yollarının birleşimindeki konumu nedeniyle ilaç geliştirmede önemli bir hedeftir (67). Hem Faktör Xa'ya doğrudan bağlanan doğrudan FXa inhibitörleri hem de antitrombin yoluyla dolaylı olarak inhibe eden dolaylı faktör Xa inhibitörleri ile gerçekleştirilen çok sayıda araştırma, faktör Xa

inhibisyonunun, trombin oluşumunu azaltarak antitrombotik etkiler ürettiğini, dolayısıyla mevcut trombinin aktivitesini etkilemeden hem pıhtılaşmanın hem de trombositlerin trombin aracılı aktivasyonunu azalttığını göstermiştir (68).

Doğrudan Oral Antikoagülanlar (DOAK) arasında rivaroksaban, edoksaban, apiksaban ve bedriksaban yer almaktadır ve hem serbest aktif faktör X'i hem de plazmadaki protrombinaz kompleksine bağlı aktif faktör X'i inhibe etmektedir. Bu antikoagülanlar FXa ve trombini doğrudan etkiledikleri ve oral olarak kullanıldıkları için DOAK olarak adlandırılmaktadırlar. Tablo 5'te kullanım mekanizmaları verilmiştir (10, 69). Doğrudan Oral Antikoagülanların iki boyutlu yapıları Şekil 5'te gösterilmiştir (70). Görseller DrugBank ve PubChem veri tabanlarından elde edilmiştir.

Tablo 5. Doğrudan oral antikoagülanların farmakolojik özellikleri (Yamada ve ark.'dan, 10, Skelley ve ark.'dan, 69)

Hareket Mekanizması	Doğrudan Faktör Xa İnhibitörleri			
Ajan	Rivaroksaban	Edoksaban	Apiksaban	Betriksaban
Kullanım Kuralları	Günde bir kez	Günde bir kez	Günde iki kez	Günde bir kez
Tepe Kan Seviyesi	2–4 saat	1–2 saat	1–4 saat	3–4 saat
Yarı Ömür	8–11 saat	5–11 saat	8–15 saat	37 saat
Böbreklerden Atılım Oranı	%35	%50	%26	%11
Dışkı Atılım Oranı	%26,6	%62,2	%46,7–56	%82–89
İlaç Etkileşimleri	CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü indükleyicileri ve inhibitörleri	CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü indükleyicileri ve inhibitörleri	CYP3A4'ün güçlü indükleyicileri ve inhibitörleri	P-gp'nin güçlü inhibitörleri
Biyoyararlanım	66%	62%	50%	34%



Şekil 5. Doğrudan oral antikoagülanların iki boyutlu yapıları (Al-Horani'den, 70)

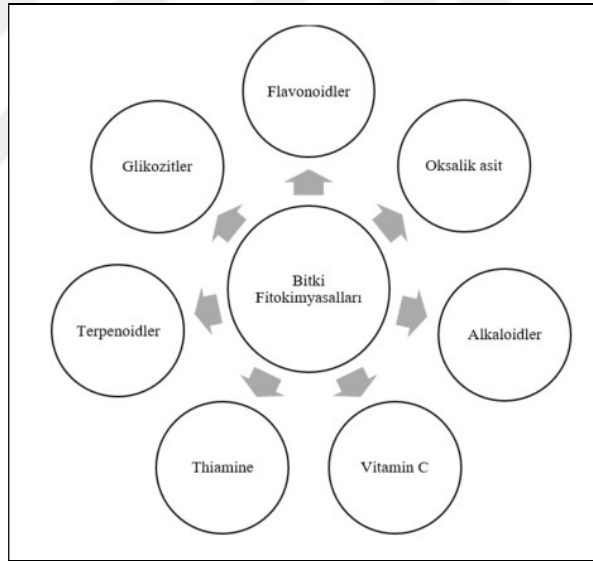
Doğrudan oral antikoagülanların (DOAK) hamilelik sırasında ve çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır. DOAK'ların karaciğer veya böbrek hastalığı olan kişilerde kullanım kısıtlamaları vardır. Orta derecede veya şiddetli böbrek yetmezliğine sahip olan yaşlı hastalarda DOAK kullanımına dikkat edilmelidir (49). Yaygın olarak kullanılan bir antikoagülan ilaç olan Warfarin, burun kanaması, morarma, diş eti kanaması, kırmızı veya koyu kahverengi idrar, kırmızı veya siyah bağırsak hareketleri, hemoptizi, dispne ve disfaji, normalden daha ağır adet dönemleri, aşırı yara kanaması, koyu renkli veya kan lekeli kusmuk, şiddetli baş ağrısı ve baş dönmesi, açıklanamayan ağrı, şişlik ve rahatsızlık gibi yan etkiler göstermektedir (50). Antikoagülan ilaçların en yaygın yan etkisi kanamadır. Bu durumda olumsuz sonuçlara neden olmaktadır. Antikoagülanlarla ilişkili yan etkiler listesi Şekil 6'da verilmiştir. Belirtilen yan etkiler ilaca göre değişiklik göstermektedir (71).

Yan Etkiler	
Kanama	Trombositopeni
Gastrointestinal sistemde gaz	Osteoporoz
Tatta değişim	Hipersensitive
Diyare	Cilt nekrozu
Karın krampları	Eozonofili
Bulantı	Nefropati
Kusma	Agranülositoz
Yorgunluk	Lökopeni
Alopesi	Hepatit
Ciltte sararma	Anoreksi
Soğuk algınlığı	Ürtiker
Ateş	Dermatit

Şekil 6. Antikoagülan ilaçların yan etkileri (Aşiret ve ark.'dan, 71)

2.3. Bitkiler

Bitkilerin, potansiyel ilaç adaylarını içerisinde barındıran önemli bir potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda özellikle tıbbi bitkilerden elde edilen potansiyel ilaç adayları konusunda artan bir farkındalık oluşmuştur. Bitkilerden elde edilen ilaçlar kolayca bulunabilir, daha az maliyetli, güvenli ve etkilidir. Bu ilaçların sentetik ilaçlara göre daha az yan etkileri vardır. Tıbbi bitkiler, insan vücudu üzerinde belirli fizyolojik etki sağlayan bazı organik bileşikler içermektedir (72). Bu bileşiklere fitokimyasallar ya da bioaktif bileşen denilmektedir. Fitokimyasallar, Yunanca "bitki" anlamına gelen "phyto" kelimesinden gelmektedir. Bunlar, bitkilerde bulunan biyolojik olarak aktif, doğal olarak oluşan kimyasal bileşiklerdir. 4.000'den fazla fitokimyasal; koruyucu işlev, fiziksel özellik ve kimyasal özelliklere göre sınıflandırılmış ve kataloglanmıştır (73). Şekil 7'de bitki fitokimyasalları verilmiştir. Fitokimyasallar, gövde, yaprak, kök, tohum, meyve ve çiçekler dahil olmak üzere bitkinin çeşitli kısımlarında bulunabilmektedir (74).



Şekil 7. Bitki fitokimyasalları (Soltys ve ark.'den, 87)

Tarih öncesi çağlardan beri insanlar, hastalıkları hafifletmek ve tedavi etmek için ilaçlarda bitkiler, hayvanlar, mikroorganizmalar ve deniz organizmaları gibi doğal ürünleri kullanmışlardır. Fosil kayıtlarına göre, insanların bitkileri ilaç olarak kullanması en az 60.000 yıl öncesine dayanmaktadır (75). Geleneksel Çin tıbbı (GÇT), Ayurveda, Kambo, geleneksel Kore tıbbı (GKT) ve Unani gibi tıp biçimleri doğal ürünleri kullanır ve yüzlerce hatta binlerce yıldır tüm dünyada uygulandığına dair kanıtlar vardır. Geleneksel tıpta

kullanılan ilaçların çoğunlukla doğal ürünlerden elde edildiği bilinmektedir. Örneğin 1960'larda Çin'deki klinik uygulamada kullanılan geleneksel bir Çin bitkisi olan *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill'in belirgin enzim azaltıcı ve hepatoprotektif etkileri olduğu bulunmuştur. Ardından kimyasal bileşenleri izole edilip, sentez ve farmakodinamik çalışmalar sonrasında Hepatit B virüsünün tedavisinde enzim içeriğini düşürmek için kullanılabileceği gösterilmiştir. Bir başka örnekte Çin'de Doktor Hong Ge (MS 284–384), *Artemisia annua* L.'nin sıtmayı tedavi etmedeki etkinliğini bulması üzerine sıtma önleyici bir ilaç olan Artemisinin geleneksel tıbbı dayalı modern ilaç olarak kullanılmaktadır (75).

Araştırmacılar terapötik etkileri ve minimal yan etkilere sahip olan tıbbi bitkilerin kullanımının, kardiyovasküler bozukluklar dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde uygulanabileceğini bildirmişlerdir (76). Son yıllarda sistem biyolojisi, biyoenformatik, bitkiye özel metabolizma ve sentetik biyoloji alanlarındaki teknolojik gelişmeler, bitkilerden ilham alan yeni ilaçların geliştirilmesi için fırsatlar sunmaktadır (77). Doğal ürünler, kimyasal yapı çeşitliliği nedeniyle ilaca dönüştürülebilecek yeni bileşiklerin keşfedilmesine fırsat sunmaktadır. Şu anda piyasada bulunan birçok onaylı ilaç bitkilerden elde edilmektedir (78). Doğa, modern tıp alanında tek başına veya kombinasyon halinde temel biyolojik maddeler olarak kullanılmak üzere tanımlanması ve saflaştırılması gereken bol miktarda ilaç kaynağına sahiptir (79). Flavonoidler, steroidler, alkaloidler, terpenler, tanenler ve lignanlar gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahip tıbbi bitkilerden izole edilen bazı ikincil metabolitlerin terapötik etkisi, yeni ilaçların araştırılmasını içeren fitokimyasal araştırmalarına konu olmuştur (80). Terapötik ajanlar, üretildikleri kaynağa bağlı olarak doğal, sentetik veya yarı sentetik olarak kabul edilmektedir. Doğal terapötik ajanlar özüt olarak aktif bileşenler içeren, doğada bulunan bileşiklerden hazırlanmaktadır. Bitkiler, mikroorganizmalar, mantarlar ve bakteriler, deniz ürünleri, hayvan kaynakları ilaç tasarımı ve ilaç keşfi sürecinde doğal ürünlerin kaynağını oluşturmaktadırlar (81). Mevcut 250 000 türden karasal bitkilerin yalnızca %5-15'i terapötik ajanlar olarak kullanılmak üzere kimyasal ve farmakolojik özellik bakımından incelenmiştir (82). İlaç keşfi ve geliştirilmesi sürecinde doğal ürünlerin kullanılmasının avantajları olduğu düşünülmektedir. Bu ürünler, kimyasal yenilikleri temsil eder ve karmaşık hedefler için öncü ilaç adayları oluşturabilirler. Ayrıca, doğal yollarla elde edilen bileşenler, sentetik kimyasallarda bulunmayan kimyasal çeşitliliğe sahiptirler. İki ve üç boyutlu karmaşık yapılara sahip olmalarına rağmen, vücutta emilebilir ve metabolize edilebilirler (83). Yukarıda belirtilen doğal kaynaklar arasında, bitki kaynağı önemli bir konuma sahiptir.

Bitkilerden elde edilen doğal bileşikler; doğrudan terapötik ajanlar olarak kullanılan biyolojik olarak aktif bileşikler, daha güçlü analogların geliştirilmesi için öncü bileşikler, yapıları ilaç olabilir bileşiklere dönüştürülebilecek yeni farmakofor sağlayabilecek bileşikler, ham bitki özlerinin standardizasyonu için bir belirteç olarak kullanılacak kimyasal bileşenler gibi özelliklere sahiptirler. Bu özellikleriyle, doğal bileşiklerin ilaç keşfi ve geliştirilmesindeki geniş potansiyeli ve çok yönlülüğe sahip olduğu görülmektedir (84). Bitkisel kaynaklı ilaç geliştirmede aday bitkilerin seçimi genellikle insanlar tarafından uzun süreli kullanımlarına göre seçilmektedir. Bu etnomedikal olarak adlandırılmaktadır. Bu yaklaşım insanlar tarafından kullanılan bitkilerden elde edilen bileşenlerin, kullanımı olmayan bitki türlerinden elde edilenlere göre daha güvenli olma olasılığına dayanmaktadır (85).

Bitkiler allopatik tıp, bitkisel tıp, homöopati ve aromaterapide önemli bir yer tutmaktadır. Tıbbi bitkiler modern dünyada birçok önemli ilacının kaynağıdır. Birçok bitki, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki çoğu insan için modern tıba göre daha ucuz ve daha erişilebilirdir. Kullanımdan sonra yan etki görülme sıklığı daha düşüktür (86).

Sağlık bilimi ve teknolojileri alanında ülkemize ve insanlığa katkı sağlamak ve planlı, sürdürülebilir kalkınmayı desteklemek amacıyla kurulmuş olan Türkiye Sağlık Enstitüleri (TÜSEB) bünyesinde Türk Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Enstitüsü kurulmuştur (<https://www.tuseb.gov.tr/>). Türkiye’de alternatif ve bitki tabanlı tedavi ile ilgili üniversitelerde anabilim dalları ve bölümler açılmıştır. Üniversitelerde Eczacılık Fakültelerinde Farmakognozi Anabilim dalı bünyesinde Fitoterapi eğitimleri verilmektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı’nın 2014 Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) mevzuatı ile fitoterapi eğitimleri yetkili üniversiteler tarafından yaygınlaştırılmıştır (88). Bazı üniversitelerde tıbbi ve aromatik bitkiler alanında önlisans ve tezsiz yüksek lisans, aromaterapi alanında ise tezsiz yüksek lisans programların bulunması ile beraber Türkiye’de ilaç geliştirme konusunda yerli/milli ilaç hamleleri ve stratejik adımlar atılmaktadır. Ülkemiz ileri üretim teknolojilerine sahiptir ve kendi kendine yeten, küresel rekabet gücünü sürdürebilmek için sürekli yatırım yapan, köklü, güçlü ve deneyimli bir ilaç endüstrisi bulunmaktadır. Ülkemizde kullanılan her 100 ilaçtan 91’i yerli ürettir, bu da stratejik bir başarıdır (89).

Alanyazında tıbbi bitkiler kullanılarak yapılan in siliko çalışmalar mevcuttur. Ayesha Khanum ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış oldukları makalede belirledikleri *Peganum*

harmala, *Rosa brunonii*, *Dryopteris ramosa* tıbbi bitkilerinden yola çıkarak bu bitkilerden elde edilen biyoaktif bileşiklerin kanser, hepatit B virüsü, influenza virüsü ve SARS Covid 19'a karşı etkisini belirlemek için in vitro ve moleküler kenetlenme yöntemi ile değerlendirmesini yapmışlardır. Bu fitokimyasalların antikanser ve antiviral potansiyele sahip olabileceği sonucuna varmışlardır (90). 2024 yılında yayınlanan bir başka çalışmada Yousef TM Alharb ve arkadaşları Suudi tıbbi bitkilerinden izole edilen fitokimyasalların SARS CoV-2 ana proteazının doğal inhibitörleri olma durumlarını araştırmışlardır. Yapılan kenetlenme analizleri, moleküler dinamik simülasyonlar ve in vitro çalışmalar sonucunda belirlenen fitokimyasalların inhibe edici aktivite gösterdiği belirtilmiştir (91). Bir başka çalışmada *Ximenia americana* (L.) bitkisinin kök kabuğundan izole edilen bir seskiterpen laktonunun antidepresan benzeri aktivitesi moleküler yerleştirme analizi ile incelenmiştir. Afrika'daki geleneksel şifacılar depresyonu genellikle *Ximenia americana* (L.) tıbbi bitkisini kullanarak tedavi etmektedir. Burdan yola çıkarak yapılan in siliko çalışmada dehidrocosterus laktonu bileşeninin antidepresan hedef olan monoamin oksidaz A üzerinde -8,365 kcal/mol'lük bir kenetlenme puanı ile referans ilaçtan daha iyi bağlanma gösterdiği bulunmuştur. Sonuç olarak *X. americana*'nın antidepresan benzeri aktivitesinin dehidrocosterus laktonu nedeniyle olduğu belirtilmiştir (92).

Alanyazında antikoagülan etkilere sahip tıbbi bitkilerle yapılan çalışmalar da mevcuttur. 2024 yılında kan dolaşımını teşvik eden geleneksel bir Çin ilacı olan ve sıklıkla trombotik hastalıkları tedavi etmek için kullanılan *Polygonum Amplexicaule Radix*'in belirlenen 5 potansiyel anti-trombin aktif bileşeni taranmıştır. Aktif bileşenlerin trombine karşı inhibitör yeteneği in vitro aktivite deneyleri ve moleküler yerleştirme ile doğrulanmıştır. Böylelikle *P. amplexicaule*'nin antikoagülasyon etkilerine sahip geleneksel bir Çin ilacı olduğu doğrulanmıştır (93). Bir başka çalışmada in siliko yöntemler kullanılarak *Psidium guajava* yapraklarından elde edilen biyoaktif bileşiklerin pıhtılaşma faktörü IXa'yı inhibe etme potansiyelini araştırılmıştır. AutoDock Vina ile yapılan moleküler kenetlenme analizi sonucuna göre belirlenen bileşiklerin pıhtılaşma faktörü IXa'ya bağlandığı belirtilmiştir. Yapılan çalışma ile guava yapraklarının hemostaz üzerindeki etkisinin pıhtılaşma faktörü IXa'nın inhibisyonu yoluyla olduğunu göstermiştir (94).

2.3.1. Pıhtılaşma ile İlişkili Tıbbi Bitkiler

Olumsuz yan etkileri olmayan doğal ve iyileştirici ajanların bulunmasına duyulan ilgi, bitkilerden hemostatik ajanların keşfedilmesine olan ilgiyi de artırmıştır. Araştırmacılar, umut verici biyolojik aktiviteleri nedeniyle bitkilerin yeni antikoagülan ilaçlar için yararlı bir kaynak olabileceğini göstermişlerdir (95). Antikoagülan ajan olduğu kanıtlanmış ve farklı etki mekanizmalarına sahip bitkilere *Careya arborea*, *Melastoma malabathricum*, *Allium sativum*, *Allium cepa*, *Gloriosa superba*, *Bauhinia forficata*, *Jatropha curcas*, *Porana volubilis* örnek olarak verilmiştir (96). Etki mekanizmaları arasında intrinsik, ekstrinsik ve ortak yolağın inhibisyonu gibi çeşitli mekanizmalar yer almaktadır. Antikoagülan özelliği olduğu belirtilen bitkilerin farklı etki mekanizmaları Şekil 8’de gösterilmiştir. Bitkilerin çoğunun trombin ve faktör Xa’yı hedef aldığı gösterilmiştir (97). Görsel *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. (Çayır kraliçesi) bitkisine aittir. Temsili resim <https://powo.science.kew.org/> adresinden alınmıştır.



Şekil 8. Antikoagülan ajan olduğu kanıtlanmış bitkilerin farklı etki mekanizmaları (Akram ve ark.’dan, 96, Sahagun ve ark.’dan, 97).

Son çalışmalar, farklı bitkisel hazırlıklarda çeşitli formlarda kullanılan birçok tıbbi bitkinin özlerinin düşük dozlarda ve yüksek dozlarda olumsuz yan etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, bitkisel ilaçların hiçbir advers yan etkiye sahip olmadığı iddiası, en azından tüm durumlar için geçerli değildir. Bitkisel ilaçların sağlığı korumak ve

rahatsızlıkları tedavi etmek için bileşenler içerdiği bilinmekle birlikte sağlığa zararlı toksik maddeler içermeye ihtimalleri de bulunmaktadır (98).

Bir ilacın beklenen faydasının potansiyel riskinden daha ağır basması gerektiği yönündeki etik ilke, sentetik ilaç için olduğu kadar geleneksel ilaçlar içinde geçerlidir. Bu nedenle, hem geleneksel hem de geleneksel olmayan yöntemler kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Sadece kontrollü çalışmalarla bir tedavinin faydası kanıtlanmışsa, yan etkileri belirlenmişse ve fayda risklerden ağır basıyorsa bu durumlarda belirli bir yöntem seçilmelidir (99).

Paracelsus (1493–1541), bir maddenin toksisitesini tanımlayan en önemli faktörün doz olduğu görüşünü dile getiren ilk kişidir ve “her şey zehirdir ve hiçbir şey zehirsiz değildir, yalnızca doz bir şeyin zehir olmamasını sağlar” sözüyle toksisitenin belirli kimyasallardan kaynaklandığını ve vücudun kimyasallara verdiği tepkinin doza bağlı olduğunu anlatmıştır (100). Maddenin zehir olup olmadığını belirleyen tek şey dozudur. Zehirlenme, genellikle ilaçlar veya kimyasallarla maruz kalmanın sonucunda ortaya çıkan zararlı fizyolojik etkileri ifade eder. Bu nedenle, farmakopede bulunan her ilaç potansiyel bir zehirdir ve bireysel doz, durum, çevresel faktörler ve genetik özellikler gibi faktörler, bir ilacın olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasında rol oynar (101).

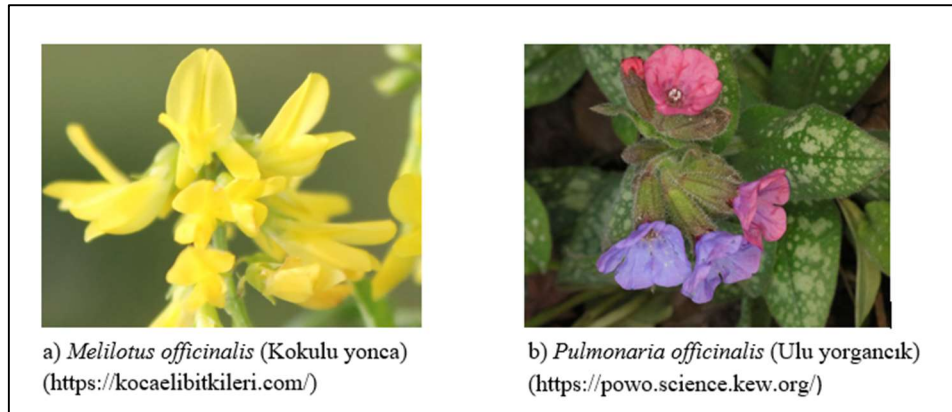
2.4. Bitkilerin Sınıflandırılması

Bitkileri adlandırma bilimi, antik bilim tarihine kadar uzanan uzun bir geleneğe sahiptir. Binlerce bitki türü hakkında yüzyıllar boyunca çeşitli dillerde çeşitli isimler altında yazılar yazılmıştır. Bilim camiası hangi isimlerin kullanılacağına karar vermek için kurallar bulmak zorundaydı. Bitki isimlendirmesi için ilk evrensel kod, isimlendirme karmaşasına bir düzen getirmek için dünya çapında kurallar oluşturmaya yönelik birkaç girişimden sonra 1952 yılına kadar tam olarak geliştirilememiştir. Bugün bitkiler için kullandığımız tüm bilimsel isimlerin başlangıç tarihi, Carl Linnaeus'un 1753 yılında Latince yazdığı *Species Plantarum* adlı kitaba dayanmaktadır (102). Örneğin *Allium Ceba* L. bitki isimlendirmesinde bulunan L. taksonomist Linnaeus'u ifade etmektedir. Türü ilk tanımlayan ve adlandıran kişinin Carl Linnaeus olduğunu göstermektedir (102). Bizim Bitkiler (<https://bizimbitkiler.org.tr/list.html>) veri tabanından elde edilen '*Allium Ceba*' (soğan) bitkisine ait taksonomik sınıflandırma Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Taksonomik sınıflandırma

Alem	Bölüm	Altsınıf	Aile	Cins	Tür
Plantae	Magnoliophyta	Magnoliidae	Amaryllidaceae	Allium	Allium cepa
(Bitkiler Alemi)	(Tohumlu bitkiler)	(Manolya)	(Nergisgiller)	(Soğan)	(Soğan)

Sınıflandırmalar ilişkiler hakkında bilgi içermeleri sebebiyle de oldukça önemlidir. Örneğin, bir farmasötik ürün için uygun bir kimyasal bir türde bulunduğu, biyokimyacılar benzer veya daha iyi kimyasallar içerebilecek yakın akrabaların, aynı cinsteki diğer türler veya kardeş türler, sınıflandırmalarından hızlı bir şekilde öğrenebilirler. Aynı cinsteki tüm türler, evrimsel olarak yakın akraba oldukları için birçok davranışsal, biyokimyasal, ekolojik ve biyolojik özelliği paylaşmaktadır (<https://www.fishbase.se/>). Şekil 9’da farklı cins ve aynı türe ait bitkiler gösterilmiştir. Şekil 10’da ise aynı cins ve farklı türe ait bitkiler gösterilmiştir. Ek olarak Lavandula stoechas subsp. stoechas L bitkisinde olduğu gibi subsp (alt tür) kısaltmasıyla belirtilen bir alt tür, Lavandula stoechas türünün içindeki belirli bir varyasyonu veya alt grubunu ifade etmek için kullanılmaktadır.



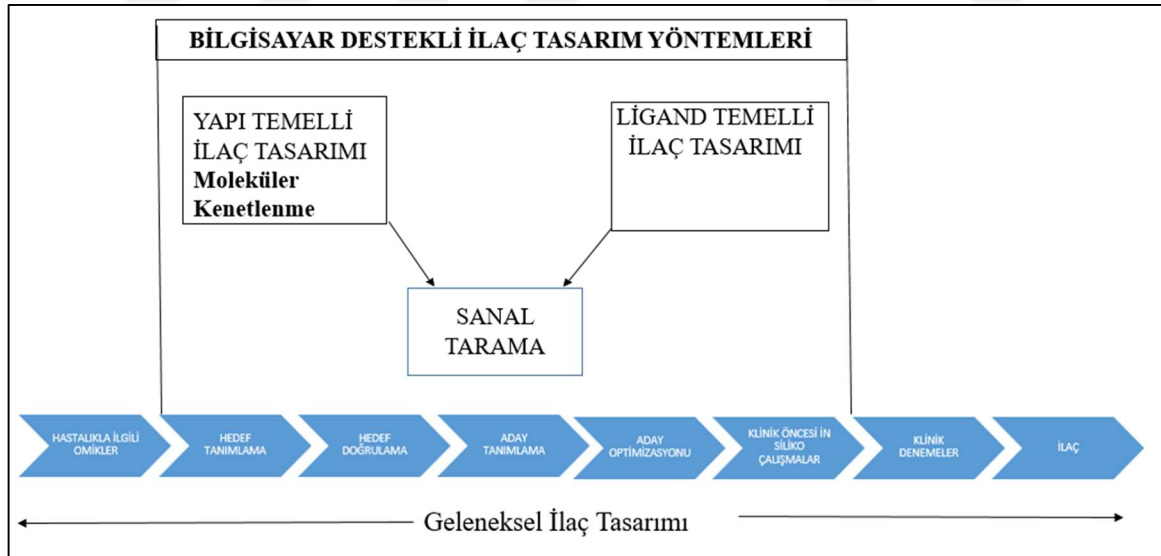
Şekil 9. Farklı cins ve aynı tür ve iki bitkinin gösterimi (<https://www.gardenia.net/>)



Şekil 10. Aynı cins ve farklı tür iki bitkinin gösterimi (<https://www.gardenia.net/>)

2.5. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

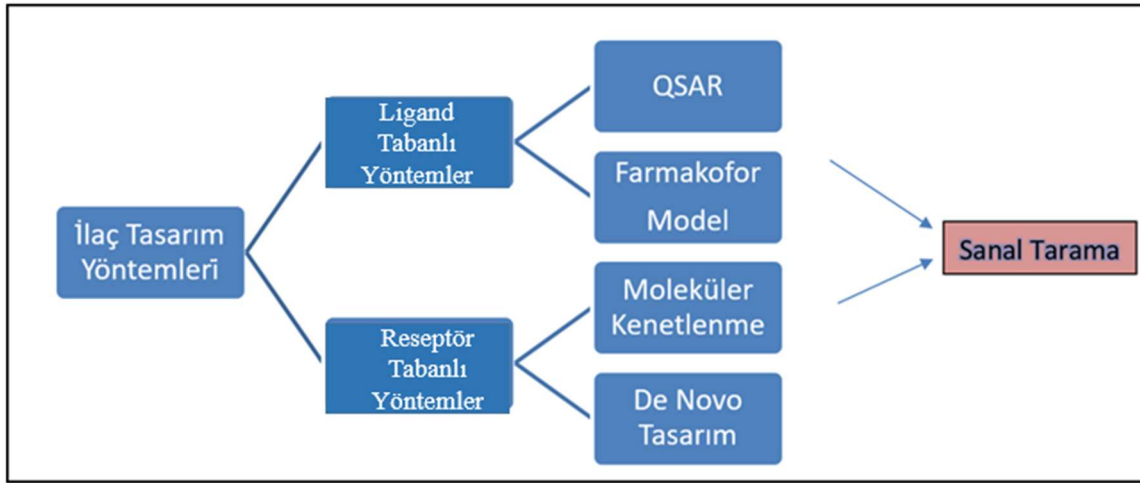
İlaç keşfi ve ilaç geliştirmenin uzun zaman alan ve yüksek maliyet gerektiren bir süreç olduğu kabul edilmektedir. Bu bağlamda ilaç keşif ve geliştirme sürecinde hesaplamalı tekniklerin kullanımı giderek popülerlik kazanmaktadır. Hesaplamalı yaklaşımların kullanıldığı bu alanlar için bilgisayar destekli ilaç tasarımı (BDİT), in siliko ilaç tasarımı gibi farklı terimler kullanılmaktadır (104). Geleneksel ilaç tasarımı için izlenen akış şeması Şekil 11’de verilmiştir.



Şekil 11. Geleneksel ilaç tasarımı akış şeması (Li ve ark.'dan,103)

İlaç tasarımı yöntemleri Şekil 12’de gösterilmiştir. Genel olarak bilgisayar destekli ilaç tasarımı (BDİT) yaklaşımı yapı temelli ilaç tasarımı (YTİT) ve ligand temelli ilaç tasarımı (LTİT) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (106). Yapı temelli yaklaşımlarda

bilgisayar algoritmaları ile bir veri tabanındaki bileşikler veya bileşik parçaları yapının seçilen bir bölgesine kenetlendirilmektedir. Bu bileşikler, hedef bölge ile sterik ve elektrostatik etkileşimlerine göre puanlanır ve hedef yapıyla en iyi etkileşim gösteren bileşikler biyokimyasal deneylerle test edilmek üzere seçilmektedir. Yapı temelli ilaç tasarımı için kullanılan hedef makromolekül (protein, reseptör vb.), bir işlevi yerine getirmek için küçük bir molekülün (ligand) bağlandığı moleküldür. Burada hedef makromolekül reseptör, küçük molekül ise liganddır (107). Ligand temelli ilaç tasarımı hedef molekülün üç boyutlu (3B) yapısı bilinmediği durumda yapısal olarak benzer moleküllerin benzer özelliklere sahip olma olasılığının yüksek olması ilkesi temel almaktadır (108).



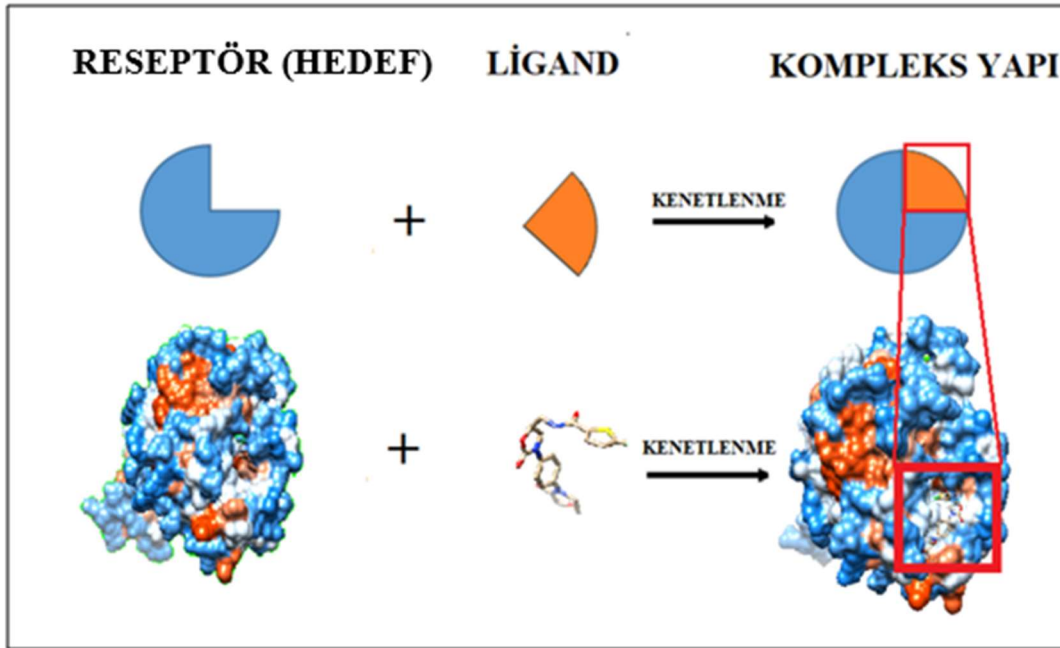
Şekil 12. İlaç tasarım yöntemleri (Mao ve ark.'dan, 105)

İn siliko yaklaşımlar milyonlarca bileşiğin hızlı bir şekilde sanal olarak taranmasını mümkün kılmakta, böylece doğru tanımlamanın başlangıç maliyetlerini düşürmekte ve potansiyel ilaç adaylarını bulma olasılığını artırmaktadır (109). Aralık 2019'da büyük bir küresel kamu sorunu haline gelen COVID-19'a bağlı milyonlarca vaka bildirilip henüz bir aşı bulunmadığı zamanlarda salgının önlenmesi için güçlü anti-COVID-19 ajanlarına acil ihtiyaç duyulmuştur. Kısa zaman diliminde bilinen küçük moleküllerin yeniden kullanılması, hızlı ve etkili ilaç geliştirmek için umut vaat eden bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Süreç içerisinde koronavirüs proteazına karşı inhibitörler tasarlamak veya mevcut ilaçları yeniden kullanmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Örnek bir çalışmada ZINC15 veritabanından elde edilen 30 000 ilaç benzeri molekül ve 4500 onaylı

ilaç ile sanal tarama AutoDock Vina programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçta belirlenen hedefler için dört ticari ilacın COVID-19'a karşı yeniden kullanılabilir olduğu tanımlanmıştır. Ek olarak ZINC15 kütüphanesinden tanımlanan dört yeni bileşik de ilaç benzeri bileşik olarak tanımlanmıştır (110). COVID-19 salgını 200 milyondan fazla insanı etkilemiş ve dört milyondan fazla ölüme neden olmuştur. Bu viral enfeksiyonun büyüklüğü ve sonuçları, araştırmacıları nispeten hızlı bir süreçle ilaç veya aşı belirlemeye yöneltmiştir. Sonuç olarak moleküler kenetlenme yöntemleri gibi ilaç tasarım yöntemleri potansiyel olarak yeni antiviral ajanlar belirlenmesinde rehber olarak kullanılabilir (111).

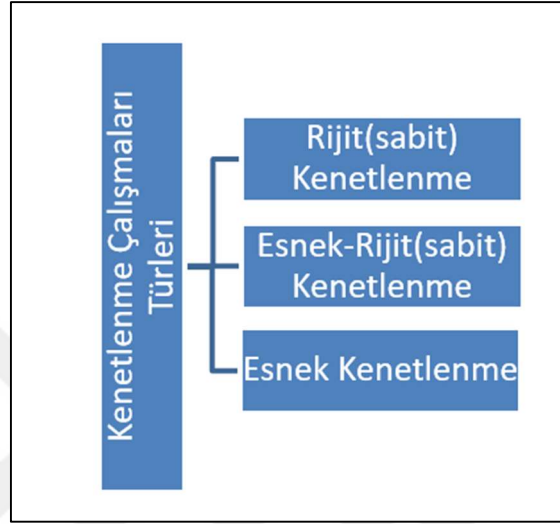
2.5.1. Moleküler Kenetlenme

Moleküler kenetlenme; yapı temelli ilaç tasarım yöntemleri içerisinde ligandların reseptör adı verilen makromoleküllerle etkileşimleri sonucunda bağlanma afinitesinin atomik düzeyde tahmin edilmesini amaçlayan hesaplamalı bir tekniktir (112). 1894'te Emil Fischer 'kilit' olarak enzimi veya hedef proteini, 'anahtar' olarak substratı veya başka bir ligandı tanımlamıştır. İstenilen sürecin gerçekleşmesi için 'anahtarın' (substrat/ligand) ve 'kilidin' (enzim/reseptör) hedefin aktif bölge/bağlama cebinde uygun şekilde kompleks oluşturması gerekmektedir (Şekil 13) (113).



Şekil 13. Ligandın (turuncu kısım) bir protein hedefine (mavi) kenetlenerek kompleks oluşturulmasının şematik gösterimi (Poudyal'den, 114).

Moleküler kenetlenme çalışmaları ligand ve reseptörün sabit olarak kabul edildiği sabit kenetlenme, ligand veya reseptörünün birinin sabit kaldığı esnek-sabit kenetlenme (hibrit) ve reseptör ve ligandın esnek olarak kabul edildiği esnek kenetlenme olmak üzere üç çeşit olarak bilinmektedir (Şekil 14) (115).

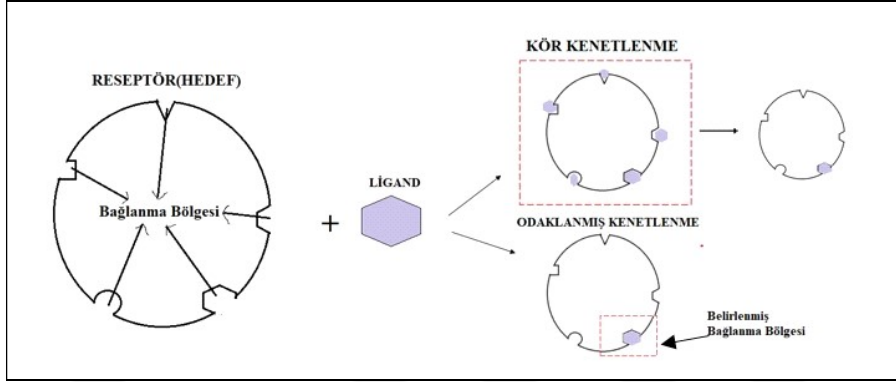


Şekil 14. Kenetlenme çalışmaları türleri (Mohanty ve ark.'dan, 115)

Moleküler kenetlenme çalışmalarında enerji açısından en uygun bağlanma pozunu aramak için ligand bağlanma bölgesinin bilinmesi gerekmektedir. Bağlanma bölgesi genellikle kübik bir kutu olarak temsil edilmektedir. Doğru bir kenetlenme ve konformasyonel örnekleme alanının sınırlarını tanımladığı için bu kutunun boyutları ve merkezi koordinatları önemlidir. Bağlanma bölgesine ilişkin bilgilerin eksik olduğu durumlar da vardır. Bu durumlarda en olası bağlanma pozunu bulmak için proteinin tüm yüzeyinde tarama yapılabilmektedir (116, 117).

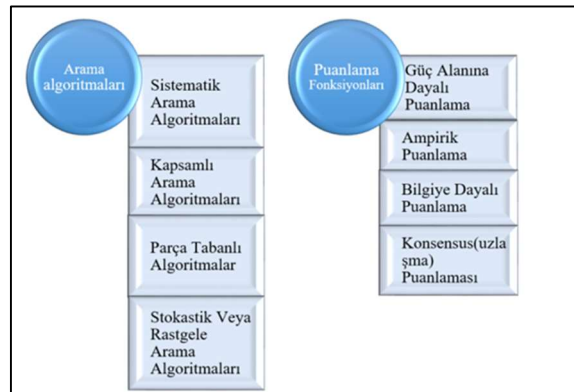
Bağlanma bölgesi/cebi hakkında önceden bilgi sahibi olmadan bir ligandın bir proteinin tüm yüzeyine kenetlendirilmesi şeklinde yapılan moleküler kenetlenme tipine kör kenetlenme (blind docking) adı verilmektedir. Kör kenetlenmede, uygun bir protein-ligand kompleksi bulunmadan önce proteinin daha önceden belirlenmiş belirli bir bölgesi olmadan birkaç deneme, çalıştırma ve birkaç enerji hesaplaması yapılmaktadır (118). Kör kenetlenme tüm protein üzerinde gerçekleştirilirken, odaklanmış kenetlenme bağlanma bölgelerine odaklanmaktadır. Kenetlenme daha önceden belirlenen bağlanma bölgesi koordinatları

içerisinde gerçekleştirilmektedir. Kör ve odaklanmış kenetlenmenin gösterimi Şekil 15’te verilmiştir.



Şekil 15. Kör ve odaklanmış kenetlenmenin gösterimi. (Mohanty ve ark.’dan, 115, Saadi ve ark.’dan, 119, Ghersi ve ark.’dan, 120)

Protein-ligand kompleksinin en olası konformasyonunu tahmin etmek için her kenetlenme programı spesifik bir arama algoritması kullanılmaktadır ve hesaplanan protein-ligand konformasyonuna sayısal bir uygunluk değeri atamak için de farklı puanlama fonksiyonları kullanılmaktadır. Moleküler kenetlenme sonucunda elde edilen ligand konformasyonlarının değerlendirilmesi ve sıralanması bu puanlama fonksiyonları ile gerçekleştirilmektedir. Şekil 16’da kullanılan arama algoritmaları ve puanlama fonksiyonları verilmiştir (121).



Şekil 16. Moleküler kenetlenmede kullanılan arama algoritmaları ve kullanılan puanlama fonksiyonları (Agu ve ark.’dan, 112, Maden ve ark.’dan, 122)

Etkileşen iki biyomolekül arasındaki bağlanma hem entalpik (ΔH) hem de entropik ($-T\Delta S$) bileşenlere sahiptir. Yapıların birbirini tanıma olayı kompleksin her bir bileşeninin hem yapısındaki hem de dinamiklerindeki değişikliklerle ilişkili olduğu anlamına gelmektedir. İki biyomolekülün bağlanması çoğu zaman spesifik etkileşimler içermekte ve bağlanma termodinamiğin genel yasalarını takip etmektedir. Bu “Eşitlik 1” denklemi verildiği gibi tanımlanmaktadır. Bağlanma Gibbs serbest bağlanma enerjisi negatif olduğunda gerçekleşebilmektedir.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (\text{Eşitlik 1})$$

Serbest enerjiye entalpik katkısında iyonik, halojen ve hidrojen bağları, elektrostatik (Coulomb) ve Van der Waals etkileşimleri ve etkileşen grupların polarizasyonu yer alırken, bağlanma entropisindeki değişiklikler, etkileşim halindeki moleküllerin öteleme ve dönme serbestlik derecelerindeki değişikliklerin neden olduğu hareket kaybını yansıtmaktadır. (Eşitlik 2).

$$\Delta G = -R T \ln K \quad (\text{Eşitlik 2})$$

R molar gaz sabitidir ($\sim 8,314 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$) ve T sıcaklıktır ($298,15 \text{ K} = 25^\circ \text{C}$) (123-125).

2.5.2. Moleküler Kenetlenme Araçları

Moleküler kenetlenme çalışmaları için hem ticari hem de ücretsiz çeşitli hesaplama araçları ve algoritmalar mevcuttur (112). Tablo 7’de farklı kenetlenme araçlarının kullandığı arama algoritması, skorlama fonksiyonu ve diğer araçlara göre sağladığı avantajlar verilmiştir.

Tablo 7. Moleküler kenetlenme araçları (126-135)

KENETLENME ARAÇLARI	ARAMA ALGORİTMASI	SKORLAMA FONKSİYONU	AVANTAJ
AUTODOCK	Lamarckian Genetik Algoritması	Kuvvet Alanı Tabanlı Puanlama Fonksiyonları	Kullanıcı tanımlı girdiye uyarlanabilirlik
DOCK	Eşleştirme Algoritması	Konsensüs Puanlaması	Hız avantajı

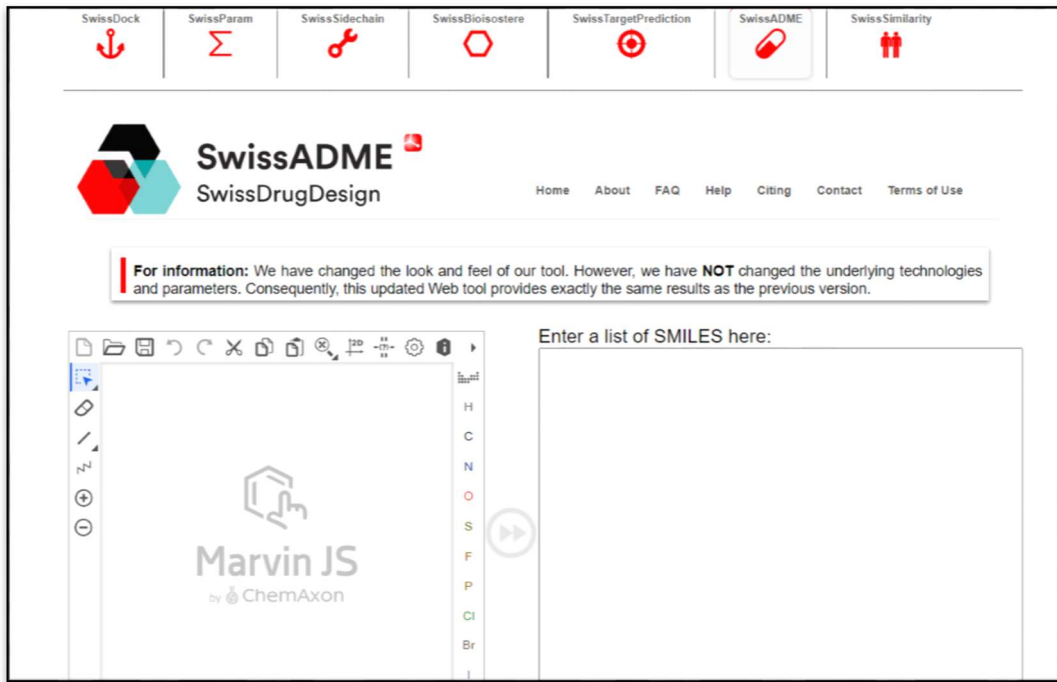
Tablo 7. (Devam)

SWISSDOCK	Evrimsel Optimizasyon	Fullfitness (Ff) Puanlama Fonksiyonu	10'dan az esnek dönebilen bağa sahip küçük ve nispeten sabit ligandlar için çok iyi başarı oranlarına sahiptir
GOLD	Genetik Algoritma	Konsensüs Puanlaması, Kuvvet Alanı Tabanlı Puanlama Fonksiyonları	Protein ve ligand arasında atomik örtüşmeye izin verir. Sabit ve esnek ligand için uygulanabilir
GLIDE	Monte Karlo	Glide Skoru	Öncü keşif ve optimizasyon
AUTODOCK VINA	Lokal Optimizasyon/Yinelemeli Yerel Arama Küresel Optimizasyon Aracı/Monte Karlo/Moleküler Dinamikler	Ampirik Puanlama Fonksiyonu	Kenetlenmiş kompleksin kararlılığı daha etkili bir şekilde temsil edilir
LEDOCK	Evrin Algoritmasının Bir Kombinasyonu And Simulated Annealing Search Benzetilmiş Tavlama Ve Evrim Algoritması	Ampirik Puanlama Fonksiyonu/Fizik-Bilgi Hibrid Puanlaması	Hız ve doğruluk açısından güçlü avantajlara sahiptir
PLANTS	Karınca Kolonisi Optimizasyonu	Ampirik Puanlama Fonksiyonu	İçsel paralellik; dinamik uygulamalarda kullanılabilir
FlexX	Artımlı Yeniden Yapılandırma/Çoklu Kopya Eşzamanlı Arama	Ampirik Puanlama Fonksiyonu	Çok sayıda konformasyon sağlar

2.6. ADME/T

ADME (Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım), bir ilaç molekülünün vücuttaki hedef proteine ulaşip ulaşmayacağını ve kan dolaşımında ne kadar süre kalacağını belirleyen farmakokinetik konuları kapsamaktadır (136). Güvenlik değerlendirmesi ve risk değerlendirmesinde önemli bir rol oynayan emilim, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite (ADMET) özellikleri genellikle zaman alıcı ve maliyetli olan in vivo ve/veya in vitro deneylerle belirlenirken in silico araçlar ucuz, hızlı, doğru olmaları ve bir bileşik sentezlenmeden önce yapılabilmeleri nedeniyle bu deneylere alternatif olarak geliştirilmiştir (137, 138).

İlaç adayının ADME/T özelliklerini tahmin etmeye olanak sağlayan birçok in silico araç mevcuttur (139). Çalışmamızda fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerini, ilaç benzerliğini, bir veya daha fazla küçük molekülün (ligand yapıları) tıbbi kimyaya uygunluğunu tahmin etmenize olanak sağlayan SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) çevrimiçi aracı kullanılmıştır (140). SwissADME aracının web görüntüsü Şekil 17’de gösterilmiştir. Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge gibi moleküllerin ilaç benzerliğinin değerlendirilmesine yardımcı olan kurallar mevcuttur. Çalışmamızda Lipinski’nin beş kuralı (Ro5) temel alınmıştır (Tablo 8) (141).

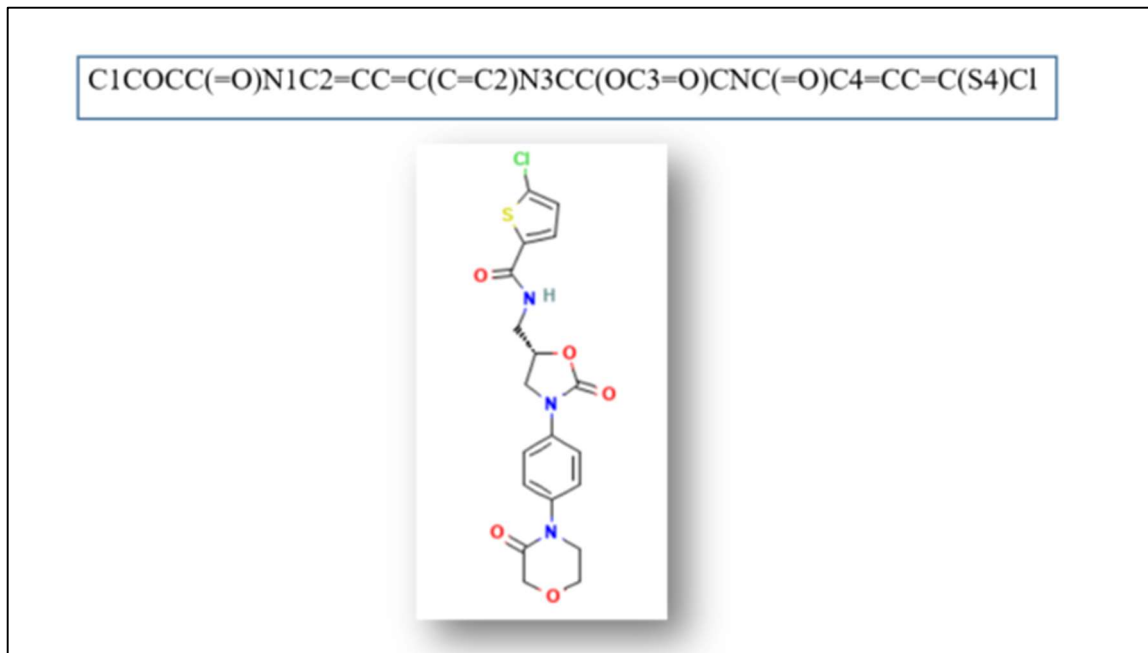


Şekil 17. SwissADME aracının gösterimi (<http://www.swissadme.ch/>)

Tablo 8. Lipinski'nin beş kuralı (Ro5)

Özellik	Kural
Moleküler Ağırlık (MW)	≤ 500 G/Mol
Lipofilisite Katsayısı	$\text{Log} p \leq 5$
Hidrojen Bağı Vericisi	≤ 5
Hidrojen Bağı Alıcısı	≤ 10
Molar Kırılma	4-130

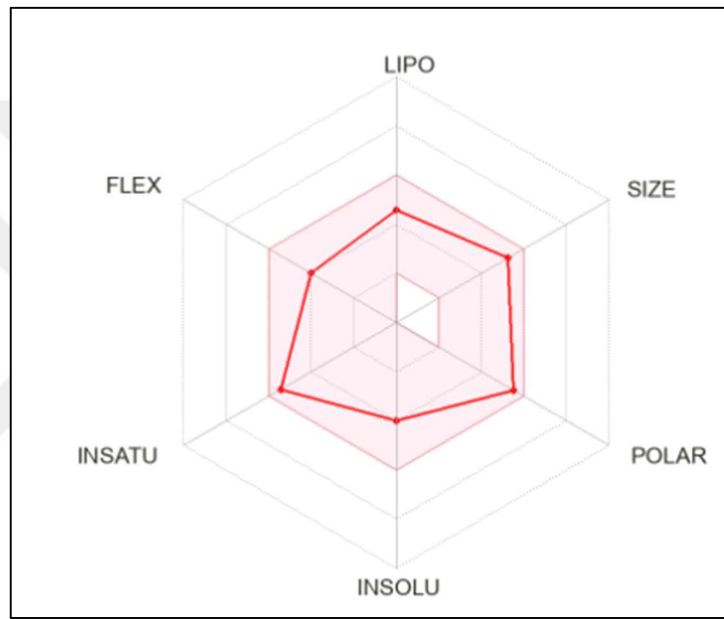
Program, veri girişi olarak Basitleştirilmiş Moleküler Girdi Hattı Giriş Sistemi (SMILES) formatını kullanmaktadır. SMILES, moleküllerin yapısını belirlemek için kullanılan kimyasal bir gösterim yöntemidir. SMILES'lar sembollerden ve basit kurallardan oluşan bir dilde yazılmış, ASCII formatında net, kısa, doğrusal karakter dizilerinden oluşmaktadır. Örnek SMILES yapısı Şekil 18'de verilmiştir. İki boyutlu yapı görseli ve SMILES bilgisi PubChem veritabanından elde edilmiştir. SMILES'ta bir molekülün atomları düğümler olarak kabul edilmektedir. Bağlar kenarları, parantezler dallanma noktalarını ve sayısal etiketler de halka bağlantı noktalarını belirtmektedir (142) .



Şekil 18. Rivaroksaban'ın iki boyutlu yapısı ve SMILES bilgisi

2.6.1. Biyoyararlanım Radarı

Biyoyararlanım Radarı ilaç benzerliğinin hızlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Radarda lipofilisite (XLOGP3), boyut (MW), polarite (TPSA, topolojik polar yüzey alanı), çözünürlük (logS), doymunluk (fsp 3) ve esneklik (RB, döndürülebilir bağ sayısı) gibi altı fizikokimyasal özellik dikkate alınmaktadır. Molekülün ilaç benzeri olarak kabul edilmesi için radar çizimi içerisinde kalan alan pembe olarak gösterilmiştir (Şekil 19) (140).

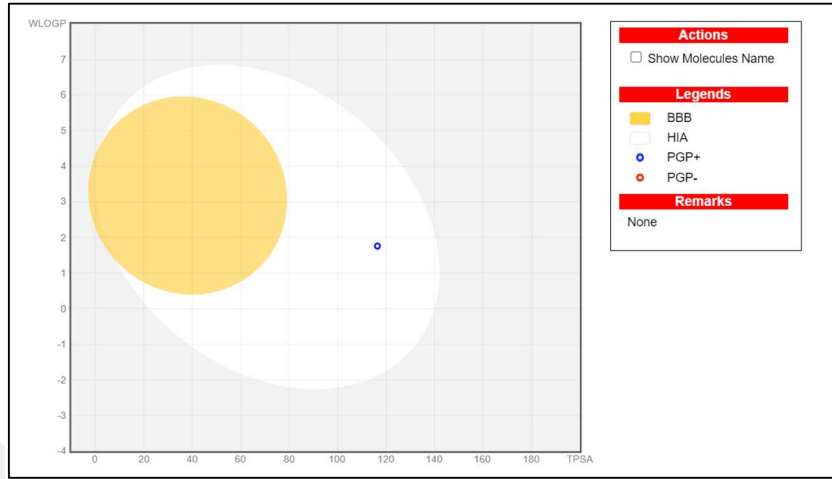


Şekil 19. Biyoyararlanım radarı (<http://www.swissadme.ch/>)

2.6.2. Haşlanmış-Yumurta Diyagramı (Beyin veya Bağırsak Tahmini Geçirgenlik Diyagramı)

Gastrointestinal emilim ve beyne erişim, ilaç keşif süreçlerinin çeşitli aşamalarında tahmin edilmesi gereken iki farmakokinetik davranış olarak bilinmektedir. Bu amaçla, Beyin veya Bağırsak Tahmini Geçirgenlik Diyagramı (Haşlanmış-Yumurta), küçük moleküllerin lipofilikliği (WLOGP) ve polaritesini (TPSA) hesaplayarak çalışan bir tahmin modelidir (143). Beyaz bölge, gastrointestinal sistem tarafından emilme olasılığı en yüksek olan moleküllerin fizikokimyasal alanıdır ve sarı bölge (yumurta sarısı), beyne nüfuz etme olasılığı en yüksek olan moleküllerin fizikokimyasal alanıdır. Her iki bölme de birbirini dışlamaz ve dıştaki gri bölge, tahmin edilen düşük emilim ve sınırlı beyin penetrasyonunu

gösteren özelliklere sahip molekülleri temsil etmektedir Şekil 20’de SwissADME aracının çıktısı olarak haşlanmış yumurta grafiği verilmiştir (140, 143).



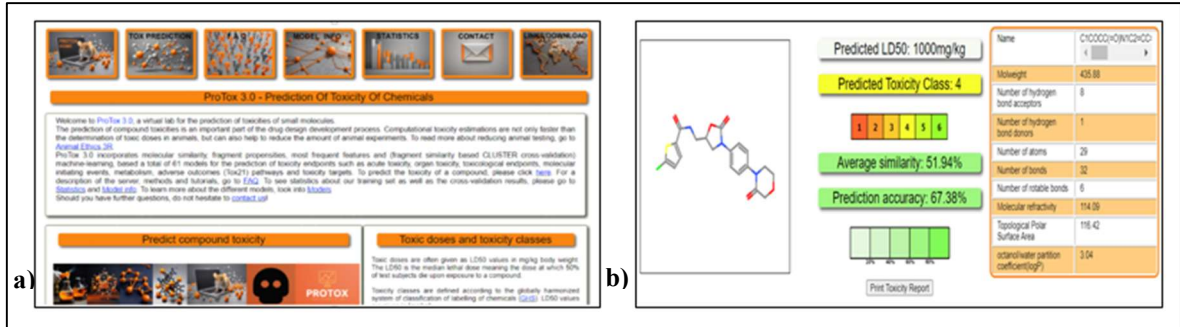
Şekil 20. Referans molekülün haşlanmış yumurta grafiği görseli (<http://www.swissadme.ch/>)

P-glikoprotein (P-gp), toksinler ve ksenobiyotikler dahil olmak üzere hücreleri zararlı maddelerden uzak tutmaya yardımcı olan bir ATP bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcısıdır. Birçok ilaç taşıyıcısı arasında P-gp, birçok farklı ilacın emiliminde ve atılımında rol oynamaktadır. P-gp, substratlarını hücrenin içinden hücrenin dışına iten bir transmembran dışarı akış pompası olarak çalışmaktadır (144). Haşlanmış yumurta grafiği bir ilacın P-gp substratı olup olmadığını; P-glikoprotein (P-gp) (+) ve (-) olma durumları hakkında bilgi vermektedir. P-glikoproteini bağırsaklarda emilen ilaçların bağırsak lümenine geri gönderilmesi, kan beyin bariyerinin bütünlüğünün korunması, ilaçların böbreklerden idrar ve karaciğerden safra yoluyla atılması fonksiyonlarına sahiptir (145).

2.7. Toksisite Tahmini

Toksisite değerlendirmesi ilaç ve kimyasal tasarımında önemli bir rol oynamaktadır. Hesaplamalı tahmin modelleri, ilaçların ve kimyasalların potansiyel toksik etkilerini değerlendirmede önemli araçlar haline gelmiştir. Bu modeller, laboratuvar çalışmalarına olan ihtiyacı azaltarak zaman ve maliyet tasarrufu sağlamaktadır. Ayrıca, yüksek hacimli veri analizleri yaparak toksisite tahminlerinde bulunabilir ve toksik bileşiklerin erken tespitine yardımcı olabilmektedir. ProTox 3.0, kimyasal bileşiklerin toksisitesini tahmin

etmek için geliştirilen bir web tabanlı çevrimiçi araçtır (Şekil 21a). Bu platform, büyük veri setleri ve çeşitli makine öğrenme algoritmaları kullanarak toksisite uç noktalarını tahmin etmektedir. Kullanıcılar, kimyasal yapının adını, bileşiği veya bileşiğin SMILES dizesini ekleyerek çeşitli formatlarda tarama yapabilirler. Ayrıca, kullanıcılar kimyasal yapıyı çizerek detaylı toksisite tahminleri alabilirler (<https://tox.charite.de/protox3/>) (146, 147).



Şekil 21. ProTox 3.0 web aracı. **a)** ProTox 3.0 aracının gösterimi **b)** ProTox 3.0 aracının çıktısı (<https://tox.charite.de/protox3/>)

Toksik dozlar genellikle mg/kg vücut ağırlığı cinsinden LD50 değerleri olarak verilmektedir. LD50 (mg/kg), ortalama ölümcül doz olup, test deneklerinin %50'sinin bir bileşiğe maruz kaldıktan sonra öldüğü doz anlamına gelmektedir. Program bileşikler tahmin edilen ölümcül doz (LD50) değerlerine göre altı toksisite derecesinden birinde sınıflandırır. Altı toksisite sınıfı aşağıda belirtilen şekildedir (<https://tox.charite.de/protox3/>). Programın çıktı ekranı Şekil 21b'de verilmiştir.

- Sınıf I: Yutulması halinde ölümcüldür ($LD50 \leq 5$)
- Sınıf II: Yutulması halinde ölümcül ($5 < LD50 \leq 50$)
- Sınıf III: Yutulması halinde toksiktir ($50 < LD50 \leq 300$)
- Sınıf IV: Yutulması halinde zararlıdır ($300 < LD50 \leq 2000$)
- Sınıf V: Yutulması halinde zararlı olabilir ($2000 < LD50 \leq 5000$)
- Sınıf VI: Toksik olmayan ($LD50 > 5000$)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Tez çalışması kapsamında alanyazın taraması için Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), NCBI veri tabanı Pubmed servisi (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) ve bitki veri tabanları kullanılmıştır.

Çalışmada kapsamında in siliko metotlar, bilgisayar programları, çevrimiçi biyoenformatik araçlar ve açık erişim ücretsiz yazılımlarla gerçekleştirilmiştir.

3.1. Moleküler Kenetlenme Akış Şeması

Moleküler kenetlenme çalışmalarına başlamadan önce reseptör ve ligand yapıların hazırlık işlemlerinin yapılması gerekmektedir. Kenetlenme araçları kendilerine özgü dosya formatlarını kullanmaktadırlar. Aşağıda moleküler kenetlenme çalışmalarında izlenmesi gereken adımlar verilmiştir. Akış şemasındaki adımlar method bölümünde detaylı olarak anlatılacaktır (Şekil 22).

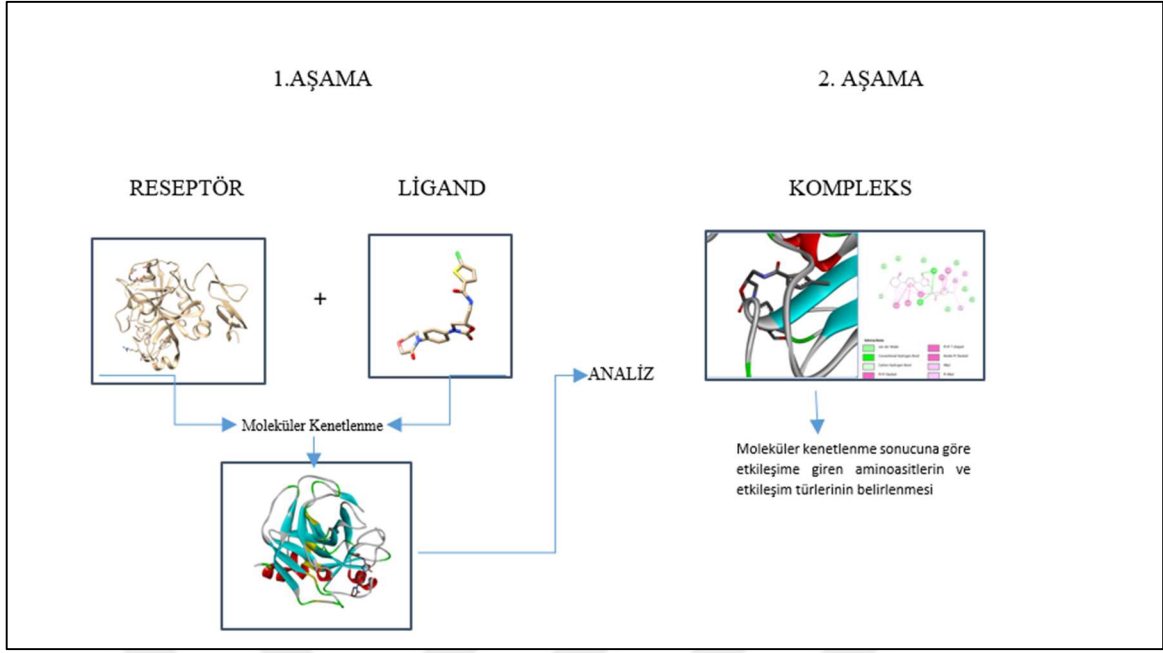
- Hedef yapı(ların) belirlenmesi, elde edilmesi
- Ligand yapı(ların) belirlenmesi, elde edilmesi
- Yapı içerisinde su, iyon, ligandın çıkarılıp; hidrojen atomlarının eklenmesi
- Kenetlenme analizi için bağlanma bölgesi koordinatlarının belirlenmesi (aktif bölge seçimi)
- Kenetlenme analizleri
- Sonuçların görselleştirilip değerlendirmesi (kenetlenme sonrası analizler)



Şekil 22. Moleküler kenetlenme analizinin akış şeması

3.2. Moleküler Kenetlenme Çalışmaları

Belirlenen hedef protein (reseptör) ile küçük moleküller (ligand yapıları) arasındaki etkileşimleri atomik boyutta modellemek reseptör-ligand yapısını anlamak için moleküler kenetlenme çalışmaları kullanılmaktadır. Moleküler kenetlenme çalışmalarının temel adımları ve analiz aşamaları Şekil 23'te gösterilmiştir (148) .



Şekil 23. Moleküler kenetlenme aşamaları

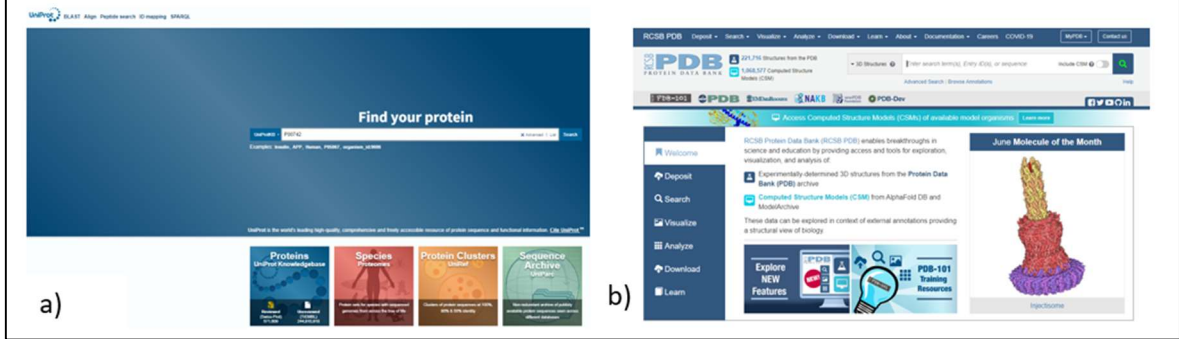
3.2.1. AutoDock Vina

Çalışma kapsamında moleküler kenetlenme yöntemi için AutoDock Vina yazılımı kullanıldı. AutoDock Vina 2010 yılında yapılan bir çalışmayla AutoDock 4 ile karşılaştırıldığında yaklaşık iki kat daha hızlı olduğu ve aynı zamanda kullanılan eğitim seti üzerinde yapılan testlere bakıldığında bağlama modu tahminlerinin doğruluğunu da arttırdığı gösterilmiştir (130). Moleküler kenetlenme çalışmalarına başlanmadan önce reseptör ve ligand molekülleri için hazırlık aşamaları yapılması gerekmektedir.

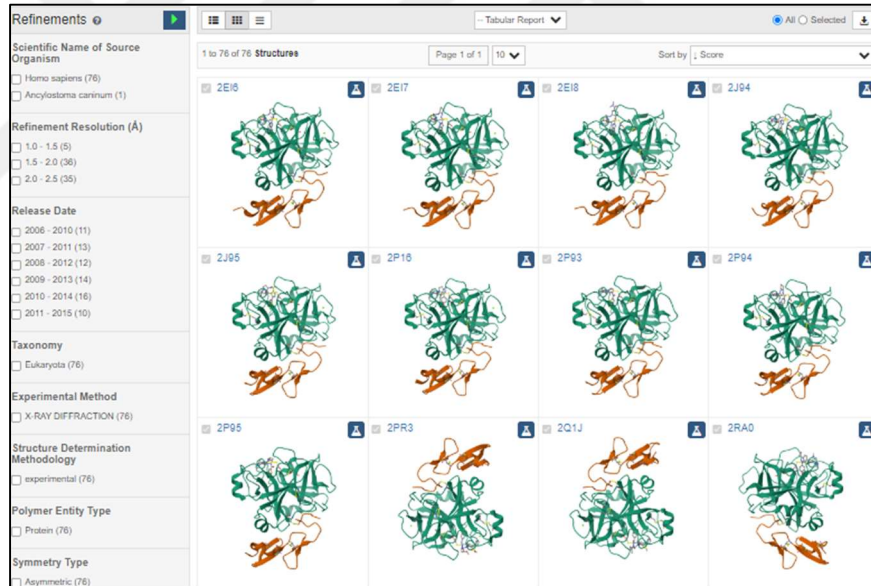
3.2.2. Reseptör (Hedef)Yapıların Belirlenmesi

Konu kapsamında belirlenen hedef yapı, F10 geni tarafından kodlanan insan pıhtılaşma faktör X (Faktör Xa) proteinine ait üç boyutlu yapı bilgisi, 'P00742' erişim numarası ile Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) veri tabanı aracılığıyla elde edilmiştir. Uniprot (Şekil 24a) veri tabanında proteine ait farklı çözünürlüklerde kristal yapı mevcuttur. Bu yapılar arasından çalışmada kullanılmak üzere filtreleme yapılmıştır. Hedef olarak belirlenen yapı(ların) üç boyutlu kristal yapıları RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) veri tabanı (<https://www.rcsb.org/>) (Şekil 24b) kullanılarak elde edilmiştir. Filtreleme parametreleri kaynak organizma: Homo sapiens, çözünürlüğü: 1.0-2,5 (Å), yayınlanma tarihi: 2005-2014 olacak şekilde belirlenmiştir. Yapıların filtreleme görüntüsü Şekil 25'te

verilmiştir. Ardından UCSF Chimera programı (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>) ile yapılar üst üste bindirilerek aktif bölgeleri arasında karşılaştırma yapılmıştır.



Şekil 24. Hedef yapının elde edilmesinde kullanılan araçlar. a) UniProt aracı b) Protein veri bankası (PDB)



Şekil 25. PDB’ den uygun kristal yapının seçilmesi

3.2.3. Reseptör (Hedef) Hazırlığı

Moleküler kenetlenme çalışmasına başlamadan önce reseptörün kenetlenme çalışmalarına hazırlanması gerekmektedir. İndirilen protein birden fazla zincire sahipse ilgili zincir yalnız bırakılıp diğerlerinin temizlenmesi gerekmektedir. Ardından tek zincir bırakılan protein yapısına UCSF Chimera (Versiyon1.16) programın ‘Dock Prep’ kısmından

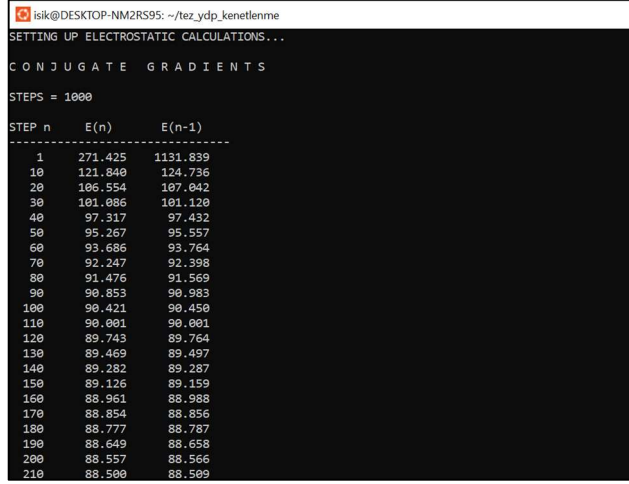
hidrojen atomları, AMBER ff14SB kuvvet alanı, Gasteiger yükleri eklenmelidir. UCSF PDB’den indirilen hedef(lerin) üç boyutlu yapıları içerisinde bulunan iyon, su, ligand yapıların temizlenmesi gerekmektedir. Hazırlanan ve kaydedilen protein yapısı AutoDockTools-1.5.6 aracı kullanılarak .pdbqt formatında kaydedilir.

3.2.4. Ligand Yapıların Elde Edilmesi

Alanyazın taramasında ve bitki veritabanlarında ‘antikoagülan’, ‘antiplatelet’, anahtar kelimeleri ile arama yapılmış bulunan bitkilerin Türkiye’de yetişen antikoagülan özellikte olan bitkiler bizimbitkiler (<https://bizimbitkiler.org.tr/yeni/demos/technical/>) veritabanı yardımıyla seçilmiş ve çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Bitki veri tabanı olarak çeşitli veritabanları mevcuttur. Bu bağlamda seçilen bitkilerden bazılarının ait bileşenler IMPPAT: Indian Medicinal Plants, Phytochemistry And Therapeutics (<https://cb.imsc.res.in/imppat/home>), North East India Medical Plants Database (NEI-MPDB) (<https://neist.res.in/neimpdb/>), PCIDB- PhytoChemical Interactions DB (<https://www.genome.jp/db/pcidb>) veri tabanlarından temin edilmiştir. Seçilen diğer bitkilere ait bileşen bilgileri alanyazın taraması yardımıyla belirlenmiştir. Belirlenen bitkilere ait .sdf formattaki yapıları PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) veritabanı kullanılarak elde edilmiştir

3.2.5. Ligand Hazırlığı

Çalışma kapsamında belirlenen bitkilere ait bileşenler hedef molekülün aktif bölgesine bağlanabilen ve o noktada inhibisyona sebep olan ligand yapıları olarak belirlenmiştir. Bir klasör içerisinde bulunan .sdf formatındaki bitki bileşenleri PubChem veritabanı kullanılarak indirilmiştir. İndirilen ligand yapıları Ubuntu 20.04.4 işletim sistemi komut arayüzünde genel amber güç alanı (GAFF) ile ligandların geometrisi optimize edilmiştir ve moleküller için enerji en aza indirilmiştir. Yapıların optimize edilmesini gösteren ubuntu arayüzü Şekil 26’da gösterilmiştir.



```

isik@DESKTOP-NM2R595: ~/tez_ydp_kenetlenme
SETTING UP ELECTROSTATIC CALCULATIONS...
CONJUGATE GRADIENTS
STEPS = 1000
STEP  n      E(n)      E(n-1)
-----
1      271.425    1131.839
10     121.849    124.736
20     106.554    107.042
30     101.086    101.120
40     97.317     97.432
50     95.267     95.557
60     93.686     93.764
70     92.247     92.398
80     91.476     91.569
90     90.853     90.983
100    90.421     90.450
110    90.001     90.001
120    89.743     89.764
130    89.469     89.497
140    89.282     89.287
150    89.126     89.159
160    88.961     88.988
170    88.854     88.856
180    88.777     88.787
190    88.649     88.658
200    88.557     88.566
210    88.500     88.509

```

Şekil 26. Ligandların ubuntu arayüzünde optimize edilmesi

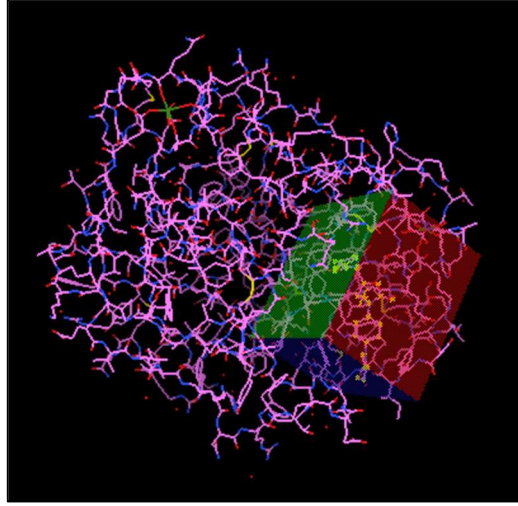
Ardından optimize edilen tüm sdf yapıları Open Babel (<https://openbabel.org/>) ile .pdbqt formatına dönüştürüldü. Böylelikle ligand yapılar için moleküler kenetlenme işlemi için hazırlık süreci son bulmuştur (Şekil 30).

3.2.6. Referans Molekülün Hazırlık Aşaması

Moleküler kenetlenme analizi için belirlenen protein yapısı ile birlikte kristalize olmuş ligand bilgisi PDB veritabanından elde edilmiştir. Pubchem veri tabanı kullanılarak moleküle ait yapı bilgisi (sdf) elde edilmiştir. Ek olarak belirlenen kristal yapısı Discovery Studio 2021 Client programı kullanılarak proteinden temizlenmiş ve yalnız bırakılarak ligand moleküle ait yapı bilgisi (sdf) elde edilmiştir.

3.2.7. Bağlanma Bölgesi Koordinatlarının Belirlenmesi

Kenetlenme çalışmalarına başlamak üzere hedef protein ve ligandın .pdbqt formatları hazırlandıktan sonra ligandın hedef proteinin hangi bölgesine bağlanacağı bilgisi elde edilmiştir. Bu kısımda AutoDockTools-1.5.6 kullanılmıştır. PDB'den indirilen hedef proteini için grid kutu adı verilen, kenetlenme bölgesini bir kutu içine alan bölge belirlenmiştir. Hedef kristal yapısı içerisindeki ligandın içinde bulunduğu bölgenin koordinatları kullanılarak grid kutu oluşturulmuştur (Şekil 27).



Şekil 27. Grid kutunun oluşturulması

3.2.8. Kenetlenme Çalışmalarının Başlatılması

Ön hazırlık işlemleri yapılan hedef molekül ve ligand yapıların .pdbqt formatındaki dosyaları ile bir klasör oluşturulmuştur. Bu klasör içerisine kenetlenmenin yapılacağı bağlanma bölgesi bilgilerini içeren konfigürasyon dosyası eklenmiştir. Daha sonra Autodock Vina programı (<https://vina.scripps.edu/>) ile içerisinde komutların olduğu .sh dosyası çalıştırılmıştır. Ubuntu komut satırı ile çalışan programın ekran görüntüsü Şekil 28’de verilmiştir.

```
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -766266445
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
*****
```

Şekil 28. Ubuntu komut satırı ile programın çalıştırılması

3.3. Görselleştirme

Kenetlenme çalışmalarına başlamadan önce kaç konformasyona bakılacağı bilgisi belirlenmelidir. Örneğin protein-ligand etkileşimi için seçilen 10 çalıştırma sayısı

(num_modes=10); protein-ligand arasında 10 farklı konformasyon bakılacağını belirtmektedir.

Çalışma sonucunda protein ligand arasındaki bağlanma enerjileri hesaplanmıştır Aynı zamanda bu işlemler referans ilaç molekülü için de tekrarlanmış ve bu değer referans değer olarak tanımlanmıştır. Kenetlenme sonucunda bulunan enerji değerleri bu referans değer doğrultusunda sıralanmış ve filtrelenmiştir. Moleküler kenetlenme sonucunda belirlenen bileşenlere ADMET analizi yapılmıştır. ADMET analizinde ilaç adayı olabilecek ligand molekülü ile reseptör yapı kompleks oluşturulup UCSF Chimera (Versiyon1.16) ve Discovery Studio 2021 Client programı ile görselleştirilmiştir.

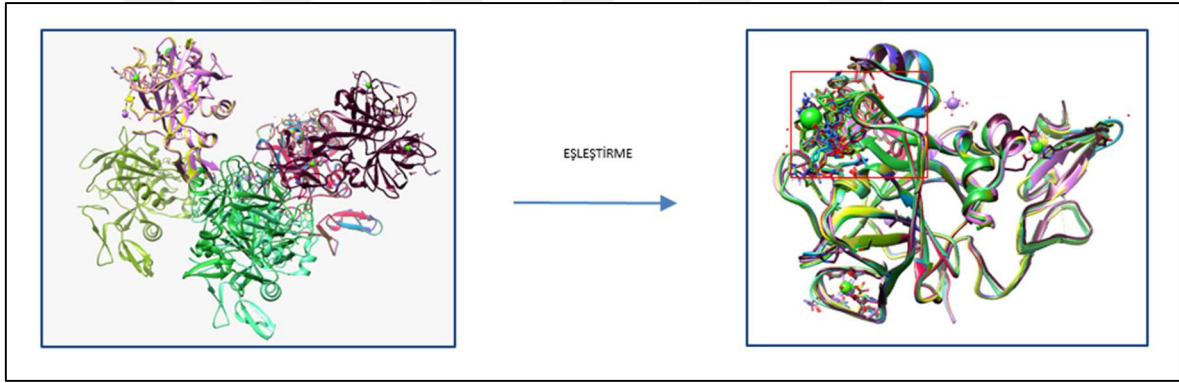
3.4. Kenetlenme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında Protein Veri Bankası (PDB) veritabanından indirilen hedef yapıya ait üç boyutlu protein-ligand kompleksi seçilmiştir. Hedef yapı ile birlikte kristalize olan ligand yapının veritabanından indirilmesiyle proteinin bağlanma bölgesine yeniden kenetlenme (re-dock/yeniden kenetlenme) yapılmıştır. Aynı zamanda yakın sonuçlar vermesi açısından kristal içerisindeki ligand yapıyı kompleksten ayırarak da kenetlenme analizi (re-dock) yapılmıştır. Ardından kenetlenme analizleri sonucunda elde edilen pozların varsayılan bağlanma bölgesi içinde konum ve yönelim durumuna bakılmıştır. Kenetlenme algoritmasının doğruluğunu değerlendirmek için kenetlenmiş poz deneysel pozla karşılaştırılmıştır. Yeniden kenetlenme sonucunda bulunan değer referans değer olarak belirlenmiştir. Moleküler kenetlenme analizi sonucunda bulunan enerji değerleri referans bağlanma enerjisi değerine eşit ve daha düşük değer olacak şekilde filtrelenmiş ve belirlenen moleküllerin bağlanma bölgeleri değerlendirilmiştir. Bunun haricinde daha önce yapılan analizlere ve alanyazına bakıldığında bulunan referans değerinden daha düşük değerlerin de çalışmaya dahil edilebileceği belirlenmiştir (149). Analiz sonucunda elde edilen RMSD değerleri en iyi poza göre ve yalnızca hareketli ağır atomlar kullanılarak hesaplanmaktadır. Uzaklık hesaplamasında atomların nasıl eşleştirildiğine göre farklılık gösteren, rmsd-lb (RMSD alt sınırı) ve rmsd-ub (RMSD üst sınırı) olmak üzere iki RMSD metriği vardır (<https://vina.scripps.edu/manual/>).

4. BULGULAR

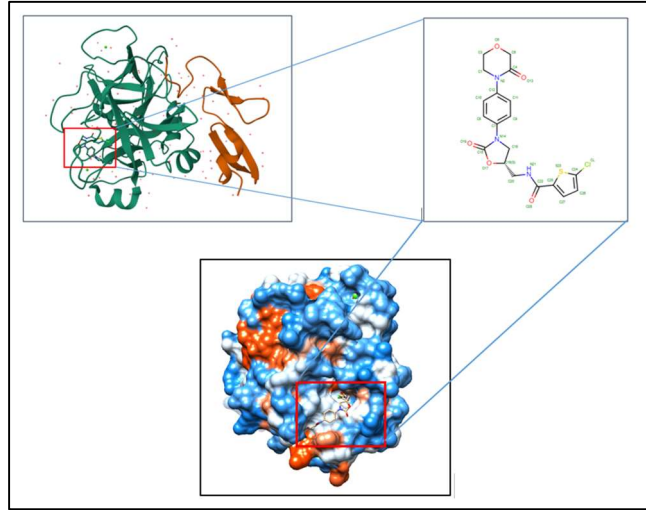
4.1. Hedef Yapı (Reseptör) ile İlgili Bulgular

Uniprot veri tabanında proteine ait farklı çözünürlüklerde 159 kristal yapı mevcuttur. Belirlenen parameterelere göre filtrelemeler yapıldığında 76 yapı belirlenmiştir. Belirlenen deneysel PDB kristal yapısı 2JKH, 2Y5F, 2Y5G, 2Y5H, 3KL6, 2PR3, 3FFG, 2VWO, 3CEN, 2VWN olan en iyi 10 çözünürlüklü yapı UCSF Chimera programı (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>) ile test edilmiştir. Yapıları üst üste bindirilerek karşılaştırma yapılmıştır. Yapıların içerilerindeki ligand yapıların bağlandığı aktif bölge de dahil olmak üzere farklı olmadıkları belirlenmiştir. Ligandların olduğu bölge kırmızı dikdörtgenle belirtilen bölgedir (Şekil 29).



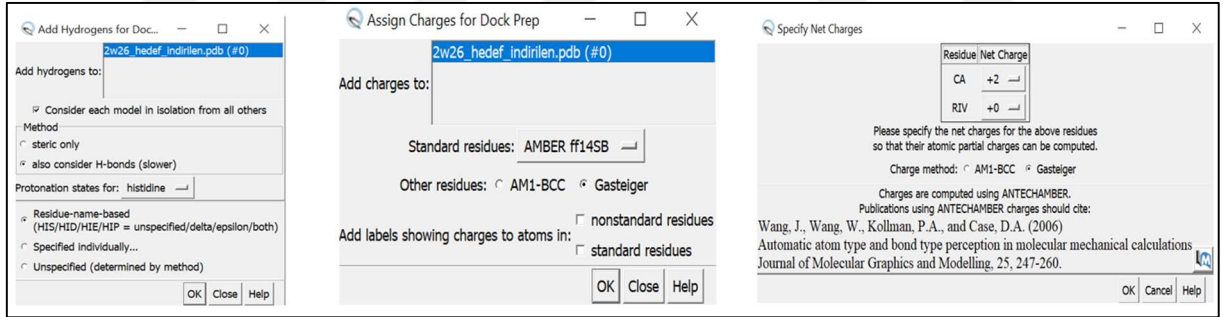
Şekil 29. Belirlenen yapıların üst üste bindirilmesi

Yapılan alanyazın taramasında '2W26' PDB koduna sahip yapının 'BAY59-7939' ile kompleks oluşturduğu ve bu ligand yapısının hedef bölgenin inaktivasyonunda kullanılan Rivaroxaban ilacının deneysel yapısı olduğu belirlenmiştir. En iyi çözünürlükte seçilen yapıların aktif bağlanma bölgesinin farklı olmadığı UCSF Chimera (Versiyon1.16) programı ile test edilmiştir. 2W26'nın çözünürlüğü '2.08 Å'dır ve yapıda mutasyon yoktur. 2W26 hedef proteini A zinciri (234 aminoasit) ve B zinciri (51 aminoasit) olmak üzere iki zincire sahiptir. Yapının RCSB PDB veritabanından alınan görüntüsü Şekil 30'da görülmektedir (Protein-Ligand).



Şekil 30. 2W26 kristal yapısının ve kristalize olmuş ligand yapının üç boyutlu gösterimi

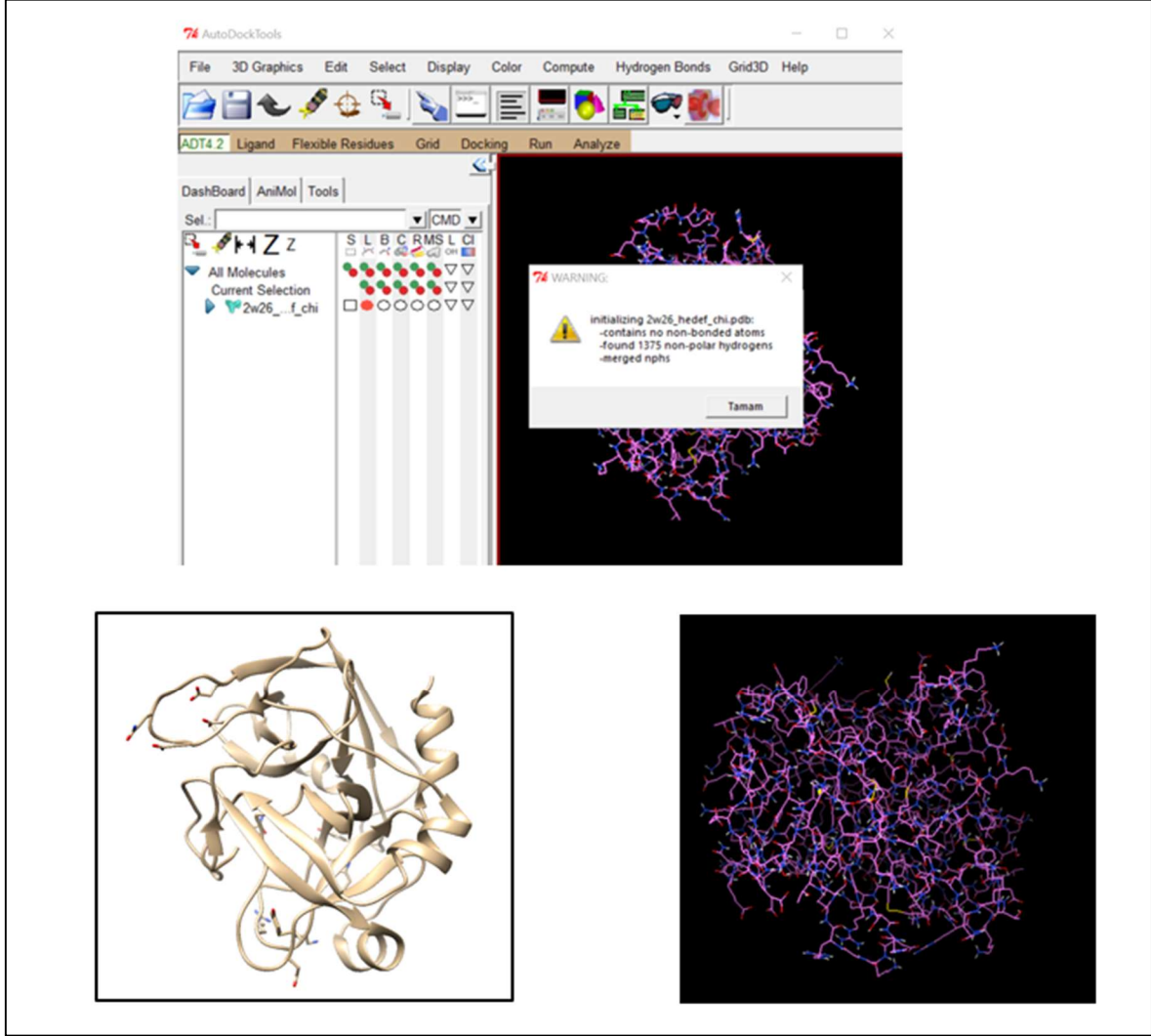
Ardından UCSF Chimera programı (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>) ile kenetlenme hazırlığı yapılmıştır (Şekil 31).



Şekil 31. UCSF Chimera programı ile proteinin kenetlenme için hazırlık aşamaları (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>)

AutoDockTools-1.5.6 ile yapılan hazırlık aşamasında bağlı olmayan atom içermediği ve 1375 polar olmayan hidrojen atomu içerdiği uyarısı alınmıştır ve hedef molekül.pdbqt formatında kaydedilmiştir (Şekil 28). Bu uyarı kenetlenme öncesinde hidrojen atomu eklenmesi basamağının yapıldığını ve bağlı olmayan atom olmadığını göstermektedir. Böylelikle reseptör için moleküler kenetlenme işlemi öncesi hazırlık süreci tamamlanmıştır.

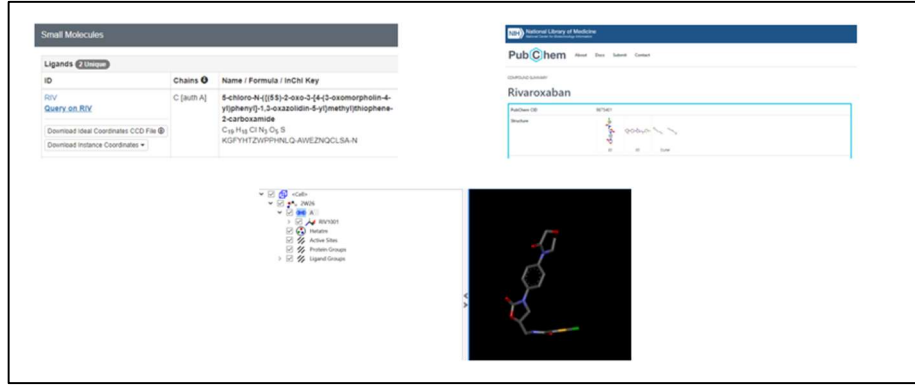
Şekil 32’de reseptör yapının AutoDockTools-1.5.6 programındaki ekran görüntüsü gösterilmektedir.



Şekil 32. Hazırlanan reseptörün AutoDockTools-1.5.6 ile .pdbqt formatına dönüştürülmesi

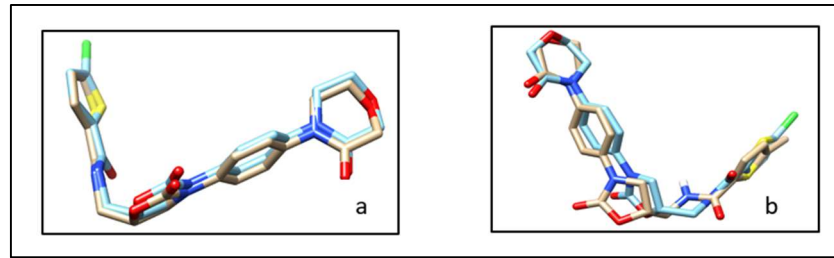
4.2. Referans ile İlgili Bulgular

Moleküler kenetlenme analizi için belirlenen PDB: 2W26 protein-ligand kompleksi içerisinde bulunan protein ile birlikte kristalize olan ligand yapısı referans ligand olarak belirlenmiştir. Rivaroxaban (5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide)’ e ait yapıların elde edilmesi Şekil 33’te verilmiştir.



Şekil 33 Pubchem veri tabanı ve Discovery Studio 2021 Client programı kullanılarak moleküle ait yapı bilgisi (sdf) elde edilmesi

Pubchem veritabanından elde edilen referans ligand yapısı ve kristal yapı içerisinde bulunan ligand yapısı için ayrı ayrı kenetlenme işlemi yapılmıştır. Ardından kenetlenme analizi sonucunda bağlanma pozu ve enerjisine bakılmıştır (-9.0 kcal/mol). Şekil 34'te yapıların üst üste bindirilerek benzer pozu yakaladıkları gösterilmiştir. Bunun haricinde alanyazında daha önce yapılan analizlerden elde edilen (-7.5 kcal/mol) enerji değeri çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Moleküler kenetlenme analizi referans değeri için program çıktısı örneği Tablo 9'da gösterilmiştir.



Şekil 34. Yapıların üst üste bindirilmesi. (a) Kristal yapı içerisindeki ligand yapısının birlikte kristalleşmiş poz ile üst üste bindirilmesi. (b) Pubchem veritabanından elde edilen referans ligand yapısının birlikte kristalleşmiş poz ile üst üste bindirilmesi.

Tablo 9. Referans Ligandın moleküler kenetlenme sonucu

Mod	Afinite (kcal/mol)	RMSD l.b.	RMSD u.b.
1	-9.0	0.000	0.000
2	-8.1	3.853	8.093
3	-7.8	3.984	5.732
4	-7.8	3.268	4.333
5	-7.8	3.900	7.699
6	-7.2	3.823	8.011
7	-7.1	2.560	3.061
8	-6.8	3.843	4.891
9	-6.8	3.625	5.020
10	-6.7	4.132	7.842

RMSD değerleri en iyi poza göre ve hareketli ağır atomlar kullanılarak hesaplanmaktadır. Uzaklık hesaplamasında atomların eşleştirilmelerine göre farklılık gösteren rmsd-lb (RMSD alt sınırı) ve rmsd-ub (RMSD üst sınırı) olmak üzere iki RMSD metriği mevcuttur (<https://vina.scripps.edu/manual/>).

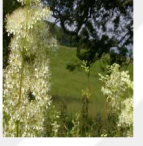
4.3. Ligandlar ile İlgili Bulgular

Toplamda 14 bitkiden; 946 bileşen çalışmaya dahil edilmiştir. *Allium Sivasicum* bitkisine ait bileşenler bulunamamıştır. Aynı cinsten bitkiler genellikle benzer bileşenlere sahiptirler. *Allium* cinsi soğangiller ailesine aittir. Bu bağlamda genel olarak *Allium* cinsine ait bileşenler çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Ek olarak *vicia* bitkilerinde tür ayrımı yapılmamış *vicia* bitkilerinde bulunan seçilmiş yaygın bileşiklerin kimyasal yapıları çalışma kapsamında kullanılmıştır. Çalışma kapsamına dahil edilen bitkiler Tablo 10’ da verilmiştir. Analiz aşamasına geçilmeden önce .sdf formatındaki yapıların .pdbqt formatına dönüştürülmesi ve klasöre kaydedilmesi Şekil 35’te gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışma kapsamında kullanılan bitkiler

Familya	Bitkinin Latince ve Türkçe Adı	Resim	Resim Kaynağı
Lauraceae	<i>Laurus nobilis</i> L (Defne)		https://powo.science.kew.org/
Amaryllidaceae	<i>Allium sivasicum</i> (Sivas soğanı)		https://turkiyebitkileri.com/tr/
Lamiaceae	<i>Lavandula stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i> L (Karabaş Otu)		https://powo.science.kew.org/
Apiaceae	<i>Seseli resinosum</i> Freyn & <i>Sint.</i> Sidikli çadır)		https://turkiyeflorasi.wordpress.com/
Brassicaceae	<i>Brassica rapa</i> L. (Şalgam)		https://powo.science.kew.org/
Aristolochiaceae	<i>Aristolochia maurorum</i> L. (Kargabardağı/Loğusaotu)		https://www.floranatolica.com/index.php
Amaryllidaceae	<i>Allium cepa</i> L. (Soğan)		https://powo.science.kew.org/

Tablo 9 . (Devam)

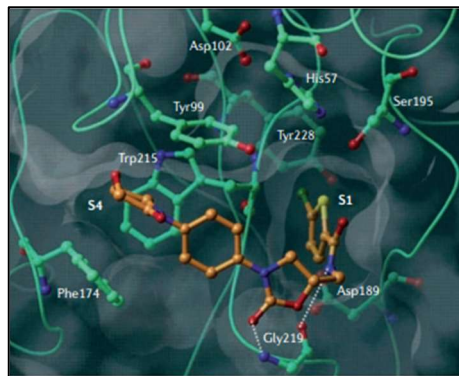
Familya	Bitkinin Latince ve Türkçe Adı	Resim	Resim Kaynağı
Cannaceae	<i>Canna indica</i> (Kana çiçeği)		https://tropical.theferns.info/
Capparaceae	<i>Capparis spinosa</i> L. (Kebere)		https://www.gardenia.net/
Asteraceae	<i>Carthamus tinctorius</i> (Aspir)		https://powo.science.kew.org/
Rosaceae	<i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. (Çayırkıralıçesi)		https://powo.science.kew.org/
Boraginaceae	<i>Pulmonaria officinalis</i> L. (Ulu yorgancık)		https://powo.science.kew.org/
Cucurbitaceae	<i>Citrullus colocynthis</i> (L.) Schrad. (Acı karpuz)		https://powo.science.kew.org/
Fabaceae	<i>Vicia</i> (Fiğ)		https://kocaelibitkileri.com/

sdf	→	pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_1017.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_101712.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_13198.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_1017.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_14711518.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_101638321.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_10398656.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_101616857.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_18597.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_10154.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_77727.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_101412415.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_12313020.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_101306940.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_261491.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_101289803.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_11167.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_10121947.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_5367548.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_10104370.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_129664996.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_100990.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_445639.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_101003963.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_32933.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_10061048.pdqt
Conformer3D_COMPOUND_CID_5365872.sdf		Conformer3D_COMPOUND_CID_100572.pdqt

Şekil 35. Ligand yapıların klasör içerisindeki görünümüleri

4.4. Bağlanma Bölgesinin Belirlenmesi

Kenetlenme çalışmaları için 10 farklı konformasyonun deneneceği belirlenmiş ve konfigürasyon dosyasına kaydedilmiştir (Şekil 37). Şekil 36'da Rivaroksaban'ın (turuncu renkli karbonlar) insan faktör Xa ile kompleks halindeki X-ışını kristal yapısını göstermektedir. Temel amino asitler ve bağlanma cepleri (S1 ve S4) belirtilmiştir. Hidrojen bağları noktalı çizgiler olarak gösterilmiştir (66, 68). S1 Bölgesi Asp189 ve çevredeki bağlanma bölgeleri Tyr228 ve Gly219 şeklindedir. S4 Bölgesi aromatik bölgedir. Bağlanma bölgeleri Tyr99, Phe174 olup hidrofobik karaktere sahiptir.



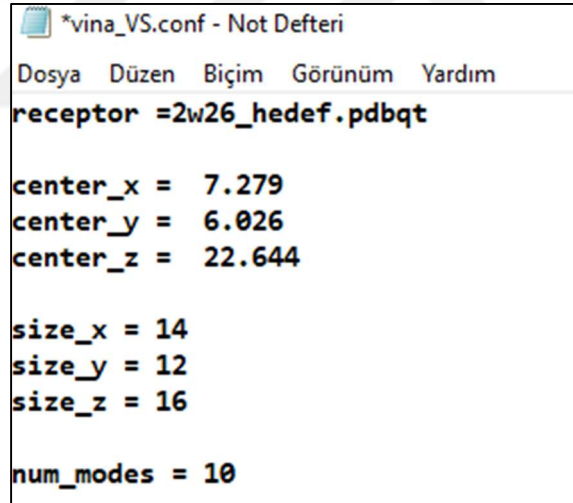
Şekil 36. Rivaroksabanın (turuncu renkli karbonlar) insan faktör Xa ile kompleks halindeki X-ışını kristal yapısı (Perzborn ve ark.'dan, 68)

Kentlenmenin başlayabilmesi için konfigürasyon dosyasına grid kutusuyla oluşturulan koordinatlar girilmiştir. Tablo 11’de konfigürasyon dosyası için gerekli olan koordinat bilgisi verilmiştir.

Tablo 11. Konfigürasyon dosyası için gerekli olan koordinat bilgisi

Kutunun Merkezi Koordinatları	Kutunun Boyutu	Boşluk
x = 7.279	x=14	1.000 Å
y = 6.026	y=12	
z = 22.644	z=16	

Çalıştırılan konfigürasyon dosyasının görünümü Şekil 37’de verilmiştir. Burada belirtilen num_modes parametresi kaç konformasyona bakılacağını göstergesidir.



```
*vina_VS.conf - Not Defteri
Dosya Düzen Biçim Görünüm Yardım
receptor =2w26_hedef.pdbqt

center_x = 7.279
center_y = 6.026
center_z = 22.644

size_x = 14
size_y = 12
size_z = 16

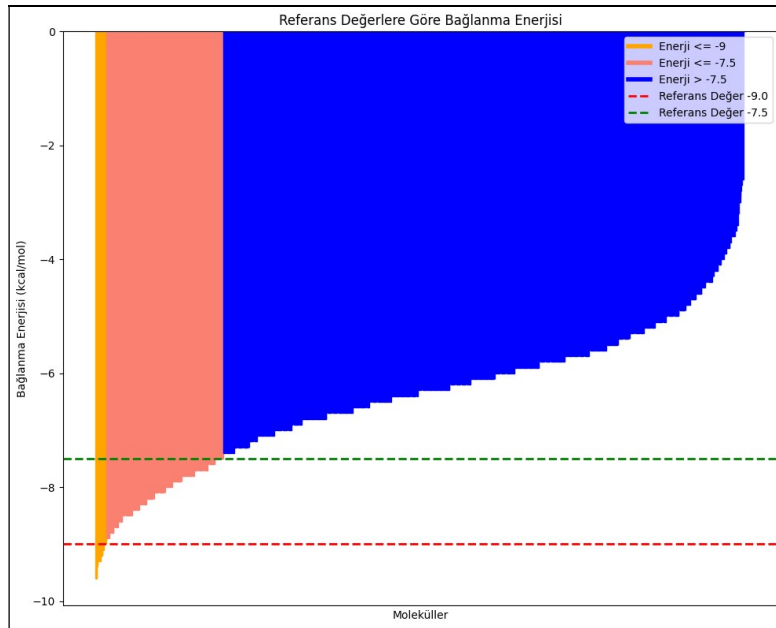
num_modes = 10
```

Şekil 37. Konfigürasyon dosyası

4.5. Moleküler Kenetlenme Analizi Bulguları

Seçilen bitkilere ait bileşenler ile 2W26 (FXa) reseptör yapı arasındaki ilişki moleküler kenetlenme analizi ile incelenmiştir. Yapılan analiz sonuçlarına göre yeniden kenetlenme analizi ile belirlenen referans değere eşit ve daha küçük olan değerlere göre filtreleme yapılmıştır. Çalışma kapsamında yapılan yeniden kenetlenme analizi sonucunda (re-

dock) bulunan bağlanma enerjisi (-9.0 kcal/mol) değerinden daha düşük değer olacak şekilde bir sıralama yapılmış, belirlenen moleküllerin bağlanma bölgeleri değerlendirilmiştir. Buna göre referans değer olan -9.0 kcal/mol değerine eşit veya ondan küçük olan 16 değer molekül belirlenmiştir. Bu moleküller; Prosiyanidin B2, Prosiyanidin B4, Sinarosid/Luteolin-O-glukozid, N-Kumaroil serotonin, 5-karboksipiranosiyannidin 3-O-(6"-O-malonil-beta-glukopiranosid), Kuercimeritrin, İzoginkgetin, Nb-p-Kumaroiltriptamin, Siyanidin 3-laminaribiosid, Dafnoretin, Moshamin, Luteolin 7-O-beta-d-glukopiranosid, Kuersetin 7-rutinosid, Siyanin, Kuersetin 7-(6"-asetilglukozid), İsorhamnetin 7-O-glukosid şeklindedir. Filtrelenen moleküllerin referans liganda göre etkileşim bölgeleri ve yapıların üç boyutlu gösterimi Tablo 14’de verilmiştir. Bu değerlerden farklı olarak daha önceki yapılan analizlerden ve alanyazında yapılan çalışmalardan edinilen bilgiye göre referans değeri -7.5 kcal/mol olarak belirlenebilmektedir (149). Bu bağlamda daha fazla molekülün incelenmesi adına referans değer -7.5 kcal/mol olarak güncellenmiştir. Analiz sonucunda belirlenen moleküller (186 molekül) ve enerji değerleri Tablo 12’ de verilmiştir. Referans değerlere göre bağlanma enerjilerini gösteren grafik Şekil 38’de gösterilmiştir. Şekil 38’de göre mavi ile belirtilen referans değerlerinin dışında kalan molekülleri, turuncu ile gösterilen bölge ise -9 kcal/mol referans değerine eşit ve daha düşük enerji değerine sahip molekülleri belirtmektedir. Ek olarak pembe ile belirtilenler bu -7.5 kcal/mol referans değeri içinde olanları göstermektedir.



Şekil 38. Referans değerlere göre bağlanma enerjileri

Tablo 12. Analiz sonucunda belirlenen moleküller ve enerji değerleri

Molekül	Bileşenler (Ligand)	Enerji Değeri (kcal/mol)
Molekül 1	CID_9875401_Rivaroksaban	-9
Molekül 2	CID_122738	-9.6
Molekül 3	CID_147299	-9.6
Molekül 4	CID_5280637	-9.4
Molekül 5	CID_5458879	-9.4
Molekül 6	CID_44257033	-9.3
Molekül 7	CID_5282160	-9.3
Molekül 8	CID_5318569	-9.3
Molekül 9	CID_5458878	-9.3
Molekül 10	CID_44256721	-9.2
Molekül 11	CID_5281406	-9.2
Molekül 12	CID_5969616	-9.2
Molekül 13	CID_13093777	-9.1
Molekül 14	CID_44259247	-9.1
Molekül 15	CID_441688	-9
Molekül 16	CID_44257999	-9
Molekül 17	CID_6455477	-9
Molekül 18	CID_5360621	-8.9
Molekül 19	CID_5381351	-8.9

Tablo 12. (Devam)

Molekül 20	CID_656506	-8.9
Molekül 21	CID_6602378	-8.9
Molekül 22	CID_9576416	-8.9
Molekül 23	CID_10052949	-8.8
Molekül 24	CID_102446088	-8.8
Molekül 25	CID_44256854	-8.8
Molekül 26	CID_5271805	-8.8
Molekül 27	CID_6325475	-8.8
Molekül 28	CID_74414058	-8.8
Molekül 29	CID_114776	-8.7
Molekül 30	CID_15612566	-8.7
Molekül 31	CID_169511	-8.7
Molekül 32	CID_44256715	-8.7
Molekül 33	CID_6441519	-8.7
Molekül 34	CID_6537198	-8.7
Molekül 35	CID_13990893	-8.6
Molekül 36	CID_5377686	-8.6
Molekül 37	CID_5994	-8.6
Molekül 38	CID_6443665	-8.6
Molekül 39	CID_6449999	-8.6

Tablo 12. (Devam)

Molekül 40	CID_91872956	-8.6
Molekül 41	CID_10006384	-8.5
Molekül 42	CID_124017	-8.5
Molekül 43	CID_1794427	-8.5
Molekül 44	CID_25203368	-8.5
Molekül 45	CID_440735	-8.5
Molekül 46	CID_44257032	-8.5
Molekül 47	CID_5280445	-8.5
Molekül 48	CID_5280805	-8.5
Molekül 49	CID_5281612	-8.5
Molekül 50	CID_5281792	-8.5
Molekül 51	CID_5282155	-8.5
Molekül 52	CID_5282166	-8.5
Molekül 53	CID_59444383	-8.5
Molekül 54	CID_59444407	-8.5
Molekül 55	CID_656555	-8.5
Molekül 56	CID_12137510	-8.4
Molekül 57	CID_30219	-8.4
Molekül 58	CID_441667	-8.4
Molekül 59	CID_46173973	-8.4

Tablo 12. (Devam)

Molekül 60	CID_5280459	-8.4
Molekül 61	CID_5315659	-8.4
Molekül 62	CID_5318998	-8.4
Molekül 63	CID_5320844	-8.4
Molekül 64	CID_73170	-8.4
Molekül 65	CID_9798666	-8.4
Molekül 66	CID_10456516	-8.3
Molekül 67	CID_14048613	-8.3
Molekül 68	CID_25080064	-8.3
Molekül 69	CID_5280343	-8.3
Molekül 70	CID_5280804	-8.3
Molekül 71	CID_5281241	-8.3
Molekül 72	CID_5281766	-8.3
Molekül 73	CID_5318591	-8.3
Molekül 74	CID_5318767	-8.3
Molekül 75	CID_5490064	-8.3
Molekül 76	CID_11725426	-8.2
Molekül 77	CID_15719498	-8.2
Molekül 78	CID_441674	-8.2
Molekül 79	CID_44256748	-8.2

Tablo 12. (Devam)

Molekül 80	CID_503737	-8.2
Molekül 81	CID_5281616	-8.2
Molekül 82	CID_5281672	-8.2
Molekül 83	CID_5320835	-8.2
Molekül 84	CID_5481663	-8.2
Molekül 85	CID_72276	-8.2
Molekül 86	CID_72277	-8.2
Molekül 87	CID_73981555	-8.2
Molekül 88	CID_10121947	-8.1
Molekül 89	CID_21159864	-8.1
Molekül 90	CID_2543	-8.1
Molekül 91	CID_3012090	-8.1
Molekül 92	CID_3080632	-8.1
Molekül 93	CID_42608098	-8.1
Molekül 94	CID_439246	-8.1
Molekül 95	CID_442768	-8.1
Molekül 96	CID_5280442	-8.1
Molekül 97	CID_5280443	-8.1
Molekül 98	CID_5280633	-8.1
Molekül 99	CID_5280863	-8.1

Tablo 12. (Devam)

Molekül 100	CID_5281654	-8.1
Molekül 101	CID_5318645	-8.1
Molekül 102	CID_5481224	-8.1
Molekül 103	CID_5997	-8.1
Molekül 104	CID_102286643	-8
Molekül 105	CID_122850	-8
Molekül 106	CID_12303924	-8
Molekül 107	CID_15291051	-8
Molekül 108	CID_186149	-8
Molekül 109	CID_3084339	-8
Molekül 110	CID_442675	-8
Molekül 111	CID_5281697	-8
Molekül 112	CID_5491693	-8
Molekül 113	CID_9930064	-8
Molekül 114	CID_101412415	-7.9
Molekül 115	CID_10317980	-7.9
Molekül 116	CID_11802256	-7.9
Molekül 117	CID_14375137	-7.9
Molekül 118	CID_14546897	-7.9
Molekül 119	CID_157225	-7.9

Tablo 12. (Devam)

Molekül 120	CID_439653	-7.9
Molekül 121	CID_5280794	-7.9
Molekül 122	CID_5281331	-7.9
Molekül 123	CID_5281643	-7.9
Molekül 124	CID_5377945	-7.9
Molekül 125	CID_73571	-7.9
Molekül 126	CID_9945785	-7.9
Molekül 127	CID_995	-7.9
Molekül 128	CID_100572	-7.8
Molekül 129	CID_101306940	-7.8
Molekül 130	CID_10655819	-7.8
Molekül 131	CID_114829	-7.8
Molekül 132	CID_128853	-7.8
Molekül 133	CID_12896796	-7.8
Molekül 134	CID_162350	-7.8
Molekül 135	CID_175587	-7.8
Molekül 136	CID_193093	-7.8
Molekül 137	CID_382831	-7.8
Molekül 138	CID_442846	-7.8
Molekül 139	CID_4788	-7.8

Tablo 12. (Devam)

Molekül 140	CID_5281638	-7.8
Molekül 141	CID_5320945	-7.8
Molekül 142	CID_6432648	-7.8
Molekül 143	CID_64945	-7.8
Molekül 144	CID_85012602	-7.8
Molekül 145	CID_9576741	-7.8
Molekül 146	CID_101616857	-7.7
Molekül 147	CID_10398656	-7.7
Molekül 148	CID_10425234	-7.7
Molekül 149	CID_115163	-7.7
Molekül 150	CID_119205	-7.7
Molekül 151	CID_12302243	-7.7
Molekül 152	CID_128861	-7.7
Molekül 153	CID_162113	-7.7
Molekül 154	CID_246983	-7.7
Molekül 155	CID_441745	-7.7
Molekül 156	CID_441773	-7.7
Molekül 157	CID_441774	-7.7
Molekül 158	CID_5274585	-7.7
Molekül 159	CID_5282102	-7.7

Tablo 12. (Devam)

Molekül 160	CID_5315202	-7.7
Molekül 161	CID_6427091	-7.7
Molekül 162	CID_65084	-7.7
Molekül 163	CID_85657558	-7.7
Molekül 164	CID_9064	-7.7
Molekül 165	CID_10225	-7.6
Molekül 166	CID_13254166	-7.6
Molekül 167	CID_14311149	-7.6
Molekül 168	CID_145858	-7.6
Molekül 169	CID_188977	-7.6
Molekül 170	CID_442359	-7.6
Molekül 171	CID_44259730	-7.6
Molekül 172	CID_6429077	-7.6
Molekül 173	CID_656498	-7.6
Molekül 174	CID_71437560	-7.6
Molekül 175	CID_93081	-7.6
Molekül 176	CID_11438278	-7.5
Molekül 177	CID_122130491	-7.5
Molekül 178	CID_12306047	-7.5
Molekül 179	CID_161871	-7.5

Tablo 12. (Devam)

Molekül 180	CID_222284	-7.5
Molekül 181	CID_23050675	-7.5
Molekül 182	CID_440832	-7.5
Molekül 183	CID_5281327	-7.5
Molekül 184	CID_6432404	-7.5
Molekül 185	CID_64971	-7.5
Molekül 186	CID_92123	-7.5
Molekül 187	CID_98285	-7.5

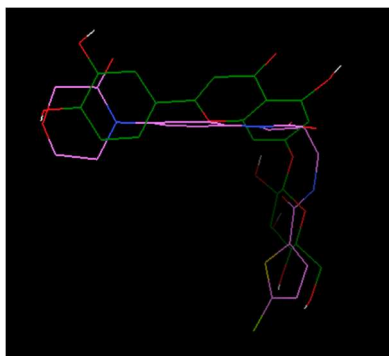
Analiz sonucunda belirlenen bileşenlere ait SMILES bilgileri Ek 2’de verilmiştir. 2W26 hedef protein-ligand (rivaroksaban) kompleksine ait etkileşim bölgeleri Tablo 13’de verilmiştir. GLY 219, CYS 220, LYS 96, GLN 192 aminoasitleriyle hidrojen bağı ; TRP 215 TYR 99, PHE 174, CYS 191, GLN 192, GLY 216, ALA 190, VAL 213, TYR 228 aminoasitleriyle hidrofobik etkileşimler oluşturmaktadır.

Tablo 13. 2W26-Referans Ligand Etkileşim Bölgeleri

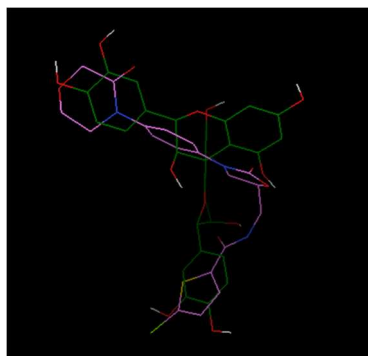
Hidrojen Bağı	Hidrofobik Etkileşimler
GLY 219	TRP 215
CYS 220	TYR 99
LYS 96	PHE 174
GLN 192	CYS 191
THR98*	GLN 192
	GLY 216
	ALA 190
	VAL 213
	TYR 228
	TRP215*

*: ile işaretli olanlar PDB’den indirilen yapıya ek olarak yapılan re-dock işlemi ile gelen ek etkileşimleri göstermektedir.

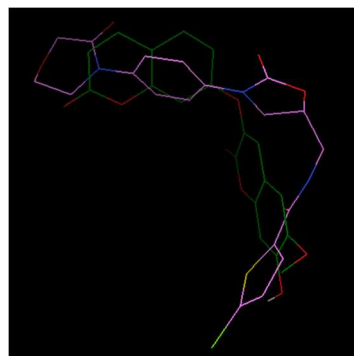
Birlikte kristalleşmiş ligand pozu ile kenetlenme analizi sonucunda belirlenen pozlar UCSF Chimera programı ile üst üste bindirilerek aynı konum ve yönelime sahip olma durumlarına bakılmıştır (Şekil 39). Özellikle daha sonra yapılan ADME ve toksisite analizleri sonucunda da referansa benzer özellik gösteren PUBCHEM CID-5969616 numaralı Moshamin bileşeninin referans ligandın pozuna daha benzer poz yakaladığı gözlenmiştir.



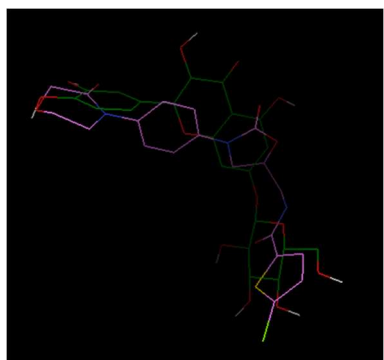
CID-5280637



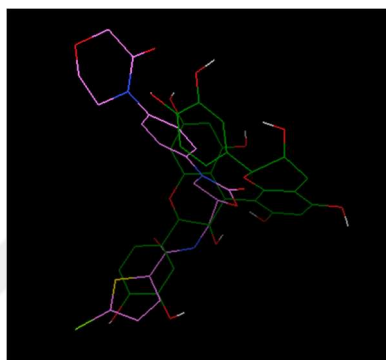
CID-122738



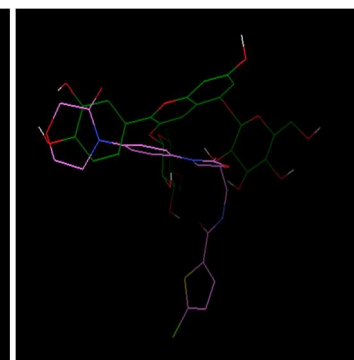
CID-5281406



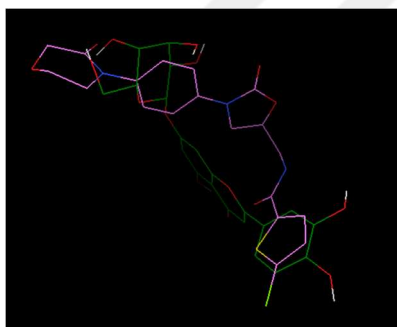
CID-5282160



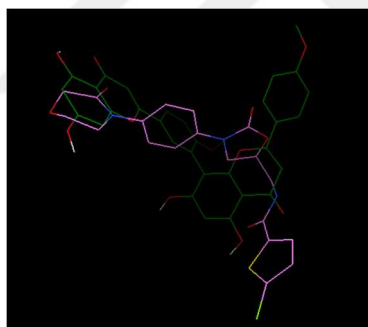
CID-147299



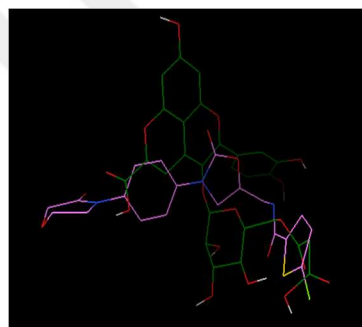
CID-441688



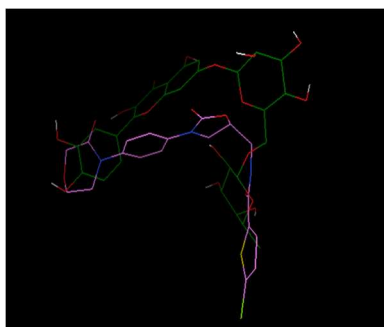
CID-13093777



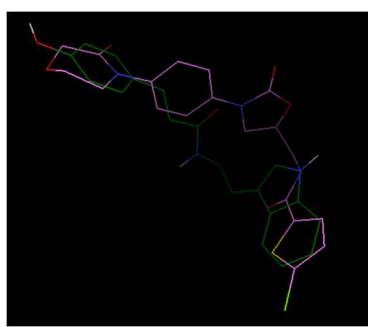
CID-5318569



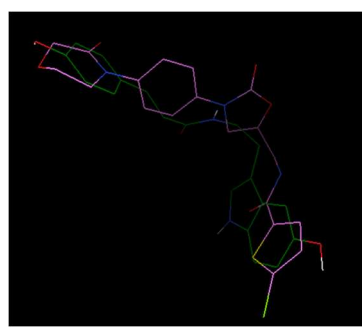
CID-44257033



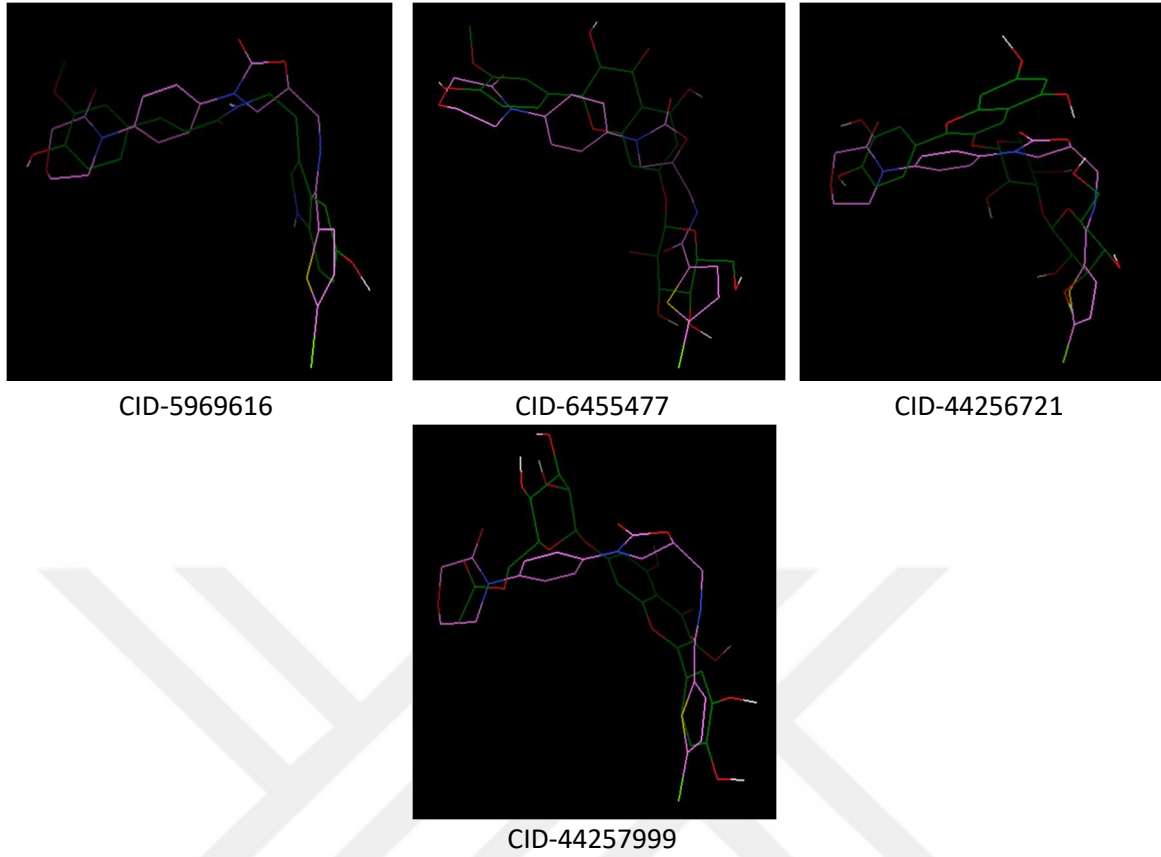
CID-44259247



CID-5458878



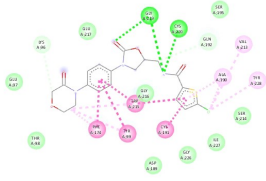
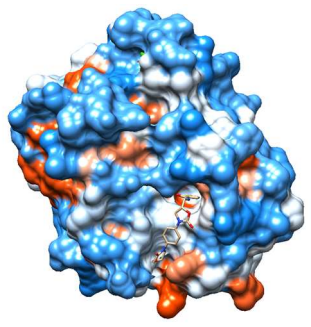
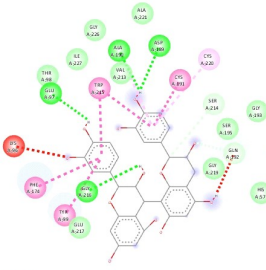
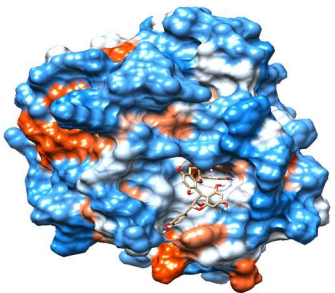
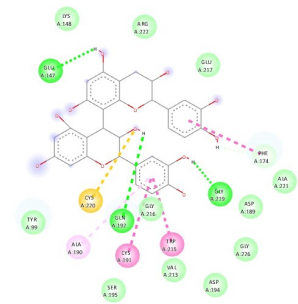
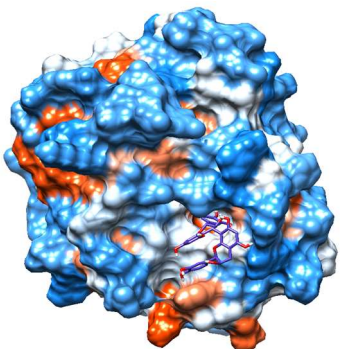
CID-5458879



Şekil 39. Birlikte kristalleşmiş ligand pozları ile kenetlenme analizi sonucunda belirlenen pozların üst üste bindirilmesi

Moleküler kenetlenme sonucunda referans ligandın bağlanma enerjisine eşit veya daha küçük enerjiye göre filtrelenen bileşenlerin bağlanma enerjisi, etkileşim grafikleri ve 2W26 proteinin üç boyutlu yapısı içerisindeki konumu Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. Belirlenen referans değeri göre filtrelenen bileşenlerin bağlanma enerjisi, etkileşim grafiği ve üç boyutlu gösterimi

Molekül ve Bulunduğu Bitki	PUBCHEM ID	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Etkileşim Grafiği	3Boyutlu Gösterimi
Referans	9875401	-9	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Amide-Pi Stacked - Alkyl - Pi-Alkyl	
Prosiyanidin B2 (Filipendura Ulmelia, Laurus nobilis)	122738	-9.6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Amide-Pi Stacked - Pi-Alkyl	
Prosiyanidin B4 (Laurus nobilis)	147299	-9.6	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Sulfur-X - Pi-Donor Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Amide-Pi Stacked - Pi-Alkyl	

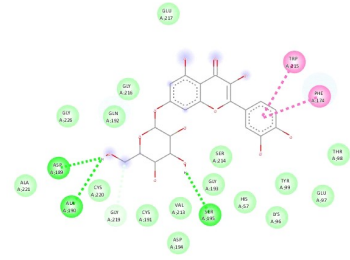
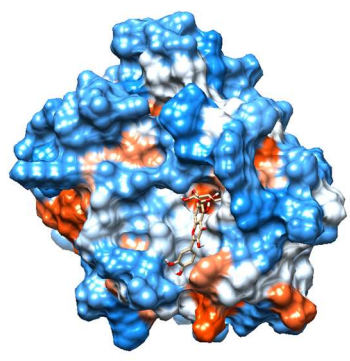
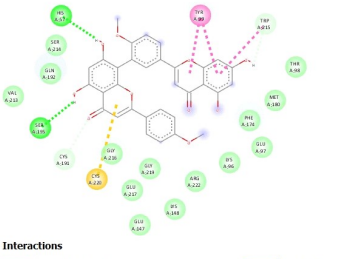
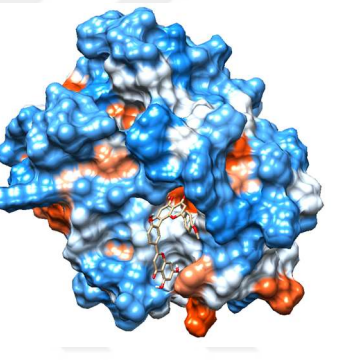
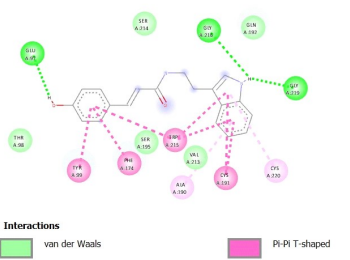
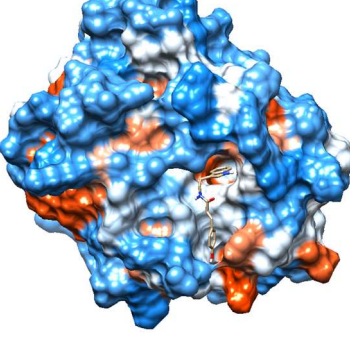
Sinarosid/Luteolin 7-O-glukozid

(*Carthamus tinctorius*)

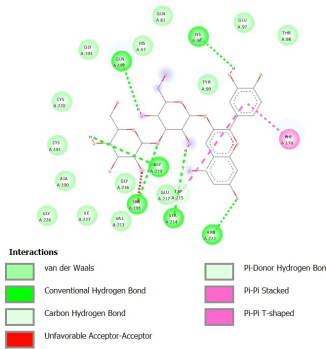
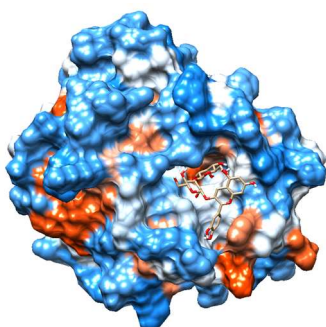
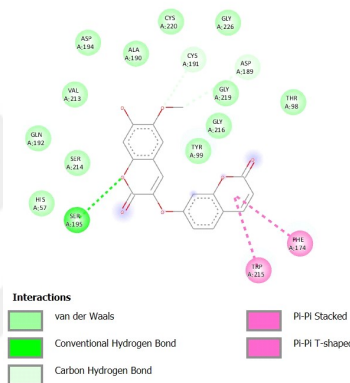
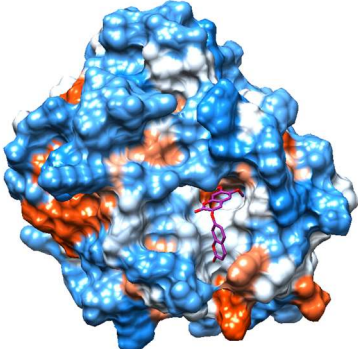
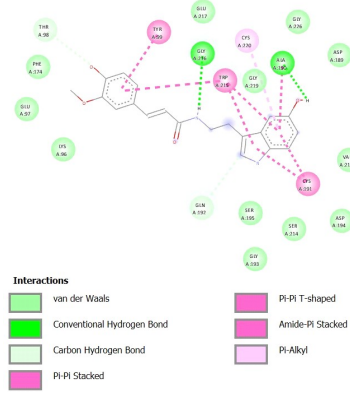
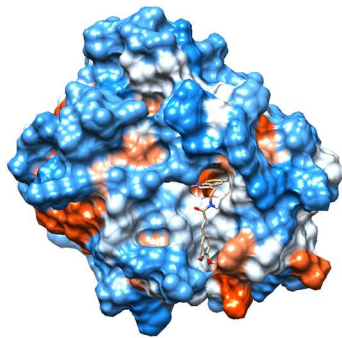
5280637

-9.4

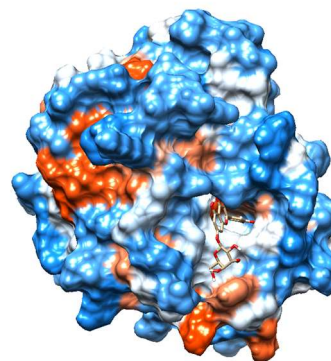
Tablo 14. (Devam)

Kuersimeritrin (<i>Carthamus tinctorius</i>)	5282160	-9.3	 Interactions van der Waals Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped	
İzoginkgetin (<i>Capparis spinosa</i>)	5318569	-9.3	 Interactions van der Waals Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Pi-Donor Hydrogen Bond Pi-Sulfur Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped	
Nb-p-Kumaroiltriptamin (<i>Carthamus tinctorius</i>)	5458878	-9.3	 Interactions van der Waals Conventional Hydrogen Bond Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped Amide-Pi Stacked Pi-Alkyl	

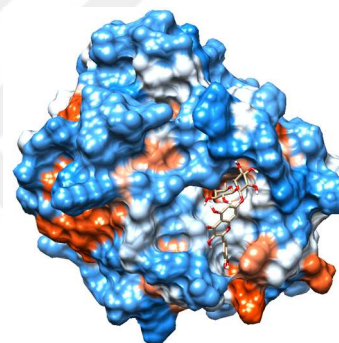
Tablo 14. (Devam)

Siyanidin 3- laminaribi osid (Allium cepa)	44256721	-9.2		
Dafnoretin (Carthamus tinctorius)	5281406	-9.2		
Moshamin (Carthamus tinctorius)	5969616	-9.2		

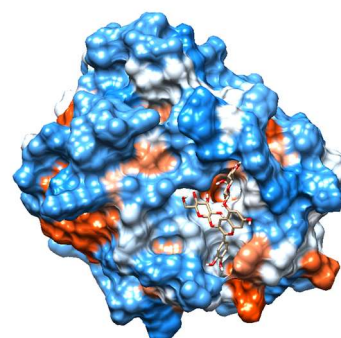
13093777 -9.1



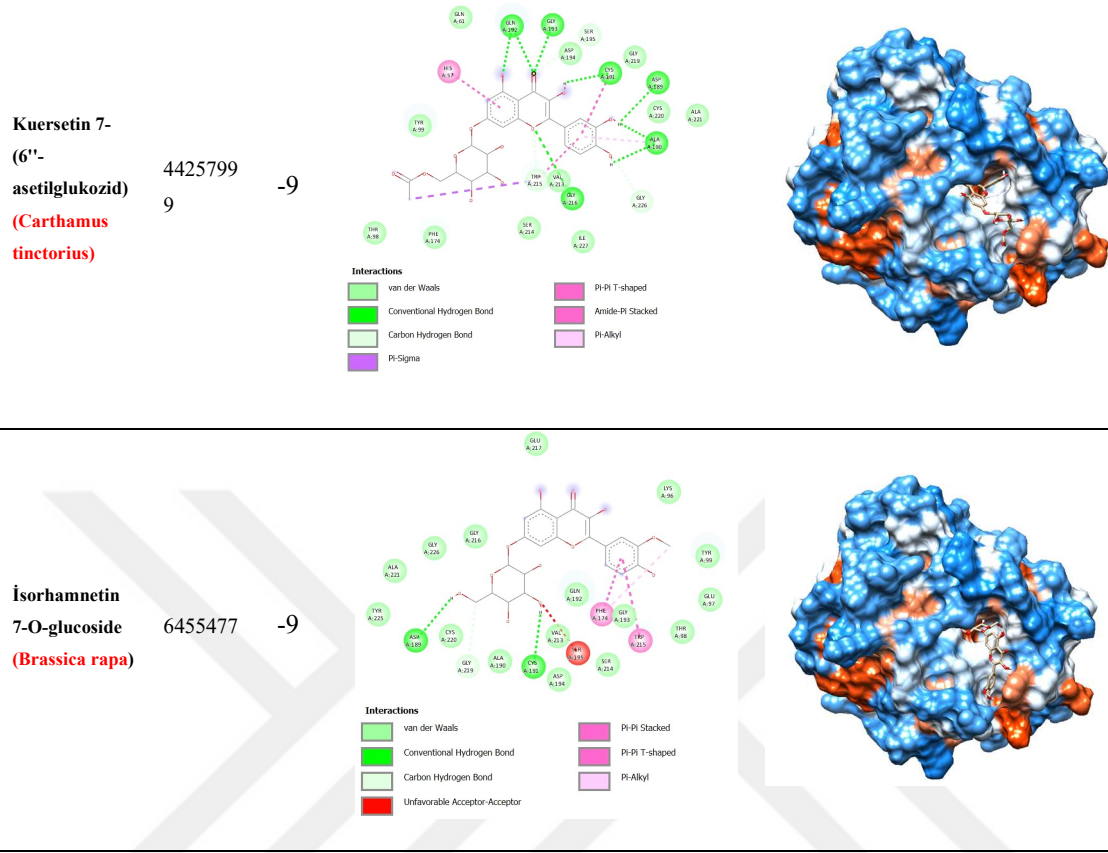
44259247 -9.1



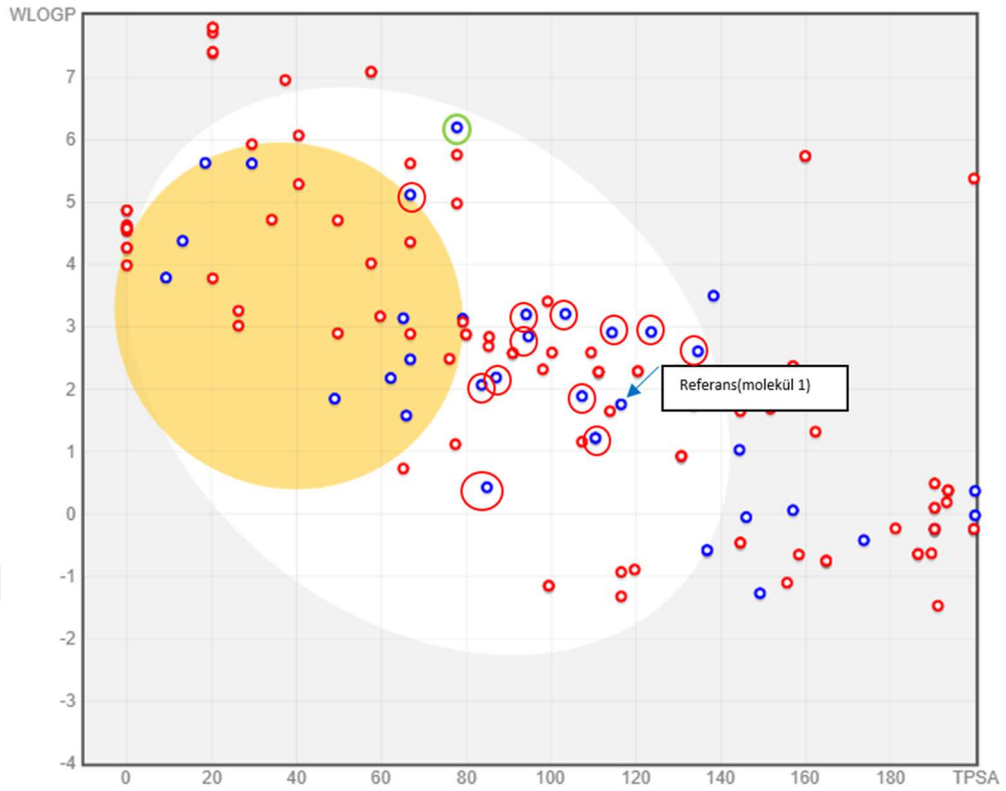
441688 -9



Tablo 14. (Devam)



Re-dock ile belirlenen referans liganda göre yapılan filrelemede *Carthamus tinctorius*'a ait 8 bileşenin olduğu görülmektedir. Alanyazınla belirlenen referans değere göre filtrelenen moleküllerin ADME özelliklerine bakılmıştır. Referans ligand molekül 1 olarak belirlenmiştir. ADME analizi sonuçları Tablo 15'de verilmiştir. Sonuçlara ek olarak biyoyararlanım radarında pembe alan içerisinde olan moleküller görselleştirilmiştir (Şekil 42). Çoğu molekülün radar bölgesinden az farkla çıkmış olduğu görülmüştür. Bu moleküller görselleştirmeye dahil edilmiş radar sınırlarını çok geçen moleküller görselleştirilmemiştir. ADME analizi sonucu haşlanmış yumurta ile görselleştirildiğinde 12 molekülün referans moleküller aynı sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür. Bu moleküller molekül 12, 45, 76, 85, 94, 138, 152, 156, 157, 164, 174, 182'dür. Haşlanmış yumurta grafiği Şekil 39'da verilmiştir. Bu moleküllerden molekül 76, 85, 138, 164, 174 dışındakiler biyoyararlanım radarı dışına çıktığı için görselleştirilmemiştir. Yeşil ile gösterilen molekül 137 Lipinski'nin 1 kuralına uymadığı için kapsam dışı kalmıştır (Şekil 40). Ek 1'de tüm moleküllerin ADME sonuçları verilmiştir.



Şekil 40. Haşlanmış yumurta grafiği SwissADME çıktısı

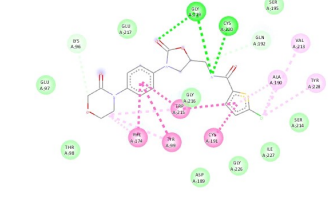
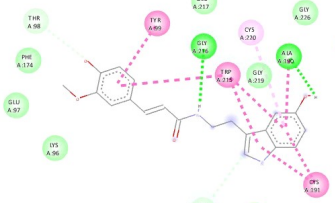
Tablo 15’te belirtilen ADME analizi sonucunda molekül 1 referans liganda benzer özelliğe sahip bileşenler filtrelenmiştir. Referans molekül kan beyin bariyerini geçmeyen Pgp substratı (+) olan gastrointestinal emilimi yüksek ve Lipinski’nin beş kuralı’na uymaktadır. Bu bağlamda daha önce moleküler kenetlenme analizinde referans değerle (-9 kcal/mol) belirlenen bileşenler içerisinde yalnız molekül 12’i (Moshamin) olduğu görülmüştür.

Tablo 15. ADME analiz çıktısı

Molekül	MW	F Csp3	RB	HBA	HBD	MR	TPSA	iLOGP	XLOGP3	WLOGP	MLOGP	ESOL Log S	GIE	BBB G	Pgp S	Log Kp (cm/s)	Lipinski	SE
Molekül 1	435.88	0.32	6	5	1	114.09	116.42	2.95	2.49	1.76	1.41	-4	Yüksek	Hayır	Evet	-7.19	0	3.63
Molekül 12	352.38	0.15	7	4	4	100.84	94.58	2.24	2.97	2.85	1.26	-3.86	Yüksek	Hayır	Evet	-6.34	0	2.72
Molekül 45	288.25	0.13	1	6	4	73.59	107.22	1.62	2.02	1.89	0.16	-3.26	Yüksek	Hayır	Evet	-6.62	0	3.11
Molekül 76	350.37	0.25	2	4	3	100.03	83.58	2.29	2.22	2.07	1.34	-3.71	Yüksek	Hayır	Evet	-6.86	0	3.67
Molekül 85	290.27	0.2	1	6	5	74.33	110.38	1.47	0.36	1.22	0.24	-2.22	Yüksek	Hayır	Evet	-7.82	0	3.5
Molekül 94	272.25	0.13	1	5	3	71.57	86.99	1.75	2.52	2.19	0.71	-3.49	Yüksek	Hayır	Evet	-6.17	0	3.01
Molekül 138	381.55	0.86	6	5	4	121.13	84.83	3.4	1.82	0.43	1.08	-2.96	Yüksek	Hayır	Evet	-7.34	0	5.82
Molekül 152	287.24	0	1	6	5	76.17	114.29	-2.62	0.77	2.91	0.32	-2.6	Yüksek	Hayır	Evet	-7.51	0	3.15
Molekül 156	301.27	0.06	2	6	4	80.64	103.29	-1.94	2.27	3.21	0.57	-3.54	Yüksek	Hayır	Evet	-6.53	0	3.18
Molekül 157	317.27	0.06	2	7	5	82.66	123.52	-2.01	1.91	2.92	0.03	-3.39	Yüksek	Hayır	Evet	-6.88	0	3.23
Molekül 164	290.27	0.2	1	6	5	74.33	110.38	1.47	0.36	1.22	0.24	-2.22	Yüksek	Hayır	Evet	-7.82	0	3.5
Molekül 174	358.47	0.68	5	4	2	102.97	66.76	2.88	6.08	5.12	3.96	-5.73	Yüksek	Hayır	Evet	-4.17	0	4.6
Molekül 182	271.24	0	1	5	4	74.15	94.06	-2.44	2.29	3.2	0.86	-3.49	Yüksek	Hayır	Evet	-6.33	0	3.04

Daha sonra ADME analizi sonucunda belirlenen bileşiklerin toksisite tahmini için ProTox 3.0 ile moleküllerin toksisitesinin tahmini yapıldı. Referans molekülün toksisite sınıfı 4 ve tahmin edilen LD50 1000mg/kg şeklindedir. Buna göre 11725426 PUBCHEM ID'sine sahip bileşenin toksik sınıfının referanstan daha küçük ve toksik olabileceği belirlenmiştir. -7.5'e eşit ve daha düşük enerjiye sahip bileşenlerin filtrelemesi ile yapılan ADME analizi sonucunda filtrelenen bileşenlerin bağlanma enerjisi, etkileşim bölgeleri, toksisite çıktıları Tablo 16'da verilmiştir.

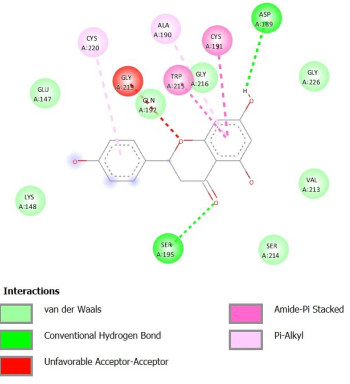
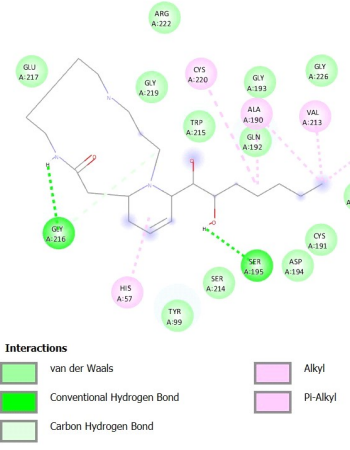
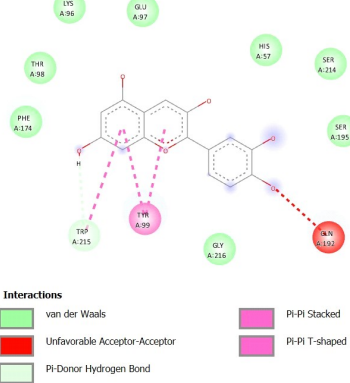
Tablo 16. ADME analizi sonucunda filtrelenen bileşenlerin bağlanma enerjisi, etkileşim bölgeleri, tosisite çıktıları

Molekül	PUBCHEM ID	Bağlanma Enerjisi kcal/mol)	Etkileşim Bölgeleri	Toksisite Tahmini
Referans	9875401	-9	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Amide-Pi Stacked - Alkyl - Pi-Alkyl	Predicted LD50: 1000mg/kg Predicted Toxicity Class: 4 Average similarity: 51.94% Prediction accuracy: 67.38%
Moshamin (<i>Carthamus tinctorius</i>)	5969616	-9.2	 Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Pi Stacked - Pi-Pi T-shaped - Amide-Pi Stacked - Alkyl - Pi-Alkyl	Predicted LD50: 500mg/kg Predicted Toxicity Class: 4 Average similarity: 59.9% Prediction accuracy: 67.38%

Tablo 16. (Devam)

Eriodiktyol (Filipendura Ulmelia)	440735	-8.5	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Amide-Pi Stacked - Pi-Alkyl	Predicted LD50: 2000mg/kg Predicted Toxicity Class: 4 1 2 3 4 5 6 Average similarity: 79.17% Prediction accuracy: 69.26%
Serotobenin (Carthamus tinctorius)	1172542	-8.2	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Carbon Hydrogen Bond - Pi-Sigma - Pi-Pi Stacked - Alkyl - Pi-Alkyl	Predicted LD50: 38mg/kg Predicted Toxicity Class: 2 1 2 3 4 5 6 Average similarity: 47.94% Prediction accuracy: 54.26%
Epikateşin (Filipendura Ulmelia, Laurus nobilis)	72276	-8.2	Interactions - van der Waals - Conventional Hydrogen Bond - Unfavorable Donor-Donor - Unfavorable Acceptor-Acceptor - Amide-Pi Stacked - Pi-Alkyl	Predicted LD50: 10000mg/kg Predicted Toxicity Class: 6 1 2 3 4 5 6 Average similarity: 100% Prediction accuracy: 100%

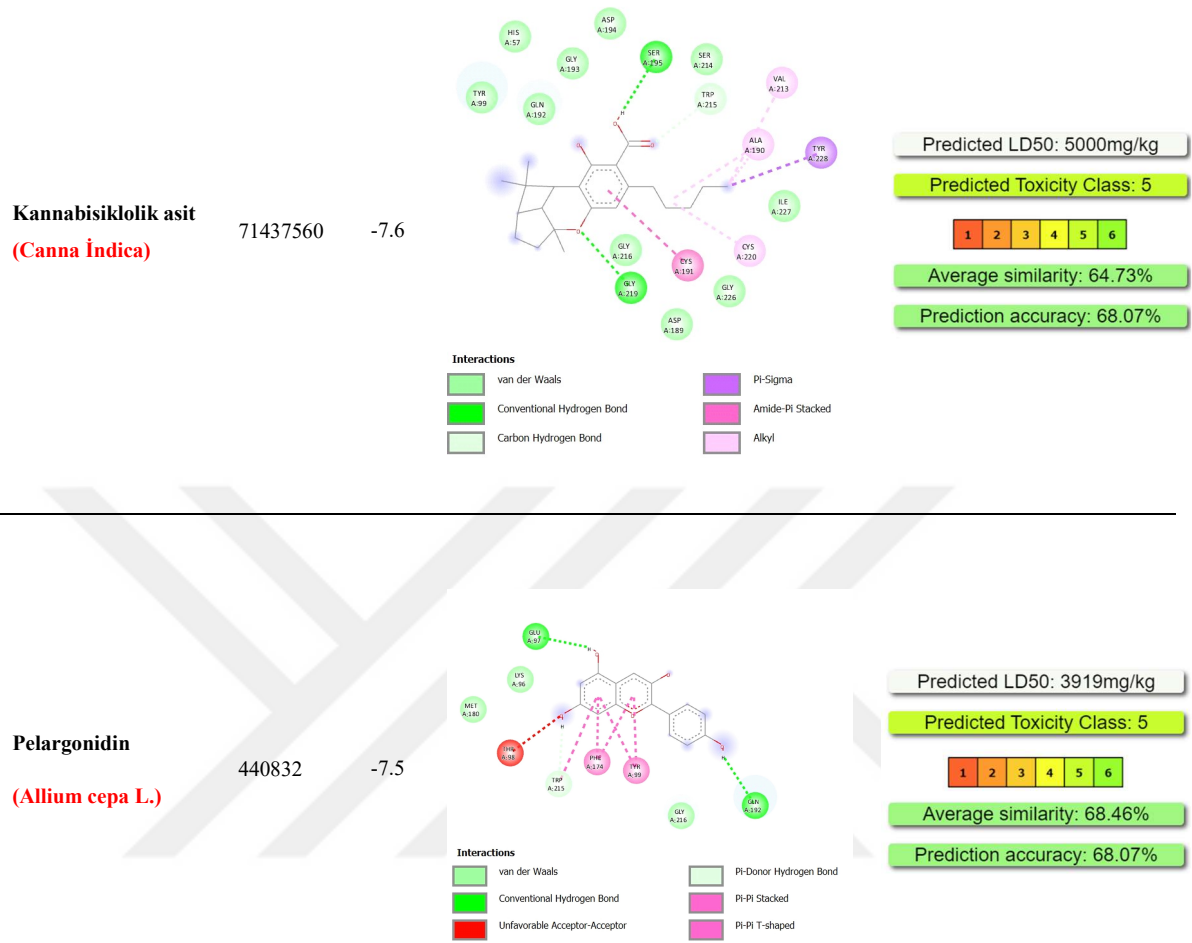
Tablo 16. (Devam)

Naringenin (<i>Vicia, Filipendura</i> <i>Ulmelia</i>)	439246	-8.1		Predicted LD50: 2000mg/kg
				Predicted Toxicity Class: 4
Kannabisativin (<i>Canna İndica</i>)	442846	-7.8		Predicted LD50: 418mg/kg
				Predicted Toxicity Class: 4
Syamidin (<i>Allium cepa L</i>)	128861	-7.7		Predicted LD50: 5000mg/kg
				Predicted Toxicity Class: 5

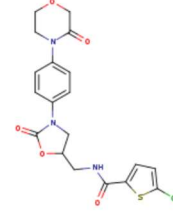
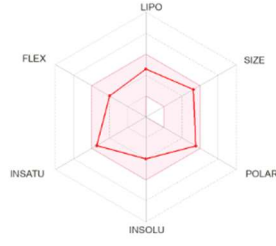
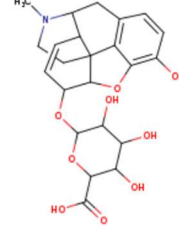
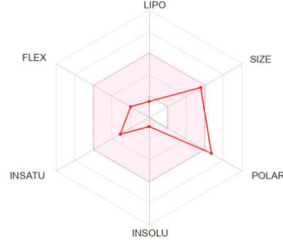
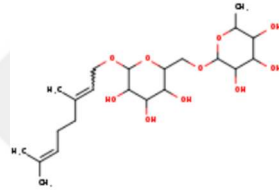
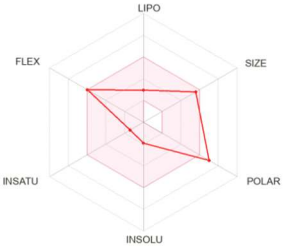
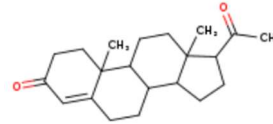
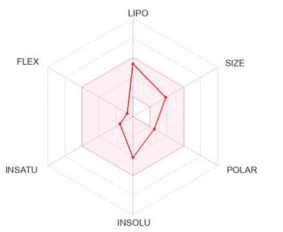
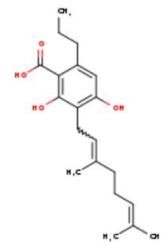
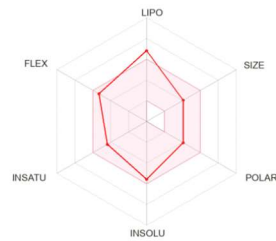
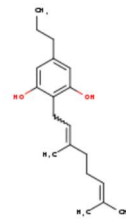
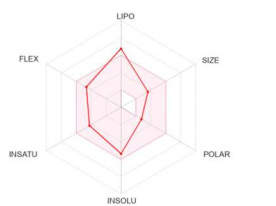
Tablo 16. (Devam)

Peonidin (Allium cepa L.)	441773	-7.7	Interactions van der Waals Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Pi-Donor Hydrogen Bond Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped Pi-Alkyl	Predicted LD50: 5000mg/kg Predicted Toxicity Class: 5 1 2 3 4 5 6 Average similarity: 74.67% Prediction accuracy: 69.26%
Petunidin (Allium cepa L.)	441774	-7.7	Interactions van der Waals Conventional Hydrogen Bond Carbon Hydrogen Bond Pi-Donor Hydrogen Bond Unfavorable Acceptor-Acceptor Pi-Pi Stacked Pi-Pi T-shaped Pi-Alkyl	Predicted LD50: 5000mg/kg Predicted Toxicity Class: 5 1 2 3 4 5 6 Average similarity: 74.54% Prediction accuracy: 69.26%
Cianidanol (Vicia, Filipendura Ulmelia, Citrullus colocynthis (L.) Schrud. Laurus nobilis)	9064	-7.7	Interactions van der Waals Conventional Hydrogen Bond Unfavorable Acceptor-Acceptor Amide-Pi Stacked Pi-Alkyl	Predicted LD50: 10000mg/kg Predicted Toxicity Class: 6 1 2 3 4 5 6 Average similarity: 100% Prediction accuracy: 100%

Tablo 16. (Devam)



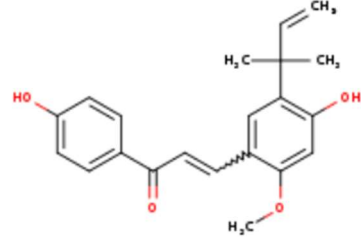
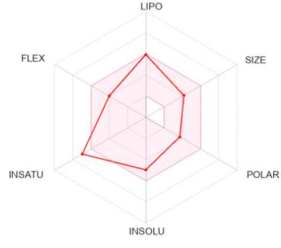
Moleküler kenetlenme Analizi sonucunda belirlenen bileşenlerin biyoyararlanım radarı haritalarına bakıldığında Şekil 41’de belirtilen moleküllerden bazılarının çok az farkla da olsa pembe bölgeden çıktığı gösterilmiştir. Referans molekülün biyoyararlanım radarı haritasına bakıldığında pembe bölge içinde yer aldığı gözlemlenmiştir. Biyoyararlanım radarında belirtilen pembe gölgenin çok dışında yer alan moleküllerin görselleştirilmesi yapılmamıştır.

Biyoaktif Bileşen**Biyoyararlanım Radarı****İki Boyutlu Yapısı****Molekül 1****Molekül 18****Molekül 30****Molekül 37****Molekül 53****Molekül 54**

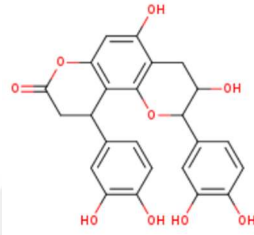
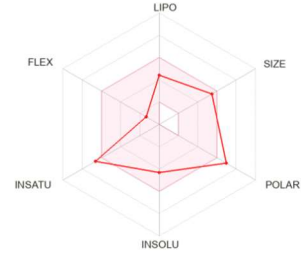
Şekil 41. Ligandların biyoyararlanım radarları ve iki boyutlu gösterimleri

Şekil 41. Devam

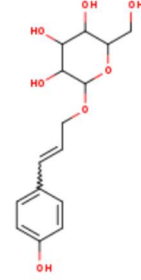
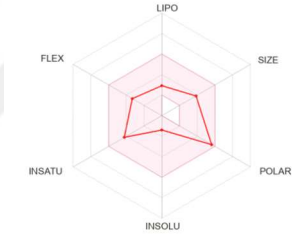
Molekül 62



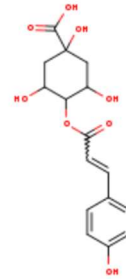
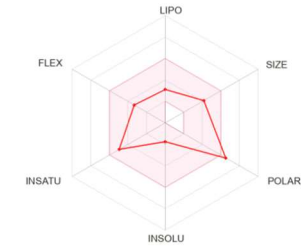
Molekül 66



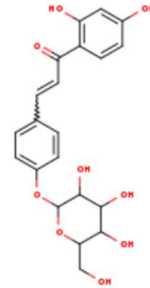
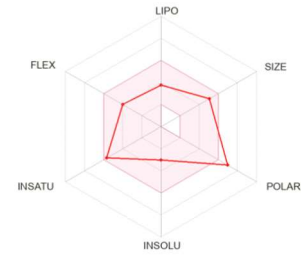
Molekül 67



Molekül 72

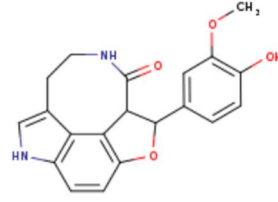
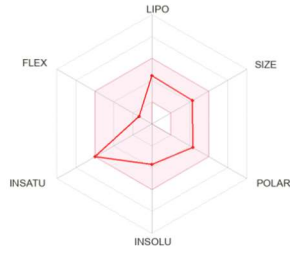


Molekül 73

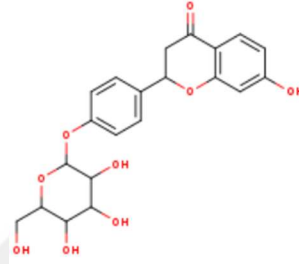
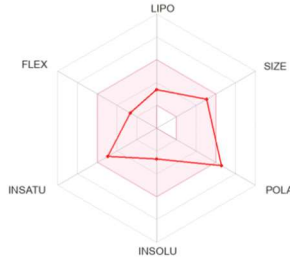


Şekil 41. Devam

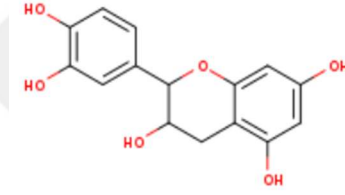
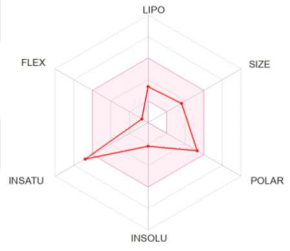
Molekül 76



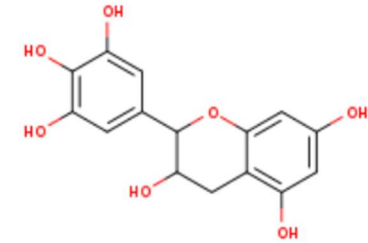
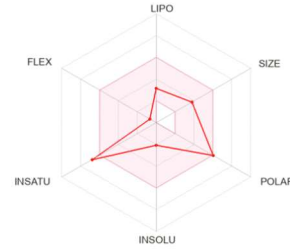
Molekül 80



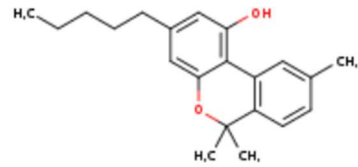
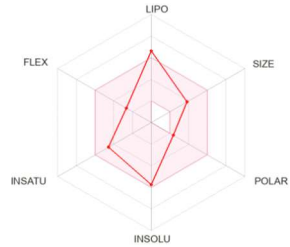
Molekül 85



Molekül 86

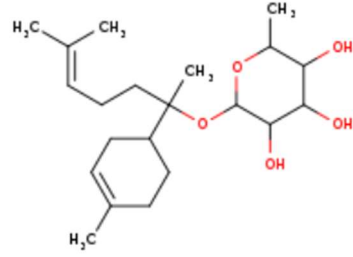
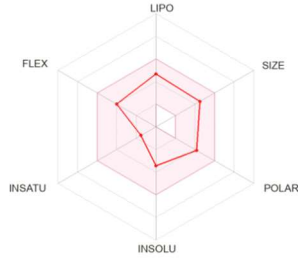


Molekül 90

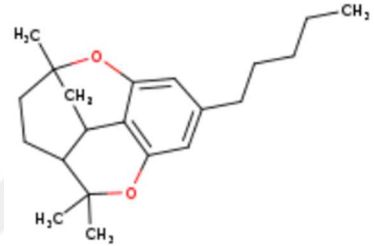
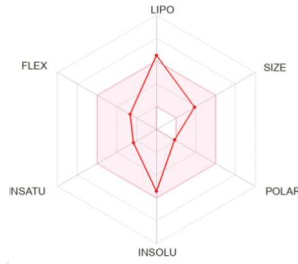


Şekil 41. Devam

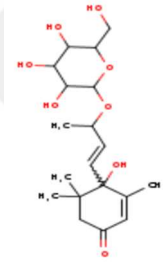
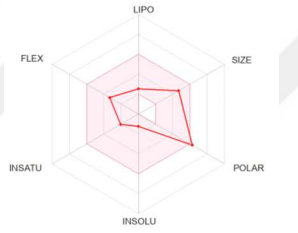
Molekül 104



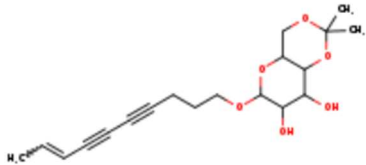
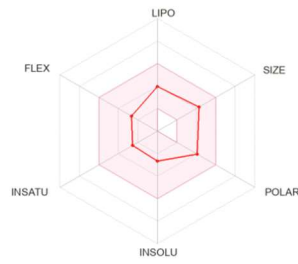
Molekül 108



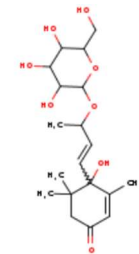
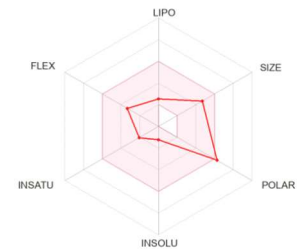
Molekül 113



Molekül 114

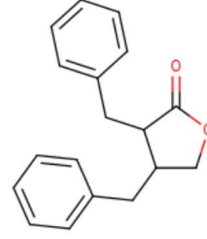
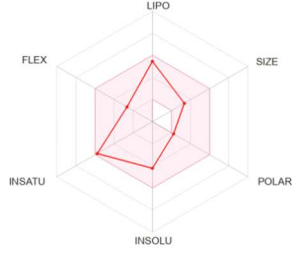


Molekül 115

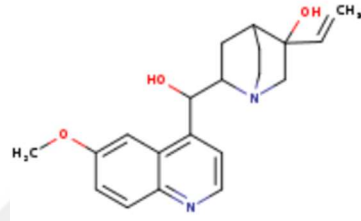
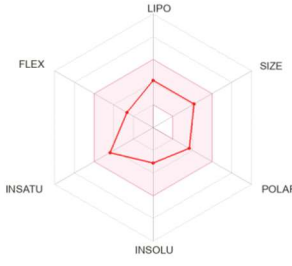


Şekil 41. Devam

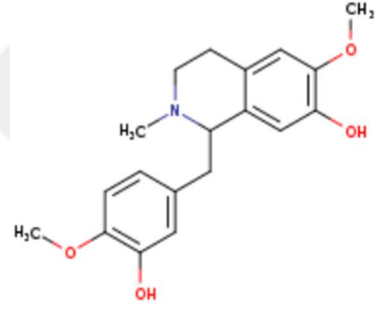
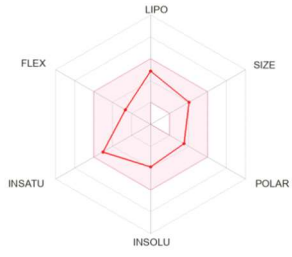
Molekül 118



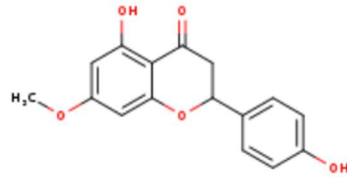
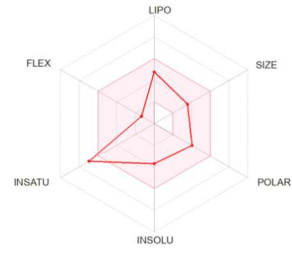
Molekül 119



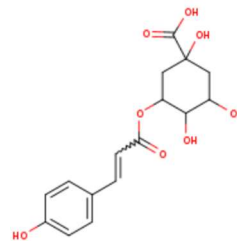
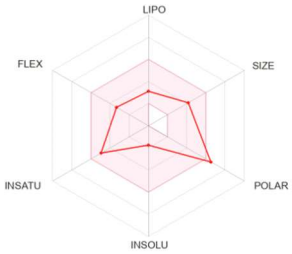
Molekül 120



Molekül 125

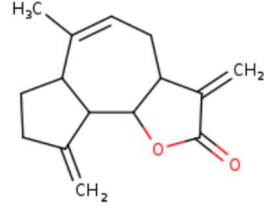
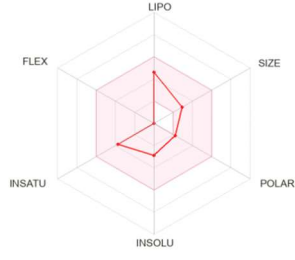


Molekül 126

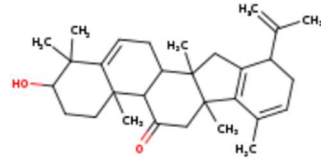
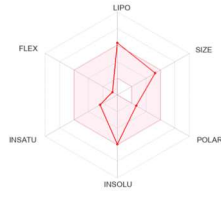


Şekil 41. Devam

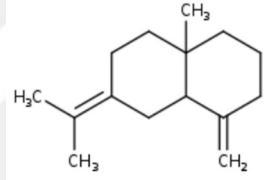
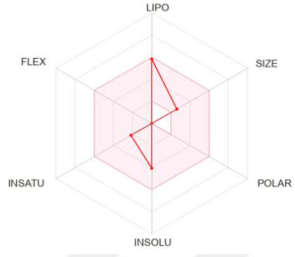
Molekül 128



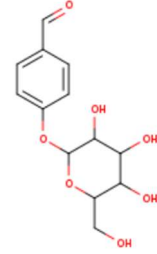
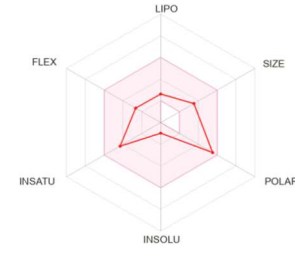
Molekül 129



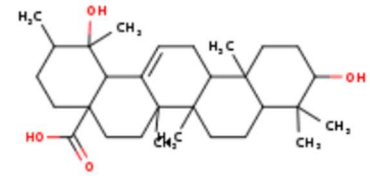
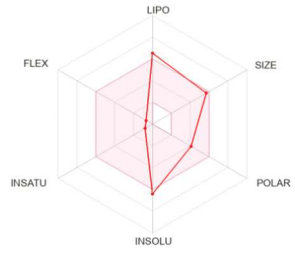
Molekül 130



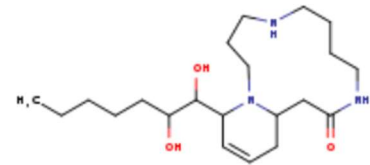
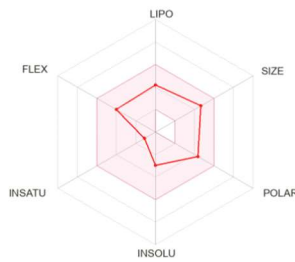
Molekül 133



Molekül 137

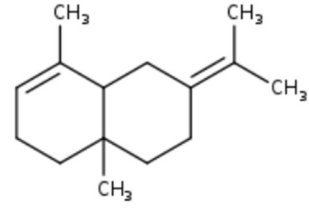
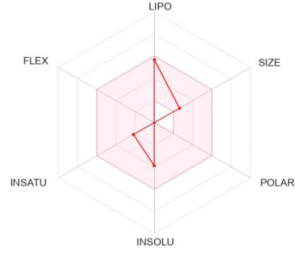


Molekül 138

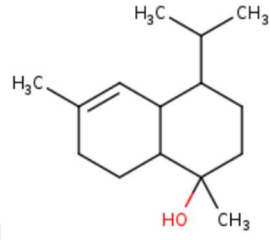
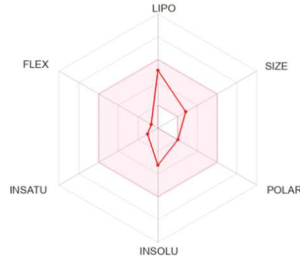


Şekil 41. Devam

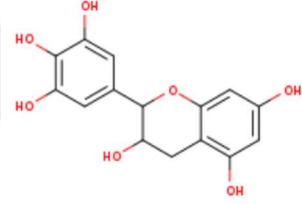
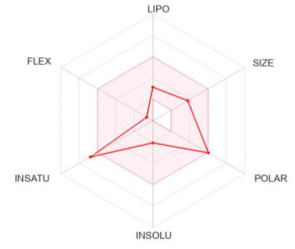
Molekül 142



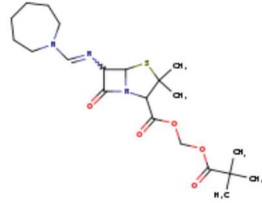
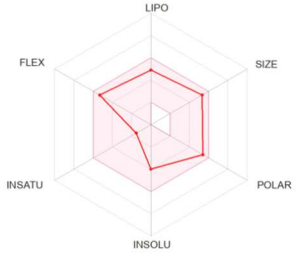
Molekül 147



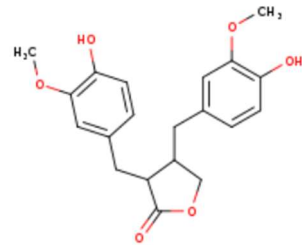
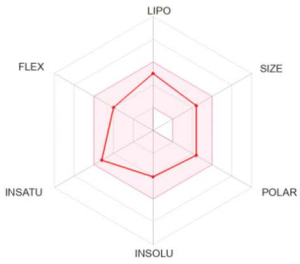
Molekül 148



Molekül 149

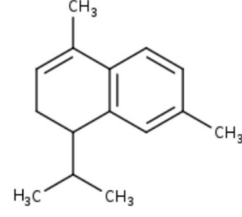
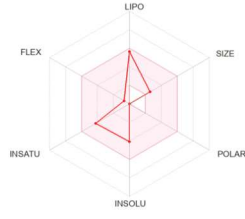


Molekül 150

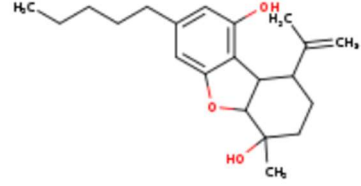
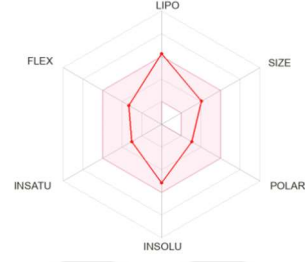


Şekil 41. Devam

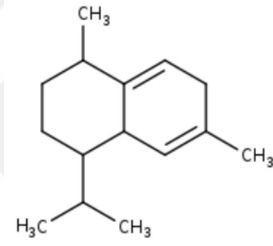
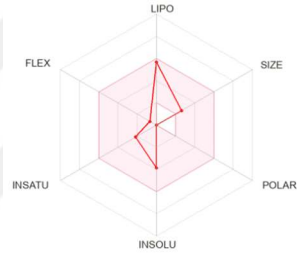
Molekül 151



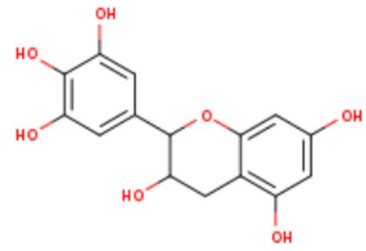
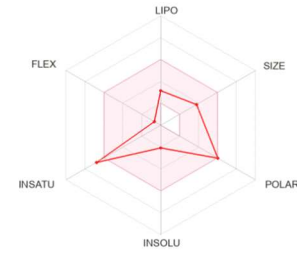
Molekül 153



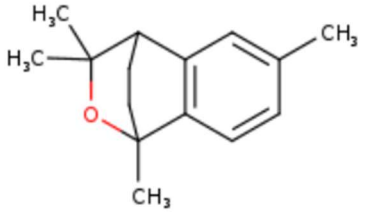
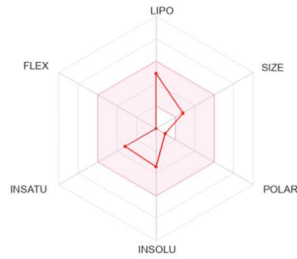
Molekül 161



Molekül 162

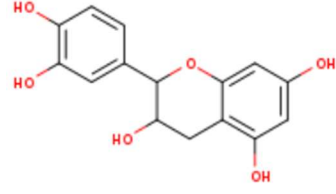


Molekül 163

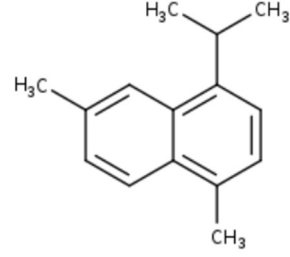
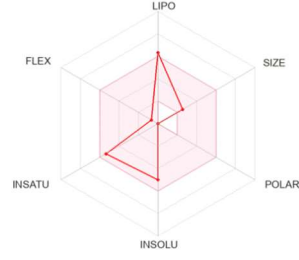


Şekil 41. Devam

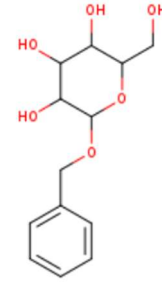
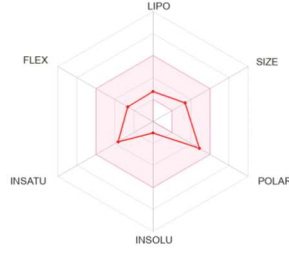
Molekül 164



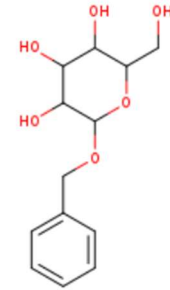
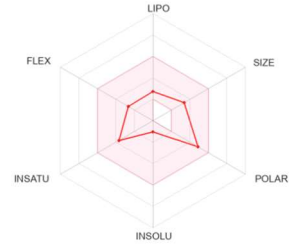
Molekül 165



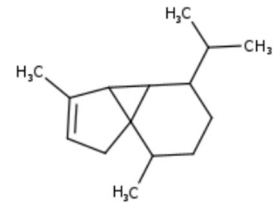
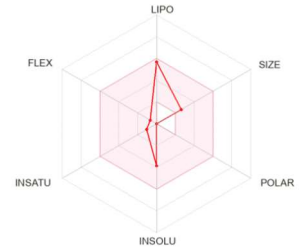
Molekül 166



Molekül 169

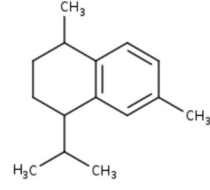
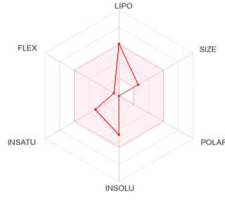


Molekül 170

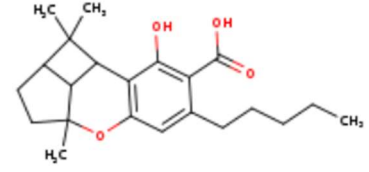
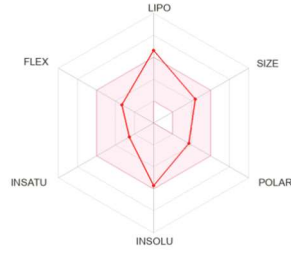


Şekil 41. Devam

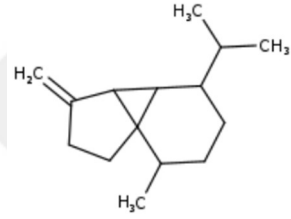
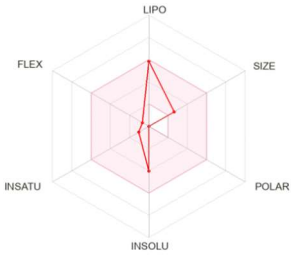
Molekül 172



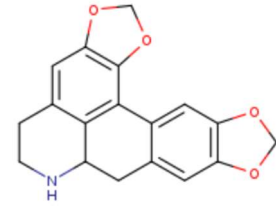
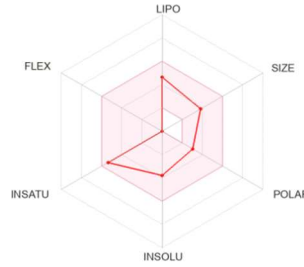
Molekül 174



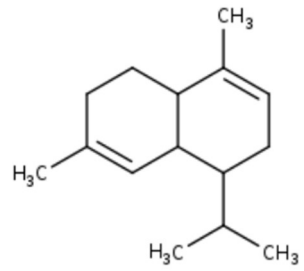
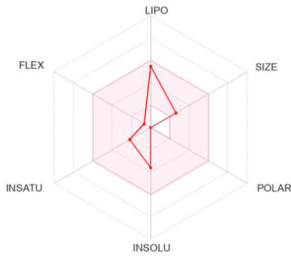
Molekül 175



Molekül 176

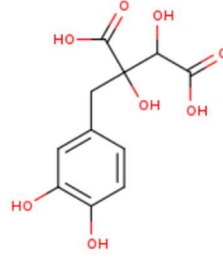
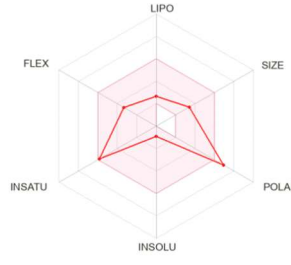


Molekül 178

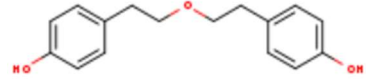
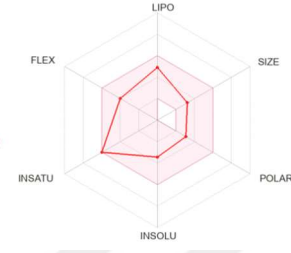


Şekil 41. Devam

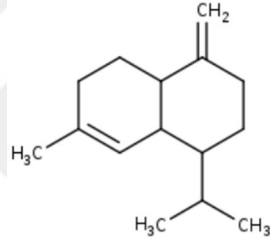
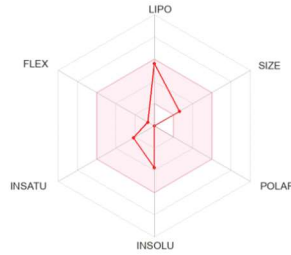
Molekül 179



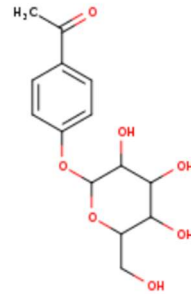
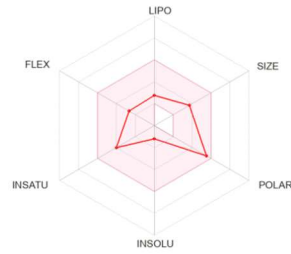
Molekül 181



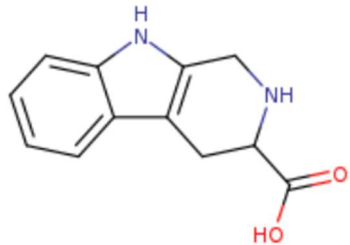
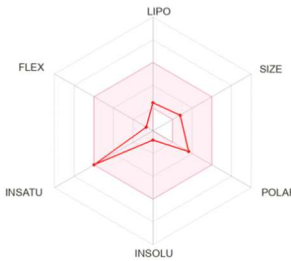
Molekül 184



Molekül 186



Molekül 187



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yeni ilaç moleküllerinin keşfi modern tıp ve farmakolojide büyük önem taşımaktadır. Bu süreçte yaygın olarak kullanılan hesaplamalı tekniklerden biride tanesi moleküler kenetlenmedir analizidir. Bu analiz yönteminin kullanımı ilaç geliştirme aşamalarında zaman ve maliyet açısından avanyaj sağlamaktadır. Bu sayede özellikle ilaç keşif ve geliştirme aşamalarında yaygın kullanılan teknik haline gelmiştir.

Moleküler kenetlenme çalışmaları için kullanılan çok sayıda ücretsiz araç mevcuttur. Çalışmaya uygun moleküler kenetlenme aracı seçimi için bir validasyon yapılmıştır. Bu bağlamda reseptör için bir örnek veri seti oluşturulmuş ve veri setinde yer alan proteinlere ait Ki değerleri PDB veri bankasından elde edilmiştir. “Eşitlik 2” denkleminde K ile gibbs serbest bağlanma enerjisi doğru orantılı olduğu gözükmemektedir. Aynı zamanda bu deneysel değerlere ek olarak her bir proteinin kendi kristalize ligandı ile birlikte kenetlenme analizi yapılmıştır. Daha sonra bulunan bu iki değer arasında kolerasyona bakılmıştır. Bu bağlamda AutoDock Vina sonucunda bulunan değerlerin deneysel değerlere yakın enerji değerleri olduğu gösterilmiştir.

İlaçlar üretildiği kaynağa bağlı olarak doğal, sentetik veya yarı sentetik olarak sınıflandırılır. Sentetik ilaçların birçok yaygın ve ciddi yan etkileri olduğu bilinmektedir. Bu yan etkilerinden dolayı bitkiler yeni farmakolojik terapötik ajanların önemli kaynakları olmuştur. YDP sendromu koagülasyon sisteminin aşırı aktivasyonu sonucu oluşan ve mortalite açısından önemli bir sağlık sorunudur. Faktör Xa proteinin inhibisyonu tedavi seçenekleri arasındadır. Rivaroksaban, edoksaban, apiksaban ve bedriksaban antikoagülan ilaç sınıfında bulunan faktör Xa inhibitörleridir. Bu bağlamda çalışma kapsamında Türkiye’de yetişen tıbbi bitkilere ait antikoagülan fitokimyasalların faktör Xa üzerindeki inhibisyon etkisini moleküler kenetlenme analizi ile incelemiştir. Çalışma kapsamında *Laurus nobilis L.*, *Allium sivasicum*, *Lavandula stoechas subsp. Stoechas L.*, *Seseli resinosum Freyn & Sint.*, *Brassica rapa L.*, *Aristolochia maurorum L.*, *Allium cepa L.*, *Canna indica*, *Capparis spinosa L.*, *Carthamus tinctorius*, *Filipendula ulmaria L.*, *Pulmonaria officinalis L.*, *Citrullus colocynthis (L.) Schrad.*, *Vicia* bitkisi dahil 14 bitki ve bu bitkilerden elde edilen 946 bileşen moleküler kenetlenme analiziyle taranmıştır. Analiz sonucunda bulunan değerleri karşılaştırmak için rivaroksaban ilacı referans alınmıştır. Rivaroksaban diğer inhibitörler arasında en yüksek biyoyararlanıma sahip inhibitördür. Bir ilacın farmakokinetiğini, ilacın vücuttaki hareketini belirlemeye yarayan ADMET

analizlerinde de rivaroksaban referans olarak alınmıştır. ADMET bir molekülün emilim, dağıtım, metabolizma, boşaltım ve toksisite özelliklerini belirlemeye yardımcı olan bir analizdir. Çalışmada ilaç benzerliğini değerlendirmek için Lipinski'nin beş kuralı temel alınmıştır. Buna göre referans değer olan -9.0 kcal/mol değerine eşit veya ondan küçük olan 16 molekül belirlenmiştir. Bu moleküller; Prosiyanidin B2, Prosiyanidin B4, Sinarosid/Luteolin-O-glukozid, N-Kumaroil serotonin, 5-karboksipiranosiyonidin 3-O-(6"-O-malonil-beta-glukopiranosid), Kuercimeritrin, İzoginkgetin, Nb-p-Kumaroiltriptamin, Siyanidin 3-laminaribiosid, Dafnoretin, Moshamin, luteolin 7-O-beta-d-glukopiranosid, Kuersetin 7-rutinosid, Siyanin, Kuersetin 7-(6"-asetilglukozid), İsorhamnetin 7- O-glukosid şeklindedir. *Carthamus tinctorius*'a ait sekiz bileşen olduğu gözlenmiştir. Ek olarak bu moleküllerin ADMET analizleri yapıldığında bir molekülün Moshamin'in referans ile benzer ADMET özellikleri paylaştığı gözlenmiştir. Bu bağlamda çalışmada daha fazla aday bileşenin incelenmesi için alanyazın taraması ile -7.5 kcal/mol referans değeri belirlenmiştir. Bu sayede moleküler kenetlenme analizi sonucunda iyi bağlanması beklenen apigenin, kuersetin, kaempferol, epikateşin gibi flavonoidlerde analize dahil edilmiştir. Genişletilmiş referans değeri ile yapılan ADMET çalışmalarında 11 molekülün daha referans benzer özellikte olduğu belirlenmiştir. Bu moleküller; Eriodiktyol, Serotobenin, Epikateşin, Naringenin, Kannabisa tivin, Syanidin, Peonidin, Petunidin, Cianidanol, Kannabisiklolik asit, Pelargonidin şeklindedir. Bu moleküllerden dört tanesi *Allium cepa L.* bitkisine aittir. Bileşiklerin toksisite tahmini yapıldığında referans molekülün toksisite sınıfının 4 ve tahmin edilen LD50 1000mg/kg şeklinde olduğu görülmüştür. Bu bağlamda toksisite analizi yapılan bileşenler içerisinde 11725426 PUBCHEM ID'sine sahip bileşenin toksit sınıfının referanstan daha küçük ve toksik olabileceği belirlenmiştir.

Bu tartışma, moleküler kenetlenme yöntemi kullanılarak tıbbi bitkilerden elde edilen yeni ilaç molekülü adaylarının keşfi üzerine yapılan tez çalışmasının bulgularını ve bu bulguların klinik uygulamalara potansiyel katkılarını ele alacaktır. Bijak ve arkadaşları 2014 yılında flavonoidlere ait bitki polifenol bileşiklerin faktör Xa amidolitik aktivitesi üzerindeki etkilerini incelemiş ve bu etkileşimlerin moleküler kenetlenme yöntemi kullanılarak karakterizasyonunu yapmışlardır. Moleküler kenetlenme aracı olarak Autodock Vina kullanarak analizi gerçekleştirmişlerdir. Yapı olarak 2J4I kullanılmıştır. Çalışma ile Prosiyanidin B2, siyanidin, kuersetin ve silibin'in FXa aktivitesi üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (66, 150, 151). Analizleri karşılaştırdığımızda prosiyanidin B2 (-10.4; -9) kcal/mol, kuersetin(-9; -8.3) kcal/mol yakın enerji değerleri ile afinite

gösterdikleri belirlenmiştir. Buradaki enerji farklılıkları farklı hedef protein yapısı ile analiz yapılmasından ya da analizde kullanılan bilgisayarın donanımsal özelliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

2021 yılında yayınlanan bir başka çalışmada *Uncaria tomentosa* (Kedi Pençesi) ekstraktları, antiplatelet ajanlar ve trombin inhibitörleri olarak potansiyeli hem in vitro hem de in silico çalışmalarla değerlendirilmiştir. İn silico çalışmalarda AutodockVina 1.1.2 kullanılmıştır. 3U69 ve 1FPH kristal yapıları kullanılmıştır. Bitkinin epikateşin, prosiyanidinler, klorojenik asit, kuercetin, kaempferol gibi polifenollerinin moleküler yerleştirme sonuçlarına göre antiplatelet aktivite ve trombin inhibisyonunda rol oynadığını göstermişlerdir. Bu bileşenlerin, bitkinin kan pıhtılaşmasını önleme ve kan damarlarını koruma potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir (150). Analiz sonucuna göre 3U69 için prosiyanidin B2'nin bağlanma enerjisi -10.0 kcal/mol, klorojenik asitin bağlanma enerjisi -8.1 kcal/mol, epikateşinin bağlanma enerjisini -7.8 kcal/mol, kuersetinin bağlanma enerjisini -8.6 kcal/mol, kaempferolun bağlanma enerjisini -8.2 kcal/mol; 1FPH için sırasıyla -9.2 kcal/mol, -8.0 kcal/mol, -8.2 kcal/mol, -8.5 kcal/mol -8.0 kcal/mol olarak bulunmuştur. Yaptığımız analiz sonuçlarına bakıldığında prosiyanidin B2'nin bağlanma enerjisi -9.6 kcal/mol, klorojenik asitin bağlanma enerjisi -8.5 kcal/mol, epikateşinin bağlanma enerjisini -8.2 kcal/mol; kuersetinin bağlanma enerjisini -8.5 kcal/mol; kaempferolun bağlanma enerjisini ise -8.1 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular belirlenen bu moleküllerin trombin inhibisyonuna ek olarak Faktör Xa'nın da inhibe edici etkisi olduğunu göstermektedir. Enerji değerlerindeki farklılıklar kullanılan aracın versiyon farkı ya da seçilen hedef yapıların farklılığından kaynaklanabilir olduğu düşünülmektedir. Ek olarak bu moleküllerden çoğunun başlangıçta belirlenen referans değeri içerisinde olmadığı belirlenmiştir. Bu bağlamda referans değerinin -7.5 kcal/mol olarak güncellenmesiyle analiz kapsamında değerlendirmeye alındığı görülmüştür.

Yapılan bir başka çalışmada ağ farmakolojisi, moleküler yerleştirme, korelasyon analizi ve deneysel çalışmalara dayanarak, *T. pericarpium*'un (Gualoupi) bitkisinin koroner kalp hastalıklarının tedavisinde antitrombotik aktif bileşikler olarak sinarosid, izokuersitrin, rutin olarak tanımlanmıştır. Aktif bileşiklerin oksidatif stres hasarı, trombosit aktivasyon yolu, pıhtılaşma kaskadı yollarında yer aldığı bulunmuştur. Belirlenen bileşenler çalışma kapsamında kullandığımız bitki fitokimyasalları içerisinde olup moleküler kenetlenme analizinde filtrelediğimiz değerler içerisinde değildir. Fakat moleküler kenetlenme olarak referans

değerden daha düşük bir bağlanma ve yüksek afinite gösterilse de yapılan ADMET analizinde belirli koşulları sağlamadığından filtreleme dışında kaldığı görülmüştür (152). Chen ve arkadaşlarının *Ginkgo biloba*'dan elde edilen bileşenlerle yaptığı çalışmada ginkgetin, izoginkgetin, bilobetin ve amentoflavon trombin üzerinde inhibisyon aktivitesi gösterdiği belirtmişlerdir. Moleküler kenetlenme çalışmaları Discovery Studio (BIOVIA Discovery Studio 2016 programında yapılmıştır. Protein yapısı olarak 4UFD kullanılmıştır. Ek olarak bu moleküllerin kütle spektrometrisi tabanlı lizin etiketleme reaktivite testi ile insan trombinine ekzosit II (heparin bağlayıcı ekzosit) yerine ekzosit I (fibrinojen bağlayıcı ekzosit)'de bağlanabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmanın bulguları bu moleküllerin yeni trombin inhibitörlerinin geliştirilmesinde öncü bileşikler olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür (153). Yaptığımız çalışmada ise izoginkgetinin FXa hedef proteine belirtilen cebine bağlandığı gösterilmiştir. Ek olarak ADMET analizlerinde belirtilen çeşitli koşulları sağlamadığından filtreleme dışında kaldığı görülmüştür. 2018 yılında yapılan bir çalışmada dafnoretinin pıhtılaşma aktivitesi, sağlıklı düzenli kan bağışçılarından toplanan sitratlı plazmada protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) testi üzerindeki etkileri ölçülerek araştırılmış ve PT ve aPTT testlerini uzattıkları ve antikoagülan aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (154). Yaptığımız in siliko çalışmada ise dafnoretinin bağlanma enerjisi -9.2 kcal/mol olarak bulunmuştur. Bu bağlamda bu molekülün FXa inhibisyonu yoluyla antikoagülan aktiviteye sahip olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar bazı bitkilerin aynı anda hem prokoagülan hem de antikoagülan aktivitelere sahip olduğunu göstermektedir Bu farmakolojik etkilerin bitkinin ya da bileşenlerin düşük veya yüksek konsantrasyonlarına bağlı olduğu gösterilmiştir (95, 155).

Yapılan bir çalışmada *Oenanthe javanica*'dan izole edilen isorhamnetinin aktikoagülan aktivitesi aPTT, PT, hücre bazlı trombin ve FXa aktiviteleri incelenmiştir. Bileşen aPTT ve PT'yi önemli ölçüde uzatmış, trombin ve FXa aktivitelerini inhibe etmiştir. Bu antikoagülan aktivitelere uyumlu olarak, in vivo kanama süresini uzattığı belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre de isorhamnetin'in antitrombotik aktivitelere sahip olduğunu ve yeni antikoagülan ajanların geliştirilmesi için temel oluşturabileceğini düşünmektedirler (156). Bizim bulduğumuz bulgulara göre -9 kcal/mol referans değerinde isorhamnetinin glikozitlenmiş türevi olan İsorhamnetin 7-O-glukosid'in, referans değer -7.5 kcal/mol enerji değerine genişletildiğinde ise isorhamnetin bileşenin analiz içerisinde olduğu gözlenmiştir.

Yapılan in vitro ve in vivo çalışmada rutin molekülünün antitrombotik ve antikoagülan aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (157). Çalışmamızda birden fazla bitkide bulunan rutin bileşeninin moleküler kenetlenme analizi sonucunda -8.5 kcal/mol enerji değerine sahip olduğu görülmüştür. Ek olarak ADME analizinde Lipinski kurallarında üç tanesine uymadığı görülmüştür. Referans ilacın yüksek gastrointestinal emilimi olmasına karşın bileşenin düşük çıktığı görülmüştür. Faktör Xa'nın inhibitörü olarak etkinliğini belirlemeyi amaçlayan in siliko ve in vitro çalışmada Rutin bileşeninin hedef ile etkileşimi araştırılmıştır. Çalışma kapsamında 2W26 hedef proteini ve Rivaroksaban referans olarak alınmış, moleküler kenetlenme aracı olarak iGemDock v2.1 yazılımı kullanılmıştır. Çalışma sonucunda referansa göre bileşenin hedefle iyi etkileşim gösterdiği belirtilmiştir. Ek olarak molekülün negatif kontrole kıyasla koagülasyon süreleri üzerinde etkili olduğu PT ve aPTT sürelerini uzattığı belirtilmiştir. Çalışmada Kuersetin'inde hedef ile etkileşimine bakılmış enerji değerinin Rutin'den daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu bağlamda çalışma kapsamında Rutin (-178.034 kcal/mol), Kuersetin (-129.123 kcal/mol) olduğu görülmüştür (158). Bizim çalışmamızda ise Rutin (-8.5 kcal/mol), Kuersetin (-8.3 kcal/mol) olarak bulunmuştur. Buradan sonuçla Rutin'in Faktör Xa üzerindeki inhibitör etkisinin Kuersetin'e göre daha yüksek olabileceği düşünülmektedir.

Tez çalışması kapsamında elde edilen bulguların gelecekte yapılacak çalışmalara rehberlik edebilir. Alanyazın taramasında Türkiye'de bu konuda yapılan çalışmaların sayısının az olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda bulguların antikoagülan ajan olabilirliğinin doğrulanması açısından in vitro ve in vivo testlere temel oluşturacağı düşünülmektedir. Ek olarak Türkiye'nin geniş tıbbi bitki çeşitliliğine sahip olması sebebiyle bu alana olan ilginin artması, yeni antikoagülan ilaç adaylarının keşfine katkı sağlayacaktır.

6. ÖNERİLER

1. AutoDock Vina, açık erişim ve ücretsiz bir araç olarak moleküler modelleme çalışmalarında geniş çapta kullanılmaktadır. Ancak, AutoDock Vina'nın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Özellikle, bu araç statik kenetlenme analizleri ile sınırlı kalmaktadır ve moleküllerin dinamik davranışlarını ve uzun süreli etkileşimlerini modelleme yeteneğine sahip değildir. Bu nedenle, daha derinlemesine ve kapsamlı analizler yapmak için moleküler dinamik (MD) simülasyonları gereklidir. Moleküler dinamik simülasyonları, protein-ligand komplekslerinin zaman içerisindeki davranışlarını modelleyerek, moleküler etkileşimlerin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesine olanak tanır. Böylece, AutoDock Vina ile elde edilen statik kenetlenme sonuçları, MD simülasyonları ile tamamlanarak daha güvenilir ve ayrıntılı bir hale getirilebilir. Moleküler kenetlenme analizi için ücretli yazılımlar da mevcuttur. Bu yazılımlar daha karmaşık skorlama fonksiyonlarına sahiptir. Bu fonksiyonlar, protein-ligand etkileşimlerinin daha detaylı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu tür yazılımlar ile protein hem de ligand esnekliğini daha iyi modelleyebilir, bu da daha doğru bağlanma konformasyonları elde etmeye yardımcı olabilmektedir.

2. Kenetlenme sonuçlarını iyileştirmek için makine öğrenimi modellerinin eğitilmesi ve test edilmesi gerçekleştirilebilir. Derin öğrenme teknikleri ile bağlanma yerlerinin tahmin edilmesi ve skorlandırma fonksiyonlarının geliştirilmesiyle moleküler kenetlenme yazılımları geliştirilebilir. Türkiye'de bu alanda milli yazılımlar geliştirilmesi, bilimsel ve teknolojik bağımsızlığı artırabilir ve ilaç keşfi gibi kritik alanlarda yerli çözümler sunarak önemli katkılar sağlayabilir. Türkiye'deki laboratuvarlarda elde edilen protein ve ligand yapılarının ulusal bir veritabanı oluşturularak toplanması ve bu veritabanı, milli yazılımların geliştirilmesi ve test edilmesi için kullanılabilir.

3. Çalışma sürecinde özellikle bitkilerin bileşenlerinin bulunmasında zorluklarla karşılaşıldı. Bu durumdan yola çıkarak Türkiye gibi zengin bitki çeşitliliğine sahip bir ülke için, milli bir bitki veri bankası oluşturmak, biyoçeşitliliği koruma, tarımın sürdürülebilirliği ve biyoteknoloji araştırmaları için önemli bir adım olabilir. Bu tür bir veri bankası, bilimsel araştırmaların ve endüstriyel uygulamaların geliştirilmesinde büyük potansiyele sahip olabilir.

4. TÜBİTAK ve TÜSEB ile yapılacak çalışmalarla, milli ilaç geliştirme alanında önemli adımlar atılabilir. Ortak araştırma projeleriyle, milli ilaç geliştirme çabalarını güçlendirebilir ve Türkiye'nin ilaç sektöründeki bağımsızlığını artırabilir.

5. Yapılan kenetlenme çalışmalarında ligand yapıların hedef proteinin aktif bölgesiyle olan etkileşimlerine bakılmıştır. Yapılan analizlere ek olarak ligand bağlanma bölgelerinin tahmin edilebildiği programlar kullanılarak farklı bağlanma bölgelerinin de olabileceği araştırılabilir.
6. ADMET analizi sonucunda elde edilen bulguların hangi hayvan deneyleriyle test edileceği bilgisi yetersiz kalmaktadır. Bu durumlara çözüm olması açısından bulgular ile farklı araçlar veya programlar entegre edilebilir. Problemin çözümü adına bir yazılım geliştirilebilir.
7. Çalışma sonucunda bulunan bulgular Nicel yapı-aktivite ilişkisi modelleri (QSAR) ile analiz edilip bileşenlerin optimizasyonu sağlanabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Ferreira AMP, Sakr Y (2011). Organ dysfunction: General approach, epidemiology, and organ failure scores. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 32: 543–551.
2. Marshall JC (2001). The multiple organ dysfunction syndrome. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6868/>).
3. Ott, Ashley (2021). Disseminated intravascular coagulation: a comprehensive review. University of Wyoming. Thesis (<https://doi.org/10.15786/14582847.v2>).
4. Levi M (2018). Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Laboratory Hematology* 40: 15–20.
5. Levi M, Scully M (2018). How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 131: 845–854.
6. Zhou X, Cheng Z, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, Chen W, Hu Y (2021). Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 201: 23-29.
7. Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J (2022). DIC in pregnancy - pathophysiology, clinical characteristics, diagnostic scores, and treatments. *Journal of Blood Medicine* 13: 21–44.
8. Verigou E, Valera KC, Chatzilygeroudi T, Symeonidis A (2024). Disseminated intravascular coagulation: An uncontrolled explosion of coagulation leading to consumptive coagulopathy. *Achaiki Iatriki* 43: 23–38.
9. Toh CH, Dennis M (2003). Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ : British Medical Journal* 327: 974-977.
10. Yamada S, Asakura H (2022). Therapeutic strategies for disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm. *International Journal of Molecular Sciences* 23.
11. Chorocho SH, Malik N, Panesar G, Kumari P, Jangra S, Kaur R, Al-Ghamdi MS, Albishi TS, Chopra H, Singh R, et al. (2023). Phytochemicals: alternative for

- infertility treatment and associated conditions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2023: 1327562.
12. Clay J (2023). Adverse Effects of Anticoagulant Medication and its uses 13: 1–2.
 13. Wiginton K. (2024). Factor Xa Inhibitors for DVT (<https://www.webmd.com/dvt/factor-xa-inhibitors-for-dvt>, Erişim Tarihi Ağustos 2, 2024).
 14. Dattilo G, Falanga G, Casale M, D'Angelo M, Quattrocchi SMA, Lamari A, Scarano M, Imbalzano E, Paolo B (2017). Oral anticoagulants: old and new therapy 13–71.
 15. Mccarty D, Robinson A (2016). Factor Xa inhibitors: a novel therapeutic class for the treatment of nonvalvular atrial fibrillation. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 10: 37-49.
 16. Chaachouay N, Zidane L (2024). Plant-derived natural products: a source for drug discovery and development. *Drugs and Drug Candidates* 3: 184–207.
 17. Traditional medicine has a long history of contributing to conventional medicine and continues to hold promise (<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/traditional-medicine-has-a-long-history-of-contributing-to-conventional-medicine-and-continues-to-hold-promise>, Erişim Tarihi Ağustos 3, 2024).
 18. Petrovska BB (2012). Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy Reviews* 6: 1–5.
 19. Akalın E, Gurdal B, Olcay B (2020). General overview on the conservation of medicinal plants in Turkey. *Turkish Journal of Biodiversity* 3: 86–94.
 20. Dzobo K (2022). The role of natural products as sources of therapeutic agents for innovative drug discovery. *Comprehensive Pharmacology* 2: 408-422.
 21. Aronsky I, Masoudi-Sobhanzadeh Y, Cappuccio A, Zaslavsky E (2021). Advances in the computational landscape for repurposed drugs against COVID-19. *Drug Discovery Today* 26: 2800–2815.
 22. Ataeinia B, Heidari P (2021). Artificial intelligence and the future of diagnostic and therapeutic radiopharmaceutical development: in silico smart molecular design. *PET Clinics* 16: 513–523.

23. Al-Koussa H, AlZaim I, El-Sabban ME (2022). Pathophysiology of coagulation and emerging roles for extracellular vesicles in coagulation cascades and disorders. *Journal of Clinical Medicine* 11(16):4932.
24. Riddel JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP (2007). Theories of blood coagulation. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 24(3):123-31.
25. Palta S, Saroa R, Palta A (2014). Overview of the coagulation system. *Indian Journal of Anaesthesia* 58(5):515-23.
26. Esmon CT (2000). Regulation of blood coagulation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology* 1477: 349-360.
27. Norris LA, Med M (2003). Blood coagulation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 17: 369–383.
28. Sidelmann JJ, Gram J, Sc D, Jespersen J, Kluft C (2000). Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 26(6):605-18.
29. Mackman N, Tilley RE, Key NS (2007). Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 27(8):1687-93.
30. Harter K, Levine M, Henderson SO (2015). Anticoagulation drug therapy: A review. *Western Journal of Emergency Medicine* 16: 11–17.
31. Coagulation (2023). *Encyclopaedia Britannica* Encyclopaedia Britannica, Inc.
32. Yu L, Yang D, Chu M, Sun Y (2024). Advances and challenges in the purification of recombinant coagulation factors: A review. *Journal of Chromatography A* 1716: 464662.
33. Packebush MH, Sanchez-Martinez S, Biswas S, Kc S, Nguyen KH, Ramirez JF, Nicholson V, Boothby TC (2023). Natural and engineered mediators of desiccation tolerance stabilize Human Blood Clotting Factor VIII in a dry state. *Scientific Reports* 13(1):4542.
34. Barmore W, Bajwa T, Burns B (2023). *Biochemistry, Clotting Factors*. StatPearls PMID: 29939627.
35. Venugopal A (2014). Disseminated intravascular coagulation. *Indian Journal of Anaesthesia* 58(5):603-608

36. Costello RA, Nehring SM (2017). Disseminated Intravascular Coagulation. StatPearls Publishing. PMID: 28722864
37. Levi M (2007). Disseminated intravascular coagulation. *Critical Care Medicine* 35 (9): 2191-5
38. Gando S, Levi M, Toh CH (2016, June 2). Disseminated intravascular coagulation. *Nature Reviews Disease Primers* 2. 2:16037
39. Boral BM, Williams DJ, Boral LI (2016). Disseminated intravascular coagulation. *American Journal of Clinical Pathology* 146 (6): 670-680
40. Levi M, Scully M (2018). How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 131 (8): 845–854
41. Bayık B. Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma (YDP). 9. Mezuniyet sonrası eğitim kursu. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi.
42. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG (2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology* 145: 24–33.
43. Levi M (2018). Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Laboratory Hematology* 40: 15–20.
44. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, Fareed J, Elalamy I, Hoppensteadt D, Gerotziafas GT (2018). Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 24 (9): 8-28.
45. Singh P, Schwartz RA (2020). Disseminated intravascular coagulation: A devastating systemic disorder of special concern with COVID-19. *Dermatologic Therapy* 33(6):14053.
46. Popescu NI, Lupu C, Lupu F (2022). Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood* 139 (13):1973-1986
47. Zhou X, Cheng Z, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, Chen W, Hu Y (2021). Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 201: 23–29.

48. Asakura H, Ogawa H (2021). COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *International Journal of Hematology* 113: 45–57.
49. Makatsariya AD, Grigorieva KN, Mingalimov MA, Bitsadze VO, Khizroeva JK, Tretyakova M V., Elalamy I, Shkoda AS, Nemirovskiy VB, Blinov D V., et al. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 14: 123–131.
50. Hakobyan N, Ilerhunmwuwa N, Wasifuddin M, Tasnim A, Boris A (2023). COVID-19-Associated Disseminated Intravascular Coagulopathy Presenting As Inferior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cureus* 15(5):e39308. doi:10.7759/cureus.39308.
51. Şahin S, Eroğlu M, Tetik Ş, Güzin K (2014). Obstetride yaygın damar içi koagülasyon: Etyopatogenezi ve güncel tedavi stratejileri. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 11(1):42-51.
52. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y (2014). Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care* 2 (1): 15.
53. Ceriz T, Lagarteira J, Alves SR, Carrascal A, Terras Alexandre R (2023). Disseminated Intravascular Coagulation in COVID-19 Setting: A Clinical Case Description. *Cureus* 15 (6):e39941. doi:10.7759/cureus.39941.
54. Iba T, Helms J, Connors JM, Levy JH (2023). The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Journal of Intensive Care* 11 (1): 24.
55. Franchini M, Lippi G, Manzato F (2006). Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal* 4: 4.
56. Salem JE, Sabouret P, Funck-Brentano C, Hulot JS (2015). Pharmacology and mechanisms of action of new oral anticoagulants. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 29 (1): 10-20.
57. Scaglione F (2013). New oral anticoagulants: Comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clinical Pharmacokinetics* 52 (2): 69-82.

58. van Gorp RH, Schurgers LJ (2015). New insights into the pros and cons of the clinical use of vitamin K antagonists (VKAs) versus direct oral anticoagulants (DOACs). *Nutrients* 7 (11): 9538-57.
59. Rodgers GM, Mahajerin A (2023). Antithrombin therapy: current state and future outlook. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 29:10760296231205279.
60. Gray E, Hogwood J, Mulloy B (2012). The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Handbook of experimental pharmacology* (207): 43-61. doi:10.1007/978-3-642-23056-1_3.
61. Björk I, Lindahl U. Mechanism of the anticoagulant action of heparin (1982). *Mol Cell Biochem* 48 (3): 161-82
62. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, et al. (2010). Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thrombosis Research* 125 (1): 6-11.
63. Alexander JH, Singh KP (2005). Inhibition of factor xa a potential target for the development of new anticoagulants. *Am J Cardiovasc Drugs* 5 (5): 279-90.
64. Antoniak S (2018). The coagulation system in host defense. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2 (3): 549-557.
65. Yeh CH, Fredenburgh JC, Weitz JI (2012). Oral direct factor xa inhibitors. *Circulation Research* 111: 1069–1078.
66. Bijak M, Ponczek MB, Nowak P (2014). Polyphenol compounds belonging to flavonoids inhibit activity of coagulation factor X. *International Journal of Biological Macromolecules* 65: 129–135.
67. Kubitza D, Haas S (2006). Novel factor Xa inhibitors for prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 15 (8): 843-55.
68. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitza D, Misselwitz F (2011, January). The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nature Reviews Drug Discovery* 10 (1): 61-75.
69. Skelley JW, Thomason AR, Nolen JC, Candidate P (2018). Betrixaban (Bevyxxa): A direct-acting oral anticoagulant factor Xa inhibitor. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* 43: 85–120.

70. Al-Horani RA (2020). Potential therapeutic roles for direct factor xa inhibitors in coronavirus infections. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 20 (6): 525-533.
71. Aşiret GD, Özdemir L (2012). Antikoagülan ilaçların güvenli kullanımında hemşirenin sorumlulukları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 19 (2): 58-68.
72. Yadav R, Agarwala M (2011). Phytochemical analysis of some medicinal plants. *Journal of Phytology* 3: 10–14.
73. Velavan, S (2015). Phytochemical techniques-a review. *World Journal of Science and Research*, 1 (2): 80-91
74. Rabizadeh F, Mirian MS, Doosti R, Kiani-Anbouhi R, Eftekhari E (2022). Phytochemical classification of medicinal plants used in the treatment of kidney disease based on traditional persian medicine. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2022:8022599.
75. Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G (2016). The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules* 21 (5): 559.
76. Aalikhani Pour M, Sardari S, Eslamifar A, Rezvani M, Azhar A, Nazari M (2016). Evaluating the anticoagulant effect of medicinal plants in vitro by cheminformatics methods. *Journal of Herbal Medicine* 6: 128–136.
77. Li FS, Weng JK (2017). Demystifying traditional herbal medicine with modern approaches. *Nature Plants* 3:17109.
78. Dzobo K (2022). The role of natural products as sources of therapeutic agents for innovative drug discovery. *Comprehensive Pharmacology Elsevier* 2022:408–422.
79. Nasim N, Sandeep IS, Mohanty S (2022). Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects. *Nucleus (India)* 65 (3): 399-411.
80. Ojah EO (2020). Medicinal plants: Prospective drug candidates against the dreaded Coronavirus. *Iberoamerican Journal Of Medicine* 4: 314–321.
81. Siddiqui AA, Iram F, Siddiqui S, Sahu K (2014). Role of natural products in drug discovery process. *International Journal of Drug Development and Research* 6: 172–204.

82. Mathur S, Hoskins C (2017). Drug development: Lessons from nature (Review). *Biomedical Reports* 6: 612–614.
83. Calixto JB (2019). The role of natural products in modern drug discovery. *An Acad Bras Cienc.* 2019;91.
84. Najmi A, Javed SA, Al Bratty M, Alhazmi HA (2022). Modern approaches in the discovery and development of plant-based natural products and their analogues as potential therapeutic agents. *Molecules* 27 (2): 349.
85. Katiyar C, Kanjilal S, Gupta A, Katiyar S (2012). Drug discovery from plant sources: An integrated approach. *AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda)* 33: 10-9.
86. Ajayi, I.A., Ajibade, O. and Oderinde, R.A. (2011) Preliminary phytochemical analysis of some plant seeds. *Research Journal of Chemical Sciences*, 1: 58-62.
87. Soltys L, Olkhovyy O, Tatarchuk T, Naushad M (2021). Green synthesis of metal and metal oxide nanoparticles: Principles of green chemistry and raw materials. *Magnetochemistry* 7(11): 145.
88. Dişli M, Yeşilada E, Tarihi G (2019). Türkiye’de Bitkisel Tıbbi Ürünler (Türkiye’de Bitkisel Ürünlerin Standardizasyonu, Üretimi ve Tağşiş). *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 3:13-21
89. İlaç Sektörü için 2023 Nasıl Geçti? Ar-ge ve üretim. *Pharmaworld* 35: 25-28.
90. Khanum A, Bibi Y, Khan I, Mustafa G, Attia KA, Mohammed AA, Yang SH, Qayyum A (2024). Molecular docking of bioactive compounds extracted and purified from selected medicinal plant species against covid-19 proteins and in vitro evaluation. *Scientific Reports* 14(1):3736.
91. Alharbi YTM, Abdel-Mageed WM, Basudan OA, Mothana RA, Tabish Rehman M, ElGamal AA, Alqahtani AS, Fantoukh OI, AlAjmi MF (2024). Investigation of phytochemicals isolated from selected Saudi medicinal plants as natural inhibitors of SARS CoV-2 main protease: In vitro, molecular docking and simulation analysis. *Saudi Pharmaceutical Journal* 32 (14): 102023.
92. Abebe T, Hymete A, Giday M, Bisrat D (2024). Antidepressant-like activity and molecular docking analysis of a sesquiterpene lactone isolated from the root bark of

- Ximenia americana* (L.). Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2024: 1–10.
93. Huang C, Yan S, Zhao Y, He X, Huang S, Zhao H, Yuan Z, Xu G (2024). Determination of anti-thrombin active components in *Polygonum amplexicaule* radix by Affinity-Ultrafiltration (AUF) and High-Performance–Tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS). *Analytical Letters* 57: 1632–1645.
 94. Luna D, Shanahi Chelledie G, Jan J (n.d.). Docking-based computational analysis of guava (*Psidium guajava*) leaves derived bioactive compounds as coagulation factor α inhibitor. ChemRxiv doi:10.26434/chemrxiv-2024-v0h7j.
 95. Abdallah L, Surakji I, Qawasme T, Ayyash D, Shhadeh R, Omar G, Barakat A (2022). In Vitro Activity of Some Medicinal Plants on Blood Coagulation. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences* 19: 330–335.
 96. Akram M, Rashid A (2017). Anti-coagulant activity of plants: mini review. *J Thromb Thrombolysis* 44 (3): 406-411.
 97. Sahagun MVB, Macadangdang Jr RR, Abogadie CC, Asi RMC, Boncodin AH, Julian CF, Pedersen KD (2021). Anti-coagulant activity of flavonoids in medicinal plants from Philippine flora: a narrative review. *Asian Journal of Biological and Life sciences* 10: 238–244.
 98. Gupta LM, Raina R (1998). Side effects of some medicinal plants. Source: *Current Science* 75(9):897-900.
 99. Niggemann B, Grüber C (2003). Side-effects of complementary and alternative medicine. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 58 (8): 707-16.
 100. Tsatsakis AM, Vassilopoulou L, Kovatsi L, Tsitsimpikou C, Karamanou M, Leon G, Liesivuori J, Hayes AW, Spandidos DA (2018). The dose response principle from philosophy to modern toxicology: The impact of ancient philosophy and medicine in modern toxicology science. *Toxicology Reports* 5: 1107–1113.
 101. Brunton LL. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Twelfth edition 73-87.
 102. Struwe L (2018). The Naming of Plants-explanations and examples. *Botanical Accuracy*.

103. Li L, Liu S, Wang B, Liu F, Xu S, Li P, Chen Y (2023). An Updated Review on Developing Small Molecule Kinase Inhibitors Using Computer-Aided Drug Design Approaches. *International Journal of Molecular Sciences* 24: 13953
104. Kapetanovic IM (2008). Computer-aided drug discovery and development (CADD): In silico-chemico-biological approach. *Chemico-Biological Interactions* 171: 165–176.
105. Mao J, Akhtar J, Zhang X, Sun L, Guan S, Li X, Chen G, Liu J, Jeon H-N, Kim MS, et al. (2021). Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. *ISCIENCE* 24: 103052.
106. Yu W, Mackerell AD (2017). Computer-aided drug design methods. *Methods in Molecular Biology*. Humana Press Inc 1520: 85–106.
107. Anderson AC (2003). Review The Process of Structure-Based Drug Design speed at which drug leads can be identified and evaluated in silico. Structure-based drug design is most powerful when. *Chemistry & Biology* 10: 787–797.
108. Sharma V, Wakode S, Kumar H (2021). Structure- and ligand-based drug design: Concepts, approaches, and challenges. *Chemoinformatics and Bioinformatics in the Pharmaceutical Sciences Elsevier* 27–53. doi:10.1016/B978-0-12-821748-1.00004-X.
109. Pinzi L, Rastelli G (2019). Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences* 20 (18): 4331.
110. Elmezayen AD, Al-Obaidi A, Şahin AT, Yelekçi K (2020). Drug repurposing for coronavirus (COVID-19): in silico screening of known drugs against coronavirus 3CL hydrolase and protease enzymes. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 1–13. doi:10.1080/07391102.2020.1758791.
111. Barghash RF, Fawzy IM, Chandrasekar V, Singh AV, Katha U, Mandour AA (2021). In silico modeling as a perspective in developing potential vaccine candidates and therapeutics for covid-19. *Coatings* 11: 1273.
112. Agu PC, Afiukwa CA, Orji OU, Ezech EM, Ofoke IH, Ogbu CO, Ugwuja EI, Aja PM (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports* 13: 13398.

113. Tripathi A, Bankaitis VA (2017). Molecular Docking: From Lock and Key to Combination Lock. *J Mol Med Clin Appl*. 2(1):10.16966/2575-0305.106.
114. Poudyal B (2021). Molecular Docking Technique. *National Journal of Pharmaceutical Sciences* 1 (1): 08-14.
115. Mohanty M, Mohanty PS (2023). Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review. *Monatshefte fur Chemie* 154: 683–70.
116. Liu Y, Grimm M, Dai W tao, Hou M chun, Xiao ZX, Cao Y (2020). CB-Dock: a web server for cavity detection-guided protein–ligand blind docking. *Acta Pharmacologica Sinica* 41: 138–144.
117. Hetényi C, Van Der Spoel D (2006). Blind docking of drug-sized compounds to proteins with up to a thousand residues. *FEBS Letters* 580: 1447–1450.
118. Hassan NM, Alhossary AA, Mu Y, Kwoh CK (2017). Protein-ligand blind docking using QuickVina-W with inter-process spatio-temporal integration. *Scientific Reports* 7:15451.
119. Saadi H, Nouali Taboudjemat N, Rahmoun A, imbernón B, Pérez-Sánchez H, Cecilia JM (2020). Efficient GPU-based parallelization of solvation calculation for the blind docking problem. *Journal of Supercomputing* 76: 1980–1998.
120. Ghersi D, Sanchez R (2009). Improving accuracy and efficiency of blind protein-ligand docking by focusing on predicted binding sites. *Proteins: Structure, Function and Bioinformatics* 74: 417–424.
121. Yadava U (2018). Search algorithms and scoring methods in protein-ligand docking. *Endocrinology&Metabolism International Journal* 6(6).
122. Maden SF, Sezer S, Acuner SE (2022). Fundamentals of molecular docking and comparative analysis of protein-small-molecule docking approaches. *IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.105815.
123. Bronowska AK (2011). Thermodynamics of ligand-protein interactions: implications for molecular design. *InTech*. doi: 10.5772/19447
124. Pääkkönen J, Jänis J, Rouvinen J (2022). Calculation and visualization of binding equilibria in protein studies. *ACS Omega* 7: 10789–10795.

125. Graña AO (2012). Examination of the role of binding site water molecules in molecular recognition. Molecular Biotechnology Programme, Uppsala University School of Engineering.
126. Liu N, Xu Z (2019). Using LeDock as a docking tool for computational drug design. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. Institute of Physics Publishing 218.
127. Wang Z, Sun H, Yao X, Li D, Xu L, Li Y, Tian S, Hou T (2016). Comprehensive evaluation of ten docking programs on a diverse set of protein-ligand complexes: The prediction accuracy of sampling power and scoring power. Physical Chemistry Chemical Physics 18: 12964–12975.
128. Kumar S, Kashyap P, Chowdhury S, Kumar S, Panwar A, Kumar A (2021). Identification of phytochemicals as potential therapeutic agents that binds to Nsp15 protein target of coronavirus (SARS-CoV-2) that are capable of inhibiting virus replication. Phytomedicine 85: 153317.
129. Grosdidier A, Zoete V, Michielin O (2011). SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. Nucleic Acids Research 39.
130. Trott O, Olson AJ (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. Journal of Computational Chemistry 31: 455–461.
131. Saikia S, Bordoloi M (2018). Molecular docking: challenges, advances and its use in drug discovery perspective. Current Drug Targets 20: 501–521.
132. Korb O, Stützle T, Exner TE (2006) PLANTS: Application of ant colony optimization to structure-based drug design. Lecture Notes in Computer Science 4150:247-258
133. Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. Current Computer Aided Drug Design 7 (2): 146–57.
134. Shen C, Wang Z, Yao X, Li Y, Lei T, Wang E, Xu L, Zhu F, Li D, Hou T (2018). Comprehensive assessment of nine docking programs on type II kinase inhibitors: Prediction accuracy of sampling power, scoring power and screening power. Briefings in Bioinformatics 21: 282–297.

135. Prieto-Martínez FD, Arciniega M, Medina-Franco JL (2018). Molecular docking: current advances and challenges. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas* 21.
136. Dong J, Wang NN, Yao ZJ, Zhang L, Cheng Y, Ouyang D, Lu AP, Cao DS (2018). Admetlab: A platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *Journal of Cheminformatics* 10:29.
137. Wu F, Zhou Y, Li L, Shen X, Chen G, Wang X, Liang X, Tan M, Huang Z (2020). Computational approaches in preclinical studies on drug discovery and development. *Frontiers in Chemistry* 8.
138. Dulsat J, López-Nieto B, Estrada-Tejedor R, Borrell JI (2023). Evaluation of free online admet tools for academic or small biotech environments. *Molecules* 28(2):776.
139. Nisha CM, Kumar A, Nair P, Gupta N, Silakari C, Tripathi T, Kumar A (2016). Molecular docking and in silico admet study reveals acylguanidine 7a as a potential inhibitor of β -secretase. *Advances in Bioinformatics* 2016: 9258578.
140. Daina A, Michielin O, Zoete V (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports* 7: 42717.
141. Gökteş, F., Karataş, M., Tuncer, S. Ç., Tekin Karacaer, N. (2023). Doğal biyoaktif bileşenlerin inos aktivitesi üzerine etkisinin in-sliko olarak incelenmesi. *Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi*, 4(1): 12-17.
142. SMILES Tutorial. (https://archive.epa.gov/med/med_archive_03/web/html/smiles.html).
143. Daina A, Zoete V (2016). A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem* 1117–1121. doi:10.1002/cmdc.201600182.
144. Gandla K, Islam F, Zehravi M, Karunakaran A, Sharma I, Haque MA, Kumar S, Pratyush K, Dhawale SA, Nainu F, et al. (2023). Natural polymers as potential P-glycoprotein inhibitors: Pre-ADMET profile and computational analysis as a proof of concept to fight multidrug resistance in cancer. *Heliyon* 9(9):e19454.
145. Medicines interactions: the role of P-glycoprotein (2011). *Medsafe* 32 (3): 21-22

146. Banerjee P, Kemmler E, Dunkel M, Preissner R (2024). ProTox 3.0: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*. 52(W1):W513-W520. doi:10.1093/nar/gkae303.
147. Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R (2018). ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research* 46: W257–W263.
148. YILMAZ B (2023). Bitki aktif moleküllerinin antifungal etkisinin moleküler kenetlenme yöntemi ile İn silico olarak belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Üsküdar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı.
149. Kundu S, Wu S (2021). A structure based study of selective inhibition of factor ixa over factor xa. *Molecules* 26 (17): 5372.
150. Kolodziejczyk-Czepas J, Ponczek M, Sady-Janczak M, Pilarski R, Bukowska B (2021). Extracts from *Uncaria tomentosa* as antiplatelet agents and thrombin inhibitors – The in vitro and in silico study. *Journal of Ethnopharmacology* 267: 113494.
151. Lamponi S (2021). Bioactive natural compounds with antiplatelet and anticoagulant activity and their potential role in the treatment of thrombotic disorders. *Life (Basel)* 11(10): 1095.
152. Xia K rou, Zhang X yu, Zhang H qin, Su K lei, Shang E xin, Xiao Q ling, Li W wen, Guo S, Duan J ao, Liu P (2024). Network pharmacology analysis and experimental verification of the antithrombotic active compounds of *trichosanthis pericarpium* (Gualoupi) in treating coronary heart disease. *Journal of Ethnopharmacology* 329: 118158.
153. Chen TR, Wei LH, Guan XQ, Huang C, Liu ZY, Wang FJ, Hou J, Jin Q, Liu YF, Wen PH, et al. (2019). Biflavones from *Ginkgo biloba* as inhibitors of human thrombin. *Bioorganic Chemistry* 92:103199.
154. Fathy H (2021). Polyphenolics from *Gymnocarpus decandrus* Forssk roots and their biological activities. *Natural Product Research* 35: 858–862.
155. Osoniyi O, Onajobi F (2003). Coagulant and anticoagulant activities in *Jatropha curcas* latex. *Journal of Ethnopharmacology* 89: 101–105.
156. Ku SK, Kim TH, Bae JS (2013). Anticoagulant activities of persicarin and isorhamnetin. *Vascular pharmacology*, 58 (4): 272-279.

157. Choi JH, Kim DW, Park SE, Lee HJ, Kim KM, Kim K.J, Kim S (2015). Anti-thrombotic effect of rutin isolated from *Dendropanax morbifera* Leveille. *Journal of bioscience and bioengineering*, 120(2): 181-186.
158. Sabbagh, G, Al-Beik L, Hadid I (2023). In Silico and In Vitro Anticoagulant Activity Detection of Quercetin, Rutin, and Troxerutin as New Potential Inhibitors of Factor Xa. *Egyptian Journal of Chemistry*, 66(2): 151-166.





EKLER

Ek 1. Referansa Göre Belirlenen Moleküllerin ADME Sonuçları

Mol	MW	F Csp3	RB	HBA	HBD	MR	TPSA	iLOGP	XLOGP3	WLOGP	MLOGP	ESOL Log S	GIE	KBBG	Pgp	log Kp(cm/s)	Lipinski	SE
M 1	435.88	0.32	6	5	1	114.09	116.42	2.95	2.49	1.76	1.41	-4	Yüksek	Hayır	Evet	-7.19	0	3.63
M 2	578.52	0.2	3	12	10	146.71	220.76	2.05	2.37	2.35	-0.26	-5.14	Düşük	Hayır	Hayır	-8.15	3	5.32
M 3	578.52	0.2	3	12	10	146.71	220.76	2.05	2.37	2.35	-0.26	-5.14	Düşük	Hayır	Hayır	-8.15	3	5.32
M 4	448.38	0.29	4	11	7	108.13	190.28	1.83	1.46	-0.24	-2.1	-3.65	Düşük	Hayır	Evet	-8	2	5.17
M 5	322.36	0.11	6	3	4	94.35	85.35	1.91	3	2.84	1.58	-3.8	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.14	0	2.49
M 6	603.46	0.26	9	16	8	140.27	267.02	0.6	-1.72	0.16	-2.48	-2.23	Düşük	Hayır	Hayır	-11.2	3	5.77
M 7	464.38	0.29	4	12	8	110.16	210.51	1.54	0.36	-0.54	-2.59	-3.04	Düşük	Hayır	Hayır	-8.88	2	5.31
M 8	566.51	0.06	5	10	4	155.91	159.8	4.17	5.69	5.74	0.63	-7.17	Düşük	Hayır	Hayır	-5.72	1	4.47
M 9	306.36	0.11	6	2	3	92.32	65.12	2.21	2.69	3.14	2.14	-3.52	Yüksek	Evet	Evet	-6.26	0	2.43
M 10	611.53	0.44	7	16	11	140.68	272.59	-4.78	-1.46	-1.79	-3.82	-2.53	Düşük	Hayır	Hayır	-11.07	3	6.48
M 11	352.29	0.05	3	7	1	93.56	99.11	2.87	3.25	3.41	1.78	-4.44	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.14	0	3.48
M 12	352.38	0.15	7	4	4	100.84	94.58	2.24	2.97	2.85	1.26	-3.86	Yüksek	Hayır	Evet	-6.34	0	2.72
M 13	448.38	0.29	4	11	7	108.13	190.28	1.83	1.46	-0.24	-2.1	-3.65	Düşük	Hayır	Evet	-8	2	5.17
M 14	610.52	0.44	6	16	10	141.38	269.43	1.68	-0.33	-1.69	-3.89	-3.3	Düşük	Hayır	Evet	-10.26	3	6.5
M 15	611.53	0.44	7	16	11	140.42	272.59	-5.96	-2.84	-2.14	-3.82	-1.66	Düşük	Hayır	Evet	-12.05	3	6.55
M 16	506.41	0.3	6	13	7	119.89	216.58	1.99	0.38	0.03	-2.17	-3.15	Düşük	Hayır	Evet	-9.12	3	5.49
M 17	478.4	0.32	5	12	7	114.63	199.51	2.49	1.64	-0.24	-2.37	-3.86	Düşük	Hayır	Evet	-8.05	2	5.42
M 18	461.46	0.61	3	10	5	115.26	149.15	1.49	-2.87	-1.27	-0.55	-0.83	Düşük	Hayır	Evet	-11.15	0	6.16
M 19	464.38	0.29	4	12	8	110.16	210.51	1.54	0.36	-0.54	-2.59	-3.04	Düşük	Hayır	Hayır	-8.88	2	5.31
M 20	448.47	0.44	7	10	6	103.43	215.58	0.36	-0.09	0.46	-1.79	-2.33	Düşük	Hayır	Hayır	-9.1	2	5.16
M 21	448.47	0.44	7	10	6	103.43	215.58	0.36	-0.09	0.46	-1.79	-2.33	Düşük	Hayır	Hayır	-9.1	2	5.16
M 22	478.49	0.47	8	11	5	109.51	213.95	2.72	0.27	-0.01	-1.22	-2.66	Düşük	Hayır	Evet	-9.03	1	5.39
M 23	538.46	0.07	11	12	7	136.1	211.28	1.46	3.7	2.75	0.77	-5.12	Düşük	Hayır	Hayır	-6.96	3	4.3
M 24	538.5	0.25	5	11	8	138.08	201.28	1.78	1.77	1.06	-1.27	-4.38	Düşük	Hayır	Hayır	-8.33	3	5.7

Ek 1. (Devamı)

M 25	711.6	0.45	12	19	10	161.2	304.96	-3.98	-2.79	-1.82	-3.73	-1.94	Düşük	Hayır	Hayır	-12.62	3	6.98
M 26	566.51	0.06	5	10	4	155.91	159.8	3.94	5.69	5.74	0.63	-7.17	Düşük	Hayır	Hayır	-5.72	1	4.5
M 27	678.81	0.78	7	12	8	174.07	214.44	3.08	0.55	0.67	-0.9	-3.93	Düşük	Hayır	Hayır	-10.05	3	8.16
M 28	447.37	0.29	4	11	6	106.24	193.11	1.96	0.72	0.19	-2.1	-3.17	Düşük	Hayır	Hayır	-8.52	2	5.2
M 29	448.38	0.29	3	11	8	108.63	201.28	2.12	-0.15	-0.53	-2.51	-2.7	Düşük	Hayır	Hayır	-9.14	2	5.04
M 30	462.53	0.82	9	10	6	114	158.3	2.98	-0.34	-0.65	-1.43	-1.9	Düşük	Hayır	Hayır	-9.36	1	6.5
M 31	550.55	0.52	10	12	5	133.92	173.6	2.9	1.02	-0.42	-0.87	-3.46	Düşük	Hayır	Evet	-8.93	2	5.65
M 32	449.38	0.29	4	11	8	108.29	193.44	-3.22	0.14	0.38	-1.76	-2.82	Düşük	Hayır	Hayır	-8.94	2	5.27
M 33	676.79	0.75	7	12	7	173.11	211.28	2.36	0.87	0.88	-0.98	-4.12	Düşük	Hayır	Hayır	-9.81	3	8.02
M 34	448.47	0.44	7	10	6	103.43	215.58	0.36	-0.09	0.46	-1.79	-2.33	Düşük	Hayır	Hayır	-9.1	2	5.16
M 35	578.52	0.2	3	12	10	146.71	220.76	1.8	2.37	2.35	-0.26	-5.14	Düşük	Hayır	Hayır	-8.15	3	5.29
M 36	292.29	0.06	3	4	2	82.82	79.12	2.02	2.03	3.13	0.37	-3.34	Yüksek	Evet	Evet	-6.64	0	3.02
M 37	314.46	0.81	1	2	0	94.01	34.14	3.08	3.87	4.72	3.95	-4.16	Yüksek	Evet	Hayır	-5.47	0	4.96
M 38	612.53	0.48	6	16	12	138.81	295.36	0.44	-3.46	-4.51	-5.93	-1.17	Düşük	Hayır	Hayır	-12.49	3	6.74
M 39	360.49	0.5	10	4	3	108.92	77.76	3.75	7.49	5.76	4.19	-6.3	Yüksek	Hayır	Hayır	-3.18	1	3.46
M 40	610.52	0.44	7	16	10	140.26	269.43	2.34	-1.09	-2.77	-4.16	-2.75	Düşük	Hayır	Evet	-10.8	3	6.56
M 41	506.41	0.3	6	13	7	119.89	216.58	1.61	0.38	0.03	-2.17	-3.15	Düşük	Hayır	Evet	-9.12	3	5.5
M 42	578.52	0.2	3	12	10	146.71	220.76	1.8	2.37	2.35	-0.26	-5.14	Düşük	Hayır	Hayır	-8.15	3	5.29
M 43	354.31	0.38	5	9	6	83.5	164.75	0.96	-0.42	-0.75	-1.05	-1.62	Düşük	Hayır	Hayır	-8.76	1	4.16
M 44	463.37	0.29	4	12	7	108.27	213.34	1.22	0.36	-0.1	-2.59	-3.03	Düşük	Hayır	Hayır	-8.87	2	5.28
M 45	288.25	0.13	1	6	4	73.59	107.22	1.62	2.02	1.89	0.16	-3.26	Yüksek	Hayır	Evet	-6.62	0	3.11
M 46	517.42	0.25	5	13	8	123.95	223.65	1.12	-1.43	0.14	-2.37	-2.2	Düşük	Hayır	Hayır	-10.47	3	5.44
M 47	286.24	0	1	6	4	76.01	111.13	1.86	2.53	2.28	-0.03	-3.71	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.25	0	3.02
M 48	610.52	0.44	6	16	10	141.38	269.43	1.58	-0.33	-1.69	-3.89	-3.3	Düşük	Hayır	Evet	-10.26	3	6.52
M 49	300.26	0.06	2	6	3	80.48	100.13	2.47	3.1	2.59	0.22	-4.06	Yüksek	Hayır	Hayır	-5.93	0	3.05

Ek 1. (Devamı)

M 50	360.31	0.11	7	8	5	91.4	144.52	1.17	2.36	1.65	0.9	-3.44	Düşük	Hayır	Hayır	-6.82	0	3.38
M 51	610.52	0.44	7	16	10	140.52	269.43	1.81	-0.88	-2.42	-4.16	-2.88	Düşük	Hayır	Evet	-10.65	3	6.53
M 52	626.52	0.44	7	17	11	142.54	289.66	2.03	-1.23	-2.71	-4.62	-2.76	Düşük	Hayır	Evet	-11	3	6.57
M 53	332.43	0.45	8	4	3	99.31	77.76	3.22	6.41	4.98	3.74	-5.6	Yüksek	Hayır	Hayır	-3.78	0	3.2
M 54	288.42	0.47	7	2	2	92.35	40.46	3.82	6.33	5.29	4.25	-5.37	Yüksek	Evet	Hayır	-3.57	1	2.88
M 55	423.46	0.53	8	10	5	96.38	199.79	1.17	0.08	0.37	-1.39	-2.15	Düşük	Hayır	Evet	-8.83	0	5.42
M 56	433.39	0.29	4	10	6	106.79	162.21	-1.32	0.53	1.32	-1	-2.98	Düşük	Hayır	Hayır	-8.57	1	5.1
M 57	314.46	0.52	7	2	1	100.34	29.46	4.24	6.86	5.93	4.31	-5.84	Yüksek	Hayır	Hayır	-3.35	1	4.26
M 58	449.38	0.29	4	11	8	108.29	193.44	-3.22	0.14	0.38	-1.76	-2.82	Düşük	Hayır	Hayır	-8.94	2	5.27
M 59	450.39	0.38	4	11	7	105.72	186.37	1.41	-0.32	-0.64	-1.91	-2.44	Düşük	Hayır	Hayır	-9.27	2	5.13
M 60	448.38	0.29	3	11	7	109	190.28	1.27	0.86	0.49	-1.84	-3.33	Düşük	Hayır	Hayır	-8.42	2	5.28
M 61	316.48	0.52	9	2	2	101.96	40.46	4.31	7.42	6.07	4.7	-6.08	Yüksek	Hayır	Hayır	-2.96	1	3.14
M 62	338.4	0.19	6	4	2	100.39	66.76	2.7	4.9	4.36	2.92	-4.98	Yüksek	Evet	Hayır	-4.89	0	3.23
M 63	464.38	0.29	4	12	8	110.16	210.51	1.45	1.31	-0.54	-2.59	-3.64	Düşük	Hayır	Evet	-8.2	2	5.23
M 64	426.72	0.93	0	1	1	135.14	20.23	4.77	9.01	8.02	6.92	-8.16	Düşük	Hayır	Hayır	-2.51	1	6.17
M 65	354.31	0.38	5	9	6	83.5	164.75	1.23	-0.42	-0.75	-1.05	-1.62	Düşük	Hayır	Hayır	-8.76	1	4.13
M 66	452.41	0.21	2	9	6	115.19	156.91	1.57	2.24	2.37	0.98	-4.33	Düşük	Hayır	Hayır	-7.47	1	4.48
M 67	312.32	0.47	5	7	5	76.91	119.61	1.43	-0.41	-0.89	-1.05	-1.39	Yüksek	Hayır	Hayır	-8.5	0	4.49
M 68	610.52	0.44	6	16	10	141.12	269.43	1.51	0.01	-2.04	-3.89	-3.51	Düşük	Hayır	Evet	-10.02	3	6.56
M 69	302.24	0	1	7	5	78.03	131.36	1.63	1.54	1.99	-0.56	-3.16	Yüksek	Hayır	Hayır	-7.05	0	3.23
M 70	464.38	0.29	4	12	8	110.16	210.51	2.11	0.36	-0.54	-2.59	-3.04	Düşük	Hayır	Hayır	-8.88	2	5.32
M 71	448.38	0.29	6	11	6	104.86	191.05	1.14	-0.54	-1.47	-3.14	-2.02	Düşük	Hayır	Hayır	-9.42	2	5.57
M 72	338.31	0.38	5	8	5	81.48	144.52	1.45	-0.07	-0.46	-0.54	-1.75	Düşük	Hayır	Hayır	-8.41	0	4.04
M 73	418.39	0.29	6	9	6	104.44	156.91	2.64	1.08	0.06	-1	-3.01	Düşük	Hayır	Evet	-8.09	1	4.87
M 74	594.52	0.44	6	15	9	139.36	249.2	2.79	0.02	-1.39	-3.43	-3.42	Düşük	Hayır	Evet	-9.91	3	6.48

Ek 1. (Devamı)

M 75	434.35	0.25	4	11	7	104.19	190.28	1.86	0.98	0.1	-2.06	-3.27	Düşük	Hayır	Hayır	-8.25	2	5.04
M 76	350.37	0.25	2	4	3	100.03	83.58	2.29	2.22	2.07	1.34	-3.71	Yüksek	Hayır	Evet	-6.86	0	3.67
M 77	450.39	0.33	4	11	8	107.04	189.53	0.72	0.09	-0.63	-1.91	-2.7	Düşük	Hayır	Hayır	-8.98	2	5.63
M 78	595.53	0.44	6	15	10	139.52	252.36	-2.55	-2.68	-0.77	-3.08	-1.73	Düşük	Hayır	Hayır	-11.84	3	6.47
M 79	697.57	0.43	11	19	11	156.99	315.96	-2.09	-1.74	-1.77	-3.93	-2.58	Düşük	Hayır	Hayır	-11.79	3	6.78
M 80	418.39	0.38	4	9	5	101.67	145.91	2.22	0.39	-0.05	-0.92	-2.71	Düşük	Hayır	Evet	-8.58	0	4.91
M 81	270.24	0	1	5	3	73.99	90.9	2.08	2.25	2.58	0.52	-3.46	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.35	0	3.12
M 82	318.24	0	1	8	6	80.06	151.59	1.08	1.18	1.69	-1.08	-3.01	Düşük	Hayır	Hayır	-7.4	1	3.27
M 83	626.52	0.44	7	17	11	142.28	289.66	2.68	-1.44	-3.07	-4.62	-2.62	Düşük	Hayır	Evet	-11.14	3	6.54
M 84	624.54	0.46	7	16	9	145.85	258.43	2.62	-0.01	-1.38	-3.69	-3.51	Düşük	Hayır	Evet	-10.12	3	6.64
M 85	290.27	0.2	1	6	5	74.33	110.38	1.47	0.36	1.22	0.24	-2.22	Yüksek	Hayır	Evet	-7.82	0	3.5
M 86	306.27	0.2	1	7	6	76.36	130.61	0.98	0	0.93	-0.29	-2.08	Yüksek	Hayır	Hayır	-8.17	1	3.53
M 87	449.38	0.29	4	11	8	108.29	193.44	-2.23	0.14	0.38	-1.76	-2.82	Düşük	Hayır	Hayır	-8.94	2	5.19
M 88	626.52	0.44	7	17	11	142.28	289.66	2.06	-1.44	-3.07	-4.62	-2.62	Düşük	Hayır	Evet	-11.14	3	6.6
M 89	410.67	0.83	5	1	0	131.79	17.07	4.58	7.88	8.01	6.53	-7.02	Düşük	Hayır	Hayır	-3.21	1	5.97
M 90	310.43	0.43	4	2	1	97.1	29.46	3.94	6.11	5.62	4.23	-5.74	Yüksek	Evet	Evet	-3.86	1	3.39
M 91	374.34	0.16	8	8	4	95.72	133.52	2.37	2.69	1.74	1.13	-3.66	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.67	0	3.52
M 92	414.71	0.93	6	1	1	133.23	20.23	5	9.08	8.02	6.73	-7.74	Düşük	Hayır	Hayır	-2.38	1	6.18
M 93	450.39	0.38	4	11	7	105.72	186.37	1.41	-0.32	-0.64	-1.91	-2.44	Düşük	Hayır	Hayır	-9.27	2	5.13
M 94	272.25	0.13	1	5	3	71.57	86.99	1.75	2.52	2.19	0.71	-3.49	Yüksek	Hayır	Evet	-6.17	0	3.01
M 95	268.26	0.06	2	4	1	76.44	59.67	2.63	2.7	3.17	2.14	-3.66	Yüksek	Evet	Hayır	-6.02	0	2.96
M 96	284.26	0.06	2	5	2	78.46	79.9	2.56	3.35	2.88	0.77	-4.14	Yüksek	Hayır	Hayır	-5.66	0	2.98
M 97	270.24	0	1	5	3	73.99	90.9	1.89	3.02	2.58	0.52	-3.94	Yüksek	Hayır	Hayır	-5.8	0	2.96
M 98	354.31	0.38	5	9	6	83.5	164.75	0.96	-0.42	-0.75	-1.05	-1.62	Düşük	Hayır	Hayır	-8.76	1	4.16
M 99	286.24	0	1	6	4	76.01	111.13	1.7	1.9	2.28	-0.03	-3.31	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.7	0	3.14

Ek 1. (Devamı)

M 100	316.26	0.06	2	7	4	82.5	120.36	2.35	1.87	2.29	-0.31	-3.36	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.9	0	3.26
M 101	478.4	0.32	5	12	7	114.63	199.51	1.21	0.69	-0.24	-2.37	-3.26	Düşük	Hayır	Hayır	-8.73	2	5.44
M 102	434.35	0.25	3	11	7	104.19	190.28	1.61	0.43	0.1	-2.06	-2.99	Düşük	Hayır	Hayır	-8.64	2	5.05
M 103	386.65	0.93	5	1	1	123.61	20.23	4.96	8.72	7.39	6.34	-7.4	Düşük	Hayır	Hayır	-2.47	1	5.98
M 104	368.51	0.81	6	5	3	103.58	79.15	3.58	2.7	3.08	1.89	-3.43	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.63	0	5.89
M 105	288.25	0.13	1	6	4	72.73	107.22	1.42	1.31	1.16	-0.1	-2.81	Yüksek	Hayır	Hayır	-7.13	0	3.42
M 106	410.67	0.79	5	1	1	132.28	20.23	4.73	7.97	7.72	6.53	-7.08	Düşük	Hayır	Hayır	-3.15	1	6.71
M 107	346.29	0.12	3	8	4	89	129.59	2.62	2.46	2.3	-0.59	-3.81	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.67	0	3.45
M 108	314.46	0.71	4	2	0	95.97	18.46	4.21	5.86	5.63	4.48	-5.41	Yüksek	Evet	Evet	-4.06	1	4.66
M 109	358.47	0.5	8	4	2	107.3	66.76	3.76	6.94	5.62	3.79	-6.08	Yüksek	Hayır	Hayır	-3.56	0	4.4
M 110	452.41	0.21	2	9	6	115.19	156.91	1.57	2.24	2.37	0.98	-4.33	Düşük	Hayır	Hayır	-7.47	1	4.48
M 111	286.24	0	1	6	4	76.01	111.13	2.08	2.66	2.28	-0.03	-3.79	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.16	0	3.04
M 112	448.38	0.29	4	11	7	108.13	190.28	2.04	0.09	-0.24	-2.1	-2.78	Düşük	Hayır	Hayır	-8.97	2	5.15
M 113	386.44	0.74	5	8	5	96.23	136.68	2.28	-1.05	-0.58	-1.06	-1.24	Düşük	Hayır	Evet	-9.4	0	5.77
M 114	350.41	0.68	4	6	2	91.77	77.38	3.71	1.44	1.12	0.94	-2.66	Yüksek	Hayır	Hayır	-7.42	0	5.68
M 115	386.44	0.74	5	8	5	96.23	136.68	2.28	-1.05	-0.58	-1.06	-1.24	Düşük	Hayır	Evet	-9.4	0	5.77
M 116	640.54	0.46	8	17	10	146.75	278.66	2.05	-1.12	-2.76	-4.42	-2.84	Düşük	Hayır	Evet	-11	3	6.64
M 117	626.52	0.44	7	17	11	142.28	289.66	1.52	-1.44	-3.07	-4.62	-2.62	Düşük	Hayır	Evet	-11.14	3	6.56
M 118	266.33	0.28	4	2	0	79.1	26.3	2.69	4.03	3.26	3.74	-4.21	Yüksek	Evet	Hayır	-5.06	0	2.78
M 119	340.42	0.45	4	5	2	100.93	65.82	2.61	1.8	1.58	1.4	-3.12	Yüksek	Evet	Evet	-7.1	0	4.46
M 120	329.39	0.37	4	5	2	97.01	62.16	3.13	3.01	2.18	1.75	-3.88	Yüksek	Evet	Evet	-6.17	0	3.07
M 121	412.69	0.86	5	1	1	132.75	20.23	5.01	8.56	7.8	6.62	-7.46	Düşük	Hayır	Hayır	-2.74	1	6.21
M 122	412.69	0.86	5	1	1	132.75	20.23	4.77	8.3	7.8	6.62	-7.3	Düşük	Hayır	Hayır	-2.92	1	6.09
M 123	464.38	0.29	4	12	8	110.16	210.51	2.11	0.36	-0.54	-2.59	-3.04	Düşük	Hayır	Hayır	-8.88	2	5.32
M 124	316.26	0.06	2	7	4	82.5	120.36	2.1	1.87	2.29	-0.31	-3.36	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.9	0	3.26

Ek 1. (Devamı)

M 125	286.28	0.19	2	5	2	76.04	75.99	2.41	2.85	2.49	0.96	-3.7	Yüksek	Evet	Hayır	-6.02	0	3.11
M 126	338.31	0.38	5	8	5	81.48	144.52	0.88	-0.07	-0.46	-0.54	-1.75	Düşük	Hayır	Hayır	-8.41	0	4.07
M 127	178.23	0	0	0	0	61.45	0	2.35	4.46	3.99	5.17	-4.49	Düşük	Evet	Hayır	-4.22	1	1
M 128	230.3	0.53	0	2	0	67.74	26.3	2.67	2.57	3.02	3.26	-2.89	Yüksek	Evet	Hayır	-5.88	0	4.17
M 129	434.65	0.7	1	2	1	134.18	37.3	4.3	5.49	6.96	5.62	-5.93	Düşük	Hayır	Hayır	-5.05	1	6.62
M 130	204.35	0.73	0	0	0	68.78	0	3.23	4.68	4.87	4.63	-4.06	Düşük	Hayır	Hayır	-4.22	1	3.76
M 131	256.25	0.13	1	4	2	69.55	66.76	1.73	2.3	2.48	1.27	-3.28	Yüksek	Evet	Evet	-6.23	0	2.95
M 132	303.24	0	1	7	6	78.2	134.52	-2.79	0.41	2.61	-0.22	-2.45	Yüksek	Hayır	Evet	-7.86	1	3.18
M 133	284.26	0.46	4	7	4	65.97	116.45	1.31	-0.91	-1.32	-1.57	-0.99	Yüksek	Hayır	Hayır	-8.68	0	3.99
M 134	432.38	0.29	3	10	7	106.61	181.05	1.94	0.21	-0.23	-2.02	-2.84	Düşük	Hayır	Hayır	-8.79	1	4.99
M 135	465.46	0.06	6	10	4	110.62	199.55	1.48	1.82	5.38	1.58	-3.86	Düşük	Hayır	Hayır	-7.85	1	3.47
M 136	288.3	0	1	3	2	86.79	57.53	2.5	4.1	4.02	2.55	-4.68	Yüksek	Evet	Hayır	-5.15	0	3.13
M 137	472.7	0.9	1	4	3	138.11	77.76	3.6	5.93	6.2	4.97	-6.44	Yüksek	Hayır	Evet	-4.97	1	6.47
M 138	381.55	0.86	6	5	4	121.13	84.83	3.4	1.82	0.43	1.08	-2.96	Yüksek	Hayır	Evet	-7.34	0	5.82
M 139	274.27	0.13	4	5	4	74.02	97.99	1.41	2.63	2.32	1.1	-3.38	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.11	0	1.88
M 140	302.24	0	1	7	5	78.03	131.36	1.87	1.54	1.99	-0.56	-3.16	Yüksek	Hayır	Hayır	-7.05	0	3.18
M 141	330.29	0.12	3	7	3	86.97	109.36	2.81	2.19	2.59	-0.07	-3.56	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.76	0	3.41
M 142	204.35	0.73	0	0	0	68.78	0	3.34	4.44	4.87	4.63	-3.9	Düşük	Hayır	Hayır	-4.39	1	4.14
M 143	456.7	0.9	1	3	2	136.91	57.53	3.71	7.34	7.09	5.82	-7.23	Düşük	Hayır	Hayır	-3.87	1	6.21
M 144	270.28	0.06	4	4	2	76.79	66.76	2.37	2.24	2.89	1.83	-3.11	Yüksek	Evet	Hayır	-6.36	0	2.6
M 145	464.47	0.44	7	11	7	105.45	235.81	-0.27	-0.44	0.16	-2.28	-2.2	Düşük	Hayır	Hayır	-9.45	2	5.14
M 146	614.55	0.3	8	14	10	149.05	262.74	1.13	-0.14	-0.39	-3.09	-3.24	Düşük	Hayır	Evet	-10.15	3	6.27
M 147	222.37	0.87	1	1	1	70.72	20.23	3.15	3.34	3.78	3.67	-3.26	Yüksek	Evet	Hayır	-5.29	0	4.29
M 148	306.27	0.2	1	7	6	76.36	130.61	0.98	0	0.93	-0.29	-2.08	Yüksek	Hayır	Hayır	-8.17	1	3.53
M 149	439.57	0.81	8	6	0	124.17	113.81	4.03	3.1	1.65	2.92	-3.99	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.78	0	5.25

Ek 1. (Devamı)

M 150	358.39	0.35	6	6	2	96.13	85.22	2.47	3.26	2.69	1.9	-4.06	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.17	0	3.3
M 151	200.32	0.47	1	0	0	68.39	0	3.12	4.41	4.54	5.36	-4.09	Düşük	Hayır	Hayır	-4.39	1	3.22
M 152	287.24	0	1	6	5	76.17	114.29	-2.62	0.77	2.91	0.32	-2.6	Yüksek	Hayır	Evet	-7.51	0	3.15
M 153	330.46	0.62	5	3	2	99.07	49.69	3.76	5.43	4.71	3.51	-5.16	Yüksek	Evet	Hayır	-4.46	0	4.56
M 154	426.72	0.87	4	1	1	137.04	20.23	5.09	8.91	8.48	6.82	-7.83	Düşük	Hayır	Hayır	-2.58	1	6.07
M 155	668.77	0.75	10	11	2	178.48	144.3	3.09	0.43	1.03	0.78	-3.69	Düşük	Hayır	Evet	-10.07	2	7.49
M 156	301.27	0.06	2	6	4	80.64	103.29	-1.94	2.27	3.21	0.57	-3.54	Yüksek	Hayır	Evet	-6.53	0	3.18
M 157	317.27	0.06	2	7	5	82.66	123.52	-2.01	1.91	2.92	0.03	-3.39	Yüksek	Hayır	Evet	-6.88	0	3.23
M 158	478.36	0.24	4	13	8	110.77	227.58	0.75	0.61	-0.45	-2.6	-3.27	Düşük	Hayır	Evet	-8.78	2	5.26
M 159	448.38	0.29	4	11	7	108.13	190.28	0.53	0.72	-0.24	-2.1	-3.18	Düşük	Hayır	Hayır	-8.52	2	5.29
M 160	284.26	0.06	2	5	2	78.46	79.9	1.91	2.8	2.88	0.77	-3.8	Yüksek	Hayır	Hayır	-6.05	0	3.07
M 161	204.35	0.73	1	0	0	69.04	0	3.39	4.46	4.58	4.63	-3.85	Düşük	Hayır	Hayır	-4.38	1	4.44
M 162	306.27	0.2	1	7	6	76.36	130.61	0.98	0	0.93	-0.29	-2.08	Yüksek	Hayır	Hayır	-8.17	1	3.53
M 163	216.32	0.6	0	1	0	66.96	9.23	3.01	3.09	3.79	3.46	-3.41	Yüksek	Evet	Evet	-5.43	0	3.54
M 164	290.27	0.2	1	6	5	74.33	110.38	1.47	0.36	1.22	0.24	-2.22	Yüksek	Hayır	Evet	-7.82	0	3.5
M 165	198.3	0.33	1	0	0	68.46	0	3.06	5.57	4.58	5.62	-5.01	Düşük	Hayır	Hayır	-3.55	1	1.05
M 166	270.28	0.54	4	6	4	64.95	99.38	1.6	-0.7	-1.15	-0.95	-1.04	Yüksek	Hayır	Hayır	-8.45	0	4.2
M 167	479.41	0.32	5	12	8	114.79	202.67	-5.79	0.11	0.39	-2.03	-2.9	Düşük	Hayır	Hayır	-9.15	2	5.42
M 168	207.25	0	1	1	0	66.06	13.14	-0.76	3.51	4.38	3.28	-4.01	Yüksek	Evet	Evet	-5.07	0	2.78
M 169	270.28	0.54	4	6	4	64.95	99.38	1.6	-0.7	-1.15	-0.95	-1.04	Yüksek	Hayır	Hayır	-8.45	0	4.2
M 170	204.35	0.87	1	0	0	67.14	0	3.41	4.47	4.27	5.65	-3.86	Düşük	Evet	Hayır	-4.37	1	5.31
M 171	464.38	0.29	4	12	8	110.16	210.51	2.2	0.36	-0.54	-2.59	-3.04	Düşük	Hayır	Evet	-8.88	2	5.33
M 172	202.34	0.6	1	0	0	68.07	0	3.19	5.12	4.63	5.45	-4.55	Düşük	Hayır	Hayır	-3.9	1	2.61
M 173	409.43	0.5	7	10	5	91.57	199.79	0.32	-0.22	-0.02	-1.65	-1.95	Düşük	Hayır	Evet	-8.95	0	5.27
M 174	358.47	0.68	5	4	2	102.97	66.76	2.88	6.08	5.12	3.96	-5.73	Yüksek	Hayır	Evet	-4.17	0	4.6

Ek 1. (Devamı)

M 175	204.35	0.87	1	0	0	67.14	0	3.39	4.71	4.27	5.65	-4.01	Düşük	Evet	Hayır	-4.2	1	4.24
M 176	309.32	0.33	0	5	1	86.2	48.95	3.06	2.65	1.85	2.33	-3.81	Yüksek	Evet	Evet	-6.31	0	3.49
M 177	558.7	0.75	6	8	3	150.94	138.2	3.45	2.64	3.5	1.76	-4.57	Düşük	Hayır	Evet	-7.83	1	6.79
M 178	204.35	0.73	1	0	0	69.04	0	3.38	4.08	4.58	4.63	-3.61	Düşük	Hayır	Hayır	-4.65	1	4.35
M 179	272.21	0.27	5	8	6	60.59	155.52	0.26	-0.82	-1.1	-1.12	-0.91	Düşük	Hayır	Hayır	-8.54	1	2.71
M 180	414.71	0.93	6	1	1	133.23	20.23	4.79	9.34	8.02	6.73	-7.9	Düşük	Hayır	Hayır	-2.2	1	6.3
M 181	258.31	0.25	6	3	2	75.45	49.69	2.48	3.06	2.9	2.57	-3.44	Yüksek	Evet	Hayır	-5.7	0	1.84
M 182	271.24	0	1	5	4	74.15	94.06	-2.44	2.29	3.2	0.86	-3.49	Yüksek	Hayır	Evet	-6.33	0	3.04
M 183	398.66	0.86	4	1	1	127.95	20.23	4.82	8.02	7.41	6.43	-7.1	Düşük	Hayır	Hayır	-3.04	1	6.09
M 184	204.35	0.73	1	0	0	69.04	0	3.39	4.31	4.58	4.63	-3.76	Düşük	Hayır	Hayır	-4.49	1	4.35
M 185	456.7	0.9	2	3	2	136.91	57.53	3.79	8.21	7.09	5.82	-7.71	Düşük	Hayır	Hayır	-3.26	1	5.63
M 186	298.29	0.5	4	7	4	70.78	116.45	1.25	-0.68	-0.93	-1.31	-1.21	Yüksek	Hayır	Hayır	-8.6	0	4.04
M 187	216.24	0.25	1	3	3	64.22	65.12	1.01	-1.16	0.73	-1.38	-0.8	Yüksek	Hayır	Hayır	-8.44	0	2.46

(Molekül: M))

Ek 2. Moleküler Kenetlenme Sonucunda Belirlenen Bileşenlerin SMILES Bilgileri

Bileşen ID	Molekül İsmi	SMILES
CID_9875401	Rivaroksaban	<chem>C1COCC(=O)N1C2=CC=C(C=C2)N3CC(OC3=O)CNC(=O)C4=C(C=C(S4)Cl</chem>
CID_122738	Prosiyanidin B2	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=CC(=C2)C3C(C(OC4=CC(=CC(=C34)O)O)C5=C(C(=C(C=C5)O)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O</chem>
CID_147299	Prosiyanidin B4	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=CC(=C2)C3C(C(OC4=CC(=CC(=C34)O)O)C5=C(C(=C(C=C5)O)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O</chem>
CID_5280637	Sinarosid/Luteolin 7-O-glukozid	<chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
CID_5458879	N-Kumaroil serotonin	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC(=O)NCCC2=CNC3=C2C=C(C=C3)O)O</chem>
CID_44257033	5-karboksipiranosiyonidin 3-O-(6"-O-malonil-beta-glukopiranosid)	<chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=C(C3=C4C(=CC(=[OH+])C=C4O2)OC(=C3)C(=O)O)OC5C(C(C(C(O5)COC(=O)CC(=O)O)O)O)O)O</chem>
CID_5282160	Kuersimeritrin	<chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O</chem>
CID_5318569	İzoginkgetin	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(O2)C(=C(C=C3O)O)C4=C(C=CC(=C4)C5=CC(=O)C6=C(C=C(C=C6O5)O)O)OC</chem>
CID_5458878	Nb-p-Kumaroiltriptamin	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CCNC(=O)C=CC3=CC=C(C=C3)O</chem>
CID_44256721	Siyanidin 3-laminaribiosid	<chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C2OC4C(C(C(C(O4)CO)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O)O)O</chem>
CID_5281406	Dafnoretin	<chem>COC1=C(C=C2C(=C1)C=C(C(=O)O2)OC3=CC4=C(C=C3)C=CC(=O)O4)O</chem>
CID_5969616	Moshamin	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C=CC(=O)NCCC2=CNC3=C2C=C(C=C3)O)O</chem>
CID_13093777	luteolin 7-O-beta-d-glukopiranosid	<chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
CID_44259247	Kuersetin 7-rutinosid	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=CC(=C4C(=C3)OC(=C(C4=O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O)O</chem>
CID_441688	Siyanin	<chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=C(C=C3C(=CC(=CC3=[O+])O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O</chem>
CID_44257999	Kuersetin 7-(6"-asetilglukozid)	<chem>CC(=O)OCC1C(C(C(C(O1)OC2=CC(=C3C(=C2)OC(=C(C3=O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>
CID_6455477	İsorhamnetin-7-O-glukozid	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
CID_5360621	Morfin-6-glukuronid	<chem>CN1CCC23C4C1CC5=C2C(=C(C=C5)O)OC3C(C=C4)OC6C(C(C(C(O6)C(=O)O)O)O)O</chem>
CID_5381351	Kuersetin-7-O-Glukozid	<chem>C1=CC(=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>

Ek 2. (Devamı)

CID_656506	3-İndolilmetilglukozinolat	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(=NOS(=O)(=O)O)SC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
CID_6602378	Glukobrassisin	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(=NOS(=O)(=O)O)SC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
CID_9576416	Neoglukobrassisin	<chem>CON1C=C(C2=CC=CC=C21)CC(=NOS(=O)(=O)O)SC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
CID_10052949	Salvianolik asit H	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)OC(=CC3=CC(=C(C=C3)O)O)C(=O)O)O)O</chem>
CID_102446088	8-p-Hidroksibenzilzoviteksin	<chem>C1=CC(=CC=C1CC2=C(C(=C(C3=C2OC(=CC3=O)C4=CC=C(C=C4)O)O)C5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O</chem>
CID_44256854	Peonidin 3-(6'-malonilglukozid)-5-glukozid	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C=C3C(=CC(=CC3=[O+])2)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)OC5C(C(C(C(O5)COC(=O)CC(=O)O)O)O)O</chem>
CID_5271805	Ginkgetin	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC)O)C4=C(C=C(C5=C4OC(=CC5=O)C6=CC=C(C=C6)O)O)O</chem>
CID_6325475	Khekadaengosid E	<chem>CC1(C2=CCC3C4(CC(C(C4(CC(=O)C3(C2C=C(C1=O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C)C(C(C(C(=CC(C(C)O)O)O)O)C)C</chem>
CID_74414058	Kaempferol-7-o-glukozid	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)[O-])O</chem>
CID_114776	İzoorientin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
CID_15612566	Neril 6-O-alfa-L-ramnopiranosil-beta-D-glukopiranosid	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OCC=C(C)CCC=C(C)C)O)O)O)O)O</chem>
CID_169511	Trakelosid	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)CC2COC(=O)C2(CC3=CC(=C(C=C3)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)OC)O)OC</chem>
CID_44256715	Krizantemin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=[O+])C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
CID_6441519	kukurbitasin I 2-O-beta-D-glukopiranosid	<chem>CC1(C2=CCC3C4(CC(C(C4(CC(=O)C3(C2C=C(C1=O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)C)C(C(C(C(=O)C=CC(C(C)O)O)O)C)C</chem>
CID_6537198	İndolilglukozinolat	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(=NOS(=O)(=O)O)SC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
CID_13990893	Prosiyanidin B7	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=C(C(=C2)O)C3C(C(OC4=CC(=CC(=C34)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O</chem>
CID_5377686	Flazin	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C3=CC(=NC(=C3N2)C4=CC=C(O4)CO)C(=O)</chem>
CID_5994	Pregn-4-en-3,20-dion	<chem>CC(=O)C1CCC2C1(CCC3C2CCC4=CC(=O)CCC34C)C</chem>
CID_6443665	Hidroksisafloor Sarı A	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC(=C2C(=C(C(=O)C(C2=O)(C3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
CID_6449999	Kanabigerolik asit	<chem>CCCCC1=CC(=C(C(=C1C(=O)O)O)CC=C(C)CCC=C(C)C)O</chem>

Ek 2. (Devamı)

CID_91872956	Kaempferol-3,7-di-o-glukozit	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O</chem>
CID_10006384	Kuersetin 3-O-(6"-asetil-glukozit)	<chem>CC(=O)OCC1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>
CID_124017	Prosiyanidin B5	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=C(C(=C2)O)C3C(C(OC4=CC(=CC(=C34)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O</chem>
CID_1794427	Klorojenik Asit	<chem>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</chem>
CID_25203368	Kuersetin-3-glukozit	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)[O-]</chem>
CID_440735	Eriodiktyol	<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O</chem>
CID_44257032	5-karboksipiranosiyonidin 3-O-beta-glukopiranozit	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C3=C4C(=CC(=[OH+])C=C4O2)OC(=C3)C(=O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O</chem>
CID_5280445	Luteolin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
CID_5280805	Rutin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>
CID_5281612	Diosmetin	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
CID_5281792	Rosmarinik asit	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</chem>
CID_5282155	Kaempferol 3-O-sophoroside	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O</chem>
CID_5282166	Quosp	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O</chem>
CID_59444383	Kanabigerovarinik asit	<chem>CCCC1=CC(=C(C(=C1C(=O)O)O)CC=C(C)CCC=C(C)C)O</chem>
CID_59444407	Kanabigerovarin	<chem>CCCC1=CC(=C(C(=C1)O)CC=C(C)CCC=C(C)C)O</chem>
CID_656555	Glukonasturtin	<chem>C1=CC=C(C=C1)CCC(=NOS(=O)(=O)O)SC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
CID_12137510	Peonidin 3-arabinozit	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=[O+])C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)O)O)O)O)O)O</chem>
CID_30219	Kanabikromen	<chem>CCCCC1=CC(=C2C=CC(OC2=C1)(C)CCC=C(C)C)O</chem>
CID_441667	Kuromanin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=[O+])C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O)O</chem>
CID_46173973	Neokatramin	<chem>C1C(OC2=C(C1=O)C(=C(C(=C2)O)O)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)C4=CC=C(C=C4)O</chem>
CID_5280459	Kuersitrin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>
CID_5315659	Kanabigerol	<chem>CCCCC1=CC(=C(C(=C1)O)CC=C(C)CCC=C(C)C)O</chem>
CID_5318998	Likokalkon a	<chem>CC(C)(C=C)C1=C(C=C(C(=C1)C=CC(=O)C2=CC=C(C=C2)O)OC)O</chem>

Ek 2. (Devamı)

CID_5320844	Spiraeoside	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>
CID_73170	alfa-Amirin	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C)C2C1C)C)C</chem>
CID_9798666	Kriptoklorojenik asit	<chem>C1C(C(C(C(C1(C(=O)O)O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O</chem>
CID_10456516	Kinkonain Ib	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=CC3=C2C(C(=O)O3)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O</chem>
CID_14048613	Sachaliside	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CCOC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)O</chem>
CID_25080064	Vincetoksikozit A	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=CC(=C3C(=C2)OC(=C(C3=O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O</chem>
CID_5280343	Kuersetin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)O)O)O</chem>
CID_5280804	İzokuersetin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>
CID_5281241	Kartamone	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC(=O)C2=C(C(=O)C(=O)C=C2O)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)O</chem>
CID_5281766	4-p-Kumaroilkinik asit	<chem>C1C(C(C(C(C1(C(=O)O)O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC=C(C=C2)O)O</chem>
CID_5318591	İzolikuritin	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC(=O)C2=C(C=C(C(=C2)O)O)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
CID_5318767	Kaempferol-3-O-rutinosid/Nikotiflorin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC=C(C=C5)O)O)O)O)O)O</chem>
CID_5490064	Avicularin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
CID_11725426	Serotobenin	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2C3C4=C(O2)C=CC5=C4C(=CN5)CCNC3=O)O</chem>
CID_15719498	Syanidin-3-o-beta-glukopiranozid	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2C(=CC3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
CID_441674	Keracyanin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=CC4=C(C=C(C(=C4O+)=C3C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O)O)O</chem>
CID_44256748	Syanidin 3-(6"-malonyllaminaribiosid)	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=[O+])C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(C(O4)COC(=O)CC(=O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O)O</chem>
CID_503737	Likiritin	<chem>C1C(OC2=C(C1=O)C=CC(=C2)O)C3=CC=C(C=C3)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>
CID_5281616	Galangin	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)O</chem>
CID_5281672	Mirisetin	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)O</chem>
CID_5320835	Kuersetin 3,4'-diglukozid	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O</chem>

Ek 2. (Devamı)

CID_5481663	Narsisin	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)OC)O)O)O)O)O</chem>
CID_72276	Epikateşin	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
CID_72277	Epigallokateşin	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
CID_73981555	Syanidin 4'-glukozid	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=[O+])C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>
CID_10121947	Kuersetin 3,7-diglukozid	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O</chem>
CID_21159864	alfa-Spinasteron	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CCC4C3(CCC(=O)C4)C)C(C)C</chem>
CID_2543	Kanabinol	<chem>CCCCC1=CC(=C2C(=C1)OC(C3=C2C=C(C=C3)C)C)C)O</chem>
CID_3012090	Rosmarinik Asit Metil Ester	<chem>COC(=O)C(CC1=CC(=C(C=C1)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O</chem>
CID_3080632	Stigmast-7-en-3-ol	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CCC4C3(CCC(C4)O)C)C)C(C)C</chem>
CID_42608098	Karthamidin 5-glukozit	<chem>C1C(OC2=C(C1=O)C(=C(C(=C2)O)O)OC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)C4=CC=C(C=C4)O</chem>
CID_439246	Naringenin	<chem>C1C(OC2=CC(=CC(=C2C1=O)O)O)C3=CC=C(C=C3)O</chem>
CID_442768	Dalbergin	<chem>COC1=C(C=C2C(=CC(=O)OC2=C1)C3=CC=CC=C3)O</chem>
CID_5280442	Akasetin	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O</chem>
CID_5280443	Apigenin	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
CID_5280633	Neoklorojenik asit	<chem>C1C(C(C(CC1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O</chem>
CID_5280863	Kaempferol	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
CID_5281654	İsorhamnetin	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
CID_5318645	izorhamnetin 3-O-glukozit	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
CID_5481224	Guaijaverin	<chem>C1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>
CID_5997	Kolest-5-en-3beta-ol	<chem>CC(C)CCCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C</chem>
CID_102286643	alfa-Bisabololbeta-D-fukopiranosid	<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC(C)(CCC=C(C)C)C2CCC(=CC2)C)O)O)O</chem>
CID_122850	Aromadendrin	<chem>C1=CC(=CC=C1C2C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
CID_12303924	Korbistiol	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C</chem>
CID_15291051	Laciniatin	<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C(O2)C=C(C(=C3O)OC)O)O)O</chem>
CID_186149	Kannabisitran	<chem>CCCCC1=CC2=C3C4CC(CCC4C(O2)(C)C)(OC3=C1)C</chem>

Ek 2. (Devamı)

CID_3084339	Kannabikromenik asit	<chem>CCCCC1=CC2=C(C=CC(O2)(C)CCC=C(C)C)C(=C1C(=O)O)O</chem>
CID_442675	Kinkonain Ia	<chem>C1C(C(OC2=C1C(=CC3=C2C(CC(=O)O3)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O</chem>
CID_5281697	Scutellarein	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)O)O)O</chem>
CID_5491693	Kaempferol 4'-glukozit	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>
CID_9930064	Roseosid	<chem>CC1=CC(=O)CC(C1(C=CC(C)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)(C)C</chem>
CID_101412415	Karthamosid A1	<chem>CC=CC#CC#CCCCOC1C(C(C2C(O1)COC(O2)(C)C)O)O</chem>
CID_10317980	Korchoionoside C	<chem>CC1=CC(=O)CC(C1(C=CC(C)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O)(C)C</chem>
CID_11802256	İsorhamnetin 3,4'-diglukozit	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O</chem>
CID_14375137	6-Hidroksikaempferol 3,6-diglukozid	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O</chem>
CID_14546897	2,3-Dibenzilbütirolakton	<chem>C1C(C(C(=O)O1)CC2=CC=CC=C2)CC3=CC=CC=C3</chem>
CID_157225	3-Hidroksikinin	<chem>COC1=CC2=C(C=CN=C2C=C1)C(C3CC4CCN3CC4(C=C)O)O</chem>
CID_439653	Retikülin	<chem>CN1CCC2=CC(=C(C=C2C1CC3=CC(=C(C=C3)OC)O)O)OC</chem>
CID_5280794	Stigmasterol	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C</chem>
CID_5281331	alfa-Spinasterol	<chem>CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CCC4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C</chem>
CID_5281643	Hiperozid	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C(=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
CID_5377945	6-Metoksikamferol	<chem>COC1=C(C2=C(C=C1O)OC(=C(C2=O)O)C3=CC=C(C=C3)O)O</chem>
CID_73571	Sakuranetin	<chem>COC1=CC(=C2C(=O)CC(OC2=C1)C3=CC=C(C=C3)O)O</chem>
CID_9945785	3-p-Kumaroilkinik asit	<chem>C1C(C(C(C1(C(=O)O)O)OC(=O)C=CC2=CC=C(C=C2)O)O)O</chem>
CID_995	Fenantren	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=CC3=CC=CC=C32</chem>
CID_100572	Eremantin	<chem>CC1=CCC2C(C3C1CCC3=C)OC(=O)C2=C</chem>
CID_101306940	Sitrülolonol	<chem>CC1=CCC(C2=C1C3(CC(=O)C4C(C3(C2)C)CC=C5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C(=C)C</chem>
CID_10655819	Selina-4(15),7(11)-dien	<chem>CC(=C1CCC2(CCCC(=C)C2C1)C)C</chem>
CID_114829	Likritiyonin	<chem>C1C(OC2=C(C1=O)C=CC(=C2)O)C3=CC=C(C=C3)O</chem>
CID_128853	3,3',4',5,5',7-Heksahidroksiflavilyum	<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O</chem>
CID_12896796	Helisid	<chem>C1=CC(=CC=C1C=O)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>

Ek 2. (Devamı)

CID_162350	İzoviteksin	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)C4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
CID_175587	4-Asetamido-5-hidroksi-6-fenildiazenilnaftalin-1,7-disülfonik asit	<chem>CC(=O)NC1=C2C(=C(C=C1)S(=O)(=O)O)C=C(C(=C2O)N=NC3=C(C=CC=C3)S(=O)(=O)O</chem>
CID_193093	5,6-Dihidroksi-7-fenilfenalen-1-on	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=C3C4=C(C(=C2)C(=O)C=CC4=CC(=C3O)O</chem>
CID_382831	Pomolik asit	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C)C2C1(C)O)C)C(=O)O</chem>
CID_442846	Kannabisativin	<chem>CCCCC(C(C1C=CCC2N1CCCNCCCCNC(=O)C2)O)O</chem>
CID_4788	Floretin	<chem>C1=CC(=CC=C1CCC(=O)C2=C(C=C(C(=C2O)O)O)O</chem>
CID_5281638	6-Hidroksikamferol	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)O)O)O</chem>
CID_5320945	Rhamnazin	<chem>COC1=CC(=C2C(=C1)OC(=C(C2=O)O)C3=CC(=C(C(=C3O)OC)O</chem>
CID_6432648	Selina-3,7(11)-dien	<chem>CC1=CCCC2(C1CC(=C(C)C)CC2)C</chem>
CID_64945	Ursolilik Asit	<chem>CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C)C2C1(C)C)C(=O)O</chem>
CID_85012602	4,4'-Dihidroksi-3'-metoksikalkon	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C(=O)C=CC2=CC=C(C(=C2)O)O</chem>
CID_9576741	4-Hidroksiglukobrassisin	<chem>C1=CC2=C(C(=C1)O)C(=CN2)CC(=NOS(=O)(=O)O)SC3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O</chem>
CID_101616857	Safflamin C	<chem>C1=CC(=CC=C1C=CC(=C2C(=C(C(=O)C(C2=O)(C3C(C(C(C(O3)CO)O)O)O)C(CC(=O)O)C4=CC=C(C(=C4)O)O)O)O</chem>
CID_10398656	alfa-Kadinol	<chem>CC1=CC2C(CCC(C2CC1)(C)O)C(C)C</chem>
CID_10425234	(+)-Epigallokateşin	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)O</chem>
CID_115163	Pivmesilinam	<chem>CC1(C(N2C(S1)C(C2=O)N=CN3CCCCC3)C(=O)OCOC(=O)C(C)(C)C</chem>
CID_119205	Matairesinol	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)CC2COC(=O)C2CC3=CC(=C(C(=C3)O)OC)O</chem>
CID_12302243	alfa-Kalakoren	<chem>CC1=CCC(C2=C1C=CC(=C2)C)C(C)C</chem>
CID_128861	Syanidin	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O)O</chem>
CID_162113	Kannabielsoin	<chem>CCCCC1=CC(=C2C3C(CCC(C3OC2=C1)(C)O)C(=C)C)O</chem>
CID_246983	Lanosterol	<chem>CC(CCC=C(C)C)C1CCC2(C1(CCC3=C2CCC4C3(CCC(C4(C)C)O)C)C)C</chem>
CID_441745	Likakonitin	<chem>CCN1CC2(CCC(C34C2C(C(C31)(C5(CC(C6CC4C5C6OC)OC)O)OC)OC)COC(=O)C7=CC=CC=C7N8C(=O)CCCC8=O</chem>
CID_441773	Peonidin	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O)O</chem>
CID_441774	Petunidin	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)O)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O</chem>

Ek 2. (Devamı)

CID_5274585	Kuersituron	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)C(=O)O)O)O)O)O</chem>
CID_5282102	Astragalin	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
CID_5315202	Thevetiaflavon	<chem>COC1=CC(=CC2=C1C(=O)C=C(O2)C3=CC=C(C=C3)O)O</chem>
CID_6427091	Cadina-1,4-dien	<chem>CC1CCC(C2C1=CCC(=C2)C)C(C)C</chem>
CID_65084	Gallokateşin	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)O</chem>
CID_85657558	(1,11)-Oksido kalamenen	<chem>CC1=CC2=C(C=C1)C3(CCC2C(O3)(C)C)C</chem>
CID_9064	Cianidanol	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C(=C3)O)O)O)O</chem>
CID_10225	Kadalen	<chem>CC1=CC2=C(C=CC(=C2C=C1)C)C(C)C</chem>
CID_13254166	Benzil-beta-d-glukopiranosid	<chem>C1=CC=C(C=C1)COC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
CID_14311149	Petunidin 3-galaktozid	<chem>COC1=CC(=CC(=C1O)O)C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2OC4C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
CID_145858	Flavilyum	<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=[O+]C3=CC=CC=C3C=C2</chem>
CID_188977	Benzil beta-d-glukopiranosid	<chem>C1=CC=C(C=C1)COC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
CID_442359	alfa-Küpebene	<chem>CC1CCC(C2C13C2C(=CC3)C)C(C)C</chem>
CID_44259730	6-Hidroksikaempferol 3-glukozid	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(O2)C=C(C(=C3O)O)O)OC4C(C(C(O4)CO)O)O)O</chem>
CID_6429077	Kalamenen	<chem>CC1CCC(C2=C1C=CC(=C2)C)C(C)C</chem>
CID_656498	Glukotropaeolin	<chem>C1=CC=C(C=C1)CC(=NOS(=O)(=O)O)SC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
CID_71437560	Kannabisiklolik asit	<chem>CCCCC1=CC2=C(C3C4C(C3(C)C)CCC4(O2)C)C(=C1C(=O)O)O</chem>
CID_93081	beta-Küpebene	<chem>CC1CCC(C2C13C2C(=C)CC3)C(C)C</chem>
CID_11438278	Kriptodorin	<chem>C1CNC2CC3=CC4=C(C=C3C5=C2C1=CC6=C5OC6)OCO4</chem>
CID_122130491	[(E,6R)-6-[(2S,9R,13R,16R,17R)-2,16-dihidroksi-4,4,9,13,14-pentametil-3,11-diokso-2,7,8,10,12,15,16,17-oktahidro-1H-siklopenta[a]fenantren-17-il]-6-hidroksi-2-metil-5-oksohept-3-en-2-il]asetat/Kukurbitasin	<chem>CC(=O)OC(C)(C)C=CC(=O)C(C)(C1C(C2C1(CC(=O)C3(C2CC=C4C3CC(C(=O)C4(C)C)O)C)C)O)O</chem>
CID_12306047	alfa-Muurolen	<chem>CC1=CC2C(CC1)C(=CCC2C(C)C)C</chem>
CID_161871	Fukiik asit	<chem>C1=CC(=C(C=C1CC(C(C(=O)O)O)(C(=O)O)O)O)O</chem>
CID_222284	Beta-Sitosterol	<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C</chem>

Ek 2. (Devamı)

CID_23050675	p-Hidroksibenzilmetileter	<chem>C1=CC(=CC=C1CCOCCC2=CC=C(C=C2)O)O</chem>
CID_440832	Pelargonidin	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=[O+]C3=CC(=CC(=C3C=C2O)O)O)O</chem>
CID_5281327	Brassicasterol	<chem>CC(C)C(C)C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C</chem>
CID_6432404	(+)-gamma-Kadinen	<chem>CC1=CC2C(CC1)C(=C)CCC2C(C)C</chem>
CID_64971	Betulinik Asit	<chem>CC(=C)C1CCC2(C1C3CCC4C5(CCC(C(C5CCC4(C3(CC2)C)C)(C)C)O)C)C(=O)O</chem>
CID_92123	Picein	<chem>CC(=O)C1=CC=C(C=C1)OC2C(C(C(C(O2)CO)O)O)O</chem>
CID_98285	2,3,4,9-Tetrahidro-1H-beta-karbolin-3-karboksilik asit	<chem>C1C(NCC2=C1C3=CC=CC=C3N2)C(=O)O</chem>

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Işık ÇAKMAK
Uyruğu : TC
Doğum Tarihi :
E-Posta :

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2024
Yüksek Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi	2017
Lisans	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi	2012
Lise	Trabzon Fatih Lisesi	2008

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

1. Şahin ME, Çakmak I (2015). Design of Wave Energy Converter System with Linear Generator, Acta Physica Polonica A (Lisans).

BİLDİRİLER

1. Şahin ME, Çakmak I (2014). Design Of Wave Energy Converter System With Linear Generator, 25 International Conference On Computational And Experimental Science And Engineering (Lisans).
2. Ünsal S, Çakmak I, Hacıslamoğlu E, Demir A, Yöney A, Turhan K (2016). Prediction of Prognosis After Radiotherapy in Non-Small Cell Lung Carcinoma Using SVM, Boistatistics Congress.

3. Ünsal S, Özdemir S, Çakmak I, Bayraklı A, Albayrak M, Turhan K, Dogan T & Acar AC (2022). A Protein Representation Model for Low-Data Protein Function Prediction, *15th International Symposium on Health Informatics and Bioinformatics (HIBIT'22)*.
4. Ünsal S, Ozdemir S, Özdinc I, Bayraklı A, Albayrak M, Turhan K, Doğan T & Acar, AC (2023). Holistic Protein Representation (HOPER): Few-Shot Protein Function Prediction with Multimodal Representation Learning. *ISMB/ECCB 2023: 31st Annual International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology*, Lyon, France.
5. Çakmak I, Pak AB, Ercin ME (2024). In Silico Screening Of The Interaction Of Factor Xa And Melilotus Officinalis Phytochemicals, *15. Tıp Bilişimi Kongresi*, Trabzon, Türkiye.
6. Pak AB, Çakmak I, Ercin ME (2024). In Silico Screening of Momordica Charantia Compounds for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Molecular Docking, *15. Tıp Bilişimi Kongresi*, Trabzon, Türkiye.

POSTERLER

Pak AB, Çakmak I, Bayraklı A, Ercin ME (2022). In Silico Screening Of Thymoquinone Against Target Of Glp-1, *2. Computer-Aided Drug Design Symposium and Workshop - Linking Design, Biology, Chemistry and Medicine*, Biruni Üniversitesi, İstanbul.

ÖDÜLLER / TEŞVİKLER/ BURSLAR

1. YÖK 100/2000 Bursiyeri/Biyoenformatik, 2018
2. (BURSİYER) Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Tedavi Sonrası Tümör Gelişim Sürecinin Modellenmesi Ve Simülasyonu, 2015-2018
3. (BURSİYER) Kanserde İmmunoterapi Etkinliğinin İyileştirilmesine Yönelik Makine Öğrenmesine Dayalı Yeni Gen Keşfi ve İlaç Yeniden Konumlandırma Platformunun Geliştirilmesi, 2020-2023