

T.C.
SİİRT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ SENTEZLENMİŞ FERROSEN TEMELLİ İRİDYUM (III) -
FOSFİNİT KOMPLEKSLERİNİN ANTİOKSİDAN, ANTİMİKROBİYAL, DNA
BAĞLANMA VE DNA KIRMA AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS

Kemal ERDEM
(173116001)

Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Veysi OKUMUŞ

Eylül-2020
SİİRT

TEZ KABUL VE ONAYI

Kemal ERDEM tarafından hazırlanan “**Yeni Sentezlenmiş Ferrosen Temelli İridyum (III)-Fosfinit Komplekslerinin Antioksidan, Antimikrobiyal, DNA Bağlanma ve DNA Kırma Aktivitelerinin Araştırılması**” adlı tez çalışması 17/09/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile Siirt Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Unvanı Adı SOYADI

İmza

Prof. Dr. Abdurrahman DÜNDAR

Danışman

Unvanı Adı SOYADI

Doç. Dr. Veysi OKUMUŞ

Üye

Unvanı Adı SOYADI

Dr. Öğr. Üyesi Nurullah AKCAN

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Doç. Dr. Fevzi HANSU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖN SÖZ

Yüksek lisans çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleriyle daima yol gösteren ve hiçbir konuda yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Veysi OKUMUŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya ABD Öğretim Üyeleri Prof.Dr. Akın BAYSAL, Prof. Dr. Murat AYDEMİR, Prof. Dr. Feyyaz DURAP, Doç. Dr. Nermin MERİÇ ve Dr. Bünyamin AK'a tez çalışmamda kullandığım iridyum (III) komplekslerini sentezledikleri için teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen M. Şerif SEVER'e teşekkür ederim.

Son olarak yüksek lisans çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen eşime ve oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kemal ERDEM
SİİRT-2020

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖN SÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	5
2.1 Sentez Moleküller	5
2.2. Serbest Radikaller	5
2.2.1. Reaktif Oksijen ve Oksijen Türleri (ROT)	7
2.2.2. Serbest Radikal Oluşturan Faktörler	8
2.2.3. Serbest Radikallere Karşı Hücre Savunmasının Özellikleri	9
2.3. Antioksidan Maddeler ve Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemleri.....	10
2.3.1. Antioksidan Aktivite Tayinleri	13
2.3.1.1. DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil).....	14
2.3.1.2. Metal Şelatlama	14
2.3.1.3. Demir İndirgeme Gücü	15
2.4 Antimikrobiyal Aktivite.....	15
2.4.1 Disk Difüzyon Yöntemi.....	16
2.4.2. Çalışmada Kullanılan Mikroorganizmalar.....	16
2.4.2.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	16
2.4.2.2. <i>Bacillus cereus</i>	17
2.4.2.3. <i>Escherichia coli</i>	17
2.4.2.4. <i>Enterococcus hirae</i>	17
2.4.2.5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18
2.4.2.6. <i>Legionella pneumophila</i>	18
2.5. Kanser	18
2.6. DNA Bağlanma ve Kırma.....	19
2.6.1. DNA Bağlanma.....	20
2.6.2. DNA Kırma.....	24
2.7. İridyum Metali ve Özellikleri	24
2.7.1. Kullanım Alanları	25
2.7.1.1. Katalizör.....	25
2.7.1.2. Biyosensör	25
3. MATERYAL VE METOT.....	28
3.1. Ferrosen Temelli İridyum(III)-Fosfinit Komplekslerinin Sentezlenmesi.....	28

3.2. Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemi	29
3.2.1. DPPH Radikal Süpürme	29
3.2.2. Metal Şelatlama	30
3.2.3. Demir İndirgeme Gücü	30
3.3. Antimikrobiyal Aktivite Tayini	31
3.3.1. Kullanılacak Besiyerlerinin Hazırlanması	31
3.3.2. Disk Difüzyon Metodu	31
3.4 Komplekslerin DNA Üzerine Etkileri	31
3.4.1 DNA Bağlanma Aktivitesi.....	31
3.4.2 DNA Kırma Aktivitesi.....	32
3.4.3 Agaroz Jel Elektrofrezisi	32
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	33
4.1. Antioksidan Aktivite Tayini	33
4.1.1. DPPH Radikal Süpürme Aktivitesi.....	33
4.1.2. Metal Şelatlama Aktivitesi.....	35
4.1.3. Demir İndirgeme Gücü Aktivitesi	36
4.2. Antimikrobiyal Aktivite Tayini	37
4.3. DNA Bağlanma – Kırma Aktiviteleri.....	40
4.3.1. DNA Bağlanma Aktivitesi.....	40
4.3.2. DNA Kırma Aktivitesi.....	41
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
6. KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	55

TABLULAR LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Serbest radikallerin artışının neden olduğu hastalıklar.....	7
Tablo 4.1. Bakterilere karşı oluşan inhibisyon zonları	38



ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Antioksidanların genel sınıflandırılması	11
Şekil 2.2. Propil Gallat molekülünün yapısı	11
Şekil 2.3. BHA (Bütillendirilmiş hidroksi anisol) molekülünün yapısı	12
Şekil 2.4. BHT(Bütillendirilmiş hidroksi toluene) molekülünün yapısı.....	12
Şekil 2.5. TBHQ (tersiyerbütihidrokinon) molekülünün yapısı	13
Şekil 2.6. Antioksidanların DPPH ile radikal süpürme reaksiyonu.....	14
Şekil 2.7. Normal, hiperplazi, displazi ve kanserli hücreler	19
Şekil 2.8. DNA'ya kovalent olmayan bağlanma türleri.....	20
Şekil 2.9. DNA'ya elektrostatik olarak bağlanma model örneği.....	21
Şekil 2.10. Araya girme (İnterkalasyon) ile DNA'ya bağlanma modeli	22
Şekil 2.11. Major ve minor oyuğa bağlanma.....	22
Şekil 2.12. Cis-platin DNA etkileşimi sonucu DNA omurgasında meydana gelen hasar	23
Şekil 2.13. Biyosensörlerin yapısı ve çalışma prensibi	26
Şekil 3.1. Reaktifler ve deney koşulları.....	29
Şekil 4.1. İridyum(III) komplekslerinin DPPH radikal süpürme aktivitesi.....	34
Şekil 4.2. İridyum(III) komplekslerinin metal şelatlama aktivitesi	36
Şekil 4.3. İridyum(III) komplekslerinin indirgeyici güç aktivitesi	37
Resim 4.1. Komplekslerin DNA'ya bağlanma aktivitesi.	40
Resim 4.2. Komplekslerin DNA kırma aktivitesi.....	42

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklama</u>
Ag	: Gümüş
Au	: Altın
BHA	: Bütil hidroksi anisol
BHT	: Bütil hidroksi toluen
Ca	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
CT-DNA	: Calf- Thymus Deoksiribonükleik asit
Cu	: Bakır
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DPPH	: 1,1- difenil – 2 – pikrilhidrazilradikali
EDTA	: Etilen diamintetraasetik asit
Fe	: Demir
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyonperoksidazlar
GSSG-R	: Glutasyonredüktaz
H₂O₂	: Hidrojenperoksit
Ir	: İridyum
Mg	: Magnezyum
Mn	: Mangan
m-RNA	: Mesenger Ribonükleik asit
NAD	: Nikotin amid Adenin Dinükleotit
Ni	: Nikel
Pd	: Paladyum
PG	: Propilgallat
Rh	: Rodyum
RNA	: Reoksiribonükleik asit
ROO	: Peroksilradikalleri
RS	: Tiylradikalleri
RSO	: Sülfenil

Ru	: Rutenyum
SOD	: Süperoksitdistumaz
TAE	: Tris-Asetik Asit-EDTA
TBHQ	: Tersiyer butyl hidrokinon
Zn	: Çinko

<u>Simge</u>	<u>Açıklama</u>
°C	: Santigrat derece
µL	: Mikrolitre
nm	: Nanometre
ppm	: Milyonda bir parçacık/partikül
mM	: Milimolar
nm	: Nanometre
%	: Yüzde

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

YENİ SENTEZLENMİŞ FERROSEN TEMELLİ İRİDYUM (III) – FOSFİNİT KOMPLEKSLERİNİN ANTIOKSİDAN ANTİMİKROBİYAL, DNA BAĞLANMA VE DNA KIRMA AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Kemal ERDEM

Siirt Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman : Doç. Dr. Veysi OKUMUŞ

2020, 55+ XI Sayfa

Bu çalışmada yeni sentezlenmiş 8 farklı ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin antioksidan, antimikrobiyal, DNA bağlanma ve DNA kırma aktiviteleri test edildi. Komplekslerin antioksidan aktivitelerini belirlemek için DPPH(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) serbest radikal süpürme, metal şelatlama ve demir indirgeme gücü aktiviteleri çalışıldı. 200.0 mg L⁻¹ konsantrasyonda en yüksek radikal süpürme aktivitesini (% 67.5±2,24) ve demir şelatlama aktivitesini (% 74.6±1,53) 2 nolu kompleks sergiledi. En iyi indirgeme gücü aktivitesine 1 nolu kompleksin sahip olduğu belirlendi. Ayrıca komplekslerin antimikrobiyal aktiviteleri, üç Gram + ve üç Gram - bakteri kullanılarak agar disk difüzyon yöntemi ile incelendi. İridyum komplekslerinin Gram + bakterilere karşı daha iyi aktivite gösterdiği tespit edildi. Komplekslerin, Gram + bakterilere karşı 8-15 mm aralığında ve Gram - bakterilere karşı da 0-13 mm aralığında inhibisyon zonu oluşturduğu gözlemlendi.

Komplekslerin DNA bağlanma aktivitesini belirlemek için buzağı timüs DNA'sı (CT-DNA) ve DNA kırma aktivitesini belirlemek için ise pBR 322 plazmid DNA'sı kullanıldı. Her iki aktiviteyi de belirlemek için DNA agaroz jel elektroforez yöntemi kullanıldı. Test edilen komplekslerin tamamının DNA bağlanma aktivitesine sahip olduğu ancak 1, 2 ve 8 nolu komplekslerin daha iyi bağlanma aktivitesine sahip olduğu belirlendi. Komplekslerin DNA kırma aktivitesi incelendiğinde, test edilen bütün komplekslerin DNA'nın tek zincirinde kırılmaya neden olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Antimikrobiyal, DPPH, DNA bağlanma, DNA kırma, İridyum (III) kompleksleri

ABSTRACT

MS THESIS

INVESTIGATION OF ANTIOXIDANT-ANTIMICROBIAL, DNA BINDING AND DNA CLEAVAGE ACTIVITIES OF NEW SYNTHESIZED FERROCENE BASED IRIIDIUM (III) - PHOSFINIDE COMPLEXES

Kemal ERDEM

The Graduate School of Natural and Applied Science of Siirt University

The Degree of Master of Science

In Department of Biology

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Veysi OKUMUS

2020, 55+ XI Pages

In this study, antioxidant, antimicrobial, DNA binding and DNA cleavage activities of 8 different ferrocene-based iridium (III)-phosphinite complexes were tested. DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) free radical scavenging, metal chelation and iron reducing power activities were studied to determine the antioxidant activities of the complexes. Complex 2 exhibited the highest radical scavenging activity ($67.5 \pm 2.24\%$) and iron chelating activity ($74.6 \pm 1.53\%$) at a concentration of 200.0 mg L^{-1} . It was determined that complex 1 has the best reducing power activity. In addition, the antimicrobial activities of the complexes were examined by agar disk diffusion method using three Gram + and three Gram - bacteria. It was determined that the iridium complexes showed better activity against Gram + bacteria. It was observed that the complexes formed an inhibition zone in the range of 8-15 mm against Gram + bacteria and 0-13 mm against Gram-bacteria.

Calf thymus DNA (CT-DNA) was used to determine the DNA binding activity of the complexes and pBR 322 plasmid DNA was used to determine the DNA cleavage activity. DNA agarose gel electrophoresis method was used to determine both activities. It was determined that all of the complexes tested had DNA binding activity, but complexes 1, 2 and 8 had better activity. When the DNA cleavage activity of the complexes was examined, it was determined that all the tested complexes caused cleavage in the single chain of DNA.

Keywords: Antioxidant, Antimicrobial, DPPH, DNA binding, DNA cleavage, Iridium (III) complexes

1. GİRİŞ

Canlılarda kimyasal süreç özellikle serbest radikallerin oluşması ve oksitlenmesidir. Serbest radikallerin, farklı maddelerle reaksiyona girmesini kolaylaştıran neden yüksek derecede reaktif olmasıdır. Hücre zarlarının yapısına zarar veren serbest radikaller, ayrıca lipitlere, zarlar, proteinler ve nükleik asitlere de zarar verirler (Valko ve ark., 2006). Oksidatif hasar olarak tanımlanan radikallerin saldırısı sonucunda hücrede tahribat meydana gelir (Ardağ, 2008). Bütün canlılarda oksidatif stres meydana gelebilmektedir. İnsanlarda görülen nörodejeneratif hastalıklardan biri olan hipertansiyon, ürolithiasis, pulmoner fibrosis, obezite, talaseminin patogeneğinde, sistemik lupus, alzheimer, dislipidemi, arteroskleroz, astım, parkinson, katarakt, eritromatozu ve miyokardiyal enfeksiyon gelişiminde oksidatif stres önemli rol oynamaktadır (Rahman ve ark., 2012). Bu durum hücre hasarlarına yol açar. Hücrelerin hasar görmeleri kanser oluşumuna neden olabilir. Serbest radikallerle reaksiyona giren antioksidanlar, serbest radikallere etki ederek hücrelerin zarar görmelerini azaltır ve engeller. Böylece hücrelerin erken ölümleri ve kanser oluşumları azaltılır.

Enzimatik ve enzimatik olmayan; *glutasyonredüktaz* (GSSG-R), *peroksidazlar* (GSH-Px), *süperoksitdismutaz* (SOD), *glutasyonkatalaz* (CAT), *glutasyon* (GSH), ve antioksidan besinler, organizmadaki serbest radikalleri uzaklaştırmak için en önemli koruma mekanizmalarıdır. Bir başka ifade ile oksidatif hasar, serbest radikallerin ağır basması sonucu vücutta bu mekanizmalara karşı oluşur (Fang ve ark., 2002).

Son yıllarda, ticari öneme sahip olan ve salgın bulaşıcı hastalıkların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ilaçların yanlış ve ayırım yapmadan kullanılması nedeniyle, insan patojenik mikroorganizmalarında çoklu ilaç direnci gelişmiştir. Bu durum, bilim adamlarını yeni antimikrobiyal kemoterapötik ajanların iyi bir kaynağı olan tıbbi bitkiler gibi çeşitli kaynaklardan gelen yeni antimikrobiyal ajan arayışı için teşvik etmiştir (Karaman ve ark., 2003).

Araştırmacılar, virüslerin, bakterilerin, mantarların ve parazitlerin neden olduğu bulaşıcı hastalıklara karşı yeni yaygın spektrumlu antibiyotikler geliştirmek için yıllardır çalışıyorlar. Yaygın spektrumlu uzun süreli antibiyotik kullanımı, ilaç direncinin gelişmesine yol açar (Karaalp ve ark., 2009). Bulaşıcı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ticari antimikrobiyal ajanların rastgele kullanılması nedeniyle patojenik mikroorganizmalarda insana karşı çoklu ilaç direnci gelişir. Bundan dolayı bilim

insanları, bakterilere karşı yeni antimikrobiyal ajanlar geliştirmek için çalışıyorlar. (Doğan ve ark., 2010). Bu nedenle antimikrobiyal madde araştırmaları artmaktadır. İridyum (III) kompleksin, potansiyel antibakteriyel ajanlar ve antikanser ajanları olarak oldukça güçlü *S. aureus* inhibitörlerinin daha da geliştirilmesi için yararlı bir iskele görevi görebileceğini tahmin ediyoruz (Lu ve ark., 2015).

DNA, insan hayatında önemli bir rol oynar ve DNA ile küçük moleküllerin etkileşimi üzerine yapılan çalışmaların yeni farmasötik moleküllerin geliştirilmesinde büyük önemi vardır (Calladine ve ark., 2004). Hücresel sistemdeki çeşitli biyokimyasal işlemlerin kontrolü nedeniyle DNA'nın çok önemli bir ilaç hedefi olduğu iyi bilinmektedir (Karaman ve ark., 2003). Bu kompleksler, çeşitli fizyolojik durumlarda, çeşitli tedavilerde DNA'yı bağlayabilir ve kırabilir. Bu açıdan, DNA bölünmesi moleküler biyoteknoloji, genetik mühendisliği ve sağlam antikanser ilaç tasarımında faydalıdır (Karaalp ve ark., 2009). Bu sebeple, bir ilaç tasarımı özellikle DNA'ya bağlanacak şekilde olmalıdır. İlaçların DNA'ya bağlanması, DNA'nın transkripsiyonunu ve replikasyonunu inhibe ederek (DNA bükülmesi, DNA sarmalının tek veya çift dizisinin kırılması, DNA hasarı gibi) DNA'da yapısal ve konformasyonel değişikliklere neden olmaktadır. Genel olarak, kompleksler minör oluğa bağlanarak veya baz çiftleri arasına interkalasyon yaparak DNA ile etkileşirler. DNA'ya bağlanmaya ve DNA'yı kesmeye uygun olan geçiş metal kompleksleri, nükleik asit kimyasının farklı uygulamalarına bağlı olarak dünya çapında ilgi çekmektedir (Öztürk ve ark., 2012; Shao ve ark., 2003). Bu nedenle, böyle metal komplekslerini hazırlamak oldukça önemlidir. Düzlemsel heterosiklik bazlı geçiş metal kompleksleri, farklı kimyasal reaktiflikleri, sıra dışı elektronik özellikleri ve DNA ile nonkovalent etkileşimi sonucu oluşan özgün yapıları açısından nükleik asit kimyasında önemli ölçüde dikkat çekmektedir. Özellikle bazı metal iyonları ile farmakolojik ajanların kombinasyonu daha çok gelişmektedir.

Son zamanlarda, Ru-, Rh-, Re-, Os- ve Au bazlı bileşikler dahil olmak üzere diğer geçiş metal komplekslerine ek olarak, antikanser iridyum (III) kompleksleri de önemli ilgi gördü. İlginç bir şekilde, üçüncü sıradaki düşük spinli bir d⁶ metal iyonu olan iridyum (III) komplekslerinin başlangıçta yüksek antikanser aktiviteleri sergilemek için fazla atıl olduğu düşünülüyordu (Mou ve ark., 2017). Hücre içi dağılım çalışmaları, iridyum komplekslerinin mitokondride seçici olarak lokalize olduğunu göstermekte. Mekanizma çalışmaları, bu komplekslerin G₀ / G₁ fazında hücre döngüsünü durdurduğunu ve mitokondriyal bütünlüğü etkileyebileceğini ve reaktif oksijen türlerine (ROS) bağımlı

yolaklar yoluyla kanser hücresi ölümünü indükleyebileceğini göstermektedir (Song ve ark., 2017).

Metal kompleksleri, akılcı ilaç tasarım stratejileri için çok amaçlı platformlar sunma konusunda önemli bir potansiyele sahiptir. İnorganik tıbbi kimyada öncü bir niş işgal ettiler, DNA'ya etkili bir şekilde bağlanabilen ve hasar verebilen Cisplatin, 1978'den beri çeşitli kanserlerin klinik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Antikanser ilaçlar olarak sisplatinin, oksaliplatin ve karboplatin ile birlikte klinik başarısı önemli ölçüde artmıştır. DNA / protein bağlama kabiliyetinin yanı sıra potansiyel antikanser aktivitesi olan geniş bir geçiş metali kompleksleri yelpazesinin geliştirilmesine olan ilgi. Bununla birlikte, bu ilaçlar nefrotoksisite, nörotoksisite, gastrointestinal toksisite vb. gibi birçok yan etkiye neden olur. Bu yan etkilerin üstesinden gelmek için araştırmacılar, diğer geçiş metalleri ile yeni kompleksler sentezliyorlar. Bunlar arasında iridyum (III) kompleksleri son yıllarda büyük ilgi görmüştür ve bazı iridyum (III) kompleksleri ilginç antikanser özellikler göstermektedir. Mao ve ark. iki siklometalize iridyum (III) betakarbolin kompleksinin, otofajik hücre ölümünün güçlü indükleyicileri olarak tanımlandığını ve otofajinin ROS aracılı ve kaspazdan bağımsız olduğunu bildirdiler (Mao ve ark., 2014). Fosforlu siklometalatlı iridyum (III) polipiridin poli (etilen glikol) (PEG) kompleksleri $[Ir(N^{\wedge}C)_2(bpyCONH-PEG)](PF_6)$ (bpy-CONH-PEG $\frac{1}{4}$ 4-(N-(2-(u -metoksipoli-(1-oksapropil)) etil) aminokarbonil) -40-metil-2,20-bipiridin) karanlıkta sitotoksik değildi ($IC_{50} > 300$ mM); bununla birlikte, çoğu ışınlama üzerine önemli ölçüde sitotoksik hale geldi ($IC_{50} \frac{1}{4} 3.4e23.2$ mM). Kompleks $[Ir(ppy)_2(dpp)](PF_6)$, 0.86 ± 0.30 mM'lik bir IC_{50} değeri ile MCF-7'de hücre büyümesini inhibe etme konusunda çok yüksek bir yetenek gösterir (Zhang ve ark., 2018).

Sisplatin ve analogları, esas olarak DNA replikasyonuna müdahale eden ve ayrıca hücre ölümüne yol açan platin-DNA eklentileri oluşturarak antikanser ilaçlar olarak işlev görür. Bu platin bazlı ilaçlar en yaygın kullanılan antikanser terapötikleri arasında olmalarına rağmen, istenmeyen yan etkilere ve kolaylıkla edinilen ilaç direncine neden olur (Mou ve ark., 2017).

Sadler, Dyson, Cowan ve diğerlerinin katkıda bulunduğu bu öncü çalışmalar, metal ilaçların etkili bir şekilde hedeflenmesinin hala gerekli olduğunu ortaya koymuştur. Farklı organelleri hedefleyen temsili metal kompleksleri, mitokondriye hedeflenen lüminesan veya fosforesan iridyum (III) kompleksleri, lizozomları hedefleyen rutenyum (II) polipiridil kompleksleri ve hedeflenen bazı iridyum kompleksleri gibi fotodinamik

tedavi ajanlarını içerir. Bu nedenle, metal komplekslerini görüntüleme ve izleme, mekanik anlayış için çok önemlidir (Wang ve ark., 2018).

Platin bazlı ilaçlar klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır ve başarıları bilim adamlarını yeni metal bazlı antikanser ajanları keşfetmeye teşvik etmektedir. Bununla birlikte, platin bazlı ilaçlar klinik olarak etkili dozlarında kanser kök hücrelerine (CSC'ler) karşı etkisizdir. CSC'lerle mücadele etmek ve tümör nüksünü engellemek için yeni antitümör mekanizmasına sahip alternatif metal bazlı ilaçlar bulmak gereklidir. Son zamanlarda, osmiyum (VI) kompleksi, bakır (II) kompleksi, nikel (II) kompleksi dahil olmak üzere birkaç platin olmayan metal kompleksinin potansiyel anti-CSCs aktivitesi sergilediği bildirilmiştir. İridyum (III) kompleksi, altın (III) kompleksi ve rutenyum (II) kompleksi, hepsi göğüs CSC'lerini tedavi ederken, CSC'leri tedavi edebilen metal-ilaçlar olarak bildirilmemiştir (Peng ve ark., 2020).

Bu tez çalışması kapsamında Diyarbakır Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümü ekibi tarafından sentezlenen iridyum komplekslerinin antioksidan, antimikrobiyal ve DNA bağlanma-kırma özellikleri incelenmiştir.

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

2.1 Sentez Moleküller

İnsanoğlu aşağı yukarı 6000 yıl evvel gümüşün, 6200 yıl evvel bakır ve 8000 yıl evvel altın arayıp bulmasıyla metaller ile tanışmışlardır. (Url-1). İnsanlık; tedavi yöntemleri ve tıbbi uygulamalar için, metalleri ve metal içeren karışım ya da bileşikler tarih boyunca kullanmıştır (Bynum ve ark., 2006). Hipokrat'ın milattan önce yaklaşık 400'lü yıllarda bakır metalini, varise neden olan bacak ülserlerini tedavi etmek için kullandığı bilinmektedir (Hippocrates ve Chadwick, 1950). İskenderiyeli simya bilgileri milattan önce 200 yıllarında birçok ilacı hazırlamak için bakır sülfatı kullanmışlar ve günümüzde de bakır sülfat tıpta değerini korumaktadır (Dear ve Hunter, 2001).

Sisplatin biyolojik aktivitesini keşfeden Rosenberg tarafından inorganik ilaçlar alanında yeni bir alan açılmıştır. (Muggia ve ark., 2015). Platin kemoterapötik ilaçların başarısı, platin antikanser komplekslerinin (Ir, Ru, Rh, Au, Fe, Ni, Co, Cu, Ag, Pd, Os, Zn, Re, Sn, Ga, Mo, Ti, V ve lantanit) toksisite ve direnç gibi kusurlarını iyileştirmek için diğer inorganik ve organometalik komplekslerin araştırılmasını sağlamıştır (Mjos ve Orvig, 2014). Bu bileşikler arasında organometalik yarı sandviç Ir (III) ve Ru (II) kompleksleri, iyi antikanser aktivitesi ve çeşitli kanser hücreleri üzerindeki seçiciliği ve klinik platin ilaçlarından farklı etki mekanizmaları (MoA'lar) nedeniyle çok fazla ilgi çekmiştir (Liu ve Sadler, 2014). Özelde, yarı-sandviç Ir (III) ve Ru (II) kompleksleri fosforlu ligandları taşıyan potansiyel antikanser ilaçları olarak ortaya çıkmıştır ve klinik uygulamalara işaret etmektedir. Örneğin, monodentat amfifilik fosfor ligandı içeren nötr Ru (II) aren kompleksleri iyi antianjiyogenik ve antimetastatik davranış sergilemiştir ve primer tümörlerin büyümesini inhibe edebilir (Weissve ark., 2014). Bu sonuçlar nötr yarı sandviç Ir (III) ve Ru (II) komplekslerini anyonik fosfor bidentat ligandlarını içeren ve biyolojik aktivitelerini araştırmamızı sağlamıştır (Wang ve ark., 2017).

2.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller yağ molekülüne saldırdığında hücre zarındaki yağlardan biri yeni bir varyasyona uğrar. Bu değişiklik, bitkisel yağların acılaşmasına neden olan bir varyasyondur. Vücuttaki yağlar değiştiğinde; hücre zarının yapısı ve işlevleri hasar görür, hücre membranı uzun süre besin, oksijen, su aktaramaz ve tüketilen ürünlerin imhasını

düzenleyemez. Serbest radikal saldırısının devamı; membranın yapısındaki lipit yapılı moleküllerin parçalanmasına, hücre membran yapısının yırtılmasına ve hücreyi oluşturan bileşenlerinin parçalanmasına neden olur. Hücre içerisinde bulunan bileşenlerin hücrenin dışına akışı, çevre dokulara da zarar verir. Serbest radikal saldırısı sonucu hücre zarının tahrip olmasına "oksidatif hasar" veya "yağların oksidasyonu" denir. Dokulardaki serbest radikal hasarının, kalp hastalığı ve aterosklerozun başlıca nedeni olduğu düşünülmektedir. Kan hücrelerinin (trombosit olarak) oksidatif hasarla atardamar duvarlarına yapışması ve kolesterolün artması arterlere zarar verir (Ak, 2006). İnsan vücudunda sürekli olarak serbest radikaller ve diğer reaktif oksijen türleri oluşur. Örneğin süperoksitler ($O^{\bullet-2}$) ve H_2O_2 in beyin ve sinir sisteminde meydana geldiği bilinmektedir. İnsan beyninin bazı bölgeleri demir bakımından zengindir, bu durumda serbest radikal reaksiyonları kolayca uyarılabilen bir formda mobilize olur. Antioksidan savunma mekanizması, mevcut $O^{\bullet-2}$ ve H_2O_2 giderilebilir. Süperoksit dismutaz hızlı bir şekilde $O^{\bullet-2}$ ve H_2O_2 'e çevirilebilir. Peroksizomlarda ise katalaz H_2O_2 'i su ve oksijene kolayca çevrilebilmektedir (Ak, 2006).

Serbest radikaller, vücudu çevreleyen organizmaları yok ederek vücudun hastalıklara karşı direncini artırır. Ancak fazla üretildiğinde vücutta hastalıklara yol açarak bazı yerlerde hasara neden olabilir. Serbest radikal reaksiyonlarının sebep olduğu hastalıklarda artış olduğu görülmektedir. Bunları üç grupta toplayabiliriz (Tablo 2.1.) (Kıyak, 2013).

Tablo 2.1. Serbest radikallerin artışının neden olduğu hastalıklar

Kardiyovasküler sistem patolojisi	
Arteriosklerozis (Damar sertliği)	Savunma sistemindeki aşırı yüklenme veya hatalar
Deri bozuklukları	
Solar radyasyon zehirlenmesi	Yüksek veya düşük radyasyon enerjisi ile doku hasarı
Oluşan zararlı (toksik) maddeler	
Metal iyonları (Hg, Fe, Cu)	Geçiş metallere oksijene elektron transferi
Kanser	Mesane, Bağırsak, Göğüs, Kolorektal, Karaciğer, Akciğer, Lösemi, Deri, Prostat
Zenobiyotikler	İlaç ve toksin kullanımında
Akciğer düzensizlikleri	
Yetişkin solunum stresi solunumu	Aktifleşmiş fagositik hücrelerin aşırı $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 üretimi
Asbestosis	Aktifleşmiş fagositik hücrelerin aşırı $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 üretimi
Demir yüklenmesi	
İdoyopatik hemokromatozis	Geçiş metallere oksijene elektron transferi sonucu
Talesemi	Geçiş metallere oksijene elektron transferi sonucu
İnflamatory (ateşli) düzensizlikler	
Astım	Aktifleşmiş fagositik hücrelerin aşırı $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 üretimi
Romatizmal artirit	Aktifleşmiş fagositik hücrelerin aşırı $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 üretimi
Beyindeki düzensizlikler	
Anoksia	Kandaki oksijen azlığı
Nöroallipofuskinosis	Hücrelerdeki yapısal bozunmalar
Alzheimer hastalığı	Aktifleşmiş fagositik hücrelerin aşırı $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 üretimi
Parkinson hastalığı	Hücrelerdeki yapısal bozunmalar
Downsentromu	Savunma sistemindeki aşırı yüklenme veya hatalar
Multiple sclerosis	Hücrelerdeki yapısal bozunmalar

Canlılarda hidroksil OH^{\bullet} , peroksit ROO^{\bullet} , nitrik oksit NO^{\bullet} ve süperoksit $O_2^{\bullet-}$ gibi serbest radikaller oldukça önemlidir. Tıp ve biyolojide serbest radikallerin rolü ve önemi ile ilgili çalışmalar bir hayli fazladır (Halliwell ve Gutteridge, 1989).

2.2.1. Reaktif Oksijen ve Oksijen Türleri (ROT)

Moleküler oksijenin (O_2) iki kovalent bağa sahip olmasına rağmen, molekülün paramanyetik yapısı, eşlenmemiş elektronlar içerdiğini gösterir. Molekül minimum enerji seviyesindeyken dış orbitallerdeki iki elektron aynı yönde ve farklı orbitallerdir (Lee, 1991; İşbilir, 2008). Serbest radikal tanımına göre, oksijen bir “diradikal” olarak kabul

edilir. Oksijen diradikal, diğer serbest radikaller ile ise kolayca reaksiyona girerken, radikal olmayan maddelerle, spin ajanının kısıtlanmasından dolayı yavaş yavaş reaksiyona girmiştir (Akkuş, 1995; İşbilir, 2008).

Oksijen radikalleri, kimyasal ve fiziksel faktörlerle birlikte oksijen bakımından zengin bir ortamda zorunlu metabolik reaksiyonlar sonucu üretilir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikallerden biri oksijen radikalleridir. Oksijen radikalleri arasında hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$), süperoksit radikali ($\text{O}_2\cdot^-$) ve radikal olmayan hidrojen peroksitin (H_2O_2) özel bölgelerini içerir ve “reaktif oksijen türleri (ROT)” olarak bilinir (İşbilir, 2008).

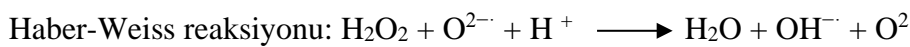
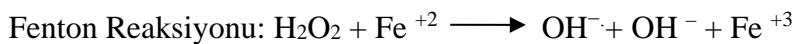
Reaktif oksijen türleri; hücrede merkez karbona sahip organik radikalleri ($\text{R}\cdot$), tiyil radikalleri ($\text{RS}\cdot$), alkoksil (alkoksi) radikalleri ($\text{RO}\cdot$) ve peroksil (peroksi) radikalleri ($\text{ROO}\cdot$) gibi önemli serbest radikallerin oluşmasına neden olan serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilir. Oksijen ile tiyil radikalleri tekrar reaksiyona girebilir ve bunun sonucunda tiyil peroksil ($\text{RSO}_2\cdot$) veya sülfenil ($\text{RSO}\cdot$) gibi radikalleri de oluşturabilmektedir. (Akkuş, 1995; İşbilir, 2008).

Bununla beraber serbest bir radikal, yeni bir radikal oluşturmak için radikal olmayan bir madde ile reaksiyona girerler. Biyolojik moleküllerin büyük bölümü radikal olmadıkları için, reaktif bir radikalın hücre içi şartlarda oluşumu, genellikle zincir reaksiyonunun başlamasına neden olabilir (Nehir ve ark., 1999; İşbilir, 2008).

2.2.2. Serbest Radikal Oluşturan Faktörler

Esas olarak içsel (endojen) kaynaklı ve dışsal (eksojen) kaynaklı olmak üzere ikiye ayırabiliriz.

Dışsal (Eksojen Kaynaklar): Alkol ve ilaçlar, UV ışınları, stres, yetersiz beslenme, çevresel etkenler: (hava kirliliğine neden olan fotokimyasallar, ksenobiyotikler, pestisitler, ekstrem sporlar, çözücüler, anestezi maddeler, sigara dumanı, aromatik hidrokarbonlar gibi) (Akkuş, 1995). Ayrıca serbest radikal oluşturabilen Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarının hızını, serbest formda bulunan bakır, demir ve krom gibi metaller artırabilir (Bercu ve ark., 2011).



Beslenmede yüksek enerjili gıdaların aşırı kullanımının ve okside yağ içeren besinlerin tüketilmesinin vücutta radikal oluşumuna neden olarak hücresele bileşenlere zarar verdiği bilinmektedir. (Henry ve Chan, 1987).

İçsel (Endojen) Kaynaklar:

1. Küçük moleküllerin otooksidasyonu: Çözünür özelliklere sahip olan oksido indirgeme reaksiyonlarına girebilen küçük moleküller, nötr bir sıvı ortamla karşılaştıklarında serbest radikal oluşumuna neden olur. Örneğin; antibiyotikler, flavoproteinler, katekolaminler, tiyoller, tetrahidropridinler, flavinler ve hidrokinonlar gibi.

2. Enzimler ve proteinler: Serbest oksijen radikallerinin oluşmasında bazı enzim ve proteinlerin katalitik döngüleri etkili olabilirler. Bu enzimlerden biri, normalde Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD) bağımlı dehidrojenaz olarak görev yapan ve herhangi bir radikal oluşumuna neden olmayan ksantinoksidazdır. Ancak hücre içi şartlarda oluşturulan iskemi, süperoksit radikali oluşumunda, enzimin dehidrojenaz formundan oksidaz formuna dönüşümü gözlenir.

3. Mitokondriyal elektron taşıma.

4. Peroksizomlar.

5. Oksidatif stres yapıcı durumlar: İskemi, travma, intoksikasyon gibi.

6. Geçiş metal iyonları: Özellikle demir ve bakır radikal oluştururlar.

7. Endoplazmik retikulum.

8. Araşidonik asit metabolizması (Takım, 2010).

2.2.3. Serbest Radikallere Karşı Hücre Savunmasının Özellikleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hücresel hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları oluşturulmuştur. Hücresel yapıların oluşturdukları bu mekanizmalar genellikle antioksidanlar olarak bilinmektedirler. Antioksidanlar, başlıca dört yolla hücresel yapılarda oluşan oksidanları etkisiz hale getirirler (Gümüştas ve Atukeren, 2008).

1. Süpürme etkisi (Scavenging): Hücrede oluşan oksidanları etkisizleştirmek için daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürür. Antioksidan moleküllerin ve antioksidan enzimlerin etki mekanizmaları bu şekildedir.

2. Söndürme etkisi (Quenching): Oksidanları inaktif hale getirmek için, bir hidrojenin oksidanlara aktarılması ile gerçekleştirilir. Vitaminler ve flavonoidlerin etki mekanizmaları bu şekildedir.

3. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi (Chain Breaking): Oksidanların inaktif hale gelmesi için serüloplazmin, hemoglobun ve ağır metaller kendisine oksidan bağlayarak etki göstermektedirler.

4. Onarma etkisi (Repair): Patojen etkinin ortadan kaldırılması için, oksidatif hasara uğramış olan biyomolekülün onarılması şeklinde gerçekleşir (Gökpınar ve ark., 2006).

2.3. Antioksidan Maddeler ve Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemleri

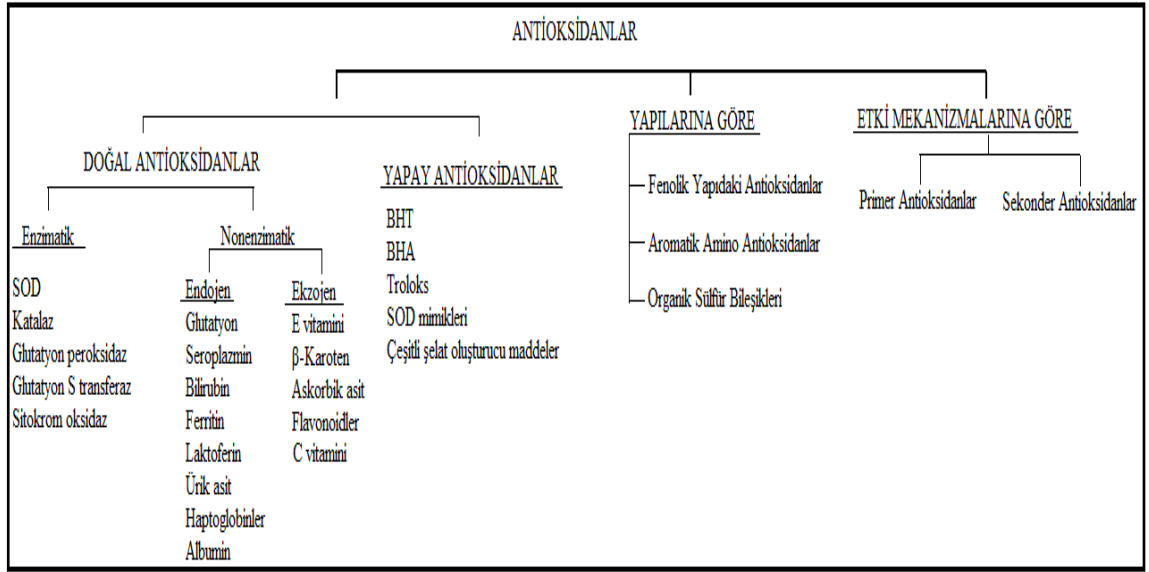
Antioksidanlar, hücrenin zarar görmesine neden olan hücrede var olan serbest radikalleri süpüren veya oluşumunu bloke eden ve yapısında genel olarak fenolik fonksiyon bulunduran moleküllerdir. Hücrede siper görevi yapan bu kimyasal moleküllerin özelliği, serbest radikalleri etkisizleştirmek için kendi elektronlarını vermeleri ve bu esnada serbest radikal haline dönmeleridir (Moerman, 1996).

Vücudumuzda ve gıdalarda karbonhidratlar, proteinler, nükleik asitler, lipidler ve benzeri oksitlenebilir oksidasyon ürünleri canlı organizmalara zararlı olabilecek şekilde oluşabilir (Boga, 2007).

Serbest radikaller vücutta nötralize edilmediğinde, hücre zarı proteinlerini yok ederek hücreleri öldürür, zar lipidlerini ve proteinlerini ortadan kaldırarak hücre zarını sertleştirir, hücre fonksiyonlarını engeller, çekirdek zarını kırar, çekirdekteki genetik materyali etkiler, DNA'yı savunmasız bırakır, bağışıklık sistemindeki kırılma, mutasyonlar ve hücreleri yok etme, bağışıklık sistemini zayıflatmak gibi hasara neden olabilir (Sertsever ve Gök., 2003).

Antioksidanlar buldukları ortamlarda oksidasyon ile bozunmaya uğrayacak substratları oksidasyona karşı koruyan veya düşük konsantrasyonlar da bile oksidasyonu tamamen ortadan kaldıran bileşiklerdir. (Becker ve ark., 2004).

Canlı hücrelerin yapısında bulunan karbohidrat, lipid, protein ve DNA gibi oksitlenebilir maddeleri, antioksidanlar; serbest oksijen radikallerini nötralize ederek etkilenmemesini veya yeniden oluşmamasını sağlayan maddelerdir. **Şekil 2.1.** de gösterildiği gibi antioksidanları sınıflandırmak uygundur (Shahidi ve Wanasundara, 1992).

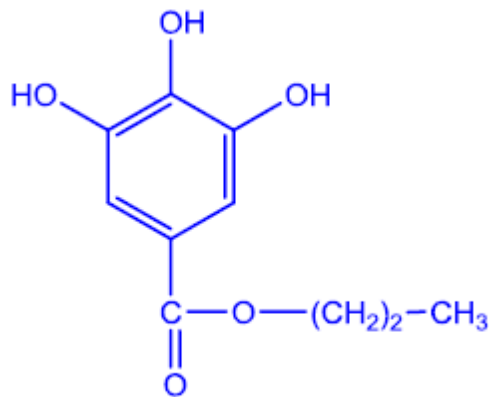


Şekil 2.1. Antioksidanların genel sınıflandırılması (Shahidi ve Wanasundara, 1992)

Antioksidanlar için, Amerika Bileşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından yapılan tanım ise; oksidasyonun neden olduğu acılaşmayı, bozulmayı ve renk değişikliğini geciktirerek gıdaların muhafazasında yararlanmaya müsaade eden moleküllerdir (Elitok, 1996). Antikoksidanlar sağlık alanında olduğu kadar gıda sektöründe de önemli yere sahip olmaktadır.

Gıda endüstrisinde en geniş kullanım alanına sahip sentetik antioksidanlar; bütil hidroksianisol (BHA), propilgallat (PG), bütil hidroksitoluen (BHT), bütil hidroksianisol (BHA), ve tersiyer bütil hidrokinon (TBHQ) dur (Elitok 1996).

Propilgallat (PG): Hayvansal içerikli ve bitkisel içerikli yağlarda en yaygın olarak kullanılan yapay antioksidanlardandır. Gallik asitin esteri olan ve katı kristaller halinde olan beyaz renkteki propil gallattır (Gökalp ve Çakmakçı, 1992).



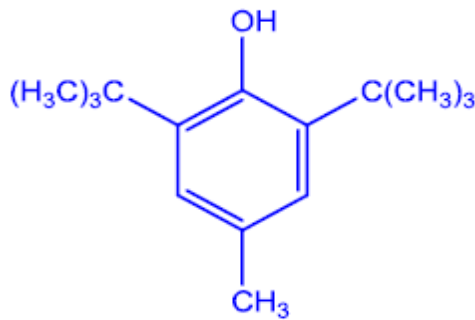
Şekil 2.2. Propil Gallat molekülünün yapısı

Bütil hidroksianisol (BHA): Katı halde mumsu bir yapıya sahip olup beyaz renktedir, bitkisel içerikli ve hayvansal içerikli yağlarda kullanılmaktadır. BHA antioksidan, 2-tertiyerbutil-4- hidroksianisol (%15) ile 3-tertiyerbutil-4-hidroksianisol (%85) izomerlerinin karışımı halinde ticari olarak bulunur. Hayvansal yağlardaki antioksidatif etkisi, bitkisel yağlardaki etkisine göre daha fazladır (Kıyak, 2013).



Şekil 2.3. BHA (Bütillendirilmiş hidroksi anisol) molekülünün yapısı

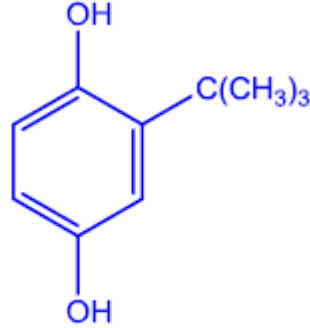
Bütil hidroksitoluen (BHT): BHT (2,6-ditertiyer bütil-4-metil fenol); kristal yapıya beyaz renklidir. Bütil hidroksianisol (BHA) gibi bu antioksidan da ısıya oldukça dayanıklıdır. Yüksek ısıya dayanıklı olduğu için pişirme, haşlama ve kızartma gibi yüksek ısıya tabi tutulan işlemlerde daha fazla ortamda kalır ve gıdanın dayanıklılığını artırır. Bütil hidroksianisol ile eş etki gösterirken, propilgallat ile eş etki göstermez (Yanishlieva ve Gordon, 2001).



Şekil 2.4. BHT(Bütillendirilmiş hidroksi toluene) molekülünün yapısı

Tertiyer bütil hidrokinon (TBHQ): TBHQ, bitkisel yağlarda yüksek etkiye sahip olan bir antioksidandır. Kristal yapıya sahip, beyaz ile açık kahverengi arası renktedir.

Diğer antioksidanlarla kıyaslandığında birden fazla uygulamada en iyi etkiyi gösterdiği belirtilmiştir (Yanishlieva ve Gordon, 2001; Altuğ, 2001).



Şekil 2.5. TBHQ (tersiyerbütül hidrokinon) molekülünün yapısı

Amerikan halkı üzerinde yapılan bazı antioksidan araştırmalarında, BHT tarzı sentetik antioksidanların vücuda aşırı alınması durumunda adipoz dokuda depolandığı ve vücuttan atılamadığı saptanmıştır (Halliwell ve Gutteridge, 1989). Geniş kullanım alanlarına sahip olan sentetik antioksidanların istenmeyen yan etkilerinden dolayı kullanım alanları son dönemlerde ciddi şekilde sınırlandırılmıştır. Bu istenmeyen sebeplerden dolayı bütül hidroksianisol (BHA), propil gallat (PG), bütül hidroksitoluen (BHT), bütül hidroksianisol (BHA), ve tersiyer bütül hidrokinon (TBHQ) gibi sentetik antioksidanlar, α -tokoferol ve askorbik asit gibi doğal antioksidanlardan daha yüksek aktiviteye sahiptir. Sentetik antioksidanların, doğal antioksidanlardan daha yüksek aktiviteye sahip olmalarına rağmen, doğal antioksidanlar (α -tokoferol ve askorbik asit) yaygın bir şekilde yağlı maddelerin üretiminde kullanılmaktadır (Nisihina ve ark., 1991).

2.3.1. Antioksidan Aktivite Tayinleri

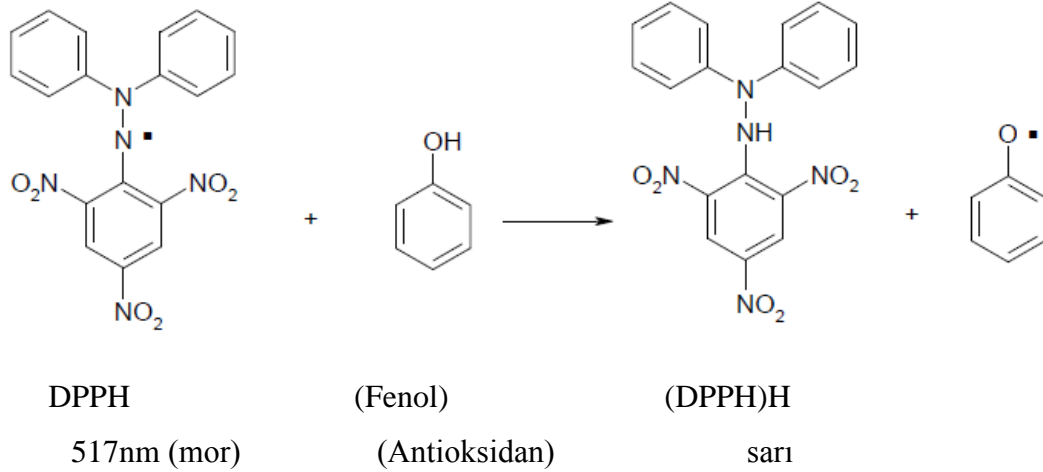
Antioksidanların çeşitliliği, onları sebze-meyve matrikslerinden ayırmayı ve kendi miktarlarını belirlemeyi zorlaştırır. Aynı zamanda antioksidanların koordineli hareket ederek birbirlerinin etkisini artırması da mümkündür. Bu nedenle, toplam antioksidan seviyeleri, bitki özütlerinde ve biyolojik sıvılarda ölçüm yapmak için güvenilir yöntemlere doğrudan ihtiyaç duyar. Antioksidan tayinlerinde reaksiyon türüne göre sınıflandırma yapılabilir (Apak ve ark., 2007):

- Elektron transferine dayanan yöntemler
- Hidrojen atomu transferine dayanan yöntemler

2.3.1.1. DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil)

DPPH yöntemi, birçok bileşiğin radikal temizleme aktivitesi ve taranması için basit, hızlı ve kullanışlı bir yöntemdir. Bir elektron veya hidrojen radikali aldığı anda, DPPH daha kararlı hale gelir ve 517 nm'de absorpsiyonu azalır. Maksimum absorbansı gösteren bu radikal alkol ortamında mor renktedir. İmidazol içeren iyonik heterosikllerinnon iyonik olanlardan daha yüksek bir DPPH aktivitesi sergiledikleri gösterilmiştir çünkü imidazolün rezonans yapıları, pozitif yükün iki halkalı nitrojen atomları üzerinde dağılımına yol açar. DPPH deneyi, imidazol üzerinde basit ve kısa alkil zincirlerine sahip hedef bileşikler için önemli antioksidan aktivite gösterirken, son zamanlarda Sharhan ve arkadaşları tarafından gösterildiği gibi, zincir uzunluğunun artırılması aktiviteyi azaltır (Rafikova ve ark., 2020).

DPPH radikali ile antioksidanlar arasındaki etkileşim sonucu radikalın absorbans değeri azalır. Bileşiklerin antioksidan aktivite ölçümleri bu absorbans azalmasına dayanılarak yapılır. DPPH radikali ile antioksidan arasında gerçekleşen reaksiyon (Son ve Lewis, 2002) Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Antioksidanların DPPH ile radikal süpürme reaksiyonu

2.3.1.2. Metal Şelatlama

Şelatlama ajanlarının radikal bozulmasını geciktirmek için önemli olduğu iyi bilinmektedir. Redoks aktif metal kataliziyle ilişkili ROS oluşumunu önlemenin ana stratejisi, metal iyonlarının şelatlanmasıdır. Ferrozin, Fe²⁺ kantitatif olarak reaksiyona girebilir ve kırmızı renkli bir kompleks oluşturabilir. Bu şelatlama reaksiyonu, diğer şelatlama bileşiklerinin mevcudiyeti ile sınırlıdır ve Ferrozine-Fe²⁺ komplekslerinin

kırmızı renginin azalması ile sonuçlanmaktadır. Renk azaltımının ölçümü, Demir iyonları için Ferrozin ile rekabet edecek şelatlama aktivitesini tahmin eder (Ağırtaş ve ark., 2017).

Geçiş metali demir, peroksitlerden serbest radikal üretme yeteneğine sahiptir ve insan kardiyovasküler hastalıklarında yer alabilir. Fe^{2+} oksidan üretimine ve lipid peroksidasyonuna neden olduğundan, konsantrasyonunu en aza indirmek oksidatif hasara karşı koruma sağlar (Ağırtaş ve ark., 2014).

2.3.1.3. Demir İndirgeme Gücü

Bu test sistemi, biyolojik sıvıların ya da saf bileşiklerin demir indirgeme yeteneklerini belirlemek amacıyla geliştirilmiş bir yöntemdir. (Pulido ve ark., 2000). Düşük pH değerinde ferrik-tripiridiltriazin (Fe^{+3} -tripiridiltriazin) kompleksinin antioksidanların varlığında Fe^{+2} 'ye indirgenmesi esasına dayanır. Bu reaksiyon sonucu koyu mavi renk açığa çıkar (Benzie ve Strain, 1996).

İndirgeme gücüne sahip bileşikler, lipid peroksidasyonunda oksidatif ara maddeleri azaltmak için antioksidanlar olarak kullanılabilir (Kılıç ve ark.2020). Plazmada bulunan serbest hemoglobin, demir iyonları gibi davranıp vücuttaki serbest hidroksil radikalleri ortaya çıkarmaktadır (Sadrzadeh ve ark., 1984). Bu yöntemle metal iyonlarının indirgeme antioksidan gücü hesaplanmaktadır.

2.4 Antimikrobiyal Aktivite

Kabul edilen antibiyotik tanımına göre bazı mantar ve bakteri türleri yoluyla elde edilen, mikrobiyostatik veya mikrobisit etki gösteren maddelere antibiyotik denir. Mikrobiyostatik maddeler mikroorganizmaların üremesini durdurucu etki gösterirken, mikrobisit maddeler ise mikroorganizmaları öldürücü etki gösterirler (Akyüz, 2007; Burnaz, 2007).

Antibiyotikler enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmalara karşı yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunların başlıca önemli etkileri patojen mikroorganizmaların aktivitelerinin ve üremelerinin durdurulması üzerine olsa da antibiyotik uygulamalarından yararlı mikroorganizmalar da etkilenebilmektedir. Uzun süreli antibiyotiklerin kullanılmaları sonucunda patojen mikroorganizmaların dirençlerinin artmasına ve antibiyotiklerin zamanla etkilerinin yitirilmesine yol açmaktadır (Alsheik ve Trappe, 1983).

Antibiyotiklerin, son dönemler de tüm toplumlarda bilinçsiz ve gelişmiş güzel kullanımından dolayı, insanda patojen etki yapan bakterilerin etken ilaçlara karşı direnç

kazandığı araştırmalarla tespit edilmiştir. Yine etken ilaçlara karşı direnç gösteren, patojen etkiye sahip bakteriler ve mantarlar nedeniyle özellikle immün sistemi zayıflamıştır ve kanser, AIDS, salgınlar gibi enfeksiyon hastalıklarının tedavisinin zorlaştığı görülmüştür (Facey ve ark., 1999; Ahmad ve Beg, 2001).

Tüm bu nedenlerin yanı sıra hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı sentetik ilaçların yan etkilerinin fazla oluşu, sentetik ilaçların zor elde edilişi ve maliyetlerinin yüksek olması gibi nedenlerden dolayı bu ilaçlar daha az tercih edilmektedir. Son yıllarda, bitkisel ilaçlardan elde edilen bazı ilaç primerlerinin sentetik olanlara göre daha ucuz daha kolay elde edilebilir olması ve ilaçların çeşitli etkilerinin olması nedeniyle dünyada şifalı bitkiler ve bitkisel ilaçlardan elde edilen etken maddeler ile ilgili çalışmalar artmıştır (Baytop, 1999; Keleş ve ark., 2001).

Günümüzde bulaşıcı hastalıklar, mikroorganizmanın etken antibiyotiklere karşı duyarlılık testinin neticesine göre enfeksiyöz ajanın hassas olduğu en elverişli antimikrobiyal ajan ile tedavi edilmektedir. Temel olarak, mikroorganizmaların antimikrobiyal hassaslığı iki farklı yöntemle belirlenebilir (Murray ve ark., 2009).

2.4.1 Disk Difüzyon Yöntemi

Test edilecek bakteri popülasyonundan uygun katı ortam üzerine ekim yapılır. Antimikrobiyal kompleks emdirilen boş diskler ekim yapılmış petri kaplarında agar üzerine bırakılır. Zon oluşup oluşmadığını gözlemlemek için optimum sıcaklıkta yeterli süre inkübasyona bırakılır (İlhan ve ark., 2014).

2.4.2. Çalışmada Kullanılan Mikroorganizmalar

2.4.2.1. *Staphylococcus aureus*

İnsanlarda birçok enfeksiyonlara neden olabilen bir bakteri olan *Staphylococcus aureus* ortam şartlarına dayanıklı yapıda olduklarından doğada çok yaygın olarak bulunurlar. İnsanları enfekte eden patojen stafilokokların kaynağı da insanlardır. (Hacıbektaşoğlu ve ark., 1993). Doğal olarak, insan ve hayvan dışkısında maksimum olarak burun ve boğaz boşluklarında, cilt apseleri ve yaralarında, ağırlıklı olarak aknede yoğunlaşmıştır. Ayrıca gıda ve gıda işletmelerinde, el ile gıda hazırlayıcılarında, hastane personelinde ve yaygın olarak hastane ortamlarında bulunurlar. Taşıyıcılar tarafından, nazal stafilokoklar çevreye dağılarak risk oluşturmaktadır. Özellikle gıda sektöründe

taşıyıcı olan ve elleriyle yemek hazırlayanlar, stafilokokal gıda zehirlenmesinin önemli bir kaynağıdır (Gülbandılar, 2009).

2.4.2.2. *Bacillus cereus*

Bacillaceae ailesinden olan *Bacillus cereus* endospor oluşturabilen, hareket yeteneğine sahip, yaklaşık 5 mikron uzunluğunda ve 1,2-1,5 mikron çapındadır. Gram boya ile boyanabilen, pozitif fakültatif aerop basil şeklinde bir bakteridir. Bitki örtüsü ve toprak üzerinde geniş yayılım alanına sahiptir. *B. cereus* bakteri türünün virulans faktörleri arasında hemolizin, nekrotizanekzotoksin, proteaz, emetik toksin ve lesitinaz gibi enzimler bulunur. *B. cereus*, kusturucu ve ishal olmak üzere iki farklı türde ortaya çıkan gıda zehirlenmesi, neden olduğu en yaygın bulaşıcı hastalıktır. Ayrıca travma sonrası endoftalmi, keratit, panoftalmi gibi göz enfeksiyonları; yanıklara, yaralara ve cilt enfeksiyonlarına, menenjitte, alt solunum yolu enfeksiyonlarına, endokardite, bakteriyemiye ve sepsise neden olabilir (Mengeloğlu ve ark., 2011).

2.4.2.3. *Escherichia coli*

Enterobacteriaceae ailesine ait gram negatif bakteri türü olan *E. coli* mikroorganizmaları klinik örneklerden en çok izole edilen grubunu oluşturmaktadır. *Escherichiae coli*, insan barsak florasında yaşayan bir bakteri türüdür. *Escherichiae coli* hemolitik üremik sendrom (HÜS), üriner sistem enfeksiyonları, pnömoni, menenjit, sepsis, apse, peritonit, ishal, sinüzit vb enfeksiyonlara da yol açmaktadır (Washington ve ark., 2006).

2.4.2.4. *Enterococcus hirae*

Enterokoklar çoğunlukla bağışıklık sistemi zayıflamış hastane ortamında çalışan kişilerin endojen florasından kaynaklanan endokardit, sepsis, bakteriyemi, menenjit, peritonit, yumuşak doku enfeksiyonları, cilt ve neonatal üriner sistem enfeksiyonları, intraabdominal veya pelvik enfeksiyonlar gibi çeşitli enfeksiyonlara neden olabildiği görülmektedir (Sava ve ark., 2010).

Enterokoklar, cilt, yumuşak doku ve üriner sistem enfeksiyonlarının en yaygın ikincil nedeni olarak, septisemilerin ise son yıllarda birincil nedeni olarak ortaya çıkmaktadır (Fátima ve ark., 2005). Gram-pozitif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal maddelere karşı enterokoklar, kısmi veya tam direnç gösteren en önemli bakteriyel mikroorganizmalardır (Conceição ve ark., 2011). Tedavi

seçeneklerinin sınırlı olduğu bu vakalar için penisilin, aminoglikozid ve glikopeptidlere karşı enterokokların direnç gelişimi onları önemli kılmaktadır (Berктаş ve ark., 2013).

2.4.2.5. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas'lar Gram negatif, sporsuz, toprak ve bitki gibi çeşitli çevre koşullarında yaygın olarak bulunabilen, ubiquiter özellikte bakterilerdir. Etken kolay üreyebilme yeteneği nedeniyle de dünyanın her kesiminde büyük sorun oluşturmaktadır. *P. aeruginosa* enfeksiyonları konakçının immun sisteminin zayıflamasının yanı sıra bakteriye ait çok çeşitli virulans faktörlerinin de katkısı ile ortaya çıkar (Erdem, 1999; Bilgehan, 2000). Başta kronik akciğer enfeksiyonları olmak üzere birçok enfeksiyon hastalıklarının gelişiminde *P. aeruginosa*, önemli bir role sahiptir (Sarıkен ve Öz, 2017).

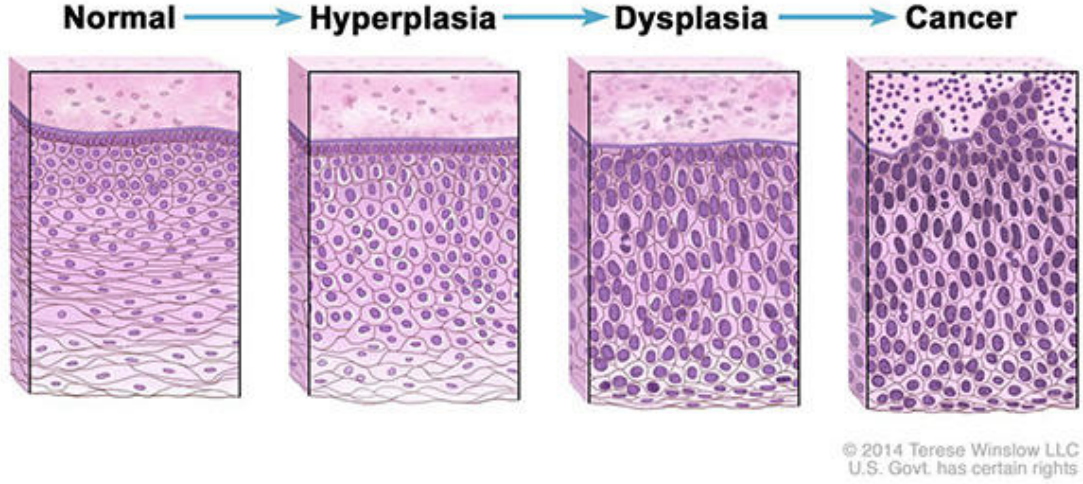
2.4.2.6. *Legionella pneumophila*

Legionellaceae familyasının üyeleri genellikle kapsül ihtiva etmeyen, gram boyaları ile zor boyanan (negatif), aerobic solunum yapan, sporsuz ve hareketli, pleomorfik görünümde çomak şeklindeki bakterilerdir. Gram negatif grubunda tanımlanmalarına rağmen, Gram boyama yöntemiyle zor boyanırlar. *Legionella* türlerinin ölçülerine bakıldığında 0,3-0,9 µm eninde, 2-20 µm boyundadırlar. Klinik ve doku örneklerine bakıldığında bulunan mikroorganizmalar, 1-2 µm'lik kokobasil görünümünde olmalarına rağmen, *Legionella* türleri besiyerinde ürediklerinde uzun, filamentöz formlarda görülebilirler. Potansiyel salgınların önlenmesi için *Legionellaceae* familyasındaki türlerin ekolojilerinin bilinmesi gereklidir. *Legionellaceae* familyasındaki türlerin doğal kaynakları; termal sular, göller, nehirler ve nemli kazı toprağıdır (Yu, 1995; Mandell ve ark., 1995).

2.5. Kanser

Tıbbi açıdan kanser; DNA hasarı sonucu kontrolsüz büyüme, bölünme ve bunun sonucunda çoğalan elementlerin başka yerlere yayılması sonucu vücudun herhangi bir yerindeki hücre ve dokuların organizmanın kontrolünden çıkmasıyla oluşan lezyonlardır (Url-1). Kanserın ana nedeni, hücre bölünmesi sırasında hatalı DNA replikasyonu sonucu hücre farklılaşmasıdır (Url-2). Tıpta neoplazm olarak adlandırılan bu durum sonucunda hücrelerin büyümesi ve sayısının artması ile tümör oluşur. Tümörler yayılış yapıp yapmamalarına göre iyi huylu tümör ve kötü huylu tümör olmak üzere iki gruba ayrılır. İyi huylu tümörler de kanserli hücre buldukları bölgelerden başka bölgelere

yayılmazlar. İyi huylu tümörler buldukları bölgeden alındıklarında tekrardan oluşmazlar. Kötü huylu tümörler ise oluştuğu bölgeden başka bölgelere de yayılabilir. Kötü huylu tümörlerin bu yayılışı metastaz olarak adlandırılır. Kötü huylu tümörler alındıklarında tekrar ortaya çıkabilir.



Şekil 2.7. Normal, hiperplazi, displazi ve kanserli hücreler (Url-3)

Kanser vakalarında, genetik faktörlerin, dengesiz beslenme, alkol tüketimi, sigara, radyasyon, virüsler ve kimyasallar kanser oluşumu nedenleri arasında gösterilebilir. Her yıl yaklaşık olarak 11 milyon insan kanserden olumsuz etkilenmekte ve son yıllarda kanser teşhisi konan insanlardan 24.6 milyonun hala hayatta olduğu tahmin edilmektedir. Kanser teşhisi konmuş bu kişilerin hemen hemen yarısı Avrupa kıtasında ve Kuzey Amerika kıtasında yaşamaktadır. Kanser nedenli yaşamını yitiren kişi sayısının 2030 yılı itibarıyla 12 milyon olacağı tahmin edilmektedir (Url-4).

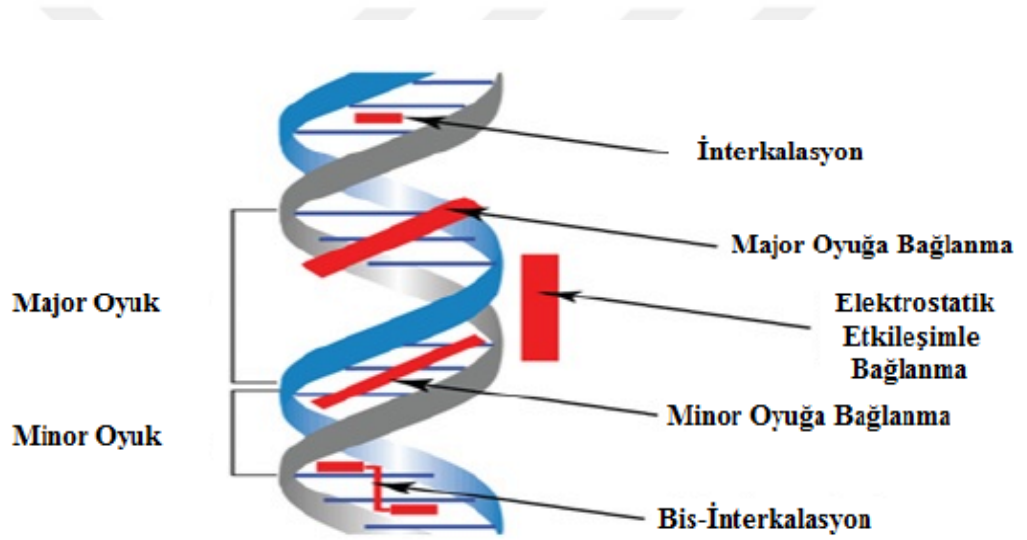
2.6. DNA Bağlanma ve Kırma

DNA bağlanma ve kesme testleri, çeşitli koşullar altında DNA üzerindeki komplekslerin özelliklerini belirlemek için hızlı, basit ve güvenilir bir testtir. Bu testin, görüntülenme yöntemi agaroz jel elektroforez ile gerçekleştirilir. Görüntülemeye sonra DNA bantlarının konformasyonu, DNA bağlama ve kırma aktivitesinin yorumlanmasına izin verir. (Karas ve ark., 2013).

2.6.1. DNA Bağlanma

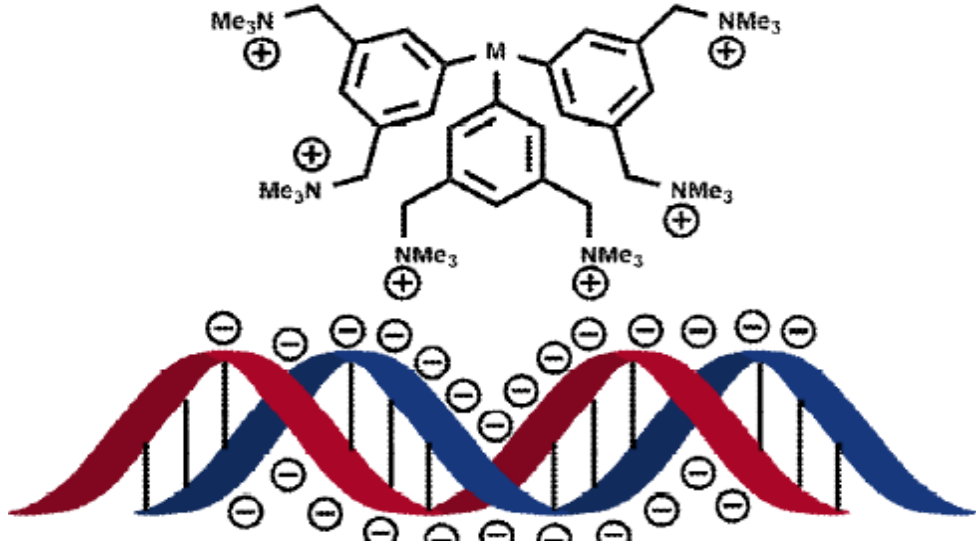
Son yıllarda çeşitli maddelerle yapılan DNA bağlama çalışmaları dikkat çekmektedir. DNA' nın bazı moleküllerle etkileşimi, DNA parmak izi ajanları, sentetik restriksiyon enzimleri, kemoterapötik ilaçların tasarımı ve gelişimiyle yakından alakalıdır.

DNA ile bağlanma yapabilecek komplekslerin birinci derecede önemli özellikleri DNA bağlanma şekillerinin tespit edilmesidir (Suh ve Chaires, 1995). Bileşiklerin DNA'ya bağlanması kovalent ve kovalent olmayan yollarla gerçekleşir. Kovalent olmayan etkileşimleri; elektrostatik etkileşimler, araya girme (interkalasyon) ve oyuğa bağlanma olmak üzere üçe ayırabiliriz (Şekil 2.8).



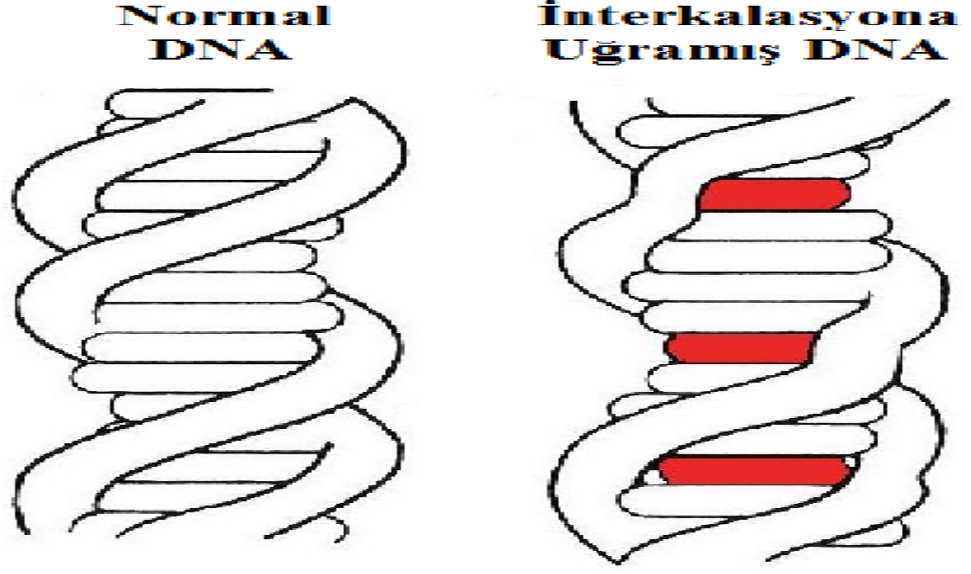
Şekil 2.8. DNA'ya kovalent olmayan bağlanma türleri

Elektrostatik etkileşimlerde pozitif yüklü bileşikler ile DNA'nın polianyonik şeker fosfat omurgası arasında elektriksel bir etkileşim meydana gelir (Şekil 2.9). Bu etkileşim DNA' nın yapısını bozmazken sadece stabilize üzerinde etkilidir.



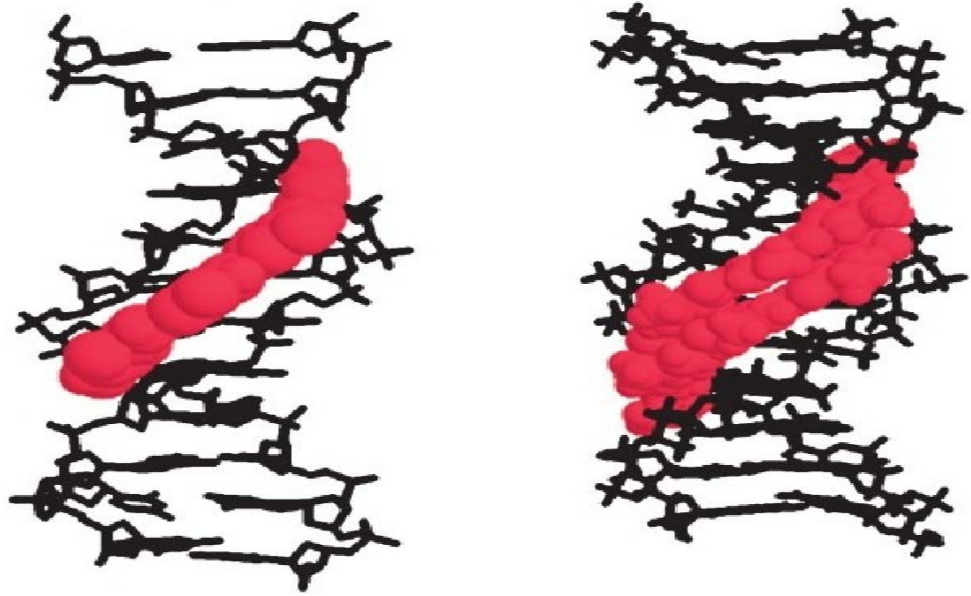
Şekil 2.9. DNA'ya elektrostatik olarak bağlanma model örneği

Araya girme (İnterkalasyon) ile bağlanan bileşikler ise düzlemsel, heteroaromatik ya da aromatik yapıdadırlar. Bu bileşikler, DNA bazlarının araya girmesiyle DNA'ya bağlanır ve baz çiftleri kümelenmiş çiftlerdir. Araya girmede (İnterkalasyon) etkili kuvvetler transfer yük kuvvetleridir, ancak elektrostatik kuvvetler ve hidrojen bağları da stabilitede rol oynar (Neidle ve Abraham, 1984). İlk olarak Lerman tarafından 1961 yılında açıklanan araya girme (interkalasyon), ilacın heliks eksenine rijit bir şekilde, dik olarak kovalent olmayan yolla bağlanmasıdır (Lerman, 1961). Baz çiftleri ile araya girme (interkalatör) molekül arasındaki Van der Waals kuvvetleri, birbirleriyle kümelenmiş baz çiftleri arasındaki Van der Waals kuvvetlerinden daha güçlüdür (Krug ve Reinhardt, 1975). Araya girme (İnterkalasyon) heliks yapıyı deforme eder, Watson-Crick hidrojen bağlarını kırmaz. Doğrudan DNA hasarına sebep olmaz, heliks yapıda konformasyon değişikliğine yol açar (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Araya girme (İnterkalasyon) ile DNA'ya bağlanma modeli

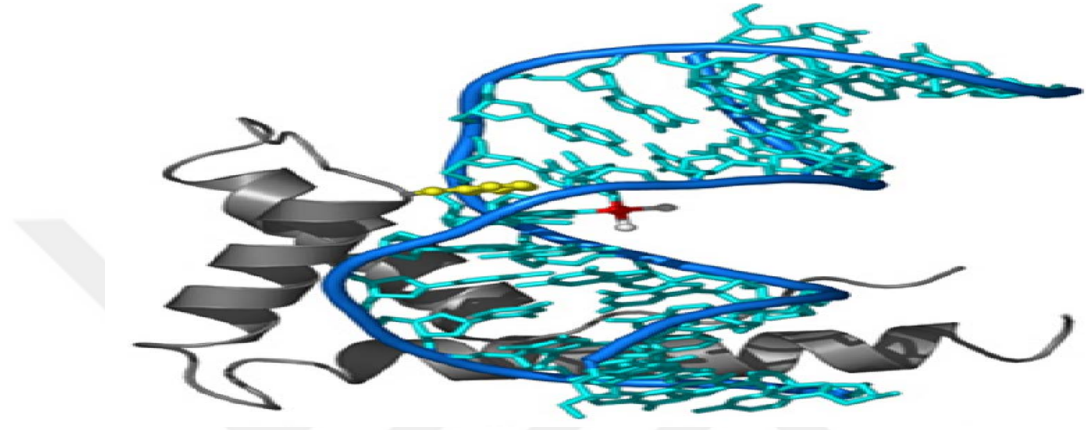
Diğer yandan oyuğa bağlanma aktivitesi gösterebilen bileşikler genellikle uzun ve hilal şeklinde bir yapıya sahip oldukları görülür. Bu tür aktivite gösteren bileşikler minör ve majör oyuktaki çıkıntı yapan bazların fonksiyonel grupları ile etkileşime girerek DNA'ya bağlanma aktivitesi gösterir (Şekil.2.11).



Şekil 2.11. Major ve minor oyuğa bağlanma

Bunlardan başka DNA'ya kovalent olarak bağlanan alkilleyici ajanlar bulunmaktadır. Klinik çalışmalardaki DNA etkileşimine dayanan antikanser ilaçlarının hepsi DNA'ya kovalent olmayan yollarla bağlanmaz. Alkilleme ya da sarmal

içi/sarmallar arası çapraz bağlanma yoluyla kovalent olarak bağlanır ve bu kovalent etkileşim geri alınamaz. Yani DNA'daki süreçlerin tamamen engellenmesine ve hücrenin ölümüne neden olur. Kovalent bağlanma aktivitesine sahip moleküllerin bir diğer önemli özelliği, çok yüksek bağlanma güçleridir. DNA omurgasına bağlanan DNA molekülünün bozulmasına neden olan bu yüksek bağlanma aktivitesi, transkripsiyon ve replikasyon süreçlerini etkiler (Şekil. 2.12).



Şekil 2.12. Cis-platin DNA etkileşimi sonucu DNA omurgasında meydana gelen hasar

Sirajuddin ve arkadaşlarına göre DNA alkilleyiciler üç mekanizma ile DNA'ya etki eder.

- DNA bazlarına alkil grupları bağlanmasını alkilleyici ajanlar sağlar. Bazlarda ortaya çıkan bu değişim, tamir enzimlerinin DNA'yı parçalara ayırmasıyla, alkillenmiş bazların yenileriyle değiştirilmesi ile sonuçlanır (Sirajuddin ve ark., 2013).
- Alkilleyici ajanlar, DNA'daki atom molekülleri arasında çapraz ve normal bağlar oluşmasına neden olmaktadır. Bu mekanizmada, iki DNA bazı alkilleyici ajan tarafından bağlanır. DNA çift sarmalında çapraz bağlanma, transkripsiyon ve replikasyon süreçlerini engelleyerek apoptozise neden olur (Sirajuddin ve ark., 2013).
- Nükleotitlerde yanlış eşleşmelere ve bunun sonucunda mutasyonlara alkilleyici ajanlar neden olmaktadır. Bu durum, alkilleyici ajanın DNA ile kovalent bağlanmasına dayanmaktadır. Kovalent bağ ise, baz çiftleri arasında uyumsuzluk, ikame veya kesilme gibi çeşitli hatalara neden olur. Bu hataların bir sonucu olarak DNA, replikasyonu ve transkripsiyonu engeller veya apoptozise neden olur.

2.6.2. DNA Kırma

DNA kırma; DNA'ya sahip tüm canlı hücrelerde meydana gelen bir olaydır. DNA replikasyonu sırasında polimeraz enzimlerinin DNA üzerine küçük oyuklar atarak replikasyonu başlatması (Klug ve ark., 2011), belirli nükleotitlerin restriksiyon enzimleri tarafından tanınarak her iki DNA zincirini kesmesi (Roberts ve Murray, 1976; Kessler ve Manta, 1990) örnek olarak verilebilir.

Seçici olarak DNA kıran yapay nükleazların geliştirilmesi, kemoterapik ve antimikrobiyal ilaçların dizaynına öncülük edecektir (Addison ve ark., 1984; Addison ve ark., 1988). DNA kırmanın etkinliği, metal komplekslerinin DNA'ya ilgisi artırılarak genişletilebilir. Bu iş için uygun olan koordinasyon bileşiklerinin DNA'ya bağlanabilen bir gruba sahip olması gerekir. Böylelikle metal kompleksin DNA'ya odaklanma yeteneği artırılabilir (Kottke ve Stalke, 1993).

DNA'nın her iki zinciri birbirine organik kimyasal bağ olan fosfodiester bağları ile bağlanarak oluşmuştur. Bu yüzden DNA'nın hidroliz edilmesi çok mühim bir enzimatik tepkimedir. Bununla birlikte, DNA'nın hidrolize karşı olağanüstü kararlılığı nedeniyle bu reaksiyon gerçekleşmesi oldukça zordur. Fosfodiester bağlarının hidroliz edilmesinde görevli enzimler genellikle aktif bölgelerinde katalitik olan Mg^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} ve Fe^{2+} gibi metal iyonlarını içerirler. Bundan dolayı fosfodiester bağının kırılması için metal kompleksleri çok uygun bir enstrümandır (Neves ve ark., 2001).

Fosfodiester bağının hidrolizi ile çift sarmallı DNA'nın hidrolitik bölünmesi, hücre için deoksiriboz şeker yarımı veya guanin bazından oluşan oksidatif DNA kesme ile karşılatıldığında çok daha avantajlıdır. Oksidatif kesme, singlet oksijen ($1O^2$), süperoksit (O^{2-}) veya hidroksil radikal ($HO\cdot$) gibi aktif oksijen türlerine (ROS) neden olur. Bu oksijen türleri şekere ve/veya baza zarar vererek parçalanmış türlerin oluşmasına neden olur. Diğer maddeler ilave edilmediğinde oluşan hidrolitik kesim ise bu tür olumsuz yan etkilere sahip değildir. Çünkü ezilmiş ürünler enzimatik işleme bertaraf edilebilir (Erer, 2015).

2.7. İridyum Metali ve Özellikleri

İridyum (Ir) elementi, gümüş beyazı renğinde oda koşullarında çok sert ve kırılğan olan bir geçiş metalidir. Periyodik çizelgede 9. grup, 6. Periyot ve d blok elementi olarak adlandırılır. İridyum geçiş metali Smithson Tennant tarafından 1803 yılında keşfedilmiştir. Paladyum, rutenyum, rodyum, osmiyum, iridyum, platin elementleri,

Platin elementleri olarak adlandırılır. İridyum metali elde edilirken cevherden; altın, platin, paladyum metalleri uzaklaştırılır. Kalan tortu sodyum bisülfat ile eritilerek ve su ile çözdürülerek $Rh^2(SO_4)^3$ çözeltisi elde edilir. Çözelti içerisinde çözünen kalan kısımda iridyum bulunur. Bu tortunun Na_2O_2 ile eritilip su ile çözdürülmesi ile IrO_2 elde edilir. Oluşan oksitten saf $(NH_4)_3-IrCl_6$ çözeltisi elde etmek için kral suyunda (HNO_3 : HCl 1:3) çözünmesi gerekir. Saf iridyum, kalan tortunun buharlaştırıcı ile kuruyana kadar uzaklaştırılmasıyla ve hidrojen gazı altında çözücünün yakılması ile elde edilir (Demircioğlu 2007). Kullanım alanları genellikle, Elektrik kontaklarında, Platin için sertleştirici ajan olarak, $2000^\circ C$ gibi yüksek sıcaklığa dayanıklılığı nedeniyle deri altı iğnelerinde, laboratuvar aletlerinin yapımında kullanılmaktadır (Ferah, 2006).

2.7.1. Kullanım Alanları

2.7.1.1. Katalizör

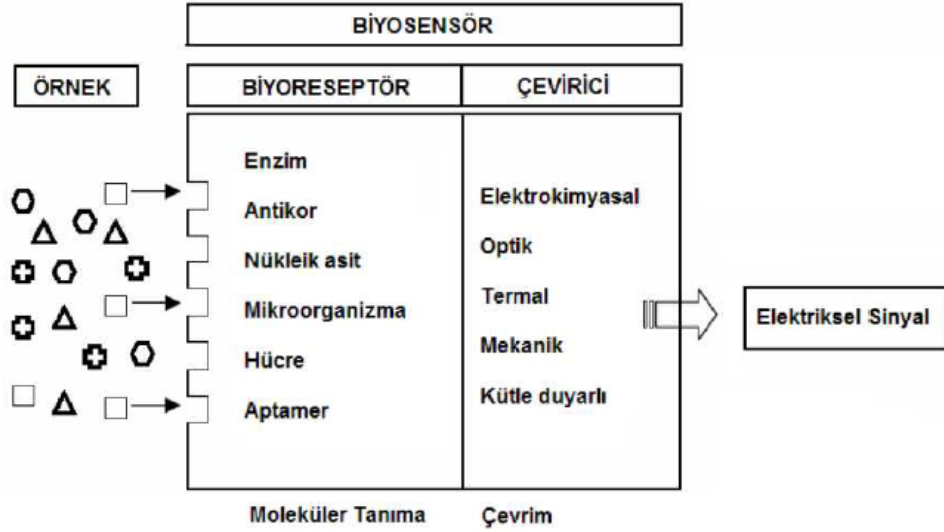
Katalizör terimi ilk defa İsveçli kimyacı Jöns Jakob Berzelius tarafından 1835'te kullanıldı. Kimyasal bir tepkimenin gerçekleşmesi için gerekli olan minimum enerji miktarına aktivasyon enerjisi denir. Katalizörler aktivasyon enerjisini düşürerek tepkime hızını artırırlar. Tepkime sonunda kimyasal yapısında değişim meydana gelmeyen maddelerdir. İridyum heterojen katalizör (Gaz-Sıvı, Katı-Sıvı gibi) olarak kullanılan atom numarası büyük geçiş metalidir.

Son dönemlerde, allenler ve metanol karbonları arasında zayıf bağların oluşmasını kolaylaştıran yeni iridyum katalizörleri geliştirilmiştir. Bu işlem, metanolün yan ürünler olmadan daha yüksek alkollere doğrudan dönüştürülmesini sağlar. Metanolün oksijen atomu ile reaksiyona girme kabiliyetine sahip olduğu biliniyor, fakat karbon atomuyla tepkimeye girme yeteneği hakkında hiçbir bilgi bulunmamaktadır. Metanol kullanılarak, karbon atomları arasındaki bağlanma örnekleri yalnızca Monsanto ve Cativa işlemleri ve karbon monoksiti metanol ile asetik aside dönüştürmek için rodyum veya iridyum katalizörleri kullanılarak oluşturulur (Moran ve ark., 2011).

2.7.1.2. Biyosensör

Biyosensörler; Analitlerin tanımlanmasını sağlayacak biyolojik teşhis materyali içeren analitik cihazlar ve bir fizikokimyasal dönüştürücü yardımıyla, analit ile biyolojik teşhis materyali arasındaki etkileşim sonucu oluşan ürün, ölçülebilir bir sinyale dönüştürülebilir (Paddle ve ark., 1996). Biyosensörler bugün; gıda sanayi, ilaç, çevre

analizi, tarım vb. birçok alanda kullanılmaktadır. Şekil 2.13'te gösterildiği gibi, bir biyosensör biyolojik teşhis malzemesi üç temel bölümden oluşur (Telefoncu, 1999).



Şekil 2.13. Biyosensörlerin yapısı ve çalışma prensibi

Biyosensörlerde enzimlerin yanı sıra doku kültürleri, mikroorganizmalar, organeller, antikorlar ve nükleik asitler de biyo bileşen olarak kullanılabilen ve ölçüm tekniğine göre amperometrik, potansiyometrik, termal, piezoelektrik, optik sensörler olarak adlandırılmaktadır (Wang, 2001). Biyosensörlerin yüksek özgüllüğünün yanı sıra; renkli ve bulanık çözümlerde geniş bir konsantrasyon aralığında ölçüme izin verme gibi avantajları vardır. Bununla birlikte, biyolojik bileşenlerin pH, sıcaklık, iyon gücü gibi ortam koşullarından etkilenmesi ve biyosensörün ömrünü kısaltması bir dezavantajdır (Wang, 2001). Biyosensörler; antibiyotikler, metabolitler, gıdalar, ilaçlar gibi organik maddeler ile bazı inorganik bileşikler yanında mikroorganizmalar ve virüslerin tayininde yararlanılır (Telefoncu, 1999).

İridyum (III) komplekslerinin emisyon özelliklerinin iyi olması, hassas biyolojik ölçümler için ve zaman tespiti çözümü için malzemeye işlenme olanağı sağlar (Lowry ve ark., 2005). İridyum (III) komplekslerin yüksek emisyon göstermesi, istenilen dalga boylarında absorpsiyonunun ayarlanabilmesi, kararlı yapıları ve elektrokimyasal özelliklerinden dolayı biyosensör uygulamalarında oldukça fazla uygulama alanında kullanılabilirlik bulmuştur (Lowry ve Bernhard, 2006).

Siklometalize iridyum (III) kompleksleri ayrıca platin bazlı antikanser ajanlardan farklı mekanizmalar yoluyla güçlü antikanser potansiyeli sergiler. Anti-tümör özellikleri

ve biyo-görüntüleme yeteneklerinin kombinasyonu sayesinde, fosforesan iridyum (III) kompleksleri, yeni terapötik platformların inşası için büyük bir potansiyele sahiptir. Ek olarak, fosforesan siklometatlı iridyum (III) kompleksleri, yüksek kuantum verimleri, büyük Stokes kaymaları, uzun ömürlü ışıldama, iyi fotostabilite ve hücre geçirgenliğine atfedilen biyo-görüntüleme ve biyo algılama ajanları olarak geniş çapta araştırılmaktadır (Li ve ark., 2015).



3. MATERYAL VE METOT

Çalışmada kullanılan cihazlar; vorteks, hassas terazi, yatay DNA elektroforezi, saf su cihazı, steril kabin, otoklav, spektrofotometre, jel görüntüleme sistemi, çalkalayıcı etüv, buzdolabı, etüv.

3.1. Ferrosen Temelli İridyum(III)-Fosfinit Komplekslerinin Sentezlenmesi

Çalışmada kullanılan kompleksler Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Laboratuvarında aşağıdaki metotla sentezlendi.

$[\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ (0.15 mmol) ve ferrosen temelli fosfinit (0.30 mmol) 20 mL CH_2Cl_2 içinde çözüldü ve oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Çözeltinin hacmi vakum altında yaklaşık 1–2 mL'ye kadar azaltıldıktan sonra *n*-hegzan (20 mL) ilave edilerek hedef kompleks turuncu renkte bir mikrokristal katı olarak elde edildi. Elde edilen ürün süzülerek toplandı ve vakum altında kurutuldu.

1 Nolu kompleks: [(2*R*)-2-(ferrosenilmetilamino)-2-feniletildifenilfosfinito (dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil) iridyum (III))]

2 Nolu kompleks: [(2*S*)-2-(ferrosenilmetilamino)-2-feniletildifenilfosfinito (dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum (III))]

3 Nolu kompleks: (2*R*)-2-(ferrosenilmetilamino)-3-fenilpropildifenilfosfinito (dikloro (η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum (III))]

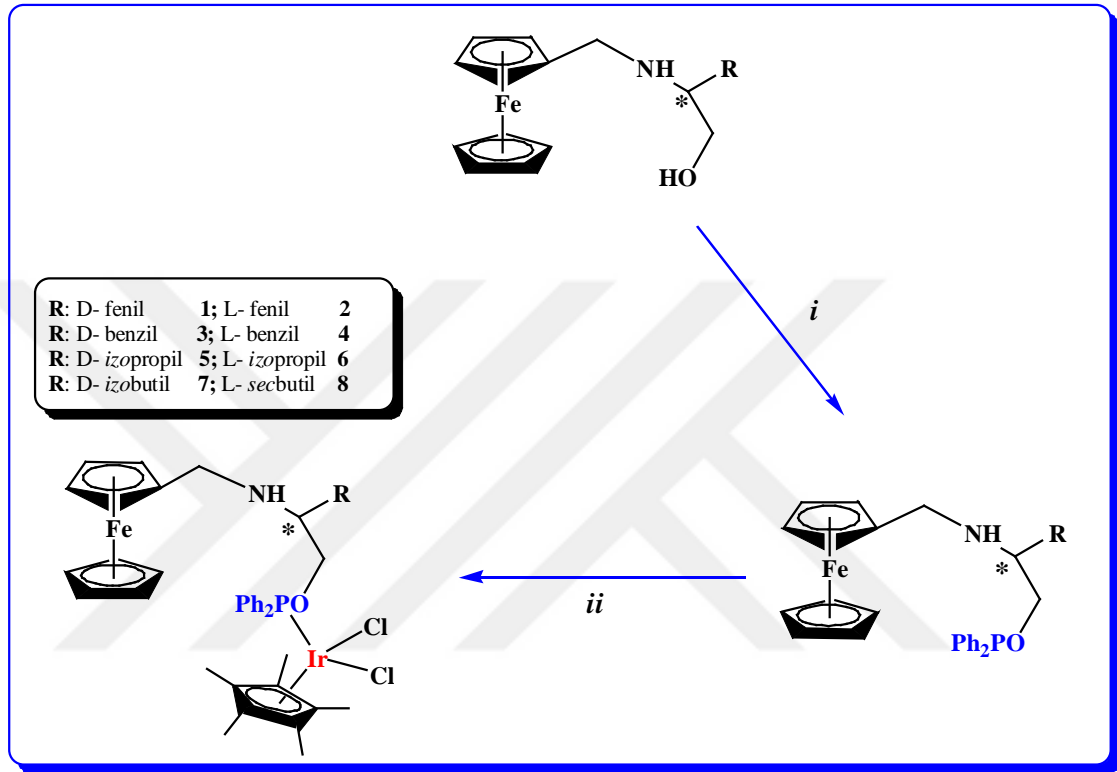
4 Nolu kompleks: [(2*S*)-2-(ferrosenilmetilamino)-3-fenilpropildifenilfosfinito (dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum (III))]

5 Nolu kompleks: [(2*R*)-2-(ferrosenilmetilamino)-3-metilbütildifenilfosfinito (dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum (III))]

6 Nolu kompleks: [(2*S*)-2-(ferrosenilmetilamino)-3-metilbütildifenilfosfinito (dikloro (η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum (III))]

7 Nolu kompleks: [(2S)-2-(ferrosenilmetilamino)-4-metilpentildifenilfosfinito (dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum (III))]

8 Nolu kompleks: [(2S-3S)-2-(ferrosenilmetilamino)-3-metilpentildifenilfosfinito (dikloro(η^5 -pentametilsiklopentadienil)iridyum (III))]



Şekil 3.1. Reaktifler ve deney koşulları (i) fosfinitligandları için 1 eşdeğer Ph_2PCL , 1 eşdeğer Et_3N , toluen(ii) 1-8 için 1/2 eşdeğer $\text{Ir}(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)(\mu\text{-Cl})\text{Cl}_2$, CH_2Cl_2 .

3.2. Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemi

Antioksidan aktivite tayininde DPPH radikal süpürme, metal şelatlama ve demir indirgeme gücü metotları kullanılmıştır.

3.2.1. DPPH Radikal Süpürme

Bu çalışmada antioksidan aktivite belirlenmesinde DPPH radikal süpürme yöntemi kullanılmıştır. 2,2-difenil-1-pikril hidrazil (DPPH)'in metanolde %0,04 olacak şekilde çözülmesi sağlandı. Daha önce hazırlanan örnek madde çözeltisi seri konsantrasyonlardan (25, 50, 100, 150, 200 ppm) 250 μl alınarak tüplere eklendi. Örneklerle 1000 μl %0,04'lük DPPH eklendikten sonra 1 dakika karıştırılıp oda sıcaklığında 30 dakika karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Kontrol grubu için 250 μl

metanol ve 1000 µl DPPH eklendi. Örnek madde çözeltileri ve kontrol grubu spektrofotometre de 517 nm dalga boyunda ölçüldü. Ölçülen absorbans değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\text{Süpürülen DPPH \%} = [(A_{\text{DPPH}} - A_{\text{ÖRNEK}}) / A_{\text{DPPH}}] \times 100$$

A_{DPPH} : DPPH-metanol (Kontrol)'un bulunduğu tüpün absorbans değeri

$A_{\text{ÖRNEK}}$: Test bileşiklerinin bulunduğu tüpün absorbans değeri

3.2.2. Metal Şelatlama

Yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin metal şelatlama deneyleri Dünder ve arkadaşlarının literatürde belirtilen yöntemleri kullanılarak yapıldı (Gümüş ve ark. 2019). Daha önce hazırlanan örnek madde çözeltisi seri konsantrasyonlardan (25, 50, 100, 150, 200 ppm) 500 µl alınarak tüplere eklendi. 1850 µl metanol eklenerek bir süre çalkalandı. 2mM'lık 50 µl demir klorür (FeCl_2) eklenerek bir süre çalkalandı. 5mM'lık 100 µl ferrozin eklenerek bir süre çalkalandıktan sonra oda sıcaklığında 10 dakika karanlık ortamda inkübasyona bırakıldı. Kontrol grubu için 2350 µl metanol, 50 µl 2mM'lık demir klorür (FeCl_2) ve 5mM'lık 100 µl ferrozin eklendi. Örnek madde çözeltileri ve kontrol grubu spektrofotometre de 562 nm dalga boyunda ölçüldü. Ölçülen absorbans değerleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$\% \text{ şelatlama aktivitesi} = [(A_{\text{Kontrol}} - A_{\text{Örnek}} / A_{\text{Kontrol}})] \times 100$$

A_{Kontrol} : Kontrolün bulunduğu tüpün absorbans değeri

$A_{\text{Örnek}}$: Test bileşiklerinin bulunduğu tüpün absorbans değeri

3.2.3. Demir İndirgeme Gücü

Yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin güç etkinliklerinin azaltılması, Oyaizu (1986) metodu izlenerek tespit edilmiştir (Gümüş ve Okumuş 2018). DMSO (0.25 ml) içerisindeki her bir kompleks ($25\text{-}200 \text{ mg L}^{-1}$), 0.25 ml sodyum fosfat tamponu (200 mM, pH 6.6) ve 0.25 ml potasyum ferrisiyanit (% 1) karıştırıldı ve çözelti karışımı, 50°C 'de 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 0.25 ml trikloroasetik asit (% 10) ilave edildi ve çözelti karışımı, 1000 rpm'de 8 dakika süreyle santrifüj edildi. 0.5 ml deiyonize su ve 0.2 ml ferrik klorür (% 0.1), çözeltinin süpernatant

sıvısı (0.5 ml) ile karıştırıldı. Son olarak 700 nm'de absorbans, boşluklara karşı ölçüldü. Alfa-tokoferol standart olarak kullanılmıştır.

3.3. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

3.3.1. Kullanılacak Besiyerlerinin Hazırlanması

Sıvı besiyeri için 1 litre saf suya 8 g Nutrient broth agar eklenerek çözünmesi sağlandı. Katı besiyerleri için 1 litre saf suya 8 g Nutrient broth agar ve 20 g Agar Agar eklendi.

Besiyerleri hazırlandıktan sonra kapaklı cam şişelere konularak 121 °C basınçta 20 dakika boyunca siteril edildi. Besiyerleri siteril kabinde 90mm'lik plastik petri kaplarına döküldü. Katılaştıran agar besiyerleri kullanılacakları zamana kadar buz dolabında saklandı.

3.3.2. Disk Difüzyon Metodu

Agar disk difüzyon yönteminde 24 saat süreyle Nutrient Agar besi yerinde 37 °C'de bakteri suşları inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında da Nutrient Agar besi yerinde bulanıklık durumuna göre bakteri varlığının tespiti sağlandı. Nutrient Agar besi yerindeki her bakteri suşlarından 100 µl alınarak farklı katı besiyeri bulunan petri kaplarına dirigaski özesi yardımıyla yayıldı. 1000 ppm'lik örnek çözelti blank disklere 20 µl emdirilmesi sağlandı. Örnek çözeltileri emdirilen diskler bakteri ekimi yapılan petri kaplarında daha önce belirlenen yerlerine uygun bir şekilde yerleştirildi. Hazırlanan petri kapları 24 saat boyunca 37 °C'de etüvde inkübe edildi. İnkübasyon sonunda inhibisyon zonlarının oluşup oluşmadığı ölçüldü (Gümüüş ve ark., 2018).

3.4 Komplekslerin DNA Üzerine Etkileri

3.4.1 DNA Bağlanma Aktivitesi

Calf-Thymus DNA (CT-DNA), Sigma-Aldrich'ten kullanıma hazır şekilde satın alınmıştır. Kullanılan tüm kimyasal maddeler analitik saflıktadır. CT-DNA ¼ oranında seyreltildi. 7 µl CT-DNA, 1000ppm'lik 7 µl sentez maddeden alınarak iyice çalkandıktan sonra oda sıcaklığında 24 saat inkübasyona bırakıldı (Rafikova ve ark., 2020).

3.4.2 DNA Kırma Aktivitesi

DNA kırma çalışmalarında kullanılan komplekslere göre optimum koşullar farklılık gösterir. Bu yüzden geçmiş çalışmalarda sentezlenen çeşitli komplekslerin DNA kırma reaksiyonlarında kullanılan optimum koşullar tespit edilerek yeni sentezlenen bileşikler için ön çalışmalar gerçekleştirildi.

DNA kırma mekanizması oksidatif ya da hidrolitik şekilde olabilir. Hidrolitik kırma DNA'nın fosfodiester bağlarında meydana gelirken oksidatif kırma DNA'nın nükleobazlarında veya deoksiriboz şekerinde meydana gelir. DNA'nın hidrolize karşı stabilitesinden dolayı bu reaksiyon oldukça zordur. DNA'nın iki zinciri arasında bulunan fosfodiester bağlarını hidroliz edebilen enzimler kofaktör olarak aktif bölgelerinden Mg^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} ve Fe^{2+} gibi katalitik metal iyonları içermektedirler. Bu yüzden metal kompleksleri fosfodiester bağının kırılması için çok uygun bir araç olarak kabul edilir (Neves ve ark., 2001).

Tüm DNA kırma deneylerinde saf olarak temin edilen pBR322 DNA kullanılmıştır. DNA kırma çalışmalarımızda kırılmalara neden olan bazı kimyasal ajanlar kullanılmıştır.

3.4.3 Agaroz Jel Elektrofrez

Yeni sentezlenen iridyum (III) komplekslerinin plazmit DNA ile etkileşiminde Agaroz Jel Elektrofrez yöntemi kullanılmıştır.

1 gr agaroz alınarak 100 ml TAE_{x1} tampon çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra 1-2 dakika mikrodalga fırında çözdürüldü. Soğuduktan sonra 7 µl etidyum bromür eklenip karıştırıldı. Daha sonra tanka dökülerek katılaşması sağlandı.

TAE_{x10} tampon hazırlanırken 500 ml de 24,2 gr tris-baz, 5,9 ml glasiyel asetik asit, 1,85 gr EDTA(etilendiamin-tetra asetik disodyum tuzu, 5 M NaOH, pH: 8.0) ve saf su kullanıldı. Hazırlanan TAE_{x10} tampon 100 ml'ye 900 ml saf su eklenerek TAE_{x1} tampon elde edildi (Kılıç ve ark., 2020).

Elde edilen TAE_{x1} tampon katılaştıran agaroz jele döküldü. Örnekler agaroz jel üzerindeki kuyucuklara eklendi. Örnekler agaroz jel tankında 70 voltta 80 dk süre ile doğru akımda yürütüldü. Yürütme tamamlandıktan sonra agaroz jel ultraviyole ışık altında görüntülendi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

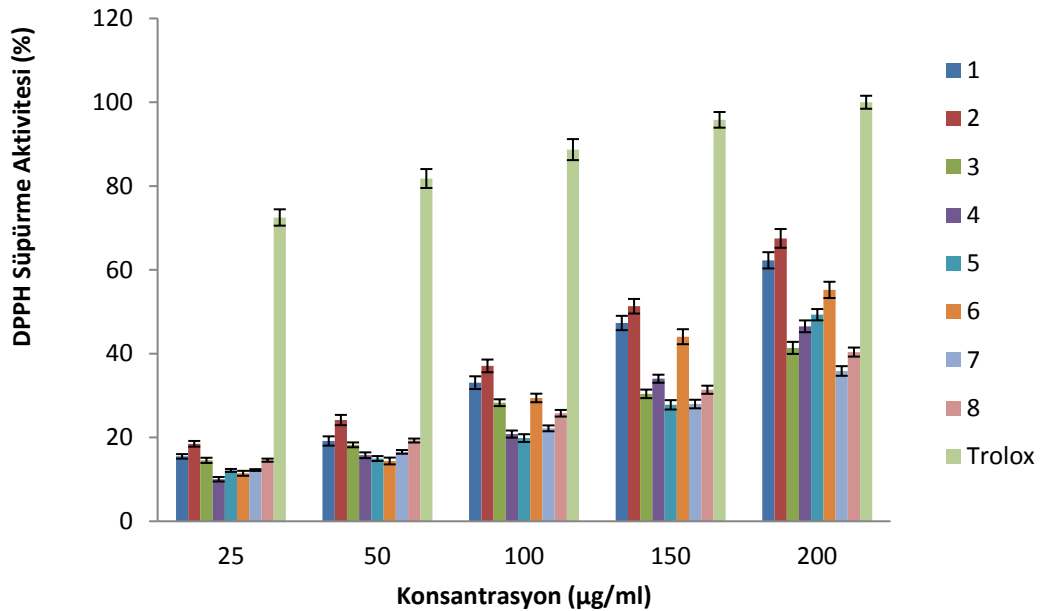
Bu çalışmada yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin antioksidan, antimikrobiyal, DNA bağlama ve DNA kırma aktiviteleri çalışılmıştır. Antioksidan aktivite tayininde DPPH radikal süpürme, metal şelatlama ve demir indirgeme gücü metodları kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivite tayininde agar disk diffüzyon metodu kullanılmıştır. Komplekslerin DNA bağlama ve DNA kırma aktiviteleri ise agaroz jel metodu kullanılarak test edilmiştir.

4.1. Antioksidan Aktivite Tayini

4.1.1. DPPH radikal süpürme aktivitesi

2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), organik ve inorganik maddelerin antioksidan aktivitesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir substrattır (Gümüş ve ark., 2020). DPPH radikalinin absorbansındaki azalma, inkübasyon periyodu sırasında meydana gelir. Bunun nedeni, antioksidanların radikallerden hidrojen alması veya elektron vermesidir. Bu özelliğinden dolayı, DPPH genellikle organik ve inorganik maddelerin antioksidan aktivitesini değerlendirmek için bir substrat olarak kullanılır (Kılıç ve ark., 2020). Birkaç kararlı organik azot radikalinden olan DPPH radikali, koyu menekşe rengine sahiptir. Maksimum absorpsiyonu 515 nm'dir. Ticari olarak temin edilebildiği için deneyden önce ABTS + radikali olarak hazırlanması gerekmez (Prior ve ark., 2005). DPPH çözeltisinin sahip olduğu koyu menekşe rengi açılır ve absorbansta bir azalma meydana gelir. Absorbanstaki bu azalma spektrofotometre ile ölçülür. DPPH çözeltisindeki renk açılması arttıkça reaksiyon karışımının absorbansında düşmeye başlar, absorbans değerindeki her bir azalma yüksek radikal süpürme aktivitesi demektir. (Ndhlala ve ark., 2010). DPPH radikalinin absorbansındaki azalma, inkübasyon döneminde ortaya çıkar. Bunun nedeni, radikallerdeki hidrojenin antioksidanlar tarafından alınmasıdır. Bu nedenle, inorganik ve organik maddelerin antioksidan aktivitesini değerlendirmek için genel olarak DPPH kullanılır (Gümüş ve Okumuş, 2018). Farklı konstrasyonlardaki tüm komplekslerin DPPH radikal süpürme etkinliği yüzde olarak Şekil 4.1. de verilmiştir. Trolox, pozitif kontrol olarak kullanıldı. Trolox tüm iridyum (III) komplekslerine göre yüksek aktivite gösterdi.

2 nolu kompleks diğer komplekslere göre tüm konsantrasyonlarda daha yüksek aktivite göstermiştir. 2 nolu iridyum (III) kompleksi 25.0 mg L⁻¹ de % 18.49±0,68 radikal süpürme aktivite gösterirken, 200.0 mg L⁻¹ de % 67.51±2,24 radikal süpürme aktivitesi göstermiştir. 25.0 mg L⁻¹ de 4 nolu iridyum (III) kompleksi % 10.03±0,54 ile en düşük radikal süpürme aktivitesi gösterirken, 200.0 mg mg L⁻¹ de % 35.87±1,15 ile 7 nolu iridyum (III) kompleksi en düşük radikal süpürme aktivitesi göstermiştir. Yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin konsantrasyonu 25.0 mg L⁻¹ den 200.0 mg L⁻¹ e doğru yükseldikçe yüzde radikal süpürme aktivitesi de konsantrasyona bağlı olarak artmıştır.



Şekil 4.1. İridyum(III) komplekslerinin DPPH radikal süpürme aktivitesi

DPPH süpürme aktivitesindeki artışın yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin konsantrasyonuna bağlı olduğu, ancak DPPH süpürme aktivitesindeki düşüşün yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin konsantrasyonuna bağlı olmadığı düşünülmektedir. Çünkü kompleksin sahip olduğu H (protonların), daha fazla miktardaki DPPH serbest radikalini inhibe ederek inhibisyon yüzdesini arttıracak kadar yeterli olmadığı düşünülmektedir.

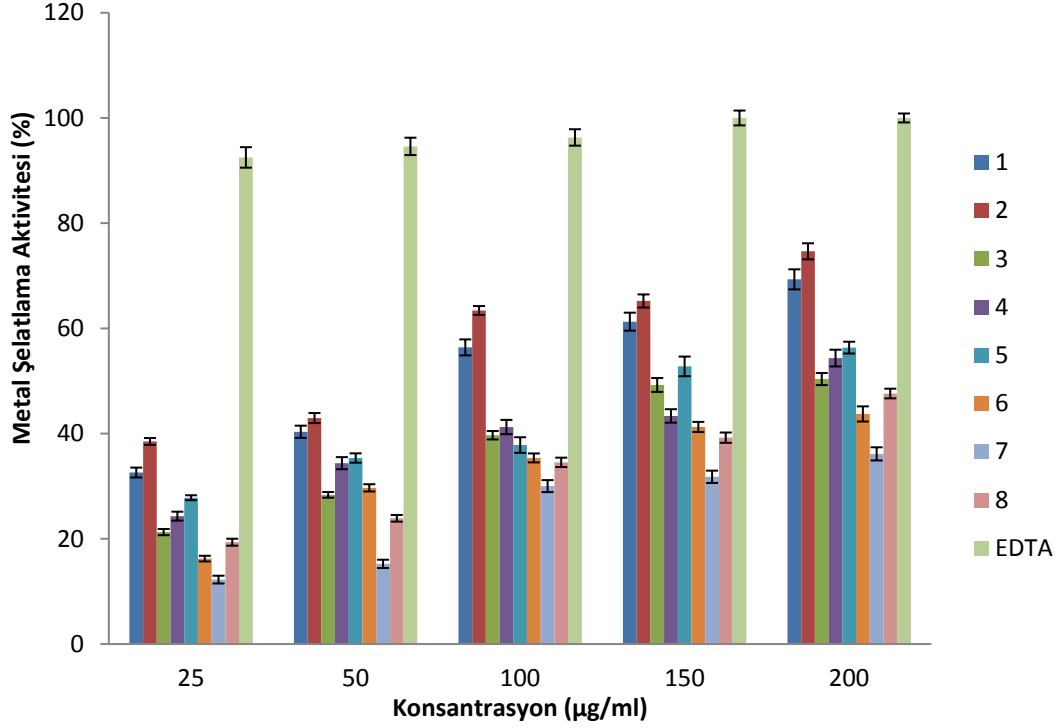
Çünkü DPPH azaltıcı ajanlar tarafından H transferi ile renksizleştirilir. Böylece kararlı nitrojen radikali olan DPPH serbest radikalleri inhibe edilmektedir (Choudhary ve ark., 2011).

Yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin gösterdiği DPPH süpürme aktivitesi, Rafikova ve arkadaşlarının, (2020), DPPH deneylerinde elde ettikleri değerler ile karşılaştırıldığında, yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin DPPH radikal süpürme aktivitelerinin çok daha iyi sonuç verdiği görüldü.

4.1.2. Metal şelatlama aktivitesi

Fe^{2+} oksidatif ve lipid peroksidasyon üretimini indükler; böylece konsantrasyonunun azaltılması oksidatif hasarı önler (Gümüş ve Okumuş, 2018). Farklı konsantrasyonlarındaki iridyum (III) komplekslerinin Fe^{2+} yekarşı kenetleme kapasiteleri incelendi. İridyum (III) komplekslerinin farklı konsantrasyonlarındaki metal şelatlama aktivite yüzdeleri Şekil 4.2. de gösterildi.

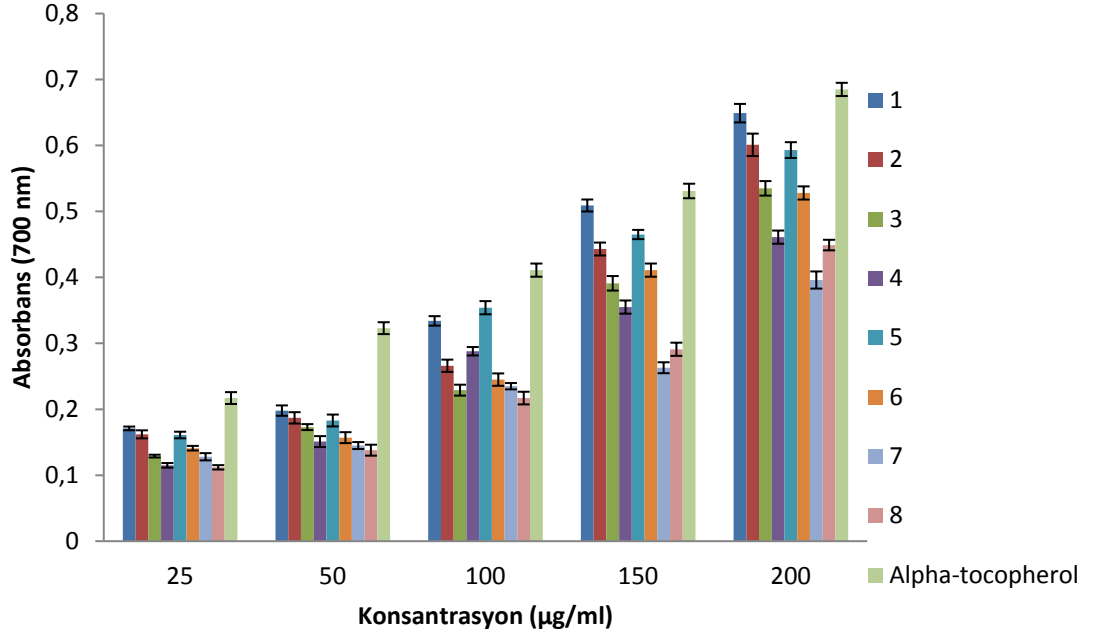
Yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin EDTA'ya göre şelatlama yüzdeleri daha düşük aktivite gösterdi. 1 ve 2 nolu iridyum (III) kompleksleri diğer iridyum (III) komplekslerine göre tüm konsantrasyonlarda en yüksek metal şelatlama aktivitesi gösterdi. 2 nolu iridyum (III) kompleksi 25.0 mg L^{-1} de % $40.35 \pm 0,65$ iken, 200.0 mg L^{-1} de % $74.65 \pm 1,53$ metal şelatlama aktivitesi gösterdi. 7 nolu iridyum (III) kompleksi 25.0 mg L^{-1} den 200.0 mg L^{-1} tüm konsantrasyonlarda en düşük aktiviteyi gösterdiği görüldü. 25.0 mg L^{-1} de % $12.25 \pm 0,74$, 200.0 mg L^{-1} de ise % $36.15 \pm 1,25$ metal şelatlama aktivitesi gösterdi.



Şekil 4.2. İridyum(III) komplekslerinin metal şelatlama aktivitesi

4.1.3. Demir indirgeme gücü aktivitesi

Organik veya inorganik maddelerin antioksidan kapasitesi, azaltıcı güç verilerine bağlı olabilir. Yüksek indirgeme gücüne sahip kompleksler, elektron vericileri gibi davranırlar, bu nedenle, antioksidan olarak kullanılmalarını teşvik eden lipid peroksidasyon işleminde oksidatif ara maddeler için indirgeyici maddeler olarak hareket edebilirler (Gümüş ve ark. 2020). Farklı konsantrasyonlarındaki iridyum (III) komplekslerinin indirgeyici güç aktiviteleri incelendi. İridyum (III) komplekslerinin indirgeyici güç aktivite yüzde sonuçları Şekil. 4.3. de gösterilmiştir. 1 nolu iridyum (III) ve 5 nolu iridyum (III) komplekslerinin, pozitif kontrol olarak kullanılan Alpha-tocopherol'e yakın bir absorbans gösterdiği gözlemlendi. 1 nolu iridyum (III) kompleksi 25.0 mg L⁻¹ de 0,171±0,0028 absorbans gösterirken, 200.0 mg L⁻¹ de ise 0,649±0,014 absorbans göstermiştir. 1, 2, 3, 5 ve 6 nolu iridyum (III) komplekslerinde önemli bir demir indirgeme gücü aktivitesi görülmemiştir. Diğer iridyum (III) kompleksleri arasında ise önemli bir aktivite farkı görülmemiştir.



Şekil 4.3. İridyum(III) komplekslerinin indirgeyici güç aktivitesi

Grafikten de anlaşılacağı gibi iridyum (III) komplekslerinin konsantrasyon artışına bağlı olarak absorbans değerleri yani indirgeyici güç aktiviteleri de artmıştır.

Bu tez kapsamında yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit kompleksleri ile yapılan indirgeyici güç aktivite deneylerinde elde edilen sonuçların, Rafikova ve arkadaşlarının, (2020) yeni sentezlenmiş iridyum (III) kompleksleriyle yaptıkları çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre daha iyi aktivite gösterdiği görüldü.

4.2. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Yeni sentezlenen iridyum (III) komplekslerinin 1000 mg L⁻¹ konsantrasyonda test mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal etkisi Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Bakterilere karşı oluşan inhibisyon zonları

Bakteri	Bileşikler ve standart antibiyotik diskleri ^a									
	1	2	3	4	5	6	7	8	S	TE
<i>S. aureus</i>	11	11	10	12	13	15	12	11	16	24
<i>B. cereus</i>	12	10	9	11	9	14	11	12	14	20
<i>E. hirae</i>	8	9	11	8	10	11	8	8	19	22
<i>Escherichiaecoli</i>	-	-	-	-	-	8	-	-	24	23
<i>P. aeriginosa</i>	10	8	11	13	8	11	9	11	22	14
<i>L. pneumophila</i>	9	8	9	8	10	11	11	10	15	21

^a Milimetre olarak inhibisyon çapı. S=Streptomycin (10 µg) and TE=Tetracycline (30 µg)

Tablo 4.1.'de yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin test mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal etkisi incelendiğinde *Escherichia coli* bakteri suşu hariç tüm bakteri suşlarında inhibisyon çapı ölçüldüğü görülmüştür. Tüm yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit kompleksleri *Streptomycin* ve *Tetracycline* göre daha düşük inhibisyon çapı ölçülmüştür.

S. aureus bakteri suşu üzerine birinci sırada 6 nolu iridyum (III) kompleksinin engellediği görülmüştür (inhibisyon çapı: 15). *S. aureus* bakteri suşu üzerine etkisi en düşük olan 3 nolu iridyum (III) kompleksinin milimetrik inhibisyon çapı 10 dur. *B. cereus* bakteri suşu üzerine etkisi incelediğinde 6 nolu iridyum (III) kompleksinin 14 inhibisyon çapı ile en fazla engelleme gösterdiği görülmüştür. *B. cereus* bakteri suşu üzerine etkisi en az olan 3 ve 5 nolu iridyum (III) kompleksleri oldukları görülmüştür (inhibisyon çapı: 9 mm).

Tüm yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin *E. hirae* bakteri suşu üzerine farklı oranlarda etkiye sahip olduğu görülmüştür. *E. hirae* bakteri suşu üzerine 3 nolu ve 6 nolu iridyum (III) kompleksleri 11 inhibisyon çapı ile en yüksek etki gösterdiği görülmüştür. *Escherichia coli* bakteri suşu üzerine 6 nolu iridyum (III) kompleksi 8 mm inhibisyon çapı ile etkiye sahip tek iridyum (III) kompleksi olduğu görülmüştür. Diğer iridyum (III) komplekslerinin *Escherichia coli* bakteri suşu üzerine etki göstermedikleri gözlenmiştir.

P. aeruginosa bakterisi suşu üzerine 4 nolu iridyum (III) kompleksi 13 inhibisyon çapı ile en yüksek etkiyi göstermiştir. 2 ve 5 nolu iridyum (III) kompleksleri 8 inhibisyon çapı ile en düşük etkiyi gösterdiği görülmüştür. *L. pneumophila* bakterisi suşu üzerine iridyum (III) kompleksleri yakın etkiye sahip inhibisyon çapı ölçüldüğü görülmüştür. *L. pneumophila* bakterisi suşu üzerine 2 ve 4 nolu iridyum (III) komplekslerinin 8 inhibisyon çapı ile en düşük etkiyi, 6 ve 7 nolu iridyum (III) komplekslerinin ise 11 inhibisyon çapı ile en yüksek etki gösterdikleri gözlenmiştir.

Bazı kompleksler hem Gram (+) pozitif hem de Gram (-) negatif bakteriler üzerinde etkili olduğu gözlenmişken, *Escherichia coli* bakterisine tek bir kompleks etkili olmuştur. 4 nolu, 5 nolu, 6 nolu ve 8 nolu komplekslerin oluşturdukları inhibisyon çaplarına bakıldığında önemli bir antibiyotik etki gösterdiği anlaşılmaktadır. Rafikova ve arkadaşlarının, (2020) antimikrobiyal aktivite tayini çalışmasında *Escherichia coli* bakterisine karşı inhibisyon çapı ölçülmediği görüldü.

Geçiş metal kompleksleri hem Gram (-) negatif hem de Gram (+) pozitif bakteriler üzerinde etkili olmuştur (Zhang ve ark., 2010). Ancak Kovala-Dmertzia ve arkadaşlarına, (2001) göre kompleksler Gram (+) bakteriler üzerinde tamamıyla letal etki gösterirken, Gram (-) bakteriler üzerinde etki göstermemiştir.

İridiyum (III) komplekslerinin değişik bakteri türlerine karşı aktivitesindeki bu farklılık, bakteri hücrelerinin geçirgenliğinden veya ribozomlardaki farklılıktan kaynaklanabilir (Rafikova ve ark., 2020).

Farklı komplekslerin farklı organizmalara karşı antimikrobiyal aktivitesindeki bu farklılıkların birçok nedeni olabilir. Komplekslerin aktivitelerinde gözlenen farklılığının en belirgin nedenleri mikrobiyal hücrelerin;

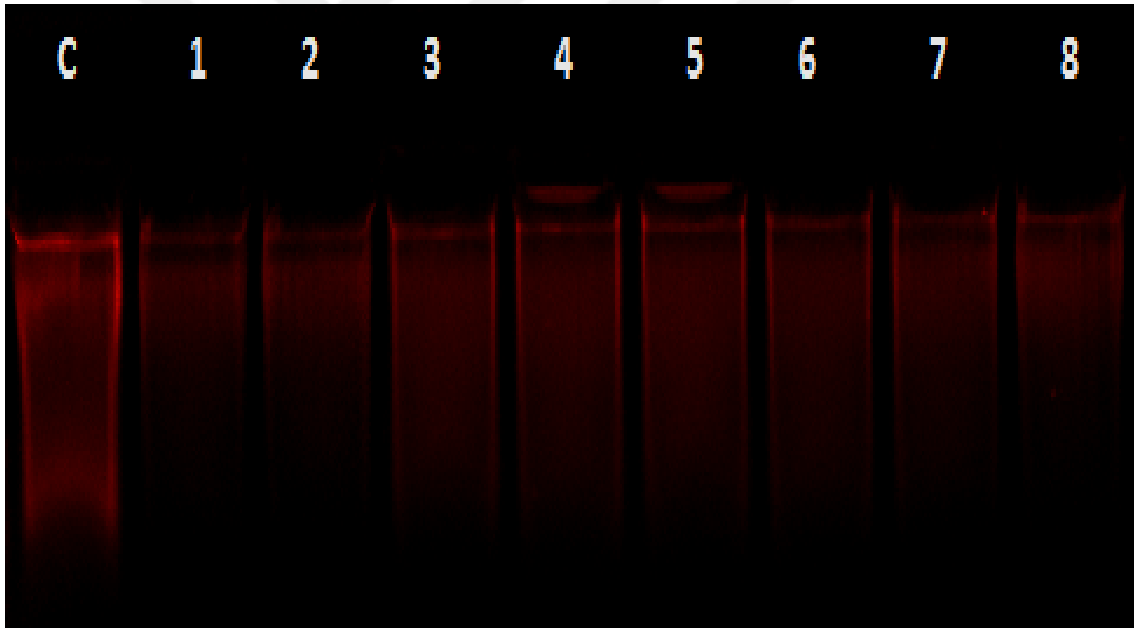
- Ribozomlarındaki farklılıklarına (Bakteri ve fungi arasındaki farklılık),
- Proteinlerle test bileşiklerinin arasındaki spesifik etkileşimlerine,
- Hücre zarının impermeabilitesine veya efflux pompasına,
- Test bileşiklerinin etkinlik derecelerine (Hücre hasar oluşturabilmesine),
- Hücre duvarının parçalanıp parçalanmamasına (Bakteri ve fungi),
- DNA'ya olan ilgilerine (DNA hasarına),
- Hücre duvarı sentezinin engellenmesi
- Test bileşiklerinin sahip oldukları kararlılıklarının özellikle nötral ve asidik şartlarda azalmasıyla da ilgili olabilir (Rogachev ve ark., 1999; Hooper, 2001; Spahn ve ark., 2001; Allardyce ve ark., 2003; Coyle, 2005; Lu ve ark., 2006; Pellerito ve ark., 2006;

Alekshun ve Levy, 2007; Mishra ve ark., 2008; Colak ve ark., 2010; Dunkle ve ark., 2010; Özdemir ve ark., 2010; Spera ve ark., 2011).

4.3. DNA Bağlanma – Kırma Aktiviteleri

4.3.1. DNA Bağlanma Aktivitesi

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen iridyum (III) komplekslerinin, CT-DNA ile etkileşimi agaroz jel elektroforez yöntemiyle incelendi. Yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit kompleksleri 1000 m L^{-1} konsantrasyon olacak şekildeki DMSO/TE içerisinde çözülerek hazırlandı. Plazmit DNA ile 24 saat 37°C 'de inkübasyon süresi sonunda %1'lik agaroz jel elektroforezde 70 V da 2 saat yürütülerek UV görüntüleme sisteminde fotoğrafları çekildi. İridyum (III) komplekslerinin CT DNA bağlama kapasiteleri Resim 4.1. de gösterilmiştir.



Resim 4.1. Komplekslerin DNA'ya bağlanma aktivitesi. Kolon C, Kontrol, CT- DNA; Kolon 1, CT- DNA + 200 $\mu\text{g/mL}$ 1; Kolon 2, CT- DNA + 200 $\mu\text{g/mL}$ 2; Kolon 3, CT- DNA + 200 $\mu\text{g/mL}$ 3; Kolon 4, CT- DNA + 200 $\mu\text{g/mL}$ 4; Kolon 5, CT- DNA + 200 $\mu\text{g/mL}$ 5; Kolon 6, CT- DNA + 200 $\mu\text{g/mL}$ 6; Kolon 7, CT- DNA + 200 $\mu\text{g/mL}$ 7; Kolon 8, CT- DNA + 200 $\mu\text{g/mL}$ 8.

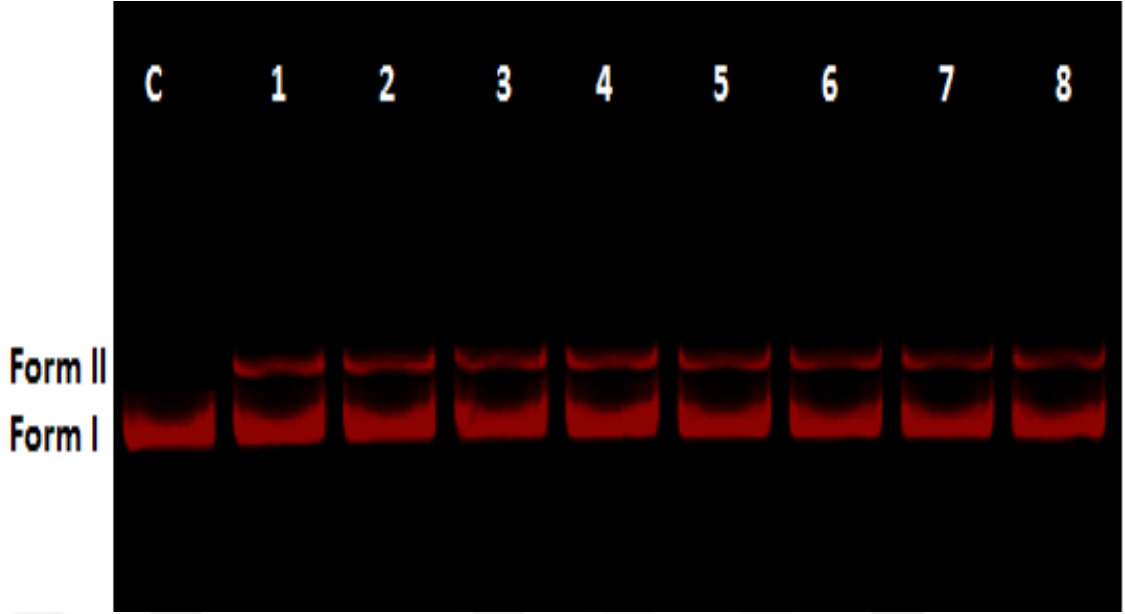
Komplekslerin DNA'ya bağlanması, jel üzerinde daha yavaş hareket etmesine neden olur, çünkü bağlı DNA, serbest DNA'dan daha büyük bir yapıya dönüşür ve toplam DNA yükü azaltılır (Anjomshoa ve ark., 2015). Ayrıca bağlı DNA'nın jel üzerindeki yoğunluğu bağlanma derecesine göre önemli oranda azalma gösterir (Gümüş ve Okumuş., 2018). 3, 4, 5, 6 ve 7 nolu iridyum (III) komplekslerine maruz kalan DNA'nın

kontrol grubuna yakın hareket ettiği görülmüştür. 1,2 ve 8 nolu iridyum (III) komplekslerine maruz kalan DNA'nın agaroz jel kutusundan çok az hareket ettiği görülmüştür.

Bu tez kapsamında yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit kompleksleri ile yapılan DNA bağlanma deneylerinin, Rafikova ve arkadaşlarının, (2020) çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre daha iyi bağlanma göstermiştir.

4.3.2. DNA kırma aktivitesi

Agaroz jel elektroforez yöntemi sonucunda elde edilen bant formları incelenerek pBR322 DNA'nın yeni sentezlenen iridyum (III) kompleksleri ile reaksiyonu sonucu DNA kırma aktiviteleri araştırıldı. DNA kırma aktivitesi deneylerinde genellikle agaroz jelde üç farklı bant oluşur. Form I DNA'nın sağlıklı süpersarmal formu, Form II tek zincirinde zarar meydana gelen halkasal formu ve Form III ise iki zincirinde de zarar meydana gelen lineer formudur. Form I pBR322 DNA' nın kırılmamış hali olduğu için jel üzerinde en hızlı ilerler. pBR322 DNA'nın tek zincirinde kırma meydana gelirse, pBR322 DNA, jelde en yavaş olan Form II'ye gevşer. Form I DNA'nın iki zincirinde birlikte kırılma meydana geldiği durumda ise pBR322 DNA Form III'e dönüşür. Form III ise Form II'ye göre daha yavaş Form I'e göre ise daha hızlı bir ilerleme hızına sahiptir. Meriç ve arkadaşları, (2019) geçiş metali olan rutenyum kompleksleri ile yapmış oldukları çalışmalar da agaroz jelde üç farklı bant oluşumu gözlemlemişlerken, bu tez kapsamında yapılan DNA kırma deneylerinde iridyum (III) kompleksleri, agaroz jelde iki farklı bant ve kontrol grubu için tek bant oluştuğu görülmektedir. Tüm yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinde Form I, Form II'den daha hızlı hareket etmektedir. 1, 2, 3 nolu iridyum (III) komplekslerinin diğer iridyum (III) komplekslerine göre Form I'de daha hızlı ilerlediği görülmüştür. Yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin pBR322 DNA kırma aktiviteleri Resim 4.2. de gösterilmiştir.



Resim 4.2. Komplekslerin DNA kırma aktivitesi. Kolon C, Kontrol, pBR 322 DNA; Kolon 1, pBR 322 DNA + 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ **1**; Kolon 2, pBR 322 DNA + 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ **2**; Kolon 3, pBR 322 DNA + 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ **3**; Kolon 4, pBR 322 DNA + 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ **4**; Kolon 5, pBR 322 DNA + 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ **5**; Kolon 6, pBR 322 DNA + 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ **6**; Kolon 7, pBR 322 DNA + 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ **7**; Kolon 8, pBR 322 DNA + 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ **8**.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çevremizde milyonlara ulaşan doğal ve sentetik kimyasal maddeler bulunmaktadır. Bu kimyasal maddelerin çoğunun biyolojik etkileri henüz bilinmemektedir. Çevremizdeki kimyasal maddelerin sayısındaki artışın önemli bir nedeni ise endüstriyel faaliyetlerin artmasıdır (Somay, 2009).

Çok yakın zamana kadar rodyum (III) ve özellikle iridyum (III) kompleksleri, geçiş metal merkezlerinin tipik kinetik eylemsizliğinden dolayı genellikle antikanser ajanlar olarak uygun olmayan adaylar olarak görülüyordu. Günümüzde, kolayca ayarlanabilen özellikleri (yardımcı ligand değiştirilerek elde edilebilir), amfifilik doğası ve göreceli erişilebilirliği nedeniyle, iridyum (III) ve rodyum (III) kompleksleri, platin ve rutenyum komplekslerine umut verici alternatifler haline geldi (Rubio ve ark., 2020).

Bu kimyasal maddeler günümüz modern yaşamının vazgeçilmez bir gereği haline gelmiştir. Faydalarının yanı sıra maalesef doğrudan maruz kalma veya kullanım sonucunda çevreye yayılarak tüm ekosisteme ve insanlara zarar verme gücüne sahiptirler (Vural, 2005). İnsanlarda kanser oluşumunda çevresel faktörler, davranışsal faktörler ve diyetin %70-90 oranında etkili olduğu düşünülmektedir (Klaassen, 2008). İridyum (III) komplekslerin, reaksiyona dahil olan aktif oksijen türlerinin tekli oksijen (O^2) olduğu oksidatif bir DNA hasar yolu yoluyla DNA bölünmesini destekleyebileceği hipotezini öneriyoruz (Rao ve ark., 2020).

Sonuç olarak bu tez çalışması kapsamında yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin DPPH radikal süpürücü aktivitesine, demir (II) iyonlarını şelatlama aktivitesine, indirgeyici güç aktivitesine sahip olduğu anlaşıldı. Bunun yanında antimikrobiyal aktiviteleri incelendiğinde bir veya daha fazla mikroorganizma üzerinde etkiye sahip olduğu saptandı. Ayrıca bazı komplekslerin DNA'ya bağlanabilme ve kırma aktivitelerinin iyi olduğu tespit edildi.

Bu komplekslerle ilgili ileride yapılacak biyolojik aktivite çalışmalarında, tez çalışmasından elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurularak komplekslere farklı fonksiyonel gruplar bağlanarak deneysel çalışmalar genişletilebilir. Yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit komplekslerinin daha da geliştirilmesiyle ideal biyolojik aktiviteye sahip kimyasal ajan olarak kullanılabilir.

Ayrıca yeni sentezlenmiş ferrosen temelli iridyum (III)-fosfinit kompleksleri DNA'ya bağlanma ve kırma aktivitelerinden dolayı kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılabilir.

6. KAYNAKLAR

- Addison, A.W., Palamiandavar, M., Driessen, W.L., Paap, F. and Reedijk, J., 1988. Copper Complexes of Some Tetradentate Pyrazolyl Amines. *Inorganica Chimica Acta*, 142: 95-100.
- Addison, A.W., Rao, T.N., Reedijk, J. Vanrijn, J. and Verschorr, G.C., 1984. Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties of Copper(II) Compounds Containing Nitrogen–Sulphur Donor Ligands; the Crystal and Molecular Structure of Aqua1,7-bis (N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane] copper(II). Perchlorate, *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions*, 7: 1349-1356.
- Ağırtaş, M.S., Cabir, B., Özdemir, S., Okumuş, V., Arslantaş, A., 2017. Synthesis, Aggregation, Antioxidant and DNA-Binding Properties of Metallophthalocyanines Bearing 5-Tert-butyl-2 hydroxyphenoxy. *Groups Chemistry Select*, 2, 11352 – 11357
- Ağırtaş, M.S., Dede, E., Gümüş, S., Dündar, A., Okumus, V., 2014. Metallo Phthalocyanines bearing 2-Isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yloxy Substituents: Synthesis, Characterization, Aggregation Behavior, Antioxidant and Antibacterial Activity, and Electronic Properties. *Zaac Anorganic Allg. Chemistry: 640, (10)*, 1953–1959
- Ahmad, I., Beg, A.Z., 2001. Antimicrobial And Phytochemical Studies On 45 Indian Medicinal Plants Against Multi-Drug Resistant Human Pathogens. *Journal of Ethnopharmacology* 74 (2), pp. 113-123.
- Ak, T., 2006. Curcuminin Antioksidan ve Antiradikal Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum.
- Akkuş, İ., 1995. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, *Mimoza Yayınları*, Konya.
- Akyüz, E., 2007. *Polygonum bistort* assp. *carneum* Bitki Ekstraklarının Kromatografik Yöntemlerle Kimyasal Bilesiminin Belirlenmesi ve Antioksidan ve Antimikrobiyal Aktiviteleri, *Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bil. Enst.*, 94 s. Trabzon.
- Alekshun, M.N., Levy, S.B., 2007. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 128: 1037-1050.
- Allardyce, C.S., Dyson, P.J., Ellis, D.J., Salter, P.A., Scopelliti, R., 2003. Synthesis and characterisation of somewhat soluble ruthenium(II)–arene complexes and an investigation of their antibiotic and antiviral properties. *Journal of Organometallic Chemistry*, 668: 35-42.

- Alsheik, A. M., Trappe, J. M., 1983. DesertTruffles: The Genus Tirmania. *Transactions of the British Mycological Society*, 81, 83-90.
- Altuğ, T., 2001. Gıda Katkı Maddeleri. *Meta Basım*, Bornova İzmir.
- Anjomshoa, M., Hadadzadeh, H., Fatemi, S.J., Torkzadeh-Mahani, M., 2015. A mononuclear Ni (II) complex with 5,6-diphenyl-3-(2- pyridyl)-1,2,4- triazine: DNA- and BSA-binding and anticancer activity against human breast carcinoma cells. *Molecular and Biomolecular Spectroscopy*: 136. 205-215
- Apak, R., Güçlü, K., Demirata, B., Özyürek, M., Çelik, S.E., Bektaşoğlu, B.K., Berker, K.I., Özyurt, D., 2007. Comparative Evaluation of Total Antioxidant Capacity Assays Applied to Phenolic Compounds, and the CUPRAC Assay. *Molecules*, 12: 1496-1547.
- Ardağ, A., 2008. Antioksidan kapasite tayin yöntemlerinin analitik açıdan karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü*, Aydın.
- Baytop, T., 1999. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. *Nobel Tıp Kitabevleri Yayınları*, İstanbul, Türkiye, 480 s.
- Becker, E.M., Nissen, L.R., Skibsted, L.H., 2004. Antioxidant Evaluation Protocols: Food Quality or Health Effects, Review, *European Food Research Technology*, 219, 561-571.
- Benzie, I.F.F., Strain, J.J., 1996. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of ‘‘Antioxidant Power: The FRAP Assay. *Analytical Biochemistry*; 239: 70-76.
- Bercu, V., Negut, C.D., Dului, O.G. 2011. *EPR* studies of the freeradical kinetics in y rays irradiated *Pleurotus ostreatus* oyster mushrooms. *Food Research International*; 44: 139- 145.
- Berktaş, M., Çıkman, A., Parlak, M., Güdücüoğlu, H., Özkaçmaz, A., 2013. *Enterokok* Suşlarının Antibiyotik Direnci. *Sakaryamj* 2013;3(2):76-79
- Bilgehan, H., 2000. Non-fermentatif gram olumsuz basiller. Editör: Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji, *Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları*, s 175-197, İzmir.
- Boga, M., 2007. Türkiye’de Yetişen *Vinca* Türlerinin Antioksidan Aktivitelerinin Tayini, *İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bil. Enst.*, 65 s. İSTANBUL.

- Burnaz, N.A., 2007. *Viburnum opulus* ve *V. orientale* Bitki Ekstraklarının Kimyasal Bilesimi ve Biyolojik Aktiviteleri, *Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bil. Enst.*, 105 s. TRABZON.
- Bynum, W.F., Hardy, A., Jacyna, S., Lawrence, C., Tansey, E.M., 2006. The western medical tradition: 1800 to 2000, *Cambridge University Press* Cambridge.
- Calladine, C.R., Drew, H.R., Luisi, B.F., Travers, A.A., 2004. Understanding DNA: The molecule and how it works. Third edition. *Elsevier Academic Press*; 116-215.
- Choudhary, A., Sharma, R., Nagar, M., Mohsin, M., Meena, H.S., 2011. Synthesis, characterization and antioxidant activity of some transition metal complexes with terpenoid derivatives. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 56: 911-917.
- Colak, A., Terzi, Ü., Col, M., Karaoglu, Ş.A., Karaböcek, S., Küçükdumlu, A., Ayaz, F.A., 2010. DNA binding, antioxidant and antimicrobial activities of homo- and heteronuclear copper (II) with new oxime-type ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 5169-5175.
- Conceição, N., Oliveira, C.D., Silva, P.R., Avila, B.G., Oliveira, A.G., 2011. Trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of Enterococci in a Brazilian tertiary hospital: a 4-year study. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*: 0037-8682
- Coyle, M.B., 2005. Manual of antimicrobial susceptibility testing. American society for microbiology, *Departments of Laboratory Medicine and Microbiology University of Washington Seattle*, Washington 98195.
- Dear, P., Hunter, M., 2001. Bookreviews-Revolutionizing the Sciences: *European Knowledge and its Ambitions*. 1500-1700, *Nature*, 412: (6843), 120.
- Demircioğlu, Z., 2007. Alüminyum İridyum ve Alüminyum Rodyum alaşımlarının Bazı Termoelastik Özelliklerinin Moleküler Dinamik Similasyon Yöntemi İle İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı*, Ankara.
- Doğan, N.M., Cansaran, A., Acar, G., Öztekin, M., 2010. Antimicrobial activity of extracts of some plants from Amasya (Turkey). *Advances in Bio Research*, 1, 1, 87-91.
- Dunkle, J.A., Xiong, L., Mankin, A.S., Cate, J.H.D., 2010. Structures of the *Escherichia coli* ribosome with antibiotics bound near the peptidyl transferase center: plain spectra of drug action. *The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 17152-17157.

- Elitok, E., 1996. Et Teknolojisinde Antioksidantların Kullanımı. Yüksek Lisans Semineri, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.
- Erdem, B., 1999. *Pseudomonaslar. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Güneş Kitabevi, s 551-566, Ankara, Türkiye.
- Erer, O., 2015. Donör Azot Atomlu Yeni 2-Süstitüe 1,2,3- Triazol N-Oksit Ligandlar ve Ni (II) Kompleksleri: Sentez, Karakterizasyon ve DNA Etkileşimleri. Yüksek Lisans Tezi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi*, Muğla, Türkiye.
- Facey, P.C., Pascoe, K.O., Porter, R.B., Jones, A.D., 1999. Investigation of Plants Used in Jamaican Folk Medicine for Antibacterial Activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 51 (12), pp. 1455-1460.
- Fang, Y.Z., Yang, S., Wu, G., 2002. Freeradicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 18, 872-879.
- Fátima, D.S.L.M., Ribeiro, T., Abrantes, M., Figueiredo, Marques, JJ., Tenreiro, R., Crespo, MT., 2005. Antimicrobial resistance profiles of dairy and clinical isolates and typestrains of Enterococci. *International Journal of Food Microbiology* 103:191-198.
- Ferah, G., 2006. Platin ve İridyum Elementlerinin Bazı Termo-Elastik Özelliklerinin Basınç ve Sıcaklığa Bağlı Olarak Moleküler Dinamik Yöntemle İncelenmesi Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.
- Gökalp, H.Y. ve Çakmacı, S., 1992. Gıdalarda Kısaca Oksidasyon: Antioksidantlar ve Gıda Sanayinde Kullanımları. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergi*, 23(2), 174-192.
- Gökpınar, S., Koray, T., Akcicek, E., Göksan, T., Durmaz, Y., 2006. Algal antioksidanlar. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi* 23: 85-89.
- Gülbandılar, A., 2009. Kütahya Yöresinde Burun Mukozasındaki *Staphylococcus aureus* Taşıyıcılığının ve Antibiyotik Duyarlılığının Araştırılması, *DPÜ Fen Bilimleri Dergisi*, 18
- Gümüş, A. ve Okumuş, V., 2018. Kinolin-triazol ve kinolon-triazol konjugatlarının sentezi ve biyolojik değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Chemistry*, 42: 1344 – 1357.
- Gümüş, A., Okumuş, V., Gümüş, S., 2018. Synthesis of 2-substituted 8-propargyl oxyquinoline derivatives and determination of their antioxidant, antibacterial and DNA binding activities. *Turkish Journal of Chemistry*. 42: 1358-1369.

- Gümüş, A., Okumuş, V., Gümüş, S., 2020. Synthesis, biological evaluation of antioxidant-antibacterial activities and computational studies of novel anthracene and pyrene-based Schiff basederivatives. *Turkish Journal of Chemistry*. 44; 1200-1215
- Gümüőtaő, M.K. and Atukeren, P., 2008. Oksidatif ve nitrozatif stresin psikiyatrik bozukluklarla iliőkisi; *Türkiye’de Sık Karőılaőılan Psikiyatrik Hastalıklar Sempozyum Dizisi*. S: 329-340.
- Hacıbektaőođlu, A., Eyigün, C.P. ve Özsoy, M.F., 1993. Gıda elleycilerinde burun ve boğaz portörlüğü, *Mikrobiyoloji Bülteni.*, 27: 62-70.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C., 1990. Role of Free-radicals and Catalytic Metalions in Human Disease: An Overview. *Methods in Enzymology*, 186, 1-85.
- Halliwell, B., 1994. Freeradicals and antioxidants: A personalview. *Nutrition Reviews*, 52(8), 253-265.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C., 1989. Free Radicals In Biology and Medicine Clarendon Press Oxford Antioxidants: A Personal View. *Nutrition Reviews*, 52, 253-265
- Henry, C. and Chan, WS., 1987. Oxygen free radicals in food. *Proceedings of the Nutrition Society*, 46: 35-41
- Hippocrates, and Chadwick, J., 1950. The Medical Works of Hippocrates: A New Transl. from the Original Greek, *Blackwell Scientific Publ.*
- Hooper, D.C., 2001. Mechanisms of action of antimicrobials: Focus on fluoroquinolones. *Clinical Infectious Diseases*, 32: 9-15.
- Ilhan, S., Baykara, H., Oztomsuk, A., Okumus, V., Levent, A., Seyitoglu, M.S., Ozdemir, S., 2014. Synthesis and characterization of 1,2-bis(2- (5-bromo-2-hydroxybenzylidenamino)-4-chlorophenoxy)ethane and its metal complexes: an experimental, theoretical, electrochemical, antioxidant and antibacterial study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 118: 632-642.
- Ilhan, S., Savaroğlu, F., Çolak, F., İőçen, C.F., Erdemgil, F.Z., 2006. Antimicrobial activity of palustriella commutata (Hedw.) ochyraextracts (Bryophyta). *Turkish Journal of Biology*, 30, 3, 149-52.

- İşbilir, Ş.S., 2008. Yaprakları Salata-baharat olarak Tüketilen Bazı Bitkilerin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi. Doktora Tezi, *Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Edirne.
- Karaalp, C., Yurtman, A.N., Karabay, Yavasoglu, N.U., 2009. Evaluation of antimicrobial properties of Achillea L. Flower head extracts. *Pharmaceuticalbiology*, 47, 1, 86- 91.
- Karaman, İ., Sahin, F., Güllüce, M., Öğütçü, H., Sengül, M., Adıgüzel, A., 2003. Antimicrobial activity of aqueous and methanol extracts of *Juniperus oxycedrus* L., *Journal of Ethnopharmacology*, 85, 231–235.
- Karas, V.O., Westerlaken, I., Meyer, A.S., 2013. Application of an *in vitro* DNA Protection Assay to Visualize Stress Mediation Properties of the Dps protein. *Journal of Visualized Experiments: The Journal of Visualized Experiments*, 75: 50390.
- Keleş, O., Ak, S., Bakirel, T., Alpınar, K., 2001, Türkiye’de Yetişen Bazı Bitkilerin Antibakteriyel Etkisinin İncelenmesi. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 25:559-565.
- Kessler, C.and Manta, V., 1990. Specificity of restriction endonucleases and DNA modification methyl transferases a review, *Gene*, 92(1-2): 1–248.
- Kılıç, A., Balcı, T.E., Arslan, N., Aydemir, M., Durap, F., Okumuş, V., Tekin, R., 2020. Synthesis of *cis*-1,2-diol-type chiral ligands and their dioxaborinane derivatives: Application for the asymmetric transfer hydrogenation of various ketones and biologi calevaluation. *Applied Organometalic Chemistry*. 34:10, e5835.
- Kıyak, G., 2013. *Solanum nigrum* L. (Solanaceae) Bitkisinin Yağ Asidi Kompozisyonu ve *Solanum dulcamara* L. (Solanaceae) Bitkisinin Diklormetan/Metanol Ekstrelerinin Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekirdağ.
- Klaassen, C.D., 2008. Casarett and Doulls’s Toxicology: The Basic Science of Poisons, 7nd edition, McGraw-Hill Com. 362 p.
- Klug, W.S., Cummings, M.R., Spencer, C.A., 2011. *Genetik Kavramlar*, 8. baskı, *Palme Yayıncılık*, Ankara, 677 s.
- Kottke, T. and Stalke, D., 1993 Crystal Handling at Low Temperatures, *Journal of Applied Crystallography*, 4: 615-619.

- Krugh, T.R. and Reinhardt, C.G., 1975. Evidence for Sequence Preferences in the Intercalative Binding of Ethidium Bromide to Dinucleoside Monophosphates, *Journal Molecular Biology*, 97: 133-162.
- Lee, J.D., 1991. Concise Inorganic Chemistry. *Chapman&Hall*, 4th Ed., New York.
- Lerman, L.S., 1961 Structural considerations in the interactions of deoxyribonucleic acid and acridines, *Journal Molecular Biology*, 3: 18-30.
- Li, Y., Tan, C.P., Zhang, W., He, L., Ji, L.N., Mao, Z.W., 2015. Phosphorescent iridium (III)-bis-N-heterocyclic carbene complexes as mitochondria-targeted the ranostic and photo dynamic anticancer agents. *Biomaterials* 39: 95-104
- Liu, Z. and Sadler, P.J., 2014. Organo iridium complexes: anticancer agents and catalysts. *American Chemical Society*; 47:1174–85.
- Lowry, M.S. and Bernhard, S., 2006. Synthetically Tailored Excited States: Phosphorescent, Cyclometalated Iridium (III) Complexes and Their Applications. *Chemistry Europe Journal*, 12, 7970-7977.
- Lu, L., Liu, L.J., Chao, W., Zhong, H.J., Wang, M., Chen, X.P., Lu, J.J., Li, R., Ma, D.L., Leung, C.H., 2015. Identification of an iridium (III) complex with anti-bacterial and anti-cancer activity. *Scientific Reports*. 5, 14544;
- Lu, X., Wang, M., Qi, J., Wang, H., Li, X., Gupta, D., Dziarski, R., 2006. Peptidoglycan recognition proteins are a new class of human bactericidal proteins. *The journal of biological chemistry*, 281: 5895-5907.
- Mao, Z.W., He, L., Liao, S.Y., Tan, C.P., Lu, Y.Y., Xu, C.X., Ji, L.N., 2014. Cyclometalated iridium (III)- β -carboline complexes as potent autophagy-inducing agents. *Chemistry Communication*. 50: 5611-5614.
- Mengeloğlu, F.Z., Terzi, H.A., Bilici, M., 2011. Kateter kaynaklı *Bacillus cereus* bakteriyemisi olgusu ve izolatlar arasındaki klonal ilişkinin PFGE ile araştırılması *Dicle Tıp Dergisi*, 38 (3): 358-360.
- Meriç, N., Kayan, C., Rafikova, K., Zazybin, A., Okumuş, V., Aydemir, M., Durap, F., 2019. Synthesis of ionic liquid-based Ru(II)-phosphinite complexes and evaluation of their antioxidant, antibacterial, DNA-binding, and DNA cleavage activities, *Chemical Papers*, 73:5, 1199-1208.
- Mishra, A.K., Kaushik, N.K., 2008. Nickel(II) thiohydrazide and thiodiamine complexes: Synthesis, characterization, antibacterial, antifungal and thermal studies.

- Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 69: 842–848.
- Mjos, K.D. and Orvig, C., 2014. Metallodrugs in medicinal organic chemistry. *Chemistry Review*; 114:4540–63.
- Moerman, D.E., 1996. An Analysis of the Food Plants and Drug Plants of Native North America. *Journal Ethnopharmacol.* 52: 1-22.
- Moran, J., Preetz, A., Mesch, R.A., Krische, M.J., 2011. *Nature Chemistry.*, 3, 287–290.
- Mou, Z.D., Deng, N., Zhang, F., Zhang, J., Cen, J., Zhang, X., 2017. Half-sandwich Schiff-base Ir(III) complexes as anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 138: 72-82
- Muggia, F.M., Bonetti, A., Hoeschele, J.D., Rozenzweig, M., Howell, S.B., 2015. Platinum antitumor complexes: 50 years since barnett rosenberg's discovery. *Journal Clinical Oncology*; 33:4219–26.
- Murray, R.P., Baron, J.E., Jorgensen, J.H., Landry, L.M., Pfaller, A.M., 2009. *Klinik Mikrobiyoloji*, Atlas Kitapçılık, p.
- Ndhlala, A.R., Moyo, M., Van Staden, J., 2010. Natural Antioxidants: Fascinating or Mythical Biomolecules, *Molecules*, DOI: 10.3390/molecules15106905.
- Nehir, E.S., Karakaya, S., Taş, A.A., 1999. Bazı Gıdalardaki Fenolik Bileşiklerin Antioksidan Etkilerinin In-vitro Koşullarda Saptanması. *TÜBİTAK Projesi*, No: TOGTAG-1698, İzmir.
- Neidle, S. and Abraham, Z., 1984. Structural and Sequence-Dependent Aspects of Drug Intercalation Into Nucleic Acid, *Critical Reviews in Biochemistry*, 17: 73-121.
- Neves, A., Terenzi, H., Horner, R., 2001. Hydrolytic DNA cleavage promoted by a dinuclear iron (III) complex, *Inorganic Chemistry Comm*, 4: 388-391.
- Nisihina, A., Kuboto, K., Kameoka, H., Osawa, T., 1991. Antioxidizing Component Musizini In Rumex Japanese Houtt J, *Am. Oil. Chemistry Society* 68, 7535-739.
- Özdemir, İ., Gürbüz, N., Doğan, Ö., Günal, S., Özdemir, İ., 2010. Synthesis and antimicrobial activity of ag(I)-n-heterocyclic carbene complexes derived from benzimidazol-2-ylidenes. *Applied Organometallic Chemistry*, 24: 758-762.
- Öztürk, F., Açıık, L., Şener, İ., Karıcı, F., Kılıç, E., 2012. Antimicrobial properties and DNA interactions studies of 3-hetarylazoquinoline-2,4-diol compounds. *Turkish Journal of Chemistry* 36: 293–302.
- Paddle, B.M., 1996. Biosensors for chemical and biological agents of defence interest”, *Biosensors and Bioelectronics*, 11,1079-1113.

- Pellerito, C., Nagy, L., Pellerito, L., Szorcşik, A., 2006. Biological activity studies on organotin(IV) n^+ complexes and parent compounds. *Journal of Organometallic Chemistry*, 691: 1733–1747.
- Penga, W., Hegazyb, A.M., Jianga, N., Chen, X., Qic, H.X., Zhaoc, X.D., Pub, J., Yea, R.R., Lia, R.T., 2020. Identification of two mitochondrial-targeting cyclometalated iridium(III) complexes as potent anti-gliomastemcells agents. *Journal of Inorganic Biochemistry* 203:110909
- Prior, R.L., Wu, X., Schaich, K., 2005. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements, *Journal Agr Food Chemistry*, 53, 4290-4302.
- Rafikova, K., Binbay, N.E., Meriç, N., Kerimkulova, A., Zazybin, A., Binbay, V., Okumus, V., Kayan, C., Işık, U., Arslan, N., Aydemir, A., 2020. Biological assays and theoretical density functional theory calculations of Rh(I), Ir (III), and Ru(II) complexes of chiral phosphinite ligand. *Appl Organomet Chemistry*; 34:7, e5658.
- Rahman, T., Hosen, I., Islam, M.M.T., Shekhar, H.U., 2012. Oxidativestress and humanhalth. *Advances in Bioscience and Biotechnology* 2012, 3, 997-1019.
- Rao, R.N., Panchangam, R.L., Manickam, V., Balamurali, M.M., Chanda, K., 2020. Synthesis and Antitumor Activity Evaluation of Cyclometalated 2H-Indazole Ruthenium(II) and Iridium(III) Complexes. *Chem Plus Chemistry* 85: 1800–181
- Roberts, R.J. and Murray, K., 1976. Restriction endonuclease. *CRC Critical Reviews in Biochemistry*, 4(2): 123-164.
- Rogachev, I., Gusion, V., Gusion, A., Cortina, J.L., Gressel, J., Warshawsky, A., 1999. Spectrophotometric determination of copper complexation properties of new amphiphilic dithiocarbamates. *Reactive and Functional Polymers*, 42: 243-254.
- Rubioa, A.R., Fidalgoa, J., Vargasa, J.M., Arnaiza, C.P., Sara, R.A.T., Biverc, T., Espinoa, G., Bustoa, N., García, B., 2020. Biological activity and photo catalytic properties of a naphthyl-imidazophenanthroline (HNAIP) ligand and its [Ir(ppy)₂(HNAIP)]Cl and [Rh (ppy)₂(HNAIP)]Cl complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* 203: 110885
- Sadrzadeh, S., Graf, E., Panter, S., 1984. Hemoglobin. A biologic Fentonreagent. *Journal of Biological Chemistry*; 259: 14354-14356.
- Sarıken, B. ve Öz, V., 2017. *Pseudomonas aeruginosa*: Özellikleri ve Quorum Sensing Mekanizması *Journal of Food and Feed Science -Technology* 18: 42-52
- Sava, I.G., Heikens, E., Huebner, J., 2010. Pathogenesis and immunity in enterococ calinfections. *Clin Microbiol Infect*;16:533-540.
- Sertsever, A. ve Gök, V., 2003. Doğal Antioksidanların Biyoyararlılığı, 3. *Gıda Mühendisligi Kongresi*, Ankara, 2-4 Ekim, s. 83-98.

- Shahidi, F and Wanasundara, R.K.J.P.D., 1992. Phenolic Antioxidants. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 32(1): 67-103.
- Shao, D., Shi, M., Zhao, Q., Wen, J., Geng, Z., Wang, Z., 2003. Synthesis, crystalstructure, DNA binding, cleavage and docking studies of a noveldinuclear Schiff-basecopper(II) complex. *Digital Object Identifier: 10.1002/zaac.201400410*.
- Sirajuddin, M., Ali, S., Badshah, A., 2013. Drug–DNA interactions and their study by UV–Visible, fluorescence spectroscopies and cyclicvoltametry. *J. Photochem Photobiol B.*, 124: 1-19.
- Somay, T., 2009. İlaç Etken Maddesi Olarak Tasarlanmış Bazı NitroluBilişiklerin Umu-Test Sistemi İleGenotoksik Potansiyellerinin Saptanması. Yüksek Lisans Tezi. *Hacettepe Üniversitesi, Ankara*.
- Son, S. and Lewis, B.A., 2002. Free radical scavenging and antioxidative activity of caffeic acid amide and ester analogues: structure-activity relationship. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 468-472.
- Song, X., D., Kong, X., He, F.S., Chen, X.J., Sun, J., Chen, B.B., Zhao, W.J., Mao, Z.W., 2017. Cyclometalated iridium(III)-guanidinium complexes as mitochondria targeted anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 138: 246-254
- Spahn, C.M.T., Beckmann, R., Eswar, N., Penczek, P.A., Sali, A., Blobel, G., Frank, J., 2001. Structure of the 80S ribosome from *Saccharomyces cerevisiae*-tRNA-ribosome and subunit-subunitinteractions. *Cell*, 107: 373-386.
- Spera, M.B., Quinão, F.A., Ferraresi, D.K., Lustrri, W.R., Magalhães, A., Formiga, A.L., Corbi, P.P., 2011. Palladium(II) complex with S-allyl-L-cysteine: newsolid-state NMR spectroscopic measurements, molecular modeling and antibacterial assays. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 78: 313-318.
- Suh, D. and Chaires, J.B., 1995. Criteria for the mode of binding of DNA binding agents, *Bioorganic &Medical Chemistry*. 3: 723-728.
- Takım, K., 2010. Kiraz yaprağı ekstraktlarının antioksidan kapasitesinin ve Oksidatif DNA hasarı üzerine etkisinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, *İnönü Üniversitesi, Malatya*.
- Telefoncu, A., 1999. Biyosensörlere genel bakış, Biyosensörler, *Biyokimya Lisans Üstü Yazokulu*, Kuşadası, 1-9,
- Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M., 2006. Freeradicals, metals and antioxidants in oxidativestress-inducedcancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160, 1–40.
- Vural, N., 2005. Toksikoloji, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, 73, s. 1, 42-92.

- Wang, F.X., Chen, M.H., Lin, Y.N., Zhang, H., Tan, C.P., Ji, L.N., Mao, Z.W., 2017. Dual functions of cyclometalated iridium(III) complexes: anti-metastasis and lysosome-damaged photodynamic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*; 9:42471–81.
- Wang, J., 2001. Glucose Biosensors: 40 Years of Advances and Challenges *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis* 13.12: 983-988., 13.
- Wanga, X., Zhua, M., Gaoa, F., Weia, W., Qianb, Y., Liub, H.K., Zhaoa, J., 2018. Imaging of a clickable anticancer iridium catalyst. *Journal of Inorganic Biochemistry* 180 :179–185
- Washinton, W., Allen, S., Janda, J., Koneman, E., 2006. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th. Ed, Baltimore: *Lippincott Williams & Wilkins*.
- Weiss, A., Berndsen, R.H., Dubois, M., Muller, C., Schibli, R., Griffioen, A.W., Dyson, P.J., Nowak-Sliwinska, P., 2014. In vivo anti-tumor activity of the organometallic ruthenium(II) – arene complex [Ru(η 6-*p*-cymene)Cl₂(pta)] (RAPTA-C) in human ovarian and colorectal carcinomas. *Chemistry Science*; 5:4742–8.
- Yanishlieva, N., Gordon, M., 2001. Antioxidants In Food, *CRC Press*, USA.
- Yu, VL., 1995. *Legionella pneumophila* (Legionnaires' Disease). In: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 4th ed. New York: *Churchill Livingstone Inc*:2087-97.
- Zhang, W.Y., Yi, Q.Y., Wang, Y.J., Du, F., He, M., Tang, B., Wan, D., Liu, Y.J., Huang, H.L., 2018. Photo induced anticancer activity studies of iridium(III) complexes targeting mitochondria and tubules. *European Journal of Medicinal Chemistry* 151: 568-584
- Zou, Y., Chang, S., Gu, Y., Qian, S., 2011. Antioxidant activity and phenolic compositions of lentil (*Lens culinaris* var. Morton) extract and its fractions. *Journal of Agric Food Chemistry*; 59, 2268-2276.
- Url-1:<http://www.makin-metals.com/about/history-of-metals-infographic>, [Ziyaret Tarihi: 15 Temmuz 2020].
- Url-2:<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>, [Ziyaret Tarihi: 22 Temmuz 2020].
- Url-3:<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>, [Ziyaret Tarihi: 22 Temmuz 2020].
- Url-4:<http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-nedir/4-kanser-nedir.html>, [Ziyaret Tarihi: 22 Temmuz 2020].

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

AdıSoyadı Kemal ERDEM
DoğumYeriveTarihi Elbistan - 05.01.1988
Telefon 0(542)244 16 83
E-posta kml.biyo@hotmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	BitirmeYılı
Lise	: İbrahim Çalık Lisesi, Onikişubat, K.Maraş	2006
Üniversite	: Sütçü İmam Üniversitesi, K.Maraş	2013
YüksekLisans	:	
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2013-2015	Doğan Mermer Granit	Muhasebe
2015-	Milli Eğitim Bakanlığı	Öğretmen

UZMANLIK ALANI

Biyoloji çalışma alanları, biyoloji öğretmenliği, moleküler biyoloji