

T.C
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NİFLUMİK ASİT VE PİKOLİN TÜREVLERİ (2-PİKOLİN, 3-
PİKOLİN, 4-PİKOLİN) İLE KOBALT(II), NİKEL(II) VE
BAKIR(II) KOMPLEKSLERİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK,
TERMİK, YAPISAL VE ANTİKANSER ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ

SEDA ÇARDAK

Danışman: Doç. Dr. Sema ÇAĞLAR

KİMYA
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN
2019
Her Hakkı Saklıdır

Kabul ve Onay Sayfası

Doç. Dr. Sema ÇAĞLAR danışmanlığında, Seda ÇARDAK tarafından hazırlanan bu çalışma 16.07.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

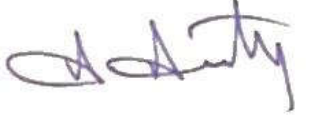
Başkan : Doç. Dr. Sema ÇAĞLAR

İmza: 

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Serkan GÜNEY

İmza: 

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ALTAY

İmza: 

Yukarıdaki sonuç Enstitü Yönetim Kurulunun **19 / 08 / 2019** tarih ve **32 / 3**..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mustafa Fatih ERTUGAY
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, şekil ve tabloların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası

Niflumik Asit ve Pikolin Türevleri (2-Pikolin, 3-Pikolin, 4-Pikolin) ile Kobalt(II), Nikel(II) ve Bakır(II) Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik, Termik, Yapısal ve Antikanser Özelliklerinin İncelenmesi” isimli Yüksek Lisans tezini tarafımda 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 edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 16/07/2019

Seda ÇARDAK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

NİFLUMİK ASİT VE PİKOLİN TÜREVLERİ (2-PİKOLİN, 3-PİKOLİN, 4-PİKOLİN) İLE KOBALT(II), NİKEL(II) VE BAKIR(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK, TERMİK, YAPISAL VE ANTİKANSER ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Seda ÇARDAK

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Sema ÇAĞLAR

Bu çalışmada steroidal olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar grubunda yer alan niflumik asit ligandı ve pikolin türevleri (2-pikolin, 3-pikolin ve 4-pikolin) kullanılarak yedi adet koordinasyon bileşiği sentezlendi. Sentezlenen komplekslerin yapıları elementel analiz, FT-IR, TG/DTG ve DTA teknikleri ile aydınlatıldı ve antikanserojen aktiviteleri incelendi. $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksi tek kristal olarak elde edildi ve yapısı X-ışınları tek kristal yöntemiyle belirlendi. $[\text{Co}(\text{nif})_2(\text{met})(2\text{-pic})]$, $[\text{Co}(\text{nif})_2(\text{met})(3\text{-pic})]$, $[\text{Co}(\text{nif})_2(\text{met})(4\text{-pic})]$, $[\text{Ni}(\text{nif})_2(\text{met})(2\text{-pic})]$, $[\text{Ni}(\text{nif})_2(\text{met})(3\text{-pic})]$, $[\text{Ni}(\text{nif})_2(\text{met})(4\text{-pic})]$ ve $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ komplekslerinde metal iyonu etrafında oktahedral düzenlenme söz konusudur. Niflumik asit ligandı çift dişli ligant özelliği sergilemekte ve metal iyonuna karboksil grubu oksijen atomları aracılığıyla koordine olmaktadır. FT-IR spektrumlarından karboksil grubunun bağlanma modu hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. Çalışmada, $\Delta\nu\{\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)\}$ ve $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ değeri ortalama 175 cm^{-1} olarak belirlendi ve bunun sonucunda niflumik asidin metal iyonuna çift dişli koordine olduğu önerildi. Komplekslerin FT-IR spektrumlarında fonksiyonel grup bölgesinde gözlemlenen yayvanlık yapıda metanolünvarlığını düşündürmektedir. Termik analize göre kompleksler ortalama $140\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar kararlıdır. Komplekslerin HT-29, HepG2, MCF-7 hücre hattına karşı yüksek seçicilikte antiproliferatif aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

2019, 71 Sayfa

Anahtar Kelimeler:Bakır, Kobalt, Niflumik asit, Nikel, Pikolin türevleri

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS, SPECTROSCOPIC, THERMAL, STRUCTURAL AND ANTICANCER PROPERTIES INVESTIGATION OF COBALT(II), NICKEL(II) AND COPPER(II) COMPLEXES INCLUDING NIFLUMIC ACID AND PICOLINE DERIVATIVES (2-PICOLINE, 3-PICOLINE, 4-PICOLINE)

Seda ÇARDAK

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Sema ÇAĞLAR

In this study, seven coordination compounds were synthesized using niflumic acid ligand in non-steroidal anti-inflammatory drugs group and picoline derivatives (2-picoline, 3-picoline and 4-picoline). The structures of the synthesized complexes were determined by elemental analysis, FT-IR, TG / DTG and DTA techniques and anticancer activities examined. $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ complex was obtained as a single crystal and its structure was determined by X-rays single crystal method. $[\text{Co}(\text{nif})_2(\text{met})(2\text{-pic})]$, $[\text{Co}(\text{nif})_2(\text{met})(3\text{-pic})]$, $[\text{Co}(\text{nif})_2(\text{met})(4\text{-pic})]$, $[\text{Ni}(\text{nif})_2(\text{met})(2\text{-pic})]$, $[\text{Ni}(\text{nif})_2(\text{met})(3\text{-pic})]$, $[\text{Ni}(\text{nif})_2(\text{met})(4\text{-pic})]$ and $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ complexes have got an octahedral arrangement around the metal ion. The niflumic acid ligand act as a bidentate ligand and is coordinated via the carboxyl group oxygen atoms to the metal ion. The FT-IR spectra have information on the binding mode of the carboxyl group. In this study, $\Delta\nu\{\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-) \text{ and } \nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)\}$ value was determined as 175 cm^{-1} and as a result it was suggested that niflumic acid was coordinated to the metal ion as a bidentate mode. The FT-IR spectra of complexes suggest the presence of methanol due to the extent of the functional group. According to the thermal analysis data, the complexes are stable up to $140 \text{ }^\circ\text{C}$. The complexes showed high selectivity antiproliferative activity against HT-29, HepG2, MCF-7 cell line.

2019, 71 Pages

Keywords: Cobalt, Copper, Nickel, Niflumic acid, Picoline derivatives

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim sürecinde, bıkmadan usanmadan gösterdiği bilimsel yol gösterici tutumuyla bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, kuşkusuz yetişmemde en büyük emeği olan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Sema ÇAĞLAR'a,

Tez çalışmam için tüm laboratuvar koşullarını sağlayan, bilgi birikimleri ve karşılaştığım her sorunda bana yardımcı olan Kimya Bölümü hocalarıma,

Seminerimde çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Erzincan Yavuz Selim Aile Hekimliği hemşire arkadaşlarıma ve doktorlara,

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez çalışmamda da yanımda olan ve desteğini esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Seda ÇARDAK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	4
2.1. Niflumik Asit.....	4
2.1.1. [Co(niflummat-O) ₂ (meOH) ₄] kompleksi.....	4
2.1.2. [Cu ₂ (niflummat) ₄ (H ₂ O) ₂].4DMA ve [Cu ₂ (niflummat) ₄ (H ₂ O) ₂].4DMF kompleksi5	5
2.1.3. [Cu(nif) ₂ (3-pyMe) ₂] kompleksi	6
2.1.4. [Cu ₂ (DMSO) ₂ (μ-niflummat) ₄] kompleksi	7
2.1.5. [Zn(MeOH) ₄ (nif) ₂] kompleksi	8
2.1.6. [Zn(nif) ₂ (MeOH) ₄] kompleksi	12
2.2. NSAİİ'lerin Antikanserojen Aktivite Çalışmaları.....	14
3. KURUMSAL TEMELLER.....	16
3.1. NSAİİ İlaçlarının Kullanım İlkeleri	16
3.2. Nonsteroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ).....	16
3.2.1. NSAİİ'lerin etki mekanizması	17
3.2.2. NSAİİ'lerin sınıflandırılması	18
3.2.3. NSAİİ'lerin yan etkileri	21
3.3. Ağrı Ve Sınıflandırılması	22
3.3.1. Ağrı iletim yolları	23
3.4. Ağrı Kesici Kullanım İlkeleri.....	23
3.5. Kanser ağrısı için DSÖ'nün basamak tedavisi	25
3.5.1. Birinci basamak	26

3.5.2. İkinci basamak	26
3.5.3. Üçüncü Basamak	27
3.6. Gebelikte NSAİİ'lerin Kullanımı İle İlgili Yapılan Çalışmalar	29
3.7. Pikolinler Hakkında Genel Bilgi	29
4. MATERYAL ve YÖNTEM.....	31
4.1. Materyal.....	31
4.1.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	31
4.1.2. Kullanılan Cihazlar	31
4.2. Yöntem	32
4.3. Hücre Kültürü.....	32
4.3.1. Hücre Kültürü Çalışmaları.....	32
4.3.2. Hücrelerin Çözdürülmesi.....	33
4.3.3. Hücrelerin Pasajlanması	33
4.3.4. Hücrelerin Dondurulması	33
4.3.5. Hücre Sayımı	34
4.4. Antiproliferatif Aktivite Testleri	34
4.4.1. Örneklerin Hazırlanması.....	34
4.4.2. XTT Metodu ile Hücre Canlılığının Ölçülmesi.....	34
5. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	36
5.1. Elemental Analiz Verileri.....	36
5.2. Komplekslerin Termik Analiz Çalışmaları	37
5.3. Komplekslerin ve Niflumik asidin FT-IR Spektrumu.....	45
5.4. Komplekslerin X-ışınları	52
5.4.1. $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksin kristal yapısı.....	52
5.5. Co(II) ve Ni(II) Kompleksleri İçin Önerilen Yapılar	56
5.6. Komplekslerin Antikanserojen Özellikleri.....	57
6. SONUÇLAR	64
KAYNAKLAR	66
EKLER.....	70
Ek-1.....	71
ÖZGEÇMİŞ	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Niflumik asidin yapısı.....	4
Şekil 2.2. [Co(niflumat-O) ₂ (MeOH) ₄] kompleksinin açık yapısı	5
Şekil 2.3. [Cu(niflumat) ₄ (H ₂ O) ₂]4DMA kompleksinin açık yapısı.....	6
Şekil 2.4. [Cu(nif) ₂ (3-pyMe) ₂] kompleksinin açık yapısı	7
Şekil 2.5. [Cu ₂ (DMSO) ₂ (μ-niflumat) ₄] kopleksinin açık yapısı	8
Şekil 2.6. [Zn(nif) ₂ (MeOH) ₄] kompleksinin açık yapısı.....	9
Şekil 2.7. [Zn(cyclam)(nif) ₂] kompleksinin açık yapısı.....	10
Şekil 2.8. [Zn(nif) ₂ (tmen)] kompleksinin açık yapısı	11
Şekil 2.9. [Zn(nif) ₂ (MeOH) ₄] kompleksinin açık yapısı.....	12
Şekil 2.10. [Zn(nif) ₂ (MeOH) ₄] kompleksinin hidrojen bağlarının gösterimi	13
Şekil 2.11. [Zn(nif)(bipy)Cl] kompleksinin açık yapısı.....	13
Şekil 2.12. [Zn(nif-O)(nif-O,O')(bipyam)] kompleksinin açık yapısı	14
Şekil 3.1. NSAİİ Genel Yapısı.....	17
Şekil 3.2. NSAİİ'ler tarafından COX inhibisyonu.....	18
Şekil 3.3. Ağrı iletim yolları ve modülatör mekanizmaların basitleştirilmiş şeması (NSAİİ, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar; NMDA ant.; NMDA antagonistleri; PG'ler, prostaglandinler; CGRP, kalsitonin geni ile ilişkili peptit).....	23
Şekil 3.4. Basamak tedavisi	24
Şekil 3.5. 2-pikolinin yapısı	30
Şekil 3.6. 3-pikolinin yapısı	30
Şekil 3.7. 4-pikolinin yapısı	30
Şekil 4.1. XTT analizinin 96 kuyucuklu plaka gösterimi	35
Şekil 5.1. [Co(nif) ₂ (met)(2-pic)] kompleksin termik analiz eğrisi.....	37
Şekil 5.2. [Co(nif) ₂ (met)(3-pic)] kompleksin termik analiz eğrisi.....	38
Şekil 5.3. [Co(nif) ₂ (met)(4-pic)] kompleksin termik analiz eğrisi.....	39
Şekil 5.4. [Ni(nif) ₂ (met) (2-pic)] kompleksin termik analiz eğrisi	40
Şekil 5.5. [Ni(nif) ₂ (met)(3-pic)] kompleksin termik analiz eğrisi	41
Şekil 5.6. [Ni(nif) ₂ (met)(4-pic)] kompleksin termik analiz eğrisi	42
Şekil 5.7. [Cu ₂ Cl ₂ (nif) ₂ (3-pic) ₄] kompleksin termik analiz eğrisi	43
Şekil 5.8. [Co(nif) ₂ (met)(2-pic)] kompleksin FT-IR spektrumu.....	45
Şekil 5.9. [Co(nif) ₂ (met)(3-pic)] kompleksin FT-IR spektrumu.....	45

Şekil 5.10. [Co(nif) ₂ (met)(4-pic)] kompleksin FT-IR spektrumu.....	46
Şekil 5.11. [Ni(nif) ₂ (met)(2-pic)] kompleksin FT-IR spektrumu	46
Şekil 5.12. [Ni(nif) ₂ (met)(3-pic)] kompleksin FT-IR spektrumu	47
Şekil 5.13. [Ni(nif) ₂ (met)(3-pic)] kompleksin FT-IR spektrumu	47
Şekil 5.14. [Cu ₂ Cl ₂ (nif) ₂ (3-pic) ₄] kompleksin FT-IR spektrumu	48
Şekil 5.15. Niflumik asit ligandının FT-IR spektrumu	48
Şekil 5.16. [Cu ₂ Cl ₂ (nif) ₂ (3-pic) ₄] kompleksinin molekül yapısı	52
Şekil 5.17. [Cu ₂ Cl ₂ (nif) ₂ (3-pic) ₄] kompleksin C-H···π etkileşimi.....	52
Şekil 5.18. [Co(nif) ₂ (met)(2-pic)] kompleksin açık yapısı	56
Şekil 5.19. [Ni(nif) ₂ (met)(2-pic)] kompleksin açık yapısı.....	56
Şekil 5.20. Co(II) ve Ni(II) komplekslerin ve standart kemoterapötik ajan karboplatinin insan meme adenokarsinoma (MCF-7) hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktiviteleri.....	57
Şekil 5.21. Co(II) ve Ni(II) komplekslerin ve standart kemoterapötik ajan karboplatinin insan kolorektal adenokarsinoma (HT-29) hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktiviteleri	58
Şekil 5.22. Co(II) ve Ni(II) kompleksleri ve standart kemoterapötik ajan karboplatinin insan hipatokarsinoma (HepG2) hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktiviteleri	59
Şekil 5.23. Co(II) ve Ni(II) komplekslerinve standart kemoterapötik ajan karboplatinin fare kökenli (3T3-L1) fibroblast hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktiviteleri	59

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 3.1. DSÖ 1. basamağı için seçilmiş non-opioid ağrı kesiciler ve özellikleri.....	28
Tablo 3.2. DSÖ 2. Basamağı için seçilmiş zayıf opioid ağrı kesiciler ve özellikleri.....	28
Tablo 3.3. DSÖ 3. Basamağı için seçilmiş güçlü opioid ağrı kesicilerin özellikleri	28
Tablo 3.4. Pikolin ligantlarının özellikleri.....	30
Tablo 5.1. Komplekslerin molekül ağırlıkları, elementel analiz ve % verimleri.....	36
Tablo 5.2. Komplekslerinin statik hava atmosferinde bozunmalarından elde edilen termik analiz verileri.....	44
Tablo 5.3. Komplekslerin ve niflumik asidin FT-IR spektrum verileri (cm ⁻¹)	51
Tablo 5.4. [Cu ₂ Cl ₂ (nif) ₂ (3-pic) ₄] kompleksine ait kristalografik veriler	54
Tablo 5.5. [Cu ₂ Cl ₂ (nif) ₂ (3-pic) ₄] kompleksinin bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve moleküler etkileşimler (Å,°)	55
Tablo 5.6. Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin MCF-7, HT-29, HepG2 ve 3T3-L1 hücre hatlarına karşı IC ₅₀ değerleri ve seçicilik indeksleri (SI).....	60

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

Å	Angstrom (10^{-9} m)
λ	Dalga boyu, m
nif	Niflumik asit
μL	Mikrolitre ($10^{-6}l$)

Kısaltmalar

COX	Siklooksijenaz
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DMA	N,N DimetilAsetamid
DMF	N,N DimetilFormamid
DMSO	DimetilSülfoksit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DTA	Diferansiyel Termik Analiz
DTG	Diferansiyel Termogravimetri
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
NSAİİ	Non-steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar
(2-pic)	2-pikolin
(3-pic)	3-pikolin
(4-pic)	4-pikolin
PG	Prostaglandinler

1. GİRİŞ

Sağlıklı bir toplumun oluşturulması ve sağlıklı bir yaşamın sürdürülebilmesi için en önemli faktörlerden biri olan ilaçların belirli kurallara bağlı olarak üretilmesi ve ihtiyacı olan herkese istendiğinde ulaştırılabilmesi günümüzde devletin öncelik verdiği sosyal sorumluluklardandır. İlaç üretimi günümüzde en yüksek araştırma-geliştirme potansiyeline sahip küresel bir çalışma alanıdır. Bir taraftan artan spesifik ve ölümcül hastalıklarla mücadelede yeni ilaçların geliştirilmesi, diğer taraftan uzun yaşam süresinin kaliteli bir yaşama dönüştürülebilmesi gibi faktörler nedeniyle ilaç üretimi artmıştır.

Non-stroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ); bağımlılık yapmadıkları ve uyuşukluk, bilinç bulanıklığı şeklinde nitelendirilen narkoz hali oluşturmadıklarından ağrılı hastalarda kullanılır. Bu ilaçlar antiinflamatuvar etkilerinden dolayı inflamasyonun 4 ana belirtisi olan ağrı, ödem, kızarıklık ve sıcaklık artışını giderebilir (Özbudak, 2016).

NSAİİ'ler, analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve anti-inflamatuvar (iltihap azaltıcı) ilaçlardır. Çoğu organik asit yapısında ve yapısal olarak genellikle heterojen olmalarına rağmen benzer tedavi ve yan etki gösteren ilaç grubudur.

NSAİİ'ler, romatizmal ve yumuşak dokuları ilgilendiren ve ağrıya sebep olan iltihaplı durumların tedavisinde kullanılır. Bu ilaçların etki mekanizmaları ve kimyasal yapıları farklıdır. NSAİİ'lerin etki mekanizmalarından biri siklooksijenaz (COX) enzimi inhibisyonuna dayanır (Kapıcıoğlu, 2007).

İki COX enzimi tanımlanmıştır: COX-1 ve COX-2 enzimidir. Yapısal olarak sürekli olarak sentezlenir. Tüm dokularda ve hücre tiplerinde, trombositlerde, endotel hücrelerinde, GI kanalında, böbrekte damarlarda, kanın süzüldüğü kılcal damarlar yumağında ve toplama kanallarında bulunur. COX-1, trombosit, böbrek ve midede kan akışının ve mide asidi salgısının düzenlenmesini dengeleme bakımından prostaglandinlerin üretimi için önemlidir. COX-2 böbrek, beyin, kemik, dişi üreme sisteminde uyarılabilir bir izoenzim olarak kabul edilir. COX-2 izoenzimi ağrı ve

iltihaplı süreçlerde önemli bir rol oynar. Genel olarak NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2'yi inhibe eder (DeRuiter, 2002).

NSAİİ'lerin tarihine baktığımızda antik çağlardan beri salisilat içeren bitkiler ağrı, ateş ve iltihap tedavisinde kullanılmaktadır. Örneğin 3500 yıl önce Mısır papirüslerinde sırt ve karın bölgesindeki ağrılar için kuru mersin yaprakları kullanılmaktaydı. Hipokrat göz hastalıklarının tedavisinde kavak ağacı suyunu, Romalılar ağrıyı ve iltihabı gidermek için söğüt ağacı kabuğunu kullanmışlardır. Çin ve diğer Asya ülkelerinde, Kuzey Amerika yerlilerinde salisilat içeren bitkilerin kullanıldığı bilinmektedir.

1853 yılında Strasburglu Kimyager Charles Frederic Gerhardt, asetilasyon yöntemiyle kimyasal açıdan saf olan fakat stabil olmayan ilk salisilik asidi sentezlemiştir. Salisilik asidin acı tadından dolayı Felix Hoffman, tadı daha iyi olsun diye asetil salisilik asidi sentezlemeyi başarmıştır. Anti-inflamatuar etkisi ile asetil salisilik asit, Bayer'den Dr. Heinrich Dreser tarafından 1899 yılında aspirin adıyla tıbbın kullanımına sunulmuştur ve günümüzde en çok kullanılan ilaçlar arasındadır (Em ve Nas, 2014).

Uluslararası ağrı araştırmaları derneği tarafından yapılan tanıma göre ağrı, vücudun herhangi bir yerinde kaynaklanan, olası bir doku hasarıyla birlikte seyreden, insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan, duygusal ve duyusal bir histir. Ağrı özellikle kanser hastalarında önemli bir sorun olarak görülmektedir. Kanser hastaları ölmekten çok, ağrı ve ısırap çekerek ölmekten korkmaktadırlar (Arslan vd; 2013).

Günümüzde NSAİİ en çok reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır. Avrupa genelinde NSAİİ'ler tüm reçetelerin %7,7'sini oluşturmaktadır. Tüm dünyada reçetesiz satılması ile birlikte bu oranın daha fazla olduğu düşünülmektedir (Göktürk, 2017).

NSAİİ'ler her yıl reçete edilen tüm ilaçların yaklaşık %5-10'undan sorumludurlar. 65 yaşın üstündeki hastalarda NSAİİ kullanımının yaygınlığı %96 civarındadır. Çoğu NSAİİ, gastrointestinal sistemde iyi emilir ve bioetkinliğe sahiptir. NSAİİ'ler, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. NSAİİ'ler genellikle karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır. 1986 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ağrı şiddetlerine bağlı olarak

ağrı kesici ilaç tedavisine yönelik üç aşamalı ardışık yaklaşımla kanser ağrısının tedavisi için ağrı kesicimerdivenini geliştirdi. NSAİİ'ler hafif ağrı için önerilen birinci grup ilaçlar olarak kabul edilir ve ağrının tedavisinde ilk adım olarak kullanılır (Wongrakpanich, 2017).

Dünya sağlık rgt (DSÖ) ve çeşitli ülkelerden elde edilen istatistiklere göre, asetaminofen (parasetamol) dünya çapında en yaygın kullanılan ilaç olup bunu aspirin, ibuprofen gibi NSAİİ'ler izlemektedir. Bu nedenle karaciğer hastalığı olan hastalarda dahil olmak üzere birçok hastada bu ilaçların etkilerini incelemek esastır. Bu ilaçların kullanımı kontrolsüz olduğu için bu alanda yapılacak çalışmaları sınırlamaktadır. Ancak naproksen, diklofenak ve ibuprofen ile gastrointestinal kanama arasındaki ilişki üzerine yapılan bir çalışma 45 yaşın altındakiler için gastrointestinal kanama olasılığının çok önemli olmadığını göstermiştir (Soleimanpour, 2016).

NSAİİ'ler genellikle ağrı ve iltihap olan yerdeki akut ve kronik durumun tedavisinde kullanılır. NSAİİ'lerin akılcı kullanımında gerekli durumlarda ilacı seçerken objektif olunmalı, hastanın özelliklerinin yanı sıra verilecek ilacın özellikleri, terapötik etkinliği, farmakolojik yapısı ve farmakokinetik özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır (şentürk, 2014).

Çok sayıda deneysel, epidemiyolojik ve klinik alışmalar NSAİİ'lerin, özellikle de seçici siklooksijenaz (COX-2) inhibitörlerinin, antikanser ajanlar olarak kullanılabileceği konusunda umut verici olduğunu göstermektedir. Birçok epidemiyolojik alışma, NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımının kalın bağırsak kanseri, adenomatoz polipler ve diğer kanser türleri üzerinde düşük bir risk oluşturduğu bulunmuştur (Thun, 2002).

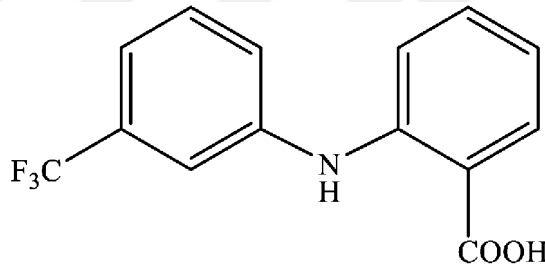
NSAİİ'lerin kullanım alanlarına bakıldığında genellikle ağrı ve iltihap olan yerdeki akut ve kronik durumun tedavisinde kullanılır. Kolorektal kanserin önlenmesi ve kanser ile kardiyovasküler hastalık gibi diğer durumların tedavisindeki nleme potansiyelleriyle ilgili çalışmalar hala devam etmektedir (şentürk, 2014).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Niflumik Asit

Niflumik asit, 2-3-(triflorometil)anilino nikotinic asit, 2-kloronikotinic asidin 3-triflorometilanilin veya 2-aminonikotinic asit ile 1-bromo-3-triflorometilbenzen ile reaksiyona sokulmasıyla sentezlenir. Niflumik asit, eklem ve kas ağrılarının tedavisinde kullanılır (Asif, 2014).

Fenamatların (mefenamik asit, meklofenamik asit, flufenamik asit ve niflumik asit), diğer antiinflamatuvar ağrı kesiciler gibi prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu yoluyla etki gösterdiği ve önemli ağrı kesiciler grubunda yer aldığı bilinmektedir (Murthy ve Vijayan, 1979).

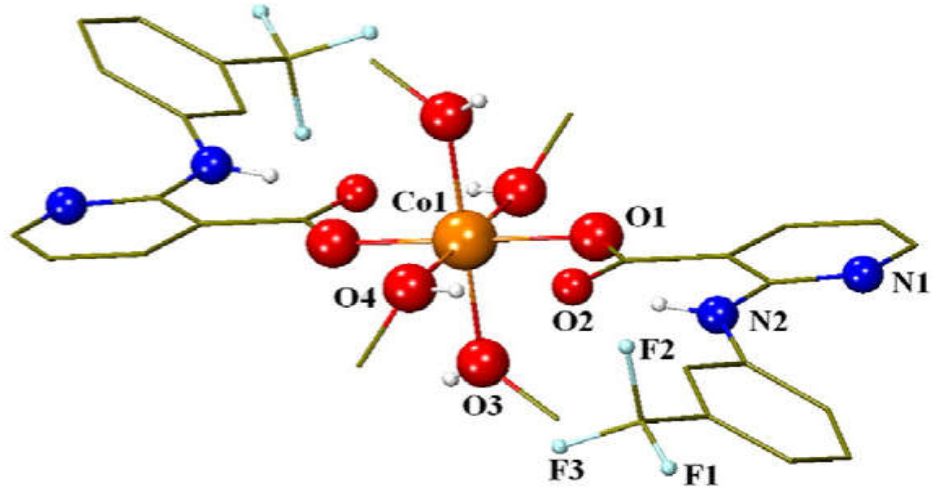


Şekil 2.1. Niflumik asidin yapısı (Tsiliou, 2016)

2.1.1. [Co(niflumat-O)₂(meOH)₄] kompleksi

NSAİİ ligandlar, çeşitli verici atomlara sahiptirler. [Co(niflumat-O)₂(metanol)₄] kompleksinde niflumat ligandının, karboksil grubundaki oksijenler aracılığıyla Co(II) iyonuna koordine olduğu belirlenmiştir. Kompleksin kristal yapısı X-ışını yapı tayini ile belirlenmiştir. Sentezlenen kompleksin serum albüminlerle olan etkileşimi floresans emisyon spektroskopisi ile incelenmiştir ve albumin bağlanma sabitleri belirlenmiştir.

Kompleksin yapısı incelendiğinde, iki niflumat ve dört metanol ligandının Co(II) iyonuna koordine olduğu ve oktahedral geometride olduğu bulunmuştur. (Tsiliou, 2016). Kompleksin açık yapısı Şekil 2.2' de görülmektedir.

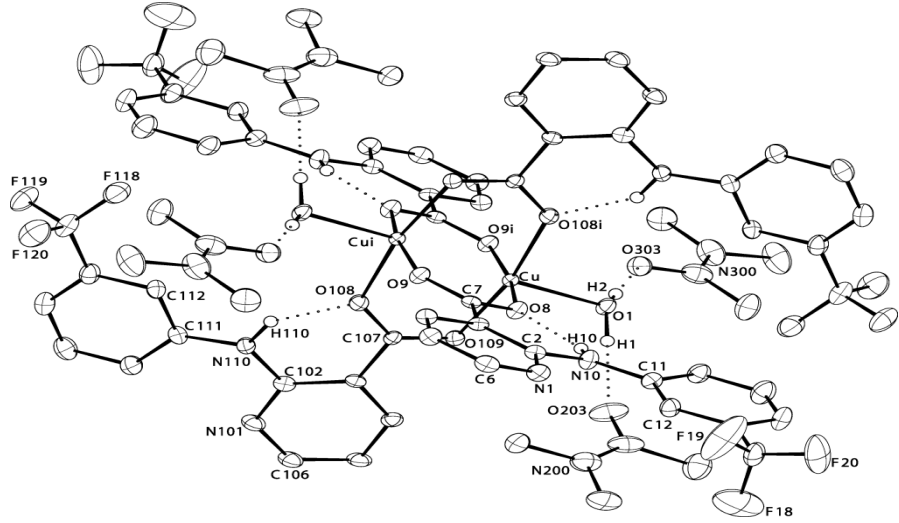


Şekil 2.2. $[Co(nif-O)_2(MeOH)_4]$ kompleksinin açık yapısı

2.1.2. $[Cu_2(niflumate)_4(H_2O)_2].4DMA$ ve $[Cu_2(niflumate)_4(H_2O)_2].4DMF$ kompleksi

Komplekslerde Cu(II) iyonu, niflumik asit ve aqua ligandı 1:2:1 mol oranında birleşmektedirler. Ayrıca N,N-dimethylacetamide (DMA) ve N,N-dimetilformamid (DMF) çözücü molekülleri de koordinasyon küresinin dışında yer almaktadır. Kristallerin yapısı X-ışını tek kristal analiz yöntemi ile aydınlatılmıştır (Şekil 2.2). Dimerik komplekste Cu(II) iyonlarına ligantlar simetrik olarak bağlanmıştır. Komplekste niflumato ligandları çift dişlidir ve merkezi simetrik olan bakır atomları arasında köprü ligandı olarak davranır. Her Cu(II) iyonuna bir mol aqua molekülü koordine olmuştur.

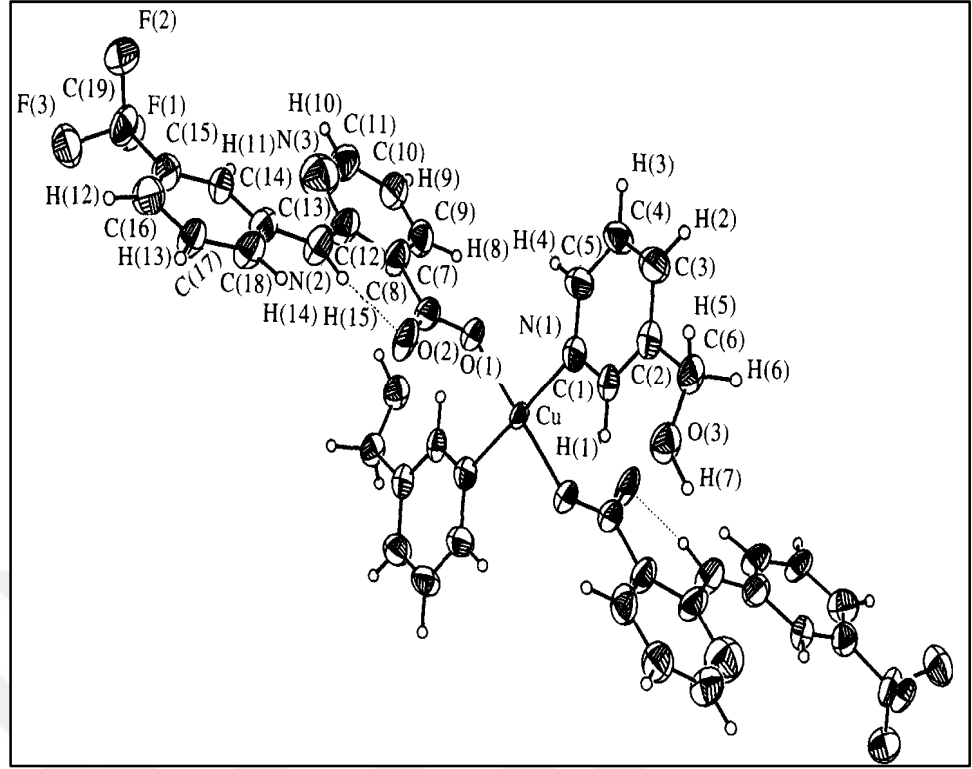
Komplekslerin anti epileptik ilaç aktiviteleri incelenmiştir ve sentezlenen komplekslerin daha etkin ilaç olduğunu belirlemişler. Ayrıca bakır şelatların bilinen anti inflamatuvar etkileri ile uyumlu, tedaviden sonra farklı zamanlarda elektroşok kaynaklı nöbetlere ve psikomotor nöbetlerine karşı koruma gösterdiği kanıtlanmıştır. Ancak yatıştırıcı aktivite içeren etki mekanizmasıyla tutarlı bir takım Rotorod Toksisitesini kanıtlarken metrazol kaynaklı nöbetlere karşı koruma sağlamadığını belirlemiştir. Kompleks Şekil 2.2' de görülmektedir (Viostat vd., 2005).



Şekil 2.3. $[\text{Cu}(\text{niflumate})_4(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{DMA}$ 'nın açık yapısı

2.1.3. $[\text{Cu}(\text{nif})_2(3\text{-pyMe})_2]$ kompleksi

$[\text{Cu}(\text{nif})_2(3\text{-pyMe})_2]$ kompleksinin kristal yapısında nötr 3-piridilmetanol ile negatif yüklü (2- $\{[3\text{-(triflorometil)fenil}]\text{amino}\}$ -3-piridinkarboksilat yer almaktadır (Şekil 2.3). Bu çalışmada $[\text{Cu}(\text{nif})_2(3\text{-pyMe})_2](\text{nif}=\text{niflumate}, 3\text{-pyme}=3\text{-piridilmetanol})$ kompleksinin spektroskopik ve manyetik özellikleri incelenmiştir. Cu(II) iyonuna iki niflumate ligandı trans pozisyonda iki karboksilik oksijen atomuyla ve iki 3-piridilmetanol ligandı ise azot atomu vasıtasıyla bağlanmıştır. $[\text{Cu}(\text{nif})_2(3\text{-pyMe})_2]$ kompleksi bozuk oktahedral geometriye sahiptir. (2- $\{[3\text{-(triflorometil)fenil}]\text{amino}\}$ -3-piridinkarboksilat (niflumik asit) ve diğer fenamatların (flufenamik asit ve mefenamik asit), diğer antiinflamatuvar ağrı kesiciler gibi prostaglandin biyosentezinin inhibisyonu yoluyla etki ettiği anlaşılmıştır (Valach vd., 1997).

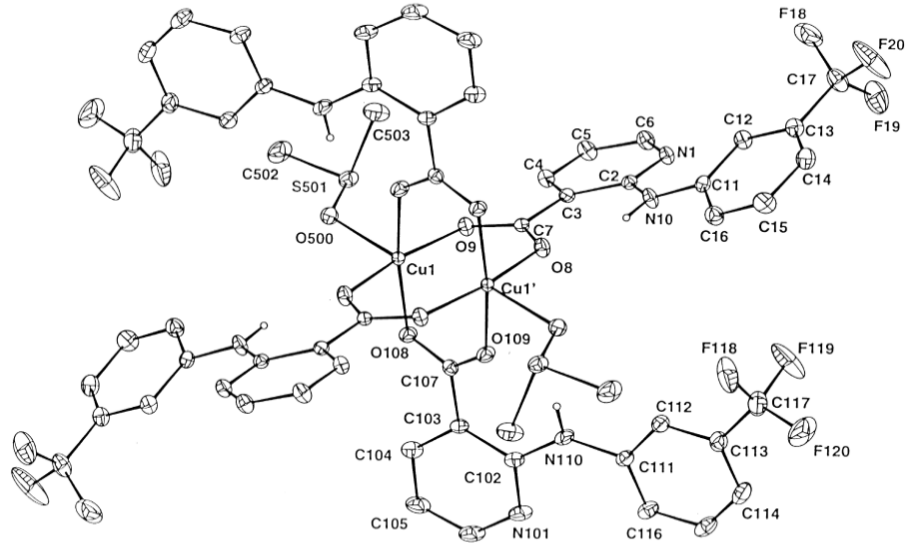


Şekil 2.4. $[\text{Cu}(\text{nif})_2(3\text{-pyMe})_2]$ kompleksinin açık yapısı

2.1.4. $[\text{Cu}_2(\text{DMSO})_2(\mu\text{-niflumate})_4]$ kompleksi

(NSAİİ) ve bakır(II) iyonları ile sentezlenen komplekslerin temel ilaçlardan daha aktif oldukları ve ülser önleyici aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. $[\text{Cu}_2(\text{DMSO})_2(\mu\text{-niflumate})_4]$ kompleksinin inorganik bakır tuzlarından daha düşük toksite sergilediği ortaya konulmuştur.

$[\text{Cu}_2(\text{DMSO})_2(\mu\text{-niflumate})_4]$ 'deki her bir Cu(II) iyonu bir dimetilsülfoksit oksijen atomu ile koordine olurken; iki niflumate ligandı karboksilik oksijen atomları aracılığıyla iki Cu(II) iyonuna köprü ligant olarak koordine olmuştur. Kompleksin açık yapısı Şekil 2.5' te görülmektedir (Greenaway vd.,1999).

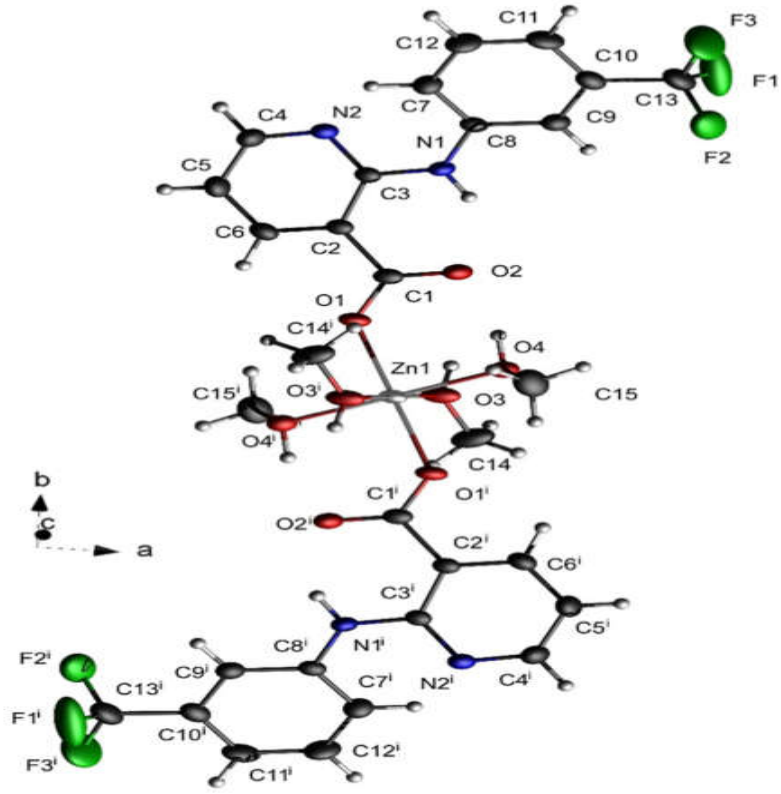


Şekil 2.5. $[\text{Cu}_2(\text{niflumate})_2(\text{DMSO})_2]$ kompleksinin yapısı

2.1.5. $[\text{Zn}(\text{MeOH})_4(\text{nif})_2]$ kompleksi

Niflumik asit ve Zn(II) kompleksleri metanol, tmen ve siklam ikincil ligandları kullanılarak sentezlenmiştir. Komplekslerin yapısı kızıl ötesi spektroskopisi, elemental, termik analiz ve X-ışını tek kristal yöntemiyle belirlenmiştir. Elde edilen komplekslerin DNA'ya bağlanabildikleri ve insan serum albüminine yüksek bağlanma sabiti değeriyle iyi bağlanma afinitesi gösterdiği bulunmuştur.

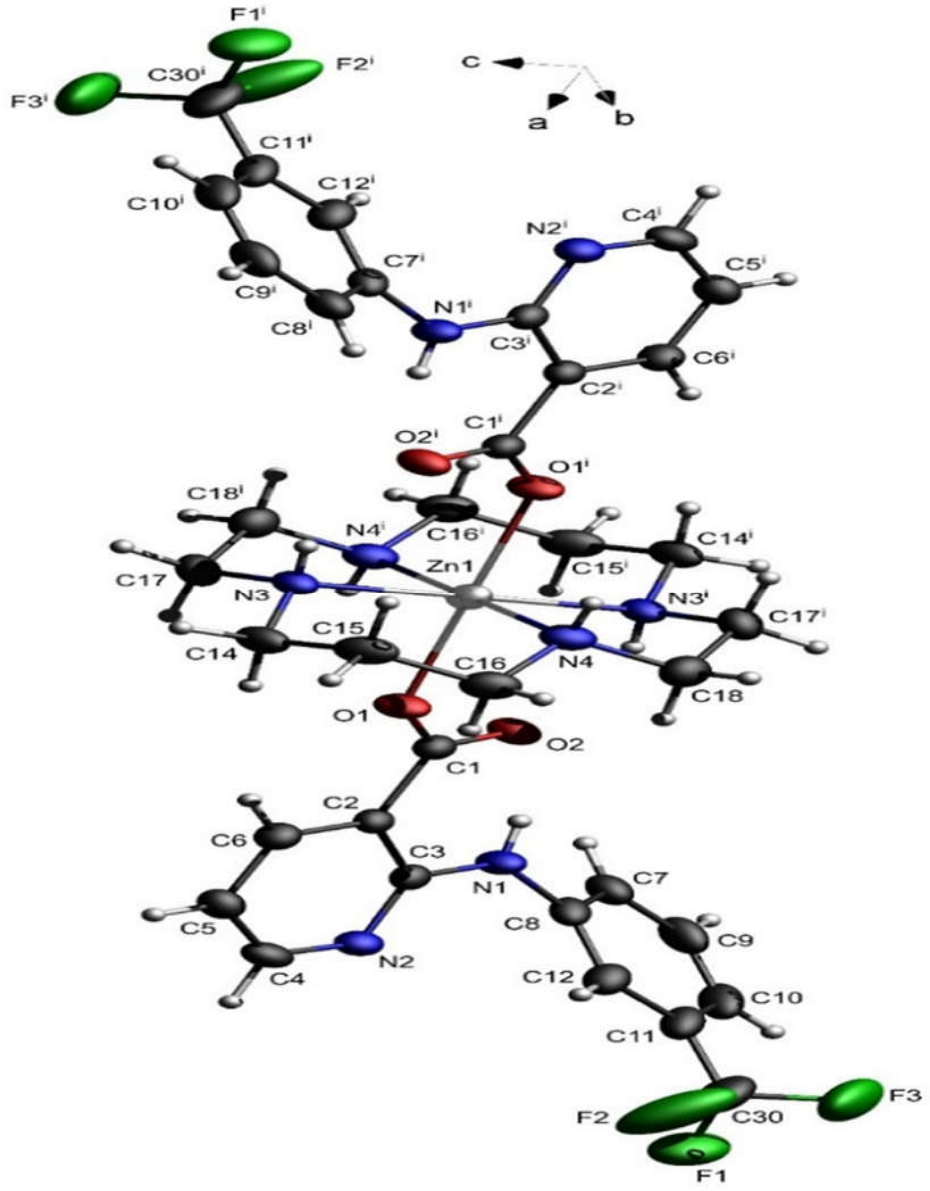
Kompleks ortorombik kristal yapıda kristallenmektedir ve Zn(II) atomu ZnO_6 koordinasyon çevresine sahiptir. Nifumat ligandları tek dişli ligant özelliği sergilemekte ve karboksil oksijen atomuyla ve dört adet metanol molekülü de oksijen atomu ile Zn(II) iyonuna 6 koordinasyonlu nötr $[\text{Zn}(\text{MeOH})_4(\text{nif})_2]$ kompleksini oluşturacak şekilde bağlanmıştır (Smolkova vd., 2017).



Şekil 2.6. $[Zn(MeOH)_4(nif)_2]$ kompleksinin açık yapısı

2.1.5.1. $[Zn(cyclam)(nif)_2]$ kompleksi

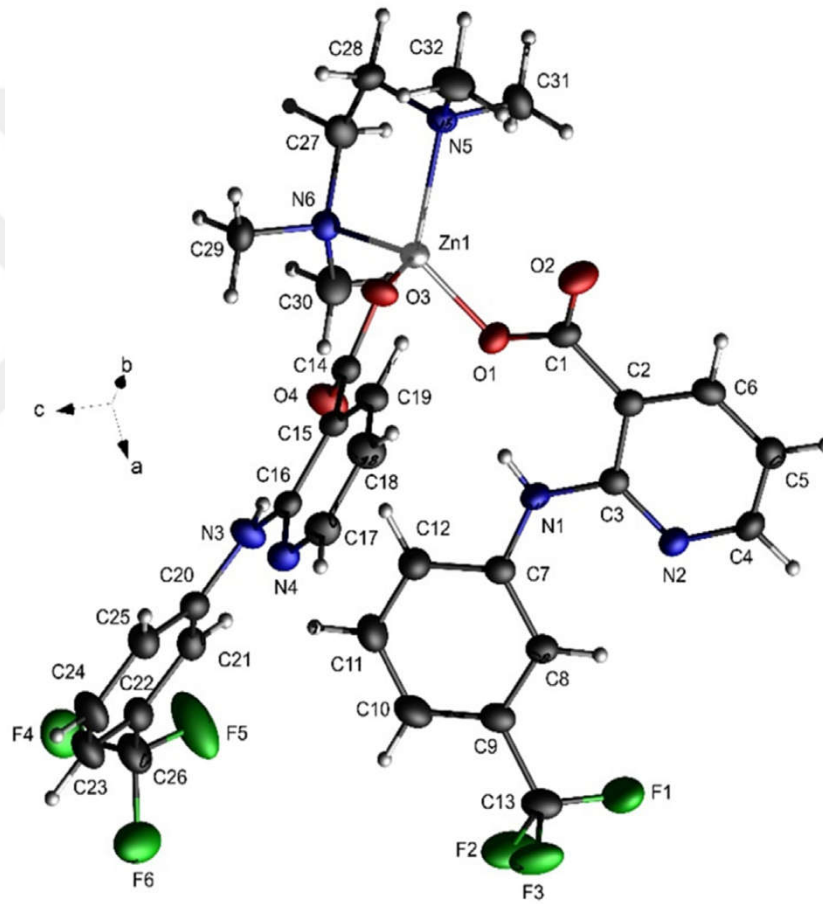
Bu kompleks ortorombiktir ve nötr $[Zn(cyclam)(nif)_2]$ (cyclam=1,4,8,11-tetraazisiklotetradekan) kompleksi oluşmuştur. Zn(II) iyonu ZnN_4O_2 kromoforu vermektedir ve Zn(II) iyonuna iki niflumate ligandları tek dişli ve cyclam ligandı dört dişli şelat bağlanmıştır. Niflumate iyonları karboksilat grubunun oksijen atomu vasıtasıyla çinko merkez atomuna koordine olmuştur. Kompleks bozunmuş oktahedral geometriye sahiptir ve kompleksin kristal yapısı Şekil 2.7' de gösterilmektedir (Smolkova vd., 2017).



Şekil 2.7. [Zn(cyclam)(nif)₂] kompleksinin açık yapısı

2.1.5.2. [Zn(nif)₂(tmen)] kompleksi

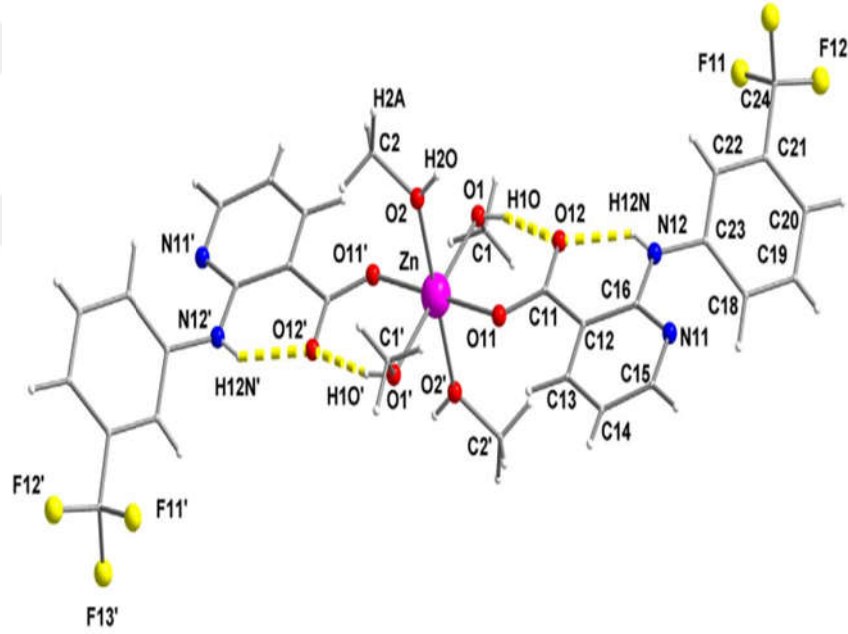
Triklinik kristal sisteminde oluşan [Zn(nif)₂(tmen)](tmen=N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamin) kompleksi ZnN₂O₂ kromoforuna sahiptir. Tmen ligandı N-atomlarıyla çift dişli, nifumat ligandı tek dişli olarak Zn(II) iyonuna koordine olmaktadır. Nifumat önceki yapılarda olduğu gibi karboksilat grubu oksijen atomu aracılığıyla Zn(II) merkez atomuna koordine olduğu görülmektedir (Smolkova vd., 2017).



Şekil 2.8. [Zn(nif)₂(tmen)] kompleksinin açık yapısı

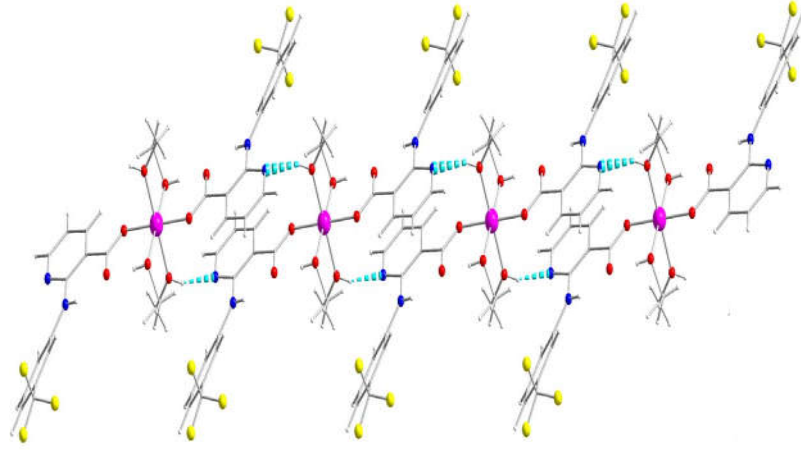
2.1.6. [Zn(nif)₂(MeOH)₄] kompleksi

Komplekslerin yapısı fizikokimyasal, spektroskopik teknikler ve X-ışını kristalografisi tekniğiyle belirlenmiştir. Komplekslerin serum albümlerle etkileşimi floresans emisyon spektroskopisi ile izlenmiş ve karşılık gelen bağlanma sabitleri hesaplanmıştır. Komplekslerin DNA ile afinitesi UV-Vis-spektroskopisi, viskozite ölçümleri ve floresans emisyon spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir. Metal iyonlarının fenamatlarla etkileşimi, komplekslerin karakterizasyonu, geçici biyolojik (antimikrobiyal, antikanser, antioksidan) aktiviteleri ve bu komplekslerin nükleik asitler ve serum albumin proteinleri gibi biyomoleküller ile etkileşimini kapsayan çalışmaların konusu olmuştur (Tarushi vd., 2017).



Şekil 2.9. [Zn(nif)₂(MeOH)₄] kompleksin açık yapısı

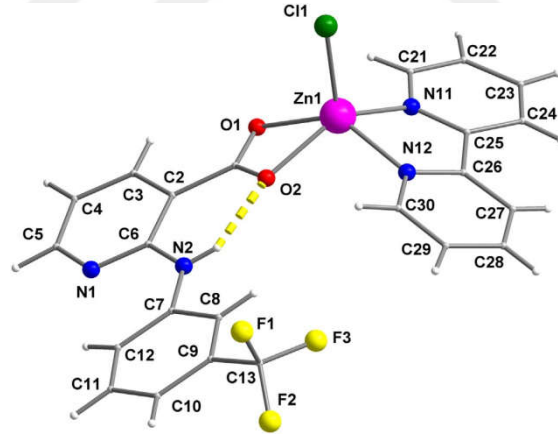
[Zn(nif)₂(MeOH)₄] kompleksi mononükleerdir ve niflumato ligandı karboksilat oksijen vasıtasıyla tek dişli olarak Zn(II) iyonuna bağlanmaktadır. Kompleks simetriktir ve Zn(II) iyonları oktahedral geometriye sahiptir. İki niflumato iyonu ve dört metanol molekülü trans pozisyonunda Zn(II) iyonuna koordine olmaktadır.



Şekil 2.10. $[Zn(nif)_2(MeOH)_4]$ kompleksinin hidrojen bağlarının gösterimi

2.1.6.1. $[Zn(nif)(bipy)Cl]$ kompleksi

Bu kompleksin moleküler yapısı $[Zn(nif)(bipy)Cl]$ (bipy=bipiridin) olarak belirlenmiştir. Niflumato ligandı iki karboksilat oksijen atomu vasıtasıyla çift dişli olarak çinko atomuna koordine olmuştur. Zn(II) iyonu etrafındaki koordinasyon sayısı beştir ve bozulmuş kare piramit geometriye sahiptir.

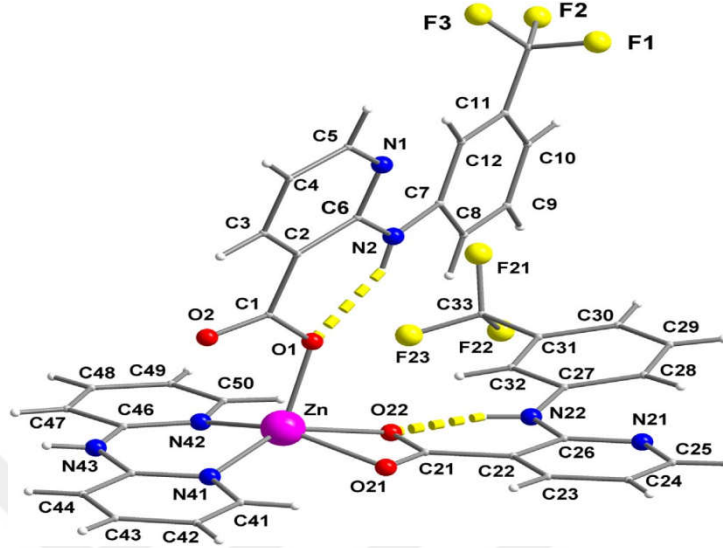


Şekil 2.11. $[Zn(nif)(bipy)Cl]$ kompleksin açık yapısı

2.1.6.2. $[Zn(nif)_2(bipyam)]$ kompleksi

Bu kompleksin moleküler yapısı $[Zn(nif-O)(nif-O,O')(bipyam)]$ (bipyam=2,2-bipiridilamin) olarak belirlenmiştir. Kompleks de niflumato ligandlarından biri tek dişli diğeri çift dişli ligant olarak davranmakta ve karboksilat oksijen atomu aracılığıyla

Zn(II) iyonuna koordine olmaktadır. Zn(II) iyonu beş koordinasyonlu hafif bozunmuş kare piramit geometriye sahiptir.



Şekil 2.12. [Zn(nif-O)(nif-O,O')(bipyam)] kompleksinin açık yapısı

2.2. NSAİİ'lerin Antikanserojen Aktivite Çalışmaları

Literatürde birçok metalin değişik ligantlarla oluşturduğu komplekslerin birçok farklı kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitesi rapor edilmiştir. Örneğin, Banti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, [Mn(mef)₂(H₂O)₂], [Co(mef)₂(H₂O)₂], [Ni(mef)₂(H₂O)₂], [Cu(mef)₂(H₂O)₂], [Cd(mef)₂(MeOH)], [Bi(mef)₃], [Zn(mef)₂] ve [Cd₂(dikl)₄1.5(MeOH)₂(H₂O)]_n kompleksleri'nin insan meme kanseri (MCF7), akciğer kanser (A-549) ve fare fibroblast (L929) hücre hatlarına karşı sergiledikleri IC₅₀ değerlerinin 2.5-44 µM arasında değiştiği belirtilmiştir (Banti vd., 2016).

Giovagnini ve arkadaşları Pd (II) ve Pt (II)'nin 2-pic ve 3-pic ile oluşturduğu komplekslerin insan skuamöz servikal adenokarsinoma (HeLa), kolon adenokarsinoma (LoVo), lösemik promyelositler (HL60) ve insan Burkitt lenfoma (Daudi) hücrelerine karşı sitotoksik aktivitelerini incelemişler ve bu komplekslerin IC₅₀ değerlerinin hücre hattına bağlı olarak 9-100 µM arasında değiştiğini rapor etmişlerdir. Bu sonuçlar, tez çalışmasında elde edilen verileri de destekleyecek biçimde 2-pic ile oluşan komplekslerin 3-pic ile oluşan komplekslerden daha yüksek sitotoksik aktivite sergilediğini göstermektedir (Giovagnini vd., 2005)

Altay ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada altı farklı Ag(I) kompleksini $[Ag_4(\mu-dicl)_4(2-pic)_3]$, $[Ag_2(\mu-mef)_2(2-pic)_2]$, $[Ag_2(\mu-dicl)_2(3-pic)_2]$, $[Ag_2(\mu-mef)_2(3-pic)_2]$, $[Ag_2(\mu-dicl)_2(4-pic)_2]$ ve $[Ag_2(\mu-mef)_2(4-pic)_2]$ insan meme kanseri (MCF7), insan kolon kanseri (HT-29) ve insan hepatokarsinoma (HepG2) hücre hatlarına karşı test etmiş ve IC_{50} değerlerinin 2.2-45.3 μM arasında değiştiğini belirtmişlerdir (Altay vd., 2018). Elde edilen sonuçlar, 4-pic içeren komplekslerin 2-pic ve 3-pic içeren komplekslere kıyasla daha yüksek anti-proliferatif aktivite sergilediklerini göstermiştir.



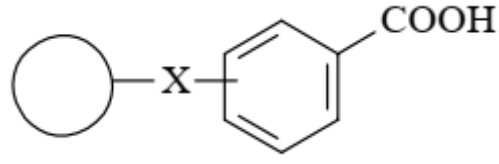
3. KURUMSAL TEMELLER

3.1. NSAİİ İlaçlarının Kullanım İlkeleri;

- NSAİİ'lerin kullanımına en düşük doz ile başlanmakta ve hastanın tedaviye verdiği yanıt izlenmektedir. Fakat NSAİİ ilaçların doz-yanıt eğrisinde yüksek etki görülür. Bu nedenle ağrı kesici etkinlik belli bir noktadan sonra artış göstermediği için yan etkilerde artış söz konusudur.
- Birden fazla NSAİİ ilaçların birlikte kullanımı ek bir fayda sağlamadığından toksisiteleri artar. Fakat NSAİİ ilaçlar asetaminofen bileşiminin sinerjik ağrı kesici etkinliği sağladığı gösterilmiştir. Bu iki ilacın düşük dozlarda olmasıyla birlikte yan etki oranında da azalma görülür.
- Uyuşturucu etkiye sahip ilaçların, NSAİİ ilaçlar ve asetaminofen ile birleştiğinde hem iltihap hem de sinir sistemindeki sinirlerin ağrısı tedavisinde sinerjik etkiler sağladığı bildirilmiştir.
- NSAİİ ilaçlara verilen tepki kişiden kişiye değişebilir. Bir NSAİİ ilaç fayda göstermediğinde başka bir ilaç uygulanabilir.
- Uzun süreli kullanımlarda hasta belli aralıklarda takip edilmelidir.
- Hamilelerde asetaminofen dışında diğer ağrı kesicilerin kullanımından kaçınılmalıdır (Eroğlu ve Eyigör; 2017).

3.2. Nonsteroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Genel olarak NSAİİ'ler yapısal olarak düzlemsel bir aromatik işlevselliği bağlı olan asidik bir kısımdan (karboksilik asit, enoller) oluşur. Bazı ağrı kesiciler ayrıca, düzlemsel kısmı ilave bir lipofilik gruba bağlayan bir polar bağlanma grubu içerir.



Şekil 3.1. NSAİİ Genel Yapısı (DeRuiter, 2002)

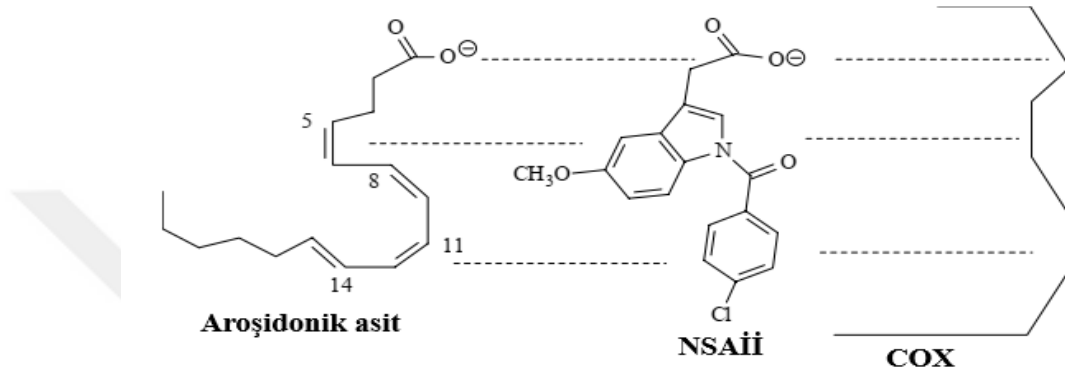
NSAİİ'ler ağrı ve ateş düşürücü olarak kullanılır. NSAİİ farmakolojisinde ortaya çıkan farmakokinetik (ilacın uygulanan dozu ve yeri ile kandaki veya hedef dokudaki konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi inceler) ve farmakodinamik (ilacın vücuda nasıl etki yaptığını inceler) kanıtlar uygun bir NSAİİ'nin seçimi için önemli rol oynar. NSAİİ'ler iltihaplı eklem hastalıklarının neden olduğu kas-iskelet sisteminde, bel ağrısı, küçük yaralanmalar ile ilgili rahatsızlık ve baş ağrısı da dahil olmak üzere yaygın olarak kullanılan heterojen ilaç grupları arasındadır. COX enzimlerinin NSAİİ'ler tarafından inhibe edilmesi sindirim sistemi, kalp damar ve böbreklerdeki fizyolojik fonksiyonları etkilemektedir. NSAİİ'lerin ağrı kesici etkileri başlıca COX-2'nin inhibisyonu ile meydana gelir.

Çoğunlukla NSAİİ'ler *in vitro* seçicilik (COX-1 ve COX-2 nin inhibisyonu için gereken NSAİİ konsantrasyonların oranı) seçici olmayan veya seçici olarak sınıflandırılmıştır. Daha uzun yarı ömrü olan NSAİİ'ler devam eden COX enzim inhibisyonu nedeniyle daha uzun ağrı kesici süreleri sunabilir ancak dozlar arasında COX aktivitesinin geri kazanımı için daha kısa yarı ömürleri olan NSAİİ'lerden daha az fırsat sağlayabilir (Hunter vd., 2015).

3.2.1. NSAİİ'lerin etki mekanizması

NSAİİ'ler ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisini iki mekanizma üzerinden gerçekleştirir. NSAİİ'ler doku yaralanmasından meydana gelen ateşlemeyi, prostaglandin sentezini engelleyerek kontrol eder. NSAİİ'ler ateşlenmeye aracılık eden araşidonik asidi prostaglandinlere dönüştürmekten sorumlu prostaglandin H sentezini (siklo-oksijenaz veya COX) inhibe eder. İki izoformlar prostaglandin H sentezi-1 (PGHS-1) ve prostaglandin H sentez-2 (PGHS-2)'dir. PGHS-1 enzimi her zaman mevcuttur ve pek çok dokuda bulunur. Mide ve on iki parmak bağırsağı mukozasının bütünlüğünü korur. Enzim inhibisyonu NSAİİ'lerin olumsuz sindirim sistemindeki etkilerine yani mide

mukozaında prostaglandinin koruyucu etkisinin kaybolmasına neden olur. PGHS-2 normal olarak belirlenemez ve ateşlenme durumlarında uyarılır. PGHS-2 enzimi ateşlenme araçlarının sentezini teşvik ederek ateşlenmeyi artırır. Mevcut NSAİİ'ler hem PGHS-1 hem de PGHS-2'yi inhibe eder. Gelecekte NSAİİ'ler seçici olarak PGHS-2'yi engelleyebilir ancak şu anda hiçbir NSAİİ seçici olarak PGHS-2 inhibisyonu göstermemektedir (Winzeler ve Rosenstein, 1998).



Şekil 3.2. NSAİİ'ler tarafından COX inhibisyonu (DeRuiter,2002)

3.2.2. NSAİİ'lerin sınıflandırılması

1. Kimyasal yapılarına göre:

- Asidik yapıda olan NSAİİ'ler
- Asidik yapıda olmayan NSAİİ'ler

Çoğu NSAİİ'ler iyonizasyon katsayıları pH 3 ve 5 arasında olanlar zayıf asit yapısındadır. Düşük pH ortamında ilaç yağda daha iyi çözünen iyonize olmayan kısmı artar ve hücre membranının lipid yapısıyla birlikte ilacın ilişkisi de artmaktadır (Em ve Nas, 2014).

- Asidik yapıda olan NSAİİ'ler

I. Karboksilik asit

1. Salisilik asit ve esterleri: aspirin, diflunisal, kolin salisilat, metil salisilat, magnezyum salisilat (salsalat)
2. Fenamik asitler: flufenamik asit, metafenamik asit, meklofenamik asit, niflumik asit
3. Propronik asitler: ibuprofen, naproksen, flurbiprofen, fenbufen, fenoprofen, ketoprofen, benaksopropen, tiaprofenik asit, soprofen, karprofen, oksaprozin, pırprofen
4. Asetik asitler: diklofenak, etodolak, sulindak, indometazin, tolmetin

II. Enolik asitler

1. Pirazolonlar: Fenilbutazon, oksifenbutazon, azopropazon

2. Oksikamlar: Piroksikam, sudoksikam, tenoksikam, pesoksikam, isoksikam

b. Asidik yapıda olmayan NSAİİ'ler

I. Nabumeton (Şentürk, 2014)

2. Yarı ömürlerine göre

- a) Uzun yarı ömürlü NSAİİ'ler: Yarı ömrü 10-12 saat ve daha fazladır ve günde 1-2 kez uygulanır.
- b) Kısa yarı ömürlü NSAİİ'ler: Yarı ömrü 6 saat ve daha azdır (Ertenli ve Öztürk 2000, Ketenci 1998, Koçar vd., 1997, Candan 2009).

İbuprofen, 1961'de araştırmacılar 2-(4-izobütilfenil) propanoik asit olarak bilinen yeni bir bileşim elde ettiler. Bu ilaç her iki siklooksijenaz üzerinde spesifik olarak etkili değildir. Kan dolaşımına girer ve proteinin %90'ından fazlası bağlanır (Soleimanpour vd., 2016).

Diklofenak, 1973 yılında İngiliz bilim adamları tarafından 2-(2,6-dikloranilino) fenilasetik asit ilaç olarak tanıtılmıştır. Bu ilaç yaklaşık %99 protein bağlasa da ve hepatic metabolizma sergilese de spesifik olmayan bir şekilde hem siklooksijenaz enzimlerini ibuprofen ile aynı şekilde inhibe eder.

İndometazin, 1963'te Amerikalı araştırmacılar tarafından üretildi ve 1965'te piyasaya sürüldü. Bu ilaç daha önce tarif edilen iki ilaca benzer şekilde her iki siklooksijenaz enzimini de inhibe eder.

Naproksen, ibuprofene benzer bir moleküler yapıya ve farmakolojik özelliklere sahiptir. Aradaki fark bu ilaç için bildirilen düşük kalp durması nedeniyle kalp hastaları için en güvenli NSAİİ olmasıdır.

Piroksikam, ilacın yarı ömrü çok yüksektir (yaklaşık 50 saat). Hepatik, böbrek ve gastrointestinal komplikasyonların yanı sıra birçok vücut sistemindeki olumsuz etkiler bu ilacın kullanımını en aza indirmiştir.

Ketorolak, 1989 yılında tanıtılmıştır. Ketoprofene benzer bir isme sahip olmasına rağmen (propiyonik asitten türetilmiş yapılar, ibuprofen ile bu kategoriye dahil edilmiştir), ketorolak yapısal ve işlevsel olarak indometazine benzer ve bu yüzden orta ile şiddetli ağrı tedavisi için kullanılır.

Mefenamik asit, diğer NSAİİ'lerin aksine, karaciğer enzimlerinden etkilendikten sonra aktif metabolitlere sahiptir. Hafif ve orta derecede ateş düşürücü ve ağrı kesici bir ilaç olarak kullanılır (Soleimanpour vd., 2016).

Niflumik asit (nif), bir ağrı kesici etki ile birlikte ateş düşürücü aktiviteye sahip önemli bir farmasötik bileşendir. Öncelikle farklı romatizma biçimlerini tedavi etmek ve diğer iltihaplanma durumlarını hafifletmek için kullanılır. Başlıca yan etkiler bulantı veya kusmadır. Biyofarmasötik sınıflandırma sistemine göre nif, pratik olarak suda çözünmeyen (25°C'de 26µgml⁻¹), lipofilik (maddenin yağda çözünme kapasitesi) ve oldukça geçirgen olan 2. sınıfa ait bir bileşiktir (Radacsi vd., 2014).

3.2.3. NSAİİ'lerin yan etkileri

Yaşlanan bir nüfusta NSAİİ'lerin yaygın olarak kullanımından kaynaklı yan etkilerin meydana gelmesi kaçınılmazdır. İngiltere'de yapılan bir araştırmaya göre hastaneye kabullerin %5-7'si ilaç yan etkilerinden kaynaklıdır. NSAİİ tedavisinde meydana gelen yan etkiler şöyledir:

- Sindirim sistemindeki etkisi: Peptik ülser ve kanamayı kapsayan önemli yan etkilere sahiptir ve NSAİİ tedavisinde en yaygın olarak görülen belirtiler bulantı, karın ağrısı, ishaldir.
- Böbreklere etkisi: Kilo alınımı ve ödem, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi belirtiler ortaya çıkar.
- Kalp Damar hastalıklarına etkisi: NSAİİ'lerin kullanımıyla hassas bireylerde kalp yetmezliği gelişimine neden olabilir.
- Karaciğere etkisi: Serum aminotransferaz yükselmeleri sıklıkla NSAİİ ile ilgilidir fakat karaciğer yetmezliği nadir görülür.
- Alerjik şok: NSAİİ'lere bağlı gelişen belirtiler bulantı ve kusma, baş ağrısı ve hipotansiyondur.
- Hematolojik etki: Kanama süresinde uzama ve daha nadir olarak aplastik anemi ve trombositopeniye neden olabilir.
- Santral sinir sistemi üzerine etki: NSAİİ ilaç kullanımına bağlı olarak baş dönmesi, uyku hali ve nöbet durumuna yol açabilir.
- Deri reaksiyonları: Çeşitli deri reaksiyonları NSAİİ ilaç kullanımına bağlı olarak meydana gelebilir.

3.2.3.1. NSAİİ ilaç tedavisinin akılcı seçimi

Romatizmal hastalıklarda hastaların NSAİİ'lere verdiği tepki bireysel farklılık gösterir. Her olguda tedavinin amacı ağrı düzeyinde kabul edilebilir oranda azalma sağlayan ve ciddi yan etki oluşturmayacak şekilde NSAİİ ilacını ve uygun dozu bulmaktır. Hastalarda meydana gelen yan etkiler açısından dikkatli risk değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu yüzden NSAİİ kullanımında hastaya özgü değerler ve tercihler göz

önünde bulundurulmalı ve ayrıca aşağıdaki hedeflere ulaşmak için hasta bilgilendirilmelidir:

- İlaç dozunu ve süresini en aza indirmeli
- Aynı anda gereğinden fazla ağrı kesici kullanmaktan kaçınılmalı
- Modifiye edilebilir risk faktörlerini azaltmak için diyet, fiziksel ve farmakolojik önerilere uymalı (Em ve Nas, 2014)

3.3. Ağrı Ve Sınıflandırılması

Ağrı nörobiyolojik bakış açısıyla aslında üç farklı şeydir ancak bizler ve doktorlar bu ayrımı yapamamaktadır. Birincisi, zarar veren veya zararlı uyaranlar ile teması belirlemek ve en aza indirmek için gerekli olan erken uyarı fizyolojik koruyucu sistem olan ağrı vardır. Çok sıcak, soğuk veya keskin bir şeye dokunduğumuzda hissettiğimiz acı budur. Bu acı zararlı uyaranları algılaması ile ilgilendiğinden bu ağrıya nosiseptif ağrı denir. Sadece yoğun uyaranların varlığında aktif hale gelen yüksek eşikli bir ağrıdır.

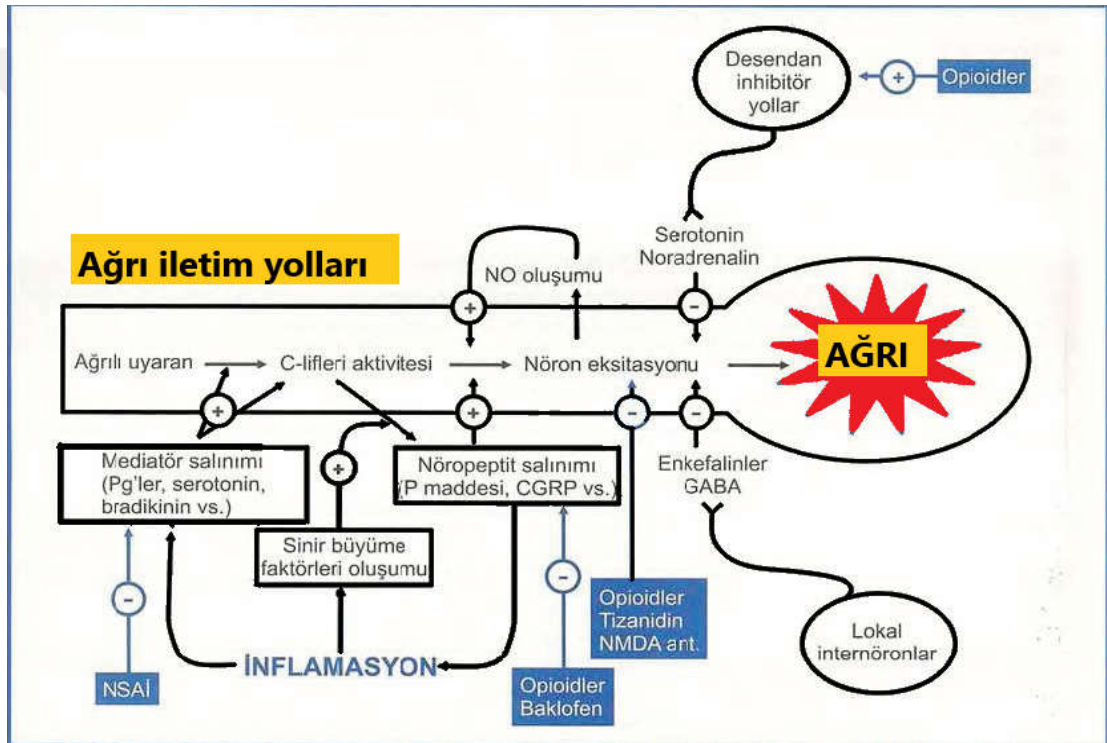
İkinci tür ağrı da adaptif (uyarabilen) ve koruyucudur. Bu ağrı kaçınılmaz doku hasarından sonra duyuşal duyarlılığı arttırarak, fiziksel temas ve hareketi engelleyen bir durum yaratarak yaralı vücut bölümünün iyileşmesinde rol oynar. Ağrı aşırı duyarlılığı ve hassasiyeti normalde zararsız uyaranların ağrı uyandırdığı cerrahi bir yaradan sonra veya iltihaplı eklemde olduğu gibi daha fazla hasar riskini azaltmış ve iyileştirmeyi arttırmıştır. Bu ağrı bağışıklık sisteminin doku yaralanması veya enfeksiyonu ile aktifleşmesinden kaynaklanır ve bu yüzden iltihaplı ağrı olarak adlandırılır.

Son olarak sinir sisteminin anormal işleyişinden kaynaklanan bir ağrıdır. Bir bozukluğun belirtisi olmayan, sinir sisteminin bir hastalık durumu olan patolojik ağrı, nöropatik ağrı sinir sistemine zarar verdikten sonra meydana gelebilir aynı zamanda böyle bir hasar veya iltihabın olmadığı durumlarda işlevsiz ağrı olarak ortaya çıkabilir. Difonksiyonel ağrı uyandıran durumlarda iltihaplı bağırsak hastalığı, gerginlik tipi baş ağrısı, eklem hastalığı, sistit ve içlerinde ciddi ağrı bulunan ancak zararlı uyaran bulunmayan belirtileri içerir.

Her üç durumda net etki ağrı dediğimiz hisdir. Fakat her birini yönlendiren süreçler farklı olduğu için tedavide sorumlu mekanizmalar hedef alınmalıdır (Woolf, 2010).

3.3.1. Ağrı iletim yolları

Normalde ağrı bilinci yerinde olan bir beyine uyarıların miyelinli A delta veya myelinsiz C nosiseptif sinir lifleri aracılığıyla iletilmesiyle oluşur. Bu liflerin duyuşal uçları fizyolojik durumlarda güçlü ve zararları uyarılarla aktif olurlar ve böylece beyin bu yolla gelen uyarıyı ağrı olarak algılar (Avni Babacan).



Şekil 3.3. Ağrı iletim yolları ve modülatör mekanizmaların basitleştirilmiş şeması (NSAİ, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar; NMDA ant., NMDA antagonistleri; PG'ler, prostaglandinler; CGRP, kalsitonin geni ile ilişkili peptit) (Yılmaz, 2009)

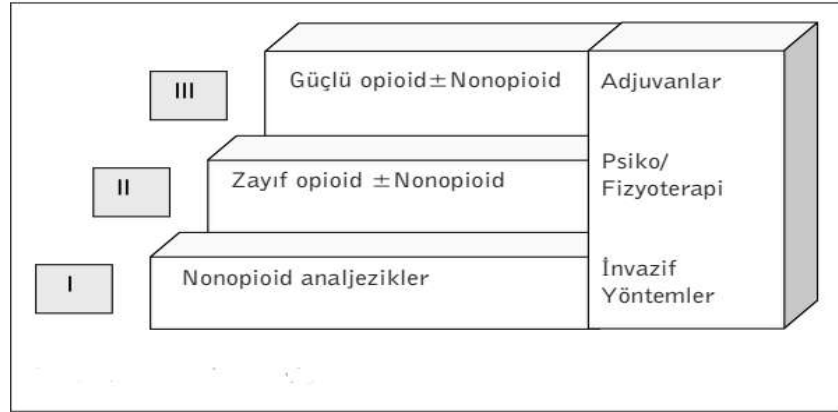
3.4. Ağrı Kesici Kullanım İlkeleri

Ağrı tedavisinin temelini oluşturan ağrı kesiciler, akut ve kronik ağrı sendromlarında ağrının kontrolünü sağlamak için kullanılan ilaçlardır. Kullanım tarihi çok eskilere dayanan ağrı kesiciler, toplumda en çok kullanılan ilaçlardan biridir. İlaç farmakolojisinde meydana gelen son gelişmeler ve ağrı biliminin ortaya çıkmasıyla ağrı

kesiciler konusundaki bilgiler geride kalmıştır. Yeni bilgi ve deneyimler sayesinde ağrı kesiciler doğru kullanılmasına rağmen yanlış kullanılan ilaçlar arasındadır.

DSÖ'nün ağrı kesici kullanım ilkelerinin doğruluğu çalışmalarla desteklenmesine rağmen daha iyi ağrı kesici kalitesine ulaşmak için, bu kuralların tekrar gözden geçirilmesi ve yeni düzenlemeler gerektiği önerilmiş, bazı konular eleştirilmiştir. DSÖ'nün yayınladığı raporla ilgili eleştiri, bu raporun sadece ilaç seçimine ve mevcut olan tedavinin yetersiz olduğunda bir sonraki basamakta hangi ilacın gerekli olduğuna, başarısız olunan %10-30 hastada ise ağrı şiddetinin nasıl sağlanacağı konusunda soruların cevapsız kalmasıdır. Bu hastalarda cerrahi işlem yöntemlerin ne zaman uygulanacağı tartışılmıştır.

Bir başka eleştiri konusu ise basamak tedavisinin aşamalı olarak artan ağrı şiddetinde etkili olduğu, şiddetli başlayan ağrıda ise ağrının şiddetine göre güçlü opioidin (morfin) kullanılmasıdır. Zayıf opioidler yerine düşük doz güçlü opioidler kullanılarak daha etkili ağrı dindirici olarak sağlandığı bu yüzden 2. basamak tedavinin gerekli olmadığı da eleştirilir.



Şekil 3.4. Basamak tedavisi

Ağrı kontrolü için kullanılan ağrı kesiciler kurallar uygun olarak kullanılmalıdır. Önemli olan hedefe ulaşmak için hangi ağrı kesicinin ve ağrı kesicilerin seçilmesi ve nasıl kullanılacağıdır.

Ağrı kesicilerin başlıca kullanım ilkeleri şunlardır;

1. Ağrı kesici ilaçların seçimi ağrı şiddetine göre basamak tedavi yöntemi kullanılarak yapılmalıdır: Ağrı kesici ilaç seğiminde belirleyici olarak ağrının şiddeti ve bu basamak yönteminde ağrı kesiciler en düşük etkiliden yüksek etkiliye göre sıralanmıştır.
2. Ağrı kesici ilaç seğiminde ağrının nedeni ve özelliği dikkate alınmalıdır: Kullanılacak ilaçların belirlenmesinde önemli rol oynar.
3. Ağrı kesici ilaçların kullanımında, önce ağızdan alınmalıdır: Uzun süre ilaç kullanacak hastalar için en basit yol seğilmeli ve bu yol da oral yoldur.
4. Ağrı kesici ilaçların dozu her hasta için ayrı değerlendirilmelidir: Ağrı kesicilerin etkin dozu hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Kişiye zel olan doz en az yan etkili ve en iyi etkiyi sağlayan en düşük doz demektir.
5. Ağrı kesiciler belli zaman aralıklarında ağrı başlamadan önce verilmelidir: Ağrı kesici ilaçlar diğer ilaçlar gibi kanda belirli yarılanma sürelerine sahiptir. Bu yüzden belirli zamanlarda verilerek kesintisiz ağrı kesici sağlanmalıdır.
6. Yan etkilerin önlenmesi ve tedavisi yapılmalıdır: Kullanılan ilaçların hepsi istenmeyen yan etkiye sahiptir. NSAİİ kullanımında meydana gelebilecek yan etkiler için çok dikkatli olunmalı ve gerektiğinde ilaç kesilmelidir.
7. Hasta ve hasta yakınlarının gereksiz korkuları giderilmelidir: Hastalar ağrı kesici kullanımının ilerde ağrısına etkili olamayacağını ve ilaca bağımlı olacağını düşünebilir ve bu yüzden hasta ve yakınlarına korkulan etkiler olamayacağı anlatılmalıdır.
8. Adjuvan (sekonder analjezikler veya ko-analjezikler) ilaçlar kullanılmalıdır: Kullanım alanı ağrı dışında olan fakat günümüzde bazı ağrı durumlarında da yararlı olduğu bilinen ve birbirinden farklı farmakolojik gruplara ait ilaçları kapsayan bir kavramdır (Tuncer, 2007).

3.5. Kanser ağrısı için DSÖ'nün basamak tedavisi

1986 da Dünya Sağlık rgt üç basamaklı ağrı kesici merdivenini temel alan kanser ağrısı yönetimi için bir dizi kılavuz yayınlamıştır. DSÖ'nün rehberlerinin temel amacı, sağlık uzmanlarının, kurumların ve devletin yasadışı kötüye kullanımından dolayı opioid

kullanma konusundaki isteksizliği nedeniyle kanser ağrılarının yetersiz yönetiminden kaynaklanan güçlü opioidlerin reçetelenmesini meşrulaştırmaktı. DSÖ ağrı kesici merdivenini doğrulayan çalışmalarda; değerlendirme yapıldığı koşullar, küçük örneklem büyüklüğü, yetersiz takip ve ağrı kesici merdiveninin girişinden önce ağrı kesicilerin seviyeleriyle karşılaştırma eksikliği dahil metodolojik kısıtlamalar vardır. Bu yüzden bu konu üzerine kontrollü çalışma yapılmaması nedeniyle farklı sorunlar çözülmemiştir. Bu problemler örneğin, NSAİİ'lerin rolünün daha iyi tanımlanması, NSAİİ'lerin kanser ağrısında uzun süreli kullanımının ve 2. adımının faydasını içerir. Ayrıca, zor ağrı durumlarında ağrının iyileştirilmesi için farklı güçlü opioidlerin ve alternatif uygulama yollarının kullanılması için endikasyonlar iyi oluşturulmamıştır. Bu tedavilerden faydalanmayan hastaların oranı belirsizdir ve adjuvanların kullanımıyla opioid tepkisinin ise nasıl geliştirileceği de belirsizdir. Son olarak farklı ülkelerde olan ilaçlara bağılı olarak DSÖ merdiven yaklaşımı farklı yöntemlerle uygulamaktadır.

3.5.1. Birinci basamak

DSÖ ağrı kesici merdivenindeki ilk adım adjuvan ağrı kesici olan veya olmayan bir nonopioidin kullanmasını esas almaktadır. Çeşitli opioid olmayan ağrı kesicilerin çalışmaları son zamanlarda opioid ilaçlarla birleştirilmiş ya da değerlendirilmemiştir. Çalışma tasarımlarının ve sonuçlarının heterojenliği ve çalışmanın kısıllığı meta-analizleri engellemiştir. Elde edilen veriler opioid olmayan ağrı kesicilerin diğer ilaçlardan daha etkili olduğunu göstermiştir. Bazı araştırmalar önceden opioid uygulanan hastalarda ağrı kontrolü zor olan veya giderek artan ağrılarda opioid dozlarıyla olumsuz etkiler oluşturma eğiliminde olması nedeniyle opioid olmayan ilaçlar önerilmiştir. NSAİİ'lerin kemiksi metastazları gibi bazı spesifik kanser ağrısı durumlarında etkili olduğu kabul edilir ancak bunu destekleyen veriler mevcut değildir. Son çalışmalarda NSAİİ'lerin hem iç organ hem de vücut ağrı durumlarında eşit derecede etkili olduğu belirtilmiştir.

3.5.2. İkinci basamak

Orta dereceli kanser ağrısının tedavisinde zayıf opioidlerin rolü sorgulanmış ve bu adımın atlanabileceği iddia edilmiştir. Bir meta-analizde orta dereceli ağrılar için tek

başına opioid olmayanların kullanımı opioidlerle karşılaştırıldığı zaman önemli bir fark olmadığı belirlenmiştir. Fakat bu sonuçlar tek dozlu çalışmalar ve az sayıda hastayı kapsayan çalışmalara dayanmaktadır ve tek doz verilmesini içeren verilerde düşünülenenden daha etkili olmuştur. Diğer bir taraftan çalışmalar ikinci basamak ilaçların atıldığı hastalarda güçlü opioidlerin kullanımı değerlendirmiştir. Morfin veya daha güçlü opioidler orta dereceli ağrılar için kullanıldığında doz daha düşük olmalıdır.

Düşük doz morfin kullanımı hakkında kişisel deneyim;

Opioid almamış hastalarda çok düşük dozlarda kullanılan morfin, ağrının dindirilmesini sağlarken daha yüksek tolere edilebilirlik dahilinde farklı avantajlar sunabilir. Klinik uygulamada değişken dozlarda yaygın olarak verilen doz aralığına eşit dozlarda kullanılan morfin orta derecede ağrılar için opioidlerin yerini almıştır. Bu yaklaşım çok eski hastalarda ve ilerlemiş kanser hastalarında ileriye dönük olarak değerlendirilip ön veriler sunulmuştur. 0'dan 10'a kadar sayısal bir ölçekte 4-7 aralığında ağrı şiddetine sahip 45 hastada günde 5-6 doza bölünmüş olarak 12 mg'ın başlangıç dozları verilmiştir. Şiddetli ağrısı olan hastalar DSÖ kurallarına göre günde yaklaşık 60 mg oral morfin eşdeğerlerinin sürekli bir dozda güçlü opioid almalıdır ve bu nedenle bu yaklaşım basamak ilaçları gerektiren orta derecede ağrılı hastalara uygulanmalıdır.

3.5.3. Üçüncü Basamak

Morfin, kanser ağrısı tedavisinde en çok kullanılan opioiddir. Morfin kanser ağrısının tedavisi için önemli olmasına rağmen doktorlar arasında mevcut en büyük deneyim çeşitli formüllasyonlarda yaygın olarak bulunabilmesinden dolayı bir opioidin bir diğerine göre üstünlüğüyle ilgili net bir veri yoktur. Yan etkileri en aza indirmek ve opioidin verdiği tepkiyi iyileştirmek için tedavinin kişileştirilmesi üzerinde durulmuştur. Oral bir morfin ile tedavi edilen hastaların (%10-30) aşırı yan etkiler, yetersiz ağrı kesici veya yetersiz ağrı kesiciyle birlikte yan etkinin birleşimi nedeniyle başarılı bir sonuç vermemiştir. Bireysel hastaların farklı opioid ilaçlara verdiği tepkilerin büyük ölçüde değiştikleri belirlenmiştir. Opioid ilaçlar arasında en yaygın olarak hidromorfon, oksikodon ve metadon kullanılmaktadır. 90 mg'dan daha az oral morfin alan hastalar metadon olarak bu dozun 1/4'ünü almalı, 90-300 mg aralığında alan hastalar bu dozun

1/8'ini metadon olarak almalı ve 300 mg'dan daha fazla alan hastalar yüksek oranda doz almalıdır (Mercadante ve Fulfaro, 2005).

Tablo 3.1. DSÖ 1. basamağı için seçilmiş non-opioid ağrı kesiciler ve özellikleri

Madde	Yan etki
Asetaminofen(parasetamol)	hepatotoksisite
Asetilsalisilik asit	Gis toksisite, alerji, trombosit inhibisyonu
İbuprofen	Gis ve renal toksisite
Ketoprofen	Gis ve renal toksisite
Diklofenak	Gis ve renal toksisite
Mefanamik asit	Gis ve renal toksisite
Naproksen	Gis ve renal toksisite

Tablo 3.2. DSÖ 2. basamağı için seçilmiş zayıf opioid ağrı kesiciler ve özellikleri

Madde	Yaygın olarak kullanılan formları
Dihidrokodein	60-90-120 mg yavaş salımlı tablet
Kodein	15-30-60 mg tablet
Tramadol	100 mg/ml damla; 50 mg kapsül 100-150-200 mg tablet

Tablo 3.3. DSÖ 3. basamağı için seçilmiş güçlü opioid ilaçların özellikleri

Madde	Kullanma yolu
Morfin sülfat	Oral
Morfin	İntravenöz
Oksikodon	Oral
Hidromorfin	Oral
Transdermal fentanil	Transtermal
Buprenorfin	Oral
Buprenorfin	İntravenöz
Transdermal buprenorfin	Transtermal
Metadon	Oral

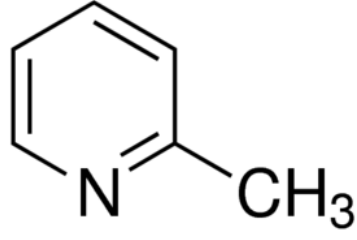
3.6. Gebelikte NSAİİ'lerin Kullanımı İle İlgili Yapılan Çalışmalar

NSAİİ'lerin hamilelerdeki kullanımına dikkat edilmelidir. Bununla ilgili çalışmalarda elde edilen sonuçlar tedavi etkinliğinin tartışılmasında önemli bir yol oynamaktadır. NSAİİ'ler kadın hastalıklarında jinekologlar tarafından kullanılmaktadır. Özellikle erken doğumu, gebelikte bebeğin suyunun fazla olmasını, gebelik zehirlenmesini önlemede ve adet dönemi ağrılarını tedavi etmekte kullanılmaktadır. Son 10 yılda bu etkenlerin potansiyel toksik oluşumlarıyla birlikte bu ilaçların kullanımları artmıştır. NSAİİ'ler gebelikte kullanıldığında, fetüste en çok rastlanılan yan etkisi arteriosus (DA) kasılması durumudur. DA'nın kasılması durumunda DA'nın erken kapanması fetüsün sağlığında büyük bir risk oluşturabilir. Bu ilaçlar seyrekte olsa yeni doğanlarda kalp-akciğer, mide-bağırsak, beyin ve böbrekte yan etkilere neden olur.

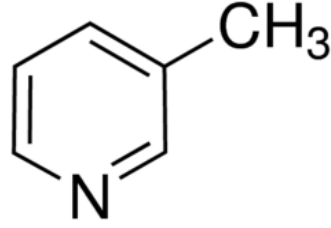
Diklofenak uygulanan sıçanlarda rahime tutunma evresinde %34 oranında gecikme olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada hamile sıçanlara 5mg/kg diklofenak verilmesiyle sonuçlanan fetüslerin kaburgalarında deformasyonlar olduğu belirlenmiştir. Hamile tavşanlarda 10 mg/kg diklofenak kullanımında olumsuz bir etki olmadığı bildirilmiştir. Fetüste ve yeni doğan bebeklerde toksisiteler görülürken hamilelerde doğum süresi uzar. Çalışmalar NSAİİ'ler kullanıldığında sıçanların normal gebelik süreci 21-23 günden 28-29 güne kadar uzadığını göstermiştir. Aynı şekilde NSAİİ kullanan hamilelerde de bu durum gelişmiştir. Sonuç olarak NSAİİ kullanan hamileler yetişkinlere göre daha çok toksisite gösterdiği belirlenmiş ve en çok etkilenen organlar böbrekler ve karaciğer olmuştur (Gökçimen ve Malas, 2003).

3.7. Pikolinler Hakkında Genel Bilgi

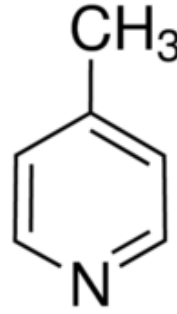
Piridin, yapısında bir tane N içeren beş karbonlu heterosiklik bir bileşik olup bu yapıya bir metil grubunun bağlanmasıyla oluşan bileşik metilpiridin (pikolin) olarak ifade edilir. Pikolin koku özellikleri bakımından değerlendirilecek olursa karakteristik kokuya sahiptirler. Organik çözücüler ve su ile karışırlar. Endüstride ve kimya laboratuvarlarında bazik katalizör, asit bağlayıcı, organik ve anorganik bileşikler için çözücü olarak kullanılırlar. Isıya, asit ve baza karşı kararlıdırlar (Gürel, 2009).



Şekil 3.5. 2-pikolinin yapısı



Şekil 3.6. 3-pikolinin yapısı



Şekil 3.3. 4-pikolinin yapısı

Tablo 3.4. Pikolin ligantlarının özellikleri

Ligantlar	Kapalı Formülü	Molekül Ağırlığı(gmol ⁻¹)	Kaynama Noktası °C	Erime Noktası °C
2-pikolin (2-pic) veya α-pikolin, o-pikolin	C ₆ H ₇ N	93.1	128-129 °C	-70
3-pikolin (3-pic) veya β-pikolin, m-pikolin	C ₆ H ₇ N	93.1	143-144 °C	-18
4-pikolin (4-pic) veya γ-pikolin, p-pikolin	C ₆ H ₇ N	93.1	144-145 °C	-4

4. MATERYAL ve YÖNTEM

4.1. Materyal

4.1.1. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Yapılan deneysel çalışmalarda $\text{CuCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma, %99,9), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma, %99,9) ve $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma, %99,9) metal tuzları kullanıldı. Bu metal tuzlarla birlikte niflumik asit (Sigma, %99,9), 2-pikolin (Aldrich, %99.00), 3-pikolin (Aldrich, %99.00) ve 4-pikolin (Aldrich, %99.00) ligandları kullanıldı. Çözücü olarak etanol ve metanol kullanıldı.

4.1.2. Kullanılan Cihazlar

1. Komplekslerin elementel analizleri için (C,H ve N analizi) Erzurum Fen Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda LECO CHNS-92 cihazı ile yapıldı.
2. Komplekslerin IR spektrumları $4000\text{-}450\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında Thermo Nicolet 6700 cihazıyla kaydedildi.
3. TG/DTA/DTG çalışmalarda PRIS Diamond TG/DTG marka termik analiz cihazı kullanıldı. Komplekslerin termik analizleri, hava atmosferinde, platin krozelerde, ısıtma hızı $10^\circ\text{C}/\text{dak}$, $30\text{-}1000^\circ\text{C}$ aralığında kaydedildi.
4. Kompleksin X-ışınları tek kristal çalışmaları Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Yapılan çalışmada D8-QUEST difraktometresi kullanıldı. Difraktometrelerde ışın kaynağı olarak MoK_α ışınması seçildi ($\lambda=0,71073$). Bu yapılar direkt metodlar SHELXS-97 kullanılarak çözüldü ve F2'ye bağlı SHELXL-2013 tam matris en küçük kareler yöntemine uygun olarak rafine edildi. Tüm hidroje olmayan atomlar anizotropik parametrelerle rafine edildi. C atomlarının H atomları farklı haritalardan bulunmuş ve daha sonra $0.93\text{-}0.96\text{ \AA}$ 'lık C-H mesafeleri ile binici atomlar olarak davranmıştır. Diğer H atomları özgürce rafine edilmiş bir fark

haritasında bulundu. Aşağıdaki prosedürler analizimize uygulanmıştır: Bruker APEX2; moleküler grafik için kullanılan program aşağıdaki gibidir: MERCURY programları; Yayın için materyal hazırlamak için kullanılan yazılım: WinGX.

4.2. Yöntem

Co(II), Ni(II), Cu(II) metal tuzlarının 2-pikolin, 3-pikolin ve 4-pikolin ligandları ile niflumik asit komplekslerinin sentezlenme süreci şöyledir;

Niflumik asit ligandı (0,4 mmol) ve KOH (0,4 mmol) 15 mL metanolde 50°C'de bir saat karıştırılarak çözüldü. Aynı bir beherde $MCl_2 \cdot xH_2O$ (0,4 mmol) metal tuzları metanolde 50°C'de 30 dakika karıştırılarak çözüldü. Ve daha sonra metal tuzu içeren çözeltiye niflumik asit çözeltisi yavaş bir şekilde ilave edilerek 20 dakika karıştı ve üzerine (ikincil ligant 2-pic, 3-pic ya da 4-pic) (0,4 mmol, 70 μ L) eklenerek 20 dakika boyunca karıştırıldı. Elde edilen kompleksler süzülüp kurutulduktan sonra diğer işlemler ve spektroskopik ölçümleri için muhafaza edildi.

4.3. Hücre Kültürü

4.3.1. Hücre Kültürü Çalışmaları

Hücre kültürü hücrelerin laboratuvar şartlarında kontrollü bir şekilde çoğaltılmasıdır. Hücre kültürü yöntemiyle hücrelerin daha hızlı büyümesi ve çoğalması sağlanır. Çoğu moleküler ve biyokimyasal alanda da çoğaltılan hücrelerin üzerinde de uygulanmaktadır.

Yapılan tez çalışmasında 3 farklı hücre hattı ile yapılmıştır. Bunlar MCF-7 (göğüs adenokarsinoma), HT-29 (kolorektal adenokarsinoma) ve HepG2 (hepatokarsinoma)'dir. MCF-7 ve HepG2 hücre hatları fetalsığır serumu (FBS) ve penisilin-streptomisin (Pen-Strep) çözeltisi içeren EMEM besiyerinde kültüre edildi. HT-29 hücre hattı ise fetalsığır serumu (FBS) ve penisilin-streptomisin (Pen-Strep) çözeltisi içeren McCoys' 5A içerisinde kültüre edildi. Kültürler %5 CO₂ ve %95 nem ile 37°C sıcaklıkta inkübe edildi.

4.3.2. Hücrelerin Çözdürülmesi

Bu çalışmada sıvı azottan alınan kriyo tüpler 37°C sıcaklıkta su banyosunda çözdürülüp T75 hücre kültürü flasklarına aktarıldı. Üzerilerine 7 mL taze besi yeri ilave edilerek büyüme ortamı sağlandı. Daha sonra CO₂ inkübatöründe 37°C’de inkübasyona bırakıldı.

4.3.3. Hücrelerin Pasajlanması

Belirli konfluense (%80) ulaşan hücrelerin içerisinde bulunan besi yeri ortamdan uzaklaştırıldı ve daha sonra 4 mL PBS tamponu ile yıkandı. Flask içerisinde tabana yapışık olarak büyüyen hücrelerin tabandan ayrılması için 4mL tripsin/EDTA ilave edilerek 5-10 dk. aralığında CO₂ inkübatöründe inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süreci tamamlandıktan sonra tripsinin aktivasyonu için flask içerisine 10 mL taze besi yeri ortamı eklendi. Daha sonra 800 x g de 5 dk. santrifüj edilen hücre süspansiyonundan süpernatant kısmı ortamdaki uzaklaştırılıp pelet üzerine 10 mL taze besi yeri ilave edilerek 4 adet yeni T75 flask içerisine aktarıldı. Pasajlanan hücre kültürleri 37°C sıcaklıkta %95 nemli % 5 CO₂ inkübatöründe inkübasyona tabi tutuldu.

4.3.4. Hücrelerin Dondurulması

Pasajlanan hücreler doluluğa (%80) ulaştıktan sonra deneylerde kullanılmak üzere dondurulmaya bırakıldı. CO₂ inkübatöründen alınan flasklar içerisindeki besi yeri uzaklaştırılıp 4 mL PBS tamponuyla yıkandı. Flask içerisinde tabana yapışık olarak büyüyen hücrelerin tabandan ayrılması için üzerine tripsin/EDTA çözeltisi ilave edildi. Hücre tipine bağlı olarak 5-10 dk. aralığında CO₂ inkübatöründe inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süreci tamamlandıktan sonra tripsinin aktivasyonu için flask içerisine 10 mL taze besi yeri ortamı eklendi. Daha sonra hücre süspansiyonu 15 mL’lik falkon tüplerine ilave edildi. 37 °C sıcaklıkta 800 xg 5 dk. boyunca santrifüj edildi. Süpernatant kısmı ortamdaki uzaklaştırıldıktan sonra pelet tam bir büyüme ortamında (%10 DMSO içeren 3mL dondurma ortamı) tekrar süspansiyonuna getirildi. 1.5’lik kriyo tüplere aktarılıp hemen -80°C dondurucuya bırakıldı. Bir gün sonra kriyo tüpler sıvı azot buharında bekletilmesi için -196 °C’de sıvı azot tankına aktarıldı.

4.3.5. Hücre Sayımı

Canlı ve cansız hücreleri birbirinden ayırt etmek ve hücre sayısını belirlemek için, kullanılan tripan mavisi boya yönteminde canlı hücreler bu boyayı dışladığından parlak olarak görünürken cansız hücreler bu boyayı içine aldığından dolayı mavi renkli olarak görünür. Sayımı yapılacak olan hücre süspansiyonundan az bir miktar alınarak 2 mL'lik ependorf tüpe aktarılıp tripan boyasıyla yoğunluğa bağlı olarak karıştırıldı. Daha sonra hemositometrenin her iki odacığına 10 µL ilave ederek inverted mikroskop altında hücre sayımı gerçekleştirildi.

4.4. Antiproliferatif Aktivite Testleri

4.4.1. Örneklerin Hazırlanması

Her bir kompleksin 1000 µM stok çözeltisi %0,2'lik DMSO'lu besiyerinde hazırlandı. Daha sonra bu stok hücrelerden (0-250 µM) farklı derişimlerde hücre çözeltileri hazırlandı.

4.4.2. XTT Metodu ile Hücre Canlılığının Ölçülmesi

Sentezlenen her bir kompleksin hücre hatları üzerindeki sitotoksik aktivelere XTT kitiyle ve üretici firmanın talimatlarına göre yapıldı (hücre Proliferasyon XTT Kiti, BI). Bu yöntemde metabolik olarak aktif olan hücrelerde mitokondriyal enzim aktivesiyle suda çözünmeyen XTT tetrazolyum tuzu suda çözünebilen turuncu renkli formazan bileşimine indirgendir. Oluşan bu ürün 450-490 nm'de ELISA okuyucuda kolaylıkla belirlendi. Ekimi yapılacak olan hücrelerden 100'er µL (10.000 cell/mL) 96 kuyucuklu plakalara eklenip 24 saat süreyle inkübasyon süreci için bırakıldı. İnkübasyon süreci tamamlandıktan sonra kuyucuklardaki besi yeri ortamdan uzaklaştırıldı. Daha sonra 50 µL PBS tamponuyla kuyucuklar yıkanıp bu tampon tekrar uzaklaştırıldı. Bu hücrelerin üzerine 50'şer µL taze tam besi yeri ilave edildi. Üzerlerine 50'şer µL farklı konsantrasyonlarda (0-250 µM) örnekler eklendi. Kontrol kuyucuklarına da 100 µL %0.2 DMSO içeren tam besi yeri ilave edildi. Daha sonra plakalar 24 saat inkübasyon süreci için tekrar 37°C sıcaklıkta %95 nem ve %5 CO₂ içeren inkübator içerisine

bırakıldı. Bu süreçten sonra plakalar elisa okuyucuda 450 nm’de kolorometrik olarak okundu.

96 kuyucuklu plakada A1-A12, A1-H1, H1-H12 ve A12-H12 kuyucukları boştur. B2-B11 ve C2-C11 aralığındaki kuyucuklar hücrelidir ve D2-D11, G2-G11 aralığındaki kuyucuklar hücreli ortamdır. B2-C2 kuyucuklarda kontrol hücreleri içermekte ve kuyucuklara 50 µL besiyeri, %0,1’lik DMSO içeren besi yeri ilave edildi. B3-B11 aralığındaki kuyucuklara 50 µL besiyeri ve 50 µL farklı konsantrasyonlardaki kompleksler ilave edildi. İnkübasyon süreci tamamlandıktan sonra her bir kuyucuğa 50’şer µL XTT kiti eklendi. 5-6 saat inkübasyon için CO₂ inkübatörüne bırakıldı. Daha sonra plakalar elisa okuyucuda 450 nm olduğu belirlendi ve kuyucuklardaki hücre canlılığı hesaplandı.

		<i>G. sphaerocephala</i> ekstreler (mg/ml)													
		Kontrol	0.1	0.2	0.3	0.4	0.6	0.8	1	2.5	5				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
A															
B															
C															Hüresiz ortam.
D															
E															
F															Hücreli ortam
G															
H															

Şekil 4.1. XTT analizinin 96 kuyucuklu plaka gösterimi

5. ARAŞTIRMA BULGULARI

5.1. Elemental Analiz Verileri

Elde edilen komplekslerin renkleri, molekül ağırlıkları, elementel analiz ve % verim sonuçları Tablo 5.1’de verilmiştir.

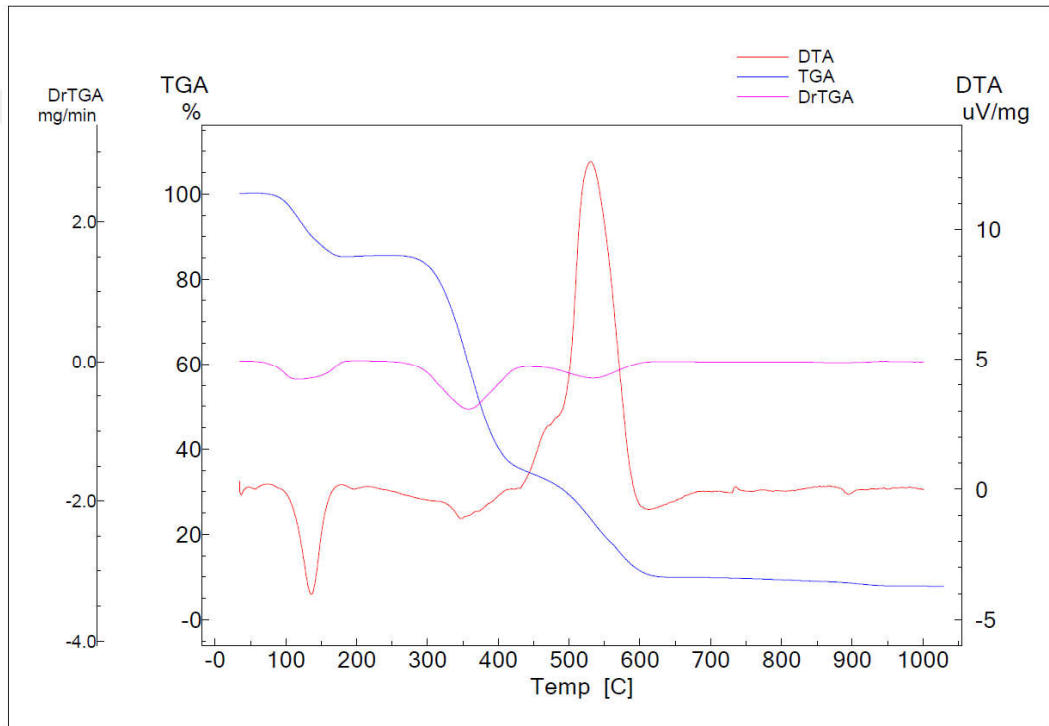
Tablo 5.1. Komplekslerin molekül ağırlıkları, elementel analiz ve % verimleri

Kompleks	Renk	Molekül Ağırlığı	%C	%H	%N	%Verim
[Co(nif) ₂ (met)(2-pic)] C ₃₃ H ₂₇ F ₆ N ₅ O ₅ Co	Pembe	746,322	53,07 (53,05)	3,61 (3,62)	9,39 (9,38)	80
[Co(nif) ₂ (met)(3-pic)] C ₃₃ H ₂₇ F ₆ N ₅ O ₅ Co	Pembe	746,322	53,06 (53,05)	3,63 (3,62)	9,39 (9,38)	85
[Co(nif) ₂ (met)(4-pic)] C ₃₃ H ₂₇ F ₆ N ₅ O ₅ Co	Pembe	746,322	53,04 (53,05)	3,61 (3,62)	9,37 (9,38)	85
[Ni(nif) ₂ (met)(2-pic)] C ₃₃ H ₂₇ F ₆ N ₅ O ₅ Ni	Yeşil	746,169	53,08 (53,07)	3,61 (3,62)	9,39 (9,38)	81
[Ni(nif) ₂ (met)(3-pic)] C ₃₃ H ₂₇ F ₆ N ₅ O ₅ Ni	Yeşil	746,169	53,06 (53,07)	3,63 (3,62)	9,37 (9,38)	84
[Ni(nif) ₂ (met)(4-pic)] C ₃₃ H ₂₇ F ₆ N ₅ O ₅ Ni	Yeşil	746,169	53,06 (53,07)	3,61 (3,62)	9,39 (9,38)	78
[Cu ₂ Cl ₂ (nif) ₂ (3-pic) ₄] C ₅₀ H ₄₄ N ₈ Cl ₂ F ₆ Cu ₂	Mavi	1132,91	52,95 (52,98)	3,95 (3,88)	9,97 (9,89)	80

* Hesaplanan değerler parantez içinde verildi.

Kompleksler %70-85 verimle elde edilmiştir ve komplekslerin hesaplanan ve bulunan elementel analiz değerleri birbirleriyle oldukça uyumludur. Elementel analiz değerleri termik analiz verileri ve Cu(II) kompleksin X-ışını tek kristal çalışmaları ile desteklenmiştir. Elde edilen komplekslerin havada kararlı olduğu ve nem tutucu özelliğinin olmadığı belirlenmiştir. Komplekslerin suda çözünmediği DMSO'da ise ısıtılarak çözüldüğü belirlendi.

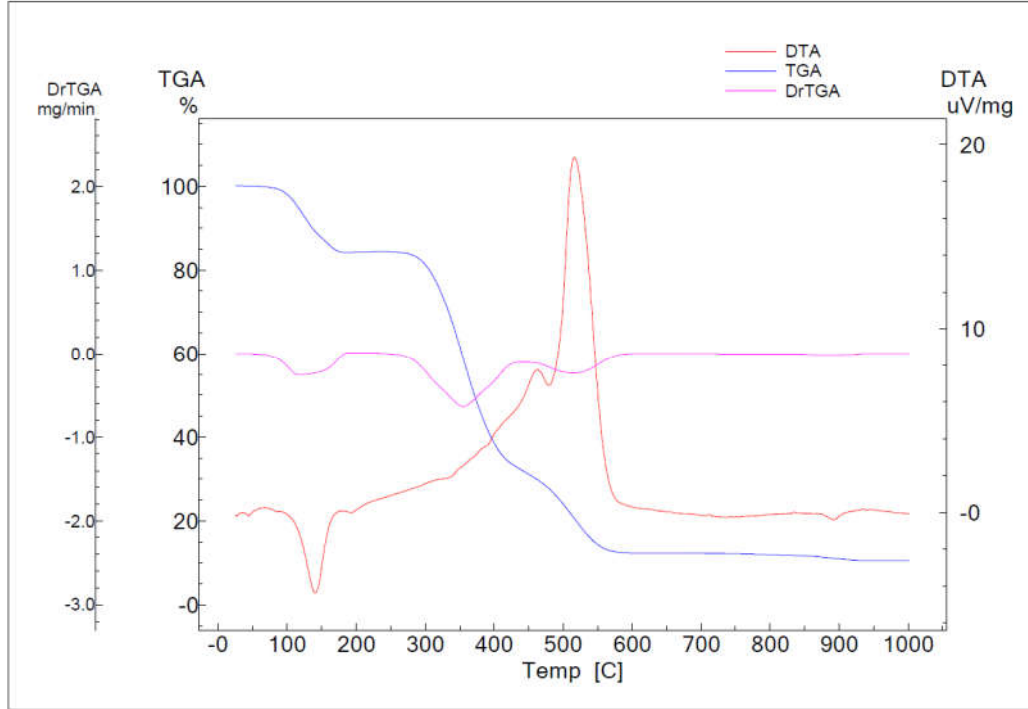
5.2. Komplekslerin Termik Analiz Çalışmaları



Şekil 5.1. [Co(nif)₂(met)(2-pic)] kompleksin termik analiz eğrisi

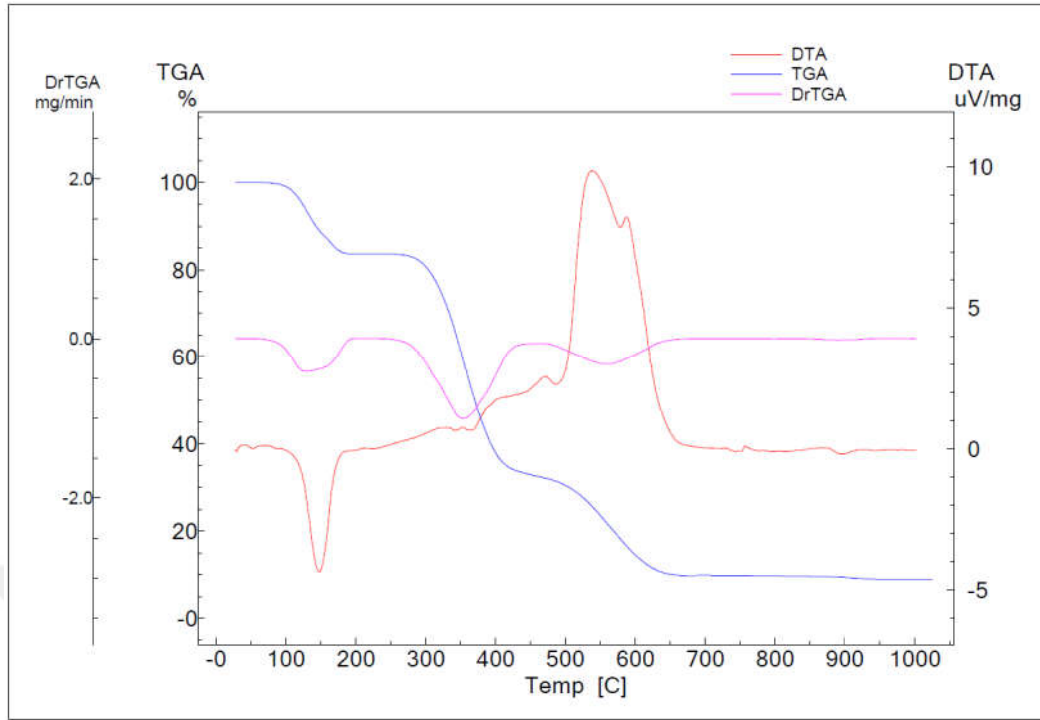
[Co(nif)₂(met)(2-pic)] kompleksinin termik analiz eğrisi incelendiğinde, kompleksin termal bozunması iki basamakta gerçekleşmektedir. İlk basamak 68-200°C sıcaklık aralığında gerçekleşmektedir ve bir metanol molekülü ve bir 2-pic ligandının endotermik olarak uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (DTA: 136°C). Deneysel kütle kaybı %15,60 olup hesaplanan kütle kaybıyla % 16,74 uyumludur (DTG: 122°C). 200 ve 625°C sıcaklık aralığındaki ikinci basamak endotermik ve ekzotermik piklerle (DTA: 348(+), 531(-)°C) iki nif ligandının uzaklaşmasıyla ilgilidir (hesaplanan: %75,36; bulunan: %74,40). Nif ligandının bozulması DTG' de 358 ve 532°C'de art arda iki

adımında meydana gelir. Son bozunma ürünü CoO'dur (hesaplanan: %10,03; deneysel: %10,00).



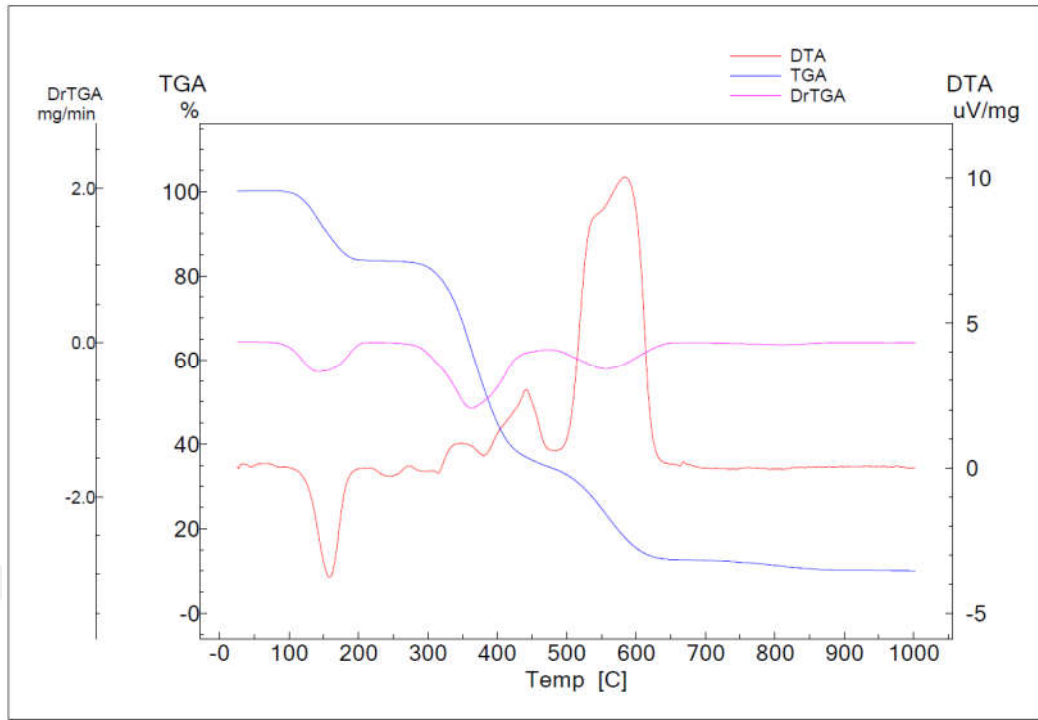
Şekil 5.2. [Co(nif)₂(met)(3-pic)] kompleksinin termik analiz eğrisi

[Co(nif)₂(met)(3-pic)] kompleksinin termal bozunması iki basamakta meydana gelmektedir. 61-200°C'de meydana gelen birinci basamak da endotermik olarak bir metanol molekülü, bir 3-pic ligandının uzaklaşması görülmektedir (DTA: 140°C). Bu basamakta gerçekleşen deneysel kütle kaybı (%15,67) ile hesaplanan kütle kaybının (%16,74) uyumlu olduğu belirlendi (DTG: 122°C). Ekzotermik olarak (DTA: 461(-), 513(-)) gerçekleşen ikinci basamak (200-621°C) iki nif ligandının yapıdan ayrılmasına tekabül etmektedir (hesaplanan: %75,36; bulunan: %73,33; DTG: 355, 509°C). Son bozunma ürünü CoO olarak önerildi (hesaplanan: %10,03; deneysel: %11,00).



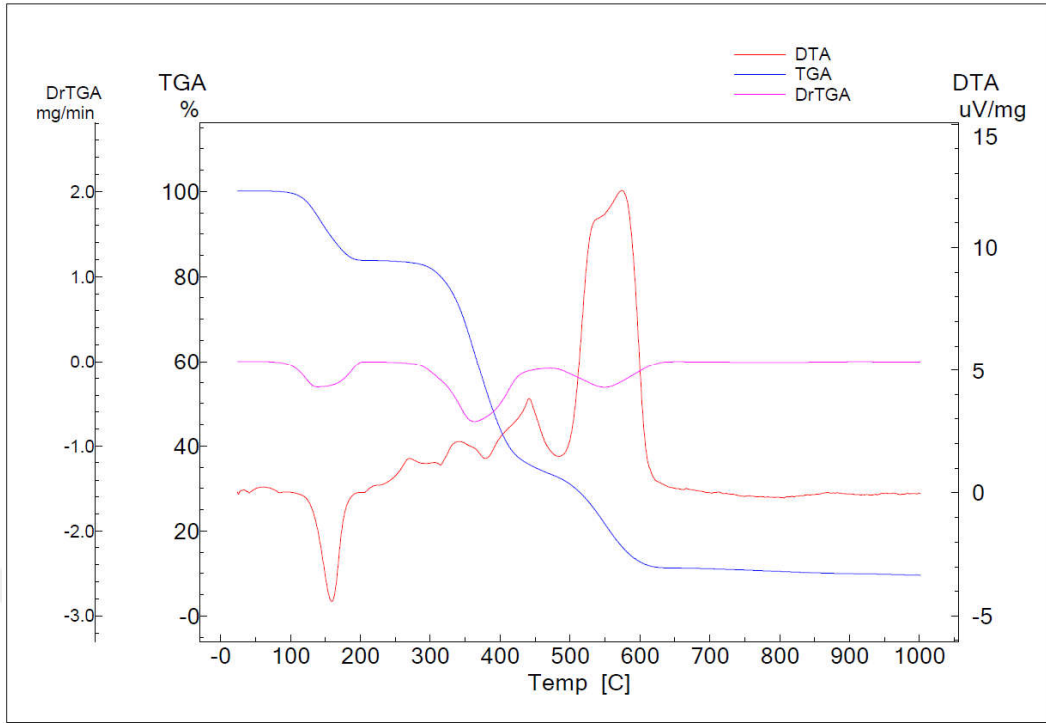
Şekil 5.3. [Co(nif)₂(met)(4-pic)] kompleksinin termik analiz eğrisi

[Co(nif)₂(met)(4-pic)] kompleksinin termik analiz eğrisi incelendiğinde kompleksin iki basamakta bozunduğu görülmektedir. Metanol molekülü ve bir 4-pic ligandının uzaklaşması 69-202°C sıcaklık aralığındaki ilk basamakta endotermik olayla meydana gelmektedir (DTA: 139°C). Birinci basamaktaki deneysel kütle kaybı %16,74 olup hesaplanan kütle kaybıyla %16,36 oldukça uyum içerisindedir. 202-701°C aralığındaki ikinci basamakta birbirini izleyen ekzotermik piklerle (DTA: 537(-), 586(-)) iki nif ligandı bozunmaktadır (hesaplanan: %75,36; deneysel: %73,64; DTG: 352, 559°C). CoO son ürün olarak hesaplandı (hesaplanan: %10,3; deneysel: %10,00).



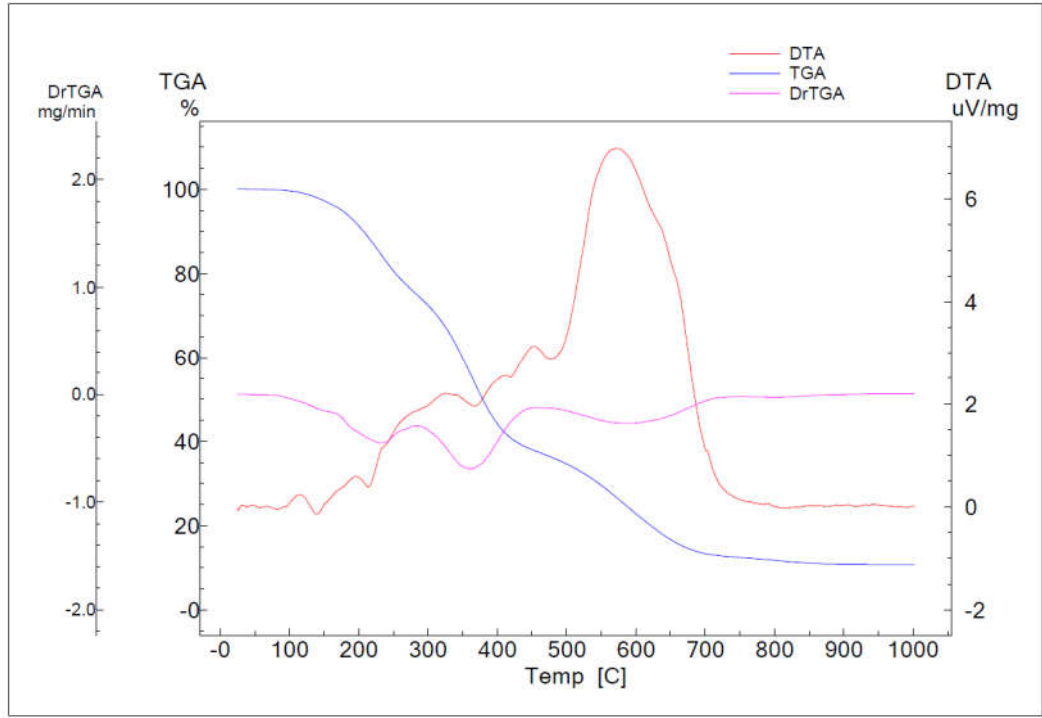
Şekil 5.4. [Ni(nif)₂(met)(2-pic)] kompleksinin termik analiz eğrisi

[Ni(nif)₂(met)(2-pic)] kompleksinin bozunması 2 basamakta gerçekleşmektedir. Birinci basamakta %16,53'lük deneysel kütle kaybı 80-218°C sıcaklık aralığında gerçekleşmekte ve metanol molekülünün ve 2-pic ligandının kompleksten uzaklaşmasına karşılık gelmektedir (hesaplanan: %16,75; DTA: 158°C(+); DTG: 143°C). Sonraki basamakta 218'den 885°C'ye kadar izlenen %74,28 kütle kaybı 244(+), 452(-) ve 583(-)°C' de endotermik ve ekzotermik pikler ile nif ligandların eliminasyonu birbirini takip eden iki basamakta gerçekleşmektedir. (DTG: 351, 558°C). Deneysel kütle kaybı hesaplanan kütle kaybıyla (%75,37) oldukça uyumludur. Son bozunma ürün NiO'dir (hesaplanan: %10,01; deneysel: %9,19).



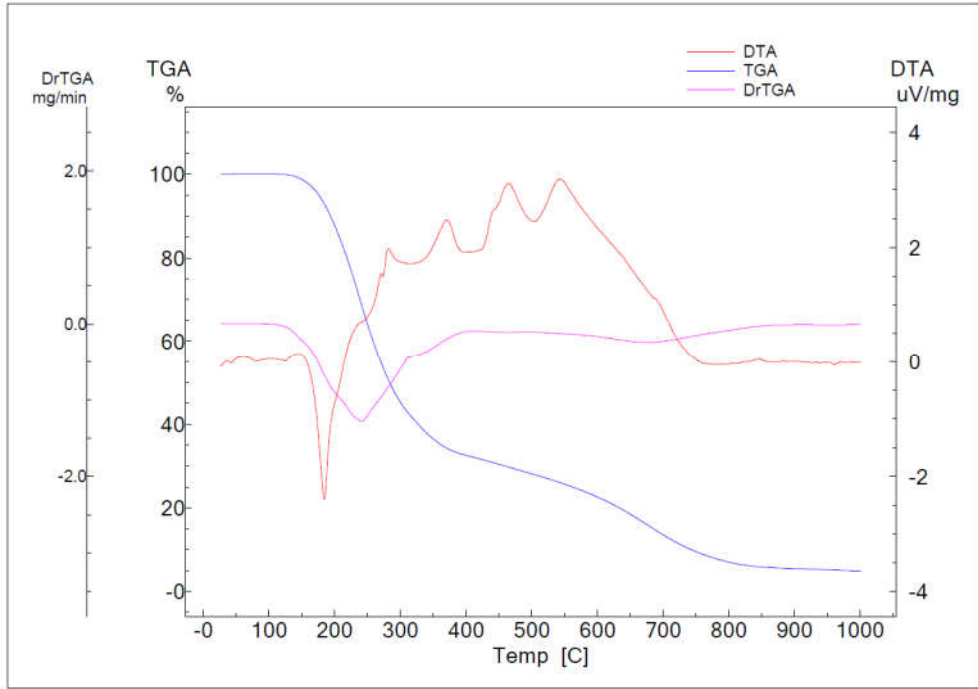
Şekil 5.5. [Ni(nif)₂(met)(3-pic)] kompleksinin termik analiz eğrisi

[Ni(nif)₂(met)(3-pic)] kompleksinde iki basamakta gerçekleşen kütle kayıpları görülmektedir. 73-201°C sıcaklık aralığındaki birinci basamakta metanol molekülünün ve 3-pic ligandının %16,19 deneysel kütle kaybına karşılık gelmektedir. Hesaplanan kütle kaybı %16,75 olup deneysel kütle kaybı ile örtüşmektedir (DTA: 158°C(+); DTG: 143°C). 201'den 671°C'ye kadar devam eden ikinci basamakta nif ligantlarının bozunması 316(+), 450(-) ve 573(-)°C'de endotermik ve ekzotermik olaylarla gerçekleşmektedir (DTG: 364, 550°C). Deneysel kütle kaybı %73,33; hesaplanan kütle kaybıyla %75,37 uyumludur. Son bozunma ürünü NiO'dir (hesaplanan: %10,01, deneysel: %10,48).



Şekil 5.6. [Ni(nif)₂(met)(4-pic)] kompleksinin termik analiz eğrisi

[Ni(nif)₂(met)(4-pic)] kompleksi diğer komplekslerde olduğu gibi ilk basamakta bir metanol molekülünün ve bir 4-pic ligandının uzaklaşması 61-252°C aralığında meydana gelmektedir. Deneysel kütle kaybı (%16,50) hesaplanan kütle kaybı (%16,75) ile uyum içerisindedir (DTA: 140°C). İkinci basamak 252-874°C arasında gerçekleşmekte ve nif ligantlarının uzaklaşmasına tekabül etmektedir (DTG: 361, 586°C). 215(+), 462(-) ve 571(-)°C'deki endotermik ve ekzotermik pikler ile gerçekleşen bu basamakta deneysel kütle kaybı %74,50; hesaplanan kütle kaybı %75,37'dir. Son bozunma ürünü NiO olarak belirlendi (hesaplanan: %10,01; deneysel: %10,00).



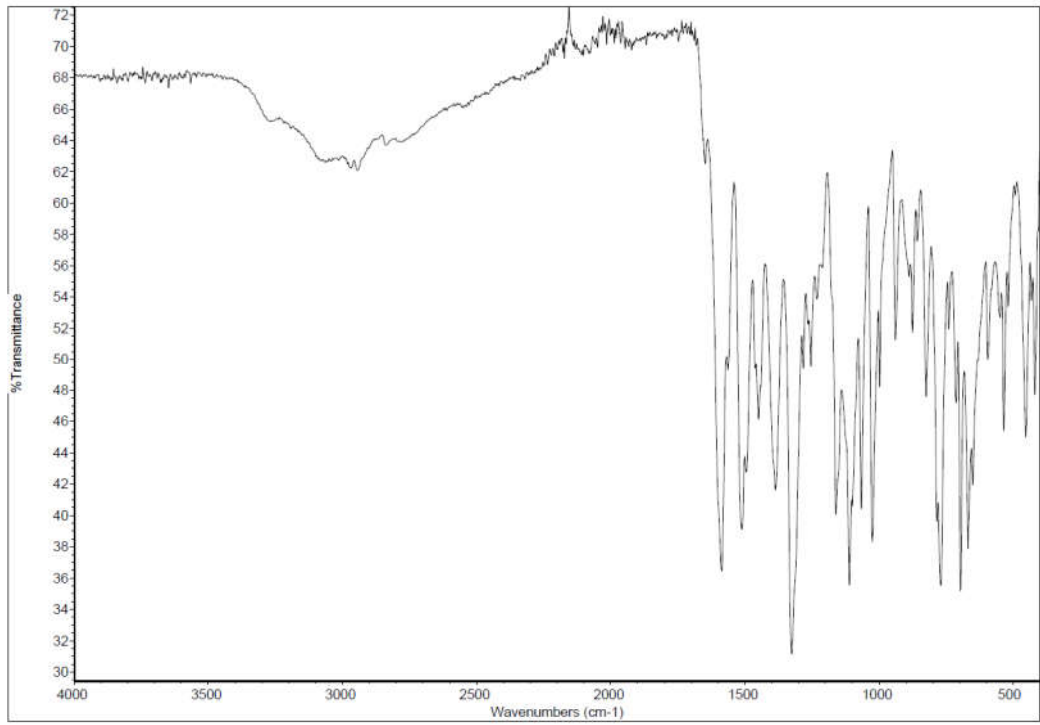
Şekil 5.7. $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksinin termik analiz eğrisi

$[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksi iki basamakta bozunmaktadır. İlk basamakta peş peşe adımlarla yapıdan iki kloro, dört 3-pic ve bir nif ligandı uzaklaşmaktadır. 105-410°C’de gözlenen bu basamakta deneysel kütle kaybı %65,21 ile hesaplanan kütle kaybı %63,93 birbirine yakındır (DTA: 183(+), 282(-) ve 370(-)°C). İkinci bozunma basamağı 410-890°C sıcaklık aralığında gerçekleşir ve bir nif ligandının uzaklaşmasına karşılık gelmektedir. Bu adımda %25,35’lik deneysel kütle kaybı değeriyle %24,89’luk hesaplanan kütle kaybı değeri ile iyi bir uyum içindedir (DTA: 463 ve 542°C). Son olarak deneysel ve hesaplanan ürün miktarları CuO ’e karşılık gelmektedir ve sırasıyla %91,56 ve %88,76 olarak belirlendi.

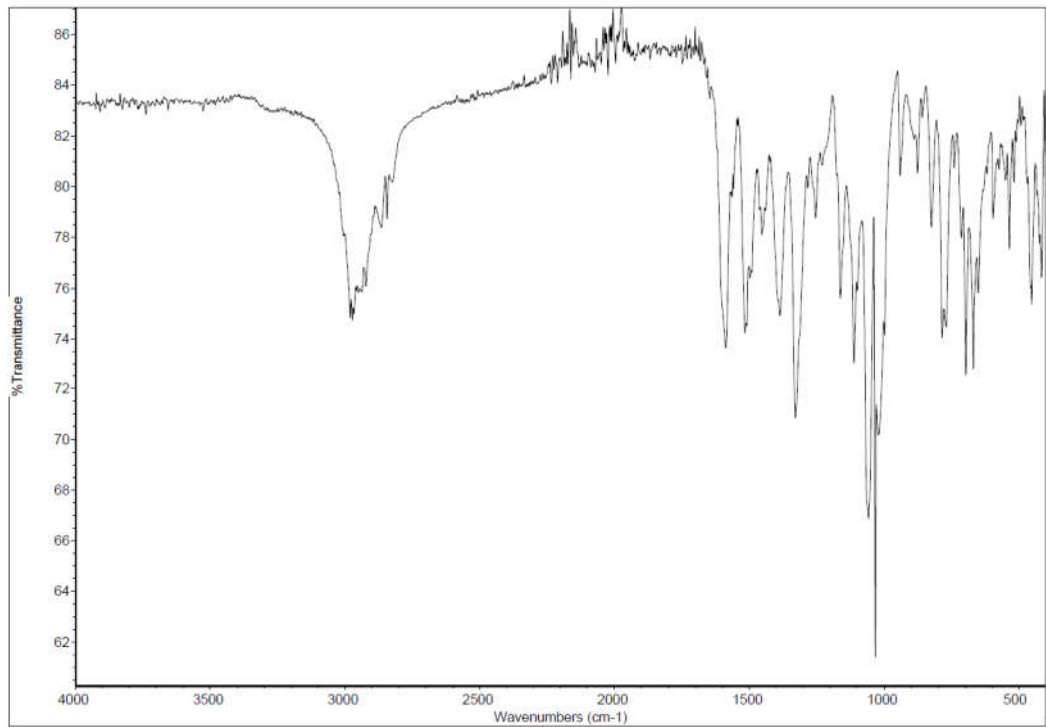
Tablo 5.2. Komplekslerinin statik hava atmosferinde bozunmalarından elde edilen termik analiz verileri

Kompleksler	Sıcaklık aralığı (°C)	DTG _{maks.} (+)	Kütle kaybına dayanılarak ayrıldığı düşünülen grup	Kütle kaybı(%)		Top.Kütle kaybı(%)		Kalan madde
				deneysel	teorik	deneysel	teorik	
[Co(nif) ₂ (met)(2-pic)]	68-200	122	Met + 2-pic	15,60	16,74	-	-	
	200-625	358-532	nif	74,40	75,36	10,00	10,03	CoO
[Co(nif) ₂ (met)(3-pic)]	61-200	122	Met + 3-pic	15,67	16,74	-	-	
	200-621	355-509	nif	73,33	75,36	11,00	10,03	CoO
[Co(nif) ₂ (met)(4-pic)]	69-202	-	Met + 2-pic	16,74	16,36	-	-	
	202-701	-	nif	73,64	73,36	10,00	10,03	CoO
[Ni(nif) ₂ (met)(2-pic)]	80-218	143	Met + 2-pic	16,53	16,75	-	-	
	351-558		nif	75,37	74,28	9,19	10,01	NiO
[Ni(nif) ₂ (met)(3-pic)]	73-201	143	Met + 2-pic	16,19	16,75	-	-	
	364-550	364-550	nif	73,33	75,37	10,48	10,01	NiO
[Ni(nif) ₂ (met)(4-pic)]	61-252	-	Met + 2-pic	16,50	16,75	-	-	
	252-874	361-586	nif	74,50	75,37	10,00	10,01	NiO
[Cu ₂ Cl ₂ (nif) ₂ (3-pic) ₄]	105-410	-	2Cl+ 3-pic+nif	65,21	63,93	-	-	
	410-890	-	nif	25,35	24,89	91,56	88,76	CuO

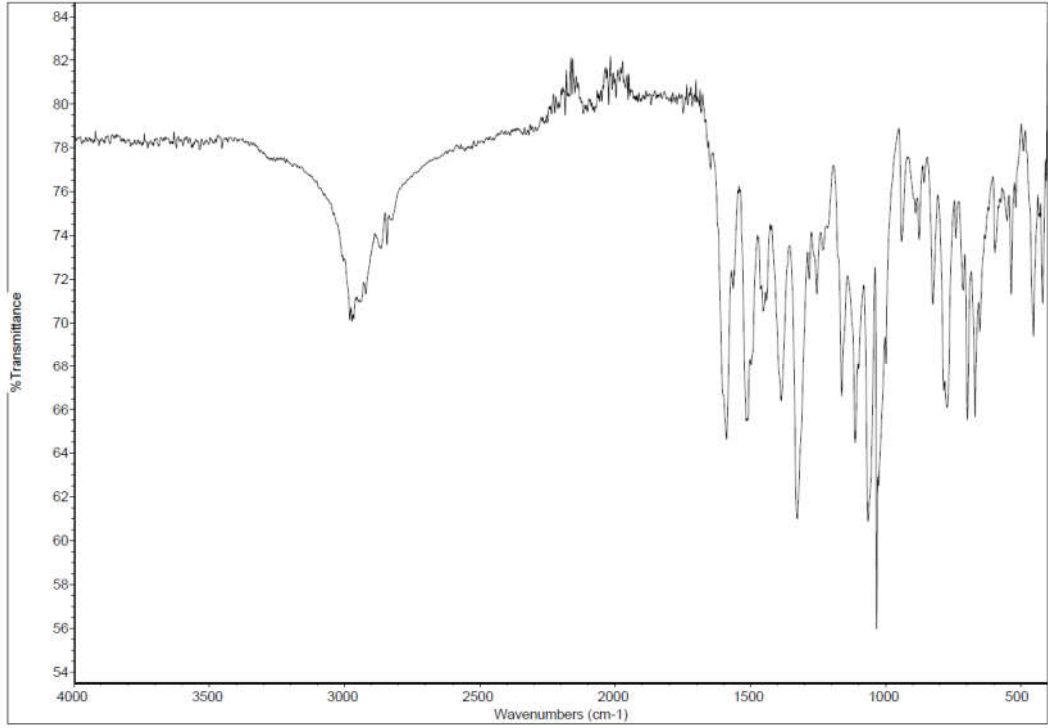
5.3. Komplekslerin ve Niflumik asidin FT-IR Spektrumu



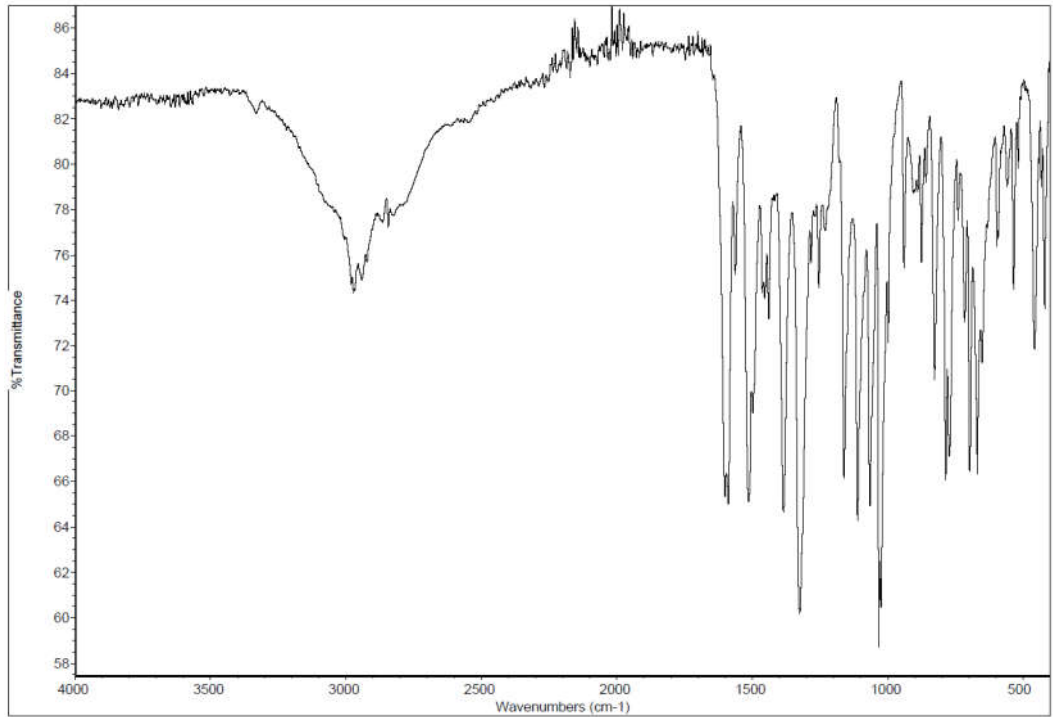
Şekil 5.8. $[\text{Co}(\text{nif})_2(\text{met})(2\text{-pic})]$ kompleksinin FT-IR spektrumu



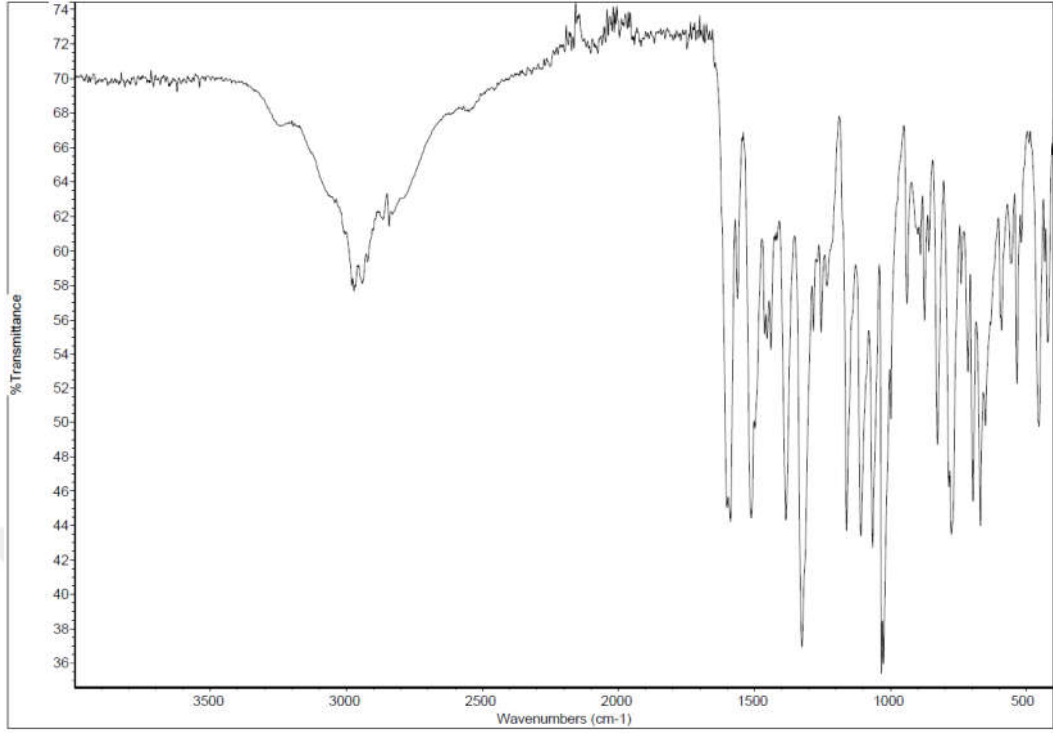
Şekil 5.9. $[\text{Co}(\text{nif})_2(\text{met})(3\text{-pic})]$ kompleksinin FT-IR spektrumu



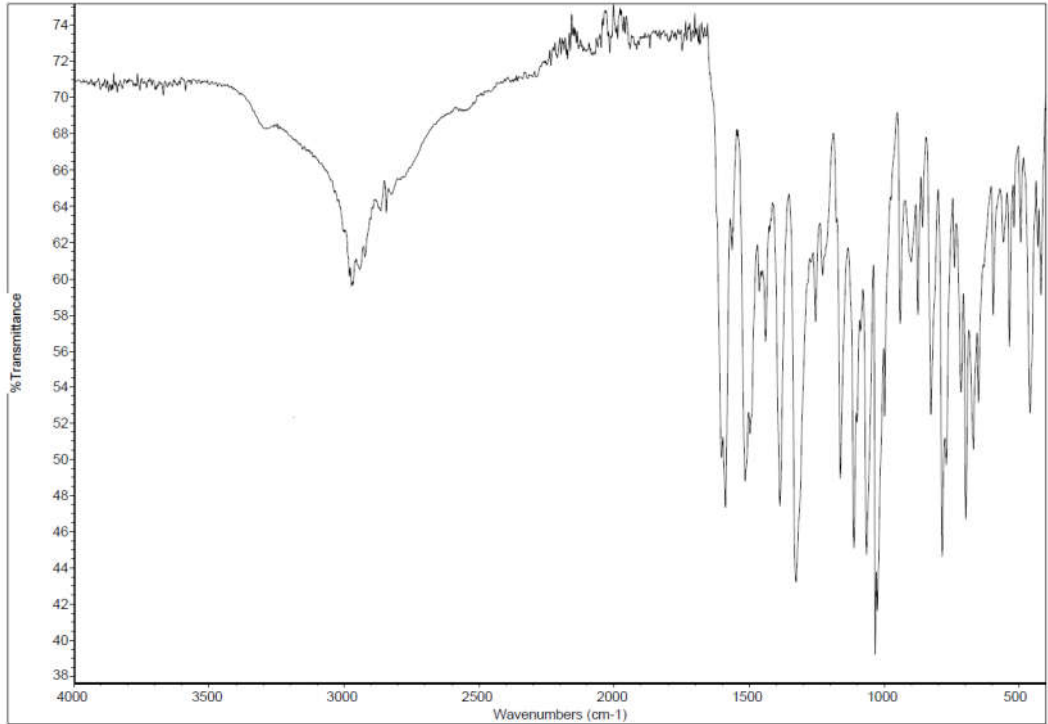
Şekil 5.10. [Co(nif)₂(met)(4-pic)] kompleksinin FT-IR spektrumu



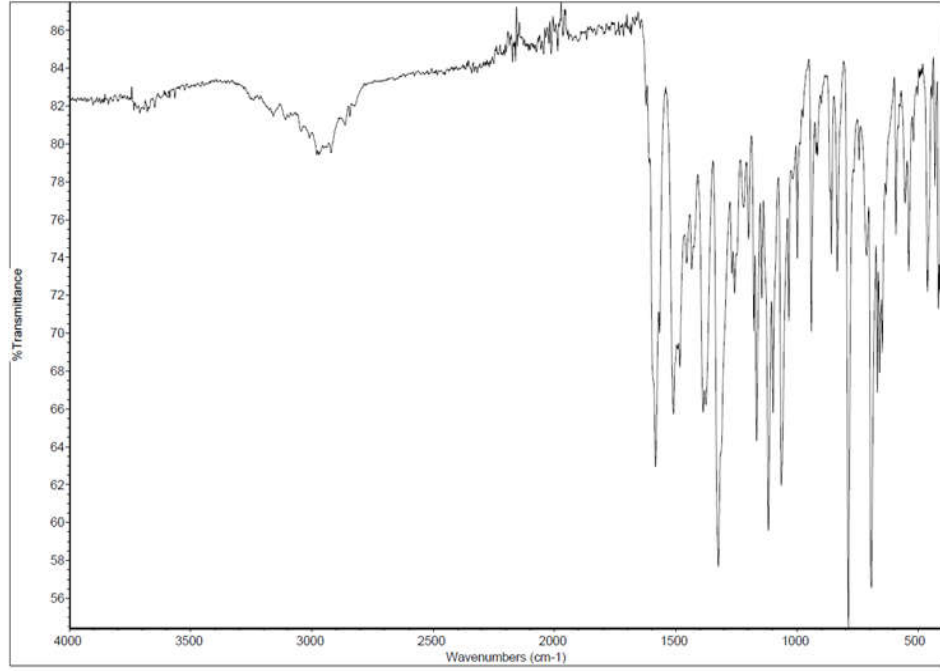
Şekil 5.11. [Ni(nif)₂(met)(2-pic)] kompleksinin FT-IR spektrumu



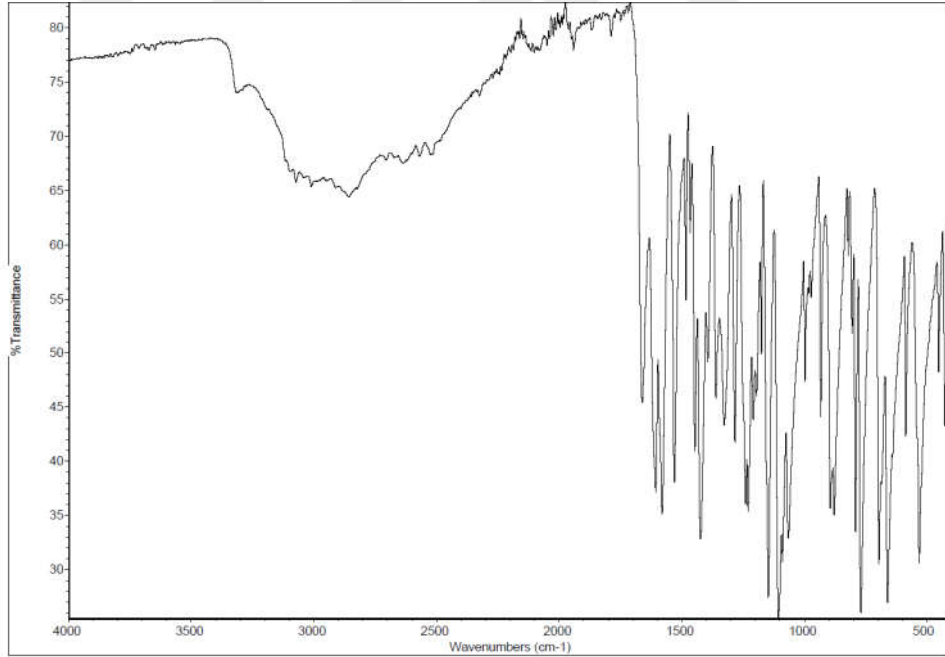
Şekil 5.12. $[\text{Ni}(\text{nif})_2(\text{met})(3\text{-pic})]$ kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.13. $[\text{Ni}(\text{nif})_2(\text{met})(4\text{-pic})]$ kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.14. $[Cu_2Cl_2(nif)_2(3-pic)_4]$ kompleksinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.15. Niflumik asit ligandının FT-IR spektrumu

Hazırlanan komplekslerin ve niflumik asit ligandının FT-IR spektrumları Şekil 5.8-5.15 arasında verilmektedir. FT-IR spektroskopisi, fonksiyonel grupların metal iyonlarına bağlanıp bağlanmadığını ve karboksil grubunun bağlanma modunu belirlemek için kullanılan önemli bir tekniktir. Niflumik asit molekülü ikincil bir amino ve karboksil

fonksiyonel grup içerdiği için FT-IR spektroskopisi niflumik asidin bağlanma modunu belirlemek için kullanılan yararlı bir tekniktir. Niflumik asidin FT-IR spektrumunda $\nu(\text{N-H})$ ve $\nu(\text{O-H})$ titreşimlerine ait pikler sırasıyla 3313 ve 3116 cm^{-1} 'de görülmektedir. Sentezlenen komplekslerin FT-IR spektrumları incelendiğinde $\nu(\text{O-H})$ titreşim bandı gözlenmemektedir. Bu durum niflumik asidin metal(II) iyonlarına karboksilik grup aracılığıyla bağlandığını göstermektedir. 3300 cm^{-1} civarında düşük şiddetli pik nif ligandın ikincil $\nu(\text{N-H})$ grubuna aittir. $\nu(\text{N-H})$ pikinin yerinde sistematik olarak kaymanın gözlenmemesi, metal iyonları ve N-H grubu arasında bir etkileşimin olmadığını gösterir. Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin fonksiyonel grup bölgesinde gözlenen yayvanlık ve 2936 cm^{-1} civarında gözlenen düşük şiddetteki pikin varlığı metanol molekülünün metil grubunun gerilme titreşimine atfedilebilir. Co(II) ve Ni(II) komplekslerinden farklı olarak $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksinin fonksiyonel grup bölgesinde yayvanlık bulunmamaktadır ve 2936 cm^{-1} 'deki pike rastlanmamaktadır. Bunun neticesi olarak $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksinde metanolün ligant olarak davranmadığı söylenebilir. Kompleksin yapısı X-ışını kırınım tekniği ile de desteklenmektedir. Ayrıca Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin Cu(II) kompleksinden farklı bir koordinasyona sahip olduğunu göstermektedir. Yaklaşık 3030 ve 2915 cm^{-1} 'deki pikler aromatik ve alifatik $\nu(\text{C-H})$ gruplarının gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Özellikle 2936-2845 cm^{-1} aralığındaki düşük şiddetli pikler pikolin ve metanol ligandlarının metil gruplarının gerilme titreşimlerine aittir. Niflumik asit ligandının FT-IR spektrumunda 1661 cm^{-1} ve 1282 cm^{-1} 'de gözlenen pikler sırasıyla karboksil grubunun $\nu(\text{C=O})$ ve $\nu(\text{C-O})$ gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Bu pikler, karboksil grubu üzerinden metal iyonlarına bağlanma gerçekleştiğinde $\nu(\text{COO}^-)_{\text{asim}}$ ve $\nu(\text{COO}^-)_{\text{sim}}$ gerilme titreşimlerine dönüşür. Yaklaşık 1558-1563 cm^{-1} ve 1384-1386 cm^{-1} 'deki pikler sırasıyla karboksil grubunun $\nu(\text{COO}^-)_{\text{asim}}$ ve $\nu(\text{COO}^-)_{\text{sim}}$ gerilme titreşimlerine atfedilebilir. Karboksil grubunun metal iyonuna bağlanma modunu belirlerken $\Delta\nu[\nu(\text{COO}^-)_{\text{asim}}-\nu(\text{COO}^-)_{\text{sim}}]$ değerinden yararlanılmaktadır. $\Delta\nu$ değeri 200 cm^{-1} den büyükse karboksil grubu metal iyonuna tek dişli olarak koordine olmakta; $\Delta\nu$ değeri 200 cm^{-1} den küçükse karboksil grubu metal iyonuna çift dişli olarak koordine olmaktadır. Komplekslerde $\Delta\nu$ değeri ortalama 175 cm^{-1} civarındadır. Bunun sonucu olarak karboksil grubunun metal iyonlarına çift dişli olarak koordine olduğu söylenebilir.

1580, 1515 ve 1452 cm^{-1} 'deki absorpsiyon pikleri, piridin ve benzen halkalarından kaynaklanan $\nu(\text{C}=\text{C})$ ve $\nu(\text{C}=\text{N})$ gerilme titreşimlerine atfedilir. 1326 cm^{-1} 'de gözlenen pikler niflumik asidin triflorometil grubunun titreşimi olarak düşünülmektedir. 1111 cm^{-1} 'deki pikler (CCF) titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. CF_3 deformasyon pikleri 769, 784, 773, 785, 775 ve 784 cm^{-1} 'de görülmektedir.



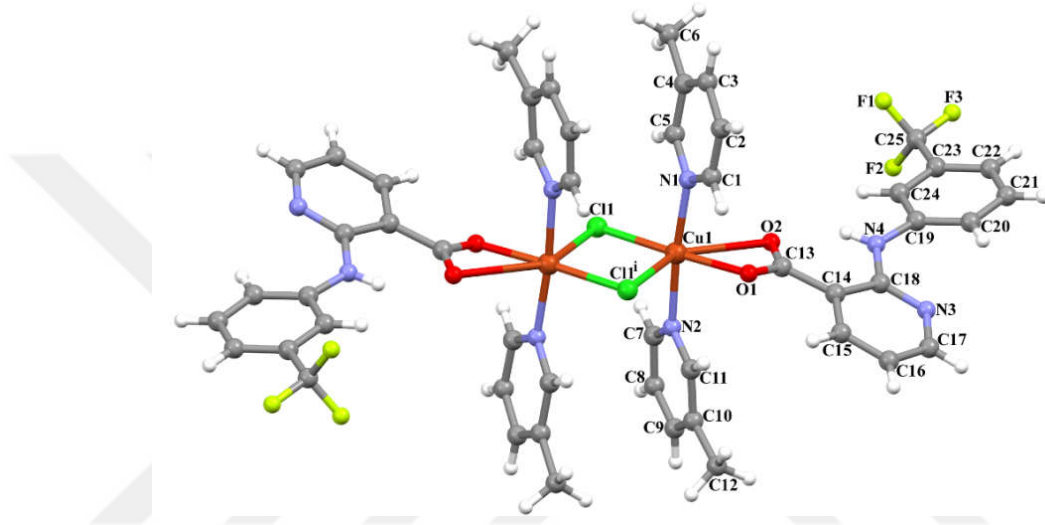
Tablo 5.3. Komplekslerin ve niflumik asidin FT-IR spektrum verileri (cm⁻¹)

Kompleksler	$\nu(\text{NH})$	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{CH})_{\text{aro}}$	$\nu(\text{CH})_{\text{alf}}$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$
nif	3313	3116	-	-	-	-	-	-
[Co(nif) ₂ (met)(2-pic)]	3300	-	3030	2915	1661	1558-1563	1384-1386	175
[Co(nif) ₂ (met)(3-pic)]	3300	-	3030	2915	1661	1558-1563	1384-1386	175
[Co(nif) ₂ (met)(4-pic)]	3300	-	3030	2915	1661	1558-1563	1384-1386	175
[Ni(nif) ₂ (met)(2-pic)]	3300	-	3030	2915	1661	1558-1563	1384-1386	175
[Ni(nif) ₂ (met)(3-pic)]	3300	-	3030	2915	1661	1558-1563	1384-1386	175
[Ni(nif) ₂ (met)(4-pic)]	3300	-	3030	2915	1661	1558-1563	1384-1386	175
[Cu ₂ Cl ₂ (nif) ₂ (3-pic) ₄]	3254	-	3045	2916	1661	1583	1386	197

5.4. Komplekslerin X-ışınları

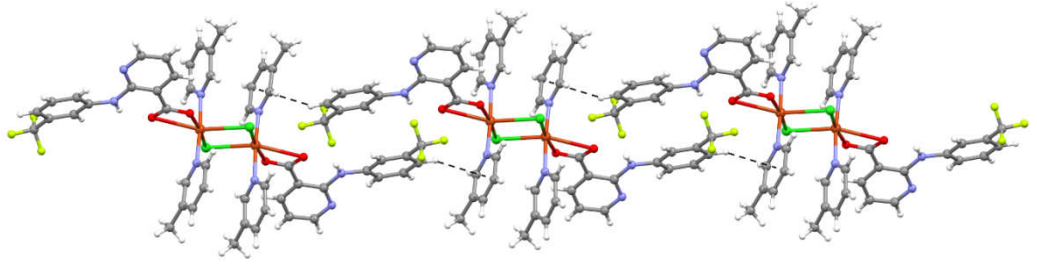
5.4.1. $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksin kristal yapısı

$[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksinin kristal yapısı şekil 5.16'da verilmiştir. $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksine ait kristalografik veriler Tablo 5.4'de, seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları Tablo 5.5'de yer almaktadır.



Şekil 5.16. $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksinin molekül yapısı

Her Cu(II) iyonu bir nif, iki 3-pic ve iki köprü kloro ligandlarıyla altı koordinasyonlu oktahedral geometri oluşturulacak şekilde sarılmıştır. Kloro ligandları $[\text{Cu}(\text{nif})(3\text{-pic})_2]$ birimlerini birbirine bağlayarak dimerik kompleksin oluşmasını sağlamıştır. Nif ligandı karboksilat grubunun oksijen atomu aracılığıyla çift dişli bağlanarak ligant özelliği sergilemektedir. 3-pic ligandı, piridin azot atomu vasıtasıyla tek dişli olarak trans pozisyonda Cu(II) iyonuna bağlanır. Kompleksde, oktahedral geometri Jahn-Teller etkisi sonucunda tetragonal şeklinde bozunmaktadır.



Şekil 5.17. $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksinin C-H $\cdots\pi$ etkileşimi

Molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağı nif ve kloro ligantları arasında gerçekleşmektedir ve hidrojen bağı verileri Tablo 5.3' de özetlenmiştir. Ayrıca kristal yapının kararlılığı komşu nif ile 3-pic arasındaki C-H $\cdots\pi$ etkileşimleri ile gerçekleşmektedir (Şekil 5.17). C-H $\cdots\pi$ etkileşimleri C8-H8 \cdots Cg(5)ⁱⁱⁱ (Cg(5)=N3/C14-C18; (i)1-x, 1-y, 1-z; 3.638(6) Å) ve C22-H22 \cdots Cg(3)^{iv} (Cg(3)=N1/C1-C5; (iv)1-x, 1-y, 2-z; 3.75 (5) Å) arasında görülmektedir.

Cu-N_{3-pic} bağı uzunlukları 2.021(3)-2.034(3) Å'dır ve bu bağlar $[\text{Cu}(\text{bba})_2(3\text{-pic})_2]$ (1.999(2) Å) (Caglar vd., 2011), $[\text{cis-Cu}(\text{p-hidroksibenzoat})_2(3\text{-pikolin})_2]$ (1.99(2) Å) (Sharma vd., 2009) ve $[\text{Cu}(2\text{-Cl-5-FC}_7\text{H}_3\text{O}_2)_2(3\text{-pic})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (2.009(4) Å)'dan biraz daha uzundur (Sharma vd., 2011). Bu bağı uzunlukları $[\text{Cu}_2(\mu\text{-nap})_4(3\text{-pic})_2]$ (2.164(3) ve 2.180(3) Å)'dan daha kısadır (Caglar vd., 2014). Cu-O_{nif} bağı uzunlukları 1.967(2) ve 2.767 Å'dır ve bu bağlardan biri benzerdir ancak diğeri $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{niflummat})(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot\text{DMA}$ (1.965(2) ve 1.969(2) Å), $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{niflummat})_4(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 4\text{DMF}$ (1.977(3) ve 1.966(3) Å) (Viostat vd., 2005), $[\text{Cu}(\text{nif})_2(3\text{-pyMe})_2]$ (1.946(3) Å) (Valach vd., 1997) ve $[\text{Cu}_2(\text{DMSO})_2(\mu\text{-niflummat})_4]$ (1.952(2)-1.968(2) Å)'dan daha uzundur (Greenaway vd., 1999). Cu1-O2 mesafesi ilgili yapılardaki karşılık gelen mesafelerden daha uzundur.

Tablo 5.4. [Cu₂Cl₂(nif)₂(3-pic)₄] kompleksine ait kristalografik veriler

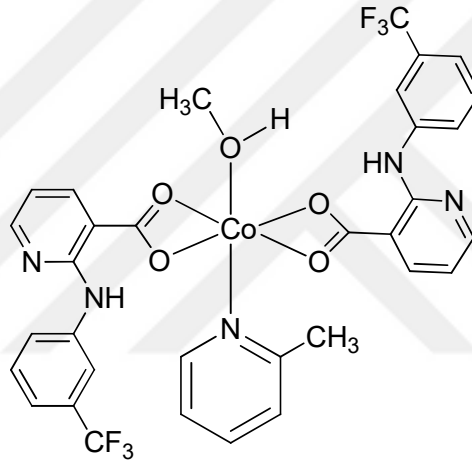
Kimyasal formül	C ₅₀ H ₄₄ Cl ₂ F ₆ N ₈ O ₄ Cu ₂
Formül ağırlığı	1132,91
Sıcaklık (K)	296
Dalga boyu(Å)	0,71073
Kristal Sistemi	Triclinic
Uzay grubu	P-1
Birim Hücre Boyutları	
<i>a</i> (Å)	8,0795(5)
<i>b</i> (Å)	11,2522(6)
<i>c</i> (Å)	15,1999(9)
α (°)	78,399(2)
β (°)	81,520(3)
γ (°)	69,720(3)
V (Å) ³	1265,16 (13)
Birim hücredeki molekül sayısı (Z)	1
Çizgisel soğurma katsayısı (mm ⁻¹)	1,02
Hesaplanan D _x (Mg m ⁻³)	1,751
Kristal Boyutları(mm)	0,16 × 0,12 × 0,11
$\theta_{\min.}; \theta_{\max.}$ aralığı (°)	3,1; 28,6
Toplanan yansıma sayısı	30604
Bağımsız yansıma sayısı	5335
R _{int}	0,044
Difraktometre / Ölçüm yöntemi	Full-matrix least-squares on F ²
R	0,054
S	1,09

Tablo 5.5. [Cu₂Cl₂(nif)₂(3-pic)₄] kompleksinin bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve moleküler etkileşimleri (Å,°)

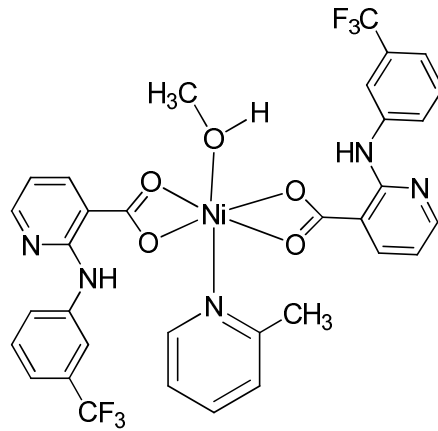
Cu1-O1	1,967 (2)	Cu1-N1	2,021 (3)		
Cu1-O2	2,767	Cu1-N2	2,034 (3)		
Cu1-Cl1	2,2943 (9)	Cu1-Cl1 ⁱ	2,7102 (9)		
O1-Cu1-N1	88,73 (11)	N2-Cu1-Cl1	91,86 (9)		
O1-Cu1-N2	86,42 (11)	O1-Cu1-Cl1 ⁱ	94,38 (7)		
N1-Cu1-Cl1	92,56 (9)	N1-Cu1-Cl1 ⁱ	92,09 (9)		
N2-Cu1-Cl1 ⁱ	90,86 (9)	O1-Cu1-O2	52,63		
Cl1-Cu1-Cl1 ⁱ	93,97 (3)	O2-Cu1-Cl1	118,95		
<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>	
C16-H16...O2 ⁱⁱ	0,93	2,57	3,362 (5)	143	
N4—H4A...O2	0,80 (5)	2,02(5)	2,680 (4)	140	
C8-H8...Cg(5) ⁱⁱⁱ	0,93	2,86	3,638 (6)	142	
C22-H22...Cg(3) ^{iv}	0,93	2,91	3,759 (5)	152	
Simetri kodları:(i) $-x+1, -y+2, -z+1$; (ii) $x-1, y, z$.(iii) $1-x, 1-y, 1-z$; (iv) $1-x, 1-y, 2-z$; Cg(3)=N1/C1-C5; Cg(5)=N3/C14-C18.					

5.5. Co(II) ve Ni(II) Kompleksleri İçin Önerilen Yapılar

Co(II) ve Ni(II) kompleksleri toz olarak elde edilmiş olup FT-IR spektrumu, elementel ve termik analiz verileri değerlendirilerek kompleksler için yapı önerilmiştir. Termik analizdeki deneysel ve teorik kütle kayıplarının birbirleriyle birebir örtüşmesi önerilen yapıyı desteklemektedir. Ayrıca komplekslerin düşük sıcaklıklarda bozunmaya başlaması yapıda alkolün varlığını göstermektedir. FT-IR spektrumunda $\Delta\nu$ değerinin 175 cm^{-1} olarak belirlenmesi ve nif ligandının çift dişli ligant özelliği sergilediğini göstermektedir. Buna ilaveten metanole ait pikin gözlenmesi ve FT-IR spektrumlarının fonksiyonel grup bölgelerindeki yayvanlık metanolün varlığını göstermektedir.



Şekil 5.18. [Co(nif)₂(met)(2-pic)] kompleksinin önerilen açık yapısı

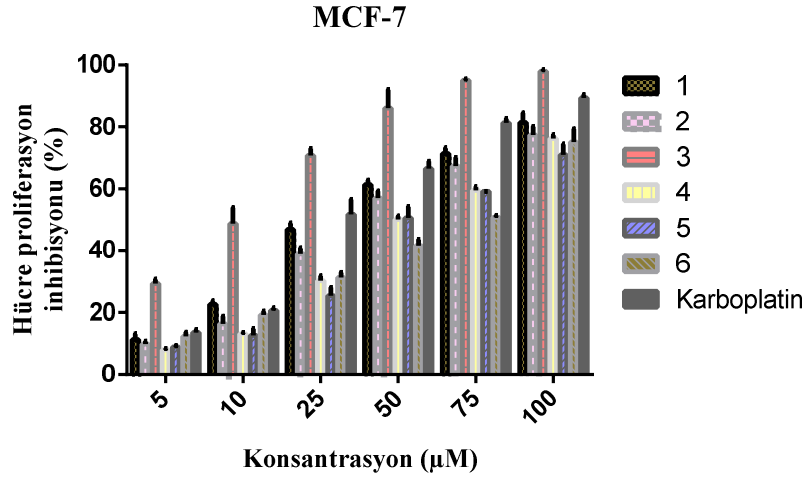


Şekil 5.19. [Ni(nif)₂(met)(2-pic)] kompleksinin önerilen açık yapısı

5.6. Komplekslerin Antikanserojen Özellikleri

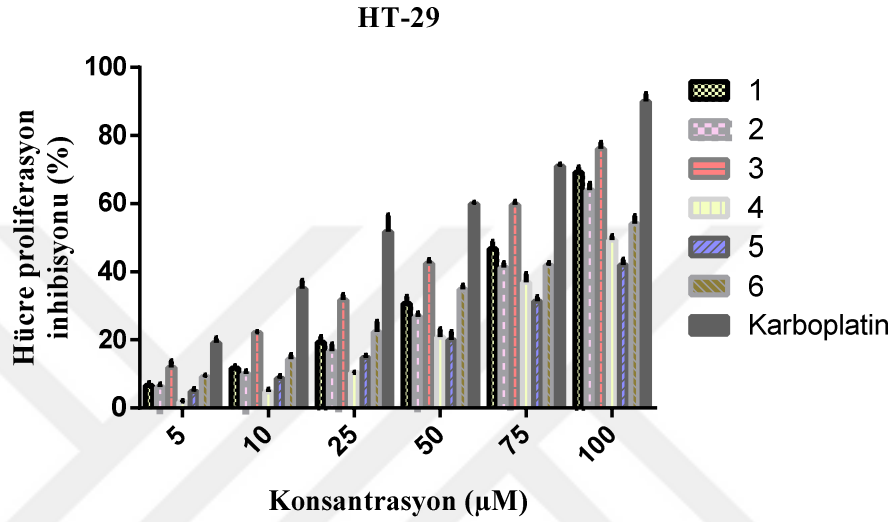
Kanser potansiyel olarak mortalitesi yüksek olan ölümcül hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Cisplatin, 5-florourasil, karboplatin, docetaxol ve pertuzumab gibi birçok kemoterapötik ilaç nörotoksisite ve kardiyotoksisite dahil olmak üzere bazı yan etkileri ile birçok tümör tipinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, birçok araştırmacı kanser tipine bağlı olarak daha yüksek anti-kanser aktiviteye sahip fakat daha az yan etkileri olan yeni potansiyel anti-kanser ajanların belirlenmesi, sentezlenmesi ve geliştirilmesi için büyük bir çaba içine girmiştir. Sitotoksisite testleri, yeni doğal veya sentetik kimyasal ilaçların farmasötik endüstrisine tanıtılması için başlangıç ve zorunlu bir adım olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmada, yeni sentezlenen $[\text{Co}(\text{nif})_2(\text{met})(2\text{-pic})]$ (1), $[\text{Co}(\text{nif})_2(\text{met})(3\text{-pic})]$ (2), $[\text{Co}(\text{nif})_2(\text{met})(4\text{-pic})]$ (3) ve $[\text{Ni}(\text{nif})_2(\text{met})(2\text{-pic})]$ (4), $[\text{Ni}(\text{nif})_2(\text{met})(3\text{-pic})]$ (5), $[\text{Ni}(\text{nif})_2(\text{met})(4\text{-pic})]$ (6) komplekslerinin MCF-7, HT-29, HepG2 ve 3T3-L1 hücre hatları üzerindeki anti-proliferatif aktiviteleri XTT kolorimetrik yöntemiyle incelendi ve birçok kanser hücre hattında kemoterapötik ajan olarak kullanılan karboplatin ile kıyaslandı.



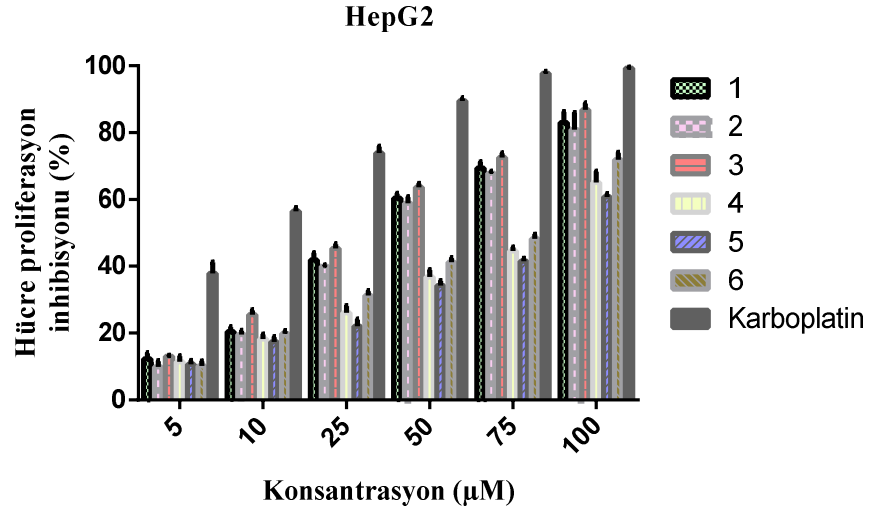
Sekil 5.20. Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin ve standart kemoterapötik ajan karboplatinin insan meme adenokarsinoma (MCF-7) hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktiviteleri

[Co(nif)₂(met)(2-pic)], [Co(nif)₂(met)(3-pic)], [Co(nif)₂(met)(4-pic)], [Ni(nif)₂(met)(2-pic)] , [Ni(nif)₂(met)(3-pic)], [Ni(nif)₂(met)(4-pic)] kompleksleri ve standart kemoterapötik ajan karboplatinin MCF-7 hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda tüm Co(II) ve Ni(II) komplekslerin ve karboplatinin MCF-7 hücrelerinin çoğalmasımı doz bağımlı (5-100 µM) olarak engellediği gözlemlendi.



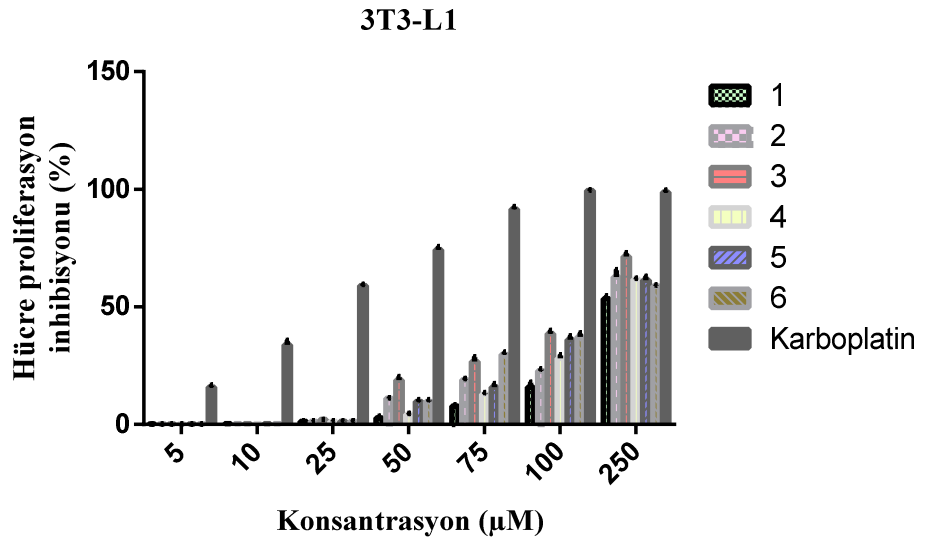
Şekil 5.21. Co(II) ve Ni(II) komplekslerin ve standart kemoterapötik ajan karboplatinin insan kolorektal adenokarsinoma (HT-29) hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktiviteleri

[Co(nif)₂(met)(2-pic)], [Co(nif)₂(met)(3-pic)], [Co(nif)₂(met)(4-pic)], [Ni(nif)₂(met)(2-pic)] , [Ni(nif)₂(met)(3-pic)], [Ni(nif)₂(met)(4-pic)] kompleksleri ve standart kemoterapötik ajan karboplatinin HT-29 hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda tüm Co(II) ve Ni(II) komplekslerin ve karboplatinin HT-29 hücrelerinin çoğalmasımı doz bağımlı (5-100 µM) olarak engellediği gözlemlendi.



Şekil 5.22. Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin ve standart kemoterapötik ajan karboplatinin insan hipatokarsinoma (HepG2) hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktiviteleri

[Co(nif)₂(met)(2-pic)], [Co(nif)₂(met)(3-pic)], [Co(nif)₂(met)(4-pic)], [Ni(nif)₂(met)(2-pic)] , [Ni(nif)₂(met)(3-pic)], [Ni(nif)₂(met)(4-pic)] kompleksleri ve standart kemoterapötik ajan karboplatinin HepG2 hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda tüm Co(II) ve Ni(II) komplekslerin ve karboplatinin HepG2 hücreleri'nin çoğalmasını doz bağımlı (5-100 µM) olarak engellediği gözlemlendi.



Şekil 5.23. Co(II) ve Ni(II) komplekslerin ve standart kemoterapötik ajan karboplatinin fare kökenli (3T3-L1)fibroblast hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktiviteleri

[Co(nif)₂(met)(2-pic)], [Co(nif)₂(met)(3-pic)], [Co(nif)₂(met)(4-pic)], [Ni(nif)₂(met)(2-pic)] , [Ni(nif)₂(met)(3-pic)], [Ni(nif)₂(met)(4-pic)] kompleksleri ve standart kemoterapötik ajan karboplatinin 3T3-L1 hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonu sonucunda tüm Co(II) ve Ni(II) komplekslerin (50-250 µM) ve karboplatinin (5-250 µM) 3T3-L1 hücrelerinin çoğalmasını doz bağımlı olarak engellediği gözlemlendi.

Tablo 5.6. Co ve Ni komplekslerinin MCF-7, HT-29, HepG2 ve 3T3-L1 hücre hatlarına karşı IC₅₀ değerleri ve seçicilik indeksleri (SI).

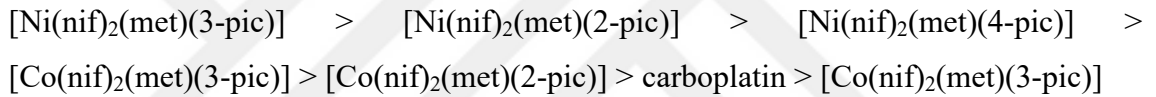
Kompleksler	IC ₅₀ (µM) ^x			
	MCF-7	HT-29	HepG2	3T3-L1
[Co(nif) ₂ (met)(2-pic)]	27,87 ± 0,45 ^c	78,80 ± 1,75 ^c	29,22 ± 0,34 ^a	277,89 ± 1,45 ^b
SI(1) ^y	9,97	3,52	9,51	-
IC ₅₀ (1)/IC ₅₀ (carb)	1,18	1,96	3,54	17,31
[Co(nif) ₂ (met)(3-pic)]	30,18 ± 0,56 ^c	83,08 ± 0,92 ^c	33,47 ± 0,66 ^a	196,54 ± 1,78 ^a
SI(2) ^y	6,51	2,36	5,87	-
IC ₅₀ (2)/IC ₅₀ (carb)	1,28	2,06	4,05	12,25
[Co(nif) ₂ (met)(4-pic)]	11,14 ± 0,35 ^a	67,24 ± 0,74 ^b	28,77 ± 0,96 ^b	159,50 ± 1,36 ^a
SI(3) ^y	14,31	2,37	5,54	-
IC ₅₀ (3)/IC ₅₀ (carb)	0,47	1,67	3,48	9,94
[Ni(nif) ₂ (met)(2-pic)]	50,63 ± 0,85 ^c	101,36 ± 0,37 ^e	88,65 ± 0,76 ^b	229,15 ± 1,04 ^b
SI(4) ^y	4,52	2,26	2,58	-
IC ₅₀ (4)/IC ₅₀ (carb)	2,15	2,52	10,74	14,27
[Ni(nif) ₂ (met)(3-pic)]	51,92 ± 0,75 ^c	128,85 ± 1,05 ^f	91,51 ± 0,85 ^b	225,31 ± 2,05 ^b
SI(5) ^y	4,34	1,75	2,46	-
IC ₅₀ (5)/IC ₅₀ (carb)	2,20	3,20	11,09	14,03
[Ni(nif) ₂ (met)(4-pic)]	41,47 ± 0,92 ^d	95,72 ± 1,24 ^d	78,05 ± 1,12 ^b	244,85 ± 1,86 ^b
SI(6) ^y	5,90	2,55	3,14	-
IC ₅₀ (6)/IC ₅₀ (carb)	1,76	2,38	9,46	15,25
Carboplatin	23,55 ± 2,35 ^b	40,18 ± 2,16 ^a	8,25 ± 0,32 ^c	16,05 ± 1,15 ^c
SI (carb) ^y	0,68	0,4	1,94	-

^xIC₅₀ (µM): Aynı sütun içinde farklı üst yazı karakterleriyle (a, b, c, d, e, f) gösterilen veriler istatistiksel olarak anlamlı bir farkı göstermektedir (p < 0,05).

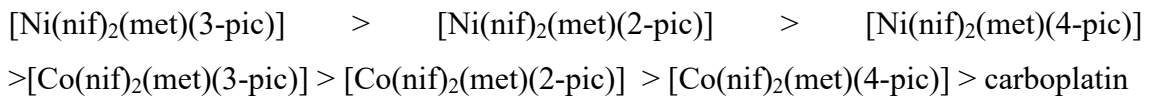
^y(SI): Co ve Ni kompleksleri'nin ve karboplatin'in sağlıklı hücreler üzerindeki IC₅₀ değerlerinin kanserli hücreler üzerindeki IC₅₀ değerlerine oranı.

Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin ve karboplatinin insan kökenli kanser hücre hatları (MCF-7, HT-29, HepG2) ve fare kökenli sağlıklı hücre hattı (3T3-L1) üzerinde 24 saat inkübasyonları neticesindeki IC₅₀ değerleri ve seçicilik indeksleri (SI) Tablo 5.4' de gösterilmiştir.

Tablo 5.6'da MCF-7 hücre hattı üzerinde denenen ajanların IC₅₀ değerlerine bakıldığında en yüksek anti-proliferatif aktiviteyi en düşük IC₅₀ değerine sahip [Co(nif)₂(met)(4-pic)] kompleksin, en düşük anti-proliferatif aktiviteyi ise en yüksek IC₅₀ değerine sahip [Ni(nif)₂(met)(3-pic)] kompleksin sergilediği gözlemlendi. Hatta, MCF-7 hücre hattı üzerinde [Co(nif)₂(met)(4-pic)] numaralı kompleksin standart kemoterapötik ajan karboplatinden daha düşük IC₅₀ değerine sahip olduğu belirlendi. MCF-7 hücre hattı için uygulanan ajanların IC₅₀ bakımından sıralaması aşağıdaki gibidir.



Tablo 5.6'da belirtildiği üzere HT-29 hücre hattı üzerinde denenen ajanların anti-proliferatif aktiviteleri kıyaslandığında yine en yüksek aktiviteyi en düşük IC₅₀ değerine sahip [Co(nif)₂(met)(4-pic)] kompleksin, en düşük aktiviteyi ise yine en yüksek IC₅₀ değerine sahip [Ni(nif)₂(met)(3-pic)] kompleksin sergilediği gözlemlendi. Karboplatin ile kıyaslandığında uygulanan Co(II) ve Ni(II) kompleksler HT-29 hücre hattına karşı orta şiddette antiproliferatif aktivite sergilediği belirlendi. HT-29 hücre hattı için uygulanan ajanların IC₅₀ bakımından sıralaması aşağıdaki gibidir.



Tablo 5.6'da belirtildiği üzere 3T3-L1 hücre hattı üzerinde denenen ajanların anti-proliferatif aktivitelerinin karboplatinin antiproliferatif aktivitesinden oldukça düşük olduğu belirlendi. Kompleksler arasında en yüksek anti-proliferatif aktiviteyi en düşük IC₅₀ değerine sahip [Co(nif)₂(met)(4-pic)] kompleks gösterirken en yüksek IC₅₀ değerine

sahip [Co(nif)₂(met)(2-pic)] kompleksin sergilediği gözlemlendi. 3T3-L1 hücre hattı üzerinde uygulanan ajanların IC₅₀ bakımından sıralaması aşağıdaki gibidir.

[Co(nif)₂(met)(2-pic)] > [Ni(nif)₂(met)(4-pic)] > [Ni(nif)₂(met)(2-pic)] > [Ni(nif)₂(met)(3-pic)] > [Co(nif)₂(met)(3-pic)] > [Co(nif)₂(met)(4-pic)] > carboplatin

XTT sonuçlarına göre Co(II) ve Ni(II) kompleksleri'ne karşı en hassas hücre hattı'nın MCF-7 hücreleri olduğu, en dirençli hücre hattının ise HT-29 hücreleri olduğu gözlemlendi. Üç farklı kanser hücre hattı üzerinde Co(II) ve Ni(II) kompleksleri'nin IC₅₀ değerleri büyükten küçüğe doğru sırasıyla; HT-29>HepG2>MCF-7 şeklindedir.

Bu çalışmada dikkat çeken en önemli noktalardan biri, Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin kanser ve normal hücreler arasındaki seçiciliğidir. Tablo 5.6'da gösterildiği gibi, sentezlenen tüm Co(II) ve Ni(II) kompleksleri karboplatin ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek SI indeksleri ile kanserli hücrelere daha yüksek seçicilik göstermiştir. Buda Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin karboplatine karşı bir yönden üstünlüğünü göstermektedir. Öte yandan, kompleksler arasında en yüksek sitotoksik aktivite ve SI değeri bakımından [Co(nif)₂(met)(4-pic)] kompleks ön plana çıkmaktadır (Tablo 5.6).

Sentezlenen Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin yapıları ve hücre hatlarına karşı anti-proliferatif aktiviteleri göz önüne alındığında, ligantların anti-proliferatif aktiviteye katkılarının sırasıyla, 4-pic>2-pic>3-pic şeklinde olduğu gözlenmektedir (Tablo 5.6). Ayrıca, sentezlenen Co(II) komplekslerinin Ni(II) komplekslerine kıyasla daha yüksek antiproliferatif aktivite gösterdiği belirlendi. Bu sonuç antiproliferatif aktivite bakımından Co(II)'ın Ni(II)'e karşı üstünlüğünü göstermektedir.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular bize antikanser ajan olarak kullanılacak metal komplekslerde metalin cinsinin ve ligandın pozisyonunun aktiviteyi önemli ölçüde değiştirebileceğini, ayrıca bu ajanların test edilen hücre hatlarında farklı düzeyde aktivite sergilediklerini göstermiştir.

Bir transkripsiyon faktörü olan tümör baskılayıcı protein p53 çeşitli stres koşullarına cevap olarak hücresel mekanizmaları koordine eder ve hazırlar. Hücre döngüsü durması, DNA onarımı ve apoptozis dahil biyolojik sistemde önemli rollere sahiptir (Garcia-Gimenez vd., 2009). Ayrıca, p53 hasar görmüş hücrelerin onarımı ve hayatta kalmasının

yanı sıra organizmayı korumak için ciddi şekilde hasar görmüş hücreleri elimine etmede önemli bir rol oynar (Newton, 2004)

DNA hasarına tepki olarak aktive edilen protein p53'ün, Bax/Bcl-2 oranını değiştirdiği de bilinmektedir. Bu nedenle, p53, Bax ve Bcl-2 proteinlerinin hücre durumu konusunda önemli rolleri olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Xu vd., 2008)

Mitokondriyal geçirgenliği ve sitokrom c salınımını kontrol ederek apoptozu düzenleyen Bcl-2 ailesi, hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak hücre hayatta kalmasını teşvik eder (Allsopp vd., 1993)

Literatürde bazı metal komplekslerin p53 protein düzeyinde artış ve Bcl-2 protein düzeyinde azalışa neden olarak apoptozu indüklediğini bildiren birçok çalışma vardır (Xu vd., 2008)

Tüm NSAD'ların, kaspaz-3 aktivitesi yoluyla apoptozu indükleyerek kanser hücreleri üzerinde antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Woo vd., 2004)

Tez kapsamında gerçekleştirilen bu çalışmada, sentezlenen yeni Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin test edilen kanser hücre hatları üzerinde göstermiş oldukları yüksek anti-proliferatif aktiviteleri bize bu komplekslerin apoptozu tetikleyen p-53 ve kaspaz-3'ü indüklediği ve akabinde Bax/Bcl-2 protein ailesini gen ve protein düzeyinde modüle ettiklerini göstermektedir. Ancak, sentezlenen bu komplekslerin apoptotik mekanizmalarının aydınlığa kavuşturulması için, moleküler seviyede araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Tez kapsamında, ana ligant olarak NSAİİ grubuna ait niflumik asit kullanıldı. İkinci ligant olarak azot donör atomu içeren pikolin türevleri (2-pic, 3-pic ve 4-pic) kullanılarak 7 adet yeni karışık ligantlı metal kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen komplekslerin yapıları elementel analiz, FT-IR ve X-ışınları tek kristal çalışmalarıyla aydınlatıldı. Komplekslerin bozunma basamakları TG, DTG ve DTA teknikleriyle belirlendi.
2. Sentezlenen komplekslerden sadece $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})_2(3\text{-pic})_4]$ kompleksi tek kristal, diğer kompleksler ise toz olarak elde edildi. Tek kristali elde edilen kompleksin yapısı X-ışınları tekniğiyle aydınlatıldı. Cu kompleksinin bozuk oktahedral geometriye sahip olduğu belirlendi.
3. Elde edilen toz komplekslerin yapıları elementel, termik analiz ve FT-IR sonuçlarına dayanılarak önerildi.
4. Kompleksler %70-85'lik verimle elde edildi.
5. FT-IR spektrumlarının incelenmesi sonucunda $\nu(\text{O-H})$ titreşim bandının gözlenmemesi, niflumik asit ligandının metal(II) iyonlarına karboksilik grup aracılığıyla bağlandığını göstermektedir. FT-IR spektrumunda $\Delta\nu$ değerinin 175 cm^{-1} olarak belirlenmesi nif ligandının çift dişli ligant özelliği sergilediğine atfedilebilir.
6. Co(II) ve Ni(II) komplekslerinden farklı olarak; $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})(3\text{-pic})_4]$ kompleksinin FT-IR spektrumunun fonksiyonel grup bölgesinde yayvanlığın ve metanolün metil grubunun gerilme titreşimine ait pikin görülmemesi $[\text{Cu}_2\text{Cl}_2(\text{nif})(3\text{-pic})_4]$ kompleksinde metanolün ligant olarak davranmadığını göstermektedir.
7. Sentezlenen komplekslerhavadaki kararlıdır ve nem çekici özelliği bulunmamaktadır. Kompleksler, metanol ve etanolde çözünmemekle birlikte, DMSO'da ise ısıtılarak çözünmektedir.

8. Termik analiz çalışmalarında bütün komplekslerin iki adımda bozunduğu belirlendi. Hesaplanan kütle kayıpları ile deneysel kütle kayıplarının birbirine yakın olduğu bulundu. Son bozunma ürünü olarak metal oksitin kaldığı belirlendi.
9. Kanser hücre hattı üzerinde Co ve Ni kompleksleri'nin IC₅₀ değerleri büyükten küçüğe doğru sırasıyla; HT-29>HepG2>MCF-7 şeklindedir.
10. Co(II) ve Ni(II) kompleksleri'nin kanser ve normal hücreler arasındaki seçici olarak davrandığı belirlenmiştir. Kompleksler karboplatin ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek SI indeksleri ile kanserli hücelere daha yüksek seçicilik göstermiştir.

KAYNAKLAR

- Allsopp, T.E., Wyatt, S., Paterson, H. F., and Davies A. M., (1993) “The proto-oncogene *bcl-2* can selectively rescue neurotrophic factor-dependent neurons from apoptosis”, *Cell*, 73, pp. 295-307
- Altay, A., Caglar S., Caglar B., and Şahin, O., (2018) “Synthesis, structural, thermal elucidation and 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.
- Arslan, D., Tatlı A.M., ve Üyetürk Ü.,(2013) “Kansere Bağlı Ağrı ve Tedavisi”, *Abant Medical Journal*, Cilt:2, Sayı:3, 256-260.
- Asif, M., (2014) “Study of Antranilic Acid Derivatives: Mefenamic acid and Its Various Analogues”, *American Journal of Medicine Studies*, 2, No:1, 24-30.
- Atchison, J.W., Herndon, C.M., and Rusie, E., (2013) “NSAIDs for Musculoskeletal Pain Management: Current Perspectives and Novel Strategies to Improve Safety”, *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy*, 19, 3-15.
- Babacan, A., Ağrı, Ağrı yolları ve Ağrılı Hastaya Yaklaşım, <http://med.gazi.edu.tr/posts/download?id=20754>
- Banti, C.N., and Hadjikakou S.K. (2016) “Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Metal Complexes and Their Effect at the Cellular Level” *European Journal of Inorganic Chemistry*, 19, 3048.
- Caglar, S., Heren Z., and Büyükgüngör O., (2011) “Synthesis, thermal and spectroscopic properties, and crystal structures of [Co(bba)₂(H₂O)(phen)] and [Ni(bba)₂(H₂O)(butOH)(phen)] (bba=2-benzoylbenzoate, phen=1,10-phanatroline, butOt=butanol)”, *Journal of Coordination Chemistry*, 64(15), 2706-2717.
- Caglar, S., Adigüzel E., Sariboga B., Temel E., and Buyukgungor O., (2014) “Mono ve dinuclear copper (II) naproxenato complexes containing 3-picoline and 4-picoline: synthesis, structure, properties, catechol oxidase, and antimicrobial activities”, *Journal of Coordination Chemistry*, 67(4), 670-683.
- Candan, İ.A., (2009) “Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların Çizgili Kas Dokusundaki Adezyon Molekülleri Üzerine Etkisi”, *Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Isparta, 27-28
- Deuriter, J., (2002) “Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs)”, *Principles of Drug Action*, 2, 1-25.
- Em, S., ve Nas, K., (2014) “Nonstreoid Antienflamtuvar İlaçlar”, *Romatizmal Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar, Akademi Yayınevi*, İstanbul, 7-39.

- Eroğlu, M., ve Eyigör, S., (2017) “Kronik bel ve boyun ağrılı hastada temel analjezikler”, *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi*, 16, 126-132.
- Garcia-Gimenez, J.L., Gonzalez-Alvarez, M., Liu-Gonzalez, M., Macias, B., and Borras, (2009) “Toward the development of metal-based synthetic nucleases: DNA binding and oxidative DNA cleavage of a mixed copper(II) complex with *N*-(9*H*-purin-6-yl)benzenesulfonamide and 1,10-phenantroline. Antitumor activity in human Caco-2 cells and Jurkat T lymphocytes. Evaluation of *p53* and *Bcl-2* proteins in the apoptotic mechanism”, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 103, pp. 923-934.
- Giovagnanini, L., Marzano C., and Fregona, D., (2005) “Mixed complexes of Pt(II) and Pd(II) with ethylsarcosinedithiocarbamate and 2-/3-picoline as antitumor agents”, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99(11), 2139-2150.
- Gökçimen, A., ve Malas, M.A., (2003) “Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların gebelikteki toksisiteleri ile ilgili literatürlerin gözden geçirilmesi”, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 10, 50-52.
- Göktürk, H.S., “Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar, Endikasyon, Kontrendikasyon, Endikasyonsuz Kullanım, Komplikasyonları, Önlemek için Ne Yapmalı?”, *Güncel gastroenteroloji*, 21/1, 31-37.
- Greenaway, F.T., Riviere, E., Girerd, J.J., Labouze, X., Morgant, G., Viossat, B., Daran, J.C., and Arveiller, M.R., Dung, N.H., (1999) “Copper(II) complexes of nonsteroidal anti-inflammatory drug niflumic acid. Synthesis, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 76, 19-27.
- Gürel, G., (2009) “Gliserinin Kıymetli Ürünlere Dönüştürülmesi”, *Yüksek Lisans Tezi Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 20
- Hunter, T.S., Robison C., and Gerbino P.P., (2015) “Emerging Evidence in NSAID Pharmacology: Important Considerations for Product Selection”, *THE American Journal Of Managed Care*, 21, No:7, 139-147.
- Kapıcıoğlu, M.İ., (2007) “Steroid Olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)”, *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi*, Cilt:6, Sayı: 1-2.
- Marcadante, S., and Fulfarò, F., (2005) “World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal”, *European Society for Medical Oncology*, 16, 132-135
- Murthy, H.M., and Vijayan, M., (1979) “2-{{3-(Trifluoromethyl)phenylamino}}-3-pyridinecarboxylic Acid (Niflumic Acid)”, *Acta Crystal B35*, 262-263.
- Newton, A.C., (2004) “Diacylglycerol's affair with protein kinase C turns 25”, *Trends in Pharmacological Sciences*, 25, pp. 175-177.

- Özbaş, F., (2008) “Piridin ve Bazı Piridin Türevlerinin (α -Pikolin, β -Pikolin Ve γ -Pikolin) Aktif Karbon, Manyetik Aktif Karbon ve Moleküler Elek İle Uzaklaştırılması”, *Yüksek Lisans Tezi İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul,3-4
- Özbudak, H., Ünal, A.Z., ve Sabuncuoğlu, S., (2016) “Gebelikte Non-sterodial Antiinflamatuvar İlaçların Kullanımının Değerlendirilmesi”,*Marmara Pharmaceutical Journal*, **20**, 64-71.
- Radachsi, N., Stefanidis, G.D., Szabo-Revesz P., and Ambrus R., (2014) “Analysis of niflumic acid prepared by rapid microwave-assisted evaporation”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **98**, 16-21
- Sharma, R.P., Saini A., Sing S., Sing A., Venugopalan P., and Ferretti, V., (2009) “Spectra–structure relationship: Synthesis, characterization of copper(II) complexes with ibuprofenate, o-methoxybenzoate, p-ethoxybenzoate and single crystal X-ray structure determination of [trans-Cu(en)₂(H₂O)₂](L)₂ where en=ethylenediammine, L=o-methoxybenzoate/p-ethoxybenzoate”,*Journal of Molecular Structure*,**923**, 78-84.
- Saharma, R.P., Saini A., and Sing S., Sing A., Venugopalan, P., Starynowicz P., Jezierska, (2011) Spectra-structure relationship: Syntheses, carecterization, single crystal X-ray structural of two novel copper(II) complexes: [Cu(pyridine)₂(H₂O)₄(p-toluenesulfonate)₂] and [Cu(β -picoline)₂(H₂O)₄](p-toluenesulfanate)₂, *Journal of Molecular Structure*, **994**, 21-28
- Smolkova, R., Zelenak, V., Smolko, L., Kuchar, J., Rabajdova, M., Ferencakova, M., and Marekova, M., (2017) “Novel zinc complexes of a non-steroidal anti-inflammatory drug, niflumic acid: Structural characterization, human-DNA and albumin binding properties”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1-9.
- Soleimanpour, M., Imani, F., Safari, S., Sanaie S., Soleimanpour, H., Ameli, H., and Alavian, S.M., (2016) “The Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the Treatment of Patients With Hepatic Disease: A review Article ”,*Review Article*,**6**(4), 1-12.
- Şentürk, T., (2014) “Non-Steroid anti-iflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)”, *İç Hastalıkları Dergisi*, **2**, 490-495.
- Thun, M.J., Henley, S.J., and Patrono, C., (2002) “Nonsterodial Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents: Mechanistic, Pharmacologic, and Clinical Issues”, *Journal of the National Cancer Enstitute*, **94**, 252-266.
- Tarushi, A., Raptopoulou, C.P., Psycharis, V., Kesisoglou, D.P., Papadopoulos, A.N., and Psomas, G., (2017) “Interaction of zinc(II) with the non-steroidal anti-inflammatory drug niflumic acid”, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **176**, 100-112.

- Tsiliou, S., Kefala, L.A., Hatzdimitriou, A.G., Kesisoglou, D.P., Rerdih, F., Napadopoulos, A.N., Turel, I., and Psomas, G., (2016) "Cobalt(II) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs α -diimines", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 160, 125-139.
- Tuncer, S., (2007) "Analjezik Kullanım İlkeleri", *Klinik Gelişim*, 141-216.
- Valach, F., Tocarcik, M., Kubinec, P., Melnik, M., and Macaskova, L., (1997) "Crystal and molecular structure of bis(niflumato)bis(3-pyridylmethanol)copper(II)", *Polyhedron Vol.*, 16, No:9, 1461-1464.
- Viossat, B., Greenaway, F.T., Morgant, G., Daran, J.C., Dung, N.H., and Sorenson J.R.J., (2005) "Low-temperature (180 K) crystal structures of tetrakis- μ -(niflumato)di(aqua)dicationic copper(II) N,N-dimethylformamide and N,N-dimethylacetamide solvates, their EPR properties, and anticonvulsant activities of these and other ternary binuclear Copper(II)niflumate complexes", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99, 355-367.
- Winzeler, S., and Rosenstein, B.D., (1998) "Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs A Review", *Ce Article*, 46, No:5, 253-261
- Woo, D.H., Han, I-S., and Jung, G., (2004) "Mefenamic acid-induced apoptosis in human liver cancer cell-lines through caspase-3 pathway" *Life Science*, 75, pp. 2439-2449.
- Woolf CJ., (2010) "What is this thing called pain?", *The Journal of Clinical Investigation*, 120, 3742-3744.
- Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., and Rangaswami, J., "A Comprehensive review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly", *Aging and Disease*, 9, Sayı:1, 143-150.
- Xu, J., Lian, L-J., Wu, C., Wang., X-F., Fu, W-Y., and Xu, L-H., (2008) "Lead induces oxidative stress, DNA damage and alteration of p53, Bax and Bcl-2 expressions in mice", *Food Chem. Toxicol.*, 46, pp. 1488-1494.
- Yılmaz, F., (2009) "Açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif analjezide intravenöz parasetamolün morfin gereksinimi üzerine etkisi", *Uzmanlık Tezi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı*, Bornova, 17.



Ek-1. Tez Çalışması Süresince Yapılan Akademik Çalışmalar

Esra Dilek, Sema Caglar, Seda Çardak, Barış Karakoç, Bülent Caglar, Onur Sahin,
“Synthesis, charecterization and in vitro effect of Cu(II) complex with niflumic
acid and 3-picoline on paraoxanase-1” *Archiv der Pharmazie*,
352(6),e1900007, 2019. DOI: 10.1002/ardp.201900007.



ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Erzincan'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Erzincan'da tamamladı. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2014 yılında Kimyager unvanı ile mezun oldu. 2015 yılında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Anorganik Kimya Alanında yüksek lisans eğitimine halen devam etmektedir.

