



T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİR GRUP ANTİKANSER İLAÇLARIN  
SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEM (UV-VISIBLE  
ABSORBSİYON SPEKTROSKOPİSİ)  
KULLANILARAK DNA İLE ETKİLEŞİMİ VE  
BAĞLANMA SABİTLERİNİN ( $K_b$ ) HESAPLANMASI**

**NAGİHAN HELVACI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2014**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BİR GRUP ANTİKANSER İLAÇLARIN  
SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEM (UV-VISIBLE  
ABSORBSİYON SPEKTROSKOPİSİ)  
KULLANILARAK DNA İLE ETKİLEŞİMİ VE  
BAĞLANMA SABİTLERİNİN ( $K_b$ ) HESAPLANMASI**

**NAGİHAN HELVACI**

**Bu tez,  
Kimya Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS  
derecesi için hazırlanmıştır.**

**KAHRAMANMARAŞ 2014**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Nagihan HELVACI tarafından hazırlanan “Bir Grup Antikanser İlaçların Spektrofotometrik Yöntem (UV-Visible Absorbsiyon Spektroskopisi) Kullanılarak DNA ile Etkileşimi ve Bağlanma Sabitlerinin ( $K_b$ ) Hesaplanması” adlı bu tez, jürimiz tarafından 27/08/2014 tarihinde oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ayşegül GÖLCÜ (DANIŞMAN)

Kimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Prof. Dr. Ferhan TÜMER (ÜYE)

Kimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Doç. Dr. Mustafa DOLAZ (ÜYE)

Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. M. Hakkı ALMA

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Nagihan HELVACI

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.  
Proje No: 112T721

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**BİR GRUP ANTİKANSER İLAÇLARIN SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEM (UV-VISIBLE ABSORBSİYON SPEKTROSKOPİSİ) KULLANILARAK DNA İLE ETKİLEŞİMİ VE BAĞLANMA SABİTLERİNİN ( $K_b$ ) HESAPLANMASI (YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**NAGİHAN HELVACI**

**ÖZET**

Bu tezde bir grup antikanser ilaçların (Sitarabin, Paklitaksel, Kapesitabin, Dosataksel, Danorubisin, Sisplatin, Karboplatin, Oksaliplatin, Epirubisin, Retinoik asit) UV-visible absorbsiyon spektroskopisi kullanılarak DNA ile etkileşimleri incelenmiştir.

DNA ile bağlanmaları, spektrofotometrik yöntemle incelenen antineoplastik ilaçların, fish sperm çift zincirli deoksiribonükleik asite (FSdsDNA) bağlanma sabitleri ( $K_b$ ) hesaplanarak kendi aralarında etkinlik yönünden kıyaslama yapılmıştır.

Yapılan çalışmanın, ilaçların FSdsDNA'ya bağlanma mekanizmaları belirlenerek, yeni dizayn edilecek ilaçlar için en az yan etkili ilaçların sentezlenmesine ışık tutacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada, dünya literatürlerine geçen DNA'ya bağlanma sabiti çalışmaları derlenerek bu çalışmalara atıfta bulunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Antikanser ilaçlar, FSdsDNA, spektroskopi

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Ağustos / 2014

Danışman: Prof. Dr. Ayşegül GÖLCÜ

Sayfa sayısı: 142

**A GROUP OF ANTICANCER DRUGS WITH DNA INTERACTION THE  
SPECTROPHOTOMETRIC METHOD (UV-VISIBLE ABSORPTION  
SPECTROSCOPY) USING AND DNA BINDING CONSTANTS ( $K_b$ ) CALCULATION  
(M.Sc. THESIS)**

**NAGİHAN HELVACI**

**ABSTRACT**

In this thesis, a group of anticancer drugs (Cytarabine, Paclitaxel, Capecitabine, Docetaxel, Daunorubicin, Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin, Epirubicin, Retinoic acid) UV-visible absorption spectroscopy using the interaction with DNA were investigated.

DNA binding, analyzed spectrophotometrically antineoplastic drugs, to fish sperm double strand DNA (FSdsDNA) binding constants ( $K_b$ ) calculated for efficacy comparison was made between them.

Studies of drugs are determined FSdsDNA bonding mechanisms, new drugs will be designed to shed light on the synthesis of drugs with fewer side effects are being considered. In this study, the DNA binding constant operating in the world literature compilation, reference is made to these works.

**Key words:** Anticancer drugs, FSdsDNA, spectroscopy

University of Kahramanmaraş Sütçü İmam  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry, August / 2014

Supervisor: Prof. Dr. Ayşegül GÖLCÜ

Page number: 142

## TEŞEKKÜR

Tezimin tasarlanması ve yürütülmesinde desteğini bir an olsun esirgemeyen, tecrübesiyle yol gösteren, her daim arkamda duran, akademik hayata ilk adım olan yüksek lisansımda bana kattıkları için, maddi ve manevi destekte bulunan, çok değerli hocam, sevgili danışmanım Prof. Dr. Ayşegül GÖLCÜ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Tez için yapılan laboratuvar çalışmalarımda, çok kıymetli yardımları olan, bilimsel ve günlük hayatımda her daim desteklerini hissettiğim, değerli meslektaşlarım, Yük. Kim. Mustafa ÇEŞME, Yük. Kim. Derya KILIÇASLAN ve Kim. Özge EREN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımı yürütmem için 112T721 no'lu proje ile destekleyen TÜBİTAK'a ve tez maddelerimin temininde yardımcı olan Abdi İbrahim İlaç Sanayi'ne teşekkür ederim.

Çalışmalarımın teze dönüştürülme aşamasındaki değerli yardımlarından dolayı Hacer ÇIĞIL'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca verdiğim her kararda beni destekleyen, varlıklarıyla her şeyin daha güzel olduğu, maddi ve manevi anlamda destekçim olan değerli babam Abdürrezzak HELVACI'ya, sevgili annem Sevgi HELVACI'ya, ablalarım Nadide HELVACI ve Şule HELVACI'ya ve biricik kardeşim Rümeyza HELVACI'ya çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET.....	I
ABSTRACT .....	II
TEŞEKKÜR .....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	XI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	XI
1. GİRİŞ .....	1
1.1 Kanser Nedir?.....	1
1.2. İlaç Nedir? .....	2
1.2.1. Antikanser (antineoplastik) ilaçlar.....	3
1.3. Enstrümental Analiz Teknikleri ve Temel İlkeler.....	14
1.4. Nükleik Asitler ve Özellikleri .....	29
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	35
3. MATERYAL VE METOD .....	100
3.1. Materyal .....	100
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	100
3.1.2. Kullanılan cihazlar .....	100
3.2. Metod .....	100
3.2.1. Tampon çözeltiler ve hazırlanışları .....	100
3.2.2. FSdsDNA çözeltilerinin hazırlanışı .....	100
3.2.3. İlaç-FSdsDNA etkileşim çalışmaları.....	100
4. BULGULAR .....	104
4.1. Sisplatin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu .....	104
4.2. Karboplatin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu .....	104
4.3. Oksalipatin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu .....	105
4.4. Epirubisin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu .....	106
4.5. Daunorubisin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu .....	107
4.6. Doseksel-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu .....	108
4.7. Paklitaksel-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu .....	109



	<b><u>Sayfa No</u></b>
4.8. Retinoik asit-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu.....	110
4.9. Kapesitabin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu.....	111
4.10. Sitarabin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu.....	112
4.11. İlaçların FSdsDNA'ya Bağlanma Sabitleri .....	113
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	115
KAYNAKLAR.....	123
EKLER .....	134
ÖZGEÇMİŞ.....	138

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1.1. Sisplatin'in kimyasal yapısı .....	7
Şekil 1.2. Karboplatin'in kimyasal yapısı .....	8
Şekil 1.3. Oksalipatin'in kimyasal yapısı.....	9
Şekil 1.4. Epirubisin'in kimyasal yapısı.....	9
Şekil 1.5. Daunorubisin'in kimyasal yapısı .....	10
Şekil 1.6. Dosetaksel'in kimyasal yapısı.....	11
Şekil 1.7. Paklitaksel'in kimyasal yapısı.....	11
Şekil 1.8. Retinoik asit'in kimyasal yapısı .....	12
Şekil 1.9. Kapesitabin'in kimyasal yapısı .....	13
Şekil 1.10. Sitarabin'in kimyasal yapısı.....	13
Şekil 1.11. Çift ışık yollu UV/GB spektrofotometre.....	19
Şekil 1.12. Örnek bir derişim-absorbans grafiği .....	20
Şekil 1.13. Geçirgen optik ağlar .....	22
Şekil 1.14. Yansıtma optik ağları .....	23
Şekil 1.15. Uygun dalga boyu seçimi.....	28
Şekil 1.16. Nükleik asiti oluşturan kısımlar .....	30
Şekil 1.17. DNA çift sarmalı .....	31
Şekil 1.18. DNA'nın kopyalanması .....	32
Şekil 1.19. DNA'ya interkalasyon bağlanma türü .....	33
Şekil 1.20. DNA'ya minör oluk bağlanma türü .....	34
Şekil 2.1. Klorokin'in kimyasal yapısı.....	35
Şekil 2.2. Aktinomisin D'nin kimyasal yapısı .....	35
Şekil 2.3. Eliptisin'in kimyasal yapısı.....	36
Şekil 2.4. Doksorubisin'in kimyasal yapısı.....	37
Şekil 2.5. Mitoksantron'un kimyasal yapısı.....	37
Şekil 2.6. Netropsin'in kimyasal yapısı .....	38
Şekil 2.7. Nitrofurantoin'in kimyasal yapısı .....	38
Şekil 2.8. Aktinomisin D'nin ve farklı konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV spektrumları.....	39
Şekil 2.9. Pazeliptin ile DNA zincirleri etkileşiminin absorpsiyon .....	40
Şekil 2.10. Taksol'ün DNA üzerine etkisinin floresans spektrumu .....	41

Şekil 2.11. 20°C’de Aktinomisin’in DNA zincirlerine bağlanması ile oluşan floresans spektrumu.....	42
Şekil 2.12. Taksol’ün DNA ile etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu .....	43
Şekil 2.13. Distamisin’in kimyasal yapısı .....	43
Şekil 2.14. MXT’in 0.05 M Tris–HCl (pH 7.4) tamponunda, 100 mV s <sup>-1</sup> akımda, dönüşümlü voltamogramı.....	44
Şekil 2.15. Berberin’in kimyasal yapısı .....	45
Şekil 2.16. Kinakrin’in fish sperm DNA ile farklı konsantrasyonlarda birleşmesiyle oluşan UV absorpsiyon spektrumu .....	46
Şekil 2.17. Elsamisin’in kimyasal yapısı .....	46
Şekil 2.18. Berberin alkaloidlerin kimyasal yapısı .....	47
Şekil 2.19. Antikanser ilaçların etki mekanizmasının özeti .....	48
Şekil 2.20. Diferansiyel puls voltametri kullanılarak elde edilen Siprofloksazin-DNA kompleksinin guanin akım piki .....	49
Şekil 2.21. Amsakrin’in kimyasal yapısı .....	49
Şekil 2.22. Metranidazol’ün DNA ile etkileşiminin dönüşümlü voltamogramı .....	50
Şekil 2.23. Zanamivir’in kimyasal yapısı.....	50
Şekil 2.24. Hoescht 33258’ün DNA’ya minör oluk bağlanma türünde bağlanması ve Eliptisin’in DNA’ya interkalasyon bağlanma türünde bağlanmasının şematize edilmesi .....	51
Şekil 2.25. Tetrahidropalmitin’in kimyasal yapısı .....	52
Şekil 2.26. Berenil’in kimyasal yapısı .....	52
Şekil 2.27. Bleomisin A5’in farklı konsantrasyonlardaki calf thymus DNA ile etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu .....	53
Şekil 2.28. Protamin’in kimyasal yapısı.....	53
Şekil 2.29. Aktinomisin D’nin farklı konsantrasyonlardaki tek zincirli DNA ile etkileşiminin absorpsiyon spektrumu.....	54
Şekil 2.30. Rutin ve DNA etkileşiminin UV-vis spektrumu .....	55
Şekil 2.31. Telomestatin’in kimyasal yapısı .....	55
Şekil 2.32. Berberin ve farklı konsantrasyonlardaki DNA etkileşiminin camısı karbon elektrot kullanılarak elde edilen diferansiyel pulse voltamogramı .....	56
Şekil 2.33. 1x10 <sup>-4</sup> M CD’nin artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu.....	57
Şekil 2.34. 2.5x10 <sup>-5</sup> M Gemsitabin ile farklı konsantrasyonlardaki DNA’nın UV-visible absorpsiyon spektrumu.....	58
Şekil 2.35. Adriamisin’in kimyasal yapısı .....	58
Şekil 2.36. 1.14x10 <sup>-5</sup> mol.L <sup>-1</sup> DNA varlığında 5.76x10 <sup>-5</sup> mol.L <sup>-1</sup> Aminokarb’ın absorpsiyon spektrumu .....	59

Şekil 2.37. Distamisin-DNA kompleksinin 1:1 mol oranında etkileşiminin şematize edilmesi .....	61
Şekil 2.38. İlaçların rezonans ışık saçılımı spektrumu .....	60
Şekil 2.39. (1) 50 µM BZP'nin (2) 50, (3) 100, (4) 150 ve (5) 200 µM DNA varlığında, pH 5 BR tamponunda diferansiyel puls voltamogramları .....	61
Şekil 2.40. γ-siklodekstrin varlığında Daunorubisin ile farklı hacimlerdeki DNA'nın UV-visible spektrumu .....	62
Şekil 2.41. DNA ve 5FU/DNA kompleksinin farklı mol oranlarında birleştiği UV-vis spektrumu .....	62
Şekil 2.42. EPR-DNA kompleksinin sistematik diyagramı .....	63
Şekil 2.43. Valasiklovir'in tris-HCl ve calf thymus DNA varlığında emisyon spektrumu .....	64
Şekil 2.44. Primikarb ile artan konsantrasyonlarda DNA'nın birleşmesiyle elde edilen UV-vis absorpsiyon spektrumu .....	65
Şekil 2.45. DNR-A'nın artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu .....	65
Şekil 2.46. Berberin'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu .....	66
Şekil 2.47. $12 \times 10^{-6}$ mol.L <sup>-1</sup> Salbutamol'un farklı konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin floresans emisyon spektrumu .....	67
Şekil 2.48. Aspirin'in kimyasal yapısı .....	67
Şekil 2.49. Kinakrin'in kimyasal yapısı .....	68
Şekil 2.50. $1 \times 10^{-5}$ M [Pt(PEF)Cl(H <sub>2</sub> O)].3H <sub>2</sub> O'nun artan konsantrasyonlardaki ctDNA ile etkileşiminin UV spektrumu .....	69
Şekil 2.51. Aristololaktam-β-D-glikozit'in kimyasal yapısı .....	69
Şekil 2.52. Karbaril'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu .....	70
Şekil 2.53. Fluoksetin'in artan miktarlarda DNA eklenmiş haldeki floresans spektrumu .....	71
Şekil 2.54. DNA'nın ve Amsakrin-DNA kompleksinin farklı mol oranlarında birleşmesiyle oluşan UV-visible spektrumu .....	72
Şekil 2.55. $5 \times 10^{-5}$ M DNA ve DNA'nın artan miktarlarda Levetiracetam ile kompleksinin absorpsiyon spektrumu .....	72
Şekil 2.56. $5,6 \times 10^{-5}$ M Luteolin ile farklı konsantrasyonlardaki DNA'nın UV absorpsiyon spektrumu .....	73
Şekil 2.57. Emodin'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu .....	73
Şekil 2.58. Farklı konsantrasyonlardaki Vinblastin ile DNA'nın etkileşmesiyle elde edilen absorpsiyon spektrumu .....	74
Şekil 2.59. Gabapentin'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu .....	75
Şekil 2.60. $3 \times 10^{-5}$ M Metformin'e $(0-5,7) \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığında DNA'nın eklenmesi ile tris-HCl tamponunda absorpsiyon spektrumu .....	77
Şekil 2.61. DNA'nın ve DNA ile farklı konsantrasyon aralığındaki Klorambusil'in absorpsiyon spektrumu .....	77

Şekil 2.62. DNA ve farklı konsantrasyonlardaki Resistomisin'in etkileşimi ile elde edilen emisyon spektrumu.....	77
Şekil 2.63. Vitamin B <sub>1</sub> 'in kimyasal yapısı .....	78
Şekil 2.64. INH'nin artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu.....	78
Şekil 2.65. $1 \times 10^{-5}$ M [Cu(Cl) <sub>2</sub> (TMP)]'nin artan konsantrasyonlardaki CTDNA ile etkileşiminin UV spektrumu.....	79
Şekil 2.66. $1 \times 10^{-4}$ M [Cu(VAl)Cl <sub>2</sub> ] kompleksinin artan konsantrasyonlardaki ctDNA ile etkileşiminin UVspektrumu.....	80
Şekil 2.67. Siprofloksazin'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV spektrumu.....	81
Şekil 2.68. Mitoksantron'un artan konsantrasyonlardaki calf thymus DNA ile etkileşiminin UV spektrumu.....	82
Şekil 2.69. MTX ve DNA baz çiftlerinin farklı oranlarda birleştirilmesiyle elde edilen absorpsiyon spektrumu.....	84
Şekil 2.70. $5 \times 10^{-5}$ M 5-ASA'nın, $0-9.1 \times 10^{-4}$ M konsantrasyon aralığındaki DNA varlığındaki UV absorpsiyon spektrumu .....	85
Şekil 2.71. $2.5 \times 10^{-5}$ M Salbutamol'ün $0-11.04 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığındaki DNA ile ekileşimi sonucu emisyon spektrumu.....	86
Şekil 2.72. Cf'nin artan konsantrasyonlardaki ct-DNA ile etkileşiminin UV spektrumu.....	86
Şekil 2.73. İdarubisin-DNA etkileşiminin moleküler yerleştirme çalışmaları ile şematize edilmesi .....	87
Şekil 2.74. Siyanazin ile çift sarmal calf thymus DNA etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu.....	87
Şekil 2.75. MWCNT-GCE metodu kullanımının sistematik gösterimi .....	88
Şekil 2.76. Asetamiprid'in kimyasal yapısı.....	89
Şekil 2.77. Mitoksantron'un farklı oranlarda DNA ile etkileşiminin absorpsiyon spektrumu.....	89
Şekil 2.78. (1) Sadece $2.95 \times 10^{-5}$ M ct-dsDNA (2) sadece $2.58 \times 10^{-5}$ M LPT (3-6) $2.95 \times 10^{-6}$ M- $4.72 \times 10^{-5}$ M aralığındaki DNA'nın UV-vis spektrumu .....	91
Şekil 2.79. $50.0 \mu\text{M}$ Nitozoksanit ile farklı konsantrasyon aralığındaki ( $0.0-100.0 \mu\text{M}$ ) DNA'nın UV-vis absorpsiyon spektrumu .....	92
Şekil 2.80. Tamoksifen'in kimyasal yapısı .....	93
Şekil 2.81. Doksorubisin-DNA etkileşiminin moleküler yerleştirme çalışmaları ile şematize edilmesi .....	93
Şekil 2.82. $5.00 \times 10^{-6}$ M SX ve farklı konsantrasyon aralığındaki ( $0-8.90 \times 10^{-5}$ M) DNA etkileşiminin absorpsiyon spektrumu.....	94
Şekil 2.83. $1.98 \times 10^{-5}$ mol. L <sup>-1</sup> PSO ile artan konsantrasyonlardaki DNA'nın etkileşmesiyle elde edilen UV absorpsiyon spektrumu.....	95
Şekil 2.84. $2.5 \times 10^{-5}$ M PER ile $2.0 \times 10^{-5}$ M DNA'nın farklı tarama aralıklarındaki dönüşümlü voltamogramı.....	95
Şekil 2.85. (A) Kuinizarin ve (B) Dantron'un kimyasal yapısı.....	95
Şekil 2.86. $5 \times 10^{-5}$ M Adefovir ve artan konsantrasyonlarda DNA'nın etkileşmesi ile elde edilen absorpsiyon spektrumu .....	96
Şekil 2.87. $100.0 \mu\text{M}$ Dakarbazin ile $0-60 \mu\text{M}$ konsantrasyon aralığındaki DNA'nın UV-vis absorpsiyon spektrumu.....	97

Şekil 2.88. $1 \times 10^{-5}$ M [Cu(OFL)Cl <sub>2</sub> ](H <sub>2</sub> O)'nin artan konsantrasyonlardaki ctDNA ile etkileşiminin UV spektrumu.....	97
Şekil 2.89. $1 \times 10^{-5}$ M PRX'in artan konsantrasyonlardaki FSdsDNA ile etkileşiminin UV spektrumu.....	98
Şekil 4.1. $1 \times 10^{-5}$ M Sisplatin ve $1.74 \times 10^{-6}$ M- $8.7 \times 10^{-6}$ M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu.....	104
Şekil 4.2. $6 \times 10^{-6}$ M Karboplatin ve $1.0 \times 10^{-5}$ M- $2.3 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu.....	105
Şekil 4.3. $1 \times 10^{-5}$ M Oksaliplatin ve $8.4 \times 10^{-6}$ M - $2.3 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu.....	106
Şekil 4.4. $1 \times 10^{-5}$ M Epirubisin ve $1.28 \times 10^{-5}$ M- $2.38 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu.....	107
Şekil 4.5. $1 \times 10^{-5}$ M Daunorubisin ve $1.19 \times 10^{-5}$ M- $2.04 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu.....	108
Şekil 4.6. $1 \times 10^{-5}$ M Dosetaksel ve $8.1 \times 10^{-6}$ M- $2.4 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu.....	109
Şekil 4.7. $1 \times 10^{-5}$ M Paklitaksel ve $1.5 \times 10^{-6}$ M- $1.8 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu.....	109
Şekil 4.8. $1 \times 10^{-5}$ M Retinoik asit ve $1.92 \times 10^{-6}$ M- $1.34 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu.....	110
Şekil 4.9. $1 \times 10^{-5}$ M Kapesitabin ve $1.92 \times 10^{-5}$ M- $2.72 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu.....	111
Şekil 4.10. $1 \times 10^{-5}$ M Sitarabin ve $1.8 \times 10^{-5}$ M- $3.2 \times 10^{-5}$ M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu.....	113
Şekil 5.1. Sisplatin'in FSdsDNA'ya interkalasyon bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi.....	115
Şekil 5.2. Karboplatin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi.....	116
Şekil 5.3. Oksaliplatin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi.....	116
Şekil 5.4. Epirubisin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi.....	117
Şekil 5.5. Daunorubisin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi.....	117
Şekil 5.6. Dosetaksel'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi.....	118
Şekil 5.7. Paklitaksel'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi.....	118
Şekil 5.8. Retinoik asit'in FSdsDNA'ya interkalasyon bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi.....	119
Şekil 5.9. Kapesitabin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi.....	120
Şekil 5.10. Sitarabin'in FSdsDNA'ya interkalasyon bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi.....	121

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Antikanser ilaçların FSdsDNA'ya bağlanma sabitleri ( $K_b$ ).....114

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>UV-VIS</b>	: Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi
<b>ICP-OES</b>	: İndüktif Eşleşmiş Plazma Optik Emisyon Spektrometresi
<b>FT-IR</b>	: Fourier Transform Infrared
<b>HPLC</b>	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
<b>NMR</b>	: Nükleer Manyetik Rezonans
<b>XRD</b>	: X-Ray Difraksiyonu
<b>FSdsDNA</b>	: Fish sperm çift sarmal deoksiribonükleik asit
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b><math>K_b</math></b>	: DNA'ya Bağlanma Sabiti
<b>g</b>	: Gram
<b>mg</b>	: Mili Gram
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>J</b>	: Joule
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b>L</b>	: Litre
<b>M</b>	: Molarite
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>m</b>	: Metre
<b><math>\mu\text{m}</math></b>	: Mikrometre
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>mmol</b>	: Milimol
<b>Min</b>	: Minimum
<b>%</b>	: Yüzde
<b>ppm</b>	: Milyonda bir



# 1.GİRİŞ

## 1.1 Kanser Nedir?

Vücudumuzda tüm organlar hücrelerden oluşur. Hücreler, vücudumuzun en küçük yapıtaşlarıdır ve ancak mikroskopla görülebilirler.

Vücudumuzda bulunan sağlıklı hücreler (kas ve sinir hücreleri hariç) bölünebilme yeteneğine sahiptirler. Ölen hücrelerin yenilenmesi ve yaralanan dokuların onarılması amacıyla bu yeteneklerini kullanırlar. Yaşamın ilk yıllarında hücreler daha hızlı bölünürken, erişkin yaşlarda bu hız yavaşlar. Fakat hücrelerin bu yetenekleri sınırlıdır, sonsuz bölünemezler. Her hücrenin hayatı boyunca belli bir bölünebilme sayısı vardır. Sağlıklı bir hücre ne kadar bölüneceğini bilir ve gerektiğinde ölmesini de bilir. Buna apoptosis, yani hücrenin programlı ölümü denir. Normalde vücudun sağlıklı ve düzgün çalışması için hücrelerin büyümesi, bölünmesi ve daha çok hücre üretmesine gereksinim vardır. Bazen buna rağmen süreç doğru yoldan sapar, yeni hücrelere gerek olmadan hücreler bölünmeye devam eder. Bilincini kaybetmiş kanser hücreleri, kontrolsüz bölünmeye başlar ve çoğalırlar. Fazla hücrelerin kütleleri bir büyüklük veya tümör oluştururlar.

Hücrelerin merkezinde çekirdek içinde hücrenin ve organizmanın genetik bilgisinin saklandığı elektron mikroskopu ile de görüntülenebilen DNA olarak adlandırılan mikroskobik iplikçikler mevcuttur. DNA hücrenin normal fonksiyonlarını görmesi için gereklidir. Kanserli hücreler bu DNA iplikçisindeki hasardan dolayı oluşur. Hücrenin normal yaşam siklusunda DNA hasarı olsa da hücre ya bunu onarır ya da ölür. Kanserli hücrelerde hasarlanmış DNA onarılamaz ve kontrolsüz çoğalma başlar. DNA çevresel etkenler (kimyasallar, virüsler, tütün ürünleri veya aşırı güneş ışını vs. gibi) nedeniyle hasar görebilir.

Kanser hücreleri birikerek tümörleri oluştururlar. Tümörler iyi huylu veya kötü huylu olabilirler. İyi huylu tümörler kanser değildir. Bunlar sıklıkla alınır ve çoğu zaman tekrarlamazlar. İyi huylu tümörlerdeki hücreler vücudun diğer taraflarına yayılmazlar. En önemlisi, iyi huylu tümörler nadiren hayatı tehdit ederler. Kötü huylu tümörler kanserdir. Kötü huylu tümörlerdeki hücreler anormaldirler, kontrolsüz ve düzensiz bölünürler. Bu tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Eğer kanser hücreleri oluştukları tümörden ayrılırsa, kan ya da lenf dolaşımı aracılığı ile

vücudun diğer bölgelerine gidebilirler. Gittikleri yerlerde tümör kolonileri oluşturur ve büyümeye devam ederler. Kanserin bu şekilde vücudun diğer bölgelerine yayılması olayına metastaz adı verilir.

Kanserler oluşmaya başladıkları organ ve mikroskop altındaki görünüşlerine göre sınıflandırılırlar. Farklı tipteki kanserler, farklı hızlarda büyürler, farklı yayılma biçimleri gösterirler ve farklı tedavilere cevap verirler. Bu nedenle kanser hastalarının tedavisinde, var olan kanser türüne göre farklı tedaviler uygulanır [1,2].

## 1.2. İlaç Nedir?

İlaç, canlı hücre üzerinde meydana getirdiği tesir ile bir hastalığın teşhisini, iyileştirilmesi veya semptomlarının azaltılması amacıyla tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan, canlılara değişik uygulama yöntemleri ile verilen doğal, yarı sentetik veya sentetik kimyasal preparatlardır. İlaç, uygulama yoluna, kimyasal özelliklerine ve etkilediği biyolojik sistemlere göre sınırlandırılabilir.

İlaçların, kimyasal yapıları ile fizyolojik etkileri arasında bağlantı yoktur. Örneğin; alkollerin hem hipnotik, hem analjezik, hem de antibiyotik etkileri vardır. Çeşitli aminler de analjezik, antihistaminik ve antimalaryal etki gösterebilir. Bu nedenle ilaçlar genellikle fizyolojik etkilerine göre sınıflandırılır:

1. Sinir sistemini etkileyen ilaçlar
  1. Merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlar
    1. Anestetik ilaçlar
    2. Hipnotik ve sedatif ilaçlar
    3. Analjezik ilaçlar
  2. Perifer sinir sistemini etkileyen ilaçlar
  3. Otonom sinir sistemini etkileyen ilaçlar
2. Kalp ve damar sistemini etkileyen ilaçlar
3. Sindirim sistemini ve bağırsakları etkileyen ilaçlar
4. Solunum sistemini etkileyen ilaçlar
5. Kemoterapik etki gösteren ilaçlar
6. Vitaminler ve hormonlar
7. Dezenfektan ve antiseptik etki gösteren ilaçlar

### **1.2.1. Antikanser (Antineoplastik) İlaçlar**

Antineoplastik kemoterapinin ana ilkesi, hastanın veya konakçının normal hücrelerine zarar vermeksizin tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya onları yok etmektir. Antineoplastik ilaçların kanser hücresine karşı selektiflikleri azdır. Kanser hücrelerini yok ettikleri gibi, hızlı bir biçimde çoğalmakta olan normal hücreleri de yok edebilirler. Bazılarının immünoşüpresif etkileri vardır. Antineoplastik ilaçların terapötik indeksleri, antimikrobik ilaçlara göre genellikle çok düşüktür. Bu ilaçların mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkileri de vardır. Antineoplastik ilaçların ortak bir özelliği hemen hemen hepsinin hücre bölünmesini ve dolayısıyla çoğalmasını inhibe etmeleridir.

#### **Antineoplastik İlaçların Sınıflandırılması**

##### ***Alkilleyici İlaçlar***

Kemoterapi tedavisinde en fazla kullanılan antineoplastik ilaçlardır. Alkilleyiciler, döneme özgü olmayan tipte ilaçlar olup, hücreleri hangi dönemde olurlarsa olsunlar etkileyebilirler.

##### **Etki Mekanizmaları**

- Bütün alkilleyici ilaçlar, ön ilaçlardır.
- Bunların çoğu kanserli hücrede kendilerine uyan etilenimonyum türevlerine ve daha sonra pozitif yükü taşıyan karbon içeren karbonyum türevlerine dönüşürler.
- Karbonyum türevleri makromolekülleri alkiler.
- Antineoplastik etkiden sorumlu olan söz konusu aktif metabolitin, hücrenin DNA molekülüne kovalent bağlanmasıdır.
- Alkillenme, DNA'nın transkripsiyon ve replikasyonunu bozar veya olanaksız hale getirir.
- Bunların hücrede oluşturdukları yapısal bozukluklar radyoaktif ışınlar ve X-ışınlarına maruz bırakılan hücrelerdekine benzer; o nedenle radyomimetik ilaçlar adını alırlar.

##### **Ortak Yan Tesirleri**

- Kemik iliği ve lenfoid doku üzerinde depresyon yaparlar.

- Bağırsak ve ağız mukozasında iltihap hali ve ülser oluştururlar; bu etkileri tek bir dozdan sonra nispeten kısa sürer.

- Teratojenik, mutajenik ve karsinojenik etkileri vardır.

### **Farmakokinetik Özellikleri**

- Çoğu rahatlıkla ağızdan verilebilirler.

- Bunlar arasında Klorambusil, Siklofosfamid, İfosfamid, Dakarbazin, Melfalan, Busulfan, Lomustin ve Semustin bulunur.

- Plevra ve periton içine verilebilirler. Yüzeysel tümörlerde tümör dokusu içine de enjekte edilebilirler.

- Nitrozoüreler beyne önemli derecede girerler ve bundan dolayı redistribüsyon olayı gösterirler.

### **Sınıflandırılmaları**

- Kimyasal yapılarına göre 4 alt gruba ayrılırlar.

### **Azotlu Hardallar**

- Bunlar Siklofosfamid, İfosfamid, Mekloreタミン, Melfalan ve Klorambusil'dir.

- Siklofosfamid, en fazla kullanılandır ve kendine özgü yan tesiri steril hemorajik sistit'tir.

### **Etileniminler ve Metilmelaminler**

- Bunlar Aziridin ve Altretamin'dir.

### **Alkil sülfonatlar**

- Bu alt grupta halen kullanılan tek bir ilaç Busulfan'dır.

### **Nitrozoüreler**

- Bunlar, kloroetil türevi nitrozoüreler olan Karmustin, Lomustin ve Semustin ile glukozamin türevi bir nitrozoüre olan streptozosin'dir.

- Kan-beyin engelini geçip santral sinir sistemine sokulurlar.

- Santral sinir sisteminin malign tümörlerinde yararlıdırlar.

### **Antimetabolitler**

DNA, RNA, proteinler ve diğler temel hücre bileşenlerinin sentez zincirinin değışik basamaklarında substrat veya koenzim olarak rol oynayan çeşitli doğal metabolitlerin analoglarıdır; bu nedenle enzim üzerinde kendilerine özgü noktalara karşı onlarla yarışır ve bağlanmalarını inhibe ederler. Diğler bazıları ise yarışma söz konusu olmaksızın aktif noktalara kovalent bağla bağlanarak, metabolit senteziyle ilgili bir enzimi tersinmez bir şekilde inhibe ederler. Antimetabolitler, alkilleyici ilaçlar gibi sık kullanılan antineoplastik ilaçlardır. Etki mekanizmaları dışında, onlardan diğler önemli bir farkları, döneme özgü ilaçlar olmaları ve çoğu kez çoğalma fraksiyonu yüksek tipteki tümörlere etkili olmalarıdır. Bu gruptaki ilaçlar üç alt grupta toplanırlar.

### **Folik Asid Antimetabolitleri**

- Bu grupta Metotreksat (Ametopterin) ve Aminopterin vardır.
- Metotreksat bu grubun halen kullanılan tek ilacıdır.
- Kimyaca folik asitin analogudur.
- Dihidrofolat redüktaz enziminin aktif noktasına sıkı bir şekilde bağlanarak enzimi inhibe eder.
- Ağızdan kullanıldığında tama yakın absorbe edilir.
- Kemik iliğı depresyonu, ağız ve barsak mukozasında ülserasyon en sık görülen yan tesirlerdir.

### **Pürin Antimetabolitleri**

- Bu grupta 6-Merkaptopurin ve 6-Tioguanin adlı ilaçlar vardır.

### **6-Merkaptopurin**

Sitotoksik etki gösterebilmesi için, hücre içinde diğler purin bazı analogları ve purin nükleozid analogları gibi, nükleotid şekline dönüştürülmesi gerekir; bu nedenle ön ilaçtır. Allopurinol, inaktivasyonunu inhibe ederek etkinliğini artırır. Allopurinol, kanser tedavisinde aşırı hücre yıkımı sonucu oluşan fatal hiperürisemiği önlemek amacıyla da kullanılan ürikozürük bir ilaçtır.

### **Pirimidin Antimetabolitleri**

- Bu grupta 5-Fluorourasil, Floksuridin, Tegafur, Sitarabin ve henüz deneme döneminde bulunan Azasitidin bulunur.

### **Bitkisel Kaynaklı İlaçlar**

- Bu grupta bulunan antineoplastik ilaçlar Vinca rosea bitkisinin, dimerik alkaloidleri olan Vinkristin, Vinblastin'dir.

- Mitozun metafaz (M) dönemine özgü ilaçlardır.

- Bu ilaçlara mitoz zehirleri, metafaz zehirleri gibi adlar verilir.

### **Antibiyotikler**

- Bu grupta çeşitli mikroorganizmaların kültürlerinden elde edilen antibiyotik niteliğinde antineoplastik ilaçlar bulunur.

- Bunlardan halen tedavide kullanılanlar, Daktinomisin, Daunorubisin ve Bleomisin'dir.

- Mide-barsak kanalından pek absorbe edilmezler; sadece parenteral uygulanırlar.

### **Hormonlar ve Hormon Antagonistleri**

- Bazı malign tümörler, hücrelerin proliferasyonu bir hormon tarafından baskı altında tutulan dokulardan kaynaklanır.

- Bunlar söz konusu hormona bağımlı değil, fakat duyarlı olan tümörlerdir.

- İkinci bir tümör grubu, hücrelerin proliferasyonu bir hormon tarafından inhibe değil, stimüle edilen dokulardan kaynaklanır.

- Bu durumlardan ilkinde antineoplastik ilaç olarak inhibe edici hormon veya benzeri kullanılır.

- İkinci durumda ise üç yaklaşım söz konusudur:

i) Hormonu salgılayan endokrin organ cerrahi olarak çıkartılır veya radyasyon tedavisi yapılır,

ii) Stimüle eden hormonun, primer tümör hücrelerindeki veya metastazlardaki reseptörlerini bloke eden kompetitif antagonistler ile (Tamoksifen gibi) palyatif tedavi yapılır,

iii) Stimüle edici hormonu salgılayan endokrin hücrelerde desensitizasyonla blok yapan ilaçlar uygulanır [3].

### **Farklı Türde Kanser Tedavilerinde Kullanılan ve Bu Arıştırmada Üzerinde Çalışılan Antikanser İlaçlar**

#### **Sisplatin**

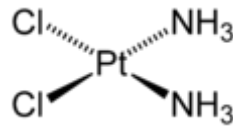
Sisplatin, kemoterapide kanseri tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır. Bu ilaç, hızlı bir şekilde enzimatik değişime uğrayarak aktif olmayan metabolitlerine dönüşür ve DNA çift zincirinde çapraz bağlanma yapar.

Etki mekanizması alkilleyicilere benzer. Hücre içine girerek DNA'nın N7 guaninine bağlanır. Bu şekilde her bir DNA zincirinde veya çift sarmalı oluşturan zincirler arasında çapraz bağların oluşmasını sağlar. Böylece DNA ve RNA sentezi bozulur.

Bu ilaç, proteinlere ve SH grubu içeren diğer bileşiklere bağlanabilir. En çok G1 ve S döneminde etkilidirler. Hücrelerdeki GSH düzeyi yüksekse veya DNA tamiri hızlı bir şekilde yapılıyorsa ya da MT indüklenmiş hücrelerin bu ilaçlara olan duyarlılığı azalır ve direnç gelişir.

Metastatik testis karsinomu gibi solid tümörlerin tedavisinde Vinblastin ve Bleomisin ile birlikte ve mesane karsinomlarında tek ilaç olarak kullanılır.

Sisplatin tedavisinde yeterli hidrasyon sağlanmalıdır, bu sağlanamazsa veya yüksek derecede nöro veya ototoksikite gelişme riski varsa sisplatin yerine karboplatin tercih edilmelidir [4]. Sisplatin'in kimyasal yapısı Şekil 1.1'de verilmiştir.



Şekil 1.1. Sisplatin'in kimyasal yapısı

#### **Karboplatin**

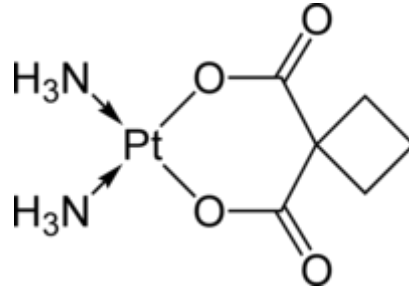
Karboplatin, interstrand DNA çapraz bağlarının oluşmasını indükleyen bir onkolitik (sitostatik) ilaç olan, bir Sisplatin analogudur. Sisplatin'e benzer şekilde, Karboplatin DNA'nın nükleofilik bağlanma bölgeleri ile etkileşir ve DNA sarmalları arasında ve içinde çapraz bağları indükler. Karboplatin, standart kombinasyon tedavisinin kontrendike olduğu

durumlarda, ilerlemiş veya tekrarlayan over kanserinin palyatif tedavisinde ve küçük hücreli akciğer kanserinde endikedir [5].

Karboplatin, Sisplatin analogudur. Sisplatin'e karboksisiklobutan eklenmesiyle oluşmuştur. Karboplatin'in antineoplastik aktivitesi Sisplatin'e benzer. Antitumoral etkisi hücre dönemine özgü değildir. DNA ya çapraz bağlanarak DNA sentezini inhibe eder. Biyolojik aktiviteleri karşılaştırıldığında hem Karboplatin'in hem de Sisplatin'in DNA' ya eşit miktarda çapraz bağlandığı ve eşit etkinlikte oldukları anlaşılmıştır. Karboplatin plazma proteinlerine bağlanma ve çözünürlük bakımından Sisplatin'e göre daha stabildir. Plazma proteinlerine daha yavaş bağlanır. Buna ek olarak Karboplatin renal tübül sekresyona uğramaz. Bu nedenle daha az nefrotoksik etkiye sahiptir.

İlerlemiş yumurtalık kanserinin başlangıç tedavisinde etkilidir. Uygun görülen diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde uygulanır. Genellikle Karboplatin ve Siklofosamid kombinasyonu kullanılır [6].

İlerlemiş yumurtalık kanserinin sekonder tedavisinde kullanılır. Tekrarlanan yumurtalık kanseri ve önceden kemoterapi tedavisi gören hastalarda, Sisplatin tedavisi görenler dahil, yatıştırıcı tedavi olarak endikedir [6]. Aşağıda Karboplatin'in kimyasal yapısı gösterilmektedir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Karboplatin'in kimyasal yapısı

### **Oksaliplatin**

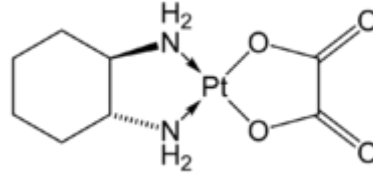
Oksaliplatin, Sisplatin ve Karboplatin ile aynı gruba ait bir sitostatik bir ajandır. Kolon kanseri tedavisinde genellikle 5-Florourasil ve Folinik asit ile birleştirilerek kullanılır [7,8].

Oksaliplatin'in aksiyon mekanizması, DNA'ya çapraz bağlanarak, DNA sentezini inhibe etmesiyle tanımlanmaktadır [7].

İlaç üzerinde yapılan çalışmalar, in-vivo kolon kanseri için etkinliğini göstermiştir. Tedavi edilen hastaların hayatta kalma sürelerinin diğer standart tedavilere



kıyasla 5 ay daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Böylece Oksaliplatin, bu tür kansere en çok önerilen ilaç olmuştur [7,9]. Şekil 1.3’de Oksaliplatin’in kimyasal yapısı gösterilmiştir.



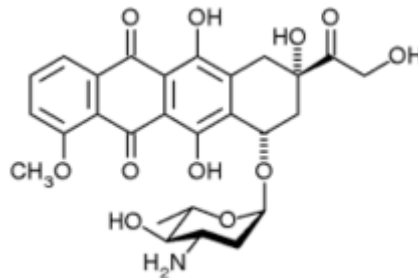
Şekil 1.3. Oksaliplatin’in kimyasal yapısı

### **Epirubisin**

Epirubisin, kemoterapide kullanılan bir antrasiklin ilaçtır. Epirubisin, öncelikle meme ve yumurtalık kanseri, mide kanseri, akciğer kanseri ve lenfoma karşı kullanılır. Bu ilaç, göğüs kanseri hastalarında tümörün çıkarılması için ameliyat geçiren hastalarda, diğer ilaçlar ile kombinasyon halinde de kullanılabilir [10].

Diğer antrasiklinlere benzer şekilde Epirubisin, DNA iplikleri ile etkileşime girer. Bu etkileşim sonucu oluşan kompleks, DNA ve RNA sentezini inhibe eder. Ayrıca, topoizomeraaz II ile DNA bölünmesini tetikler ve sonuç olarak bu mekanizma ile hücre ölümüne yol açar. Bileşiğin hücre zarlarına ve plazma proteinlerine bağlanması ile de sitotoksik etki gösterebilir. Epirubisin aynı zamanda serbest radikaller üretir bu da hücre ve DNA hasarına neden olur [10].

Epirubisin, en az yan etkilere sahip olduğu için kemoterapide en fazla tercih edilen antrasiklidir. Epirubisin, yapısındaki şekerin 4. karbonundaki hidroksil grubunun farklı bir uzamsal yönelime sahip olması sebebiyle daha hızlı bir eliminasyon ve azaltılmış toksisiteye sahiptir [10]. Şekil 1.4’de Epirubisin’in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 1.4. Epirubisin’in kimyasal yapısı

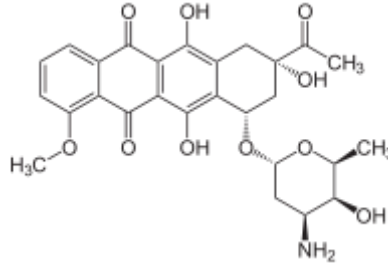
## Daunorubisin

Daunorubisin, bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanılan antrasiklin ailesine mensup bir kemoteraptir. Genel olarak bazı lösemi hastalığı (ve akut lenfositik lösemi) tedavisinde kullanılır. Bu ilaç, kanser hücrelerinin vücut içinde büyümesini yavaşlatır veya durdurur.

Daunorubisin, AML (akut miyeloid lösemi) tedavisinde, önemli kullanımına ek olarak, nöroblastom hastalığının tedavisinde de kullanılır. Daunorubisin kronik miyeloid lösemi blastik faz tedavisinde diğer kemoterapi maddeleri ile kullanılmaktadır.

Daunorubisin, yarı-sentetik Doksorubisin, Epirubisin ve İdarubisin gibi ilaçların üretimi için başlangıç malzemesi olarak kullanılır [11,12].

Daunorubisin ile DNA etkileşime girer ve ilaç, interkalasyon yolu ile DNA biyosentezini inhibe eder [11,13,14]. İlaç DNA'ya küçük oluk bağlanma türü ile bağlanır, bu bağlanma ile topoizomeraz II enzimini etkileyerek DNA'nın transkripsiyonunu engeller, böylelikle tümörlü hücrelerin çoğalması engellenmiş olur [11,15]. Aşağıda Daunorubisin'in kimyasal yapısı verilmiştir (Şekil 1.5).

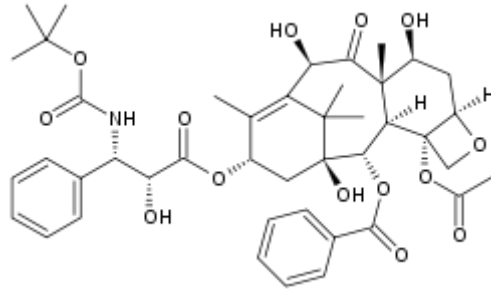


Şekil 1.5. Daunorubisin'in kimyasal yapısı

## Dosetaksel

Dosetaksel, klinik olarak iyi kurulmuş bir anti-mitotik kemoterapi ile birlikte etki eden antikanser bir ilaçtır. Dosetaksel, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri, baş ve boyun kanseri, mide kanseri, hormona dirençli prostat kanseri ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır [16,17]. Dosetaksel, tek başına veya belirli bir kanser türü ve aşamasına bağlı olarak başka kemoterapötik ilaçlar ile birlikte uygulanabilir [16,18].

Dosetaksel, yine kemoterapötik bir ilaç olan Paklitaksel'i içeren taksan ilaç sınıfının bir üyesidir. Dosetaksel'in Paklitaksel'e göre iki kat güçlü olmasına rağmen, bu iki ilacın karşılaştırılabilir etkinliğe sahip oldukları gözlenmiştir [16,19]. Şekil 1.6'da Dosetaksel'in kimyasal yapısı belirtilmiştir.

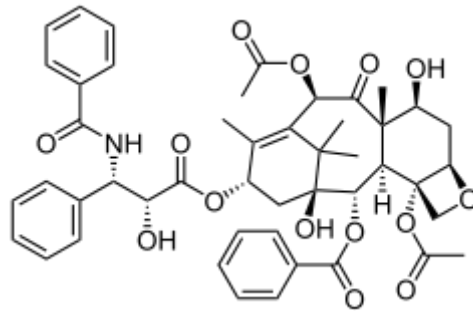


Şekil 1.6. Doseetaksel'in kimyasal yapısı

### **Paklitaksel**

Paklitaksel, mitotik kanser hastalarında kemoterapi inhibitör olarak kullanılan antineoplastik bir ilaçtır. Paklitaksel ve Doseetaksel taksan ailesi ilaçları temsil etmektedir. Paklitaksel, 1967 yılında ABD Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından keşfedilmiş; önce "Taksol" adı verilip, daha sonra adı "Paklitaksel" olarak değiştirilmiştir [20,21].

Paklitaksel, akciğer, yumurtalık, göğüs, baş ve boyun kanseri ve gelişmiş kaposi sarkomu olan hastaları tedavi etmek için kullanılır. Ayrıca restenoz hastalığı tedavisi için kullanılır. Paklitaksel'in hastaya uygulanması sonucunda, hücre bölünmesi sırasında mikrotübüllerin normal dağılımı engellenmektedir [20,22]. Şekil 1.7'de Paklitaksel'in kimyasal yapısı verilmiştir.



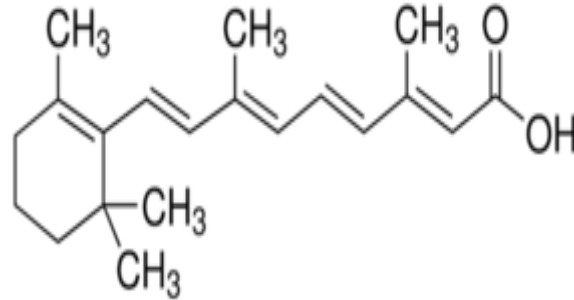
Şekil 1.7. Paklitaksel'in kimyasal yapısı

### **Retinoik Asit (Tretinoin)**

Tretinoin olan karboksilik asit formu, A vitamini, all-trans retinoik asit ya da ATRA olarak bilinir. Genellikle akne vulgaris ve keratoz pilaris (tavuk derisi hastalığı) hastalıklarını tedavi etmek için kullanılan Retinoik asit, ayrıca akut promiyelositik lösemi (APL) tedavisinde de kullanılır [23,24].

Retinoik asit, en yaygın olarak akne tedavisinde kullanılırken, [23,25] yaşlanma tedavisinde, [23,26] saç dökülmesi tedavisinde [23,27] ve cilt yaşlanmasını yavaşlatmak veya kırışıklıklar ortadan kaldırmak için kullanılır [23,28,29]. Ayrıca, kollajen üretimini artırarak çatlakları azaltmak için de kullanılmaktadır [23,30].

Son yıllarda yapılan birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma sonucu A vitamini ve türevlerinin karsinogenezi durdurabileceği ve geri döndürebileceği anlaşılmıştır. Retinoidler normal, premalign veya malign epitelyal ve mezenkimal hücrelerin in-vitro ve in-vivo ortamlarda büyümelerini ve diferansiyasyonunu kontrol etme yeteneğine sahip olan doğal veya sentetik A vitamini analoglarıdır. Fizyolojik şartlarda, embriyonel gelişmeyi kontrol eden bir düzenleyici görevini üstlenmekte, erişkinlerde de birçok epitelyal dokunun diferansiyasyon mekanizmasını kontrol etmektedirler. Retinoidler ayrıca, farmakolojik açıdan bazı premalign ve malign lezyonların diferansiye olmalarını sağlamakta ve kontrolsüz bir şekilde büyümelerini engellemektedir. A vitamini türevlerinin, kanseri tedavi edici ve önleyici özelliklerinin araştırılması amacıyla halen birçok klinik araştırma sürdürülmektedir [31]. Şekil 1.8'de Retinoik asit'in kimyasal yapısı gösterilmiştir.

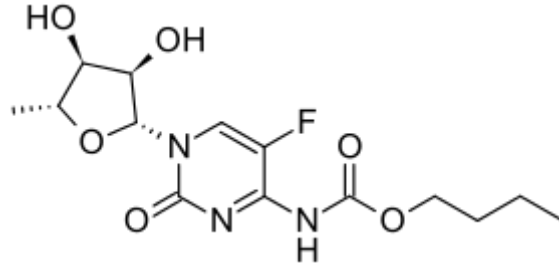


Şekil 1.8. Retinoik asit'in kimyasal yapısı

### **Kapesitabin**

Kapesitabin, ağız yoluyla alınan birçok kanser hastalığının tedavisinde kullanılan kemoterapötik bir ilaçtır [32,33]. Kapesitabin, bir ön-ilaç olup, vücutta enzimatik biçimde 5-florourasil'e dönüşmektedir [32,34].

Kapesitabin, kolorektal kanser (adjuvan tedavisi ya da metastatik durumlar için), meme kanseri (metastatik ya da monoterapi/komboterapi gibi, İngiltere'de lisanslı bir ikinci basamak tedavi olarak uygulanır), mide kanseri, özofagus kanseri tedavisinde kullanılır [32,33,34,35]. Şekil 1.9'da Kapesitabin'in kimyasal yapısı gösterilmiştir.



Şekil 1.9. Kapesitabin'in kimyasal yapısı

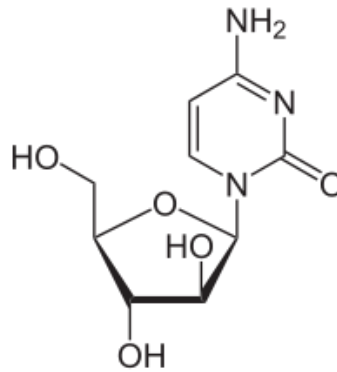
### Sitarabin

Sitarabin, beyaz kan hücrelerinin kanserleri olan, akut miyeloid lösemi (AML) ve non-Hodgkin lenfoma gibi kanser türlerinin tedavisinde kullanılan bir kemoterapi maddesidir [36,37]. Bu ilaç DNA sentezine müdahale ederek kanser hücrelerini öldürmektedir.

Sitarabin (ARA-C) in vivo olarak ARA-CTP fosforlanmış bileşiğine metabolize olur. Bu durum, rekabetçi olarak DNA polimerazını ve belirli bazı asit kinaz enzimlerini engelleyebilir. İlaç öncelikle sahte bir nükleosid gibi davranır ve sitidin nükleotidinin deoksisitidin nükleotidinde dönüşmesinde yer alan enzimler için çalışır ve DNA yapısına katılmasında işlev görür.

Sitarabin hücre S fazında olmadıkça hücrelerin çoğalması veya çoğalmasının önlenmesinde bir etkisi bulunmamaktadır. Bu, hücre döngüsüne özgü antineoplastik bir ilaçtır [36,38].

Sitarabin, ayrıca antiviral aktiviteye sahiptir ve herpes virüsü enfeksiyonu tedavisi için kullanılmaktadır. Ancak, Sitarabin bu ortamda çok seçici olmadığından ve ciddi yan etkilere sahip olduğundan insanlarda yararlı bir antiviral madde değildir [36,39]. Aşağıda Sitarabin'in kimyasal yapısı gösterilmiştir (Şekil 1.10).



Şekil 1.10. Sitarabin'in kimyasal yapısı

### **1.3. Enstrümental analiz teknikleri ve temel ilkeler**

Bir örnekte hangi bileşen ve/veya bileşenlerin (atom, iyon, molekül) olduğunun tayinine nitel (kalitatif) analiz denir. Bileşenin miktar veya derişiminin tayinine de nicel (kantitatif) analiz denir. Terazı, etüv, fırın gibi temel laboratuvar cihazlarının kullanılmasıyla majör ve/veya minör düzeydeki bileşenlerin tayin edilmesine ise klasik (yaş) analiz denir.

Bir örnekteki herhangi bir bileşenin cinsi veya derişimiyle orantılı sinyal üreten cihazlarla yapılan analize enstrümental analiz denir. Enstrümental analiz 4 grupta sınıflandırılabilir:

1- Spektroskopik Metodlar

2- Elektrokimyasal Metodlar

3- Kromatografik Metodlar

4- Termal analiz Metodlar

#### **Spektroskopi**

Işın-madde etkileşmesini inceleyen bilim dalına spektroskopi denir

- UV Görünür Bölge Moleküler Absorbsiyon Spektroskopisi
- IR Spektroskopisi
- Raman Spektroskopisi
- NMR Spektroskopisi
- X-Işınları Spektroskopisi
- Radyokimya
- Kütle Spektroskopisi
- Atomik Absorbsiyon Spektroskopisi
- Atomik Emisyon Spektroskopisi

#### ***Elektrokimyasal Metodlar***

Elektrokimyasal hücre, incelenen maddeyi içeren bir çözelti ya da erimiş tuz, maddenin kimyasal dönüşüme uğradığı elektrotlar ve bu elektrotları birbirine bağlayan bir dış devreden oluşur.

- Voltametri
- Polarografi

- Amperometri
- Kondüktometri (iletkenlik)
- Potansiyometri

### **Kromatografik Metodlar**

- Sıvı Kromatografisi
- HPLC Kromatografisi
- Katı-Sıvı Kromatografisi
- İyon Kromatografisi
- Gaz Kromatografisi

### **Termal Analiz Yöntemleri**

Örneğe ait bir fiziksel özelliğın sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçüldüğü veya bir tepkimede absorblanan veya açığa çıkan ısının izlendiğı yöntemlere termal analiz yöntemleri denir. Termogravimetri ile sıcaklık artışına karşı örneğın kütleindeki değışim ölçülür. Elde edilen sıcaklık-kütle eğrilerine termogram denir.

### **Spektrofotometre**

Bir maddeden yansıyan ışığın dalga boyunu ölçerek o maddenin rengini, konsantrasyonunu, kimyasal bileşimini ve moleköl yapısını ortaya çıkaran enstrümanlardır. X, UV, kızıl ötesi ışın, görünür ışık ya da mikrodalga ışınımı ile çalışan çeşitli spektrofotometreler geliştirilmiştir. Spektrofotometre beş bölümden oluşur;

- Işık kaynağı
- Tayf oluşturan bir prizma ya da kırınım ağı
- Örnek kabı
- Tayfın ayrıntılarını kaydeden detektörler (algılayıcılar)
- Dalga boyunu ve ışınım şiddetini gösteren gösterge

### **Ultraviyole (UV) ve Görünür Bölge Moleköl Absorbsiyon Spektrofotometresi**

Spektrofotometrenin temel mantığı, hazırlanan çözeltilerden belirli spektrumlarda ışık geçirilmesi ve bu ışığın ne kadarının çözeltili tarafından absorblandığını bulunması esasına dayanır. Çözeltinin içerdiği madde miktarı ne kadar fazla ise daha fazla ışık, çözeltili tarafından soğurulur. Spektrofotometre, çözeltinin içinden geçebilen -çözeltili tarafından absorblanmayan-

ışığın yoğunluğu tespit ederek çözelti içeriğindeki aranan maddenin miktarı hakkında kantitatif bilgi verir. Örneğin, farklı sıcaklıklarda bakterilerin gelişiminin gösterilmesi için; çeşitli ortamlara bırakılan bakteriler daha sonra çözeltiler içinde teker teker spektrofotometre ile ölçüldüğünde bakterilerin fazla olduğu örnekte daha fazla absorblanma gözlenecektir. Dolayısıyla bu da bize ortamdaki sıcaklığa bağlı bakteri büyüme hızı ile ilgili bilgi verir. Sonuçta, daha fazla bakteri daha fazla madde demektir ve bu da absorpsiyonun daha fazla olması anlamına gelir.

### **Nitel Ve Nicel Analizler**

UV ve görünür bölgede spektrofotometrik ölçümler nitel ve nicel analizde en çok kullanılan yöntemlerden birisidir. Spektroskopide nitel analiz, saf maddelerin yapılarının saptanmasında fonksiyonel grubun bulunup bulunmadığının incelenmesinde bir fonksiyonel grubun bileşikteki yerinin saptanması için yapılırken, nicel analiz, saf bir maddenin ya da bir karışımdaki bileşenlerin derişimlerinin saptanmasında kullanılır.

Analiz edilen örnek üzerine ışık demetinin bir kısmını filtreler kullanarak ayıran ve gönderen aletler kolorimetre veya fotometre olarak adlandırılırken, yarıklar ya da prizmalar aracılığı ile bu seçiciliği yapan aletler spektrofotometre olarak adlandırılırlar. Maddenin ışığı absorblamasını incelemek için kullanılan düzeneğe absorpsiyon spektrometresi veya absorpsiyon spektrofotometresi adı verilir.

### **UV-Görünür Alan Absorpsiyon Ölçme Cihazlarının Başlıca Kısımları**

- 1- Işıma kaynağı
- 2- Monokromatör (Dalga Boyu seçicisi)
- 3- Çözelti ve çözücü koymaya yarayan şeffaf kaplar ve bunların yerleştirildiği bölme (Kuartz)
- 4- Işıma enerjisini elektrik enerjisine dönüştüren dedektör
- 5- Dedektörde dönüştürülen enerjinin değerini gösteren cihazı (ışık şiddeti & dalga boyu grafiği, yani spektrum)

UV-görünür bölgede D2, W, H2, Xe, Cıva buhar lambası gibi sürekli ışık kaynakları kullanılır.

Ultraviyole bölgede en çok kullanılan lambalar, Hidrojen ve Döteryum elektriksel boşalım lambalarıdır. Bu lambalar 180-380 nm arasında ışık yayar. Daha pahalı ve daha uzun ömürlü olan D<sub>2</sub> lambasının yaydığı ışığın şiddeti H<sub>2</sub> lambasına göre çok daha fazladır.



Xe ark lambası, UV-görünür bölgenin tümünde (150-700 nm) kullanılabilir şiddetli ve sürekli ışık kaynağıdır. Cıva buhar lambası, her iki bölgede ışımaya yapabilen bir ışık kaynağıdır; sürekli spektruma ek olarak kesikli hatlar da içerir.

### **Dalga Boyu Seçicileri (Monokromatörler)**

Işık kaynağından gelen polikromatik ışıktan tek bir dalga boyunda monokromatik ışık elde edilmesini gerçekleştiren düzeneklerdir. Monokromatör, filtreli fotometrelerde ışık filtresidir; spektrofotometrelerde ise ışık prizmasıdır. Örnek üzerine gönderilen ışığın daha monokromatik olmasını sağlamak için bazı spektrofotometrelerde çift monokromatör kullanılır.

UV, GB ve IR için kullanılan monokromatörler olarak

1. mercekler,
2. pencereler,
3. optik ağı,
4. Prizmalar kullanılmaktadır.

### **Işık Filtreleri**

Camdan yapılmış ve uygun boya ile boyanmış filtrelerdir. Portatif olup kullanıcı istediği zaman uygun dalga boyundaki filtreyi cihaza takar. Filtrelerin üzerinde geçirdikleri dalga boyu yazılıdır. Filtrenin rengi, ölçüm yapılacak çözeltinin rengine göre seçilir; örneğin, mavi ışığı tutan (sarı) bir maddenin ölçümünde sadece mavi ışığı geçiren filtre kullanılır.

### **Işık Prizmaları**

Cam veya kuartz olabilir. Özellikle düşük UV ışınları iyi geçirmediğinden cam prizma görünür bölge için uygundur. Kuartz prizmalar ise hem UV ışınlarını iyi geçirir, hem de görünür ışık ve IR'ye yakın bölgelerde çalışmaya elverişlidir. Kuartz prizmalar pahalı spektrofotometrelerde bulunur.

### **Spektrofotometrelerde Dedektör**

Maddenin ışığı absorplayıp absorplamadığını anlamak için ışık kaynağından gelen ışığın şiddetinin ölçülmesi amacıyla kullanılan düzenektir. UV-görünür bölgede kullanılabilen üç tür dedektör vardır:

- 1- Fotovoltaik dedektörler

2- Fototüp

3- Fotoçoğaltıcı tüp

### **Tek Işık Yollu Spektrofotometreler**

Tek ışık yollu spektrofotometrelerde, bileşenlerin tümü aynı ışık yoluna yerleştirilmiştir. Bu aletin başlıca üç ayar düğmesi vardır: Bunlardan biri, alette kullanılan optik ağ veya prizmayı mekanik olarak döndürmeyi sağlayan düğmedir. İkinci düğme, ışık yolunu tamamen kapatarak galvanometre “sıfır” geçirgenlik ayarını yapmak içindir. Üçüncü düğme, ışığın geçtiği aralığın enini değiştirir.

Ölçümün yapılacağı dalga boyu birinci düğme ile ayarlandıktan sonra ışık yolu kapatılarak ikinci düğme ile “sıfır” ayarı yapılır. Daha sonra üçüncü düğme ile ışığın geçtiği aralığın eni değiştirilerek ve örnek kabında sadece çözücü kullanılarak galvanometre 100 değerine getirilir. Sıfır ve 100 ayarları her dalga boyunda yeniden yapılmalıdır.

### **Çift Işık Yollu Spektrofotometreler**

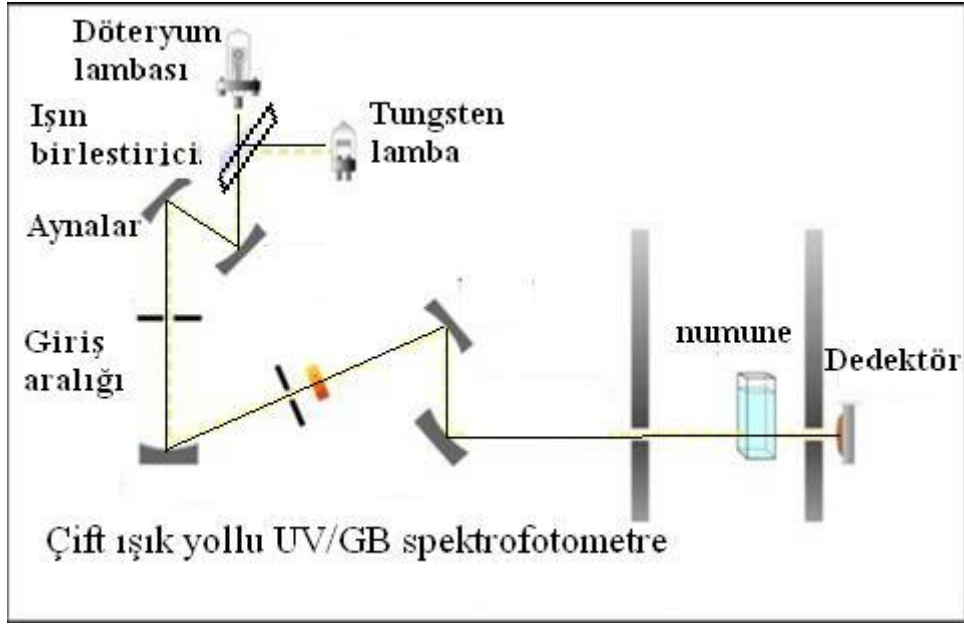
Çift ışık yollu spektrofotometrelerde, monokromatörden çıkan ışık, eşit şiddette iki demete bölünerek biri örneğe diğeri sadece çözücünün bulunduğu kaba gönderilir. İkiye ayrılan ışık, iki ayrı dedektörle algılanır ve dedektörlerde oluşan sinyallerin oranı ölçülür. Böylece örnekteki geçirgenlik değeri sürekli olarak çözücününki ile karşılaştırılmış olur. Burada iki dedektörün tam uyumlu olması, yani eşit şiddetteki ışık ile aynı sinyali oluşturması gerekir.

Çift ışık yollu spektrofotometrelerde, tek dedektör kullanılarak da ölçüm yapmak mümkündür. Örnekten ve çözücüden geçen ışık demetleri dedektör üzerine art arda gelir ve alternatif türden sinyal oluşturur. Işık şiddetleri eşit ise dedektörde herhangi bir sinyal oluşmaz; örnek bölmesinden gelen ışığın şiddeti absorpsiyon nedeniyle azaldığı zaman dedektöre gelen sinyal alternatif sinyal olarak algılanır.

Çift ışık yollu spektrofotometrelerin bir başka türü çift dalga boylu spektrofotometrelerdir. Çift dalga boylu spektrofotometrelerde iki farklı monokromatör vardır; iki farklı dalga boyundaki ışık, dönen bir ışık bölücü yardımıyla örnekle ard arda etkileştirilir.

Bulanık çözeltilerde dalga boylarından biri çözeltideki maddenin absorblayacağı, diğeri ise absorblamayacağı değerlere ayarlanır. Bulanıklıktan dolayı her iki dalga boyunda aynı miktarda ışık kaybı olacağından iki dalga boyunda yapılan ölçümlerin farkı, sadece örneğin

absorbansı ile ilişkilidir. Şekil 1.11’de çift ışık yollu UV/GB spektrofotometresinin şematik olarak gösterimi verilmiştir.



Şekil 1.11. Çift ışık yollu UV/GB spektrofotometre

Ana bileşenlere ek olarak spektrofotometrede ışığı toplamak, odaklamak, yansıtmak, iki demete bölmek ve örnek üzerine belli bir şiddette göndermek amacıyla mercekler, aynalar, ışık bölücüleri, giriş ve çıkış aralıkları vardır. Örnek, kullanılan dalga boyu bölgesinde ışığı geçiren maddeden yapılmış örnek kaplarına (küvet) konularak ışık yoluna yerleştirilir.

### **Spektrofotometre'nin Çalışma Prensibi**

İncelenecek örnek spektrometre ile fotometre arasına ve küvet olarak adlandırılan, genellikle sert plastikten ya da kuartzdan yapılan özel tüp içine yerleştirilir. Farklı örnekler farklı dalga boylarını absorbladıkları için öncelikle bu aralığın bulunması gerekir. Örneğin DNA'nın bilinen spektrum aralığı 260 nm'dir. DNA miktarı incelenirken bu aralık kullanılır. Bu aralığın bulunması için spektrometre ile tüm aralıklarda örneğe ışın gönderilir. Elde edilen sonuçlardan elde edilen grafik incelendiğinde incelenen maddenin hangi aralıkta ışığı absorbladığı anlaşılabilir. Bu absorpsiyon aralığı bulunduktan sonra spektrometre ile bu aralıkta örneğe monokromatik belirli bir dalga boyuna ait bir ışın gönderilir. Spektrofotometreler, gönderdiği ışığın dalga boyuna göre çeşitlidir. Gönderilen ışık, küvetin içindeki örnekten geçtikten sonra fotometreye ulaşır. Spektrometreden gönderilen ışık ile fotometreye ulaşan ışık arasındaki fark bize absorblanma miktarını verir. Absorblanma terimi absorbanstır ve Lambert-Beer teoreminden hesaplanır.

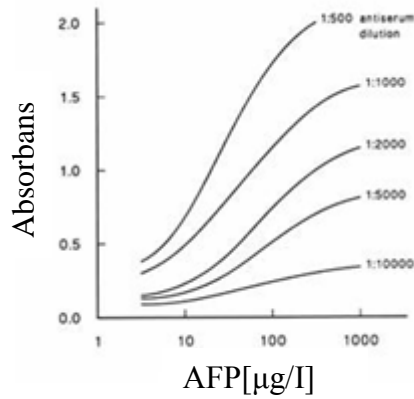
Beer-Lambert Teoreminden absorbans hesabı;

$$A = \log_{10} (I_0/I_1)$$

$$A = \epsilon \ell c$$

Formülde, A, absorbansı,  $I_0$ , spektrometreden gönderilen ışığın yoğunluğunu,  $I_1$  ise küvetten geçtikten sonraki ışığın yoğunluğunu temsil eder.

Spektrofotometre ile yapılan ölçümler sonucunda derişim-absorbans grafiği çizilebilir (Şekil 1.12). Burada dikkat edilmesi gereken husus derişim-absorbans fonksiyonunun belirli bir değere kadar lineer daha sonra da negatif artış göstererek sabit bir değere yaklaşmasıdır. Bunun sebebi çözeltideki madde miktarının belirli bir seviyeden sonra ışığın geçeceği aralıkların moleküller tarafından dolması, dolayısıyla da maddenin tüm ışığı absorblamasıdır. Şekil 1.12’de örnek bir derişim-absorbans grafiği verilmiştir.



Şekil 1.12. Örnek bir derişim-absorbans grafiği

Ölçümün yapılması için öncelikle referans (kör) olarak, içinde incelenecek maddenin olmadığı bir çözeltili hazırlanması gerekir. Standart bir referans çözeltili, su, indikatör ve varsa tampon çözeltili içermelidir. Referans çözeltilerin amacı spektrofotometrenin ölçüm değeri daha hassas olmasını sağlamaktır. Referans çözeltiler ile ölçüm yapıldığında spektrofotometrenin ölçeği sıfırlanır (diğer bir deyişle yapılan ölçümün absorbansının 0-%100 geçiş olduğu belirtilir). Örnek çözeltili ile referans çözeltili arasındaki absorbans farkı az olduğundan spektrofotometre daha kesin sonuçlar verecektir. Referans çözeltilinin yerine saf su konulması bu farkı çok açacağından daha az hassas sonuçlar verir. Dolayısıyla spektrofotometre analizlerinde referans olarak saf su kullanılmaz.

### **Ultraviyole (Mor Ötesi) / Görünür Bölge (UV-GB) Spektroskopisi**

Moleküler absorpsiyon spektroskopisi 160-780 nm dalga boyları arasındaki ışığın  $b$  ışın yoluna sahip bir hücredeki çözeltinin geçirgenliğinin (T) veya absorpsiyonunun (A) ölçümüne dayanır. Bu absorpsiyon, daha çok moleküllerdeki bağ elektronlarının uyarılmasından kaynaklanır; sonuç olarak moleküler absorpsiyon spektroskopisi ile bir moleküldeki fonksiyonel grupların tanımlanmasında ve aynı zamanda fonksiyonel grupları taşıyan bileşiklerin nicel tayininde kullanılır.

UV/GB spektroskopisi çok sayıda organik ve inorganik bileşiğin analizinde kullanılmaktadır. UV-görünür bölge cihazları 200-900 nm arasında çalışır.

$N_2$  ve  $O_2$  molekülleri, 160 ve 200 nm'de absorpsiyon yaptıkları için 200 nm altındaki dalga boylarında vakumlu UV cihazları kullanılır.

UV ve görünür bölgede kullanılan spektrofotometreler ;

1- Tek ışın demetli spektrofotometreler,

2- Çift ışın demetli spektrofotometreler,

olarak ikiye ayrılır.

### **Tek Işın Yollu Ve Çift Işın Yollu Spektrofotometrelerin Arasındaki Fark**

Tek ışın yollu spektrofotometrelerde, aynı dalga boyunda çözücüye karşı ışın yolu kapatılarak sıfır geçirgenlik ayarı ve ışın yolu açılarak %100 geçirgenlik ayarı yapılır. Veya bilgisayar kontrollü cihazlarda çözücünün spektrumu alınır ve analitin spektrumundan çıkarılarak, çözücünden kaynaklanan absorpsiyon girişimi önlenir.

Çift ışın yollu cihazlarda ise, her dalga boyu için ayrı ayrı 0 ve 100 ayarları yapmak yerine, monokromatörden çıkan ışık eşit şiddete iki demete bölünerek birinin ölçülecek örneğe, diğerinin çözücünün bulunduğu kaba gönderilmesiyle ölçüm süresi azaltılır. Böylece örnekteki geçirgenlik değeri sürekli olarak çözücününki ile karşılaştırılmış olur.

### **Işın Kaynağının Özellikleri**

UV spektrofotometresinde ölçüm alınırken iyi sonuçlar elde edilebilmesi için ışık kaynağının belirli özelliklere sahip olması gerekir. Verimli bir çalışma için ışık kaynağının enerjisi büyük olmalı, sürekli bir spektrum vermeli ve enerjisi sabit olmalıdır.

UV bölgede döteryum lambaları kullanılır. Bu lambalar, 160-360 nm arasındaki bütün ışınları verir.

Görünür bölgede tungsten halojen lambalar ya da Ksenon ark lambaları kullanılır. Bu lambalar ise, 320-2500 nm dalga boyu aralığındaki ışınları verir.

### **Monokromatörler**

Monokromatörler, spektral taramaları yapabilmek için tasarlanmıştır. UV, GB ve IR için monokromatör olarak,

- Mercekler,
- Pencereleler,
- Optik ağ,
- Prizmalar kullanılmaktadır.

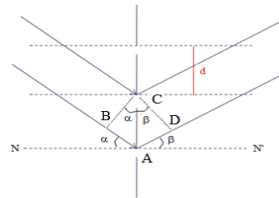
Monokromatörler, başlıca üç kısımdan meydana gelir:

- Işıma demetinin giriş ve çıkış aralıkları
- Mercek sistemi
- Dispersiyon sistemleri (prizma veya optik ağ)

### **Optik Ağlar (Grating)**

#### **Geçirgen Optik Ağlar**

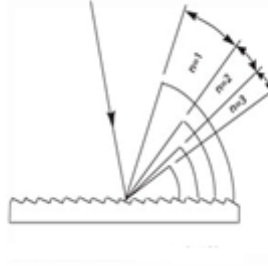
Düz bir cam veya geçirgen düz bir levha üzerine eşit olarak çizilen geçirgen olmayan çizgilerden oluşur. Geçirgen ve geçirgen olmayan aralıkların birbirine eşit ve birkaç cm boyunca çizilmiş olması gerekir. İyi optik ağlar cm'de 6000'e yakın çizgi içerir. Şekil 1.13'de geçirgen optik ağlar şematize edilmiştir.



Şekil 1.13. Geçirgen optik ağlar

### **Yansıtma Optik Ağları**

Çalışma prensibi geçirgen optik ağlarınkine benzerdir. Parlak ve cilalı bir metal yüzeyi eşit aralıklarla oluklu hale getirilirse yansıtmalı bir optik ağ elde edilir. Şekil 1.14. Yansıtma optik ağlar şematize edilmiştir.



Şekil 1.14. Yansıtma optik ağları

### **UV-GB Spektroskopisinin Teorisi**

Hem organik hem de anorganik maddeler UV ve görünür bölgede absorpsiyon yaparlar. Her iki grup maddede elektron geçişinin temeli aynıdır. Organik maddelerin ışığa absorblamaları molekül orbital (MO) teorisine göre, anorganik maddelerinki ise, kristal alan teorisine göre açıklanır. İki atom orbitalinin doğrusal bileşimi ile (Lineer Combination of Atomic Orbitals) iki tane molekül orbitali meydana gelir (AO'lerinden daha düşük enerjili bağ molekül orbitali ve daha yüksek enerjili antibağ (veya karşı bağ) molekül orbitali).

### **Molekül Orbitaleri**

#### **Sigma ( $\sigma$ ) Orbitaleri**

Organik moleküllerde s-s, px-px veya s-px orbitalerinin katılmasıyla meydana gelir. Yük yoğunluğu bağ eksenini çevresinde simetriktir.

#### **Pi ( $\pi$ ) Orbitaleri**

Organik moleküllerde py-py veya pz-pz orbitaleri arasında meydana gelir. Yük yoğunlukları bağ ekseninin altında ve üstünde bulunur.

#### **Bağ Yapmayan Orbitaler (n)**

Bağa katılmayan, serbest elektron çiftlerinin bulunduğu orbitalerdir. Bunlara ait bir antibağ MO'ü yoktur. Bütün moleküller, en az bir  $\sigma$  bağ molekül orbitali ve yine en az bir  $\sigma^*$  antibağ molekül orbitaline sahiptir.

### **Molekül Orbitallerinin (n hariç) Oluşması**

s-s hibritine benzer olarak, aynı simetriye sahip olan s ve px orbitalleri de hibrit orbitalleri verirler.

### **UV-GB Bölgesi İçin Elektronik Geçişler**

$\pi$ ,  $\sigma$  ve n orbitalleri arasındaki geçişler organik moleküllerde, d ve f orbitalleri arasındaki geçişler koordinasyon komplekslerinde, yük aktarım geçişleri hem organik moleküller hem de komplekslerde gerçekleşir.

### **$\pi$ , $\sigma$ ve n Orbitalleri Arasındaki Geçişler**

Organik bileşiklerde 185 nm den daha düşük dalga boylu ışınları absorblayan geçişleri incelemek zordur, çünkü vakum UV bölgesine düşer.

Bir organik molekülde absorpsiyona neden olan elektronlar şunlardır:

- bağ elektronları ( $\pi$  ve  $\sigma$  bağ orbitallerindeki elektronlar ),
- Oksijen, Kükürt, Azot ve halojenler gibi atomların çevresinde bulunan ortaklanmamış elektron çiftleri (bağ yapmayan orbital elektronları).

Bağ yapmayan orbitalin enerji seviyesi, bağ ve antibağ (karşıbağ) orbitallerinin enerji düzeylerinin arasında yer alır.

Organik moleküllerde 6 tür elektronik geçiş olasıdır:

### **$\sigma \rightarrow \sigma^*$ Geçişleri**

Bir molekülde  $\sigma$  bağ orbitalindeki bir elektron, vakum UV bölgesindeki bir ışını absorblayarak antibağ orbitaline uyarılır. Bu durumda  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  geçişi meydana gelmiş olur.

Diğer elektronik geçişlere kıyasla  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  geçişleri için gereken enerji oldukça yüksektir.

Örneğin, sadece C-H bağları içeren ve dolayısıyla sadece  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  geçişleri gösterebilen metanın ( $\text{CH}_4$ ) 124 nm'de bir absorpsiyon maksimumu vardır. Etan ( $\text{C}_2\text{H}_6$ )'ın absorpsiyon piki ise 135 nm'de görülür. Bu geçiş C-C bağ elektronlarından kaynaklanır, C-C bağının kuvveti, C-H bağınınkinden daha az olduğundan, bunun uyarılması daha az enerji ister.



## **H<sub>2</sub> Molekülündeki Elektronik Geçiş**

Dalga boyu 111 nm olan ışığa gönderildiğinde ışığa absorblanır. Uyarılmış hal  $(\sigma 1s)1 (\sigma^* 1s)1$  şeklinde gösterilir.

### **$n \rightarrow \sigma^*$ Geçişleri**

Ortaklanmamış elektron çiftleri içeren bileşiklerde gözlenir.  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  geçişlerinden daha az enerji gerektirir ve absorpsiyon piklerinin çoğu 150-250 nm aralığındaki bölgede yer alır. Bu tip absorpsiyona özgü molar absorbtiviteler düşük veya orta şiddetlidir ve çoğunlukla 100-3000 L.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup> aralığında yer alır.

$n \rightarrow \sigma^*$  geçişlerine ait absorpsiyon maksimumları, su ve etanol gibi polar çözücüler varlığında daha düşük dalga boylarına kayma eğilimindedir.

Ultraviyole bölgede yer alan  $n \rightarrow \sigma^*$  pikleri veren organik fonksiyonel grupların sayısı azdır.

### **$n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ Geçişleri**

200-700 nm arasındaki spektral bölgede absorpsiyon yaptıklarından UV/GB spektroskopisinde en çok karşılaşılan geçişlerdir.

Bu geçişlerin her ikisi de,  $\pi^*$  orbitallerini içerdiğinden doymamış fonksiyonel grup içeren organik bileşiklerde gözlenir.

$n \rightarrow \pi^*$  geçişlerinin molar absorbtiviteleri çoğu kez düşük olup, genellikle 10-100 L.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup> aralığında yer alırlar.

$\pi \rightarrow \pi^*$  geçişlerine ait değerler normal olarak 1000-10000 L.cm<sup>-1</sup>.mol<sup>-1</sup> aralığındadır.

### **$n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ Geçişleri Arasındaki Fark**

Bu iki absorpsiyon tipi arasındaki diğer bir karakteristik fark, piklerin dalga boyu üzerine çözücü etkisidir.  $n \rightarrow \pi^*$  geçişlerine ilişkin pikler, genellikle çözücünün artan polarlığıyla daha düşük dalga boylarına kayar (hipsokromik veya maviye kayma).

Her zaman olmasa bile çoğu kez, çözücü polarlığı arttığında,  $\pi \rightarrow \pi^*$  geçişleri için karşıt eğilim (batokromik veya kırmızıya kayma) geçerlidir.

### **$n \rightarrow \pi^*$ ve $\pi \rightarrow \pi^*$ Geçişlerinin Sebep Olduğu Kaymalar**

Hipsokromik kayma bağ yapmamış elektron çiftinin solvasyon etkisiyle, bağ yapmayan (n) orbitalin enerji seviyesinin düşmesinden kaynaklanır.

Bu çeşit etkilerin en şiddetlisi (300 nm veya daha fazla maviye kayma), su ya da alkol gibi polar hidrolitik çözücülerde, çözücü protonlarıyla bağ yapmamış elektron çifti arasındaki hidrojen bağı oluşumu ile ortaya çıkar.

Bu durumda n orbitallerinin enerjisi, yaklaşık olarak hidrojen bağının enerjisi kadar düşer ve yaklaşık olarak hidrojen bağının enerjisine karşılık gelen bir maviye kayma görülür.

### **Kromofor Gruplar**

OH, -NH<sub>2</sub>, -Cl süstitüentleri varlığında, dalga boyu kayması %30'a yaklaşır. Bunlar elektron çeken gruplar olduğundan karbonil karbonunun elektronegativitesini, dolayısıyla karbonil grubunun çift bağ karakterini arttırlar.

Bir maddede C=O, -NO<sub>2</sub>, -NO, C=C, -CHO gibi grupların bulunması, maddenin 400-800 nm arasında absorpsiyon yapmasına neden olur. Bu aralıkta absorpsiyon yapan maddeler, absorbladıkları rengin tamamlayıcısı olan renkte görünürler. Böyle gruplara, kromofor gruplar denir. Bu grupların özelliği; gevşek bağlı elektronlarının olması nedeniyle geçişlerin düşük enerjiyle gerçekleşebilmesidir.

NH<sub>2</sub>, -OH ve -SH gibi gruplar, kendileri renkli olmamakla beraber, renkli maddelerde bulunmaları halinde maddenin absorpsiyonunu uzun dalga boyuna kaydırırlar ve absorpsiyon şiddetini de arttırlar. Bu gruplara oksokrom gruplar denir.

Kromofor grubun absorpsiyonunun, oksokrom grubun etkisiyle uzun dalga boyuna kaymasına batokromik etki (kırmızıya kayma) denir.

Ortamın değişmesi veya konjügasyonun kalkması gibi bir nedenle kromofor grubun absorpsiyonunun kısa dalga boyuna kaymasına da hipsokromik etki (maviye kayma) denir.

Absorpsiyon şiddetinin artmasına hiperkromik etki, azalmasına ise hipokromik etki denir.

### **Elektronik Geçişleri Değiştiren Etkenler**

1. Konjüгатif etki,
2. Rezonans etkisi,
3. İndüktif etki,
4. Çevre etkisi.

### **Beer Kanunu'ndan Sapmalar**

Beer Kanunu genellikle 0,01 M'dan büyük derişimlerde doğrusallıktan sapar. Yüksek derişimlerde absorpsiyon yapan moleküller arası uzaklık azalır ve moleküllerin yük dağılımı bozulur. Bu da absorpsiyonu etkiler, çözeltilerin seyreltilmesi bunu giderir.

Analitin ayrışması durumunda ise kimyasal sapma görülür. Bu genellikle asit/baz indikatörlerinin sulu çözeltilerinde gözlenir.

Ayrıca monokromatörün dalga boyunu tam olarak ayıramadığında az da olsa sapma görülür. Prizma, mercek ve filtrelerin yüzeyinde oluşan kaçak ışınlar da sapmalara neden olur. Aletsel sapmalarda daima düşük absorbans okuması gözlenir.

### **UV-GB'nin Analitik Uygulamaları**

#### **Kalitatif Analiz**

Ultraviyole ve görünür spektrofotometrisi, kalitatif analizde sınırlı bir uygulamaya sahiptir; çünkü absorpsiyon maksimum ve minimumların sayısı oldukça sınırlıdır. Bu yüzden, kuşkuya yer bırakmayacak biçimde kesin bir kalitatif analiz yapmak çoğu kez olanaksızdır.

Bir organik bileşğin görünür ve ultraviyole bölgelerdeki bir absorpsiyon spektrumu kromofor olarak davranan belirli fonksiyonel grupların varlığını belirtmek için yararlıdır. Örneğin; artan çözücü polarlığıyla küçük dalga boylarına kayan, 280-290 nm arasındaki zayıf bir absorpsiyon bandı, oldukça belirgin biçimde bir karbonil grubunun varlığını gösterir. Titreşimsel ince yapının belirtilerini taşıyan 260 nm civarındaki zayıf bir absorpsiyon bandı, bir aromatik halkanın varlığına kanıt oluşturur. Bir aromatik amin veya bir fenolik yapının varlığının doğrulanması, numuneyi içeren çözeltilerin spektrumlarıyla çizelgelerdeki, fenol ve anilin'in piklerinin karşılaştırılması yoluyla sağlanabilir.

#### **Kantitatif Analiz**

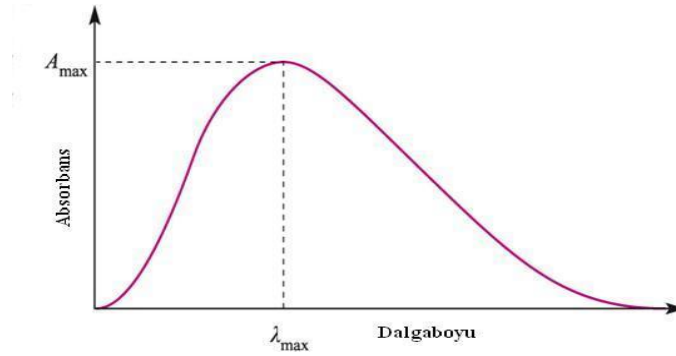
UV-GB spektroskopisi, kantitatif analiz için elverişli olan en yararlı ve en yaygın kullanılan araçlardan biridir. Spektrofotometrik ve fotometrik yöntemlerin önemli özellikleri şu hususları içerir:

- Hem organik hem de inorganik sistemlere yaygın uygulanabilirlik,
- $10^{-4}$  M'dan  $10^{-5}$  M'a kadar değişen tipik duyarlılık değerleri (bu sınır belirli modifikasyonlarla  $10^{-6}$  -  $10^{-7}$  M'a kadar indirilebilir),
- orta derecede seçicilik,
- iyi bir doğruluk (tipik olarak % 1 ila % 3 arasında bağıl belirsizlik değerlerine rastlanılsa da

özel önlemlerle hatalar binde birkaç düzeyine indirilebilir),  
- veri toplama kolaylığı ve elverişliliği.

### **Dalga Boyu Seçimi**

Normal olarak spektrofotometrik absorptans ölçümleri, bir absorpsiyon bandına karşı gelen bir dalga boyunda yapılır, çünkü birim derişim başına absorptans değişimi bu noktada en fazladır; bu şekilde maksimum duyarlılık sağlanmış olur. Şekil 1.15’de uygun dalga boyu seçimi ile ilgili örnek bir spektrum verilmiştir.



Şekil 1.15. Uygun dalga boyu seçimi

Buna ek olarak absorpsiyon eğrisi genellikle bu bölgede ( $\lambda_{max}$ ) düzdür; bu koşullar altında Beer yasasına iyi bir uyum beklenebilir. Son olarak ölçümler, cihazın dalga boyu ayarının tam olarak tekrarlanmasındaki hatalardan gelebilecek belirsizliklere daha az duyarlıdır.

### **Absorblama Yapmayan Türlerle İlgili Uygulamalar**

Işın absorblamayan türler, bazı organik ve inorganik ligandlarla kompleks vererek ultraviyole veya görünür bölgede kuvvetle absorblayan ürünler oluştururlar.

Çok sayıda kompleksleştirici madde, inorganik türlerin tayininde uygulama bulur. Bu alanda tipik inorganik reaktifler;

- Demir, Kobalt ve Molibden için tiyosiyanat iyonu,
- Titan, Vanadyum ve Krom için hidrojen peroksitin anyonu,
- Bizmut, Palladyum ve Tellür için iyodür anyonudur.

Bunlara örnek olarak, Demir tayini için o-fenantrolin, Nikel için dimetilglioksim, Bakır için dietilditiyokarbamat ve Kurşun için difenilditiyokarbazon gibi ligandlar verilebilir.

### **Absorbans ı Etkileyen Değişkenler**

Bir maddenin absorpsiyon spektrumunu etkileyen başlıca değişkenler çözücünün cinsi, çözelti pH' ısı, sıcaklık, elektrolit derişimi ve bozucu maddelerin varlığıdır.

Bu değişkenlerin etkileri bilinmelidir ve analiz koşulları öyle seçilmelidir ki, absorbans, bunların büyüklüklerindeki ufak ve kontrol edilmeyen değişmelerden ciddi olarak etkilenmesin.

### **Absorbans ile Derişim Arasındaki Bağıntının Tayini**

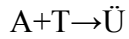
Analize uygun koşullara karar verdikten sonra, numunelerden beklenen derişim aralığını içine alacak biçimde bir seri standart çözeltiden bir kalibrasyon eğrisi hazırlamak gerekir.

### **Absorblama Yapan Maddelerin Karışımlarının Analizi**

Bir çözeltinin verilen bir dalga boyundaki toplam absorbansı, çözeltide var olan bileşenlerin bireysel absorbansları toplamına eşittir.

### **Spektrofotometrik Titrasyonlar**

Daha seyreltik analit derişimlerinde, birden fazla ölçüm sonucunda kantitatif ölçümler yapılır. Tepkime tamlığının düşük olduğu çiftlerin titrasyonu için de uygundur.



tepkimesi için analitin, titrantın ve ürünün spektrofotometrik olarak aktif olduğu yani absorpsiyon yaptığı durumlarda titrasyon yapılır ve dönüm noktası belirlenir [40].

## **1.4. Nükleik Asitler ve Özellikleri**

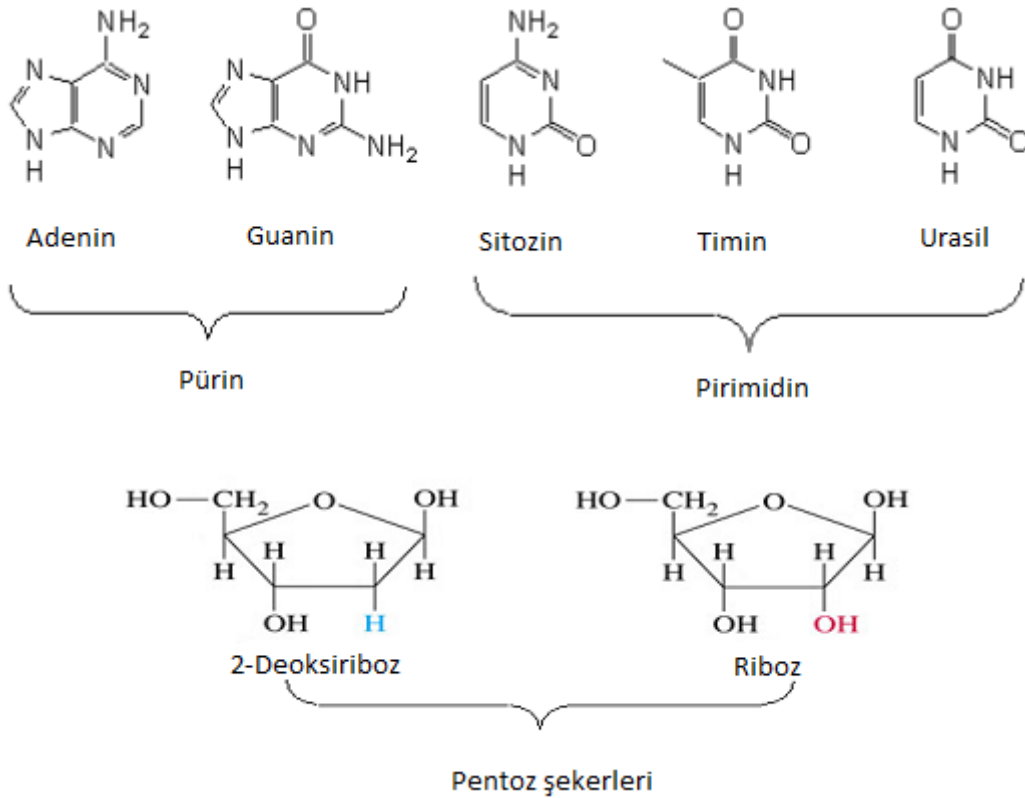
Canlı organizmaların yaklaşık % 99'unu lipitler, karbonhidratlar, proteinler ve su oluşturur. Geriye kalan % 1'lik kısmını oluşturan bileşiklerden nükleik asitler, genetik bilgi aktarımını sağlayan taşıyıcılardır. Nükleik asitler, nükleotid denilen birimlerden oluşan polimerlerdir. Nükleotid birimlerinin her biri ise üç bölümden oluşur;

1. Bir azotlu heterosiklik purin (adenin, A; guanin, G) veya pirimidin baz (timin, T; sitozin, C; urasil, U),

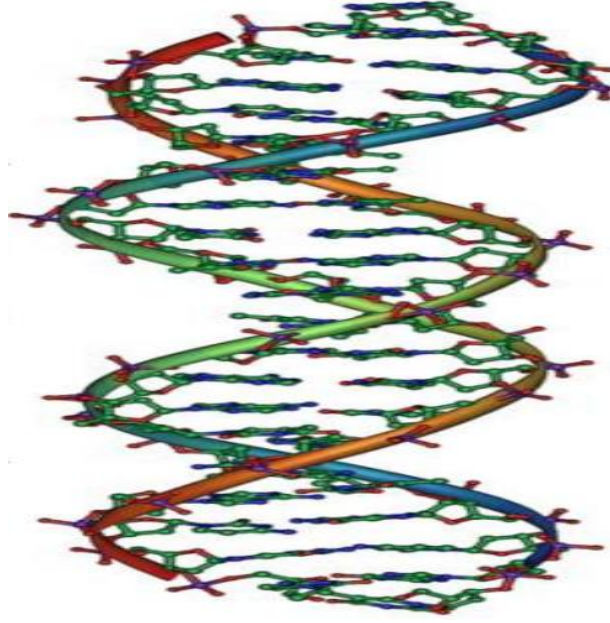
2. Beş karbonlu pentoz şeker,

### 3. Bir fosfat grubu.

Nükleik asitler, DNA (deoksiribonükleik asit) ve RNA (ribonükleik asit) olmak üzere iki gruba ayrılır. DNA hücre çekirdeği içinde, protein içerikli kromozomlardan oluşur. Kromozomların spesifik yerleşmesi ile kalıtım özelliklerini kuşaktan kuşağa taşıyan genler oluşur. DNA ve RNA her ikisi de fosfat grubu içerir, ancak içerdikleri azotlu bazlarda ve şeker yapısında farklılık vardır. DNA, 2-deoksiriboz ve A, G, C, T, RNA ise riboz ve A, G, C, U bazlarını içerir (Şekil 1.16). Nükleik asitler tek bir zincirden oluşabildikleri gibi birbirine sarılmış iki zincirden de oluşabilirler [41,42]. Tek sarmal nükleotidler karşılıklı hidrojen bağları ile bağlanarak merdiven görünümüne sahip çift sarmallı (heliks) zincir oluştururlar (Şekil 1.17).



Şekil 1.16. Nükleik asiti oluşturan kısımlar



Şekil 1.17. DNA çift sarmalı

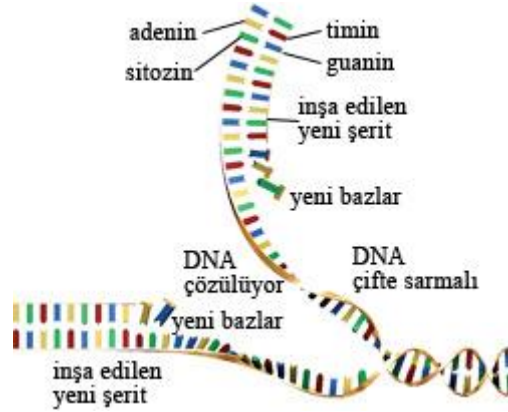
Genellikle DNA çift sarmallı olup baz çiftleri (A-T ve G-C) arasında hidrojen bağları vardır. RNA ise genelde tek sarmal yapıya sahiptir. DNA'nın bugün kabul edilen şekli çift sarmaldır ve yapı 1953 yılında Francis Crick ve James Watson tarafından önerildi. Bu da modern çağın en önemli olaylarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu araştırmaları, Maurice Wilkins ve Rosalind Franklin'in DNA'nın X-ışını kırınımı çalışmaları ile Erwing Chargaff'ın nükleik asitlerde pürin ve pirimidin bazlarının düzeni ile ilgili çalışmaları izledi. Bu bazların düzenine baz-eşleşme kuralı denir ve aşağıdaki gibi ifade edilir.

1. Adenin miktarı timin miktarına eşittir. (A=T)
2. Guanin miktarı sitozin miktarına eşittir. (G=C)
3. Pürin bazları toplamı pirimidin bazları toplamın eşittir. (G+A=C+T)

İki sarmal yapısını koruyabilmek için, iki şerit arasında hidrojen bağ oluşumu ancak şeritlerden birindeki A'ya diğer şeritteki T'nin, ya da G'ye C'nin karşılık geldiği durumlarda olasıdır. C ile karşılıklı gelemmez, çünkü göreceli küçük moleküller (küçük halkalı) birbirlerine yeteri kadar yaklaşamayacaklardır. G ve A'nın da karşılıklı bulunmaları olası değildir. Çünkü moleküller fazla büyüktür (ikili halkalar).

DNA moleküllerinin kopyalanabilme yeteneği vardır. Yani kendilerinin tam kopyalarını yapabilirler. Bir DNA molekülünün kopyalanmasında kritik basamak, molekülün şeritlere açılmasıdır. Açılma olurken, hücre çekirdeğindeki serbest nükleotitler, iki tek şeridin

açılmış kısımların bağlanır. Her biri, bir eski bir yeni şerit içeren yeni bir DNA ikili sarmalı oluşturur [43]. Şekil 1.18’de DNA’nın kopyalanması şematize edilmiştir.



Şekil 1.18. DNA’nın kopyalanması

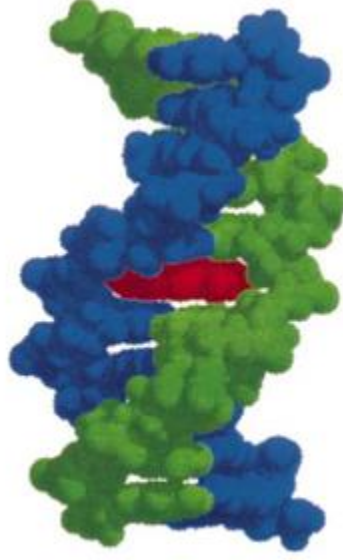
### **DNA’nın Bağlanma Türleri**

DNA ile bir maddenin etkileşimi üç temel bağlanma modeli üzerinden gerçekleşmektedir. Bunlar interkalasyon, groove bağlanma ve elektrostatik dış bağlanmadır.

#### ***İnterkalasyon***

Özellikle düzlemsel yapıda kromoforlara sahip floresant bileşiklerin nükleik asit baz çiftleri arasına yerleşmesi ile interkalasyon bağlanma oluşur. Kromofor molekül ve baz çiftleri arasında Van der Waals kuvvetleri etkindir ve interkalasyon sonucunda DNA sarmalında genişleme ve küçük değişimler meydana gelir. Bu etkileşim çok küçük pirimidin-3’, 5’-pürin seçiciliği gösterse de genellikle DNA zincirinden bağımsız olarak gerçekleşir. Şekil 1.19’da DNA’ya interkalasyon bağlanma türü verilmiştir.

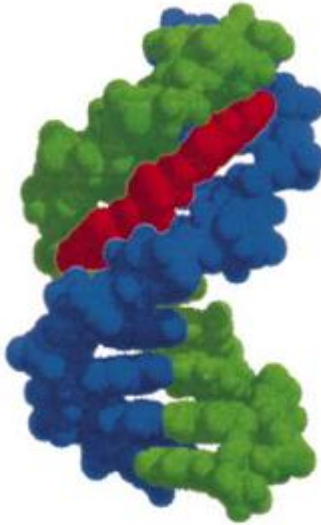




Şekil 1.19. DNA'ya interkalasyon bağlanma türü

### ***Groove (Oluk) Bağlanma***

Groove bağlayıcılar genellikle AT (adenin, timin) seçiciliği gösteren moleküller olarak sınıflandırılabilir. Proteinler birincil olarak major groove etkileşimleri tercih ederken, küçük moleküller genellikle minor groove bağlanma gösterir. İnterkalasyon ile bağlanan yapılardan farklı olarak groove bağlayıcılar DNA yapısında belirgin bir değişime yol açmaz. Minor groove bağlayıcılar genellikle yarım ay şeklinde katyonik ligandlardır. Şekil 1.20'de DNA'ya minör oluk bağlanma türü verilmiştir.



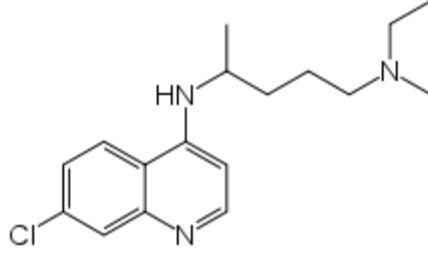
Şekil 1.20. DNA'ya minör oluk bağlanma türü

### ***Elektrostatik Dış Bağlanma***

DNA sarmalı hem yapısını hem de fonksiyonlarını etkileyen negatif yüklü fosfat grupları içermektedir. Örneğin, floresant bir bileşik DNA çift sarmalına dış bağlanma ile bağlandığında genellikle karşı iyonları uzaklaştırır. Bunun sonucunda DNA yapısında ayrılmalar gerçekleşebilir. Bu tür etkileşimler genellikle seçici değildir [43].

## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

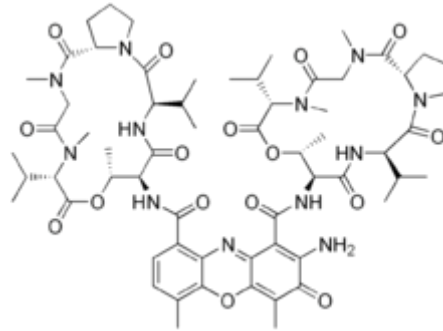
Stollar ve ark. (1963), Klorokin ile denature DNA'nın etkileşimini incelemişlerdir. Bu çalışmada Klorokin'in çeşitli analogları ile çalışılmış olup, yapılan analizler sonucunda ilacın DNA'ya bağlanma sabiti ( $K_b$ ) hesaplanmıştır [44]. Şekil 2.1'de Klorokin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.1. Klorokin'in kimyasal yapısı

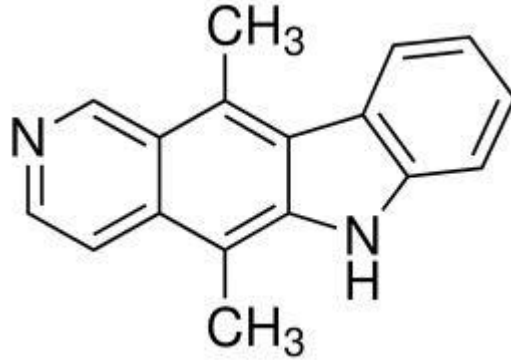
Zunino ve ark. (1972), Daunomisin ve calf thymus DNA'nın etkileşimini görünür absorpsiyon spektrofotometrisi, denge diyalizi, viskozimetre ve termal bozunma çalışmaları ile aydınlatmışlardır. Daunomisin'in birden fazla DNA sitelerine bağlandığı tespit edilmiş ve bu bağlanmanın Daunomisin'in yapısında bulunan amino şeker grupları dolayısıyla olduğu belirlenmiştir. Yapılan analizlere göre bağlanma sabitleri hesaplanmıştır. Sonuç olarak ilacın DNA'ya güçlü bir şekilde bağlandığı ve bağlanma türünün interkalatif bağlanma türü olduğu tespit edilmiştir [45].

Beabealashvilly ve ark. (1973), Aktinomisin D'nin RNA polimeraz-DNA kompleksine bağlanmasını incelemişlerdir. Aktinomisin'in iki tür DNA'ya bağlanması analiz edilmiştir. Bu analiz sonucunda calf thymus DNA'nın, free keq DNA'ya göre daha iyi bağlandığı görülmüş ve bağlanma sabiti hesaplanmıştır. Bunun nedeni ise, DNA'ların yapı farklılığından kaynaklandığı belirtilmiştir [46]. Şekil 2.2'de Aktinomisin D'nin kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.2. Aktinomisin D'nin kimyasal yapısı

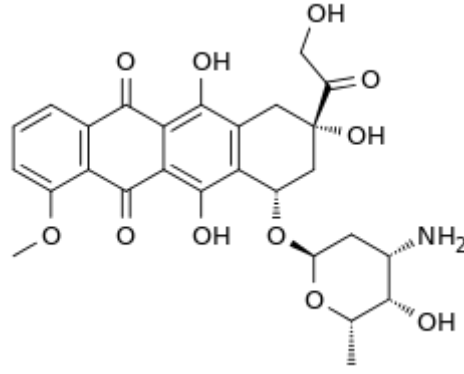
Sorace ve ark. (1978), Eliptisin ile calf thymus DNA etkileşimini, denge diyaliz yöntemini kullanarak araştırmışlardır. Bu araştırmaya göre bağlanma sabitini  $4.0 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplamışlardır. İlaç ve DNA'nın bağlanmasının hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağları dolayısıyla olduğu tespit edilirken, bağlanma türünün interkalatif bağlanma olduğu belirlenmiştir. İlaç, DNA'ya yüksek afiniteyle bağlanırken farklı polideoksinükleotidlere (poli d(A-T) ya da poli d(G-C)), DNA'nın çift sarmal yüzeyinde bulunan anyonik fosfat grupları ile Eliptisin'in elektrostatik bağlanması dolayısıyla, düşük afinite ile bağlandığı tespit edilmiştir [47]. Şekil 2.3'de Eliptisin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.3. Eliptisin'in kimyasal yapısı

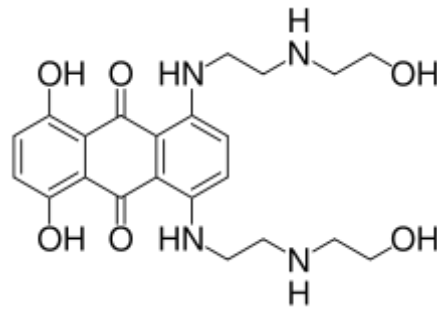
Sengupta ve ark. (1978), Aktinomisin D ve onun analoglarının calf thymus DNA ile etkileşimini, görünür bölge absorpsiyon spektrometrisi ve ultrafiltrasyon metodundan faydalanarak aydınlatmışlar ve bunun sonucu olarak bağlanma sabitini hesaplamışlardır. Ayrıca bu çalışmalarını viskozite ölçümleri ve circular dichroism (CD) çalışmalarını ile desteklemişlerdir. Analoglar, DNA'nın G-C baz çiftleri arasından bağlanmış ve yapıda bulunan kromoforların elektron özelliklerinde değişim olmadığı gözlenmiştir [48].

Zunino ve ark. (1980), antraksilen antibiyotik sınıfından olan Daunorubisin ve Doksorubisin'in (Adriamisin) calf thymus DNA ve kromatin ile etkileşimini floresans ölçümleri ile aydınlatmışlardır. Bütün ilaçların DNA'ya bağlanma sabitleri hesaplanmıştır. Daunorubisin-DNA etkileşiminde iyonik güç arttığı zaman bağlanma sitelerinin sayısında azalma görülmüştür. Tuz konsantrasyonunun Daunorubisin moleküllerinin DNA'ya bağlanırken DNA konformasyonunda değişmelere sebep olacağı önerilmiştir. Çalışmalar, calf thymus kromatin ile elde edilen verilerle desteklenmiştir [49]. Şekil 2.4'de Doksorubisin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.4. Dokсорubisin'in kimyasal yapısı

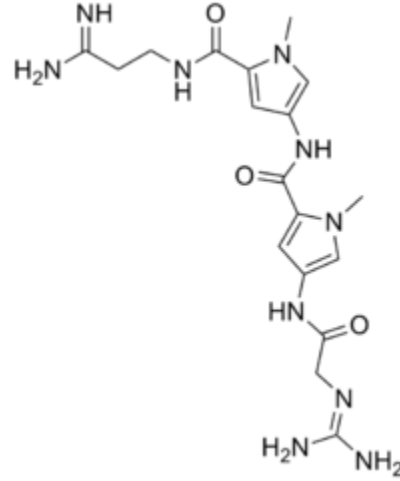
Kapuscinski ve Darzynkiewicz (1985)' e göre sulu bir ortam içinde, doğal ve sentetik nükleik asitler ile Mitoksantron ve Ametantron'un etkileşimleri bilgisayar destekli spektrofotometrik yöntemlerle incelenmiştir. Absorbsiyon spektrumları ilaçların monomer ve dimerleri ile düşük oranda fosfat bulunan DNA varlığında alınmıştır. Absorbsiyon spektrumlarında kırmızıya kayma görülmüş ve ilaç-DNA etkileşimi interkalasyon bağlanma türü ile bağlanmıştır. Analiz sonuçlarına göre bağlanma sabitleri hesaplanmış, her iki ilacın da DNA'ya bağlanma sabitleri benzer değerlerde olmasına rağmen Mitoksantron'un antitümör aktivitesinin Ametantron'dan daha fazla olduğu saptanmıştır [50]. Şekil 2.5'de Mitoksantron'un kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.5. Mitoksantron'un kimyasal yapısı

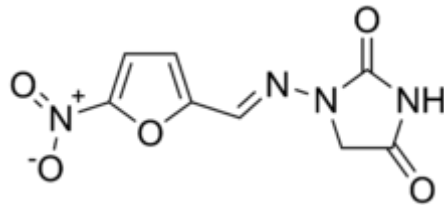
Berko ve ark. (1989), antimalaryal özellik gösteren klorokin'in DNA'ya bağlanmasını değerlendirmişler ve farklı iyonik güçteki tampon çözeltilerde bağlanma sabitini hesaplamışlardır. Ayrıca DNA'ya bağlanabilen Klorokin'in tuz konsantrasyonlarına aşırı bağımlı olduğu ortaya çıkmıştır [51].

Beerman ve ark. (1991), Netropsin'in DNA ile etkileşimini topoizomeraz enzimi aktivitesi ile incelemiştir. Deneylede Netropsin'in esnek alifatik zincirlerle farklı uzunlukta olan dimerleri değerlendirilmiştir. Hem Netropsin hem de dimerleri katalitik etki göstermiştir. Farklı uzunluklardaki dimerler, ilaç gibi katalitik etki göstermiş ve calf thymus DNA'ya bağlanma sabitleri belirlenmiştir. Fakat ilaçların DNA'nın poli (dAdT) zincirine bağlanma sabitleri, inhibitör etkileri olduğunu göstermiştir [52]. Şekil 2.6'da Netropsin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



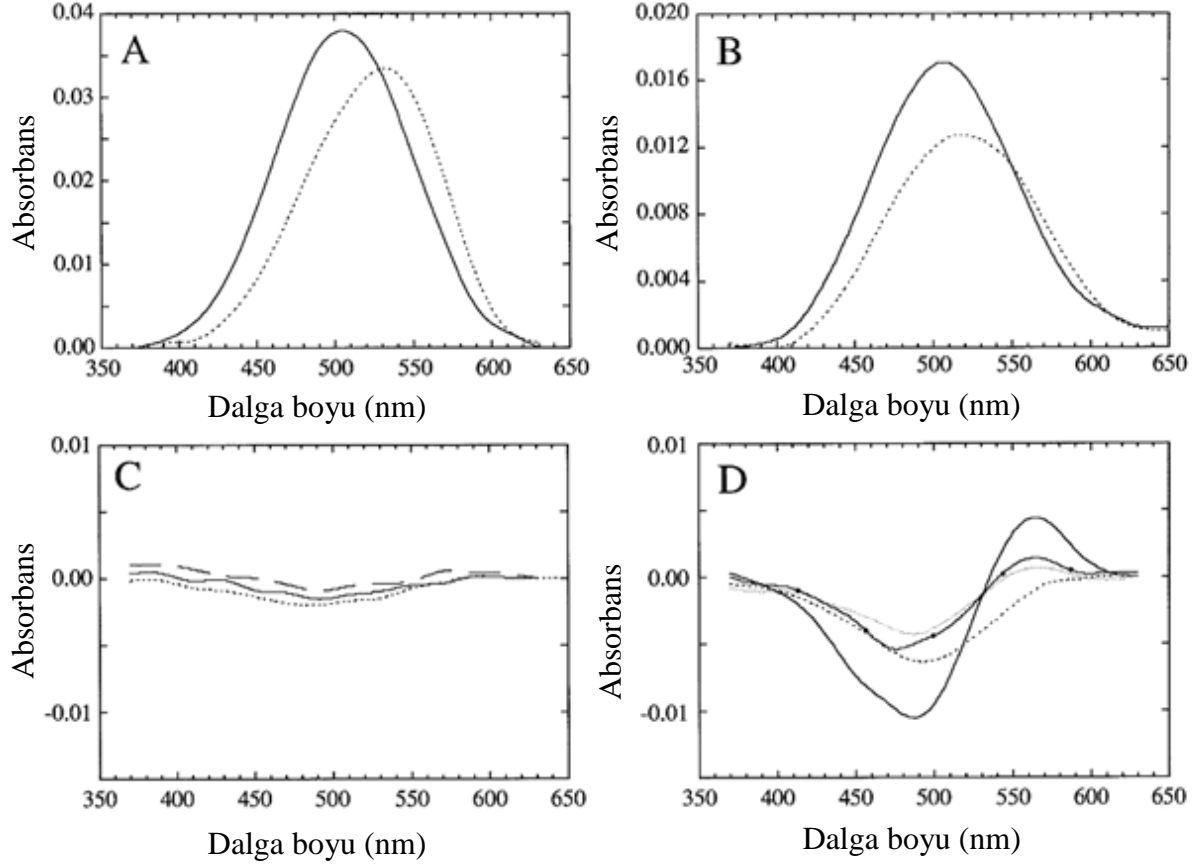
Şekil 2.6. Netropsin'in kimyasal yapısı

Mukherjee ve Chatterjee (1992)'ye göre antibakteriyel ilaç olan Nitrofurantoin'in *Vibrio cholerae* DNA ile in-vitro etkileşiminde söndürme görülmüş ve ilacın absorpsiyon örneklerinde spektralar kırmızıya kaymıştır. Scatchard analizi ile ilacın DNA'ya bağlanması karakterize edilmiş, bağlanma sabiti  $K_b = 5.04 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmış ve nükleotidin bağlanma sitelerinin sayısı  $n=0.015$  olarak bulunmuştur. Viskozite ölçümlerine dayalı olarak ilacın DNA'ya bağlanma türünün interkalasyon şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Nitrofurantoin ile DNA etkileşimi termal erime çalışmaları ile daha da aydınlatılmıştır [53]. Şekil 2.7'de Nitrofurantoin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.7. Nitrofurantoin'in kimyasal yapısı

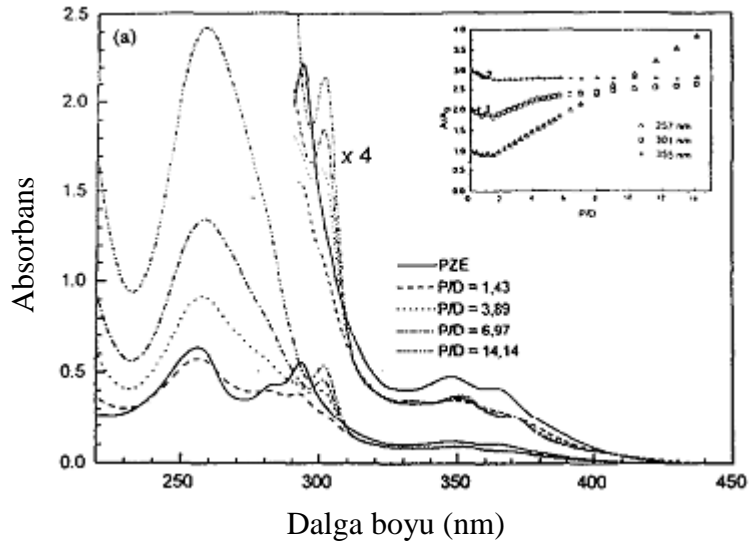
Wadkins ve ark. (1996), antitümör ilaç olan Aktinomisin D (AMD) ile tek zincirli DNA'nın etkileşimini floresans, UV, NMR spektroskopisi ve moleküler biçimlendirme çalışmaları ile aydınlatmışlardır. Absorbsiyon ve emisyon ölçüm sonuçları ile ilaç-DNA kompleksinin bağlanma sabiti hesaplanmıştır. UV çalışmaları sonucunda hipokromik ve batokromik etki gözlenmiştir [54]. Şekil 2.8'de Aktinomisin D'nin ve farklı konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV spektrumları verilmiştir.



Şekil 2.8. Aktinomisin D'nin ve farklı konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV spektrumları

Renault ve ark. (1997), antitümör ilaç olan Pazeliptin (PZE) ile doğal ve sentetik DNA zincirlerinin etkileşimini 100  $\mu$ M NaCl ve pH 7.0'da absorpsiyon ve floresans spektroskopileri ile sonuçlandırmışlardır. Scatchard planı ile Pazeliptin'in poly(dG-dC)-poly(dG-dC) baz çiftlerine bağlanma sabiti  $(2-6) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  aralığında bulunmuştur. PZE'nin AT ve GC bazlarına bağlandığı tespit edilmiştir. Floresans çalışmaları ile, polinükleotid bazlardan, PZE'nin kromofor gruplarına enerji transferi olduğu ve ilacın DNA'ya bağlanma türünün interkalatif bağlanma ile olduğu ortaya çıkmıştır. PZE'nin A-T baz çiftlerine emisyonu, G-C bazlarına göre artmıştır. Ayrıca floresans çalışmaları sonucunda PZE'nin calf thymus DNA ile etkileşiminde G-C bakımından zengin bölgelere bağlanmayı tercih ettiği

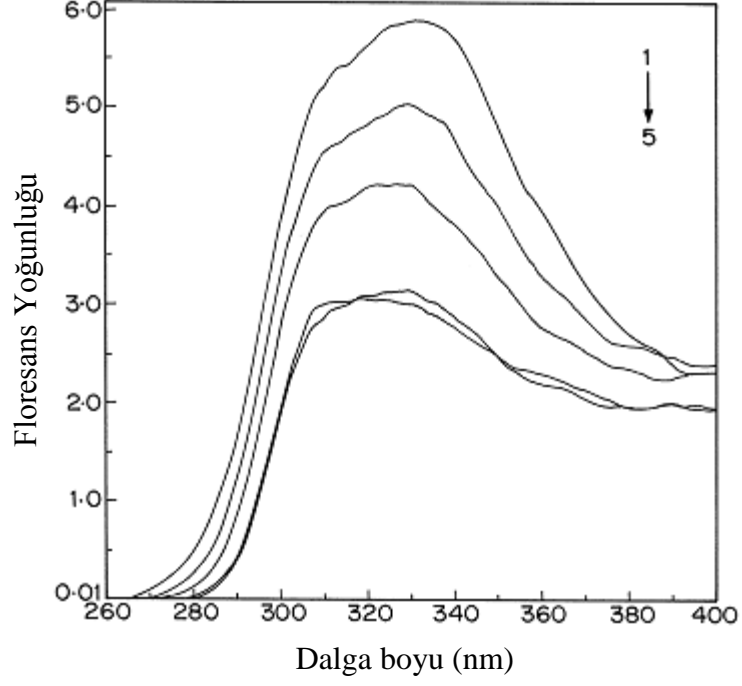
sonucuna varılmıştır [55]. Şekil 2.9’da Pazeliptin ile DNA zincirleri etkileşiminin absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.9. Pazeliptin ile DNA zincirleri etkileşiminin absorpsiyon spektrumu

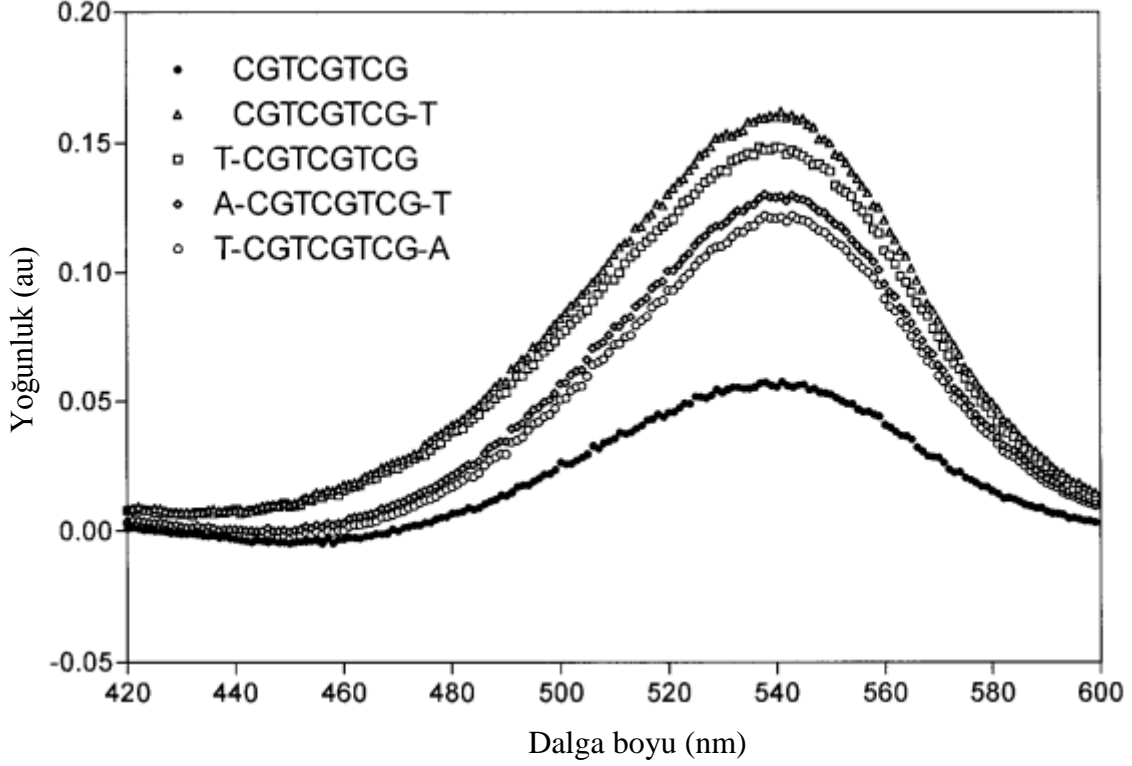
Krishna ve ark. (1998), kanser tedavisine uygulanan en başarılı ilaçlardan biri olan Taksol’un DNA ile etkileşimini, floresans spektroskopisiyle incelemişlerdir. Bu inceleme sonucunda bağlanma sabitini  $K_a=1.08 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$  olarak bulan araştırmacılar, ilacın DNA’ya DNA’nın iki baz çifti üzerinden bağlandığını ve floresans çalışmalarında maksimum emisyon gösterdiğini doğrulamışlardır. Bu çalışma, DNA ile Taksol arasındaki bilinmeyen etkileşimleri aydınlatıp, ilacın çok sayıdaki yan etkilerinin azaltılmasında ve farmokinetiğinde klinik uygulamalara sebep olabilir [56]. Şekil 2.10’da Taksol’un DNA üzerine etkisinin floresans spektrumu verilmiştir.





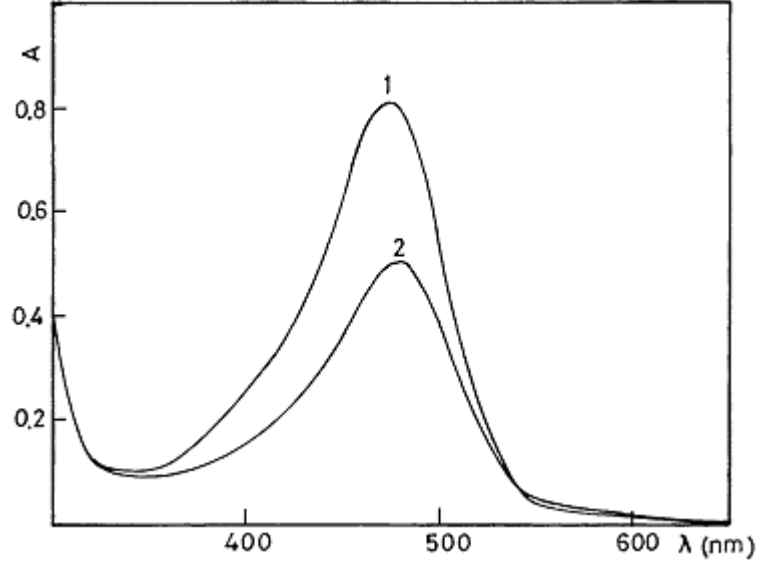
Şekil 2.10. Taksol'ün DNA üzerine etkisinin floresans spektrumu (1)Taxol, (2) 1.9  $\mu\text{M}$  DNA, (3) 3.2  $\mu\text{M}$  DNA, (4) 6.3  $\mu\text{M}$  DNA, (5) 6.7  $\mu\text{M}$  DNA

Sha ve Chen (2000)'e göre Aktinomisin D'nin DNA zincirleriyle (d(CGACGACG) ve (d(CGTCGTCG)) etkileşimini, ilaç ve DNA'nın 2:1 mol oranında birleştirilmesiyle UV, CD, floresans tekniklerini kullanarak bağlanma sabiti  $2 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. İlacın DNA'ya bağlanma türü, elektroforetik çalışmalarla aydınlatılmıştır. Deneysel sonuçlar, Aktinomisin D'nin DNA oligomer zincirlere kuvvetli bir şekilde bağlandığını göstermiştir [57]. Şekil 2.11'de  $20^\circ\text{C}$ 'de Aktinomisin'in DNA zincirlerine bağlanması ile oluşan floresans spektrumu gösterilmiştir.



Şekil 2.11. 20°C’de Aktinomisin’in DNA zincirlerine bağlanması ile oluşan floresans spektrumu

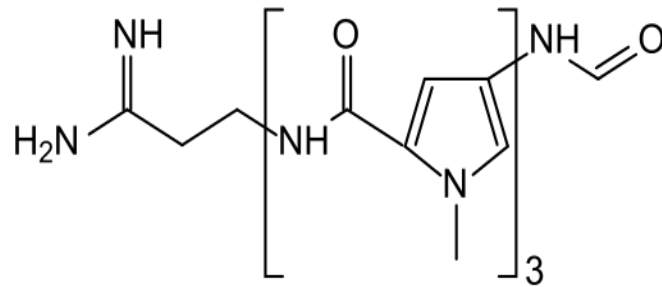
Ibrahim (2001)’e göre antitümör ilaç Nogalamisin (NOM) ile calf thymus DNA’nın etkileşimi dönüşümlü voltametri (CV), UV-vis spektroskopisi ve diferansiyel puls voltametrisi (DPV) ile araştırılmış ve DPV çalışmalarında DNA varlığında NOM akım piki azalmıştır. Yapılan deneyler, Nogalamisin’in DNA ile bağlanmasını, Daunomisin (DAU), Adriamisin (ADM), 4’-deoksi Adriamisin (DADM) gibi benzer tip ilaçların DNA’ya bağlanmasıyla karşılaştırma fırsatı vermiştir. Bu sonuçlara göre Nogalamisin, diğer ilaçlara göre DNA’ya daha iyi bağlanmış, bağlanma sabiti  $K_b=4.44 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  bulunmuş ve ilaçların bağlanma sırası DAM<DADM<ADM<NOM şeklinde olmuştur. Ayrıca ilaç DNA’ya bağlandıktan sonra DNA’nın kimyasal yapısında önemli değişikliklerin olduğu ortaya çıkmıştır [58]. Şekil 2.12’de Taksol’ün DNA ile etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.12. Taksol'un DNA ile etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu (1)  $5.0 \times 10^{-5}$  M Taksol, (2)  $1.75 \text{ mg ml}^{-1}$  DNA ile Taksol etkileşimi

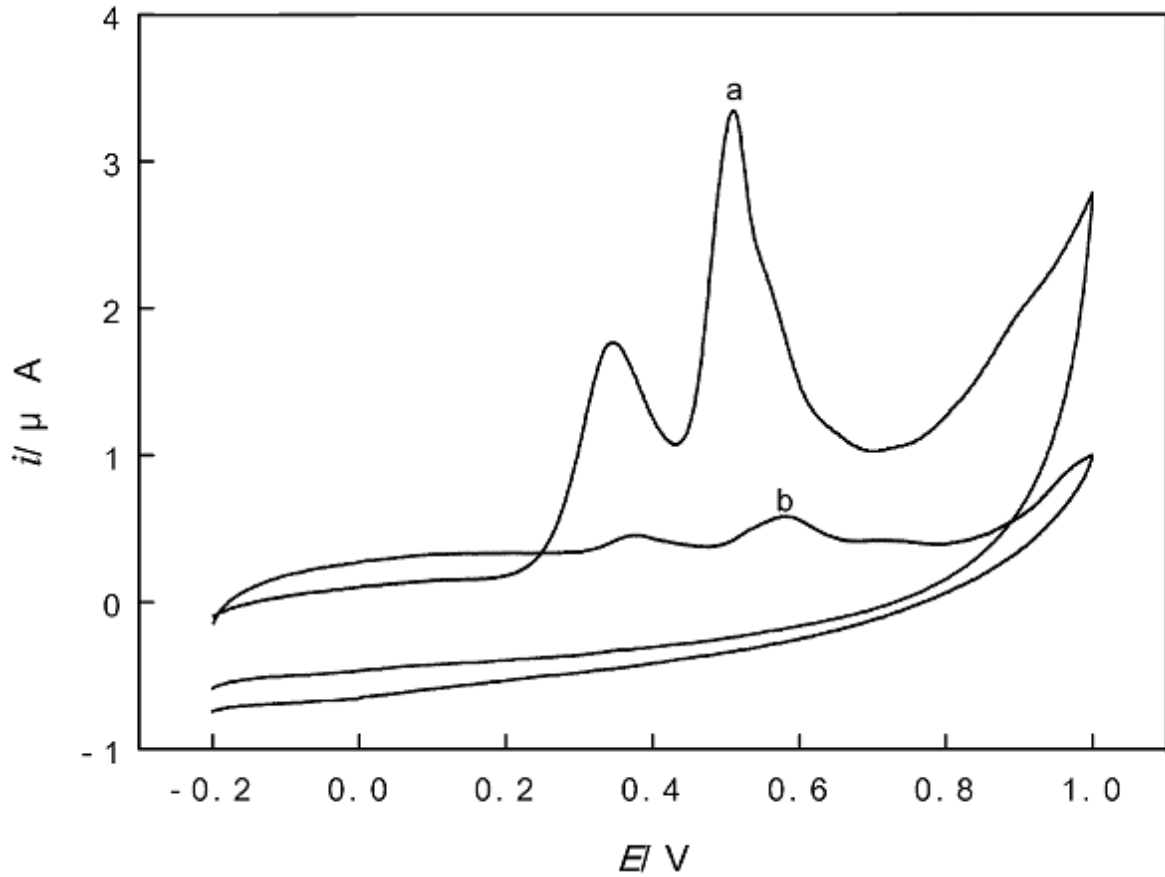
Haq (2002)' a göre biyomoleküllerle ilaçların etkileşimini araştırmak, kanser gibi hastalıklar için yeni ilaçların dizaynına yol gösterecektir. Bu yüzden yeni ilaçların tasarımları için mevcut ilaçların DNA ile etkileşimlerini, yapısal, termodinamik ve kinetik detayları ile incelemek gereklidir. Kalorimetrik tekniklerin yüksek hassasiyete sahip olmaları sebebiyle bu çalışmada ilaç-DNA etkileşimleri termodinamik yöntemlerle araştırılmıştır. Bu çalışmada sonuç olarak bir grup ilacın DNA ile etkileşimi termodinamik yöntemlerle araştırılmış,  $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $T\Delta S$ ,  $\Delta C_p$  ve bağlanma sabiti ( $K_b$ ) hesaplanmıştır [59].

Baruah ve ark. (2002), bu çalışmada Sisplatin ve Distamisin'in DNA'ya ne türde bağlandığını ve buna dayalı olarak bağlanma sabitini hesaplamışlardır. Bunun yanı sıra NMR spektroskopisi ve jel elektroforez ile bu bağlanmayı daha da aydınlatmışlardır [60]. Şekil 2.13'de Distamisin'in kimyasal yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.13. Distamisin'in kimyasal yapısı

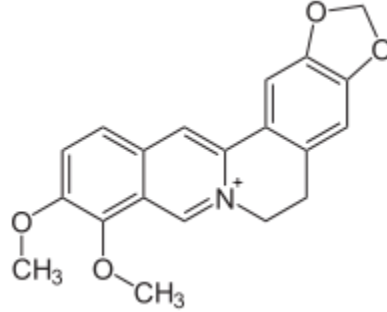
Wang ve ark. (2003), antitümör ve antibiyotik özellikte olan Mitoksantron'un (MXT) elektrokimyasal davranışını, grafit elektrot ile 0.05 M tris-HCl tamponunda (pH 7.4) incelemiştir. MXT ve calf thymus DNA arasındaki etkileşim dönüşümlü voltametri kullanılarak çalışılmıştır. Bu çalışma ile serbest MXT'in ve DNA'ya bağlanmış MXT'in difüzyon katsayıları, MXT'in DNA'ya bağlanma sabiti ve DNA sitelerine bağlanma boyutu hesaplanmıştır. Buna göre bağlanma sabiti  $K_b=8.7 \times 10^9 \text{ cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$  olarak bulunmuştur. Deneysel çalışmalar sonucunda MXT'in DNA'ya sıkıca, üç baz çiftinden ve ilacın yapısında bulunan aminoetilamino yan zincirinden bağlandığı tespit edilmiştir [61]. Şekil 2.14'de MXT'in 0.05 M Tris-HCl (pH 7.4) tamponunda,  $100 \text{ mV s}^{-1}$  akımda, dönüşümlü voltamogramı verilmiştir.



Şekil 2.14. MXT'in 0.05 M Tris-HCl (pH 7.4) tamponunda,  $100 \text{ mV s}^{-1}$  akımda, dönüşümlü voltamogramı. (a)  $4.0 \times 10^{-6} \text{ M}$  MXT (b)  $4.0 \times 10^{-6} \text{ M}$  MXT +  $2.0 \times 10^{-4} \text{ M}$  ctDNA

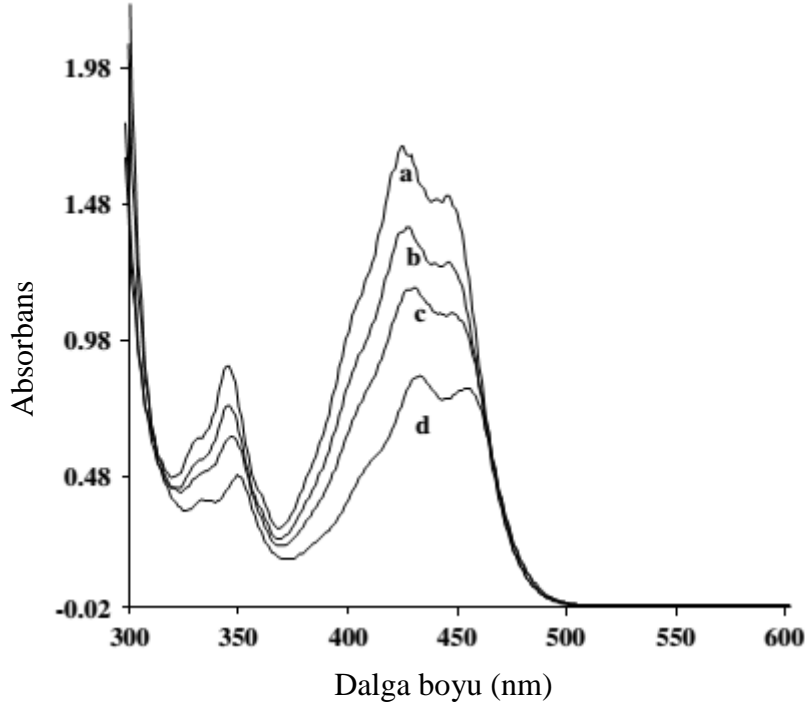
Mazzini ve ark. (2003), Berberin'in çift zincirli oligonükleotidlere bağlanmasını  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  NMR ve UV spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatmışlardır. Bu çalışma ile Berberin'in DNA sitelerine AT bazı zengin sıralara daha iyi bağlandığı görülmüştür. UV ve NMR spektroskopisi ile yapılan ölçümler sonucunda ilacın bağlanma sabiti hesaplanmıştır. Bu tür

ilaçlar bağlanmayı güçlü iyonik bağ ve kendi bağlanma özelliği ile gerçekleştirirler. Bu özelliğinden dolayı Berberin DNA'ya güçlü bir biçimde bağlanmıştır [62]. Şekil 2.15'de Berberin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



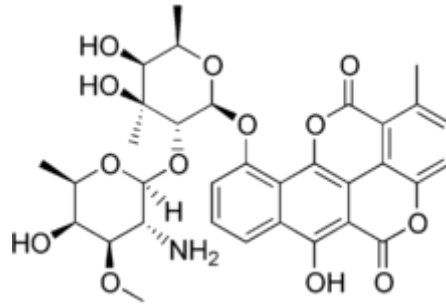
Şekil 2.15. Berberin'in kimyasal yapısı

Aslanoğlu ve ark. (2004), antimalarial ilaç olan Kinakrin'in fish sperm DNA ile etkileşimini kare dalga voltametri ile incelemişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda ilacın DNA'ya bağlanma sabiti ve DNA sitelerine bağlanma boyutu hesaplanmıştır. Buna göre bağlanma sabiti  $K_b = 1.59(\pm 0.18) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ , bağlanma boyutu  $s = 7.1(\pm 0.15)$  olarak hesaplanmıştır. Gibbs serbest enerjisi değişimi ( $\Delta G^\circ = -R.T.\ln K$ ) formülü ile 25°C'de yaklaşık olarak -29.67 kJ/mol olarak bulunmuştur. Kinakrin'in DNA'ya bağlanması sonucunda, voltametri çalışmalarında pik potansiyellerinin kaydığı, UV absorpsiyon ölçümlerinde ise kırmızıya kayma kaydedilmiştir. Ayrıca viskozite çalışmalarında, Kinakrin varlığında DNA'nın viskozitesinde artış görülmüştür [63]. Şekil 2.16'da Kinakrin'in fish sperm DNA ile farklı konsantrasyonlarda birleşmesiyle oluşan UV absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.16. Kinakrin'in fish sperm DNA ile farklı konsantrasyonlarda birleşmesiyle oluşan UV absorpsiyon spektrumu

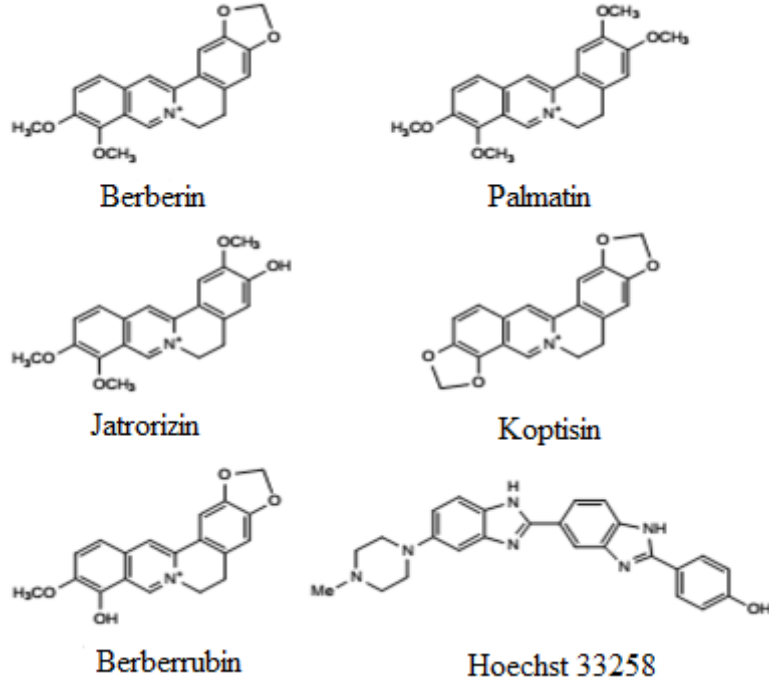
Barcelo ve ark. (2004), antikanser ilaç olan Elsamisin'in DNA'ya bağlanmasını ve termodinamik karakterizasyonunu incelemiştir. DNA ile ilaç bağlanmasını analiz etmek için izotermal titrasyon kalorimetresi ve UV termal bozunma yöntemlerini kullanmışlardır. Bu analizlerin sonucu olarak bağlanma sabiti  $K_b=2.81(\pm 0.2) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır [64]. Şekil 2.17'de Elsamisin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.17. Elsamisin'in kimyasal yapısı

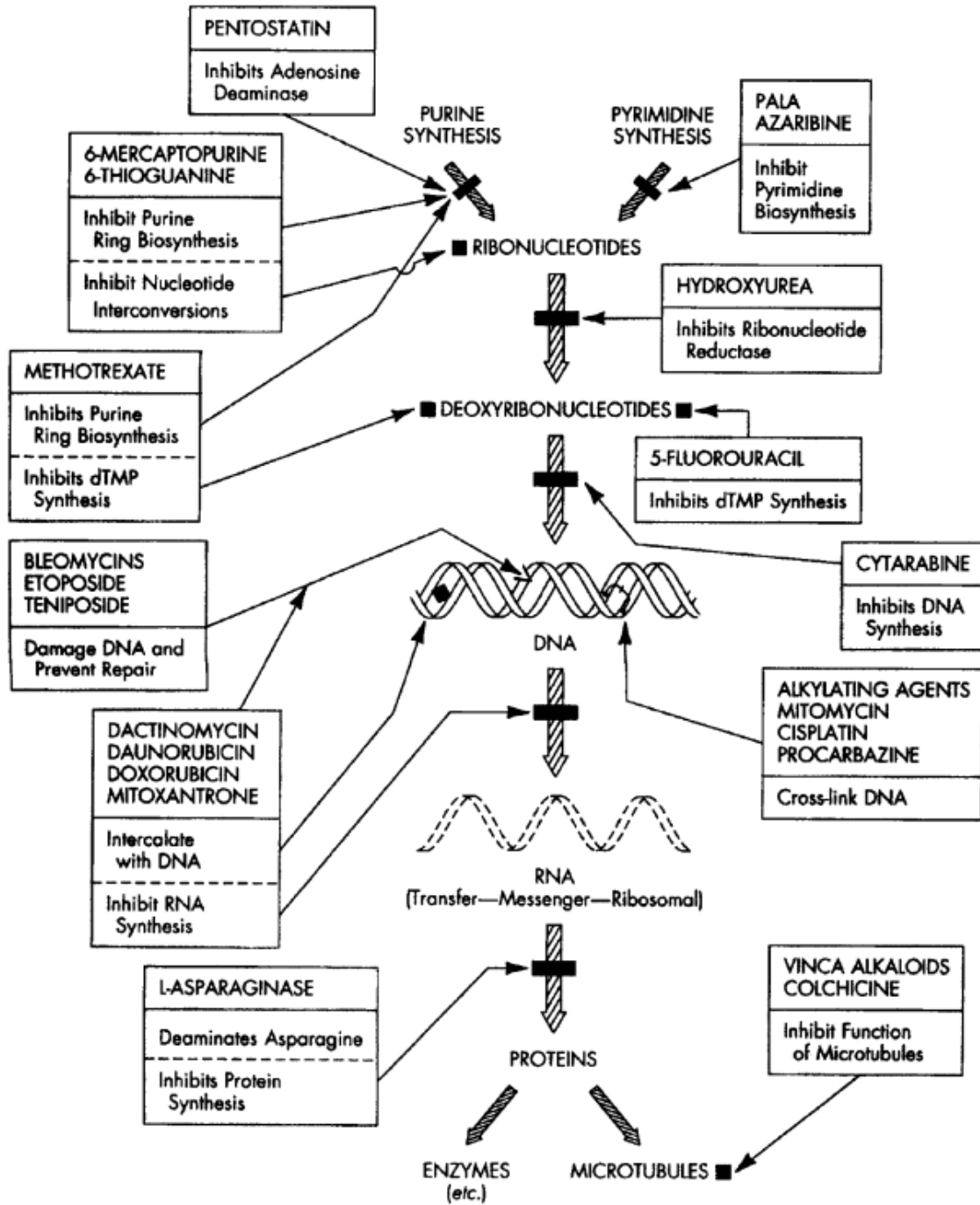
Chen ve ark. (2005), Berberin alkaloidlerin (Berberin, Palmatin, Jatrorizin, Koptisin ve Berberrubin, Hoechst 33258) çeşitli çift sarmallı oligodeoksi nükleotidler ile etkileşimini sistematik bir şekilde elektrosprey kütle iyonizasyon (ESI-MS) ve floresans spektrometrik metodları kullanarak karakterize etmişlerdir. Çalışmanın esas amacı ise, yapı-aktivite ilişkisini kurmaktır. Deney sonuçlarına göre her maddenin sitelere bağlanma afiniteleri bulunmuş ve

her farklı siteye ayrı bağlanma sırası oluşmuştur. Berberin, Palmatin ve Koptisin'in çift sarmallı DNA ile etkileşimi, floresans titrasyon deneyleri ile aydınlatılmış ve bu analizler sonucunda DNA'ya bağlanma sabitleri hesaplanmış olup ilaçların kendi aralarında, DNA'ya bağlanma sabitlerini karşılaştırma fırsatı oluşmuştur [65]. Şekil 2.18'de Berberin alkaloidlerin kimyasal yapısı gösterilmiştir.



Şekil 2.18. Berberin alkaloidlerin kimyasal yapısı

Rauf ve ark. (2005), antineoplastik ilaçlar ile DNA etkileşimini elektrokimyasal yöntemlerle ele almışlardır. Son yıllarda antikanser ilaçlar ile DNA etkileşimi kanser hastalığının artması sebebiyle çok incelenen konulardan olup, bu çalışmada bu etkileşim Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), Kütle spektrometrisi, spektrofotometrik, FTIR ve Raman spektroskopisi teknikleri kullanılarak araştırılmıştır [66]. Şekil 2.19'da antikanser ilaçların etki mekanizması şematize edilmiştir.

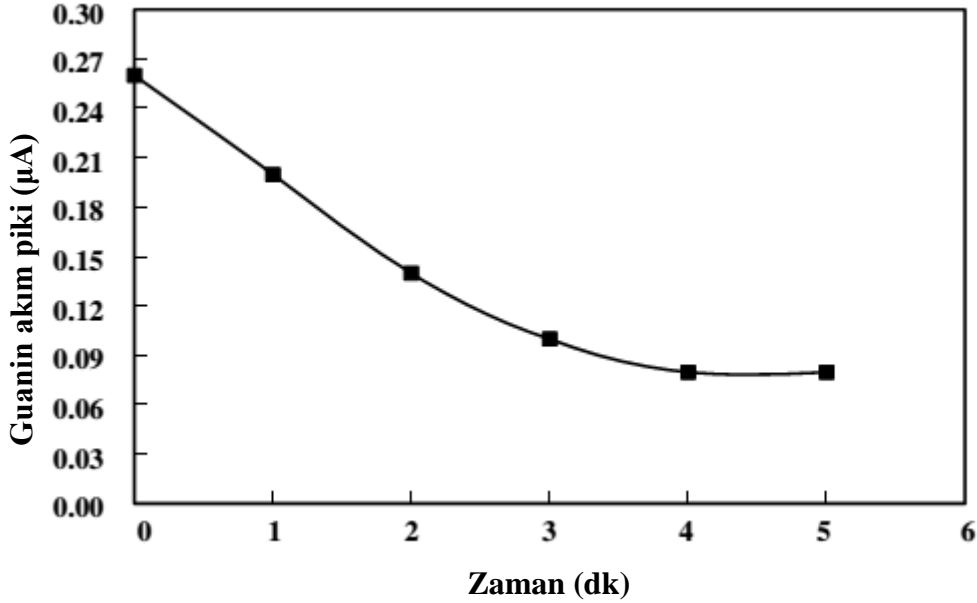


Şekil 2.19. Antikanser ilaçların etki mekanizmasının özeti

Nawaz ve ark. (2006), Siprofloksazin'in (Cip) bir DNA biyosensörü kullanarak DNA ile etkileşimini incelemişlerdir. Siprofloksazin'in bağlanma mekanizması DNA modifiye edilmiş camı karbon elektrotta sabit akım potansiyeli ve diferansiyel puls voltametri kullanılarak aydınlatılmıştır. Guanin oksidasyon piki ya da akım pikinde azalma görülmüş olup, sabit akım potansiyeli ve diferansiyel puls voltametri ile bağlanma sabitleri sırasıyla,  $1.33(\pm 0.08) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  ve  $1.32(\pm 0.08) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. Dahası sodyum ve

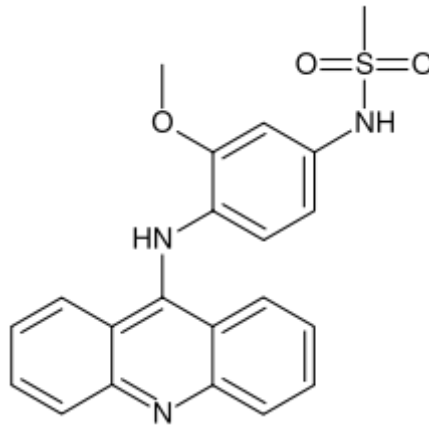


potasyum iyonları, elektrokimyasal çalışmalarda Cip-DNA etkileşimini aydınlatmaya yardımcı olmuştur [67]. Şekil 2.20’de Diferansiyel puls voltametri kullanılarak elde edilen Siprofloksazin-DNA kompleksinin guanin akım piki verilmiştir.



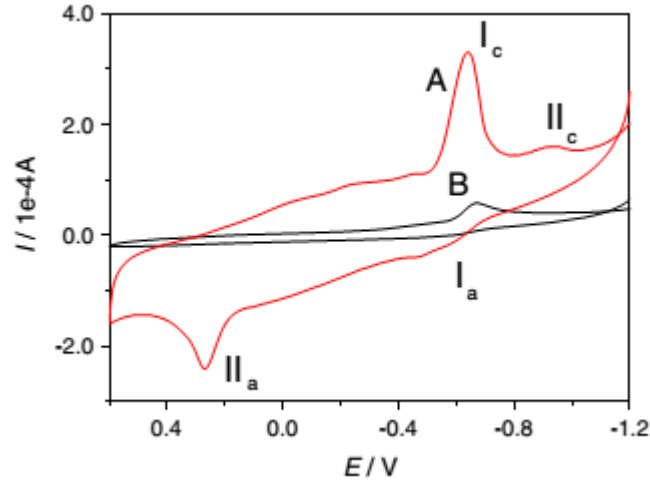
Şekil 2.20. Diferansiyel puls voltametri kullanılarak elde edilen Siprofloksazin-DNA kompleksinin guanin akım piki

Rosu ve ark. (2006), bu çalışmada bazı ilaçların ve bağlayıcıların (Daunomisin, Doksorubisin, Aktinomisin D, Etidyum, Kriptolepin, Neokriptolepin, m-Amsakrin, Proflavin, Eliptisin ve Mitoksantron) DNA ile etkileşimleri ESI-MS/MS tekniği ile incelenmiştir. İlaçların farklı iyon modlarında (pozitif, negatif, nötral) incelendiği bu çalışmada, bağlanma sabitleri de hesaplanarak karşılaştırma yapılmıştır [68]. Şekil 2.21’de Amsakrin’in kimyasal yapısı verilmiştir.



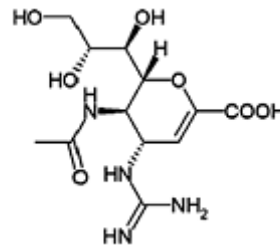
Şekil 2.21. Amsakrin’in kimyasal yapısı

Jiang ve ark. (2006), voltametrik yöntemler kullanarak antimikrobiyal ilaç Metronidazol ile calf thymus DNA etkileşim çalışmalarını yapmışlardır. Voltametrik verilerden yola çıkarak bağlanma sabitini ( $K_b$ ) ve bağlanma türünü belirlemişlerdir [69]. Şekil 2.22’de Metranidazol’ün DNA ile etkileşiminin dönüşümlü voltamogramı verilmiştir.



Şekil 2.22. Metranidazol’ün DNA ile etkileşiminin dönüşümlü voltamogramı (A) MTZ-DNA/GCE (B) yalnız GCE ile ölçümü

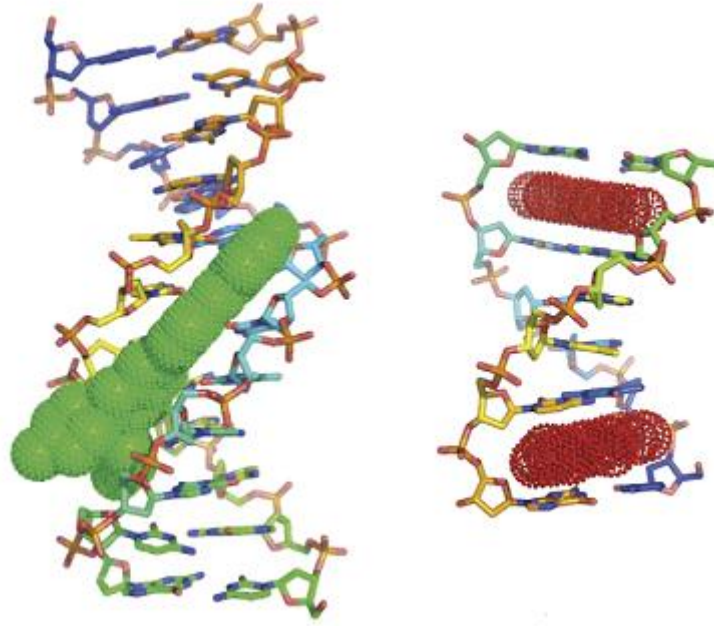
Nafisi ve ark. (2007), antiviral ilaç olan Zanamivir’in DNA ve RNA ile etkileşimini FTIR ve UV-Visible spektroskopisi ile inceleyerek  $K_b$ ’yi (bağlanma sabiti) hesaplamıştır. Bu çalışmanın sonucunda ise Zanamivir’in DNA ve RNA’ya fosfat grubundan bağlandığı ve bağlanma sabitlerinin  $K_{\text{zanamivir-DNA}} = 1.30 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  ve  $K_{\text{zanamivir-RNA}} = 1.38 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olduğu hesaplanmıştır [70]. Şekil 2.23’de Zanamivir’in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.23. Zanamivir’in kimyasal yapısı

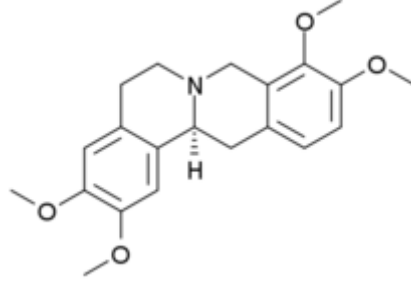
Palchaudhuri ve Hergenrother (2007)’ e göre DNA’ya küçük moleküllerin bağlanması ve bunun etki mekanizmasının aydınlatılması, yeni sentezlenecek olan antikanser ilaçlara ışık tutacaktır. Bu review yayında DNA ile ilaç etkileşimleri incelenmiş ve genel özellikler ele

alınmıştır. İlaç-DNA etkileşimlerinde iki büyük bağlanma türünün olduğunu (interkalasyon ve oluk bağlanma); hidrofobik, iyonik, hidrojen bağları ve Van der Waals kuvvetlerinin etkili olabileceği ve bağlanma sabitlerinin  $10^5$ 'den  $10^{11} \text{ M}^{-1}$ 'e kadar hesaplanabileceği belirtilmiştir. İlaç-DNA etkileşimleri incelenirken, UV-vis absorpsiyon spektrometrisi, floresans spektrometrisi, circular dichroism (CD), izotermal titrasyon kalorimetrisi (ITC), viskozite ölçümleri gibi teknikler bu kompleksleri karakterize etmek için kullanılmaktadır [71]. Şekil 2.24'de Hoescht 33258'ün DNA'ya minör oluk bağlanma türünde bağlanması ve Eliptisin'in DNA'ya interkalasyon bağlanma türünde bağlanması şematize edilmiştir.



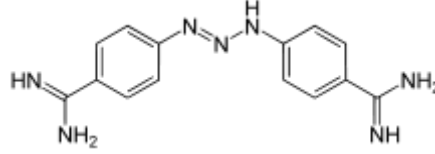
Şekil 2.24. Hoescht 33258'ün DNA'ya minör oluk bağlanma türünde bağlanması ve Eliptisin'in DNA'ya interkalasyon bağlanma türünde bağlanmasının şematize edilmesi

Su ve ark. (2007), Tetrahidropalmatin'in (THP) enantiyoselektifinin DNA ile etkileşimini mikrodializ/HPLC ve santrifüj ultrason/HPLC kromatografi çeşitlerini kullanarak karakterize etmişlerdir. Tetrahidropalmatin'in (+)-enantiyomerinin çift sarmal calf thymus DNA'ya AT ve GC sıralı baz çiftlerinden bağlandığı tespit edilmiştir. THP'nin enantiyomerlerinin bağlanma sabitleri mikrodializ/HPLC ve frontal affinity kromatografi metodu ile belirlenmiştir. Buna ek olarak THP'nin her iki enantiyomerinin, DNA'nın yapısında oluşturduğu değişiklikler, kromatografik metotlarla değerlendirilmiştir [72]. Şekil 2.25'de Tetrahidropalmatin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



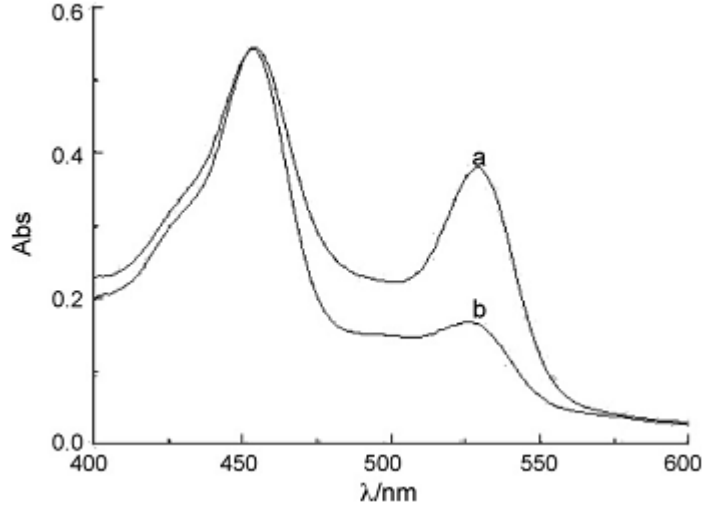
Şekil 2.25. Tetrahidropalmitin'in kimyasal yapısı

Lu ve ark. (2007), bu çalışmada antibiyotik özellikte olan ilaç ve bileşiklerin DNA ile etkileşimini, temel bileşen analizi (PCA) ve aşamalı dizi analizi ile hem boyutlarına göre hem de DNA'ya bağlanmalarına göre en etkili bağlanma sınıflandırması yapmak için incelemişlerdir. PCA ve HCA analizleri sonucunda 12 numunenin hemen hemen aynı etkileşimi gösterdiği belirlenmiştir. Bu numunelerin çoklu çizgisel gerileme (MLR) ve yapay nötral ağ (ANN) yöntemleri ile bağlanma sabitleri ve bağlanma türleri tespit edilmiştir [73]. Şekil 2.26'da Berenil'in kimyasal yapısı verilmiştir.



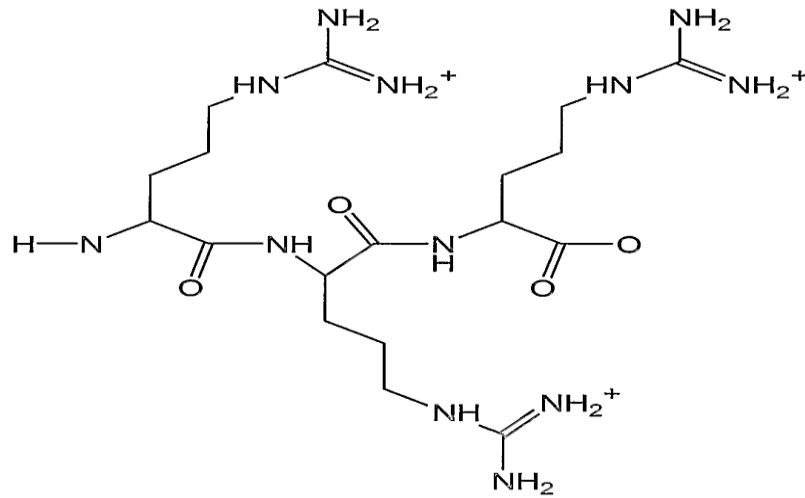
Şekil 2.26. Berenil'in kimyasal yapısı

Liu ve ark. (2007), Bleomisin A5 ile DNA arasındaki etkileşimi araştırmışlardır. Bu etkileşimi aydınlatmak için UV spektroskopisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), floresans spektroskopisi ve elektroforez akışkanlık değişimi analizleri (EMSA) kullanılmıştır. Hem doğal hem de DNA'ya deaktive edilmiş Bleomisin A5'in DNA ile etkileşimi sonucunda bağlanma sabitleri sırasıyla  $1.25 \times 10^4$  ve  $1.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır [74]. Şekil 2.27'de Bleomisin A5'in farklı konsantrasyonlardaki calf thymus DNA ile etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



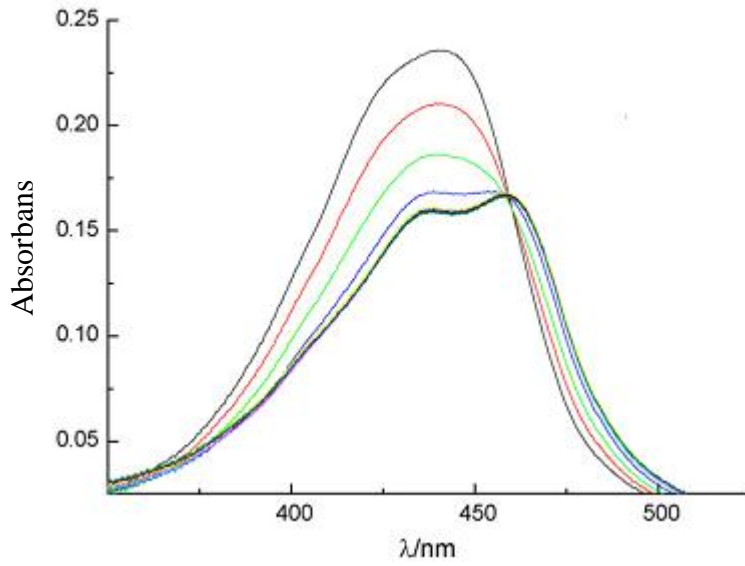
Şekil 2.27. Bleomisin A5'in farklı konsantrasyonlardaki calf thymus DNA ile etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu

Dürüst ve Meyerhoff (2007)'a göre dinonilnaftalin sülfonat (DNNS) iyon değişimine dayalı poliyon-hassas membran elektrotlar öncelikle heparinin, düşük molekül ağırlıklı heparinlerin ve pentosan polisülfat'ın (PPS) titrimetrik olarak belirlenmesi için geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bu çalışmada ise benzer metotlar Protamin ile çift zincirli DNA'nın (dsDNA(500 bp) ve dsDNA(100 bp)) etkileşiminde, tampon çözelti içerisinde uygulanmıştır. Potansiyometrik ölçümler ve elektrotlar ile yapılan çalışmalar sonucunda 500 bp ve 100 bp DNA için bağlanma sabitleri sırasıyla  $4.93(\pm 0.45) (\mu\text{M})^{-1}$  ve  $3.98(\pm 1.06) (\mu\text{M})^{-1}$  olarak hesaplanmıştır [75]. Şekil 2.28'de Protamin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



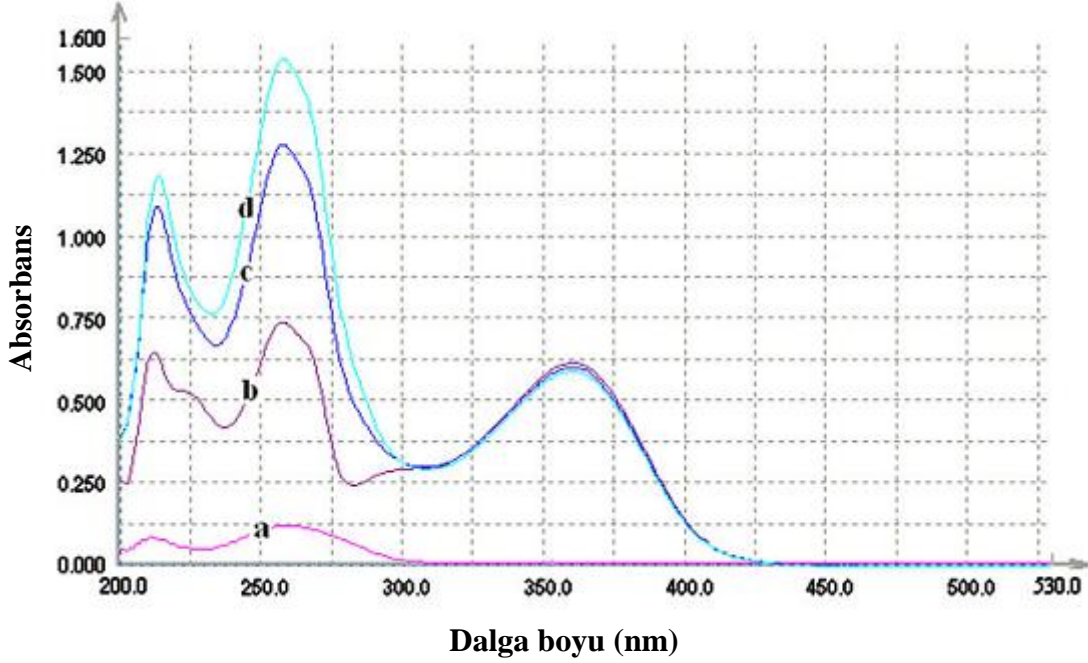
Şekil 2.28. Protamin'in kimyasal yapısı

Du ve ark. (2007), Aktinomisin D'nin tek zincirli DNA oligomerleri ile etkileşimini incelemiştir. İlaç ile DNA oligomerleri arasındaki etkileşim UV, circular dichroism (CD) spektroskopisi ve izotermal titrasyon kalorimetrisi (ITC) teknikleri ile aydınlatılmıştır. UV çalışmaları sonucunda bağlanma sabiti ( $K_b$ ), termodinamik verilerin sonucunda da molar entalpi ( $\Delta H^\circ$ ) bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, bağlanma afinitesinin DNA zincirinin uzunluğuna bağlı olduğu tespit edilmiştir [76]. Şekil 2.29'da Aktinomisin D'nin farklı konsantrasyonlardaki tek zincirli DNA ile etkileşiminin absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



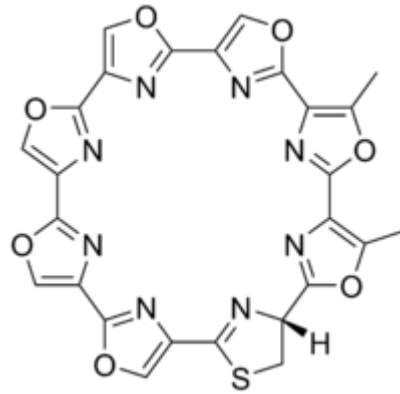
Şekil 2.29. Aktinomisin D'nin farklı konsantrasyonlardaki tek zincirli DNA ile etkileşiminin absorpsiyon spektrumu

Tian ve ark. (2008), bitkisel antikanser ilaç olan Rutin'in DNA ile etkileşimindeki elektrokimyasal davranışlarını voltametrik ve spektroskopik ölçümleri kullanarak araştırmışlardır. Rutin,  $0.05 \text{ mol.L}^{-1}$  BR tampon çözeltisinde (%50 etanol, pH 5.02) çok iyi elektrokimyasal aktivite göstermiştir. Rutin'in DNA varlığında pik akımı azalmış ve pik potansiyeli hem DNA çözeltisinde hem de Langmiur-Blodgett tekniği ile modifiye edilmiş elektrot yüzeyinde daha pozitif potansiyel değerlere kaymıştır. Yapılan ölçümler ile Rutin'in DNA'ya interkalatif bağlanma türü ile bağlandığı belirlenmiştir. UV analizleri ile desteklenen bu çalışma sonucunda Hill modeli yardımıyla bağlanma sabiti  $K_a=1.58 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  hesaplanmış ve Hill katsayısı  $m= 2.09$  bulunmuştur [77]. Şekil 2.30'da Rutin ve DNA etkileşiminin UV-vis spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.30. Rutin ve DNA etkileşiminin UV-vis spektrumu. (a):  $5 \mu\text{g mL}^{-1}$  DNA (b):  $3.0 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$  Rutin (c): (b)+ $40 \mu\text{g mL}^{-1}$  DNA (d): (b)+  $50 \mu\text{g mL}^{-1}$  DNA

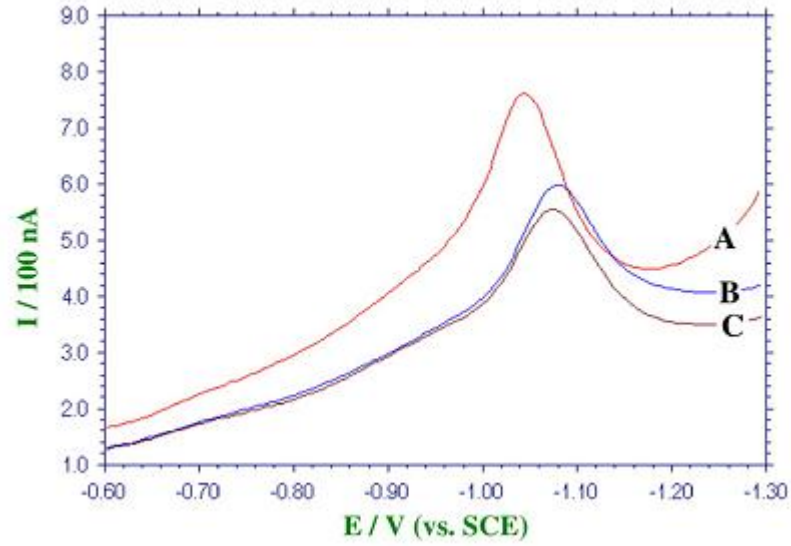
Rosu ve ark. (2008), ilaç-nükleik asit etkileşimlerini elektrosprey kütle spektroskopisi yöntemiyle araştırıp, bu araştırmayı review yayınlamışlardır. Bu çalışmada, kovalent olmayan ilaç-DNA komplekslerinin bağlanma sabitlerinin de hesaplanabileceği gösterilip, son zamanlarda kütle spektroskopisine dayalı ölçüm tekniklerinin nükleik asit-ligand kompleksi çalışmaları için daha uygun ve avantajlı olduğu öne sürülmüştür [78]. Şekil 2.31’de Telomestatin’in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.31. Telomestatin’in kimyasal yapısı

Tian ve ark. (2008), bitkisel bir antikanser ilaç olan Berberin ile DNA etkileşimini elektrokimyasal teknikler ve UV spektroskopisi ile incelemişlerdir. Berberin’in DNA’ya bağlanma sabitini ise  $2.2(\pm 0.2) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplamışlardır [79]. Şekil 2.32’de Berberin

ve farklı konsantrasyonlardaki DNA etkileşiminin camı karbon elektrot kullanılarak elde edilen diferansiyel pulse voltamogramı verilmiştir.

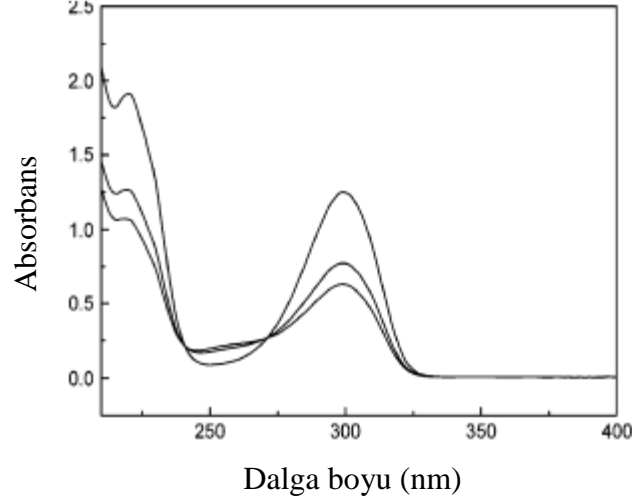


Şekil 2.32. Berberin ve farklı konsantrasyonlardaki DNA etkileşiminin camı karbon elektrot kullanılarak elde edilen diferansiyel pulse voltamogramı (A)  $2.0 \times 10^{-5}$  M Berberin (B) (A)+ $9.09 \times 10^{-5}$  M dsDNA (C) (A)+ $9.09 \times 10^{-5}$  M ssDNA

Mehdinia ve ark. (2008), antikanser ilaç olan Taksol'un DNA ile etkileşimini dönüşümlü voltametri ve elektrokimyasal empedans spektroskopisini kullanarak altın elektrot yüzeyinde incelemiştir. Taksol-DNA etkileşiminde guanin oksidasyon akım pikinde azalma gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda Taksol'un DNA'ya bağlanma sabiti hesaplanmış olup, aynı metod insan serum örneklerinde Taksol'un miktar tayini çalışmalarına da uygulanmıştır [80].

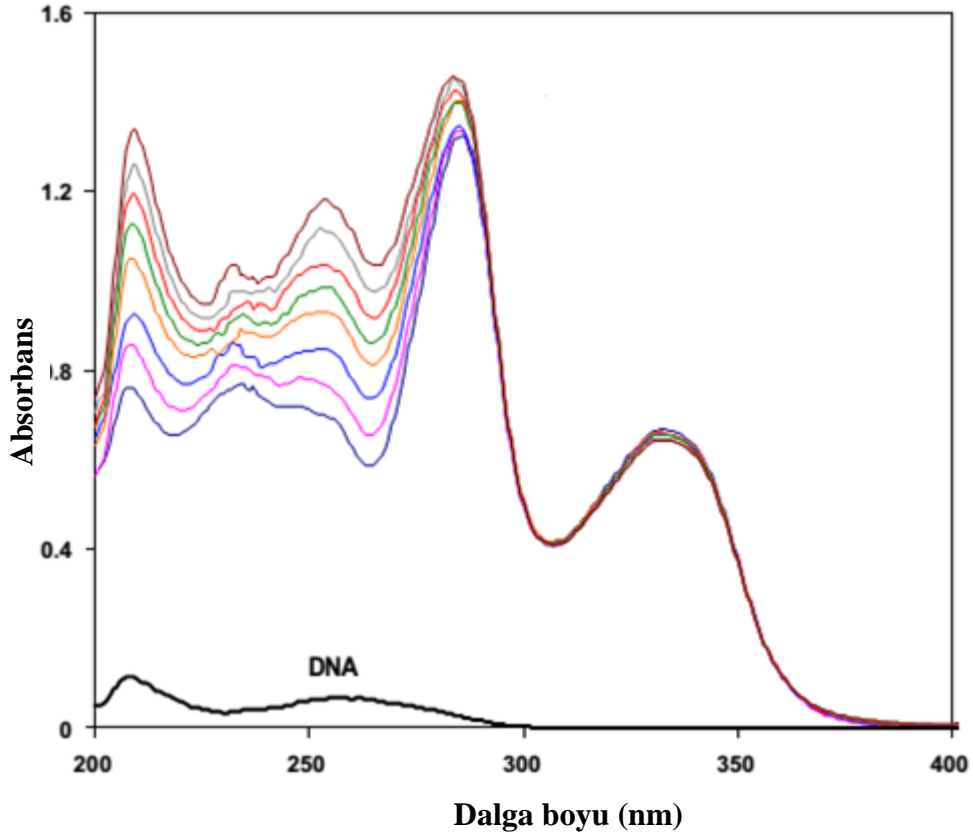
Xu ve ark. (2009), antriviriköz etkisi olan Kalsiyum dobesilat'ın (CD) DNA ile etkileşimindeki elektrokimyasal davranışlarını, voltametri ve UV spektroskopisi yöntemlerini kullanarak araştırmışlardır. UV çalışmalarında hipokromik etki ve kırmızıya kayma kaydedilmiştir. Analiz sonuçları ile CD'nin DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığı tespit edilmiştir. Altın nanopartikül modifiye edilmiş camı karbon elektrot ile çalışılarak CD'nin çok iyi elektrokimyasal aktiviteye sahip olduğu ortaya çıkmıştır. DNA varlığında CD'nin akım piklerinde azalma görülürken pik potansiyelinin pozitif yöne kaydığı belirlenmiş ve yeni bir pik gözlemlenmemiştir. Çalışma sonucunda bağlanma sabiti  $2.63 \times 10^3$  L.mol<sup>-1</sup> bulunmuştur [81]. Şekil 2.33'de  $1 \times 10^{-4}$  M CD'nin artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu verilmiştir.





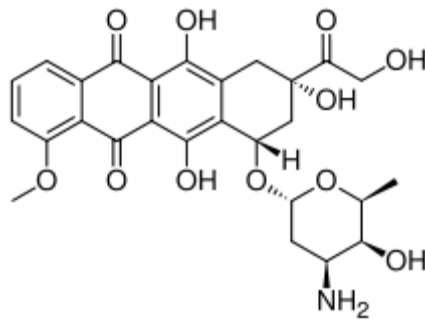
Şekil 2.33.  $1 \times 10^{-4}$  M CD'nin artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu

Kalanur ve ark. (2009), antikanser ilaç olan Gemitabin'in elektrokimyasal oksidasyonu voltametik tekniklerle, camı karbon elektrot ile çalışmışlardır. İlacın DNA ile etkileşimi ise UV-visible absorpsiyon spektrofotometresi, circular dichroism (CD) ve floresans teknikleriyle incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda DNA ile ilacın bağlanma sabiti  $2.22 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$  bulunmuştur. Elektrokimyasal ve spektroskopik sonuçlardan ilacın DNA'ya çok güzel bir şekilde bağlandığı ortaya konulmuştur [82]. Şekil 2.11'de  $2.5 \times 10^{-5}$  M Gemitabin ile farklı konsantrasyonlardaki DNA'nın UV-visible absorpsiyon spektrumu gösterilmiştir. Şekil 2.34'de  $2.5 \times 10^{-5}$  M Gemitabin ile farklı konsantrasyonlardaki DNA'nın UV-visible absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.34.  $2.5 \times 10^{-5}$  M Gemcitabin ile farklı konsantrasyonlardaki DNA'nın UV-visible absorpsiyon spektrumu

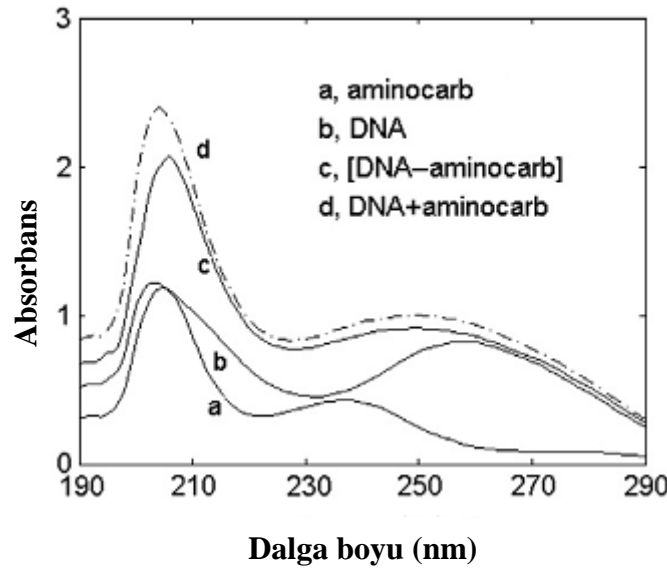
Singhal ve ark. (2009), antikanser özellikte bir ilaç olan Adriamisin'in büyüme hormonu reseptörü C-Met'in bulunduğu DNA bölgesine bağlanma çalışmalarını araştırmışlardır. Bu araştırma UV-vis absorpsiyon ve floresans spektroskopisi yöntemleriyle araştırılmış olup, sonuç olarak bağlanma sabitleri her yöntem için ayrı ayrı hesaplanmıştır [83]. Şekil 2.35'de Adriamisin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.35. Adriamisin'in kimyasal yapısı

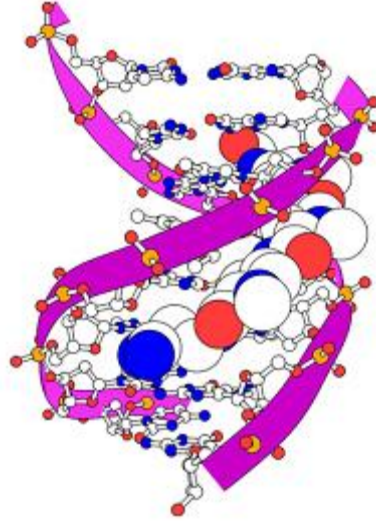
Zhang ve ark. (2010), tarım alanındaki haşerelere karşı kullanılan böcek ilacı Aminokarb ile calf thymus DNA'nın etkileşimini UV-vis spektroskopisi, floresans spektroskopisi, viskozite ölçümleri ve DNA erime teknikleri ile aydınlatmışlardır. Aminokarb

ile DNA'nın absorpsiyon spektrumunda maviye kayma ve hipokromik etki gözlenmiştir. Floresans ölçümlerinde, etidyum bromid kullanılarak DNA'ya Aminokarb eklendiğinde, emisyon pikleri görülmüştür. Floresans polarizasyonunda DNA miktarı arttıkça kademeli olarak artış tespit edilmiştir. DNA erime çalışmalarında Aminokarb varlığında DNA'nın erime sıcaklığı artmıştır. Viskozite ölçümlerinde Aminokarb'ın eklenmesiyle DNA'nın viskozitesinde artış görülmüştür. Bütün bu çalışmalara göre ilacın DNA'ya bağlanma sabiti hesaplanmış ve Aminokarb'ın DNA'ya interkalatif bir şekilde bağlandığı tespit edilmiştir [84]. Şekil 2.36'da  $1.14 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$  DNA varlığında  $5.76 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$  Aminokarb'ın absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



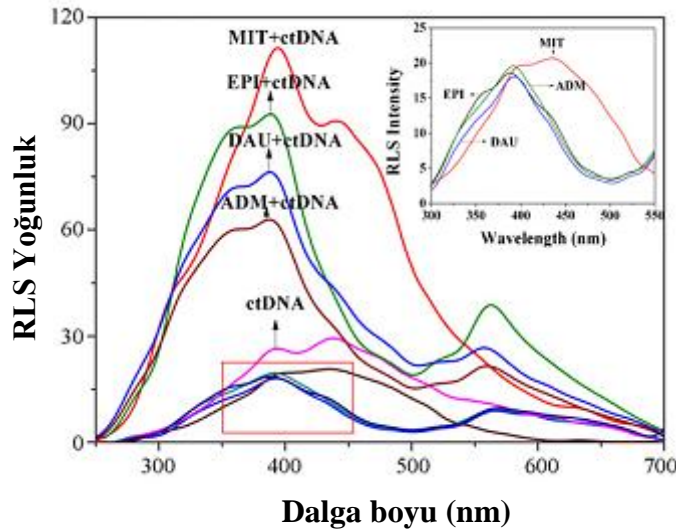
Şekil 2.36.  $1.14 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$  DNA varlığında  $5.76 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$  Aminokarb'ın absorpsiyon spektrumu

Asagi ve ark. (2010), antibiyotik ilaç grubundan olan Distamisin A'nın (Dst) çift zincirli DNA'nın A/T bazlarınca zengin bölgelerine bağlanmasını circular dichroism (CD) spektroskopisini kullanarak incelemişlerdir. CD spektrumlarına göre iki adımda bağlanma modeli analiz edilmiştir. Buna göre Dst-DNA, 1:1 ve 1:2 mol oranında etkileştirilmiş ve ilaç A/T bazları bakımından zengin bölgelere 1:1 mol oranında daha yüksek afiniteyle bağlanmıştır. Bu etkileşimler, bağlanma sabitleri hesaplanıp, bu sabitler dikkate alınarak karşılaştırılmıştır [85]. Şekil 2.37'de Distamisin-DNA kompleksinin 1:1 mol oranında etkileşimi şematize edilmiştir.



Şekil 2.37. Distamisin-DNA kompleksinin 1:1 mol oranında etkileşiminin şematize edilmesi

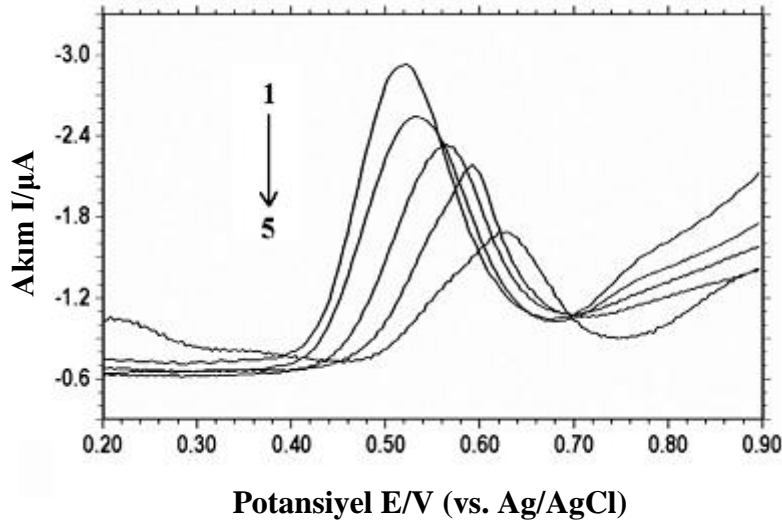
Chen ve ark. (2010), resonance light scattering (RLS) tekniği ile bazı antikanser ilaçların (Mitoksantron (MIT), Epirarubisin (EPI), Daunurubisin (DAU), Adriamisin (ADM)) etkileşimini incelemiştir. RLS spektralleri vasıtasıyla 4 ilacın aktifliği Mitoksantron>Epirarubisin>Daunurubisin>Adriamisin şeklinde gözlenmiştir. RLS tekniği ile her birinin bağlanma sabitleri,  $K_{RLS}(\text{MIT}, 8.75 \times 10^5 \text{ L.mol}^{-1}) > K_{RLS}(\text{EPI}, 6.58 \times 10^5 \text{ L.mol}^{-1}) > K_{RLS}(\text{DAU}, 4.79 \times 10^5 \text{ L.mol}^{-1}) > K_{RLS}(\text{ADM}, 3.82 \times 10^5 \text{ L.mol}^{-1})$  olarak hesaplanmıştır [86]. Şekil 2.38’de çalışılan ilaçların rezonans ışık saçılımı spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.38. İlaçların rezonans ışık saçılımı spektrumu

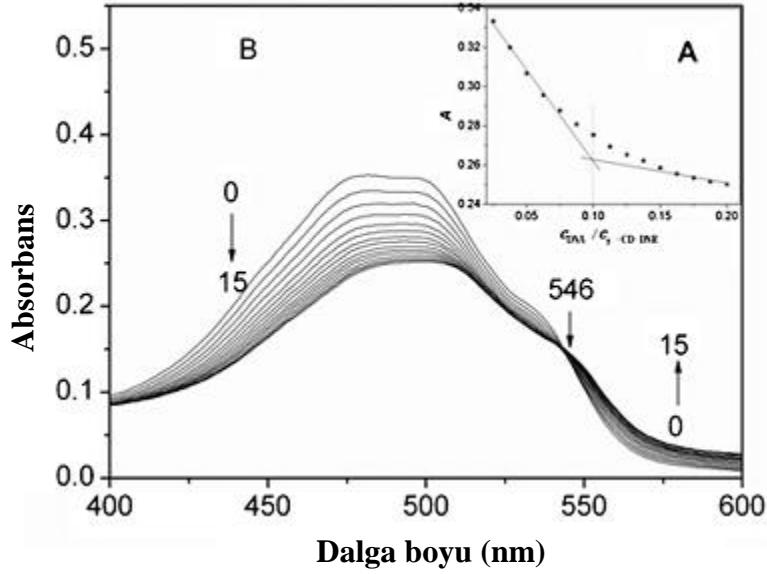
Kalanur ve ark. (2011), bu çalışmada antidepresan ilaç olan Buzepid metiyodit (BZP) ile DNA etkileşimini, bir DNA biyosensörü kullanarak araştırmışlardır. BZP, boş camı

karbon elektrotla (GCE) yapılan çalışmalarda pH'sı 5 olan Britton-Robinson (BR) tamponunda yarı tersinir pik göstermiştir. DNA modifiye edilmiş GCE'de BZP, pozitif potansiyele kaymıştır. DNA ile BZP'nin bağlanma sabitleri  $K_b=1.908 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. Ayrıca bu etkileşimi aydınlatmak için spektrofloresans ve UV-vis absorpsiyon spektroskopisi tekniklerinden de yararlanılmıştır [87]. Şekil 2.39'da 50  $\mu\text{M}$  BZP'nin 50, 100, 150 ve 200  $\mu\text{M}$  DNA varlığında, pH 5 BR tamponunda diferansiyel puls voltamogramları verilmiştir.



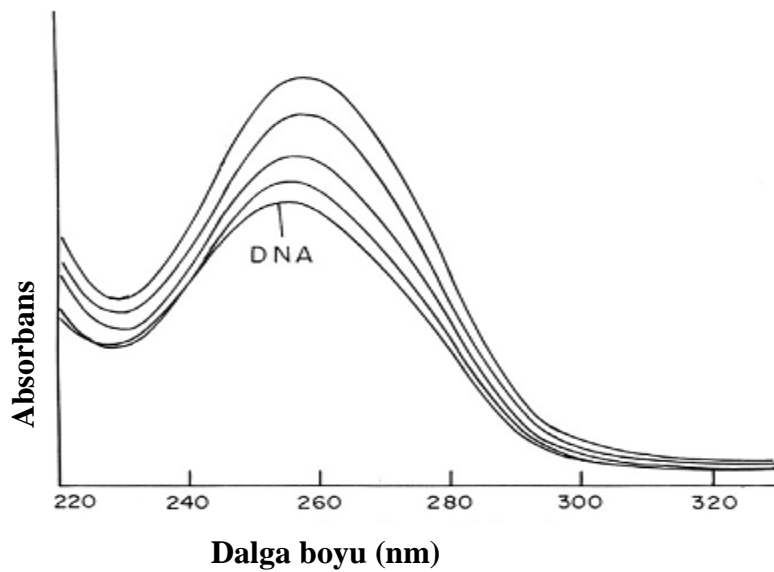
Şekil 2.39. (1) 50  $\mu\text{M}$  BZP'nin (2) 50, (3) 100, (4) 150 ve (5) 200  $\mu\text{M}$  DNA varlığında, pH 5 BR tamponunda diferansiyel puls voltamogramları

Xu ve ark. (2011), Daunorubisin'in DNA ile etkileşimini  $\gamma$ -siklodekstrin varlığında, UV-vis absorpsiyon spektroskopisi, floresans spektroskopisi ve viskozite ölçümlerini kullanarak karakterize etmişlerdir. Fizyolojik pH'da yapılan çalışmalar infrared spektrometrisi (IR) ve X-ray parçalama (XRD) analizleri ile desteklenmiştir. Absorpsiyon değişimlerinden elde edilen değerlerden bağlanma sabiti  $K_b= 2.44 \times 10^5 \text{ L.mol}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. Çalışma verilerinden yola çıkarak Daunorubisin'in  $\gamma$ -siklodekstrin varlığında DNA'ya kısmi interkalasyon ve oluk bağlanma yoluyla bağlandığı belirlenmiştir [88]. Şekil 2.40'da  $\gamma$ -siklodekstrin varlığında Daunorubisin ile farklı hacimlerdeki DNA'nın UV-visible spektrumu verilmiştir.



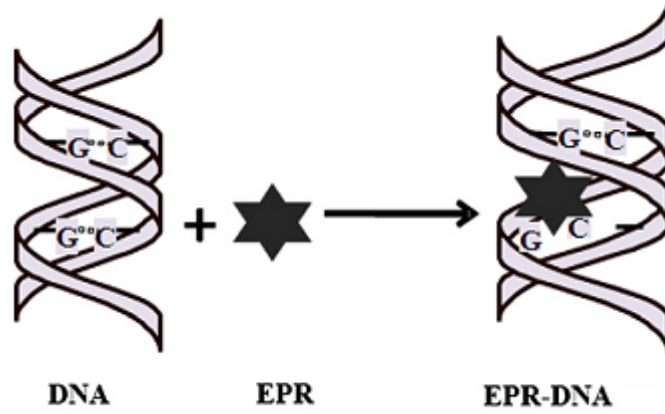
Şekil 2.40.  $\gamma$ -siklodekstrin varlığında Daunorubisin ile farklı hacimlerdeki DNA'nın UV-visible spektrumu

Jangir ve ark. (2011), kemoterapik bir ilaç olan 5-Florourasil'in (5-FU) DNA'ya bağlanmasını ve ilacın DNA konformasyonunda meydana getirdiği değişimleri incelemiştir. Bu etkileşim, UV-visible, fourier transform infrared (FT-IR) spektroskopisi ve kare dalga voltametri (KDV) teknikleri kullanılarak incelenmiştir. UV-visible çalışmaları sonucunda, bağlanma sabiti  $9.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak bulunmuştur. FT-IR ve circular dichroism (CD) analizlerinde ise 5-FU'nun DNA'nın  $\beta$ -konformasyonunu bozduğu gözlenmiştir [89]. Şekil 2.41'de DNA ve 5FU/DNA kompleksinin farklı mol oranlarında birleştiği UV-vis spektrumu verilmiştir.



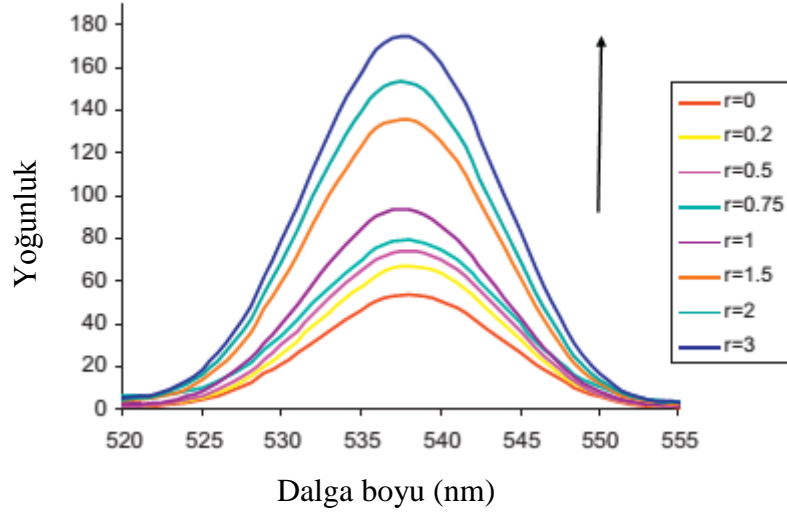
Şekil 2.41. DNA ve 5FU/DNA kompleksinin farklı mol oranlarında birleştiği UV-vis spektrumu

Charak ve ark. (2011), spektroskopik teknikleri kullanarak Epirubisin (EPR) ile DNA'nın etkileşimini incelemişlerdir. EPR, DNA sentezini ve eşleşmesini inhibe eden sitotoksik etki gösteren kemoterapik bir ilaçtır. Bu çalışmada DNA ile EPR'nin bağlanma sabiti, fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi, Ultravioletole-visible (UV-visible) spektroskopisi ve circular dichroism (CD) spektroskopileri kullanılarak hesaplanmıştır. FTIR ölçümleri, EPR-DNA etkileşiminin guanin ve sitozin bazları boyunca olduğunu göstermiştir. UV ölçümleri sonucunda bağlanma sabiti  $K_b=3.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak bulunmuştur. FTIR ve CD çalışmalarında ise, EPR'nin DNA çiftinde bağlandıktan sonra DNA'nın  $\beta$ -konformasyonundan A-konformasyonuna kısmi geçiş yaptığı görülmüştür [90]. Şekil 2.42'de EPR-DNA kompleksinin sistematik diyagramı verilmiştir.



Şekil 2.42. EPR-DNA kompleksinin sistematik diyagramı

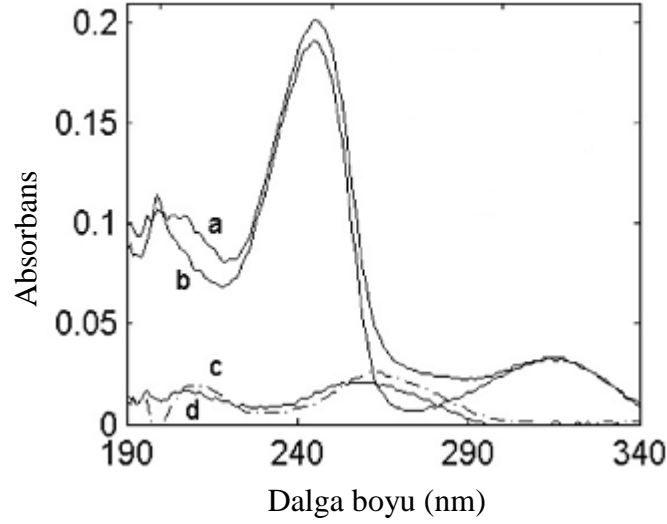
Shahabadi ve ark. (2011), antiviral ilaç olan Valasiklovir'in calf thymus DNA ile etkileşimini, emisyon, absorpsiyon, circular dichroism ve viskozite çalışmaları ile incelemişlerdir. Çalışmalar sonucunda DNA ile ilaç arasındaki bağlanmanın ilacın DNA'nın çift sarmalının arasına yerleşmesiyle olduğunu tespit edip, bağlanma sabitini hesaplamışlardır. Ek olarak etkileşimin ekzotermik olarak gerçekleştiği bulunmuştur [91]. Şekil 2.43'de Valasiklovir'in tris-HCl ve calf thymus DNA varlığında emisyon spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.43. Valisiklovir'in tris-HCl ve calf thymus DNA varlığında emisyon spektrumu

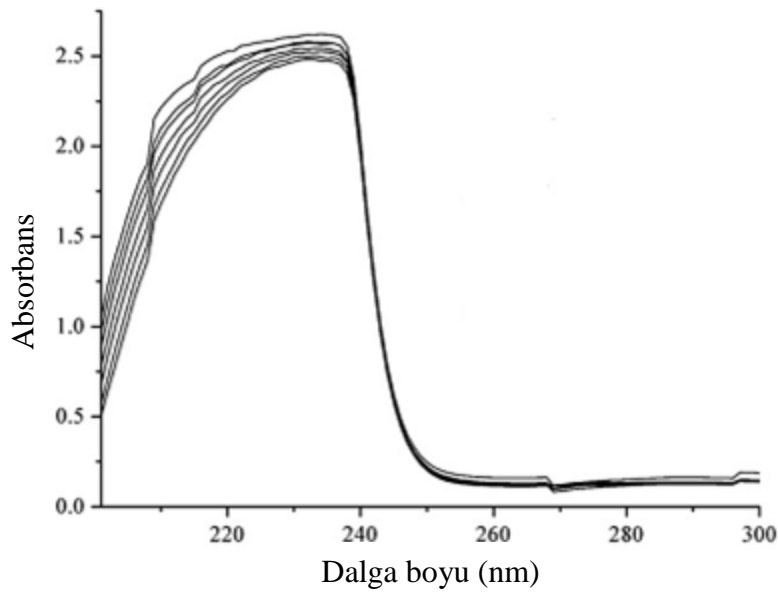
Zhang ve ark. (2011), böceklere karşı kullanılan bir ilaç olan Pirimikarb ile calf thymus DNA'nın etkileşimini fizyolojik tamponda (pH 7.4) nötral kırmızı (NR) kurutucu, UV-vis absorpsiyon, floresans ve circular dichroism (CD) spektroskopilerini kullanarak incelemişlerdir. Ayrıca çalışmayı, viskozite ölçümleri ve DNA erime çalışmaları ile desteklemişlerdir. Çalışmalar sonucunda Pirimikarb'ın DNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığı görülmüştür. CD analizleri sonucunda Pirimikarb'ın DNA'ya bağlanmasıyla DNA'nın konformasyonundaki değişimler ölçülmüş ve bu etkileşim sonucu DNA'nın konformasyonunun değişebileceği tespit edilmiştir. Floresans çalışmaları ile farklı sıcaklıklarda bağlanma sabitleri elde edilmiştir. Entalpi ve entropi değişimi gibi termodinamik parametreler hesaplanmıştır. Van't Hoff denklemine göre Pirimikarb ile DNA'nın etkileşiminde hidrojen bağlarının ve Van der Waals kuvvetlerinin büyük rol oynadığı belirlenmiştir [92]. Şekil 2.44'de Primikarb ile artan konsantrasyonlarda DNA'nın birleşmesiyle elde edilen UV-vis absorpsiyon spektrumu verilmiştir.





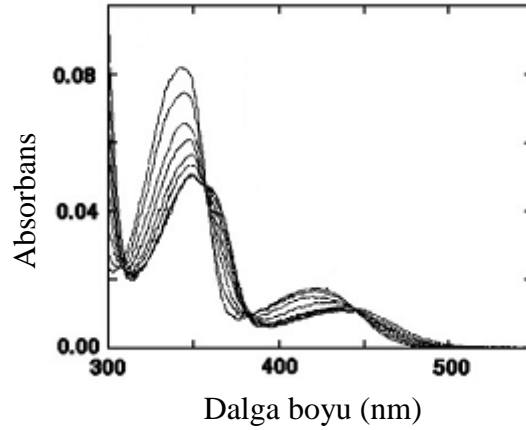
Şekil 2.44. Primikarb ile artan konsantrasyonlarda DNA'nın birleşmesiyle elde edilen UV-vis absorpsiyon spektrumu (a) 1:1 mol oranında Primikarb ile DNA (b) yalnız Primikarb (c) aynı konsantrasyonlardaki Primikarb-DNA (d) yalnız DNA

Cui ve ark. (2011), Daunorubisin aglikon'un (DNR-A) DNA ile etkileşim çalışmalarını UV absorpsiyon ve floresans spektroskopisini kullanarak incelemiştir. Bu etkileşimde DNA varlığında DNR-A'nın absorpsiyon spektroskopisinde hipokromik etki gözlenmiştir. Floresans çalışmalarında DNR-A'ya DNA eklenmesiyle floresans yoğunluğunun azaldığı tespit edilmiştir. Bağlanma sabiti farklı sıcaklıklarda hesaplanmıştır. Buna göre; 301, 310 ve 320 K sıcaklıklarda sırasıyla  $6.203 \times 10^4$ ,  $4.82 \times 10^4$  ve  $3.34 \times 10^4$   $L \cdot mol^{-1}$  olarak hesaplanmıştır [93]. Şekil 2.45'de DNR-A'nın artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



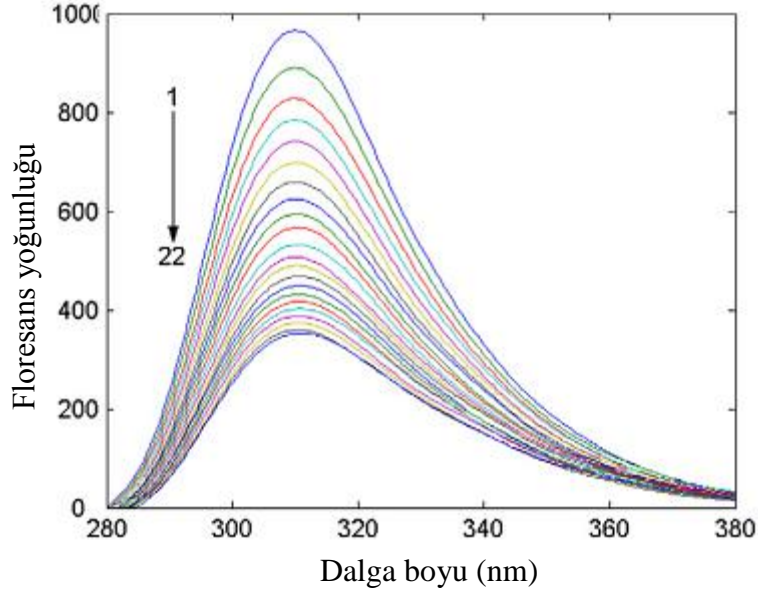
Şekil 2.45. DNR-A'nın artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu

Bhadra ve ark. (2011), Berberin, Palmatin, Koralin ve Sanguinarin gibi ilaçların DNA ile etkileşimini, spektroskopik ve kalorimetrik çalışmalarla aydınlatmışlardır. Bu çalışma sonucunda DNA'ya bağlanma isteği, büyükten küçüğe sırasıyla Koralin, Sanguinarin, Berberin ve Palmatin olarak bulunmuştur. Bunun yanı sıra bu ilaçların DNA'ya bağlanma sabitleri hesaplanıp, karşılaştırma yapılmıştır [94]. Şekil 2.46'da Berberin'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



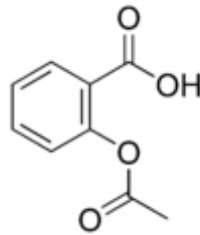
Şekil 2.46. Berberin'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu

Wang ve ark. (2011), astım ilacı olan Salbutamol ile DNA etkileşimini diferansiyel puls voltametri, dönüşümlü voltametri ve floresans spektroskopisi ile incelemiştir. DNA'nın varlığında DPV akım piki azalmış ve Salbutamol piki yüksek potansiyele kaymıştır. Bu da DNA ve Salbutamol'ün etkileşerek kompleks oluşturduğunu kanıtlamıştır. Yapılan bu çalışma ile bağlanma sabiti  $2(\pm 0.5) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  bulunup, aynı metod idrar ve serum örneklerine de uygulanarak kalibrasyon başarıyla doğrulanmıştır [95]. Şekil 2.20'de  $12 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$  Salbutamol'un farklı konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin floresans emisyon spektrumu verilmiştir. Şekil 2.47'de  $12 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$  Salbutamol'un farklı konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin floresans emisyon spektrumu verilmiştir.



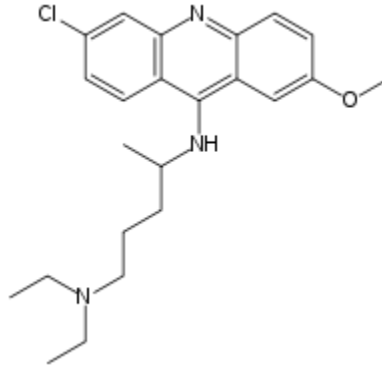
Şekil 2.47.  $12 \times 10^{-6} \text{ mol.L}^{-1}$  Salbutamol'un farklı konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin floresans emisyon spektrumu

Elahi ve ark. (2011), bir polipirol nanofiber film modifiye edilmiş elektrot üzerine sabitlenmiş DNA ile Salisilik asit (SA) ve Aspirin'in (ASA) etkileşimini incelemiştir. Bu etkileşimi, polimerik film tarama elektron mikroskopunu (SEM) kullanarak karakterize etmişlerdir. Bu araştırma, dönüşümlü voltametri (CV), diferansiyel puls voltametri (DPV) ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) teknikleri ile yapılmıştır. Bu çalışmalar ışığında ilaçların bağlanma sabitleri hesaplanmış olup, SA için  $1.15 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ , ASA için ise  $7.46 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  bulunmuştur [96]. Şekil 2.48'de Aspirin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



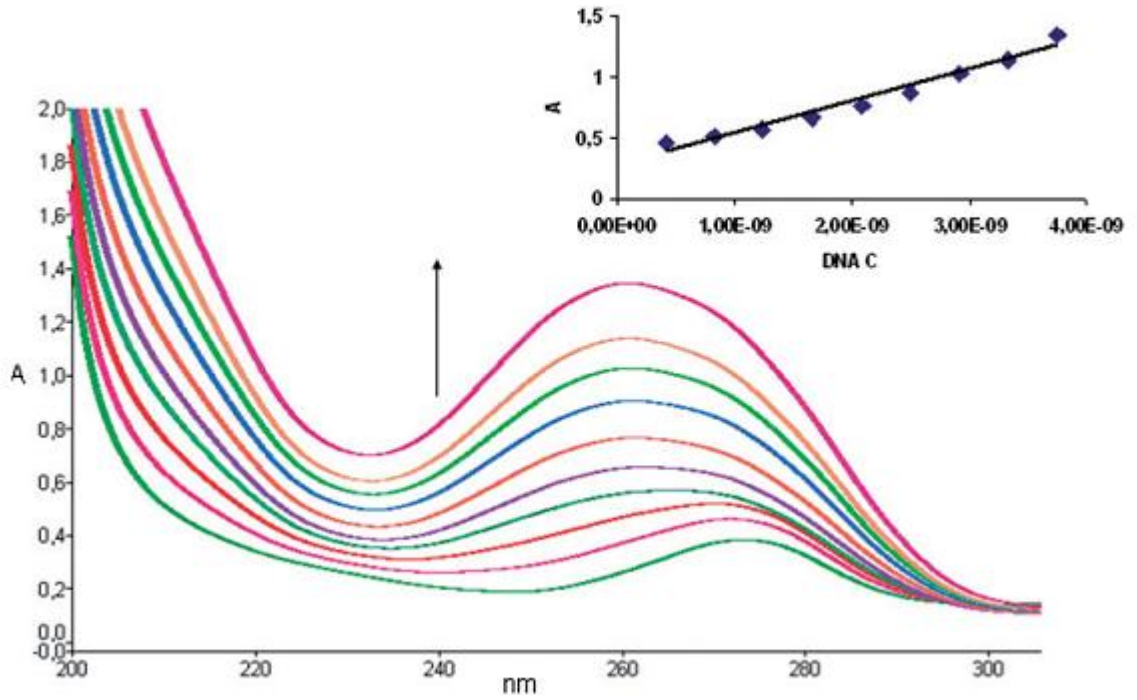
Şekil 2.48. Aspirin'in kimyasal yapısı

Yuan ve ark. (2011), Daunorubisin ve Kinakrin'in calf thymus DNA ile etkileşimini gümüş nanopartiküllerden oluşan floresans tüpleri ile incelemiştir. Bu araştırma sonucunda bu ilaçların DNA'ya bağlanma sabitleri hesaplanmıştır [97]. Şekil 2.49'da Kinakrin'in kimyasal yapısı verilmiştir.



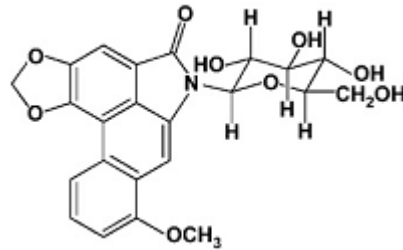
Şekil 2.49. Kinakrin'in kimyasal yapısı

Muslu ve ark. (2011), Pefloksasin'in Cu(II), Zn(II), Pt(II), Ru(III) ve Fe(II) kompleksleri sentezlemişler ve kompleks UV-vis, IR, <sup>1</sup>H-NMR ve CHN element analizlerini kullanarak karakterize etmişlerdir. Komplekslerin elektrokimyasal özellikleri dönüşümlü voltametri (DV) ile camsı karbon elektrot kullanılarak incelenmiştir. Sentezlenen komplekslerin biyolojik aktiviteleri, UV spektroskopisi ve dönüşümlü voltametri yöntemleri kullanılarak calf thymus DNA'ya bağlanma yeteneklerine göre değerlendirilmiştir. Aynı zamanda komplekslerin calf thymus DNA'ya bağlanma sabitleri hesaplanmıştır. Dönüşümlü voltametri çalışmaları, komplekslerin CTDNA'ya hem interkalatif hem de elektrostatik bağlanma türleri ile bağlanabildiğini göstermiştir. Metal komplekslerinin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Komplekslerin antifungal aktiviteleri, iki farklı mantar türüne karşı ölçülmüş ve hemen hemen bütün kompleksler bakteri ve mantar türlerine karşı iyi bir aktivite göstermiştir [98]. Şekil 2.50'de  $1 \times 10^{-5}$  M [Pt(PEF)Cl(H<sub>2</sub>O)].3H<sub>2</sub>O'nun artan konsantrasyonlardaki ctDNA ile etkileşiminin UV spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.50.  $1 \times 10^{-5}$  M  $[\text{Pt}(\text{PEF})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 'nun artan konsantrasyonlardaki ctDNA ile etkileşiminin UV spektrumu

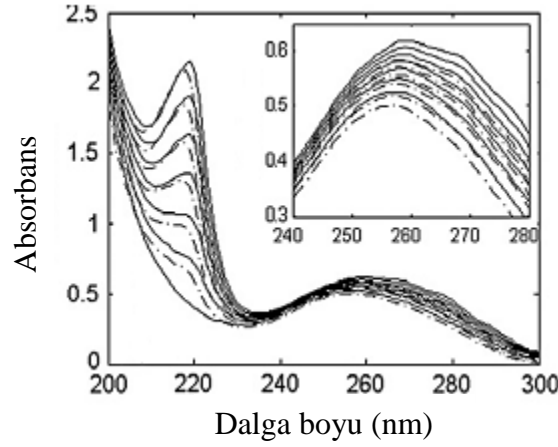
Das ve ark. (2012), termal erime ve mikrokaloimetric tekniklerle DNA ile Daunomisin (DAU) ve aristololaktam- $\beta$ -D-glikozit'in (ADG) etkileşimini incelemişlerdir. İlaç ile DNA'nın bağlanma sabitleri hesaplanıp, DAU'nun bağlanma sabitinin ( $10^6 \text{ M}^{-1}$ ), ADG'den ( $10^5 \text{ M}^{-1}$ ) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan deneyler sonucunda her iki ilacın DNA'ya aynı yüksek istekle fakat farklı enerjilerle bağlandığı görülmüştür. İki ilaç arasında kıyaslama yapıldığında DAU, ADG'ye göre DNA ile daha iyi etkileşime girmiştir [99]. Şekil 2.51'de Aristololaktam- $\beta$ -D-glikozit'in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.51. Aristololaktam- $\beta$ -D-glikozit'in kimyasal yapısı

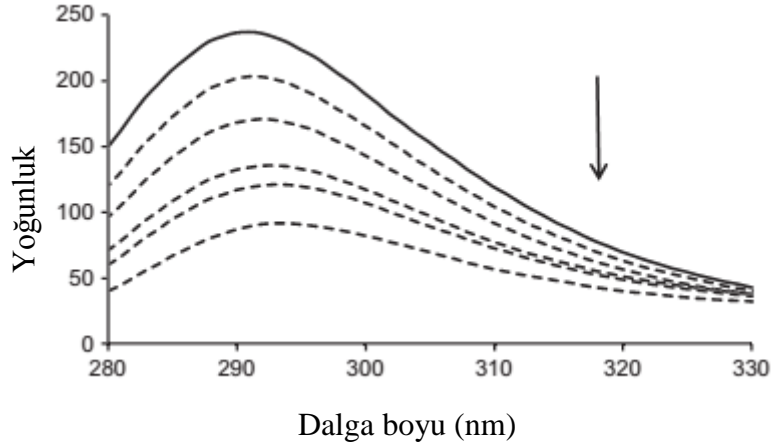
Zhang ve ark. (2012), böcek ilacı olan Karbaril ve calf thymus DNA (ctDNA) arasındaki etkileşimi fizyolojik şartlarda (pH 7.4, tris HCl tamponu) etidyum bromid

kullanarak, UV-vis absorpsiyon, floresans ve circular dichroism (CD) spektroskopileri yardımı ile aydınlatmışlardır. Bu çalışmalara ek olarak DNA erime çalışmalarını ve viskozite ölçüm analizlerini de yapmışlardır. Bağlanma sonucunda, Karbaril moleküllerinin DNA'ya DNA'nın baz çiftleri arasından bağlandığı, iyodit floresans söndürme etkisinin azaldığı, CD spektrumlarında değişimler olduğu, DNA'nın viskozitesinde ve erime sıcaklığında önemli artışlar olduğu saptanmıştır [100]. Şekil 2.52'de Karbaril'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



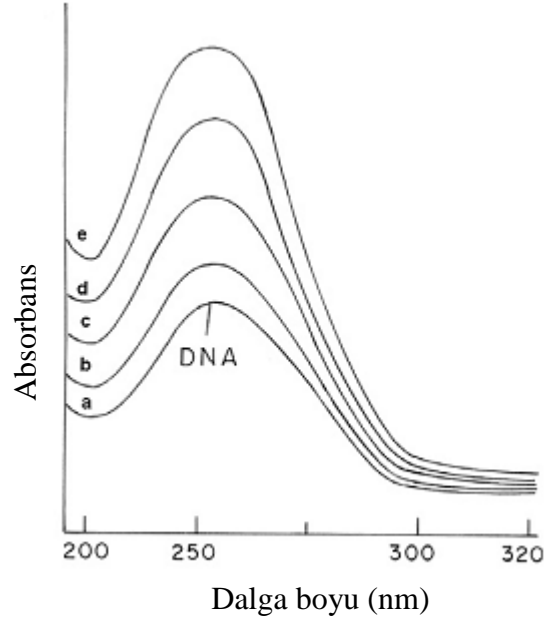
Şekil 2.52. Karbaril'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu

Kashanian ve ark. (2012), depresyon tedavisinde kullanılan Fluoksetin'in (FLX) calf thymus DNA ile etkileşimini floresans tekniğiyle aydınlatmışlardır. Bu çalışmalarla DNA ve FLX arasındaki güçlü bir bağlanmanın meydana geldiğini gözlemleyen araştırma grubu, farklı sıcaklıklarda farklı bağlanma sabitleri hesaplamışlardır. Buna göre 281, 310, 318 K sıcaklıklara karşılık olarak bağlanma sabitlerini sırasıyla  $2.1 \times 10^5$ ,  $6.7 \times 10^5$  ve  $9.7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  bulmuşlardır [101]. Şekil 2.53'de Fluoksetin'in artan miktarlarda DNA eklenmiş haldeki floresans spektrumu verilmiştir.



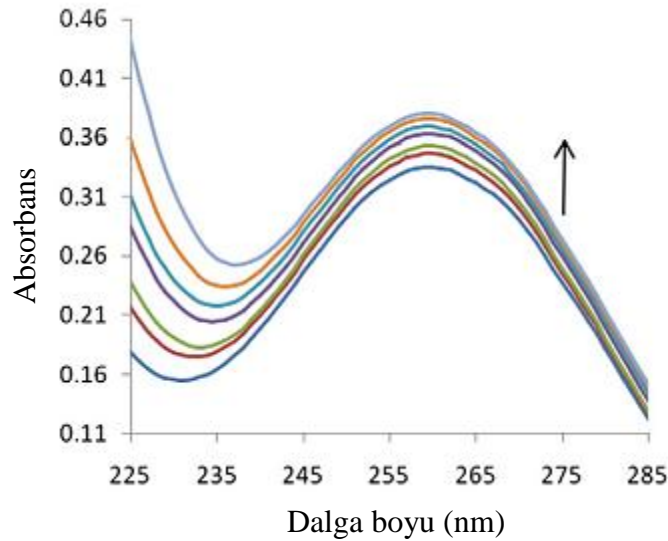
Şekil 2.53. Fluoksetin'in artan miktarlarda DNA eklenmiş haldeki floresans spektrumu

Jangir ve ark. (2012), kanser tedavisinde kullanılan Amsakrin adlı ilacın DNA ile etkileşimini yeni ilaçlar dizayn etmek için, ilaçların etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla çalışmışlardır. Amsakrin-DNA kompleksinin bağlanması, X-ray kristalografisi ve NMR spektroskopisi ile değerlendirmek mümkün olmayıp, bu bağlanma UV-visible, FT-Raman ve circular dichroism spektroskopisi teknikleri ile tespit edilmiştir. Bu tekniklerin uygulanması sonucunda Amsakrin'in DNA'ya bağlanma sabiti, bağlanma türü ve DNA'nın konformasyonuna etkisi belirlenmiştir. Sonuçlar Amsakrin'in DNA'ya baz çiftleri boyunca bağlandığını göstermiş ve bağlanma sabiti  $K_b=1.2(\pm 0.1) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır [102]. Şekil 2.54'de DNA'nın ve Amsakrin-DNA kompleksinin farklı mol oranlarında birleşmesiyle oluşan UV-visible spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.54. DNA'nın ve Amsakrin-DNA kompleksinin farklı mol oranlarında birleşmesiyle oluşan UV-visible spektrumu

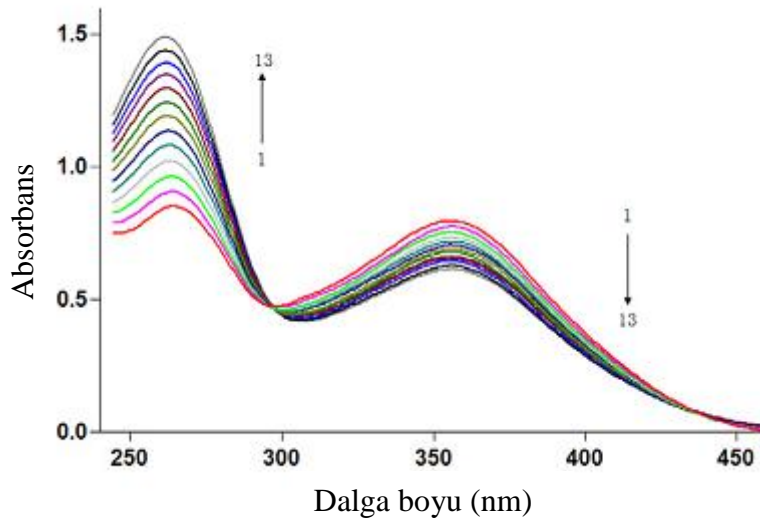
Shahabadi ve ark. (2012), ilaç olan Levetiracetam ve DNA etkileşimini absorpsiyon, emisyon, circular dichroism (CD), erime ısı (T<sub>m</sub>) eğrisi ve viskozite çalışmaları ile araştırmıştır. Spektroskopik çalışmalarla, Levetiracetam ile DNA'nın iyi bir şekilde bağlandığı bulunmuş ve bu bağlanma sonucunda bağlanma sabitini  $K_b=4.9(\pm 0.2) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplamışlardır. Florometrik çalışmalar ışığında ilacın DNA'ya çizgi şeklinde bağlandığı görülmüştür. CD spektrumları ile ilacın DNA'ya bağlandığında viskozitesindeki değişimler ölçülmüştür [103]. Şekil 2.55'de  $5.0 \times 10^{-5} \text{ M}$  DNA ve DNA'nın artan miktarlarda Levetiracetam ile kompleksinin absorpsiyon spektrumu verilmiştir.





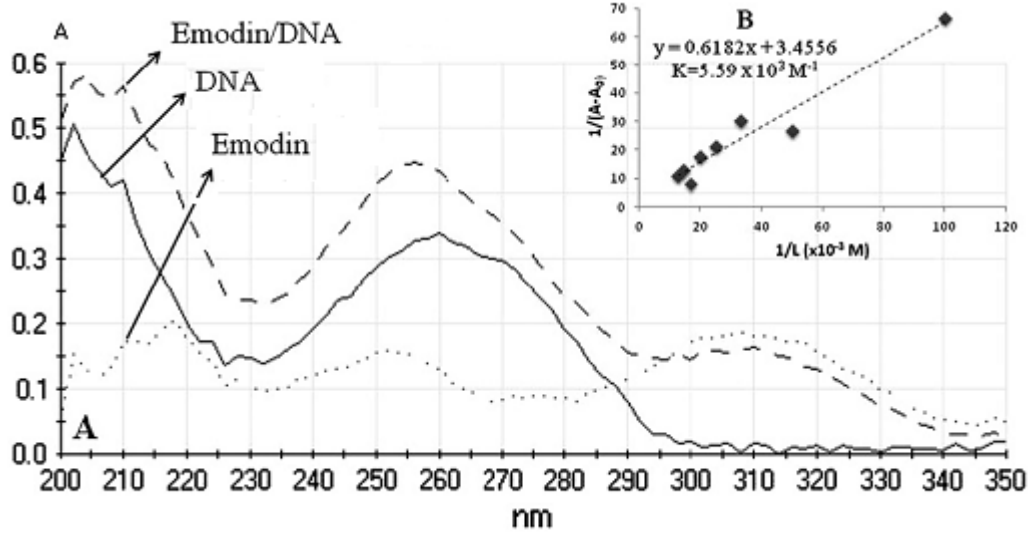
Şekil 2.55.  $5 \times 10^{-5}$  M DNA ve DNA'nın artan miktarlarda Levetiracetam ile kompleksinin absorpsiyon spektrumu

Zhang ve ark. (2012), Luteolin'in calf thymus DNA ile etkileşimini fizyolojik şartlar altında (tris-HCl tampon çözeltisi, pH 7.4) UV-vis spektroskopisi, floresans spektroskopisi ve viskozite ölçümleri ile analiz etmişlerdir. Deneysel sonuçlara göre Luteolin, DNA'ya interkalatif bağlanma ile bağlanmıştır. UV-vis spektroskopisinde yapılan analizler ile Luteolin'in DNA'ya bağlanma sabiti  $4.52 \times 10^4$  L.mol<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur. Termodinamik parametrelerin de ( $\Delta H$ ,  $\Delta S$ ,  $\Delta G$ ) hesaplandığı bu çalışmada Luteolin'in DNA'ya hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler yardımıyla bağlandığı saptanmıştır [104]. Şekil 2.56'da  $5,6 \times 10^{-5}$  M Luteolin ile farklı konsantrasyonlardaki DNA'nın UV absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



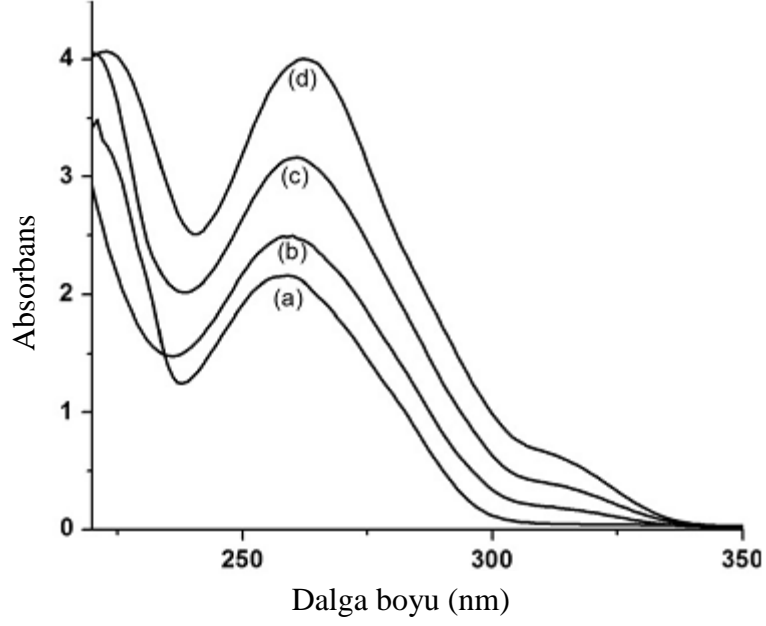
Şekil 2.56.  $5,6 \times 10^{-5}$  M Luteolin ile farklı konsantrasyonlardaki DNA'nın UV absorpsiyon spektrumu

Saito ve ark. (2012), antitümör ve antibakteriyel tedavide kullanılan Emodin'in DNA ile etkileşim çalışmalarını FT-IR spektroskopisi ve UV absorpsiyon spektroskopisi tekniklerini kullanarak incelemişlerdir. FT-IR ölçümleri, ilacın DNA'ya, DNA'nın adenin ve timin baz çiftlerinden bağlandığını göstermiştir. Emodin'in DNA'ya bağlanması ile DNA'nın konformasyonunda herhangi bir değişiklik olmadığı tespit edilmiş ve bağlanma sabiti  $K_b = 5.59 \times 10^3$  M<sup>-1</sup> olarak hesaplanmıştır [105]. Şekil 2.57'de Emodin'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



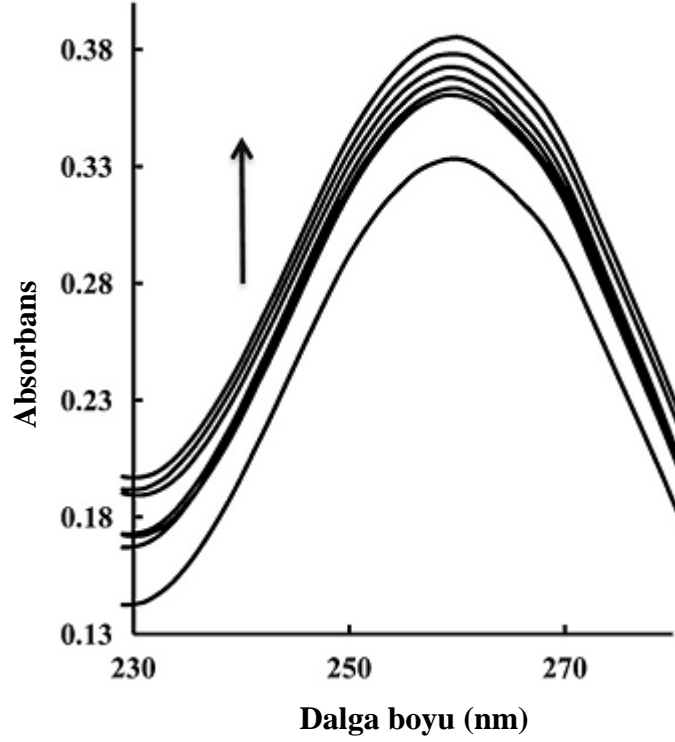
Şekil 2.57. Emodin'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu

Tyagi ve ark. (2012), kemoterapik bir ilaç olan ve çeşitli kanser tedavisinde kullanılan Vinblastin'in DNA ile etkileşimini fourier transform infrared (FT-IR) ve UV-visible absorpsiyon spektroskopisi teknikleri yardımı ile araştırmışlardır. FT-IR analizleri Vinblastin'in DNA'ya fosfat temelinde, A-T ve G-C bazları boyunca bağlandığını göstermiştir. UV spektroskopisi çalışmaları, Vinblastin'in DNA ile etkileşiminin, DNA çift sarmalı arasında olduğunu göstermiş ve DNA'ya bağlanma sabiti  $K_b=1.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. Moleküler yerleştirme çalışmaları Vinblastin'in DNA'ya adenin bazından bağlandığını ortaya çıkarmıştır. Ayrıca spektroskopik çalışmalar, Vinblastin-DNA kompleksi sonucunda DNA'nın  $\beta$ -konformasyonunda büyük değişimin olduğunu ortaya çıkarmıştır [106]. Şekil 2.58'de farklı konsantrasyonlardaki Vinblastin ile DNA'nın etkileşimiyle elde edilen absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



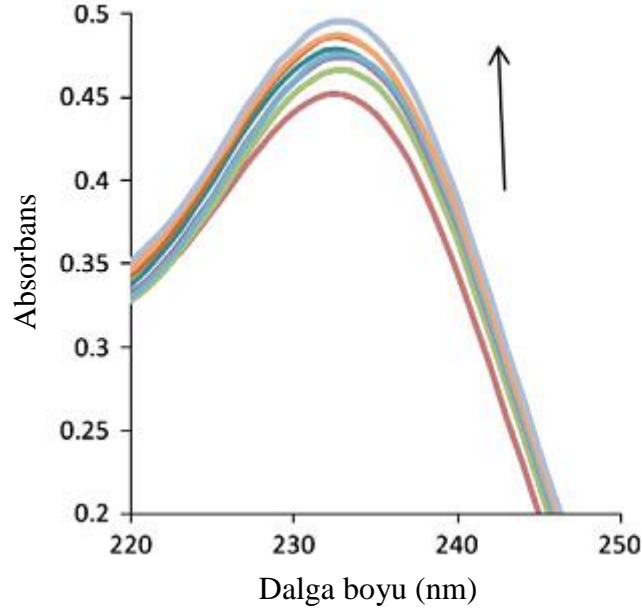
Şekil 2.58. Farklı konsantrasyonlardaki Vinblastin ile DNA'nın etkileşmesiyle elde edilen absorpsiyon spektrumu (a) DNA (b) DNA+0.2 mM Vinblastin (c) DNA+0.4 mM Vinblastin (d) DNA+0.6 mM Vinblastin

Jalali ve ark. (2012), bu çalışmada nöroleptik ilaç olan Gabapentin'in calf thymus DNA'ya (ctDNA) bağlanmasını, dönüşümlü voltametri ve çeşitli spektroskopi metotları (UV-vis spektrofotometrisi, spektroflorometri ve circular dichroism) ile aydınlatılmıştır. Analizler sonucunda Gabapentin'in oksidasyon pik akımında ctDNA varlığında azalma görülmüştür. Dönüşümlü voltametriye ilaç-DNA kompleksi negatif yönde pik verirken, UV-vis absorpsiyon spektroskopisi, voltametri ve spektroflorometrik ölçümleri sonucunda bağlanma sabitleri elde edilmiştir [107]. Şekil 2.59'da Gabapentin'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



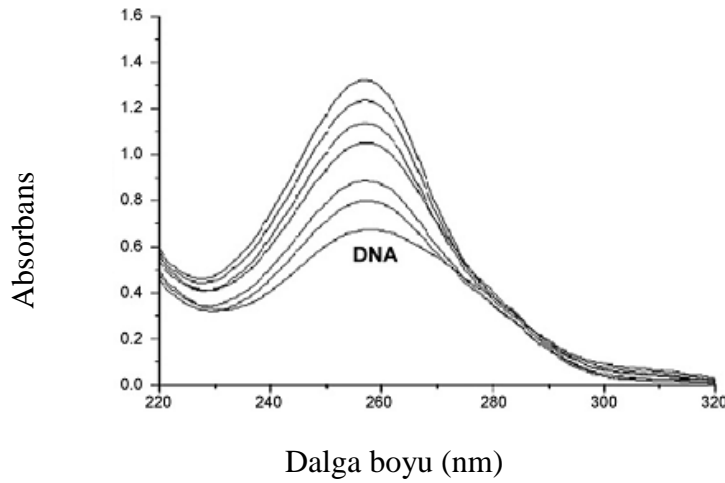
Şekil 2.59. Gabapentin'in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu

Shahabadi ve ark. (2012), antidiyabetik ilaç olan Metformin ile calf thymus DNA arasındaki etkileşimi UV-görünür absorpsiyon, floresans, CD spektroskopisi ve viskozite ölçümlerini kullanarak aydınlatmışlardır. DNA-ilaç kompleksinin UV-vis absorpsiyon çalışmalarından  $K_b=8.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak bulunmuştur. CD spektroskopisi ile DNA'nın konformasyonu incelenmiş olup, viskozite ölçümleri ile ilacın DNA'ya nasıl bağlandığı tespit edilmiştir [108]. Şekil 2.60'da  $3 \times 10^{-5} \text{ M}$  Metformin'e  $(0-5.7) \times 10^{-5} \text{ M}$  konsantrasyon aralığında DNA'nın eklenmesi ile tris-HCl tamponunda absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



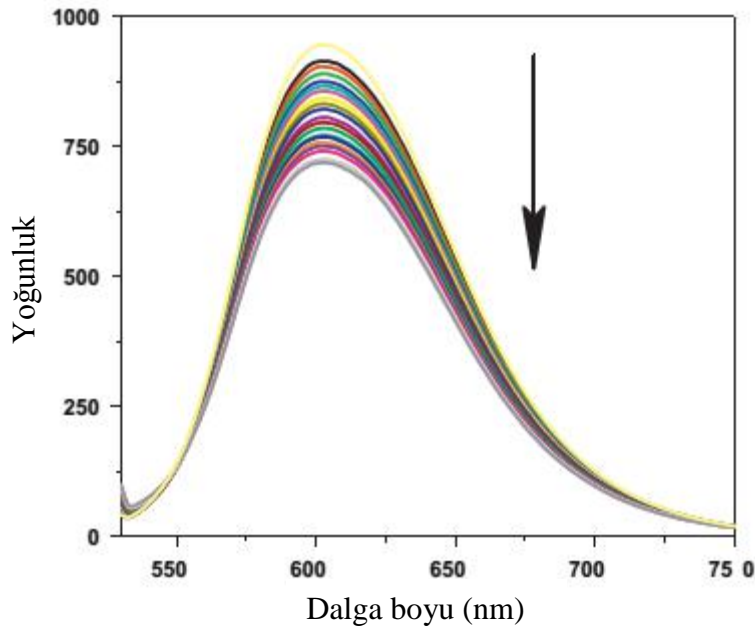
Şekil 2.60.  $3 \times 10^{-5}$  M Metformin'e  $(0-5.7) \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığında DNA'nın eklenmesi ile tris-HCl tamponunda absorpsiyon spektrumu

Charak ve ark. (2012), kanser tedavisinde kullanılan antikanser ilaç olan Klorambusil (CMB) ile DNA etkileşimini ve DNA'nın yapısında meydana gelen konformasyonel değişimleri spektroskopik tekniklerle aydınlatmışlardır. FT-IR spektroskopisi, UV-visible spektroskopisi, CD spektroskopisi ve moleküler yerleştirme çalışmaları, CMB ile DNA arasındaki etkileşimleri açıklamak ve bağlanma sabitini hesaplamak için kullanılmıştır. Sonuç olarak bağlanma sabiti  $1.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$  olarak tespit edilmiş olup, FT-IR ve CD çalışmaları, ilacın DNA konformasyonunda değişikliğe yol açmadığını göstermiştir [109]. Şekil 2.61'de DNA'nın ve DNA ile farklı konsantrasyon aralığındaki Klorambusil'in absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



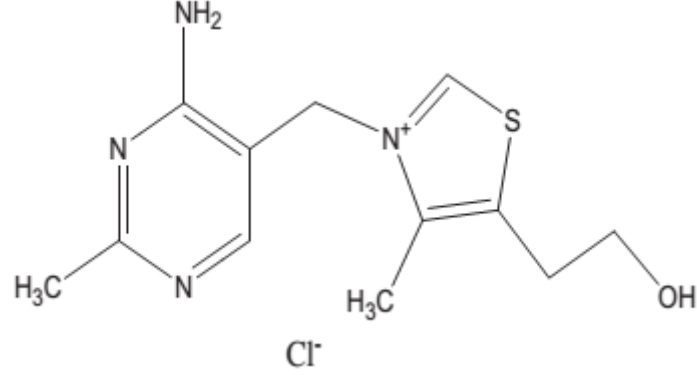
Şekil 2.61. DNA'nın ve DNA ile farklı konsantrasyon aralığındaki Klorambusil'in absorpsiyon spektrumu

Vijayabharathi ve ark. (2012), antibiyotik etki gösteren Resistomisin'in calf thymus DNA ve sığır serum albümin ile etkileşimini, spektrofotometrik, spektrofluorometri, circular dichroism (CD) ve senkronize floresans teknikleri ile aydınlatmışlardır. Bu çalışmalar sonucunda ilacın DNA'ya bağlanma yerleri ve bağlanma sabitleri hesaplanmıştır. Ayrıca floresans ölçümleri, ilacın DNA konformasyonunda yaptığı değişiklikleri açığa çıkarmıştır [110]. Şekil 2.62'de DNA ve farklı konsantrasyonlardaki Resistomisin'in etkileşimi ile elde edilen emisyon spektrumu verilmiştir.



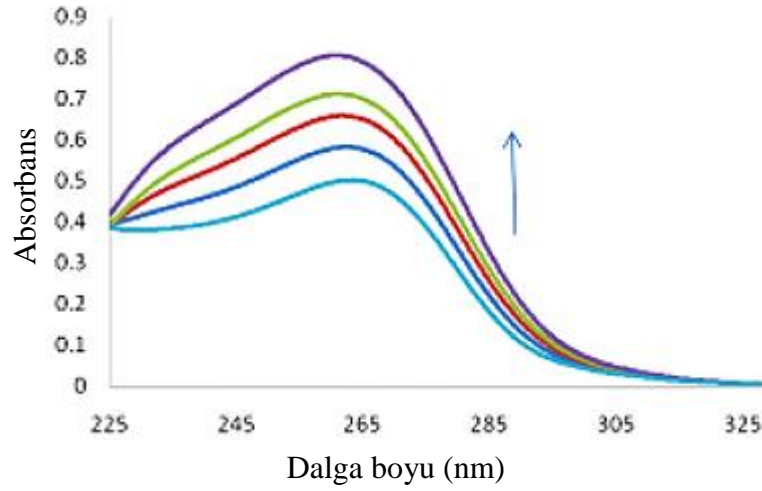
Şekil 2.62. DNA ve farklı konsantrasyonlardaki Resistomisin'in etkileşimi ile elde edilen emisyon spektrumu

Brahman ve ark. (2012), vitamin B<sub>1</sub> ile DNA'nın etkileşimini, UV-vis spektroskopisi ve çok duvarlı karbon nanotüp elektrot kullanarak diferansiyel puls voltametri ile karakterize etmişlerdir. Vitamin B<sub>1</sub>'in diferansiyel puls voltamogramlarında DNA eklendiğinde pik potansiyelinin negatif değerlere kaydığı ve pik akımının azaldığı gözlenmiştir. UV çalışmaları sonucunda ise bağlanma sabiti 5.097 M<sup>-1</sup> olarak hesaplanmıştır. Analizler sonucunda DNA ile vitamin B<sub>1</sub> arasında elektrostatik etkileşimin olduğu belirlenmiştir [111]. Şekil 2.63'de Vitamin B<sub>1</sub>'in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.63. Vitamin B<sub>1</sub>'in kimyasal yapısı

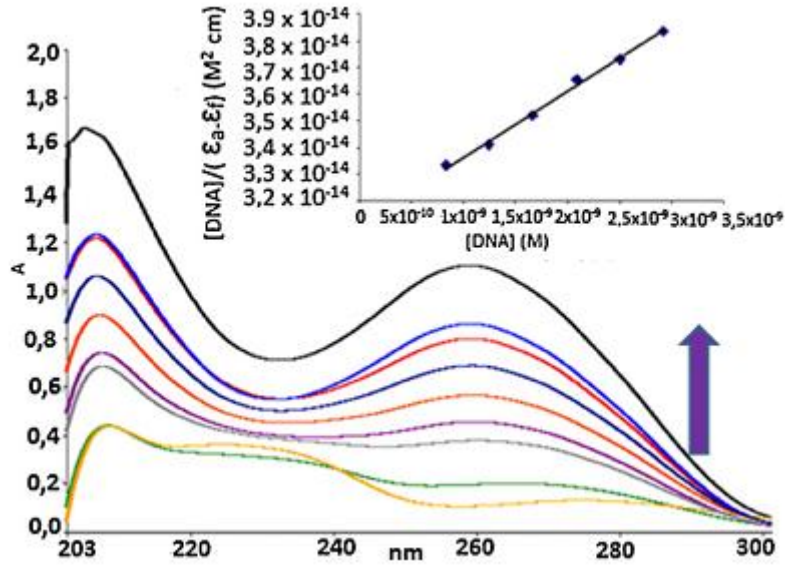
Arshad ve ark. (2012), İzonikotinik asit hidrazit (INH) ve onu iki analogunun DNA ile etkileşimini UV spektroskopisi ve dönüşümlü voltametri (CV) yöntemleri ile pH ve sıcaklıkların fizyolojik şartlarında aydınlatmışlardır. Deneysel sonuçlar hidrazit-DNA komplekslerinin güçlü bir şekilde ve interkalasyon yoluyla bağlandığını göstermiştir. Bağlanma sabitleri UV spektrofotometrisi ve CV analizleri sonuçlarına göre hesaplanmıştır. İlaçların hidrojen bağlarıyla DNA'ya bağlandığı saptanmış ve 3 analogun farklı pH'larda bağlanma sabitleri hesaplanmıştır [112]. Şekil 2.64'de INH'nin artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.64. INH'nin artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV absorpsiyon spektrumu

Demirezen ve ark. (2012), Trimetoprim'in (TMP), Cu(II), Zn(II), Pt(II), Ru(III) ve Fe(III) komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu kompleksler UV-vis, IR, kütle ve <sup>1</sup>H NMR gibi spektroskopik teknikleri içeren çalışmalarla karakterize edilmiştir. CHN element analizi, elektrokimyasal ve termal analizler ile kompleksler karakterize edilmiştir. Bütün komplekslerin elektrokimyasal özellikleri dönüşümlü voltametri (DV) ile camısı karbon

elektrot kullanılarak incelenmiştir. Komplekslerin biyolojik aktiviteleri, UV spektroskopisi ve dönüşümlü voltametri teknikleri kullanılarak calf thymus DNA'ya bağlanma yeteneklerine göre değerlendirilmiştir. Aynı zamanda komplekslerin calf thymus DNA'ya bağlanma sabitleri hesaplanmıştır. Dönüşümlü voltametri çalışmaları, komplekslerin CTDNA'ya hem interkalatif hem de elektrostatik bağlanma türleri ile bağlanabildiğini göstermiştir. Komplekslerin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Komplekslerin antifungal aktiviteleri, iki farklı mantar türüne karşı ölçülmüş ve hemen hemen bütün kompleksler bakteri ve mantar türlerine karşı mükemmel bir aktivite göstermiştir. TMP, CTDNA, metal iyonları ve metal komplekslerinin morfolojisi elektron tarama mikroskobu (SEM) ile araştırılmıştır. Ayrıca bileşiklerin CTDNA ile etkileşimleri diferansiyel puls voltametri tekniği ile CTDNA modifiye edilmiş kalem grafit elektrot kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmada ilaçların ilaçların CTDNA'ya etki mekanizması, guanin oksidasyon piki sinyallerinin yoğunluğunun azalması ile belirlenmiştir [113]. Şekil 2.65'de  $1 \times 10^{-5}$  M  $[\text{Cu}(\text{Cl})_2(\text{TMP})]$ 'nin artan konsantrasyonlardaki CTDNA ile etkileşiminin UV spektrumu verilmiştir.

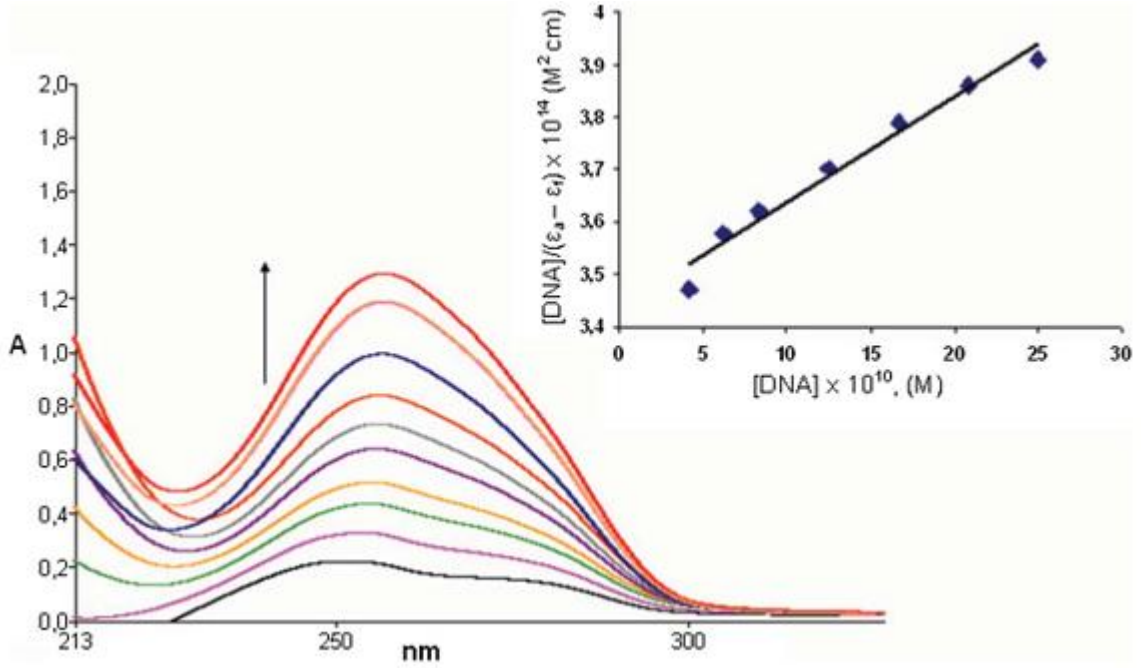


Şekil 2.65.  $1 \times 10^{-5}$  M  $[\text{Cu}(\text{Cl})_2(\text{TMP})]$ 'nin artan konsantrasyonlardaki CTDNA ile etkileşiminin UV spektrumu

Tarinc ve ark. (2012), antiviral ilaç olan Valasiklovir'in Cu(II) kompleksi sentezlenmiş ve elektrokimyasal yöntemlerle karakterize edilmiştir. Komplekslerin elektrokimyasal özellikleri dönüşümlü voltametri (DV) ile camı karbon elektrot kullanılarak incelenmiştir. Metal kompleksin redoks özellikleri tersinir ve difüzyon kontrollü olarak pH'a bağımlı şekilde araştırılmıştır. Çalışmada, oksidasyon/redüksiyon mekanizmaları tartışılmıştır. Ayrıca Valasiklovir'in Cu(II) kompleksi ile çift zincirli calf thymus DNA'nın etkileşimi, UV-



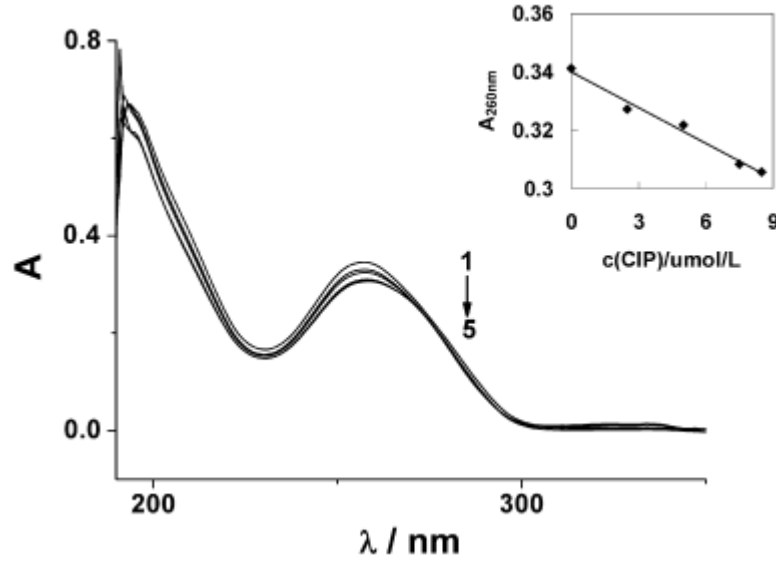
vis spektroskopisi ve camsı karbon elektrot kullanılarak elektrokimyasal tekniklerle incelenmiştir. Ek olarak kompleksin bovine herpes virüsüne karşı sitotoksite aktivitesi araştırılmıştır [114]. Şekil 2.66'da  $1 \times 10^{-4}$  M  $[\text{Cu}(\text{VAL})\text{Cl}_2]$  kompleksinin artan konsantrasyonlardaki ctDNA ile etkileşiminin UV spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.66.  $1 \times 10^{-4}$  M  $[\text{Cu}(\text{VAL})\text{Cl}_2]$  kompleksinin artan konsantrasyonlardaki ctDNA ile etkileşiminin UV spektrumu

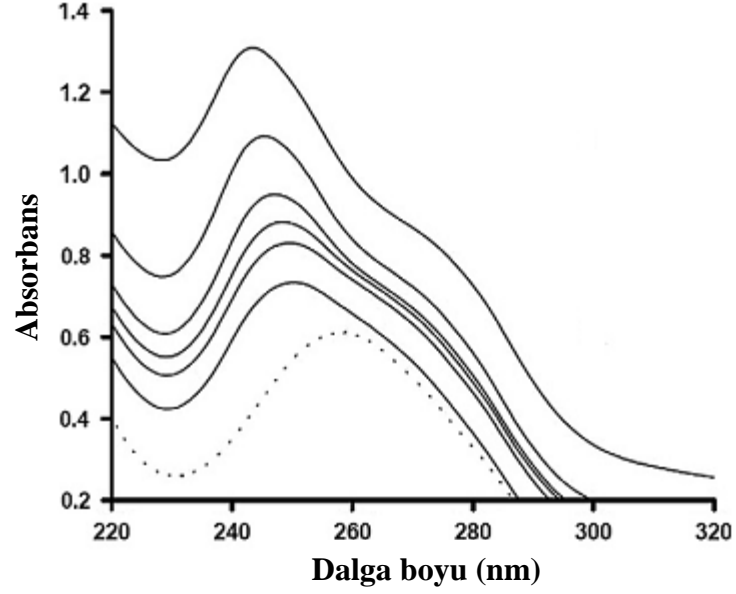
Li ve ark. (2013), antibiyotik özellik gösteren Siprofloksazin'in (CIP) telomerik insan DNA'sı ile etkileşimini in-vitro olarak UV, floresans, CD, elektrosprey iyonizasyon kütle spektroskopileri (ESI-MS) ve moleküler biçimlendirme metotları ile aydınlatmışlardır. CIP ve DNA'nın etkileşimi sonucunda ultraviolet (UV) absorpsiyonlarında hipokromik etki ve kırmızıya kayma görülmüştür. CIP'in floresans söndürmesinde, DNA eklendiğinde sabit söndürme olduğu belirlenmiştir. CIP'in ve DNA'ya bağlanma sabiti  $9.62 \times 10^4$  L.mol<sup>-1</sup> olarak hesaplanmıştır. Elektrosprey iyonizasyon kütle spektrofotometrisinde (ESI-MS), DNA ve CIP kompleksinin 1:1 oranında kovalent olmayan kompleks oluşturduğu bulunmuştur. UV erime ve circular dichroism (CD) analizleri sonucu bağlanma türünün oluk bağlanma olduğu ve DNA'nın yapısında meydana gelen konformasyonel değişimler açığa çıkarılmıştır. Moleküler biçimlendirme çalışmaları ile CIP'in DNA'nın GC bazı bulunan bölgelerine bağlandığı belirlenmiştir. Sonuç olarak bu etkileşime hidrojen bağları ve Van der Waals çekim kuvvetlerinin katkısının olduğu ve DNA-CIP etkileşiminin ana kaynağının DNA'nın guanin

bazı olduğu tespit edilmiştir [115]. Şekil 2.67’de Siprofloksazin’in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV spektrumu gösterilmiştir.



Şekil 2.67. Siprofloksazin’in artan konsantrasyonlardaki DNA ile etkileşiminin UV spektrumu

Agarwal ve ark. (2013), kemoterapik ilaç olan Mitoksantron’un (MTX) calf thymus DNA ile etkileşimini spektroskopik yöntem kullanarak çalışmışlardır. Mitoksantron sentetik bir ilaç olup, yaygın bir şekilde çeşitli kanser türlerinin tedavisinde güçlü bir kemoterapik ajan olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada DNA ve MTX etkileşimi, tampon çözelti kullanılarak FTIR, UV-visible, absorpsiyon ve CD spektroskopik teknikleri ile araştırılmıştır. DNA ve MTX’in bağlanma sabitinin  $3.88 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  bulunması, DNA çift sarmalı ile ilacın yüksek afinite ile bağlandığını göstermiştir. Bu çalışma, spektroskopik analizlerin, ilaç-biyomolekül komplekslerinin karakterize edilmesi için ilaçların biyomoleküllerin yapısında meydana getirdiği etkilerin aydınlatılabilmesi için kullanılabileceğini göstermiştir [116]. Şekil 2.68’de Mitoksantron’un artan konsantrasyonlardaki calf thymus DNA ile etkileşiminin UV spektrumu verilmiştir.

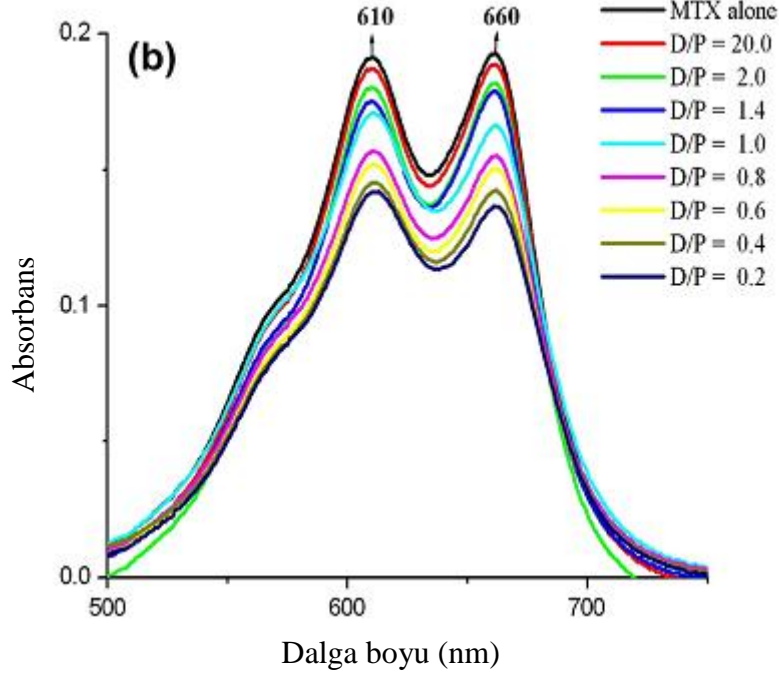


Şekil 2.68. Mitoksantron'un artan konsantrasyonlardaki calf thymus DNA ile etkileşiminin UV spektrumu

Rafique ve ark. (2013), antikanser ilaç olan Metotreksat (MTX) ile DNA etkileşimi elektrokimyasal ve spektroskopik metodlarla analiz etmişlerdir. DNA ile MTX'in bağlanma mekanizması potansiyometrik akım tekniğine ek olarak UV-visible ve FT-IR çalışmalarıyla aydınlatılmıştır. MTX için DNA'ya bağlanma sabiti  $K_b=3.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  olarak bulunmuştur. FT-IR araştırmaları ile MTX-DNA etkileşiminde karakteristik IR absorpsiyon bandında DNA'nın bütün bazlarında ve fosfat grubunda önemli değişimler gözlemlenmiştir [117].

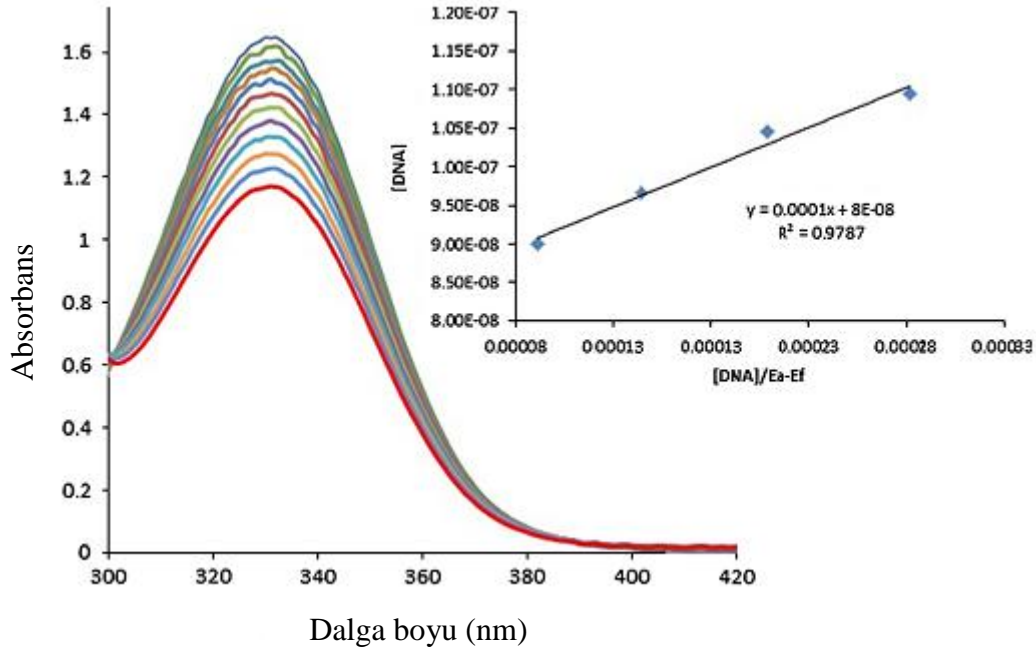
Radi ve ark. (2013), DNA ile antineoplastik ilaç olan Etoposit'in etkileşimini voltametrik ve spektroskopik yöntemlerle incelemişlerdir. Voltametrik çalışmalar, diferansiyel puls voltametri (DPV) ve dönüşümlü voltametri (DV) teknikleri ile fosfat tamponunda (pH 4.5 ve 7.4) gerçekleştirilmiş ve iki oksidasyon piki bulunmuş, sonuç olarak bağlanma sabitleri pH 4.5 için  $4.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  ve  $4.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ , pH 7.4 için  $5.2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  ve  $5.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır [118].

Awasthi ve ark. (2013), Mitoksantron'un DNA sitelerine bağlanmasını absorbans, floresans ve circular dichroism (CD) spektroskopisi teknikleri ile aydınlatmışlardır. İlacın, GC ve AT DNA bazlarına bağlanma sabitleri sırasıyla  $3.7 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  ve  $1.3 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. CD bantları, GC baz çifti polimerindeki bozunmanın, AT polimerine göre daha çok olduğunu göstermiştir. Çalışma sonucunda Mitoksantron'un yan zincirlerinin özellikle DNA'nın baz çiftleri arasına bağlandığı görülmüştür [119]. Şekil 2.69'da MTX ve DNA baz çiftlerinin farklı oranlarda birleştirilmesiyle elde edilen absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.69. MTX ve DNA baz çiftlerinin farklı oranlarda birleştirilmesiyle elde edilen absorpsiyon spektrumu

Shahabadi ve ark. (2013), antiinflamatuvar ilaç olan Mesalamin (5-ASA) ile calf thymus DNA (ctDNA) arasındaki etkileşimi fizyolojik pH'da absorpsiyon, emisyon, circular dichroism (CD), dönüşümlü voltametri (DV), viskozite ölçümü ve moleküler biçimlendirme çalışmaları ile aydınlatmışlardır. Bu araştırma ile bağlanma sabiti ( $K_b$ ) hesaplanmıştır. Termodinamik parametreler, ctDNA ile 5-ASA arasındaki etkileşimde hidrojen bağlarının ve Van der Waals çekim kuvvetinin büyük rol oynadığını göstermiştir. Deneysel ve moleküler biçimlendirme çalışmalarının sonucunda 5-ASA'nın, DNA'ya küçük oluklu bağlandığı ve bağlanma tercihini GC bazları bakımından zengin bölgelere kullandığı görülmüştür [120]. Şekil 2.70'de  $5 \times 10^{-5}$  M 5-ASA'nın,  $(0-9.1) \times 10^{-4}$  M konsantrasyon aralığındaki DNA varlığındaki UV absorpsiyon spektrumu verilmiştir.

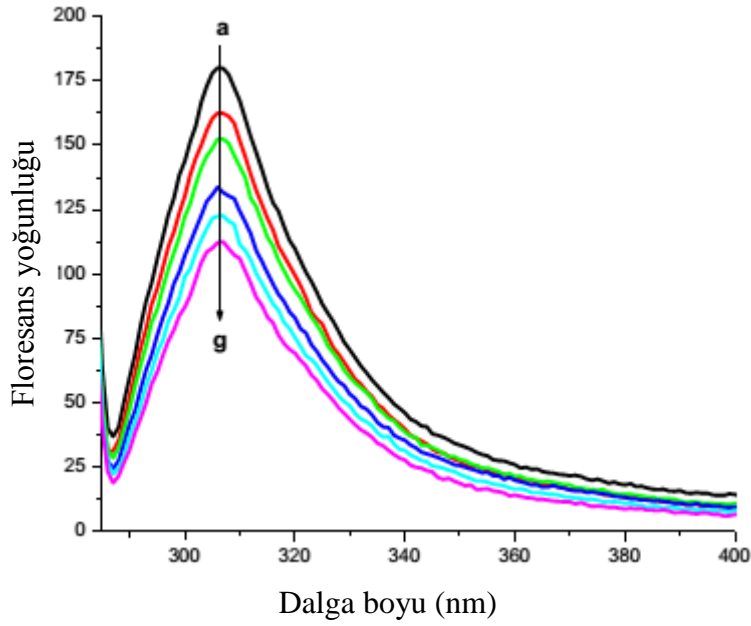


Şekil 2.70.  $5 \times 10^{-5}$  M 5-ASA'nın,  $0-9.1 \times 10^{-4}$  M konsantrasyon aralığındaki DNA varlığındaki UV absorpsiyon spektrumu

Sirajuddin ve ark. (2013), oluşturdukları review yayında, ilaç-DNA etkileşimlerini çeşitli deneysel metodlarla inceleyen araştırmaları sunmuşlardır. Kimya, moleküler biyoloji ve tıp alanında yapılan bu araştırmalar ilaç moleküllerinin DNA'ya nasıl bağlandığını açıklamıştır. Ortaya çıkan bu çalışma ilaçların DNA'ya bağlanma mekanizmasını belirlemek ve yeni dizayn edilecek ilaçlar için en az yan etkili ilaç sentezlenebilmesi açısından farmakolojide önemli rol oynamaktadır. Bu review, UV-visible spektroskopisi, floresans spektroskopisi ve dönüşümlü voltametri ile yapılan çalışmaları ve bu çalışmalar sonucunda ilaçların DNA'ya bağlanma sabitlerini barındırmaktadır [121].

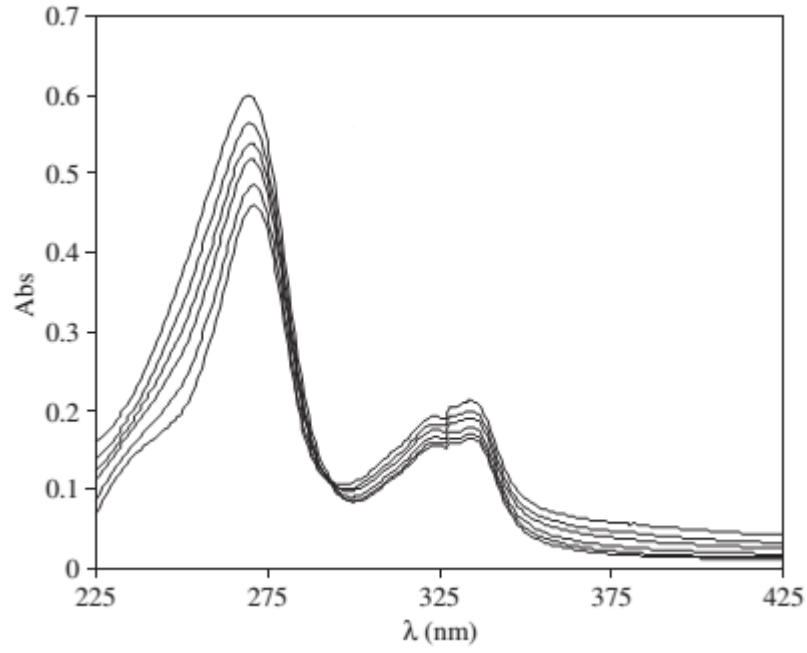
Bi ve ark. (2013), Salbutamol ile DNA etkileşimini floresans, UV absorpsiyon spektroskopisi, viskozite ölçümü ve DNA eritme tekniklerini kullanarak incelemiştir. Absorpsiyon spektroskopisinde DNA'nın eklenmesiyle Salbutamol'ün hiperkromik etki gösterdiği; DNA çözeltisine Salbutamol eklendiğinde, DNA'nın erime sıcaklığında fark edilir bir artışın olmadığı; floresans çalışmalarında Salbutamol-DNA kompleksinin yoğunluğunun azaldığı ve iyonik gücünün arttığı; Salbutamol varlığında DNA'nın viskozitesinin değişmediği ve Salbutamol'ün çift zincirli DNA'ya (dsDNA) bağlanma sabitinin, tek zincirli DNA'ya (ssDNA) bağlanma sabitinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Termodinamik çalışmalarla Salbutamol'ün DNA'ya bağlanmasında hidrojen ve Van der Waals bağlarının önemli rol oynadığı düşünülmüştür [122]. Şekil 2.71'de  $2.5 \times 10^{-5}$  M Salbutamol'ün 0-

$11.04 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki DNA ile etkileşimi sonucu emisyon spektrumu verilmiştir.



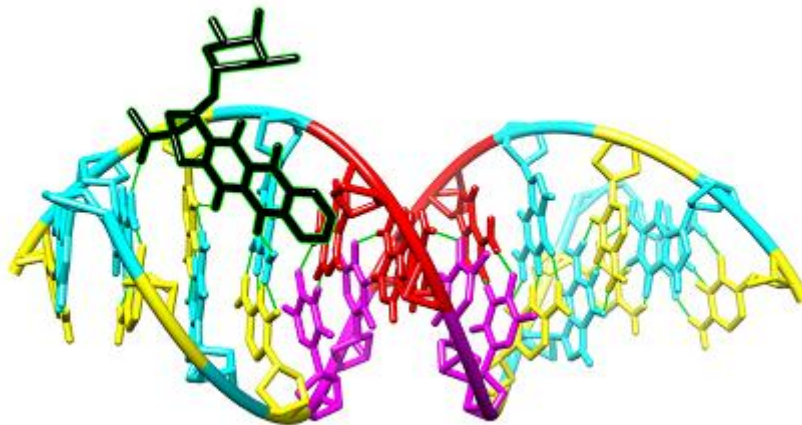
Şekil 2.71.  $2.5 \times 10^{-5}$  M Salbutamol'ün  $0-11.04 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki DNA ile etkileşimi sonucu emisyon spektrumu

Fotouhi ve ark. (2013), antibiyotik ilaç olan Siprofloksazin'in (Cf) calf thymus çift sarmal DNA ile etkileşimini dönüşümlü voltametri, floresans emisyon spektroskopisi ve UV-vis spektroskopisi ile incelemiştir. DNA varlığında Cf'nin oksidasyon pikinde pozitif değişiklik gözlenmiş ve akımda azalma belirlenmiştir. pH'sı 7 olan Britton-Robinson tamponunda çalışılmış olup bu veriler sonucunda bağlanma sabiti ( $K_b$ )  $3.98 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$  olarak hesaplanmıştır. Bu metod serum örneklerinde de DNA analizi için uygulanmıştır [123]. Şekil 2.72'de Cf'nin artan konsantrasyonlardaki ct-DNA ile etkileşiminin UV spektrumu verilmiştir.



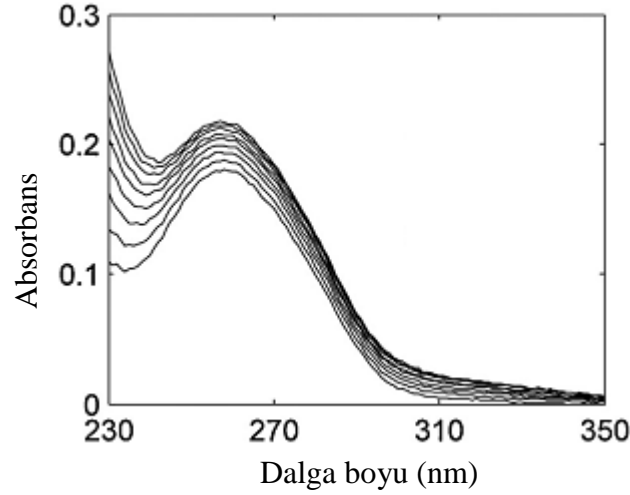
Şekil 2.72. Cf'nin artan konsantrasyonlardaki ct-DNA ile etkileşiminin UV spektrumu

Charak ve ark. (2013), çeşitli kanser tedavilerinde kullanılan antikanser ilaç olan İdarubisin ile DNA etkileşimini spektroskopik ve moleküler yerleştirme teknikleri ile belirlemişlerdir. Çalışma için FT-IR spektroskopisi, CD spektroskopisi teknikleri kullanılmış olup, bu analizler sonucunda ilacın DNA'ya guanin ve sitozin bazları yoluyla bağlandığını saptamışlardır. İlacın DNA'ya bağlanma sabiti hesaplanmış ve ilacın DNA'ya bağlanmasıyla DNA'nın  $\beta$ - konformasyonunda değişimlerin meydana geldiği tespit edilmiştir [124]. Şekil 2.73'de İdarubisin-DNA etkileşimi moleküler yerleştirme çalışmaları ile şematize edilmiştir.



Şekil 2.73. İdarubisin-DNA etkileşiminin moleküler yerleştirme çalışmaları ile şematize edilmesi

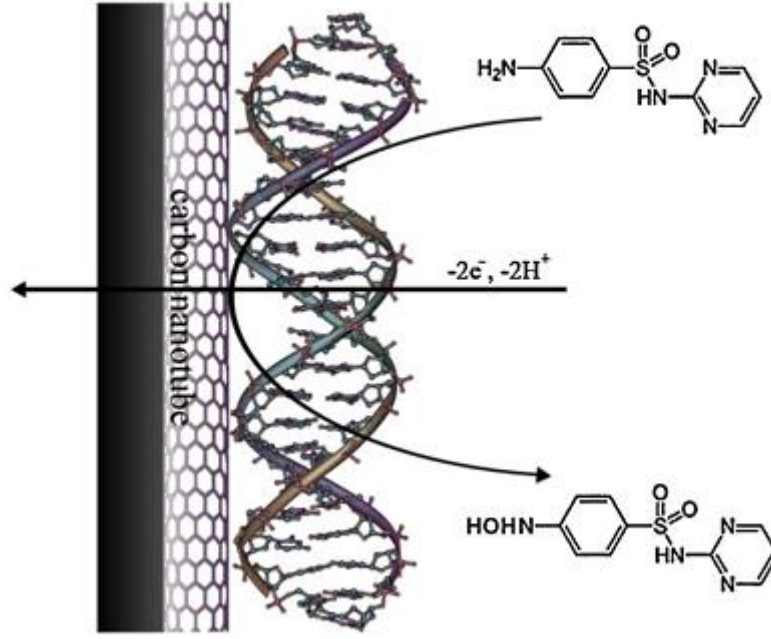
Zhang ve ark. (2013), böcek ilacı olan Siyanazin ile calf thymus DNA'nın etkileşimini etidyum bromid kullanarak UV-vis absorpsiyon, floresans, circular dichroism (CD) ve fourier transform infrared (FT-IR) spektroskopisi teknikleri ile aydınlatmışlar, viskozite ölçümlerini de yapmışlardır. Bu deney sonuçlarına göre 298 K sıcaklığında ilacın DNA'ya bağlanma sabitini  $2.65 \times 10^4 \text{ L.mol}^{-1}$  olarak hesaplamışlardır [125]. Şekil 2.74'de Siyanazin ile çift sarmal calf thymus DNA etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.74. Siyanazin ile çift sarmal calf thymus DNA etkileşiminin UV-vis absorpsiyon spektrumu

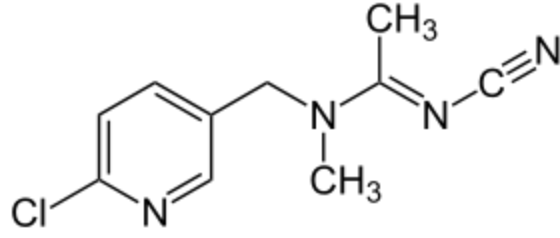
Fotouhi ve ark. (2013), antimikrobiyal ilaç olan Sülfadiazin (SD) ile DNA etkileşimini çok duvarlı karbon nanotüplerle modifiye edilmiş camsı karbon elektrot (MWCNT-GCE) aracılığıyla dönüşümlü voltametri ve UV-vis spektroskopisi yöntemi ile incelemişlerdir. DNA'nın varlığında SD'nin oksidasyon akım piklerinin azaldığı ve pik potansiyelinin pozitif potansiyele kaydığı görülmüştür. SD'nin DNA'ya bağlanması elektrostatik ve interkalatif türde olmuştur. SD'nin DNA'ya bağlanma sabiti  $K_b=2.87 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$  olarak bulunmuş olup, bu metod insan kan plazma örneğindeki ilacın belirlenmesi çalışmalarına da uygulanmıştır [126]. Şekil 2.75'de MWCNT-GCE metodu kullanımının sistematik gösterimi verilmiştir.





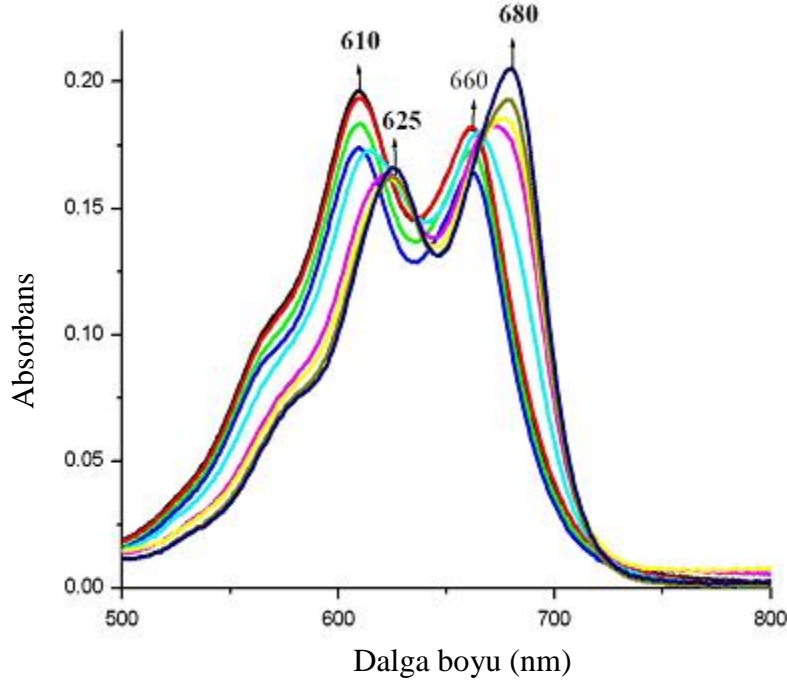
Şekil 2.75. MWCNT-GCE metodu kullanımının sistematik gösterimi

Zhang ve ark. (2013), böceklere karşı yaygın bir şekilde kullanılan böcek ilacı Asetamiprid (ACT) ile calf thymus DNA'nın (ctDNA) etkileşimini, spektroskopik, kemometrik ve moleküler biçimlendirme teknikleri ile aydınlatmışlardır. ACT'nin DNA'ya bağlanma sabiti farklı sıcaklıklarda  $10^3$ - $10^4$  L.mol<sup>-1</sup> değerleri arasında hesaplanmıştır. Termodinamik çalışmalar sonucunda entalpi ve entropinin pozitif değişimlerinin hidrofobik etkileşimlerden kaynaklandığı belirlenmiştir. İyodit söndürme deneyleri, ct-DNA erime çalışmaları ve viskozite ölçümleri sonucunda ACT ile ctDNA arasındaki bağlanma türünün kısmi interkalasyon olduğu tespit edilmiştir. Moleküler yerleştirme ölçümleri, ilacın DNA'ya DNA'nın G-C baz çiftinden bağlandığını göstermiştir. Fourier transform infrared (FT-IR) spektral analizleri bu bulguyu desteklemiştir. Circular dichroism (CD) analizleri, ACT'nin DNA'ya bağlanması ile DNA'nın konformasyonunun  $\beta$ -ctDNA yapısından A-ctDNA yapısına döndüğünü açığa çıkarmıştır [127]. Şekil 2.76'da Asetamiprid'in kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.76. Asetamiprid'in kimyasal yapısı

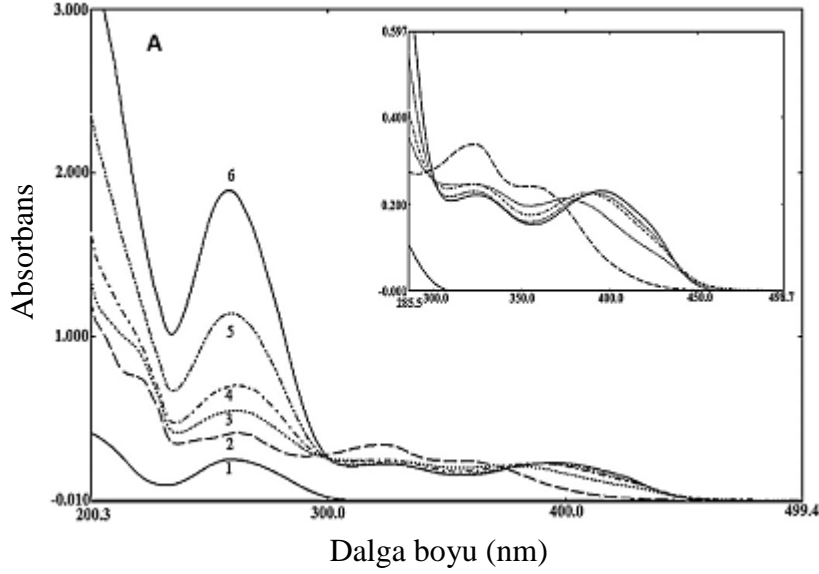
Dogra ve ark. (2013), antikanser ilaç olan Mitoksantron'un (MTX) DNA ile etkileşimini absorpsiyon, floresans ve circular dichroism (CD) spektroskopisi ile incelemişlerdir. DNA ve MTX'in farklı oranda etkileşmesini sağlayıp, bağlanma sabitlerini  $1.8 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  ve  $1.38 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$  olarak bulmuşlardır [128]. Şekil 2.77'de Mitoksantron'un kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.77. Mitoksantron'un farklı oranlarda DNA ile etkileşiminin absorpsiyon spektrumu

Topal ve ark. (2014), antikanser ilaç olan Lapatinib'in (LPT) çift zincirli DNA (dsDNA) ile etkileşimini elektrokimyasal ve spektroskopik tekniklerle incelemişlerdir. Bu çalışmada Lapatinib'in elektro-oksidasyon mekanizması, bir camı karbon elektrot (GCE) kullanılarak çeşitli voltametrik tekniklerle incelenmiştir. Bu çalışmaya pH etkisi dönüşümlü voltametri ile belirlenmiş, sonuç olarak birinci ve ikinci piklerin sırasıyla difüzyon ve adsorpsiyon piki olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çift zincirli calf thymus DNA (ct-dsDNA) ile ilaç arasındaki elektrokimyasal etkileşim çalışmaları biyosensör dizaynı için yapılmıştır. LPT

ve ct-dsDNA arasındaki etkileşim mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için spektrofotometrik çalışmaları yapılmıştır. LPT ve DNA arasındaki bağlanma sabiti elektrokimyasal, UV-visible spektroskopisi ve floresans spektroskopileri için sırasıyla  $6.03 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ,  $4.20 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  ve  $3.50 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. Elektrokimyasal ve spektroskopik çalışmalar dsDNA sarmalına LPT girişimini doğrulamıştır [129]. Şekil 2.78’de LPT-DNA etkileşiminin UV-vis spektrumu verilmiştir.

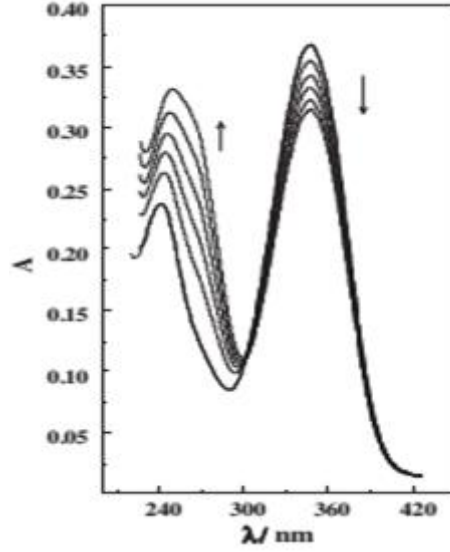


Şekil 2.78. (1) Sadece  $2.95 \times 10^{-5} \text{ M}$  ct-dsDNA (2) sadece  $2.58 \times 10^{-5} \text{ M}$  LPT (3-6)  $2.95 \times 10^{-6} \text{ M}$ - $4.72 \times 10^{-5} \text{ M}$  aralığındaki DNA'nın UV-vis spektrumu

Aydoğdu ve ark. (2014), bu çalışmada, poly (5-amino-2-merkapt-1,3,4-tiadiazol) (PAMT) modifiye edilmiş camı karbon elektrot kullanarak Nitrofurantoin ve çift zincirli DNA'nın (dsDNA) etkileşimini incelemişlerdir. PAMT'nin elektrokimyasal özellikleri dönüşümlü voltametri (DV) ve elektrokimyasal empedans spektroskopisi (EIS) yöntemleriyle belirlenmiş ve camı karbon elektrot (GCE) kullanılarak alınan ölçümleri ile karşılaştırılmıştır. GCE/PAMT/dsDNA ile Nitrofurantoin'in bağlanması diferansiyel puls voltametrisi (DPV) ile araştırılmıştır. Buna göre  $+0.82 \text{ V}$  ölçülen guanin oksidasyon akım pikinde azalma görülmüş ve ölçümler  $0.02 \text{ mol.L}^{-1} \text{ NaCl}$  içeren  $0.5 \text{ mol.L}^{-1}$  asetat tamponunda (pH 4.8) yapılmıştır. Bu etkileşim FT-IR, SEM, CV ve UV spektroskopisi ölçümleri ile desteklenmiş olup bağlanma sabitleri hesaplanmıştır. Ayrıca aynı metod, insan serum örneğindeki analizler için kullanılmış ve duyarlılık, tekrarlanabilirlik, stabilite ve uygulanabilirlikleri ölçülmüştür [130].

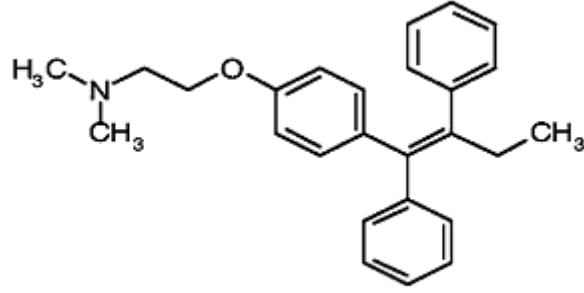
Radi ve ark. (2014), antiparazitik ilaç olan Nitazoksanit (NTZ) ile DNA'nın bağlanma çalışmalarını dönüşümlü voltametri (DV) ve diferansiyel pulse voltametri (DPV) tekniklerini

kullanarak araştırmışlardır. NTZ, fosfat tamponunda iki tersinir oksidasyon piki göstermiştir. CV verilerinden NTZ ve NTZ-DNA için bulunan iki difuzyon katsayısı sırasıyla  $5.1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  ve  $4.9 \times 10^{-9} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$  olarak bulunmuştur. CV ve spektrofotometrik çalışmalara dayalı olarak ise bağlanma sabitleri sırasıyla  $4.1 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  ve  $5.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  bulunmuştur [131]. şekil 2.79’da 50.0  $\mu\text{M}$  Nitozoksanit ile farklı konsantrasyon aralığındaki (0.0-100.0  $\mu\text{M}$ ) DNA’nın UV-vis absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



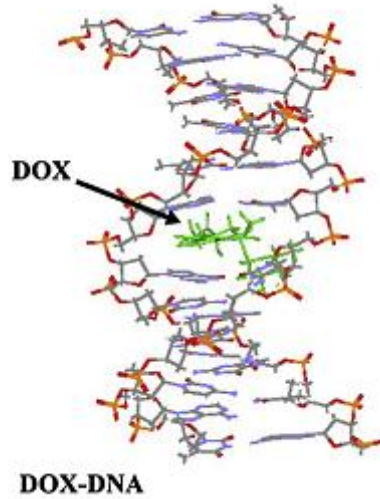
şekil 2.79. 50.0  $\mu\text{M}$  Nitozoksanit ile farklı konsantrasyon aralığındaki (0.0-100.0  $\mu\text{M}$ ) DNA’nın UV-vis absorpsiyon spektrumu

Bourassa ve ark. (2014), antineoplastik ilaçlar olan Tamoksifen, 4-hidroksitamoksifen ve Endoksifen’in DNA’ya bağlanmasını, FT-IR, CD, UV-vis ve floresans spektroskopisi metotlarıyla karakterize etmişlerdir. Yapılan analizler sonucu Tamoksifen ve onun metabolitlerinin DNA’ya hidrofobik ve hidrofilik yollarla bağlandığı görülmüş ve bağlanma sabitleri  $K_{\text{Tam-DNA}}=3.5(\pm 0.2)10^4 \text{ M}^{-1}$ ,  $K_{4\text{-hidroksitam-DNA}}=3.3(\pm 0.4) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ , ve  $K_{\text{Endoks-DNA}}=2.8(\pm 0.8) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. İlaçların bağlanma enerjisi sıralarının ise 4-hidroksitamoksifen>Tamoksifen>Endoksifen şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Yüksek ilaç konsantrasyonlarında ise DNA’nın  $\beta$ -konformasyonunda bir değişiklik meydana gelmediği grlmştir [132]. şekil 2.80’de Tamoksifen’in kimyasal yapısı verilmiştir.



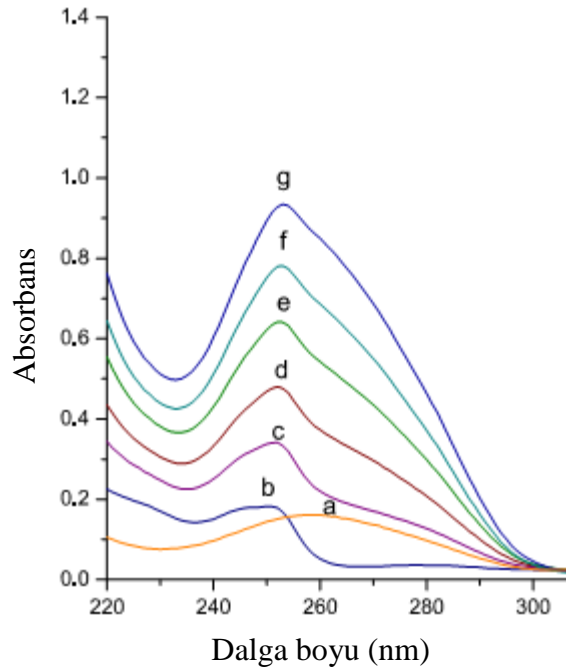
Şekil 2.80. Tamoksifen'in kimyasal yapısı

Agudelo ve ark. (2014), antitümör etkisi olan Doksorubisin (DOX) ve onun analogu N-(trifloroasetil) Doksorubisin'in (FDOX) DNA ile reaksiyonunu, FT-IR, CD, floresans spektroskopisi ve moleküler biçimlendirme yöntemlerini kullanarak incelemişlerdir. Spektroskopik çalışmalar sonucunda bağlanma sabitleri hesaplanmış ve buna göre  $K_{DOX-DNA}=2.5(\pm 0.5)\times 10^4 M^{-1}$  ve  $K_{FDOX-DNA}=3.4(\pm 0.7)\times 10^4 M^{-1}$  olarak bulunmuştur. Doksorubisin'in DNA'ya bağlanması ile DNA'nın konformasyonunda büyük değişimler gözlenirken, FDOX ile DNA etkileşiminde DNA'nın yapısında herhangi bir değişim olmamıştır. Dolayısıyla bu çalışma, Doksorubisin'in antitümör aktivitesinin, DNA'nın yapısında meydana getirdiği değişimden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür [133]. Şekil 2.81'de Doksorubisin-DNA etkileşiminin moleküler yerleştirme çalışmaları ile şematize edilmesi verilmiştir.



Şekil 2.81. Doksorubisin-DNA etkileşiminin moleküler yerleştirme çalışmaları ile şematize edilmesi

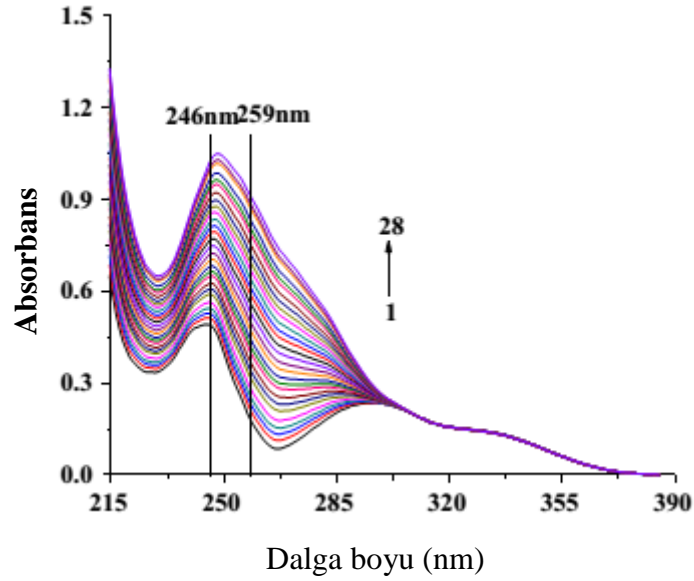
Zhao ve ark. (2014), astım ilacı olarak kullanılan Salmeterol ksinafoat'ın (SX) DNA ile etkileşimini, floresans spektroskopisi, rezonans ışık saçılımı (RLS), UV-vis absorpsiyon spektroskopisi, viskozimetri, iyonik güç etkisi ve DNA eritme teknikleri ile aydınlatmışlardır. Bu deneysel çalışmalar ışığında bağlanma sabiti çeşitli sıcaklıklarda ölçülmüş ve 18, 28, 38 °C sıcaklıklarda sırasıyla  $8.52 \times 10^3$ ,  $8.31 \times 10^3$  ve  $6.14 \times 10^3$  L.mol<sup>-1</sup> olarak bulunmuştur [134]. Şekil 2.82'de  $5.00 \times 10^{-6}$  M SX ve farklı konsantrasyon aralığındaki ((0-8.90)  $\times 10^{-5}$  M) DNA etkileşiminin absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.82.  $5.00 \times 10^{-6}$  M SX ve farklı konsantrasyon aralığındaki ((0-8.90)  $\times 10^{-5}$  M) DNA etkileşiminin absorpsiyon spektrumu

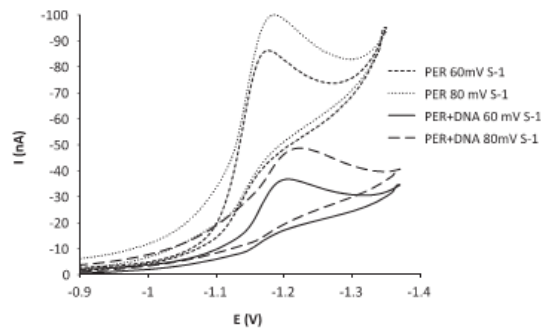
Zhou ve ark. (2014), antipsoriatik bir ilaç olan Psoralen (PSO) ile calf thymus DNA'nın (ctDNA) etkileşimini UV-vis absorpsiyon, floresans, circular dichroism (CD) ve fourier transform infrared (FT-IR) spektroskopilerini ve DNA erime ile viskozite ölçümlerini kullanarak analiz etmişlerdir. UV-vis spektrumundan, değişken eğri çözünürlük-alternatif küçük kareler (MCR-ALS) yöntemiyle matris verileri elde edilmiştir. Bağlanma modu çeşitli çalışmalarla belirlenen PSO'nun, moleküler yerleştirme çalışmaları ile ctDNA'ya adenin bazından bağlandığı görülmüştür. FT-IR çalışmaları PSO'nun, ctDNA'ya adenin bazından bağlandığını doğrulamış ve bu etkileşim sonucunda DNA'nın doğal  $\beta$ -konformasyonunu koruduğunu göstermiştir. Termodinamik parametreler ile bu bağlanmada hidrojen bağlarının ve Van der Waals kuvvetlerinin rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Bağlanma sabiti ise  $9.74 \times 10^3$  L.mol<sup>-1</sup> olarak hesaplanmıştır [135]. Şekil 2.83'de  $1.98 \times 10^{-5}$  mol. L<sup>-1</sup> PSO ile artan

konsantrasyonlardaki DNA'nın etkileşmesiyle elde edilen UV absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



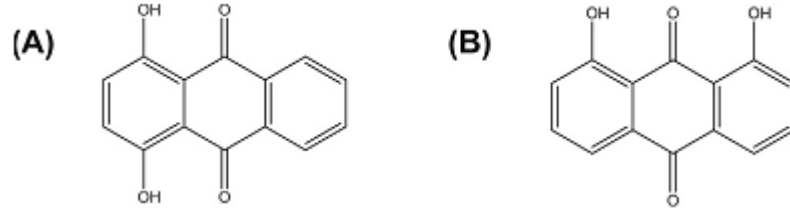
Şekil 2.83.  $1.98 \times 10^{-5}$  mol.  $L^{-1}$  PSO ile artan konsantrasyonlardaki DNA'nın etkileşmesiyle elde edilen UV absorpsiyon spektrumu

Ahmadi ve Ghanbari (2014)'ye göre iki sentetik böcek ilacı olan Permetin ve Deltametrin'in calf thymus DNA ile etkileşimini, dönüşümlü voltametri (CV), circular dichroism (CD), yarışmalı floresans, atomik güç mikroskobu (AFM), UV-vis spektroskopisi, termodinamik çalışmaları, fourier transform infrared (FT-IR), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve iki tabakalı ONIOM moleküler biçimlendirme metodları yardımı ile karakterize edilmiştir. Sonuçlara göre Permetrin'in kısmi interkalasyon ve oluk bağlanma türü ile DNA'ya bağlandığı belirlenmiştir. Ayrıca ilaçların bağlanma sabitleri hesaplanmış ve kendi aralarında kıyaslama yapılmıştır [136]. Şekil 2.84'de  $2.5 \times 10^{-5}$  M PER ile  $2.0 \times 10^{-5}$  M DNA'nın farklı tarama aralıklarındaki dönüşümlü voltamogramı verilmiştir.



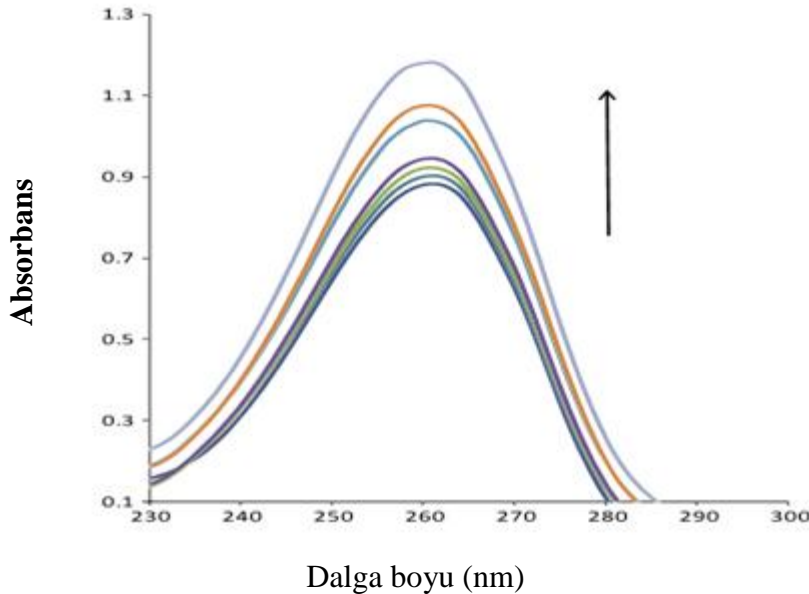
Şekil 2.84.  $2.5 \times 10^{-5}$  M PER ile  $2.0 \times 10^{-5}$  M DNA'nın farklı tarama aralıklarındaki dönüşümlü voltamogramı

Verebova ve ark. (2014), antrakinon türevleri olan Kuinizarin ve Dantron'un DNA ile etkileşimini, elektroforetik metotları, floresans spektrometresini ve atomik kuvvet mikroskopunu kullanarak karakterize etmişlerdir. Çalışmalar sonucunda Kuinizarin ve Dantron'un DNA'ya bağlanma sabitleri hesaplanmış ve karşılaştırma yapılmıştır [137]. Şekil 2.85'de Kuinizarin ve Dantron'un kimyasal yapısı verilmiştir.



Şekil 2.85. (A) Kuinizarin ve (B) Dantron'un kimyasal yapısı

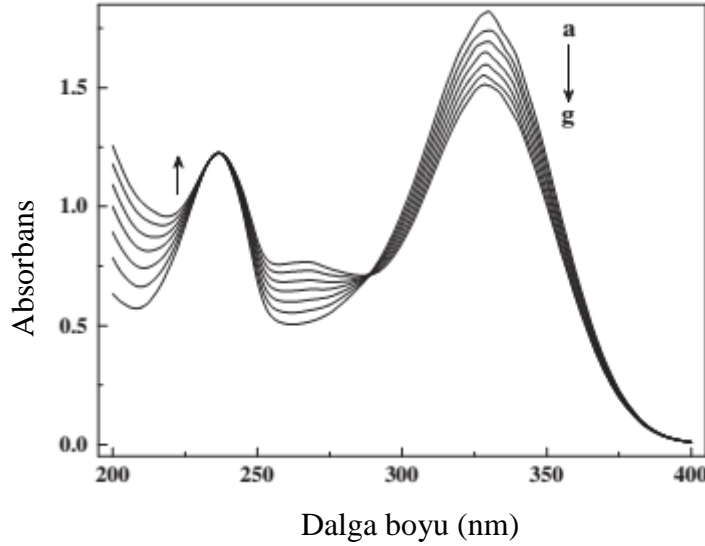
Shahabadi ve ark. (2014), Adefovir dipivoksil'in DNA ile etkileşiminin deneysel ve moleküler yerleştirme çalışmalarını yapmışlardır. Bu çalışmayla Hepatit B virüsü enfeksiyonu tedavisinde ilerleme amaçlanmıştır. İlaç ve DNA etkileşimi floresans ve UV absorpsiyon spektroskopileri ile incelenmiş olup, ilacın DNA ile güçlü bir şekilde bağlandığı ortaya çıkmıştır. UV spektrofotometresi çalışmaları ile bağlanma sabiti  $3.33(\pm 0.2) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$  olarak hesaplanmıştır. Florometrik çalışmaların sonucunda ise ilaç ile DNA etkileşiminin ekzotermik bir reaksiyon olduğu bulunmuştur [138]. Şekil 2.86'da  $5 \times 10^{-5} \text{ M}$  Adefovir ve artan konsantrasyonlarda DNA'nın etkileşmesi ile elde edilen absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.86.  $5 \times 10^{-5} \text{ M}$  Adefovir ve artan konsantrasyonlarda DNA'nın etkileşmesi ile elde edilen absorpsiyon spektrumu

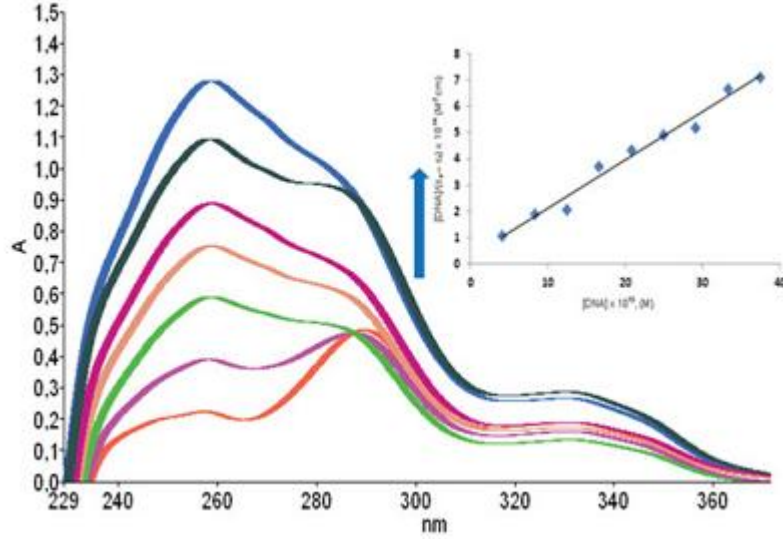


Radi ve ark. (2014), antineoplastik ilaç olan Dakarbazin'in DNA ile bağlanmasını voltametrik ve spektroskopik yöntemlerle incelemişlerdir. Çalışmada kullanılan screen-printed karbon elektrotun, ilaç ve DNA'nın etkileşimi ile bir biyosensör dizaynı için uygun olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca UV spektroskopisi çalışmaları sonucunda ilaç ile DNA'nın bağlanma sabitleri hesaplanmıştır [139]. Şekil 2.87'de 100.0  $\mu\text{M}$  Dakarbazin ile 0-60  $\mu\text{M}$  konsantrasyon aralığındaki DNA'nın UV-vis absorpsiyon spektrumu verilmiştir.



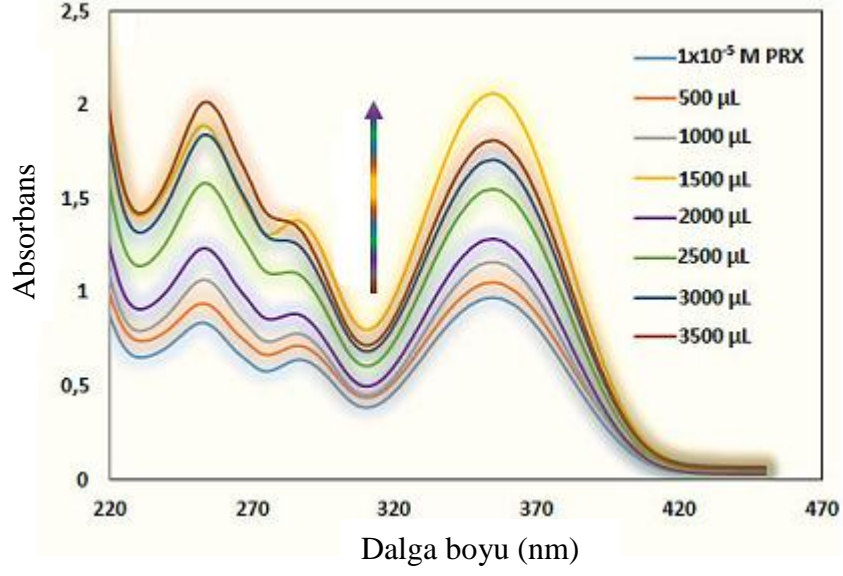
Şekil 2.87. 100.0  $\mu\text{M}$  Dakarbazin ile 0-60  $\mu\text{M}$  konsantrasyon aralığındaki DNA'nın UV-vis absorpsiyon spektrumu

Golcu ve ark. (2014)'ye göre Ofloksasin'in (OFL) Cu(II), Zn(II), Pt(II), Ru(III) ve Fe(II) geçiş metal kompleksleri sentezlenmiş, sentezlenen kompleksler, fizikokimyasal, spektroskopik ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Komplekslerin termal bozunma davranışları, azot gazı kullanılarak TG ve DTA teknikleri ile araştırılmıştır. Antibakteriyel özellikleri incelenen komplekslerin aynı zamanda camsı karbon elektrot kullanılarak dönüşümlü voltametri ile elektrokimyasal özellikleri aydınlatılmıştır. Sentezlenen komplekslerin calf thymus DNA'ya bağlanma kabiliyetleri UV spektroskopisi ile incelenmiş olup çalışma sonucunda bu yeteneğin komplekslerde var olduğu görülmüş ve komplekslerin calf thymus DNA'ya bağlanma sabitleri hesaplanmıştır [140]. Şekil 2.88'de  $1 \times 10^{-5}$  M  $[\text{Cu}(\text{OFL})\text{Cl}_2](\text{H}_2\text{O})$ 'nin artan konsantrasyonlardaki ctDNA ile etkileşiminin UV spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.88.  $1 \times 10^{-5}$  M  $[\text{Cu}(\text{OFL})\text{Cl}_2](\text{H}_2\text{O})$ 'nin artan konsantrasyonlardaki ctDNA ile etkileşiminin UV spektrumu

Cesme ve ark. (2014), Piroksikam'ın Cu(II), Zn(II), Pt(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Komplekslerin elektrokimyasal özellikleri dönüşümlü voltametri (DV) ile camsı karbon elektrot kullanılarak incelenmiştir. Komplekslerin biyolojik aktiviteleri V spektroskopisi tekniği kullanılarak çift zincirli fish sperm DNA'ya (FSdsDNA) bağlanma yetenekleri incelenerek değerlendirilmiştir. Çalışma ile komplekslerin FSdsDNA ile etkileşimi sonucunda FSdsDNA'ya bağlanma yetenekleri olduğu belirlenmiş ve komplekslerin FSdsDNA'ya bağlanma sabitleri hesaplanmıştır. FSdsDNA, PRX, metal iyonları ve metal komplekslerinin morfolojisi elektron tarama mikroskobu (SEM) ile araştırılmıştır. Ayrıca bileşiklerin FSdsDNA ile etkileşimleri diferansiyel puls voltametri tekniği ile FSdsDNA modifiye edilmiş kalem grafit elektrot kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmada ilaçların ilaçların FSdsDNA'ya etki mekanizması, guanin oksidasyon piki sinyallerinin yoğunluğunun azalması ile belirlenmiştir. Ayrıca PRX ve komplekslerinin varlığında HeLA ve C6 hücrelerinin çoğalması dört farklı konsantrasyonda analiz edilmiştir [141]. Şekil 2.89'da  $1 \times 10^{-5}$  M PRX'in artan konsantrasyonlardaki FSdsDNA ile etkileşiminin UV spektrumu verilmiştir.



Şekil 2.89.  $1 \times 10^{-5}$  M PRX'in artan konsantrasyonlardaki FSdsDNA ile etkileşiminin UV spektrumu

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler**

Antikanser özellik gösteren Retinoik asit ilaç etken maddesi, Abdi İbrahim İlaç Sanayisi'nden temin edilmiştir. Diğer antineoplastik ilaçlar, Sisplatin, Oksaliplatin, Karboplatin, Epirubisin, Daunorubisin, Paklitaksel, Dosetaksel, Kapesitabin ve Sitarabin ilaç etken maddeleri ise Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden tedarik edilmiştir.

Deneylerde tampon çözelti olarak kullanılan Tris-HCl ve FSdsDNA Sigma-Aldrich firmasından; çözücü olarak kullanılan etanol (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH) ve tris-HCl tampon çözeltisinde, pH ayarı için kullanılan sodyum hidroksit (NaOH), hidroklorik asit (HCl), sodyum klorür (NaCl) ise Fluka ve Merck firmalarından temin edilmiştir.

##### **3.1.2. Kullanılan cihazlar**

Yapılan analizlerden elde edilen UV-vis spektrumları, KSÜ, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde bulunan, "Perkin Elmer Lambda 45" cihazıyla, 1000–200 nm aralığında, 1 cm genişliğinde kuartz hücrelerde kaydedilmiştir.

Tampon çözeltinin pH ayarlamasının yapılması için KSÜ, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünde bulunan, WTW 720 masa tipi pH metre kullanılmıştır.

#### **3.2. Metod**

##### **3.2.1. Tampon Çözeltiler ve Hazırlanışları**

İlaç-FSdsDNA etkileşim çalışmalarında tampon olarak Tris-HCl (pH=7 0.02 M) kullanılmıştır. Kullanılan 0.02 M Tris-HCl tampon çözeltisi litresinde 3.152 g (0.02 mol) Trizma HCl içermektedir. Çözeltinin pH'sının 7 değerine ayarlanması 0.1 N NaOH ve/veya 0.1 N HCl ilavesiyle pH metre ile ölçülerek gerçekleştirilir. Ayrıca çözeltiye pH ayarlandıktan sonra NaCl derişimi 0.02 M olacak şekilde 1.168 g NaCl eklenir.

##### **3.2.2. FSdsDNA Çözeltisinin Hazırlanışı**

FSdsDNA stok çözeltisi, FSdsDNA'dan 0.0048 alınıp, balon jodede saf su ile çözülerek, 100 ml'ye saf su ile tamamlanmasıyla hazırlanmıştır.

### 3.2.3. İlaç-FSdsDNA Etkileşim Çalışmaları

İlaç-FSdsDNA etkileşim çalışmaları UV-vis spektrofotometresinde ilaç etken maddesi ile FSdsDNA'nın çeşitli konsantrasyonlarda ölçümleri alınarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, ilaç etken maddesinin (1 ml) stok çözeltisi üzerine, artan konsantrasyonlarda FSdsDNA'nın eklenip, 10 ml'ye Tris HCl ile tamamlanmasıyla yapılmıştır. Her FSdsDNA ve ilaç için çalışılan konsantrasyon aralığı farklılık göstermiştir.

İlaç-FSdsDNA etkileşim çalışmaları sonucunda her ilaç için kalibrasyon denklemi, korelasyon katsayısı ( $R^2$ ) ve FSdsDNA'ya bağlanma sabiti ( $K_b$ ) hesaplanmıştır.

#### *Sisplatin-FSdsDNA Etkileşim Çalışmaları*

İlacın stok çözeltisi, Sisplatin etken maddesinden 0.015 gr alınıp, saf suda çözülerek molaritesi  $1 \times 10^{-3}$  M (50 ml) olacak şekilde hazırlanmıştır. Bu konsantrasyonda alınan UV spektrumlarında çözeltinin konsantre olmasından kaynaklı olarak sonuç alınmadığı için bu çözelti seyreltilip, deneyler  $1 \times 10^{-5}$  M Sisplatin ile yapılmıştır. Ölçümler, UV spektroskopi cihazı ile  $1 \times 10^{-5}$  M Sisplatin çözeltisi (1 ml) üzerine  $1.74 \times 10^{-6}$  M- $8.7 \times 10^{-6}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA'nın eklenmesiyle alınmıştır. Elde edilen veriler sonucunda kalibrasyon denklemi, korelasyon katsayısı ( $R^2$ ) ve ilacın FSdsDNA'ya bağlanma sabiti ( $K_b$ ) hesaplanmıştır.

#### *Karboplatin-FSdsDNA Etkileşim Çalışmaları*

Karboplatin'in stok çözeltisi, ilaç etken maddesinden 0.0019 gr alınıp, saf suda çözülerek molaritesi  $1 \times 10^{-4}$  M (50 ml) olacak şekilde hazırlanmıştır. Ölçümler, UV spektroskopi cihazı ile  $6 \times 10^{-6}$  M Karboplatin çözeltisi (1 ml) üzerine  $1 \times 10^{-5}$  M- $2.3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA'nın eklenmesiyle alınmıştır.

#### *Oksaliplatin-FSdsDNA Etkileşim Çalışmaları*

İlacın stok çözeltisi, Oksaliplatin etken maddesinden 0.002 gr alınıp, saf suda çözülerek molaritesi  $1 \times 10^{-4}$  M (50 ml) olacak şekilde hazırlanmıştır. Ölçümler, UV spektroskopi cihazı ile  $1 \times 10^{-5}$  M Oksaliplatin çözeltisi (1 ml) üzerine  $8.4 \times 10^{-6}$  M- $2.3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA'nın eklenmesiyle alınmıştır.

#### *Epirubisin-FSdsDNA Etkileşim Çalışmaları*

İlacın stok çözeltisi, Epirubisin etken maddesinden 0.0027 gr alınıp, saf suda çözülerek molaritesi  $1 \times 10^{-4}$  M (50 ml) olacak şekilde hazırlanmıştır. Ölçümler, UV

spektroskopi cihazı ile  $1 \times 10^{-5}$  M Epirubisin çözeltisi (1 ml) üzerine  $1.28 \times 10^{-5}$  M- $2.38 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA'nın eklenmesiyle alınmıştır.

#### ***Daunorubisin-FSdsDNA Etkileşim Çalışmaları***

Daunorubisin'in stok çözeltisi, ilacın etken maddesinden 0.0026 gr örneğin, saf suda çözülüp, molaritesi  $1 \times 10^{-4}$  M (50 ml) olacak şekilde hazırlanması ile elde edilmiştir. Ölçümler, UV spektroskopi cihazı ile  $1 \times 10^{-5}$  M Daunorubisin çözeltisi (1 ml) üzerine  $1.19 \times 10^{-5}$  M- $2.04 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA'nın eklenmesiyle alınmıştır.

#### ***Dosetaksel-FSdsDNA Etkileşim Çalışmaları***

İlacın stok çözeltisi, Dosetaksel etken maddesinden 0.004 gr alınıp, etanolde çözülerek molaritesi  $1 \times 10^{-4}$  M (50 ml) olacak şekilde hazırlanmıştır. Ölçümler, UV spektroskopi cihazı ile  $1 \times 10^{-5}$  M Dosetaksel çözeltisi (1 ml) üzerine  $8.1 \times 10^{-6}$  M- $2.4 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA'nın eklenmesiyle alınmıştır.

#### ***Paklitaksel-FSdsDNA Etkileşim Çalışmaları***

İlacın stok çözeltisi, Paklitaksel etken maddesinden 0.004 gr alınıp, etanolde çözülerek molaritesi  $1 \times 10^{-4}$  M (50 ml) olacak şekilde hazırlanmıştır. Ölçümler, UV spektroskopi cihazı ile  $1 \times 10^{-5}$  M Paklitaksel çözeltisi (1 ml) üzerine  $1.5 \times 10^{-6}$  M- $1.8 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA'nın eklenmesiyle alınmıştır.

#### ***Retinoik asit-FSdsDNA Etkileşim Çalışmaları***

Retinoik asit'in stok çözeltisi, ilacın etken maddesinden 0.0015 gr alınıp, etanolde çözülerek molaritesi  $1 \times 10^{-4}$  M (50 ml) olacak şekilde hazırlanmıştır. Ölçümler, UV spektroskopi cihazı ile  $1 \times 10^{-5}$  M Retinoik asit çözeltisi (1 ml) üzerine  $1.92 \times 10^{-6}$  M- $1.34 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA'nın eklenmesiyle alınmıştır.

#### ***Kapesitabin-FSdsDNA Etkileşim Çalışmaları***

İlacın stok çözeltisi, Kapesitabin etken maddesinden 0.0018 gr alınıp, saf suda çözülerek molaritesi  $1 \times 10^{-4}$  M (50 ml) olacak şekilde hazırlanmıştır. Ölçümler, UV spektroskopi cihazı ile  $1 \times 10^{-5}$  M Kapesitabin çözeltisi (1 ml) üzerine  $1.92 \times 10^{-5}$  M- $2.72 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA'nın eklenmesiyle alınmıştır.

#### ***Sitarabin-FSdsDNA Etkileşim Çalışmaları***

Bu çalışmada, Sitarabin'in sıvı formu ile çalışılmıştır. Bu yüzden hesaplamalar, flakonda bulunan etken madde miktarı hesaba katılarak yapılmıştır. Buna göre flakondan 0.024 ml alınıp 10 ml'ye saf su ile tamamlanarak konsantrasyonu  $1 \times 10^{-3}$  M olan stok çözelti

elde edilmiştir. Fakat bu konsantrasyon, UV spektroskopisi çalışmaları için çok konsantre bulunduğundan, çalışmalara  $1 \times 10^{-5}$  M Sitarabin ile devam edilmiştir. Elde edilen  $1 \times 10^{-5}$  M Sitarabin çözeltisi (1 ml) üzerine  $1.8 \times 10^{-5}$  M- $3.2 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA eklenerek UV spektroskopi cihazı ile bu etkileşim incelenmiştir.

### ***İlaçların DNA'ya Bağlanma Sabitlerinin ( $K_b$ ) Hesaplanması***

İlaçların, DNA'ya bağlanması her ilaç için ayrı olarak aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır (Formül 2).

$$[\text{DNA}] / (\epsilon_A - \epsilon_f) = [\text{DNA}] / (\epsilon_B - \epsilon_f) + 1 / K_b(\epsilon_B - \epsilon_f)$$

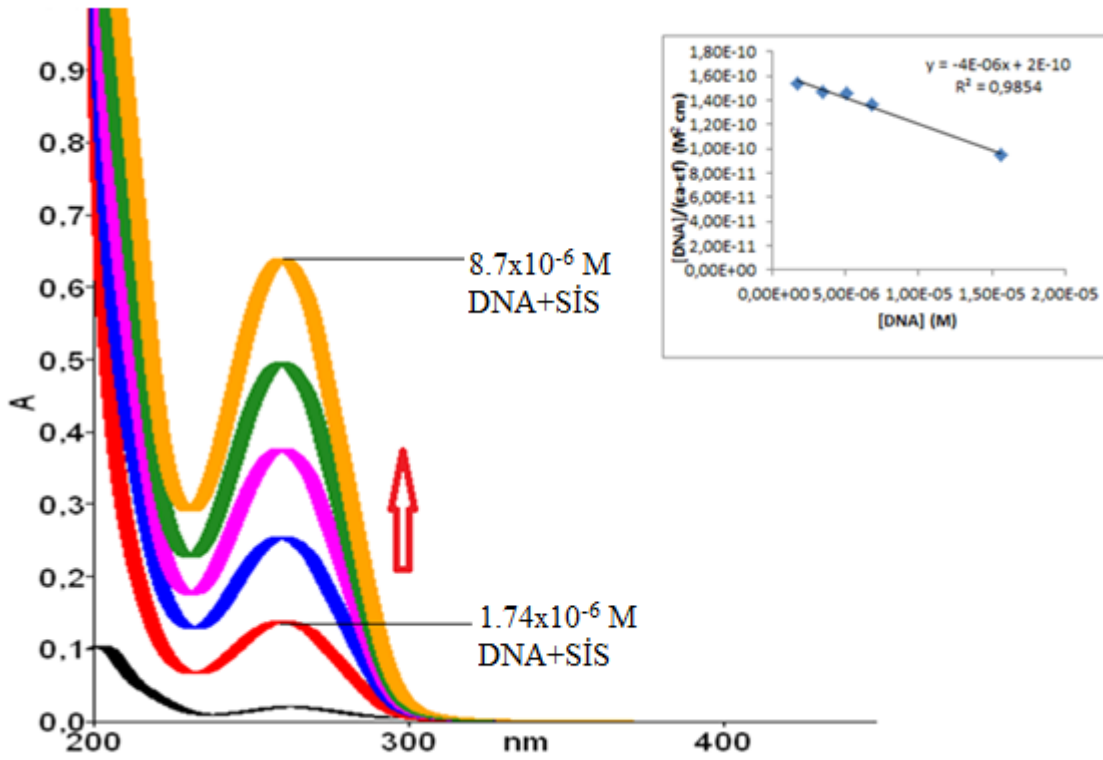
Formül 2. DNA'ya bağlanma sabiti hesaplama formülü

Formülde  $\epsilon_A$ ,  $\epsilon_B$  ve  $\epsilon_f$  ifadeleri sırasıyla absorbtivite katsayısı, ilacın absorbtivite katsayısı ve ilaç-DNA kompleksinin absorbtivite katsayısıdır. Bağlanma sabiti ( $K_b$ ), yapılan deneyler sonucu  $[\text{DNA}] / (\epsilon_a - \epsilon_f)$  ve  $[\text{DNA}]$  eksen üyelerinin oluşturduğu grafikten elde edilen denklemden eğimin, kesişime oranlanmasıyla hesaplanmaktadır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sisplatin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu

Şekil 4.1’de  $1 \times 10^{-5}$  M Sisplatin (SİS) ve  $1.74 \times 10^{-6}$  M- $8.7 \times 10^{-6}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu verilmiştir.

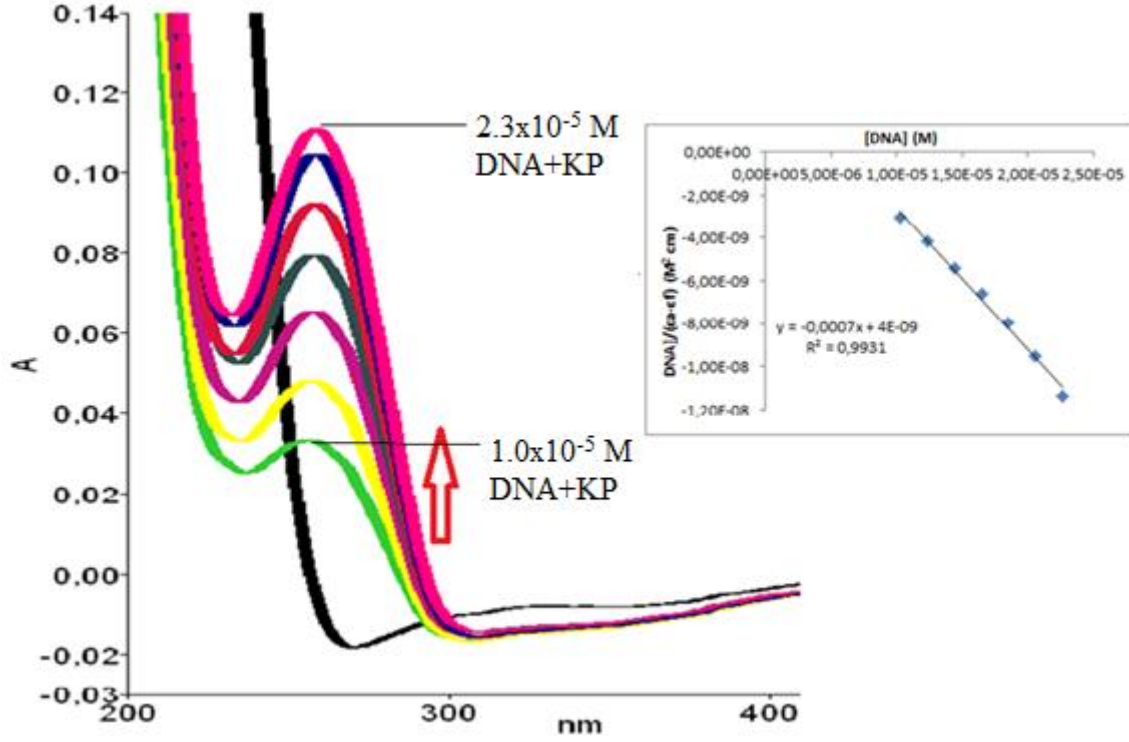


Şekil 4.1.  $1 \times 10^{-5}$  M Sisplatin ve  $1.74 \times 10^{-6}$  M- $8.7 \times 10^{-6}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu

### 4.2. Karboplatin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu

Şekil 4.2’de  $6 \times 10^{-6}$  M Karboplatin (KP) ve  $1.0 \times 10^{-5}$  M- $2.3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu verilmiştir.

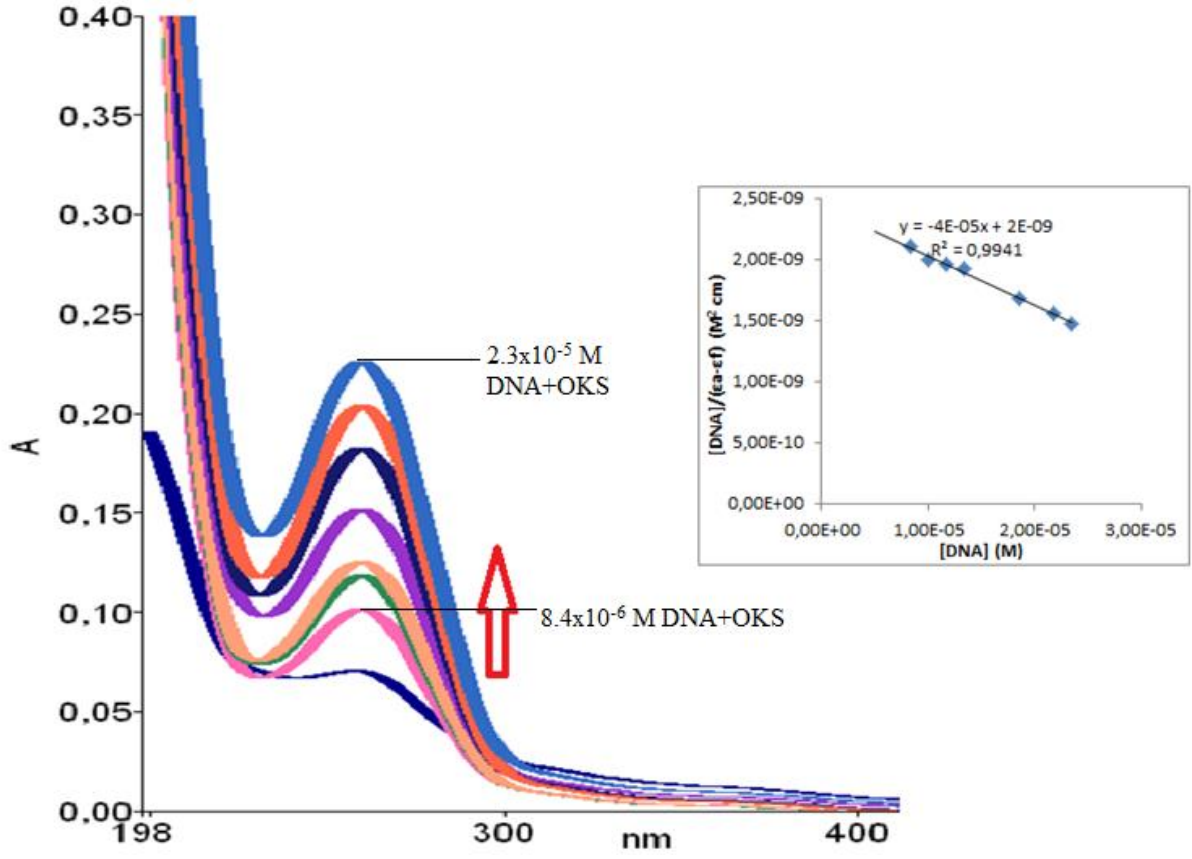




Şekil 4.2.  $6 \times 10^{-6}$  M Karboplatin ve  $1.0 \times 10^{-5}$  M- $2.3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu

#### 4.3. Oksaliplatin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu

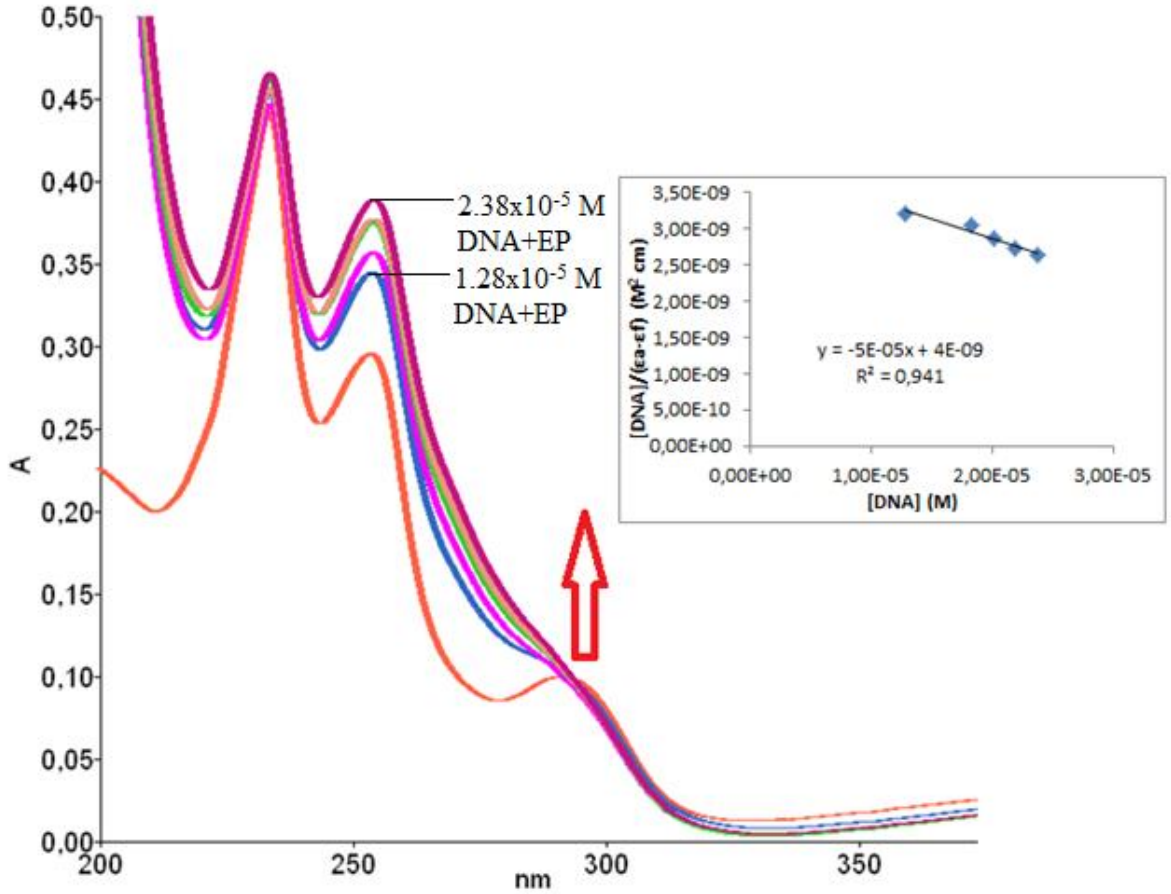
Şekil 4.3'de  $1 \times 10^{-5}$  M Oksaliplatin (OKS) ve  $8.4 \times 10^{-6}$  M - $2.3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu verilmiştir.



Şekil 4.3.  $1 \times 10^{-5}$  M Oksaliplatin ve  $8.4 \times 10^{-6}$  M -  $2.3 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu

#### 4.4. Epirubisin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu

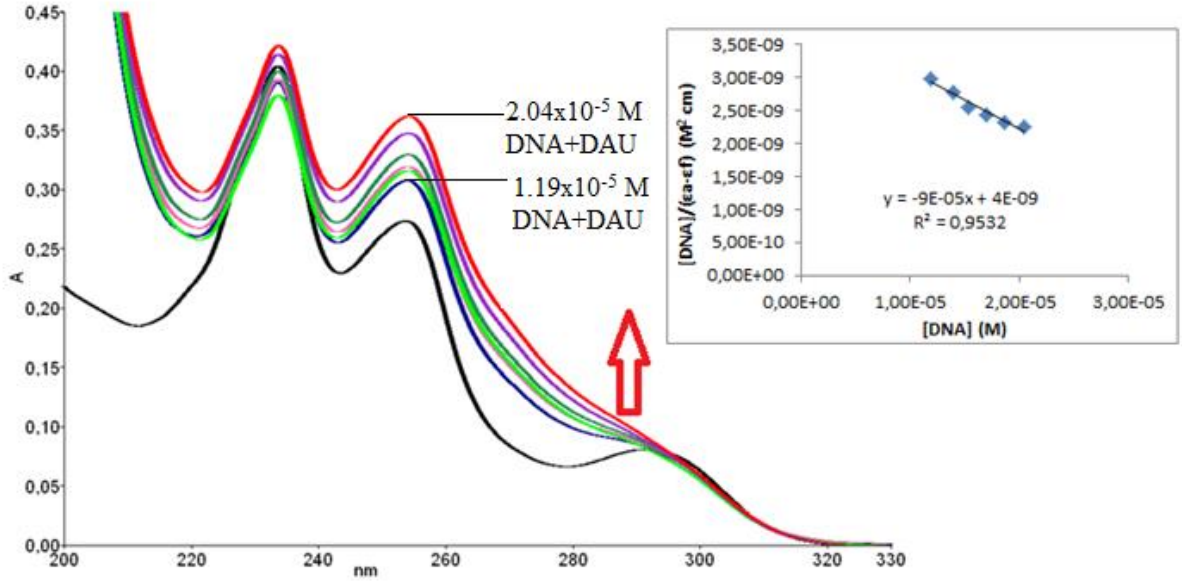
Şekil 4.4'de  $1 \times 10^{-5}$  M Epirubisin (EP) ve  $1.28 \times 10^{-5}$  M -  $2.38 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu verilmiştir.



Şekil 4.4.  $1 \times 10^{-5}$  M Epirubisin ve  $1.28 \times 10^{-5}$  M- $2.38 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu

#### 4.5. Daunorubisin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu

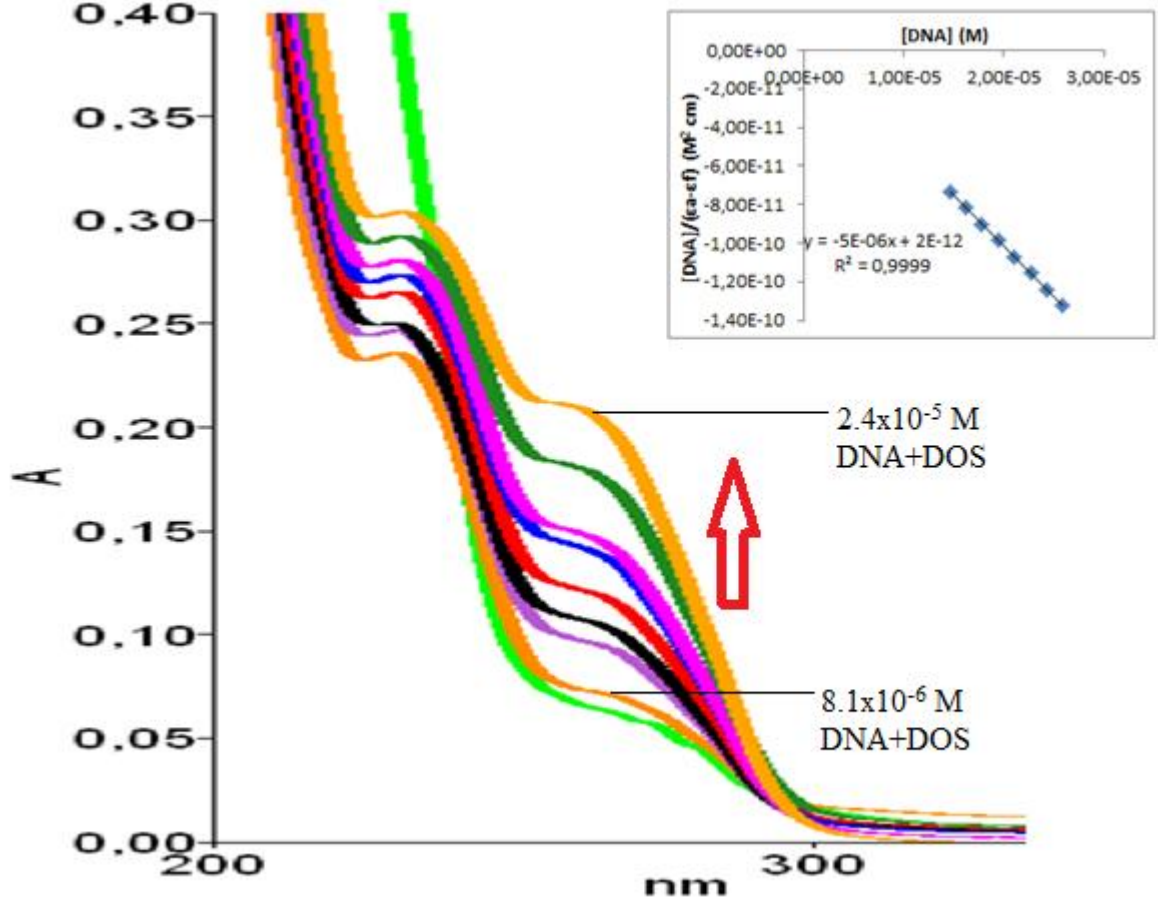
Şekil 4.5'de  $1 \times 10^{-5}$  M Daunorubisin (DAU) ve  $1.19 \times 10^{-5}$  M- $2.04 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu verilmiştir.



Şekil 4.5.  $1 \times 10^{-5}$  M Daunorubisin ve  $1.19 \times 10^{-5}$  M- $2.04 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu

#### 4.6. Doksetaksel-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu

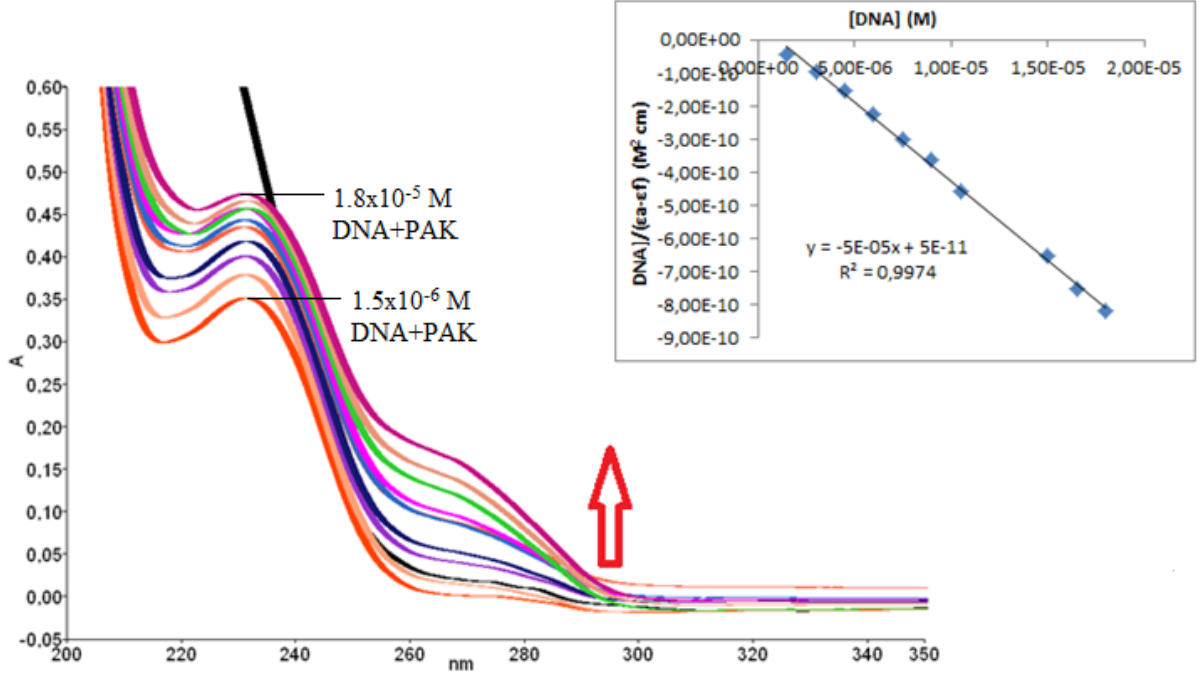
Şekil 4.6'da  $1 \times 10^{-5}$  M Doksetaksel (DOS) ve  $8.1 \times 10^{-6}$  M- $2.4 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu verilmiştir.



Şekil 4.6.  $1 \times 10^{-5}$  M Dosectaxel ve  $8.1 \times 10^{-6}$  M- $2.4 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu

#### 4.7. Paklitaxel-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu

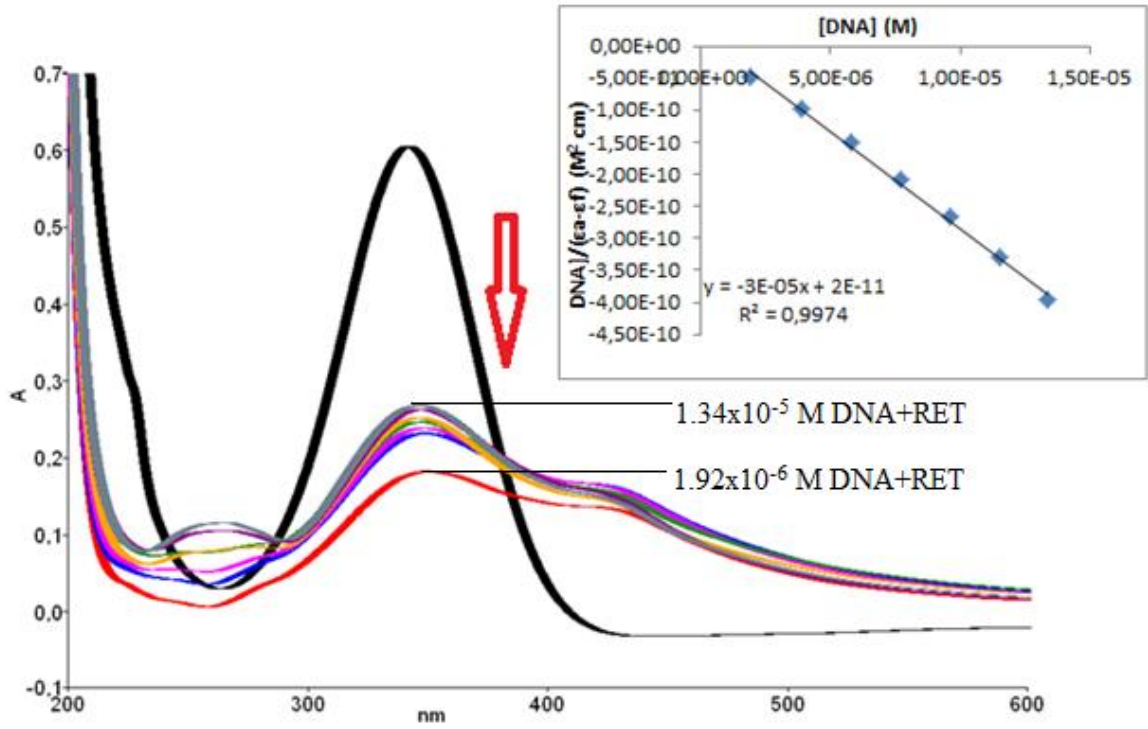
Şekil 4.7'de  $1 \times 10^{-5}$  M Paklitaxel (PAK) ve  $1.5 \times 10^{-6}$  M- $1.8 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu verilmiştir.



Şekil 4.7.  $1 \times 10^{-5}$  M Paklitaksel ve  $1.5 \times 10^{-6}$  M- $1.8 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu

#### 4.8. Retinoik asit-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu

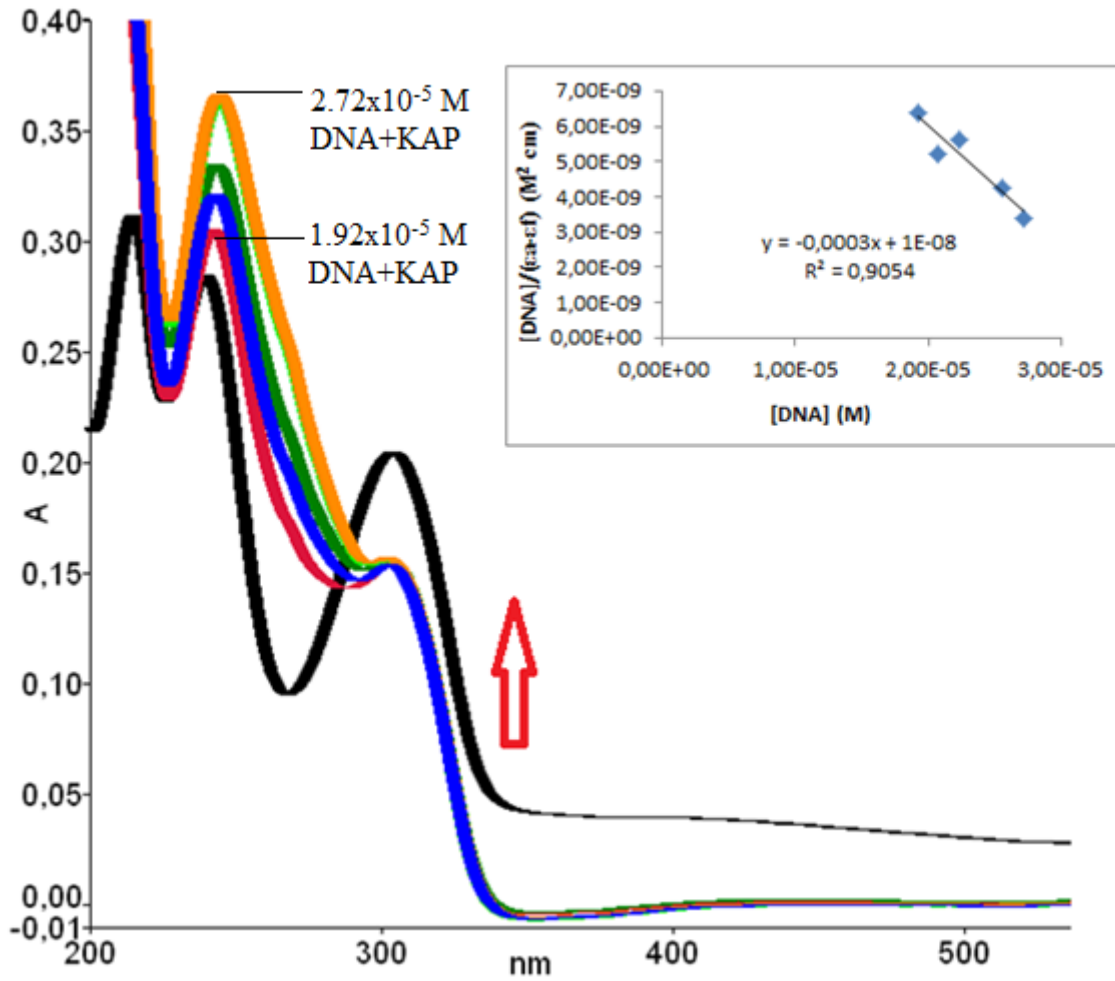
Şekil 4.8’de  $1 \times 10^{-5}$  M Retinoik asit (RET) ve  $1.92 \times 10^{-6}$  M- $1.34 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu verilmiştir.



Şekil 4.8.  $1 \times 10^{-5}$  M Retinoik asit ve  $1.92 \times 10^{-6}$  M- $1.34 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu

#### 4.9. Kapesitabin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu

Şekil 4.9'da  $1 \times 10^{-5}$  M Kapesitabin (KAP) ve  $1.92 \times 10^{-5}$  M- $2.72 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu verilmiştir.

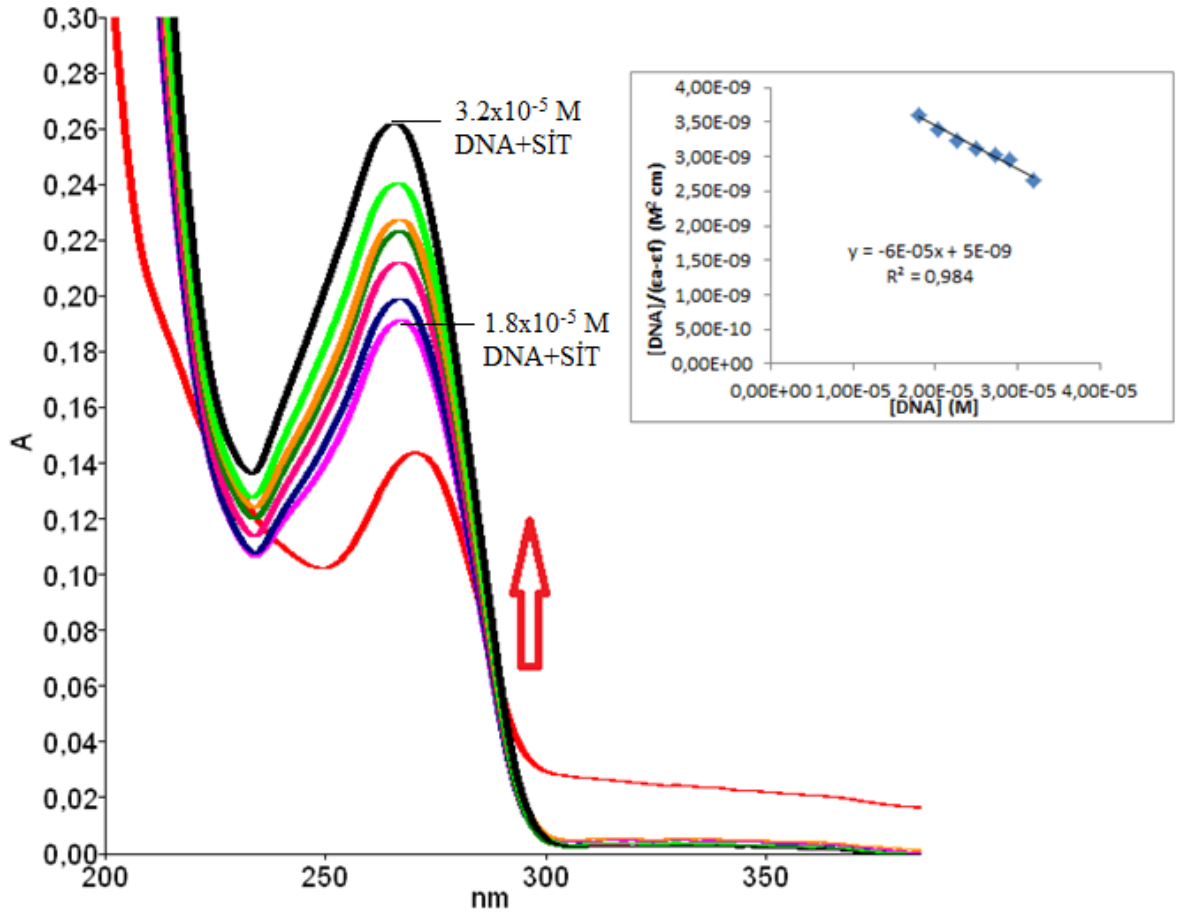


Şekil 4.9.  $1 \times 10^{-5}$  M Kapesitabin ve  $1.92 \times 10^{-5}$  M- $2.72 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu

#### 4.10. Sitarabin-FSdsDNA Etkileşiminin UV-vis Spektrumu

Şekil 4.10'da  $1 \times 10^{-5}$  M Sitarabin (SİT) ve  $1.8 \times 10^{-5}$  M- $3.2 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu verilmiştir.





Şekil 4.10.  $1 \times 10^{-5}$  M Sitarabin ve  $1.8 \times 10^{-5}$  M- $3.2 \times 10^{-5}$  M konsantrasyon aralığındaki FSdsDNA ile kompleksinin UV-visible spektrumu

#### 4.11. İlaçların FSdsDNA'ya Bağlanma Sabitleri

Her antikanser ilacın FSdsDNA'ya bağlanma sabiti hesaplanmış ve bu değerler tablo haline getirilmiştir. Oluşan tablo, ilaçların kendi aralarında bağlanma sabitlerini kıyaslama fırsatı vermiştir. Çizelge 4.1'de antikanser ilaçların FSdsDNA'ya bağlanma sabitleri ( $K_b$ ) verilmiştir.

Çizelge 4.1. Antikanser ilaçların FSdsDNA'ya bağlanma sabitleri ( $K_b$ )

Antikanser ilaçlar	$K_b$ ( $M^{-1}$ )
Sisplatin	$2 \times 10^4$
Oksaliplatin	$2 \times 10^4$
Karboplatin	$1.75 \times 10^5$
Daunorubisin	$2.25 \times 10^4$
Dosetaksel	$2.5 \times 10^6$
Retinoik asit	$1.5 \times 10^6$
Epirubisin	$1.25 \times 10^4$
Kapesitabin	$3 \times 10^4$
Sitarabin	$1.2 \times 10^4$
Paklitaksel	$1 \times 10^6$

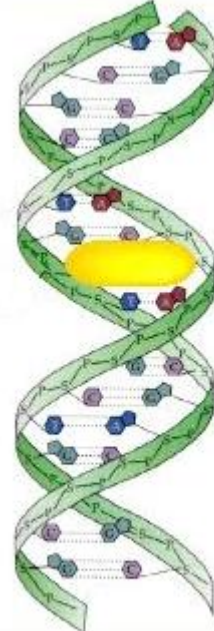
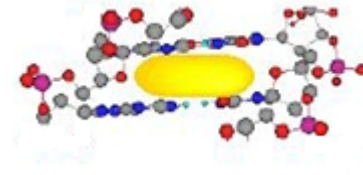
## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Absorbsiyon spektroskopisi, herhangi bir maddenin DNA'ya etkisini araştırmak için en çok kullanılan tekniklerden birisidir. Maddenin DNA ile hangi bağlanma türü ile bağlandığını aydınlatmak için, kromofor grupların dalga boyu ve absorbsiyonu etkilemesi sonucu ortaya çıkan kaymalardan yola çıkılmaktadır. Buna göre maddenin DNA ile etkileşimi, elektrostatik veya kısmi interkalasyon biçiminde ise, hiperkromik etki gözlenir. [142]. Bu etkileşim sonucunda ilaçlarda bulunan kromofor gruplar dalga boyu ve absorbsiyon bantlarında kaymalara neden olmaktadır. Bu kaymalar, ilaçların FSdsDNA'ya bağlanma türlerini (interkalasyon, elektrostatik ve minör oluk) açıklamak için yardımcı olmaktadır.

Yapılan analizler ile bir grup antikanser ilaçların DNA'ya bağlanma mekanizmaları aydınlatılarak, yeni sentezlenecek olan antikanser ilaçların hangi özellikleri ve etki mekanizmalarını barındırması gerektiğini açığa çıkarmak amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın bir diğer çıktısı ise içerisinde dünya literatürlerinde bulunan aynı tür çalışmaların derlenerek toplu bir çalışma bütünü barındırmasıdır. Bu vasıta ile ilaç-DNA ilişkilerini daha geniş yelpazede görmek mümkün olacaktır.

Sisplatin'in UV-vis çalışmaları ile elde edilen spektrumunda 200 ve 263 nm'de iki absorbsiyon piki gözlenmiştir. Analiz için 263 nm'deki band seçilmiştir. Ortama artan miktarda FSdsDNA ilave edildiğinde, maksimum absorbsiyon şiddetleri artmış (hiperkromik etki), bandın absorbsiyon şiddeti 260 nm olarak gözlenmiş ve 3 nm'lik maviye kayma (hipsokromik etki) gözlenmiştir. Böylelikle artan absorbans ve maviye kayma Sisplatin'in FSdsDNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığını göstermektedir [116]. Şekil 5.1'de Sisplatin'in FSdsDNA'ya interkalasyon bağlanma türü ile bağlanması şematize edilmiştir.



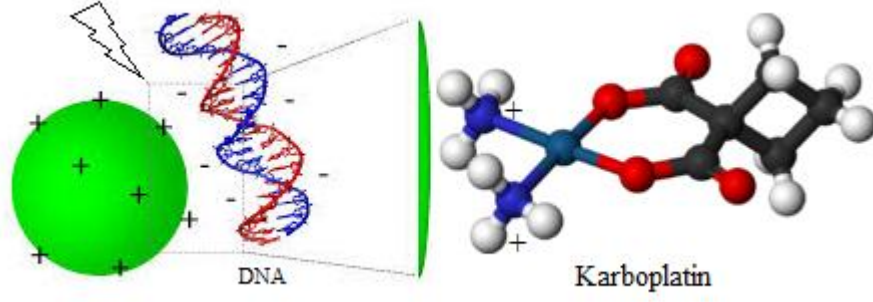
DNA



Sisplatin

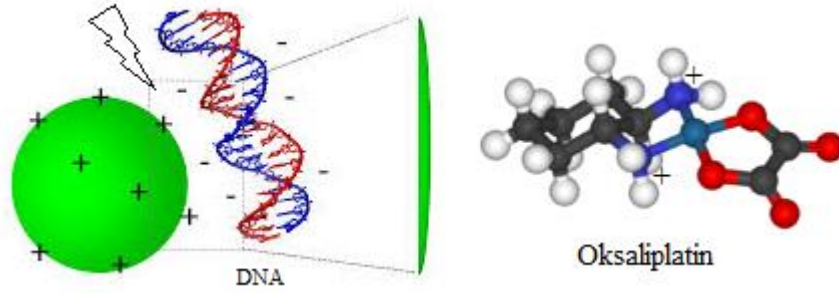
Şekil 5.1. Sisplatin'in FSdsDNA'ya interkalasyon bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi

Karboplatin'in UV-vis çalışmaları ile elde edilen spektrumunda 257 nm'de tek absorpsiyon piki gözlenmiştir. Ortama artan miktarda FSdsDNA ilave edildiğinde, maksimum absorpsiyon şiddetleri artmış (hiperkromik etki), bandın absorpsiyon şiddeti 259 nm olarak gözlenmiş ve 2 nm'lik kırmızıya kayma (batokromik etki) gözlenmiştir. Sonuç olarak, artan absorbans (hiperkromik etki) ve kırmızıya kayma Karboplatin'in FSdsDNA'ya elektrostatik olarak bağlandığını göstermektedir [142]. Karboplatin-FSdsDNA etkileşiminden sonra  $\pi-\pi^*$  geçiş enerjileri azaldığından band kırmızıya kaymıştır. Şekil 5.2'de Karboplatin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanması şematize edilmiştir.



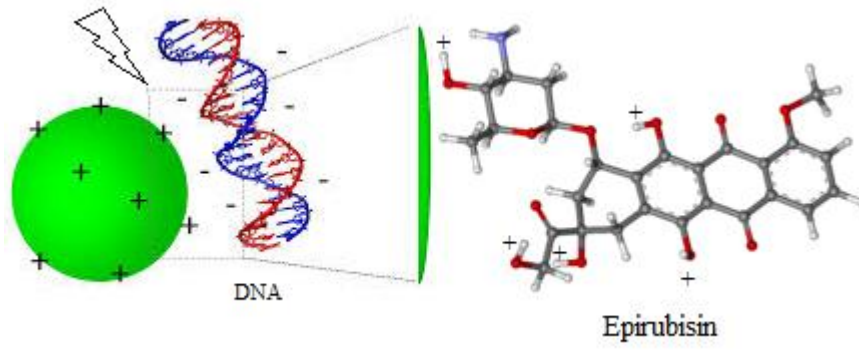
Şekil 5.2. Karboplatin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi

Oksaliplatin'in UV-vis çalışmaları ile elde edilen spektrumunda 260 nm'de tek absorpsiyon piki gözlenmiştir. Ortama artan miktarda FSdsDNA ilave edildiğinde, maksimum absorpsiyon şiddetleri artmış (hiperkromik etki), bandın absorpsiyon şiddeti 260 nm olarak sabit kalmıştır. Böylelikle oluşan hiperkromik etki, Oksaliplatin'in FSdsDNA'ya elektrostatik olarak bağlandığını göstermektedir [142]. Şekil 5.3'de Oksaliplatin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanması şematize edilmiştir.



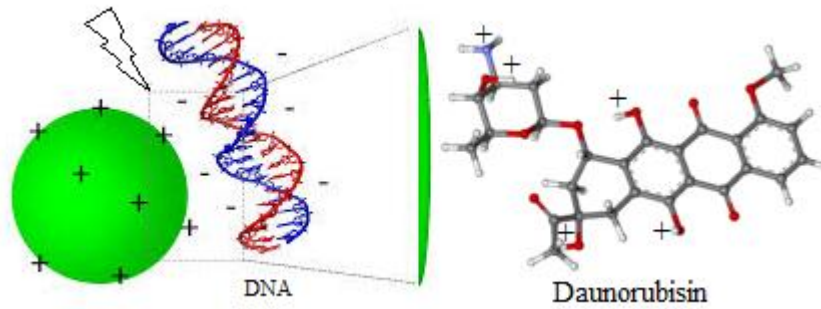
Şekil 5.3. Oksaliplatin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi

Epirubisin'in UV-vis çalışmaları ile elde edilen spektrumunda 233, 253 ve 291 nm'de üç absorpsiyon piki gözlenmiştir. Analiz için 253 nm'deki band seçilmiştir. Ortama artan miktarda FSdsDNA ilave edildiğinde, maksimum absorpsiyon şiddetleri artmış (hiperkromik etki), bandın absorpsiyon şiddeti 253 nm olarak sabit kalmıştır. Sonuç olarak, oluşan hiperkromik etki, Epirubisin'in FSdsDNA'ya elektrostatik olarak bağlandığını göstermektedir [142]. Şekil 5.4'de Epirubisin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanması şematize edilmiştir.



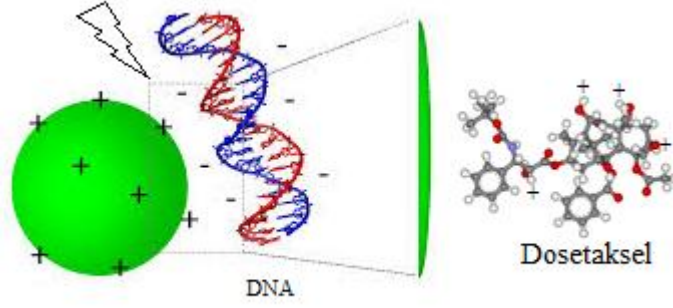
Şekil 5.4. Epirubisin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi

Daunorubisin'in UV-vis çalışmaları ile elde edilen spektrumunda 233, 253 ve 290 nm'de üç absorpsiyon piki gözlenmiştir. Analiz için 253 nm'deki band seçilmiştir. Ortama artan miktarda FSdsDNA ilave edildiğinde, maksimum absorpsiyon şiddetleri artmış (hiperkromik etki), bandın absorpsiyon şiddeti 253 nm olarak sabit kalmıştır. Böylelikle oluşan hiperkromik etki, Daunorubisin'in FSdsDNA'ya elektrostatik olarak bağlandığını göstermektedir [142]. Şekil 5.5'de Daunorubisin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanması şematize edilmiştir.



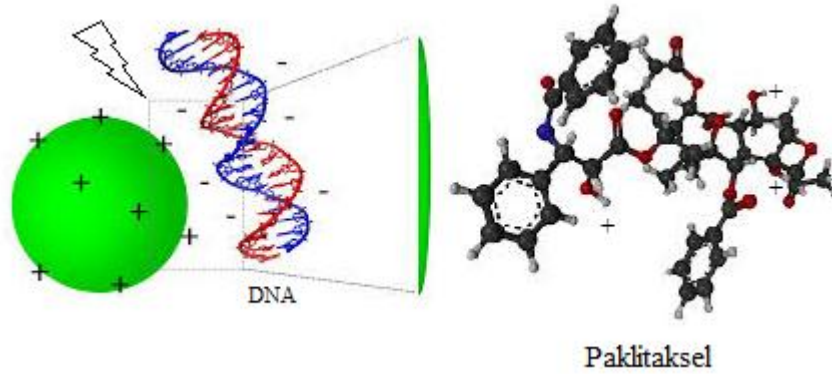
Şekil 5.5. Daunorubisin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi

Dosetaksel'in UV-vis çalışmaları ile elde edilen spektrumunda 227 nm'de tek absorpsiyon piki gözlenmiştir. Ortama artan miktarda FSdsDNA ilave edildiğinde, maksimum absorpsiyon şiddetleri artmış (hiperkromik etki), bandın absorpsiyon şiddeti 231 nm olarak gözlenmiş ve 4 nm'lik kırmızıya kayma (batokromik etki) gözlenmiştir. Sonuç olarak artan absorpsiyon (hiperkromik etki) ve kırmızıya kayma Dosetaksel'in FSdsDNA'ya elektrostatik olarak bağlandığını göstermektedir [142]. Karboplatin-FSdsDNA etkileşiminden sonra  $\pi-\pi^*$  geçiş enerjileri azaldığından band kırmızıya kaymıştır. Şekil 5.6'da Dosetaksel'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanması şematize edilmiştir.



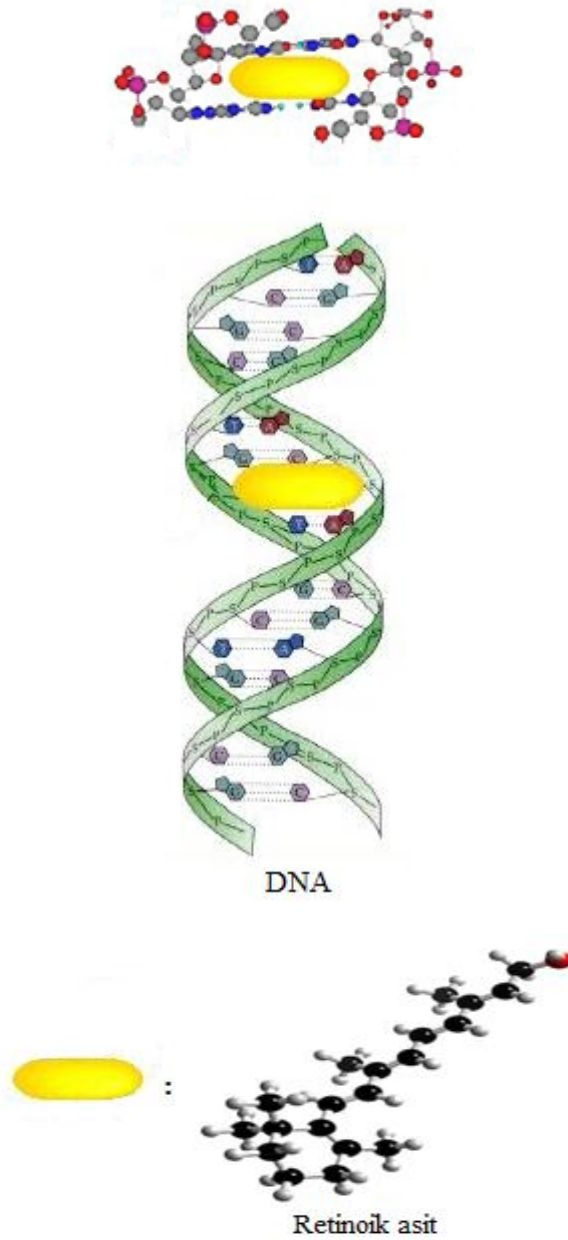
Şekil 5.6. Dozetaksel'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi

Paklitaksel'in UV-vis çalışmaları ile elde edilen spektrumunda 224 nm'de tek absorpsiyon piki gözlenmiştir. Ortama artan miktarda FSdsDNA ilave edildiğinde, maksimum absorpsiyon şiddetleri artmış (hiperkromik etki), bandın absorpsiyon şiddeti 231 nm olarak gözlenmiş ve 7 nm'lik kırmızıya kayma (batokromik etki) gözlenmiştir. Böylelikle artan absorbans (hiperkromik etki) ve kırmızıya kayma Paklitaksel'in FSdsDNA'ya elektrostatik olarak bağlandığını göstermektedir [142]. Şekil 5.7'de Paklitaksel'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanması şematize edilmiştir.



Şekil 5.7. Paklitaksel'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi

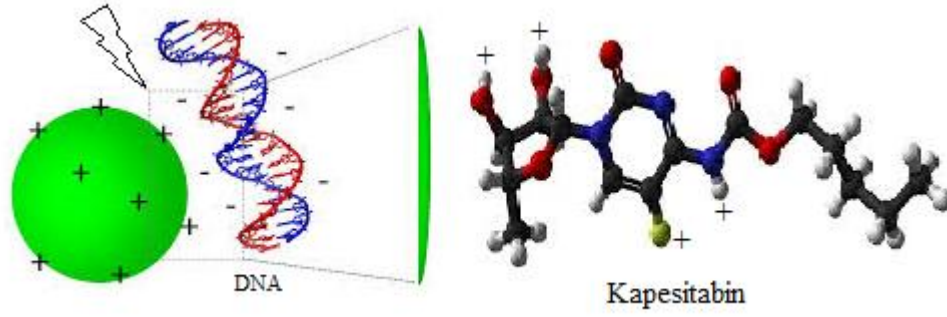
Retinoik asit'in UV-vis çalışmaları ile elde edilen spektrumunda 342 nm'de tek absorpsiyon piki gözlenmiştir. Ortama artan miktarda FSdsDNA ilave edildiğinde, maksimum absorpsiyon şiddetleri azalmış (hipokromik etki), bandın absorpsiyon şiddeti 350 nm olarak gözlenmiş ve 8 nm'lik kırmızıya kayma (batokromik etki) gözlenmiştir. Sonuç olarak azalan absorbans (hipokromik etki) ve kırmızıya kayma Retinoik asit'in FSdsDNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığını göstermektedir [116]. Şekil 5.8'de Retinoik asit'in FSdsDNA'ya interkalasyon bağlanma türü ile bağlanması şematize edilmiştir.



Şekil 5.8. Retinoik asit'in FSdsDNA'ya interkalasyon bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi

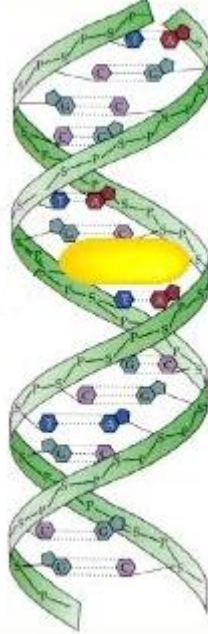
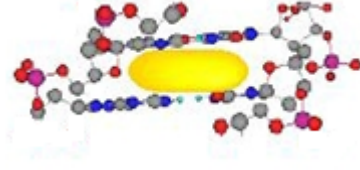
Kapesitabin'in UV-vis çalışmaları ile elde edilen spektrumunda 214, 239 ve 303 nm'de üç absorpsiyon piki gözlenmiştir. Analiz için 239 nm'deki band seçilmiştir. Ortama artan miktarda FSdsDNA ilave edildiğinde, maksimum absorpsiyon şiddetleri artmış (hiperkromik etki), bandın absorpsiyon şiddeti 245 nm olarak gözlenmiş ve 6 nm'lik kırmızıya kayma (batokromik etki) gözlenmiştir. Böylelikle artan absorbans (hiperkromik etki) ve kırmızıya kayma Kapesitabin'in FSdsDNA'ya elektrostatik olarak bağlandığını göstermektedir [142]. Şekil 5.9'da Kapesitabin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanması şematize edilmiştir.



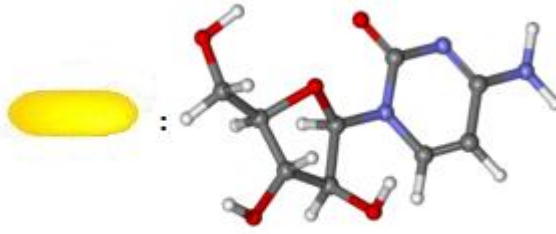


Şekil 5.9. Kapesitabin'in FSdsDNA'ya elektrostatik bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi

Sitarabin'in UV-vis çalışmaları ile elde edilen spektrumunda 270 nm'de tek absorpsiyon piki gözlenmiştir. Ortama artan miktarda FSdsDNA ilave edildiğinde, maksimum absorpsiyon şiddetleri artmış (hiperkromik etki), bandın absorpsiyon şiddeti 265 nm olarak gözlenmiş ve 5 nm'lik maviye kayma (hipsokromik etki) gözlenmiştir. Sonuç olarak artan absorbans ve maviye kayma Sitarabin'in FSdsDNA'ya interkalasyon yoluyla bağlandığını göstermektedir [116]. Şekil 5.10'da Sitarabin'in FSdsDNA'ya interkalasyon bağlanma türü ile bağlanması şematize edilmiştir.



DNA



Sitarabin

Şekil 5.10. Sitarabin'in FSdsDNA'ya interkalasyon bağlanma türü ile bağlanmasının şematize edilmesi

## KAYNAKLAR

- [1] <http://bilheal.bilkent.edu.tr/aykonu/ay2005/april05/kanser.html>
- [2] <http://kanser.gov.tr/kanser/kanser-nedir/4-kanser-nedir.html>
- [3] [tipedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem3/.../Antineoplastikilaclar.ppt](http://tipedu.cumhuriyet.edu.tr/Donem3/.../Antineoplastikilaclar.ppt)
- [4] <http://iys.inonu.edu.tr/webpanel/dosyalar/646/file/antineoplastikler.pdf>
- [5] <http://www.medilac.com.tr/upload/Kutuphane/488/CARBOPLATINTEVA%20150%20mg%20ml%20I.V.%C4%B0nf%C3%BCzyon%20%C4%B0%C3%A7in%20Konsantr%C3%87%C3%B6zelti%20%C4%B0%C3%A7eren%20Flakon.pdf>
- [6] <http://www.kocakfarma.com/tr/prospektus.aspx?id=23>
- [7] <http://en.wikipedia.org/wiki/Oxaliplatin>
- [8] Becouarn, Y., Ychou, M., Ducreux, M. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers, *J Clin Oncol*, 16 (8): 2739–44(1998).
- [9] De Gramont, A., Figer, A., Seymour, M. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer, *J Clin Oncol* 18 (16):2938–47, (2000).
- [10] <http://en.wikipedia.org/wiki/Epirubicin>
- [11] <http://tr.wikipedia.org/wiki/Daunorubisin>
- [12] Weiss, RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?, *Seminars in Oncology* 19 (6): 670–86. PMID 1462166 (1992).
- [13] Fornari, FA., Randolph, JK., Yalowich, JC., Ritke, MK., Gewirtz, DA. Interference by doxorubicin with DNA unwinding in MCF-7 breast tumor cells, *Mol Pharmacol* 45 (4): 649–56. PMID 8183243 (1994).
- [14] Momparler, RL., Karon, M., Siegel, SE., Avila, F. Effect of adriamycin on DNA, RNA, and protein synthesis in cell-free systems and intact cells, *Cancer Res* 36 (8): 2891–5. PMID 1277199 (1976).
- [15] Quigley, G.J., Wang, A.H., Ughetto, G., Van der Marel, G., Van Boom, J.H., and Rich, A. Molecular structure of an anticancer drug-DNA complex: daunomycin plus d(CpGpTpApCpG)". *PNAS* 77 (12): 7204–7208 (1980).
- [16] <http://en.wikipedia.org/wiki/Docetaxel>
- [17] <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-docetaxel>, *National Cancer Institute*, Last updated (2014).
- [18] <http://accessdata.fda.gov>, Docetaxel Package Insert, Last updated 2/2011
- [19] Qi, W.X, Zan, S., Feng, L.  
<http://informahealthcare.com.proxy1.lib.tju.edu/doi/abs/10.1185/03007995.202.756393>, *Current Medical Research and Opinion*, Konu 29, Sayı 2 , s.117-125 (2013).

- [20] <http://en.wikipedia.org/wiki/Paclitaxel>
- [21] Peltier, Sandra; Oger, Jean-Michel; Lagarce, Frédéric; Couet, William; Benoît, Jean-Pierre "Enhanced Oral Paclitaxel Bioavailability After Administration of Paclitaxel-Loaded Lipid Nanocapsules". *Pharmaceutical Research* 23(6): 1243–50 (2006).
- [22] "WHO Model List of Essential Medicines". World Health Organization. October 2013. Retrieved (2014).
- [23] [http://en.wikipedia.org/wiki/Retinoic\\_acid](http://en.wikipedia.org/wiki/Retinoic_acid)
- [24] "Dr. James Fulton, co-creator of Retin-A and acne researcher, dies". *Miami Herald*. 2013-07-2013. Retrieved 2013-07-27.
- [25] Medline Plus Drug Information: Tretinoin Topical
- [26] Stefanaki, C., Stratigos, A., Katsambas, A. Topical retinoids in the treatment of photoaging, *J Cosmet Dermatol* 4 (2): 130–4. PMID 17166212 (2005).
- [27] Rogers, N., Avram, M. Medical treatments for male and female pattern hair loss, *Journal of the American Academy of Dermatology* 59 (4): 547–566 (2008).
- [28] Babamiri, K., Nassab, R. Cosmeceuticals: the evidence behind the retinoids, *Aesthetic Surgery Journal* 30 (1): 74–77 (2010).
- [29] Serri, R., Iorizzo, M. Cosmeceuticals: focus on topical retinoids in photoaging, *Clinics In Dermatology* 26 (6): 633–635 (2008).
- [30] Arthur W. Perry (2007). Straight talk about cosmetic surgery. Yale University Press. p. 63. ISBN 978-0-300-12104-9.
- [31] Özşahin, M., Özşahin, H. Kanser Kemoprevansiyonunda Retinoik Asitlerin Yeri, *Türk Onkoloji Dergisi* Laurent H Schwartz 992, Cilt 7, Sayı 1 - 4, s.1269-1273.
- [32] <http://en.wikipedia.org/wiki/Capecitabine>
- [33] Rossi, S. *Australian Medicines Handbook*, Adelaide: The Australian Medicines Handbook Unit Trust, (2013).
- [34] "Xeloda (capecitabine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more". Medscape Reference. *WebMD*, 2014.
- [35] Joint Formulary Committee British National Formulary (BNF) (65 ed.). London, UK: Pharmaceutical Press. (2013).
- [36] <http://en.wikipedia.org/wiki/Cytarabine>
- [37] Rossi, S., ed. *Australian Medicines Handbook* (2013 ed.). Adelaide: The Australian Medicines Handbook Unit Trust. ISBN 978-0-9805790-9-3 (2013).
- [38] <http://www.onkokocsel.com/hafun/download/29.pdf>
- [39] Feist, Patty (April 2005). "A Tale from the Sea to Ara C".

- [40] <https://docs.google.com/document/d/1tUfWKwIKEr4r92wAS2cNPvO26sMGZsJjilKaWn jZ9Js/edit?pli=1>
- [41] Lakowicz, J.R., Principles of Fluorescence Spectroscopy, 3<sup>rd</sup> Edition, Bölüm 21, DNA Technology, Springer Science, New York, s. 705, (2006).
- [42] Goransson, E., Karlsson, I., Oxblad, C., DNA Technology 2005, Chalmers University of Technology, s.4-14(2005).
- [43] Gökoğlu, E., Seferoğlu, Z., Akbay, N. Nükleik asitlerin tayininde kullanılabilir yeni floresant uçların sentezlenmesi ve etkileşimlerinin spektrofotometrik yöntemle incelenmesi, TÜBİTAK TBAG Proje 107T391, s.1-84 (2009).
- [44] Stollar, D., Levine L. Antibodies to Denatured Deoxyribonucleic Acid in Lupus Erythematosus Serum. V. Mechanism of DNA-Anti-DNA Inhibition by Chloroquine, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Sayı 101, Konu 2, s.335-341 (1963).
- [45] Zunino, F., Gambetta, R., Di Marco, A., Zaccara, A. Interaction of Daunomycin and its Derivatives with DNA, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Nucleic Acids and Protein Synthesis*, Sayı 277, Konu 3, s.489-498 (1972).
- [46] Beabealashvily, R.S., Gursky, G.V., Savotchkina, L.P., Zasedatelev, A.S. RNA Polymerase-DNA Complexes: III. Binding of Actinomycin D to RNA Polymerase-DNA Complex *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Nucleic Acids and Protein Synthesis*, Sayı 294, Konu 3, s.425-433 (1973).
- [47] Sorace, R.A., Sheid B. Characterization of ellipticine binding to native calf thymus DNA *Chemico-Biological Interactions*, Cilt 23, Sayı 3, s.379-386 (1978).
- [48] Sengupta, S.K., Schaer, D. The Interaction of 7-Substituted Actinomycin D Analogs with DNA, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Nucleic Acids and Protein Synthesis*, Sayı 521, Konu 1, s.89-100 (1978).
- [49] Zunino, F., Marco, A. D., Zaccara, A., Gambetta, Romolo A. The Interaction of Daunorubicin and Doxorubicin with DNA and Chromatin *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Nucleic Acids and Protein Synthesis*, Sayı 607, Konu 2, s.206-214 (1980).
- [50] Kapuscinski, J., Darzynkiewicz Z. Interactions of Antitumor Agents Ametrantrone and Mitoxantrone (Novatrone) with Double-Stranded DNA, *Biochemical Pharmacology*, Sayı 34, Konu 24, s.4203-4213 (1985).
- [51] Berko, K.F., Meshnick S.R. Binding of Chloroquine to DNA, *Molecular and Biochemical Parasitology*, Sayı 35, Konu 1, s.51-55 (1989).
- [52] Beerman, T.A., Woynarowski, J.M., Sigmund, R.D., Gawron, L.S., Rao, K.E., Lown, J.W., Netropsin and Bis-Netropsin Analogs as Inhibitors of The Catalytic Activity of Mammalian DNA Topoisomerase II And Topoisomerase Cleavable Complexes, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*, Sayı 1090, Konu 1, s.52-60 (1991).

- [53] Mukherjee, U., Chatterjee S.N. In-Vitro Interaction Between Nitrofurantoin and *Vibrio Cholerae* DNA, *Chemico-Biological Interactions*, Sayı 82, Konu 1, s.111-121 (1992).
- [54] Wadkins, R.M., Jares-Erijman, E.A., Rüdiger, R.K.A., Jovin, T.M. Actinomycin D Binding to Single-Stranded DNA: Sequence Specificity and Hemi-intercalation Model from Fluorescence and <sup>1</sup>H NMR Spectroscopy, *J. Mol. Biol.*, Sayı 262, s.53–68 (1996).
- [55] Renault E., Fontaine-Aupart, M.P., Tfibel, F., Gardes-Albert, M., Bisagni, E. Spectroscopic Study of The Interaction of Pazelliptine With Nucleic Acids, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 40, s.218-227 (1997).
- [56] Krishna, A.G., Kumar, D.V., Khan, B.M., Rawal, S.K., Ganesh, K.N. Taxol–DNA Interactions: Fluorescence And CD Studies of DNA Groove Binding Properties of Taxol, *Biochimica et Biophysica Acta*, Sayı 1381, s.104–112 (1998).
- [57] Sha, F., Chen, F.M. Actinomycin D Binds Strongly to d(CGACGACG) and d(CGTCGTCG), *Biophysical Journal*, Sayı 79, s.2095–2104 (2000).
- [58] Ibrahim, M.S. Voltammetric Studies of the Interaction of Nogalamycin Antitumor Drug with DNA, *Analytica Chimica Acta*, Sayı 443, s.63–72 (2001).
- [59] Haq, I. Part II: The Thermodynamics of Drug–Bipolymer Interaction Thermodynamics of Drug–DNA Interactions, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Sayı 403, s.1–15 (2002).
- [60] Baruah, H., Rector, C.L., Monnier, S.M., Bierbach, U. Mechanism of Action of Non-Cisplatin Type DNA-Targeted Platinum Anticancer Agents: DNA Interactions of Novel Acridinylthioureas and Their Platinum Conjugates, *Biochemical Pharmacology*, Sayı 34, s.191-200 (2002).
- [61] Wang, S., Peng, T., Yang, C.F. Electrochemical Determination of Interaction Parameters for DNA and Mitoxantrone in an Irreversible Redox Process, *Biophysical Chemistry*, Sayı 104 s.239–248 (2003).
- [62] Mazzini, S., Bellucci, M.C., Mondelli, R. Mode of Binding of the Cytotoxic Alkaloid Berberine with the Double Helix Oligonucleotide D(AAGAATTCTT), *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Sayı 11, s.505–514 (2003).
- [63] Aslanoglu, M., Ayne, G. Voltammetric Studies of the Interaction of Quinacrine with DNA, *Anal Bioanal Chem*, Sayı 380, s.658–663 (2004).
- [64] Barcelo, F., Portugal, J. Elsamicin A Binding to DNA. A Comparative Thermodynamic Characterization, *FEBS Letters*, Sayı 576, s.68–72 (2004).
- [65] Chen, W.H., Qin, Y., Cai, Z., Chan, C.L., Luo, G.A., Jiang, Z.H. Spectrometric Studies of Cytotoxic Protoberberine Alkaloids Binding to Double-Stranded DNA, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Sayı 13, s.1859–1866 (2005).
- [66] Rauf, S., Gooding, J.J., Akhtar, K., Ghauri, M.A., Rahman, M., Anwar, M.A., Khalid, A.M. Electrochemical Approach of Anticancer Drugs–DNA Interaction,

*Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Sayı 37, s.205-217 (2005).

- [67] Nawaz, H., Rauf, S., Akhtar, S., Khalid, A.M. Electrochemical DNA Biosensor for the Study of Ciprofloxacin–DNA Interaction, *Analytical Biochemistry*, Sayı 354, s.28–34 (2006).
- [68] Rosu, F., Pirotte, S., Pauw, E.D., Gabelica, V. Positive and Negative Ion Mode ESI-MS and MS/MS for Studying Drug–DNA Complexes, *International Journal of Mass Spectrometry*, Sayı 253, s.156–171 (2006).
- [69] Jiang, X., Lin, X. Voltammetry of the Interaction of Metronidazole with DNA and its Analytical Applications, *Bioelectrochemistry*, Sayı 68, s.206 – 212 (2006).
- [70] Nafisi, S., Kahangi, F.G., Azizi, E., Zebarjad, N., Tajmir-Riahi, H.A. Interaction of Zanamivir with DNA and RNA: Models for Drug–DNA and Drug–RNA Bindings, *Journal of Molecular Structure*, Sayı 830, s.182–187 (2007).
- [71] Palchaudhuri, R., Hergenrother, P.J. DNA As a Target for Anticancer Compounds: Methods to Determine the Mode of Binding and the Mechanism of Action, *Current Opinion in Biotechnology*, Sayı 18, s.497–503 (2007).
- [72] Su, X., Qin, F., Kong, L., Ou, J., Xie, C., Zou, H. Characterization of Enantioselective of Racemic Natural Tetrahydropalmatine to DNA by Chromatographic Methods, *Journal of Chromatography B*, Sayı 845, s.174–179 (2007).
- [73] Lu, X., Wang, L., Liu, H., Wang, R., Chen, J. Studies on the Interaction Between Antibiotics and DNA, *Talanta*, Sayı 73, s.444–450 (2007).
- [74] Liu, Y., Wu, F., Zou, G. Electrophoresis Mobility Shift Assay and Biosensor Used in Studying the Interaction between Bleomycin A5 and DNA, *Analytica Chimica Acta*, Sayı 599, s.310–314 (2007).
- [75] Dürüst, N., Meyerhoff, M.E. Determination of DNA and its Binding to Protamine Using Potentiometric Polyion Sensors, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, Sayı 602, s.138–141 (2007).
- [76] Du, W., Wang, L., Li, J., Wang, B., Li, Z., Fang, W. Actinomycin D Binds to Single Stranded DNA Oligomers Which Contain Double GTC Triplets, *Thermochimica Acta*, Sayı 452, s.31–35 (2007).
- [77] Tian, X., Li, F., Zhua, L., Ye, B. Study on the Electrochemical Behavior of Anticancer Herbal Drug Rutin and Its Interaction with DNA, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, Sayı 621, s.1–6 (2008).
- [78] Rosu, F., Pauw, E.D., Gabelica, V. Electrospray Mass Spectrometry to Study Drug–Nucleic Acids Interactions, *Biochimie*, Sayı 90, s.1074-1087 (2008).
- [79] Tian, X., Song, Y., Dong, H., Ye, B. Interaction of Anticancer Herbal Drug Berberine with DNA Immobilized on the Glassy Carbon Electrode, *Bioelectrochemistry*, Sayı 73, s.18–22 (2008).

- [80] Mehdinia, A., Kazemi, S.H., Bathaie, S.Z., Alizadeh, A., Shamsipur, M., Mousavi, M.F. Electrochemical Studies of DNA Immobilization Onto the Azide-Terminated Monolayers and Its Interaction with Taxol, *Analytical Biochemistry*, Sayı 375, s.331– 338 (2008).
- [81] Xu, H., Li, X., Zhang, J., Zhang, X., Liu, K. Electrochemical Studies of Calcium Dobesilate and Interaction with DNA, *Microchim Acta*, Sayı 165, s.415–420 (2009).
- [82] Kalanur, S.S., Katrahalli, U., Seetharamappa, J. Electrochemical Studies and Spectroscopic Investigations on the Interaction of an Anticancer Drug with DNA and Their Analytical Applications, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, Sayı 636, s.93–100 (2009).
- [83] Singhal, G., Rajeswari, M.R. Preferential Binding of Anti-Cancer Drug Adriamycin to the Sp1 Binding Site in C-Met Promoter Region: A Spectroscopic and Molecular Modeling Study, *Journal of Molecular Structure*, Sayı 920, s.208–213 (2009).
- [84] Zhang, G., Hu, X., Zhao, N., Li, W., He, L. Studies on the Interaction of Aminocarb with Calf Thymus DNA by Spectroscopic Methods, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, Sayı 98, s.206–212 (2010).
- [85] Asagi, M., Toyama, A., Takeuchi, H. Binding Affinity and Mode of Distamycin A with A/T Stretches in Double-Stranded DNA: Importance of the Terminal A/T Residues, *Biophysical Chemistry*, Sayı 149, s.34–39 (2010).
- [86] Chen, Z., Song, T., Wang, S., Chen, X., Chen, J., Li, Y. Screening DNA-Targeted Anticancer Drug in Vitro Based on the Drug-Conjugated DNA by Resonance Light Scattering Technique, *Biosensors and Bioelectronics*, Sayı 25, s.1947–1952 (2010).
- [87] Kalanur, S.S., Seetharamappa, J., Prashanth, S.N. Interaction of an Antidepressant Buzepide Methiodide with DNA Immobilized on the Glassy Carbon Electrode, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Sayı 82, s.438–442 (2011).
- [88] Xu, D., Wang, Ding, L. Spectroscopic Studies on the Interaction of  $\gamma$ -Cyclodextrin–Daunorubicin Inclusion Complex with Herring Sperm DNA, *Carbohydrate Polymers*, Sayı 83, s.1257–1262 (2011).
- [89] Jangir, D.K., Charak, S., Mehrotra, R., Kundu, S. FTIR and Circular Dichroism Spectroscopic Study of Interaction of 5-Fluorouracil with DNA, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 105, s.143–148 (2011).
- [90] Charak, S., Jangir, D.K., Tyagi, G., Mehrotra, R. Interaction Studies of Epirubicin with DNA Using Spectroscopic Techniques, *Journal of Molecular Structure*, Sayı 1000, s.150–154 (2011).
- [91] Shahabadi, N., Fatahi, N., Mahdavi, M., Nejad, Z.K., Pourfoulad, M. Multispectroscopic Studies of the Interaction of Calf Thymus DNA with the Anti-Viral Drug, Valacyclovir, *Spectrochimica Acta Part A*, Sayı 83, s.420– 424 (2011).



- [92] Zhang, G., Hu, X., Pan, J. Spectroscopic Studies of the Interaction Between Pirimicarb and Calf Thymus DNA, *Spectrochimica Acta Part A*, Sayı 78, s.687–694 (2011).
- [93] Cui, F., Huo, R., Hui, G., Lv, X., Jin, J., Zhang, G., Xing, W. Study on the Interaction Between Aglycon of Daunorubicin and Calf Thymus DNA by Spectroscopy, *Journal of Molecular Structure*, Sayı 1001, s.104–110 (2011).
- [94] Bhadra, K., Kumar, G.S. Interaction of Berberine, Palmatine, Coralyne and Sanguinarine to Quadruplex DNA: A Comparative Spectroscopic and Calorimetric Study, *Biochimica et Biophysica Acta*, Sayı 1810, s.485–496 (2011).
- [95] Wang, Y., Ni, Y., Kokot, S. Voltammetric Behavior of Complexation of Salbutamol with Calf Thymus DNA and its Analytical Application, *Analytical Biochemistry*, Sayı 419, s.76–80 (2011).
- [96] Elahi, M.Y., Bathaie, S.Z., Kazemi, S.H., Mousavi, M.F. DNA Immobilization on a Polypyrrole Nanofiber Modified Electrode and Its Interaction with Salicylic Acid/Aspirin, *Analytical Biochemistry*, Sayı 411, s.176–184 (2011).
- [97] Yuan, J., Guo, W., Wang, E. Oligonucleotide Stabilized Silver Nanoclusters as Fluorescence Probe for Drug–DNA Interaction Investigation, *Analytica Chimica Acta*, Sayı 706, s.338–342 (2011).
- [98] Muslu, H., Golcu, A., Tumer, M., Ozsoz, M. Electrochemical investigation and DNA-binding studies of pefloxacin–metal(II/III) complexes, *Journal of Coordination Chemistry* Sayı 64, s.3393–3407 (2011).
- [99] Das, A., Kumar, G.S. Drug–DNA Binding Thermodynamics: A Comparative Study of Aristololactam- $\beta$ -D-Glucoside and Daunomycin, *J. Chem. Thermodynamics*, Sayı 54, s.421–428 (2012).
- [100] Zhang, G., Hu, X., Fu, P. Spectroscopic Studies on the Interaction Between Carbaryl and Calf Thymus DNA with the Use of Ethidium Bromide As A Fluorescence Probe, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 108, s.53–61 (2012).
- [101] Kashanian, S., Javanmardi, S., Chitsazan, A., Paknejad, M., Omidfar, K. Fluorometric Study of Fluoxetine DNA Binding, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 113, s.1–6 (2012).
- [102] Jangir, D.K., Dey, S.K., Kundu, S., Mehrotra, R. Assessment of Amsacrine Binding with DNA Using UV–Visible, Circular Dichroism and Raman Spectroscopic Techniques, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 114, s.38–43 (2012).
- [103] Shahabadi, N., Hadidi, S. Spectroscopic Studies on the Interaction of Calf Thymus DNA with the Drug Levetiracetam, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Sayı 96, s.278–283 (2012).

- [104] Zhang, S., Ling, B., Qu, F., Sun, X. Investigation on the Interaction Between Luteolin and Calf Thymus DNA by Spectroscopic Techniques, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Sayı 97, s.521–525 (2012).
- [105] Saito, S.T., Silva, G., Pungartnik, C., Brendel, M. Study of DNA–Emodin Interaction by FTIR and UV–Vis Spectroscopy, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 111, s.59–63 (2012).
- [106] Tyagi, G., Charak, S., Mehrotra, R. Binding of An Indole Alkaloid, Vinblastine to DoubleStranded DNA: A Spectroscopic Insight in to Nature and Strength of Interaction, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 108, s.48–52 (2012).
- [107] Jalali, F., Dorraji, P.S. Electrochemical and Spectroscopic Studies of the Interaction Between the Neuroleptic Drug, Gabapentin, and DNA, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Sayı 70, s.598– 601 (2012).
- [108] Shahabadi, N., Heidari, L. Binding Studies of the Antidiabetic Drug, Metformin to Calf Thymus DNA Using Multispectroscopic Methods, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Sayı 97, s.406–410 (2012).
- [109] Charak, S., Shandilya, M., Tyagi, G., Mehrotra, R. Spectroscopic and Molecular Docking Studies on Chlorambucil Interaction with DNA, *International Journal of Biological Macromolecules*, Sayı 51, s.406– 411 (2012).
- [110] Vijayabharathi, R., Sathyadevi, P., Krishnamoorthy, P., Senthilraja, D., Brunthadevi, P., Sathyabama, S., Priyadarisini, V.B. Interaction Studies of Resistomycin from *Streptomyces Aurantiacus* AAA5 with Calf Thymus DNA and Bovine Serum Albumin, *Spectrochimica Acta Part A*, Sayı 89, s.294– 300 (2012).
- [111] Brahman, P.K., Dar, R.A., Pitre, K.S. Voltammetric Interaction of Vitamin B<sub>1</sub> with DNA at Multiwalled Carbon Nanotube Paste Electrode, *Journal of Saudi Chemical Society* (2012).
- [112] Arshad, N., Yunus, U., Razzque, S., Khan, M., Saleem, S., Mirza, B., Rashid, N. Electrochemical and Spectroscopic Investigations of Isoniazide and Its Analogs with ds.DNA at Physiological pH: Evaluation of Biological Activities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Sayı 47, s.452-461 (2012).
- [113] Demirezen, N., Tarinc, D., Polat, D., Cesme, M., Gölcü, A., Tümer, M. Synthesis of trimethoprim metal complexes: Spectral, electrochemical, thermal, DNA-binding and surface morphology studies, *Spectrochimica Acta Part A* Sayı 94, s.243–255 (2012).
- [114] Tarinc, D., Golcu, A., Tumer, M., Karaoglu, T., Ozsoz M. Electrochemical Investigation and DNA-Binding Studies of Valacyclovir-Copper(II) Complex *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, Sayı 43, s.140–148, (2013).
- [115] Li, H., Bu, X., Lu, J., Xu, C., Wang, X., Yang, X. Interaction Study of Ciprofloxacin with Human Telomeric DNA by Spectroscopy and Molecular Docking,

*Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Sayı 107, s.227–234 (2013).

- [116] Agarwal, S., Jangir, D.K., Mehrotra, R. Spectroscopic Studies of the Effects of Anticancer Drug Mitoxantrone Interaction with Calf-Thymus DNA, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 120, s.177–182 (2013).
- [117] Rafique, B., Khalid, A.M., Akhtar, K., Jabbar, A. Interaction of Anticancer Drug Methotrexate with DNA Analyzed by Electrochemical and Spectroscopic Methods, *Biosensors and Bioelectronics*, Sayı 44, s.21–26 (2013).
- [118] Radi, A.E., Nassef, H.M., Eissa, A. Voltammetric and Ultraviolet–Visible Spectroscopic Studies on Theinteraction of Etoposide with Deoxyribonucleic Acid, *Electrochimica Acta*, Sayı 113, s.164– 169 (2013).
- [119] Awasthi, P., Dogra, S., Barthwal, R. Multispectroscopic Methods Reveal Different Modes of Interaction of Anti Cancer Drug Mitoxantrone with Poly(dG-dC).Poly(dG-dC) and Poly(dA-dT).Poly(dA-dT), *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 127, s. 78–87 (2013).
- [120] Shahabadi, N., Fili, S.M., Kheirdoosh, F. Study on the Interaction of the Drug Mesalamine with Calf Thymus DNA Using Molecular Docking and Spectroscopic Techniques, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 128, s.20–26 (2013).
- [121] Sirajuddin, M., Ali, S., Badshah, A. Drug–DNA Interactions and Their Study by UV–Visible, Fluorescence Spectroscopies and Cyclic Voltametry, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 124, s.1–19 (2013).
- [122] Bi, S., Pang, B., Zhao, T., Wang, T., Wang, Y., Yan, L. Binding Characteristics of Salbutamol with DNA by Spectral Methods, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Sayı 111, s.182–187 (2013).
- [123] Fotouhi, L., Atoofi, Z., Heravi, M.M. Interaction of Ciprofloxacin with DNA Studied by Spectroscopy and Voltammetry at MWCNT/ DNA Modified Glassy Carbon Electrode, *Talanta*, Sayı 103, s.194–200 (2013).
- [124] Charak, S., Mehrotra, R., Structural Investigation of Idarubicin-DNA Interaction: Spectroscopic and Molecular Docking Study, *International Journal of Biological Macromolecules*, Sayı 60, s.213-218 (2013).
- [125] Zhang, G., Zhang, Y., Zhang, Y., Li, Y. Spectroscopic Studies of Cyanazine Binding to Calf Thymus DNA with the Use of Ethidium Bromide As A Probe, *Sensors and Actuators B*, Sayı 182, s.453– 460 (2013).
- [126] Fotouhi, L., Hashkavayi, A.B., Heravi, M.M. Interaction of Sulfadiazine with DNA on A MWCNT Modified Glassy Carbon Electrode: Determination of DNA, *International Journal of Biological Macromolecules*, Sayı 53, s.101-10 (2013).

- [127] Zhang, Y., Zhang, G., Zhou, X., Li, Y. Determination of acetamiprid partial-intercalative binding to DNA by use of spectroscopic, chemometrics, and molecular docking techniques, *Anal Bioanal Chem* 405:8871–8883 (2013).
- [128] Dogra, S., Awasthi, P., Nair, M., Barthwal, R. Interaction of Anticancer Drug Mitoxantrone with DNA Hexamer Sequence d-(CTCGAG)<sub>2</sub> by Absorption, Fluorescence and Dichroism Spectroscopy, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Sayı 123, s.48–54 (2013).
- [129] Topal, B.D., Bozal-Palabiyik, B., Ozkan, S.A., Uslu, B. Investigation of Anticancer Drug Lapatinib and its Interaction with dsDNA by Electrochemical and Spectroscopic Techniques, *Sensors and Actuators B*, Sayı 194, s.185–194 (2014).
- [130] Aydogdu, G., Günendi, G., Zeybek, D.K., Zeybek, B., Pekyardımcı, S. A Novel Electrochemical DNA Biosensor Based Onpoly-(5-amino-2-mercapto-1,3,4-thiadiazole) Modified Glassy Carbonelectrode for the Determination of Nitrofurantoin, *Sensors and Actuators B*, Sayı 197, s.211–219 (2014).
- [131] Radi, A.E., El-Naggar, A.E., Nassef, H.M. Electrochemical and Spectral Studies on the Interaction of the Antiparasitic Drug Nitazoxanide with DNA, *Electrochimica Acta*, Sayı 129, s.259–265 (2014).
- [132] Bourassa, P., Thomas, T.J., Tajmir-Riahi, H.A. Locating the Binding Sites of Antitumor Drug Tamoxifen and Its Metabolites with DNA, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Sayı 95, s.193–199 (2014).
- [133] Agudelo, D., Bourassa, P., Bérubé, G., Tajmir-Riahi, H.A. Intercalation of Antitumor Drug Doxorubicin and Its Analogue by DNA Duplex: Structural Features and Biological Implications, *International Journal of Biological Macromolecules*, Sayı 66, s.144–150 (2014).
- [134] Zhao, S.T., Bi, S., Wang, Y., Wang, T., Pang, B., Gu, T. In Vitro Studies on the Behavior of Salmeterol Xinafoate and its Interaction with Calf Thymus DNA by Multi-Spectroscopic Techniques, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*
- [135] Zhou, X., Zhang, G., Wang, L. Probing the Binding Mode of Psoralen to Calf Thymus DNA, *International Journal of Biological Macromolecules*, Sayı 67, s.228–237 (2014).
- [136] Ahmadi, F., Ghanbari, K. Proposed Model for Binding of Permethrin and Deltamethrin Insecticides with ct-DNA, a Structural Comparative Study, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Sayı 106, s.136-145 (2014).
- [137] Verebova, V., Adamcik, J., Danko, P., Podhradsky, D., Miškovsky, P., Stanicova, J. Anthraquinones Quinizarin and Danthron Unwind Negatively Supercoiled DNA and Lengthen Linear DNA, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Sayı 444, s.50–55 (2014).
- [138] Shahabadi, N., Falsafi, M. Experimental and Molecular Docking Studies on DNA Binding Interaction of Adefovir Dipivoxil: Advances Toward Treatment of

Hepatitis B Virüs Infections, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Sayı 125, s.154–159 (2014).

- [139] Radi, A.E., Eissa, A., Nassef, H.M. Voltammetric and Spectroscopic Studies on the Binding of the Antitumor Drug Dacarbazine with DNA, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, Sayı 717–718, s.24–28 (2014).
- [140] Golcu, A. Ofloxacin Metal Complexes: Synthesis, Characterization, Analytical Properties, and DNA Binding Studies, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, Sayı 44:10, s.1509-1520 (2014).
- [141] Cesme, M., Golcu, A., Demirtas, I. New metal based drugs: Spectral, electrochemical, DNA-binding, surface morphology and anticancer activity properties, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2014).
- [142] Arıcı, M., Nazır H. [N,N'-Bis(salisiliden)-1,3-propandiaminato]nikel(II) Kompleksinin Sentezi ve DNA Etkisinin İncelenmesi, *SDÜ Fen Dergisi (E-Dergi)*, 5 (1), s.67-74 (2010).

## EKLER

Çizelge A.1. Dünya literatürlerinde bulunan, DNA-ilaç etkileşimi sonucu hesaplanan bağlanma sabitleri

İlaç ismi	Bağlanma sabiti ( $K_b$ ( $M^{-1}$ ))	Kaynak
Eliptisin	$4.0 \times 10^7$	[47]
Nitrofurantoin	$5.04 \times 10^6$	[53]
Aktinomisin D	$8.3 \times 10^5$	[54]
Pazeliptin	$(2-6) \times 10^5$	[55]
Taksol	$1.08 \times 10^7$	[56]
Aktinomisin D	$2 \times 10^7$	[57]
Nogalamisin	$4.44 \times 10^5$	[58]
Adriamisin	$1.76(\pm 2.8) \times 10^5$	[58]
Daunomisin	$7.3(\pm 1.9) \times 10^4$	[58]
Netropsin	$2.44 \times 10^6$	[59]
Distamisin	$4.6 \times 10^7$	[59]
Berenil	$0.75 \times 10^6$	[59]
Distamisin	$4.7(\pm 0.2) \times 10^6$	[60]
Mitoksantron	$8.7 \times 10^9$	[61]
Berberin	$1(\pm 0.1) \times 10^4$	[62]
Kinakrin	$1.59(\pm 0.18) \times 10^5$	[63]
Elsamisin	$2.81(\pm 0.2) \times 10^6$	[64]
Berberin	$1.24(\pm 0.07) \times 10^4$	[65]
Palmatin	$1.78(\pm 0.06) \times 10^4$	[65]
Koptisin	$1.26(\pm 0.18) \times 10^4$	[65]
Siprofloksazin	$1.32(\pm 0.08) \times 10^4$	[67]
Hoechst 33258	$5.1 \times 10^7$	[68]
Netropsin	$7.5 \times 10^6$	[68]
Metronidazol	$2.2(\pm 1.3) \times 10^4$	[69]
Zanamivir	$1.30 \times 10^4$	[70]
Tetrahidropalmatin	$2.73(\pm 0.18) \times 10^4$	[72]
Bleomisin A5	$1.25 \times 10^4$	[74]
Protamin	$4.93 \pm 0.45$	[75]
Aktinomisin D	$2.80(\pm 0.15) \times 10^6$	[76]

Rutin	$1.58 \times 10^5$	[77]
Berberin	$2.2(\pm 0.2) \times 10^4$	[79]
Taksol	$2.3 \times 10^7$	[80]
Kalsiyum dobesilat	$2.63 \times 10^3$	[81]
Gemcitabin	$2.22 \times 10^6$	[82]
Adriamisin	$(1-3) \times 10^5$	[83]
Aminokarb	$3.86 \times 10^3$	[84]
Distamisin	$6.62(\pm 3.18) \times 10^6$	[85]
Mitoksantron	$8.75 \times 10^5$	[86]
Epirarubisin	$6.58 \times 10^5$	[86]
Daunurubisin	$4.79 \times 10^5$	[86]
Adriamisin	$3.82 \times 10^5$	[86]
Buzepid	$1.908 \times 10^5$	[87]
Daunurubisin	$2.44 \times 10^5$	[88]
5-Florourasil	$9.7 \times 10^4$	[89]
Epirubisin	$3.4 \times 10^4$	[90]
Valasiklovir	$3.33(\pm 0.15) \times 10^4$	[91]
Pirimikarb	$3.08(\pm 0.027) \times 10^3$	[92]
Daunorubisin	$6.203 \times 10^4$	[93]
Berberin	$0.40(\pm 0.08) \times 10^6$	[94]
Palmatin	$0.29(\pm 0.06) \times 10^6$	[94]
Koralin	$5.00(\pm 0.65) \times 10^6$	[94]
Sanguinarin	$2.09(\pm 0.27) \times 10^6$	[94]
Salbutamol	$2.0(\pm 0.5) \times 10^5$	[95]
Aspirin	$7.46 \times 10^5$	[96]
Salisilik asit	$1.15 \times 10^4$	[96]
Daunorubisin	$1.76 \times 10$	[97]
Kinakrin	$0.045 \times 10^6$	[97]
Pefloksasin	$1(\pm 0.003) \times 10^3$	[98]
Daunomisin	$10^6$	[99]
Karbaril	$8.39(\pm 0.38) \times 10^3$	[100]
Fluoksetin	$2.1 \times 10^5$	[101]
Amsakrin	$1.2(\pm 0.1) \times 10^4$	[102]

Levetiracetam	$4.9(\pm 0.2) \times 10^3$	[103]
Luteolin	$4.52 \times 10^4$	[104]
Emodin	$5.59 \times 10^3$	[105]
Vinblastin	$1.7 \times 10^3$	[106]
Gabapentin	$8.33 \times 10^3$	[107]
Metformin	$8.3 \times 10^4$	[108]
Klorambusil	$1.3 \times 10^3$	[109]
Resistomisin	$2.355 \times 10^6$	[110]
Vitamin B <sub>1</sub>	5.097	[111]
İzonikotirik asit hidrazit	$2.02 \times 10^4$	[112]
Trimetoprim	$2.5 \times 10^4$	[113]
Valasiklovir	$1(\pm 0.003) \times 10^4$	[114]
Siprofloksazin	$9.62 \times 10^4$	[115]
Mitoksantron	$3.88 \times 10^5$	[116]
Metotreksat	$3.8 \times 10^5$	[117]
Etoposit	$5.2 \times 10^5$	[118]
Mitoksantron	$3.7 \times 10^5$	[119]
Mesalamin	$1.27 \times 10^3$	[120]
Gemsitabin	$1.97 \times 10^6$	[121]
Salbutamol	$1.31(\pm 0.03) \times 10^3$	[122]
Siprofloksazin	$3.98 \times 10^4$	[123]
İdarubisin	$2.1 \times 10^4$	[124]
Siyanazin	$2.65 \times 10^4$	[125]
Sülfadiazin	$2.87 \times 10^3$	[126]
Asetamiprid	$10^3 - 10^4$	[127]
Mitoksantron	$1.8 \times 10^5$	[128]
Lapatinib	$4.20 \times 10^5$	[129]
Nitrofurantoin	$1.3 \times 10^5$	[130]
Nitazoksanit	$4.1 \times 10^5$	[131]
Tamoksifen	$3.5(\pm 0.2) \times 10^4$	[132]
Endoksifen	$2.8(\pm 0.8) \times 10^4$	[132]
Doksorubisin	$2.5(\pm 0.5) \times 10^4$	[133]
Salmeterol ksinafoat	$8.31 \times 10^3$	[134]



Psoralen	$9.74 \times 10^3$	[135]
Permetrin	$7.1(\pm 0.2) \times 10^4$	[136]
Deltametrin	$2.9(\pm 0.3) \times 10^4$	[136]
Kuinizarin	$1.16 \times 10^4$	[137]
Dantron	$1.15 \times 10^4$	[137]
Adefovir dipivoksil	$3.33(\pm 0.2) \times 10^4$	[138]
Dakarbazin	$8.8 \times 10^4$	[139]
Ofloksasin	$1.17 \times 10^4$	[140]
Piroksikam	$1 \times 10^4$	[141]

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler:

**Adı, soyadı** : NAGİHAN HELVACI  
**Uyruğu** : T.C.  
**Doğum tarihi ve yeri** : 01/09/1990/ŞANLIURFA  
**Medeni hali** : Bekar  
**e-posta** : nagihanhelvaci\_@hotmail.com

### Eğitim:

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	KSÜ /Kimya Ana Bilim Dalı	2014
Lisans	KSÜ/Kimya Bölümü	2012
Lise	Orhangazi Lisesi	2007

### İş Deneyimi:

Yıl	Yer	Görev
2011	Ortadoğu Sağlık Merkezi	Stajyer

### Yabancı Dil:

İngilizce

### Katılımlar ve Bildiriler:

1. Nagihan HELVACI, Derya KILICASLAN, Mustafa CESME, Aysegul GOLCU, Spectrophotometric Studies Of Mitomycin C Bound To Fish Sperm DNA, <http://www.esan2014.org/downloads/posterlistesi-12-04-2014.pdf>, 2014, Eser Analiz Çalıştayı (esan2014), TOKAT
2. Erzincan Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Spektroskopi Yaz Okulu, 2014, ERZİNCAN
3. Özge EREN, Nagihan HELVACI, Derya KILIÇASLAN, Mustafa ÇEŞME, Ayşegül GÖLCÜ, Metal Bazlı İlaç Komplekslerinin Eldesi, Biyomakromoleküllerle Etkileşimi, Kemoterapik Ajan ve Biyosensör Olarak Kullanılabilirliklerinin İncelenmesi Kahramanmaraş Mühendislik Ve Mimarlık Fakültesi AR-GE Proje Pazarı, 2014