



GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

İLK DEFA SENTEZ EDİLEN BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
ANTIÖKSİDAN AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

TUĞBA SERTER

ARALIK 2016

GİRESUN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

İLK DEFA SENTEZ EDİLEN BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
ANTIÖKSİDAN AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

TUĞBA SERTER

ARALIK 2016

Fen Bilimleri Enstitü Müdürünün Onayı.

Prof. Dr. Başak TAŞELİ

.../.../....

Müdür

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak KİMYA Anabilim Dalı standartlarına uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Birsen Şengül OKSAL

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tezi okuduğumu ve Yüksek Lisans tezi olarak bütün gerekliliklerini yerine getirdiğini onaylarım.

Doç. Dr. Bahar SÖKMEN

Danışman

Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Bahar SÖKMEN

Doç. Dr. Nurhan GÜMRÜKÇÜOĞLU

Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ

ÖZET

İLK DEFA SENTEZ EDİLEN BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN ANTIOKSİDAN AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

SERTER, TUĞBA

Giresun Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Bahar SÖKMEN

ARALIK 2016, 97 sayfa

Antioksidanlar, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bulunan savunma mekanizmalarıdır. Serbest radikalleri nötralize etmek için kullanılırlar. Antioksidan aktivitesinin varlığı, vücutta meydana gelebilecek çeşitli hastalıklara karşı savunma mekanizmasının var olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, ilk defa sentezlenen benzimidazol türevlerinin antioksidan aktiviteleri spektrofotometrik olarak incelendi.

Benzimidazol türevlerinin antioksidan aktiviteleri, DPPH, ABTS radikal giderme aktivitesi ve indirgeme gücü gibi çeşitli antioksidan testleri ile tayin edildi. Elde edilen sonuçlar, BHT ve Troloks gibi sentetik antioksidanlarla karşılaştırıldı.

Yapılan çalışmalar sonucunda benzimidazol bileşiklerinden özellikle **2, 5, 6, 10** ve **11** nolu bileşiklerin antioksidan aktivite değerleri diğer bileşiklere oranla daha yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol Türevleri, Antioksidan Aktivite, DPPH Aktivitesi, ABTS Aktivitesi

ABSTRACT

INVESTIGATING OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF FIRSTLY SYNTHESIZED BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

SERTER, TUĞBA

University of Giresun

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry, Master Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Bahar SÖKMEN

NOVEMBER, 97 pages

Antioxidant is a defence mechanism in the human body preventing the occurrence of oxygen types and the damage generated by them. They are used for neutralizing free radicals. The presence of antioxidant activity indicates the presence of the defense mechanism against the various diseases in the human body.

In this study, activities of for the first time synthesized benzimidazole compounds antioxidant activities are investigated spectrophotometrically.

The antioxidant activities of benzimidazole derivatives were investigated by different antioxidant tests such as DPPH radical scavenging activity, ABTS radical scavenging activity and reducing power. All results were compared with synthetic antioxidants such as BHT and Trolox.

As the result of the study, antioxidant activity level of the compounds especially **2, 5, 6, 10** and **11** which are benzimidazole derivatives are found higher extent too there compounds.

Key Words: Benzimidazole derivatives, Antioxidant, DPPH activity, ABTS activity

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim sırasında, tez çalışmalarımın yürütülmesi ve değerlendirilmesinde yardım ve desteğini hiç esirgemeyen danışman Hocam Sayın Doç. Dr. Bahar SÖKMEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve benim bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.



Bu tez, **Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Biriminin FEN-BAP-C-200515-10** numaralı projesi ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
SİMGELER DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ	1
1.1. Serbest Radikaller.....	1
1.2. Serbest Radikal Kaynakları.....	2
1.2.1. Endojen Kaynaklar.....	2
1.2.1.1. Mitokondriyal Elektron Transport Zinciri.....	2
1.2.1.2. MikrozoMAL Elektron Transport Zinciri.....	2
1.2.1.3. Proteinler.....	3
1.2.1.4. AraşidonikAsid Döngüsünün Aktivasyonu	3
1.2.1.5. Oksidatif Stres Yapıcı Durumlar	3
1.2.1.6. Fagositik Hücreler.....	3
1.2.1.7. Peroksizomlar.....	4
1.2.1.8. Plazma Membranı.....	4
1.2.1.9. Transizyon Metalleri.....	4
1.2.2. Eksojen Kaynaklar.....	5
1.2.2.1. İlaçlar.....	5
1.2.2.2. Metal İyonları.....	5
1.2.2.3. Kirleticiler.....	5
1.2.2.4. Radyasyon.....	5
1.3. Serbest Radikallerin Oluşum Mekanizmaları.....	6
1.4. Serbest Radikal Türleri.....	7
1.5. Reaktif Oksijen Türleri.....	8
1.5.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$).....	10
1.5.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	12
1.5.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$).....	13

1.5.4.Singlet Oksijen.....	14
1.6. Hücredeki Reaktif Oksijen Kaynakları.....	14
1.6.1. Biyolojik Kaynaklar.....	14
1.6.1.1. Solunumsal Patlama.....	14
1.6.1.2. Radyasyon ve Çevresel Ajanlar	15
1.6.1.3.Antineoplastik Ajanlar.....	15
1.6.1.4.Stres	16
1.7. Serbest Radikallerin Etkileri.....	16
1.7.1. Oksidatif Stres.....	17
1.7.2. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri.....	18
1.7.3. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri.....	21
1.7.4. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri.....	22
1.7.5. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri.....	23
1.8. Antioksidanlar.....	24
1.8.1. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	25
1.8.1.1. Kaynaklarına Göre Antioksidanlar.....	26
1.8.1.2. Endojen Kaynaklı Antioksidanlar.....	27
1.8.1.3. Enzimatik Antioksidanlar.....	28
1.8.1.4. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	28
1.8.1.5. Eksojen Kaynaklı Antioksidanlar	28
1.8.1.6. Vitamin Antioksidanlar.....	29
1.8.1.7. İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar.....	29
1.9. Enzimatik Savunma.....	29
1.9.1. Süperoksid Dismutaz (SOD).....	30
1.9.2. Nikel Süperoksid Dismutaz.....	30
1.9.3. Katalaz.....	30
1.9.4. Glutatyon Peroksidaz (GP _x).....	31
1.9.5. Glutatyon-S-Transferaz (GST).....	31
1.9.6. Glutatyon Redüktaz.....	32
1.10. Non-Enzimatik Antioksidan Savunma.....	32
1.10.1. Alfa tokoferol (E Vitamini).....	32
1.10.2. Askorbik Asid (C Vitamini).....	33
1.10.3.Beta-karoten.....	33

1.10.4. Flavonoid.....	34
1.10.5. Koenzim Q.....	35
1.10.6. Likopen.....	35
1.11. İyi Bir Antioksidanın Özellikleri.....	36
1.12. Antioksidanların Faydaları Nelerdir?.....	36
1.13. Antioksidanlar ve Sağlık.....	36
1.14. Benzimidazoller	37
1.14.1. Benzimidazolun Tanımı ve Yapısı Hakkında Genel Bilgiler.....	39
1.14.2. Benzimidazolun Numaralandırılması.....	41
1.14.3. Benzimidazol İçeren İlaç Türevleri.....	41
2. MATERİYALVE METOD.....	49
2.1. Materyal	49
2.1.1. Deneylerde Kullanılan Cihazlar.....	49
2.1.2. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	49
2.1.3. Deneylerde Kullanılan Benzimidazol Türevleri.....	49
2.2. Metod	50
2.2.1. Antioksidan Aktivite Yöntemleri.....	50
2.2.1.1. DPPH Radikal Giderme Aktivitesi Tayini.....	51
2.2.1.2. Demir İndirgeme Gücü Tayini.....	52
2.2.1.3. ABTS Radikal Giderme Aktivitesi Tayini.....	52
3. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	54
3.1. DPPH Radikal Giderme Aktivitesi Tayini Sonuçları.....	54
3.2. Demir İndirgeme Gücü Tayini Sonuçları.....	56
3.3. ABTS Radikal Giderme Aktivitesi Tayini Sonuçları.....	59
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	62
5. KAYNAKLAR.....	65
ÖZGEÇMİŞ.....	85

TABLolar DİZİNİ

TABLO

1.1. Serbest Radikal Türleri.....	7
1.2. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	26
1.3. Kaynaklarına Göre Antioksidanlar.....	27
1.4. Başlıca Enzimatik Endojen Antioksidanlar.....	28
1.5. Enzimatik Olmayan (Nonenzimatik) Antioksidanlar.....	28
1.6. Vitamin Eksojen Antioksidanlar.....	29
1.7. İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar.....	29
3.1. Benzimidazol Bileşiklerinin DPPH Radikal Giderme Aktiviteleri.....	54
3.2. Benzimidazol Bileşiklerinin İndirgeme Gücü Aktiviteleri	57
3.3. Benzimidazol Bileşiklerinin ABTS Radikal Giderme Aktiviteleri.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL

1.1. Moleküler Oksijen.....	9
1.2. Oksijenin Suya İndirgenmesi ve Diğer Oksijen Türlerinin Oluşumu.....	10
1.3. Singlet Oksijen	14
1.4. Nötrofil Membranı	15
1.5. Lipid Peroksidasyonu.....	16
1.6. Reaktif Oksijen ve Azot Türleri.....	18
1.7. Lipid Peroksidasyonu Parçalanma Ürünleri.....	20
1.8. Protein ve Peptid Bağı Kırılımı.....	22
1.9. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri.....	23
1.10. Alfa Tokoferol.....	32
1.11. Askorbik Asit (C Vitamini)	33
1.12. Beta-karoten.....	34
1.13. Flavonoid.....	34
1.14. Koenzim Q.....	35
1.15. Likopen	35
1.16. Benzimidazol ve Adenin Yapısı.....	39
1.17. Benzimidazol.....	39
1.18. Hobrecker'ın Benzimidazol Sentezi.....	40
1.19. Ladenburg'un Benzimidazol Sentezi.....	40
1.20. Benzimidazol İçin Numaralandırma Sistemi.....	41
1.21. WHO Tarafından ATC Grubu Olarak Sınıflandırılan Bazı Benzimidazol Türevi İlaçlar.....	42
1.22. Bazı Benzimidazol İlaçların Yapıları.....	43
1.23. Benzimidazol İlaçlar Olan RAF265 ve AZD6244 Molekül Formülleri	44
1.24. Alzheimer Hastalığında Kullanılan Alternatif Benzimidazol Türevi İlaçlar	45
1.25. Rahim Kanserine Karşı Etkili Bazı Benzimidazol Türevleri.....	45
1.26. Göğüs Kanserinin Tedavisi İçin Geliştirilen Benzimidazol Türevi Bileşikler	45
1.27. Norfloksazin ve Siprofloksazin Türevi Benzimidazoller.....	46
1.28. EGFR Benzimidazol Türevi Bileşikler.....	46

1.29. Antiülser Etkiye Sahip Benzimidazoller.....	47
1.30. Ülsere Karşı Etkili Bir Benzimidazol Türevi.....	47
1.31. Antioksidan Benzimidazol Bileşikler.....	47
1.32. Göğüs Kanseri Tedavisinde Etkin Farmakolojik Ajanlar.....	48
2.1. DPPH Radikalinin İndirgenmesi.....	51
2.2. ABTS'nin Persülfatla Oksidasyonu Sonucu Radikal Oluşumu.....	53
2.3. Troloksun Kimyasal Yapısı.....	53



SİMGELER DİZİNİ

°C	Santigrat Derece
%	Yüzde
µmol	Mikromol
mM	Milimolar
µg/mL	Mikrogram / Mililitre
kDa	Kilo Dalton
K _m	Michaelis-Menten Sabiti
mg/mL	Miligram / Mililitre
µg	Mikrogram
M	Molar
µL	Mikrolitre
mL	Mililitre
nm	Nanometre
SC ₅₀	Maksimum inhibisyonun %50'sini oluşturan madde konsantrasyonudur.

1. GİRİŞ

1.1. Serbest Radikaller

Kimyasal bileşikler, iki veya daha fazla elementin aralarında kimyasal bağ oluşturması sonucu oluşur. Bu bağlar negatif yüklü elektronlar ile sarılmıştır ve bu elektronların düzeni kimyasal bileşiğe kararlılık özelliği sağlar. Kararlı bileşiklerin elektronları çiftlenmiş haldedir. Eğer elektron çiftlenmemiş ise molekül daha reaktiftir ve bu da kararsız duruma gelmesine neden olur. Bir ya da daha fazla sayıda çiftlenmemiş elektronu olan element veya bileşiklere “serbest radikaller” denir (1).

Serbest radikalın eşleşmemiş elektronu, bulunduğu atom veya atom grubunun üzerinde ya da yanında bir nokta (.) ile gösterilir (2,3). Serbest radikaller, kısa ömürlüdür ve elektriksel olarak pozitif yada negatif yüklü veya nötr halde olabilirler (4,5). Kimyasal olarak kararsız yapıdadırlar ve kararlı hale geçebilmek için eşleşmemiş elektronları aracılığı ile diğer moleküllerle reaksiyona girerler. Bu reaksiyon sonucu, serbest radikallerle reaksiyona giren moleküllerin bir elektronu eksildiğinden bunlar da reaktif bir hale gelir ve bu reaksiyon zincirleme bir şekilde sürer. Biyolojik sistemlerdeki serbest radikallerin en önemlisi, oksijenden oluşan serbest radikallerdir (6). Oksijenin önemi genel olarak serbest oksijen radikalleri, kovalent bağlı bir molekülün her bir parçasının ortak elektronlardan birini alarak bölünmesi, elektron eklenmesi ya da elektron kaybolması ile meydana gelirken, biyolojik sistemlerde daha çok elektron transferi sonucu oluşur (7). Oksijen kullanan her organizmada, gerçekleşen reaksiyonların bir sonucu olarak serbest radikaller üretilmektedir. Bunlar oksijen kaynaklı serbest radikaller (ROT) ile azot kaynaklı serbest radikaller (RAT), biyolojik sistemlerde çift taraflı etkilidir, yani hem yararlı hem de zararlı etkileri vardır (8, 9).

Oksijenin radyasyona maruz bırakılan hayvan ve bakteri hücre kültürlerindeki radyasyon hasarını arttırdığı saptanmıştır (10). Moleküler oksijenin oksidasyon yeteneği az olmasına rağmen süperoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin aktivitesi yüksektir. Yüksek radikal konsantrasyonunda, bu reaktif türlerini uzaklaştıracak antioksidan sistemleri yetersiz kalmakta ve özellikle doymamış yağ

asidleri oksidasyona uğramaktadır. Yani yüksek lipid içeriğine sahip olan sinir ve membran dokuları yüksek oksijen konsantrasyonunda kolayca oksidatif hasara uğramaktadır (11).

1.2. Serbest Radikal Kaynakları

Moleküler oksijen, elektron konfigürasyonu dolayısıyla reaktif değildir. Oksijen elektron vererek yada enerjiyle aktive olur. Ancak oksijen molekülüne elektron sağlanmasından sonra bu sınırlama ortadan kalkar ve reaktif türlerin oluşması kendiliğinden gerçekleşir. Geçiş metal iyonları (Fe^{2+} , Cu^{2+}) gibi elektron donörleri ile bu reaksiyonlar gerçekleşir. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu enzimatik ve nonenzimatik olabilir (12).

Oksijenli bir ortamda yaşam, oksidatif fosforilasyon yolu ile adenzotriyosfat (ATP) oluşumu açısından oldukça önemli fayda sağlarken bazı tehlikelere de sebebiyet vermektedir. Serbest radikal kaynakları biyolojik, hücre içi sıvısı veya toksik maddeler olabilir. Bu kaynaklar endojen ve eksojen olmak üzere iki genel başlık altında sınıflandırılabilir.

1.2.1. Endojen Kaynaklar

1.2.1.1. Mitokondriyal Elektron Transport Zinciri

Mitokondri, hücre solunumunun gerçekleştiği organeldir. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijenin %95'i suya indirgenirken %1-5 kadarı süperoksit yapımında kullanılır. Bunun sebebi, koenzim Q ve NADH dehidrojenaz gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron sızıntısının olmasıdır (13, 14).

1.2.1.2. Mikrozomal Elektron Transport Zinciri

Endoplazmik retikulumda ve nükleer membranlarda birçok P_{450} ve flavin mono oksijenaz (FMO) enzim sistemleri bulunur. Bu enzim sistemleri doymamış yağ

asidlerini ve organizma için yabancı olan maddeleri okside eder ve serbest radikal oluştururlar (15).

1.2.1.3. Proteinler

Reaktif oksijen türlerinin proteinlerle etkileşmesi sonucu glisin, prolin, histidin, gibi pek çok amino asid bakiyesinden yada peptid omurgasında oluşan oksidatif hasar neticesinde protein karbonil türevleri oluşur. Ayrıca serbest radikaller proteinlerdeki tiyol (-SH) gruplarının oksidasyonundan dolayı oksidatif protein hasarına neden olurlar (16).

1.2.1.4. Araşidonik Asid Döngüsünün Aktivasyonu

Araşidonik asid döngüsü reaktif oksijen türlerinin üretildiği önemli bir noktadır. Fagositik hücrelerin uyarılması ile protein kinaz ve fosfolipaz enzimlerinin aktive olmasına ve plazma membranından araşidonik asid salınmasına neden olur. Araşidonik asidin enzimatik oksidasyonu ile serbest radikal ürünleri açığa çıkar (17).

1.2.1.5. Oksidatif Stres Yapıcı Durumlar (Travma, İskemi, Reperfüzyon)

Metabolizmada her an serbest radikal üretimi vardır. Ancak üretilen bu serbest radikaller endojen ve eksojen antioksidan sistemler tarafından elimine edilir ve bir denge oluşur. Eğer denge serbest radikaller lehine bozulacak olursa buna oksidatif stres adı verilir. Travma, çoğu zaman kimyasal, termal yada kinetik enerjinin dokulara transfer olması sonucu yapıda hasar oluşturmasından kaynaklanır.

1.2.1.6. Fagositik Hücreler

Fagositik hücreler, enfeksiyona karşı vücudun hücresel cevabını başlatan hücrelerdir. Bu hücreler: nötrofiller, monositler ve makrofajlar, eozinofiller, endotelial hücrelerdir. Fagositik hücreler, fagositoz sırasında bakterileri öldürmek için hidrojen peroksid veya hipokloröz asid meydana getirirler.

1.2.1.7. Peroksizomlar

Oksidazların yüksek derişimlerde bulunmalarından dolayı hücrel hidrojen peroksid kaynağıdır. Bu yapılarL-alfa-hidroksi asid oksidaz; ürat oksidaz, D-amino asid oksidaz, ve açıl koenzim A (CoA) oksidaz olup, bunlardan oldukça fazla miktarda bulunurlar (18).

1.2.1.8. Plazma Membranı

İntrasellüler olarak ortaya çıkan serbest radikaller, hücrenin diğer bölümleriyle reaksiyona girebilmek için plazma membranını geçmek durumundadırlar ya da toksik reaksiyonları membranda başlatmalıdırlar. Membran yapısında bulunan doymamış yağ asidleri, fosfolipidler, glikolipidler, gliserol ve steroller, okside olablen amino asid içeren membran proteinleri, serbest radikal hasarına karşı duyarlıdırlar.

Plazma membranında bulunan lipoksijenaz, prostaglandin sentetaz, fagositlerde bulunan NADPH oksidaz, lipid peroksidasyonuna neden olan serbest radikallerin kaynaklarıdır. Fagositoz esnasında, oksijen tüketimi artışı ile oksijenden süperoksid dolayısıyla hidrojen peroksid açığa çıkışı da artar. Dolayısıyla fagositik hücrelerin plazma membranları NADPH oksidazın aracılık ettiği serbest radikal üretiminde önemli bir kaynaktır. Serbest radikallerin oluşumulipoksijenaz ve siklooksijenaz gibi mikrozomal ve plazma membranına bağlı olan enzimlerin predominant substratı olan araşidonik asidin biyolojik olarak etkili ürünlere (prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar) dönüşümü esnasında meydana gelir (17).

1.2.1.9. Transizyon Metalleri

Oksido-redüksiyon reaksiyonlarında Bakır ve demir gibi geçiş metalleri rol alırlar. DNA (Deoksiribonükleik asid), protein ve lipidlere elektron taşıyarak oksidatif hasarı hızlandırırlar. Hücre lizisi sonucu hücre içinde ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanan demir ile yapısında bakır bulunan seruloplazmin proteinlerinin yıkımıyla demir ve bakır serbest hale geçer. Sonuç olarak çevre

dokulara salınan demir ve bakır, katalizör işlevi görerek oksidatif hasarı artırır (15). Metal iyonları lipid peroksidlerinin (LOOH) parçalanmasını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarını katalizler. Bunun sonucunda radikal zarar artmış olur.

1.2.2. Eksojen Kaynaklar

1.2.2.1. İlaçlar

Asetaminofen, aminotriazol, doksorubisin, hiperbarik oksijen, klonazin, bleomisin, troglitazon, klosapin, 3,4-metilendioksümetamfetamin, nitrofurantoin, siklosporin, siprofloksasin, trisiklik antideprezanlar gibi maddeler serbest radikal oluşumuna neden olurlar (19).

1.2.2.2. Metal İyonları

Bakır, demir, krom, kadmiyum, civa ve nikel gibi iyonlar serbest radikal oluşumuna neden olurlar (19).

1.2.2.3. Kirleticiler

Ozon, karbonmonoksit, nitrik oksid, azot dioksit, asbest lifleri, mineral tozlar, silika, bazı çözücüler, toksinler, hipoklorid, kükürt dioksit, plumbagin, parakuat, dikuat, yangın PCB ve juglone gibi kirleticiler serbest radikal kaynaklarındandır (19).

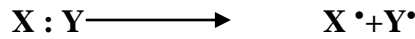
1.2.2.4. Radyasyon

Ultraviyole ışık, X ışınları ve gama ışınları da radikal oluşumuna neden olurlar (20).

1.3. Serbest Radikallerin Oluşum Mekanizmaları

Çeşitli fiziksel faktörler ve kimyasal olaylardan dolayı çevrede ve hücrel şartlarda devamlı bir radikal oluşumu vardır. Serbest radikaller temel olarak üç yolla oluşur (21).

- Kovalent bağların homolitik kırılması ile: Kovalent bağın kırılması esnasında bağ yapısındaki iki elektrondan her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde kalır.



- Bir molekülde tek bir elektronun transferi ile: Radikal özelliği olmayan bir moleküle sadece bir elektronun transferi ile dış orbitalinde eşleşmemiş elektron oluşuyorsa, bu yoldan indirgenme radikal oluşumuna neden olabilir. Örneğin; moleküler oksijenin tek bir elektron ile indirgenmesi sonucu, radikal şekli olan süperoksidi oluşur.
- Normal bir molekülün elektron kaybetmesi ile: Radikal özelliği olmayan bir molekülden elektron kaybı esnasında dış orbitalinde eşleşmemiş elektron kaldığı takdirde radikal şekline yeldana gelir. Örneğin; hücrel antioksidanlardan askorbik asit ve tokoferol, herhangi bir radikal türe bir elektron verip radikali indirgediği takdirde kendileri radikal şekline dönüşür.

Biyolojik sistemlerde ise serbest radikaller en çok elektron transferi sonucunda oluşurlar. Serbest radikaller nötr, pozitif yüklü yada negatif yüklü halde bulunurlar. Biyolojik sistemlerdeki en önemli radikaller, serbest oksijen radikalleri olmakla beraber; C, N ve S türevi olan radikaller ve inorganik moleküller de vardır. Cu^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , Mo^{5+} gibi geçiş metallerinin de ortaklanmamış elektronları olmasına rağmen serbest radikal değildirler. Ancak bu iyonlar, reaksiyonları katalizlediklerinden ötürü serbest radikal oluşumunda önemli bir rol oynamaktadırlar (5).

1.4. Serbest Radikal Türleri

Tablo 1.1. Serbest Radikal Türleri

Serbest Radikaller Radikal olmayan Reaktif Türleri	Radikal Olmayan Reaktif Türleri
Reaktif Oksijen Türleri	Reaktif Oksijen Türleri
Singlet Oksijen (O_2^1) Süperoksid Radikali (O_2^-) Hidroksi Radikali (HO^\bullet) Alkoksil Radikali (RO^\bullet) Peroksil Radikali (ROO^\bullet) Hidroperoksil Radikali (HO_2^\bullet) Karbonat Radikali ($CO_3^{\bullet-}$) Karbondioksit Radikali ($CO_2^{\bullet-}$)	Ozon (O_3) Hidrojen Peroksid (H_2O_2) Organik Peroksidler ($ROOH$) Peroksinitrit Radikali ($ONOO^\bullet$) Peroksinitrik asid ($ONOOH$) Peroksonitrat (O_2NOO^-) Peroksomono karbonat ($HOOCO_2^-$) Hipobromik asid ($HOBr$) Hipoklorik asid ($HOCl$)
Reaktif Klorür Türleri	Reaktif Klorür Türleri
Klor radikali (Cl^\bullet)	Hipoklorik Asid ($HOCl$) Klor gazı (Cl_2) Nitril klorit (NO_2Cl) Brom klorür ($BrCl$) Kloraminler Klordioksit (ClO_2)
Reaktif Brom Türleri	Reaktif Brom Türleri
Brom radikali (Br^\bullet)	Hipobromik Asid ($HOBr$) Brom gazı (Br_2) Brom klorür ($BrCl$)
Reaktif Azot Türleri	Reaktif Azot Türleri

Azot Dioksit (NO_2^\bullet)	Nitrik asit (HNO_3)	Peroksinitrat (OONO^\ominus)
Nitrat Radikali (NO_3^\bullet)	Nitrosil katyonu (NO^+)	Nitril klorit (ClNO_2)
Nitrik Oksit (NO^\bullet)	Nitrosil anyonu (NO^\ominus)	Peroksinitrit (OONO^\ominus)
Diazot Trioksit ($\text{N}_2\text{O}_3^\bullet$)	Nitronyum katyonu (NO^{2+})	Dinitrojen trioksit (N_2O_3)
	Dinitrojen tetraoksit (N_2O_4)	
	Alkil peroksinitritler (ROONO)	
	Alkil peroksinitratlar (RO_2NO_2)	
	Peroksiasetil nitrat ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}_2\text{NO}_2$)	
	Peroksinitrik asit (ONOOH)	

1.5. Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif oksijen türleri, radikal olan ve olmayan oksijen merkezli türler olmak üzere ikiye ayrılabilir: Radikal olanlar süperoksit anyonu ($\text{O}_2^{\bullet -}$), peroksi radikali (ROO^\bullet), alkoksi radikali (RO^\bullet) ve hidroksi radikali (OH^\bullet)'dir. Radikal olmayan türler ise singlet oksijen (O_2^1) ve hidrojen peroksittir (H_2O_2). Diğer reaktif türler ise nitrik oksit (NO^\bullet), nitrik dioksit (NO_2^\bullet) ve peroksinitrit (OONO^\ominus) gibi azot bileşikleridir. Serbest radikaller, atomik veya moleküler orbitalinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren; genellikle enerji yüklü, yüksek reaktivite gösteren ve stabil olmayan, moleküllerdir (21, 22).

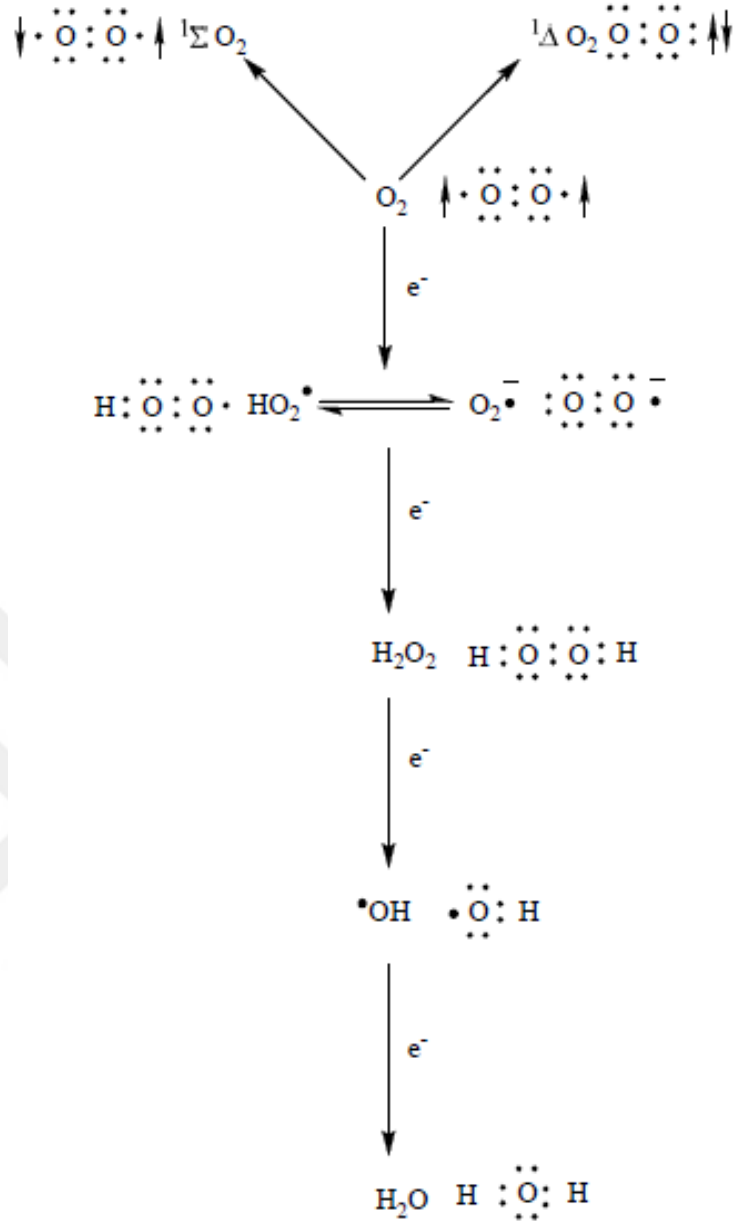
Moleküler oksijen (O_2), iki kovalent bağ yapmasına karşın; molekülün paramanyetik özellikte olmasından dolayı eşleşmemiş elektron içerdiğini gösterir. Dış orbitallerindeki iki elektron, spinleri aynı yönde ve farklı orbitallerdeyken molekül minimum enerji seviyesinde bulunmaktadır (23). Oksijen, serbest radikal tanımına göre bir diradikal gibi değerlendirilir. Diradikal oksijen, spin sınırlanması nedeniyle radikal özelliği olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girmesine rağmen, başka serbest radikallerle kolaylıkla reaksiyona girebilir (24).



Şekil 1.1. Moleküler Oksijen (24)

Organizmadaki pekçok oksidaz ve oksijenazın aktif merkezlerinde yer alan Fe⁺³ ve Cu⁺², gibi geçiş metalleri aracılığıyla moleküler oksijene bir elektron transferi yoluyla oksijenin spin sınırlaması aşılabilir. Spin sınırlamasını aşmanın başka bir yolu ise, enerji absorpsiyonu yoluyla oksijenin uyarılmış hale geçmesidir (25). Bunun sonucunda singlet oksijen meydana gelir.

Oksijen bulunan bir ortamda fiziksel ve kimyasal faktörlerle, zorunlu metabolik reaksiyonlar neticesinde oksijen radikalleri oluşur. Biyolojik sistemlerde bulunan serbest radikallerden oksijen radikalleri ilk sıradayer almaktadır. Bunların arasında süperoksit radikali, hidroksil radikali ve radikal olmayan hidrojen peroksit reaktif oksijen türleri (ROT) olarak bilinirler.



Şekil 1.2. Oksijenin Suya İndirgenmesi ve Diğer Oksijen Türlerinin Oluşumu (25)

1.5.1. Süperoksit radikali (O_2^\bullet)

Aerobik hücrelerin hemen hepsinde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi neticesinde süperoksit radikali oluşur. Süperoksit radikali, başlıca şu yollarla oluşmaktadır (25,26).

- Katekolaminler, hidrokinonlar, tetrahidrofolatlar, redükteflavinler, tiyoller gibi bazı biyolojik moleküllerin aerobik ortamda kendiliğinden oksidasyonu ile süperoksit meydana gelir.

2. Aktive haldeki fagositik hücreler (eozinofiller, monositler, nötrofiller, makrofajlar,), bakteri veya virüsün aktivasyonu için bol miktarda süperoksit üretirler.

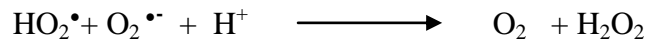
3. Mitokondriyal enerji metabolizması esnasında meydana gelen elektron kaçağı sonucu kullanılan oksijenin %1-3'ü süperoksit radikali yapımıyla sonuçlanır.

4. İndirgenmiş haldeki transizyon metallerinin kendiliğinden oksidasyonu sonucu süperoksit oluşur.

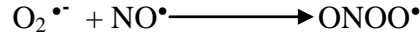


Süperoksit radikalının önemi, H₂O₂ kaynağı olması ve transizyon metal iyonlarının indirgenmesine neden olmasıdır. Yanısıra hücre ortamında oluşmuş süperoksit, oksitleyici olmasının yanı sıra indirgeyici gibi davranabilir. Örneğin; ferrisitokrom c ile reaksiyonunda indirgeyici gibi davranarak bir elektron kaybetmesi sonucu oksijene dönüşür. Epinefrinin oksidasyonunda ise bir oksidan gibi davranarak tek elektron alarak H₂O₂'ye indirgenir (27).

Süperoksit radikali düşük pH'larda daha reaktiftir ve oksidan bir tür olan perhidroksil radikalini (HO₂[•]) oluşturmak için protonlanır. Süperoksit radikali ve perhidroksi radikali kendi aralarında reaksiyona girdiğinde ise, biri yükseltgenirken diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunun sonucunda H₂O₂ oluşur.



Süperoksit radikalının fizyolojik bir serbest radikal türü olan NO[•] ile birleşmesi neticesinde olan peroksi nitrit meydana gelir ki; bu da reaktif bir oksijen türevidir. Bu yolla NO[•] normal etkisini kaybeder. Peroksinitritler ayrıca doğrudan proteinlere etki etme özelliğine sahiptirler.



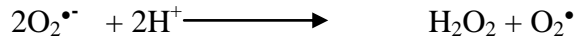
1.5.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Moleküler oksijenin etrafındaki moleküllerden iki elektron alması yada süperoksidin tek elektron alması neticesinde H₂O₂ oluşur.

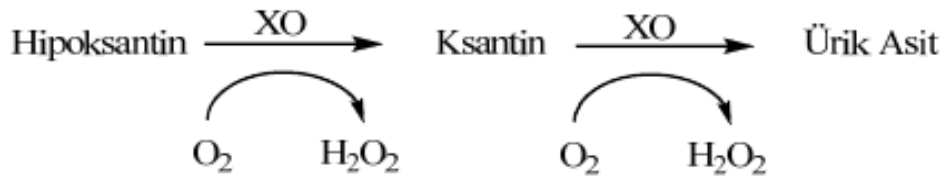


H₂O₂, yapısında çiftlenmemiş elektron içermemesinden dolayı radikal değildir, fakat biyolojik membranları kolayca geçerek hücrelerin arasına veya içine difüze olabilen uzun ömürlü bir oksidan türüdür (25,26).

Biyolojik sistemlerde H₂O₂'in temel üretimi süperoksidin nonenzimatik veya SOD katalizli dismutasyonu yoluyla H₂O₂'e dönüşmesiyle gerçekleşir.



Ayrıca, ksantin oksidaz (XO) ve aminoasit oksidaz gibi bazı oksidaz sınıfı enzimlerin faaliyeti neticesinde *in vivo* ortamda H₂O₂ üretilebilir (28).

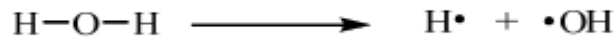


H₂O₂ bir radikal olmamasına rağmen, ROT sınıfındadır ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir role sahiptir. Bunun sebebi, geçiş metal iyonlarının varlığında Fenton reaksiyonu ile; süperoksit radikali varlığında ise Haber-

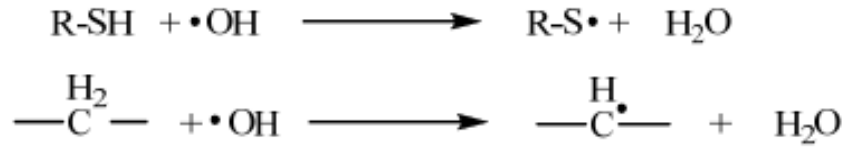
Weiss reaksiyonu ile en reaktif ve çok daha fazla hasar veren bir tür olan hidroksil radikaline dönüşür (29).

1.5.3. Hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$)

Hidroksil radikali, transsizyon metalleri varlığında H_2O_2 'in indirgenmesi sonucu (Fenton reaksiyonu) oluşur. Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonlaştırıcı radyasyonuna maruz kalması neticesinde de oluşur.



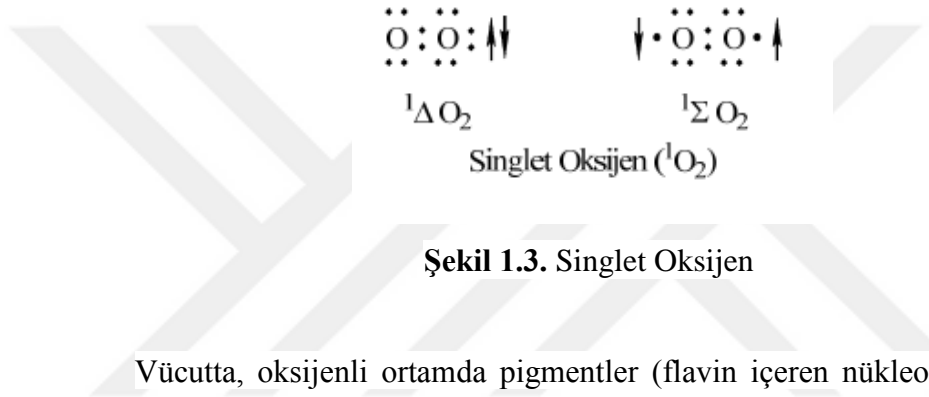
Yarılanma ömrü çok kısa olduğu halde, ortamda karşılaştığı her biyomolekül ile reaksiyona girer ve meydana geldiği yerde büyük bir hasara neden olur (25-27). Biyolojik sistemlerdeki en reaktif ve en hasar veren radikaldir. Hidroksi radikali, yağ asitleri ve tiyoller gibi moleküllerden tek proton kopararak karbon merkezli organik radikaller ($\text{R}\cdot$), organik peroksitler ($\text{RCOO}\cdot$), tiyil radikalleri ($\text{RS}\cdot$) gibi yeni yeni radikallerin meydana gelmesine neden olur.



Bu türlerden her biri, biyolojik bir molekülle reaksiyona girse bile özellikle elektronca zengin olan bileşikleri tercih ederler. Proteinler (aromatik yapıli amino asitler) ve nükleik asitler (pürin ve pirimidin bazları) ile çeşitli radikal tepkimeleri gerçekleştirir.

1.5.4. Singlet oksijen ($^1\text{O}_2$)

Moleküler oksijendeki elektronlardan birinin enerji alması ile kendi spininin ters yönünde olan diğer bir orbitalle yer değiştirmesi sonucu singlet oksijen oluşur. Singlet oksijen, çiftlenmemiş elektronu olmadığından dolayı radikal değildir. Oksijenin çiftlenmemiş elektronları paralel spinli olduğu için oksijendeki spin sınırlaması singlet oksijende yoktur; ayrıca epey reaktif bir oksijen bileşiğidir (27). Delta ve sigma olmak üzere iki formda bulunur. Delta formu daha düşük enerjili (92 kJ) olduğundan dolayı sigma formundan (155 kJ) daha uzun bir yarı ömüre sahiptir (30).



Şekil 1.3. Singlet Oksijen

Vücutta, oksijenli ortamda pigmentler (flavin içeren nükleotidler, bilirubin, retinal) tarafından ışığın absorblanması sonucu, $\text{O}_2^{\bullet-}$ 'nin dismutasyon reaksiyonu esnasında ve porfirya gibi porfirin metabolizması hastalıkları sonucu oluşabilir (25).

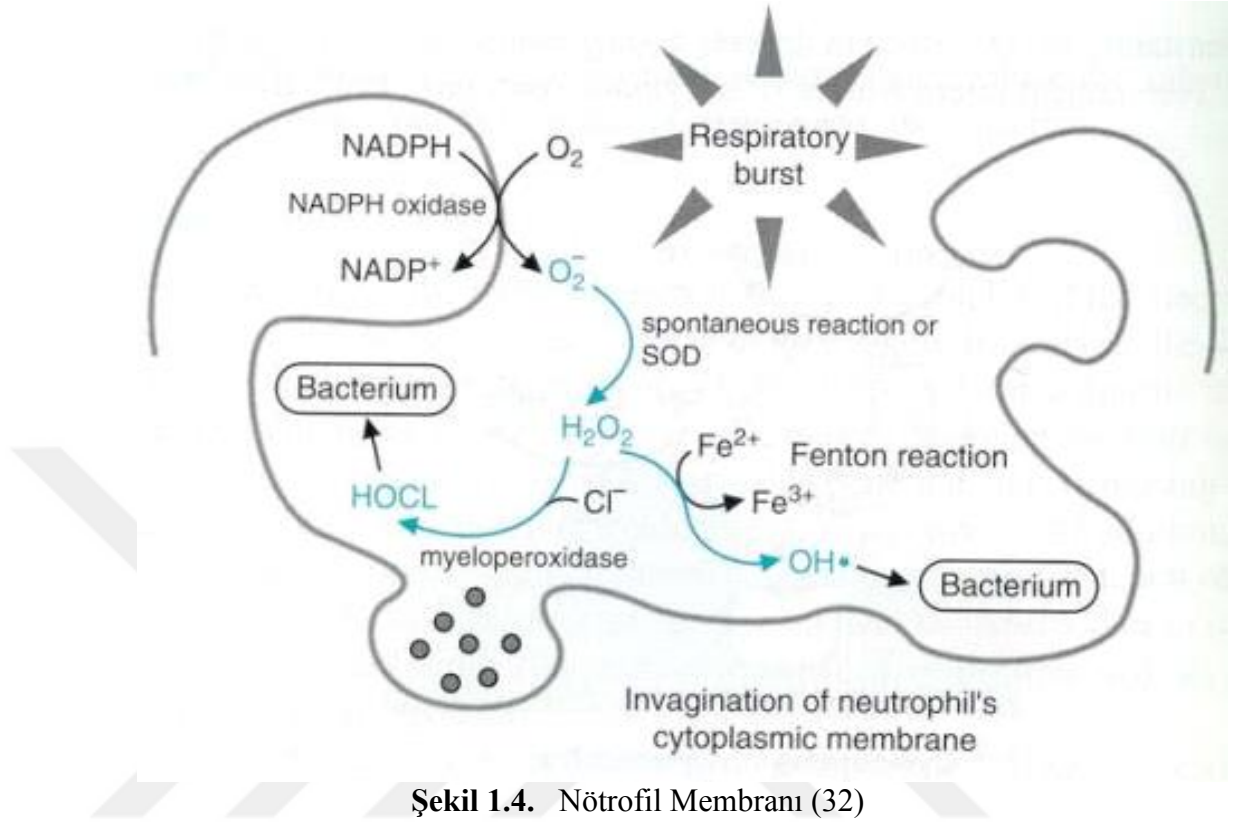
1.6. Hücredeki Reaktif Oksijen Kaynakları

1.6.1. Biyolojik Kaynaklar

1.6.1.1. Solunumsal Patlama

Aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller, eozinofiller biyolojik hedeflerin parçalanmasına neden olan hücreler, enfeksiyonlara karşı vücudun hücre sel yanıtını başlatırlar. Fagositik solunumsal patlama esnasında oksijen radikal türleri oluşur. Fagosite uğratılmış mikroorganizma veya bakteri, bu türlerin etkisiyle öldürülür. Fakat bu oksidan ürünler, hücrelerin antioksidan savunma sisteminin gücünü aştığı

durumda normal konakçı hücelere hasar verirler ve böylece birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol alırlar.



1.6.1.2. Radyasyon ve Çevresel Ajanlar

Hava kirliliği, çözücüler, anestezipler, sigara dumanı, pestisitler ve aromatik hidrokarbonlar serbest radikal oluşmasına yol açarlar.

1.6.1.3. Antineoplastik Ajanlar

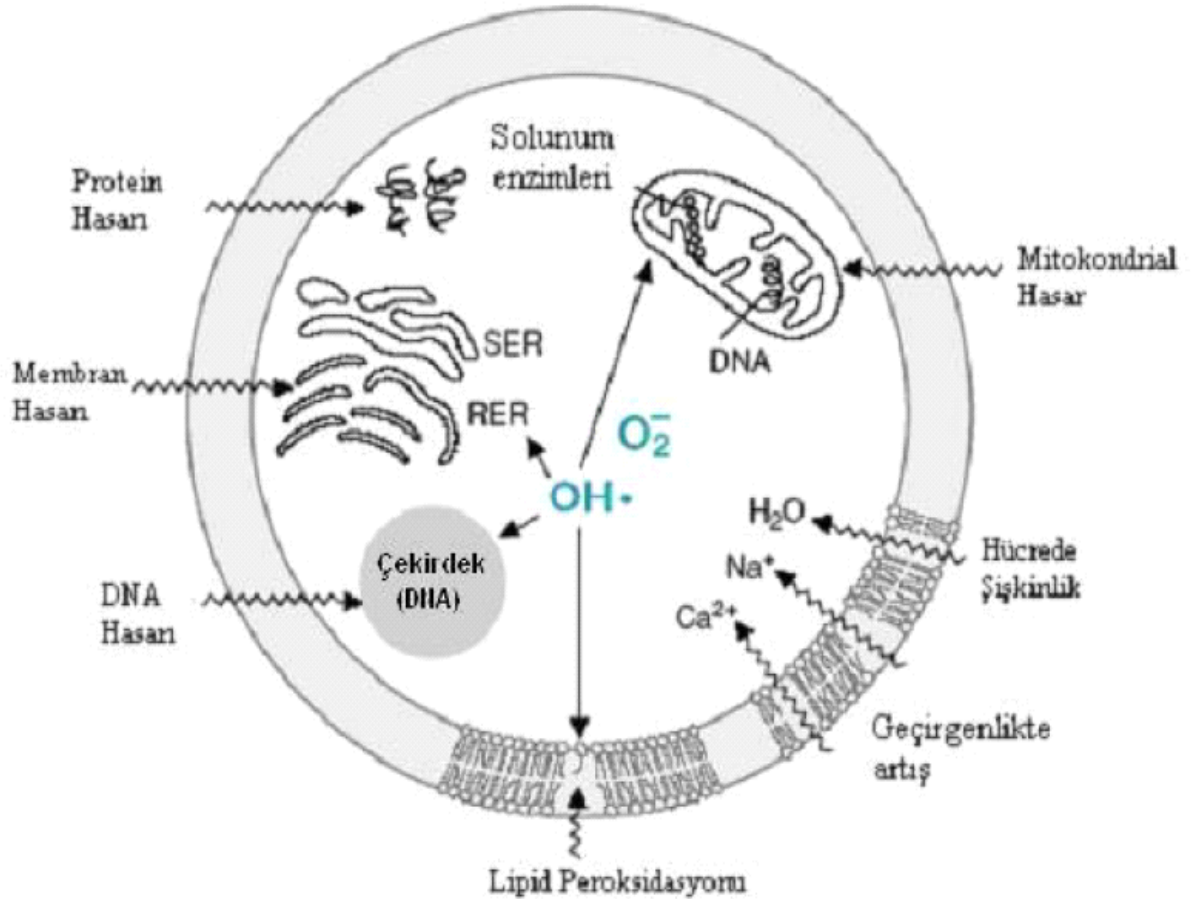
Nitrofurantoin, doxorubicin, adriksimicin, bleomisin bu sınıf ajanlardır. Doxorubicin, antikarsinojen bir ajan olup hücrenin DNA replikasyonunu inhibe eder. Bu esnada H_2O_2 ve $O_2^{\cdot -}$ oluşumuna ve sonuç olarak lipid peroksidasyonunun başlamasına yol açar (31, 33).

1.6.1.4. Stres

Sinirsel uyarılar katekolaminlerin sentezinde artışa neden olur (28). Başlıca serbest radikal kaynağı ise katekolaminlerin oksidasyonudur. Bu da, stres faktörünün birçok hastalığın patogenezindeki önemli bir rolünün serbest radikal oluşumuyla ilişkili olabileceğini göstermesi açısından önemlidir (5).

1.7. Serbest Radikallerin Etkileri

Kuvvetli reaktif olan serbest radikaller, hücrenin tüm bileşenleriyle kolaylıkla etkileşime girebilirler. Hücrenin savunma mekanizmaları yolu ile ortadan kaldırılmadıkları takdirde; biyolojik moleküllerle reaksiyona girmesi sonucu yeni serbest radikal türlerinin meydana geldiği zincirleme bir reaksiyon başlatırlar.

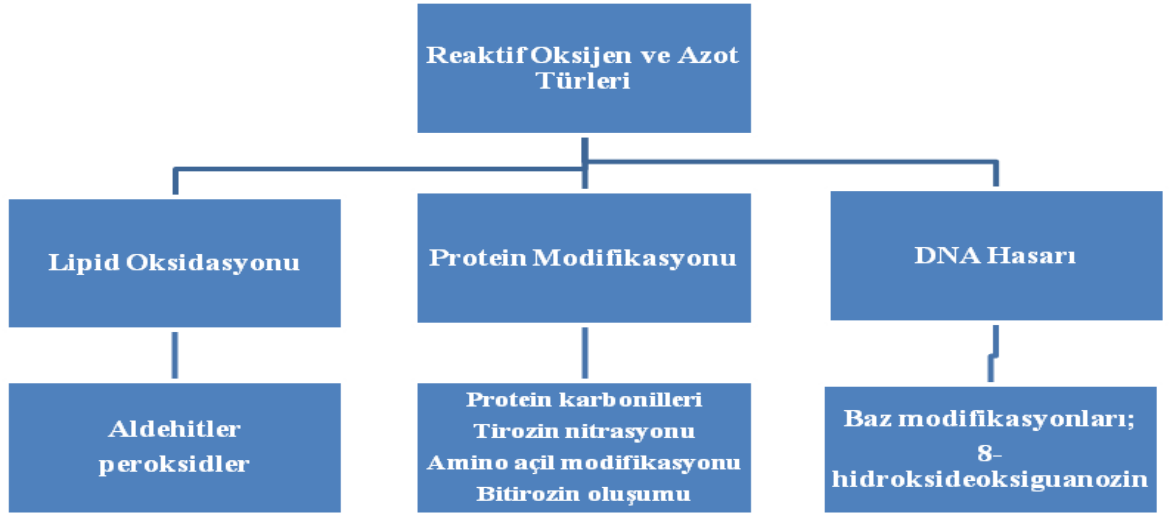


Şekil 1.5. Lipid Peroksidasyonu (31)

1.7.1. Oksidatif Stres

Organizmada sürekli reaktif oksijen ve azot türleri (ROT ve RAT) üretilmekte ve antioksidan sistem tarafından istenilmeyen bu etkiler giderilmektedir. Bu dengenin oksidanlar lehine bozulması durumu ise “Oksidatif Stres” olarak adlandırılmaktadır. Oksidatif stres durumunda, ROT ve RAT miktarında artış olması nedeniyle bu ürünlerin reaksiyon hızları artar. Bu durumdan başta lipitler, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere metabolizmadaki birçok sistem olumsuz etkilenir (34). Olumsuz etkilenen bu sistemler, diğer periferik sistemleri de etkilerler. Bu durum zincirleme olarak, radikalik zincir reaksiyonu sonlanıncaya kadar antioksidan sistem tarafından prosesin bir yerinde devam eder. Aksi durumda bu reaktif türler hücrenin direkt ya da dolaylı bir şekilde ölümüne neden olurlar (35).

Yüksek konsantrasyonlarda reaktif oksijen türleri hücre yapıları, nükleik asitler, lipidler ve proteinlerdeki hasarın önemli bir işaretçisi olabilirler. Hidroksil radikalının DNA molekülünün tüm bileşenleriyle reaksiyona girdiği ve purin ve pirimidinbazlarına ve aynı zamanda deoksiriboz iskelete de zarar verdiği bilinmektedir (36). Son yıllarda yapılan çalışmalarda oksidatif DNA hasarının göstergesi olarak baz hasarları gösterilmektedir. Cu^{2+} iyonları DNA’da G-C’den zengin olduğu bölgelerde bulunduğu için oksidatif hasara en çok maruz kalan bazguanin bazıdır. Bu nedenle en çok ölçülen baz hasarı 8-hidroksi-2'-deoksiguanozindir (8-OHdG). 8-OHdG, oksidatif DNA baz hasarının bir biyogöstergesi olarak kabul edilmektedir (37). Oksidatif hasar sonucu genetik materyalin kalıcı hasarı, mutajenez, karsinojenez ve yaşlanmanın ilk adımıdır.



Şekil 1.6. Reaktif Oksijen ve Azot Türleri (36)

1.7.2. Serbest Radikallerin Lipidlere Etkileri

Lipidler, serbest radikallere karşı en duyarlı olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarında ve gıdalarda bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin, serbest radikaller ile kolaylıkla reaksiyona girer ve peroksidasyon ürünleri oluşur. Çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA) serbest radikallerin etkisi sonucu oksidatif yıkıma uğrayarak nonenzimatik lipid peroksidasyonu olarak bilinen reaksiyon gerçekleşir ve aynı zamanda zincir reaksiyonu şeklinde devam ederler.

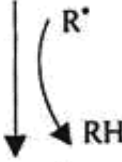
Lipid peroksidasyonu, organizmada meydana gelen serbest radikallerin özellikle hidroksiradiakalinin, membran yapısında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan tek bir hidrojen atomu ayrılır ve başlamış olur (radikal reaksiyonunun başlama safhası). Bu reaksiyon neticesinde, yağ asidi zinciri bir lipid radikali (L^*) özelliğine sahip olur. Aerobik koşullarda, konjuge dien yapısının moleküler oksijenle birleşmesi ile lipid peroksil radikalleri (LOO^*) meydana gelir. LOO^* oluşumu, membran yapısında bulunan başka çoklu doymamış yağ asitlerini etkilediğinden dolayı, yeni bir lipid radikallerinin (L^*) oluşmasına yol açtığı için önemlidir. LOO^* , açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid peroksitlerine ($LOOH$) dönüşür ve membran proteinlerine de saldırabilir. Bunun sonucu olarak da, reaksiyon otokatalitik olarak ilerler. Bu da lipid peroksidasyonunun ilerlemesinde bir aşamadır (25).

Hücre membranı ve intrasellüler membranlarda gerçekleşen lipid peroksidasyon reaksiyonu, serbest radikallerin tümüyle uyarılabilir ve redoks katalizörü olarak görev yapan transizyon metallerinin varlığında artar.



Başlama:

Çoklu doymamış yağ asidi (LH)



Lipid radikali (L $^{\bullet}$)

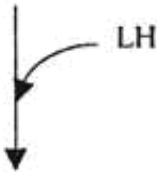
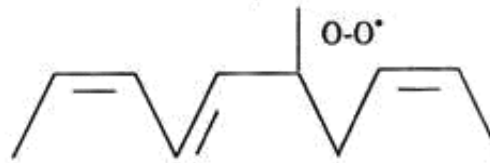


İlerleme:

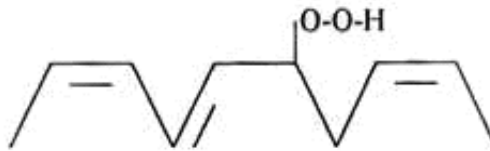
Dien konjugatı



Lipid peroksid radikali (LOO $^{\bullet}$)



Lipid hidroperoksid (LOOH)

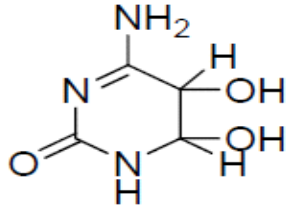


Parçalanma ürünleri (aldehitler ve diğer karbonil bileşikler, etan, pentan vs.)

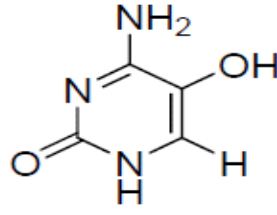
Şekil 1.7. Lipid Peroksidasyonu Parçalanma Ürünleri (38)

1.7.3. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

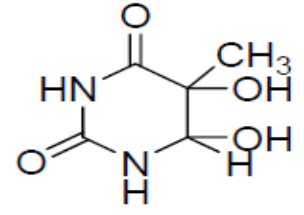
Proteinler, serbest radikallere karşı çoklu doymamış yağ asitlerinden daha az duyarlıdır; fakat bir proteinin aminoasit yapısına göre radikal hasarından etkilenme derecesi de değişir. Histidin, fenilalanin, triptofan ve tirozine gibi yapısında doymamış bağ bulunan; ayrıca metiyonin ve sistein gibi yapısında kükürt bulunduran aminoasitleri içeren proteinler serbest radikallerden çok kolay etkilenir (39). Bunun neticesinde sülfür radikalleri ve C merkezli organik radikaller meydana gelir. Bu reaksiyonlar neticesinde immunoglobulin G (IgG) ve albümin gibi çok sayıda disülfür bağı içeren proteinlerin tersiyer yapıları bozulur. Hemoglobinin yapısında bulunan demir (Fe^{+2}), süperoksit ve başka oksitleyici ajanlarla oksitlenmeye duyarlıdır ve oksijen taşımayan methemoglobin oluşumuna yol açar (28).



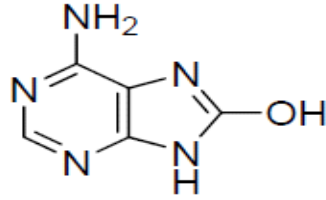
sitozin glikol



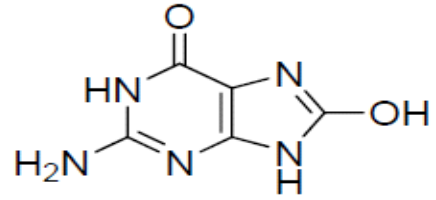
5-hidroksi sitozin



timin glikol



8-hidroksi adenin



8-hidroksi guanin

Şekil 1.9. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri (40)

1.7.5. Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkisi

Serbest radikaller, karbohidratların yapısında polisakkarit depolimerizasyon reaksiyonunu; özellikle de monosakkarit otooksidasyonu gibi etkilere sahiptir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile oluşan süperoksitler ve okzalaldehyitler, diyabet ve sigara içmeyle bağlantılı patolojik olaylarda rol oynar. Okzalaldehyitler,yanısıra DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme özellikleri sebebiyle antimitotik etkiye sahiptirler. Bu nedenle, kanser ve yaşlanma olaylarında da rol oynarlar.

Hiyalüronik asit, bağ dokunun önemli bir mukopolisakkaridi olup sinoviyal sıvıda bol miktarda bulunmaktadır. Hiyalüronik asidin organizmada oluşan serbest radikaller tarafından parçalandığı romatoit artrit gibi enflamatuvar eklem hastalıklarında bildirilmiştir (41, 42).

Organizmada gerçekleşen normal metabolizma reaksiyonlarında ve patolojik süreçlerde serbest radikaller oluşur. Oluşan serbest radikaller, hücresel savunma mekanizmaları ile ortadan kaldırıldığından dolayı, ROT üretimi antioksidan savunma

sistemlerince dengelenmektedir. Fakat bazen toksinlerin serbest radikallere metabolizeolması, fazla oksijen konsantrasyonuna maruz kalma, fagositik aktivasyondaki düzensizlikler ve kötü beslenme, diyetle antioksidan etkili bileşiklerin yeterli miktarda alınmaması gibi nedenlerle hücrede çok fazla ROT meydana gelebilir. Hücresel savunma mekanizmaları aracılığıyla elimine edilen miktardan daha fazla ROT oluşması durumunda “oksidatif stres” durumu meydana gelir. Oksidatif stres, “antioksidanlar ile oksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar tarafına kayarak hücre hasarına yol açması” şeklinde tanımlanır. Oksidatif stresin, ROT’ların sebep olduğu hücre hasarları olmak üzere birçok hastalığa katkısının olduğu düşünülmektedir. Yapılan pekçok çalışmada ülseratif kolit (43), iskemi/reperfüzyon hasarı (44,45), arteroskleroz, diabetes mellitus, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı (47,48), yaşlanma (46), sigara kullanımı ve hava kirliliğinin yol açtığı rahatsızlıklar ve akciğer hastalıkları (KOAİ gibi) (49); çeşitli kanser türleri; romatoid artrit, felç, hipertansiyon ve multiple sklerosis gibi otoimmün hastalıklar; inflamasyon, akut pankreatit, septik şok, alerji, astım, yaşlanmaya bağlı hastalıklar ve katarakt (50,40,25) gibi klinik durumlara serbest oksijen radikallerinin dahil olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, hastalıklara serbest radikallerin etkisi ve rolü incelenirken; serbest radikal oluşmasının bu hastalıkların sebebi mi sonucu mu olduğunun farkına varılmasının önemi vurgulanmaktadır.

1.8. Antioksidanlar

ROT oluşması ve bunların neden olduğu hasarları önlemek için vücutta çok sayıda savunma mekanizmaları bulunur. “Antioksidan savunma sistemleri” yada kısaca “antioksidanlar” olarak bilinen “antioksidan” terimi, uluslararası kabul edilen herhangi bir tanım ile kısıtlanmamıştır. Antioksidanlar, serbest radikalleri elimine etmek için karşılıklı etkileşimde bulunan endergonik ve ekzergonik kaynaklı çok sayıda bileşiklerdir. Bunlar, gıda kökenli antioksidanlar (E vitamini, karotenoidler, askorbik asit, lipoik asit gibi), antioksidan enzimler (glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, SOD gibi), metal bağlayıcı proteinler (albümin, seruloplazmin, ferritin, laktoferrin gibi) ve bitkilerde yaygın halde bulunan çeşitli antioksidan özellikteki bitkisel yapılardır.

“Gıdalardaki antioksidanlar, “kolayca oksitlenebilen bileşenlerin (yağlar gibi) oksidasyonunu engelleyebilen yada geciktirebilen az miktardaki maddeler” olarak tanımlanmıştır. Sadece lipidler değil protein, DNA ve karbohidrat gibi oksitlenebilen başka bileşenleri de kapsayan, “oksidasyona uğrayan substratlara nispetle düşük konsantrasyonlardaki substratların oksidasyonunu engelleyen veya geciktiren maddeler” olarak diğer bir tanım yapılmıştır (51). Antioksidanların oksidatif reaksiyonlara etkisi farklı şekillerde olabilir (52, 53):

a) ROT oluşumunu önleyen sistemler: Demir ve bakır iyonlarını bağlayan metal şelatlayıcılar, mitokondride doğal yoldan meydana gelen ROT’ları indirgeyebilen mitokondriyal sitokrom oksidaz gibi.

b) ROT’ları yakalayıp etkisini yok eden (nötralize eden) antioksidanlar: Flavonoidler, α -tokoferol, β -karoten, askorbik asit, indirgenmiş glutatyon, metiyonin, ürik asit, mukus gibi. Bu grup antioksidanlar radikalik zincir reaksiyonunun başlamasını inhibe eder yada zincir reaksiyonunun ilerlemesini engelleyerek radikal reaksiyonunu sonlandırırlar.

c) Oluşan radikalleri detoksifiye edici sistemler: ROT’ları toksisitesi az ürünlere dönüştürebilen enzim sistemleridir. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz, glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz gibi.

1.8.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanların sınıflandırılması farklılık göstermektedir. Doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar şeklinde sınıflandırıldığı (5) gibi enzim ve enzim olmayan antioksidanlar (53) olarak sınıflandırmalar da mevcuttur. Vücutta bulunan antioksidan savunma sistemindeki başlıca bileşenler ise; enzimler, metal iyonlarını bağlayabilen proteinler, suda ve yağda çözünen radikal tutuculardır (54).

Tablo 1.2. Antioksidanların Sınıflandırılması

Enzimler	Radikal Yağda çözünenler	Tutucular Suda çözünenler	Metala iyonlarını bağlayan proteinler
Süperoksiddismutaz	E vitamini	C vitamin	Ferritin (Fe)
Katalaz	B-karoten	Glutasyon	Transferrin (Fe)
GlutasyonPeroksidaz	Bilirubin	Ürikasit	Laktoferrin (Fe)
GlutasyonRedüktaz	Ubikinon	Sistein	Albumin (Cu)
Glukoz-6-Fosfat Dehirdogenaz	Melatonin		Miyoglobin (Fe)
Glutasyon S Transferaz	Flavonidler	Mannitol	Seuloplazmin (Cu)
	Lipoik Asit		

1.8.1.1. Kaynaklarına Göre Antioksidanlar

Antioksidanlar kaynaklarına göre sınıflandırıldıklarında endojen ve eksojen olmak üzere ikiye ayrılır. Bunlardan endojen antioksidanlar ise enzimatik ve nonenzimatik olarak iki grupta incelenir.

Tablo 1.3. Kaynaklarına Göre Antioksidanlar

ENDOJEN	EKSOJEN
<i>Enzimatik</i>	Albumin
Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	Aneztezikler
Glutasyon Redüktaz (GSH-R)	Asetil Sistein
Glutasyon-S-Transferaz (GST)	Besinlere Eklenenler
Hidroperoksidaz	-BHA (Bütilllenmiş Hidroksil Anilin)

Katalaz (CAT)	-BHT (Bütillenmiş Hidroksil Toluen)
Peroksidaz	- Etoksiguin
Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz (Solunum zinciri son enzimi)	- Fe Süperoksid Dismutaz (SOD)
Süperoksid Dismutaz (SOD)	- Propil Gallat
	- Sodyum Benzoat
Nonenzimatik	Desferroksamin (Fe tutucu)
	DMSO (Dimetil Sülfoksit)
	Ebselen
Albumin	Flavonoidler
Askorbik asid (C vitamini)	Kalsiyum Kanal Blokerleri
Alfa- Tokoferol (E vitamini)	Ksantin Oksidaz İnhibitörleri
Beta-Karoten	- Allopürinol
Bilirubin	- Folik asid
Ferritin	- Oksipürinal
Glutatyon	- Pterin Aldehit
Haptoglobin	Mannitol
Hemoglobin	Probukol
Laktoferrin	Rekombinant
Melatonin	Antioksidan Enzimler (r-SOD)
Retinoik asid	Serüloplazmin
Seruloplazmin	Steroid Yapıda Olmayan
Sistein	Antienflamatuarlar
Transferrin	Troloks
Ubikinol	Taurin
Ürat	

1.8.1.2. Endojen Kaynaklı Antioksidanlar

Endojen kaynaklı antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan (nonenzimatik) antioksidanlar şeklinde ikiye ayrılırlar (55).

1.8.1.3. Enzimatik Antioksidanlar

Tablo 1.4. Başlıca Enzimatik Endojen Antioksidanlar

Antioksidan	Reaksiyonu
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Süperoksit serbest radikalının ($O_2^{\cdot -}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) radikallerinin moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. ($2O_2^{\cdot -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$)
Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	Hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Özellikle eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan enzimdir. $H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$
Glutasyon Redüktaz	GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan Okside Glutasyonu (GSSG) tekrar indirgenmiş Glutatyona (GSH) dönüşümünü kataliz eder.
Glutasyon S-Transferaz (GST)	Lipid peroksitlere karşı GSH-Px aktivitesi göstererek antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.
Katalaz	Hidrojen peroksidi (H_2O_2) ve hidroksil (OH) radikallerinin oluşumunu önlemek için bunları suya ve oksijene parçalar.
Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz	Solunumun zincirinin son enzimi olup, Süperoksidi ($O_2^{\cdot -}$) detoksifiye eder.

1.8.1.4. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Tablo 1.5. Enzimatik Olmayan (Nonenzimatik) Antioksidanlar

Antioksidan	Reaksiyonu
Melatonin	Lipofilik özellik göstermesinden dolayı hücrenin hemen hemen bütün organellerine hatta hücrelerine kadar ulaşarak geniş bir dağılım gösteren melatonin, hidroksil ve süperoksit radikallerini tutarak antioksidan etki gösterir.
Seruloplazmin	Ferro demiri (Fe^{2+}) ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.
Transferrin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu önler
Laktoferrin	Düşük pH'lı ortamlardaki demir iyonlarını bağlar.
Glutasyon (GSH)	Karaciğerde sentezlenen bir tripeptittir. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrositleri, lökositleri, göz lensini oksidatif hasara karşı korur.
Sistein	Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.
Ürik asit	Genelde metal bağlayıcı olarak çalışırken değişik radikalleride toplar.
Glikoz	Hidroksil radikali gidericisidir.
Albumin	HOCl radikali toplar. Proteini ve metal iyonlarını bağlar.
Bilirubin	Önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır.

1.8.1.5. Eksojen Kaynaklı Antioksidanlar

Eksojen antioksidanlar; vitaminler ve ilaç antioksidanları şeklinde sınıflandırılır (55).

1.8.1.6. Vitamin Antioksidanlar

Tablo 1.6. Vitamin Eksojen Antioksidanlar

Antioksidan	Reaksiyonu
Vitamin E (α -tokoferol)	Süperoksit, hidroksil radikallerini indirger. Membran lipidlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.
B-karoten	Serbest radikal türlerini toplar.
Vitamin C (askorbik asit)	Hidroksil radikal gidericidir ve tokoferölü indirger. Kollagen sentezinde lizin ve prolinin hidroksilasyonu için gereklidir.
Koenzim Q (ubikinon)	Mitokondriyal enerji metabolizmasında görev alan ve bütün canlılarda çeşitli oranlarda bulunan vitamin benzeri bir antioksidandır. B3 vitamini ile DNA onarımında rol almaktadır. Vücut tarafından sentezlendiği gibi dışarıdan da alınabilir.

1.8.1.7. İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar

Tablo 1.7 İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar

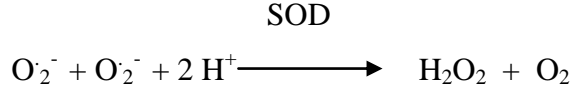
Antioksidan	Reaksiyonu
Allopurinol, oksipurinol, pterin aldehit, tungsten	Ksantin oksidaz reaksiyonunda süperoksit üretimini inhibe eder.
Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuarlar	NADPH oksidaz inhibitörüdürler.
Trolox-C	Vitamin E analogu olarak görev yapar.
Ebselen, asetilsistein	Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) artırır.
Mannitol	Hidroksil radikalini toplayıcı etki gösterirler.
Desferroksamin	Serbest ferri demiri (Fe^{3+}) bağlar.
Demir şelatörleri	Hücre içine girerek serbest demiri bağlayarak, fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikali oluşumunu engeller.

1.9. Enzimatik Savunma

Hücre ortamında oksijenin metabolize edildiği her yerde, antioksidanlar oksijen ara metabolitlerini gidermek için hızlı ve spesifik bir şekilde çalışırlar. Antioksidan savunmada öncelikli etkili olanlar enzimatik antioksidanlardır. Bunlar SOD, katalaz, GP_x ve glutasyon redüktaz gibi enzimlerdir.

1.9.1. Süperoksid Dismutaz (SOD)

SOD (EC 1.15.1.1), reaktifliği yüksek olan süperoksid serbest radikalini daha sonra katalaz ve GP_X tarafından yok edilebilir diye daha az reaktif olan hidrojen perokside dönüştürür.



SOD'ın başka bir görevi ise dehidratazları (dihidroksi asid dehidrataz, akonitaz, 6-fosfoglukano dehidrataz ve Fumaraz A ve B) süperoksid serbest radikalinden kaynaklanan inaktivasyona karşı korumaktır (56).

SOD'lar kofaktörlerine göre dinükleer Cu, Zn içeren ve mononükleer Mn, Fe ve Ni içerenler olmak üzere dört sınıfa ayrılmıştır (57). Cu/Zn-SOD ağırlıklı olarak ökaryotların sitosollerinde, kloroplastlarda ve bazı bakteri türlerinde, Mn-SOD ökaryot mitokondrisinde ve prokaryotlarda, Fe-SOD ise prokaryotlarda bulunur (58).

1.9.2. Nikel Süperoksid Dismutaz

Ni-SOD, *Streptomyces* sp. ve *Streptomyces coelicolor*'un sitosolik fraksiyonlarından saflaştırılmıştır. Herbiri 13.4 kDa'luk dört alt birimden oluşmuştur. Amino asit kompozisyonu Fe-SOD, Mn-SOD ve Cu/Zn-SOD'dan farklılık gösterir (63).

1.9.3. Katalaz

Katalaz (CAT) (EC 1.11.1.6), 60 kDa'luk 4 altbirimden oluşan HEM grubu içeren tetramerik bir enzimdir. Bu nedenle, her bir molekülünde 4 ferriprotoporfirin içerir ve molekül ağırlığı 240 kDa'dur. Katalaz bilinen en etkin enzimlerdendir (64). Peroksizomlarda lokalize olurlar ve SOD'un neden olduğu H₂O₂'i, katalaz peroksidazlarla beraber su ve moleküler oksijene dönüştürür. Katalaz aktivitesi eritrosit, böbrek ve karaciğerde yoğundur (65).



1.9.4. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Glutasyon peroksidaz (GPx) (EC 1.11.1.19), selenyum içeren ve çeşitli hidroperoksidlerin glutasyon ile indirgenmesini katalizleyerek memelileri oksidatif strese karşı koruyan bir enzimdir.



GPx'in H_2O_2 'e karşı K_m 'i katalaza göre daha azdır. Düşük konsantrasyonlarda H_2O_2 'i glutasyon peroksidaz enzimi parçalar ve yüksek konsantrasyonlarda ise katalaz enzimi aktivite gösterir.

1.9.5. Glutasyon-S-Transferaz (GST)

Glutasyon-S-transferazlar (GST) (EC 2.5.1.18), detoksifikasyon enzimlerinin önemli bir sınıfıdır. GST'lar bir tripeptid olan glutasyonun lipofilik bileşiklerin elektrofilik merkezlerine konjugasyonunu katalizleyerek, çözünürlüğünün artmasına ve hücreden salgılanmasına yardım eder. Oksidatif stres esnasında, makromoleküllerin *in vivo* yıkılma ürünleri olarak oluşan reaktif doymamış karboniller, reaktif DNA bazları, epoksidler ve organik hidroperoksidler gibi endojen substratları da içeren geniş bir substrat spesifitesine sahiptirler. GST'ler dokuları oksidatif hasarlara ve oksidatif strese karşı korumada hayati önem taşırlar.

1.9.6. Glutasyon Redüktaz

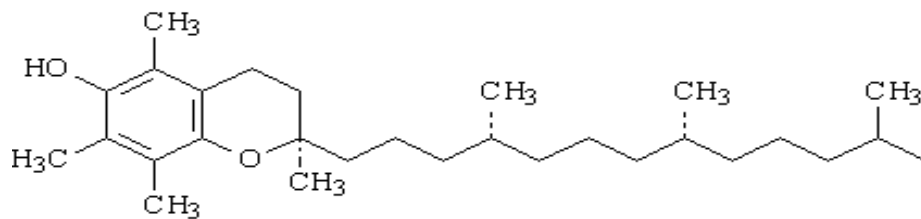
Glutasyon redüktaz (EC 1.8.1.7), yükseltgenmiş glutasyonu indirgenmiş hale çeviren 2 alt birimden oluşan bir dimerdir. Her bir altünite NADPH bağlayan alan, FAD bağlayan alan ve arayüz alan olmak üzere 3 yapısal alan içerir. Glutasyonun indirgenme reaksiyonu sırasında elektronlar sıklıkla NADPH'tan FAD'a transfer edilir (64). Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarına karşı gereklidir ve majör kaynağı pentoz fosfat yoludur (66).

1.10. Non-Enzimatik Antioksidan Savunma

Non enzimatik antioksidan savunmada esansiyel mikronutrient bileşiklerin önemli payı vardır. Askorbat (C vitamini), suda çözünen önemli bir antioksidandır. İndirgeyici gücü radikal ve radikal olmayan redoks reaksiyonlarında kullanılır.

1.10.1. Alfa tokoferol (E Vitamini)

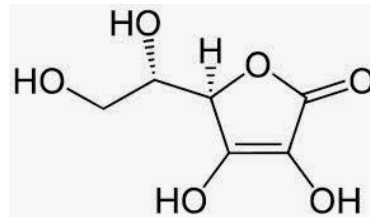
E vitamini etkisine sahip bileşikler, kimyasal olarak tokoferoller olarak tanımlanır. Bunlardan E vitamini aktivitesi en çok olan α - tokoferoldür (67). Tokoferoller besinlerde başta soya, buğday ve pamuk yağına bulunur (68). Vitamin E, tokoferol ve tokotrienol türevlerinin tümü için genel bir tanımdır. Eksojen kaynaklı olan E vitamini, dokularda bulunan en önemli lipofilik antioksidandır. E vitamini, serbest radikal ve tekli oksijen tutucu özelliğe sahip oldukça aktif bir yapıdadır (69). E vitamininin bazı hastalıkların tedavisinde faydalı olduğu saptanmıştır. Lipidperoksidasyonunu engelleyerek vücuttaki biyolojik sistemi korur; oksitleyici ajanların sebep olduğu kemikteki kalsiyum kaybını engeller. E vitamininin tokotrienol türevi, göğüs kanserinin ilerlemesini önlediği ve kandaki kolesterol seviyesini indirgeyici etki gösterdiği belirlenmiştir (70).



Şekil 1.10. Alfa Tokoferol (E Vitamini)

1.10.2. Askorbik Asit (C Vitamini)

Oldukça basit yapıda bir vitamin olup, beyaz kristal halde bir tozudur. Askorbik asit özellikle meyve ve sebzelerde bulunur. Limon, portakal, çilek, domates, yeşil biber vs. fazla miktarda askorbik asit ihtiva ederler (68). Aynı zamanda birçok memeli türü karaciğerindeki glikozdan C Vitamini(askorbik asit) sentezlenme yeteneğinde olmasına rağmen insanlar için bu mümkün değildir. Bunun nedeni insanlarda askorbik asit sentezi için esansiyel olan gulonolakton oksidaz enziminin olmayışdır (71). C vitamini insanda hastalıklara yol açabilecek potansiyele sahip birçok türü okside edebilmektedir (72). Bu türler oksijen radikalleri (süperoksit, hidroksil radikali, peroksil radikaller), sülfür radikalleri ve nitrojen-oksijen radikalleri ve hipokloröz asit, nitrozaminler, nitroz asit bileşikleri, ozon gibi radikal olmayan reaktif bileşiklerdir (73). C vitamini kollojen doku sentezinde, metal iyonları metabolizmasında, antihistamin reaksiyonlarında ve bağışıklık sisteminin geliştirilmesinde gereklidir. Ayrıca kalp damar hastalıkları, çeşitli kanserler ve sinirsel rahatsızlıklar gibi dejeneratif hastalıkların riskini azaltmada, serbest radikallerin indüklediği DNA hasarlarını önlemede ve katarakt gelişimine yol açan oksidanları yok etmede önemli role sahiptir. Askorbik asidin N-nitroso bileşiklerin oluşumunu inhibe ederek kanseri önlediği ve bağışıklık sistemini uyardığı ileri sürülmektedir (74).

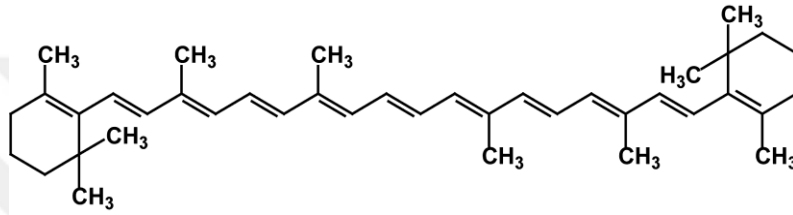


Şekil 1.11. Askorbik Asit (C Vitamini)

1.10.3. Beta-karoten

Likopen gibi hidrokarbon karotenoidler sınıfındaki β -karoten, bitkilere sarı, kırmızı ve turuncu renklerini verir. β -karoten, başta havuç gibi turuncu renkli meyve

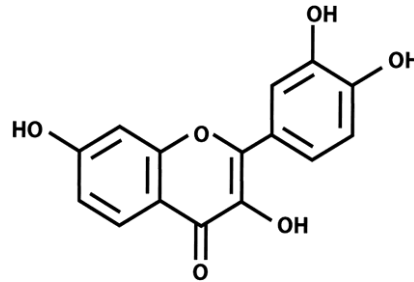
ve sebzelerde bol miktarda bulunmakla beraber; ısıya, ışığa ve oksijene son derece hassastır. Bu sebeple, gıda endüstrisinde antioksidan ve renk katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (75). Ayrıca β -karotenin, A vitamininin provitamini olup vücut A vitamininden yoksun kaldığında vitamin A'ya dönüşme özelliği vardır. β -karotenin başka karotenoidler gibi yağda çözünme özelliğine ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Homojen lipid çözeltilerinde, membranlarda ve deintakt hücrelerde, β -karoten üzerinde çok sayıda çalışma yapılmış ve tokoferellere kıyasla antioksidan aktivitesinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Buna rağmen β -karoten, lipid peroksidasyon reaksiyonlarına karşı lipozomları koruma yeteneğine sahiptir (76).



Şekil 1.12. Beta-karoten

1.10.4. Flavonoid

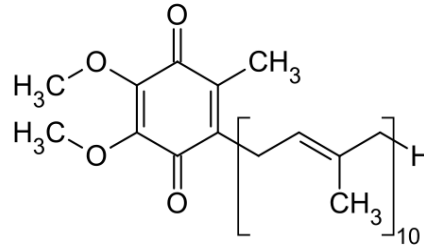
Flavonoidler, önemli seviyede antioksidan ve şelatlama özelliklerine sahip difenilpropanoidler olup genel olarak bitkilerde bulunurlar fakat insan vücudunda sentezlenememektedirler. Flavonoidler, bitki ekolojisinde çeşitli rollere sahiptir. Örneğin; meyvelerdeki ve çiçeklerdeki sarı renkten kırmızıya hatta koyu mora kadar çeşitli renklerden sorumludurlar. Flavonoidler, serbest radikal savma yeteneğine sahip olmaları; hücre çoğalmasını inhibe edici, enzim aktivitelerini düzenleyici, antibiyotik ve antiallerjen özellik taşımaları; iltihabı, ishali ve ülseri önleyici ilaç gibi görev yaptıklarından ötürü önem taşımaktadır (77).



Şekil 1.13. Flavonoid

1.10.5. Koenzim Q

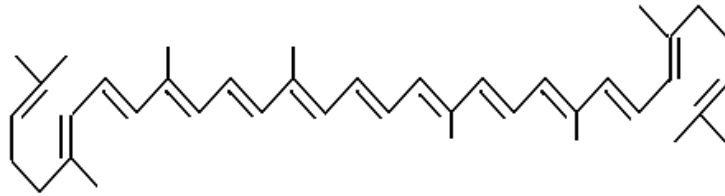
Özellikle kanser ve belli başlı nörolojik hastalıklara olan pozitif etkilerinden dolayı uzun zamandır gündemde olan koenzim Q, önemli bir antioksidandır. Vücut tarafından üretildiği gibi diyet yolu ile de alınabilir. Her ne kadar ciğer, böbrek ve kalp gibi et ürünlerinde ve balıkta yüksek miktarda bulunmasına rağmen, diyete takviye amacıyla alınan koenzim Q hapları ile vücuda alınması daha etkilidir (78).



Şekil 1.14. KoenzimQ

1.10.6. Likopen

Alifatik bir hidrokarbon olan likopen, doğal olarak bulunan yaklaşık 600 karotenoidden bir tanesidir (79-81). Likopen; domates, karpuz, pembe greyfurt, kuşburnu ve papayada bulunur ve onlara rengini veren en önemli karotenoiddir (82). Diğerkarotenoidbileşikleri gibi likopende sıcaklığa karşı dayanıklıdır (83).



Şekil 1.15. Likopen

1.11. İyi Bir Antioksidanın Özellikleri

- *Fizyolojik olarak zararsız olmalıdır.
- *Yağ veya yağlı ürünlerin kokusunu, tadını ve görünüşünü etkilememelidir.
- *Yemeklerin pişirilmesi esnasında yağ ve bununla hazırlanmış besinleri etkilememelidir ve aktif kalmalıdır.
- *Yağda yeterli miktarda çözünmeli ve yağla karışabilmelidir.
- *Küçük derişimlerdebile etkili olmalıdır.
- *Kolay elde edilebilmelidir.

1.12. Antioksidanların Faydaları Nelerdir?

Antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu bütün rahatsızlıklara karşı vücudu korur. Başta kalp rahatsızlıkları, diyabet, makuladejenerasyonu ve kanser gibi hastalıklar olmak üzere bulaşıcı özellik gösteren hastalıklara karşı da koruyucu önlem oluşturur. Antioksidanlar, bu rahatsızlıkların tedavisinde değıl, bu rahatsızlıklara yakalanmamak için koruyucu bir önlem olarak kullanılmalıdır. Serbest radikaller, hastalıklara yol açmasının yanısıra ileri yaşlarda ortaya çıkması tahmin edilen çoğu hastalığın da daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına neden olur. Bu açıdan bakıldığında, antioksidanların yaşlanma belirtilerini de geciktirdiğı çok rahatlıkla gözlemlenebilir (84).

1.13. Antioksidanlar ve Sağlık

Vücutta gerçekleşen ve oksidasyon reaksiyonları sonucunda ortaya çıkan serbest radikaller, özellikle DNA üzerinde hasara yol açarak yaklaşık 80 farklı hastalığa temel oluştururlar. Enfeksiyon dışı olan bu hastalıkların başında kalp ve beyin damarlarının tıkanmasına bağılı hastalıklar, kanserler ve artrit gelir.

ROT, vücutta metabolik yolla oluşabileceğı gibi UV ışınları, radyasyon, çevre kirliliğı, virüsler, sigara dumanına maruz kalması, stres, alkol, enfeksiyon ve bazı ilaçların alımıyla dameydana gelmektedir. Antioksidanlarca zengin beslenme, bazı

hastalıkların görülme sıklığını azaltmaktadır. Güneydoğu Asya'da yaşayanlarda meme kanserinin; Fransızlarda kalp hastalığının az görülmesi gibi.

Sebze ve meyvelerdeki lifler, tüketilen besinlerle birlikte alınan çeşitli zararlı maddeleri kendine bağlayarak dışkı ile vücuttan atmaktadır. İçerdikleri doğal antioksidanların (özellikle de flavonoidler ve polifenoller gibi), ROT aracılığı ile meydana gelen doku hasarlarına karşı koruyucu etkileri bulunmaktadır. Bu sebeple Dünya Sağlık Örgütü (WHO), günde 5-9 porsiyon sebze ve meyve tüketilmesini önermektedir (85).

1.14. Benzimidazoller

Farmakolojik endüstrinin yüz yüze kaldığı en büyük sorunlardan biri araştırmanın geliştirilmesi ve üretimin artırılmasıdır. Önemli potansiyel ilaç adayı (model ilaç) bileşikleri tanımlamak için sentez kimyasına ve biyolojik incelemeye büyük yatırımlar yapılmaktadır. Tasarlanmış biyolojik özellikte bileşiklerin geliştirilmesi zaman alıcı ve pahalıdır. Netice olarak fonksiyonel özellikte değerli bileşiklerin hızlı ve ekonomik sentezlenmesine ilişkin teknolojiye ilgi artmaktadır. Bu bağlamda ilaç kimyası teknolojik ilerlemelerden son derece yararlanmaktadır. Günümüz dünyasının ölümcül hastalıklarının tedavisi için sayısız kemoterapik madde geliştirilmiş ve kullanılmış olmasına rağmen, tümör hücrelerine karşı gelişen direnç bu hücrelerin yok edilmesini zorlaştırmıştır. Bu sebeple çoğu zaman hastalığın tamamen ortadan kaldırılması mümkün olmamaktadır. Buna rağmen ilaca dayalı tedavi yaklaşımları, hala en çok uygulanan yöntemleri oluşturmaktadır. Bu kapsamda potansiyel biyolojik özellikte maddelerin sentezi için etkili yöntemlerin geliştirilmesi günümüzün önemli bir ilgi alanıdır (86).

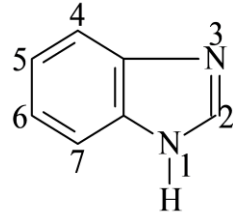
Hızla gelişen ve durmaksızın ilerleyen teknoloji, çevre kirliliği, radyasyon, kontamine sular, tarım ilaçları, ağır metaller ve canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması gibi birçok etken insan vücudunda kaçınılmaz olarak serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Serbest radikaller, oksijenin oldukça reaktif formları olup, vücut hücrelerini tahrip etmektedir. Bu da kalp damar hastalıkları, kanser, katarakt, diyabet, karaciğer tahribatı ve diğer pek çok hastalığa

davetiye çıkarmaktadır. Bu hastalıklara çözüm getirmek öncelikle serbest radikallerin olumsuz etkilerini bertaraf etmek ve hastalıkların oluşumunu engellemekle gerçekleşebilir (87).

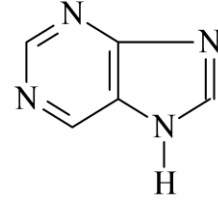
Antioksidanlar serbest radikallerin etkilerini yok edici sistemlerdir. Vücutta ROT' ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek üzere enzimatik veya enzimatik olmayan birçok endojen antioksidan savunma mekanizması bulunmaktadır. Bunun yanında bazı ilaçlar, vitaminler ve sentetik gıda antioksidanları da ekzojen antioksidanlar olarak değerlendirilebilir (88).

İnsan ve veteriner ilaçlarının yapımında antihelmintik olarak kullanılan benzimidazol önemli bir heterosiklik bileşiktir. Benzimidazol türevlerinin DNA yapısına bağlanma ilgisi oldukça yüksektir. Bu özellik, benzimidazollerin biyolojik aktivite göstermesine neden olmaktadır (89,90).

Bu ilginin nedeni benzimidazol yapısının kimyasal olarak aktif olması ve türevlerinin farklı biyolojik etki göstermesidir. Bu farmakolojik aktiviteler arasında antihelmintik (91,92), antibakteriyel (93,94), antiviral (95,96), H₂ reseptör bloke edicisi, antifungal (97,98), antihistaminik (99), antiprotozol (100), antiülser (101), antikanser (102-104), antitüberküloz (105), antikonvülzan (antiepileptik) (106), antidiyabetik (107), antihipertansif (108,109), antioksidan (110), analjezik (111,112), anti-inflamatuar (113)ve tirozin kinaz inhibitörü (114) özellikleri sayılabilir. Benzimidazol türevlerinden bazıları, hepatit C, HIV, sitomegalo virüs, HSV-1 uçuk, hepatit B ve RNA gibi farklı virüslere karşı da etkilidir (115-117). Biyolojik etki zenginliği, yapının organizmaya yabancı olmamasından kaynaklanmaktadır. Önemli biyolojik etkinlikleri olan histidin ve histaminin yapısında imidazol; B₁₂ vitamininin yapısında ise benzimidazol bulunmaktadır. 1944'de benzimidazolün adenine yapısal olarak benzerliğinin belirlenmesi, bakteri ve mantarların çoğalmasına karşı inhibisyon etkisi göstermesi bu bileşiklere olan ilginin artmasına neden olmuştur (117,118). Bu durum benzimidazol türevlerinin potansiyel antiviral ilaçlar olarak sentezlenmesinde önemli bir katkı sağlamıştır (120,121).



Benzimidazol

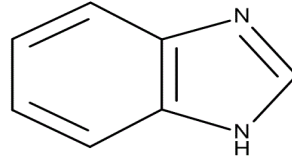


Adenin

Şekil 1.16. Benzimidazol ve Adenin Yapısı

1.14.1. Benzimidazolun Tanımı ve Yapısı Hakkında Genel Bilgiler

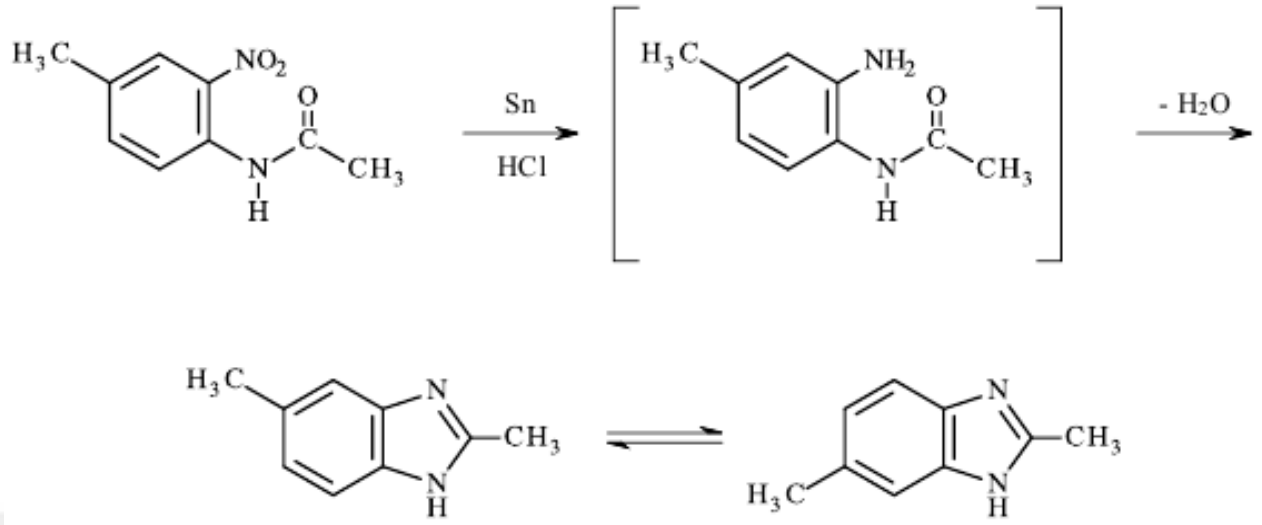
Benzimidazol, Şekil 1.17'deki gibi bir imidazol halkası ile bir benzen halkasının birleşmesinden oluşmaktadır (122).



Şekil 1.17. Benzimidazol

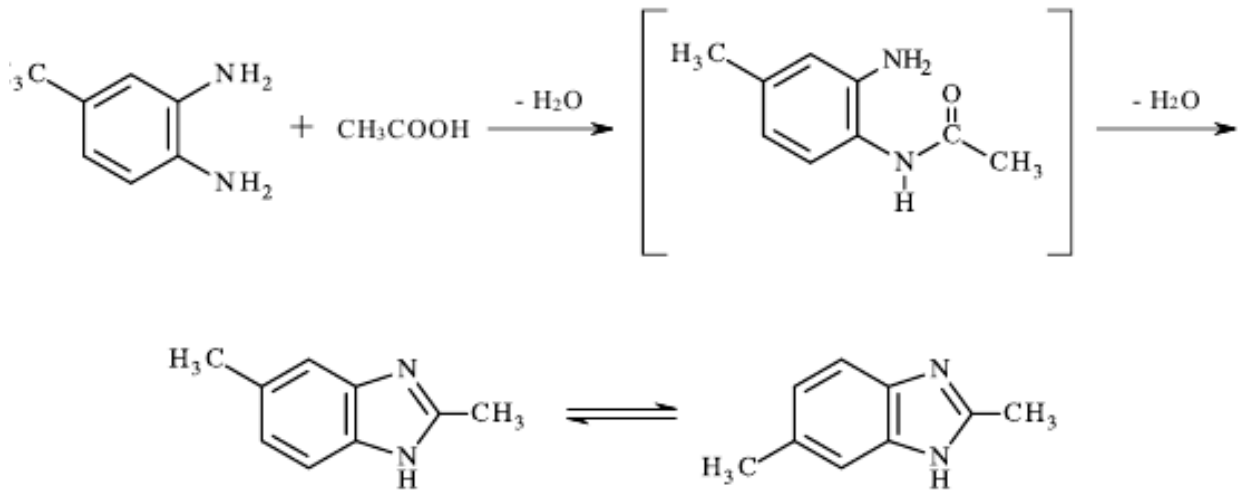
Biyolojik aktivite bakımından etkili olan benzimidazol bileşiklerinin kapsamında olan ve iki benzimidazol halkasını yapısında içeren bileşiklere bisbenzimidazol denir. Bu yapılarında bazı biyolojik özellikleri bakımından (örneğin; enzim inhibitörü, antitümör gibi) önemli oldukları literatürde kayıtlıdır (123,124).

İlk olarak, 1872'de Hobrecker'ın 2-nitro-4-metilasetanilit bileşiğini indirgeyerek 2,5/6-dimetilbenzimidazolü elde etmesiyle sentezlenmiştir Şekil (1.18) (125).



Şekil 1.18. Hobecker'ın Benzimidazol Sentezi.

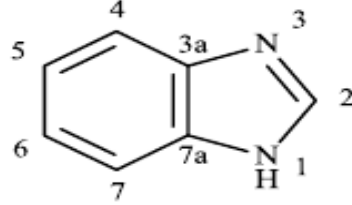
Benzimidazol bileşiği daha sonra Ladenburgtarafından, 3,4-diaminotolueni asetik asitle geri soğutucu altında kaynatılarak elde edilmiştir şekil (1.19) (125).



Şekil 1.19. Ladenburg'un Benzimidazol Sentezi

1.14.2. Benzimidazolun Numaralandırılması

Benzimidazol için numaralandırma sistemi Şekil 1.20'deki gibi yapılıdır.



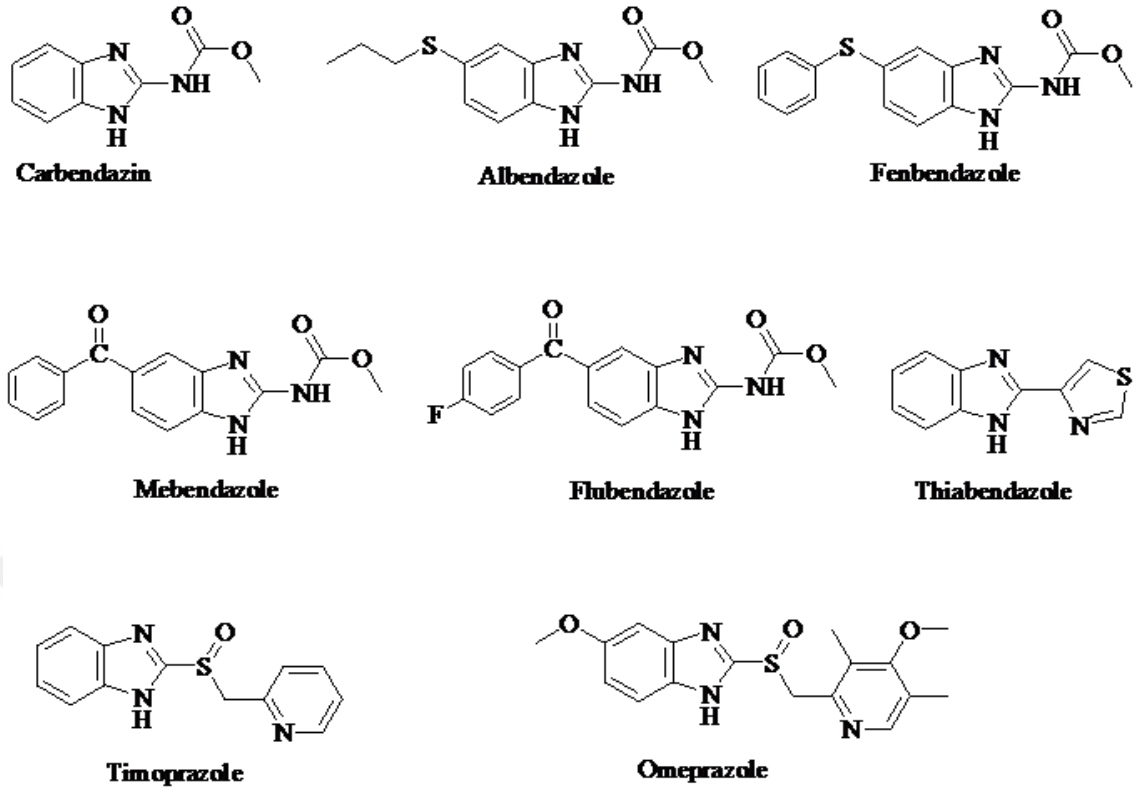
Şekil 1.20. Benzimidazol için Numaralandırma Sistemi.

Benzimidazol ve türevleri genellikle kristal yapılı, oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip maddelerdir. Benzimidazolün erime noktası 170°C, kaynama noktası 360°C'dir. Benzimidazol bileşikleri, polar çözücülerde çok, apolar çözücülerde az çözünürler. İmino hidrojeninin süstitüye olması, kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür (126).

1.14.3. Benzimidazol İçeren İlaç Türevleri

Benzimidazol türevlerinin bir kısmı, bitkilerde canlı hastalık etmenlerini yok etmede ve ilaç olarak hayvanların tedavisinde de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (127). Ayrıca benzen halkasına ester gruplarının bağlı olduğu benzimidazol türevlerinin böcek öldürücü ve herbisidal etkileri olduğu literatürde kayıtlıdır. Bu kadar farklı ve çeşitli özellikler göstermelerinden dolayı, özellikle 1950'li yılların başında B₁₂ vitamininin ayrılmaz bir parçası olan 5,6-dimetil-1-(α -D-ribofuranosil) benzimidazol'ün keşfinden bu yana sentezleri en fazla yapılan ve reaktivite özellikleri en fazla incelenen heterosiklik bileşikler arasında yer almıştır (128).

Benzimidazol çekirdeği içeren benzimidazol ilaçlarına ilişkin heterosiklik bileşiklerin bazıları aşağıda verilmiştir (129-131). Bu yapılar WHO tarafından ATC (ATC: Dünya sağlık örgütü tarafından oluşturulan ilaç sınıflandırılma sistemi, ilaç rehberi) grubu olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 1.21).

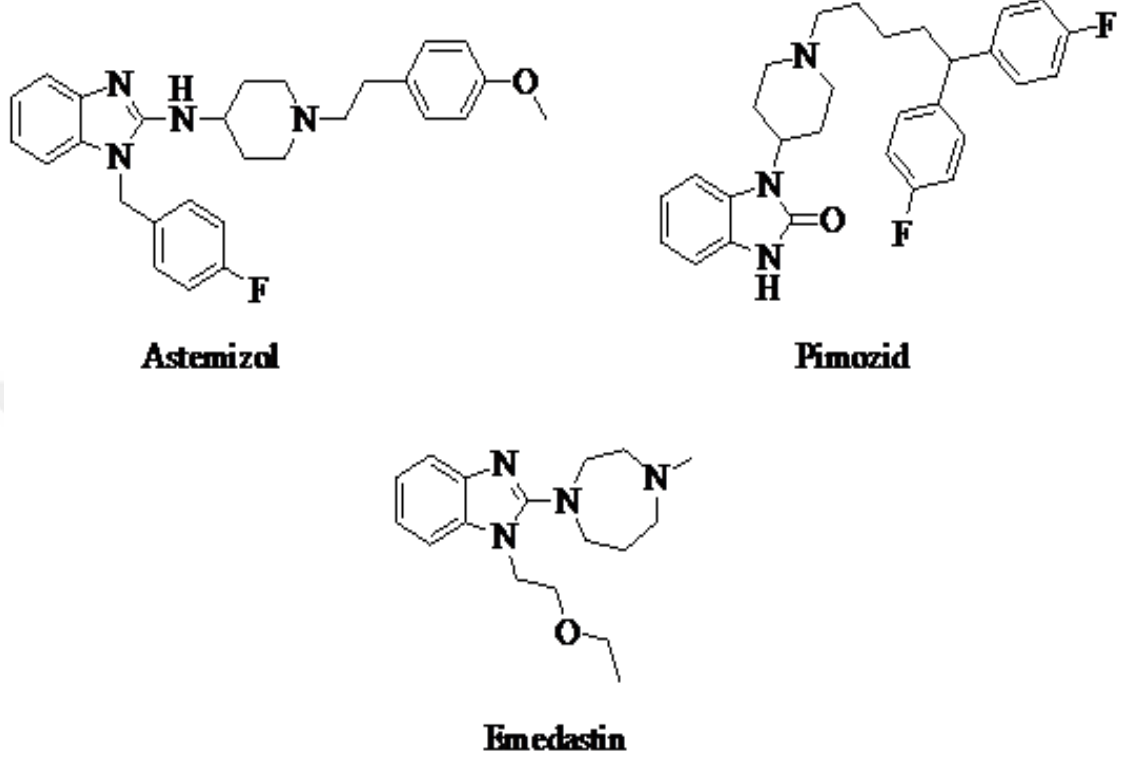


Şekil 1.21. WHO tarafından ATC grubu olarak sınıflandırılan bazı benzimidazol türevi ilaçlar

Hastalıklara yol açan mikroplarla savaş, mevcut antibiyotiklere direnç kazanmaları nedeniyle dünyada çok büyük bir sorun haline gelmektedir. Bu güçlükte savaşmanın bir yolu yeni kemoterapik ajanlar sentezlemektir (132). Benzimidazolübu tür bakterilere karşı etkili kılan özellik, yapısal olarak pürine benzemeleridir. Bu özellik benzimidazol türevlerinin sentezine karşı dünya genelinde ilgiyi artırmaktadır (133). Antifungal etki olarak ilk rapor edilen benzimidazol türevi benomyldir (134).

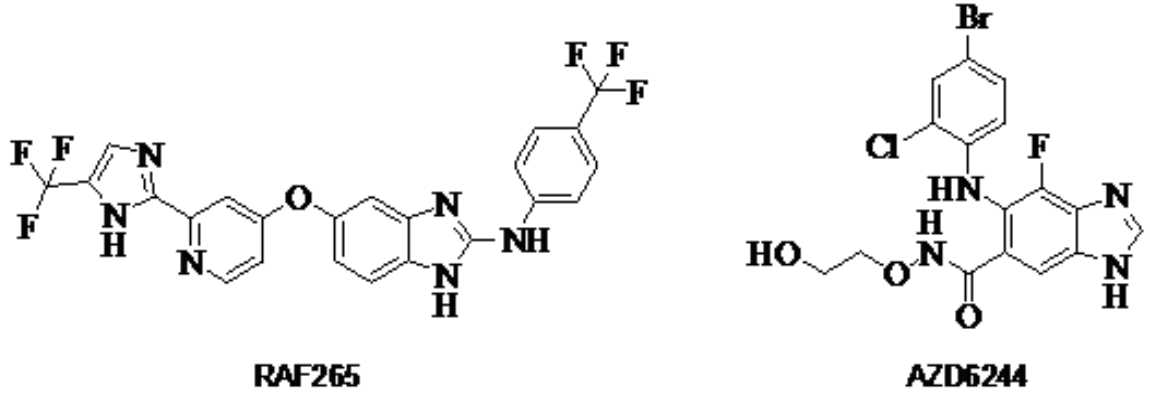
1961 yılında sentezi yapılan tiyabendazol (2-konumundan tiyazol halkası substitüe olmuş benzimidazol türevi), yapısının aydınlatılmasından yaklaşık 30 yıl sonra antihelmintik olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Tiyabendazolden sonra albendazol, mebendazol, oksfenbendazol, fenbendazol vetriklobendazol antihelmintik amaçla tedavide etkin bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bazı farklı ilaç gruplarının etken maddesi olarak da benzimidazoller karşımıza çıkmaktadır. Örneğin; astemizol (antimistaminik), emadastine difumarat (antiallerjik) ve pimozid

(nöroleptik) sayılabilir. Bu bileşikler, ülkemizde de ruhsatlı ilaç olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.22).



Şekil 1.22. Bazı Benzimidazol İlaçların Yapıları

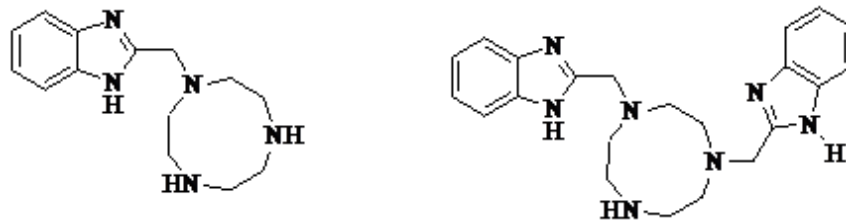
Günümüzde kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardan RAF265 (Novartis, İsviçre) ve AZD6244 (Astrazeneca, İngiltere) benzimidazol halkası içerdiği bilinmektedir (Şekil 1.23) (135).



Şekil 1.23. Benzimidazol İlaçlar Olan RAF265 ve AZD6244 Molekül Formülleri

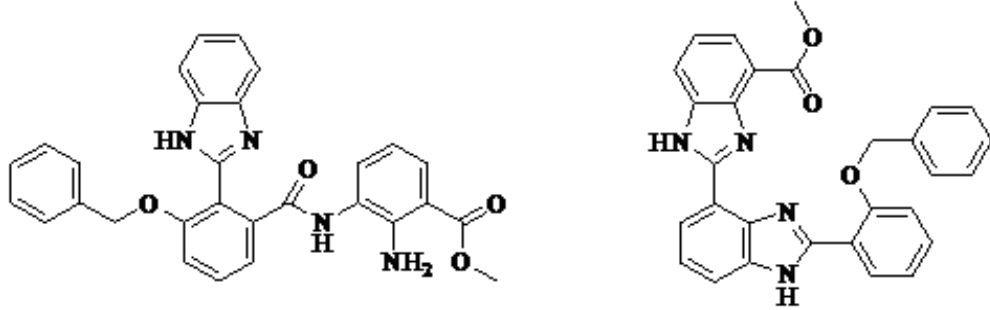
Farklı konumlardaki substitüentler, benzimidazol halkasının fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik aktivitesinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. İlaç etken bileşiği olan benzimidazolün genellikle 2-, 5- ve 6- konumlarından substitüe olmaları dikkat çekicidir. 5 veya 5,6-dikloro-2-substitüebenzimidazol türevlerinin grip, sitomegalovirüs, Hepatit C ve HIV 1 gibi bazı virüslere karşı etkili olduğu literatürde kayıtlıdır. Ayrıca bu bileşiklerin meme ve prostat kanserine karşıda etkili oldukları rapor edilmiştir (136,137). 2010 yılında yapılan bir çalışmada 5-pozisyonunda klor içeren bir seri benzimidazol türevi sentezlenmiş ve yüksek derecede antitümör özellik gösterdikleri tespit edilmiştir (138).

Günümüzün önemli hastalıklarından biri olan Alzheimer hastalığının tedavisi için de benzimidazol çekirdeği içeren alternatif bir ilaç geliştirilmiştir Şekil (1.24) (139).



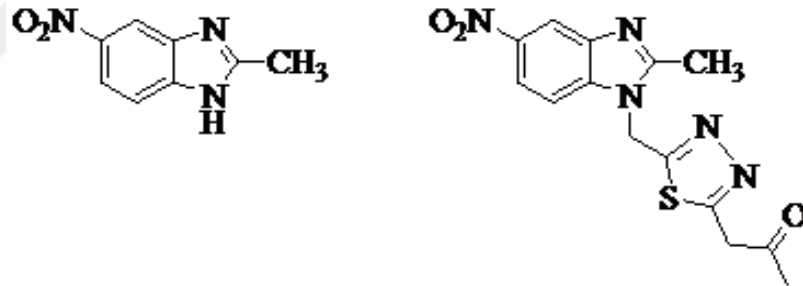
Şekil 1.24. Alzheimer Hastalığında Kullanılan Alternatif Benzimidazol Türevi İlaçlar

Yapılan başka bir çalışmada da rahim kanserine karşı etkili benzimidazol bileşikleri sentezlenmiştir (Şekil 1.25) (140).



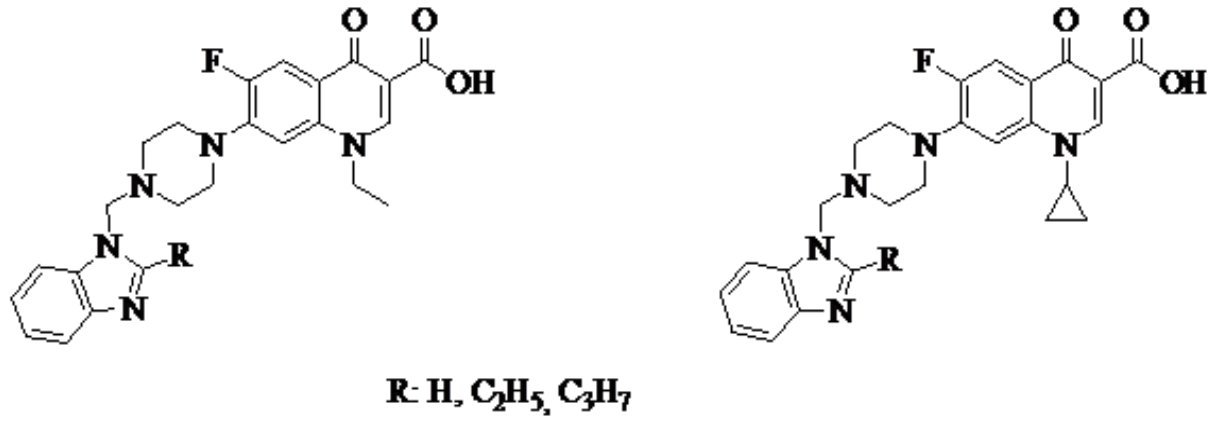
Şekil 1.25. Rahim Kanserine Karşı Etkili Bazı Benzimidazol Türevleri

Ramla ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise göğüs kanserinin tedavisi için etkili benzimidazol türevleri geliştirilmiştir (Şekil 1.26) (141).



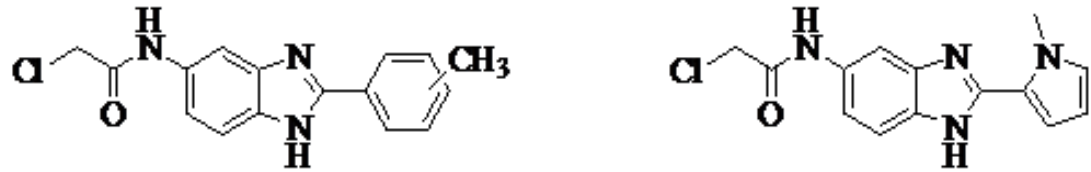
Şekil 1.26. Göğüs kanserinin tedavisi için geliştirilen benzimidazol türevi bileşikler

Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise antimikrobiyal ve antifungal etkilerini arttırmak için norfloksazin ve siprofloksazininbenzimidazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 1.27) (142).



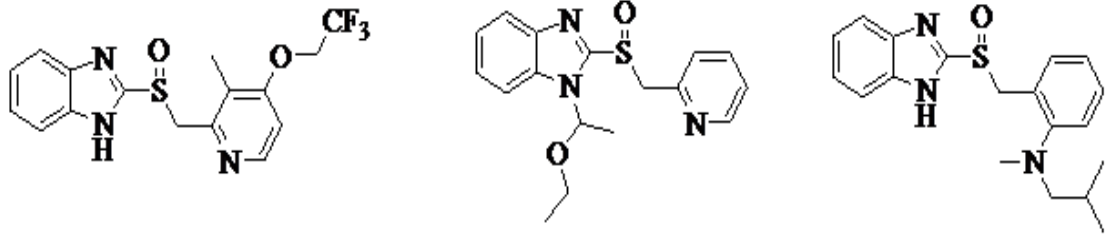
Şekil 1.27. Norfloksazin ve Siprofloksazin Türevi Benzimidazoller

Özellikle kanser hastalığında etkili olan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) olarak da benzimidazol türevi bileşikler literatürde karşımıza çıkmaktadır (Şekil 1.28), (143).



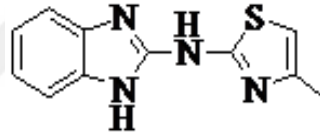
Şekil 1.28. EGFR Benzimidazol Türevi Bileşikler

Benzimidazol türevlerinin önemli derecede antiülser etkileri olduğuna dair literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Yüksek antiülser etkiye sahip bazı benzimidazollerin yapıları aşağıda verilmiştir (Şekil 1.29) (144,145).



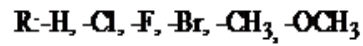
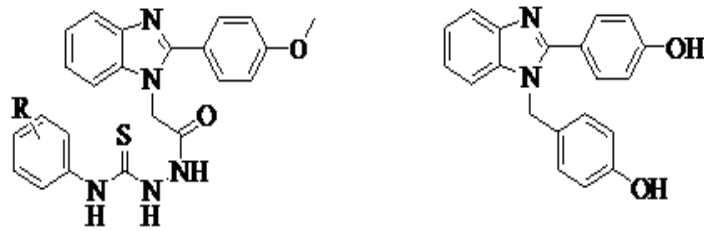
Şekil 1.29. Antiülser Etkiye Sahip Benzimidazoller

1991 yılında Alessandro ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada mide ülserine standart ilaçlardan daha etkili bir benzimidazol bileşiği rapor edilmiştir (Şekil 1.30) (146).



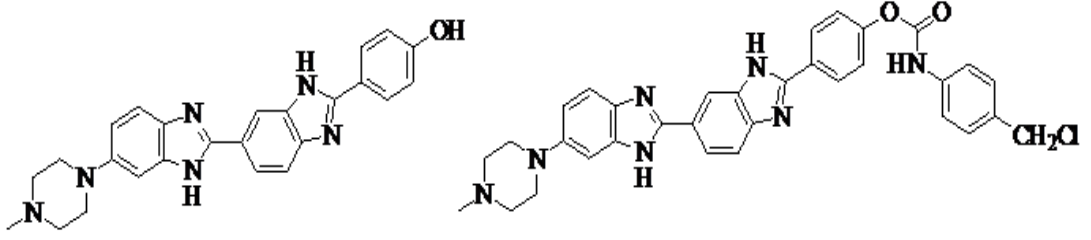
Şekil 1.30. Ülsere Karşı Etkili Bir Benzimidazol Türevi

Literatürde benzimidazol türevlerinin antioksidan özelliklerine ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır (147-149). Antioksidan özelliği olan bazı benzimidazol türevi bileşiklerin formülleri Şekil 1.31’de verilmiştir.



Şekil 1.31. Antioksidan Benzimidazol Bileşikler

2004 yılında sentezlenen bir seri bisbenzimidazoller göğüs kanseri tedavisinde farmakolojik ajanlar olarak etkin oldukları bildirilmiştir (Şekil 1.32) (150).



Şekil 1.32. Göğüs Kanseri Tedavisinde Etkin Farmakolojik Ajanlar

Benzimidazol halkası üzerinde yapılan farklı süstitüsyonlarla çok farklı farmakolojik etkiler ortaya çıkmakta olup bu durum araştırmacıların, her yıl artan oranlarda ilgisini çekmektedir. Henüz günümüzde antibakteriyal ya da antifungal etkili yeni bir benzimidazoltürevi bileşik tedaviye girmemişse de bu konu üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır.

Flavonoid ve fenolik yapıdaki antioksidanlar, anomerik hidroksil grubundan lipid radikallerine bir H atomu vererek lipidoksidasyonuna engel olur. Bileşiğin yapısı ile antioksidan kapasitesi ilişkilidir, fenolik bileşiklerde -OH grubu sayısı, flavonoidlerde B halkasının 5-OH, 3-OH ve 4-OH grupları olması antioksidan aktivite üzerinde etkilidir (151, 152).

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Materyal

2.1.1. Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Buzdolabı	: Arçelik
Destile Su Cihazı	: Nüve-NS-108
Etüv	: Binder
pH Metre	: Butech
UV-VIS Spektrofotometre	: T80+PG Instruments
Terazi	: Shimadzu AUx220
Vorteks	: Velp Scientifica
Hassas Terazi	: Sartorius
Su Banyosu	: Memmert
Otomatik Pipetler	: Brand Pipetleri

2.1.2. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tüm deneylerde, MERCK veya SİGMA ürünler kullanıldı.

2.1.3. Deneylerde Kullanılan Benzimidazol Türevleri

Bu çalışmada, Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarında Doç.Dr. Hakan BEKTAŞ tarafından ilk defa sentezlenen benzimidazol bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri incelendi.

Bu çalışmada kullanılan benzimidazol türevlerinin numaraları ve adları şöyledir:

- 5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol
- Metil-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)asetat
- 2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)asethidrazit
- N'-Benziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)asethidrazit

- N²-(4-klorobenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)asethidrazit
- N²-(4-(dimetilamino)benziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)asethidrazit
- N²-(3-bromo-4-florobenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)asethidrazit
- N²-(2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)asethidrazit
- N²-(5-bromo-2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)asethidrazit
- N²-(5-kloro-2-hidroksibenziliden-2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)asethidrazit
- 2-(2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)asetil)-N-metilhidrazinkarbotiyoamit
- 2-(2-(5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)asetil)-N-etilhidrazinkarbotiyoamit
- 5-((5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol
- 5-((5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol
- 5-((5,6-dikloro-2-siklopropil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)metil)-1,2,4-oksadiazol-3-tiyol

Sentezlenen benzimidazol türevi bazı bileşiklerinin DMSO'teki stok çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan stok çözeltilerden belirli oranlarda seyreltmeler yapılarak antioksidan aktiviteleri spektrofotometrik olarak tayin edildi.

2.2. Metod

2.2.1. Antioksidan Aktivite Yöntemleri

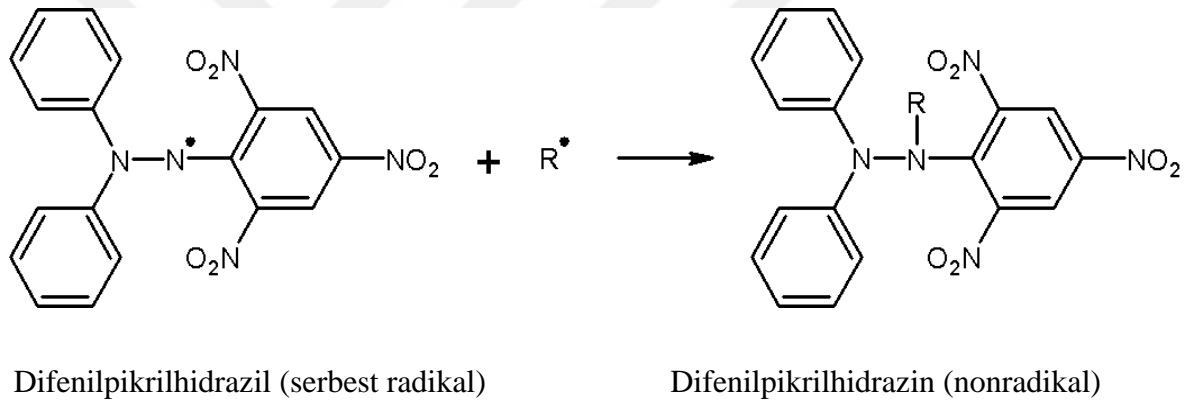
Bu çalışma Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Organik Kimya Laboratuvarında Pinner Metoduna göre ilk defa sentezlenmiştir (153).

Çalışmada ilk olarak benzimidazol türevlerinin uygun bir çözücü (Dimetil sülfoksit, metanol, etanol, vs.) kullanılarak çözünmesi sağlandı. Çözünmüş haldeki türevler, yine aynı çözücü kullanılarak farklı konsantrasyonlara seyreltildi ve aşağıdaki çeşitli yöntemler kullanılarak antioksidan aktiviteleri incelendi.

2.2.1.1. DPPH Radikal Giderme Aktivitesi Tayini

DPPH radikal giderme aktivitesi Brand-Williams metoduna göre 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikali (Şekil 2.1) kullanılarak yapıldı (154,155).

DPPH, bir serbest radikaldir. Bir elektron veya hidrojen radikali ile etkileşerek stabildiyamagnetik bir molekül olma eğilimindedir (156,157).



Şekil 2.1. DPPH Radikalinin İndirgenmesi

20 mg/L DPPH çözeltisi metanolde çözüldü ve günlük olarak hazırlandı. Bu çözültiden 1,5 mL alınarak üzerine farklı konsantrasyonlarda hazırlanan benzimidazol türevlerinden 0.75 mL ilave edildi. 30. dakikada köre karşı absorbans değeri 517 nm'de spektrofotometrede ölçüldü. Kontrol olarak 0,75 mL metanol ve 1,5 mL DPPH çözeltisi kullanıldı. Kör olarak sadece metanol, standart olarak Trolox (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid) kullanıldı. Azalan absorbans değeri geriye kalan DPPH çözelti miktarını yani DPPH radikal giderme aktivitesini verdi.

DPPH radikal giderme aktivitesi aşağıdaki formül yardımı ile hesaplandı:

DPPH Radikal Giderme Aktivitesi (%) = $(A_0 - A_1) / A_0 \times 100$

A_0 =Kontrolün absorbans değeri

A_1 =Örnek ve standardın absorbans değeri

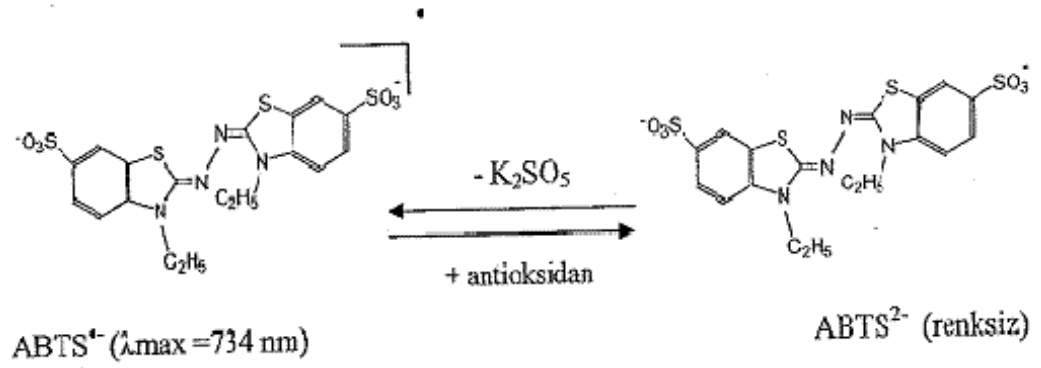
2.2.1.2. Demir İndirgeme Gücü Tayini

Benzimidazol türevlerinin indirgeme gücü tayini Oyaizu metoduna göre yapıldı (158). Standart ve benzimidazol türevlerinden belli bir konsantrasyon aralığında çözeltiler hazırlandı. Standart olarak BHT kullanıldı. Üzerine pH= 6,6 olan 0,2M fosfat tamponundan 2,5 mL ilave edildi. Daha sonra %1'lik ferrisiyanürden 2,5 mL ilave edilerek karışım su banyosunda 50°C'de 20 dakika inkübe edildi. Bu işlemden sonra reaksiyon karışımlarına 2,5 mL %10'luk triklorasetikasid (TCA) ilave edildi ve tüpler karıştırıldı. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatandan 2,5 mL alınarak 2,5 mL destile su ve 0,5 mL % 0.1'lik FeCl₃ ilave edildi ve 10 dakika bekletildi. Spektrofotometrede 700 nm'de köre karşı absorbans değerleri ölçüldü. Kör deneyin hazırlanmasında 5 mL destile su alınarak, üzerine 2,5 mL FeCl₃ ilave edildi.

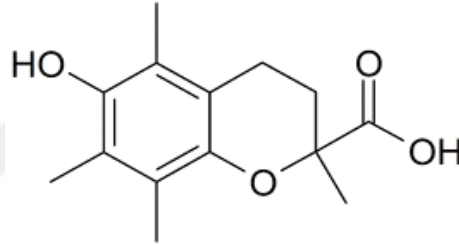
Benzimidazol türevlerinin ve standartların indirgeyici güç eğrileri, konsantrasyonve bu konsantrasyonlara karşılık gelen absorbanslar arasında çizildi.

2.2.1.3. ABTS Radikal Giderme Aktivitesi Tayini

ABTS radikal giderme aktivitesi deneyi, antioksidanların dayanıklı bir radikal katyonu olan ABTS^{•+} radikalini giderme aktivitesinin belirlenmesi esasına dayanmaktadır (Şekil2.1) (159,160). Deneyde standart olarak Troloks kullanıldı.



Şekil 2.2. ABTS'nin Persülfatla Oksidasyonu Sonucu Radikal Oluşumu (160)



Şekil 2.3. Troloksun kimyasal yapısı

1 mL destile suda 7,4 mM ABTS (2,2'-Azino-bis (3-etilbenzenothiazoline-6-sülfonik asid) çözüldü, üzerine 2,6 mM $K_2S_2O_8$ 'den 1 mL ilave edilerek karıştırıldı ve 12-16 saat karanlıkta bekletildikten sonra bu karışımın üzerine 60 mL metanol ilave edildi. Bu çözeltinin 734 nm'de spektrofotometrede metanole karşı absorbansı okundu. Her deney için bu karışım günlük olarak hazırlandı. Bu şekilde hazırlanan metanollü ABTS çözeltisinden 2,850 mL alındı ve üzerine 150 μL benzimidazol türevlerinden konuldu. 2 saat karanlıkta bekletildi. Spektrofotometrede 734 nm'de absorbans değeri okundu. Standart olarak, Troloks kullanıldı. Kontrol olarak numune yerine metanol içeren reaksiyon karışımı kullanıldı ve ABTS radikal giderme aktivitesi (%), aşağıdaki formül yardımıyla hesaplandı (161).

$$\text{ABTS radikal giderme aktivitesi (\%)} = (A_0 - A_1) / A_0 \times 100$$

A_0 = Kontrolün absorbans değeri

A_1 = Örnek ve standardın absorbans değeri

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu çalışmada ilk defa sentezlenen benzimidazol türevi bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelendi.

3.1. DPPH Radikal Giderme Aktivitesi Sonuçları

Benzimidazol türevi bileşiklerinin DPPH radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak değerlendirildi ve Trolox ile karşılaştırıldı. Bu değerler Tablo 3.1'de verildi. DPPH serbest radikal giderme aktivitesinin **10** ($SC_{50}=118,85\pm 117,1499 \mu M$) ve **11** ($SC_{50}=189,66\pm 53,5117 \mu M$) bileşiklerinde en yüksek olduğu görüldü.

Tablo 3.1. Benzimidazol Türevi Bileşiklerinin DPPH Radikal Giderme Aktiviteleri

Bileşik No	Konsantrasyon ($\mu g/mL$)	İnhibisyon*	DPPH SC_{50} (μM)*
1	50	3,33 \pm 1,36	3014,80 \pm 965,31
	100	5,69 \pm 0,47	
	150	6,78 \pm 0,62	
	200	9,75 \pm 0,70	
2	50	20,17 \pm 1,44	584,82 \pm 64,60
	100	26,96 \pm 1,92	
	150	33,23 \pm 1,35	
	200	48,38 \pm 5,53	
3	50	16,17 \pm 1,36	831,61 \pm 16,51
	100	19,64 \pm 2,12	
	150	24,24 \pm 4,15	
	200	35,38 \pm 1,24	
4	50	12,29 \pm 1,35	783,18 \pm 13,77
	100	16,32 \pm 1,50	
	150	22,93 \pm 1,84	

	200	39,82±2,46	
5	50	9,73±0,67	2218,62±118,39
	100	11,81±0,78	
	150	13,62±0,70	
	200	18,06±1,68	
6	50	2,13±1,43	6619,78±23,35
	100	3,97±1,03	
	150	5,36±0,72	
	200	7,15±1,41	
7	50	3,53±0,97	1973,67±532,99
	100	5,08±0,18	
	150	8,7±0,79	
	200	11,26±1,53	
8	50	6,70±2,14	2362,13±927,58
	100	8,65±0,64	
	150	10,2±0,42	
	200	14,35±1,20	
9	50	4,95±0,50	2527,6±590,60
	100	7,67±0,66	
	150	9,02±1,14	
	200	11,09±1,80	
10	50	49,24±7,06	118,85±117,15
	100	61,09±4,88	
	150	66,13±4,94	
	200	77,60±0,95	
11	50	41,92±5,34	189,66±53,51
	100	62,5±6,85	
	150	79,96±1,77	
	200	84,92±2,01	
12	50	1,72±0,61	3700,84±407,71
	100	3,69±0,62	
	150	4,99±0,52	

	200	6,52±1,17	
13	50	8,29±1,27	814,85±57,06
	100	12,76±2,13	
	150	27,66±1,29	
	200	41,92±5,34	
14	50	19,92±2,04	571,8±26,94
	100	25,3±1,10	
	150	37,98±4,62	
	200	63,97±1,66	
15	50	3,58±1,47	4718,76±990,10
	100	4,47±1,26	
	150	6,03±0,12	
	200	7,56±0,83	
Troloks	50	50,11±1,55	132,03±9,75
	100	67,07±1,48	
	150	74,68±2,16	
	200	80,55±2,19	

* Standart sapma.

3.2. Demir İndirgeme Gücü Tayini Sonuçları

Benzimidazol bileşiklerinin demir indirgeme gücü konsantrasyona karşı absorbans tablosu olarak değerlendirildi ve BHT ile aktiviteleri karşılaştırıldı. Bu değerler Tablo 3.2.'de verildi. Demir indirgeme gücü radikal giderme aktivitesinin **2** (200 µg/mL konsantrasyondaki absorbans değeri 0,469±0,0240) ve **10** (200 µg/mL konsantrasyondaki absorbans değeri 0,192±0,0042) nolu bileşiklerde en yüksek olduğu görüldü. Benzimidazol konsantrasyonu arttıkça indirgeme gücü de artmaktadır.

Tablo 3.2. Benzimidazol Bileşiklerinin İndirgeme Gücü Aktiviteleri

Bileşik No	Konsantrasyon (µg/mL)	İndirgeme Gücü Absorbans Değeri*
1	50	0,02±0,004
	100	0,04±0,004
	150	0,05±0,007
	200	0,06±0,0007
2	50	0,19±0,03
	100	0,28±0,012
	150	0,31±0,014
	200	0,47±0,024
3	50	0,08±0,004
	100	0,09±0,009
	150	0,11±0,013
	200	0,16±0,009
4	50	0,04±0,008
	100	0,08±0,005
	150	0,12±0,001
	200	0,14±0,008
5	50	0,07±0,002
	100	0,08±0,004
	150	0,12±0,008
	200	0,14±0,006
6	50	0,02±0,004
	100	0,03±0,007
	150	0,05±0,004
	200	0,07±0,0007
7	50	0,03±0,005
	100	0,04±0,004
	150	0,06±0,003
	200	0,07±0,0007

8	50	0,05±0,002
	100	0,07±0,009
	150	0,10±0,006
	200	0,12±0,004
9	50	0,04±0,003
	100	0,05±0,007
	150	0,07±0,010
	200	0,09±0,006
10	50	0,14±0,002
	100	0,15±0,004
	150	0,16±0,010
	200	0,19±0,004
11	50	0,07±0,004
	100	0,08±0,006
	150	0,11±0,016
	200	0,17±0,012
12	50	0,0±0,011
	100	0,05±0,007
	150	0,07±0,008
	200	0,08±0,002
13	50	0,08±0,003
	100	0,13±0,006
	150	0,14±0,010
	200	0,19±0,001
14	50	0,06±0,002
	100	0,08±0,004
	150	0,10±0,006
	200	0,13±0,009
15	50	0,03±0,009
	100	0,05±0,006
	150	0,07±0,006
	200	0,11±0,005

BHT	50	0,16±0,01
	100	0,21±0,02
	150	0,27±0,02
	200	0,31±0,03

*Standart sapma

3.3. ABTS Radikal Giderme Aktivitesi Tayini Sonuçları

Benzimidazol Türevleri Bileşiklerinin ABTS radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon olarak değerlendirildi ve BHA, BHT, Trolox ve Rutin ile serbest radikal giderme aktiviteleri karşılaştırıldı. Bu değerler ve IC₅₀ değerleri Tablo 3.3.'de verildi. Demir indirgeme gücü radikal giderme aktivitesinin **5** (SC₅₀= 124,22±39,0733) ve **6** (185,27±234,9532 µM) örneğinde en yüksek olduğu görüldü.

Tablo 3.3. Benzimidazol Bileşiklerinin ABTS Radikal Giderme Aktiviteleri Sonuçları

Bileşik No	Konsantrasyon (µg/mL)	İnhibisyon*	ABTS SC ₅₀ (µM)*
1	50	10,98±2,45	1095,44±196,05
	100	12,09±2,62	
	150	16,46±2,93	
	200	24,3±1,44	
2	50	41,48±4,002	186,37±1,32
	100	62,25±4,12	
	150	71,21±8,55	
	200	89,27±4,22	
3	50	38,14±2,85	216,43±5,93
	100	55,73±4,79	
	150	64,25±2,96	

	200	84,21±1,36	
4	50	37,76±3,51	269,104±22,01
	100	50,16±1,70	
	150	71,59±4,31	
	200	92,13±1,59	
5	50	48,31±4,31	124,22±39,07
	100	60,73±2,01	
	150	76,79±3,64	
	200	87,27±1,40	
6	50	9,76±2,45	185,27±234,95
	100	11,46±1,56	
	150	17,24±2,69	
	200	25,16±1,36	
7	50	6,56±1,77	989,53±295,23
	100	10,97±3,55	
	150	13,99±1,01	
	200	19,79±2,21	
8	50	27,45±2,95	286,71±17,23
	100	37,28±2,67	
	150	51,92±4,84	
	200	75,70±0,47	
9	50	22,83±0,96	285,96±3,99
	100	32,76±2,14	
	150	52,79±4,999	
	200	72,38±3,15	
10	50	33,20±2,72	270,25±14,88
	100	43,54±2,52	
	150	64,81±9,11	
	200	89,86±0,21	
11	50	37,20±2,91	270,15±16,64
	100	53,49±5,45	
	150	69,77±5,44	

	200	93,66±2,34	
12	50	16,29±1,36	490,4±1,40
	100	22,97±2,28	
	150	39,02±5,48	
	200	47,25±2,98	
13	50	27,29±2,35	375,58±6,54
	100	43,32±6,97	
	150	57,81±4,85	
	200	89,44±4,11	
14	50	13,40±5,45	504,89±0,98
	100	30,15±2,84	
	150	42,76±4,06	
	200	73,69±5,41	
15	50	13,07±0,72	467,58±36,48
	100	25,12±4,91	
	150	38,58±1,97	
	200	63,55±6,07	
Troloks	50	49,56±2,21	214.55±24.56
	100	57,35±0,92	
	150	64,20±1,13	
	200	76,95±2,76	

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hızla gelişen ve durmaksızın ilerleyen teknoloji, çevre kirliliği, radyasyon, kontamine sular, tarım ilaçları, ağır metaller ve canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması gibi birçok etken insan vücudunda kaçınılmaz olarak serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Serbest radikaller, oksijenin oldukça reaktif formları olup, vücut hücrelerini tahrip etmektedir. Bu da kalp damar hastalıkları, kanser, katarakt, diyabet, karaciğer tahribatı ve diğer pek çok hastalığa davetiye çıkarmaktadır. Bu hastalıklara çözüm getirmek öncelikle serbest radikallerin olumsuz etkilerini bertaraf etmek ve hastalıkların oluşumunu engellemekle gerçekleştirilebilir (87).

Antioksidanlar serbest radikallerin etkilerini yok edici sistemlerdir. Vücutta ROT'ların oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek üzere enzimatik veya enzimatik olmayan birçok endojen antioksidan savunma mekanizması bulunmaktadır. Bunun yanında bazı ilaçlar, vitaminler ve sentetik gıda antioksidanları da ekzojen antioksidanlar olarak değerlendirilebilir (88).

İnsan ve veteriner ilaçlarının yapımında antihelmintik olarak kullanılan benzimidazol önemli bir heterosiklik bileşiktir. Benzimidazol türevlerinin DNA yapısına bağlanma ilgisi oldukça yüksektir. Bu özellik, benzimidazollerin biyolojik aktivite göstermesine neden olmaktadır (89,90).

Yapılan bu çalışmada sentezlenmiş olan 15 benzimidazol türevi bileşiklerinin çeşitli yöntemler kullanılarak antioksidan seviyesinin ölçümünün amaçlanması ve belirli literatür taraması sonucu hedeflenen alan içinde büyük ölçüde gerçekleştirildi.

DPPH, kararlı diyamagnetik molekül haline gelmek için bir elektron veya hidrojen radikali alan serbest bir radikaldir (162). Serbest radikaller lipid peroksidasyonda yer alırlar ve birçok kronik hastalıkta önemli rol alırlar (14). Bundan dolayı serbest radikalleri temizleme gücü önemli bir antioksidan özelliktir. Çalışılan benzimidazol bileşiklerinde DPPH oranı en yüksek **10** ve **11** bileşiklerinde tespit edildi.

İndirgeyici güç, bitkinin potansiyel antioksidan aktivitesinin önemli bir göstergesidir. Ayrıca benzimidazol konsantrasyonu arttıkça indirgeyici güç aktivitesinde de artış gözlemlendi. Bu çalışmada, benzimidazol bileşiklerinden indirgeme gücünün en fazla olan **2** ve **10** nolu bileşiklerin sahip olduğu bulundu.

DPPH serbest radikali, doğal bileşiklerin serbest radikal süpürme aktivitesini belirlemek için kullanılmasına karşın; ABTS serbest radikali, genellikle çözünürlük ve girişim sorunu ortaya çıktığında ve DPPH temelli tayinler yeterli gelmediği zaman kullanılır (163-165). Bu çalışmada, ABTS radikal giderme aktivitesi en yüksek **5** ve **6** nolu bileşiklerde görüldü.

Yapılan bu çalışmada; ilk defa sentezlenmiş 15 adet benzimidazol bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri; DPPH radikal giderici aktivite, demir indirgeme gücü ve ABTS radikal giderici aktivite gibi çeşitli antioksidan testler kullanılarak incelendi. Elde edilen sonuçlar, BHT ve Trolox gibi standart antioksidanlar ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Benzimidazol bileşiklerinin her üç aktivite açısından orta derecede etki gösterdikleri belirlendi. Ancak **2**, **5**, **6**, **10** ve **11** nolu bileşiklerin incelenen bileşikler arasında en aktif bileşik oldukları saptandı.

Kerimov ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; imidazol bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri DPPH radikali süpürücü aktivitesi ve lipid peroksidasyon inhibisyonu incelenmiş ve bileşiklerin her iki aktivite açısından orta derecede etki gösterdikleri izlenmiştir. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol (**9**) bileşiğinin ise incelenen imidazol bileşikleri arasında en aktif bileşik olduğu bulunmuştur (166).

Sözüdönmeztarafından yapılan çalışmada; 22 adet benzimidazol türevinin antioksidan özellikleri, DPPH ile etkileşim, süperoksit radikalının süpürülmesi ve mikrozomal NADPH-bağımlı lipid peroksidasyon inhibisyonu ile incelenmiştir. p-fluoro ya da 2-metoksifenilpiperazin türevleri süperoksit anyon radikal oluşumunu göreceli olarak indüklerken, metil piperazin ve piperidin taşıyan türevlerle farklı düzeylerde olmak üzere genel bir inhibisyon gözlemlenmiştir (167).

Baltaşve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada; farklı tür heterosiklik halkalar içeren, bazı benzimidazol türevi bileşik sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin, antioksidan radikal süpürme aktiviteleri (ABTS, DPPH), incelendi. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının ABTS metoduna göre çok iyi radikal süpürme aktivitesi sergilediği bildirildi (168).

Eş tarafından yapılan çalışmada; triazol türevlerinin antioksidan aktiviteleri(DPPH ve ABTS radikal giderme ve indirgeme gücü) incelenmiş ve bileşiklerin orta düzeyde antioksidan aktivite gösterdiği (ABTS için $IC_{50}=6480,25\pm 65,13 \mu M$) tespit edilmiştir(169).

Sonuç olarak, bu çalışmada ilk defa sentezlenmiş benzimidazol bileşiklerinin bütün testlerde antioksidan aktivite gösterdiği ve iyi bir antioksidan kaynağı olabileceği; bu sayede tezin amacına ulaşıldığı ve literatüre önemli bir katkı sağlandığı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gökpınar, Ş., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., Durmaz, Y., 2006. Algal Antioksidanlar. Çanakkale 18 Mart Üniversitesi E.Ü. Su Ürünleri Dergisi (1/1): 85-89
2. Halliwell, B. 1991. Reactive Oxygen Species in Living Systems. *The American Journal of Medicine*,91: 14-21.
3. Bast, A., Haenen, G. R. M. M., Doelman, C. J. A. 1991. Oxidant and Antioxidant Stace of the Art. *The American Journal of Medicine*, 91: 2-12.
4. Türe, T. 1998. Akut Miyokard İnfarktüsünde SOD ve GSHP_x Enzimleri ile E ve C Vitaminlerinin Düzeyleri. T. C Sağlık Bakanlığı İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, İzmir.
5. Akkuş, I. 1995. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *Mimoza Yayınları*,Sağlık Dizisi 38: 4.
6. Çevrim, E. 2000. Sigara İçenlerde Antioksidan Enzimler, Ferritin ve Hemoglobin Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kütahya pp. 38-40.
7. Goodyear-Brunch, C., Pierce, J. D. 2002. Oxidative Stress in Critically III Patient. *American Journal of Critical Care*, 11: 543-551.
8. Yoshikawa, T., Naito, Y., Kishi, A., Tomii, T., Kaneko, T., Linuma, S., Ichikawa, H., Yasuda, M., Takahashi, S., Kondo, M. 1993. Role of Active Oxygen, Lipid Peroxidation and Antioxidants in the Pathogenesis of Gastric Mucosal Injury Induced by Indomethacin in Rats. *Gut*. 34: 732-737.
9. Kise, Y., Yoshimura, S., Akieda, K., Umezawa, K., Okada, K., Yoshitake, N., Shiramizu, H., Yamamoto, I., Inokuchi, S. 2004. Acute Oral Selenium Intoxication

with Ten Times the Lethal Dose Resulting in Deep Gastric Ulcer. *The Journal of Emergency Medicine*, 26: 183-187.

10. Gutterige, J. M.C. 1989. Iron and Oxygen: A Biologically Damaging Mixture. *Acta Paediatrica Scandinavica Supplement*, 361: 78-85.

11. Sohal, R. S. 2002. Role of Oxidative Stress and Protein Oxidation in the Aging Process. *Free Radical Biology and Medicine*, 33: 37-44.

12. Blokhina, O., Virolainen, E., Fagerstedt, K. V. 2003. Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: A Review, *Annals of Botany*, 91: 179-194.

13. Kılınç K., Kılınç, A. 2002. Oksijen Toksisitesinin Araç Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33: 110-118.

14. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. 1989. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Clarendon Press, Oxford. 543.

15. Hasani, A. 1999. Sıçanlarda Kafa Travması Sonrası Artan Serbest Oksijen Radikalleri Üzerine Sevofluranın Etkisi. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul pp.23-24.

16. Çakatay, U., Telci A. 2000. Oksidatif Protein Hasarı ve Saptanmasında Kullanılan Markerlar. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 63: 314-317.

17. Çelik, S. 2001. APS ile Opere Edilen Tavşanların Kan ve Karaciğer Dokularındaki Serbest Oksijen Radikallerin Antioksidan Enzim Düzeylerinin Tayini. Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Kütahya pp. 34-35.

18. Kavas, G. 1989. Serbest Radikaller ve Organizma Üzerine Etkileri. *Türkiye Klinikleri*, 9: 1-8.

19. Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S., Rezaie, A. 2004. Pesticides and Oxidative Stress: A Review, *Medical Science and Monitoring*, 10: 141-147.
20. Kılıksız, S., Demirel, C. 2008. Oksidatif Stres, Radyasyona Bağlı Hasar Ve Radyokoruyucu Olarak N-Asetil-Sistein'in Potansiyel Rolü. *Türk Onkoloji Dergisi*, 23 (4): 200-207.
21. Halliwell, B. 1997. Antioxidants and Human Disease: A General Introduction. *Nutrition Review*, 55: 544-549.
22. Stief, T. W. 2003. The Physiology and Pharmacology of Singlet Oxygen. *Medical Hypothesis*, 60: 567-572.
23. Lee, J. D.. 1991. Concise Inorganic Chemistry. 4th ed. *Chapman&Hall*. New York.
24. Altınışik, M. 2009. Enzimler. Adana Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-09.pdf>. web adresinden 12 Haziran 2013 tarihinde edinilmiştir.
25. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. 1990. Role of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease. An Overview. *In: Methods in Enzymology*, 186: 1-85.
26. Cros, C.E., Halliwell, B., Borish, E.T. 1987. Oxygen radicals and human disease. *Annals of International Medicine*. 107: 526-545.
27. Akkuş, İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *Mimoza Yayınları*, Konya.
28. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A. Rodwell, V.W. 1996. Harper'ın Biyokimyası 24. baskı, (Çev: Dikmen N., Özgünen T.), Barış Kitabevi, İstanbul.

29. Halliwell, B., Clement, M.V., Long, L.H. 2000. Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS Letter*, 486: 10-13.
30. Cotton, F.A.ve Wilkinson, G. 1988. *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th Ed., John Wiley & Sons Inc., USA.
31. Winternbourn, C. C., Gutteridge, J. M. C., Halliwell, B. 1985. Doxorubicin-Dependent Lipid Peroxidation at Low Partial Pressures of O₂. *Journal of Free Radicals in Biology and Medicine*, 1: 43-49.
32. Altınışik, M. 2009. Enzimler. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/89-1-09.pdf>.web adresinden 9 Mayıs 2013 tarihinde edinilmiştir.
33. Weijl, N. I., Cleton F. J., Osanto, S. 1997. Free Radicals and Antioxidants in Chemotherapy-Induced Toxicity. *Cancer Treatment Reviews*, 23: 209-240.
34. Taşçı, I., Yavuz, N., Caner, M., Göksel, S., Yılmaz, O. 1995. Karaciğer Sıcak İskemi ve Reperfüzyon Hasarında Dimetilsülfoksi (DMSO), Allopurinol ve Deferoksamin'in Etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*, 9: 198-202.
35. Moldovan, L., Moldovan, N. I. 2004. Oxygen Free Radicals and Redox Biology of Organalles. *Histochemical and Cell Biology*, 122: 395-412.
36. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. 1999. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd ed. *Oxford University Press*, 2: 1059-1094.
37. Aruoma, O. I. 1998. Free Radicals Oxidative Stress and Antioxidants in Human Health an Disease. *Journal of the American Oil Chemist's Society*, 75: 199-212.
38. Onat, T., Emerk, K., Sözman, E. Y. 2002. *İnsan Biyokimyası*. Palme Yayıncılık. Ankara pp. 665-674.

- 39.** Van Der Vliet, A., O'neill, C. A., Halliwell, B., Cross, C., Kaur, H. 1994. Aromatic Hydroxylation and Phenylalanine and Tyrosine by Peroxynitrite. *FEBS Letters*, 339: 89-92.
- 40.** Halliwell, B. 1994. Free Radicals and Antioxidants: A Personal View. *Nutrition Reviews*, 52: 253-265.
- 41.** Hawkins, C. L., Davies, M. J. 1998. Degradation of Hyaluronic acid, Poly- and Mono-saccharides and model compounds by Hypochlorite: Evidence for Radical Intermediates and Fragmentation. *Free Radical Biology and Medicine*, 24: 1396-1410.
- 42.** Mc Neil, J. D., Wiebkin O. W., Betts, W. H., Chleland, L. G. 1985. Depolymerisation Products of Hyaluronic Acid After Expose to Oxygen Derived Free Radicals. *Annals of the Rheumatic Disease*, 44: 780-789.
- 43.** Dađlı, Ü., Bal, M., Yücel, D., Ülker, A., Över, H., Saydam, G., Çahin, B. 1997. The Role of Reactive Oxygen Metabolites in Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 3: 260-264.
- 44.** Cruthirds, D. L., Novak, L., Akhi, K. M., Sanders, P. W., Thompsan, J. A. 2003. Mitochondrial Targets of Oxidative Stress During Renal Ischemia/Reperfusion. *Archives Biochemistry and Biophysics*, 412: 27-33.
- 45.** Taşçı, I., Yavuz, N., Caner, M., Göksel, S., Yılmaz, O. 1995. Karaciğer Sıcak İskemi ve Reperfüzyon Hasarında Dimetilsülfoksid (DMSO), Allopurinol ve Deferoksamin'in Etkileri. *Çağdaş Cerrahi Dergisi*, 9:198-202.
- 46.** Hipkiss, A.R. 2007. Biological Aspects of Ageing. *Psychiatry*, 6: 476-479.
- 47.** Dauer, W., Przedborski, S. 2003. Parkinson's Disease: Mechanism and Models. *Neuron*, 39: 889-909.

- 48.** Mosley, R. L., Benner, E. J., Kadiu, I., Thomas, M., Boska, M. D. 2006. Neuroinflammation Oxidative Stress and the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Clinical Neuroscience Research*, 6: 261-281.
- 49.** Bowler, R. P., Barnes, P. J., Crapo, J. D. 2004. The Role of Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1: 255-277.
- 50.** Anderson, R. A. 2007. Prescribing Antioxidants. Chapter 103, pp.1083-2094. In *Rakel: Integrative Medicine*, 2nd ed., Saunders.
- 51.** Becker, E. M., Nissen, L.S., Skibsted, L. H. 2004. Antioxidant Evaluation Protocols: Food Quality or Health Effects. *European Food Research and Technology*, 10.107/s00217-004-1012-4.
- 52.** Rice-Evans, C. 1999. Screening of Phenolics and Flavonoids for Antioxidant Activity. In: *Antioxidant Food Supplements in Human Health*. pp. 239-253.
- 53.** Seven, A., Candan, G. 1996. Antioksidan Savunma Sistemleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 27: 41-50.
- 54.** Percival, M. 1998. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights*, 10: 1-4.
- 55.** Aydemir, B., Karadağ Sarı, E. 2009. Antioksidanlar ve Büyüme Faktörleri ile İlişkisi. *Kafkas Üniversitesi Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2 (2): 56-60.
- 56.** Benov, L., Fridovich, I. 1998. Growth an Iron Enriched Medium Partially Compensates for the Lack of Manganese Iron Superoxide Dismutase. *The Journal of Biological Chemistry*, 273: 10313-10316.
- 57.** Whittaker, M., Whittaker, J. W. 1998. A Glutamate Bridge is Essential for Dimer Stability and Metal Selectivity in Manganese Superoxide Dismutase. *The Journal of Biological Chemistry*, 273: 22188-22193.

- 58.** Raha, S., Robinson, B. H. 2000. Mitochondria Oxygen Free Radicals Disease and Aging. *Trends in Biochemistry Sciences*, 25: 502-508.
- 59.** Guan, Y., Hickey, M. J. Borgstahl, G. E., Halliwell, R. A., Lepock, J. R., O'Connor D., Hsieh, Y., Nick, H. S., Silverman, D. N., Tainer, J. A. 1998. Crystal Structure of Y734F Mutant Human Mitochondrial Manganase Superoxide Dismutase and the Functional Role of Tyrosine 34. *Biochemistry*, 37: 4722-4730.
- 60.** Kinnula, V. L., Paakko, P., Soini, Y. 2004. Antioxidant Enzymes and Redox Regulation Thiol Proteins in Malignancies of Human Lung. *Federation of European Biochemical Societies*, 569: 1-6.
- 61.** Kinnula, V. L., Crapo, J. D. 2004. Superoxide Dismutases in Malignant Cells and Human Tumors. *Free Radical Biology and Medicine*, 36: 718-744.
- 62.** Adachi, T., Wang, X. L. 1998. Association of Extracellular-Superoxide Dismutase phenotype with the Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Polymorphism. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 433: 166-168.
- 63.** Youn, H., Kim, E. J., Roe, J. H., Hah, C. Y., Kang, S. O. 1996. A novel Nickel Containing Superoxide Dismutase from *Streptomyces* spp. *Biochemistry*, 318: 889-896.
- 64.** Memişoğulları, R. 2006. Diyabette Serbest Radikaller ve Antioksidanlar. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3: 30-39.
- 65.** Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, M. C., Mecocci, C. 2005. Potential Markers of Oxidative Stress in Stroke. *Free Radical Biology and Medicine*, 39: 841-852.
- 66.** Özkan, A., Fışkın, K. 2004. Serbest Oksijen Radikalleri, Karsinogenez ve Antioksidan Enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 14: 52-60.

67. Shahidi, F. 2000. Antioxidants in food and food antioxidants. *Nahrung*, 44: 158-163.
68. Anonim 2012. Vitaminler, <https://www.anadolu.edu.tr/aos/> kitap/EHSM/1214/unite08.pdf. Web adresinden 18.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
69. Di Mambroa, V. M., Azzolini, A., Valim, Y., Fonseca, M. 2003. Comparison of antioxidant activities of tocopherols alone and in pharmaceutical formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 262: 93-99.
70. Al-Attar, A. M. 2011. Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metals-induced renal and testicular injuries in male mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 18: 63-72.
71. Nishikimi, M., Yagi, K. 1996. Biochemistry and molecular biology of ascorbic acid biosynthesis. *Subcell Biochemistry*, 25: 17-39.
72. Buettner, G. R., 1993. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 300: 535-543.
73. Neuzil, J, Thomas, S.R. ,Stocker, R., 1997. Requirement for, promotion, or inhibition by alpha-tocopherol of radicalinduced initiation of plasma lipoprotein lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medicine*, 22: 57-71.
74. Koca, N., Karadeniz F. 2005. Gıdalardaki Doğal Antioksidan Bileşikler. *Gıda* 30: 229-236.
75. Çalmlı, A. 2003. Kayısı ve Vişne Suyu Üretimindeki Atıkların Değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi*, Ankara.

- 76.** Woodall, A.A., Britton, G., Jackson, M.J., 1997. Carotenoids and protection of phospholipids in solution or in liposomes against oxidation by peroxy radicals: Relationship between carotenoid structure and protective ability. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1336: 575–586.
- 77.** Çapanoğlu, E., Boyacıoğlu, D. 2009. Meyve ve Sebzelerin Flavonoid İçeriği Üzerine İşlemenin Etkisi. *Akademik Gıda*. 7: 41-46
- 78.** http://kimyasaldeneyler.blogspot.com.tr/2014_06_01_archive.html Web adresinden 1.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- 79.** Gupta, S.K., Trivedi, D., Srivastava, S., Joshi, S., Halder, N., Verma, S.D. 2003. Lycopene attenuates oxidative stress induced experimental cataract development: an in vitro and in vivo study. *Nutrition and Cancer*, 19: 794-799.
- 80.** Heber, D., Lu Q.Y. 2002. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Experimental Biology and Medicine*, 227: 920-923.
- 81.** Tapiero, H., Townsend, D.M., Tew, K.D. 2004. The Role of Carotenoids in The Prevention of Human Pathologies. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 58: 100-110.
- 82.** Giovanucci, E., Ascherio, A., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Colditz, G.A. Willett, V.C. 1995. Intake of Carotenoids And Retinol in Relation to Risk of Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 87: 1767-1776.
- 83.** Cemeroglu, B., Acar, J. 1986. Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi. Ankara Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilimdalı, 6: 37-38, Ankara.
- 84.** <http://www.bitkiseldiyet.com/antioksidan-nedir-faydalari-nelerdir.html> Web adresinden 20.05.2015 tarihinde edinilmiştir.
- 85.** <http://www.hastane.com.tr/saglik/antioksidanlarin-yararlarini-nelerdir.html> Webadresinden 21.05.2015 tarihinde edinilmiştir.

- 86.** Foye, W. O. 1995. Cancer Chemotherapeutic Agents. *American Chemical Society*, 1-212.
- 87.** Kasnak, C., Palamutoğlu, R. 2015. Doğal Antioksidanların Sınıflandırılması ve İnsan Sağlığına Etkileri. *TürkTarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3: 226-234.
- 88.** Blois, M. S. 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 26: 1119-1200.
- 89.** Czarny, A., Wilson, W.D., Boykin, D.W. 1996. Synthesis of Mono-Cationic and Dicationic Analogs of Hoechst 33258. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 33:1393-1397.
- 90.** Chakrabarty, M., Karmakar, S., Mukherji, A., Arima, S. Harigaya, Y. 2006. Application of Sulfamic Acid as an Eco-Friendly Catalyst in an Expedient Synthesis of Benzimidazoles. *Heterocycles*, 68: 967-974.
- 91.** Habernickel, V. J. 1992. Alkyl-5-Heterocyclic-Benzimidazolyl-Carbamate Derivatives. *Drugs made in Germany*, 35: 97.
- 92.** Cuckler, A. C. and Mezey, K. C. 1966. The Therapeutic Efficacy of Thiabendazole For Helminthic Infections in Man, *Arzneimittel-Forschung /Drug Research*, 16: 411-428.
- 93.** Chornous, V. A., Bratenko, M. K., Vovk, M. V. 2001. Synthesis and Antimicrobial Activity of Pyrazole-4-carboxylic Acid hydrazides and N-(4-Pyrazoyl)hydrazones of Aromatic and Heteroaromatic Aldehydes. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 35 (4): 203-205.
- 94.** Nofal, Z. M., Fahmy, H. H. Mohamed, H. S. 2002. Synthesis, Antimicrobial and Molluscicidal Activities of New Benzimidazole Derivatives. *Archives of Pharmacal Research Journal*. 25: 28-38.

- 95.** Keurulainen, L., Salin, O., Siiskonen, A., Kern, J. M., Alvesalo, J., Kiuru, P. and Maass, M. 2010. Design and Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and Evaluation of Their Inhibitory Effect Against *Chlamydia Pneumoniae*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53: 7664-7674.
- 96.** Lyakhova, E. A., Gusyeva, Y. A., Nekhoroshkova, J. V., Shafran, L. M., Lyakhov, S. A. 2009. Synthesis and Affinity to DNA of Phenylbenzoimidazoles and Benzoimidazo[1,2-C]quinazolines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 3305-3312.
- 97.** Maxwell, B. 1971. Antifungal Activity of Selected Benzimidazole Compounds. *Applied Microbiology*, 21: 944-945.
- 98.** Going, C. J., Mayer, V. W. 1995. Induction of Chromosome Loss in *Saccharomyces Cerevisiae* Strain D61.M By Selected Benzimidazole Compounds. *Mutation Research*, 343: 185-199.
- 99.** Meanwell, N. A., Krystal, M. 2007. Respiratory Syncytial Virus: The Discovery and Optimization of Orally Bioavailable Fusion Inhibitors. *Drugs Future*, 32: 441-445.
- 100.** Kazimierczuk, Z., Upcroft, J. A., Upcroft, P., Gorska, A., Starosciak, B., Agnieszka, L. 2002. Synthesis, Antiprotozoal and Antibacterial Activity of Nitro- and Halogeno-Substituted Benzimidazole Derivatives. *Acta Biochimica Polonica*, 49: 185-195.
- 101.** Patil, A., Ganguly, S., Surana, S. 2008. A Systematic Review of Benzimidazole Derivatives as an Antiulser Agent, *Rasayan Journal of Chemistry*, 1, 3: 447-460.
- 102.** Elhazabi, H. S. A. 2011. Synthesis, Characterization of Some Benzazoles Bearing Pyridine Moiety: Search for Novel Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46: 4025-4034.

- 103.** Demirayak, S., Kayagil, I., Yurttas, L. 2011. Microwave Supported Synthesis of Some Novel 1,3-Diarylpyrazino[1,2-A]Benzimidazol Derivatives and Investigation of Their Anticancer Activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (1): 411-416.
- 104.** Gowda, N. R., Kavitha, C. V., Chiruvella, K. K., Joy, O., Rangappa, K. S., Raghavan, S. C. 2009. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1-(4-Methoxyphenethyl)-1H-Benzimidazole-5-Carboxylic Acid Derivatives and Their Precursors as Antileukemic Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 16: 4594-4600.
- 105.** Khairnar, V. L., Lokhande, S. R., Khadse, B. G. 1981. Synthesis and Antifungal and Anti Tubercular Properties of Some Benzimidazole Derivatives, *Chemical Abstract*, 95: 203833h.
- 106.** Ramya, V. S., Kallappa, M. H., Keri, S. 2010. Derivatives of Benzimidazole Pharmacophore: Synthesis Anticonvulsant. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 1753-1759.
- 107.** Hemalatha, S., Ayyappan, T., Shanmugam, S., Nagavalli, S., Kurubha, T. S. 2006. Evaluation of Antidiabetic and Diuretic Activity of Polyherbal Formulation. *Indian Journal of Trade Knowledge*, 5: 468-470.
- 108.** Wiedemann, I., Peli, H., Justus, H., Adamus, S., Brantl, V. 1985. Lohamann, H., Pharmacokinetics of Adimolol After Single and Multiple Dose Administration In Healthy Volunteers. *Arzneim Forsch-Drug Research*, 36: 964-969.
- 109.** Kuba, K., Kohara, Y., Imamiya, E., Sugiura, Y., Inada, Y., Furukawa, Y., Nishikawa, K., Naka, T. 1993. Nonpeptide Angiotensin-I Receptor Antagonists. Synthesis and Biological Activity of Benzimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36: 2182-2195.

- 110.** Kuş, C., Ayhan, K. G., Ozbey, S., Kaynak, F. B., Kaya, M., Coban, T., Can, E. B. 2008. Synthesis and Antioxidant Properties of Novel N-Methyl-1,3,4-Thiadiazole-2-Amino and 4-Methyl-2H-1,2,4-Triazole-3(4H)-Thione Derivatives of Benzimidazole Class. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16: 4294-4303.
- 111.** Kulkarni, M. V.ve Patil, V. D. 1981. Synthesis, Spectral Studies and Anti-Inflammatory Activity of Some New 2-Aryloxybenzimidazoles. *Archives of Pharmaceuticals*, 314: 440-447.
- 112.** Alagöz, Z. G., Can-Eke, B., Coban, T., Iscan, M., Büyükbingöl, E. 2004. Antioxidant Properties of Novel Benzimidazole Petinoids. *Archives of Pharmaceutical Pharma Medicinal Chemistry*, 337: 188-192.
- 113.** Savall, B. M., Edwards, J. P., Venable, J. D., Buzard, D. J., Thurmond, R., Hack, M., McGovern, P. 2010. Agonist/Antagonist Modulation in a Series of 2-Aryl Benzimidazole H₄ Receptor Ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20: 3367–3371.
- 114.** McBride, C. M., Renhowe, P. A., Heise, C., Jansen, J. M., Lapointe, G., Ma, S., Pineda, R., Vora, J., Wiesmann, M., Shafer, C. M. 2006. Design and Structure. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16: 3595-3599.
- 115.** Zhu, Z., Lipka, B., Drach, J. C., Townsend, L. B. 2000. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Tricyclic Nucleosides (Dimensional Probes) as Analogues of Certain Antiviral Polyhalogenated Benzimidazole Ribonucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43: 2430-2437.
- 116.** Tamm, I., Seghal, P. B. 1978. Halobenzimidazole Ribosides and RNA Synthesis of Cells and Viruses. *Advances Virus Research*, 22: 187-258.
- 117.** Migawa, M. T., Giradet, J. L., Walker, J. A., Koszalka, G. W., Chamberlain, S. D., Drach, J. C., Townsend, L. B. 1998. Design, Synthesis, and Antiviral Activity of

a-Nucleosides: D- and L-Isomers of Lyxofuranosyl- and (5-Deoxylyxofuranosyl) benzimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41: 1242-1251.

118. Wolley, D. W. 1944. Some Biological Effects Produced by Benzimidazole and Their Reversal by Purines. *Journal of Biological Chemistry*, 152: 225-232.

119. Brown, G. C., Craig D. E., Kandel, A. 1953. Effect of benzimidazole on Experimental Poliomyelitis in Mice and Monkeys. *Experimental Biology Medicinal*, 83: 408-411.

120. Brown, H. D., Matzuk, A. R., Ives I. R., Peterson, L. H., Harris, S. A., Sarett, L. H., Egerton, J. R., Yakstis, J. J., Campbell, W. C., Cuckler, A. C. 1961. Antiparasitic Drugs. IV. 2-(4'-Thiazolyl)-Benzimidazole, a New Anthelmintic. *American Chemical Society*, 83: 1764-1765.

121. Hoff, D. R., Fisher, M. H., Bochis, R.J., Lusi, A., Waksmunski, F., Egerton, J. R., Yakstis, J. J., Cuckler, A. C., Campbell W. C. 1970. A New Broad-Spectrum Anthelmintic: 2-(4-Thiazolyl)-5-İzopropoxy Carbonylamino-Benzimidazole, *Experientia*, 26: 550-551.

122. Acheson, R.M., King, F.E., Spensley, P.C. 1947. Benzimidazoles Related to Paludrine. *Nature*, 160, 53.

123. Breusegem, S. Y., Sadat-Ebrahimi, S. E., Douglas, K. T., Bichenkova, E. V., Clegg R. M., Loontjens F. G. 2001. Experimental Precedent For The Need to Involve The Primary Hydration Layer of DNA in Lead Drug Design, *Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 2503-2506.

124. Yang, Y. H., Cheng, M. S., Wang, Q. H., Nie, H., Liao, N., Wang, J., Chen, H. 2009. Design Synthesis and Antitumor Evaluation of Novel Symmetrical Bis-Benzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44: 1808-1812.

- 125.** Wright, J.B. 1951. The Chemistry Of The Benzimidazoles. *Chemical Reviews*, 48(3): 397-541.
- 126.** Day, A. R. 1950. Electronic Mechanisms of Organic Reactions. *American Book Company*, New York. 242-243.
- 127.** Braendstroem, A.E.L., Lennart, P., Elisabeth, G. 1991. World Patent No.9119712.
- 128.** Preston, P.N. 1981. Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds, *Part I, an Interscience Publication*, 5-10,60-82, 83-87, 353-363, Canada.
- 129.** Meanwell, N. A., Krystal, M. 2007. Respiratory Syncytial Virus: The Discovery and Optimization of Orally Bioavailable Fusion Inhibitors. *Drugs Future*, 32: 441-445.
- 130.** Velik, J., Baliharova, V., Frink-Gremmels, j., Bull, S., Lamka J., Skalova L. 2004. Benzimidazole Drugs And Modulation Of Biotransformation Enzymes. *Research in Veterinary Science*, 76: 95-108.
- 131.** Guslandi, M. 1985. Ulcer-Healing Drugs and Endogenous Prostaglandins, *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 23: 8398-8402.
- 132.** Metwally, K. A., Abdel-aziz, L. M., Lashine-el, S. M., Husseiny, M. I. ve Badawy, R. H. 2006. Hydrazones of 2-Aryl-4-Carboxylic Acide Hydrazides: Synthesis and Prelimi Nary Evaluation as Antimicrobial Agents, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 14, 24, 8675-8682.
- 133.** Spasov, A., Yozhitsa, L., Bugaeva, I., Anisimova, V. A. 1999. Benzimidazol Derivatives: Spectrum of Pharmacological Activity and Toxicological Properties, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 33: 232-243.

- 134.** Tomlin, C. The pesticide manual, tenth ed. 1994. *BCPC/ Royal Society of Chemistry*, 771.
- 135.** Wong, K. 2009. Recent Developments in Anti-Cancer Agents Targeting the Ras/Raf/ MEK/ ERK Pathway, *Recent Patents on Anti-cancer drug Discovery*, 4: 28-35.
- 136.** Budow, S., Kozłowska, M., Gorska, A., Kazimierczuk, Z., Eickmeier, H., LaColla, P., Gosselin, G., Seela, F. 2009. Substituted Benzimidazoles: Antiviral Activity and Synthesis of Nucleosides, *Arkovic*, 225-250.
- 137.** Andrzejewska, M., Yopez-Mulia, L., Cedillo-Rivera, R., Tapia, A., Vilpo, L., Vilpo, J., Kazimierczuk, Z. 2002. Synthesis, Antiprotozoal and Anticancer Activity of Substituted 2-Trifluoromethyl- and 2-Pentafluoroethylbenzimidazoles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 37: 973-978.
- 138.** Refaat, H. M. 2010. Synthesis and Anticancer Activity of Some Novel 2-Substituted Benzimidazole Derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 2949-2956.
- 139.** Ji, H. and Zhang, H. 2005. A New Strategy to Combat Alzheimer's Disease. Combining Radical-Scavenging Potential with Metal-Protein-Attenuating Ability in One Molecule, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 15: 21-24.
- 140.** Huang, S., Hsei, I., Chen, C. 2006. Synthesis and Anticancer Evaluation of Bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and Benzothiazoles, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14: 6106- 6119.
- 141.** Ramla, M. M., Omar, M. A., El-Khamry, A. M., El-Diwani, H. I. 2006. Synthesis and Antitumor Activity of 1-substituted-2-methyl-5- nitrobenzimidazoles, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14: 7324-7332.

- 142.** Jubie, S., Rajeshkumar, R., Yella reddy, B., Siddhartha, G., Sandeep, M., Surendrareddy, K., Dushyatha, H.S., Elango, K. 2010. Microwave Assisted Synthesis of Some Novel Benzimidazole Submitted Fluoroquinolones and Their Antimicrobial Evaluation, *Journal Pharmaceutical Science and Research*, 2, (2) : 69-76.
- 143.** Li, Y., Tan, C., Gao, C., Zhang, C., Luan, X., Chen, X., Liu, H., Chen, Y. and Jiang, Y. 2011. Discover of Benzimidazol Derivatives as Novel Multi-Target EGFR, VEGFR-2 and PDGFR Kinase Inhibitors, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 19: 4529-4535.
- 144.** Kubo, K., Oda, K., Kaneko, T., Satoh, H., Nohara, A. 1990. Synthesis of 2-[[4-Fluoroalkoxy-2-Pyridyl)Methyl]Sulfinyl]-*1H*-Benzimidazoles as Anti-Ulcer Agents, *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 38 (10): 2853-2858.
- 145.** Mealy, N., Castaner, J. 1996. Leminoprazole. Gastric antisecretory cytoprotectant H⁺/K⁺-ATPase inhibitor. Leminon. NC-1300-O-3, *Drugs of the Future*, 21 (2): 155-159.
- 146.** Ippen, G. J., Bruno, M. and Thomas, G., Bayi, P. 1991. A Thiazolylamino benzimidazole Derivative With Gastroprotective Properties in The Rat, *European Journal of Pharmacology*, 195: 251-259.
- 147.** Kuş, C., Ayhan, K. G., Ozbey, S., Kaynak, F. B., Kaya, M., Coban, T., Can, E. B. 2008. Synthesis and Antioxidant Properties of Novel N-Methyl-1,3,4-Thiadiazole-2-Amino and 4-Methyl-2H-1,2,4-Triazole-3(4H)-Thione Derivatives of Benzimidazole Class. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16: 4294-4303.
- 148.** Kilcigil, G. A., Kus, C., Çoban, K., Eke, B. C., Iscan, M. 2004. Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Benzimidazole Derivatives, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 27: 129-135.

- 149.** Kuş, C., Kılıçgil, G., Eke, B., İşcan, M. 2004. Synthesis and Antioxidant Properties of Some Novel Benzimidazole Derivatives on Lipid Peroxidation in The Rat Liver, *Archives of Pharmacal Research*, 27: 156-163.
- 150.** Bielawski, K., Wolczynski, S., Bielawski, A. 2004. Inhibition of DNA Topoisomerase I and II and Growth Inhibition of MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells by Bis-Benzimidazole Derivatives with Alkylating Mioety, *Polish Journal of Pharmacology*, 56: 373-378.
- 151.** Gümüş, F., Özden, S., Özden T., Abbasoğlu, U. 1988. Syntesis and in Vitro Antibacterial Activities of Some 2-Benzimidazole Derivatives, *Journal Pharmaceutical Belgium*, 43 (6): 450-454.
- 152.** Ayhan-Kılıçgil, G., Altanlar, N. 2003. Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Benzimidazole Derivatives, *IL Farmaco*, 58: 1345-1350.
- 153.** Pinner, A., *Die Imidoether, Ihre Derivate*, 1. Auflage, 1892. Oppenheim, Berlin.
- 154.** Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C. 1995. Use of a Free Radical Method to Evaluate Antioxidant Acitivity, *Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie/Food Science and Technolog*, 28: 25-30.
- 155.** Takashira, M., Ohtake, Y. 1998. A new antioxidative 1,3-benzodioxole from *Melissa officinalis*, *Planta Medica*. 64: 555-558.
- 156.** Soares, J.R., Dins, T.C.P., Cunha, A.P., Ameida, L.M. 1997. Antioxidant Activity Of Some Extracts of *Thymus Zygis*, *Free Radical Research*, 26: 469-478.
- 157.** Gulcin, I., Oktay, M., Kufrevioglu, O.I., Aslan, A. 2002. Determination of Antioxidant Activity of *Lichen cetraria Islandica* (L). Ach, *Journal of Ethnopharmacology*, 79: 325-329.

- 158.** Oyaizu, M. 1986. Studies on products of browning reaction: antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine, *Japanese Journal of Nutrition*, 44: 307-315.
- 159.** Perez-Jimenez, J., Saura-Calixto, F. 2006. Effect of Solvent and Certain Food Constituents on Different Antioxidant Capacity Assays, *Food Research International*, 39: 791-800.
- 160.** Huang, D., Ou, B., Prior, R.L. 2005. The Chemistry Behind Antioxidant Capacity Assays, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53: 1841-1856.
- 161.** Osman, A.M., Wong, K.K.Y., Fernyhough, A. 2006. ABTS radical driven-oxidation of polyphenols: Isolation and elucidation of covalent adducts, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 346: 321-329.
- 162.** Soares, J.R., Dinis, T.C.P., Cunha, A.P., Almeida, L.M., 1997. Antioxidant activity of some extracts of *Thymus zygis*, *Free Radical Research*. 26: 469-478.
- 163.** Arnao, M. B., 2000, Some methodological problems in the determination of antioxidant activity using chromogen radicals. A practical case, *Trends in Food Science and Technology*. 11: 419-421.
- 164.** Dastmalchi, K., Dorman, H. J. D., Koşar, M., Hiltunen, R., 2007. Chemical composition and in vitro antioxidant evaluation of a water soluble extract of Moldavian balm (*Dracocephalum moldavica* L.) extract, *Food Science and Technology*. 40: 239-248.
- 165.** Dorman, H. J. D., Hiltunen, R., 2004. Fe(III) reductive and free radical scavenging properties of summer savory (*Satureja hortensis* L.) extract and subfractions, *Food Chemistry*. 88: 193-199.

166.Kerimov, İ. 2011. Bazı yeni oksadiazol benzimidazol türevlerinin sentezi yapılarının aydınlatılması ve antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, pp. 143, Ankara.

167.Sözüdönmez, F. 2008. Yeni Benzimidazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatılması, Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, pp. 198, Ankara

168. Baltaş, N., Mentşe, E., Pakyıldız, S. ve Yılmaz, F. Yeni Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Antioksidan Özellikleri ve Klinik Öneme Sahip Bazı Enzimler Üzerine İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi. 3. İlaç Kimyası: İlaç Etkin Maddesi Tasarımı, Sentezi, Üretimi ve Standardizasyonu Kongresi, 20-22 Mart 2015, Rize-TURKEY.

169.Eş, S. 2013. İlk Defa Sentezlenen 1,2,4-Triazol Schiff Bazı Bileşiklerinin Antioksidan, Anti-Elastaz ve Anti-Tirozinaz Aktivitelerinin İncelenmesi. Giresun Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, pp. 92, Giresun

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Antalya/Demre İlçesi'nde doğdu. İlköğretimi Karabucak İlköğretim Okulu'nda, Orta öğretimini Demre Lisesi'nde tamamladı. 2010 yılında girdiği

Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden 2014 yılında mezun oldu. Halen Giresun Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Biyokimya Programında Yüksek Lisans programında öğrenim görmeye devam etmektedir.

