



**T.C.  
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ Ag(I)-N-HETEROSİKLİK KARBEN (NHC)  
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU  
VE ANTİPROLİFERATİF AKTİVİTELERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**ESRANUR ÇEVİK-YILDIZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
FARMASÖTİK BİYOKİMYA  
ANA BİLİM DALI**

**SIVAS-2019**

**T.C.  
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ Ag(I)-N-HETEROSİKLİK KARBEN (NHC)  
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU  
VE ANTİPROLİFERATİF AKTİVİTELERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**ESRANUR ÇEVİK-YILDIZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**FARMASÖTİK BİYOKİMYA  
ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
DR. ÖĞR. ÜYESİ SERAP ŞAHİN-BÖLÜKBAŞI  
2. TEZ DANIŞMANI  
DR. ÖĞR. ÜYESİ NESLİHAN ŞAHİN**

**SİVAS-2019**

**“Yeni Ag(I)-N-Heterosiklik Karben (NHC) Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antiproliferatif Aktivitelerinin Araştırılması”** adlı **Yüksek Lisans** Tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Farmasötik Biyokimya** Ana Bilim Dalında **Yüksek Lisans** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan \_\_\_\_\_

Üye \_\_\_\_\_

Üye \_\_\_\_\_

Üye \_\_\_\_\_

Üye (Danışman) \_\_\_\_\_

### ONAY

Bu tez çalışması, ..... Tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MÜDÜRÜ

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

## **KATKI BELİRTME/TEŞEKKÜR**

Öncelikle bu çalışmanın yürütülmesi sırasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Serap ŞAHİN-BÖLÜKBAŞI'na, tez çalışmamın önemli bir kısmı olan sentez kısmında yardımcı olan 2. Tez Danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ŞAHİN'e, çalışmalarım sırasında ilgisiyle ve sabrıyla her zaman beni destekleyip yanımda olan sevgili eşim Abdullah YILDIZ'a, bu tezi bitirmemi canı gönülden isteyen ve ellerinden gelen her türlü desteği sağlayan babam Latif ÇEVİK'e, annem Tülin ÇEVİK'e ve kardeşim Erdem Bahadır ÇEVİK'e, daha birçok yardımı dokunan arkadaşlarım ve akrabalarımın tümüne teşekkür ederim.

Çalışmamı destekleyen Türkiye Teknolojik ve Bilimsel Araştırma Kurumu TÜBİTAK (3001-118R045)'a teşekkür ederim.



# ÖZET

## YENİ Ag(I)-N-HETEROSİKLİK KARBEN (NHC) BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİPROLİFERATİF AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Esranur ÇEVİK-YILDIZ

Yüksek Lisans Tezi

Farmasötik Biyokimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Serap ŞAHİN-BÖLÜKBAŞI

2. Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan ŞAHİN

2019, 99 sayfa + xvi

Bu çalışmada, yeni N-Heterosiklik karben (NHC) ligandlarının (**1a-c**) ve bunların Ag(I) komplekslerinin (**2a-c**) sentezi, karakterizasyonu ve antiproliferatif aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları, FT-IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. NHC ligandlarının ve Ag(I) NHC komplekslerinin antiproliferatif aktiviteleri, insan meme ve prostat kanser hücreleri (MCF-7, MDA-MB-231, DU-145) ve L-929 sağlıklı fibroblast hücreleri üzerinde 24, 48 ve 72 saat'te MTT analizi kullanılarak araştırılmıştır. Ag(I)-NHC kompleksleri (**2a-c**), tüm hücre hatlarına karşı doza ve zamana bağlı antiproliferatif aktivite göstermişlerdir. MDA-MB-231 ve MCF-7 insan meme kanser hücrelerinin, sırasıyla **2a** ve **2b** kompleksleri için tüm zaman noktalarında 1 µM'dan daha düşük IC<sub>50</sub> değerlerine sahip oldukları bulunmuştur. Daha önemlisi, komplekslerin L-929 normal hücrelerine karşı kanser hücrelerinden, özellikle de meme kanseri hücrelerinden, daha düşük aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir. Bu sonuç, komplekslerin insan meme kanseri hücreleri için dikkate değer bir seçiciliğe sahip olduğunu göstermektedir. Kompleks **2a** tüm zaman noktalarında MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri için yüksek seçicilik (13 kattan fazla) göstermiştir. Sonuçlarımız ayrıca **2b**'nin MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı 4-7 kat seçiciliğe sahip olduğunu göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** N-Heterosiklik karben, Gümüş kompleksi, Antiproliferatif aktivite, Meme kanseri, Prostat kanseri

# ABSTRACT

## SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND INVESTIGATION OF ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF NOVEL Ag(I)-N-HETEROCYCLIC CARBENE (NHC) COMPOUNDS

Esranur ÇEVİK-YILDIZ

Master Thesis

Department of Pharmaceutical Biochemistry

Supervisor: Assistant Prof. Dr. Serap ŞAHİN-BÖLÜKBAŞI

Second Supervisor: Assistant Prof. Dr. Neslihan ŞAHİN

2019, 99 pages + xvi

In this study, we aimed to synthesis, characterization, and investigation of the antiproliferative activity of new N-Heterocyclic carbene (NHC) salts (**1a-c**) and their Ag(I) complexes (**2a-c**).

Structure of all synthesized compounds have been characterized using , FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy techniques. The antiproliferative activities of NHC salts Ag(I)-NHC and complexes have been investigated using MTT measurement on human breast and prostate cancer cells (MCF-7, MDA-MB-231, DU-145) and L-929 normal cells at 24, 48 and 72 hours. The Ag(I)-NHC complexes (**2a-c**) showed a dose and time-dependent antiproliferative activity against all cell lines. It has been found that MDA-MB-231 and MCF-7 human breast carcinoma cells were displaying IC<sub>50</sub> lower than 1 µM all time points for **2a** and **2b** complexes respectively. More importantly, it has been observed that complexes have a lower activity against the L-929 normal cells than cancer cells, especially breast cancer cells. This results suggesting that complexes possessed noteworthy selectivity for human breast cancer cells. Complex **2a** showed high selectivity (more than 13 folds) for MDA-MB-231 breast cancer cells in all time points. Our results have also demonstrated that complex **2b** have 4-7 folds selectivity against MCF-7 breast cancer cells.

**Key words:** N-Heterocyclic carbene, Silver complex, Antiproliferative activity, Breast cancer, Prostate cancer



# İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>İÇ KAPAK</b>	i
<b>ONAY</b>	ii
<b>YÖNERGE</b>	iii
<b>KATKI BELİRTME/TEŞEKKÜR</b>	iv
<b>İTHAT</b>	v
<b>ÖZET</b>	vi
<b>ABSTRACT</b>	vii
<b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ</b>	viii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	x
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	xiv
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	xv
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b>	xvi
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Kanser	3
2.2. Dünya Kanser Verileri, 2018	4
2.3. Türkiye Kanser Verileri, 2018	9
2.4. Meme Dokusu	11
2.4.1. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi	11
2.5. Meme Kanseri	13
2.5.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	13
2.5.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	14
2.5.3. Meme Kanseri Evreleri	15
2.5.4. Meme Kanseri Tedavi Yöntemleri	15
2.5.4.1. Lokal Tedavi	15
2.5.4.2. Sistemik Tedavi	16
2.6. Dünya Meme Kanseri Verileri, 2018	16
2.7. Türkiye Meme Kanseri Verileri, 2018	18
2.8. Prostat Dokusu	19
2.8.1. Prostat Anatomisi ve Fizyolojisi	19
2.9. Prostat Kanseri	19
2.9.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi	19
2.9.2. Prostat Kanseri Risk Faktörleri	20
2.9.3. Prostat Kanseri Evreleri	20

2.9.3.1. Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) Evrelemesi	21
2.9.3.2. Gleason Derecelendirilmesi	22
2.9.3.3. Serum Prostat Spesifik Antijen ( PSA) seviyesi	23
2.9.4. Prostat Kanseri Tanı	23
2.10. Dünya Prostat Kanseri Verileri, 2018	24
2.11. Türkiye Prostat Kanseri Verileri, 2018	26
2.12. Karbenler	26
2.13. <i>N</i> -Heterosiklik Karbenler	27
2.14. Metal-NHC Komplekslerinin Sentezi	29
2.15. <i>N</i> -heterosiklik Karben Komplekslerinin Biyolojik Uygulamaları	29
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
3.1. Kullanılan Malzemeler	31
3.2. Kullanılan Cihazlar	31
3.3. Genel Sentez Yöntemi	32
3.4. Yeni NHC-Benzimidazolium Ligandlarının Sentezi	32
3.4.1. 1-Allil-3-benzilbenzimidazolium klorür, 1a	32
3.4.2. 1-Allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazolium klorür, 1b	33
3.4.3. 1-Allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazolium klorür, 1c	33
3.5. Yeni Ag(I)- <i>N</i> -Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi	34
3.5.1. Kloro[1-allil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2a	34
3.5.2. Kloro[1-allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2b	35
3.5.3. Kloro[1-allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2c	35
3.6. Antiproliferatif Aktivite	36
3.6.1. Kullanılan Hücre Hatları ve Büyüme Koşulları	36
3.6.2. Hücrelerin Çözülmesi	36
3.6.3. Hücrelerin Pasajlanması	36
3.6.4. Hücrelerin Sayımı	37
3.6.5. Hücrelerin Ekimi	37
3.6.6. Bileşiklerin Hazırlanması	37
3.6.7. MTT Yöntemi	38
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	38
<b>4. BULGULAR</b>	<b>39</b>
4.1. NHC Ligandlarının Sentezi ve Karakterizasyonu	40
4.2. Ag(I)-NHC Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu	46
4.3. Antiproliferatif Aktivite	56
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>75</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>84</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>85</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>99</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Şekil 2.1.</b>	2018 Yılında Öngörülen Toplam Kanser Vaka Sayıları ve Ölüm Oranlarının Dünya Genelindeki Dağılımı (A) Kadın ve Erkek, (B) Erkek (C) Kadın	4
<b>Şekil 2.2.</b>	2018 Yılında Gözlenen En Yaygın 10 Kanser Türü İçin Öngörülen Toplam Kanser Vaka Sayıları ve Ölüm Oranlarının Dünya Genelindeki Dağılımı (A) Kadın ve Erkek, (B) Erkek (C) Kadın	6
<b>Şekil 2.3.</b>	2018 Yılında En Çok Tanısı Konulan Kanser Türlerinin Ülkelere Göre Dağılımı (A) Erkekler (B) Kadınlar	7
<b>Şekil 2.4.</b>	2018 Yılında En Çok Ölüme Neden Olan Kanser Türlerinin Ülkelere Göre Dağılımı (A) Erkekler (B) Kadınlar	8
<b>Şekil 2.5.</b>	2018 Yılında Öngörülen Toplam Kanser Vaka Sayılarının Türkiye Genelindeki Dağılımı (A) Kadın ve Erkek, (B) Erkek (C) Kadın	9
<b>Şekil 2.6.</b>	2018 Yılında Gözlenen En Yaygın 10 Kanser Türünün, Türkiye’de Yaşa Göre Standardize Edilmiş Görülme Oranları ve Ölüm Oranları (Dünya Standart Nüfusu 1/100.000 Kişi)	10
<b>Şekil 2.7.</b>	2018 Yılında Gözlenen En Yaygın 10 Kanser Türünün, Türkiye’de Erkekler ve Kadınlar İçin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Görülme Oranları (Dünya Standart Nüfusu 1/100.000 Kişi)	11
<b>Şekil 2.8.</b>	(1) Göğüs duvarı, (2) Pektoral adale, (3)Süt Bezi Loplari, (4) Meme Başı, (5) Areola, (6) Süt kanalları, (7)Yağ DokusuÇizelge 1: Bishop	12
<b>Şekil 2.9.</b>	Tüm Dünya’da 2018 Yılında Öngörülen Toplam Meme Kanser Vaka Sayısının Yaşa Göre Standardize Edilmiş Görülme Oranları ve Ölüm Oranlarının Bölgelere Özgü Dağılımı	17
<b>Şekil 2.10.</b>	Prostatın Anatomik Yapısı	19
<b>Şekil 2.11.</b>	Gleason Paterni	23

<b>Şekil 2.12.</b>	Tüm Dünya’da 2018 Yılında Öngörülen Toplam Prostat Kanseri Vaka Sayısının Yaşa Göre Standardize Edilmiş Görülme Oranları ve Ölüm Oranlarının Bölgelere Özgü Dağılımı	25
<b>Şekil 2.13.</b>	a) Fischer Tipi Karben, b) Schrock Tipi Karben	27
<b>Şekil 2.14.</b>	İlk N-Heterosiklik Karben Komplekslerine Örnekler	28
<b>Şekil 2.15.</b>	Bazı N-Heterosiklik Karben Bileşikleri	28
<b>Şekil 3.1.</b>	Hücre Görüntüleme Cihazı İle Hücre Sayımı	37
<b>Şekil 4.1.</b>	1a Bileşiğine Ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları	41
<b>Şekil 4.2.</b>	1a Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu	43
<b>Şekil 4.3.</b>	1b Bileşiğine Ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları	44
<b>Şekil 4.4.</b>	1b Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu	46
<b>Şekil 4.5.</b>	2a Bileşiğine Ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları	47
<b>Şekil 4.6.</b>	2a Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu	49
<b>Şekil 4.7.</b>	2a Bileşiğine Ait LC-MS Spektrumu	49
<b>Şekil 4.8.</b>	2b Bileşiğine Ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları	50
<b>Şekil 4.9.</b>	2b Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu	52
<b>Şekil 4.10.</b>	2b Bileşiğine Ait LC-MS Spektrumu	52
<b>Şekil 4.11.</b>	2c Bileşiğine Ait <sup>1</sup> H ve <sup>13</sup> C-NMR Spektrumları	53
<b>Şekil 4.12.</b>	2c Bileşiğine Ait FT-IR Spektrumu	55
<b>Şekil 4.13.</b>	2c Bileşiğine Ait LC-MS Spektrumu	55
<b>Şekil 4.14.</b>	MTT Prensibi	56
<b>Şekil 4.15.</b>	1-Allil-3-benzilbenzimidazolyum klorür ( <b>1a</b> ) ve Kloro[1-allil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) ( <b>2a</b> )’in MCF-7 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar ±SEM olarak verilmiştir. (Kontrole göre anlamlılık; ***p < 0.0005, ****p < 0.0001)	57
<b>Şekil 4.16.</b>	1-Allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazolyum klorür ( <b>1b</b> ) ve Kloro[1-allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), ( <b>2b</b> )’in, MCF-7 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar ±SEM olarak verilmiştir (Kontrole göre anlamlılık; ****p < 0.0001)	58

- Şekil 4.17.** 1-Allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazolyum klorür (**1c**) ve Kloro[1-allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazol-2iliden]gümüş(I) (**2c**)'in MCF-7 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyle 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrolle göre anlamlılık; \*\*\*\*p <0.0001) 59
- Şekil 4.18.** 1-Allil-3-benzilbenzimidazolyum klorür (**1a**) ve Kloro[1-allil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2a**)'in DU-145 insan prostat kanser hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyle 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir. (Kontrolle göre anlamlılık; \*p <0.05, \*\*\*\*p <0.0001) 61
- Şekil 4.19.** 1-Allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazolyum klorür (**1b**) ve Kloro[1-allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), (**2b**)'in, DU-145 insan prostat kanser hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyle 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrolle göre anlamlılık; \*p <0.05, \*\*p < 0.005 \*\*\*\*p <0.0001). 62
- Şekil 4.20.** 1-Allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazolyum klorür (**1c**) ve Kloro[1-allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazol-2iliden]gümüş(I) (**2c**)'in DU-145 insan prostat kanser hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyle 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrolle göre anlamlılık; \*\*p < 0.005, \*\*\*\*p <0.0001). 63
- Şekil 4.21.** 1-Allil-3-benzilbenzimidazolyum klorür (**1a**) ve Kloro[1-allil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2a**)'in MDA-MB-231 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyle 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir. (Kontrolle göre anlamlılık; \*\*\*p <0.0005, \*\*\*\*p <0.0001) 65
- Şekil 4.22.** 1-Allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazolyum klorür (**1b**) ve Kloro[1-allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2b**)'in,, MDA-MB-231 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyle 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrolle göre anlamlılık; \*\*p < 0.005, \*\*\*p < 0.0005, \*\*\*\*p <0.0001). 66
- Şekil 4.23.** 1-Allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazolyum klorür (**1c**) ve Kloro[1-allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazol-2iliden]gümüş(I) (**2c**)'in MDA-

- MB-231 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyle 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrolle göre anlamlılık; \*\*\*\*p < 0.0001). 67
- Şekil 4.24.** 1-Allil-3-benzilbenzimidazolyum klorür (**1a**) ve Kloro[1-allil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2a**)'in L-929 normal fare fibroblast hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyle 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir. (Kontrolle göre anlamlılık; \*p < 0.05, \*\*p < 0.005, \*\*\*\*p < 0.0001) 69
- Şekil 4.25.** 1-Allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazolyum klorür (**1b**) ve Kloro[1-allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), (**2b**)'in, L-929 normal fare fibroblast hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyle 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir. (Kontrolle göre anlamlılık; \*\*p < 0.005, \*\*\*p < 0.0005, \*\*\*\*p < 0.0001) 70
- Şekil 4.26.** 1-Allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazolyum klorür (**1c**) ve Kloro[1-allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2c**)'in L-929 normal fare fibroblast hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyle 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrolle göre anlamlılık; \*\*\*p < 0.0005, \*\*\*\*p < 0.0001). 71
- Şema 2.1.** Metal-NHC Komplekslerinin Genel Sentez Yöntemleri 29
- Şema 4.1.** NHC ligandları (**1a-c**), Ag(I)-NHC (**2a-c**) kompleksleri ve antiproliferatif aktiviteleri 39
- Şema 4.2.** Sentezlenen NHC Ligandları 40
- Şema 4.3.** Sentezlenen Ag(I)-NHC Kompleksleri 46

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1.1.</b> 2018 yılında Türkiye’de Öngörülen Kanser Türleri, Sayıları, Görülme Oranları, Ölüm Oranları	18
<b>Tablo 4.1.</b> NHC Ligandlarının ( <b>1a-c</b> ) ve Ag-(I)-NHC Komplekslerin ( <b>2a-c</b> ) MCF-7 İnsan Meme Kanser Hücrelerinde 24 saat, 48 saat ve 72 saat İçin IC <sub>50</sub> Değerleri	60
<b>Tablo 4.2.</b> NHC Ligandlarının ( <b>1a-c</b> ) ve Ag-(I)-NHC Komplekslerin ( <b>2a-c</b> ) DU-145 İnsan Prostat Kanser Hücrelerinde 24 saat, 48 saat ve 72 saat İçin IC <sub>50</sub> Değerleri	64
<b>Tablo 4.3.</b> NHC Ligandlarının ( <b>1a-c</b> ) ve Ag-(I)-NHC Komplekslerin ( <b>2a-c</b> ) MDA-MB-231 İnsan Meme Kanser Hücrelerinde 24 saat, 48 saat ve 72 saat İçin IC <sub>50</sub> Değerleri	68
<b>Tablo 4.4.</b> NHC Ligandlarının ( <b>1a-c</b> ) ve Ag-(I)-NHC Komplekslerin ( <b>2a-c</b> ) L-929 Normal Fare Fibroblast Hücrelerinde 24 saat, 48 saat ve 72 saat İçin IC <sub>50</sub> Değerleri	72
<b>Tablo 4.5.</b> Ag(I)-NHC Komplekslerinin ( <b>2a-c</b> ) Seçicilik İndeksleri (SI)	73

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Çizelge 4.1.</b> 1a Bileşimine Ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR Verileri	42
<b>Çizelge 4.2.</b> 1b Bileşimine Ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR Verileri	45
<b>Çizelge 4.3.</b> 2a Bileşimine Ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR Verileri	48
<b>Çizelge 4.4.</b> 2b Bileşimine Ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR Verileri	51
<b>Çizelge 4.5.</b> 2c Bileşimine Ait $^1\text{H}$ ve $^{13}\text{C}$ -NMR Verileri	54





## KISALTMALAR/SİMGELER

<b>NHC</b>	<i>N</i> -Heterosiklik Karben
<b>MTT</b>	3-(4, 5-dimetilthiazol-2-yl)-2, 5-difeniltetrazolium bromid
<b>TÜİK</b>	Türkiye İstatistik Kurumu
<b>LCIS</b>	Lobüler karsinoma insitu
<b>DCIS</b>	Ductal karsinoma insitu
<b>BHP</b>	Bening prostat hiperplazisi
<b>PSA</b>	Hipotalamik Pituitar Adrenal
<b>TNM</b>	Prostat Spesifik Antijen
<b>DSÖ</b>	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
<b>PRM</b>	Parmakla Rektal Muayene
<b>TRUS</b>	Transrektal Ultrasonografi
<b>THF</b>	Tetrahidro furan
<b>DCM</b>	Diklormetan
<b>DMSO</b>	Dimetilsülfoksit
<b>Sİ</b>	Seçicilik İndeksi
<b>Gram</b>	g
<b>Santigrat</b>	°C
<b>µM</b>	Mikromolar

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser son yıllarda önlenemez bir hızla artış göstererek, ülkemizde ve dünyada en büyük sağlık problemi haline gelmiştir. Araştırmacılar, bu hastalığın tedavisi için yeni yöntemler bulmak, tabiatta doğal olarak var olan bitkisel tedavi edicileri keşfetmek veya yeni sentetik tedavi edici ilaçlar sentezlemek için çalışmalar yapmaktadırlar. Literatür incelendiğinde çeşitli metal-NHC komplekslerinin bu amaç doğrultusunda sentezlendiği görülmektedir. N-Heterosiklik karbenler (NHC'ler) önemli bir organometalik sınıfı haline gelmiştir [1-5]. NHC'lerin katalitik uygulamalarının yanı sıra, NHC bazlı organometalik bileşiklerin biyolojik aktiviteleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır [6-15]. NHC'lerin biyolojik aktiviteleri, halka büyüklüğüne ve halka üzerindeki bağlı grupların yapısına göre büyük değişkenlik göstermektedir [16-18]. 1944 yılında Wooley, benzimidazolün pürinlere benzer davranabileceğini bildirmiştir [19]. Bu çalışmadan sonra, benzimidazol türevlerinin, antihipertansif, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiviral, antioksidan, antitümör, lipid modülatör ve antikoagülan gibi biyolojik aktivitelere sahip oldukları gösterilmiştir [20-27]. Gümüş ligandları, yeni doğanlarda göz enfeksiyonlarının önlenmesi ve içme suyunun arıtılmasında antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmalarının yanı sıra, yara iyileşmesinde de kullanılmışlardır [28-29]. Gümüş ligandlarının düşük toksisitesi, gümüş-NHC komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin araştırılmasına yönelik çalışmaların yapılmasına öncülük etmiştir [30-34]. Ghosh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla, gümüş(I)-NHC kompleksinin MCF-7 meme kanseri hücreleri, HCT 116 kolon adenokarsinom hücreleri ve HeLa rahim ağzı kanseri hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesini bildirmesinden sonra, çok sayıda yeni gümüş (I)-NHC kompleksi sentezlenmiş ve farklı kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır [35-41].

Kanser, dünyadaki en korkunç hastalıklardan ve ölüm nedenlerinden biridir. 2018'de kanser nedeniyle 9.6 milyon ölüm olacağı bildirilmiştir [42]. Dünyada kadınlarda en fazla teşhis edilen kanser türü, meme kanseridir ve 2018'de yaklaşık 2.3 milyon yeni vaka olacağı (627.000 ölüm) bildirilmiştir. Prostat kanseri ise erkeklerde ikinci sırada en fazla sayıda teşhis edilen kanser türü

olup, 2018'de yaklaşık yeni 1.3 milyon vaka öngörülmektedir [42]. Kanser tedavisi için radyoterapi, kemoterapi ve ilaç tedavisini içeren farklı tedavi protokolleri geliştirilmiş olup, tedavi protokolleri kanser türlerine bağlı olarak değişmektedir. Cis-platin, Rosenberg ve arkadaşları tarafından bulunan ilk metal bazlı antikanser ilaç örneğidir [43]. Birçok kanser türünün tedavisinde kullanılan cis-platinin ve analoglarının; saç dökülmesi, nörotoksisite, kusma, nefrotoksisite, ishal gibi bazı yan etkileri bulunmaktadır [44-46]. Bu nedenle var olanlardan farklı, daha etkili ve düşük sitotoksisiteye sahip yeni anti-kanser ajanlarının elde edilmesi önemlidir.

Bu çalışmada ilk olarak yeni NHC liganları (**1a-c**) ve bu ligandların yeni Ag(I)-NHC (**2a-c**) kompleksleri sentezlendi. Tüm sentezler inert atmosferde ve standart şilenk tekniği kullanılarak yapıldı. Elde edilen ligand ve komplekslerin yapıları elementel analiz, FT-IR, LC-MS, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopileri ile karakterize edildi. Sentezlenen ve yapıları aydınlatılan tüm ligandların (**1a-c**) ve komplekslerin (**2a-c**) antiproliferatif aktiviteleri MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanser hücreleri ile DU-145 prostat kanser hücreleri kullanılarak 24, 48 ve 72 saat zaman noktalarında MTT yöntemi ile araştırıldı. Ayrıca tüm bileşikler (**1a-c** ve **2a-c**) L-929 sağlıklı fare fibroblast hücre hatlarına da uygulanarak, komplekslerin sağlıklı ve kanserli hücreler arasında seçici özelliğe sahip olup olmadıkları da araştırılacaktır. Yapılan bu çalışmada; meme ve prostat kanseri tedavisi için literatüre yeni bileşiklerin kazandırması ve elde edilen veriler ışığında meme ve prostat kanseri tedavisine yönelik ileride yapılacak yeni sentez çalışmaları için yol gösterici olması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kanser

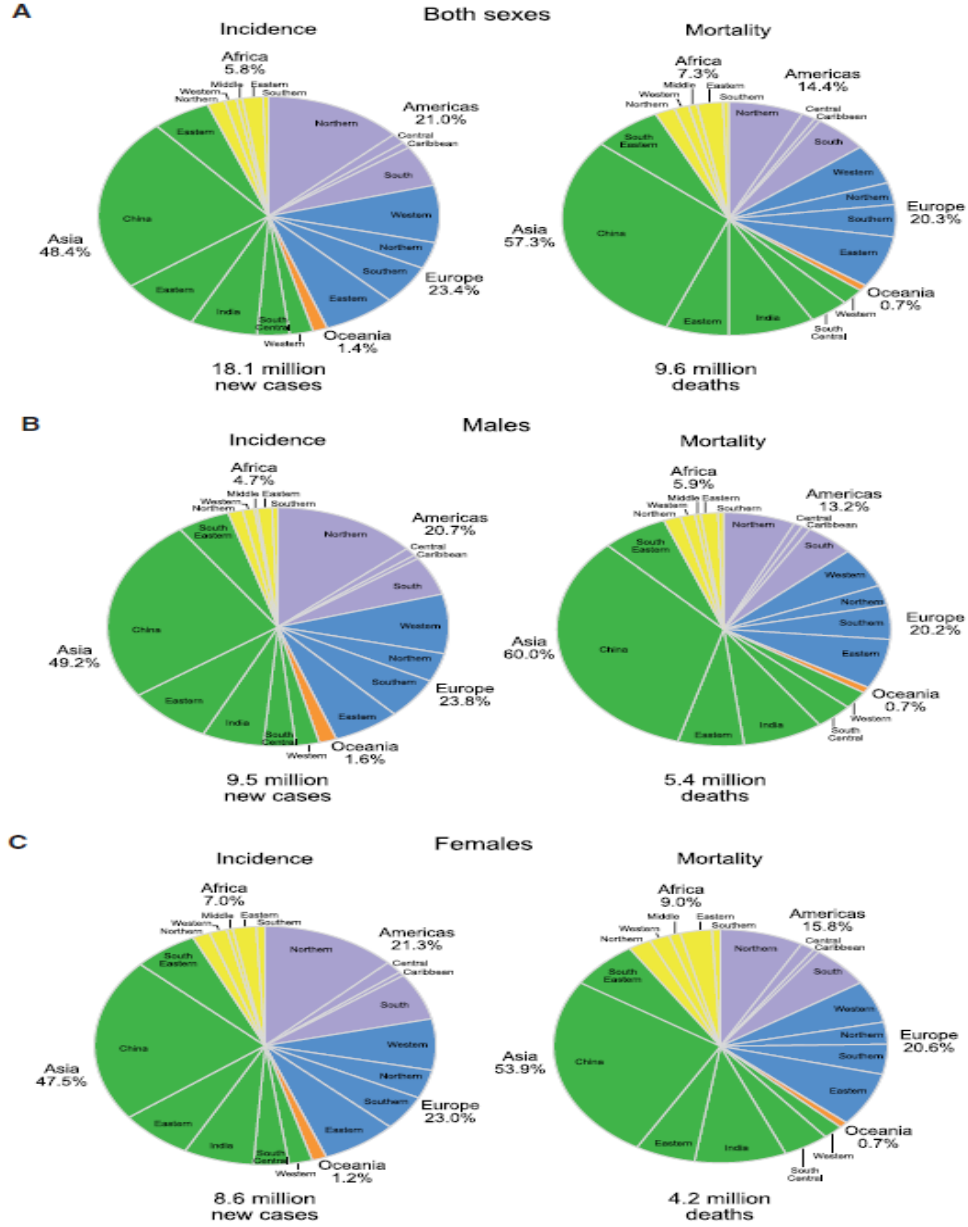
Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması olarak tanımlanmaktadır. Kanser, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olup, birçok gelişmiş ülkede, kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada ölümle sonuçlanan hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. İstatistiksel veriler ışığında 2018 yılında tüm dünyada yeni kanser vaka sayısının 18.1 milyon olacağı öngörülmektedir [42]. Kanserin görülme sıklığı ve ölüm oranlarının fazla olmasının yanısıra tedavisinin pahalı olması insanlara sosyoekonomik sorunlar da yaşatmaktadır.

Dünya’da birçok farklı kanser türünün tanısı konulmuştur. Kanser bulaşıcı bir hastalık olmayıp, birçok kanser türünün oluşumunda çevresel faktörlerin önemli rollerinin yanı sıra, genetik faktörlerin de rol aldıkları bilinmektedir. Kanser oluşumunda etkili olan başlıca faktörler genel olarak; iyonize radyasyon, ultraviyole ışınları, hava kirliliği, karsinojenler, beslenme alışkanlıkları, tütün, alkol, viruslar, genetik faktörler olarak sıralanmaktadır. Kanser türüne özgü olarak; vücudun herhangi bir yerinde şişlik, iyileşmeyen veya iyileşmesi geciken yara, ben ve siğillerdeki değişiklik, olağan dışı kanama, yutma güçlüğü, sürekli öksürük ve ses kısıklığı, idrar ve dışkılama alışkanlıklarında değişiklik gibi bazı genel belirtileri bulunmaktadır. Kanserin tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Kanser tanısı için; hikaye, fiziksel muayene, kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, röntgen, radyoizotopik taramalar, endoskopi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, sitoloji, biyopsi ve histopatoloji gibi bir çok farklı yöntem bir arada kullanılmaktadır [47].

Günümüzde belli tipteki kanserlerin tedavileri için standart yaklaşımlar geliştirilmesine rağmen kanserin kişisel bir hastalık olduğu göz ardı edilmemelidir. Her insanın DNA’sı kendine özgü olduğu için, benzer tedavilere farklı cevaplar alınabilmektedir. İlerleyen teknoloji sayesinde günümüzde kanser tedavisinde standart olarak kullanılan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlerin yanı sıra aşılarda, biyolojik, hormonal, hedeflenmiş ve gen terapileri de kullanılmaya başlanmıştır [48].

## 2.2. Dünya Kanser Verileri, 2018

2018 yılında tüm dünyada yeni kanser vaka sayısının 18.1 milyon olduğu ve bunlardan 9.6 milyon vakanın ölüme sonuçlanacağı tahmin edilmektedir. Tüm kanserlerde görülme sıklığı ve ölüm oranlarının, kadınlar ve erkekler için bir arada ve ayrı ayrı dağılımları Şekil 2.1.'de verilmiştir [42].

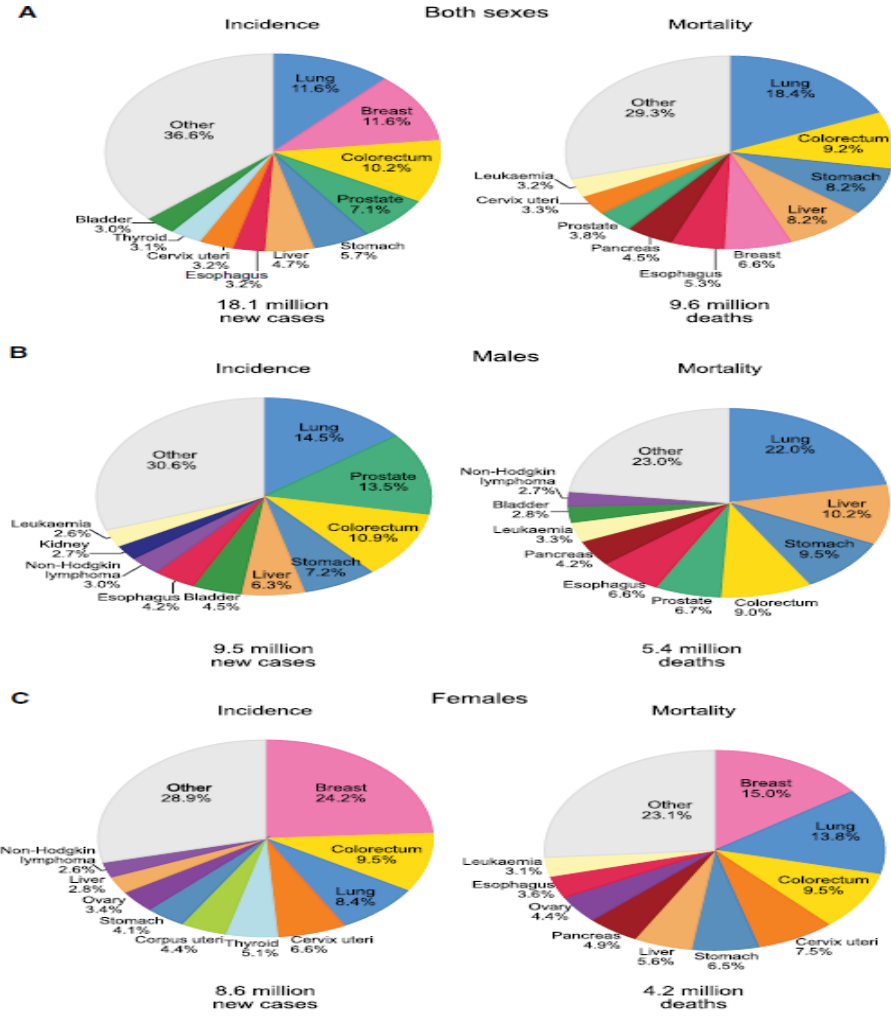


Şekil 2.1. 2018 Yılında Öngörülen Toplam Kanser Vaka Sayıları ve Ölüm Oranlarının Dünya Genelindeki Dağılımı (A) Kadın ve Erkek, (B) Erkek (C) Kadın [42]

Her iki cinsiyet göz önüne alındığında, 2018 yılında vakaların yaklaşık yarısının ve dünyadaki kanser ölümlerinin yarısından fazlasının küresel nüfusun yaklaşık % 60'ını oluşturan Asya'da meydana geleceği tahmin edilmektedir. Dünya nüfusunun % 9'unu oluşturan Avrupa ise, tüm kanser olgularının % 23.4'ünü ve kanser nedenli ölümlerin % 20.3'ünü oluşturmaktadır. Bunu, % 21 görülme sıklığı ve % 14.4 ölüm oranı ile Amerika izlemektedir. Kanser ölümlerinin diğer bölgelerin aksine, Asya (% 57.3) ve Afrika'daki (% 7.3) payının, farklı kanser türleri ve daha yüksek olgu dağılımı nedeniyle, görülme oranlarından (sırasıyla % 48.4 ve % 5.8) yüksek olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.1.).

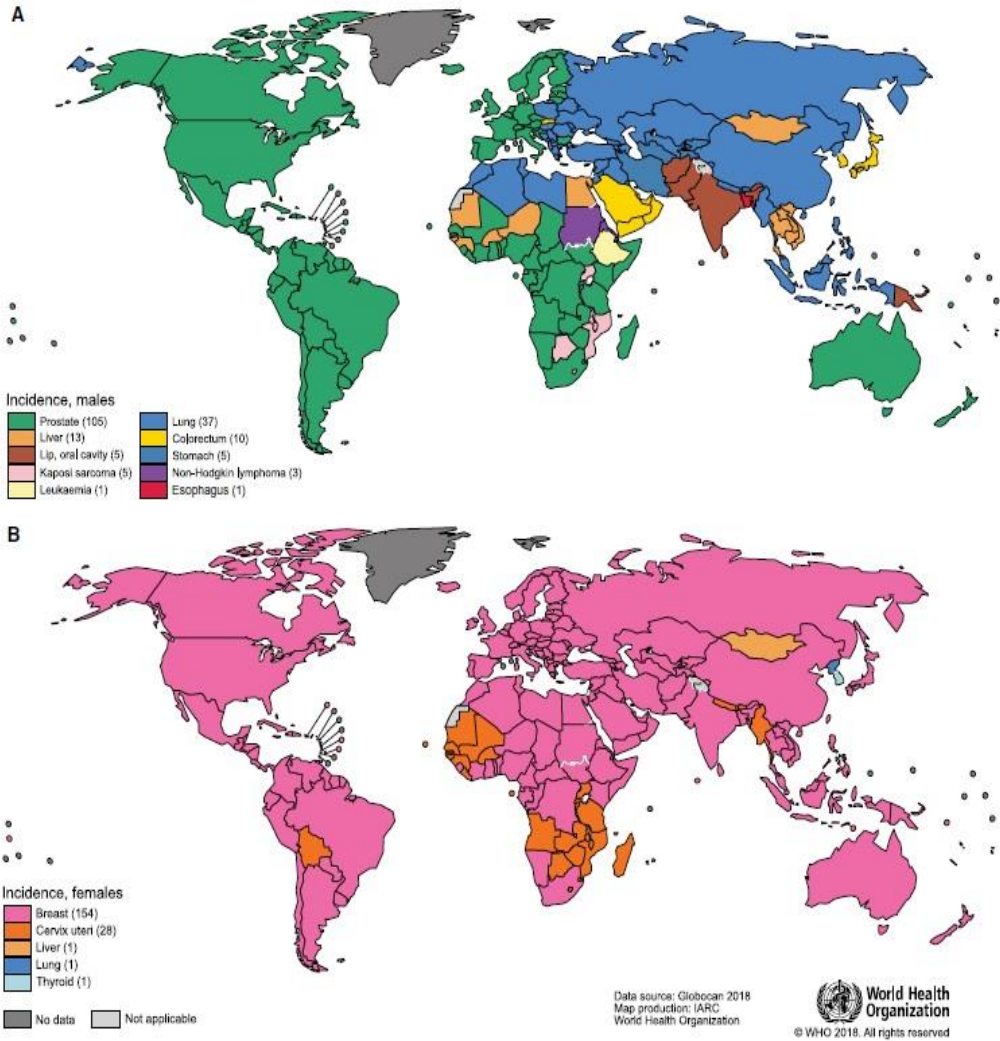
GLOBOCAN 2018, 185 ülke ve 36 kanser türü verileri ele alınarak oluşturulmuştur. Dünya genelinde, tüm kanserler için görülme oranları kadınlarda 100.000'de 218.6 iken, erkeklerde 100.000'de 182.6 olduğu bildirilmiştir. Bu oranın bölgelere göre erkekler arasında 9 kat, kadınlar arasında ise 4 kata kadar değiştiği bildirilmiştir. Benzer olarak dünya genelinde kanser kaynaklı ölüm oranları, erkeklerde kadınlara göre % 50 daha yüksek bulunmuş olup cinsiyet içindeki ölüm oranlarının bölgelere göre farklılık gösterdikleri bildirilmiştir. Dünya genelinde yapılan çalışmalarda, gelişmiş ülkeler ve gelişmemiş ülkelerdeki her iki cinsiyet için yaşa bağlı kansere yakalanma ve ölüm oranlarına bakıldığında bazı kanser türleri için gelişmiş ülkelerdeki kansere yakalanma oranı yüksek olsa dahi ölüm oranlarının gelişmemiş ülkelere göre daha az olduğu gözlenmiştir [42].

Şekil 2.2.'de, 2018 yılında dünya genelindeki en yaygın görülen 10 kanser türünün olgu sayıları ve ölüm oranları kadınlar ve erkekler için ayrı ayrı ve bir arada gösterilmiştir. Kadınlar ve erkekler bir arada değerlendirildiğinde, akciğer kanseri hem en sık görülen (toplam vakaların % 11.6'sı) hem de en yüksek oranda ölüme neden olan (toplam kanser ölümlerinin % 18.4'ü) kanser türüdür (Şekil 2.2.A). Görülme sıklığı incelendiğinde, akciğer kanserini, meme kanseri (% 11.6), kolorektal kanser (% 10.2) ve prostat kanseri (% 7.1) izlemektedir (Şekil 2.2.A). Ölüm oranları göz önüne alındığında ise akciğer kanserinin ardından sırasıyla, kolorektal kanseri (% 9.2), mide kanseri (% 8.2) ve karaciğer kanseri (% 8.2) nin yer aldığı görülmektedir (Şekil 2.2.A).



**Şekil 2.2.** 2018 Yılında Gözlenen En Yaygın 10 Kanser Türü İçin Öngörülen Toplam Kanser Vaka Sayıları ve Ölüm Oranlarının Dünya Genelindeki Dağılımı (A) Kadın ve Erkek, (B) Erkek (C) Kadın [42]

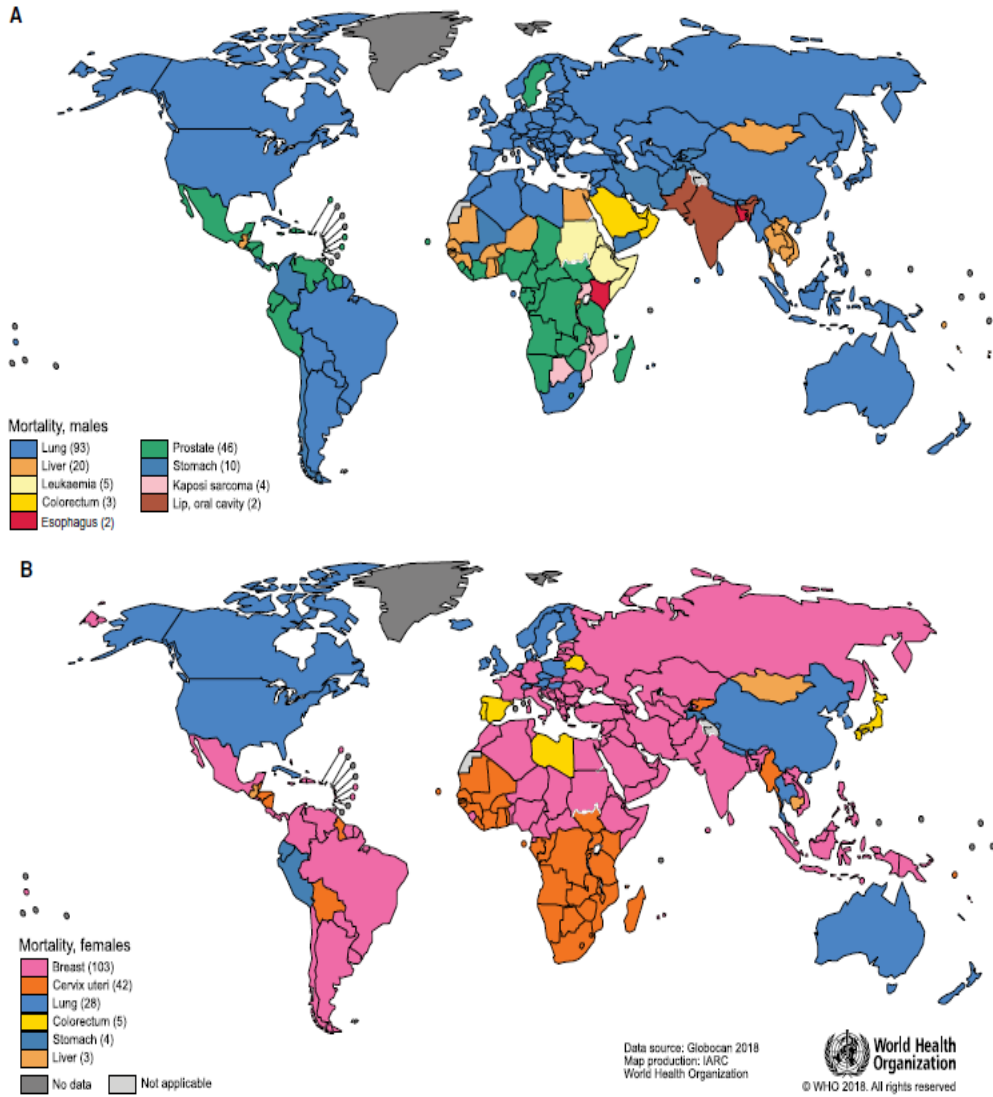
Yalnızca erkekler göz önüne alındığında akciğer kanseri en sık teşhis edilen kanserdir ve erkeklerde kanser ölümünün önde gelen nedenidir, bunu prostat ve kolorektal kanser izlemektedir. Ölüm oranlarına bakıldığında ise yine akciğer kanserini, karaciğer ve mide kanserleri izlemektedir (Şekil 2.2.B). Kadınlarda en fazla tanısı konulan kanser olan meme kanserini, kolorektal ve akciğer kanseri takip etmektedir (Şekil 2.2.C). Kadınlarda en yüksek ölüm oranlarının gözlemlendiği kanser türleri ise sırasıyla; meme, akciğer ve kolorektum kanserleridir. Rahim ağzı kanseri ise hem görülme sıklığı hem de ölüm oranları açısından dördüncü sırada yer almaktadır (Şekil 2.2.C). Genel olarak, tüm dünyada en çok tanısı konulan 10 kanser türü, toplam olguların ve ölümlerin % 65'inden fazlasını oluşturmaktadır.



**Şekil 2.3.** 2018 Yılında En Çok Tanısı Konulan Kanser Türlerinin Ülkelere Göre Dağılımı (A) Erkekler (B) Kadınlar [42]

Dünya genelinde en çok tanısı konulan kanser türlerinin ülkelere göre erkekler ve kadınlar arasındaki dağılımı Şekil 2.3.'de verilmiştir. Haritalar, özellikle; erkeklerde görülme sıklığı (10 farklı kanser türünde) ile hem erkeklerde (9 tür) hem de kadınlarda (6 tür) ölüm oranlarında olmak üzere, kanser türlerinde önemli küresel farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Erkekler göz önüne alındığında; prostat kanseri 105 ülkede en çok tanısı konulan kanser olup, ardından akciğer kanseri 37 ülkede ve karaciğer kanseri 13 ülkede en çok tanısı konulan kanser türleri olarak bildirilmiştir (Şekil 2.3.A). Kadınlarda, en çok tanısı konulan kanser türlerinin ülkelere göre dağılımında ilk sırayı meme kanseri (154 ülke) alırken, geriye kalan 32 ülkeden 28'inde rahim ağzı kanseri ikinci sırayı almıştır (Şekil 2.3.B).





**Şekil 2.4.** 2018 Yılında En Çok Ölüme Neden Olan Kanser Türlerinin Ükelere Göre Dağılımı (A) Erkekler (B) Kadınlar [42]

Dünya genelinde en yüksek ölüm oranlarına sebep olan kanser türlerinin ülkelere göre erkekler ve kadınlar arasındaki dağılımı Şekil 2.4.'de verilmiştir. Erkeklerde akciğer kanser 93 ülkede, prostat kanseri 46 ülkede ve karaciğer kanseri 20 ülkede en çok ölüme neden olan kanser türleri olarak bildirilmiştir (Şekil 2.4.A). Kadınlarda gözlenen en yüksek ölüm oranlarına neden olan kanser türleri ise sırasıyla; meme (103 ülke), rahim ağzı (42 ülke) ve akciğer (28 ülke) kanserleridir (Şekil 2.4.B). Karaciğer kanseri gibi bazı kanser türleri coğrafi bölgelere göre heterojenite gösterirken, dudak ve ağız kanserleri Güney Asya, Kaposi sarkoma ise Doğu Afrika gibi yüksek-riskli bölgelerde toplanmaktadır.

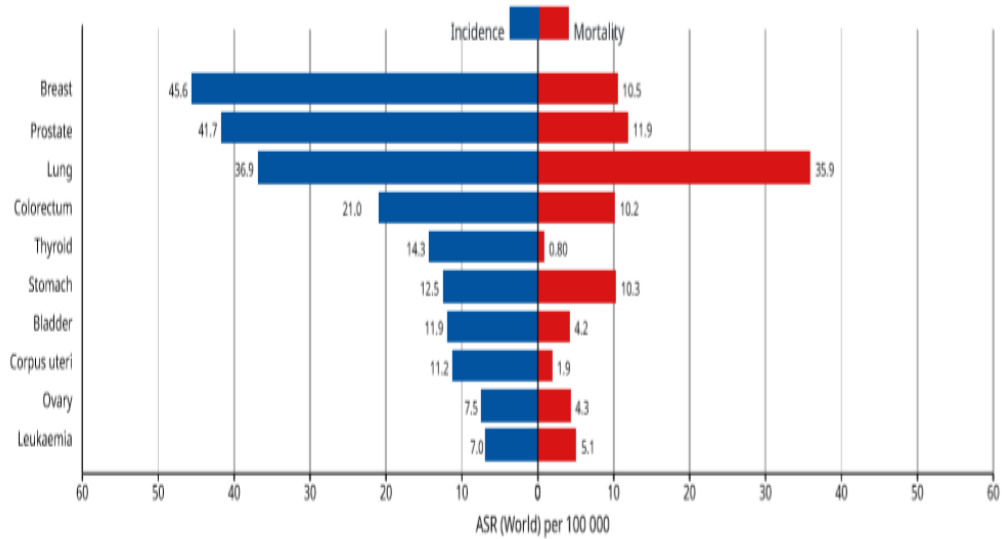
### 2.3. Türkiye Kanser Verileri, 2018

2018 yılında Türkiye’de beklenen kanser vakalarının kadınlar ve erkekler için ayrı ayrı ve bir arada dağılımları Şekil 2.5.’de verilmiştir. 2018 yılı toplam nüfusunun 81.916.866 kişi olacağı tahmin edilen Türkiye’de, 2018 yılında 210.537 yeni kanser vakasının ortaya çıkacağı ve bunlardan 116.710 vakanın ölümle sonuçlanacağı öngörülmektedir [42].



Şekil 2.5. 2018 Yılında Öngörülen Toplam Kanser Vaka Sayılarının Türkiye Genelindeki Dağılımı (A) Kadın ve Erkek, (B) Erkek (C) Kadın [42]

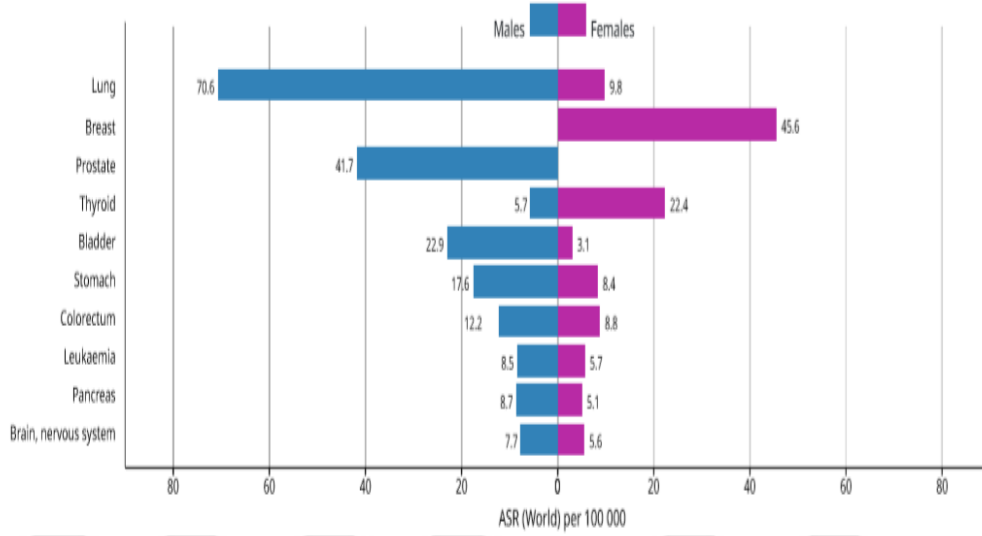
Türkiye’de 2018 yılında 118.882 yeni vakanın erkeklerde, 91.655 yeni vakanın ise kadınlarda ortaya çıkacağı öngörülmektedir (Şekil 2.5.). Erkeklerin kansere yakalanma riskinin kadınlara göre daha fazla olmasının, tütün kullanma oranına bağlı olduğu düşünülmektedir [49]. Kadınlar ve erkekler birarada değerlendirildiğinde en sık görülen kanser türleri sırasıyla; akciğer (toplam kanser vakalarının % 16.5’i), meme, kolorektal, prostat ve tiroid kanserleridir (Şekil 2.5.A). Yalnızca erkekler göz önüne alındığında, akciğer kanseri (toplam kanser vakalarının % 24.7’si) en sık görülmekte olan kanser türü olup bunu prostat, kolorektum, mesane ve mide kanserleri izlemektedir (Şekil 2.5.B). Kadınlar arasında en çok tanısı konulan kanser olan meme kanserini (toplam kanser vakalarının % 24.4’ü), tiroid, kolorektum, rahim ve akciğer kanserleri takip etmektedir (Şekil 2.5.C). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre Türkiye’de 5 ölümden biri kanser sebebi olup, kanser hastalığı kalp-damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer almaktadır [50, 51].



**Şekil 2.6.** 2018 Yılında Gözlenen En Yaygın 10 Kanser Türünün, Türkiye’de Yaşa Göre Standardize Edilmiş Görülme Oranları ve Ölüm Oranları (Dünya Standart Nüfusu 1/100.000 Kişi) [42]

Şekil 2.6.’da, 2018 yılında dünya genelindeki en yaygın görülen 10 kanser türünün görülme oranları ve ölüm oranlarının Türkiye’de yaşa göre standardize edilmiş verileri görülmektedir. Görülme oranları incelendiğinde meme kanserini (% 45.6), prostat kanseri (% 41.7), akciğer kanseri (% 36.9), kolorektum kanseri (% 21.0) ve tiroid kanseri (%14.3) izlemektedir. Ölüm

oranları göz önüne alındığında ise, akciğer kanseri (% 35.9), prostat kanseri (% 11.9), meme kanseri (% 10.5), mide kanseri (% 10.3) ve tiroid kanseri (% 10.2) yer aldığı görülmektedir. Ölüm oranları göz önüne alındığında tüm dünyada 1. sırada en fazla tanısı konulan ve en fazla sayıda ölüme sonuçlanan akciğer kanserinin Türkiye’de de % 35.9 ile en yüksek oranda ölüme sebep olan kanser türü olduğu görülmektedir.



**Şekil 2.7.** 2018 Yılında Gözlenen En Yaygın 10 Kanser Türünün, Türkiye’de Erkekler ve Kadınlar İçin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Görülme Oranları (Dünya Standart Nüfusu 1/100.000 Kişi) [42]

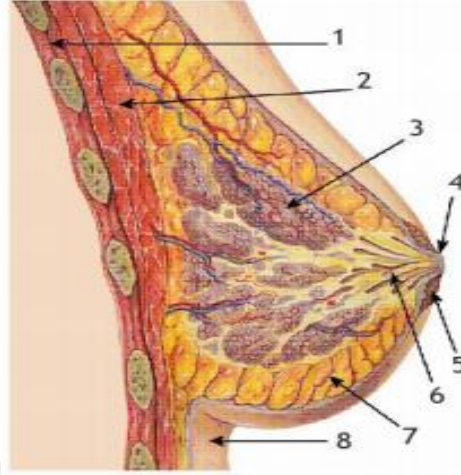
Şekil 2.7.’de, 2018 yılında dünya genelindeki en yaygın 10 kanser türünün Türkiye’de Erkekler ve Kadınlar İçin Yaşa Göre Standardize Edilmiş Görülme Oranları verilmiştir. Erkeklerde % 70.6 ile en yüksek görülme oranına sahip olan akciğer kanserini, prostat (% 41.7), mesane (% 22.9), mide (% 17.6) ve kolorektum (% 12.2) kanserleri izlemektedir. Kadınlarda ise meme kanseri % 45.6 görülme oranına sahip olup bunu, % 22.4, % 9.8, % 8.8.ve % 8.4 görülme oranlarına sahip olan sırasıyla; tiroid, akciğer, kolorektum ve mide kanserleri izlemektedir.

## 2.4. Meme Dokusu

### 2.4.1. Meme Anatomisi ve Fizyolojisi

Meme dokusu hem erkeklerde hem kadınlarda bulunmaktadır. İçerisinde yağ doku, bağ doku ve meme bezlerini bulundurmaktadır. Meme bezleri postpartum

(doğum sonu) dönemde devreye girerek süt salgılanmasını sağlamaktadır [52]. Meme dokusunun boyutları ve ağırlığı kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir. Bazı zaman dilimlerinde (laktasyon gibi) meme ağırlığında artış gözlenmektedir.



**Şekil 2.8.** (1) Göğüs duvarı, (2) Pektoral adale, (3)Süt Bezi Lopları, (4) Meme Başı, (5) Areola, (6) Süt kanalları, (7)Yağ Dokusu [53]

Meme göğüs ön duvarı üzerinde medialde sternum ön kenarı, laterelde ön aksiller çizgi ile yukardan aşağıya 2.ve 6.kotlar arasında bulunmaktadır. Yarım küre veya koni şeklinde olup, ortalama çapı 10-12 cm arasında değişiklik gösterebilmektedir [54]. Meme, süt bezleri (lobüller) ve süt kanalları (ductuslar) olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Süt bezleri sütün üretimden sorumluyken süt kanalları ise üretilen sütün meme başına gelmesini sağlamaktadır. Lobüllerin birleşmesiyle loplara oluşmaktadır [55]. Her bir meme dokusu 15-20 lobtan oluşmaktadır. Meme başının çevresinde oluşan 2-3 cm genişliğindeki kahverengi kısma areola adı verilmektedir. Bu bölgede küçük yağ bezleri ve ter bezleri bulunmaktadır [52]. Ergenlik dönemine giriş ve gebelik dönemi ile birlikte areola renginde değişiklikler meydana gelmektedir. Meme yapısını ve fonksiyonunu etkileyen 3 önemli hormon bulunmaktadır. Bunlar; östrojen, progesteron ve prolaktindir. Östrojen kız çocuklarda sekonder seks karakterlerinin (meme büyümesi, dişi tipi kıllanma, kalçaların büyümesi gibi) oluşumunu hızlandırmaktadır. Progesteron ise rahmi (uterusu) gebelik için hazır hale getirirken memeyi de laktasyona hazırlamaktadır [52].

## 2.5. Meme Kanseri

Meme dokusu lobüler ve ductus olmak üzere 2 ana kısımdan oluşmaktadır. Kanseri çoğunlukla bu iki yapıda gözlenmektedir. Kanseri ortaya çıktığı asıl dokuya göre de isimlendirilmektedir. Süt salgılayan kısımda oluşan kanserler ‘*Lobüler Kanserler*’ sütün meme başına gelmesini sağlayan kanallarda oluşan kanserler ise ‘*Ductal Kanserler*’ olarak adlandırılmaktadır. Kanseri dokusu diğer dokulara yayılım gösterip göstermemesine göre de farklı adlar almaktadır. Diğer dokulara yayılım göstermeden dokusu içinde kalan kanseri türlerine *insutu* kanserler, diğer dokulara yayılım gösteren kanserlere ise *invaziv* kanserler denilmektedir.

*Lobüler Kanserler*: Meme lobülündeki epitel dokudan kaynaklanmaktadır.

*İnsutu lobüler kanserler (Lobüler karsinoma in-situ) (LCIS)*: Lobül içinde sınırlıdır. Kitle oluşumu gözlenmez ve biyopsi sonucunda tanı konulmaktadır.

*İnvaziv lobüler kanserler* : Süt bezlerinden başlamakta ve lenf noduna yayılım göstermektedirler.

*Ductal Kanserler*: Süt kanallarındaki epitel dokudan kaynaklanan kanserlerdir.

*İnsutu ductal kanserler (Ductal karsinoma insitu) (DCIS)*: Meme kanserinin çok erken bir evresidir. Tedavi edilmez ise invaziv ductal karsinoma dönüşmektedir.

*İnvaziv (infiltratif) ductal kanserler*: Memenin süt kanallarında başlayan kanseri türü olup, meme içindeki yağ dokusuna yayılım göstermektedir. Daha sonra kan veya lenf yoluyla diğer bölgelere yayılmaktadır (metastaz) [56].

### 2.5.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Meme kanseri dünya genelinde, kadınlarda en fazla teşhis edilen bu kanseri türü olup, yaşamı tehdit eden hem akut hemde kronik bir hastalıktır. Meme kanseri yavaş gelişen bir kanseri türü olup erken tanıda kanserin kaçınıcı evrede olduğuna bağlı olarak tedavi şansı artmaktadır [57, 58]. 2018 yılında dünya çapında 2.1 milyon yeni meme kanseri vakası tesbit edilmiş olup bu durum 4 kadından 1’inde meme kanseri görüldüğünü ortaya koymaktadır [42].

### 2.5.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanseri risk faktörleri major ve minör risk faktörleri olmak üzere başlıca iki grupta incelenmektedir. Majör risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanabilmektedir;

*Cinsiyet:* En büyük risk faktörüdür. Kadın olmanın bu kansere yakalanma ihtimalini 100 kat artırdığını gösterilmiştir [59].

*Yaş:* Meme kanseri tanısı konulan kadınlarda yapılan çalışmalarda, %70'inin 50 yaş ve üzeri olduğu gözlenmiştir [60].

*Ailede Meme Kanseri Öyküsü:* Meme kanseri için ailede daha önce meme kanserine yakalanmış olanların varlığı önemlidir. 1.derece 1 adet meme kanseri olan akrabanın varlığı meme kanser riskini 1.80 kat,1.derece 2 adet meme kanseri olan akrabanın varlığı meme kanser riskini 2.9 kat arttırmaktadır. Meme kanseri tanısı alan akraba 30 yaş altı ise riskin 2.9 kat, 60 yaş üstünde tanı almış ise riskin 1.5 kat arttığı bildirilmiştir [61].

*Daha Önce Meme Kanseri Geçirme Öyküsü:* Birey daha önce meme kanseri tanısı almış ve tedavi olmuş ise tekrar kanser geçirme olasılığının, meme kanseri geçirmemiş bireylere göre 3-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir [62, 63].

*Atipik Hiperplazi:* Intraductal hiperplazi ve atipik intraductal hiperplazi bulunuşu, kanser için risk faktörü olup bu olguları taşıyan kadınlarda 2.6 ile 4.7 kat fazla invaziv kanser geliştiği görülmüştür [64].

*BRCA-1 ve BRCA-2 Gen Mutasyonu:* BRCA-1 gen mutasyonu sadece meme kanseri olan ailelerin % 45'inde saptanmıştır [65]. BCRA-1 gen pozitifliği olan kadınlarda ömrü boyunca meme kanseri olma riski % 85 olarak bildirilmiştir [59]. BCRA-2 gen mutasyonu meme kanseri olan ailelerin % 35'inde saptanmıştır.

Minör risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanabilmektedir;

*Menstrüal Öykü:* Menstrüal döngüde östrojen hormonun önemi büyüktür. Meme kanseri için ise östrojen varlığı risklidir. Erken yaşta adet görmeye başlayan kadınların genç yaşta menapoza girmesiyle östrojene maruz kalma süreleri uzadığı için meme kanseri risklerinin arttığı bildirilmiştir [63, 66].

*Doğum Öyküsü:* İleri yaşlarda ilk doğumunu gerçekleştiren veya hiç doğum yapmamış kadınların meme kanserine yakalanma riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir.

*Obezite ve Fiziksel Hareketsizlik:* Obezite tanısı almış kadınlarda menopoza girdikten sonraki dönemde meme kanserinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir [67]. Düzenli fiziksel aktive ise menopoza geçiş dönemindeki kadınlarda meme kanseri riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir [67-71].

*Sigara ve Alkol Tüketimi:* 1960'lı yıllardan beri bu konuyla ilgili çalışmalar yapılmakta olup çelişkili sonuçlar elde edilmesine rağmen sigara kullanan kadınlarda meme kanseri riskinin artığına dair bulgular elde edilmiştir.

### **2.5.3. Meme Kanseri Evreleri**

Meme kanseri 4 evreden oluşmaktadır. Evre I, Evre II, Evre III ve Evre IV

*Evre I:* Kanser hücresi 2 cm den küçüktür ve lenf nodlarına sıçrama göstermemiştir.

*Evre II:* Kanser hücresi 2-5 cm arasındadır ve lenf nodlarına sıçrama göstermiş veya göstermemiş olabilir.

*Evre III:* Kanser hücrelerinin çevredeki lenf bezlerine daha fazla yayılım gösterdiği evredir.

*Evre IV:* Kanser hücrelerinin artık diğer organlara, kanserli hücrenin bulunduğu doku veya organdan kemik, karaciğer, akciğer, beyin vs.gibi başka dokulara yayıldığı (metastaz) evredir.

### **2.5.4. Meme Kanseri Tedavi Yöntemleri**

Meme kanseri tedavisinde; lokal (cerrahi tedavi, radyoterapi) ve sistemik tedavi (kemoterapi, endokrin tedavi) yöntemleri kullanılmaktadır.

#### **2.5.4.1. Lokal Tedavi**

*Cerrahi Tedavi:* Meme kanserinin birincil tedavisini oluşturmaktadır [72]. Cerrahi tedaviler tek başlarına kullanılabilceği gibi kemoterapi veya radyoterapi ile birlikte de kullanılabilir. Dokudan bir parça alınarak tanı konulmasında yada metastaz olmayan durumlarda kanserli dokunun bulunduğu bölgeden çıkarılmasında kullanılmaktadır. Kanserli dokunun çıkarılması için



laparoskopik cerrahi, kriyo cerrahi, robotik cerrahi, lazer cerrahi, elektro cerrahi gibi bir çok teknik kullanılabilir [48].

*Radyoterapi:* İyonizan ışınlar kullanılarak kanserli hücreleri öldürmeye yarayan yöntemdir. Vücudun sadece belli bir bölgesine yapılabileceği gibi tüm vücudu içine alan tedavilerde de uygulanmaktadır. Amaç, kanserli bölgeye ışın verilerek ve diğer sağlıklı bölgelerin hasar görmesini engelleyerek kanserli dokunun küçültülüp cerrahi tedavi için ön hazırlık sağlanmasıdır [48].

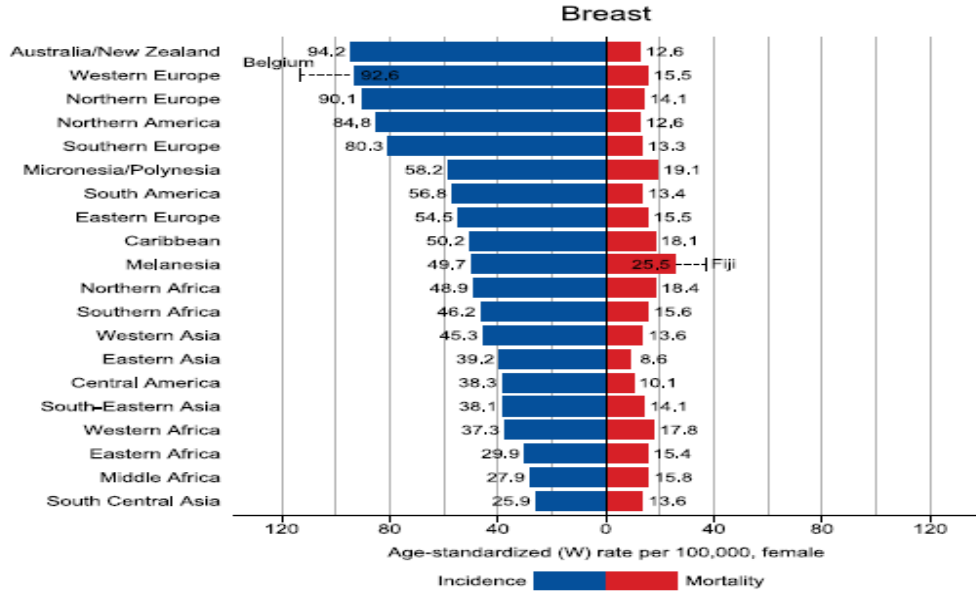
#### **2.5.4.2. Sistemik Tedavi**

*Kemoterapi:* Kanserli hücrelerin antikanser ilaçlar kullanılarak büyümesini engellemek veya kontrol altına almak için uygulanan yöntemdir [73].

*Endokrin Tedavi:* Kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılabilen hormonlar kemoterapi ilaçlarını andırırsalar da aralarında büyük bir fark vardır. Vücut tarafından doğal yollarla üretilen hormonların hücreye bağlanmasını ve kanser hücrelerinin büyümesini engellemesidir [48].

### **2.6. Dünya Meme Kanseri Verileri, 2018**

2018'de Dünya'da yaklaşık olarak 2.1 milyon yeni vaka olacağı öngörülen meme kanserinin, kadınlarda görülen 4 kanser vakasından 1'ine karşılık geldiği bildirilmiştir (Şekil 2.2.). Meme kanseri 185 ülkenin 154'ünde en sık görülen kanser türü olup, aynı zamanda 100'den fazla ülkede kanser ölümünün önde gelen nedenidir (Şekil 2.3.B. ve 2.4.B). Ancak, Avustralya / Yeni Zelanda, Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika'da akciğer kanseri vaka sayıları ile Sahra Altı Afrika'daki birçok ülkede ise rahim ağzı kanseri vaka sayıları meme kanseri vakalarının sayısından daha fazladır. Meme kanseri görülme oranlarının ülkelere göre dağılımı incelendiğinde; Avustralya / Yeni Zelanda, İngiltere, İsveç, Finlandiya ve Danimarka gibi Kuzey Avrupa ülkeleri, Belçika (en yüksek vaka sayısı) Hollanda ve Fransa gibi Batı Avrupa ülkeleri, Güney Avrupa (İtalya) ve Kuzey Amerika'da en yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 2.9.). Meme kanseri ölüm oranları göz önüne alındığında ise; Fiji'nin dünya çapında en yüksek ölüm oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.9.).



**Şekil 2.9.** Tüm Dünya’da 2018 Yılında Öngörülen Toplam Meme Kanseri Vaka Sayısının Yaşa Göre Standardize Edilmiş Görülme Oranları ve Ölüm Oranlarının Bölgelere Özgü Dağılımı [42]

Kişisel veya ailede meme veya yumurtalık kanseri öyküsü ve ailesel mutasyonları (*BRCA1*, *BRCA2* ve diğer meme kanseri duyarlılık genlerinde) içeren kalıtsal ve genetik faktörlerin meme kanseri vakalarının % 5 ila % 10'unu oluşturmasına rağmen, göçmenlerle yapılan çalışmalar kalıtsal olmayan faktörlerin meme kanseri görülme oranlarında gözlemlenen uluslararası ve etnik farklılıkların ana itici güçleri olduğunu göstermiştir. Yüksek riskli popülasyonlara göç eden düşük riskli popülasyonlarla yapılan çalışmalar, ilerleyen nesillerde meme kanseri görülme oranlarının arttığını ortaya koymuştur [74]. Bununla birlikte, meme kanseri görülme oranlarındaki coğrafi veya zamansal değişikliklerin spesifik biyolojik faktörlerle nasıl ilişkili olduğuna dair bilgiler hala sınırlıdır. Son on yılda, meme kanseri görülme oranlarında en hızlı artış Güney Amerika, Afrika ve Asya'daki birçok ülkede gözlenmiştir [75]. Bu eğilimler, çocuk doğurmanın ertelenmesi ve daha az çocuğa sahip olmak, daha fazla obezite ve fiziksel hareketsizlik, meme kanseri taraması ve farkındalığında artış dahil olmak üzere sosyal ve ekonomik gelişime bağlı demografik faktörlerin bir kombinasyonunu yansıtmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, İngiltere, Fransa ve Avustralya da dahil olmak üzere birçok gelişmiş ülkede 2000'li yılların başlarında meme kanseri görülme oranındaki düşüş, Amerika Birleşik devletleri'nde ilk kez ‘ Menopoz

sonrası hormon kullanımını artıran meme kanseri riskine bağlayan’’ derlemenin yayınlanmasından sonra menapoz sonrası hormonal tedavi kullanımındaki düşüşlerle kısmen ilişkilendirilmiştir [76, 77]. Meme kanseri için birincil risk faktörleri uzun süreli endojen hormonal risklerden kaynaklandığı için kolayca değiştirilememektedir. Ancak, özellikle daha uzun süreli emzirmeyi teşvik edilmesinin faydalı olabileceği bildirilmektedir [78].

## 2.7. Türkiye Meme Kanseri Verileri, 2018

Türkiye’de 2018 yılında 22.345 yeni meme kanser vakasının ortaya çıkacağı ve bunlardan 5452 vakanın ölümle sonuçlanacağı öngörülmektedir [42] (Şekil 2.5.C. Tablo 1.1.). Kadınlar arasında 1. sırada en çok tanısı konulan kanser türü olan meme kanseri, toplam kanser vakalarının % 24.4’ünü oluşturmaktadır (Şekil 2.5.C.). 2018 yılında dünya genelindeki en yaygın 10 kanser türünün Türkiye’de kadınlar için yaşa göre standardize edilmiş görülme oranları göz önüne alındığında, meme kanseri % 45.6 ile ilk sırayı almaktadır (Şekil 2.7.).

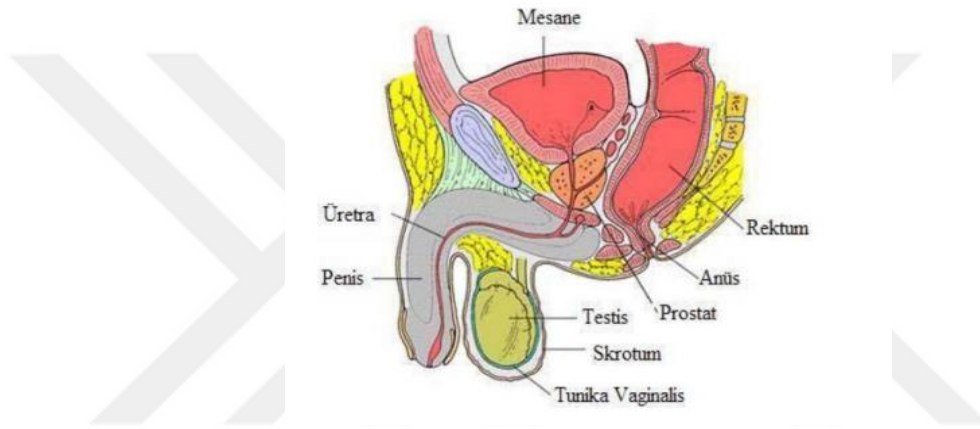
**Tablo 1.1.** 2018 yılında Türkiye’de Öngörülen Kanser Türleri, Sayıları, Görülme Oranları, Ölüm Oranları

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Lung	34 703	1	16.5	4.48	33 683	1	28.9	4.43	32 632	39.84
Breast	22 345	2	10.6	4.80	5 452	5	4.7	1.14	68 288	164.37
Prostate	17 332	3	8.2	5.16	5 165	6	4.4	0.93	39 103	96.86
Thyroid	13 033	4	6.2	1.42	742	21	0.64	0.09	45 836	55.95
Stomach	11 934	5	5.7	1.45	10 006	2	8.6	1.19	16 369	19.98
Colon	11 286	6	5.4	1.35	7 971	3	6.8	0.89	27 043	33.01
Bladder	11 235	7	5.3	1.46	4 222	10	3.6	0.46	31 746	38.75
Rectum	8 403	8	4.0	1.06	2 025	14	1.7	0.24	21 682	26.47
Pancreas	6 473	9	3.1	0.79	6 416	4	5.5	0.79	4 033	4.92
Leukaemia	6 029	10	2.9	0.62	4 681	8	4.0	0.50	16 566	20.22
Brain, nervous system	5 909	11	2.8	0.67	5 084	7	4.4	0.60	15 135	18.48
Non-Hodgkin lymphoma	5 733	12	2.7	0.68	2 886	11	2.5	0.34	15 839	19.34
Corpus uteri	5 463	13	2.6	1.35	1 051	20	0.90	0.24	17 269	41.57
Kidney	4 728	14	2.2	0.61	2 484	12	2.1	0.31	11 640	14.21
Liver	4 362	15	2.1	0.52	4 307	9	3.7	0.52	3 127	3.82
Larynx	3 820	16	1.8	0.50	1 847	15	1.6	0.23	10 608	12.95
Ovary	3 729	17	1.8	0.84	2 191	13	1.9	0.51	9 901	23.83
Cervix uteri	2 356	18	1.1	0.51	1 280	17	1.1	0.28	6 683	16.09
Multiple myeloma	2 331	19	1.1	0.31	1 509	16	1.3	0.20	5 432	6.63
Lip, oral cavity	1 948	20	0.93	0.24	452	25	0.39	0.05	5 356	6.54
Gallbladder	1 763	21	0.84	0.22	1 153	19	0.99	0.13	1 924	2.35
Melanoma of skin	1 622	22	0.77	0.18	669	22	0.57	0.07	4 809	5.87
Hodgkin lymphoma	1 565	23	0.74	0.16	239	26	0.20	0.03	5 610	6.85
Testis	1 560	24	0.74	0.27	204	27	0.17	0.04	5 644	13.98
Oesophagus	1 470	25	0.70	0.18	1 255	18	1.1	0.15	1 419	1.73
Nasopharynx	922	26	0.44	0.10	513	24	0.44	0.06	2 861	3.49
Mesothelioma	825	27	0.39	0.11	597	23	0.51	0.08	884	1.08
Salivary glands	511	28	0.24	0.06	99	30	0.08	0.01	1 239	1.51
Kaposi sarcoma	473	29	0.22	0.05	44	32	0.04	0.00	1 213	1.48
Anus	342	30	0.16	0.04	37	33	0.03	0.00	889	1.09
Vulva	262	31	0.12	0.06	100	29	0.09	0.02	757	1.82
Hypopharynx	247	32	0.12	0.03	112	28	0.10	0.01	425	0.52
Oropharynx	203	33	0.10	0.03	77	31	0.07	0.01	606	0.74
Vagina	98	34	0.05	0.02	20	34	0.02	0.00	268	0.65
Penis	19	35	0.01	0.00	4	35	0.00	0.00	63	0.08
<b>All cancer sites</b>	<b>210 537</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>22.77</b>	<b>116 710</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>13.08</b>	<b>470 851</b>	<b>574.79</b>

## 2.8. Prostat Dokusu

### 2.8.1. Prostat Anatomisi ve Fizyolojisi

Prostat ilk olarak 1536 yılında anatomist Niccolò Massa tarafından tanımlanmış ve 1538 yılında da meslektaşı Andreas Vesalius tarafından resmedilmiştir [79]. Prostat bezi mesanenin altında, üretranın etrafını saran yaklaşık 4x3x3 cm ölçülerinde bir yapıdır (Şekil 2.10.). Prostat bezi birçok protein ve mineralden oluşan seminal sıvıyı üretmektedir. Bu sıvı sperm hareketliliğinde rol oynamakta, spermleri kadın üreme kanalına doğru yol alırken korumaktadır [80].



Şekil 2.10. Prostatın anatomik yapısı [81]

## 2.9. Prostat Kanseri

Prostat kanseri, prostat bezindeki hücre çoğalması ve hücre ölümü arasındaki dengenin bozulması sonucunda oluşmaktadır. Genellikle uzun süre belirti vermeden ilerlemekle birlikte bu belirtiler hastalar ileri yaşlara geldiğinde ortaya çıkmaktadır. Her yaştan her erkekte sıklıkla karşılaşılabilecek olan prostat hastalıkları yaşamı sıkıntıya sokan bir sağlık sorunudur. En sık karşılaşılan prostat hastalıkları ise benign prostat hiperplazisi (BHP), prostatit ve prostat kanserleridir [82]. Prostat kanserinin pek çok türü olup, adenokarsinomlar % 98 en sık görülen (% 98) prostat kanser türüdür [83].

### 2.9.1. Prostat Kanserinin Epidemiyolojisi

Prostat kanseri, özellikle endüstrileşmiş ülkelerde görülen önemli bir sağlık problemidir. Bununla birlikte erkeklerde, akciğer kanserinden sonra ikinci en sık kansere bağlı ölüm nedenidir [42]. Son yıllarda ilerleyen teknoloji ile

birlikte tarama çalışmaları sayesinde prostat kanseri tanısı hastalığın daha erken dönemlerinde konulmaktadır. Bu sebeple sessiz prostat kanseri klinik prostat kanserine dönüşmeden tanı konulabilmektedir. Erken tanı, hastalığın sıklığında artışa neden olmuştur.

### **2.9.2. Prostat Kanseri Risk Faktörleri**

Prostat kanseri başlıca 3 risk faktörü altında toplanabilir. Bunlar; ırk, aile öyküsü ve ileri yaştır.

*Aile Öyküsü:* Prostat kanseri olan hastaların yaklaşık % 9'unda bu hastalık kalıtsal özellik göstermektedir. Ailede birinci derece akrabalarda hastalığın varlığı prostat kanseri riskini 2 katına çıkarmaktadır. Fakat birinci derece akrabalarındaki prostat kanseri olan kişi sayısı iki veya daha fazla ise hastalığa yakalanma riski 5 ila 11 kat arasında artmaktadır [84].

*İrk:* Siyah ırktan olan insanların beyaz ırktan olan insanlara göre, beyaz ırktan olan insanların ise sarı ırktan olan insanlara göre prostat kanserine yakalanma riski ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Siyah ırkın prostat kanserinin tüm evreleri için 5 yıllık sağkalım oranı % 62 iken beyaz ırkta bu oran % 72 olarak bildirilmiştir [85].

*İleri Yaş:* Prostat kanserinde yaş önemli bir risk faktörüdür. Yaşın ilerlemesiyle birlikte toplumda görülen prostat kanserindeki artış paralellik göstermektedir. % 95'ini 45-89 yaş aralığındaki bireylerin oluşturduğu prostat kanserinin, tanı konulurken ki yaş ortalamasının 72 olduğu belirtilmiştir [86].

### **2.9.3. Prostat Kanseri Evreleri**

Prostat kanserin organda sınırlı olması, lenf nodlarına yayılım göstermesi ve metastaz yapma özelliklerine bakılarak değerlendirme yapılmasına evreleme denilmektedir [87]. Evreleme; PSA (Prostat Spesifik Antijen), Gleason skoru ve TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) kullanılarak yapılmaktadır. Bu sayede hastanın en uygun tedaviyi alması sağlanmaktadır [56]. TNM evrelemesi ilk olarak 1975 yılında AJCC tarafından geliştirilmiş olup, günümüze kadar birçok değişikliğe uğramıştır [88].

### **2.9.3.1. Tümör, Lenf nodu, Metastaz (TNM) Evrelemesi**

TNM evrelemesinin açılımına bakıldığında; T; kanserin organ içindeki durumunu, N; kanserin lenf noduna sıçrama durumunu, M; kanserin uzak dokulara metastazını göstermektedir.

TNM Evreleme Sistemi (2017)

#### **T -Primer Tümör**

- TX tespit edilemeyen primer tümör,  
T0 primer tümör kanıtı yok,  
T1 tümör klinik olarak saptanamıyor, palpe edilemiyor ya da görüntülenemiyor,  
T1a tümör rezeke edilen dokunun %5'inden azında insidental olarak mevcut,  
T1b tümör rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında insidental olarak mevcut,  
T1c tümör ancak iğne biyopsisi ile belirlenebiliyor (PSA yüksekliği nedeniyle),  
T2 tümör palpabl ve prostat dışına çıkmamış,  
T2a tümör tek bir lobun yarısında ya da daha azında sınırlı,  
T2b tümör tek bir lobun yarısından fazla yer kaplıyor,  
T2c tümör her iki lobuda kaplıyor,  
T3 tümör kapsülden prostat dışına çıkıyor,  
T3a tek/çift taraflı ekstrakapsüler yayılım/mikroskopik mesane boynu tutulumu,  
T3b tümör seminal vezikülleri invaze ediyor,  
T4 tümör fikse ya da seminal veziküller dışındaki dokuları invaze ediyor (mesane boynu, eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvis duvarı).

#### **N-Bölgesel Lenf Düğümler**

- NX bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor,  
N0 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok,  
N1 bölgesel lenf düğümlerinde metastaz var.

#### **M- Uzak Metastaz**

- MX uzak metastaz değerlendirilemiyor,  
M1 uzak metastaz var,  
M1a bölgesel lenf nodları dışında tutulum var,  
M1b kemiklerde metastaz var,  
M1c kemik metast azı olsun/olmasın başka bölgelerde metastaz var [52].

### 2.9.3.2. Gleason Derecelendirilmesi

1966 yılında ilk defa Donald F.Gleason tarafından tanımlanmıştır [89]. Bugüne kadar birkaç kez yeniden ele alınarak en güncel hali verilen Gleason skorlaması, ISUP'un 2014 yılına gerçekleştirdiği toplantı kararı olup DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından onaylanmıştır [90, 91]. Bu skorlama prostat dokusu içindeki tümörün mikroskop altında incelenmesi sonucunda ortaya çıkan yapısal düzenini ele almaktadır. Elde edilen görüntüler en iyiden en kötüye doğru 1'den 5'e kadar numara verilerek derecelendirilmektedir [92]. Gleason Derecelendirilmesi aşağıdaki gibi özetlenebilmektedir.

*Patern 1:* Uniform, yakın düzenlenme gösteren, benign bezlere benzer oval, yuvarlak orta boy bezlerin oluşturduğu iyi sınırlı nodül şeklindedir.

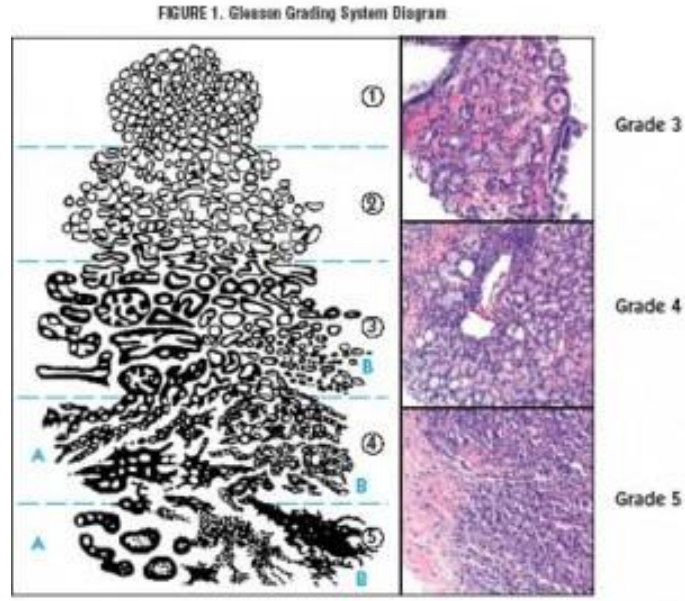
*Patern 2:* İyi sınırlı, orta boy neoplazik bezlerin yer yer çevreye uzanım gösterdiği çeşitli şekil ve boyutta, benign bezlere benzer orta boy bezler şeklindedir.

*Patern 3:* İnfiltratif, çeşitli boyut ve şekillerde bezlerdir. Patern 1 ve 2'deki bezlerden küçük, aynı veya daha büyük bezler arada belirgin stromal alan mevcuttur.

*Patern 4:* İnfiltratif, iç içe geçmiş bezler, kötü sınırlı, lümeni belirli olmayan küçük bezler, geniş kribriiform yapılar, renal hücreli karsinoma benzer alanlar vardır.

*Patern 5:* Glandüler diferansiyasyon olmaksızın solid alanlar, kordonlar, tek tek hücreler, ortalarında nekroz olan solid, kribriiform yapılar vardır.

Gleason skoru, en fazla görülen patern (şekil-görüntü) ile ikincil görülen paternin toplanmasıyla elde edilir (Gleason skor 4+3=7 gibi). Sadece tek patern görüldüğünde skor paternin kendisiyle toplanması ile (Gleason skor 3+3= 6 gibi) elde edilmektedir.



Şekil 2.11. Gleason paterni [89]

### 2.9.3.3. Serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) Seviyesi

PSA glikoprotein yapıda olup tek zincirden oluşan bir moleküldür. Serin proteaz aktivitesine sahip olan PSA, kallikrein ailesinin de bir üyesidir [93]. Prostat kanserinin erken tanılanmasında, evrenmesinde, tedavi izleminde önemli bir yere sahiptir [94]. Kesin tanısı biyopsi ile konulan prostat kanserinin biyopsi için karar verilmesinde serum PSA düzeyleri önemli rol oynamaktadır [95]. Fakat her serum PSA yüksekliği prostat kanseri varlığını göstermemektedir. Bazı prostat hastalıklarında da bu değerin yüksek olduğu gözlenmiştir. Örneğin yüksek PSA (>4.0 ng/mL) değeri BHP ve prostatitte de görülebilmektedir [96]. Bu nedenle PSA'nın tanısal gücünü artırmak için yaşa özgü PSA değeri, serum PSA değeri, PSA hızı, PSA dansitesi gibi farklı parametrelerle birlikte bakılması gerektiği birçok çalışmayla gösterilmiştir [97].

### 2.9.4. Prostat Kanseri Tanı

Prostat kanserinin tanısında kullanılan yöntemler aşağıda sıralanmıştır;

*Parmakla Rektal Muayene (PRM)*: Prostat kanseri tanısında kullanılan en eski yöntemdir. Doktorun hastaya uygun pozisyon vererek eliyle rektal (makat) yola girmesi sonucu prostat bezinin durumunu kontrol etmesiyle yapılmaktadır.



Prostat, düzensiz ve sert ise prostat kanserini düşündürmektedir. Normal bulunan parmakla rektal muayene sonuçları prostat kanserini riskini ortadan kaldırmamaktadır. Çünkü muayene sonucu öngörü değeri % 23 ile % 56 arasında değişmektedir [98].

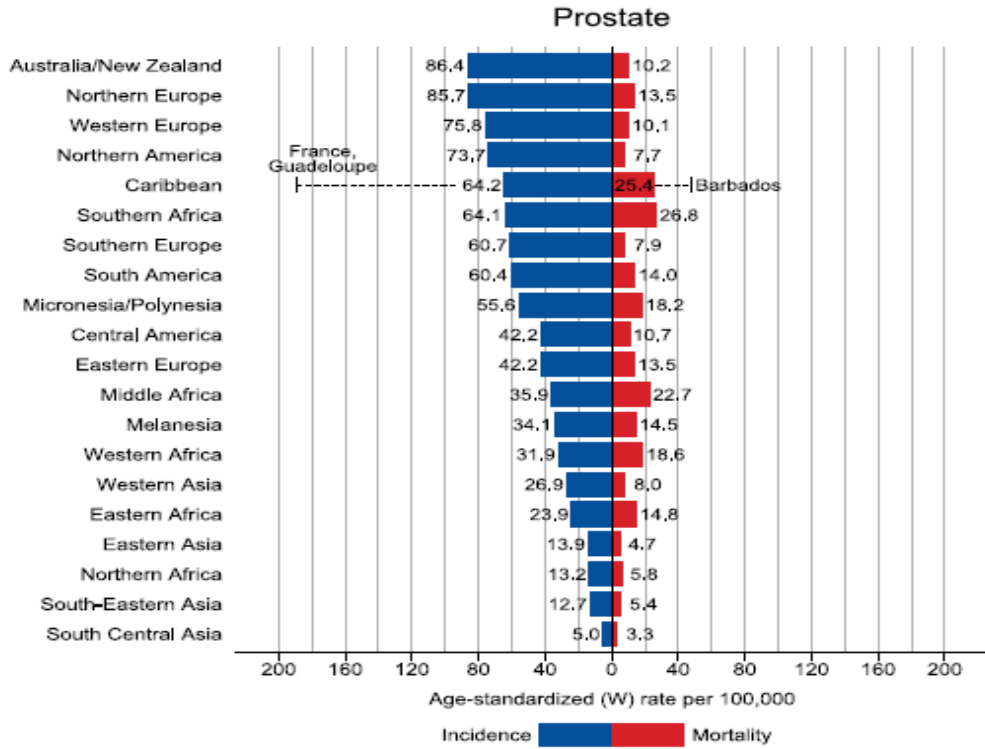
*Prostat Spesifik Antijeni (PSA):* PSA bir glikoproteindir. Prostat ductal epitelinden sentezlenen PSA buradan egzozitoz yoluyla dışarı atılarak prostat kanalının lümenine gelmekte ve seminal sıvıya geçmektedir [99]. PSA, prostat organına özgü olsada prostat kanseri için özgü değildir. Diğer prostat hastalıklarında (BHP, prostatit gibi) da yükselme gözlenebilmektedir [100].

*Transrektal Ultrasonografi (TRUS):* Rektal bölgeden girilerek prostat dokusundan yansıyan ses dalgalarının bilgisayar programı ekranında resme dönüştürülerek prostatın büyüklüğü ve iç yapısı hakkında bilgi edinmeye yarayan yöntemdir. Prostat kanseri tanılamada duyarlılığı % 80 ve özgüllüğü % 60 olarak bildirilmiştir [101].

*Prostat Biyopsisi:* Tanı konulması için yapılan biyopsi işlemi TRUS eşliğinde alınmaktadır [102]. Biyopsi için transperineal ve transrektal bölgeden girişim uygulanabilmektedir [103].

## **2.10. Dünya Prostat Kanseri Verileri, 2018**

2018'de Dünya genelinde yaklaşık 1.3 milyon yeni prostat kanseri vakası ortaya çıkacağı ve bunların 359.000 vakanın ölümle sonuçlanacağı öngörülmektedir [42]. Prostat kanserinin, erkeklerde en fazla teşhis edilen ikinci kanser türü ve beşinci önde gelen kanser ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.2.B) [42]. Dünya ülkelerinin yarısından fazlasında (185'in 105'inde), özellikle Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya / Yeni Zelanda ve Sub'ların çoğunda, erkekler arasında en sık görülen kanserdir (Şekil 2.3.A., 2.4.A.). Prostat kanseri, 46 ülkede, özellikle Sahra Altı Afrika ve Karayipler'de erkekler arasında kanser ölümünün önde gelen nedenidir. Dünya genelinde en yüksek görülme oranları ve ölüm oranları sırasıyla Guadeloupe ve Barbados'ta olarak bildirilmiştir (Şekil 2.12.).



**Şekil 2.12.** Tüm Dünya’da 2018 Yılında Öngörülen Toplam Prostat Kanseri Vaka Sayısının Yaşa Göre Standardize Edilmiş Görülme Oranları ve Ölüm Oranlarının Bölgelere Özgü Dağılımı [42]

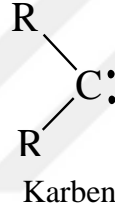
Prostat kanserinin görülme sıklığı Avustralya / Yeni Zelanda, Kuzey ve Batı Avrupa (Norveç, İsveç, İrlanda) ve Kuzey Amerika’da (özellikle Amerika Birleşik Devletleri’nde) yüksek olsada, ölüm oranlarının, Sahra Altı Afrika bölgeleri (Benin, Güney Afrika, Zambiya ve Zimbabve) ve Karayipler (Barbados, Jamaika ve Haiti)’de daha yüksek gözlenmektedir [42]. Prostat kanseri kadar yaygın bir hastalığın etiyojisi hakkında nispeten az şey bilinmektedir. Kuzey Amerika, Okyanusya, Kuzey ve Batı Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve gelişmiş Asya ülkelerinde, tarama yöntemleri ile erken teşhisin artması ve gelişmiş tedavilerin uygulanması sonucunda prostat kanserine bağlı ölüm oranları azalmaktadır [104-107]. Buna karşın, birkaç Orta ve Güney Amerika, Asya, Orta ve Doğu Avrupa ülkeleri dahil olmak üzere Küba, Brezilya, Filipinler, Singapur, Bulgaristan, Belarus ve Rusya, etkin tedaviye sınırlı erişim ile birlikte, muhtemelen daha batılı bir yaşam tarzıyla bağlantılı risk artışlarının ve olasılıkla değişen risk faktörlerinin dağılımına bağlı olarak ölüm oranları artışlar gözlenmektedir [104,108].

## 2.11. Türkiye Prostat Kanseri Verileri, 2018

Türkiye’de 2018 yılında 17.332 yeni prostat kanser vakasının ortaya çıkacağı ve bunlardan 5165 vakanın ölümlle sonuçlanacağı öngörülmektedir [42] (Şekil 2.5.B., Tablo 1.1.). Erkekler arasında 2. sırada en çok tanısı konulan kanser türü olan prostat kanseri, toplam kanser vakalarının % 14.6’sını oluşturmaktadır (Şekil 2.5.B.). 2018 yılında dünya genelindeki en yaygın 10 kanser türünün Türkiye’de erkekler için yaşa göre standardize edilmiş görülme oranları göz önüne alındığında, prostat kanseri % 41.7 ile ikinci sırayı almaktadır (Şekil 2.7.).

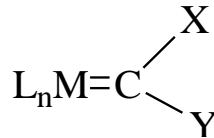
## 2.12. Karbenler

Karbenler; değerlik kabuğunda altı elektron içeren ve üzerinde bir elektron çifti bulunduran iki değerlikli nötral karbon türleridir. Serbest karbenler elektron eksikliği olan türler olduklarından son derece reaktiflerdir.



s, p hibritleşmesinin derecesine bağlı olarak karbenler doğrusal ya da açılal geometride ve singlet ya da triplet olmak üzere iki farklı elektronik halde bulunur. Singlet karbenlerde ortaklanmamış elektronlar spinleri zıt yönde olacak şekilde aynı orbitalde bulunur ve karben karbonu  $sp^2$  hibritleşmesi yapar. Triplet karbenlerde ise ortaklanmamış elektronlar spinleri aynı yönde olacak şekilde farklı orbitallerde bulunur ve karben karbonu  $sp$  hibritleşmesi yapar [109,110].

Disübstitüye karben atomları metal ve karbon arasında formal bir çift bağ oluşturarak bir geçiş metaline doğrudan bağlanabilir. Bu ligandları içeren komplekslere, metal karben kompleksleri denir.



Metal-Karben Kompleks

Burada, L karben dışındaki ligandları simgelemektedir. X ve Y ise H, alkil, aril, halojenler ve S, O, N gibi heteroatomlar olabilir. X ve Y'nin farklı olması karbenin tipini de değiştirmektedir. X'in aril ya da hidrojen, Y'nin ise N, O, S gibi heteroatom olması durumunda Fischer tipi karben meydana gelir [111] (Şekil 2.13a). On yıl sonra Schrock, Schrock karbeni ya da alkiliden kompleksleri olarak adlandırılan yeni tip karben komplekslerini izole etmiştir (Şekil 2.13b). [112]. Bu tip karbenler X ve Y'nin H veya alkil olmasıyla oluşur.

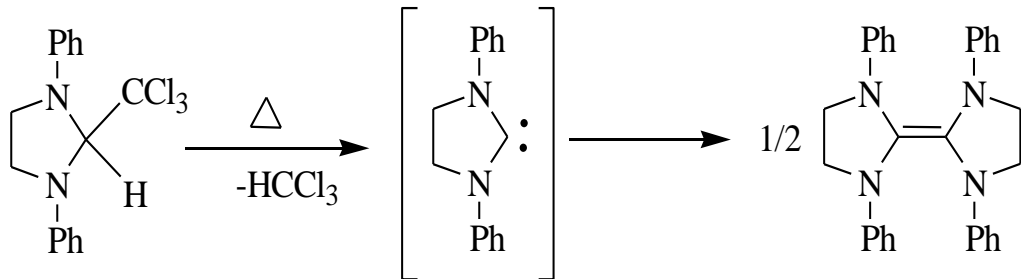


Şekil 2.13. a) Fischer Tipi Karben, b) Schrock Tipi Karben

### 2.13. N-Heterosiklik Karbenler

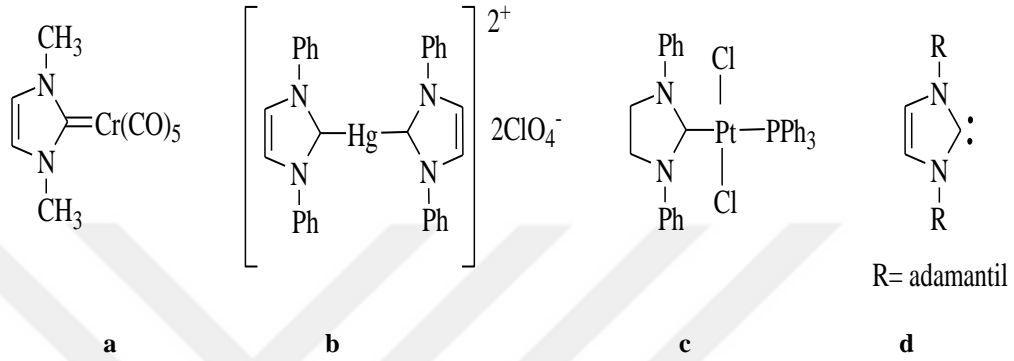
N-heterosiklik karbenler elektronca zengin, nötral  $\sigma$ -dönör ligand olup metallerle fosfinlere göre daha kuvvetli bağ oluşturur. Bu nedenle organometalik kimyada giderek artan bir önem kazanmışlardır [113].

Breslow ve Wanzlick, amino sübstitüentlerin varlığında kloroformun termal eliminasyonu ile kloral türevinden 1,3-difenilimidazolidin-2-ilideni hazırlamışlardır [114]. Ve dimerik elektronca zengin olefin izole edilmiştir. [115,116].



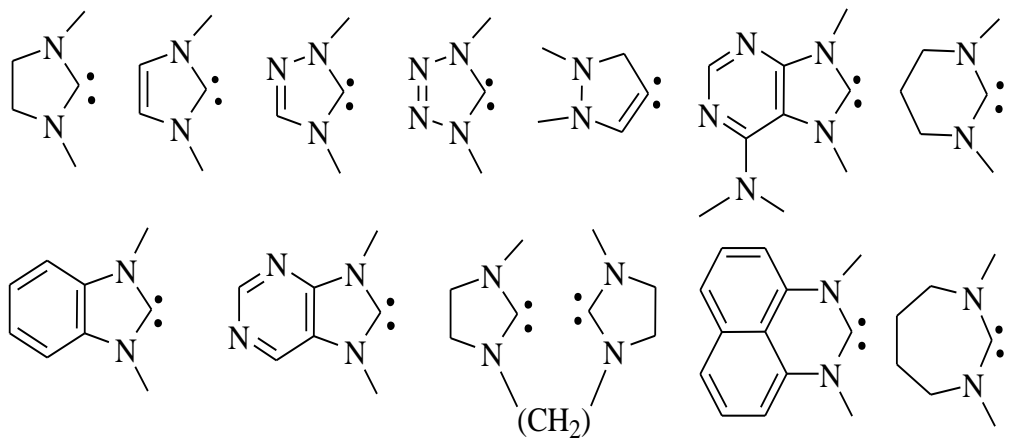
N-heterosiklik karbenlerin ligand olarak geçiş metalleriyle ilk kompleksi Öfele ve Wanzlick tarafından gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.14a,b) [117,118]. Lappert

ve çalışma grubu elektronca zengin olefin ile geçiş metal kompleksini etkileştirerek metal karben kompleksini sentezlemiş ve bu komplekslerin ilk uygulaması Lappert tarafından gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.14c) [119]. Bu çalışmaları takiben Arduengo ve arkadaşları 1,3-bis(adamantil)imidazolyum klorürün deprotonasyonu ile kristal yapılu ilk serbest karbeni hazırlamışlardır (Şekil 2.14d) [120].



**Şekil 2.14.** İlk *N*-Heterosiklik Karben Komplekslerine Örnekler

Metal-NHC kompleksleri ise havanın nemi ve oksijenine karşı çok kararlı olmalarından dolayı tepkime ortamında ligand fazlasına gerek yoktur [121]. Ayrıca NHC'ler, sterik olarak halka azotlarındaki sübstitüentlerde istenilen değişiklik yapılabilme özelliğinden ve heterosiklik halkanın düzlemselliğinden dolayı çok ilgi çekmektedirler. Günümüze kadar sentezlenen bazı NHC örnekleri Şekil 2.15'de verilmiştir.

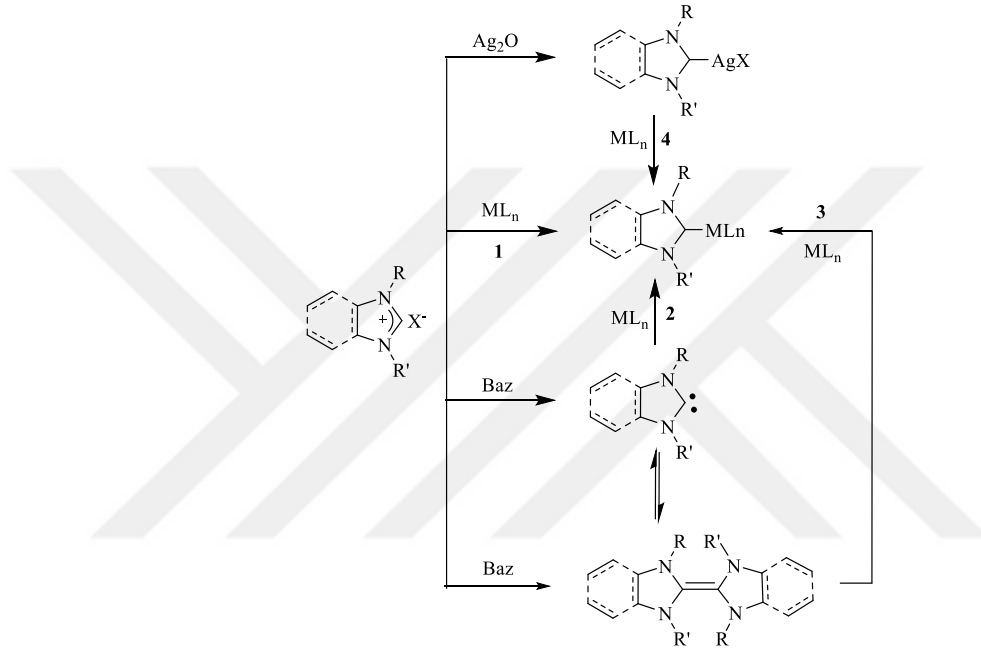


**Şekil 2.15.** Bazı *N*-Heterosiklik Karben Bileşikleri

## 2.14. Metal-NHC Komplekslerinin Sentezi

Metal-NHC komplekslerinin sentezi için birçok yöntem bulunmakla birlikte çoğunlukla aşağıdaki 4 metot daha çok kullanılmaktadır (Şema 2.1.)

- 1) Azolyum ligandlarının deprotonasyonu
- 2) Serbest NHC'lerin kompleksleşmesi
- 3) Elektronca zengin olefinlerin bölünmesi
- 4) Transmetalasyon



Şema 2.1. Metal-NHC Komplekslerinin Genel Sentez Yöntemleri

## 2.15. N-heterosiklik Karben Komplekslerinin Biyolojik Uygulamaları

N-heterosiklik karbenler en az bir  $\alpha$ -amino substitüenti içeren, metal iyonlarına bağlandıklarında kuvvetli  $\sigma$ -verici ve zayıf  $\pi$ -alıcı olarak davranan siklik organometalik bileşiklerdir. 1991'de Arduengo'nun ilk N-heterosiklik karbeni izole edip karakterize etmesinden sonra, N-heterosiklik karbenler yeni ve farklı metalik kompleksler sentezlemek üzere organometalik kimyada ligand olarak kullanılmaya başlanmıştır [120]. N-heterosiklik karben kompleksleri, yıllardan beri organometalik kimyada Suzuki-Miyaura eşleşmesi, Mizoroki-Heck eşleşmesi, Kumada-Tamao-Corriu eşleşmesi, Transfer Hidrojenasyon tepkimesi, Sonogashira-sagihara eşleşmesi, Stille eşleşmesi, Negishi eşleşmesi, Hiyama eşleşmesi, Aril

Aminasyonu tepkimesi Siklopropanasyon, Furan sentezi, Hidrosilasyon, Olefin metatezi, Hidroformilasyon gibi tepkimelerde katalizör olarak kullanılmalarının yanında bazı biyolojiksel özelliklerinde dolayı tıbbi kimyada yoğun olarak çalışılmaktadır. Son yıllarda benzimidazolden türeyen *N*-heterosiklik karben bileşiklerinin ve türevlerinin katalitik olarak kullanılmaları, antifungal, antibakteriyel ve antikanser gibi biyolojik aktivitelerinin kayda değer özellik göstermeleri nedeni ile koordinasyon kimyasında ve biyoinorganik kimyada yaygın olarak çalışıldıkları görülmektedir [122-128].

Metalik gümüş inert iken iyonik gümüşün aktif türler oldukları görülmüştür. [129]. Gümüş sülfadiazin antimikrobiyal ajan olarak kullanılan ilk gümüş kompleksidir [130, 131]. İyonik gümüş ve gümüş ligandları su saflaştırmada, yara bakımı antiseptiklerinde, yanık tedavisinde, göz damlalarında antibakteriyel özellikleri sebebiyle kullanılmaktadır [132-140]. Diğer metaller ile kıyaslandığında düşük toksiteye sahip olan gümüş ve türevi bileşiklerin yüksek biyolojik aktivitesinin, gümüş iyonlarının hastalıklı bölgeye yavaş salınımdan dolayı olduğu düşünülmektedir. Gümüş metalinin ve ligandlarının antimikrobiyal ajan olarak kullanımı, son yüzyılın ortasında antibiyotiklerin ortaya çıkmasıyla aniden düşüş göstermiştir. Ancak son zamanlarda antibiyotiklerin sağlık açısından zararlarının olduğu ortaya atılması yeniden gümüş komplekslerinin incelenmesini gereksinimini doğurmuştur. Metal-NHC kompleksleri arasında, gümüş-NHC kompleksleri yüksek antibakteriyel veya antikanser aktiviteleri nedeniyle tıbbi uygulamalarda özel bir ilgi alanı olmuştur. Ag-NHC kompleksleri azolyum tuzunun Ag<sub>2</sub>O ile reaksiyonundan rahatlıkla elde edilirler ve kararsız olan NHC öncülünü izole etmek gerekli değildir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1 Kullanılan Malzemeler

Malzeme	Marka
MDA-MB-231 hücre hattı	ATTC (HTB-26)
MCF-7 hücre hattı	ATTC (HTB-22)
DU-145 hücre hattı	ATTC (HTB-81)
L-929 hücre hattı	ECACC (NCTC)
DMEM	Sigma (D6429)
EMEM	ATTC (30-2003)
RPMI-1640	ATTC (30-2001)
Fetal bovin serum	ATTC (30-2020)
Penicilin-Streptomycin	ATTC (30-2300)
%0.25 Trypsin-EDTA (1X)	Sigma
MTT	Serva
Benzil klorür	Sigma
1-Naftilmetil klorür	Sigma
(9-Antril)metil klorür	Sigma
Sodyum hidrür	Sigma
Allil bromür	Sigma
Benzimidazol	Sigma
Diklorometan	Sigma
Tetrahidrofuran,	Sigma
Dietileter	Sigma
<i>N,N</i> -dimetilformamit	Sigma
Ag <sub>2</sub> O	Sigma

#### 3.2. Kullanılan Cihazlar

Cihaz	Marka/Model
Laminar Kabin	Bilser Biosafety Cabinet (Class II)
CO <sub>2</sub> İnkübarör	ESCO
ELISA	Biotek, Epoch
Hücre görüntüleme cihazı	Juli FL
-80 °C	Nüve
Çeker ocak	Fume
<sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları	Bruker Ultra Shield 400 MHz
FT-IR	Perkin Elmer Spektrum 100
LC-MS	Agilent
Erime noktası ölçüm cihazı	Electrothermal 9100



### 3.3. Genel Sentez Yöntemi

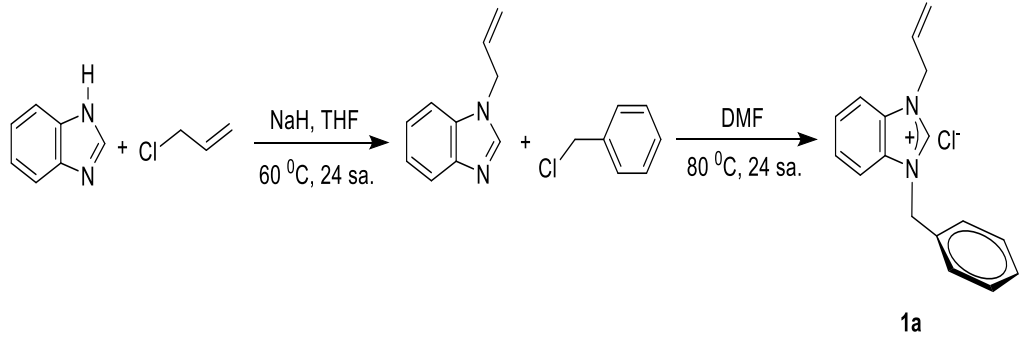
Sentezlenen bileşikler havanın nemine ve oksijene karşı hassas olduklarından dolayı tüm bileşik sentezleri inert atmosfer ortamında gerçekleştirildi ve tepkimelerde Schlenk tekniği kullanıldı. Tepkimelerde kullanılan cam malzemeler kullanılmadan önce vakum uygulanıp ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırıldı ve daha sonra argon gazıyla dolduruldu. Sentez için kullanılacak olan kimyasal maddeler, literatürdeki yöntemler kullanılarak kurutulup inert ortamda saflaştırıldıktan sonra deneylerde kullanıldı [141]. Tüm Ag<sub>2</sub>O reaksiyonları ışıksız ortamda gerçekleştirildi.

### 3.4. Yeni NHC-Benzimidazolium Ligandlarının Sentezi

*N*-alkilbenzimidazol ve 1,3-dialkilbenzimidazolium bileşiklerinin sentezi literatüre uygun olarak gerçekleştirilmiştir [142]. **1a**'nın bromo tuzu ve **1c** literatürde daha önce sentezlenmiştir [143,144]. Bu çalışmada **1a**'nın kloro tuzu sentezlendi.

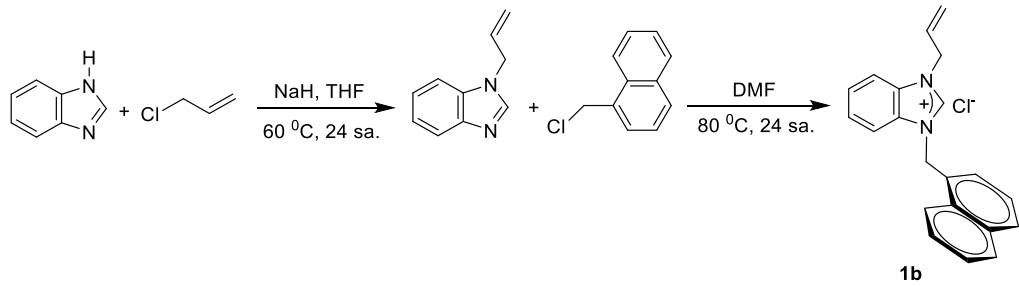
#### 3.4.1. 1-Allil-3-benzilbenzimidazoliumklorür, **1a**

Bir şilenk içinde hekzan ile yıkanıp kurutulan sodyum hidrür (0.24 g, 10 mmol) üzerine THF (30 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Karışım üzerine benzimidazol (1.18 g, 10 mmol) azar azar ilave edildi. Çözeltiye allilklorür (1.21 g, 10 mmol) eklendi ve 60 °C'de 24 saat karıştırıldı. Çözelti soğutuldu ve THF vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen katı üzerine DCM (50 mL) ilave edildi ve filtreden selit üzerinde süzüldü. Vakum altında önce DCM uzaklaştırıldı, kalan sıvı kısım ise damıtılarak sıvı halde *N*-allilbenzimidazol (% 80, 1.26 g) elde edildi. *N*-allilbenzimidazol (0.32 g, 2 mmol) ve benzilchlorür (0.26 g, 2 mmol) DMF (5 mL) içinde 80 °C'de 24 saat karıştırıldı. Soğutulan çözelti üzerine Et<sub>2</sub>O eklendi ve çöken beyaz katı filtreden süzüldü. Elde edilen katı birkaç defa Et<sub>2</sub>O ile yıkandı ve vakumda kurutuldu. Verim : % 83 (0.46 g), e.n.: 166-168 °C,  $\nu_{(CN)}$ = 1551 cm<sup>-1</sup>.



### 3.4.2. 1-Allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazolyumklorür, 1b

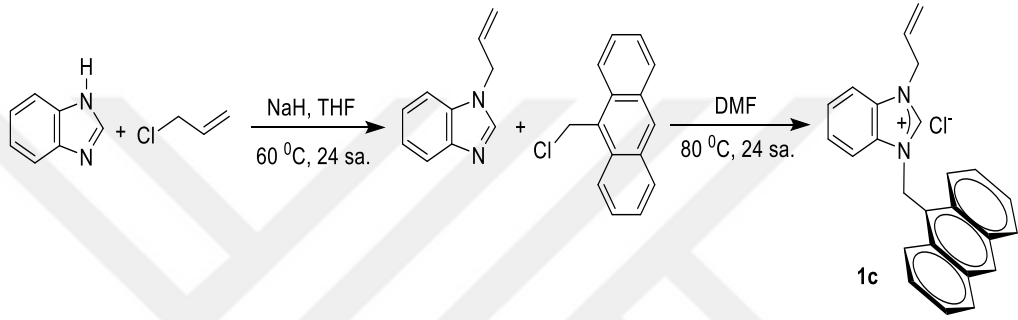
Bir şilink içinde hekzan ile yıkanıp kurutulmuş sodyum hidrür (0.24 g, 10 mmol) üzerine THF (30 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Karışım üzerine benzimidazol (1.18 g, 10 mmol) azar azar ilave edildi. Çözeltiye allilklorür (1.21 g, 10 mmol) eklendi ve 60 °C'de 24 saat karıştırıldı. Çözelti soğutuldu ve THF vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen katı üzerine DCM (50 mL) ilave edildi ve filtreden selit üzerinde süzüldü. Vakum altında önce DCM uzaklaştırıldı, kalan sıvı kısım ise damıtılarak sıvı halde *N*-allilbenzimidazol (% 80, 1.26 g) elde edildi. *N*-allilbenzimidazol (0.32 g, 2 mmol) ve 1-naftilmetilklorür (0.36 g, 2 mmol) DMF (5 mL) içinde 80 °C'de 24 saat karıştırıldı. Soğutulan çözelti üzerine Et<sub>2</sub>O eklendi ve çöken beyaz katı filtreden süzüldü. Elde edilen katı birkaç defa Et<sub>2</sub>O ile yıkandı ve vakumda kurutuldu. Verim : % 88 (0.58 g), e.n.: 173-175 °C,  $\nu_{(CN)} = 1555 \text{ cm}^{-1}$ .



### 3.4.3. 1-Allil-3-(antrasen-9-il-metil)benzimidazolyum klorür, 1c

Bir şilink içinde hekzan ile yıkanıp kurutulmuş sodyum hidrür (0.24 g, 10 mmol) üzerine THF (30 mL) eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Karışım üzerine benzimidazol (1.18 g, 10 mmol) azar azar ilave edildi. Çözeltiye allilklorür (1.21 g, 10 mmol) eklendi ve 60 °C'de 24 saat karıştırıldı. Çözelti

soğutuldu ve THF vakumda uzaklaştırıldı. Elde edilen katı üzerine DCM (50 mL) ilave edildi ve filtreden selit üzerinde süzöldü. Vakum altında önce DCM uzaklaştırıldı, kalan sıvı kısım ise damıtılarak sıvı halde *N*-allilbenzimidazol (% 80, 1.26 g) elde edildi. *N*-Allilbenzimidazol (0.32 g, 2 mmol) ve (9-antril)metil klorür, (0.46 g, 2 mmol) DMF (5 mL) içinde 80 °C'de 24 saat karıştırıldı. Soğutulan çözelti üzerine Et<sub>2</sub>O eklendi ve çöken beyaz katı filtreden süzöldü. Elde edilen katı birkaç defa Et<sub>2</sub>O ile yıkandı ve vakumda kurutuldu. Verim: % 80 (0.61 g).

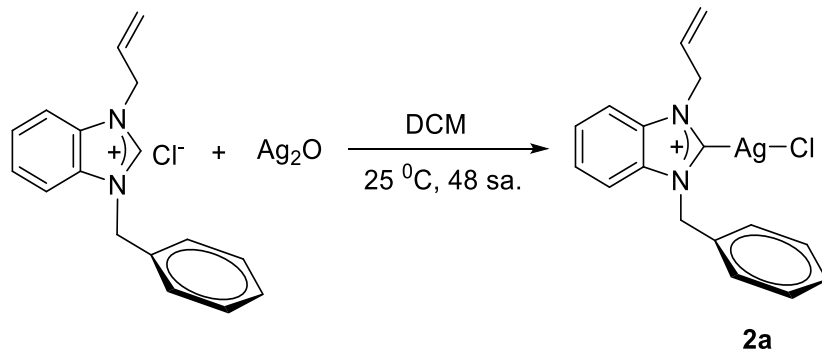


### 3.5. Ag(I)-N-Heterosiklik Karben Komplekslerinin Sentezi

Ag(I)-NHC kompleksleri, karben öncülleri (**1a-c**) ve Ag<sub>2</sub>O'nun tepkimesinden sentezlendi.

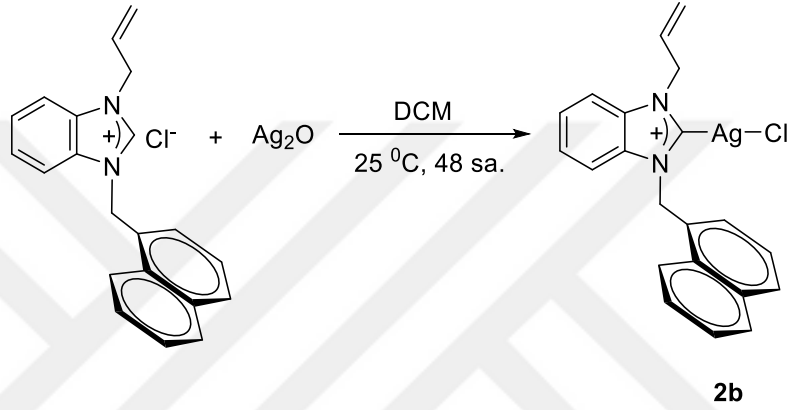
#### 3.5.1. Kloro[1-allil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I), **2a**

1-Allil-3-benzilbenzimidazolyumklorür ve (0.28 g, 1 mmol), Ag<sub>2</sub>O (0.12 g, 0.5 mmol) DCM (30 mL) içerisinde 2 gün oda sıcaklığında alüminyum folyoya sarılı olarak karıştırıldı. Bu süre sonunda, reaksiyon karışımı selit üzerinden süzöldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM / Et<sub>2</sub>O karışımında kristallendirildi. Verim: % 81 (0.32 g). e.n.: 192-194 °C;  $\nu_{(CN)}$ = 1395 cm<sup>-1</sup>, LC-MS: 603.2 [AgL<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.



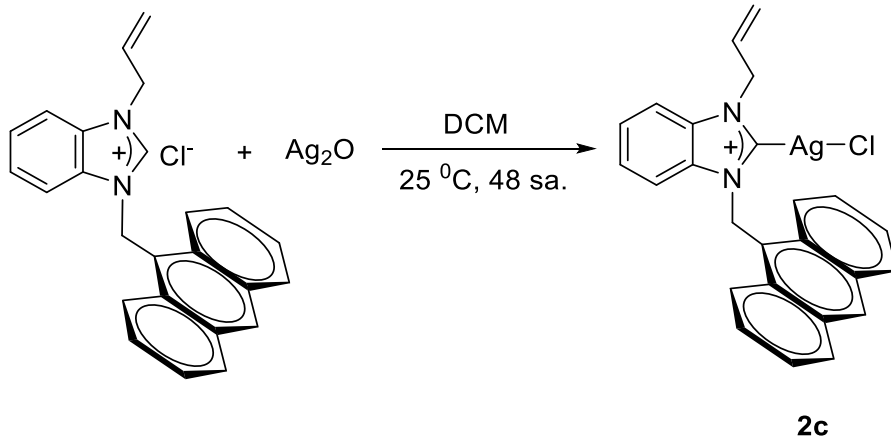
### 3.5.2. Kloro[1-allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2b

1-Allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazol-2-ilyumklorür ve (0.34 g, 1 mmol), Ag<sub>2</sub>O (0.12 g, 0.5 mmol) DCM (30 mL) içerisinde 2 gün oda sıcaklığında alüminyum folyoya sarılı olarak karıştırıldı. Bu süre sonunda, reaksiyon karışımı selit üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM / Et<sub>2</sub>O karışımında kristallendirildi. Verim: % 84 (0.37 g). e.n.: 203-204 °C;  $\nu_{(CN)}=1399\text{ cm}^{-1}$ , LC-MS: 703.2 [AgL<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.



### 3.5.3. Kloro[1-allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), 2c

1-Allil-3-(antrasen-9-metil)benzimidazol-2-ilyumklorür ve (0.38 g, 1 mmol), Ag<sub>2</sub>O (0.12 g, 0.5 mmol) DCM (30 mL) içerisinde 2 gün oda sıcaklığında alüminyum folyoya sarılı olarak karıştırıldı. Bu süre sonunda, reaksiyon karışımı selit üzerinden süzüldü ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Ham ürün DCM / Et<sub>2</sub>O karışımında kristallendirildi. Verim: % 87 (0.42 g). e.n.: 205-206 °C;  $\nu_{(CN)}=1395\text{ cm}^{-1}$ , LC-MS: 804.2 [AgL<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.



### **3.6. Antiproliferatif Aktivite**

NHC ligandları (1-c) ve Ag-(I)-NHC komplekslerinin (2a-c) antiproliferatif aktivitelerinin araştırılması amacıyla MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanser hücreleri, DU-145 insan prostat kanser hücreleri ATTC'den ve L-929 normal fare fibroblast hücreleri ECACC'den ticari olarak temin edilmiştir.

#### **3.6.1. Kullanılan Hücre Hatları ve Büyüme Koşulları**

Meme kanser hücreleri (MCF-7 ve MDA-MB-231), DU-145 prostat kanser hücreleri ve L-929 normal fibroblast hücreleri 10% (v/v) fetal bovine serum ve % 1 penicilin-streptomycin içeren sırasıyla; DMEM, EMEM ve RPMI-1640 besi yeri kullanılarak % 95 nem, 5 % CO<sub>2</sub> ve 37 °C koşullarındaki ortamda inkübe edilerek çoğaltıldı.

#### **3.6.2. Hücrelerin Çözülmesi**

-80 °C'de viallerdeki hücreler su banyosunda çözüldü (37 °C). Vial içerisindeki hücre karışımı zaman kaybedilmeden içerisinde 8 mL besi yeri (meme kanser hücreleri MCF-7, MDA-MB-231 için DMEM, DU-145 prostat kanser hücresi için EMEM ve L-929 sağlıklı fibroblast hücreler için RPMI-1640) olan flasklara alındı ve pipetörle yavaş bir şekilde al-çek işlemi yapılarak hücrelerin homojen olarak dağılması sağlandı. Flasklarda, canlı hücrelerin varlığı ve hücrelerin homojen dağılımı hücre görüntüleme cihazı ile kontrol edildikten sonra tüm flasklar 5 % CO<sub>2</sub>, 37 °C ve % 95 nem içeren inkübatör içerisine bırakıldı. Flasklar hergün, hücrelerin flask yüzeyine tutunup tutunmadıkları ve büyümelerinin izlenmesi amacıyla kontrol edildi. Besi yerinin rengi değişmişse taze besi yeri ile değiştirildi. Her kontrol işleminden sonra hücrelerin flasklardaki büyüme yüzdeleri kontrol edildi.

#### **3.6.3. Hücrelerin Pasajlanması**

Büyüme yüzdeleri % 80-90'a ulaşan hücrelerin bulunduğu flasklardaki besi yerleri aspire edildi ve flaskın tüm yüzeyini kaplayacak şekilde flaskın büyüklüğüne bağlı olarak 2-5 mL Tiripsin-EDTA eklendi. CO<sub>2</sub> inkübatöre alınan flasklar 15-20 sn'de bir kontrol edilerek hücrelerin flask yüzeyinden ayrılması sağlandı. Hücreler üzerine, eklenen Tiripsin-EDTA'nın en az 3 katı kadar besi yeri eklendi ve pipetörle yavaşça al-çek işlemi yapılarak hücreler

homojen hale getirildi. Bir flaska bu hücre süspansiyonunun yarısı eklendi ve her iki flaska da toplam hacim 12-15 mL olacak şekilde besi yeri eklendi. Hücre görüntüleme cihazı ile flasklardaki canlı hücre varlığı ve yoğunlukları kontrol edilerek CO<sub>2</sub> inkübatörüne bırakıldı.

#### 3.6.4. Hücrelerin Sayımı

3.5.3.'te anlatıldığı gibi hazırlanan hücre süspansiyonundan 10 µL alındı ve üzerine 10 µL tripan blue boyası eklenerek endorf tüpte karıştırıldı. Bu hücre süspansiyonundan 10 µL alınarak sayım slaytı içerisine pipetlendi ve gerçek zamanlı hücre görüntüleme cihazında sayıldı. Farklı bölgelerde yapılan üç ayrı sayım sonucunun ortalaması alınarak hücre sayımı gerçekleştirildi.



Şekil 3.1. Hücre Görüntüleme Cihazı İle Hücre Sayımı

#### 3.6.5. Hücrelerin Ekimi

3.2.4.'te anlatıldığı şekilde sayılan hücreler, hücre türüne göre DMEM, EMEM ve RPMI besi yerleri kullanılarak 100000 hücre/mL olacak şekilde seyreltildi ve 96 kuyulu plakalara ekildi. Plakalar, hücrelerin tutunmaları için % 95 nem, 5 % CO<sub>2</sub> ve 37 °C koşullarındaki karbondioksit inkübatörde 24 saat süreyle inkübe edildi.

#### 3.6.6. Bileşiklerin Hazırlanması

Bileşikler hücrelere uygulanacakları gün, dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde çözüldü ve farklı derişimdeki (1-20 µM) çözeltileri hazırlandı.

### 3.6.7. MTT yöntemi

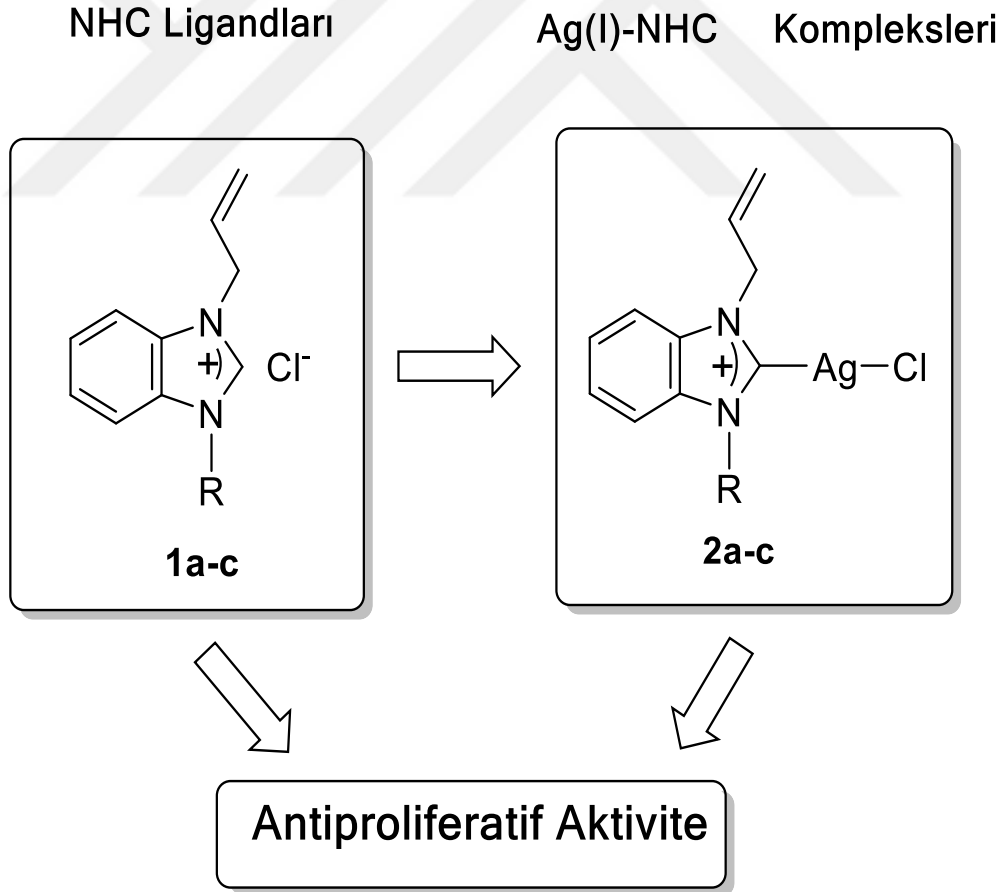
NHC ligandları (1-c) ve Ag-(I)-NHC komplekslerinin (2a-c) antiproliferatif aktiviteleri MTT (3-(4, 5-dimetilthiazol-2-yl)-2, 5-difeniltetrazoliumbromid) ölçümüyle araştırıldı [145]. Üstel olarak büyüyen MCF-7, MDA-MB-231 meme kanser hücreleri, DU-145 prostat kanser hücreleri ve L-929 normal fibroblast hücreleri pasajlanarak 96-kuyulu plakalara ekildi ( $1 \times 10^5$  hücre/mL) ve uygulamadan önce hücrelerin plakalarda büyümeleri için 24 saat inkübe edildi. 24 saatin bitiminde, hücelere bileşiklerin farklı derişimleri (1–20  $\mu$ M), uygulandı ve % 95 nem, 5 % CO<sub>2</sub> ve 37 °C koşullarındaki inkübatörde 24 saat, 48 saat ve 72 saat inkübe edildi. Kontrol kuyularına 1 % DMSO, kör kuyularına ise hücre içermeyen besi yerleri eklendi. 24, 48 ve 72 saatin sonunda herbir kuyucuğa 10  $\mu$ L MTT çözeltisinden eklendi ve hücreler % 95 nem, 5 % CO<sub>2</sub> ve 37 °C'deki karbondioksit inkübatörde 2 saat inkübe edildi. 2 saatin sonunda, plakalardaki besi yerleri aspire edildi ve sonra herbir kuyuya 100  $\mu$ L DMSO eklenerek 15 dk boyunca oda sıcaklığında karıştırıcı üzerinde inkübe edildi. Örneklerin absorbanları 570 nm dalga boyunda ELISA plaka okuyucu ile okundu.

### 3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Antiproliferatif aktivite deneylerindeki tüm ölçümler dokuz tekrarlı olarak yapıldı (n=9) ve sonuçlar standart sapmalarıyla ( $\pm$  SEM) olarak verildi. GraphPad Prism7 grafik ve istatistik programı (GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) kullanılarak IC<sub>50</sub> değerleri saptandı. Gruplar arasındaki farkın karşılaştırılması için One Way Anova ve Dunnett's çoklu karşılaştırma testi kullanıldı ve anlamlılık için \*p < 0.05, \*\*p < 0.005, \*\*\*p < 0.0005, \*\*\*\*p < 0.0001 olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Organometalik bileşiklerin biyolojik uygulamaları son zamanlarda dikkat çekmektedir. Özellikle antimikrobiyal, antifungal, antikanser vb. aktivitelerle ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Günümüzde kullanılan ilaçların birçoğu organometalik kökenli bileşiklerdir. Bu anlamda organometalik bileşikler büyük önem taşımaktadır. Tez kapsamında bu biyolojik uygulama alanlarından biri olan antiproliferatif aktivite çalışmaları yapıldı. Bu amaçla yeni benzimidazolyum ligandları sentezlendi. Sentezlenen benzimidazolyum ligandları  $Ag_2O$  bileşiği ile etkileştirilerek bu ligandların  $Ag(I)$ -NHC kompleksleri hazırlandı. Son olarak sentezlenen tüm benzimidazolyum ligandlarının ve  $Ag(I)$ -NHC komplekslerinin MCF-7, MDA-MB-231 insan meme kanser hücreleri, DU-145 insan prostat kanser hücreleri ve L-929 normal fare fibroblast hücreleri üzerine antiproliferatif aktiviteleri incelendi (Şema 4.1).



**Şema 4.1.** NHC ligandları (**1a-c**),  $Ag(I)$ -NHC (**2a-c**) komplekslerinin antiproliferatif aktiviteleri

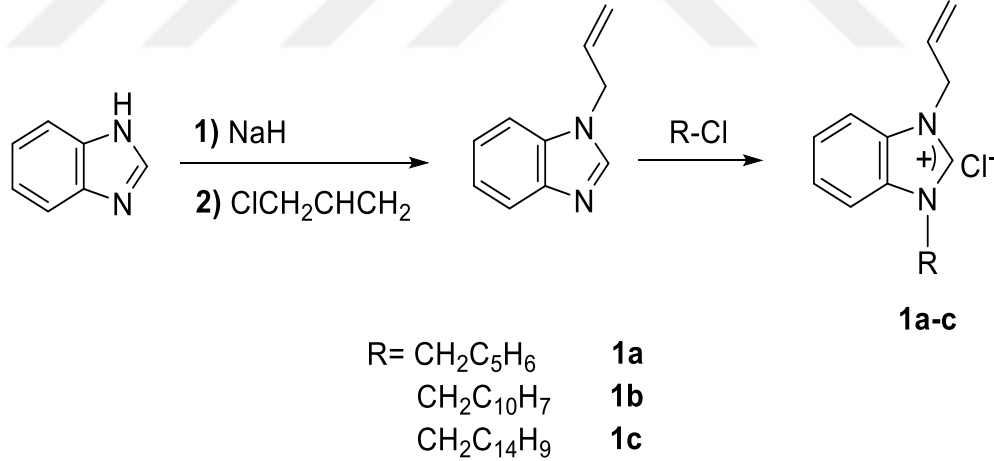


Yapılan çalışmalar ve elde edilen sonuçlar 3 başlıkta özetlenebilir:

- i) Benzimidazolyum ligandlarının (**1a-c**) sentezi.
- ii) Sentezlenen benzimidazolyum ligandlarından Ag(I)-NHC komplekslerinin (**2a-c**) sentezi.
- iii) Benzimidazol ligandlarının (**1a-c**) ve bu ligandlardan sentezlenen Ag(I)-NHC komplekslerinin (**2a-c**), MCF-7, MDA-MB-231 insan meme kanser hücreleri, DU-145 insan prostat kanser hücreleri ve L-929 normal fare fibroblast hücreleri üzerine antiproliferatif aktivitelerinin incelenmesi.

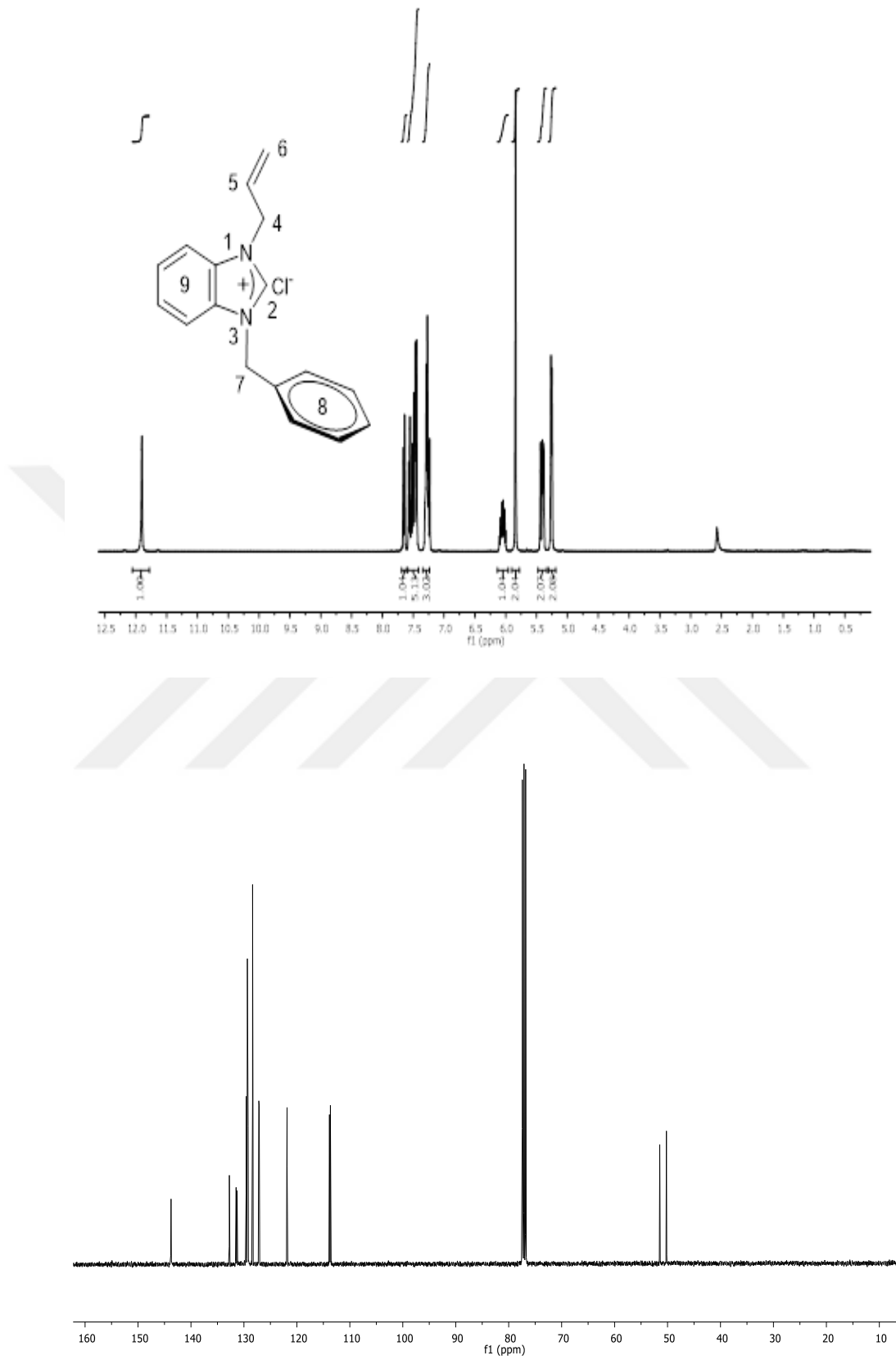
#### 4.1. NHC Ligandlarının Sentezi ve Karakterizasyonu

Bu çalışmada, ilk olarak benzimidazol ve sodyumhidrür tetrahidrofuran içerisinde etkileştirildikten sonra çözelti ortamına allilklorür eklenerek *N*-allilbenzimidazol elde edildi. Oluşan ürüne benzilklorür, 1-naftilmetilklorür, (9-antril)metilklorür ilave edilerek benzimidazolyum ligandları sentezlendi (**1a-c**). Ligandların su, DMSO ve metanol gibi çözücülerde çözüldüğü ve ayrıca havaya karşı kararlı olduğu gözlemlendi. Sentezlenen benzimidazolyum ligandları Şema 4.2.'de verildi.



Şema 4.2. Sentezlenen NHC ligandları

Sentezlenen benzimidazolyum ligandlarına ait <sup>1</sup>H , <sup>13</sup>C NMR ve FT-IR spektrumları Şekil 4.1 - 4.4'de ve bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre yorumlanan NMR verileri Çizelge 4.1 - 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.1. 1a Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları

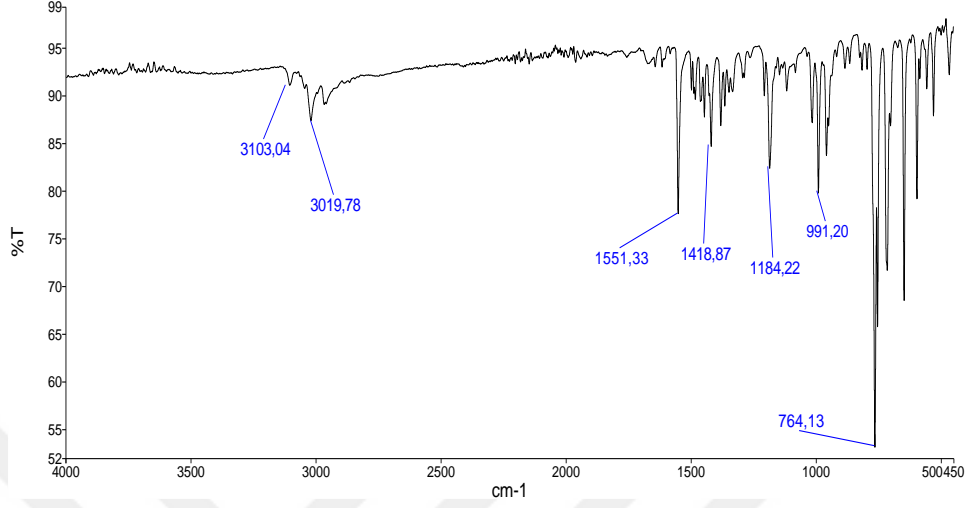
**1a** tuzunun  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.1.), asidik karaktere sahip NCHN hidrojeninin  $\delta = 11.90$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. Allil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 5.26$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz), NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> hidrojenleri  $\delta = 5.38$ - $5.44$  ppm'de multipler, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> hidrojen,  $\delta = 6.04$  ppm'de pentet ( $J = 4$  Hz) olarak gözlenmektedir. Benzil grubuna ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> hidrojenleri  $\delta = 5.84$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol ve benzil gruplarına ait NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> aromatik hidrojenler  $\delta = 7.25$ - $7.31$ ,  $7.45$ - $7.57$  ppm'de multipler ve  $\delta = 7.65$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz) olarak sinyal vermektedir.

**1a** tuzunun  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.1.), asidik hidrojenin bağlı olduğu NCHN karbonunun  $\delta = 143.8$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Allil grubuna ait NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 51.5$  ppm'de, NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 121.9$  ppm'de ve NCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> karbonu  $\delta = 131.3$  ppm'de sinyal vermektedir. Benzil grubuna ait CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> karbonu  $\delta = 50.2$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkalara ait NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N ve CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> karbonları  $\delta = 113.7$ ,  $113.9$ ,  $127.1$ ,  $127.2$ ,  $128.4$ ,  $129.2$ ,  $129.3$ ,  $129.6$ ,  $131.5$ , ve  $132.8$  ppm'de sinyal vermektedir.

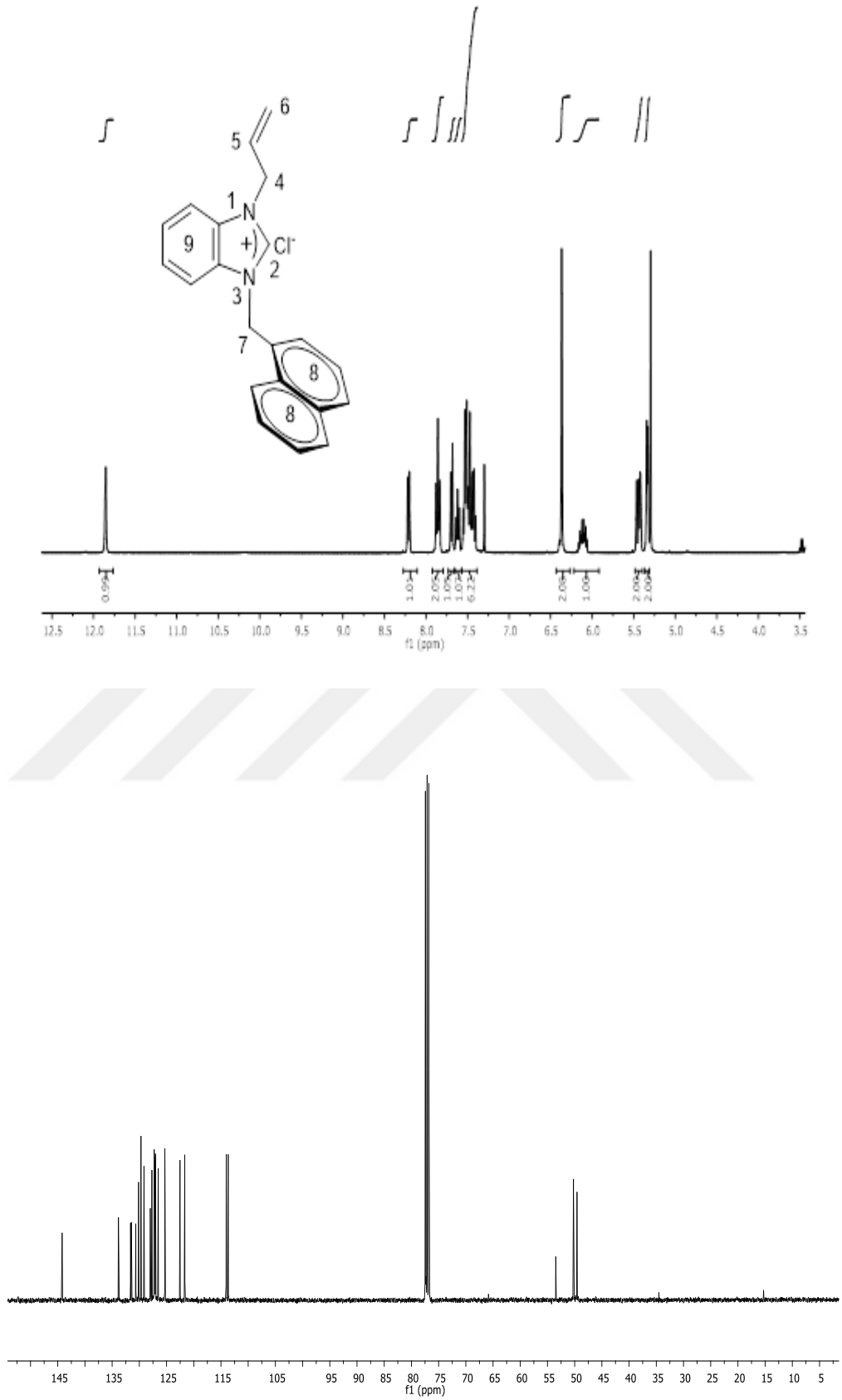
**Çizelge 4.1.** **1a** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	11.90 (s, 1H)	143.8	-
4	5.26 (d, 2H)	51.5	8
5	6.04 (p, 1H)	131.3	4
6	5.38-5.44 (m, 2H)	121.9	-
7	5.84 (s, 2H)	50.2	-
8,9	7.25-7.31, 7.45-7.57 (m, 8H)	113.7, 113.9, 127.1, 127.2, 128.4, 129.2,	-
	7.65 (d, 1H)	129.3, 129.6, 131.5, 132.8	8

**1a** tuzunun FT-IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.2.), karakteristik  $\nu_{(CN)}$  piki  $1551\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.



**Şekil 4.2.** **1a** Bileşiğine ait FT-IR spektrumu



Şekil 4.3. **1b** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları

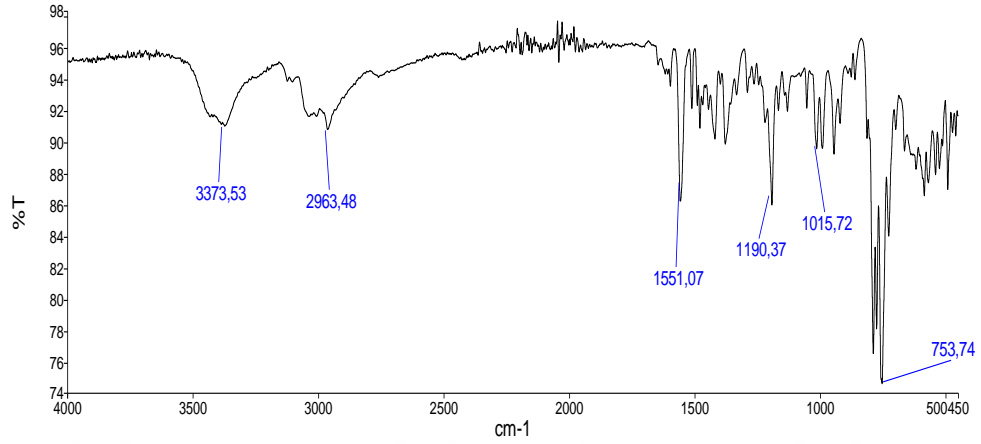
**1b** tuzunun  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.3.), asidik karaktere sahip  $\text{NCHN}$  hidrojeninin  $\delta = 11.85$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. Allil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojenleri  $\delta = 5.33$  ppm'de dublet ( $J = 4$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojenleri  $\delta = 5.42-5.47$  ppm'de multipler,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojen,  $\delta = 6.11$  ppm'de pentet ( $J = 4$  Hz) olarak gözlenmektedir. Naftil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$  hidrojenleri  $\delta = 6.37$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol ve naftil gruplarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$  aromatik hidrojenler  $\delta = 7.40-7.55$  ppm'de multipler,  $\delta = 7.62$  ppm'de triplet ( $J = 8$  Hz),  $\delta = 7.69$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz),  $\delta = 7.86$  ppm'de triplet ( $J = 8$  Hz) ve  $\delta = 8.21$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz) olarak sinyal vermektedir.

**1a** tuzunun  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.3.), asidik hidrojenin bağlı olduğu  $\text{NCHN}$  karbonunun  $\delta = 144.2$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Allil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 50.2$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 121.7$  ppm'de ve  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 131.5$  ppm'de sinyal vermektedir. Naftil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$  karbonu  $\delta = 49.6$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkalara ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$  karbonları  $\delta = 113.7, 113.9, 127.1, 127.2, 128.4, 129.2, 129.3, 129.6, 131.5,$  ve  $132.8$  ppm'de sinyal vermektedir.

**Çizelge 4.2.** **1b** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  verileri

Konum	$^1\text{H NMR}$ ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C NMR}$ ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	11.85 (s, 1H)	144.2	-
4	5.33 (d, 2H)	50.2	4
5	6.11 (p, 1H)	131.5	4
6	5.42-5.47 (m, 2H)	121.7	-
7	6.37 (s, 2H)	49.6	-
8,9	7.40-7.55(m, 6H) 7.62 (t, 1H), 7.86 (t, 2H) 7.69 (d, 1H), 8.21 (d, 1H)	113.7, 114.0, 122.5, 125.3, 126.5, 127.0, 127.2, 127.3, 127.7, 128.0, 129.2, 129.7, 130.1, 130.7, 131.5, 131.6, 133.8	- 8, 8 8, 8

**1b** tuzunun FT-IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.4.), karakteristik  $\nu_{(\text{CN})}$  piki  $1399 \text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.

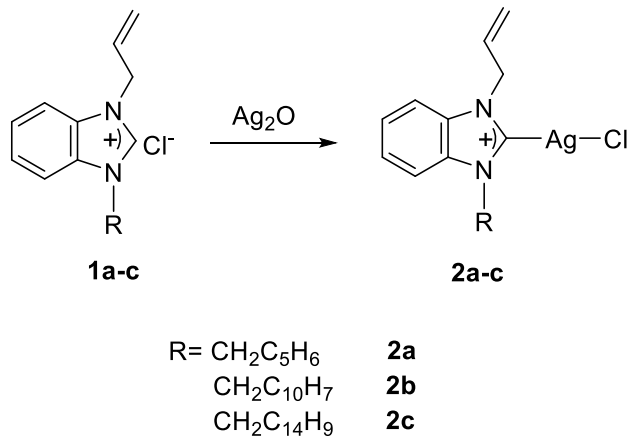


**Şekil 4.4.** **1b** Bileşiğine ait FT-IR spektrumu

**1c** tuzuna ait  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve FT-IR veriler literatürde verilmiştir [143].

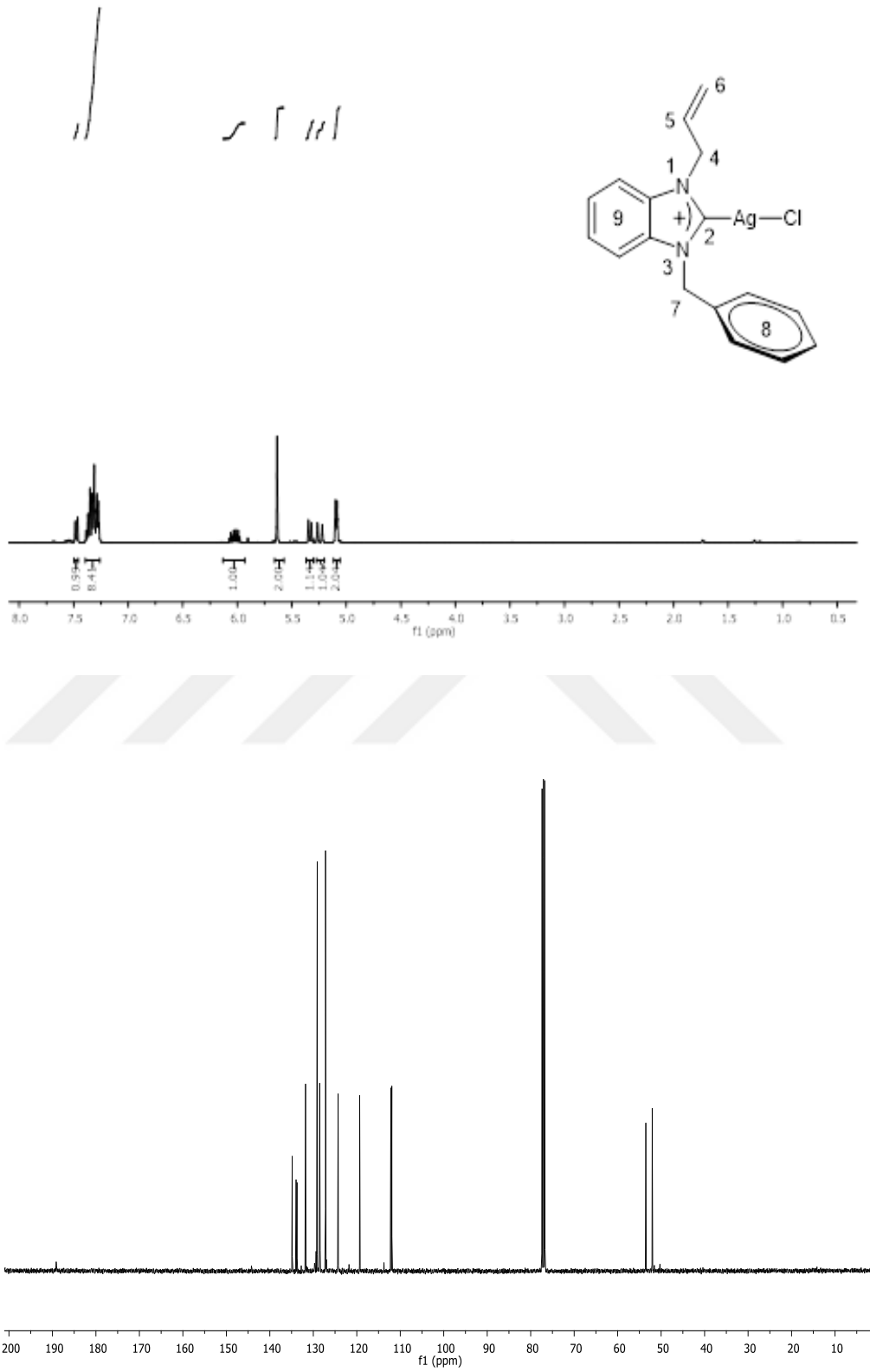
#### 4.2. Ag(I)-NHC Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Benzimidazolyum ligandlarının **1a-c**, gümüş oksit ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ) ile tepkimesinden Ag(I)-NHC kompleksleri **2a-c** elde edildi. Sentezlenen Ag(I)-NHC kompleksleri Şema 4.3.'de verilmiştir.



**Şema 4.3.** Sentezlenen Ag(I)-NHC kompleksleri

Sentezlenen Ag(I)-NHC komplekslerine ait  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$  NMR, FT-IR ve LC-MS spektrumları Şekil 4.5-4.13'de ve bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre yorumlanan NMR verileri Çizelge 4.3-4.5'de verilmiştir.



Şekil 4.5. 2a Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları



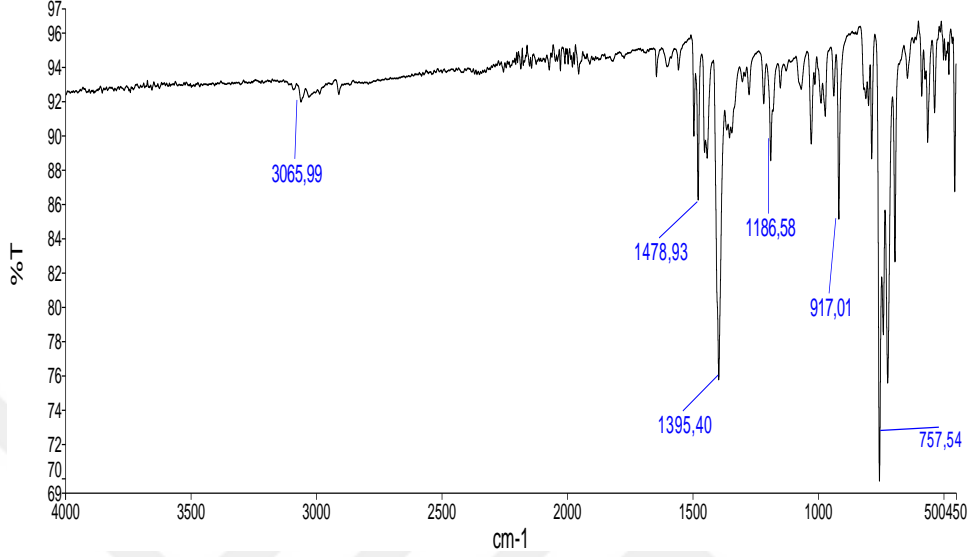
**2a** kompleksinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.5.), allil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojenleri  $\delta = 5.09$  ppm'de dublet ( $J = 4$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojeni  $\delta = 5.24$  ppm'de dublet ( $J = 16$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojeni  $\delta = 5.33$  ppm'de dublet ( $J = 12$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojen,  $\delta = 6.02$  ppm'de pentet ( $J = 4$  Hz) olarak gözlenmektedir. Benzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  hidrojenleri  $\delta = 5.64$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol ve benzil gruplarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  aromatik hidrojenler  $\delta = 7.27-7.39, 7.46-7.49$  ppm'de multipllet ve  $\delta = 7.65$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz) olarak sinyal vermektedir.

**2a** kompleksinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.5.) NCN karbonunun  $\delta = 189.1$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Allil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 53.5$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 119.3$  ppm'de ve  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 131.8$  ppm'de sinyal vermektedir. Benzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  karbonu  $\delta = 52.1$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkalara ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  karbonları  $\delta = 111.9, 112.2, 124.3, 124.4, 127.1, 128.5, 129.1, 133.7, 134.0$  ve  $134.9$  ppm'de sinyal vermektedir.

**Çizelge 4.3.** **2a** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri

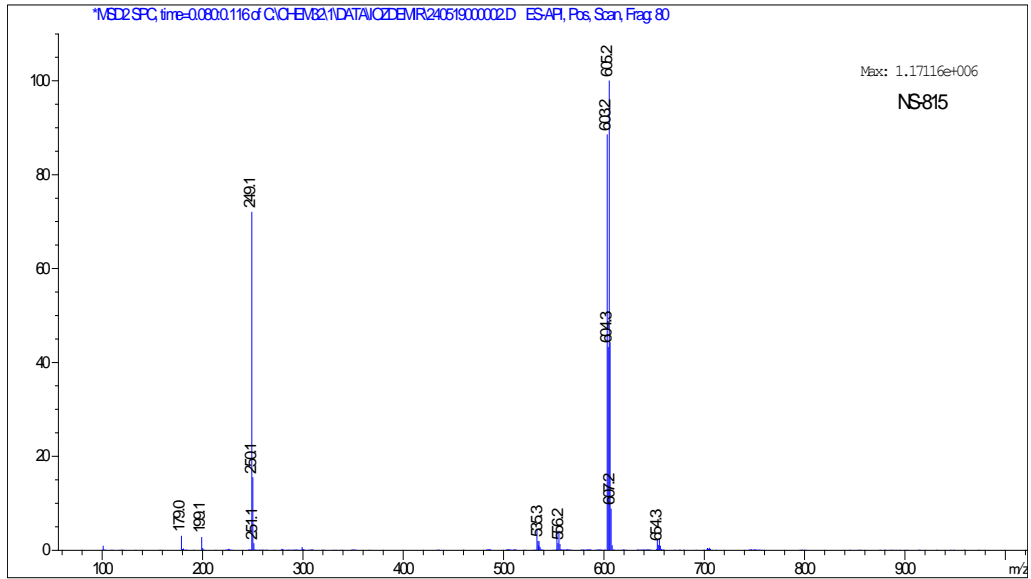
Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	-	189.1	-
4	5.09 (d, 2H)	53.5	4
5	6.02 (p, 1H)	131.8	4
6	5.24 (d, 1H), 5.33 (d, 1H)	119.3	16, 12
7	5.64 (s, 2H)	52.1	-
8,9	7.27-7.39, 7.46-7.49 (m, 9H)	111.9, 112.2, 124.3, 124.4, 127.1, 128.5, 129.1, 133.7, 134.0, 134.9	-

**2a** kompleksinin FT-IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.6.), karakteristik  $\nu_{(CN)}$  piki, **1a** tuzuna göre negatif bir kayma ile  $1395\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.

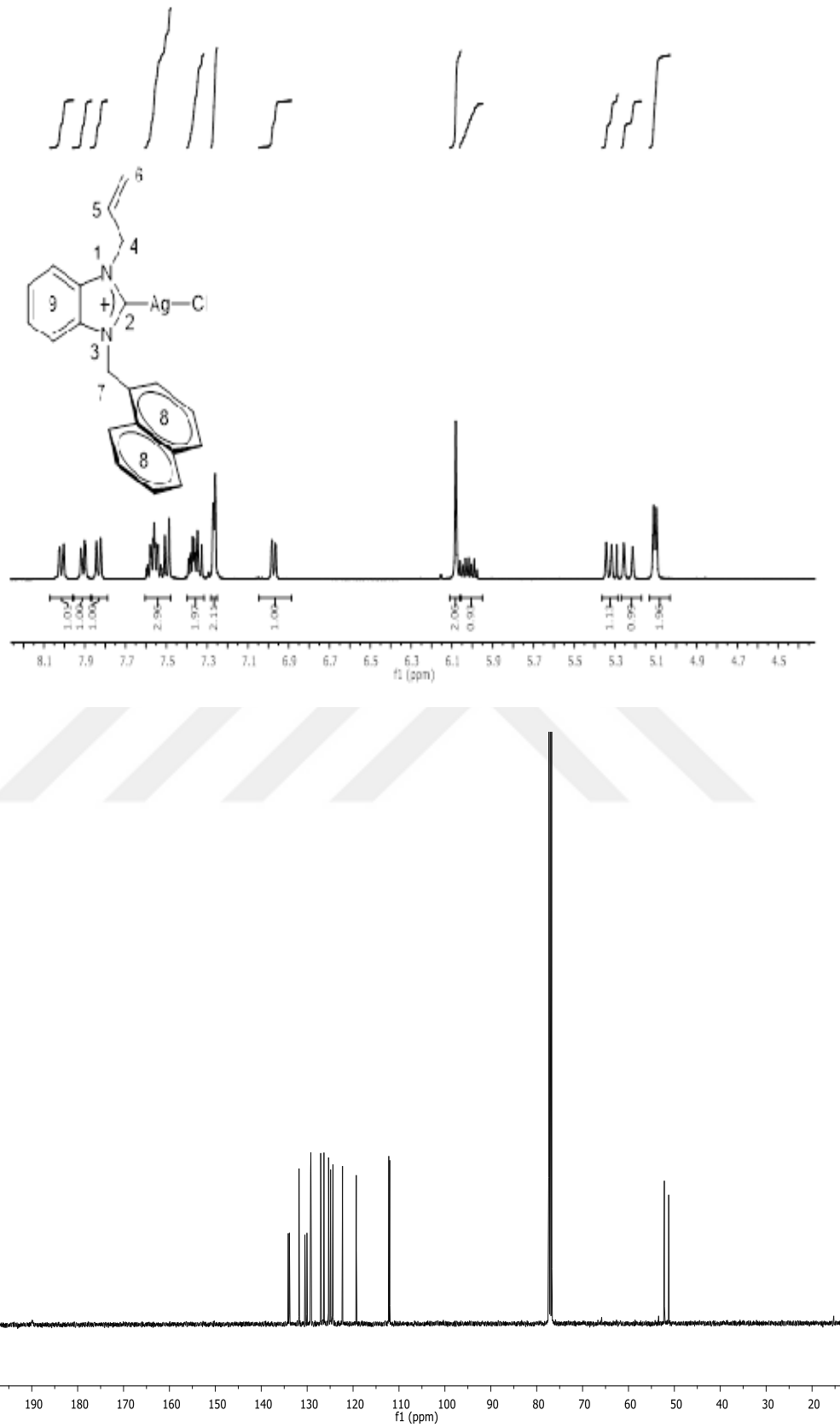


**Şekil 4.6.** **2a** Bileşiğine ait FT-IR spektrumu

**2a** kompleksinin LC-MS spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.7.), maksimum pik yoğunluğu, kompleksin moleküler iyon olarak  $[\text{AgL}_2]^+$  şeklinde olduğunu göstermektedir.



**Şekil 4.7.** **2a** Bileşiğine ait LC-MS spektrumu



Şekil 4.8. 2b Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları

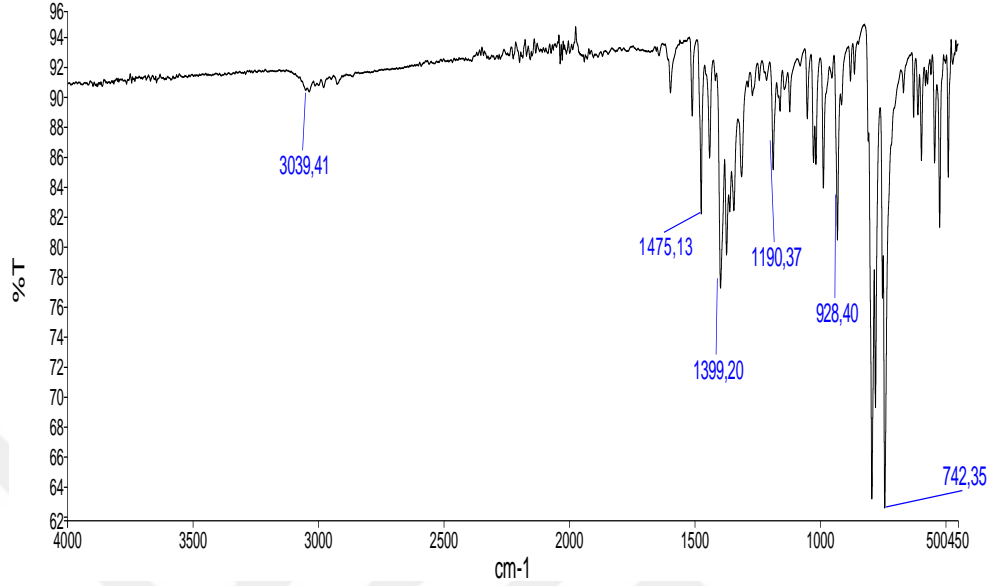
**2b** kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.8.), allil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojenleri  $\delta = 5.10$  ppm'de dublet ( $J = 4$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojeni  $\delta = 5.23$  ppm'de dublet ( $J = 20$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojeni  $\delta = 5.33$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojen,  $\delta = 6.02$  ppm'de pentet ( $J = 4$  Hz) olarak gözlenmektedir. Naftil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$  hidrojenleri  $\delta = 6.08$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol ve naftil gruplarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$  aromatik hidrojenler  $\delta = 6.97$  ppm'de dublet ( $J = 4$  Hz),  $\delta = 7.25-7.26$ ,  $7.33-7.39$ ,  $7.49-7.60$   $7.90-7.92$  ve  $8.00-8.03$  ppm'de multipler ve  $\delta = 7.83$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz) ve olarak sinyal vermektedir.

**2b** kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.8.) NCN karbonunun  $\delta = 189.7$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Allil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 52.2$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 122.3$  ppm'de ve  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 131.8$  ppm'de sinyal vermektedir. Naftil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$  karbonu  $\delta = 51.2$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkalara ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{CH}_2\text{C}_{10}\text{H}_7$  karbonları  $\delta = 112.0$ ,  $112.2$ ,  $119.3$ ,  $124.4$ ,  $124.9$ ,  $125.3$ ,  $126.3$ ,  $127.1$ ,  $129.2$ ,  $130.1$ ,  $130.5$ ,  $133.8$ ,  $133.9$  ve  $134.1$  ppm'de sinyal vermektedir.

**Çizelge 4.4.** **2b** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  verileri

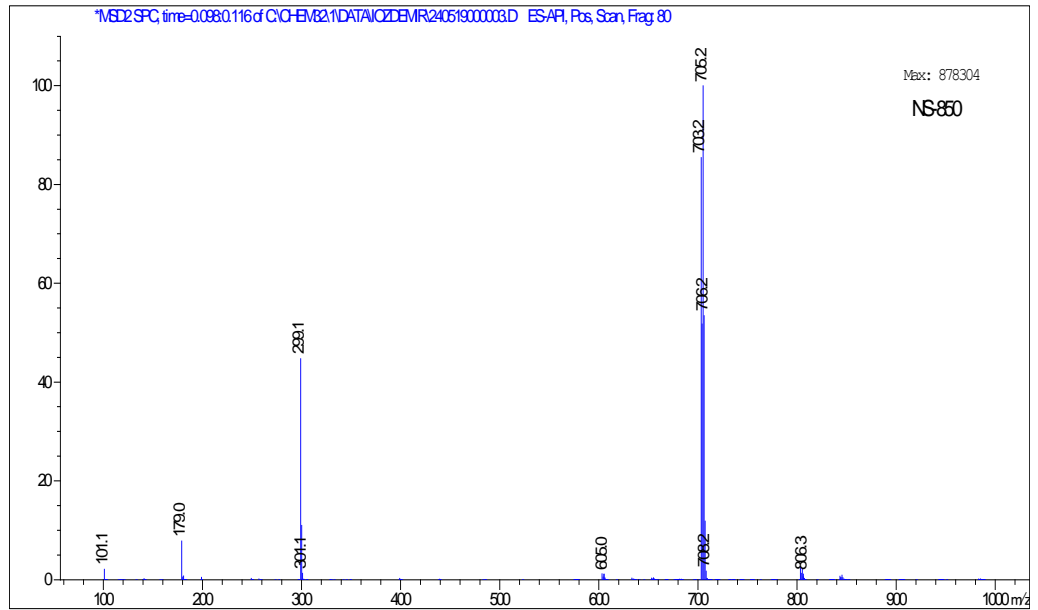
Konum	$^1\text{H NMR}$ ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C NMR}$ ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	-	189.7	-
4	5.10 (d, 2H)	52.2	4
5	6.02 (p, 1H)	131.8	4
6	5.23 (d, 1H), 5.33 (d, 1H)	122.3	20, 8
7	6.08 (s, 2H)	51.2	-
8,9	6.97 (d, 1H)	112.0, 112.2, 119.3,	4
	7.25-7.26, 7.33-7.39, 7.49-	124.4, 124.9, 125.3,	-
	7.60, 7.90-7.92, 8.00-8.03	126.3, 127.1, 129.2,	-
	(m, 9H)	130.1, 130.5, 133.8,	-
	7.83 (d, 1H)	133.9, 134.1	8

**2b** kompleksinin FT-IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.9.), karakteristik  $\nu_{(CN)}$  piki, **1b** tuzuna göre negatif bir kayma ile  $1399\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.

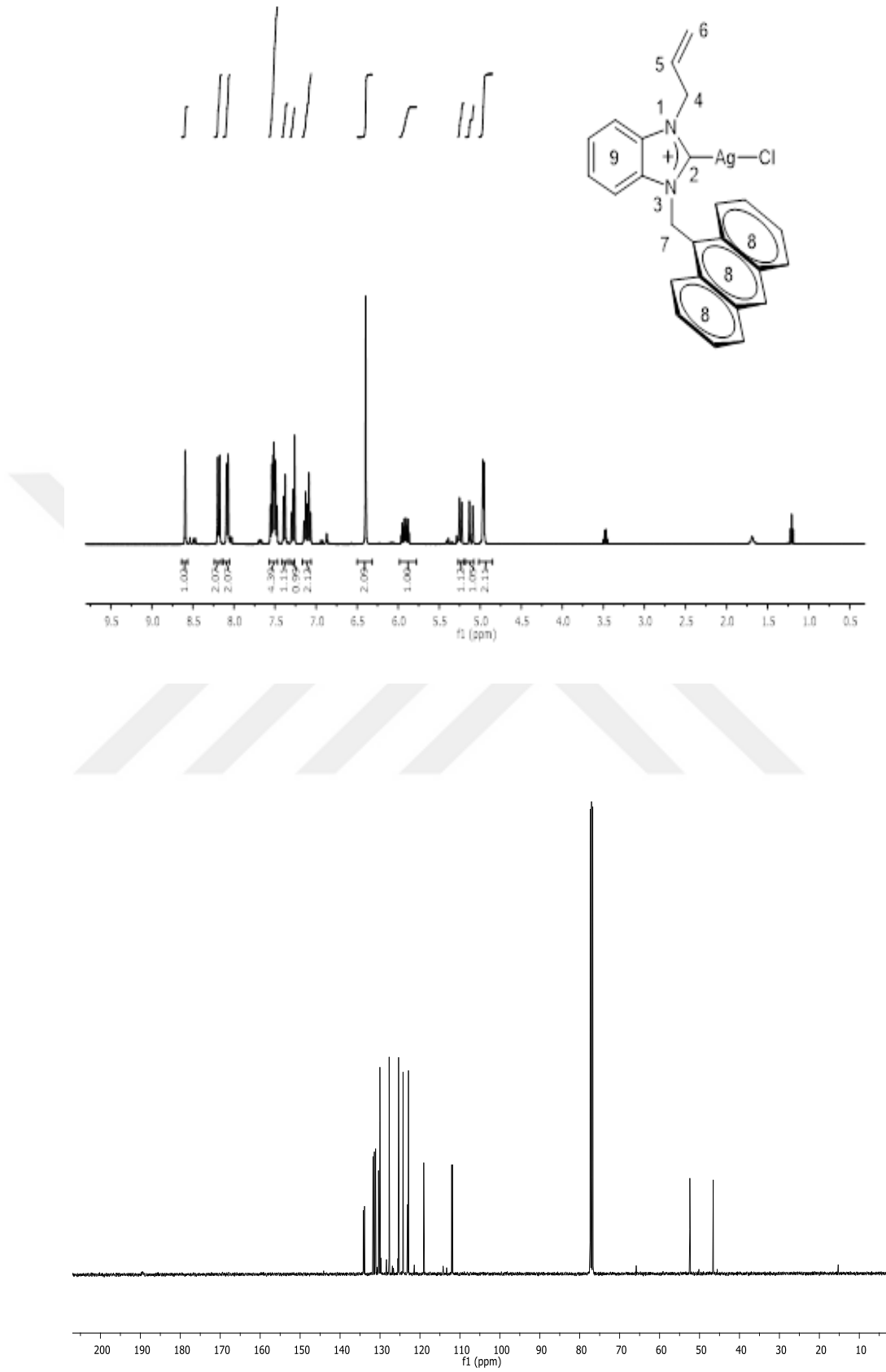


**Şekil 4.9.** **2b** Bileşiğine ait FT-IR spektrumu

**2b** kompleksinin LC-MS spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.10.), maksimum pik yoğunluğu, kompleksin moleküler iyon olarak  $[\text{AgL}_2]^+$  şeklinde olduğunu göstermektedir.



**Şekil 4.10.** **2b** Bileşiğine ait LC-MS spektrumu



Şekil 4.11. 2c Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları

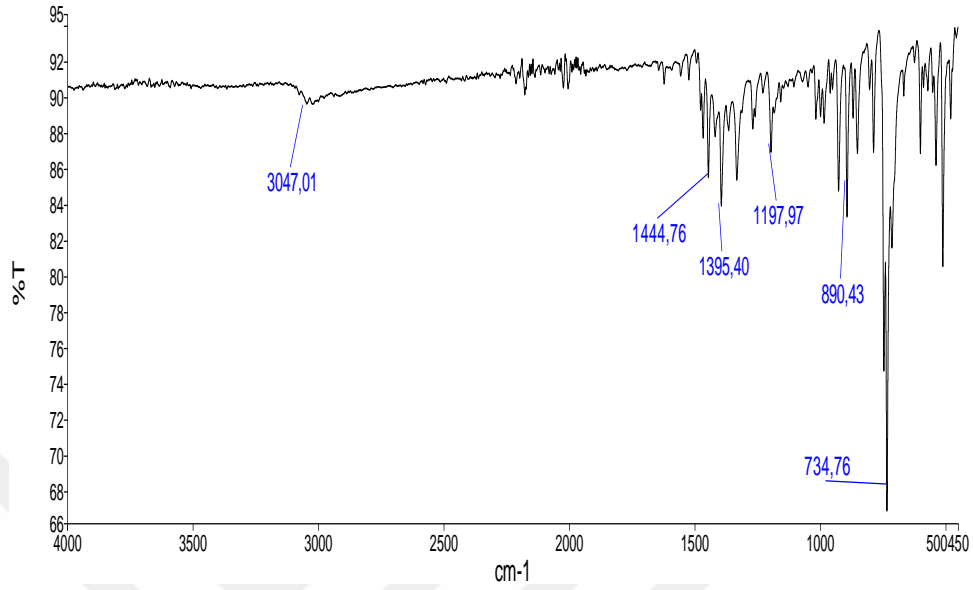
**2c** kompleksinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.11.), allil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojenleri  $\delta = 4.96$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojeni  $\delta = 5.11$  ppm'de dublet ( $J = 16$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojeni  $\delta = 5.24$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz),  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  hidrojen,  $\delta = 5.91$  ppm'de pentet ( $J = 4$  Hz) olarak gözlenmektedir. Antril grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_{14}\text{H}_9$  hidrojenleri  $\delta = 6.40$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol ve antril gruplarına ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{CH}_2\text{C}_{14}\text{H}_9$  aromatik  $\delta = 7.07\text{-}7.15$ ,  $7.28\text{-}7.30$  ve  $7.47\text{-}7.56$ , ppm'de multipler,  $\delta = 7.39$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz),  $\delta = 8.08$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz),  $\delta = 8.19$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz) ve  $\delta = 8.59$  ppm'de singlet olarak sinyal vermektedir.

**2c** kompleksinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.11.) NCN karben karbonunun  $\delta = 189.3$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Allil grubuna ait  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 52.4$  ppm'de,  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 122.9$  ppm'de ve  $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2$  karbonu  $\delta = 130.0$  ppm'de sinyal vermektedir. Naftil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_{14}\text{H}_9$  karbonu  $\delta = 46.5$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkalara ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  ve  $\text{CH}_2\text{C}_{14}\text{H}_9$  karbonları  $\delta = 111.9$ ,  $112.1$ ,  $119.0$ ,  $123.1$ ,  $124.2$ ,  $125.3$ ,  $127.7$ ,  $130.4$ ,  $131.1$ ,  $131.4$ ,  $131.7$ ,  $133.9$  ve  $134.2$  ppm'de sinyal vermektedir.

**Çizelge 4.5.** **2c** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ -NMR verileri

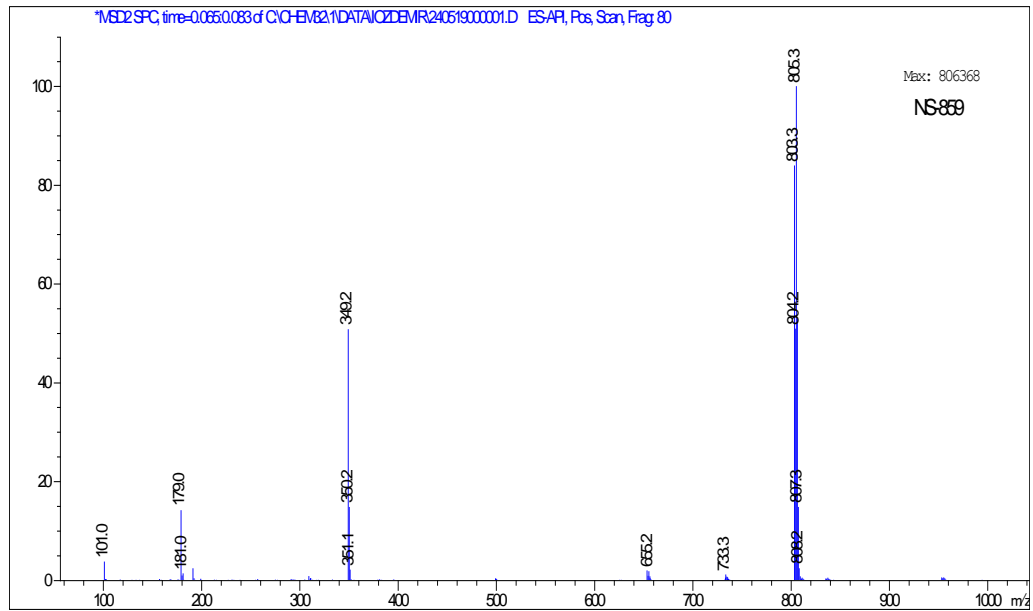
Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	-	189.3	-
4	4.96 (d, 2H)	52.4	8
5	5.91 (p, 1H)	130.0	4
6	5.11 (d, 1H), 5.24 (d, 1H)	122.9	16, 8
7	6.40 (s, 2H)	46.5	-
8,9	7.07-7.15, 7.28-7.30, 7.47-7.56, (m, 7H)	111.9, 112.1, 119.0, 123.1, 124.2, 125.3,	-
	7.39 (d, 1H), 8.08 (d, 2H),	127.7, 130.4, 131.1,	8, 8
	8.19 (d, 2H),	131.4, 131.7, 133.9,	8
	8.59 (s, 1H)	134.2	-

2c kompleksinin FT-IR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.12.), karakteristik  $\nu_{(CN)}$  piki,  $1395\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir.



Şekil 4.12. 2c Bileşiğine ait FT-IR spektrumu

2c kompleksinin LC-MS spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.13.), maksimum pik yoğunluğu, kompleksin moleküler iyon olarak  $[\text{AgL}_2]^+$  şeklinde olduğunu göstermektedir.



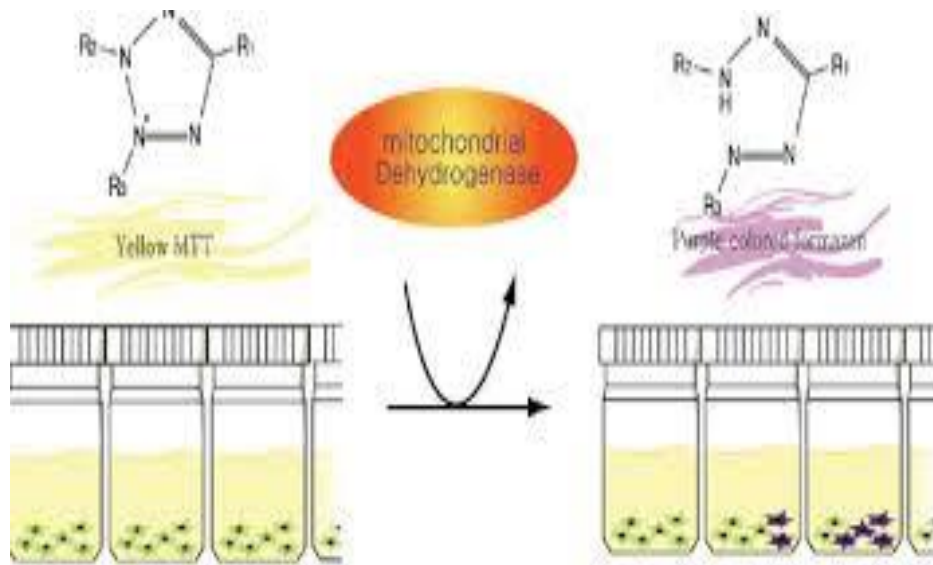
Şekil 4.13. 2c Bileşiğine ait LC-MS spektrumu



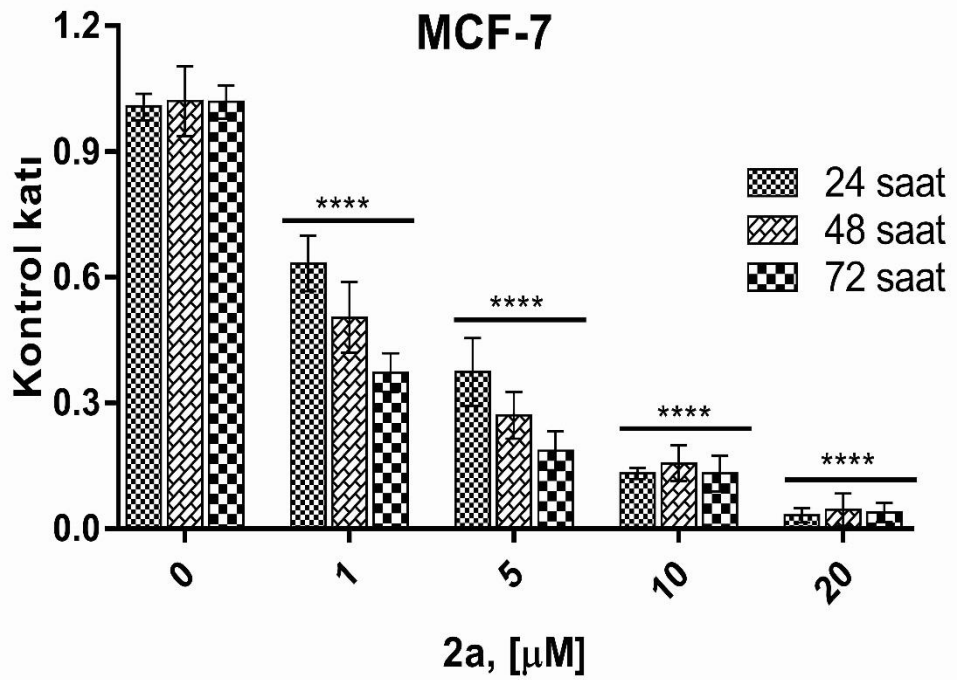
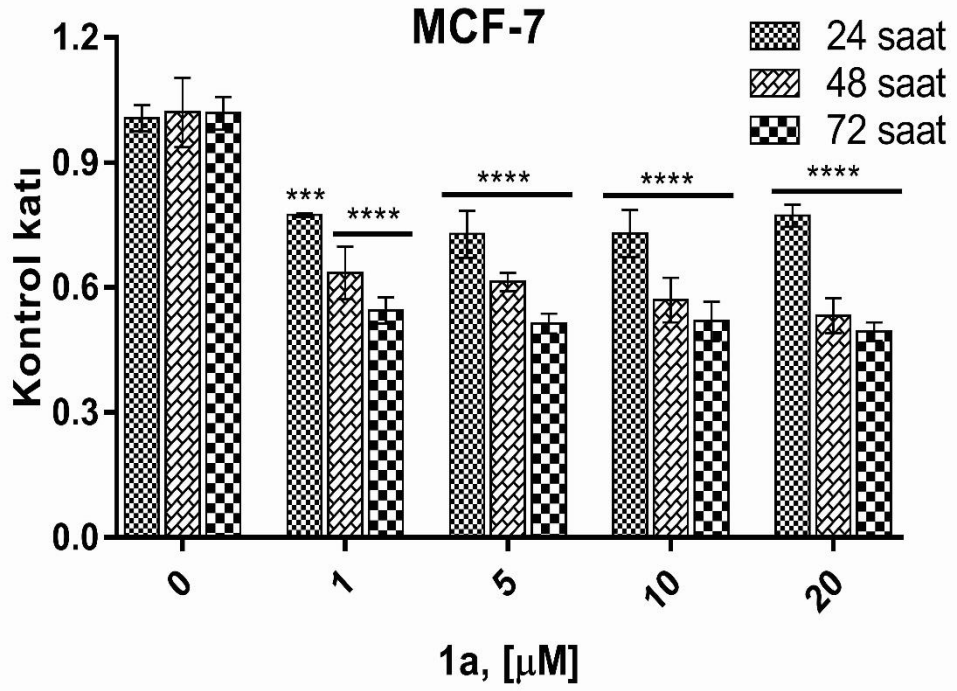
### 4.3. Antiproliferatif Aktivite

Sentezlenen benzimidazolyum ligandlarının (**1a-c**) ve bunların Ag (I)-NHC komplekslerinin (**2a-c**) MCF-7, DU-145 ve MDA-MB-231 kanser hücreleri üzerine antiproliferatif aktiviteleri MTT yöntemi ile 24, 48 ve 72 saatlik uygulama zamanları için belirlendi. Ayrıca tüm bileşikler L-929 normal fibroblast hücrelerine de uygulanarak, komplekslerin sağlıklı ve kanserli hücreler arasında seçici özellikleri olup olmadığı araştırıldı. DU-145, MCF-7, MDA-MB-231 ve L-929 hücrelerine karşı ligandların (**1a-c**) ve komplekslerin (**2a-c**) zamana ve doza bağlı antiproliferatif aktiviteleri Şekil 4.15-4.26 'da verilmiştir.

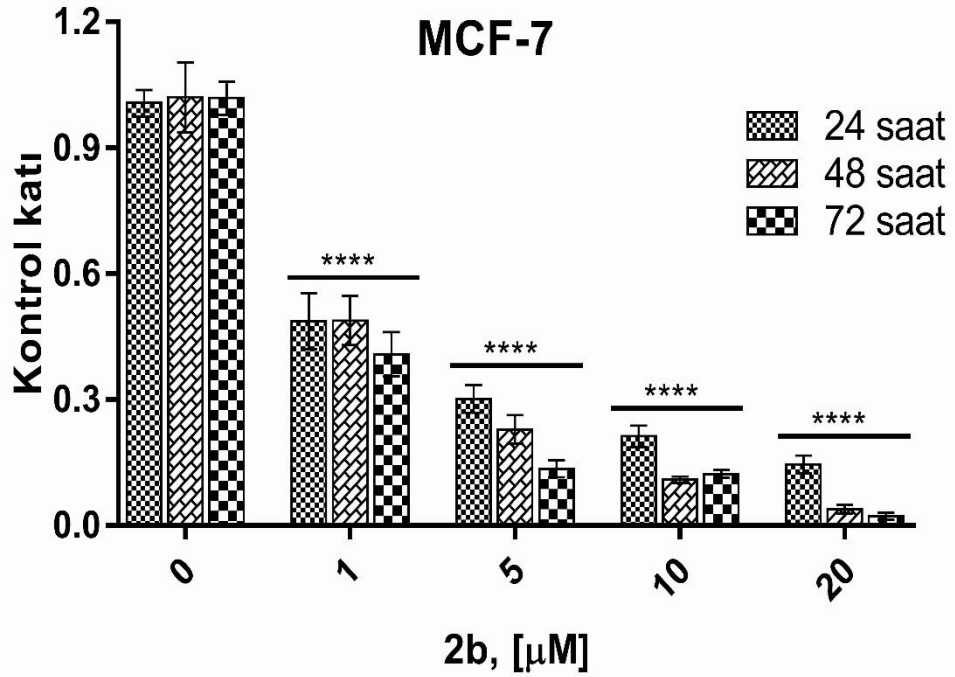
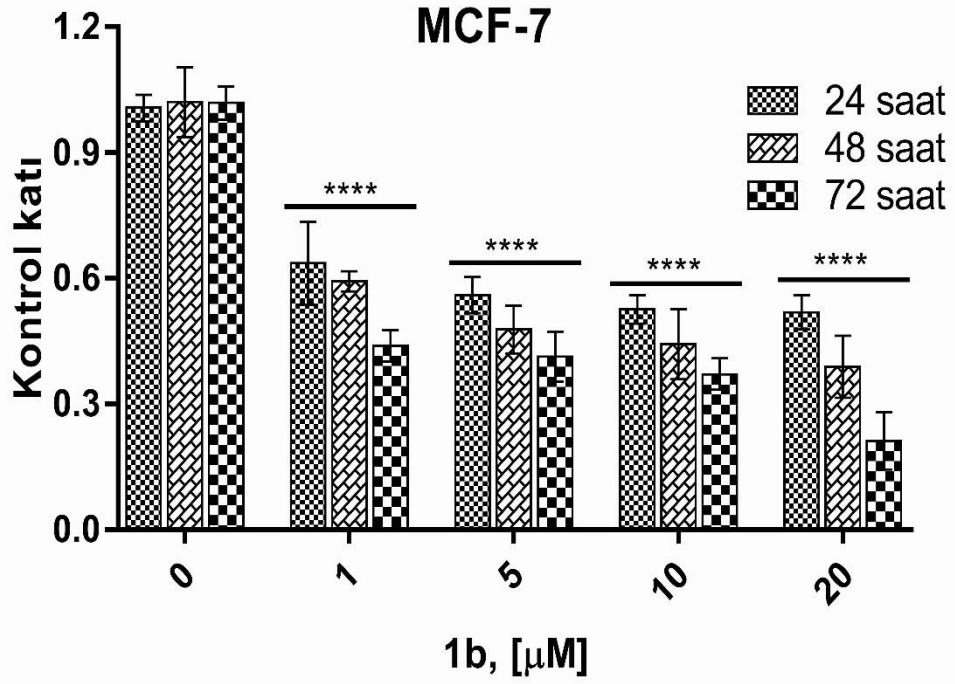
MTT, sitotoksitenin belirlenmesinde sık kullanılan enzimatik test yöntemlerinden birisidir. Bir tetrazolyum tuzu olan MTT'nin sudaki çözeltisi sarımtırak renklidir. Tetrazolium halkasının dehidrogenaz enzimleri ile parçalanması sonucu MTT, çözünmeyen mor renkli formazana dönüşmektedir. Bu dönüşüm canlı hücrelerin mitokondrileri aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bu nedenle, MTT yöntemi ile yalnızca canlı hücreler saptanabilmektedir. Suda çözünmeyen mor renkli formazon boya izopropanol veya başka bir çözücü yardımı ile çözünür hale getirilmekte ve oluşan renk spektrofotometrik olarak okunup miktar tayini yapılmaktadır.



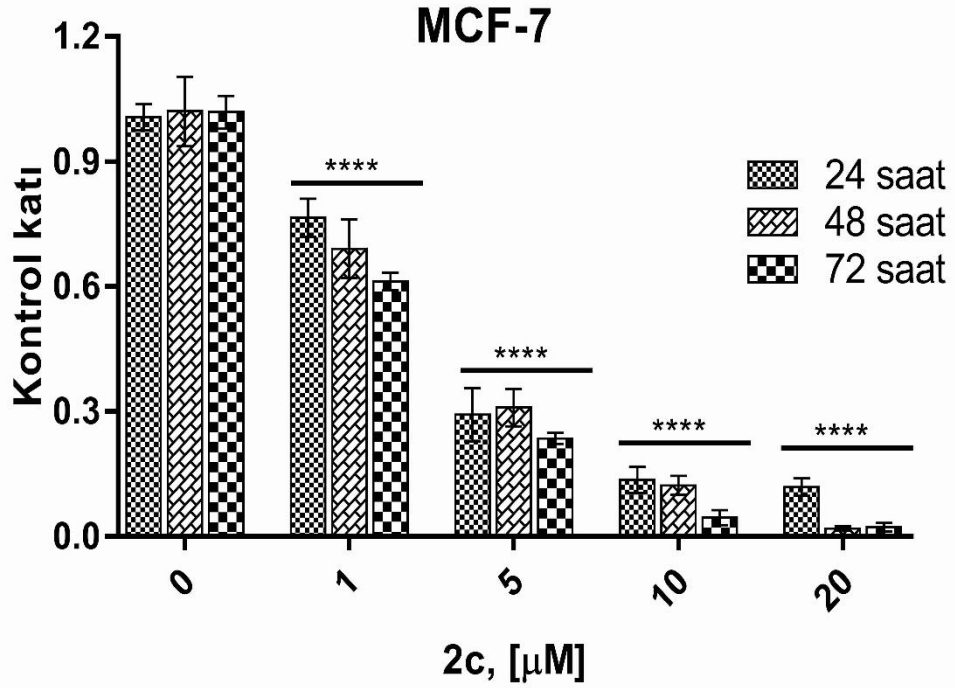
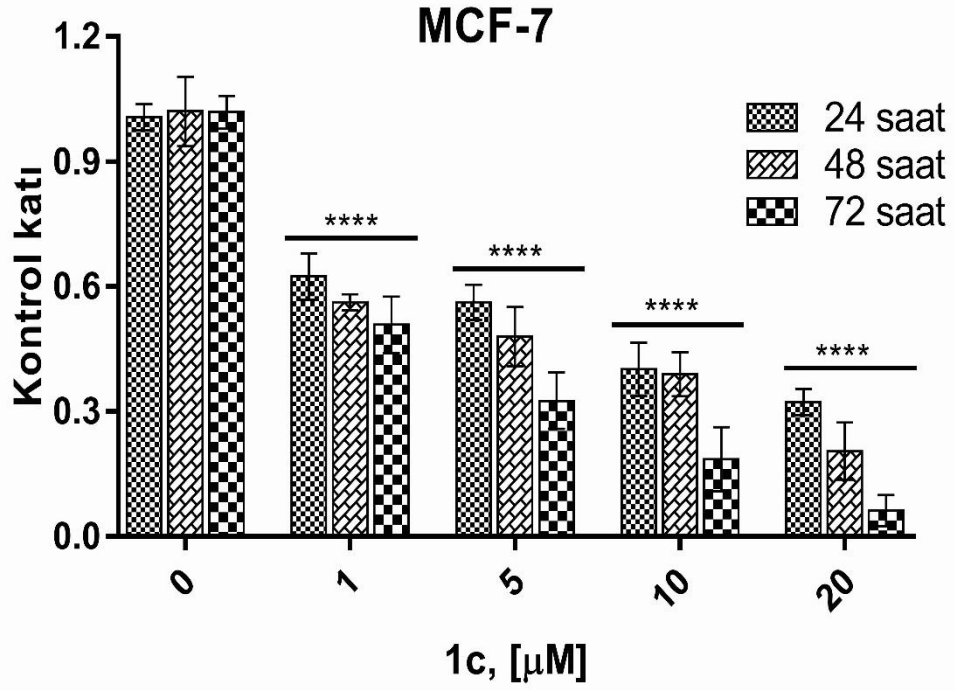
Şekil 4.14. MTT prensibi



**Şekil 4.15.** 1-Allil-3-benzilbenzimidazolyum klorür (**1a**) ve Kloro[1-allil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2a**)'in MCF-7 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir. (Kontrole göre anlamlılık; \*\*\*p < 0.0005, \*\*\*\*p < 0.0001)



**Şekil 4.16.** 1-Allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazolyumklorür (**1b**) ve Kloro[1-allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), (**2b**)'in, MCF-7 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrole göre anlamlılık; \*\*\*\*p < 0.0001).



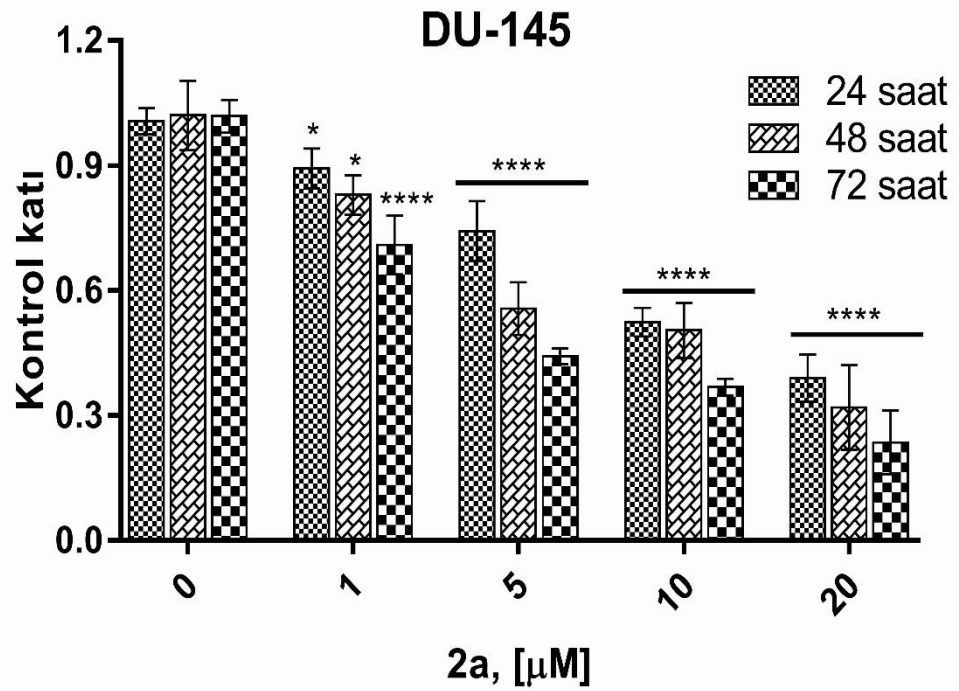
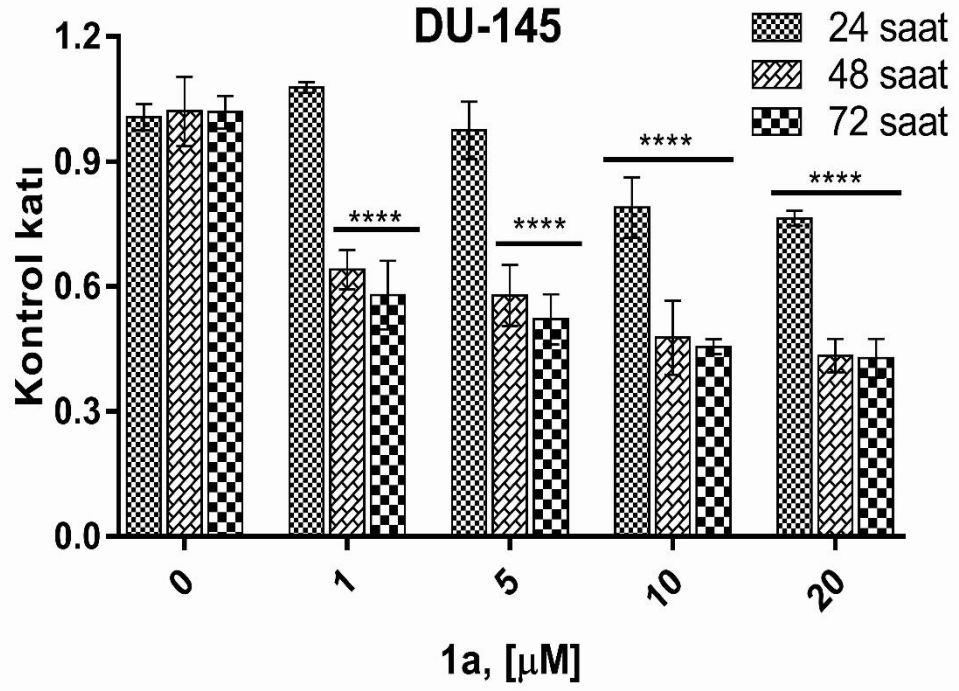
**Şekil 4.17.** 1-Allil-3-(antrasen-9-il-metil)benzimidazolyumklorür (**1c**) ve Kloro[1-allil-3-(antrasen-9-il-metil)benzimidazol-2iliden]gümüş(I) (**2c**)'in MCF-7 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrole göre anlamlılık; \*\*\*\*p < 0.0001).

**Tablo 4.1.** NHC Ligandlarının (**1a-c**) ve Ag-(I)-NHC Komplekslerin (**2a-c**) MCF-7 İnsan Meme Kanser Hücrelerinde 24 saat, 48 saat ve 72 saat için IC<sub>50</sub> değerleri

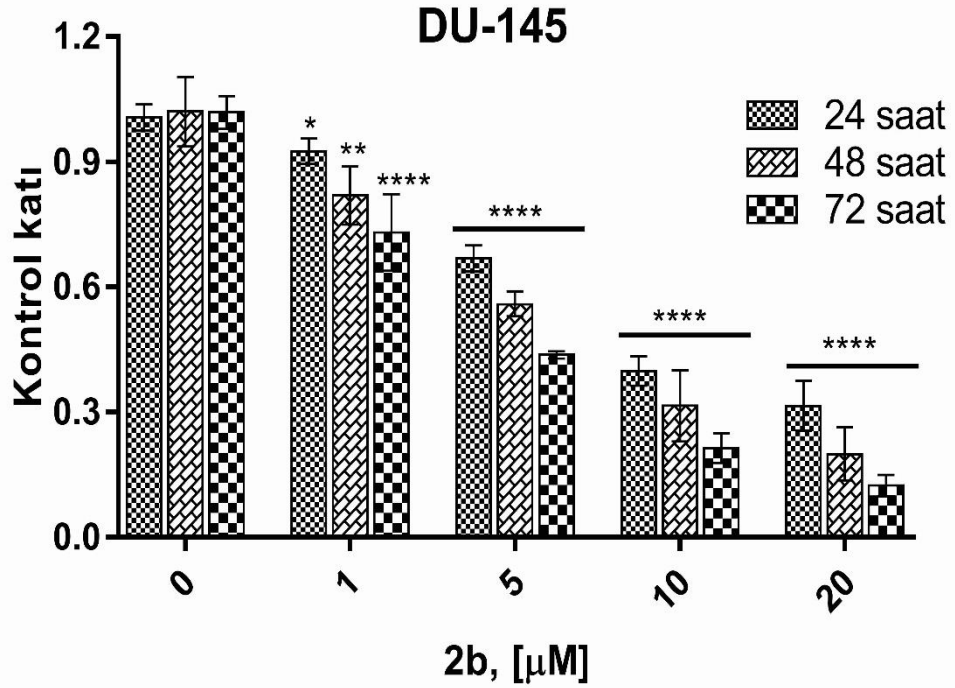
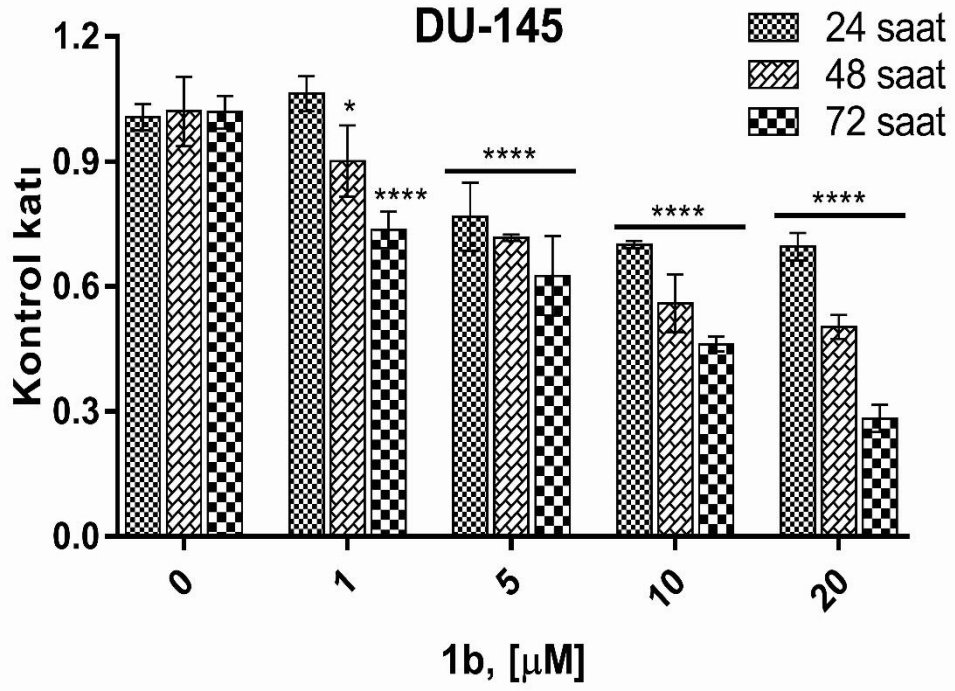
Bileşik	(IC <sub>50</sub> , µM) <sup>a</sup>		
	24 saat	48 saat	72 saat
<b>1a</b>	>20	>20	15.8 ± 0.03
<b>1b</b>	>20	4.70 ± 0.42	<1
<b>1c</b>	8.21 ± 0.15	3.67 ± 0.07	1.84 ± 0.08
<b>2a</b>	5.82 ± 0.15	1.21 ± 0.03	<1
<b>2b</b>	<1	<1	<1
<b>2c</b>	2.05 ± 0.72	1.12 ± 0.08	1.02 ± 0.05

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> değeri, deneysel kısımda anlatılan MTT yöntemi ile, 24 saat, 48 saat ve 72 saat inkübasyon süreleri sonunda hücre büyümesinde % 50 azalmaya neden olan derişim olarak belirlenmiştir. Değerler ± SEM olarak verilmiştir (n=9).

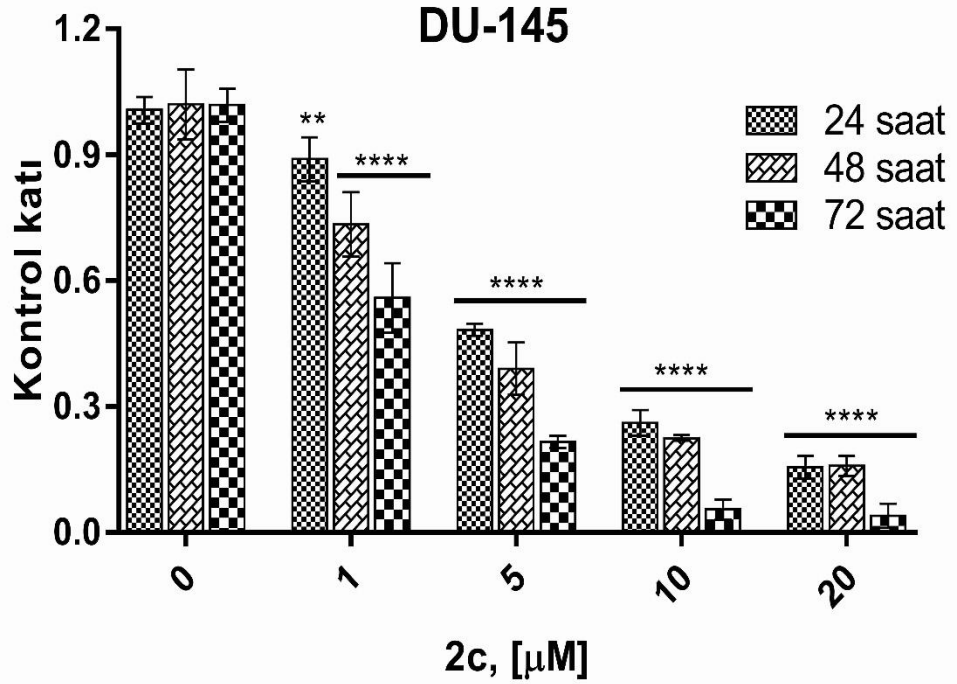
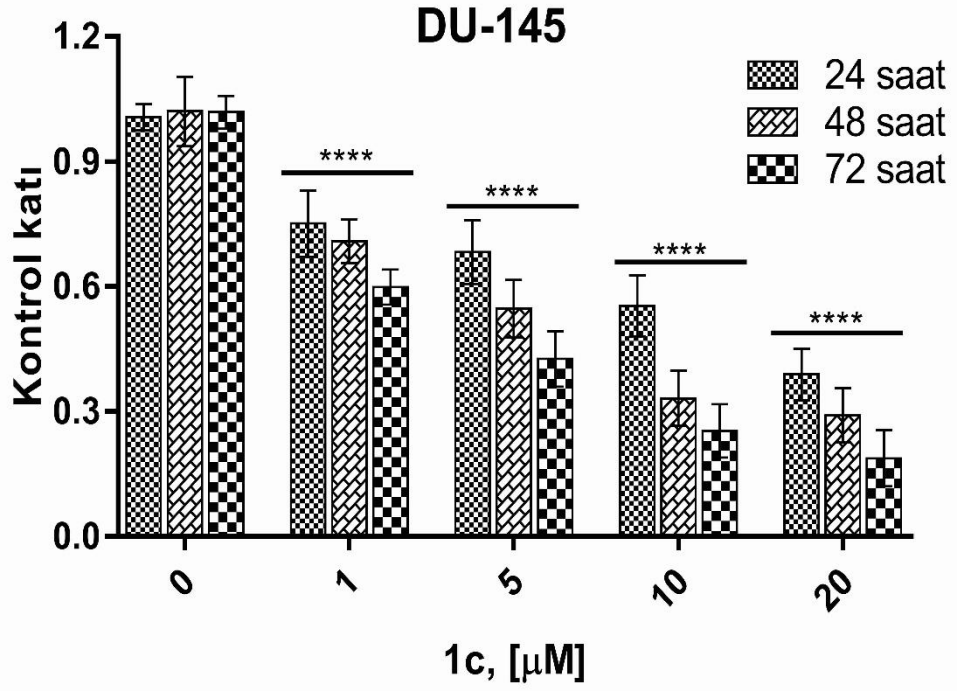
Şekil 4.15- 4.17’de; x eksenini ligandlar (**1a-c**) ve Ag-(I) komplekslerin (**2a-c**) derişimlerini, y eksenini ise hücrelerin kontrole göre canlılık oranlarını göstermektedir. Şekil 4.15-4.17’de görüldüğü gibi ligand ve komplekslerin derişimindeki artışla paralel olarak antiproliferatif aktivitede artış gözlenmiştir. Yani, komplekslerin derişimindeki artışla paralel olarak, MCF-7 insan meme kanser hücrelerinin ölüm oranları artış göstermektedir. Bu grafikten yararlanılarak ligandlar (**1a-c**) ve Ag-(I) komplekslerin (**2a-c**) MCF-7 insan meme kanser hücrelerinin % 50’sini öldürdükleri derişim değerleri (IC<sub>50</sub>) belirlenmiştir (**Tablo 1**). Düşük IC<sub>50</sub> değeri yüksek antiproliferatif aktiviteye işaret etmektedir. Komplekslerin (**2a-c**), MCF-7 insan meme kanser hücrelerinde ligandlarına göre (**1a-c**) daha düşük IC<sub>50</sub> değerlerine sahip oldukları bulunmuştur. Bu nedenle, ligandların kendi Ag-(I) komplekslerine göre daha düşük antiproliferatif aktivite gösterdikleri saptanmıştır. **2b**’nin tüm zaman noktalarında MCF-7 insan meme kanser hücreleri için elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri ile birlikte **2a** ve **1b** uygulamasından 72 saat sonra da, bu bileşikler için IC<sub>50</sub> değerleri 1 < µM olarak bulunmuştur. Bu sonuç; **2b** bileşiğinin MCF-7 insan meme kanser hücreleri üzerine tüm zaman noktalarında en yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bileşiklerin MCF-7 insan meme kanser hücreleri üzerine 48 saat için antiproliferatif aktivite sıralaması; 2b>2c>2a>1c>1b>1a olarak bulunmuştur.



**Şekil 4.18.** 1-Allil-3-benzilbenzimidazoliumklorür (**1a**) ve Kloro[1-allil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2a**)'in DU-145 insan prostat kanser hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir. (Kontrolle göre anlamlılık; \* $p < 0.05$ , \*\*\*\* $p < 0.0001$ )



**Şekil 4.19.** 1-Allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazolyumklorür (**1b**) ve Kloro[1-allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), (**2b**)'in, DU-145 insan prostat kanser hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrolle göre anlamlılık; \*p < 0.05, \*\*p < 0.005 \*\*\*\*p < 0.0001).



**Şekil 4.20.** 1-Allil-3-(antrasen-9-il-metil)benzimidazolyumklorür (**1c**) ve Kloro[1-allil-3-(antrasen-9-il-metil)benzimidazol-2iliden]gümüş(I) (**2c**)'in DU-145 insan prostat kanser hücre hattı üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrole göre anlamlılık; \*\*p < 0.005, \*\*\*\*p < 0.0001).

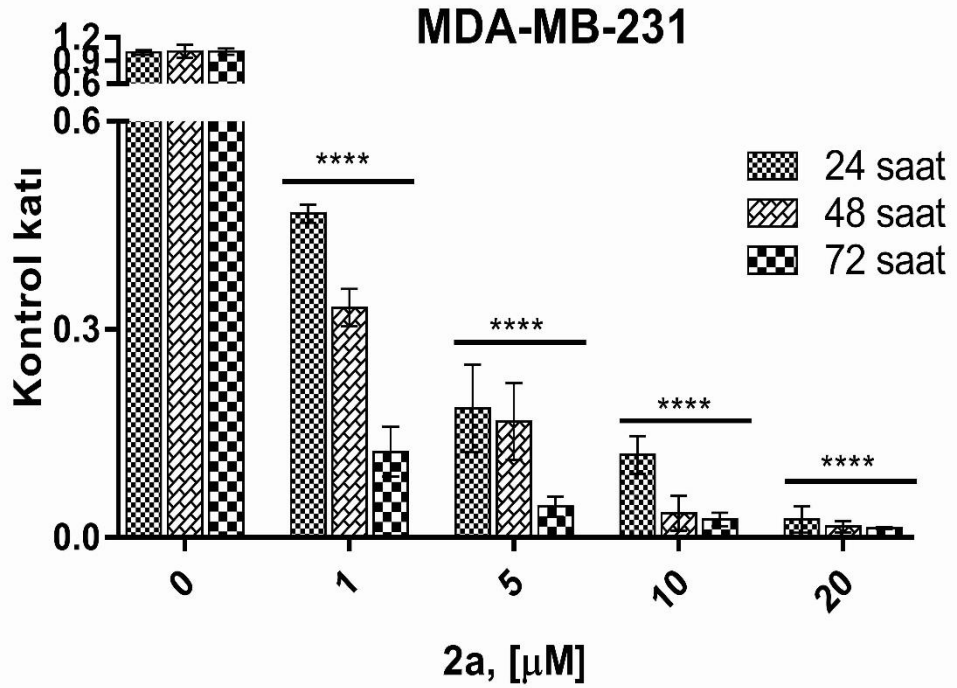
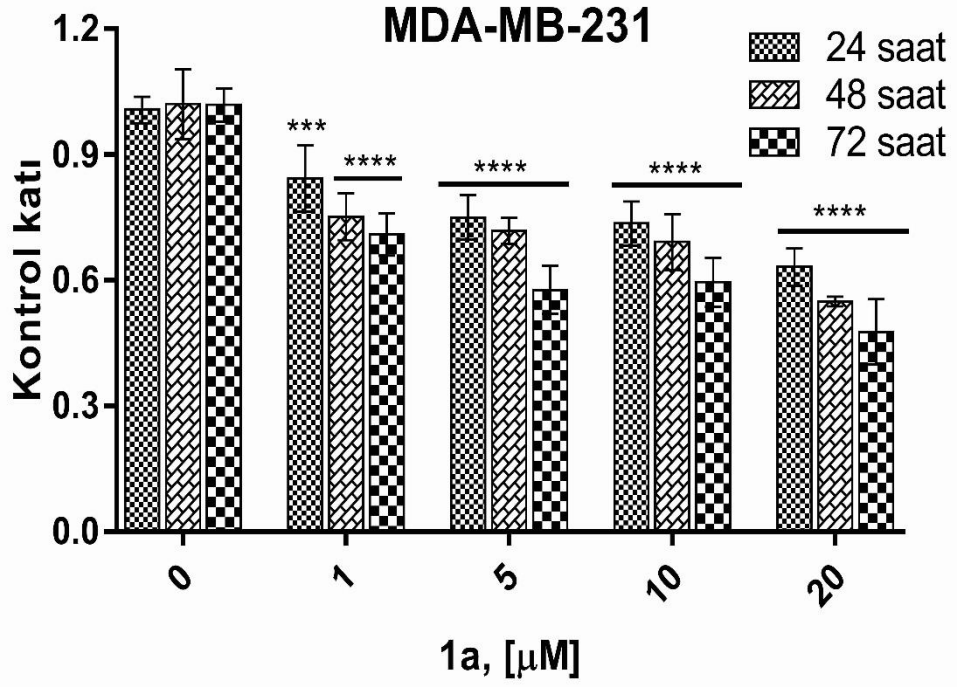


**Tablo 4.2.** NHC Ligandlarının (**1a-c**) ve Ag-(I)-NHC Komplekslerin (**2a-c**) DU-145 İnsan Prostat Kanser Hücrelerinde 24 saat, 48 saat ve 72 saat İçin IC<sub>50</sub> Değerleri

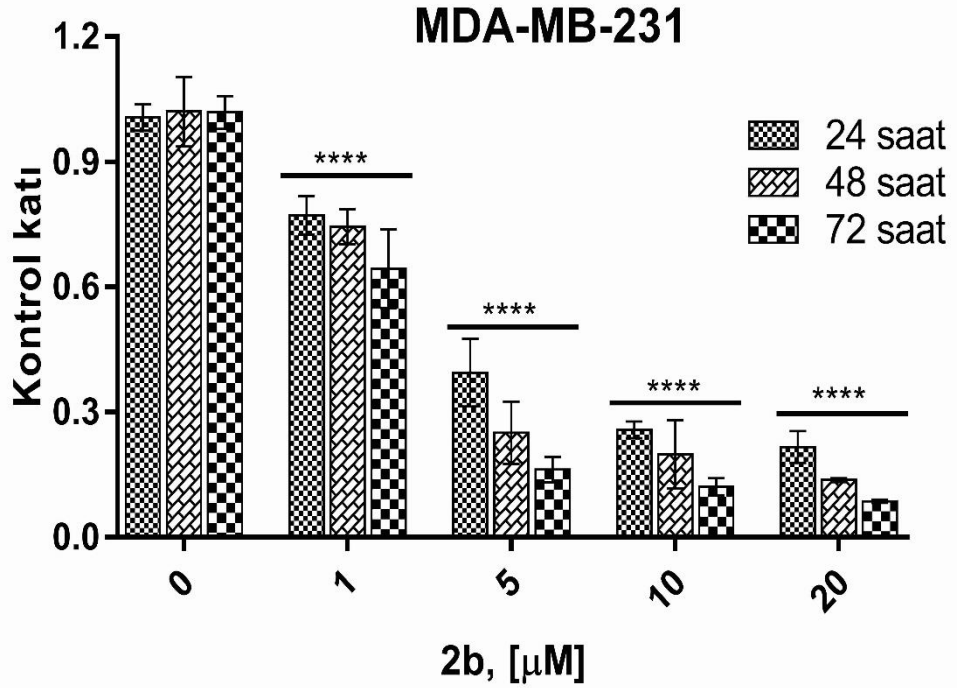
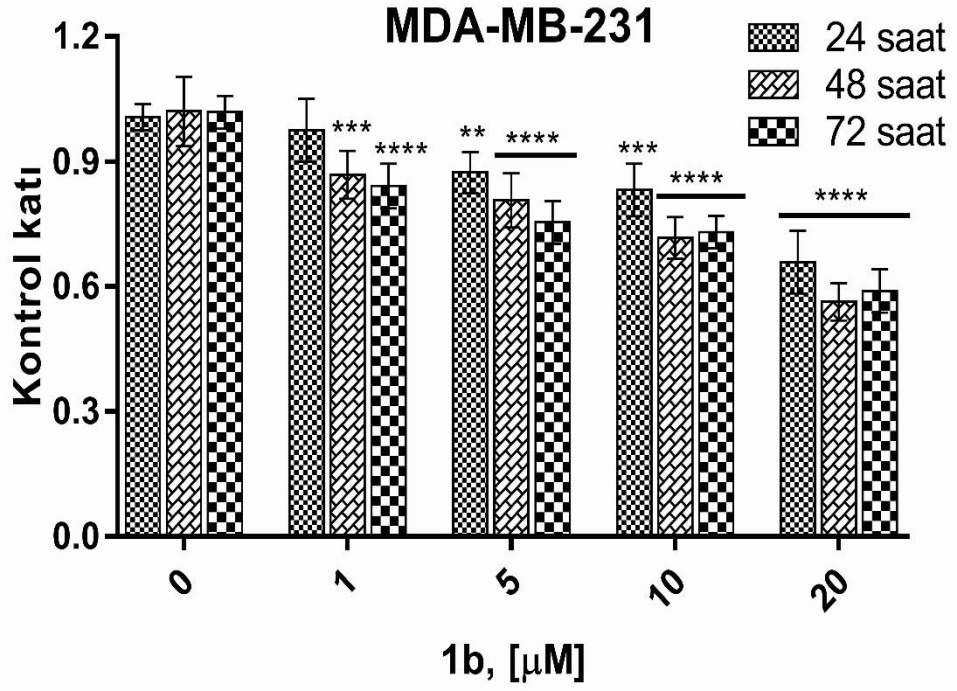
Bileşik	(IC <sub>50</sub> , µM) <sup>a</sup>		
	24 saat	48 saat	72 saat
<b>1a</b>	>20	8.72 ± 0.60	7.07 ± 0.31
<b>1b</b>	>20	>20	5.38 ± 0.25
<b>1c</b>	13.5 ± 0.17	9.33 ± 0.20	4.43 ± 0.16
<b>2a</b>	16.3 ± 0.23	10.4 ± 0.06	2.74 ± 0.32
<b>2b</b>	6.94 ± 0.15	6.10 ± 0.07	2.11 ± 0.05
<b>2c</b>	3.90 ± 0.09	2.95 ± 0.19	1.74 ± 0.21

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> değeri, deneysel kısımda anlatılan MTT yöntemi ile, 24 saat, 48 saat ve 72 saat inkübasyon süreleri sonunda hücre büyümesinde % 50 azalmaya neden olan derişim olarak belirlenmiştir. Değerler ± SEM olarak verilmiştir (n=9).

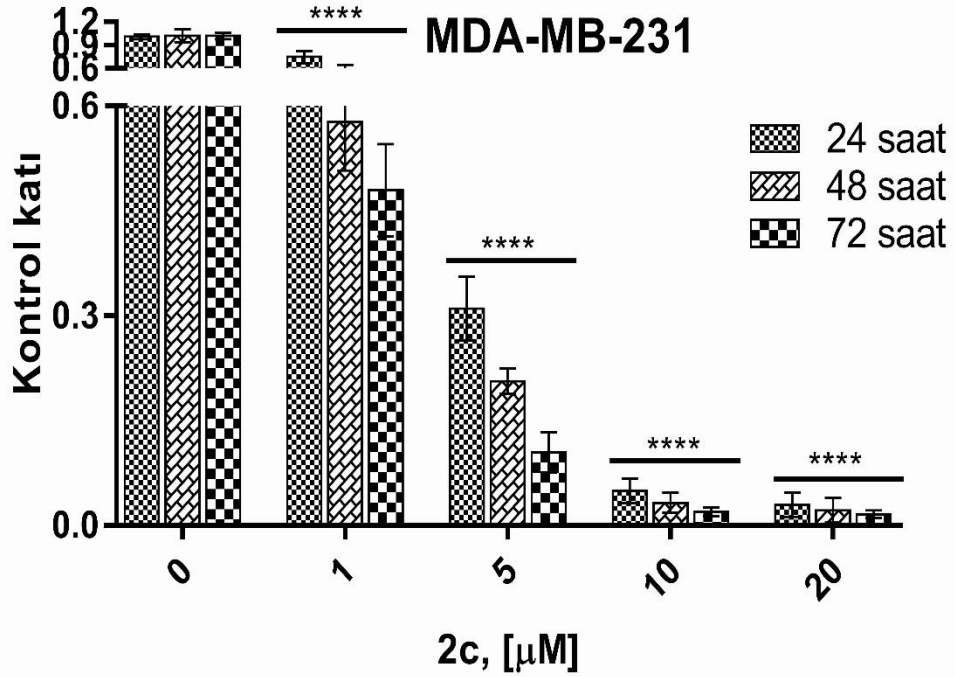
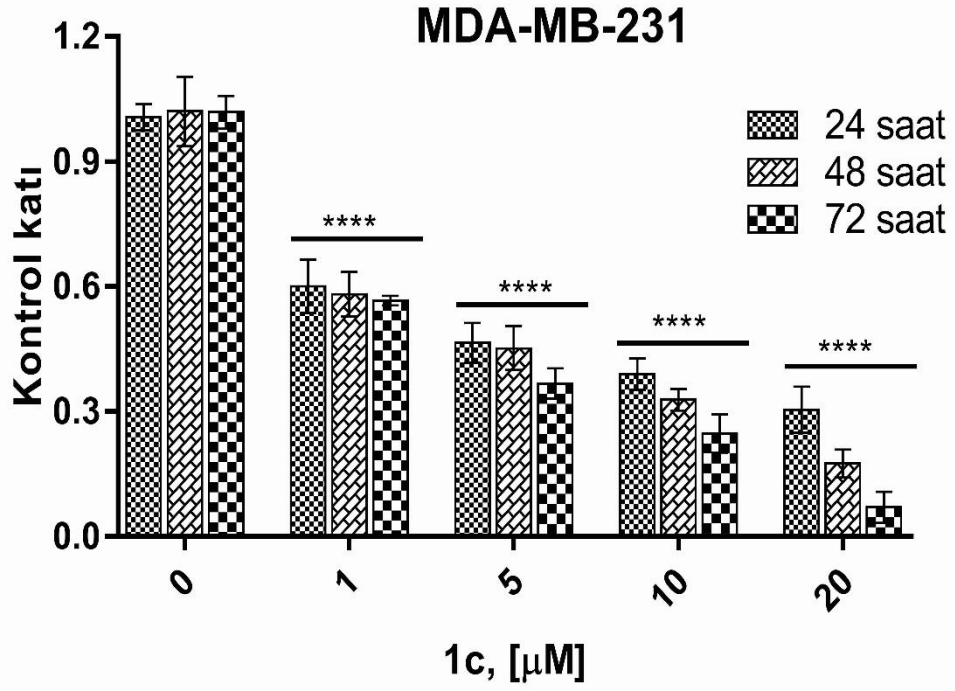
Şekil 4.18- 4.20'de; x eksenini ligand (**1a-c**) ve Ag-(I) komplekslerin (**2a-c**) derişimlerini, y eksenini ise hücrelerin kontrole göre canlılık oranlarını göstermektedir. Şekil 4.18- 4.20'de görüldüğü gibi ligand ve komplekslerin derişimindeki artışla paralel olarak antiproliferatif aktivitede artış gözlenmiştir. Yani, komplekslerin derişimlerinin artmasıyla, DU-145 insan prostat kanser hücrelerinin ölüm oranları artış göstermektedir. Bu grafikten yararlanılarak ligandlar (**1a-c**) ve Ag-(I) komplekslerinin (**2a-c**) DU-145 insan prostat kanser hücrelerinin % 50'sini öldürdükleri derişim değerleri (IC<sub>50</sub>) saptanmıştır (**Tablo 2**). Düşük IC<sub>50</sub> değeri yüksek antiproliferatif aktiviteye işaret etmektedir. Komplekslerin (**2a-c**), DU-145 insan prostat kanser hücrelerinde ligandlarına göre (**1a-c**) daha düşük IC<sub>50</sub> değerlerine sahip oldukları bulunmuştur. Bu nedenle ligandların (**1a-c**), kendi Ag-(I) komplekslerine (**2a-c**) göre daha düşük antiproliferatif aktivite gösterdikleri saptanmıştır. **2c**'nin tüm zaman noktalarında DU-145 insan prostat kanser hücreleri için en küçük IC<sub>50</sub> değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Elde edilen tüm IC<sub>50</sub> değerleri birlikte değerlendirildiğinde; ligandlar (**1a-c**) ve Ag-(I) komplekslerinin (**2a-c**) DU-145 insan prostat kanser hücreleri üzerine genel antiproliferatif aktivite sıralaması; 2c>2b>2a>1a>1c>1b olarak bulunmuştur.



**Şekil 4.21.** 1-Allil-3-benzilbenzimidazolyumklorür (**1a**) ve Kloro[1-allil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2a**)'ın MDA-MB-231 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir. (Kontrolle göre anlamlılık; \*\*\*p < 0.0005, \*\*\*\*p < 0.0001)



**Şekil 4.22.** 1-Allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazolyumklorür (**1b**) ve Kloro[1-allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2b**)'in,, MDA-MB-231 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrolle göre anlamlılık; \*\*p < 0.005, \*\*\*p < 0.0005, \*\*\*\*p < 0.0001).



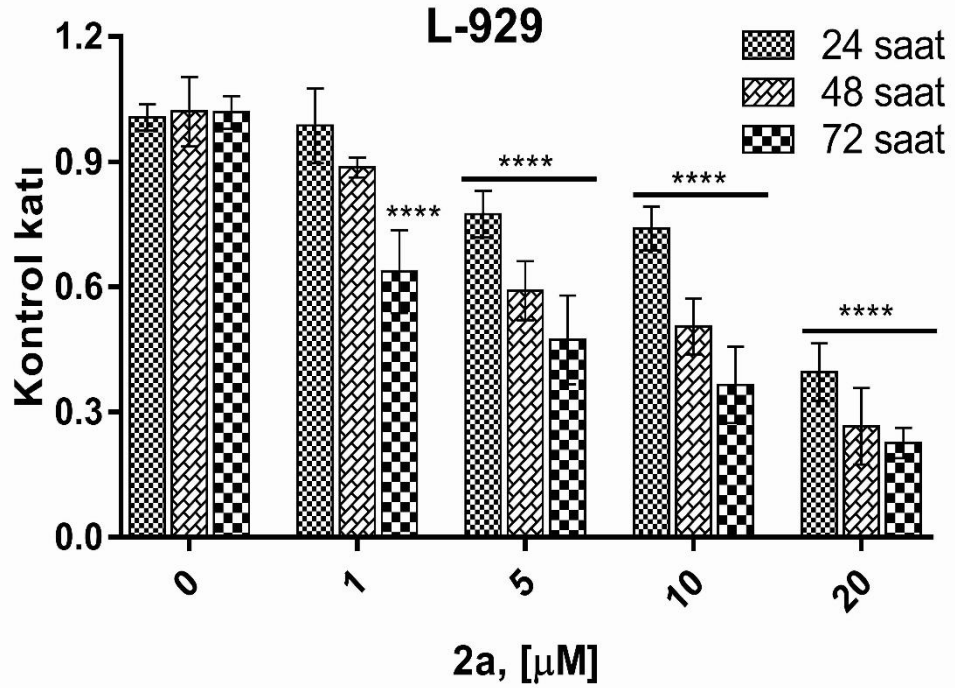
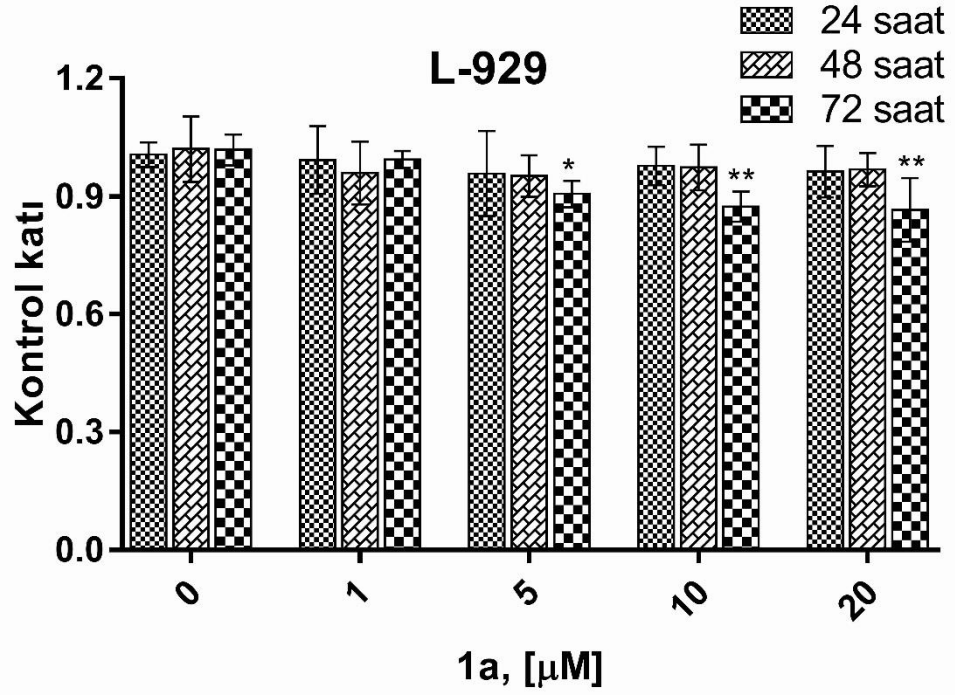
**Şekil 4.23.** 1-Allil-3-(antrasen-9-il-metil)benzimidazolyumklorür (**1c**) ve Kloro[1-allil-3-(antrasen-9-il-metil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2c**)'in MDA-MB-231 meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrole göre anlamlılık; \*\*\*\*p < 0.0001).

**Tablo 4.3.** NHC Ligandlarının (**1a-c**) ve Ag-(I)-NHC Komplekslerin (**2a-c**) MDA-MB-231 İnsan Meme Kanseri Hücrelerinde 24 saat, 48 saat ve 72 saat için IC<sub>50</sub> Değerleri

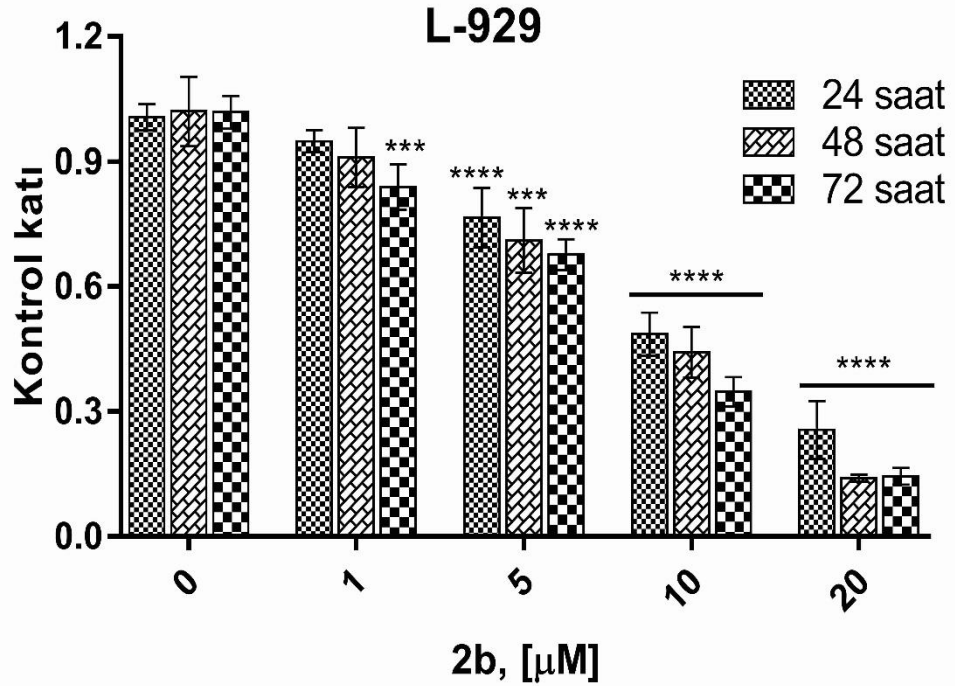
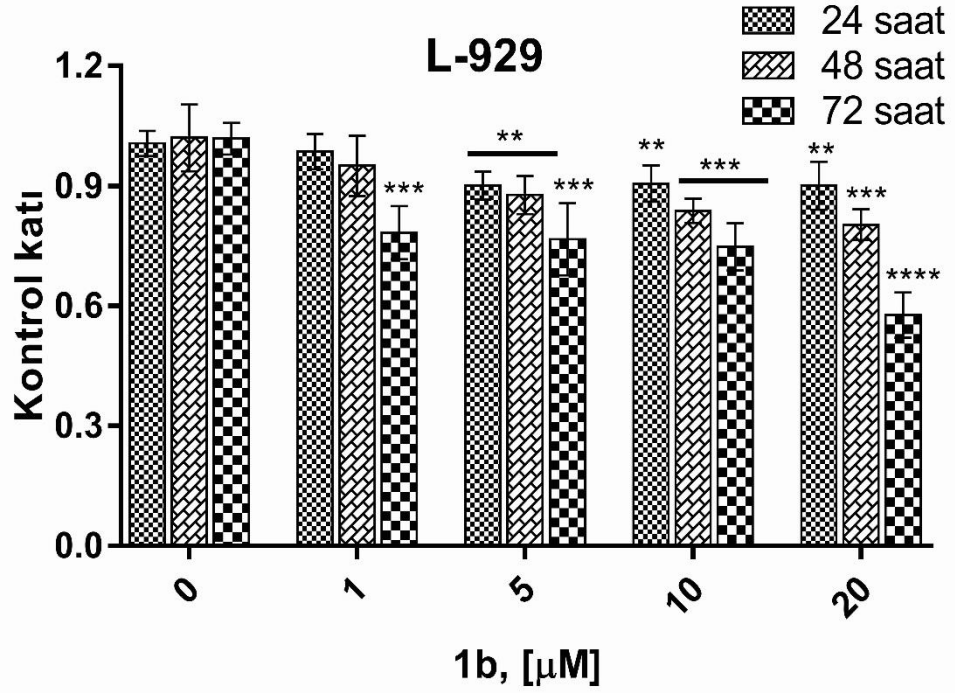
Bileşik	(IC <sub>50</sub> , µM) <sup>a</sup>		
	24 saat	48 saat	72 saat
<b>1a</b>	>20	>20	18.8 ± 0.17
<b>1b</b>	>20	>20	>20
<b>1c</b>	2.37 ± 0.11	1.76 ± 0.12	1.31 ± 0.50
<b>2a</b>	<1	<1	<1
<b>2b</b>	2.19 ± 0.15	1.60 ± 0.04	1.26 ± 0.02
<b>2c</b>	1.83 ± 0.03	1.21 ± 0.22	<1

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> değeri, deneysel kısımda anlatılan MTT yöntemi ile, 24 saat, 48 saat ve 72 saat inkübasyon süreleri sonunda hücre büyümesinde % 50 azalmaya neden olan derişim olarak belirlenmiştir. Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir (n=9).

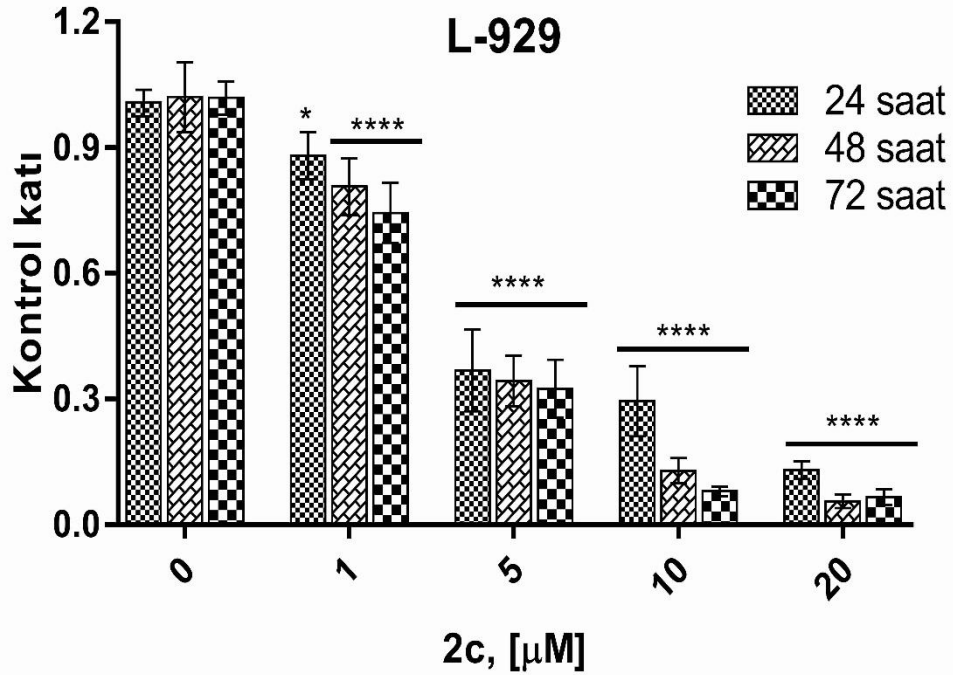
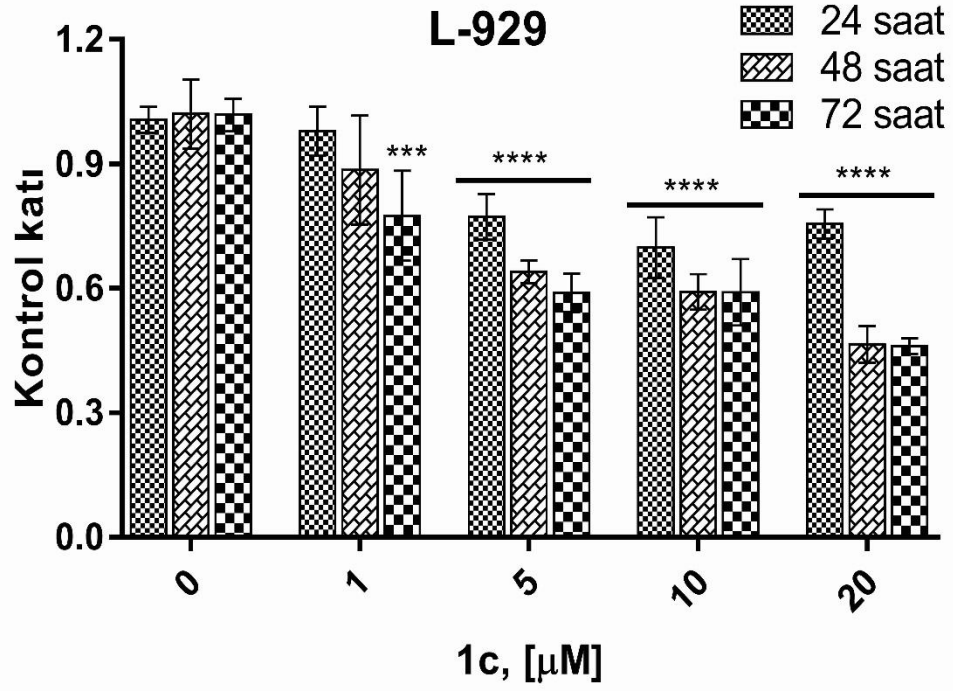
Şekil 4.21–4.23; x eksenini ligandlar (**1a-c**) ve Ag-(I) komplekslerin (**2a-c**) derişimlerini, y eksenini ise hücrelerin kontrole göre canlılık oranlarını göstermektedir. Şekil 4.21–4.23’de; görüldüğü gibi ligand ve komplekslerin derişimindeki artışla paralel olarak antiproliferatif aktivitede artış gözlenmiştir. Yani, komplekslerin derişimlerinin artmasıyla, MDA-MB-231 insan meme kanser hücrelerinin ölüm oranları artış göstermektedir. Bu grafikten yararlanılarak ligandlar (**1a-c**) ve Ag-(I) komplekslerinin (**2a-c**) MDA-MB-231 insan meme kanser hücrelerinin % 50’sini öldürdükleri derişim değeri (IC<sub>50</sub>) saptanmıştır (**Tablo 3**). Düşük IC<sub>50</sub> değeri yüksek antiproliferatif aktiviteye işaret etmektedir. Komplekslerin (**2a-c**), MDA-MB-231 insan meme kanser hücrelerinde ligandlarına göre (**1a-c**) daha düşük IC<sub>50</sub> değerlerine sahip oldukları bulunmuştur. Bu nedenle ligandların, kendi Ag-(I) komplekslerine göre daha düşük antiproliferatif aktivite gösterdikleri saptanmıştır. **2a**’nin tüm zaman noktalarında MDA-MB-231 insan meme kanser hücreleri için elde edilen IC<sub>50</sub> değeri ile birlikte **2c** uygulamasından 72 saat sonra, bu bileşikler için de IC<sub>50</sub> değeri 1 < µM olarak bulunmuştur. Bu sonuç; **2a** bileşiğinin MDA-MB-231 insan meme kanser hücreleri üzerine tüm zaman noktalarında en yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bileşiklerin MDA-MB-231 insan meme kanser hücreleri üzerine antiproliferatif aktivite sıralaması; 2a>2c>2b>1c>1a>1b olarak bulunmuştur.



Şekil 4.24. 1-Allil-3-benzilbenzimidazolyumklorür (**1a**) ve Kloro[1-allil-3-benzilbenzimidazol-2-iliden]gümüş(I) (**2a**)'in L-929 normal fare fibroblast hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir. (Kontrole göre anlamlılık; \*p < 0.05, \*\*p < 0.005, \*\*\*\*p < 0.0001)



**Şekil 4.25.** 1-Allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazolyumklorür (**1b**) ve Kloro[1-allil-3-(1-naftilmetil)benzimidazol-2-iliden]gümüş(I), (**2b**)'in, L-929 normal fare fibroblast hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrole göre anlamlılık; \*\*p < 0.005, \*\*\*p < 0.0005, \*\*\*\*p < 0.0001)



**Şekil 4.26.** 1-Allil-3-(antrasen-9-il-metil)benzimidazolyumklorür (**1c**) ve Kloro[1-allil-3-(antrasen-9-il-metil)benzimidazol-2iliden]gümüş (I) (**2c**)'in L-929 normal fare fibroblast hücreleri üzerine antiproliferatif etkisi. Deneyler 9 tekrarlı yapılmış (n=9) ve sonuçlar  $\pm$ SEM olarak verilmiştir (Kontrole göre anlamlılık; \*\*\*p < 0.0005, \*\*\*\*p < 0.0001).



**Tablo 4.4.** NHC Liganlarının (**1a-c**) ve Ag-(I)-NHC Komplekslerin (**2a-c**) L-929 Normal Fare Fibroblast Hücrelerinde 24 saat, 48 saat ve 72 saat için IC<sub>50</sub> Değerleri

<i>Bileşik</i>	<b>(IC<sub>50</sub>, µM)<sup>a</sup></b>		
	<b>24 saat</b>	<b>48 saat</b>	<b>72 saat</b>
<b>1a</b>	>20	>20	>20
<b>1b</b>	>20	>20	>20
<b>1c</b>	>20	18.7 ± 0.08	18.3 ± 0.20
<b>2a</b>	13.0 ± 0.41	11.3 ± 0.21	5.75 ± 0.07
<b>2b</b>	6.87 ± 0.03	6.70 ± 0.04	4.14 ± 0.05
<b>2c</b>	2.89 ± 0.04	2.50 ± 0.03	2.01 ± 0.04

<sup>a</sup>IC<sub>50</sub> değeri, deneysel kısımda anlatılan MTT yöntemi ile, 24 saat, 48 saat ve 72 saat inkübasyon süreleri sonunda hücre büyümesinde % 50 azalmaya neden olan derişim olarak belirlenmiştir. Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir (n=9).

Şekil 4.24-4.26'da; x eksenini ligandlar (**1a-c**) ve Ag-(I) komplekslerin (**2a-c**) derişimlerini, y eksenini ise hücrelerin kontrole göre canlılık oranlarını göstermektedir. Şekil 4.24-4.26'da; görüldüğü gibi ligand ve komplekslerin derişimindeki artışla paralel olarak antiproliferatif aktivitede artış gözlenmiştir. Yani, komplekslerin derişimlerinin artmasıyla, L-929 normal fare fibroblast hücrelerinin ölüm oranları artış göstermektedir. Bu grafikten yararlanılarak ligandlar (**1a-c**) ve Ag-(I) komplekslerin (**2a-c**) L-929 normal fare fibroblast hücrelerinin % 50'sini öldürdükleri derişim değerleri (IC<sub>50</sub>) saptanmıştır (**Tablo 4**). Düşük IC<sub>50</sub> değeri yüksek antiproliferatif aktiviteye işaret etmektedir. Komplekslerin (**2a-c**), L-929 normal fare fibroblast hücrelerinde ligandlarına göre (**1a-c**) daha düşük IC<sub>50</sub> değerlerine sahip oldukları bulunmuştur. Bu nedenle ligandların, kendi Ag-(I) komplekslerine göre daha düşük antiproliferatif aktivite gösterdikleri saptanmıştır. **2c**'nin tüm zaman noktalarında L-929 normal fare fibroblast hücreleri için en küçük IC<sub>50</sub> değerleri sahip olduğu gözlenmiştir. Elde edilen tüm IC<sub>50</sub> değerleri birlikte değerlendirildiğinde; liganlar (**1a-c**) ve Ag-(I) komplekslerinin (**2a-c**) DU-145 insan prostat kanser hücreleri üzerine genel antiproliferatif aktivite sıralaması; 2c>2b>2a>1c>1a=1b olarak bulunmuştur.

Komplekslere karşı (**2a-c**) en hassas kanser hücre hattını belirlemek amacıyla, kompleksler için seçicilik indeksi (SI) değerlerini de hesaplandı (Tablo 4.5.).

Çalışmalar, 5 ve üzeri SI değerlerine sahip bileşiklerin, normal hücrelere kıyasla kanser hücrelerine karşı daha fazla toksisite oluşturduğunu göstermiştir [146,147]. Elde ettiğimiz sonuçlar, **2a**'nın, tüm zaman noktalarında MDA-MB-231 insan meme kanseri hücreleri için SI değerlerinin > 13 olduğunu göstermekte olup bu hücre hattına karşı en yüksek seçiciliğe sahip olduğunu gözlenmiştir. Ayrıca **2a**'nın MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı 48 ve 72. saatlerde SI değerleri 10.1 ve > 5.75 olan olarak hesaplanmıştır. Kompleks **2b**'nin MCF-7 meme kanseri hücreleri için 24 saat ve 48 saat inkübasyon zamanlarında SI değerleri > 6 olarak gözlenmiştir. Kompleks **2c**'nin SI değerleri ise tüm hücre hatlarına karşı tüm zaman noktalarında < 5 olarak gözlenmiştir. Bu nedenle **2c**'nin sağlıklı ve kanserli hücreler arasında herhangi seçici özelliği bulunmamaktadır.

**Tablo 4.5.** Ag(I)-NHC Komplekslerinin (**2a-c**) Seçicilik İndeksleri (SI)

Hücre hattı	Zaman (Saat)	Kompleks (SI) <sup>a</sup>		
		<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>2c</b>
<b>MCF-7</b>	<b>24</b>	2.23	>6.87	1.41
	<b>48</b>	10.1	>6.70	2.06
	<b>72</b>	>5.75	>4.14	1.97
<b>DU-145</b>	<b>24</b>	<1	<1	<1
	<b>48</b>	1.08	1.09	<1
	<b>72</b>	2.09	1.96	1.15
<b>MDA-MB-231</b>	<b>24</b>	>13	3.13	1.66
	<b>48</b>	>13	4.18	1.36
	<b>72</b>	>13	3.28	>2

<sup>a</sup>Seçicilik indeksi, aynı kompleksin aynı zaman noktaları için sağlıklı hücreler için gözlenen IC<sub>50</sub> değerlerinin kanserli hücreler için gözlenen IC<sub>50</sub> değerlerine bölünmesiyle hesaplandı. SI değerleri > 5 iyi seçicilik anlamına gelmektedir.

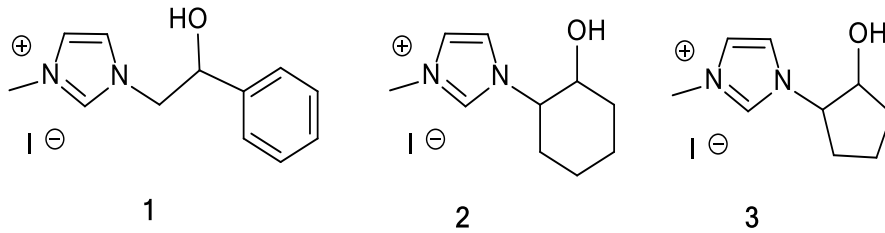
Yapı sitotoksik aktivite arasındaki ilişki incelendiğinde; **2a-c** komplekslerini birbirinden farklıdır yapı, benzimidazol grubuna bağlı olan R gruplarıdır. R grupları; **2a-c** komplekslerinde sırasıyla; **benzil**, **naftil** ve **antrasen**'dir. **2c** kompleksinin, DU-145 insan prostat kanser hücre hattı için 24, 48 ve 72 saat için gözlenen IC<sub>50</sub> değerleri **2a** ve **2b**'den daha düşük olduğundan, **2c** kompleksinde bulunan **antrasen** grubunun, bileşiğin DU-145 insan prostat kanser hücre hattı üzerinde artan antiproliferatif aktivitesinde önemli rol aldığı saptanmıştır. Diğer taraftan **2c**, insan meme kanser hücreleri olan MCF-7 ve

MDA-MB-231 üzerine **2a** ve **2b**'den daha düşük antiproliferatif aktivite göstermiştir. Bu ise, **2a** ve **2b**'de bulunan **benzil** ve **naftil** gruplarının bu bileşiklerin, insan meme kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif aktivitelerinden sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Daha önemlisi ise **benzil** bağlı **2a** bileşiğinin MDA-MB-231 insan meme kanser hücrelerine karşı en yüksek antiproliferatif aktivite gösterirken, **naftil** bağlı **2b** bileşiğinin MCF-7 insan meme kanser hücreleri üzerine en yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip olmasıdır. Bu sonuçlar, benzimidazol yapısına bağlanan grubun, bileşiğin hem aktivitesinde hem de seçiciliğinde çok önemli rolü olduğunu göstermektedir. Bileşik, aynı kanser türünün farklı özellikteki alt tiplerinde dahi seçicilik gösterebilmektedir. MCF-7 insan meme kanser hücre hattı östrojen (ER), progesteron (PR) reseptörleri açısından pozitif ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER2) açısından negatif iken; MDA-MB-231 7 insan meme kanser hücre hattı östrojen (ER), progesteron (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü (HER2) reseptörleri açısından negatiftir.

## 5. TARTIŞMA

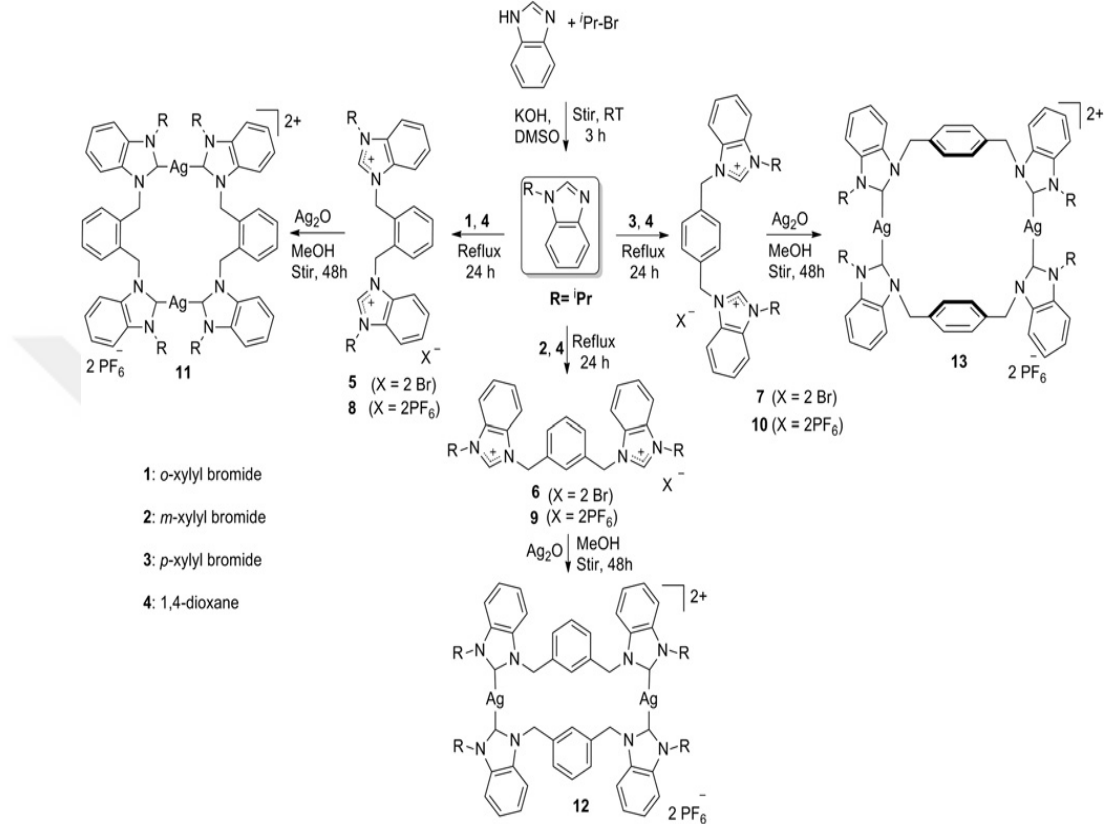
İlaça karşı direncin ortaya çıkması ciddi bir sağlık problemi olarak kabul edilmektedir. Bu yüzden var olanlardan kimyasal olarak farklı olan, geniş spektrumlu ve aynı zamanda düşük sitotoksiteye sahip yeni antikanser ajanlar dizayn edilmesi ve bu bileşiklerin sentezlenmesi gerekmektedir. Literatür incelendiğinde çeşitli metal-NHC komplekslerinin bu amaç doğrultusunda sentezlendiği görülmektedir. Özellikle N-heterosiklik karben bileşiklerinin biyolojik olarak aktif bileşikler oldukları görülmüştür. Bu nedenle birçok araştırmacı koordinasyon bileşiklerinde ligand olan NHC bileşiklerinin çeşitli merkez atomları ile bileşiklerini ve bu bileşiklerin farklı türlerdeki aktivitelerini araştırmışlardır. Organometalik farmasötik araştırmaların çoğunluğu platin ve altın üzerine odaklanırken, NHC-gümüş kompleksleri tıbbi uygulamalarda önemli bir antikanser ajan sınıfı haline gelmiştir.

2016 yılında yapılan bir çalışmada üç yeni N-heterosiklik karben ligandı sentezlenmiştir. Daha sonra bu üç NHC ligandının gümüş ve altın kompleksleri elde edilmiştir. Sağlıklı hücreler üzerine inceleme yapılmayan bu çalışmada MCF-7 ve ZR-75-1 meme kanser hücreleri incelenmiştir. 3 numaralı ligand ile elde edilen AuL3 ve AgL3 komplekslerinin 72 saate sırasıyla  $IC_{50}=1$  ve  $4 \mu M$  değerleri ile MCF-7 kanser hücresine karşı yüksek aktivite gösterdikleri bulunmuştur.  $IC_{50}$  değeri  $80.23 \pm 5.3 \mu M$  olan cis-platinden 80 kat daha toksik oldukları görülmektedir [148].

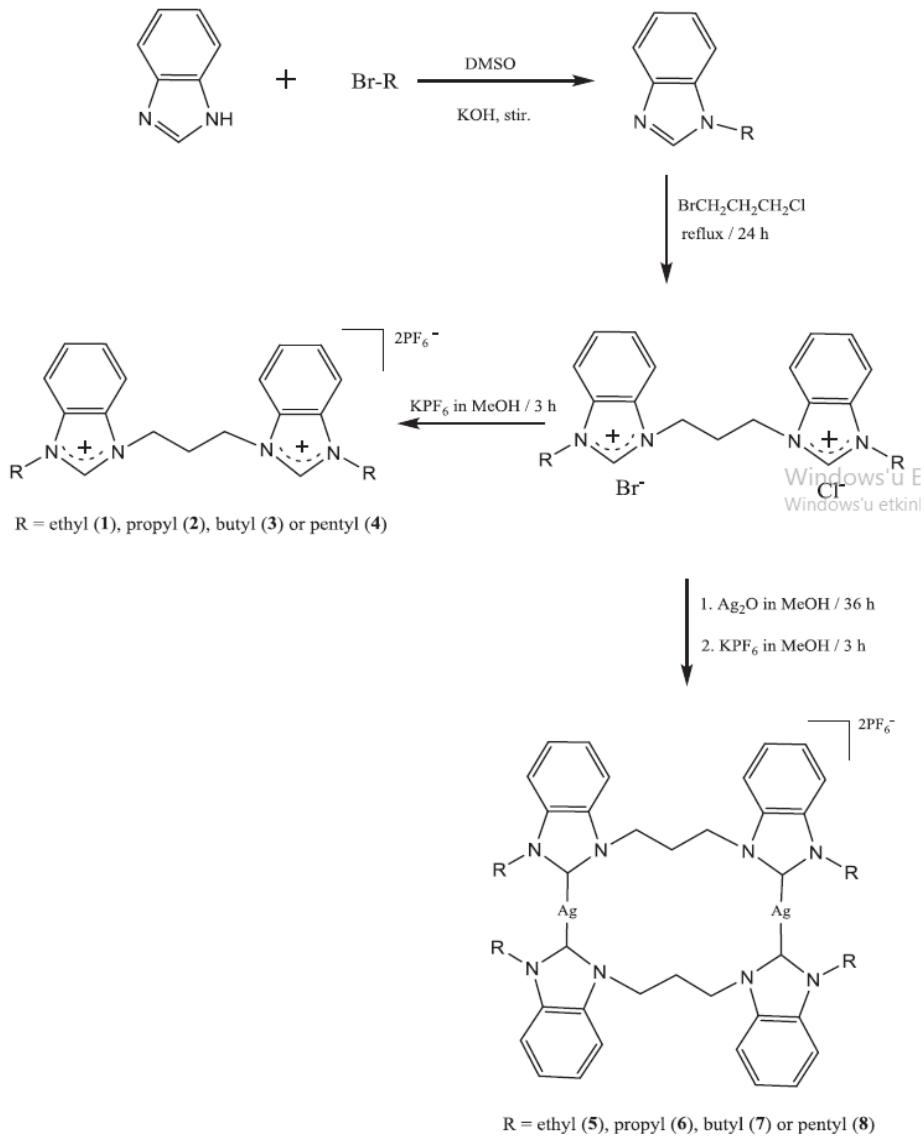


Iqbal ve çalışma arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada -xylyl bağlı bisbenzimidazolyum ligandları ve bunların Ag-NHC kompleksleri sentezlenmiştir. Ligand ve komplekslerin HCT-16 kolorektal kanser hücreleri üzerine antikanser aktiviteleri MTT ölçümü ile araştırılmıştır. 72 saat için ligandların  $IC_{50}$  değerlerinin  $85 \mu M$  ve daha yüksek değerler verdikleri görülmüştür. Sentezlenen 3 tane Ag-NHC kompleksinin  $IC_{50}=43, 44.4$  ve  $9.7$

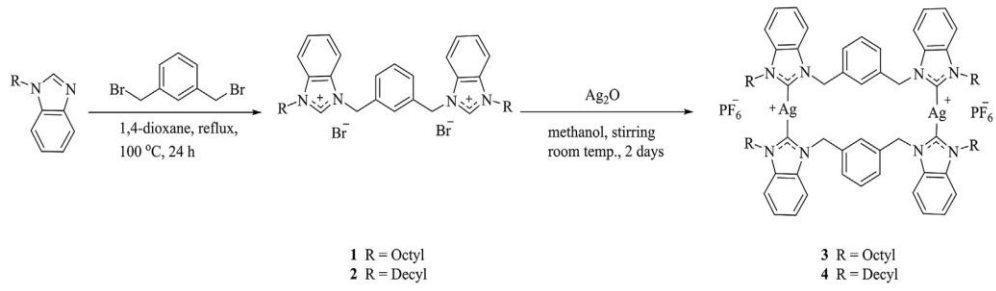
$\mu\text{M}$ 'lık değerleri ile daha yüksek aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Yine bu çalışmada sağlıklı hücreler üzerine inceleme yapılmamıştır. Saf metalin inaktif olduğu ancak metal kationun aktivitesinin biyokullanışlılığı artırdığı belirtilmiştir [149].



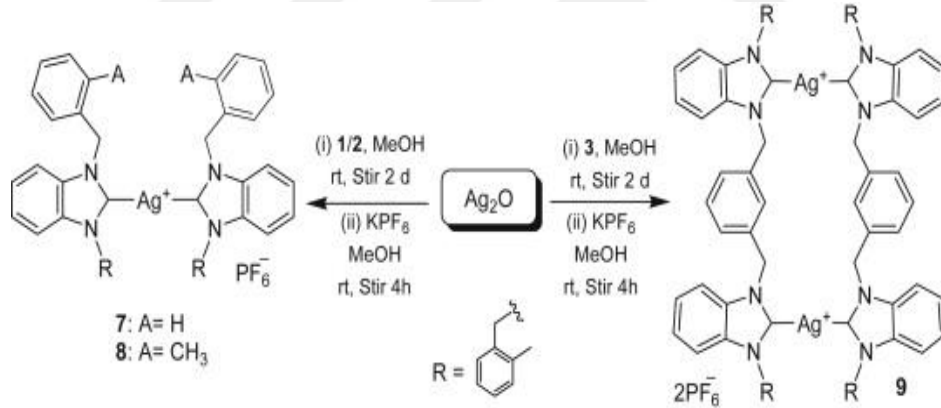
Propilen köprülü simetrik bis-benzimidazolyum ligandları ve bu ligandların Ag(I)-NHC komplekslerinin sentezlenip, tüm bileşiklerin MCF-7 meme kanser hücre hattı üzerine antikanser aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, ligandların yüksek aktivite göstermediği, komplekslerin ise  $7\pm 1$  ile  $18\pm 3$   $\mu\text{M}$  arasında  $\text{IC}_{50}$  değerleri gösterdiği bulunmuştur. Bu değerlerin standart ilaç olan “tamoksifen” ( $\text{IC}_{50} = 11\pm 2$   $\mu\text{M}$ ) ile karşılaştırabilir aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir [150].



Asif ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, iki yeni simetrik binükleer Ag(I)-NHC kompleksi sentezlenmiş; HCT116 ve HT-29 kolon kanseri hücreleri, MCF-7 ve MDA-MB-231-meme kanser hücreleri, HTB-26 pankreas kanser hücresi, U-937-kötü huylu kan hücreleri ve SH-SH5Y sinir kanser hücreleri ile 3T3-sağlıklı fare fibroblast hücreleri üzerindeki antikanser aktiviteleri incelenmiştir. 48 saat sonunda **2** kompleksinin HTC 116 kolon kanser hücrelerine seçici davranarak yüksek toksik etki gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca grubun daha önceki yaptığı çalışmada gümüş merkez sayısı arttıkça aktivitenin arttığı belirtilmiştir [151].

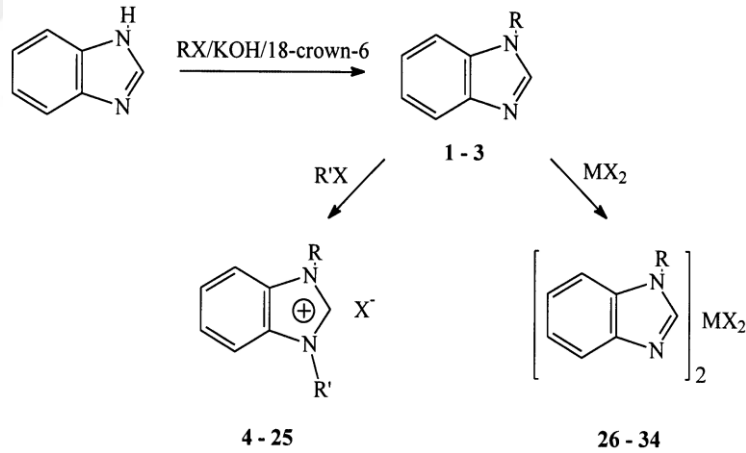


2015 yılında Haque ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, mono- ve bis-benzimidazolyum ligandları ve bunların Ag(I)-NHC kompleksleri sentezlenmiştir. Tuz ve komplekslerin HCT 116 ve HT-29 kolon kanser hücreleri üzerine antikanser aktiviteleri incelendiğinde, komplekslerin her iki kolon kanseri hücresi için 72 saat sonunda farklı aktivite gösterdikleri bulunmuştur. HTC 116 kanser hücreleri için çift gümüş merkezi içeren kompleksin daha aktif olduğu bulunurken, HT-29 kanser hücreleri için tek gümüş merkezi içeren komplekslerin daha aktif oldukları bulunmuştur [152].



Literatürde çok sayıda imidazol türevli NHC ligandlarının gümüş(I) kompleksine rastlanırken benzimidazol türevli NHC ligandlarının gümüş(I) kompleksleri üzerine, özellikle de tek gümüş merkezli kompleksleri üzerine az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda; gümüş merkez sayısının arttıkça antikanser aktivitenin arttığını bildirirken bir başka literatür aynı organın farklı kanser hücresi türünde bile gümüş merkez sayısının farklı aktivite gösterdiğini bildirmiştir [150,153]. Lukevics ve arkadaşları 1-(allyl)-3-benzilbenzimidazol'ün brom tuzunu sentezlemiş ve HT-1080 (insan fibrosarkoma), MG-22A (fare hepatoma), B16 (fare melanoma), Neuro 2A (mause nöroblastom) ve 3T3 normal fare fibroblast hücrelerine karşı *in vitro*

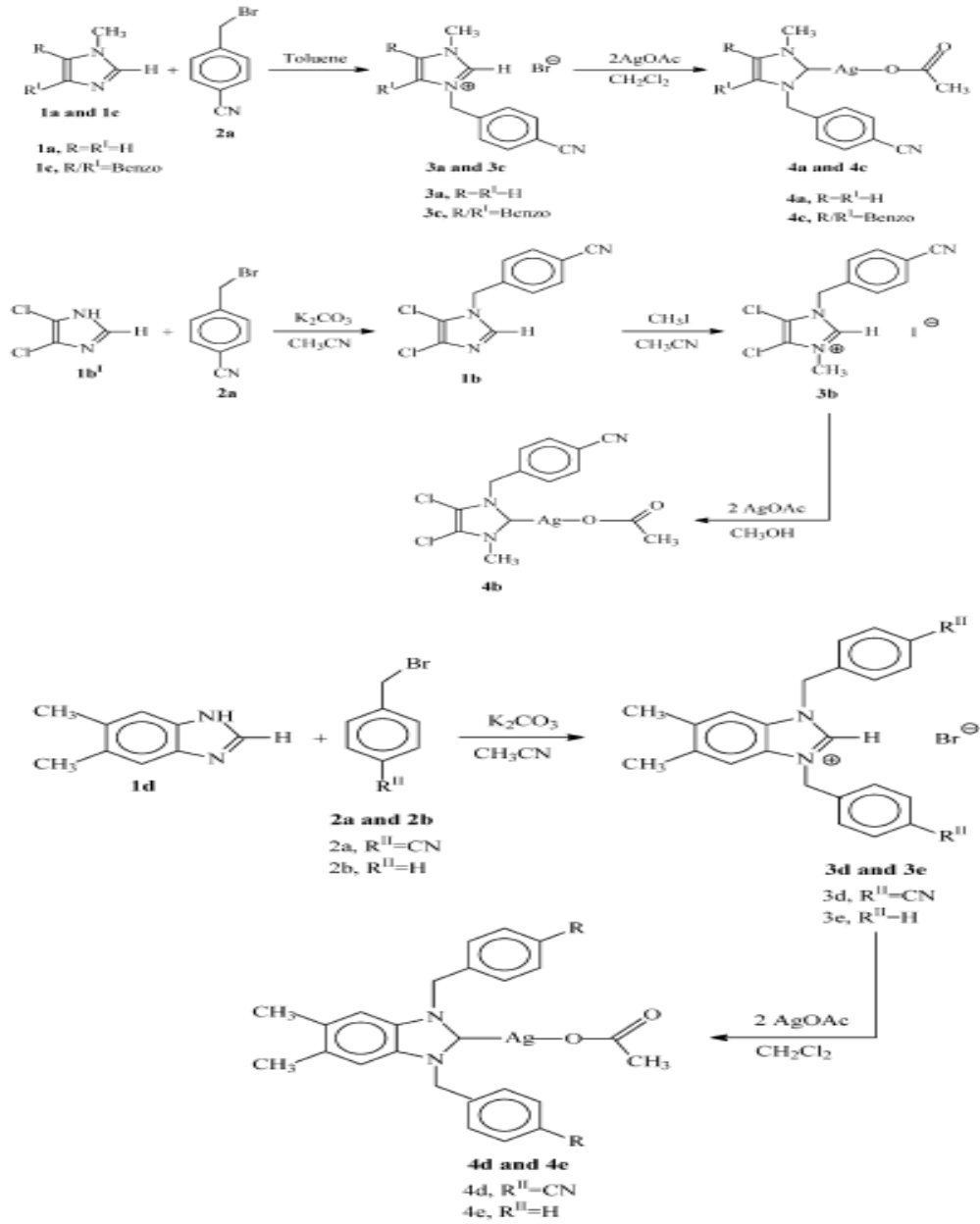
sitotoksik aktivitesini araştırmışlardır [144]. Tuzun HT-1080, MG-22A ve B16 hücresine karşı IC<sub>50</sub> değerlerini 21, 45 and 29 µg/mL olarak bulmuşlardır. Ayrıca tuzun, Neuro 2A kanser hücresini ve 3T3 normal hücelere karşı sitotoksik aktivite göstermediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise 1-(allil)-3-benzilbenzimidazol'ün klor tuzu (**1a**) sentezlendi ve MCF-7, DU-145, ve MDA-MB-231 kanser hücelere karşı antiproliferatif aktivitesi araştırıldı. **1a**'nın IC<sub>50</sub> değerlerinin 2.76 ile 7.82 µg/mL arasında değişkenlik gösterdiği bulunmuştur. Sonuçlarımız ayrıca, **1a**'nın, çalışmamızda uygulanan en yüksek doz olan 7.82 µg/mL (20 µM) derişimde L-929 sağlıklı fibroblast hücelere herhangi bir sitotoksik etki göstermediği gözlemlendi. Bu sonuçlar açıkça göstermektedir ki, bileşiğin antiproliferatif aktivitesi benzimidazol halkasına bağlı olan gruba bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Klor tuzunun IC<sub>50</sub> değerleri brom tuzunun IC<sub>50</sub> değerlerinden daha küçük olduğundan, klor tuzunun antiproliferatif aktivitesi daha büyüktür.



Organometelik bileşiklerle ilgili ilaç endüstrisine yönelik çalışmaların büyük çoğunluğu platin ve altın üzerine olmakla birlikte NHC-gümüş kompleksleride medikal uygulamalarda yerini almaya başlayan antikanser ajanların önemli sınıfı olmaya başlamıştır. Tacke ve arkadaşları 6 farklı siyanobenzil-NHC-gümüş kompleksi sentezlemişler ve bunların antibakteriyel ve antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Tüm NHC-gümüş komplekslerinin sitotoksik aktiviteleri MTT yöntemi kullanılarak insan böbrek kanser hüceleri (Caki-1) üzerinde araştırılmıştır [154]. Komplekslerin

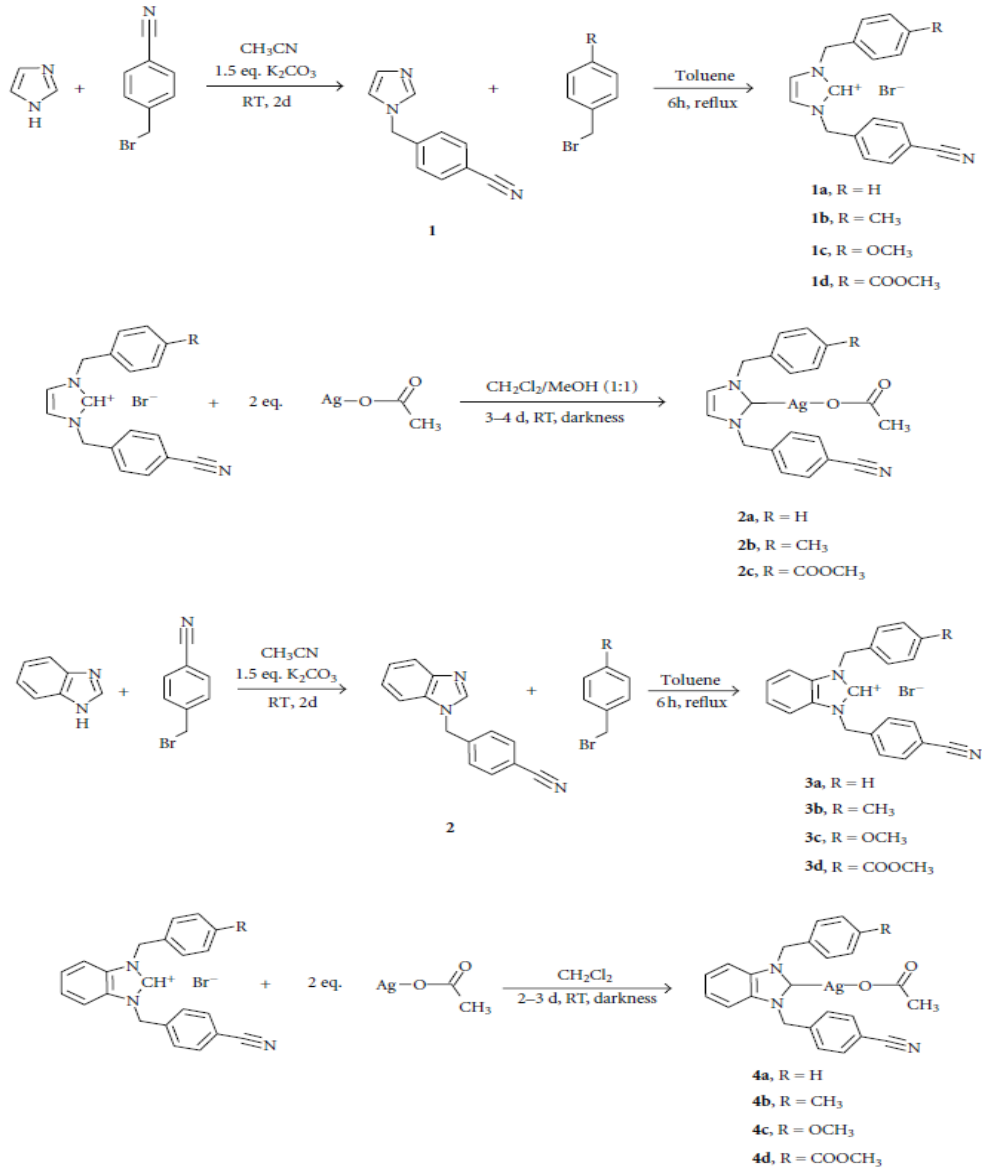


(4a-f) IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla; 6.2 (±1.0), 7.7 (±1.6), 1.2 (±0.6), 10.8 (±1.9), 24.2 (±1.8) ve 13.6 (±1.0) µM olarak bulunmuştur. Kompleks **4c**'nin (1.2 ±0.6 µM) cisplatinden (3.3 µM).yaklaşık üç kat daha fazla sitotoksik etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada da kompleks **2a**'nın DU-145 insan prostat kanser hücre hattına karşı, kompleks **2b**'nin ise MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanser hücre hatlarına karşı **4c**'ye benzer aktivite gösterdiği bulunmuştur.



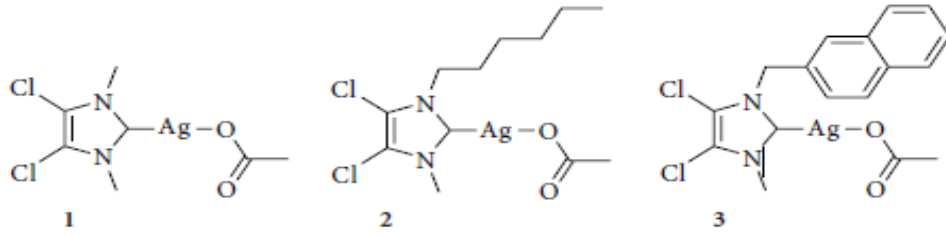
Başka bir çalışmada araştırmacılar, yedi tane yeni non-simetrik *p*-benzil-bağlı imidazole/benzimidazol NHC-gümüş(I) asetat kompleksi sentezlemişler ve bu

komplekslerin *in vitro* biyolojik aktivitelerini araştırmışlardır [155]. Komplekslerin sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla insan böbrek kanser hücreleri, Caki-1, kullanılmıştır. Komplekslerin IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 25 (±1), 15 (±2), 5.4 (±0.8), 16 (±2), 7.1 (±1), 20 (±4), ve 14 (±1) µM olarak bulunmuştur. Kompleks **2c**'nin en yüksek sitotoksik aktiviteye işaret eden en düşük IC<sub>50</sub> değerine sahip olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda sentezlenen komplekslerin IC<sub>50</sub> değerinin bu çalışmada sentezlenen komplekslerin IC<sub>50</sub> değerlerinden oldukça küçük oldukları bu nedenle de bu komplekslere göre daha yüksek sitotoksik aktiviteye sahip oldukları görülmektedir.

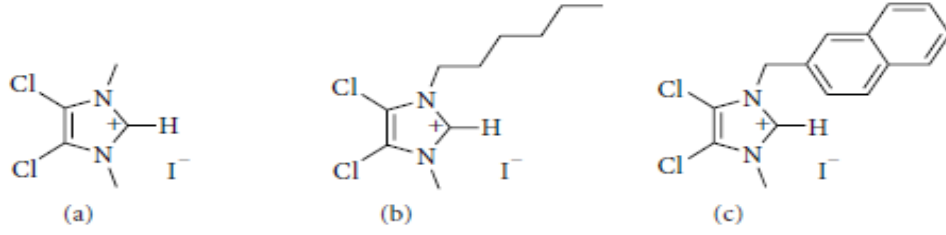


NHC-gümüş komplekslerinin yalnızca *in vitro* değil aynı zamanda *in vivo* antikanser aktivite çalışmaları da yapılmıştır. Tacke ve arkadaşları antikanser ilaç adayı olan 1-metil-3-(p-siyanobenzil)benzimidazol-2-iliden)gümüş(I)asetat (SBC1)'in UKF-NB-3 ve UKF-NB-6 nöroblastom, HCT8 kolon, ve paklitaksel-dirençli PC-3 prostat kanser hücrelerine karşı hem *in vitro* hem de *in vivo* sitotoksik aktivitesini araştırmışlardır [156]. Bileşiğin insan nöroblastom hücreleri UKF-NB-3, insan kolon kanseri HCT8' nin yanı sıra paklitaksel dirençli insan prostat kanseri hücrelerine karşı da *in vitro* antikanser aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. SBC1'in *in vivo* toksisitesinin belirlendiği ilk çalışma Tacke ve arkadaşları tarafından yapılmış ve taşıyıcı-olamayan farelere kullanılmıştır [155]. İlk olarak, iki adet fare içeren üç grup oluşturmuşlar ve tek doz SBC1 (25, 50 and 100 mg/kg/gün) uygulamışlardır. İlk iki grupta vücut ağırlığı kaybı sırasıyla % 1 ve 2 olarak gözlenirken, 100 mg/kg/gün SBC1 uygulanan üçüncü grupta bu oranın % 5'e çıktığı gözlenmiştir. En yüksek dozun uygulandığı gruptaki farelerden birisi ölmüştür, ancak diğer gruplardaki farelerde vücut ağırlığı kaybı geri dönüşümlü olup eski durumlarına dönmüşlerdir. Bu sonuçlar ışığında sekiz adet CAKI-1 tümörlü NMRI;nu/nu farenin bulunduğu iki gruba 25 and 50 mg/kg/gün SBC1, farelerin iki kohorundan dört enjeksiyon ile uygulanırken, üçüncü gruptaki sekiz fareye yalnızca çözücü uygulanmıştır. Bu iki SBC1 dozunun, mortalite ve vücut ağırlığı kaybına neden olan sınırdaki toksisite gösterdiği, çözücü ile tedavi edilen kontrol grubuna kıyasla tümör büyümesinde önemli bir azalma gösterirken kan parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. SBC1'in *in vivo* çok az seçicilik gösteren güçlü bir sitotoksik ve direnç kıran antikanser ajanı olduğu sonucuna varılmıştır.

Young ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, bir dizi 4,5-diklorimidazol temelli Ag(I)-NHC bileşiğinin antikanser aktiviteleri ilk kez bildirilmiştir [157]. Çalışmada bileşiklerin *in vitro* antitumor aktiviteleri OVCAR-3 (ovaryum), MB157 (meme) ve Hela (servikal) kanser hücreleri üzerinde araştırılmıştır.



SCHEME 1



Gümüş bileşiklerinin MB157'ye karşı en aktif olduğu, ancak 6-8 nolu bileşiklerin, HeLa hücre hattına karşı aktivite göstermediği belirlenmiştir (> 200  $\mu\text{M}$ ). Araştırmacılar aynı zamanda bu bileşiklerin *in vivo* etkinliklerini de OVCAR-3 ve 6 kullanılarak geliştirilen xenograf modeli ile test etmişlerdir. Patolojik çalışma sonuçlarına göre; önemli tumor ölümleri gözlenirken farelerin önemli organlarında kötü bir etki gözlenmemiştir. Bu çalışmalar ışığında; bileşiğin yapısının *in vitro* aktiviteyi etkilediği gibi *in vivo* aktiviteyi de etkilediği sonucuna varılmaktadır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada, üç yeni N-Heterosiklik Karben (NHC) ligandları (**1a-c**) ve bunların Ag (I) kompleksleri (**2a-c**) sentezlendi. Sentezlenen tüm bileşikler elementel analiz, FT-IR, <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektroskopi teknikleri kullanılarak karakterize edildi. Sentezlenen benzimidazolium ligandlarının (**1a-c**) ve bunların Ag (I) -NHC komplekslerinin (**2a-c**) MCF-7, DU-145 ve MDA-MB-231 kanser hücreleri üzerine antiproliferatif aktiviteleri MTT yöntemi ile araştırıldı. L-929, sağlıklı fibroblast hücreler bileşiklerin kanser ve sağlıklı hücreler arasındaki seçiciliğinin araştırılması amacıyla kullanıldı.

Sonuçlarımıza göre, bileşiklerin antiproliferatif aktivitesi L-929 normal hücrelerine karşı **1a** dışında derişim ve zamana bağlı bulunmuştur. Ayrıca Ag(I) komplekslerinin kendi ligandlarından daha yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. MDA-MB-231 ve MCF-7 insan meme kanser hücrelerinin sırasıyla, **2a** ve **2b** kompleksleri için tüm zaman noktalarında 1 µM'dan daha düşük IC<sub>50</sub> değerlerine sahip oldukları bulunmuştur. Ag(I)-NHC komplekslerinin, L-929 normal hücreleri için gözlenen IC<sub>50</sub> değerleri meme kanser hücreleri için gözlenen IC<sub>50</sub> değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu komplekslerin, insan meme kanser hücrelerine karşı yüksek seçici aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Kompleks **2a** tüm zaman noktalarında MDA-MB-231 meme kanseri hücreleri için yüksek seçicilik (13 kattan fazla) göstermiştir. Sonuçlarımız ayrıca **2b**'nin MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı 4-7 kat seçiciliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar **2a** ve **2b**'nin MDA-MB-231 ve MCF-7 hücrelerinde gözlenen IC<sub>50</sub> derişimlerinin mevcut kemoterapötik ajanlardan olan cis-platinden daha düşük olduğunu göstermiştir.

Sonuç olarak, MDA-MB-231 ve MCF-7 meme kanseri hücrelerine **2a** ve **2b** uygulanması sonucunda kanser hücrelerinin ölümlerini arttırmıştır. **2a** ve **2b** komplekslerinin anti-apoptotik ve pro-apoptotik proteinler üzerine etkilerinin araştırılacağı mekanizma deneyleri yapılacaktır. Meme kanseri için yeni ve var olanlardan daha etkili terapötik ilaçların geliştirilmesine katkı sağlayabileceği öngörülmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- [1] Hopkinson MN, Richter C, Schedler M, Glorius F. An overview of heterocyclic carbenes. *Nature*. 2014;510(7506):485-96. doi: [10.1038/nature13384](https://doi.org/10.1038/nature13384).
- [2] Roth T, Vasilenko V, Benson CGM, Wadepohl H, Wright DS, Gade LH. Extending N-heterocyclic carbene ligands into the third dimension: a new type of hybrid phosphazane/NHC system. *Chem Sci*. 2015;6(4):2506-2510. doi: [10.1039/c4sc03966a](https://doi.org/10.1039/c4sc03966a).
- [3] Wang N, Xu J, Lee JK. The importance of N-heterocyclic carbene basicity in organocatalysis. *Org Biomol Chem*. 2018;16(37):8230-8244. doi: [10.1039/c8ob01667d](https://doi.org/10.1039/c8ob01667d).
- [4] Nesterov V, Reiter D, Bag P, Frisch P, Holzner R, Porzelt A, Inoue S. NHCs in Main Group Chemistry. *Chem Rev*. 2018;118(19):9678-9842. doi: [10.1021/acs.chemrev.8b00079](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00079).
- [5] Liu Y, Zhang X, Zeng R, Zhang Y, Dai QS, Leng HJ, Gou XJ, Li JL. Recent Advances in the Synthesis of Spiroheterocycles via N Heterocyclic Carbene Organocatalysis. *Molecules*. 2017;22(11). pii: E1882. doi: [10.3390/molecules22111882](https://doi.org/10.3390/molecules22111882).
- [6] Yun BS, Kim JH, Kim SY, Son HJ, Cho DW, Kang SO. Photophysical properties of structural isomers of homoleptic Ir-complexes derived from xylenyl-substituted N-heterocyclic carbene ligands. *Phys Chem Chem Phys*. 2019;21(13):7155-7164. doi: [10.1039/c9cp00553f](https://doi.org/10.1039/c9cp00553f).
- [7] Shen W, Yang L, Wu Y, Bao L, Li Y, Jin P, Fang H, Xie Y, Lu X. Reactions between N-Heterocyclic Carbene and Lutetium-Metallofullerenes: High Regioselectivity Directed by Electronic Effect in Addition to Steric Hindrance. *J Org Chem*. 2019;84(2):606-612. doi: [10.1021/acs.joc.8b02423](https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02423).
- [8] Verma SK, Kumari P, Ansari SN, Ansari MO, Deori D, Mobin SM. A novel mesoionic carbene based highly fluorescent Pd(ii) complex as an endoplasmic reticulum tracker in live cells. *Dalton T*, 2018;47(44):15646-15650. doi: [10.1039/c8dt02778a](https://doi.org/10.1039/c8dt02778a).
- [9] Nomiya K, Morozumi S, Yanagawa Y, Hasegawa M, Kurose K, Taguchi K, Sakamoto R, Mihara K, Kasuga NC. Syntheses, Structures, and Antimicrobial Activities of Gold(I)- and Copper(I)-N-Heterocyclic Carbene (NHC) Complexes Derived from Basket-Shaped Dinuclear Ag(I)-NHC Complex. *Inorg Chem*. 2018;57(18):11322-11332. doi: [10.1021/acs.inorgchem.8b00011](https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b00011).
- [10] Curran D, Dada O, Müller-Bunz H, Rothmund M, Sánchez-Sanz G, Schobert R, Zhu X, Tacke M. Synthesis and Cytotoxicity Studies of Novel NHC-Gold(I) Complexes Derived from Lepidiline A. *Molecules*. 2018;23(8). pii: E2031. doi: [10.3390/molecules23082031](https://doi.org/10.3390/molecules23082031).

- [11] Bouché M, Bonnefont A, Achard T, Bellemin-Lapponnaz S. Exploring diversity in platinum(IV) N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, characterization, reactivity and biological evaluation. *Dalton T*, 2018;47(33):11491-11502. doi: [10.1039/c8dt02113a](https://doi.org/10.1039/c8dt02113a).
- [12] Asekunowo PO, Haque RA, Razali MR, Avicor SW, Wajidi MFF. Synthesis and characterization of nitrile functionalized silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes: DNA binding, cleavage studies, antibacterial properties and mosquitocidal activity against the dengue vector, *Aedes albopictus*. *Eur J Med Chem*. 2018;150:601-615. doi: [10.1016/j.ejmech.2018.03.029](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.029).
- [13] Kaloğlu N, Özdemir İ, Gürbüz N, Arslan H, Dixneuf PH. Ruthenium( $\eta^6, \eta^1$ -arene-CH<sub>2</sub>-NHC) Catalysts for Direct Arylation of 2-Phenylpyridine with (Hetero)Aryl Chlorides in Water. *Molecules*. 2018;23(3). pii: E647. doi: [10.3390/molecules23030647](https://doi.org/10.3390/molecules23030647).
- [14] Zhu T, Mou C, Li B, Smetankova M, Song BA, Chi YR. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed  $\delta$ -Carbon LUMO Activation of Unsaturated Aldehydes. *J Am Chem Soc*. 2015;137(17):5658-61. doi: [10.1021/jacs.5b02219](https://doi.org/10.1021/jacs.5b02219).
- [15] Boxelli L, Carraz M, Mazères S, Paloque L, González G, Benoit-Vica F, Valentin A, Hemmert C, Gornitzka H. Synthesis, Structures, and Biological Studies of Heterobimetallic Au(I)–Ru(II) Complexes Involving N-Heterocyclic Carbene-Based Multidentate Ligands. *Organometallics*. 2015;34(6):1046–1055 doi: [10.1021/om501158m](https://doi.org/10.1021/om501158m).
- [16] Scott NM, Nolan SP. Stabilization of organometallic species achieved by the use of N-heterocyclic carbene (NHC) ligands. *Eur J Inorg Chem*. 2005;(10):(2005) 1815e1828. <https://doi.org/10.1002/ejic.200500030>
- [17] Collett CJ, Massey RS, Taylor JE, Maguire OR, O'Donoghue AC, Smith AD. Rate and Equilibrium Constants for the Addition of N-Heterocyclic Carbenes into Benzaldehydes: A Remarkable 2-Substituent Effect. *Angew Chem Weinheim Bergstr Ger*. 2015;127(23):6991-6996.
- [18] Chung CK, Grubbs RH. Olefin metathesis catalyst: stabilization effect of backbone substitutions of N-heterocyclic carbene. *Org Lett*. 2008;10(13):2693-6. doi: [10.1021/ol800824h](https://doi.org/10.1021/ol800824h).
- [19] Woolley DW. Some Biological Effects Produced By Benzimidazole And Their Reversal By Purines. *J Biol Chem*. 1944;152:225-232.
- [20] Khan MT, Razi MT, Jan SU, Mukhtiar M, Gul R, IzharUllah -, Hussain A, Hashmi AM, Ahmad MT, Shahwani NA, Rabbani I. Synthesis, characterization and antihypertensive activity of 2-phenyl substituted benzimidazoles. *Pak J Pharm Sci*. 2018;31(3(Supplementary)):1067-1074.

- [21] Kaur G, Silakari O. Benzimidazole scaffold based hybrid molecules for various inflammatory targets: Synthesis and evaluation. *Bioorg Chem.* 2018;80:24-35. [doi: 10.1016/j.bioorg.2018.05.014](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.05.014).
- [22] Al-Blewi FF, Almeahmadi MA, Aouad MR, Bardaweel SK, Sahu PK, Messali M, Rezki N, El Ashry ESH. Design, synthesis, ADME prediction and pharmacological evaluation of novel benzimidazole-1,2,3-triazole-sulfonamide hybrids as antimicrobial and antiproliferative agents. *Chem Cent J.* 2018;12(1):110. [doi: 10.1186/s13065-018-0479-1](https://doi.org/10.1186/s13065-018-0479-1).
- [23] Vausselin T, Séron K, Lavie M, Mesalam AA, Lemasson M, Belouzard S, Fénéant L, Danneels A, Rouillé Y, Cocquerel L, Foquet L, Rosenberg AR, Wychowski C, Meuleman P, Melnyk P, Dubuisson J. Identification of a New Benzimidazole Derivative as an Antiviral against Hepatitis C Virus. *J Virol.* 2016;90(19):8422-34. [doi: 10.1128/JVI.00404-16](https://doi.org/10.1128/JVI.00404-16).
- [24] Özil M, Parlak C, Baltaş N. A simple and efficient synthesis of benzimidazoles containing piperazine or morpholine skeleton at C-6 position as glucosidase inhibitors with antioxidant activity. *Bioorg Chem.* 2018;76:468-477. [doi: 10.1016/j.bioorg.2017.12.019](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.019).
- [25] Hussain A, AlAjmi MF, Rehman MT, Khan AA, Shaikh PA, Khan RA. Evaluation of Transition Metal Complexes of Benzimidazole-Derived Scaffold as Promising Anticancer Chemotherapeutics. *Molecules.* 2018;23(5). [doi: 10.3390/molecules23051232](https://doi.org/10.3390/molecules23051232).
- [26] Mostafa AS, Gomaa RM, Elmorsy MA. Design and synthesis of 2-phenyl benzimidazole derivatives as VEGFR-2 inhibitors with anti-breast cancer activity. *Chem Biol Drug Des.* 2019;93(4):454-463. [doi: 10.1111/cbdd.13433](https://doi.org/10.1111/cbdd.13433). Epub 2018 Nov 28.
- [27] Kuo HL, Lien JC, Chung CH, Chang CH, Lo SC, Tsai IC, Peng HC, Kuo SC, Huang TF. NP-184[2-(5-methyl-2-furyl) benzimidazole], a novel orally active antithrombotic agent with dual antiplatelet and anticoagulant activities. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2010;381(6):495-505. [doi: 10.1007/s00210-010-0505-x](https://doi.org/10.1007/s00210-010-0505-x).
- [28] Da Silva B, Habibi M, Ognier S, Schelcher G, Mostafavi-Amjad J, Khalesifard HRM, Bonn D. Silver nanocluster catalytic microreactors for water purification. *Eur Phys J-Spec Top.* 2016;225(4):707-714.
- [29] Varaprasad K, Mohan YM, Vimala K, Mohana Raju K. Synthesis and characterization of hydrogel-silver nanoparticle-curcumin composites for wound dressing and antibacterial application. *J Appl Polym Sci.* 2011;121(2):784-796
- [30] Haque RA, Choo SY, Budagumpi S., Abdullah AAA, Ahamed MBK, Majid AMA. Synthesis, crystal structures, characterization and biological studies of nitrile-functionalized silver (I) N-heterocyclic carbene complexes. *Inorg Chim Acta.* 2015;433:35-44. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2015.04.023>



- [31] Johnson NA, Southerland MR, Youngs WJ. Recent Developments in the Medicinal Applications of Silver-NHC Complexes and Imidazolium Salts. *Molecules*. 2017;22(8). [doi: 10.3390/molecules22081263](https://doi.org/10.3390/molecules22081263).
- [32] Karataş MO, Olgundeniz B, Günel S, Özdemir İ, Alici B, Çetinkaya E. Synthesis, characterization and antimicrobial activities of novel silver(I) complexes with coumarin substituted N-heterocyclic carbene ligands. *Bioorg Med Chem*. 2016;24(4):643-50. [doi: 10.1016/j.bmc.2015.12.032](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.12.032).
- [33] Iqbal MA, Umar MI, Haque RA, Khadeer Ahamed MB, Asmawi MZ, Majid AM. Macrophage and colon tumor cells as targets for a binuclear silver(I) N-heterocyclic carbene complex, an anti-inflammatory and apoptosis mediator. *J Inorg Biochem*. 2015;146:1-13. [doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.02.001](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.02.001).
- [34] Melaiye A, Simons RS, Milsted A, Pingitore F, Wesdemiotis C, Tessier CA, Youngs WJ. Formation of water-soluble pincer silver(I)-carbene complexes: a novel antimicrobial agent. *J Med Chem*. 2004;47(4):973-977.
- [35] Ray S, Mohan R, Singh JK, Samantaray MK, Shaikh MM, Panda D, Ghosh P. Anticancer and antimicrobial metallopharmaceutical agents based on palladium, gold, and silver N-heterocyclic carbene complexes. *J Am Chem Soc*. 2007;129(48):15042-53.
- [36] Tacke M. Benzyl-substituted carbene–metal complexes: Potential for novel antibiotics and anticancer drugs? *J. Organomet. Chem*. 2015;(782):17-21. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.09.036>
- [37] Wang CH, Shih WC, Chang HC, Kuo YY, Hung WC, Ong TG, Li WS. Preparation and characterization of amino-linked heterocyclic carbene palladium, gold, and silver complexes and their use as anticancer agents that act by triggering apoptotic cell death. *J Med Chem*. 2011;54(14):5245-5249. [doi: 10.1021/jm101096x](https://doi.org/10.1021/jm101096x).
- [38] Haque RA, Choo SY, Budagumpi S, Iqbal MA, Al-Ashraf Abdullah A. Silver(I) complexes of mono- and bidentate N-heterocyclic carbene ligands: synthesis, crystal structures, and in vitro antibacterial and anticancer studies. *Eur J Med Chem*. 2015;90:82-92. [doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.005).
- [39] Eloy L, Jarrousse AS, Teyssot ML, Gautier A, Morel L, Jolivald C, Cresteil T, Roland S. Anticancer activity of silver-N-heterocyclic carbene complexes: caspase-independent induction of apoptosis via mitochondrial apoptosis-inducing factor (AIF). *Chem Med Chem*. 2012;7(5):805-14. [doi: 10.1002/cmdc.201200055](https://doi.org/10.1002/cmdc.201200055).
- [40] Wang CH, Shih WC, Chang HC, Kuo YY, Hung WC, Ong TG, Li WS. Preparation and characterization of amino-linked heterocyclic carbene palladium, gold, and silver complexes and their use as anticancer agents that act by triggering apoptotic cell death. *J Med Chem*. 2011;54(14):5245-9. [doi: 10.1021/jm101096x](https://doi.org/10.1021/jm101096x).

- [41] Iqbal MA, Haque RA, Nasri SF, Majid AA, Ahamed MB, Farsi E, Fatima T. Potential of silver against human colon cancer: (synthesis, characterization and crystal structures of xylyl (Ortho, meta, &Para) linked bis-benzimidazolium salts and Ag(I)-NHC complexes: In vitro anticancer studies). *Chem Cent J.* 2013;7(1):27. [doi: 10.1186/1752-153X-7-27](https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-27).
- [42] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018, 68(6):394-424. [doi: 10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).
- [43] Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature.* 1965;205(4972):698-699.
- [44] Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* 2014;740:364-378.
- [45] Mehmood RK. Review of Cisplatin and oxaliplatin in current immunogenic and monoclonal antibody treatments. *Oncol. Rev.* 2014;8(2):256. [doi: 10.4081/oncol.2014.256](https://doi.org/10.4081/oncol.2014.256).
- [46] Ho GY, Woodward N, Coward JIG. Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Crit. Rev. Oncol. Hemat.* 2016;102:37-46. [doi: 10.1016/j.critrevonc.2016](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016).
- [47] Kutluk T, Kars A. Kanser Konusunda Genel Bilgiler. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser ve Savaş Daire Başkanlığı, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, 1992.
- [48] Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2016;5(3):154-165.
- [49] <https://www.cancer.org/latest-news/study-smoking-causes-almost-half-of-deaths-from-12-cancer-types.html> Erişim tarihi:09.06.2019
- [50] [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2015.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf) Erişim tarihi:09.06.2019
- [51] TÜİK. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2015. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21526>. Erişim tarihi:09.06.2019
- [52] Özmen M, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyunu A, Müslümanoğlu M, Utkan Z. Meme Hastalıkları Kitabı Büneş Tıp Kitabevleri. Kısım I: Bölüm 1: Memenin Anatomisi, Fizyolojisi ve Konjenital Anomalileri. 2012; s 3.
- [53] Stephenson GD, Rose DP (2003). Breast cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer*, 45:1- 16

- [54] Sparrt JS, Tabin GR. Gross anatomy of the breast. In: Donegan WL, Sparrt JS,(Eds.). *Cancer of the breast*. 4th ed. Philadelphia, London: W.B. Saunders, 1995:22-42.
- [55] Lemone P, Burke KM. Medical Surgical Nursing Critical Thinking in Client Care. *California*. 1996:2039-2057
- [56] <https://www.nationalbreastcancer.org/invasive-ductal-carcinoma> W.H. Organization, Womens health, Fact sheet 334, September 2013. Erişim tarihi 10.06.2019
- [57] Breast Cancer Practice Pattern Study Group. Treatment approaches for metastatic breast cancer in Turkey. *Turk J Cancer*. 2005;35: 61–69.
- [58] Gözüm S, Aydın I. Validation Evidence for Turkish Adaptation of Champion's Health Belief Model Scales. *Cancer Nurs*. 2004;27: 491–498.
- [59] Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A, Yalçın B. Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *The Journal of Breast Health*. 2011;(7)2:47-67.
- [60] Bozza C, Puglisi F, Lambertini M, Etin-Osa O, Manno M, Del Mastro L. Anti-Mullerian hormone: determination of ovarian reserve in early breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer*, 2014;21:R51–R65.
- [61] Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83?000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet*. 2004 Mar 27;363(9414):1007-16. Review.
- [62] Campbell JB. Breast Cancer-Race, Ethnicity, and Survival: A literature Review. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2002, 74(2):187-192.
- [63] Manjer J, Berglund BL, Garne JP, Janzon L, Malina J. Breast Cancer Incidence in Relation to Smoking Cessation. *Breast Cancer Res Tr*, 2000;61:121-129.
- [64] Koyuncuoğlu M, Özen E. Memede atipik intraduktal hiperplazi. *Ankara Patoloji Bülteni*. 1994;(1182):70-71.
- [65] Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. *Am J Hum Genet*. 1993;52(4):678-701.
- [66] Bentley JR, Delfino RJ, Taylor TH, Howe S, Anton-Culver H. Differences in Breast Cancer Stage at Diagnosis Between Non-Hispanic White and Hispanic Populations, San Diego County 1988-1993. *Breast Cancer Res Tr*, 1998;50(1):1-9.

- [67] Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:347-371.
- [68] Howard RA, Leitzmann MF, Linet MS, Freedman DM. Physical activity and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the U.S. Radiologic Technologists cohort. *Cancer Causes Control.* 2009; 20(3):323-333. [doi: 10.1007/s10552-008-9246-2](https://doi.org/10.1007/s10552-008-9246-2).
- [69] Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, Khaw KT, Bingham S, Peeters PH, Monninkhof E, Bueno-de-Mesquita HB, Wirfält E, Manjer J, Gonzales CA, Ardanaz E, Amiano P, Quirós JR, Navarro C, Martinez C, Berrino F, Palli D, Tumino R, Panico S, Vineis P, Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D, Boeing H, Schulz M, Linseisen J, ChangClaude J, Chapelon FC, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Tjønneland A, Føns Johnson N, Overvad K, Kaaks R, Riboli E. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:36-42
- [70] Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(1):57-64.
- [71] Bernstein L, Patel AV, Ursin G, Sullivan-Halley J, Press MF, Deapen D, Berlin JA, Daling JR, McDonald JA, Norman SA, Malone KE, Strom BL, Liff J, Folger SG, Simon MS, Burkman RT, Marchbanks PA, Weiss LK, Spirtas R. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(22):1671-1679
- [72] Bulak H. Meme Kanserinin Cerrahi Tedavisi. *T Klin Tip Bilimleri.* 1999;19:352-357.
- [73] Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third ed. (1997). Lippincott & Raven, 215-272.
- [74] Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, Wu-Williams AH, Kolonel LN, Horn-Ross PL, Rosenthal JF, Hyer MB. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(22):1819-1827.
- [75] Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2004;6(6):229-239. [doi:10.1186/bcr932](https://doi.org/10.1186/bcr932)
- [76] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-333.

- [77] Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med.* 2007;356(16):1670-1674.
- [78] Brinton LA, Gaudet MM, Gierach GL. Breast cancer. In: Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention.* 4th ed. New York: Oxford University Press; 2018:861-888.
- [79] Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(3):154–179
- [80] Prscott JL, Blok L, Tindall DJ. Isolation and Androgen Regulation of Human Homeobox cDNA, NKX3.1. *Prostate.* 1998;35(1):71-80.
- [81] Staubesand J. Sobotta insan anatomisi atlası. 3. Baskı, 2. cilt Münih, Urban&Schwarzenberg, 1990s. 216.
- [82] Akman YR, Başar MM. Yaşlı toplumda ürolojik sorunlar. *Turk J Geriatr,* 2012;15(4):455-62.
- [83] Baltacı S. Temel Üroloji. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2007;s.740-766.
- [84] Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol.* 2002;168(3):906–13.
- [85] Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, et al, ed. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. *Campbell's Urology.* Sekizinci baskı. Philadelphia, W.B. Saunders Company, Cilt 4, 3003, 2002.
- [86] Story MT, Hopp KA, Meier DA, Begun FP, Lawson RK. Influence of transforming growth factor beta 1 and other growth factors on basic fibroblast growth factor level and proliferation of cultured human prostate-derived fibroblasts. *Prostate* 1993;22(3):183-97
- [87] Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, Enke CA, Farrington TA, Higano CS, Horwitz EM, Hurwitz M1, Kane CJ1, Kawachi MH1, Kuettel M1, Lee RJ1, Meeks JJ1, Penson DF, Plimack ER, Pow-Sang JM, Raben D, Richey S, Roach M 3rd, Rosenfeld S, Schaeffer E, Skolarus TA, Small EJ, Sonpavde G, Srinivas S, Strobe S, Tward J, Shead DA, Freedman-Cass DA. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Jan;14(1):19-30. *J Natl Comp Canc Netw,* 2016;14(1):19-30.
- [88] Venkitaraman R, Cook GJ, Dearnaley DP, Parker CC, Huddart RA, Khoo V, Eeles R, Horwich A, Sohaib SA. Does magnetic resonance imaging of the spine have a role in the staging of prostate cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2009;21(1):39-42. [doi: 10.1016/j.clon.2008.09.006](https://doi.org/10.1016/j.clon.2008.09.006).
- [89] Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):125-128.

- [90] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52. [doi: 10.1097/PAS.0000000000000530](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530).
- [91] Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Fourth edition Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016
- [92] Harnden P, Shelley MD, Coles B, Staffurth J, Mason MD. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(5):411-9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70136-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70136-5).
- [93] Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):383-91.
- [94] Partin AW, Osterling JE: The clinical usefulness of prostate specific antigen. *J Urol.* 1994;152(5 pt 1):1358-1368.
- [95] Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1991;145(5):907-923.
- [96] Yavuz T, Diler A, Gül G, Fatma ZK. Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. İstanbul. Mert Matbaacılık Hizmetleri, 2000;255-64.
- [97] Alkibay T, Gürocak S. Tümör immünolojisi ve tümör belirleyiciler. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji. 3. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2007;687-698.
- [98] Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.* 1990;143(6):1146-1152.
- [99] Lilja H, Abrahamsson PA. Three predominant proteins secreted by the human prostate gland. *Prostate.* 1988;12(1):29- 38.
- [100] Tefekli AH. Prostat Kanserinde Yeni Belirteçler ve Phi Skoru -Novel Biomarkers in Prostate Cancer and Phi Score. *Turk Urol Sem.* 2012;3:61-69.[doi:10.5152/tus.2012.11](https://doi.org/10.5152/tus.2012.11)
- [101] Harvey CJ, Pilcher J, Richenberg J, Patel U, Frauscher F. Applications of transrectal ultrasound in prostate cancer. *Br J Radiol.* 2012;1(S3-17). [doi: 10.1259/bjr/56357549](https://doi.org/10.1259/bjr/56357549).

- [102] Hodge KK, McNeal JE, Terris KM, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol.* 1989; 142(1):71-4.
- [103] Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, Wang J, Xu Z, Yu B, Xu T3, Zou Q. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget.* 2017;8(14):23322-23336. doi: [10.18632/oncotarget.15056](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15056).
- [104] Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012;61(6):1079-1092. doi: [10.1016/j.eururo.2012.02.054](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.054).
- [105] Bray F, Pineros M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Publica Mexico.* 2016;58(2):104-117.
- [106] Wong MC, Goggins WB, Wang HH, Fung FD, Leung C, Wong SY, Ng CF, Sung JJ. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries. *Eur Urol.* 2016;70(5):862-874. doi: [10.1016/j.eururo.2016.05.043](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.043).
- [107] Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst Monographs,* 2012;2012(45):152-156. doi: [10.1093/jncimonographs/lgs035](https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgs035)
- [108] Bray F, Kiemeny L. Epidemiology of prostate cancer in Europe: patterns, trends and determinants. In: Bolla M, van Poppel H, eds. *Management of Prostate Cancer: A Multidisciplinary Approach.* Berlin: Springer-Verlag. 2017:1-11.
- [109] Kirmse W. Carbene chemistry, Academic pres, 1971, Newyork.
- [110] Bourissou D, Guerret O, Gabbai FP, Bertrand G. Stable carbenes. *Chem. Rev.* 2000;100(1):39-92.
- [111] Fischer EO, Maasböl A. On the Existence of a Tungsten Carbonyl Carbene Complex. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1964;3:580-581. <https://doi.org/10.1002/anie.196405801>
- [112] Schrock RK. Alkylcarbene complex of tantalum by intramolecular alpha-hydrogen abstraction. *J. Am. Chem. Soc.* 1974;96(21):6796-6797.
- [113] Hu XL, Castro-Rodriguez I, Olsen K, Meyer K. Group 11 metal complexes of N-heterocyclic carbene ligands: Nature of the metal-carbene bond. *Organometallics.* 2004;23(4):755-764. DOI: [10.1021/om0341855](https://doi.org/10.1021/om0341855).
- [114] Wanzlick HW, Kleiner HJ. Nucleophile Carben-Chemie Darstellung des Bis-[1.3-diphenyl-imidazolidinyliden-(2)]. *Ang. Chem.* 1961;73(14):493. <https://doi.org/10.1002/ange.19610731408>

- [115] Lemal DM, Lovald RA, Kawano KI. Tetraaminoethylenes. The Question of Dissociation. *J. Am. Chem. Soc.* 1964;86:2518-2519.
- [116] Winberg HE, Carnahan JE, Coffmann DD, Brown M. The Chemiluminescence of Tetrakis(dimethylamino)ethylene. *J. Am. Chem. Soc.* 1965;87:2055-2056.
- [117] Öfele K. 1,3-Dimethyl-4-imidazolinylden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer übergangsmetall-carben-komplex. *J. Organomet. Chem.* 1968;12:42-43.
- [118] Wanzlick HW, Schönherr HJ. Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1968;7:141-142.
- [119] Lappert MF, Çetinkaya B, Cardin DJ. An electron-rich olefin as a source of coordinated carbene; synthesis of trans-PtCl<sub>2</sub>[C(NPhCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]PEt<sub>3</sub>. *Chem. Commun.* 1971;400-401.
- [120] Arduengo AJ, Harlow RL, Kline M. A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* 1991;113:361-363.
- [121] Huang J, Nolan SP. Efficient Cross-Coupling of Aryl Chlorides with Aryl Grignard Reagents (Kumada Reaction) Mediated by a Palladium/Imidazolium Chloride System. *J. Am. Chem. Soc.* 1999;121:9889-9890.
- [122] Şahin N, Demir S, Özdemir İ. Transfer hydrogenation of ketones in the presence of half sandwich ruthenium (II) complexes bearing imidazoline and benzimidazole ligand. *ARKIVOC: Archive for Organic Chemistry.* 2015;2:20-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p008.759>
- [123] Bortenschlager M, Schütz J, von Preysing D, Nuyken O, Herrmann WA, Weberskirch R. Rhodium–NHC-complexes as potent catalysts in the hydroformylation of 1-octene. *J. Organomet. Chem.* 2005;690(24-25):6233-6237.
- [124] Gürbüz N, Karaca EÖ, Özdemir İ, Cetinkaya B. Cross coupling reactions catalyzed by (NHC) Pd (II) complexes. *Turk J Chem*, 2015;39:1115-1157. doi:10.3906/kim-1510-31
- [125] Godoy F, Segarra C, Poyatos M, Peris, E. Palladium Catalysts with Sulfonate-Functionalized-NHC Ligands for Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions in Water. *Organometallics.* 2011;30(4):684-688. <https://doi.org/10.1021/om100960t>
- [126] Clavier H, Urbina-Blanco CA, Nolan SP. Indenylidene ruthenium complex bearing a sterically demanding NHC ligand: an efficient catalyst for olefin metathesis at room temperature. *Organometallics.* 2009;28(9):2848-2854. <https://doi.org/10.1021/om900071t>
- [127] Betzer JF, Nuter F, Chtchigrovsky M, Hamon F, Kellermann G, Ali S, Calmèjane MA, Roque S, Poupon J, Cresteil T, Teulade-Fichou MP, Marinetti A, Bombard S, Teulade-Fichou MP. Linking of Antitumor



trans NHC-Pt (II) Complexes to G-Quadruplex DNA Ligand for Telomeric Targeting. *Bioconjugate Chem*, 2016;27(6):1456-1470. doi: [10.1021/acs.bioconjchem.6b00079](https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00079).

- [128] Haque RA, Asekunowo PO, Razali M, Mohamad, F. NHC–Silver (I) Complexes as Chemical Nucleases; Synthesis, Crystal Structures, and Antibacterial Studies. *Heteroatom Chem*, 2014;25(3):194-204. <https://doi.org/10.1002/hc.21160>
- [129] Lok CN, Ho CM, Chen R, He QY, Yu YW, Sun H, Tam PKH, Chiu JF, Che CM. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2007;12(4):527-534.
- [130] Carr HS, Wlodkowski TJ, Rosenkranz HS. Silver sulfadiazine: in-vitro antibacterial activity. *Antimicrob Agents and Ch*, 1973;4(5):585-587.
- [131] Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol. Adv.* 2009;27(1):76-83. doi: [10.1016/j.biotechadv.2008.09.002](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002).
- [132] Silvestry-Rodriguez N, EE. Sicairos-Ruelas EE, Gerba CP, Bright KE. Silver as a disinfectant. *Rev. Environ. Contam. T*, 2007;191:23-45.
- [133] Klueh U, Wagner V, Kelly S, Johnson A, Bryers JD. Efficacy of silver-coated fabric to prevent bacterial colonization and subsequent device-based biofilm formation. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000;53(6):621-633.
- [134] Varaprasad K, Mohan YM, Vimala K, Mohana Raju, K. Synthesis and characterization of hydrogel-silver nanoparticle-curcumin composites for wound dressing and antibacterial application. *J Appl Polym Sci*, 2011;121(2):784-796. [10.1002/app.33508](https://doi.org/10.1002/app.33508)
- [135] Farrell N, McCleverty JA, Meyer, TJ. Metal complexes as drugs and chemotherapeutic agents. *Comprehensive Coordination Chemistry II*. 2003;9.
- [136] Clement JL, Jarrett PS. Antibacterial silver. *Met based drugs*. 1994; 1(5-6):467-482.
- [137] Tambe SM, Sampath L, Modak SM. In vitro evaluation of the risk of developing bacterial resistance to antiseptics and antibiotics used in medical devices. *J Antimicrob Chemoth*, 2001;47(5):589-598.
- [138] Jakupec MA, Unfried P, Keppler B.K. Pharmacological properties of cerium compounds. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. 2005;153:101-111.
- [139] Nomiya K, Takahashi S, Noguchi R, Nemoto S, Takayama T, Oda M. Synthesis and characterization of water-soluble silver (I) complexes with l-histidine (H<sub>2</sub>his) and (S)-(-)-2-pyrrolidone-5-carboxylic acid (H<sub>2</sub>pyrrld) showing a wide spectrum of effective antibacterial and antifungal activities. Crystal structures of chiral helical polymers [Ag

(Hhis)]<sub>n</sub> and {[Ag (Hpyrrld)]<sub>2</sub>]<sub>n</sub> in the solid state. *Inorg Chem*, 2000;39(15):3301-3311.

- [140] Kasuga NC, Sugie A, Nomiya K. Syntheses, structures and antimicrobial activities of water-soluble silver (I)-oxygen bonding complexes with chiral and racemic camphanic acid (Hca) ligands. *Dalton T*. 2004;(21):3732-3740.
- [141] Perrin DD, Armerego WFF, Perrin DR. Purification of laboratory Chemicals. Pergamon Press Ltd., Sec., Ed. 1980.
- [142] Şahin N, Şahin-Bölükbaşı S, Tahir MN, Arıcı C, Çevik E, Gürbüz N, Özdemir İ, Cummings BS. Synthesis, characterization and anticancer activity of allyl substituted N-Heterocyclic carbene silver (I) complexes. *J Mol Struct*, 2019;1179:92-99. DOI: [10.1016/j.molstruc.2018.10.094](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.10.094)
- [143] Karatas MO, Alici B, Çetinkaya E, Bilen Ç, Gençer N, Arslan O. Synthesis, characterization and tyrosinase inhibitory properties of benzimidazole derivatives. *Russian journal of bioorganic chemistry*, 2014;40(4):461-466.
- [144] Lukevics E, Arsenyan P, Shestakova I, Domracheva I, Nesterova A, Pudova O. Synthesis and antitumour activity of trimethylsilylpropyl substituted benzimidazoles. *Eur J Med Chem*, 2001;36(6):507-515.
- [145] Skehan P, Storeng R, Scudiero D, Monks A, McMahon J, Vistica D, Warren JT, Bokesch H, Kenney S, Boyd MR. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(13):1107-1112.
- [146] Iqbal MA, Umar MI, Haque RA, Khadeer Ahamed MB, Asmawi MZ, Majid AM. Macrophage and colon tumor cells as targets for a binuclear silver(I) N-heterocyclic carbene complex, an anti-inflammatory and apoptosis mediator. *J Inorg Biochem*. 2015;146:1-13. doi: [10.1016/j.jinorgbio.2015.02.001](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.02.001)
- [147] Prayong P, Barusrux S, Weerapreeyakul N. Cytotoxic activity screening of some indigenous Thai plants. *Fitoterapia*. 2008;79(7-8):598-601. doi: [10.1016/j.fitote.2008.06.007](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2008.06.007).
- [148] Saturnino C, Barone I, Iacopetta D, Mariconda A, Sinicropi MS, Rosano C, Campana A, Catalano S, Longo P, Andò S. N-heterocyclic carbene complexes of silver and gold as novel tools against breast cancer progression. *Future Med Chem*, 2016;8(18):2213-2229.
- [149] Iqbal MA, Haque RA, Nasri SF, Majid AA, Ahamed MBK, Farsi E, Fatima T. Potential of silver against human colon cancer:(synthesis, characterization and crystal structures of xylyl (Ortho, meta, & Para) linked bis-benzimidazolium salts and Ag (I)-NHC complexes: In vitro anticancer studies). *Chem Cent J*, 2013;7(1):27. doi: [10.1186/1752-153X-7-27](https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-27).

- [150] Hussaini SY, Haque RA, Asekunowo PO, Majid AA, Agha MT, Razali, MR. Synthesis, characterization and anti-proliferative activity of propylene linked bis-benzimidazolium salts and their respective dinuclear Silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes. *J Organomet. Chem.* 2017;840:56-62. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.04.011>
- [151] Asif M, Iqbal MA, Hussein MA, Oon CE, Haque RA, Ahamed MBK, Majid AMSA. Human colon cancer targeted pro-apoptotic, anti-metastatic and cytostatic effects of binuclear Silver (I)-N-Heterocyclic carbene (NHC) complexes. *Eur J Med Chem*, 2016;108:177-187. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.11.034>
- [152] Haque RA, Choo SY, Budagumpi S, Iqbal MA, Abdullah AAA. Silver (I) complexes of mono-and bidentate N-heterocyclic carbene ligands: Synthesis, crystal structures, and in vitro antibacterial and anticancer studies. *Eur J Med Chem*, 2015;90:82-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.005>
- [153] Haque RA, Ghdayeb M., Salman AW, Budagumpi S, Ahamed MBK, Majid AMA. Ag (I)-N-heterocyclic carbene complexes of N-allyl substituted imidazol-2-ylidenes with ortho-, meta-and para-xylyl spacers: Synthesis, crystal structures and in vitro anticancer studies. *Inorg. Chem Commun*, 2012;22:113-119. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2012.05.037>
- [154] Patil S, Deally A, Gleeson B, Müller-Bunz H, Paradisi F, Tacke M. Novel Benzyl-Substituted N-Heterocyclic Carbene-Silver Acetate Complexes: Synthesis, Cytotoxicity and Antibacterial Studies. *Metallomics*. 2011;3(1):74-88. [doi: 10.1039/c0mt00034e](https://doi.org/10.1039/c0mt00034e).
- [155] Hackenberg F, Deally A, Lally G, Malenke S, Müller-Bunz H, Paradisi F, Patil S, Quaglia D, Tacke M. Novel non-symmetrically p-benzyl-substituted (benz)imidazole N-heterocyclic carbene-silver(I) acetate complexes-synthesis and biological evaluation. *Int. J. Inorg. Chem.* 2012, Article ID 121540, 13 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/121540>
- [156] Fichtner I, Behrens D, Cinatl J, Michaelis M, Sanders LC, Hilger R, Kennedy BN, Reynolds A L, Hackenberg F, Lally G, Quinn SJ, McRae I, Tacke M. In Vitro and In Vivo Investigations into the Carbene Silver Acetate Anticancer Drug Candidate SBC1. *Lett Drug Des Discov*, 2012;9:815- 822. <https://doi.org/10.2174/157018012803307987>
- [157] Medvetz DA, Hindi K.M, Panzner MJ, Ditto AJ, Yun YH, Youngs, WJ. Anticancer Activity of Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from 4,5-Dichloro-1H-Imidazole. *Met. Based Drugs*. 2008;2008:344010. [doi: 10.1155/2008/384010](https://doi.org/10.1155/2008/384010).

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Siirt /1993
Doğum Yeri ve Tarihi	Evli
Medeni Hali	İngilizce
Yabancı Dil	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü , 58140-Sivas
İletişim Adresi	esra_cvk@hotmail.com
E-posta Adresi	Siirt /1993

### Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Kayseri Yeşilhisar Anadolu Lisesi, 2011
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2012
Yüksek Lisans	Sivas Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016
Ünvan	Ebe

### İş Tecrübesi

Sağlık Bakanlığı	2018-
------------------	-------