

T.C  
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**NSAİDs (TOLFENAMİK ASİT) VE PİKOLİN TÜREVLERİ İLE  
GÜMÜŞ(I) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPISAL  
KARAKTERİZASYONU VE MEME KANSERİ HÜCRE HATLARI  
(MCF-7 VE MDA-MB-453) ÜZERİNDE ANTİKANSER  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Betül HARURLUOĞLU

Danışman: Doç. Dr. Ahmet ALTAY

KİMYA  
ANABİLİM DALI

**ERZİNCAN**  
2020  
Her Hakkı Saklıdır

## Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası

“NSAIDs (Tolfenamik Asit) ve Pikolin Türevleri İle Gümüş(I) Komplekslerinin Sentezi, Yapısal Karakterizasyonu ve Meme Kanseri Hücre Hatları (MCF-7 ve MDA-MB-453) Üzerinde Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi” isimli “Yüksek Lisans” tezim tarafımca intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 16/07/2020



**Betül HARURLUOĞLU**

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### NSAIDs (TOLFENAMİK ASİT) VE PİKOLİN TÜREVLERİ İLE GÜMÜŞ(I) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPISAL KARAKTERİZASYONU VE MEME KANSERİ HÜCRE HATLARI (MCF-7 VE MDA-MB-453) ÜZERİNDE ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Betül HARURLUOĞLU

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ahmet ALTAY

Bu çalışmada, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar grubunda yer alan tolfenamik asit (ana ligant) ile pikolin türevleri (yardımcı ligant: 2-pikolin, 4-pikolin) kullanılarak  $[Ag_2(tolf)_2(2-pic)_2]$  **1** ve  $[Ag_2(tolf)_2(4-pic)_2]$  **2** formüllü iki yeni gümüş(I) koordinasyon bileşiği sentezlendi. Sentezlenen bu komplekslerin yapıları FT-IR, elementel ve termik analiz teknikleri ile aydınlatıldı. Kompleks **1** kristal yapıda elde edildi ve tek kristal X-ışını kırınımı ile yapısı belirlendi. Kompleks **2** ise toz halinde elde edildi. Kompleks **1** ve **2** ile ilgili yapılan analiz (FT-IR, elementel ve termik analizler) sonuçlarının uyumlu olması, her iki kompleksin yapılarının benzer olabileceğini gösterdi. Yapılan çalışmalar neticesinde elde edilen veriler; komplekslerin dimerik olarak, gümüş(I) iyonunun bir 2-pic, iki tolf ligandı ve diğer gümüş(I) iyonu ile bozulmuş dörtyüzlü geometride koordine olduğunu gösterdi. Yapıda tolfenamato ligandları köprü ligandı olarak davranmaktadır. Ayrıca moleküller arası  $Ag(I)\cdots\pi$  ve  $\pi\cdots\pi$  etkileşimleri ile yapının kararlılığının arttığı gözlemlendi. Sentezlenen komplekslerinin *in vitro* antiproliferatif aktiviteleri MCF-7 ve MDA-MB-453 insan meme kanseri hücre hatlarına karşı XTT metoduyla test edildi. Elde edilen verilere göre her iki kompleksinde MCF-7 ve MDA-MB-453 hücrelerinin proliferasyonunu doz bağımlı olarak azalttığı gözlemlendi. Kompleks **2**'nin **1**'e göre her iki kanser hücre hattında daha yüksek antiproliferatif aktivite sergilediği ve ayrıca her iki kompleksinde kemoterapötik ajan olarak kullanılan carboplatin ve 5-Florourasil'e kıyasla daha düşük  $IC_{50}$  değerleriyle istatistiksel olarak çok daha yüksek antiproliferatif aktivite sergiledikleri belirlendi.

**2020, 70 sayfa**

**Anahtar Kelimeler:** Gümüş Nitrat, Hücre Kültürü, Meme Kanseri, NSAIDs, Pikolin Türevleri, Tolfenamik Asit.

## ABSTRACT

Master Thesis

### SYNTHESIS AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF SILVER(I) COMPLEXES WITH NSAIDs (TOLFENAMIC ACID) AND PICOLIN DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF ANTICANCER ACTIVITIES ON BREAST CANCER (MCF-7 AND MDA-MB-453) CELL LINES

Betül HARURLUOĞLU

Erzincan Binali Yıldırım University  
Institute of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet ALTAY

In this study, two new mixed ligand based silver(I)-tolfenamic acid including picoline derivatives, devised as  $[Ag_2(tolf)_2(2-pic)_2]$  **1** and  $[Ag_2(tolf)_2(4-pic)_2]$  **2** (tolf = tolfenamato, 2-pic = 2-picoline, 4-pic = 4-picoline) have been synthesized and identified by elemental analysis, FT-IR, thermal analysis. The structure of **1** was clarified with single-crystal X-ray diffraction while **2** was obtained in a powder form. The data clearly indicated that the silver(I) ion is coordinated to one 2-pic, two tolf ligands and other silver(I) ion demonstrating a distorted tetrahedral geometry. The deprotonated tolfenamato ligands act as a bridging bidentate ligands. The chains are further stabilized by the intramolecular  $Ag(I)\cdots\pi$  and  $\pi\cdots\pi$  interactions. The FT-IR analysis revealed that the structure of complex **1** and **2** might have a similar molecular structure. The thermogravimetric analysis displayed the presence of coordinated picoline and tolfenamato ligands in the coordination sphere. the Antiproliferative activities of the synthesized complexes were tested against human-derived breast cancer MCF-7 and MDA-MB-453 cell lines by XTT assay *in vitro*. The results showed that both complexes decreased the proliferation of both cell lines in a dose dependent manner. Complex **2** showed more antiproliferative activity than complex **1** against the tested cell lines. Moreover, both complexes were observed to exhibit statistically much more antiproliferative activity with their lower  $IC_{50}$  values than carboplatin and 5-Fluorouracil, which are used as chemotherapeutic agents in breast cancer therapy.

**2020, 70 pages**

**Keywords:** Silver Nitrate, Cell Culture, Breast Cancer, NSAIDs, Picoline Derivatives, Tolfenamic Acid.

## TEŐEKKÖR

Yüksek lisans tezimin araştırma konusu, deneysel çalışmaları, verilerin değerlendirilmesi ve yazımı sırasında gösterdikleri katkılardan dolayı saygı değer danışman hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet ALTAY ve saygı değer hocam Sayın Prof. Dr. Sema ÇAĞLAR'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında yardımını esirgemeyen doktora öğrencisi sevgili Esmâ Kübra KAĞAN YENİÇERİ'ye ayrıca teşekkür ederim.

Uzun bir aradan sonra yüksek lisans eğitimimi tamamlamam için bana cesaret veren, maddi ve manevi her türlü konuda en büyük destekçim sevgili eşim Ümit HARURLUOĞLU'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Betül HARURLUOĞLU

Temmuz, 2020

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vi
TABLolar LİSTESİ .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	ix
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. LİTERATÜRDEKİ GÜMÜŞ VE NSAİD KOMPLEKSLERİ .....</b>	<b>8</b>
2.1. {[Ag(tpp) <sub>3</sub> (asp)](dmf)} ve [Ag(tpp) <sub>2</sub> (o-Hbza)] Kompleksleri .....	8
2.2. [Ag(tpp) <sub>2</sub> (p-Hbza)] Kompleksi .....	10
2.3. [Ag <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (salH) <sub>2</sub> ] Kompleksi .....	11
2.4. {[Ag(tpp) <sub>3</sub> (napr)](H <sub>2</sub> O)} ve [Ag(tptp) <sub>2</sub> (napr)] Kompleksleri .....	12
2.5. [Ag <sub>4</sub> (μ-dicl) <sub>4</sub> (2-pic) <sub>3</sub> ], [Ag <sub>2</sub> (μ-dicl) <sub>2</sub> (3-pic) <sub>2</sub> ], [Ag <sub>2</sub> (μ-mef) <sub>2</sub> (3-pic) <sub>2</sub> ] ve [Ag <sub>2</sub> (μ-dicl) <sub>2</sub> (4-pic) <sub>2</sub> ] Kompleksleri .....	14
2.6. [Ag <sub>2</sub> (μ-mef) <sub>2</sub> (2-pymet) <sub>2</sub> ] Kompleksi .....	17
2.7. [Ag(l-dicl)] <sub>n</sub> ve [AgH(nif) <sub>2</sub> ] Kompleksleri .....	18
<b>3. KURAMSAL TERİMLER .....</b>	<b>20</b>
3.1. Cisplatin, Carboplatin ve Doksorubisin .....	20
3.1.1. Cisplatin .....	20
3.1.2. Carboplatin .....	21
3.1.3. Doksorubisin .....	23
3.2. Gümüş Tuzları ve Kullanım Alanları .....	24
3.3. NSAİDs .....	24
3.3.1. NSAİDs'in etki mekanizmaları .....	27
3.3.2. NSAİDs'in yan etkileri .....	28
3.3.3. NSAİDs'in kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması .....	30
3.4. Tolfenamik Asit ve Yapısı .....	31
3.5. Pikolinler .....	32
<b>4. MATERYAL VE YÖNTEM .....</b>	<b>34</b>
4.1. Materyal .....	34

4.1.1. Kullanılan kimyasal malzemeler .....	34
4.1.2. Kullanılan cihazlar .....	34
4.2. Yöntem .....	35
4.2.1. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$ (1) kompleksinin sentezi .....	35
4.2.2. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$ (2) kompleksinin sentezi .....	36
4.2.3. Kristal yapı tayini .....	36
4.3. <i>In Vitro</i> Antikanser Çalışmaları .....	37
4.3.1. Hücre hatları ve kültürü .....	37
4.3.2. Hücrelerin çözdürülmesi .....	37
4.3.3. Hücrelerin pasajlanması .....	38
4.3.4. Hücrelerin dondurulması .....	38
4.3.5. Hücre sayımı .....	38
4.4. Antiproliferatif Aktivite Testleri .....	40
4.4.1. Örneklerin hazırlanması .....	40
4.4.2. XTT metodu ile hücre canlılığının ölçülmesi .....	40
<b>5. ARAŞTIRMA BULGULARI .....</b>	<b>42</b>
5.1. Elementel Analiz Verileri .....	42
5.2. Komplekslerin X-Işımları .....	43
5.2.1. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$ (1) molekülünün kristal yapısı .....	43
5.3. Tolfenamik Asit ve Komplekslerin FT-IR Spektrumları .....	47
5.4. Komplekslerin Termik Analiz Çalışmaları .....	50
5.5. Komplekslerin $^1H\text{-NMR}$ Analiz Sonuçları .....	52
5.5.1. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin $^1H\text{-NMR}$ analizi .....	52
5.5.2. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin $^1H\text{-NMR}$ analizi .....	54
5.6. Gümüş Komplekslerinin Meme Kanseri Hücre Hatları Üzerine Antiproliferatif Aktivite Sonuçları .....	55
5.7. Ag(I) ve Ag(II) Komplekslerinin Doz Bağımlı Olarak MDA-MB-453 Hücre Hattı Üzerindeki Mikroskopik Görüntüleri .....	58
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>61</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>63</b>
ÖZGEÇMİŞ .....	71

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Kanserın kazanılmış yetenekleri .....	1
Şekil 1.2. Tümör gelişiminin basit modeli .....	3
Şekil 1.3. Östrojenin meme kanseri üzerindeki etkisi.....	5
Şekil 1.4. MCF-7 hücre hattının tipik morfolojisi.....	5
Şekil 2.1. [Ag(tpp) <sub>3</sub> (asp)](dmf) (aspH = o-asetilsalisilik asit ve tpp = trifenilfosfin) kompleksi .....	8
Şekil 2.2. [Ag(tpp) <sub>2</sub> (o-Hbza)] (o-HbzaH = o-hidroksibenzoik asit) kompleksi .....	9
Şekil 2.3. [Ag(tpp) <sub>2</sub> (p-Hbza)] (p-HbzaH = 4-hidroksibenzoik asit) kompleksi .....	10
Şekil 2.4. [Ag <sub>2</sub> (NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (salH) <sub>2</sub> ] (salH <sub>2</sub> = salisilik asit) kompleksi .....	11
Şekil 2.5. [Ag(tpp) <sub>3</sub> (napr)](H <sub>2</sub> O) (nap = naproksen, ttp = tris (p-tolyl)phosphine) kompleksi .....	12
Şekil 2.6. [Ag(ttp) <sub>2</sub> (napr)] kompleksi .....	13
Şekil 2.7. [Ag <sub>4</sub> (μ-dicl) <sub>4</sub> (2-pic) <sub>3</sub> ] kompleksi .....	14
Şekil 2.8. [Ag <sub>2</sub> (μ-dicl) <sub>2</sub> (3-pic) <sub>2</sub> ] kompleksi .....	15
Şekil 2.9. [Ag <sub>2</sub> (μ-mef) <sub>2</sub> (3-pic) <sub>2</sub> ] kompleksi .....	15
Şekil 2.10. [Ag <sub>2</sub> (μ-dicl) <sub>2</sub> (4-pic) <sub>2</sub> ] kompleksi .....	16
Şekil 2.11. [Ag <sub>2</sub> (μ-mef) <sub>2</sub> (2-pymet) <sub>2</sub> ] kompleksi .....	17
Şekil 2.12. [Ag(l-dicl)] <sub>n</sub> kompleksi .....	18
Şekil 2.13. [AgH(nif) <sub>2</sub> ] kompleksi .....	18
Şekil 3.1. Cisplatin'in moleküler yapısı .....	21
Şekil 3.2. Cisplatin oluşum reaksiyonu .....	21
Şekil 3.3. Carboplatin'in moleküler yapısı .....	22
Şekil 3.4. Carboplatin oluşum reaksiyonu .....	22
Şekil 3.5. Doksorubisin'in moleküler yapısı .....	23
Şekil 3.6. NSAIDs'in etki mekanizması .....	27
Şekil 3.7. Tolfenamik asitin moleküler yapısı .....	31
Şekil 3.8. Piridin yapısı .....	33
Şekil 3.9. 2-pikolin yapısı .....	33
Şekil 3.10. 4-pikolin yapısı .....	33
Şekil 4.1. Hemositometre ile canlı hücre sayımı .....	39
Şekil 4.2. XTT tetrazolyumun XTT formazana indirgenmesi .....	40



Şekil 4.3. Kompleks 1 ve 2'nin XTT analizinin 96 kuyucuklu plaka gösterimi .....	41
Şekil 5.1. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$ (1) kompleksinin molekül yapısı .....	43
Şekil 5.2. Moleküller arası $\pi \cdots \pi$ ve $Ag \cdots \pi$ etkileşimleri .....	42
Şekil 5.3. Tolfenamik asit ligandının FT-IR spektrumu .....	47
Şekil 5.4. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumu .....	48
Şekil 5.5. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumu .....	48
Şekil 5.6. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin TG/DTA/DTG eğrileri .....	51
Şekil 5.7. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin TG/DTA/DTG eğrileri .....	51
Şekil 5.8. (a) Tolfenamik asit (b) 2-pikolin (c) 4-picolin moleküllerinin şekilleri .....	52
Şekil 5.9. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin NMR spektrumu .....	52
Şekil 5.10. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin NMR spektrumu .....	54
Şekil 5.11. Ag(I) ve Ag(II) komplekslerinin MCF-7 hücre hattı üzerindeki doz bağımlı antiproliferatif aktiviteleri .....	56
Şekil 5.12. Ag(I) ve Ag(II) komplekslerinin MDA-MB-453 hücre hattı üzerindeki doz bağımlı antiproliferatif aktiviteleri. ....	56
Şekil 5.13. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]/10\mu\text{M}$ konsantrasyon mikroskopik görüntü .....	58
Şekil 5.14. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]/10\mu\text{M}$ konsantrasyon mikroskopik görüntü .....	58
Şekil 5.15. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]/1\mu\text{M}$ konsantrasyon mikroskopik görüntü .....	59
Şekil 5.16. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]/1\mu\text{M}$ konsantrasyon mikroskopik görüntü .....	59
Şekil 5.17. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]/0.5\mu\text{M}$ konsantrasyon mikroskopik görüntü .....	60
Şekil 5.18. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]/0.25\mu\text{M}$ konsantrasyon mikroskopik görüntü .....	60

## TABLULAR LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 1.1. Kanser genleri .....	2
Tablo 3.1. NSAIDs'ın tarihçesi.....	26
Tablo 3.2. NSAIDs'ın kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması .....	30
Tablo 3.3. Pikolin ligantlarının özellikleri .....	32
Tablo 5.1. Komplekslerin molekül ağırlıkları, elementel analiz ve % verimleri .....	42
Tablo 5.2. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$ kompleksine ait kristalografik veriler .....	46
Tablo 5.3. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$ kompleksine ait bağ uzunlukları ve bağ açıları .....	47
Tablo 5.4. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$ kompleksinde moleküler etkileşimler .....	47
Tablo 5.5. Gümüş komplekslerinin ve kemoterapötik ajan carboplatinin MCF-7 ve MDA-MB-453 kanser hücre hatları üzerindeki $IC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) değerleri .....	57

## SİMGELER ve KISALTMALAR

### Simgeler

Å	Angstrom ( $10^{-9}$ m)
$\lambda$	Dalga boyu, nm
2-pic	2-pikolin
4-pic	4-pikolin
Htolf	Tolfenamik asit
Tolf	Tolfenomato

### Kısaltmalar

A-498	İnsan Böbrek Adenokarsinoması
Ag	Gümüş
Cal-27	Skvamöz Karsinoma Dili
COX	Siklooksijenaz
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DTA	Diferansiyel Termik Analiz
DTG	Diferansiyel Termogravimetri
EMEM	Eagle's Minimum Essential Medium
ER	Östrojen Hormonları
FBS	Fetal Sığır Serumumu
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
$^1\text{H-NMR}$	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
HepG2	İnsan Karaciğer Kanseri Hücre Dizisi
HT-29	İnsan Kolorektal Kanseri Hücre Hattı
KOH	Potasyum Hidroksit
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LMS	Leiomyosarkoma
MCF-7	İnsan Meme Adenokarsinoması

MDA-MB-453	İnsan Meme Adenokarsinoması
NSAIDs	Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar
PBS	Fosfat Tamponu
Pen-Strep	Penisilin Streptomisin
PG	Prostaglandin
UV-Vis	Ultraviyole ve Görünür Işık
XTT	2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide
3T3-L1	Normal Hücre Hattı



## 1. GİRİŞ

Kanser geniş manasıyla insan vücudunun farklı bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalmasıyla oluşan yüzden fazla hastalık grubudur. Yani anormal hücrelerin kontrol dışı artışı ile başlar. Her ne kadar kanser hücrelerinin esas özelliğinin kontrolsüz çoğalmaları olduğu bilinse de bunun dışında birçok farklı biyolojik özellikleri de bulunmaktadır. Bu özellikler;

- Hücre kültürlerinde kontak inhibisyonundan kaçabilme,
- Bölünebilmek için dış uyaranlara ihtiyaç duymama,
- Çoğalmayı engelleyici sinyallere tepkisizlik,
- Apoptozisten kaçabilme,
- Anjiyogenezi (tomurcuklanma yolu ile yeni damarların oluşması, gelişmesi) uyarabilme,
- Metastaz yapabilme,
- Bağışıklık sisteminden kaçabilme şeklinde sıralanabilir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Kanserlin kazanılmış yetenekleri.

Kanserle ilişkili 4 gen tipi vardır. Bu genler;

*Tümör baskılayıcı genler* : Hücrenin kontrolsüz çoğalmasını engellerler.

*Onkogenler* : Kontrolünü kaybetmiş protein kodlayan genlerdir. Kanserin agresif şekilde gelişmesine neden olurlar. Proto-onkogenler ise mutasyonlar veya artmış gen ekspresyonu sebebiyle onkogene dönüşebilen normal genlerdir. Hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen proteinleri kodlarlar.

*DNA tamir genleri* : DNA'daki hasarların tamirinden sorumludurlar.

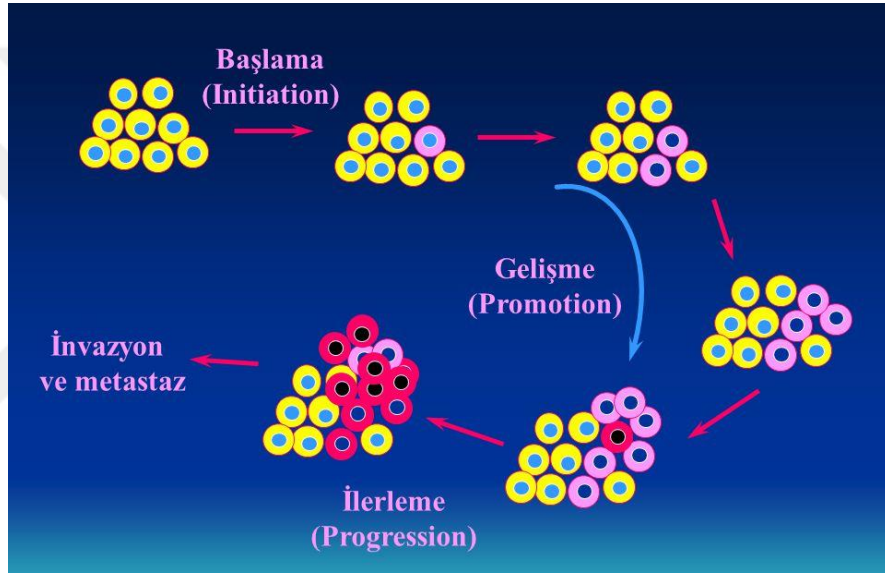
*Apoptozis genleri* : Çok hücreli organizmalarda genetik materyal tarafından karar verilen programlı hücre ölümünden sorumludurlar.

**Tablo 1.1.** Kanser genleri

<b>GENİN TÜRÜ</b>	<b>NORMAL FONKSİYONU</b>	<b>MUTASYON DURUMUNDA FONKSİYONU</b>
Onkogenler	Bölünmeyi tetikler	Anormal bölünme hızı veya normalde bölünmeyen bir hücrede bölünmenin tetiklenmesi
Tümör Baskılayıcı Genler	Hücre bölünmesini baskılar	Bölünme baskılanmasının başarılabilmesi
DNA Tamir Genleri	DNA mutasyonlarını tamir eder	DNA mutasyonlarının tamir edilememesi
Apoptozis Genleri	Programlı hücre ölümü gerçekleştirir	Hücre ölümüne direnç gösterilmesi

Kanser oluşumunun nedenlerini; sigara, alkol, bir takım virüsler, radyasyon, beslenme alışkanlıkları, kimyasal uyarılar, hareketsiz yaşam, çevre kirliliği, aşırı güneş ve röntgen ışınları, solaryum, genetik ve yaş, enfeksiyon hastalıkları, mesleki nedenler, stres ve çalışma ortamı şartları şeklinde sıralayabiliriz.

Karsinogenezis (kanser oluşum süreci); başlangıç evresi (initiation), gelişme evresi (promotion) ve ilerleme evresi (progression) olmak üzere 3 aşamadan oluşmaktadır. Hücrelerin karsinojenik etkene maruz kaldığı ve kanserli hücrelerin oluştuğu ilk basamak başlangıç evresidir. Hücrelerdeki bu değişim geri dönülemez olur ve hücreler tümör oluşmadan uzun bir süre bu şekilde kalır. Kanser hücrelerinin çoğalmaya başladıkları ve klinik/patolojik olarak belirlenebildikleri oluşumlara yol açtıkları ikinci basamak gelişme evresidir. Tümör oluşumun gerçekleştiği, oluşan tümörün bulunduğu organın tamamına yayıldığı veya metastaz yaptığı üçüncü basamak ise ilerleme evresidir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Tümör gelişiminin basit modeli.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO-World Health Organization) istatistiklerine göre 2018 yılında 9,6 milyon insanın kanser sebebiyle yaşamını yitirdiği değerlendirilmektedir. Kanser, dünya üzerinde meydana gelen ölümlerin sebebi olarak ikinci sırada yer almakta ve 2012 yılından günümüze kadar kanser sebebiyle ölümlerde artış olduğu gözlemlenmektedir (WHO, 2020).

Türkiye’de ölüm sebeplerinin ikinci sırasında iyi huylu ve kötü huylu tümörler gelmektedir. Cinsiyetlere göre bakıldığında ise erkeklerde en çok görülen kanser türü akciğer kanseri iken kadınlarda ilk sırayı meme kanseri almaktadır.

Ülkemizde erkeklerde en çok görülen kanser türleri; akciğer, prostat, deri, mesane, mide, kolon, larinks, rektum, non-hodgkin ve beyin-sinir sistemi şeklinde sıralanıırken,

Kadınlarda en çok görülen kanser türleri; meme, deri, tiroid, mide, endometrium, kolon, akciğer, over, lenfoma serviks ve non-hodgkin lenfoma şeklinde sıralanabilir.

Meme kanseri kadınlarda görülen tüm kanserlerin %30'unu oluşturmaktadır. Her yıl Avrupa'da 180.000, Amerika Birleşik Devletlerinde 184.000 yeni olgu saptanmaktadır (Haydaroğlu vd., 2005).

40 değişik Avrupa ülkesinde, kanser insidansı ve mortalitesi üzerinde yapılan çalışmalarda, akciğer ve kolorektal kanser türlerinden sonra kadınlardaki meme kanseri insidansının %12.8'lik bir oranla üçüncü sırada olduğu gösterilmiştir (Boyle ve Ferlay, 2005).

Meme kanseri risk faktörlerini; obezite, yetersiz beslenme, fiziksel aktivite azlığı, alkol, sigara, genetik kalıtsal özellikler, DNA hasarına karşı oluşan hücresel yanıtta rol oynayan proteinleri kodlamakla görevli BRCA1 ve BRCA2 genleri, meme gelişimi esnasında radyasyona maruz kalma ve cinsel hormonlar, genetik yatkınlık şeklinde sıralayabiliriz.

Hormonlar karsinogenezde önemli bir yer tutmaktadır (Karakuş, 2010). Östrojen hormonunun en büyük risk faktörü oluşturan hormon olduğu yapılan çalışmalar neticesinde bildirilmiştir (Martin vd., 1990; Martin ve Weber, 2000).

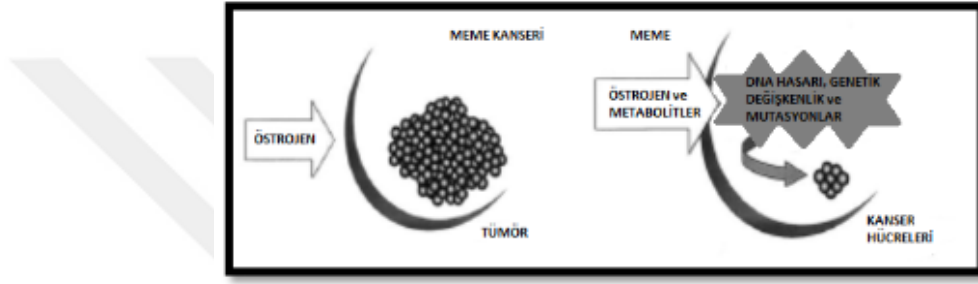
Sahip oldukları östrojen reseptörleri (ER) nedeniyle meme ve uterus dokusu östrojenin etkilerine açık bir haldedir. Meme kanserlerinde ER pozitifliğinin % 40-80 civarında seyrettiği anlaşılmıştır (Kömürcü, 1995).

Meme hücrelerinde, hücre proliferasyonunu uyarıcı etki göstermesi östrojenlerin kanser gelişiminde ki en önemli etkisi olarak değerlendirilmektedir (Nandi vd., 1995; Feigelson ve Henderson, 1996; Jefcoate vd., 2000; Tüzüner, 2008).



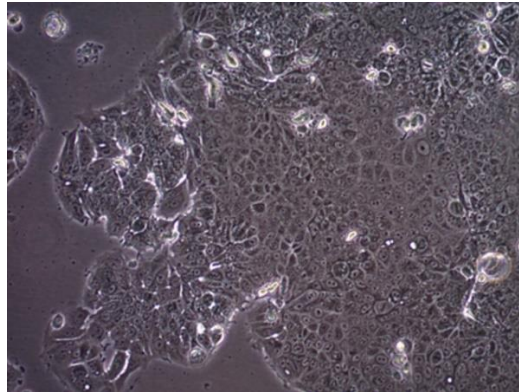
Ayrıca tek zincir kırılmalarına, artmış 8-hidroksiguanin oluşumuna, östrojen-DNA adduktlarına, protein oksidasyonuna ve lipid peroksidasyonuna neden olarak DNA hasarı oluşturan serbest radikallerin, östrojen ve metabolitleri vasıtasıyla oluşumlarının teşvik edildiği bildirilmiştir (Mobley vd., 1999; Liehr, 2000; Matsui vd., 2000; Tüzüner, 2008).

ER meme kanserinin başlangıç ve ilerleme evresinde aracı rol oynadığından kanser genleri olarak düşünülebilir ancak tümör baskılayıcı gen sınıflarına dâhil edilemezler (Öztürk, 2006).



**Şekil 1.3.** Östrojenin meme kanseri üzerindeki etkisi.

MCF-7 (İnsan Meme Adenokarsinoma), meme kanseri hücre hattı olup 1970 senesinde bir Kafkas kadından izole edilmiştir. Meme kanseri çalışmalarında meme epiteline has bir takım özellikleri barındırdığından yaygın olarak kullanılmaktadır ve östrojen reseptörüne sahip olması en önemli özelliğidir. Sitokeratine karşı duyarlı olması ise MCF-7 hücre hattının bir başka özelliğidir. MCF-7 hücre hattı, *in vitro* ortamda kubbeler oluşturarak tek katlı katmanlarda büyür (Şekil 1.4).



**Şekil 1.4.** MCF-7 hücre hattının tipik morfolojisi.

21.yüzyılın başlarında akciğer kanseri nadir olarak görülürken günümüzde ölüm oranı en yüksek kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Küresel çapta tüm kanserlerin %12.8'ini, kanser ölümlerinin ise %17.8'ini akciğer kanseri oluşturmakta olup insidansı her yıl %0,5 artmaktadır (Parkin vd., 1999).

Belirtildiği şekilde her yıl kanser nedeniyle dünyada milyonlarca insan yaşamını yitirmektedir. Kanserden kaynaklanan ölümlerin önüne geçebilmek amacıyla bilim insanları çalışmalar yapmaktadır. Özellikle metal esaslı ilaçların kansere yönelik etkileri üzerinde araştırmalar gerçekleştirilmektedir. Metal esaslı ilaçlara olan ilgi cisplatinin antikanser aktivitesinin keşfedilmesiyle önem kazanmıştır. Ancak cisplatinin bir takım yan etkilere sahip olduğunun anlaşılması üzerine bilim insanları daha düşük toksik etkiye sahip ilaçlar bulmaya yönelmiştir. Bu kapsamda gümüş(I) komplekslerinin daha yüksek aktiviteye sahip olduğunun anlaşılması bu komplekslere olan ilgiyi artırmıştır.

Ayrıca yapılan epidemiyolojik çalışmalar non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarında (NSAIDs), kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra birçok kanser türünde ölüm oranını düşürdüğü gözlemlenmiştir. Felix Hoffman tarafından 1897 yılında ilk NSAID olan asetilsalisilik asit (Aspirin) sentezlenmesinden sonra NSAID terimi ilk kez fenilbutazon için 1949 yılında kullanılmıştır. 1971 yılında ise Sir John Vane etki mekanizmasının siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu olduğunu belirlemiştir. COX enziminin, tek bir molekül olmadığını ve izomerlerinin bulunduğunun anlaşılması, etki mekanizmalarının çözülmesi ile yan etkilerinin saptanması sonucunda kullanım alanı genişlemiştir (Ardoin ve Sundry, 2006).

NSAIDs, reçete olarak en sık yazılan ilaç grupları içerisinde bulunmaktadır. Avrupa genelinde tüm reçetelerin %7,7'sini oluşturmasına rağmen dünyada reçetesiz olarak satılan İbuprofen ve Aspirin'in bu istatistiğe eklendiği düşünüldüğünde aslında gerçek oranın daha fazla olduğu değerlendirilmektedir (Jones, 2001).

Kullanım oranı kadınlarda daha fazla olmakla birlikte yaş ilerlemesiyle bu oran artmaktadır. %90 oranında 65 yaş ve üzerine reçete edildikleri bilinmektedir (Sostres vd., 2010).

NSAIDs'in etkileri, protanoidlerin (prostaglandin, prostasiklin ve tombaksan) sentezinden sorumlu olan COX enzim inhibisyonu ile ortaya çıkmaktadır (Vane, 1971; Tamay ve Sipahi Çimen, 2019).

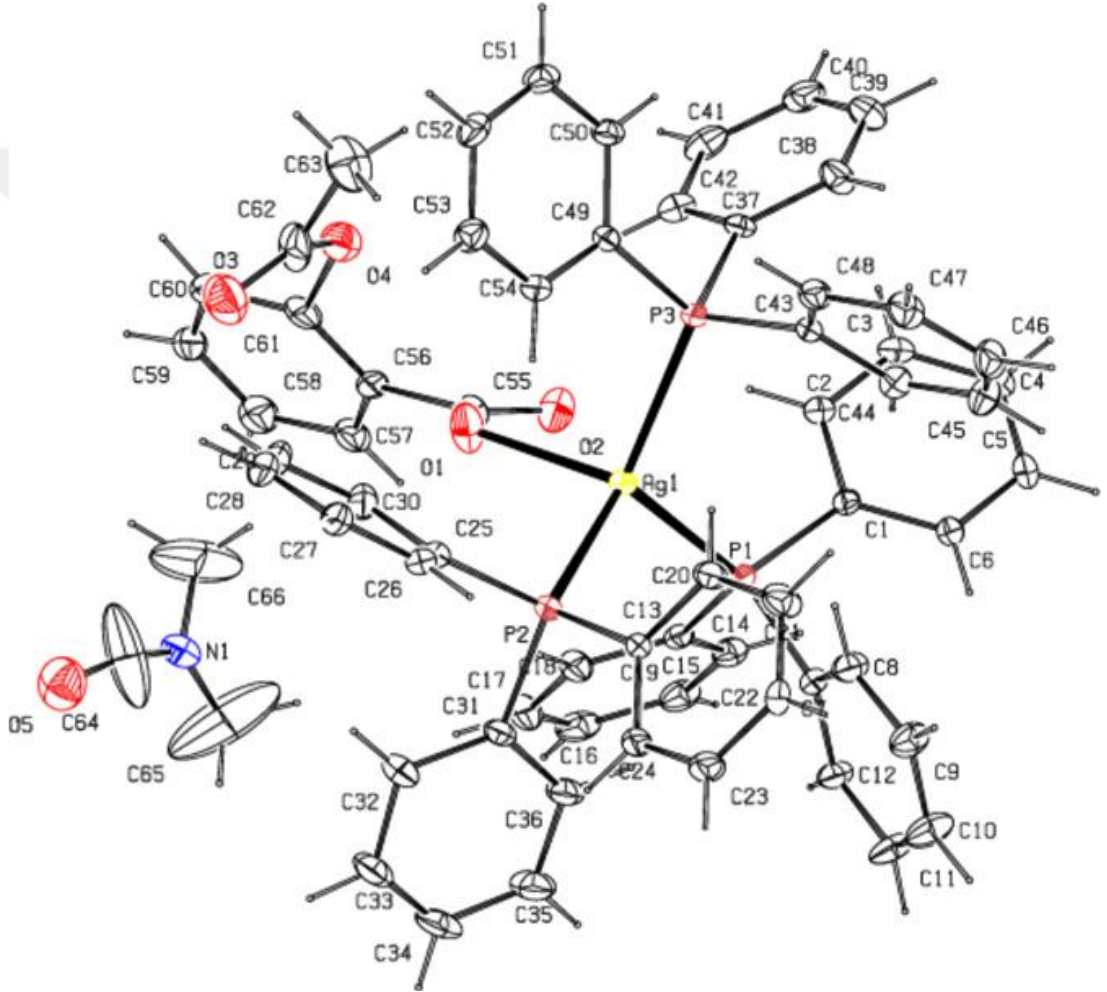
Analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve anti-inflamatuvar (inflamasyonu azaltıcı) ilaçlar olarak kullanılırlar. NSAIDs'in en çok kullanılan ve tercih edilen ilaç grubu olmasını sağlayan sebepler şunlardır;

- Periferik ve santral düzeyde ağrı iletimini durdurmaları,
- Yoğun sedasyon yapmamaları,
- İnflamatuvar yanıtı azaltmaları,
- Uyku paternini yapmamaları,
- Psikolojik aktiviteyi baskılamamaları,
- Bağımlılık yapmamaları,
- Gastrik hareketi azaltmamaları,
- Etkisiz ve yavaş solunuma yol açmamaları,
- Başka grup analjeziklere sinerjik etki yapmamaları,
- İdrar tutunumuna yol açmamaları (Göktürk, 2017).

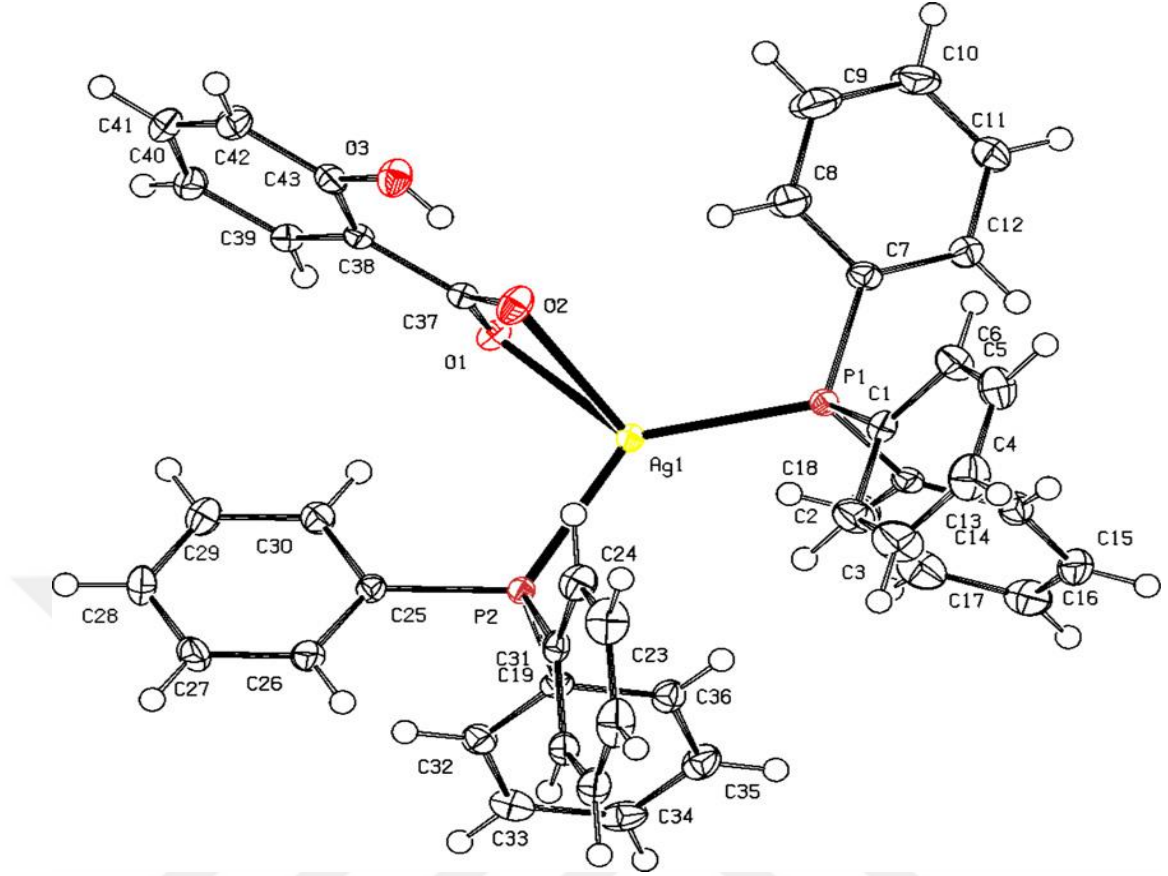
## 2. LİTERATÜR ÖZETİ

Günümüze kadar Ag(I) iyonları, NSAIDs ve farklı ligandlar kullanılarak sentezlenen komplekslerle ilgili bilimsel araştırmalar incelendiğinde, komplekslerin hem cisplatin hem de serbest liganda göre daha etkin antikanserojen etkiye sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bu araştırmalardan bazıları aşağıda gösterilmiştir.

### 2.1. {[Ag(tpp)<sub>3</sub>(asp)](dmf)} ve [Ag(tpp)<sub>2</sub>(o-Hbza)] Kompleksleri



**Şekil 2.1.** {[Ag(tpp)<sub>3</sub>(asp)](dmf)} (aspH = o-asetilsalisilik asit ve tpp = trifenilfosfin) kompleksi.

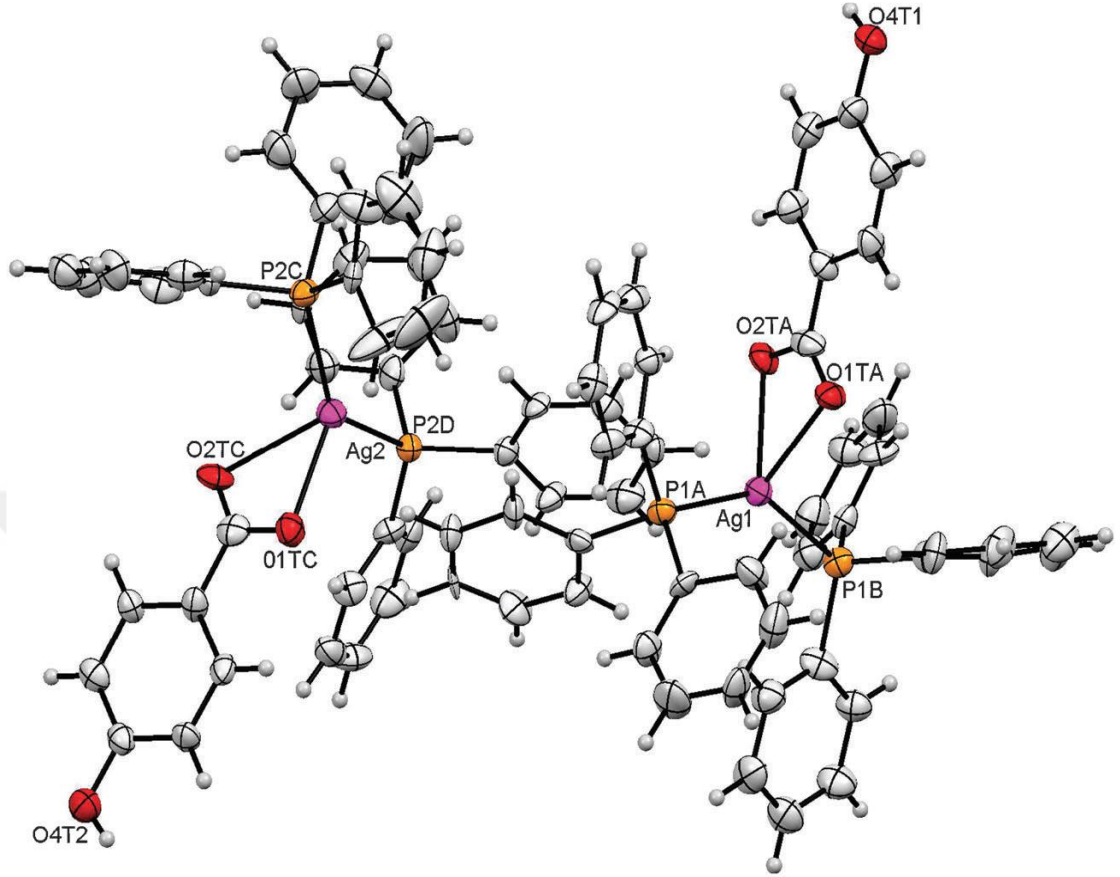


**Şekil 2.2.**  $[Ag(tpp)_2(o-Hbza)]$  ( $o-HbzaH = o$ -hidroksibenzoik asit) kompleksi.

$\{[Ag(tpp)_3(asp)](dmf)\}$  (**1**) ve  $[Ag(tpp)_2(o-Hbza)]$  (**2**) formülüne sahip iki yeni karışık ligant-Ag(I) kompleksleri sentezlenmiş, sentezlenen bu komplekslerin yapıları elementel analiz, spektroskopik teknikler ve X-ray kristalografisi ile aydınlatılmış, kompleks **1**'de, üç fosfor (tpp'den gelen) ve protonunu kaybetmiş aspirin ligandından gelen bir karboksil oksijen atomu ile kompleks **2**'de, iki fosfor atomu ve  $o-Hbza$  anyonundan gelen iki karboksil oksijen atomunun, Ag(I) iyonu etrafında tetrahedral geometrik yapı oluşturdukları gözlemlenmiştir.

Kompleks **1** ve **2** ile  $AgNO_3$ ; leiomyosarkoma (LMS), MCF-7 ve insan fetal akciğer fibroblastları (MRC-5) hücrelerine karşı *in vitro* olarak MTT (Metiltiazol Difenil Tetrazolyum) tahlili ile denenmiş, komplekslerin cisplatinle oranla LMS ve MCF-7 kanser türlerinde daha aktif olduğu görülmüştür (Poyraz vd., 2011).

## 2.2. [Ag(tpp)<sub>2</sub>(p-Hbza)] Kompleksi

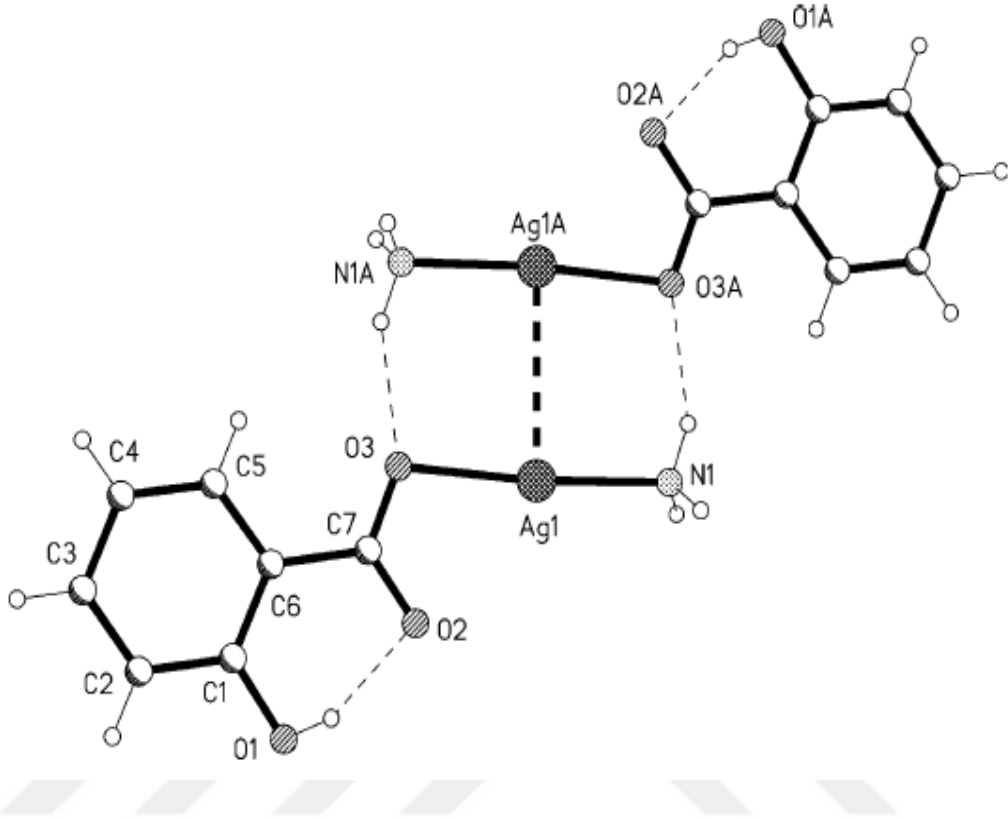


Şekil 2.3. [Ag(tpp)<sub>2</sub>(p-Hbza)] (p-HbzaH = 4-hidroksibenzoik asit) kompleksi.

[Ag(tpp)<sub>2</sub>(p-Hbza)] formüllü yeni bir karışık ligant-Ag(I) kompleksi sentezlenmiş ve sentezlenen bu kompleksin yapısı elementel analiz, m.p., FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR, UV-vis, ESI-MS spektroskopik teknikleri ve X-ray kristalografisi ile tanımlanmış, komplekste tpp'den gelen iki fosfor atomu ile karboksil grubundan gelen oksijen atomunun, Ag(I) iyonu etrafında tetrahedral geometrik yapı oluşturdukları gözlemlenmiştir.

Kompleks sitotoksik aktivitesi için; LMS ve MCF-7 hücrelerine karşı *in vitro* olarak MTT ve trypan blue teknikleri ile denenmiş, kompleksin cisplatine oranla LMS ve MCF-7 kanser türlerinde yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu görülmüştür (Banti vd., 2012).

### 2.3. $[Ag_2(NH_3)_2(salH)_2]$ Kompleksi

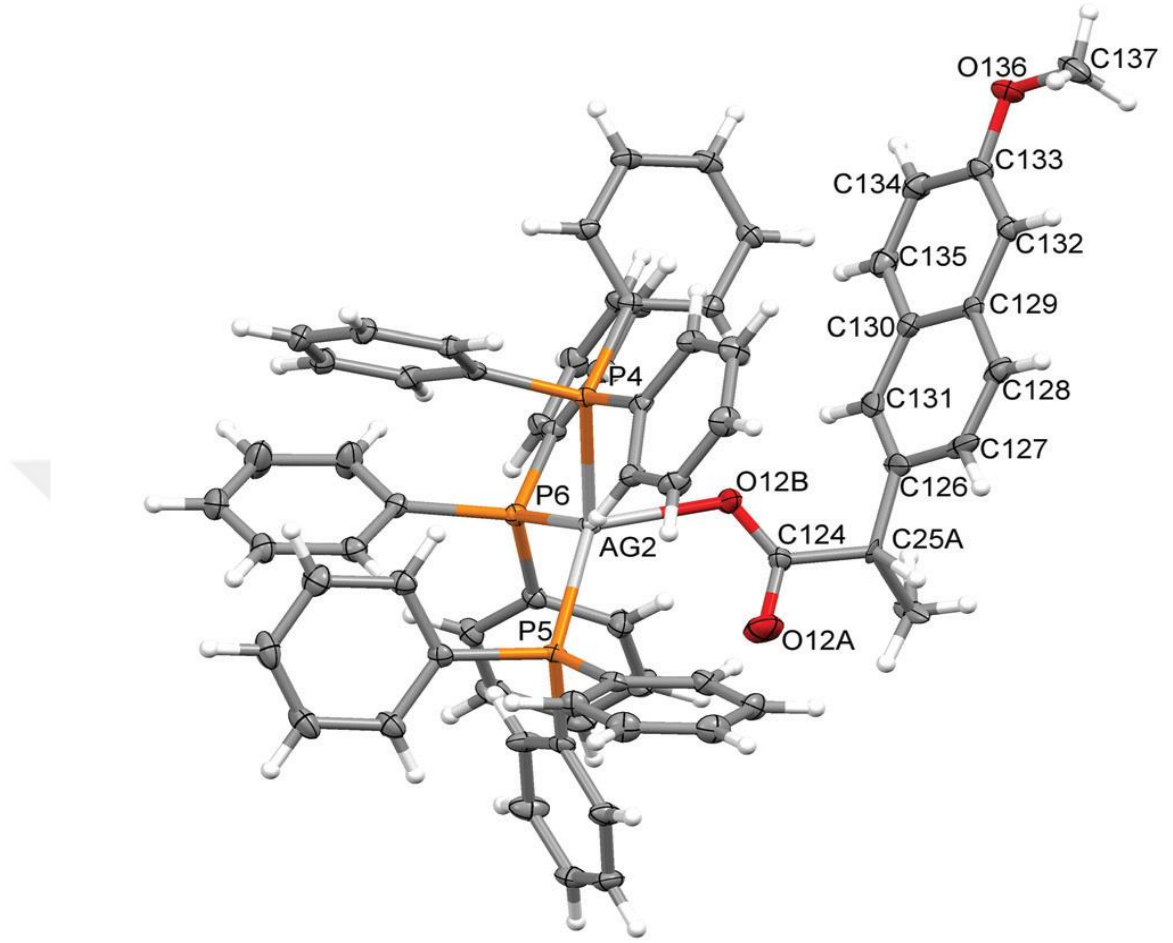


Şekil 2.4.  $[Ag_2(NH_3)_2(salH)_2]$  ( $salH_2$  = salisilik asit) kompleksi.

Salisilik asit ve konsantre  $NH_3$  kullanılarak  $[Ag_2(NH_3)_2(salH)_2]$  formüllü Ag(I) kompleksi sentezlenmiş, sentezlenen kompleks X-ray kristalografisi ile karakterize edilmiş, bir salisilat-karboksilat oksijeni ile bir amonyak azot atomunun, her bir Ag(I) metaliyle koordine oldukları, kompleksteki  $[Ag_2(NH_3)(salH)]$  biriminin bir Ag-Ag bağı ile bağlanarak dimerik yapı oluşturduğu gözlemlenmiştir.

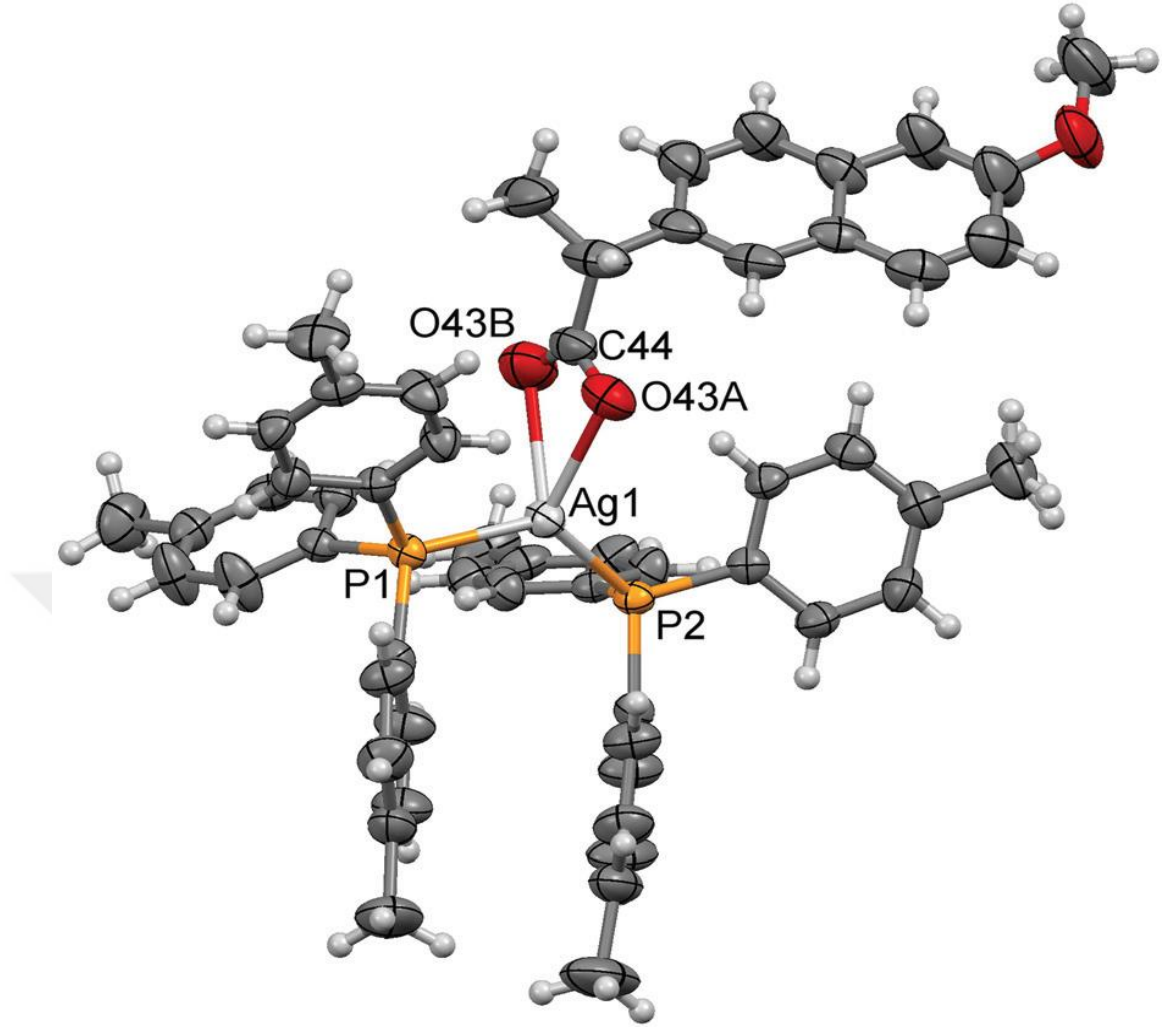
Kompleks; skuamöz karsinoma diline (Cal-27), HepG2 (İnsan Karaciğer Kanseri Hücre Dizisi)'ye ve insan böbrek adenokarsinomasına (A-498) karşı denenmiş, tüm hücrelerde gümüş tuzunun ve kompleksin  $SalH_2$  serbest ligandına oranla daha aktif olduğu görülmüştür (Coyle vd., 2004).

## 2.4. {[Ag(tpp)<sub>3</sub>(napr)](H<sub>2</sub>O)} ve [Ag(tptp)<sub>2</sub>(napr)] Kompleksleri



**Şekil 2.5.** {[Ag(tpp)<sub>3</sub>(napr)](H<sub>2</sub>O)} (nap = naproksen, tptp = tris (p-tolyl)phosphine) kompleksi.



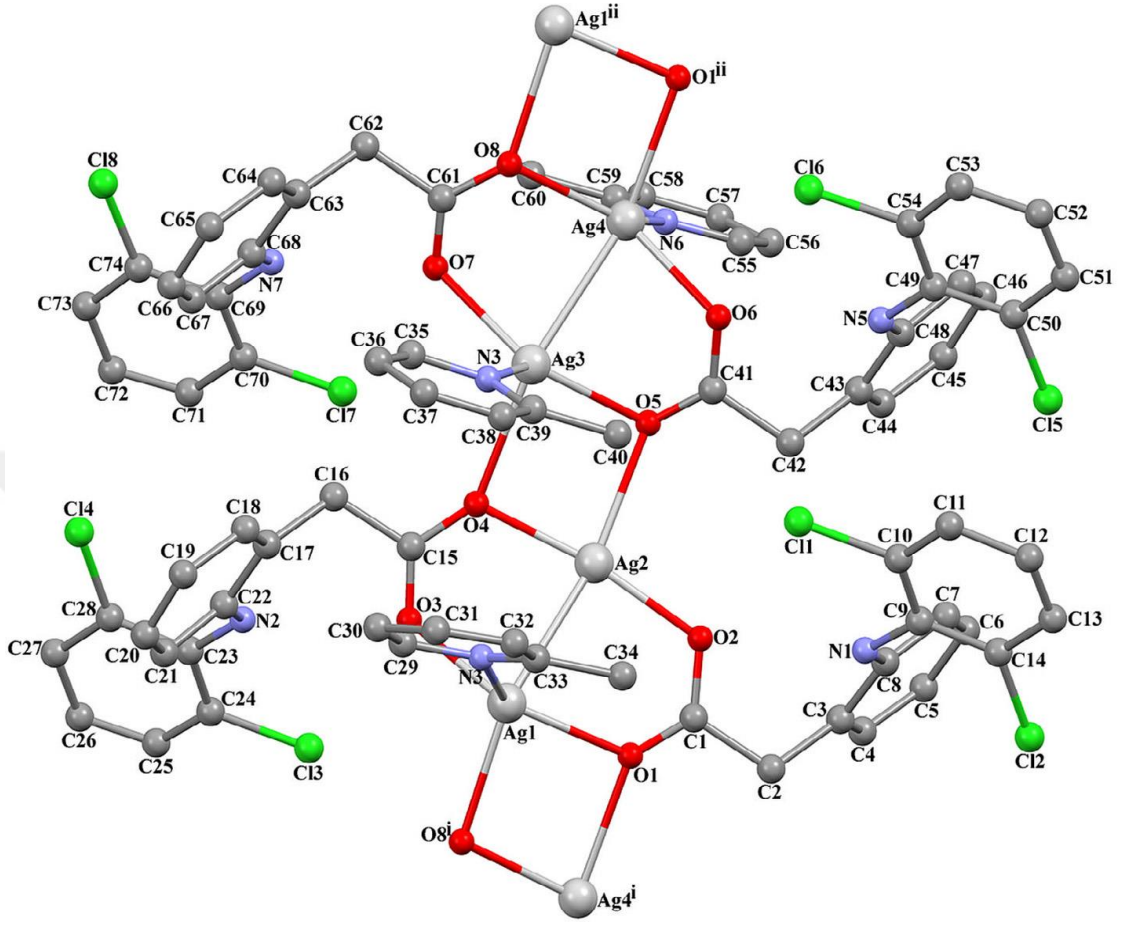


Şekil 2.6.  $[Ag(tpp)_2(napr)]$  kompleksi.

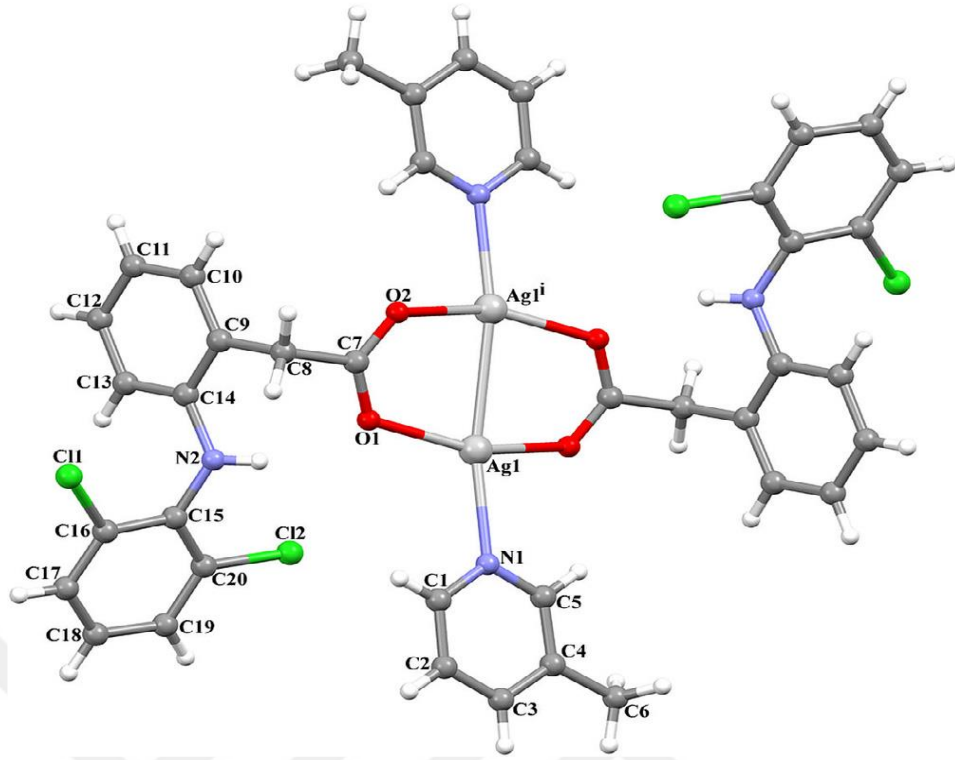
Banti ve arkadaşları, anti-inflamatuar bir ilaç olan naproksen ve trifenilfosfin (tpp) veya tri (para-toli) fosfin (tpp) kullanarak,  $\{[Ag(tpp)_3(napr)](H_2O)\}$  (**1**) ve  $[Ag(tpp)_2(napr)]$  (**2**) formüllü iki yeni karışık ligand-Ag(I) kompleksleri sentezlemiş, sentezlenen komplekslerin yapıları m.p., Raman, FT-IR, UV-vis,  $^1H$ -NMR, ESI-MS spektroskopik teknikleri ve X-ray kristalografisi ile tanımlanmıştır.

Kompleksler antiproliferatif aktiviteleri için; MCF-7 hücrelerine karşı denenmiş, komplekslerin cisplatine ve naproksene oranla kanser hücrelerinde 10 kata kadar daha yüksek etki gösterdiği görülmüştür (Banti vd., 2014).

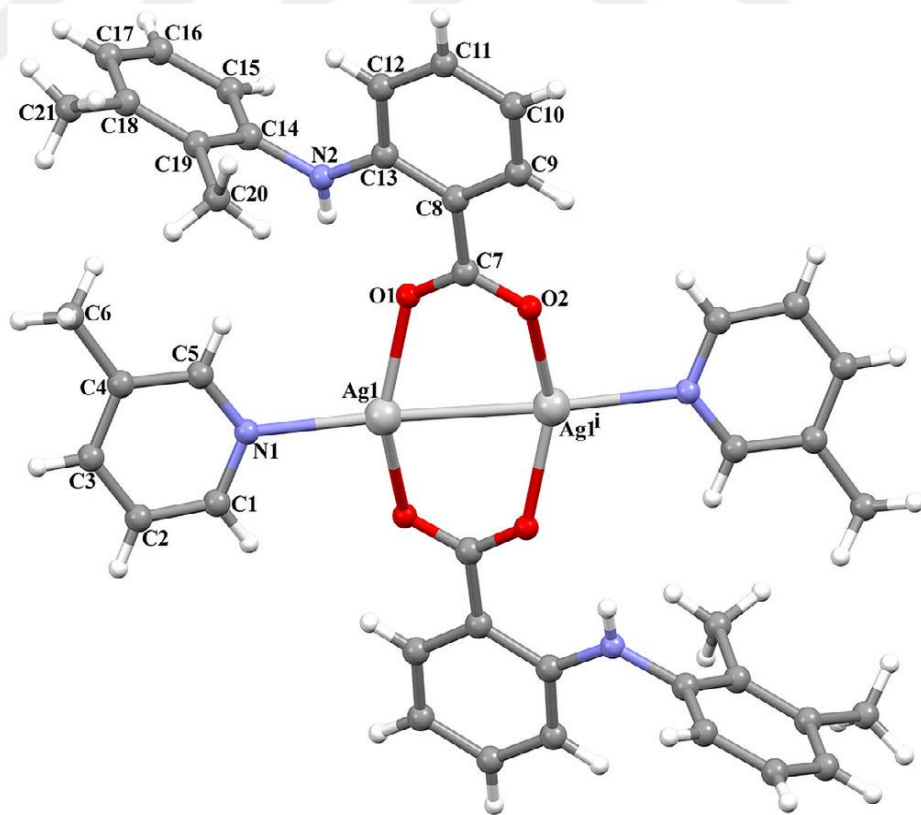
2.5.  $[\text{Ag}_4(\mu\text{-diCl})_4(2\text{-pic})_3]$ ,  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-diCl})_2(3\text{-pic})_2]$ ,  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-mef})_2(3\text{-pic})_2]$  ve  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-diCl})_2(4\text{-pic})_2]$  Kompleksleri



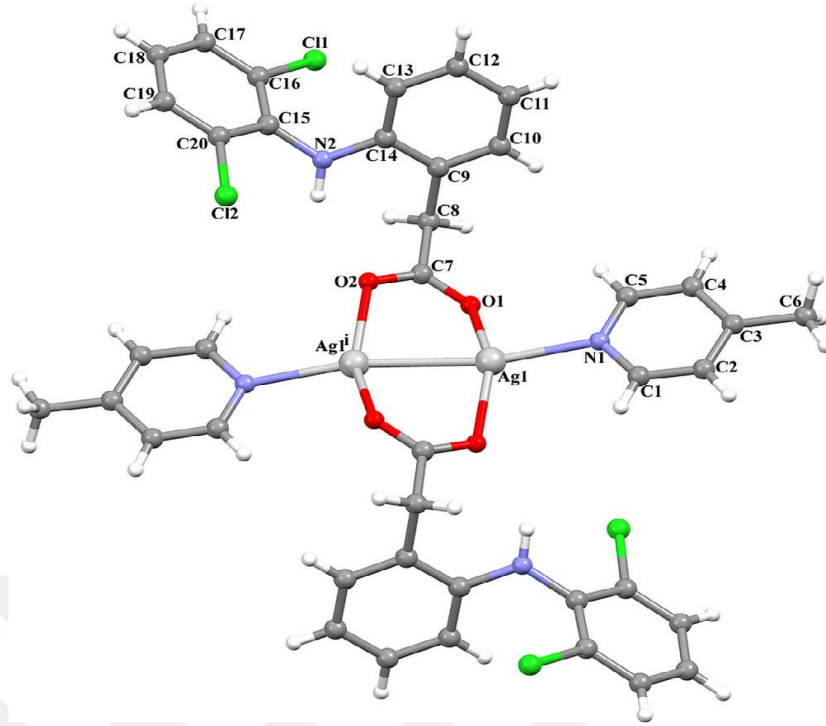
Şekil 2.7.  $[\text{Ag}_4(\mu\text{-diCl})_4(2\text{-pic})_3]$  kompleksi.



Şekil 2.8.  $[Ag_2(\mu\text{-dicl})_2(3\text{-pic})_2]$  kompleksi.



Şekil 2.9.  $[Ag_2(\mu\text{-mef})_2(3\text{-pic})_2]$  kompleksi.



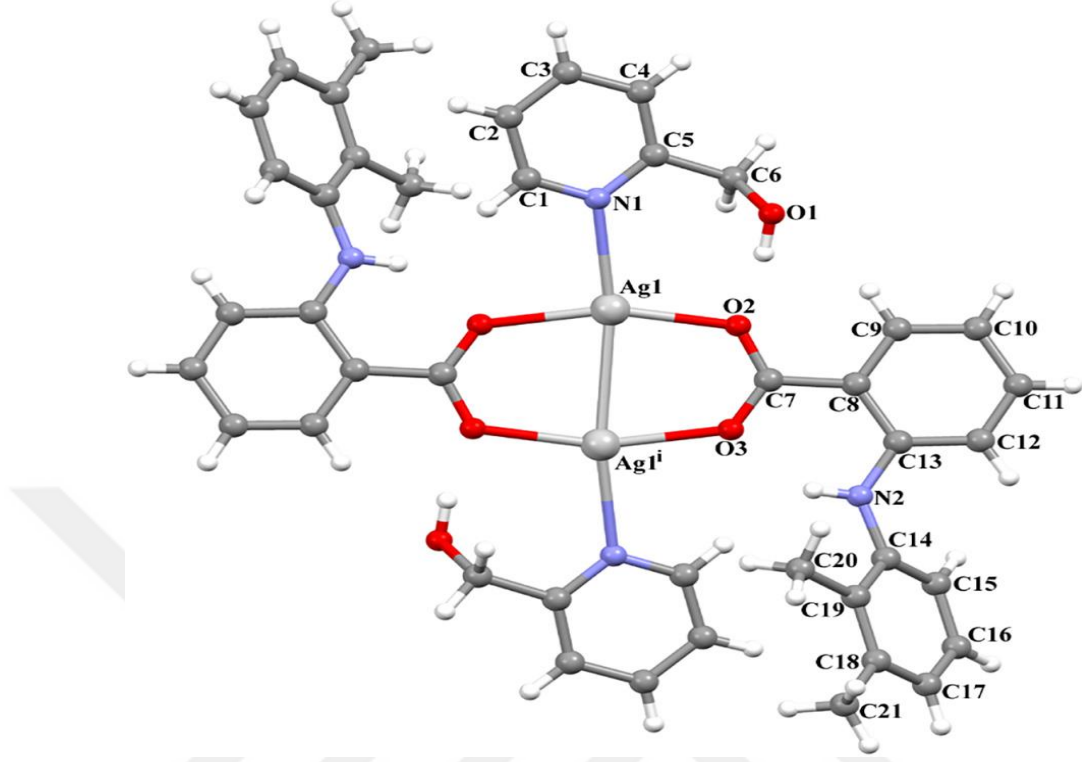
**Şekil 2.10.**  $[Ag_2(\mu\text{-dicl})_2(4\text{-pic})_2]$  kompleksi.

NSAIDs'dan olan diklofenak ve mefenamik asit (picolin türevleri içeren) kullanılarak altı yeni Ag(I) koordinasyon kompleksleri sentezlenmiş,  $[Ag_4(\mu\text{-dicl})_4(2\text{-pic})_3]$  (**1**),  $[Ag_2(\mu\text{-dicl})_2(3\text{-pic})_2]$  (**3**),  $[Ag_2(\mu\text{-mef})_2(3\text{-pic})_2]$  (**4**) ve  $[Ag_2(\mu\text{-dicl})_2(4\text{-pic})_2]$  (**5**) şeklinde formülize edilen kompleksler kristal halde elde edilirken,  $[Ag_2(\mu\text{-mef})_2(2\text{-pic})_2]$  (**2**) ve  $[Ag_2(\mu\text{-mef})_2(4\text{-pic})_2]$  (**6**) şeklinde formülize edilen kompleksler ise toz halinde elde edilmiş, belirtilen kompleksler elementel analiz, FT-IR ve termal analiz teknikleri kullanılarak karakterize edilmiştir.

Komplekslerden (**1**)'in tetranükleer (kare düzlem) yapıda, (**3**), (**4**) ve (**5**)'in ise binükleer yapıda oldukları X-ray kırınım analizi ile belirlenmiş, deneysel ve hesaplanan kütle azalması sonuçlarının uyumluluğu ile FT-IR spektra sonuçlarının benzerliği ise (**2**) ve (**6**)'nın da yapılarının diğer komplekslerle aynı olduğunu göstermiştir.

Komplekslerin sitotoksik aktiviteleri üç farklı kanser hücre hattı; MCF-7, HT-29 (İnsan Kolorektal Kanser Hücre Hattı), HepG2 ile normal hücre hattı (3T3-L1) üzerinde test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar komplekslerin carboplatine oranla MCF-7, HT-29 ve HepG2 kanser türlerinde yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermiştir (Altay vd., 2018).

## 2.6. [Ag<sub>2</sub>(μ-mef)<sub>2</sub>(2-pymet)<sub>2</sub>] Kompleksi

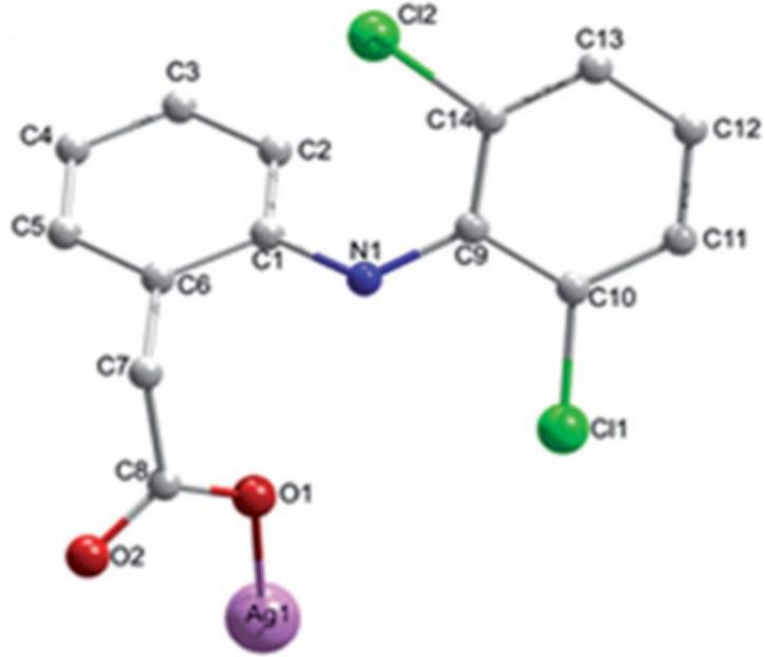


Şekil 2.11. [Ag<sub>2</sub>(μ-mef)<sub>2</sub>(2-pymet)<sub>2</sub>] kompleksi (Altay ve ark, 2019).

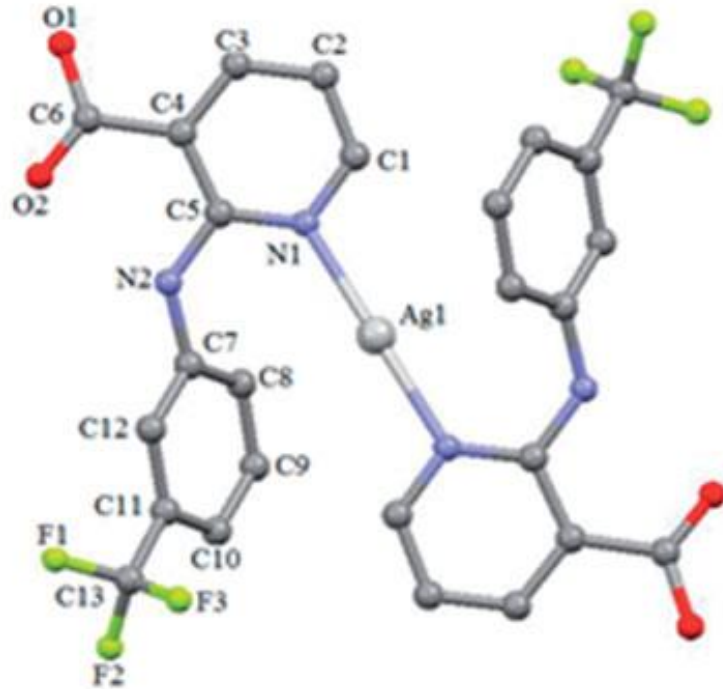
[Ag<sub>2</sub>(μ-mef)<sub>2</sub>(2-pymet)<sub>2</sub>] (1) ve [Ag<sub>2</sub>(μ-mef)<sub>2</sub>(2-pyet)<sub>2</sub>] (2) formülüne sahip iki yeni Ag(I) koordinasyon kompleksleri (mefenamik asit, 2-piridinmetanol ve 2-piridinetanol içeren) sentezlenmiş, [Ag<sub>2</sub>(μ-mef)<sub>2</sub>(2-pymet)<sub>2</sub>] (1) şeklinde formülize edilen kompleks kristal halde elde edilirken, [Ag<sub>2</sub>(μ-mef)<sub>2</sub>(2-pyet)<sub>2</sub>] (2) şeklinde formülize edilen kompleks ise toz halinde elde edilmiş, belirtilen komplekslerin yapıları SCXRD, FT-IR ve termal-elementel analiz teknikleri kullanılarak karakterize edilmiş, FT-IR spektra ve termal analiz çalışmaları her iki kompleksinde aynı yapıya sahip olduklarını göstermiştir.

Sentezlenen komplekslerin antiproliferatif aktiviteleri; MCF-7, HT-29 ve HepG2 kanser hücre hatlarında *in vitro* olarak çalışılmış, XTT (2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulphophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide) ve LDH (Laktat Dehidrogenaz) analizleri, her iki kompleksin normal hücrelere kıyasla kanser hücrelerine karşı daha yüksek seçiciliğe sahip güçlü antiproliferatif aktivite gösterdiği, ayrıca komplekslerin antiproliferatif aktivitelerinin cisplatin ile rekabet edebileceği ortaya konmuştur (Altay vd., 2019).

## 2.7. $[Ag(l-dicl)]_n$ ve $[AgH(nif)_2]$ Kompleksleri



Şekil 2.12.  $[Ag(l-dicl)]_n$  kompleksi.



Şekil 2.13.  $[AgH(nif)_2]$  kompleksi.

[Ag(l-dicl)]<sub>n</sub> (1) ve [AgH(nif)<sub>2</sub>] (2) kompleksleri sentezlenmiş, MCF-7, HT-29 ve HepG2 hücre kanser hatları ile 3T3-L1 normal hücre hattı üzerinde antikanser aktiviteleri araştırılmış, renksiz kristal ürün olan (1) kompleksinin yapısı elementel analiz, FT-IR spektrum, X-ray ve temel analiz yöntemleriyle, renksiz mikro kristal ürün olan (2) kompleksinin yapısı ise tekli kristal X-ray difraksiyon, FT-IR spektrum ve floresan spektrumu yöntemleriyle aydınlatılmış, kompleksler üzerinde XTT, LDH, multi-kaspaz aktivitesi, MMP (Mitokondrial Membran Potansiyeli), ROS (Reaktif Oksijen Türleri) ölçümü, hücre döngüsü analizi, enzim (SOD, GP<sub>x</sub>, GR ve CAT) aktivite tahlilleri yapılmıştır.

Sentezlenen komplekslerin antiproliferatif aktiviteleri; XTT hücre canlılığı ve LDH analiz sonuçları her iki kompleksinde test edilen kanser hücre hatlarına karşı güçlü sitotoksosite sergilediğini göstermiş, komplekslerin apoptotik mekanizmaları, MMP kaybı ve fosfatidilserin translokasyonu, sub-G1 fazı ve çoklu kaspaz aktivitesindeki artış ile gösterilmiş, sonuç olarak her iki gümüş(I) kompleksi kanser tedavisinde yeni bir alternatif olarak önerilmiştir (Altay vd., 2019).

### 3. KURAMSAL TEMELLER

#### 3.1. Cisplatin, Carboplatin ve Doksorubisin

##### 3.1.1. Cisplatin

Yeni kanser tedavileri tasarlanırken ve değerlendirilirken, Cisplatin modeli bilim insanları tarafından yeni ilaçları karşılaştırmak amacıyla altın standart olarak kullanılmaktadır. Cisplatin en iyi Tour de France şampiyonu Lance Armstrong'un testis kanseriyle savaşmasına yardım etme rolüyle bilinmektedir.

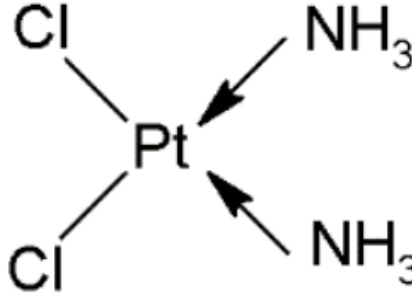
Cisplatin, kanser hücrelerinin büyümesini engelleyerek vücuttaki ilerlemelerini/çoğalmalarını yavaşlatmaktadır. Birçok kanser türünü tedavi etmek için kullanılmaktadır. Ancak en yaygın olarak testis, yumurtalık, mesane, akciğer ve mide kanserleri için etkilidir. Platin ilaçlar şu anda tüm kemoterapi tedavilerinin % 40'ında kullanılmaktadır.

1960'lı yıllarda kimyager Barnett Rosenberg ve arkadaşları, elektrik alanlarının hücre bölünmesi üzerindeki etkisini incelerken deneyler sırasında, hiçbir biyolojik aktivitesi olmadığını düşündükleri *E. Coli* içeren bir çözeltiye platin elektrotlar koymuş ve akım vermişlerdir. Akım neticesinde bakteri hücrelerinin bölünmeyi durduklarını fakat normal boyutlarının 300 katı büyüdüklerini, akım kesildiğinde bakteri hücrelerinin tekrar bölünmeye başladıklarını tespit ettiklerinde elektrik alanının hücre bölünmesini kontrol ettiğini düşünmüş olsalar da sonuçta platin elektrotlarının test çözeltisinde korozyona uğradığını ve Cisplatin ürettiğini keşfetmişlerdir (MSU, 2020; NIH, 2020).

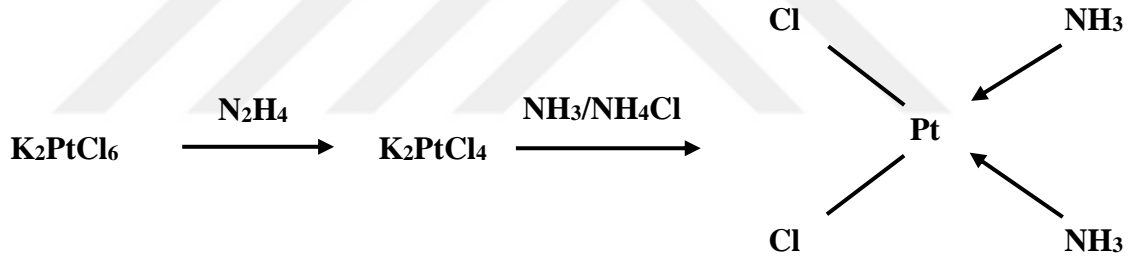
Antikanser ilacı olarak Cisplatinin bulunmasından sonra çok sayıda yeni platin (II) ve platin (IV) kompleksleri sentezlenmiş ve antikanser ilacı olarak test edilerek kullanılmaya başlanılmıştır. Cisplatinin günümüzde kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, RNA ve kükürt ihtiva eden enzimler (metalotiyonin ve glutatyon) ile mitokondri gibi olası hedeflerle etkileşime girdiği anlaşılmıştır (Deverejan ve Hanigan, 2003).



Cisplatin kullanımında dönüşümlü böbrek yetmezliği, nörotoksisite ve anemi gibi rahatsızlıklar görülmüş olup ilacın yüksek toksisiteye sahip olması sebebiyle farklı ilaç arayışlarına gidilmiştir.



Şekil 3.1. Cisplatinin moleküler yapısı.



Şekil 3.2. *cis*-Diaminodikloroplatinyum sentezinde potasyum heksakloroplatinat, hidrazinle önce potasyum tetrakloroplatinata redüklenir. Sonra amonyakamonyum klorür karışımıyla reaksiyona sokularak bileşik elde edilir. Reaksiyonda kullanılan iyot, trans izomer oluşumunu önler (Tunçbilek, 2020).

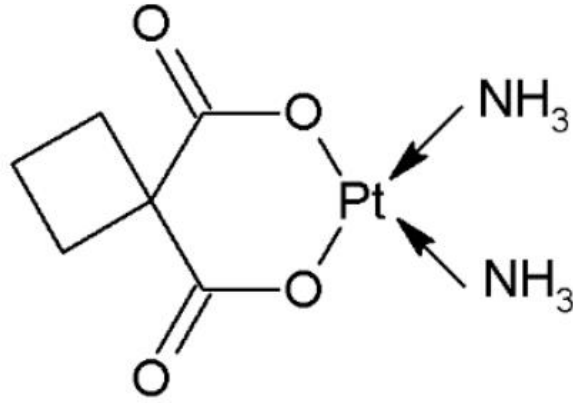
### 3.1.2. Carboplatin

Carboplatin, ikinci nesil antikanser özelliklere sahip platin bileşiğidir. DNA'daki GC açısından zengin bölgeler gibi nükleofilik gruplara bağlanan, DNA içi ve hücreler arası DNA çapraz ile DNA-protein bağlantılarını indükleyen platin kompleksleri oluşturmak amacıyla hücre içerisinde aktif hale getirilir. Sonucunda platin komplekslerinden kaynaklanan bu DNA ve protein etkileri apoptoz ve hücre büyümesinin engellenmesi ile sonuçlanır. Bu ajan, tümör hücrelerini tahrip edici aktiviteye sahiptir. Cisplatine göre daha kararlı ve daha az toksiktir (NIH, 2020).

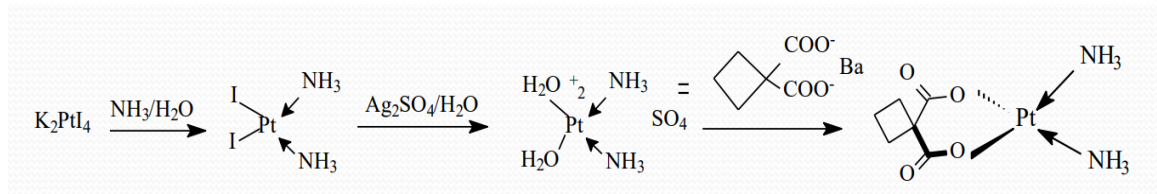
Örneğin CARBOPLATIN DBL hücre bölünmesini durduran ve kanser tedavisinde kullanılan ağır metal kompleksleri grubuna ait bir ilaç olup;

- Yumurtalık kanseri,
- Testis germ hücre tümörleri,
- Küçük hücreli akciğer kanseri,
- Diğer kötü huylu kanserlerin tedvasinde kullanılmaktadır (Türk İlaç Rehberi, 2019).

Belirtildiği gibi Carboplatin daha düşük toksisiteye sahiptir fakat reaktivitesi düşük olduğundan yüksek dozlarda kullanılmaktadır.



Şekil 3.3. Carboplatinin moleküler yapısı.



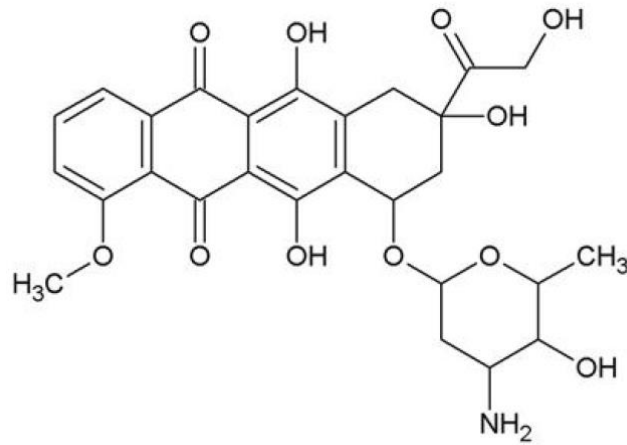
Şekil 3.4. *cis*-Diamin platinyum diiyodürün gümüş sülfat reaksiyonuyla *cis*-akuadiamin platinyum sülfat elde edilir. Bunun siklobütan-1,1-dikarboksilik asit baryum tuzuyla reaksiyonu sonucu carboplatin elde edilir (Tunçbilek, 2020).

### 3.1.3. Dokсорubisin

Dokсорubisin, *Streptomyces peucetius* isimli bakteriden elde edilen antitümöral aktiviteye sahip antrasiklin grubu bir antibiyotiktir. DNA sarmalındaki baz çiftleri arasına girerek DNA replikasyonunu önler. Sonuç olarak protein sentezini ve topoizomeraz II'yi inhibe ederek nükleotit lifinin ligasyonunu önler. Ayrıca hücre zarı lipitlerinin peroksidasyonuna sebep olan oksijensiz radikaller oluşturur (NIH, 2020).

Antrasiklin antibiyotikler içerisinde kemoterapide kullanılan ilk ilaçtır (Gewirtz, 1999). Hematolojik kanserler, çeşitli karsinoma tipleri ve yumuşak doku sarkomalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde Dokсорubisinin 2000'den çok analogu olduğu ve bunlardan 553 tanesinin ABD Milli Kanser Enstitüsünün (National Cancer Institute) bir tarama programında değerlendirildiği bilinmektedir (Weiss, 1992).

En önemli yan etkisi kardiyotoksik (kalp kasında toksik etkiler oluşturması) etkidir. Bu etki serbest radikallere bağlı ortaya çıkmakta ve kalıcı olmaktadır. Ayrıca doza bağımlı bir etkidir (Singal vd., 2000). Serbest radikal oluşumu, antioksidan enzimlerde azalma, lipid peroksidasyonunda artma, mitokondriyal işlev bozukluğu, apoptoz, miyofibriler bozukluk, protein sentezinin inhibisyonu ve kalbe özgü genlerin ekspresyonunda azalma gibi nedenlerden dolayı Dokсорubisinin kardiyotoksik etkiye sebep olduğu değerlendirilmektedir (Singal vd., 2000; Wojtacki vd., 2000; Takemura ve Fujiwara, 2007; Raj vd., 2014).



Şekil 3.5. Dokсорubisinin moleküler yapısı.

### 3.2. Gümüş Tuzları ve Kullanım Alanları

Cisplatinin ve türevlerinin bir takım yan etkilere sahip olduğunun anlaşılması üzerine bilim insanları daha düşük toksik etkiye sahip ilaçlar bulmaya yönelmişler ve son yıllarda gümüş(I) komplekslerinin antitümör aktiviteleri üzerinde çalışmaya başlamışlardır (Zachariadis vd., 2004; Hadjikakou vd., 2008; Zartilas vd., 2009; Poyraz vd., 2011; Banti vd., 2012).

Gümüş iyonları antiseptik, iltihap önleyici ve antibakteriyal özelliğinden dolayı uzun yıllardır kullanılmaktadır (McDonnell ve Russell, 1999; Atiyeh vd., 2007; Junk vd., 2008).

Gümüş iyonlarının kullanım alanları;

- Yara ve yanık kremi SİLVERDİN (gümüş sülfadiazin),
- Doğal antibiyotik ve enfeksiyonlara karşı koruyucu KOLLOİDAL GÜMÜŞ SUYU,
- Şeker hastalarının ayaklarında oluşan mantar ve enfeksiyonları önlemek amaçlı gümüş çorapları olarak sayılabilir.

Bu gümüş(I) kompleksleri insanlar için düşük toksisiteye sahiptirler. Gümüş(I) kompleksleri çeşitli ligantlarla koordine edildiklerinde ligantların türüne göre çeşitli kanser hücrelerinde etkili olmaktadır. Gümüş(I) komplekslerinin kolon, meme, göğüs ve akciğer kanseri üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (Medvetz vd., 2008; Haque vd., 2014; Li vd., 2014; Martins vd., 2014).

### 3.3. NSAIDs

NSAIDs, ağrı kesici ve iltihap sökücü olarak kullanılırlar (de Groot vd., 2007; Banti ve Hadjikakou, 2016). Baş ağrısı, ateş ve romatizmal hastalıkların tedavisinde bağımlılık, uyusukluk ve bilinç kaybına sebep olmadıklarından tercih edilirler (Teyssot vd., 2009).

Ağrı kesici özelliklerini COX vasıtasıyla prostoglandin (PG) retimini inhibe ederek sağlarlar (Amin vd., 1995). Antitümör ilaçların aktivitelerini arttırarak bazı kanser türlerindeki hücrelerin apoptozuna neden olurlar (Kim vd., 2004). NSAIDs'ın kanser hücreleri üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Ancak PG'lerin, oksidasyon, DNA replikasyonunda artma, DNA tamir mekanizmasında bozulma ve apoptozisin baskılanmasına yol açarak hasar görmüş hücrelerin birikmesi neticesinde kansere neden olabileceği düşünülmektedir (Yoshimura vd., 2003).

NSAIDs, PG'lerin sentezini baskılama özelliklerinden dolayı kanser hücrelerinde onların etkilerini ortadan kaldırmaktadır (Fecker vd., 2007; Ono, 2008). Son yapılan araştırmalar NSAIDs'ın, mesane, prostat, kalın bağırsak, akciğer ve meme kanserinde etkili olduklarını kanıtlamıştır (Gupta ve DuBois, 2001; Harris vd., 2003; Schernhammer vd., 2004; Baek ve Elink, 2006).

NSAIDs içeren metal komplekslerinin sentezlenmesindeki amaç;

1-NSAIDs'ın karboksil grubuna sahip olmaları ve bağlanmalarını buradan kolaylıkla yapmaları,

2-Farmasötik ajanlar olarak uygulama alanlarının geniş olması,

3-Güçlü bir antiinflamatuar ve aneljezik etki sağlamaları,

4-Antikanser ilaçlarının toksik etkilerini azaltmaları,

5-Safra yoluyla dengeli olarak atılmaları olarak belirtilebilir.

**Tablo 3.1.** NSAIDs’ın tarihçesi (Şentürk, 2014; Çeliker, 2020; Koca Kalkan ve Öner Erkeköl, 2020)

AÇIKLAMA	TARİH
Kolşisinin tanımlanması	1820
Salisilik asitin tanımlanması	1860
Antipirin sentezlenmesi	1883
İlk Aspirin tabletinin sentezlenmesi	1897
Bayer firmasının Aspirin adıyla ilacın patentini alması	1899
Aspirinle ilk anaflaksi (ciddi alerjik reaksiyon) olgusunun bildirilmesi	1902
Aspirinle ilk alevlenen solunum yolu hastalığının bildirilmesi	1922
Fenilbutazonun sentezlenmesi	1949
NSAID isminin ilk kez kullanılması	1949
Samter triadının (sendromu) tanımlanması	1967
COX enziminin tanımlanması	1971
Prostaglandin endoperoksit sentetaz enziminin elde edilmesi	1976
COX enziminin tek bir molekül olmadığını, farklı izomerlerinin bulunduğu tespit edilmesi	1990
COX-2 enziminin bulunması ve en az iki formunun olduğunun tespit edilmesi	1991
Rofecoxib ve celecoxib ilaçlarının FDA onayı alması	1999
COX-3 enziminin geliştirilmesi	2002
Rofecoxib ilacının kardiyovasküler yan etkilerinin plasebodan fazla olduğunun FDA’ya bildirilmesi	2004
Rofecoxib ilacının piyasadan çekilmesi	2004
Celecoxib ilacının kardiyovasküler yan etkilerinin plasebodan fazla olduğunun anlaşılması	2004
FDA tarafından KV (kardiyovasküler) risk uyarısı eklenmesi şartıyla Celecoxib ilacının piyasada tutulmasına karar verilmesi	2005
Valdecoxib ilacının cilt ve kardiyovasküler yan etkilerinden dolayı piyasadan çekilmesi	2005
FDA tarafından tüm klasik NSAID kutuları üzerine KV (kardiyovasküler) ve Gİ (gastrointestinal) risk ve yine reçetesiz satılan NSAIDs için potansiyel cilt reaksiyonu uyarısı bulundurulmasının istenmesi	2005

### 3.3.1. NSAIDs'in etki mekanizmaları

NSAIDs, analjezik (ağrı kesici), anti-inflamatuvar (inflamasyonu azaltıcı) ve antipiretik (ateş düşürücü) özelliklere sahip geniş bir ilaç grubudur. Bloke ettikleri COX seçiciliğine göre;

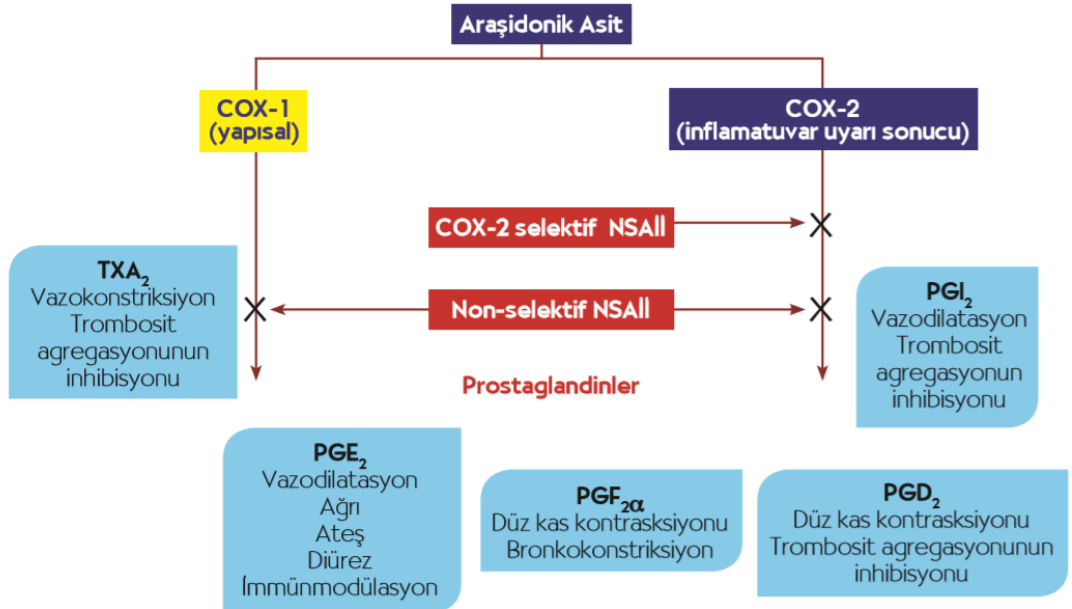
1-COX-1 spesifik ajanlar,

2-COX non-spesifik ajanlar,

3-COX-2 selektif ajanlar,

4-COX-2 spesifik ajanlar olarak sınıflandırılmaktadır.

Hücre membran fosfolipitlerinden olan fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimi vasıtasıyla araşidonik asit, araşidonik asitten COX enzimi vasıtasıyla ilk önce PG-G sonra PGH<sub>2</sub>, daha sonrasında bir dizi ardışık reaksiyon ile PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> (prostasiklin) ve tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) meydana gelmektedir. NSAIDs, COX enzimini inhibe ederek inflamasyona neden olan COX ürünlerinin sentezini azaltırlar (Şentürk, 2014; Göktürk, 2017; Rakıcı, 2017; Çeliker, 2020). Meydana gelen bu süreç Şekil 3.6.'da özetle gösterilmiştir.



Şekil 3.6. NSAIDs'in etki mekanizması (Göktürk, 2017).

NSAIDs'ın, temel işleyişleri COX enzimleri (COX-1 ve COX-2) ile prostanoit biyosentezinin inhibe edilmesidir. Her iki enzim farklı roller oynamakta ve bu enzimlerin inhibe edilmesi sonucunda farklı etkiler ve yan etkiler meydana gelmektedir. COX-1 enzimi yapısal olarak birçok dokuda bulunurken COX-2 enzimi yapısal olarak çok az dokuda bulunmaktadır. COX-1 ile oluşan prostanoitler gastrik mukozanın korunması, renal kan akımının düzenlenmesi ve trombosit agregasyonu gibi fizyolojik olaylarda rol alırken, COX-2'nin aktivitesi mitojenler, sitokinler ve endotoksin gibi uyarıcılar ile artmakta ve prostanoit sentezini kontrol etmektedir. COX-2 inhibisyonu NSAIDs'ın antiinflamatuvar etkisinin esas sorumlusudur (Ak ve Genç, 2013).

NSAIDs, temel olarak *siklooksijenaz* ve *lipooksijenaz yolu* ile etki ederken *nötrofillerin çeşitli uyarıcılar tarafından aktivasyonunun inhibe edilmesi, aktif oksijen radikallerinin bağlanması ve lizozomal membran stabilizasyonu* şeklinde farklı etki mekanizmalarında mevcuttur (Şentürk, 2014; Göktürk, 2017).

### **3.3.2. NSAIDs'ın yan etkileri**

NSAIDs'ın, yaygın olarak kullanılması yan etkilerinin çoğalmasına neden olmaktadır. Bu yan etkiler genellikle kullanılan doza bağlı olarak değişiklik göstermekte ve tüm ilaç yan etkilerinin %25'inden sorumlu oldukları değerlendirilmektedir. Bu yan etkiler;

*1-Gastrointestinal (sindirim) sistem yan etkileri:* Hazımsızlık, yanma, karın ağrısı, ülser, kanama.

*2-Renal (böbrek) yan etkiler:* Renal kan akımı, renin salgılanması (*kan basıncının düşmesi durumunda böbrekteki jukstaglomerüler hücrelerden salgılanır*) ve glomerüler filtrasyon (*böbrek glomerüllerinden dakikada süzülen kan miktarı*) hızında azalma, retansiyon, kan basıncının artması, akut böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit (*böbrek kan dolaşımının bozulması sonucu oluşan iltihabik hastalık*), nefrotik sendrom (*böbrek hücrelerinin görevlerini yerine getirememesi sonucunda oluşan protein kaybı ve su tutulumu*), akut tubuler nekroz (*böbreklerde bulunan tübüllerin tahrip olması veya hasar görmesi*).



3-Hematolojik (kan hastalıkları) sistem yan etkileri: Hemostazda (pıhtılaşma süreci) yavaşlama, kanama süresinde uzama, aplastik anemi (kemik iliğinin yeteri kadar veya hiç yeni hücre üretememesi) , trombositopeni (kandaki trombosit sayısının azlığı), agranülositoz (aküvar sayısının azalması), kan diskrazisi (kan zehirlenmesi).

4-Kardiyo-vasküler (dolaşım) sistem yan etkileri: kan hacminin ve kalp atış hızının artması, trombozis (kanın damar içerisinde pıhtılaşması), myokard enfarktüsü (kalp krizi yani kalp kasının bir bölümünün yetersiz kan akışından dolayı hasar görmesi).

5-Pulmoner (akciğer atardamarı) ve alerjik yan etkiler: Bronkospazm (solunum yollarını çevreleyen hava yollarının daralması), astım nöbetleri, ürtiker, serum hastalığı (serumdaki yabancı proteinlere karşı oluşan alerjik reaksiyon), anjiödem (deride ve iç organlarda şişlik), kaşıntı, rinit (bağışıklık sisteminin nefes yoluyla vücuda alınan maddelere aşırı tepki vermesiyle oluşan alerjik reaksiyon), astım, anakflaksi (aniden başlayan ve ölüme neden olabilen alerjik reaksiyon).

6-Dermatolojik yan etkiler: Fotosensitivite (ışığa duyarlılık), morbiliform (kızamığa benzeyen döküntü), vezikülobüllöz erüpsiyon (derinin soyulup dökülmesi), ürtiker (kurdeşen), eritema multiforme (halkalardan oluşan döküntü), Steven-Johnson sendromu (ilaçlara karşı gelişen cilt hastalığı), toksik epidermal nekrolizis (ilaçlara karşı gelişen cilt hastalığı).

7-Santral sinir sistemi yan etkileri: Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, tinnitus (kulak çınlaması), depresyon, konfüzyon (zihin bulanıklığı), halisünasyonlar.

8-Eklemler kıkırdağı üzerine etkileri: Glikozaminoglikan (eklemler arası kayganlığı sağlayan bileşen) sentezinin bozulması, proteoglikan (ekstrasellüler matrikse sertlik kazandıran protein) kaybı.

9-Gebelikte kullanılması halinde yan etkileri: Fetusda fetal duktus arteriosusun erken kapanması (temiz kan götüren aorta atardamarı ile akciğere kan götürün pulmoner arter atardamarı arasından bulunan damarın normalden erken kapanması), prematüre doğum (erken doğum).

### 3.3.3. NSAIDs'in kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

NSAIDs, kimyasal yapılarına göre asidik, nonasidik ve koksib olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır.

**Tablo 3.2.** NSAIDs'in kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması (Akın, 2018)

<b>A-ASİDİK YAPIDA OLAN NSAIDs</b>	
<b>I-Karboksilik Asit</b>	
-Salisik asit ve türevleri	Aspirin, Diflunisal, Kolin salisilat, Metil salisilat, Magnezyum Salisilat, Salisil salisilat (salsalat)
-Fenamik asitler	Flufenamik asit, Metafenamik asit, Meklofenamik asit, Niflumik asit, <b>TOLFENAMİK ASİT</b>
-Propronik asitler	Ibuprofen, Naproksen, Flurbiprofen, Fenbufen, Benaksopropen, Fenoprofen, Ketoprofen, İndıprofen, Tiaprofenik asit, Soprofen, Karprofen, Oksaprozin, Pirprofen
-Asetik asitler	Diklofenak, İndometazin, Etodolak, Sulindak, Tolmetin
<b>II-Enolik Asitler</b>	
-Pirazolonlar	Fenilbutazon, Oksifenbutazon, Azopropazon
-Oksikamlar	Piroksikam, Pesoksikam, Sudoksikam, Tenoksikam, İsooksikam
<b>B-ASİDİK YAPIDA OLMAYAN NSAIDs</b>	
Nabumeton	
<b>C-KOKSİBLER</b>	
Rofekoksib, Selekoksisib, Valdekoksib, Parekoksisib, Etorikoksib, Lumirakoksib	

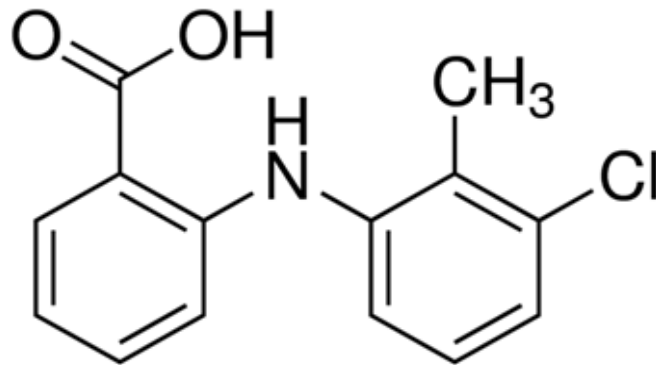
### 3.4. Tolfenamik Asit ve Yapısı

NSAIDs'dan olan tolfenamik asit (toif), NSAIDs'ın kimyasal sınıflandırılmasında asidik olan Fenamik Asit grubundandır. IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) tarafından 2(3-Chloro-2-methylanilino) benzoic acid şeklinde adlandırılmaktadır.

NSAIDs'dan olan toif'in akciğer, kolon, meme, pankreas, ovaryum ve özefagus kanser türlerinde antikanser etki gösterdiği (Cuzick vd., 2009; Elwood vd., 2009; Konduri vd., 2009; Papineni vd., 2009; Wang ve Dubois, 2010; Colon vd., 2011; Satya vd., 2014), pankreas, özefagus, akciğer gibi kanser hücrelerinde apoptozu uyardığı gözlemlenmiştir (Ertekin, 2016). Ayrıca son çalışmalarda bazı bakteri suşlarına karşı antibakteriyel etkiye sahip olduğu ve alzheimer hastalığında patolojik süreçleri baskıladığı anlaşılmıştır (Ahmed vd., 2018).

NSAIDs'dan olan toif, diğer non-steroid antiinflatuar ilaçlara oranla gastrointestinal sisteminde daha az yan etkiye sahip olmasından ötürü yaygın olarak baş ağrısı tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak yüksek dozlarda kullanıldığında gastrointestinal sistemde kanamaya ve ülsera yol açabilmektedir. Ayrıca baş ağrısı, vertigo, titreme ve kansızlık gibi yan etkiler görülebilmektedir.

toif'in, ağrı kesici ve ateş düşürücü etkilerinden başka hayvanlar üzerindeki testlerde romatoid artrit ve osteoartrit tedavilerinde ki sonuçlarının iyi olduğu gözlemlenmiştir (Zachariae ve Sylvest, 1972; Rejholec vd., 1979; Wankya, 1981).



Şekil 3.7. Tolfenamik asitin moleküler yapısı.

### 3.5. Pikolinler

Yapısında bir tane azot bulunan ve beş karbonlu heterosiklik bir bileşik olan piridine, bir metil grubunun bağlanmasıyla metilpiridin (pikolin) olarak isimlendirilen bileşik oluşur. Her iki bileşikte hoş olmayan karakteristik bir kokuya sahiptir.

Pikolin sırasıyla;

- 1826 yılında Alman kimyager Otto Unverdorben tarafından saf olmayan bir halde kemiklerin pirolizi yoluyla,

- 1849 yılında İskoç kimyager Thomas Anderson tarafından saf olarak kömür katranından ve kemiklerin pirolizi yoluyla,

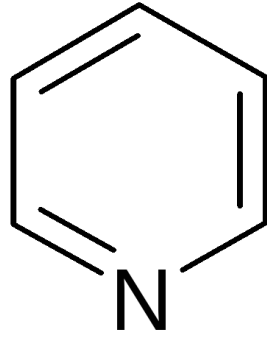
- 1870 yılında Alman kimyager Adolf von Baeyer tarafından iki yolla sentezlenmiştir.

Pikolinler, karboksilik asit benzerlerinden daha yavaş şekilde bozular ve daha yüksek uçuculuk sergilerler (Sims ve Sommers, 1985).

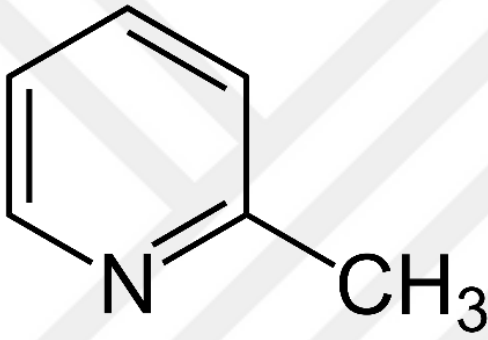
Organik çözücüler ile suda kolaylıkla çözünürler ve ısıya karşı dayanıklıdırlar. Kimya alanında ve endüstride çözücü olarak kullanılırlar. Kömür katranından elde edilebildiği gibi amonyak ve asetilenden de elde edilebilirler (Gürel, 2009).

**Tablo 3.3.** Pikolin ligantlarının özellikleri

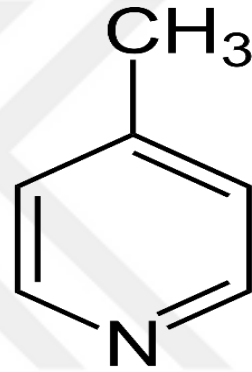
İsmlendirme	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı (g $mol^{-1}$ )	Erime Noktası (°C)	Kaynama Noktası (°C)	Piridinyum İyonunun pK <sub>a</sub> Değeri
2-Metilpiridin, alfa-pikolin, 2-pikolin (2-pic)	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N	93.1	-70	128-129 °C	5,96
4-Metilpiridin, γ-pikolin, 4-pikolin (4-pic)	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N	93.1	-4	144-145 °C	5,98



Şekil 3.8. Piridin yapısı.



Şekil 3.9. 2-pikolin yapısı.



Şekil 3.10. 4-pikolin yapısı.

## **4. MATERYAL VE YÖNTEM**

### **4.1. Materyal**

#### **4.1.1. Kullanılan kimyasal malzemeler**

Yapılan deneysel çalışmalarda Ag(NO<sub>3</sub>) (Sigma, %99,9) tuzları ile birlikte tolf, 2-pic (Aldrich, %99.00) ve 4-pic (Aldrich, %99.00) ligandları, çözücü olarak su, metanol ve asetonitril kullanıldı.

Pen-Strep (Penisilin Streptomisin) solüsyonu (A2213) Biochrom GmbH firmasından satın alınmıştır (Leonorenstraße 2, 12247 Berlin, ALMANYA).

Trypsin-EDTA solüsyonu (T4049) Sıgma firmasından satın alınmıştır (Saint Louis, Missouri, USA).

Fetal Sığır Serumu (FBS) (1524134) BI (BIOLOGICAL INDUSTRIES) firmasından satın alınmıştır (100 Sebeth Drive, Cromwell, CT, USA).

DMEM:F12 (1:1 mix) Medium (BE12-719F) ve EMEM Medium (BE12-611F) Lonza firmasından satın alınmıştır (Basel, İsviçre).

Dimetilsülfoksit (DMSO) Sıgma firmasından satın alınmıştır.

XTT (2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfohenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide) (Biological Industries, İsrail).

#### **4.1.2. Kullanılan cihazlar**

1. LECO CHNS-92 cihazı (komplekslerin C, H ve N analizi (elementel analiz)-Erzurum Fen Fakültesi Araştırma Laboratuvarı).
2. Thermo Nicolet 6700 cihazı (komplekslerin 4000-450 cm<sup>-1</sup> dalga sayısı aralığındaki IR spektrumlarının kaydedilmesi).

3. PRIS Diamond TG/DTG marka termik analiz cihazı (hava atmosferinde, platin krozelerde, ısıtma hızı 10°C/dak, 30-1000°C aralığında komplekslerin termik analizlerinin kaydedilmesi)

4. D8-QUEST difraktometresi (kompleksin X-ışınları tek kristal çalışmaları-Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi). Ayrıca analize uygulanan prosedürler; Bruker APEX2, Moleküler grafik için: MERCURY programları, Materyal hazırlamak için: WinGX yazılımı.

5. NMR cihazı

6. Hücre kültürü çalışmaları için kullanılan cihazlar; Araştırma Mikroskopu (Olympus, Japonya), Eppendorf Santrifüj 5810 R (Isolab), CO<sub>2</sub> inkübatör (Nüve, EC160), Olympus CKX41 ters faz kontrast mikroskopu (Nikon Eclips Tİ-U), PH ölçer (Mettler Toledo, ABD), WiseMix Vortex (WisMix DaihanVM10), -80 °C dondurucu (Haier, DW-86L628), -20 °C (Haier, DW-40L508), ELISA plaka okuyucusu (Multiskan™ GO- Thermo Scientific, ABD), Çalkalayıcı Su Banyosu (Nüve, ST30-22), Laminer Akış ve Biyogüvenlik Kabinleri (Bilser BLF 200), Heraeus 150 CO<sub>2</sub> inkübatör (Heraeus-Thermo Scientific, ABD), Thoma Lamı (Marienfeld), Multi pipet (Eppendorf), Cryotubes (Eppendorf), Pasteur pipetleri (Eppendorf).

## 4.2. Yöntem

### 4.2.1. [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(2-pic)<sub>2</sub>] (1) kompleksinin sentezi

1 mmol Htolf (0.24 g) ve 1 mmol KOH (0.057 g), 10 mL metanol çözücüsünde 50°C'de 1 saat karıştırılarak çözüldü. Ayrı bir beherde 1 mmol AgNO<sub>3</sub> (0.17 g) tuzu 10 mL su içerisinde çözüldü.

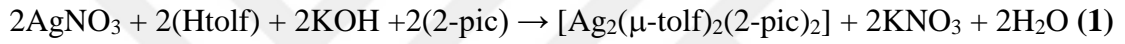
Htolf ve KOH içeren karışımı 1 saat karıştırıldıktan sonra 2-pic (45 uL, 1 mmol) ligandı ile birlikte damla damla AgNO<sub>3</sub> çözeltisine ilave edildi ve anında beyaz süspansiyon oluştuğu gözlemlendi.

Oluşan bu beyaz süspansiyonun giderilmesi için 10 mL asetonitril, damla damla süspansiyona ilave edildi ve renksiz berrak bir çözelti elde edildi. Oluşan çözelti 50°C'de 30 dk. boyunca karıştırıldı ve süzüldü. Süzülen çözelti karanlık ortamda kristallenmeye bırakıldı. Bir ay kadar bekletildikten sonra çözelti içerisinde  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  renksiz tek kristallerinin oluştuğu gözlemlendi ve oluşan kristaller süzülerek su ile yıkandı. Daha sonra 8 saat 50°C'de kurutuldu ve ilerleyen süreçte yapılacak olan analizler için saklandı.

**$[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  (1)**  $[C_{40}H_{36}Cl_2N_4O_4Ag_2]$  için analitik veriler:

*Deneysel* ; C, 52.04; H, 3.91; N, 6.05%,

*Hesaplanan* ; C, 52.03; H, 3.89; N, 6.07%.



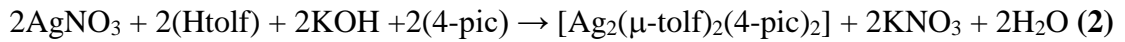
#### 4.2.2. $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$ (2) Kompleksinin Sentezi

$[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  kompleksinin sentezi için (1) ile benzer yöntem izlenmiştir. Ancak  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  kompleksi mikrokristal olarak elde edilmiştir.

**$[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  (2)**  $[C_{40}H_{36}Cl_2N_4O_4Ag_2]$  için analitik veriler:

*Deneysel* ; C, 52.04; H, 3.91; N, 6.06%,

*Hesaplanan* ; C, 52.03; H, 3.89; N, 6.07%.



#### 4.2.3. Kristal yapı tayini

Kompleksin X-ışınları tek kristal çalışmalarında D8-QUEST difraktometresi kullanıldı ve ışın kaynağı olarak  $MoK_{\alpha}$  ışınması seçildi ( $\lambda=0,71073$ ). Yapılar SHELXS-97 kullanılarak çözüldü. F2'ye bağlı SHELXL-2013 tam matris en küçük kareler yöntemine uygun olarak ve tüm hidroje olmayan atomlar anizotropik parametrelerle rafine edildi.



C atomlarının, H atomları farklı haritalardan bulundu ve 0.93-0.96 Å'lık C-H mesafeleri ile binici atomlar olarak davrandıkları anlaşıldı. Özgürce rafine edilmiş bir fark haritasında ise diğer H atomları bulundu.

### **4.3. *In Vitro* Antikanser Çalışmaları**

#### **4.3.1. Hücre hatları ve kültürü**

Laboratuvar koşullarında hücrelerin kontrollü bir şekilde çoğaltılması işlemine hücre kültürü denilmektedir. Hücre kültürleri sayesinde hücrelerin daha çabuk büyümesi ve çoğalması sağlanmaktadır. *In vivo* (canlı ortam) olarak yapılamayan çalışmalar, belirli bir hücre hattından çoğaltılan hücreler vasıtasıyla *in vitro* (laboratuvar şartları) olarak yapılabilir. Kanser hücrelerinin, besin maddeleri ile oksijensiz ortam ve insan vücut sıcaklığı gibi fizyolojik koşullarda beslenerek hücre bölünmesi yapabilmeleri ve canlılıklarını sürdürebilmeleri sağlanmaktadır. Tez kapsamında MCF-7 ve MDA-MB-453 hücre hatları %10 FBS ve %1 Pen-Strep çözeltisi ihtiva eden Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM) ve Leibovitzs ortamında kültüre edildi. Hücre kültürlerinin inkübasyonu, 37°C'de %95 nem %5 CO<sub>2</sub> inkübatöründe gerçekleştirildi. Hücre kültürü çalışmaları Class II Güvenlik Kabini'nde yapıldı.

#### **4.3.2. Hücrelerin çözdürülmesi**

İlk olarak 37°C'deki su banyosunda bekletilen medium (hücre büyüme ortamı), hücre kültür kabinindeki T-75 flask içerisine 10 mL olacak şekilde konuldu. Cryotüpte donmuş halde bulunan hücreler sıvı azot içerisinden alınarak 37°C'deki su banyosunda çözdürüldü. Hücreler tamamen çözdürüldükten sonra hızlı bir şekilde T-75 flask içerisindeki büyüme ortamına aktarıldı. T-75 flask içerisine alınan hücreler, 37°C'de ve %5 CO<sub>2</sub> ihtiva eden inkübatör içerisinde inkübe edildi.

Bir günün sonunda T-75 flask içerisindeki medium uzaklaştırıldı ve yeni medium ilave edildi. DMSO'in ortamdaki uzaklaştırılması amacıyla bu işlem gerçekleştirildi. Çalışılan tüm hücre hatları için aynı işlemler tekrar edildi.

### **4.3.3. Hücrelerin pasajlanması**

T-75 flask içerisindeki hücrelerin %75-80 oranında konfluense ulaşmasından sonra içerisindeki medium ortamdan uzaklaştırıldı. Hücreler 4mL fosfat tamponu (PBS) ile yıkandıktan sonra 4mL tripsin/EDTA ilave edilerek flask tabanına yapışarak gelişen hücrelerin tabandan ayrılması sağlandı. Yaklaşık 5-10 dk. kadar inkübe edildikten sonra flask içerisine tripsinin aktivasyonu için 10 ml medium eklendi ve pipet yardımıyla 2-3 kez karıştırıldı. 15 mL'lik falcon tüpe alınan hücreler 800 x g'de 5 dk. santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant kısım ortamdan uzaklaştırıldı. Üzerine 10 mL medium ilave edildi ve 4 adet yeni T-75 flask içerisine eşit miktarlarda dağıtıldı. Son olarak pasajlanan hücre kültürleri 37°C, %5 CO<sub>2</sub> ve %95 nem ihtiva eden inkübatör içerisinde inkübe edildi.

### **4.3.4. Hücrelerin dondurulması**

T-75 flask içerisinde bulunan pasajlanan hücreler %80 doluluk oranına ulaştıktan sonra flask içerisindeki medium uzaklaştırılarak 4 mL PBS tamponuyla yıkandı. 4mL tripsin/EDTA ilave edilerek flask tabanına yapışarak gelişen hücrelerin tabandan ayrılması sağlandı. Yaklaşık 5-10 dk. kadar inkübe edildikten sonra flask içerisine tripsinin aktivasyonu için 10 ml medium eklendi ve pipet yardımıyla 2-3 kez karıştırıldı. 15 mL'lik falcon tüpe alınan hücreler 800 x g'de 5 dk. santrifüj edildi.

Santrifüj sonrası süpernatant kısım ortamdan dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı. Süpernatant kısmı uzaklaştırıldıktan sonra kalan hücreler büyüme ortamı (% 10 DMSO içeren besiyeri ortamı) ile yeniden süspanse edildi. Süspanse edilen hücreler cryotüplere aktarılarak vakit geçirmeksizin -80 °C'deki dondurucuya kaldırıldı. Bir hafta sonra, uzun süreli depolama için cryotüplerin yaklaşık -196 °C'deki sıvı azot tankına aktarımı gerçekleştirildi.

### **4.3.5. Hücre sayımı**

Hücre süspanسیونundan 100 µL alınarak 2 mL'lik endorff tüpüne aktarıldı. Üzerine 100 µL tripan mavisi konularak homojenize edildi.

Homojenize edilen süspansiyondan 10 µL alınarak hemositometrenin her iki odacığına ilave edildi. Inverted mikroskop ile canlı hücre sayısını tespit etmek maksadıyla canlı ve cansız hücreler birbirinden ayırt edilerek hücre sayımı yapıldı. Bu işlemde tripan mavisi boya yöntemi kullanıldı. Mikroskop altında cansız hücreler boyayı absorbe ederek mavi renkte görünürken, canlı hücreler boyayı absorbe etmediklerinden dolayı parlak olarak gözlemlendi.

Hücrelerin sayımı sonrasında, iki odacık ortalaması alındı ve ml başına düşen hücre sayısı şu şekilde hesaplandı;

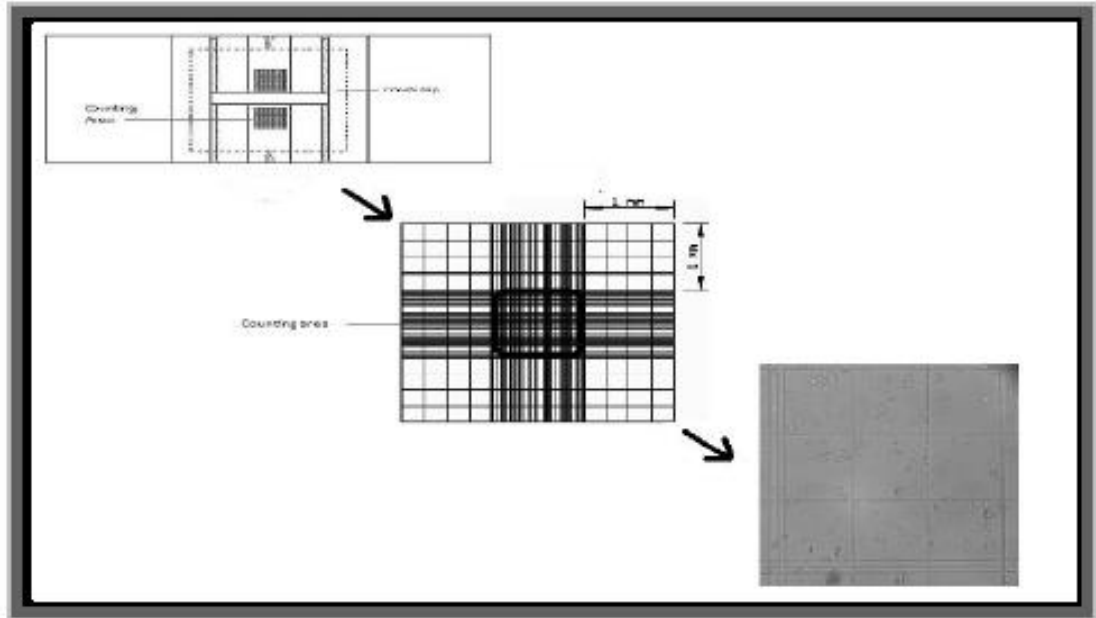
$$\text{Hücre sayısı / ml} = \text{İki odacık ortalama hücre sayısı} \times \text{DF} \times 10^4$$

DF = Trypan Blue ile yapılan seyreltme faktörü

$10^4$  = Hemositometre boyutlarından hesaplanan faktör

Hemositometrede bulunan her bir odacığın boyutu;

1 cm uzunluk, 1 cm en, 0,1 cm yükseklik,  $0.1 \text{ cm}^3$  veya  $10^{-4} \text{ mm}^3$  ( $10^{-4} \text{ mL}$ ) hacim şeklindedir.



**Şekil 4.1.** Hemositometre ile canlı hücre sayımı.

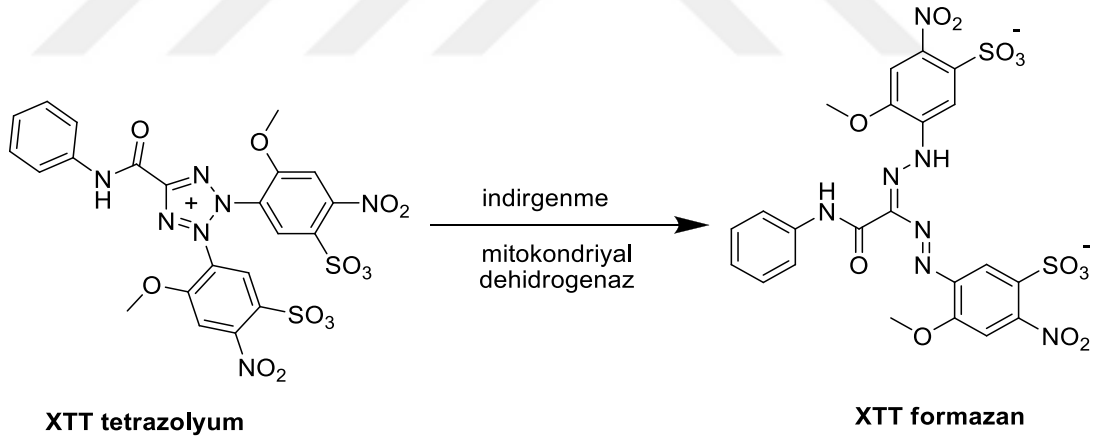
## 4.4. Antiproliferatif Aktivite Testleri

### 4.4.1. Örneklerin hazırlanması

Tez kapsamında sentezlenen komplekslerin 1000  $\mu\text{M}$  stok çözeltileri (%0,2'lik DMSO içeren) besiyeri ortamında hazırlandı. Daha sonra bu stok komplekslerin (0-250  $\mu\text{M}$ ) farklı derişimlerde çözeltileri hazırlandı ve tatbik edilecek hücelere ilave edilmek üzere hazır hale getirildi.

### 4.4.2. Hücre canlılığının ölçülmesi

Üretici firma talimatları esas alınarak sentezlenen her bir kompleksin hücre hatları üzerindeki antiproliferatif aktiveleri XTT metodu ile gerçekleştirildi (Hücre Proliferasyon XTT Kiti, BI). Belirtilen metod ile metabolik olarak faal olan hücelerde mitokondriyal enzim aktivesiyle suda çözünmeyen XTT tetrazolyum tuzu suda çözünebilen turuncu renkli XTT formazan bileşiğine indirgeni. 450-490 nm'de oluşan XTT formazan bileşiği ELISA okuyucuda saptandı.

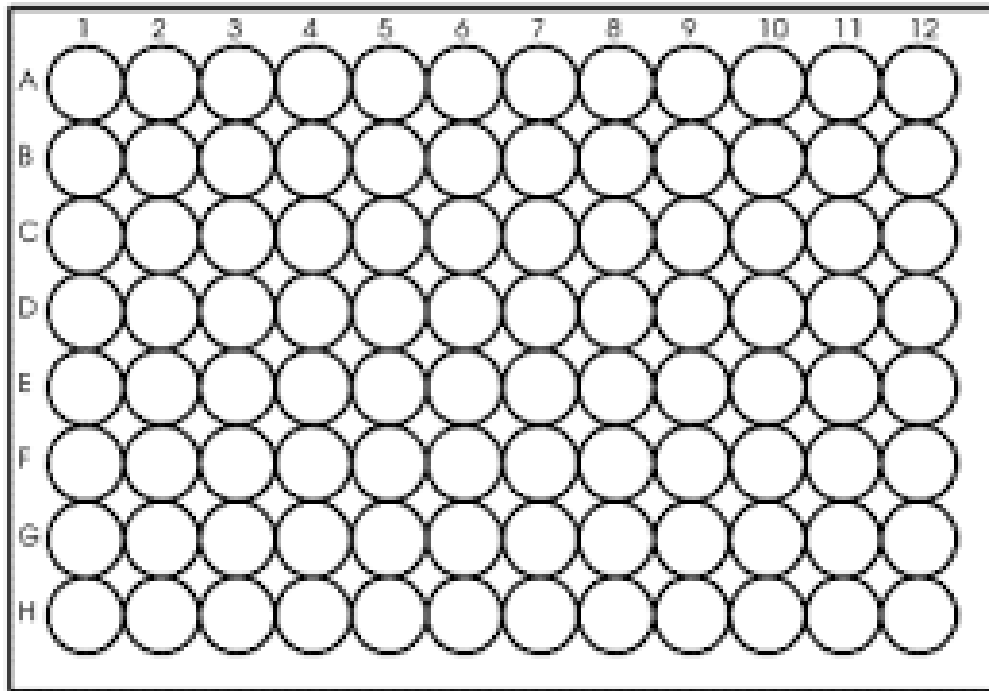


**Şekil 4.2.** XTT tetrazolyumun fenazin meto sülfat varlığında mitokondriyal dehidrogenaz ile XTT formazana indirgenmesi.

96 kuyucuklu plakalara ekimi yapılacak hücelerden 100'er  $\mu\text{L}$  (10.000 cell/mL) eklenerek 24 saatlik inkübasyon sürecine bırakıldı. Süreç bitiminde kuyucuklardaki besi yeri ortamdan uzaklaştırıldı.

Daha sonra kuyucuklar 50 µL PBS tamponuyla yıkanarak belirtilen tamponun tekrar uzaklaştırılması sağlandı. Bu hücrelerin üzerine 50'şer µL taze tam besi yeri ve 50'şer µL çeşitli konsantrasyonlarda (0-100 µM) örnekler ilave edildi. Ayrıca 100 µL %0.2 DMSO içeren tam besi yeri ise kontrol kuyucuklarına eklendi. Plakalar 24 saatlik inkübasyon için tekrar 37°C'de %95 nem ve %5 CO<sub>2</sub> içeren inkübatör içerisine konuldu. Sonrasında 450 nm'de plakalar elisa okuyucuda kolorimetrik olarak okundu.

96 kuyucuklu plakada A1-A12, A1-H1, H1-H12, A12-H12 kuyucukları boş, B2-B11, C2-C11 aralığındaki kuyucuklar hücresiz ve D2-D11, G2-G11 aralığındaki kuyucuklar ise hücreli ortamlıdır. Kontrol hücreleri bulunan B2-C2 kuyucuklarına 100 µL, %0,2'lik DMSO içeren besi yeri, B3-B11 aralığındaki kuyucuklara ise 100µL komplekslerin farklı konsantrasyonları eklenerk 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon süreci tamamlandıktan sonra herbir kuyucuktaki besiyeri uzaklaştırıldı, 100 µL basal besiyeri ilave edildi ve üzerlerine 50'şer µL XTT solüsyonu eklendi. CO<sub>2</sub> inkübatörüne 5-6 saatlik inkübasyon süreci için bırakıldı. Daha sonra plakaların mikropate okuyucuda 450 nm kolorimetrik olarak absorbansları ölçüldü ve kuyucuklardaki hücre canlılığı hesaplandı.



**Şekil 4.3.** Kompleks 1 ve 2'nin XTT analizinin 96 kuyucuklu plaka gösterimi.

## 5. ARAŞTIRMA BULGULARI

### 5.1. Elementel Analiz Verileri

Sentezlenen iki kompleksin molekül ağırlıkları, elementel analiz ve % verim sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

**Tablo 5.1.** Komplekslerin molekül ağırlıkları, elementel analiz ve % verimleri

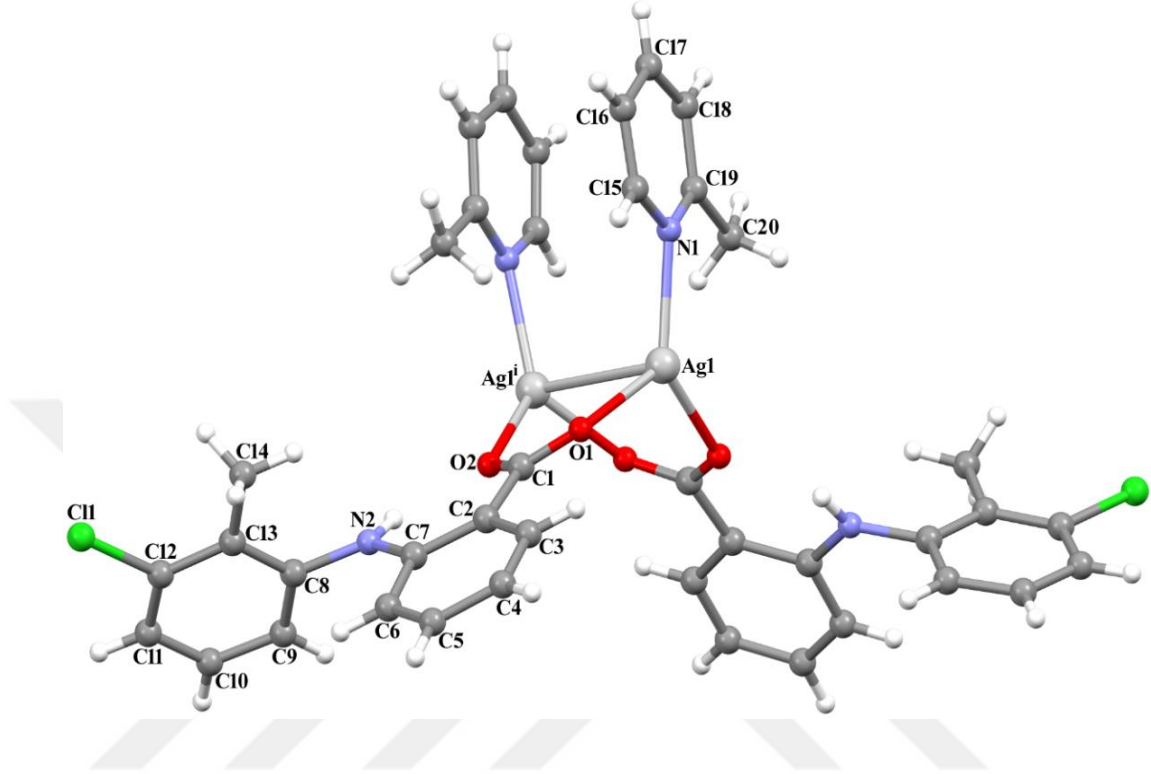
Kompleks	Molekül Ağırlığı	%C	%H	%N	%Verim
[Ag <sub>2</sub> (μ-tolf) <sub>2</sub> (2-pic) <sub>2</sub> ] C <sub>40</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Ag <sub>2</sub>	923.37	52,04 (52,03)	3,91 (3,89)	6,05 (6,07)	70
[Ag <sub>2</sub> (μ-tolf) <sub>2</sub> (4-pic) <sub>2</sub> ] C <sub>40</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Ag <sub>2</sub>	923.37	52,04 (52,03)	3,91 (3,89)	6,06 (6,07)	75

\*Hesaplanan değerler parantez içerisinde verildi.

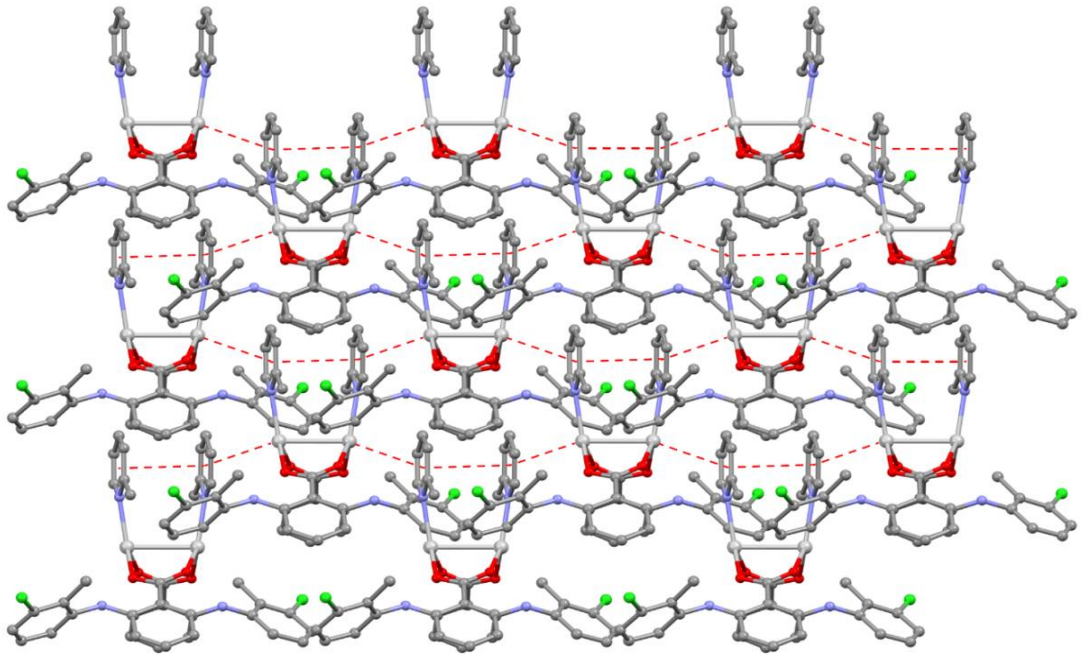
Sentezlenen kompleksler %70 ve %75 verimle elde edildi. Komplekslerde hesaplanan değerler ile bulunan elementel analiz sonuçları birbiriyle uygunluk göstermektedir. Elementel analiz değerleri ise kullanılan analiz teknikleri ve kompleks 1 için X-ışını tek kristal analiz çalışmalarıyla doğrulandı. Kompleksler hava ortamında kararludur ve nem çekme özellikleri bulunmamaktadır. Sentezlenen komplekslerin suda ve çeşitli alkollerde çözünmediği, DMSO'da hafif bir ısı ile çözüldüğü belirlendi.

## 5.2. Komplekslerin X-Işınları

### 5.2.1. $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$ (1) molekülünün kristal yapısı



Şekil 5.1.  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  (1) kompleksinin molekül yapısı.



Şekil 5.2. Moleküller arası  $\pi \cdots \pi$  ve  $\text{Ag} \cdots \pi$  etkileşimleri.

[Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(2-pic)<sub>2</sub>] kompleksinin kristal yapısı Şekil 5.1.'de verilmiştir. Ayrıca kompleksteki moleküller arası Ag(I)···π ve π···π etkileşimleri Şekil 5.2.'de gösterilmiştir. [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(2-pic)<sub>2</sub>] kompleksine ait kristalografik veriler Tablo 5.2.'de, seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları Tablo 5.3.'de ve hidrojen bağları Tablo 5.4.'de yer almaktadır.

C<sub>2</sub>/c uzay grubunda kristallenen [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(2-pic)<sub>2</sub>] kompleksi monolinik uzay sistemine sahiptir. Dimerik olarak oluşan komplekste, her bir gümüş(I) iyonu bir 2-pic, iki tolf ligandı ve diğer gümüş(I) iyonu ile bozulmuş tetrahedral geometride koordine olmuştur. Koordinasyon sayısı 4 olduğunda koordinasyon bileşikleri için kompleks iki farklı geometri söz konusudur. Birincisi kare düzlem, ikincisi ise tetrahedral geometridir. Kompleksin hangi geometride oluşacağını tau (τ) değeri ile belirleyebiliriz. Koordinasyon sayısı 4 için τ değeri  $\tau_4 = [(360^\circ - (\alpha + \beta)) / 141^\circ]$  eşitliği ile hesaplanmaktadır. τ değeri 0 ile 1 arasında değer alır. τ değeri sıfıra yaklaşırsa kare düzlem geometri, 1'e yaklaşırsa tetrahedral geometri söz konusudur. α ve β değerleri geometrideki en büyük açıları ifade etmektedir. [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(2-pic)<sub>2</sub>] kompleksinde τ<sub>4</sub> değerinin 0,78 çıkması kompleksin bozulmuş tetrahedral geometride oluştuğunu göstermektedir (Addison vd., 1984).

Tolf ligantları, komşu [Ag(tolf)(2-pic)] birimleri arasında köprü ligant olarak görev yapmaktadır. Tolf ligandında bulunan karboksilat oksijen atomlarından biri gümüş(I) iyonuna bağlanırken diğer karboksilat oksijen atomu diğer gümüş(I) iyonuna bağlanmaktadır. Karboksilat oksijen atomlarının bağ uzunluklarının birbirinden farklı olduğunun belirlenmesi neticesinde bağ uzunlukları için asimetrik durumun olduğunu göstermektedir. (C(1)/O(1) : 1.240(7) Å ve C(1)/O(2) : 1.262(7) Å). İkinci ligant olan 2-pic ligantı ise tek dişli ligant özelliği sergilemekte ve piridin azot atomu üzerinden gümüş(I) iyonuna bağlanmaktadır. Ag<sup>1</sup>-Ag<sup>1</sup> arasındaki uzaklık 2.890(11) Å olarak bulunmuştur. Bu değer iki gümüş iyonu arasındaki van der Waals yarıçapı değerinden (3.44 Å) daha kısa olarak belirlenmiştir. Aynı zamanda 2.890(11) Å değeri metalik gümüşteki Ag···Ag uzaklık değerine (2.889 Å) oldukça yakındır. Bu sonuç bize gümüş(I) iyonları arasında bir etkileşimin yani bir bağın olduğunu göstermektedir.



Tolf ligandının N-H grubu ile yine tolf ligandının karboksilat oksijen atomu arasında molekül içi hidrojen bağı oluşarak kompleksin kararlılığının arttığı görülmektedir. Kompleksteki en önemli etkileşimlerden biri de Ag(I) iyonu ve 2-pic ligandı arasındaki kovalent olmayan  $Ag \cdots \pi$  etkileşiminin varlığıdır.

Bu etkileşimlere ilaveten, Ag(I) iyonu ile piridin halkası arasında  $Ag1 \cdots Cg$  etkileşimleri de mevcuttur.  $[Ag1 \cdots C15^i, 3.386 \text{ \AA}, Ag1 \cdots C16^i, 2.853 \text{ \AA}, Ag1 \cdots C17^i, 3.183 \text{ \AA}, Ag1 \cdots C18^i, 3.925 \text{ \AA}, Ag1 \cdots C19^i, 4.339 \text{ \AA}, Ag1 \cdots N1^i, 4.117 \text{ \AA}$  ve  $Ag1 \cdots Cg, 3.412 \text{ \AA}$ , (i)  $3/2-x, 1/2+y, 3/2-z]$ . Ayrıca piridin halkası ile 2-pic arasında  $\pi \cdots \pi$  etkileşimleri de bulunmaktadır. Piridin halkaları arasındaki uzaklık  $3.473(3) \text{ \AA}$ 'dur.  $Ag(I) \cdots \pi$  ve  $\pi \cdots \pi$  etkileşimleri arasındaki sinerjik etki kristal yapının oluşmasında ve kompleksin kararlılığında önemli rol oynamaktadır.

Komplekste  $Ag-N_{2-pic}$  bağı uzunluğu  $2.245(5) \text{ \AA}$  olarak belirlenmiş olup, bu değer  $[Ag_2(\mu-dicl)_2(3-pic)_2]$  ( $2.335(7) \text{ \AA}$ ),  $[Ag_2(\mu-mef)_2(3-pic)_2]$  ( $2.362(4) \text{ \AA}$ ),  $[Ag_4(\mu-dicl)_4(2-pic)_3]$  ( $2.294(10), 2.315(10)$  ve  $2.325(9) \text{ \AA}$ ),  $[Ag_2(\mu-dicl)_2(4-pic)_2]$  ( $2.310(3) \text{ \AA}$ ) bağı uzunluklarından daha kısadır. Komplekste  $Ag-O_{tolf}$  bağı uzunluğu  $2.247(5) \text{ \AA}$  ve  $2.249(4) \text{ \AA}$  olarak bulundu ve bu değerler literatürdeki  $M-O_{tolf}$  bağı uzunluğu değerlerinden daha uzundur.  $[Zn_3(tolfenamato)_6(CH_3OH)_2]$  ( $1.940(3) - 2.207(3) \text{ \AA}$ ),  $[Zn(tolf)(phen)Cl]$  ( $2.003(2)$  ve  $2.343(2) \text{ \AA}$ )  $[Zn \text{ tolfenamic}]$ ;  $trans-[Zn(tolf-O)_2(Hpko-N,N')_2].CH_3OH$  ( $2.0384(14)$  ve  $2.0768(13) \text{ \AA}$ )  $[Zn \text{ tolfenamic}]$ ;  $[Cu(tolf-O,O')_2(bipy)]$  ( $1.973(2) \text{ \AA}, 1.949(2) \text{ \AA}$ )  $[Cu \text{ tolfenamic}]$ ,  $[Cu(tolf-O,O')(tolf-O)(phen)(MeOH)]$  ( $1.947(2) \text{ \AA}, 1.960(2) \text{ \AA}$ )  $[Cu \text{ tolfenamic}]$ ,  $[Cu(tolf-O)_2(py)_2(MeOH)_2]$  ( $1.960(1) \text{ \AA}$ )  $[Cu \text{ tolfenamic}]$ .  $Ag-O_{tolf}$  bağı uzunluğu  $[Cu(tolf-O,O')_2(bipy)]$  ( $2.474(3) \text{ \AA}, 2.516(3) \text{ \AA}$ ),  $[Cu(tolf-O,O')(tolf-O)(phen)(MeOH)]$  ( $2.594(2) \text{ \AA}$ )  $[Cu \text{ tolfenamic}]$  komplekslerindeki değerlerden daha kısa olarak bulunmuştur (Tarushi vd., 2012; Tarushi vd., 2015).

**Tablo 5.2.** [Ag<sub>2</sub>( $\mu$ -tolf)<sub>2</sub>(2-pic)<sub>2</sub>] kompleksine ait kristalografik veriler

Kimyasal formül	C <sub>40</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Ag <sub>2</sub>
Formül ağırlığı	923.37
Sıcaklık (K)	296
Dalga boyu (Å)	0.71073
Kristal sistemi	Monoclinic
Uzay grubu	C 2/c
Birim Hücre Boyutları	
<i>a</i> (Å)	12.7287(11)
<i>b</i> (Å)	9.3950(11)
<i>c</i> (Å)	31.058(4)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90.589(6)
$\gamma$ (°)	90
Birim hücre hacmi (Å) <sup>3</sup>	3713.9(7)
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	4
Çizgisel soğurma katsayısı (mm <sup>-1</sup> )	1.02
Hesaplanan D <sub>x</sub> (mg m <sup>-3</sup> )	1.651
Kristal boyut (mm)	0.15 × 0.19 × 0.21
$\theta_{\min.}$ ; $\theta_{\max.}$ aralığı (°)	2.99; 27.41
Ölçülen yansıma sayısı	4269
Bağımsız yansıma sayısı	3746
R <sub>int</sub>	0.085
Ölçüm yöntemi	
Final R endeksleri [F <sup>2</sup> > 2 $\sigma$ (F <sup>2</sup> )]	0.073
F <sup>2</sup> Uygunluğu	1.16

**Tablo 5.3.**  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  kompleksine ait bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları ( $^\circ$ )

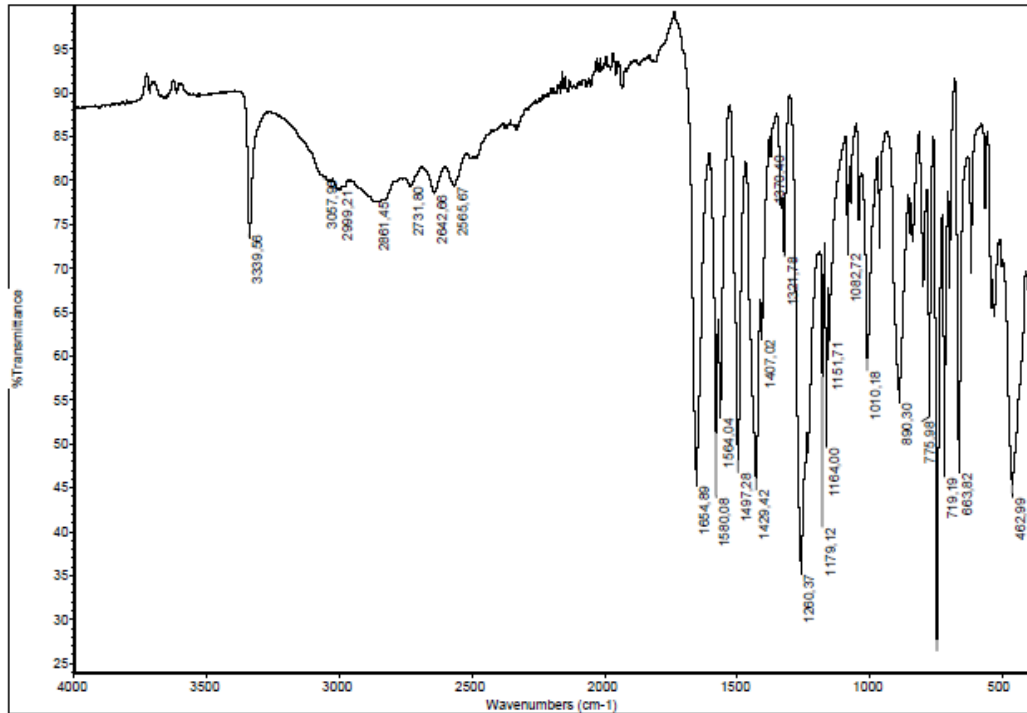
Bağ Uzunlukları (Å)			
Ag1-O1	2.247(5)	Ag1-N1	2.245(5)
Ag1-O2 <sup>i</sup>	2.249(4)	Ag1-Ag1 <sup>i</sup>	2.8903(11)
Bağ Açıları ( $^\circ$ )			
O1-Ag1-O2 <sup>i</sup>	109.3(2)	O1-Ag1-Ag1 <sup>i</sup>	78.68(13)
O1-Ag1-N1	122.7(2)	O2 <sup>i</sup> -Ag1-Ag1 <sup>i</sup>	83.23(12)
O2 <sup>i</sup> -Ag1-N1	127.4(2)	N1-Ag1-Ag1 <sup>i</sup>	98.16(12)

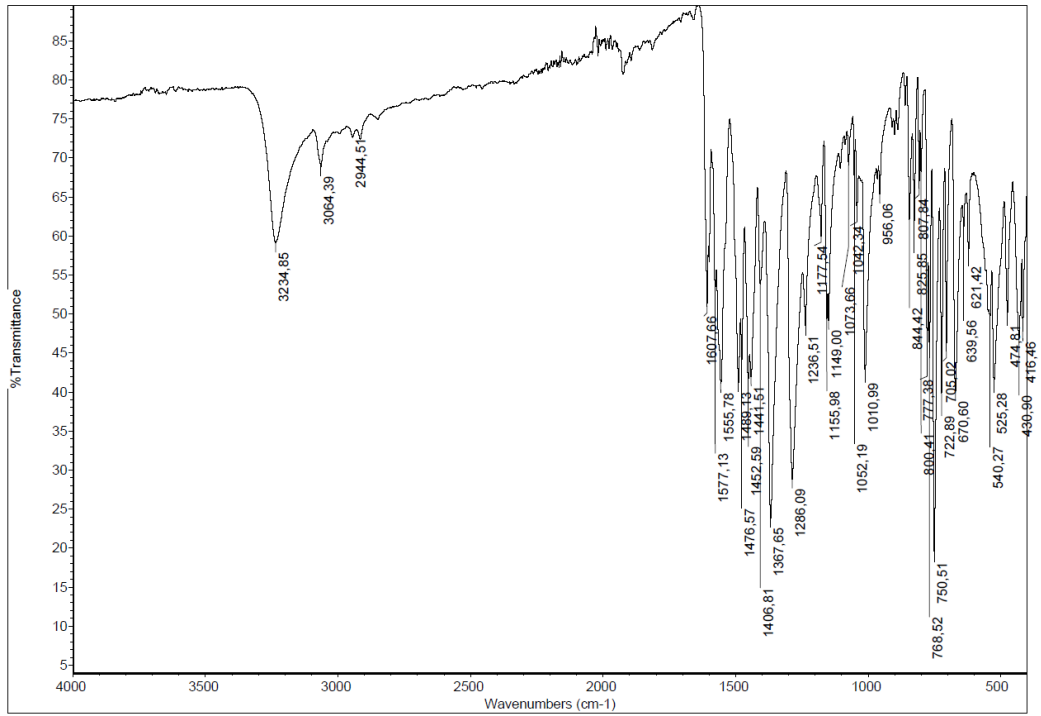
**Tablo 5.4.**  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  kompleksinde moleküler etkileşimler

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
N2-H2...O2	0.87(7)	1.92(7)	2.634(7)	138(6)

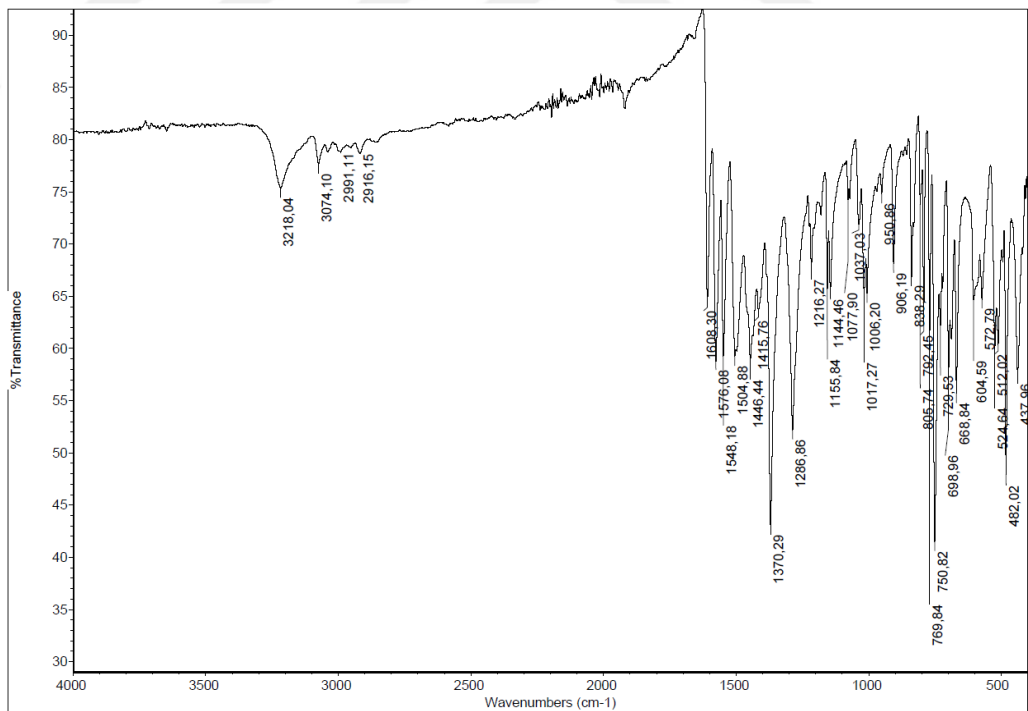
Simetri kodu:  $[\text{Ag}_2(\text{tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  için (i) 1-x, y, 3/2-z

### 5.3. Tolfenamik Asit ve Komplekslerin FT-IR Spektrumları

**Şekil 5.3.** Tolfenamik asit ligandının FT-IR spektrumu.



Şekil 5.4.  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  kompleksinin FT-IR spektrumu.

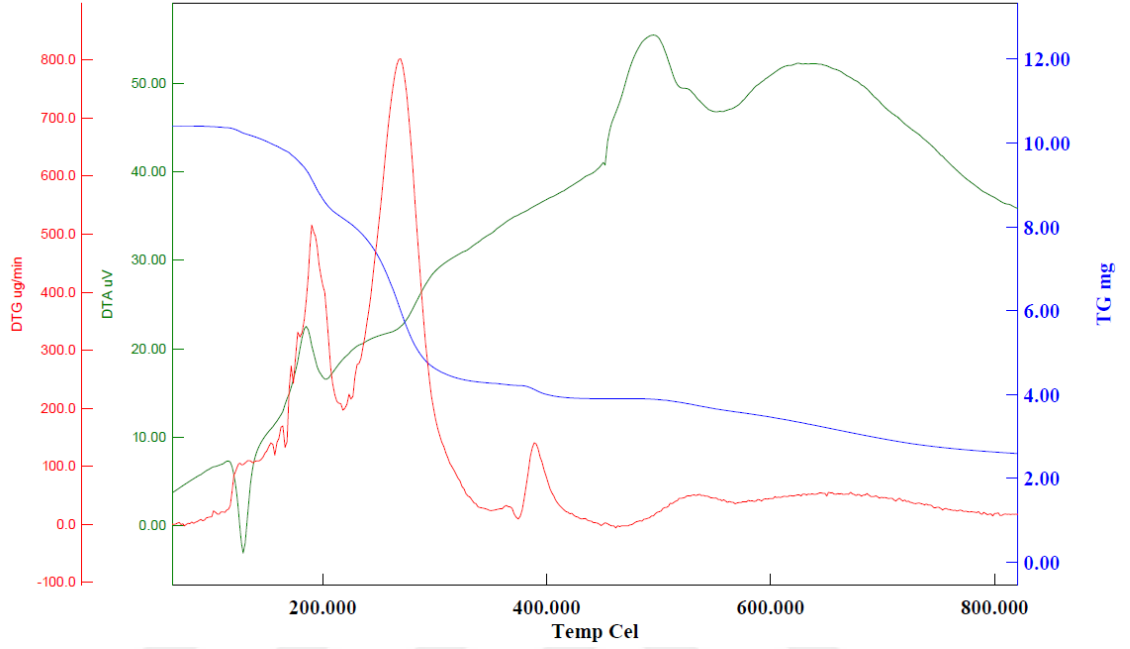


Şekil 5.5.  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  kompleksinin FT-IR spektrumu.

Ana ligant olan Htolf ile komplekslerin FT-IR spektrumları şekil 5.3., 5.4. ve 5.5.'de gösterilmiştir. Komplekslerin FT-IR spektrumlarında gözlenen benzer piklerin varlığı, komplekslerin yapılarının da benzer olabileceği sonucunu desteklemektedir. Htolf'in FT-IR spektrumu ile sentezlenen komplekslerin FT-IR spektrumları karşılaştırıldığında şu sonuçlar elde edilmiştir: 3339  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen Htolf'in N-H gerilme titreşimine ait pikin kompleks oluşumu ile yerinde önemli bir değişikliğin olmadığı görülmektedir. N-H gerilme titreşimi  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  için 3234  $\text{cm}^{-1}$ 'de ve  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  için ise 3218  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenmektedir. N-H gerilme titreşiminin yerinde önemli bir değişikliğin gözlenmemesi; Htolf'in N-H grubu ile gümüş(I) iyonu arasında herhangi bir etkileşimin olmadığını ve bağlanmanın da N-H grubuyla gerçekleşmediğini göstermektedir. Ayrıca; O-H gerilme titreşiminden dolayı, Htolf'in fonksiyonel grup bölgesinde (3300-2500  $\text{cm}^{-1}$ ) yayvanlık görülmektedir. Bu genişliğin kompleks oluşumuyla ortadan kaybolduğu gözlenmektedir. İlaveten Htolf'in FT-IR spektrumunda 1654  $\text{cm}^{-1}$  ve 1260  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlemlenen güçlü pikler sırasıyla  $\nu(\text{C}=\text{O})$  ve  $\nu(\text{C}-\text{O})$  gerilme titreşimlerine aittir. Karboksilat grubuna ait bu piklerin gümüş(I) iyonuna koordine olması sonucunda  $\nu(\text{COO}^-)_{\text{asym}}$  ve  $\nu(\text{COO}^-)_{\text{sym}}$  gerilme titreşimlerine dönüştüğü belirlenmektedir. 1555, 1367  $\text{cm}^{-1}$  ve 1548, 1370  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  ve  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  komplekslerinin  $\nu(\text{COO}^-)_{\text{asym}}$  ve  $\nu(\text{COO}^-)_{\text{sym}}$  gerilme titreşimlerine atfedilebilir. Karboksilat grubunun koordinasyon modunu tanımlamak için  $\Delta\nu[\nu(\text{COO}^-)_{\text{asym}} - \nu(\text{COO}^-)_{\text{sym}}]$  değeri kullanılmaktadır. Kompleksler için  $\Delta\nu$  değerleri sırasıyla 188 ve 178  $\text{cm}^{-1}$  olarak bulunmuş olup tolf ligandının köprü çift dişli bağlanma modu ile Ag(I) iyonuna koordine olduğunu göstermektedir. Bunların neticesinde komplekslerin benzer molekül yapısında olduğu düşünülmektedir.  $\nu(\text{CH})_{\text{aromatik}}$  ve  $\nu(\text{CH})_{\text{alifatik}}$  gerilme titreşimlerine ait pikler sırasıyla 3070  $\text{cm}^{-1}$  ve 2950  $\text{cm}^{-1}$ 'dir. 1607, 1576 ve 1450  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlemlenen titreşimler  $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{benzene}}$  ve  $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{pyr}}$  eğilme titreşimlerine atfedilmiştir. 750  $\text{cm}^{-1}$ 'deki gözlenen pikler ise tolf'in  $\nu(\text{C}-\text{Cl})$  titreşimine karşılık gelmektedir.

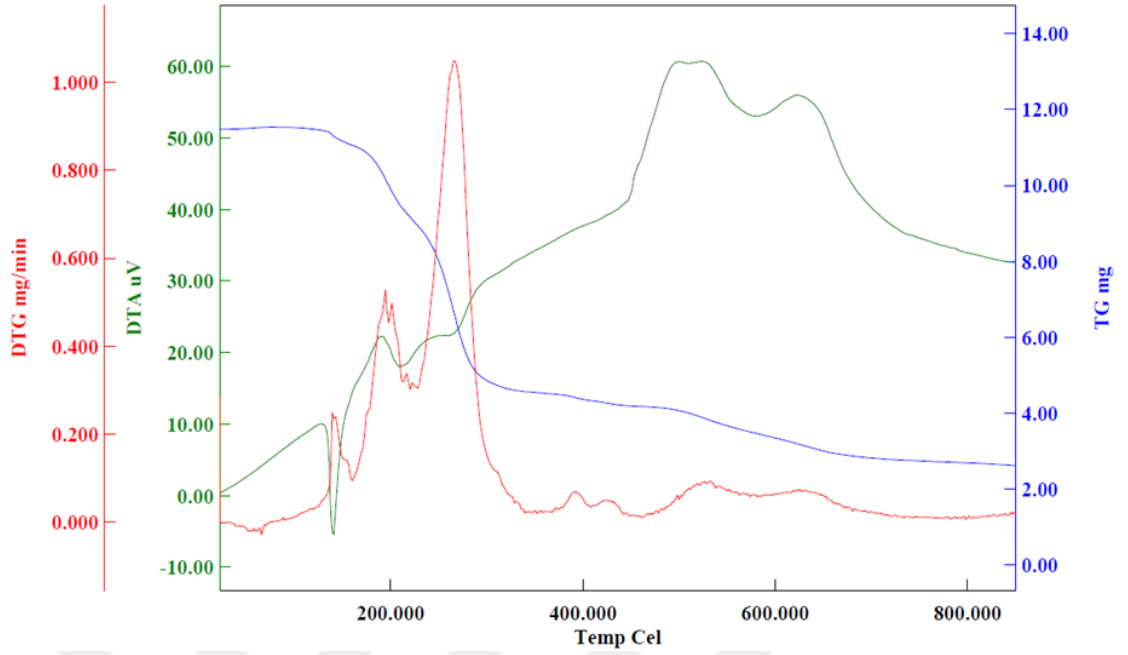
#### 5.4. Komplekslerin Termik Analiz Çalışmaları

Komplekslerin termal kararlılıklarını belirlemek için TG/DTG/DTA tekniği kullanıldı.



Şekil 5.6.  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  kompleksinin TG/DTA/DTG eğrileri.

Termal bozunma  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  kompleksi için iki basamakta oluşmaktadır. 30-218°C’de endotermik olarak bir iki mol 2-pic ligandının uzaklaşması birinci basamakta meydana gelirken (DTA:129(+), 187(-)°C) gerçekleşen deneysel kütle kaybı (%20,88) ile hesaplanan kütle kaybının (%20,17) birbirleriyle oldukça uyumlu olduğu gözlemlendi (DTG:122, 192°C). Ekzotermik olarak {DTA: 461(-), 633(-)} gerçekleşen ikinci basamak ise (218-800°C) iki tolf ligandının yapıdan ayrılmasına tekabül etmektedir (hesaplanan:%56,68; bulunan:% 56,21; DTG: 271, 390°C). Bu bozunmalar sonucu oluşan termal ürünün hesaplanan (% 23,36) ve deneysel (% 22,82) ağırlık kayıplarına göre metalik gümüş olduğu hesaplandı.



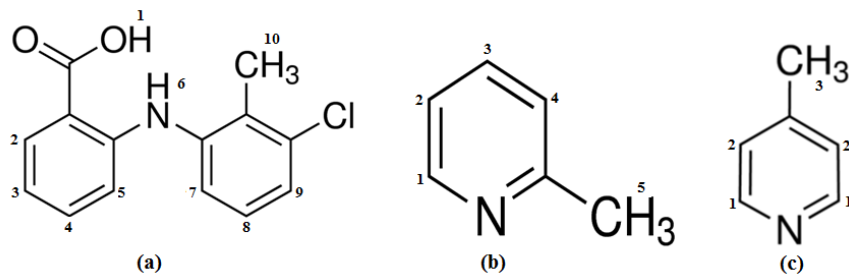
**Şekil 5.7.**  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  kompleksinin TG/DTA/DTG eğrileri.

$[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  kompleksinde iki basamakta gerçekleşen kütle kayıpları görülürken 30-222°C sıcaklık aralığındaki birinci basamakta iki mol 4-pic ligandı %20,64 deneysel kütle kaybı ile yapıdan uzaklaşmaktadır. Hesaplanan kütle kaybı %20,17 olup deneysel kütle kaybı ile örtüşmektedir (DTA:141(+) 191(-)°C; DTG:141, 194, 201°C). 222'den 800°C'ye kadar devam eden ikinci basamakta ise 2 mol tolf ligantlarının bozunması endotermik ve ekzotermik olaylarla 510(-) ve 627(-)°C'de meydana gelmektedir (DTG:267, 394, 431°C). Deneysel kütle kaybı %56,70; hesaplanan kütle kaybıyla %56,68 oldukça uyumludur. Son bozunma ürünü metalik gümüştür (hesaplanan: %23,36, deneysel: %22,66).

Sonuçta her iki kompleks için de deneysel ve hesaplanan ağırlık kayıplarının birbiriyle oldukça tutarlı olması önerilen yapıların doğruluğunu göstermektedir.

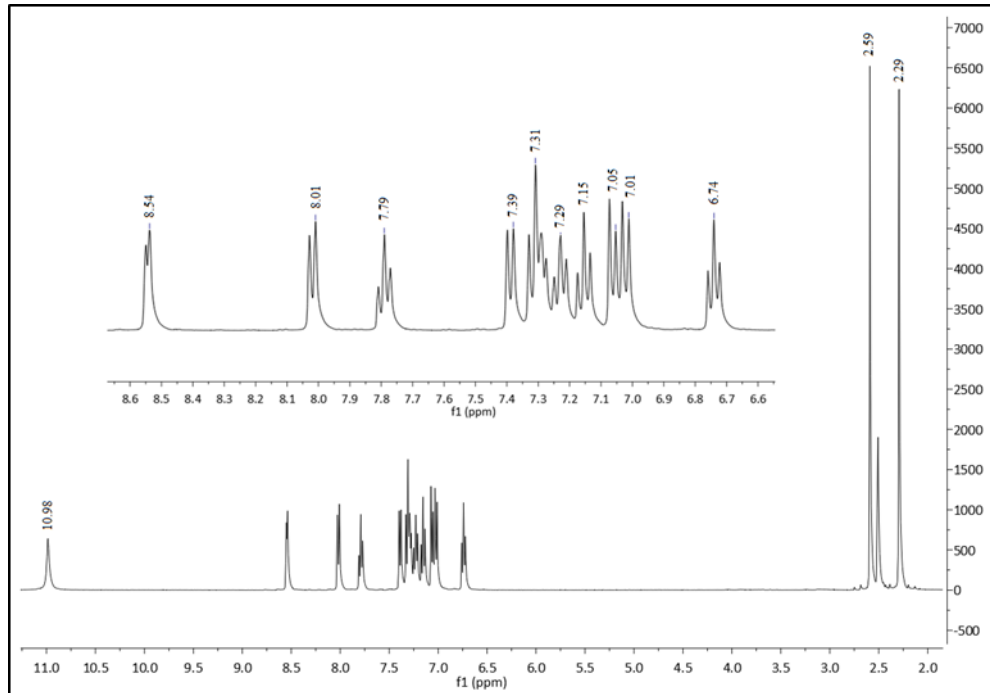
## 5.5. Komplekslerin <sup>1</sup>H-NMR Analiz Sonuçları

Sentezlenen komplekslerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumları d<sub>6</sub>-DMSO içerisinde çekilerek moleküllere ait kimyasal kayma değerleri belirlenmiştir. d<sub>6</sub>-DMSO çözücüsüne ait metil pikleri 2,49 ppm'de gelmektedir (Erdik, 1993; Balcı, 2000). Tolf ligandının karboksil grubunun -OH kısmından kaynaklanan 13,1 ppm'deki <sup>1</sup>H-NMR piki, sentezlenen komplekslerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında yer almadığı tespit edilmiştir. Bu durum tolf ligandının gümüş(I) iyonuna karboksil grubunun hidroksili üzerinden bağlandığını göstermektedir ve diğer teknikler de bu veriyi desteklemektedir.



Şekil 5.8. (a) Tolfenamik asit (b) 2-pikolin (c) 4-picolin moleküllerinin şekilleri.

### 5.5.1. [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(2-pic)<sub>2</sub>] kompleksinin <sup>1</sup>H-NMR analizi



Şekil 5.9. [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(2-pic)<sub>2</sub>] kompleksinin NMR spektrumu.

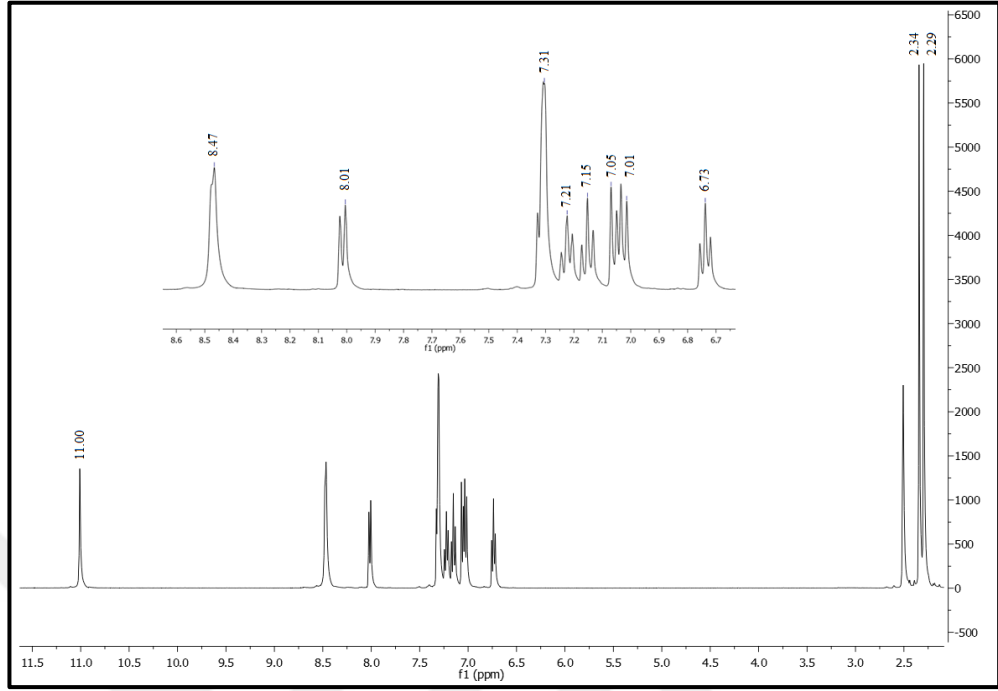


$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ /ppm): 2.29 (6H, s, H<sup>10</sup>-tolf), 2.59 (6H, s, H<sup>5</sup>-2-pic), 6.74 (2H, t ( $J$  = 7.4 Hz), H<sup>3</sup>-tolf), 7.01 (2H, d  $J$  = 8.1 Hz), H<sup>5</sup>-tolf), 7.05 (2H, d ( $J$  = 16.5 Hz) H<sup>9</sup>-tolf), 7.15 (2H, t ( $J$  = 8.0 Hz), H<sup>8</sup>-tolf), 7.29 (2H, t ( $J$  = 7.7 Hz), H<sup>4</sup>-tolf), 7.31 (2H, dd ( $J$  = 14.6 Hz), H<sup>2</sup>-2-pic ve H<sup>7</sup>-tolf), 7.39 (2H, d ( $J$  = 7.8 Hz), H<sup>4</sup>-2-pic), 7.79 (2H, t ( $J$  = 7.6 Hz), H<sup>3</sup>-2-pic), 8.01 (2H, d ( $J$  = 7.7 Hz), H<sup>2</sup>-tolf), 8.54 (2H, d ( $J$  = 4.6 Hz), H<sup>1</sup>-2-pic), 10.98 (2H, s, H<sup>6</sup>-tolf).

Şekil 5.9.'da  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  kompleksinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde 2,29 ppm' deki (6H) singlet pik tolf'in -CH<sub>3</sub> alkil grubuna ait iken; 2,59 ppm'deki (6H) singlet pik 2-pic ligandı -CH<sub>3</sub> alkil grubuna atfedilir. Bu iki singlet pikin 1:1 oranında olması yapıda aynı sayıda tolf ve 2-pic ligandının olduğuna işaret etmektedir. 10,98(2H) ppm de gözlenen pik tolf'in NH grubuna aittir.

Bunlara ilaveten; 8,01(2H), 7,31(2H), 7,29(2H), 7,15(2H), 7,05(2H), 7,01(2H) ve 6,74(2H) ppm' de gözlemlenen  $^1\text{H}$ -NMR pikleri tolf ligandına ve 8,54(2H), 7,79(2H), 7,39(2H) ve 7,31(2H) ppm'deki pikler ise 2-pic ligandına aittir. Bu değerlerin literatürlerdeki  $^1\text{H}$ -NMR verileriyle uyum içerisinde olduğu tespit edilmiştir.  $^1\text{H}$ -NMR spektrumundaki bütün veriler değerlendirildiğinde kompleksin  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  bileşiminde olduğu belirlenmiştir ve X-ışınları tek kristal tekniği ile elde edilen yapıyla aynıdır.

### 5.5.2. $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin $^1\text{H-NMR}$ analizi



Şekil 5.10.  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  kompleksinin NMR spektrumu.

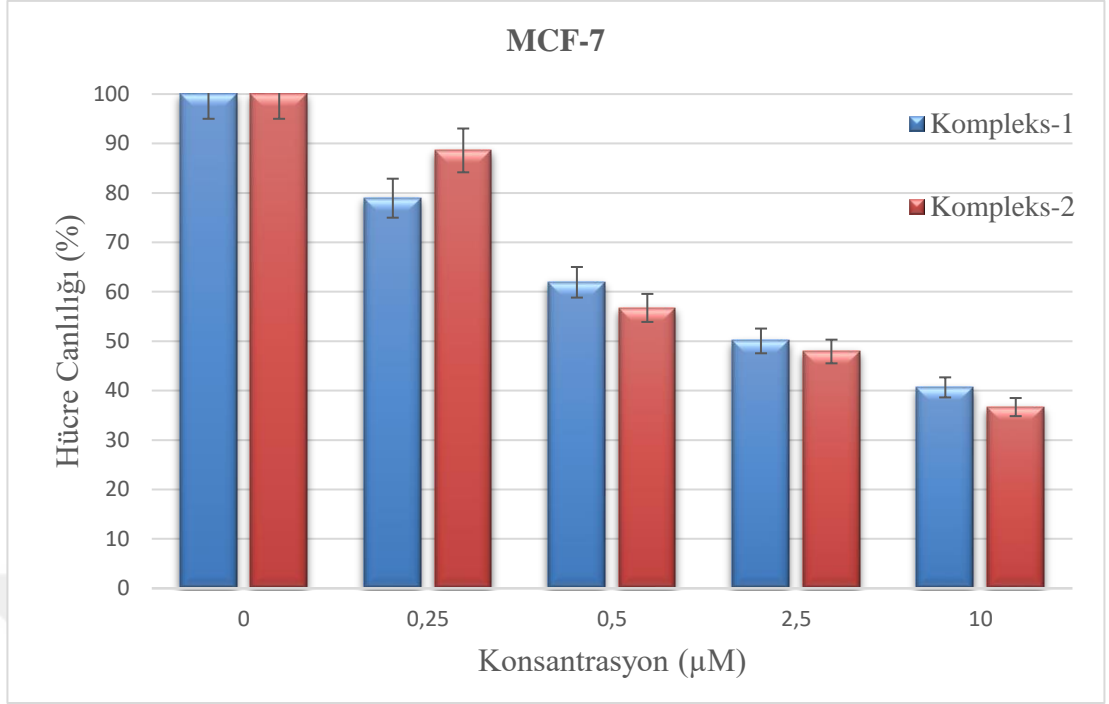
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ( $\delta/\text{ppm}$ ): 2.29 (6H, s,  $\text{H}^{10}$ -tolf), 2.34 (6H, s,  $\text{H}^3$ -4-pic), 6.73 (2H, t ( $J = 7.4$  Hz),  $\text{H}^3$ -tolf), 7.01 (2H, d ( $J = 8.1$  Hz),  $\text{H}^5$ -tolf), 7.05 (2H, d ( $J = 14.0$  Hz)  $\text{H}^9$ -tolf), 7.15 (2H, t ( $J = 8.0$  Hz),  $\text{H}^8$ -tolf), 7.21 (2H, t ( $J = 7.7$  Hz),  $\text{H}^4$ -tolf), 7.31 (6H, d ( $J = 7.2$  Hz),  $\text{H}^7$ -tolf,  $\text{H}^2$ - ve  $\text{H}^2$ -4-pic), 8.01 (2H, d ( $J = 7.7$  Hz),  $\text{H}^2$ -tolf), 8.47 (4H, s ( $J = 6.7$  Hz),  $\text{H}^1$ - ve  $\text{H}^1$ -4-pic), 11.00 (2H, s,  $\text{H}^6$ -tolf).

Şekil 5.10'da  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu verilen  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  kompleks mikrokristal olarak elde edilmiştir. Bu kompleksin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu, hem  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  kompleksinin hem de tolf ve 4-pic ligantlarına ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarıyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde, 2,29 ppm'deki (6H) singlet pik tolf'in  $-\text{CH}_3$  alkil grubundan kaynaklanırken; 2,34 ppm'deki (6H) singlet pik 4-pic ligandının  $-\text{CH}_3$  alkil grubuna aittir.

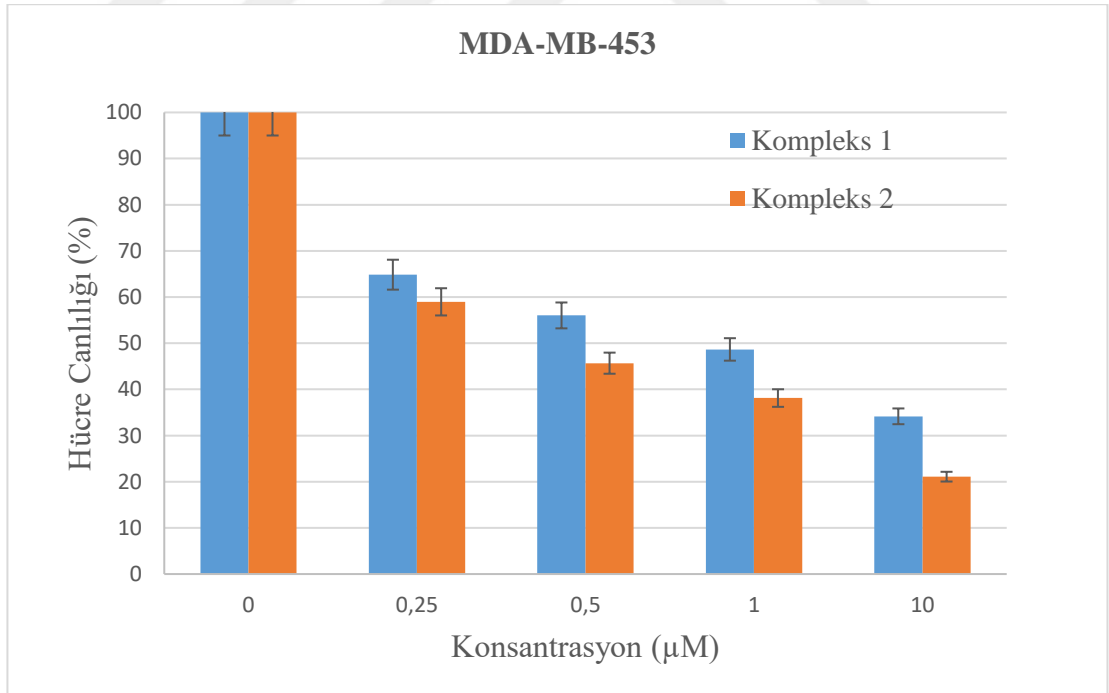
Spektrumda tolf ve 4-pic ligandının -CH<sub>3</sub> alkil grubuna ait piklerin görülmesi sentezlediğimiz komplekste her iki ligandın varlığını göstermektedir. Bunlara ilaveten [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(2-pic)<sub>2</sub>] kompleksinde olduğu gibi iki singlet pikin 1:1 oranında olması komplekste aynı sayıda tolf ve 4-pic ligandının yer aldığını ispatlamaktadır. 10,98(2H) ppm de gözlenen pik tolf'in NH grubuna aittir. Tolf ligandına ait pikler 8,01(2H), 7,31(2H), 7,21(2H), 7,15(2H), 7,05(2H), 7,01(2H) ve 6,73(2H) ppm'de gözlenirken; 4-pic ligandına ait pikler 8,47(4H) ve 7,31(4H) ppm'de gelmektedir ve literatürlerdeki verilerle uyum içerisindedir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumundaki bütün veriler değerlendirildiğinde kompleksin [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(4-pic)<sub>2</sub>] bileşiminde olduğu tespit edilmiştir. Her iki kompleksin <sup>1</sup>H-NMR çalışmaları [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(2-pic)<sub>2</sub>] ve [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(4-pic)<sub>2</sub>] komplekslerinin katı halde benzer yapılara sahip olduğunu desteklemektedir.

#### **5.6. Gümüş Komplekslerinin Meme Kanseri Hücre Hatları Üzerine Antiproliferatif Aktivite Sonuçları**

Tez kapsamında sentezlenen Ag(I) ve Ag(II) komplekslerinin antikanser aktiviteleri MCF-7 ve MDA-MB-453 hücre hatları üzerinde XTT metoduyla araştırıldı. Elde edilen sonuçlar her iki kompleksinde MCF-7 ve MDA-MB-453 kanser hücre hattı üzerinde doz bağımlı olarak antiproliferatif aktivite sergilediğini gösterdi (Şekil 5.11 ve Şekil 5.12).



**Şekil 5.11.** Ag(I) ve Ag(II) komplekslerinin MCF-7 hücre hattı üzerindeki doz bağımlı antiproliferatif aktiviteleri.



**Şekil 5.12.** Ag(I) ve Ag(II) komplekslerinin MDA-MB-453 hücre hattı üzerindeki doz bağımlı antiproliferatif aktiviteleri.

Gümüş komplekslerinin ve kemoterapötik ajan olan carboplatinin MCF-7 ve MDA-MB-453 kanser hücre hatları üzerindeki IC<sub>50</sub> (Hücre canlılığını %50 düşürmek için gereken konsantrasyon) değerleri Tablo 5.5.'de gösterilmektedir.

**Tablo 5.5.** Gümüş komplekslerinin ve kemoterapötik ajan carboplatinin MCF-7 ve MDA-MB-453 kanser hücre hatları üzerindeki IC<sub>50</sub> (μM) değerleri

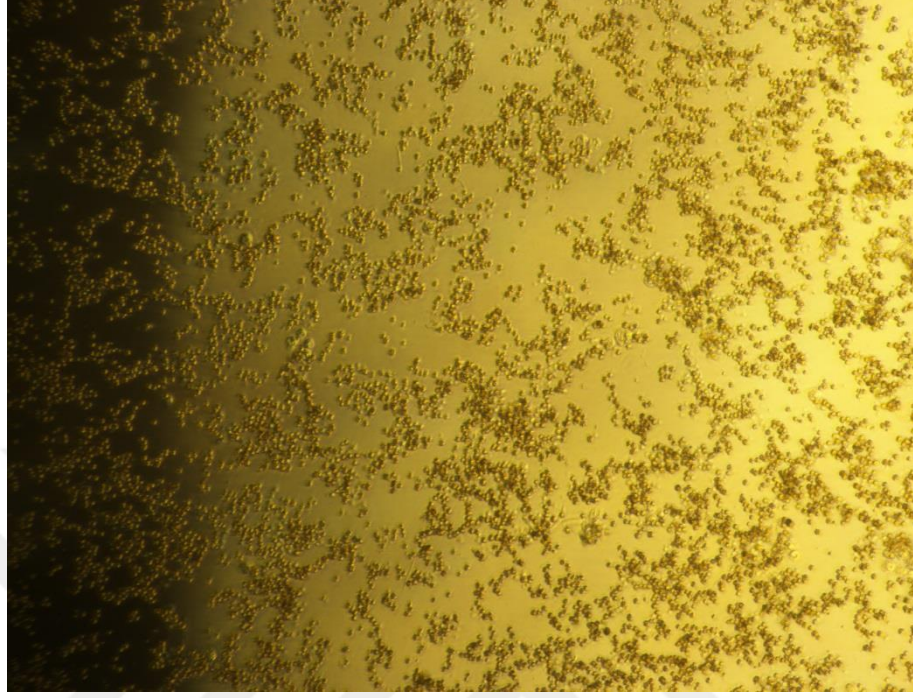
ÖRNEKLER	MCF-7	MDA-MB-453
	IC <sub>50</sub> (μM) ± SD <sup>x</sup>	IC <sub>50</sub> (μM) ± SD <sup>x</sup>
Kompleks-1	5,52 ± 0,54 <sup>a</sup>	3,23± 0,82 <sup>c</sup>
Kompleks-2	4,81 ± 0,62 <sup>a</sup>	0,59± 0,24 <sup>d</sup>
Carboplatin	23,55 ± 1,12 <sup>b</sup>	-
5-FU	-	90 (Choi, 2009)

\* Aynı sütun içinde farklı üst simgelerle (a ve b) işaretlenmiş veriler istatistiksel olarak önemli farkı göstermektedir (p<0,05).

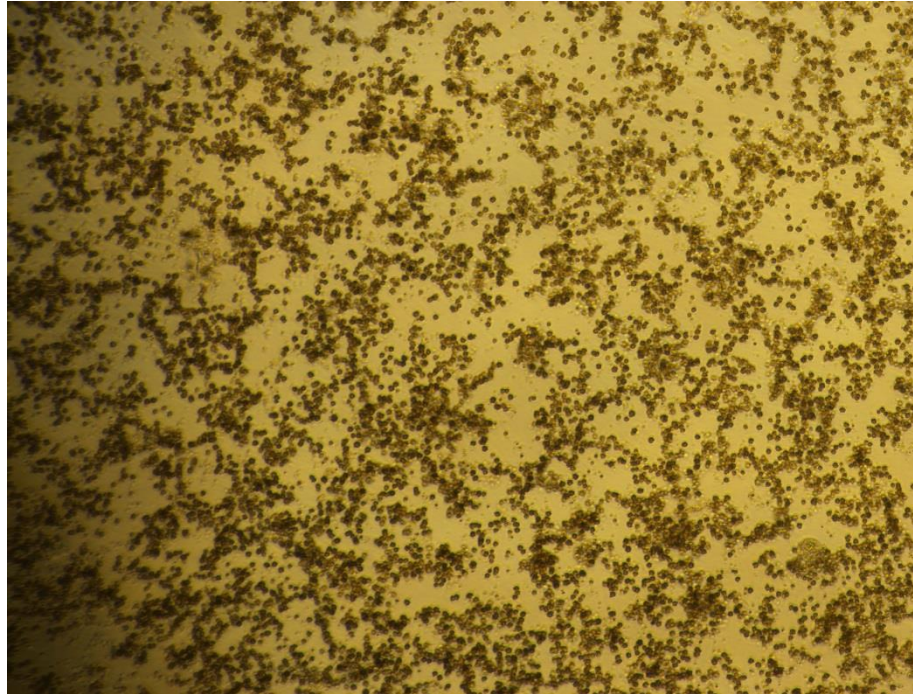
<sup>y</sup>5-FU: 5-Florourasil.

Tablo 5.5.'de görüldüğü üzere MCF-7 hücre hattı üzerinde test edilen gümüş komplekslerinin IC<sub>50</sub> değerlerine bakıldığında kompleks 2'in kompleks 1'e kıyasla daha yüksek antiproliferatif etki sergilediği fakat istatistiksel olarak kaydedilebilir olmadığı gözlenmiştir (p>0,05). Benzer şekilde MDA-MB-453 hücre hattında kompleks 2 kompleks 1'e kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek antiproliferatif aktivite sergilemiştir (p<0,05). Öte yandan, her iki kompleksinde meme kanseri hücre hatlarında üzerinde kemoterapötik ajan olarak kullanılan carboplatin ve 5-Florourasil'den istatistiksel olarak çok daha düşük IC<sub>50</sub> değerleriyle daha yüksek antiproliferatif aktivite sergilediği belirlenmiştir.

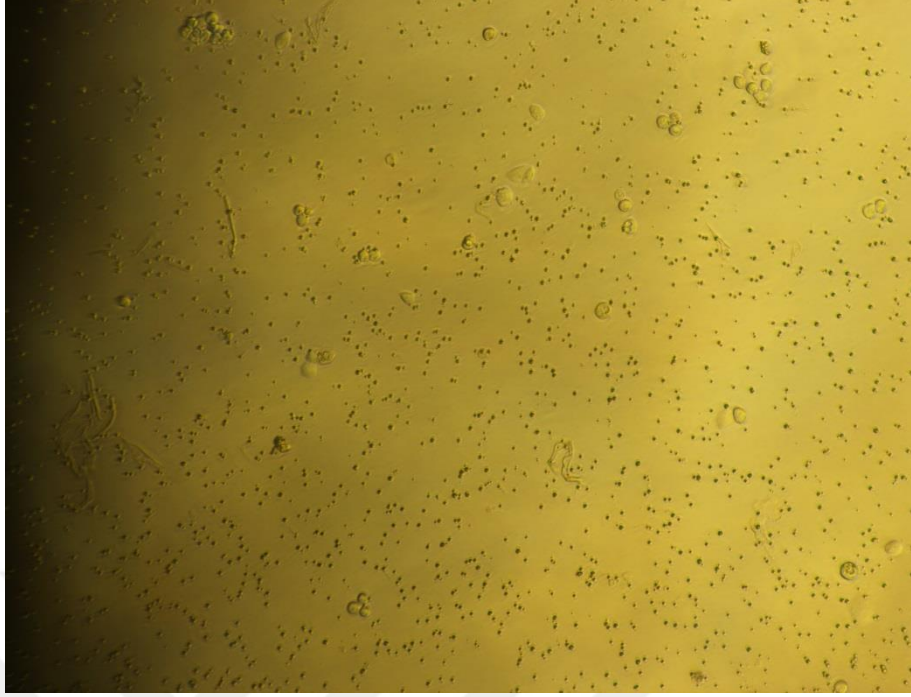
**5.7. Ag(I) ve Ag(II) Komplekslerinin Doz Bağımlı Olarak MDA-MB-453 Hücre Hattı Üzerindeki Mikroskopik Görüntüleri**



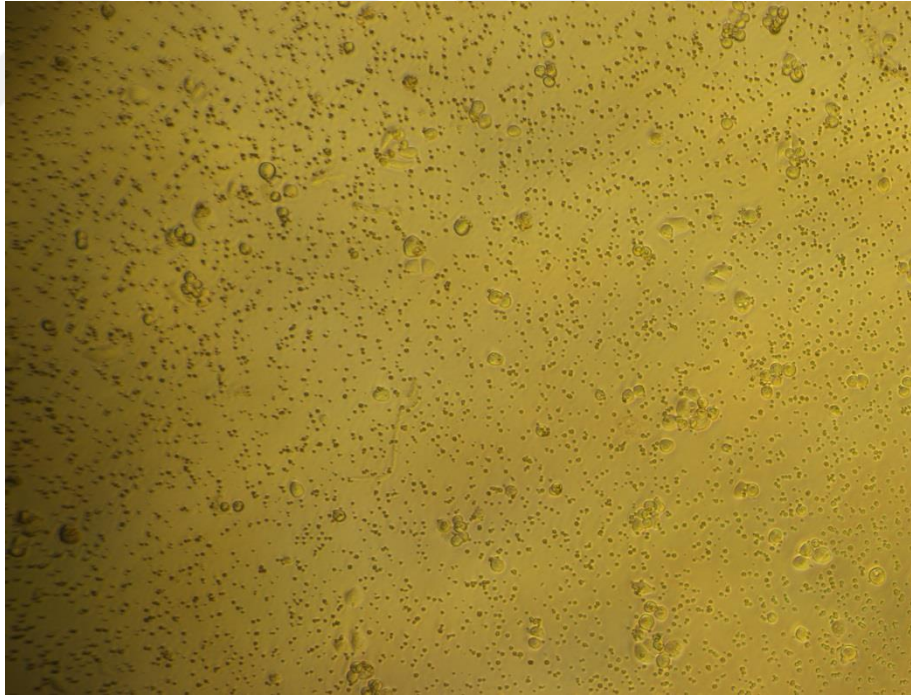
**Şekil 5.13.**  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]/10\mu\text{M}$  konsantrasyon mikroskopik görüntü.



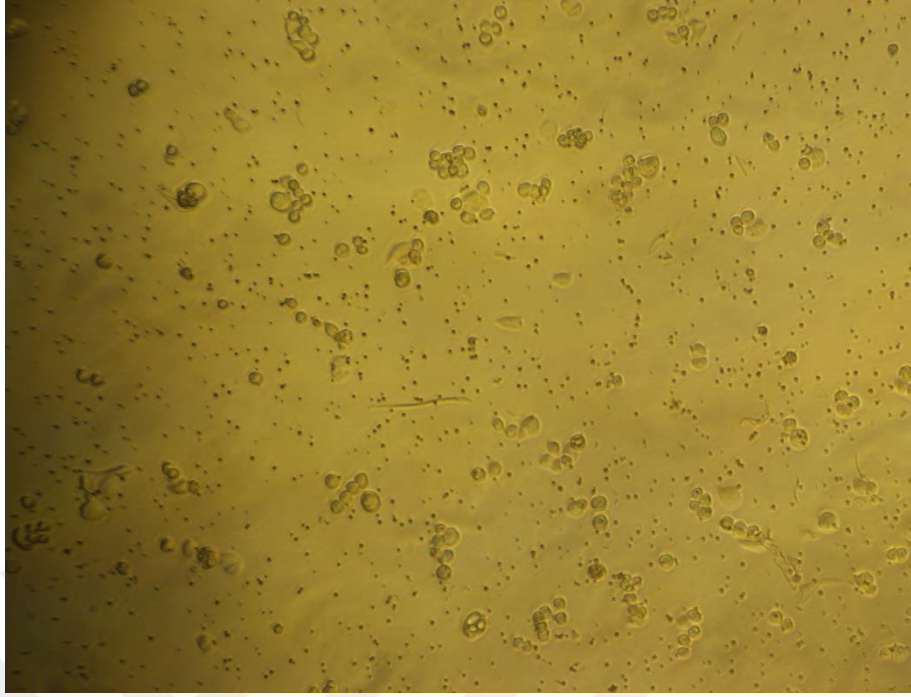
**Şekil 5.14.**  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]/10\mu\text{M}$  konsantrasyon mikroskopik görüntü.



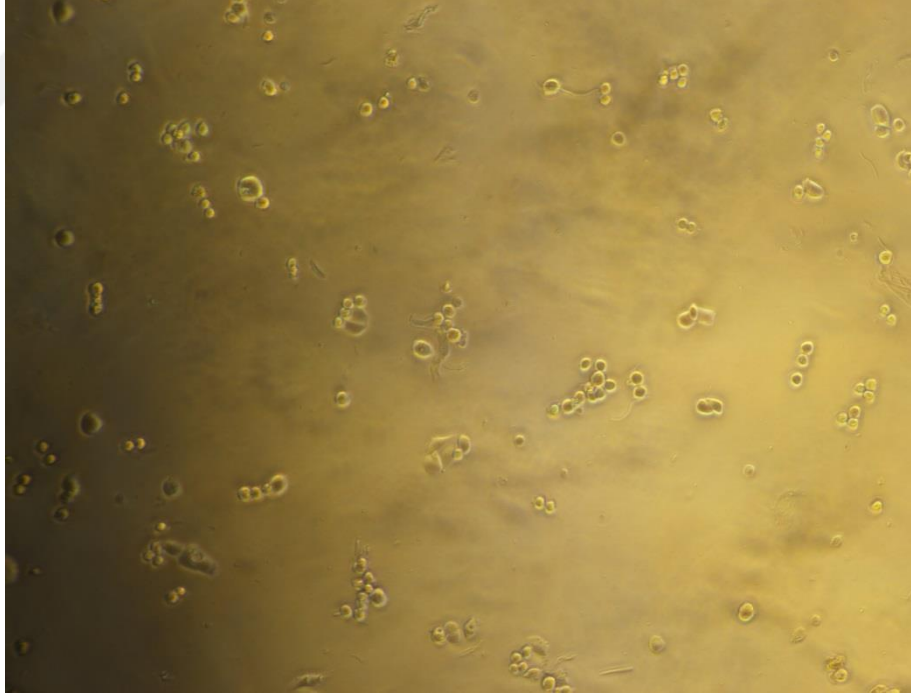
**Şekil 5.15.**  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]/1\mu\text{M}$  konsantrasyon mikroskopik görüntü.



**Şekil 5.16.**  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]/1\mu\text{M}$  konsantrasyon mikroskopik görüntü.



Şekil 5.17.  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]/0.5\mu\text{M}$  konsantrasyon mikroskopik görüntü.



Şekil 5.18.  $[\text{Ag}_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]/0.25\mu\text{M}$  konsantrasyon mikroskopik görüntü.



## 6. SONUÇLAR

1. Tezde, ana ligant olarak NSAIDs grubunda yer alan tolf ve ikinci ligant olarak donör atomu azot olan pikolin türevleri (2-pic ve 4-pic) kullanıldı ve 2 adet yeni karışık ligantlı gümüş(I) kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen komplekslerin yapıları elementel analiz, FT-IR, X-ışınları tek kristal ve NMR çalışmalarıyla aydınlatıldı. TG, DTG ve DTA teknikleriyle komplekslerin bozunma basamakları belirlendi.
2.  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  kompleksi tek kristal olarak sentezlenirken;  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  kompleksi mikrokristal olarak elde edildi.  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  kompleksinin yapısı X-ışınları tekniğiyle aydınlatıldı.  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  kompleksinde tau ( $\tau$ ) değeri 0,78 olarak belirlendi ve bunun neticesinde kompleksin bozulmuş tetrahedral geometriye sahip olduğu ortaya kondu.
3. Mikrokristal olarak elde edilen  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(4\text{-pic})_2]$  kompleksinin yapısı elementel, termik analiz, NMR ve FT-IR sonuçlarının  $[Ag_2(\mu\text{-tolf})_2(2\text{-pic})_2]$  kompleksinin sonuçlarıyla karşılaştırılması sonucunda önerildi.
4. Kompleksler %70 ve %75'lik verimle elde edildi.
5. Tolf ve komplekslerin FT-IR spektrumları karşılaştırılarak incelendiğinde komplekslerde  $\nu(\text{O-H})$  titreşim bandının gözlenmemesi, tolf ligandının gümüş(I) iyonuna tolf'in karboksilik grup aracılığıyla bağlandığını göstermektedir. Ayrıca karboksilik grubun asimetric ve simetric gerilme titreşimlerine dönüşmesi bu sonucu desteklemektedir. Komplekslerin  $\Delta\nu$  değerinin 188 ve 178  $\text{cm}^{-1}$  olarak belirlenmesi tolf ligandının köprü çift dişli ligant özelliği sergilediğine atfedilebilir.
6. Komplekslerin nem çekici özellikleri bulunmamakta ve havada kararlılık göstermektedir. Komplekslerin çeşitli alkollerde (metanol, etanol gibi) çözünmediği, DMSO'da ise ısıtılarak çözüldüğü belirlendi.
7. Termik analiz çalışmaları sonucunda komplekslerin iki basamakta bozunduğu belirlendi. Hesaplanan ve deneysel kütle kayıplarının birbiriyle oldukça uyumlu olduğu bulundu. Son bozunma ürünü olarak metalik gümüşün kaldığı belirlendi.

8. <sup>1</sup>H-NMR çalışmaları neticesinde [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(2-pic)<sub>2</sub>] ve [Ag<sub>2</sub>(μ-tolf)<sub>2</sub>(4-pic)<sub>2</sub>] komplekslerinin katı halde benzer yapılara sahip olduğu ve ayrıca tolfenamik asit: pikolin oranının 1:1 olduğu belirlendi.

9. Antikanser aktivite çalışmaları neticesinde sentezlenen her iki gümüş kompleksinde MCF-7 ve MDA-MB-453 meme kanser hücre hatları üzerinde doz bağımlı olarak antiproliferatif aktivite sergilediği, kompleks **2**'nin **1**'e kıyasla her iki kanser hücre hattı üzerinde daha yüksek antiproliferatif aktivite gösterdiği ve ayrıca bu komplekslerin karboplatin ve 5-Florourasil'e kıyasla istatistiksel olarak çok daha yüksek antiproliferatif etkiye sahip oldukları belirlendi.



## KAYNAKLAR

- Addison, A. W., van Rijn, J., Reedijk, J. Rao, T. N. and Verschoor, G. C. (1984). "Synthesis, Structure and Spectroscopic Properties of Copper(II) Compounds Containing Nitrogen-Sulphur Donor Ligands; the Crystal and Molecular Structure of Aqua [1,7-bis (N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane] Copper(II) Perchlorate", *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1349-1356.
- Ahmed, S., Sheraz, M. A. and Ahmad, I. (2018). "Tolfenamic Acid. Profiles of Drug Substances", *Excipients and Related Methodology*, 43, 255-319.
- Ak, Ö. ve Gençer, S. (2013). "İnfeksiyon Hastalıklarında Antipiretik Kullanımı", *İç Hastalıkları Dergisi*, 20, 1-11.
- Akın, S. (2018). "Tolfenamik Asitin Karaciğer Kanseri Hücreleri Üzerine Etkisi", *Osman Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Yüksek Lisans Tezi.
- Altay, A., Çağlar, S., Çağlar, B. and Şahin, O. (2018). "Synthesis, structural, thermal elucidation an *in vitro* anticancer activity of novel silver (I) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and mefenamic acid including picoline derivatives", *Polyhedron*, 151, 160-170.
- Altay, A., Çağlar, S., Çağlar, B. and Şahin, Z. S. (2019). "Novel silver (I) complexes bearing mefenamic acid and pyridine derivatives: Synthesis, chemical characterization an *in vitro* anticancer evaluation", *Inorganica Chimica Acta*, 493, 61-71.
- Altay, A., Çağlar, S. and Çağlar, B. (2019). "Silver(I) complexes containing diclofenac and niflumic acid induce apoptosis in human-derived cancer cell lines", *Archives Of Physiology And Biochemistry*, 1-11.
- Amin, A.R., Vyas, P., Attur, M., Leszczynskapiziak, J., Patel, I.R., Weissmann, G. and Abramson, S.B. (1995). "The mode of action of aspirin-like drugs: effect on inducible nitric oxide synthase", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 92, 7926-7930.
- Ardoin, S.P. and Sundry, J.S. (2006). "Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs", *Curr Opin Rheumatol*, 18, 6-221.
- Atiyeh, B.S., Costagliola, M., Dibo, S.A. and Hayek, S.N. (2007). "Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature", *Burns*, 33, 139-148.
- Baek, S.J. and Eling, T.E. (2006). "Changes in gene expression contribute to cancer prevention by COX inhibitors", *Prog. Lipid Res.*, 45, 1-16.

- Banti, C.N., Giannoulis, A.D., Kourkoumelis, N., Owczarzak, A.M., Poyraz, M., Kubicki, M., Charalabopoulos, K. and Hadjidakou, S.K. (2012). "Mixed ligand–silver(I) complexes with anti-inflammatory agents which can bind to lipoxygenase and calf-thymus DNA, modulating their function and inducing apoptosis", *Metallomics*, 4, 545–560.
- Banti, C.N., Giannoulis, A.D., Kourkoumelis, N., Owczarzak, A.M., Kubicki, M. and Hadjidakou, S. K. (2014). "Novel metallo-therapeutics of the NSAID naproxen. Interaction with intracellular components that leads the cells to apoptosis", *Dalton Transactions*, 43, 6848–6863.
- Banti, C.N. and Hadjidakou, S.K. (2016). "Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Metal Complexes and Their Effect at the Cellular Level", *European Journal of Inorganic Chemistry*, 3048–3071.
- Boyle, P. and Ferlay, J. (2005). "Cancer incidence and mortality in Europe 2004", *Annals of Oncology*, 16, 481-8.
- Colon, J., Basha, M.R., Madero-Visbal, R., Konduri, S., Baker, C.H., Herrera, L.J., Safe, S., Sheikh-Hamad, D., Abudayyeh, A., Alvarado, B. and Abdelrahim, M. (2011). "Tolfenamic acid decreases c-Met expression through Sp proteins degradation and inhibits lung cancer cells growth and tumor formation in orthotopic mice", *Invest New Drugs*, 29(1), 41-51.
- Coyle, B., McCann, M., Kavanagh, K., Devereux, M., McKee, V., Kayal, N., Egan, D., Deegan, C. and Finn, G.J. (2004). "Synthesis, X-ray crystal structure, anti-fungal and anti-cancer activity of [Ag<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(salH)<sub>2</sub>] (salH<sub>2</sub>=salicylic acid)", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98, 1361-1366.
- Cuzick, J., Otto, F., Baron, J.A., Brown, P.H., Burn, J., Greenwald, P., Jankowski, J., La Vecchia, C., Meyskens, F., Senn, H.J. and Thun, M. (2009). "Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: An international consensus statement", *Lancet Oncol*, 10, 501-507.
- Çeliker, R. "Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç Akılcı Kullanımı", [http://reyhanceliker.com.tr/core/uploads/page/document/1108\\_1711144378804\\_94.pdf](http://reyhanceliker.com.tr/core/uploads/page/document/1108_1711144378804_94.pdf), Son erişim tarihi: 30.04.2020.
- de Groot, D.J.A., de Vries, E.J.E., Groen, H.J.M. and de Jong, S. (2007). "Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: From lab to clinic", *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 61, 52-69.
- Demircan, B. (2006). "C1'in (3-Benzoil-1-Metil-4-Fenil-4-Piperidinol Hidroklorür) Cox Aktiviteleri Ve No Düzeylerine İn Vivo Ve İn Vitro Etkilerinin Diğer Nsaii' Lerle Karşılaştırmalı Olarak Araştırılması", *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Doktora Tezi.
- Devarajan, P. and Hanigan, M. H. (2003). "Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms", *Cancer Therapy*, 1, 47-61.

- Doğan, B. (2018). “Bazı Kiral Tiyoüre Bileşiklerinin Sentezi Ve Anti-Kanser Etkilerinin İncelenmesi”, *Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Yüksek Lisans Tezi.
- Elwood, P.C., Gallagher, A.M., Duthie, G.G., Mur, L.A. and Morgan, G. (2009). “Aspirin, salicylates, and cancer”, *Lancet*, 373,1301-1309.
- Ertekin, R. (2016). “Tolfenamik Asitin İnsan LNCaP Prostat Kanseri Hücre Dizisi Üzerindeki Olası Antiproliferatif Etkisinin Araştırılması”, *Osman Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Yüksek Lisans Tezi.
- Fecker, L.F., Stockfleth, E., Nindl, I., Ulrich, C., Forscher, T. and Eberle, J. (2007). “The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)”, *British Journal of Dermatology*, 156(3), 25-33.
- Feigelson, H.S. and Henderson, B.E. (1996). “Estrogens and breast cancer”, *Carcinogenesis*, 17, 2279-2284.
- Gewirtz, D.A. (1999). “A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin”, *Biochem Pharmacol*, 57, 727-741.
- Göktürk, H.S. (Mart 2017). “Non-Steroidale Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Endikasyon, Kontrendikasyon, Endikasyonsuz Kullanım, Komplikasyonları Önlemek İçin Ne Yapmalı?”, *Güncel Gastroenteroloji*, 21(1), 31-37.
- Gupta, R.A. and DuBois, R.N. (2001). “Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2”, *Nature Reviews Cancer*, 1, 11-21.
- Gürel, G. (2009). “Gliserinin Kıymetli Ürünlere Dönüştürülmesi”, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Yüksek Lisans Tezi.
- Hadjikakou, S.K., Ozturk, I.I., Xanthopoulou, M.N., Zachariadis, P.C., Zartilas, S., Karkabounas, S. and Hadjiliadis, N. (2008). “Synthesis, structural characterization and biological study of new organotin(IV), silver(I) and antimony(III) complexes with thioamides”, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102, 1007-1015.
- Haque, R.A., Budagumpi, S., Zulikha, H.Z., Hasanudin, N., Ahamed, M.B.K. and Abdul Majid, A.M.S. 2(014). “Silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes of nitrile-functionalized imidazol-2-ylidene ligands as anticancer agents”, *Inorganic Chemistry Communication*, 44, 128-133.
- Harris, R.E., Chlebowski, R.T., Jackson, R.D., Frid, D.J., Ascenseo, J.L., Anderson, G., Loar, A., Rodabough, R.J., White, E. and McTiernan, A. (2003). “Breast Cancer and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs”, *Cancer Research*, 63, 6096-6101.

- Haydaroğlu, A., Dubova, S., Özsaran, Z., Bölükbaşı, Y., Yılmaz, R., Kapkaç, M. ve Özdedeli, E. (2005). “Ege Üniversitesinde Meme Kanseri:3897 Olgunun Değerlendirilmesi”, *Meme Sağlığı Dergisi*, Cilt:1, Sayı:1.
- Jefcoate, C.R., Liehr, J.G., Santen, R.J., Sutter, T.R., Yager, J.D., Yu, W. and vd. (2000). “Tissue-specific synthesis and oxidative metabolism of estrogens”. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 27, 95-112.
- Jones, R. (2001). “Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future”, *The American Journal of Medicine*, 110, 4-7.
- Jung, W. K., Kim, K.W., Kim, S.H., Koo, H.C., Park, Y.H. and Shin, S. (2008). “Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in Staphylococcus aureus and Escherichia coli”, *Applied and Environmental Microbiology*, 4, 2171-2178.
- Karakuş, E. (2010). “Östrojen-bağımlı meme kanseri ve sodyum-bağımlı organik anyon taşıyıcı”, *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 5, 155-166.
- Kim, K., Yoon, J., Kim, J.K., Baek, S.J., Eling, T.E., Lee, W.J., Ryu, J., Lee, J.G., Lee, J. and Yoo, J. (2004). “Cyclooxygenase inhibitors induce apoptosis in oral cavity cancer cells by increased expression of nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 325, 1298-1303.
- Koca Kalkan, İ. ve Öner Erkeköl, F. “Non-Steroidil Antiinflamatuvarilaçlar: Temel Bilgiler”, <http://www.aid.org.tr/forms/sunumlar/102018/ilac/Nonsteroidal.pdf>, Son erişim tarihi: 30.04.2020.
- Konduri, S., Colon, J., Baker, C.H., Safe, S., Abbruzzese, J.L., Abudayyeh, A., Basha, M.R. and Abdelrahim, M. (2009). “Tolfenamic acid enhances pancreatic cancer cell and tumor response to radiation therapy by inhibiting survivin protein expression”, *Mol Cancer Ther*, 8(3), 533-542.
- Kömürcü, H.E. (1995). “Memenin Malign Epitelyal Tümörlerinde İmmünohistokimyasal Olarak Saptanan pS2 Proteininin Östrojen ve Progesteron Reseptörleriyle Karşılaştırması”, *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı*, Uzmanlık Tezi.
- Li, S., Zhang, S., Jin, X., Tan, X., Lou, J., Zhang, X. and Zhao, Y. (2014). “Singly protonated dehydronorcantharidin silver coordination polymer induces apoptosis of lung cancer cells via reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 1-11.
- Liehr, J.G. (2000). “Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen?”, *Endocr. Rev.*, 21, 40-54.
- Martin, A.M. and Weber, B.L. (2000). “Genetic and hormonal risk factors in breast cancer”, *Journal of the National Cancer Institute*, 92, 1126-1135.

- Martins, P., Marques, M., Coito, L., Pombeiro, A.J., Baptista, P.V. and Fernandes, A.R. (2014). "Organometallic Compounds in Cancer Therapy: Past Lessons and Future Directions", *Medicinal Chemistry*, 14(19), 1199-1212.
- Martin, S.P., Pike, M.C., Ross, R.K., Jones, P.A. and Henderson, B.E. (1990). "Increased cell division as a cause of human cancer", *Cancer Research*, 50, 7415-7421.
- Matsui, A., Ikeda, T., Enomoto, K., Hosoda, K., Nakashima, H., Omae, K. and vd. (2000). "Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2alfadeoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 and COMT genotypes", *Cancer Lett.*, 151, 87-95.
- McDonnell, G. and Russell, A. D. (1999). "Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance", *Clinical Microbiology Reviews*, 12, 147-179.
- Medvetz, D.A., Hindi, K.M., Panzner, M.J., Ditto, A.J., Yun, Y.H. and Youngs, W. J. (2008). "Anticancer Activity of Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from 4,5-Dichloro-1H-Imidazole", *Metal-Based Drugs*, 2008, 1-7.
- Mobley, J.A., Bhat, A.S. and Brueggemeier, R.W. (1999). "Measurement of oxidative DNA damage by catechol estrogens and analogues in vitro", *Chem. Res. Toxicol.*, 12, 270-277.
- MSU. "Cisplatin: The story of MSU's Cancer Drug", <https://innovationcenter.msu.edu/news/cisplatin-story-msus-cancer-drug>, Son erişim tarihi:13.03.2020.
- Nandi, S., Guzman, R.C. and Yang, J. (1995). "Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats, and humans: a unifying hypothesis", *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 92, 3650-3657.
- NIH. "The Accidental CurPlatinim-based Treatment for Cancer: The Discovery of Cisplatin", <https://www.cancer.gov/research/progress/discovery/cisplatin>, Son erişim tarihi:16.03.2020.
- NIH. "Doksorubisin", <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/31703>, Son erişim tarihi:25.03.2020.
- NIH. "Carboplatin", <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carboplatin>, Son erişim tarihi:26.03.2020.
- Ono, M. (2008). "Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutics strategy." *Cancer Science*, 99(8), 1501-6.
- Öztürk, M. (2006). "Meme Kanserinin Genetiği ve Risk Faktörleri", *İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*, Aralık, 15-26.

- Papineni, S., Chintharlapalli, S., Abdelrahim, M., Lee, S.O., Burghardt, R., Abudayyeh, A., Baker, C., Herrera, L. and Safe, S. (2009). "Tolfenamic acid inhibits esophageal cancer through repression of specificity proteins and c-Met", *Carcinogenesis*, 30(7), 1193-1201.
- Parkin, G.M., Ferlay, J. and Pisani, P. (1999). "Global cancer statistics", *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 49, 33-64.
- Poyraz, M., Banti, C.N., Kourkoumelis, N., Dokorou, V., Manos, M.J., Simcic, M., Golic-Grdadolnik, S., Mavromoustakos, T., Giannoulis, A.D., Verginadis, I.I., Charalabopoulos, K. and Hadjikakou, S.K. (2011). "Synthesis, structural characterization and biological studies of novel mixed ligand Ag(I) complexes with triphenylphosphine and aspirin or salicylic acid", *Inorganica Chimica Acta*, 375, 114-121.
- Raj, S., Franco, V. I. and Lipshultz, S. E. (2014). "Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment", *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 16, 315.
- Rakıcı, H. (2017). "Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Klasik Kullanım Alanları ve Yan Etkileri Önlemede Dikkate Alınacak Noktalar", *Güncel Gastroenteroloji*, 21/3, 179-182.
- Rejholec, V., Vapaatalo, H., Tokola, O. and Gothoni, G. (1979). "Tolfenamic acid in the treatment of rheumatoid arthritis", *Scand J Rheumatol Suppl*, 24, 9-12.
- Satya, P., Xi, L. and Stephen, S. (2014). "Tolfenamic Acid Inhibits Colon Cancer Cell and Tumor Growth and Induces Degradation of Specificity Protein (Sp) Transcription Factors", *Molecular Carcinogenesis*, 53, E53-E61.
- Schernhammer, E.S., Kang, J.H., Chan, A.T., Michaud, D.S., Skinner, H.G., Giovannucci, E., Colditz, G.A. and Fuchs, C.S. (2004). "A Prospective Study of Aspirin Use and the Risk of Pancreatic Cancer in Women", *Journal of the National Cancer Institute*, 96, 22-28.
- Sims, G. K. and Sommers, L.E. (1985). "Degradation of pyridine derivatives in soil", *J. Environmental Qualit*, 14, 580-584.
- Singal, P.K., Li, T., Kumar, D., Danelisen, I. and Iliskovic, N. (2000). "Adriamycin-induced heart failure: mechanism and modulation", *Molecular and Cellular Biochemistry*, 207, 77-86.
- Singal, P.K., Iliskovic, N., Li, T. and Kumar, D. (2000). "Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention", *FASEB J*, 11, 931-116.
- Sostres, C., Gargallo, C.J., Arroyo, M.T. and Lanás, A. (2010). "Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract", *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 24, 32-121.



- Şentürk, T. (2014). “Non-Steroid anti-İflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)”, *İç Hastalıkları Dergisi*, 2, 490-495.
- Takemura, G. and Fujiwara, H. (2007). “Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management”, *Prog Cardiovasc Dis*, 49, 330-352.
- Tamay, Z. ve Sipahi Çimen, S. (Mart-Nisan 2019). “Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç Aşırı Duyarlılığı Olan Hastaya Akılcı Yaklaşım”, *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 11(2), 54-57.
- Tarushi, A., Totta, X., Raptopoulou, C. P., Psycharis, V., Psomas, G. and Kessissoglou, D. P. (2012). “Structural features of mono-and tri-nuclear Zn(II) complexes with a non-steroidal anti-inflammatory drug as ligand”, *Dalton Transactions*, 41, 7082–7091.
- Tarushi, A., Perontsis, S., Hatzidimitriou, A. G., Papadopoulos, A. N., Psomas, G. and Kessissoglou, D. P. (2015). “Copper(II) complexes with the non-steroidal anti-inflammatory drug tolfenamic acid: Structure and biological features”, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 149, 68–79.
- Teyssot, M., Jarrouse, A., Manin, M., Chevry, A., Roche, S., Norre, F., Beaudoin, C., Morel, L., Boyer, D., Mahiou, R. and Gautier, A. (2009). “Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties”, *Dalton Transactions*, 35, 6894–6902.
- Tunçbilek, M. “Antikanser İlaçlar (Antineoplastik İlaçlar)”, [https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/53243/mod\\_resource/content/0/Antikanser%20ila%C3%A7lar.pdf](https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/53243/mod_resource/content/0/Antikanser%20ila%C3%A7lar.pdf),  
Son erişim tarihi:16.03.2020.
- Türk İlaç Rehberi. “CARBOPLATİN DBL 450 mg/45 ml Nedir ve Ne İçin Kullanılır”, <https://www.ilacrehberi.com/v/carboplatin-dbl-450-mg45-ml-enjektabl-solusyon-9ae1/kt/nedir-ve-ne-icin-kullanilir/>,  
Son Erişim Tarihi:22.05.2019.
- Tüzüner, M.T. (2008). “Östrojen metabolizması genlerinden CYP 17 ve CYP 19 polimorfizmlerinin meme kanseri ile ilişkisinin incelenmesi”, *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Doktora Tezi.
- Vane, J.R. (1971). “Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs”, *Nat. New Biol*, 43, 5-232.
- Wang, D. and Dubois, R.N. (2010). “The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer”, *Oncogene*, 29,781-788.
- Wankya, B.M., Awadh, S. and Mwai, S.J. (1981). “Tolfenamic acid and ibuprofen in rheumatoid arthritis: a double-blind cross over study”, *East Afr Med J*, 58(8), 622-5.

- Weiss, R.B. (Aralık 1992). “The Anthracyclines: Will We Ever Find a Better Doxorubicin?”, *Seminars in oncology*, 19(6), 670-686.
- WHO. “Cancer”, <https://www.who.int/cancer/en/>, Son erişim tarihi: 05.03.2020.
- Wojtacki, J., Lewicka-Nowak, E. and Lesniewski-Kmak, K. (2000). “Anthracycline-induced cardiotoxicity: clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention-review of the literature”, *Med Sci Monit*, 6, 411-431.
- Yoshimura, R., Matsuyama, M., Tsuchida, K., Kawahito, Y., Sano, H. and Nakatani, T. (2003). “Expression of lipoxygenase in human bladder carcinoma and growth inhibition by its inhibitors”, *Journal of Urology*, 170(5), 1994-9.
- Zachariadis, P.C., Hadjikakou, S.K., Hadjiliadis, N., Skoulika, S., Michaelides, A., Balzarini, J. and Clercq, E.D. (2004). “Synthesis, Characterization and in Vitro Study of the Cytostatic and Antiviral Activity of New Polymeric Silver(I) Complexes with Ribbon Structures Derived from the Conjugated Heterocyclic Thioamide 2-Mercapto-3,4,5,6-tetra- hydroxypyrimidine”, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2004(7),1420-1426.
- Zachariae, E. and Sylvest, J. (1972). “Osteoarthritis of the Knee Treated with Tolfenamic Acid”, *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 1(3), 97-99.
- Zartilas, S., Hadjikakou, S.K., Hadjiliadis, N., Kourkoumelis, N., Kyros, L., Kubicki, M., Baril, M., Butler, I.S., Karkabounas, S. and Balzarini, J. (2009). “Tetrameric 1:1 and monomeric 1:3 complexes of silver(I) halides with tri(*p*-tolyl)-phosphine: A structural and biological study”, *Inorganica Chimica Acta*, 362, 1003-1010.

## ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Kırşehir’de doğdu. İlköğrenim, orta ve lise öğrenimini Kırşehir’de tamamladı. Atatürk Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü’nden 2003 yılında mezun oldu. 2018 yılında, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı’nda Doç. Dr. Ahmet ALTAY danışmanlığında yüksek lisans öğrenimine başladı.

