



**ANTİKANSER VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTEYE
SAHİP YENİ ÜRE TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ,
BİYOKİMYASAL KARAKTERİZASYONU VE
TERAPÖTİK UYGULAMALARI**

Abdurrahim KADI

Yüksek Lisans Tezi
Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Danışman: Doç. Dr. Mehmet Enes ARSLAN
Eş Danışman: Doç. Dr. Yusuf AKBABA

2024
Her hakkı saklıdır.



**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANTİKANSER VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTEYE SAHİP YENİ ÜRE
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, BİYOKİMYASAL
KARAKTERİZASYONU VE TERAPÖTİK UYGULAMALARI**

Abdurrahim KADI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Enes ARSLAN

Eş Danışman: Doç. Dr. Yusuf AKBABA

Anabilim Dalı: Moleküler Biyoloji ve Genetik

Erzurum

2024

Her hakkı saklıdır

T.C.
ERZURUM TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ ONAY FORMU

**ANTİKANSER VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTEYE SAHİP YENİ ÜRE
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, BİYOKİMYASAL
KARAKTERİZASYONU VE TERAPÖTİK UYGULAMALARI**

Doç. Dr. Mehmet Enes ARSLAN danışmanlığında ve Doç. Dr. Yusuf AKBABA ikinci tez danışmanlığında Abdurrahim KADI tarafından hazırlanan bu çalışma 08 / 07 / 2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **Oy birliği ile (5/5)** kabul edilmiştir.

Başkan	: Dr. Öğr. Üyesi Cemil BAYRAM	İmza	:
Üye	: Doç. Dr. Mehmet Enes ARSLAN	İmza	:
Üye	: Doç. Dr. Yusuf AKBABA	İmza	:
Üye	: Doç. Dr. Özlem ÖZDEMİR TOZLU	İmza	:
Üye	: Doç. Dr. Hasan Onur ÇAĞLAR	İmza	:

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Doç. Dr. Bünyamin ÖZGERİŞ
Enstitü Müdürü

*Bu tez çalışması Erzurum Teknik Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından 2022/010 nolu proje ile desteklenmiştir.

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Erzurum Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki tüm bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

08/07/2024

Abdurrahim KADI

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANTİKANSER VE ANTİBAKTERİYEL AKTİVİTEYE SAHİP YENİ ÜRE TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, BİYOKİMYASAL KARAKTERİZASYONU VE TERAPÖTİK UYGULAMALARI

Abdurrahim KADI

Erzurum Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Mehmet Enes ARSLAN

Eş Danışman: Doç. Dr. Yusuf AKBABA

Kanser günümüzde ölüm sebeplerinin en başında gelmektedir. Günümüzde glioblastoma ve nöroblastoma kanserine yakalanan hastanın her yüz binde yaklaşık üçü hayatını kaybetmektedir. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle kemoterapi ilacı olup bir yandan hastaları tedavi ederken diğer yandan da hastaların sağlıklı dokularına ve bağışıklık sistemlerine zarar vererek kişilerin bakteriyel hastalıklara yakalanma ihtimallerini arttırmaktadır ve hastalara bu nedenle antibiyotik tedavileri de uygulanmaktadır. Yaptığımız bu çalışmada fenetilamin bazlı yeni üre türevleri sentezlenmiş olup, bu moleküllerin sitotoksik, genotoksik, antikanser ve antimikrobiyal etkileri araştırılmıştır. Sitotoksisite ve antikanser çalışmalarında MTT testi kullanılarak hücre canlılığı belirlenmiştir. Genotoksisite çalışmaların Hoechst 33258 floresan boyasıyla çekirdek yapı analizi yapılmıştır. Antimikrobiyal aktivite çalışmaları ise agar kuyucuk difüzyon ve mikrodilüsyon metotları kullanılarak yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonunda elde edilen veriler, bu çalışma ile ilk defa sentezlenmiş olan fenetilamin bazlı üre türevlerinin ilaçların sitotoksik ve genotoksik etki göstermediği ayrıca antikanser ve antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir.

2024, 81 sayfa

Anahtar Kelimeler: Glioblastoma, Nöroblastoma, Üre, Antikanser, Antimikrobiyal

ABSTRACT

MS. Thesis

SYNTHESIS, BIOCHEMICAL CHARACTERIZATION, AND THERAPEUTIC APPLICATIONS OF NEW UREA DERIVATIVE COMPOUNDS WITH ANTICANCER AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY

Abdurrahim KADI

Erzurum Technical University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet Enes ARSLAN

Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Yusuf AKBABA

Cancer is one of the leading causes of death today. Currently, approximately three out of every hundred thousand patients diagnosed with glioblastoma and neuroblastoma cancer lose their lives. The drugs used in cancer treatment are usually chemotherapy drugs which, while treating patients, also damage their healthy tissues and immune systems, increasing the likelihood of patients contracting bacterial diseases. As a result, antibiotic treatments are also applied to patients. In this study, new urethane derivatives based on phenethylamine were synthesized, and the cytotoxic, genotoxic, anticancer, and antimicrobial effects of these molecules were investigated. Cell viability in cytotoxicity and anticancer studies was determined using the MTT assay. Nuclear structure analysis was conducted with Hoechst 33258 fluorescent dye in genotoxicity studies. Antimicrobial activity studies were performed using the agar well diffusion and microdilution methods. The data obtained from the studies indicated that the phenethylamine-based urethane derivatives synthesized for the first time in this study did not exhibit cytotoxic and genotoxic effects but did show anticancer and antimicrobial effects.

2024, 81 pages

Keywords: Glioblastoma, Neuroblastoma, Urea, Anticancer, Antimicrobial

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca bana akademik rehberliğini ve danışmanlığını hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Enes ARSLAN'a bana aktardığı bilgiler ve kattığı tecrübeler için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasına eş danışmanın olan Doç. Dr. Yusuf AKBABA'ya çalışmalarında bana vermiş olduğu her türlü bilimsel ve akademik desteğinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan Abdulkadir Mete, Merve YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi Özge ÇAĞLAR YILDIRIM, Arş. Gör. Damla RÜZGAR ve Hilal ERGENE'ye katkıları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim hayatım boyunca bana destek olan aileme ve çok değerli halam Uzm. Dr. Melek KADI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı maddi olarak desteklediği için ETÜ BAP koordinasyon birimine teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım sürecinde 2210-A Genel Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı ile bana maddi destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'a teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Abdurrahim KADI
Temmuz 2024

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Kanser	1
1.1.1. Kanser hakkında temel bilgiler	1
1.2. Kanserin Nedenleri.....	4
1.3. Kanser Türleri	10
1.4. Kanser Tedavisi.....	15
1.4.1. Kanseri önleme.....	15
1.4.2. Antikanser ilaçların keşfi	27
1.5. Antibakteriyel İlaç Tasarımı	28
1.6. Üre Türevi Bileşikler ve Önemi	29
2. KAYNAK ÖZETLERİ	32
3. MATERYAL ve YÖNTEM	40
3.1. Materyal	40
3.2. Yeni Üre Türevi Bileşiklerin Sentezi	41
3.2.1. Simetrik Olmayan Ürelerin Sentezi için Genel Yöntem.....	41
3.3. Hücre Kültürü Çalışmaları	47
3.3.1. İnsan fibroblast hücre kültürü ve sitotoksikite testi.....	47
3.3.2. İnsan Glioblastoma Kanseri Hücre Kültürü ve Antikanser Testi.....	47
3.3.3. İnsan Nöroblastoma Kanseri Hücre Kültürü ve Antikanser Testi	47
3.3.4. 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl) (MTT) canlılık analizi	48
3.3.5. Hoechst 33528 Floresan Boyama ile Genotoksik Analizler	48
3.3.6. Caspaz-3 Testi.....	48
3.4. Antimikrobiyal Analizleri	49

3.4.1. Agar kuyucuk difüzyon analizi	49
3.4.2. Mikrodilüsyon analizi	49
3.5. İstatiksel Analizler	50
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	51
4.1. Sentez Çalışmaları.....	51
4.2. Biyogüvenlik Çalışmaları.....	53
4.2.1. Sitotoksisite analizleri	53
4.2.2. Genotoksisite analizleri	53
4.3. Antikanser Analizler	54
4.3.1. U87-MG hücre hattına uygulanan üre türevlerinin antikanser sonuçları.....	54
4.3.2. SH-SY5Y hücre hattına uygulanan üre türevlerinin antikanser sonuçları	56
4.3.3. Caspaz-3 sonuçları	58
4.4. Antimikrobiyal Analizler	59
4.4.1. Agar kuyucuk difüzyon ve mikro dilüsyon sonuçları	59
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	61
5.1. Sonuç.....	61
5.2. Öneriler	62
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	71
EK-1.....	71
EK-2.....	71
EK-3.....	71
EK-4.....	72
EK-5.....	72
EK-6.....	72
EK-7.....	73
EK-8.....	73
EK-9.....	73
EK-10.....	74
EK-11.....	74
EK-12.....	75
EK-13.....	75
EK-14.....	76
EK-15.....	76

EK-16.....	77
EK-17.....	77
EK-18.....	78
EK-19.....	78
EK-20.....	79
EK-21.....	79
EK-22.....	80
EK-23.....	80
EK-24.....	81



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

Açıklama

°C	Santigrat Derece
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
µM	Mikromolar
α	Alfa
CFU	Koloni oluşturan birim
CO ₂	Karbondiyoksit
g	Yerçekimi ivmesi
kDa	Kilo Dalton
L	Litre
M	Molar
mmol	Milimol
mg	Miligram
MHz	Hertz
ml	Mililitre
OD	Optik dansite

Kısaltmalar

13C-NMR	Karbon Nükleer Manyetik rezonans
1H-NMR	Proton Nükleer Manyetik rezonans
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AML	Akut miyeloid lösemi
ATCC	Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu
BBI	Bowman-Birk inhibitörü
COX-2	Siklooksijenaz-2
DFMO	D, L-a-difluorometilornitin
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium

DMEM-F12	Dulbecco's Modified Eagle Medium-F12
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksiboz Nükleik Asit
FBS	Fetal Bovine Serum
HD	Hodking dışı
HDAC	Histon Deasetilaz
HDF	İnsan Deri Fibroblastı Hücre Hattı
HMG-CoA	3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A
IL-6	İnterlökin- 6
KML	Kronik miyolid Lösemi
KLL	Kronik Lenfositik Lösemi
KK	Kalori Kısıtlaması
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NSAİİ	Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaçlar
ODK	Ornitin Dekarboylaz
PBS	Fosfat Buffer Salin
PPM	Milyonda 1 parça
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SH-SY5Y	İnsan Nöroblastoma Kanseri Hücre Hattı
TCDD	2,3,7,8 tetraklorodibenzo-p-dioksin
TNFa	Tümör Nekroz Faktörü-A
U87- MG	İnsan Glioblastoma Kanseri Hücre Hattı
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen kanserler ve en çok ölüme neden olan kanserler.....	2
Şekil 1.2. Savaşlarda toplam ölümler ve yıllık kanser ölümlerinin kıyaslaması	3
Şekil 1.3. Besinler ve içerdikleri bazı kanser önleyici ajanlar.	19
Şekil 1.4. Besinlerdeki kanser önleyici ajanların etki mekanizmaları.	19
Şekil 1.5. Piyasada bulunan bazı kanser önleyici üre ilaçları 1-5.....	30
Şekil 1.6. Antibakteriyel aktiviteye sahip üre türevleri 6-11	30
Şekil 1.7. Antibakteriyel ve Antikanser aktiviteye sahip üre türevleri 12-14.....	31
Şekil 3.1. Yeni üre türevi moleküllerin sentez dizaynı.....	42
Şekil 4.1. Yeni üre türevi bileşiklerin sentez şeması	51
Şekil 4.2. Sentezlenen üre türevi moleküller (18-25)	52
Şekil 4.3. Sentezlenen aday antikanser moleküllerinin sağlıklı insan fibroblast (HDF- α) hücrelerindeki sitotoksite analizleri.	53
Şekil 4.4. Sentezlenen aday antikanser moleküllerin Hoechst 33258 floresan boyama tekniğiyle çekirdek anomalilerin tespiti. Sırasıyla (A= 18- H=25)	54
Şekil 4.5. Aday moleküller 18-21'nin glioblastoma (U87-MG) hücre hattında antikanser özelliklerinin canlılık analizleriyle belirlenmesi.	55
Şekil 4.6. Aday moleküller 22-25'nin glioblastoma (U87-MG) hücre hattında antikanser özelliklerinin canlılık analizleriyle belirlenmesi.	56
Şekil 4.7. Aday moleküller 18-21'nin glioblastoma (SH-SY5Y) hücre hattında antikanser özelliklerinin canlılık analizleriyle belirlenmesi.	57
Şekil 4.8. Aday moleküller 22-25'nin glioblastoma (SH- SY5Y) hücre hattında antikanser özelliklerinin canlılık analizleriyle belirlenmesi.....	57
Şekil 4.9. Sentezlenen üre türevi bileşiklerin U87-MG hücrelerindeki kaspaz aktiviteleri	58
Şekil 4.10. Sentezlenen üre türevi bileşiklerin SH-SY5Y hücrelerindeki kaspaz aktiviteleri.....	58

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Yaygın kanserler için diyet risk faktörleri, diyet koruyucu faktörler ve diğer başlıca risk faktörleri	5
Çizelge 1.2. İnsanlarda kanserojen olduğu tespit edilen ajanlar ve durumlar	6
Çizelge 1.3. İnsanlar için kanserojen olarak sınıflandırılan tıbbi ilaçlar	9
Çizelge 1.4. Erken yaşlanma ile ilişkili mutasyonlar	17
Çizelge 1.5. Klinik kullanımda bazı hormon kemopreventif ajanlar	23
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan cihazlar ve marka/modelleri listesi	40
Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan kit/kimyasallar markaları	41
Çizelge 3.3. Çalışmada kullanılan hücreler ve bakteri suşları	41
Çizelge 4.1. Sentezlenmiş moleküllerin İnsan dermal fibroblast (HDFa) hücre kültüründe 24 saat (200 µg/mL) uygulaması sonucunda incelenen çekirdek anomalileri (ÇA). (MN: Mikro Nükleus, üslü harfler ^(a)) istatistiksel olarak benzer grupları temsil eder.	54
Çizelge 4.2. Sentezlenen üre türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi	60

1. GİRİŞ

1.1. Kanser

Kanser, gen ifadesindeki çoklu değişikliklerin neden olduğu, hücre çoğalması ve hücre ölümü dengesinin bozulmasına yol açan ve nihayetinde dokuları istila edebilen ve uzak bölgelere metastaz yapabilen, önemli morbiditeye ve tedavi edilmezse konağın ölümüne neden olan bir hücre popülasyonuna dönüşen anormal bir hücre büyümesidir.

Kanser, yüksek çok hücreli organizmaların bir grup hastalığıdır. Hücre bölünmesi ve hücre farklılaşması için normal hücresel programın düzensizleşmesine yol açan çoklu genlerin ekspresyonundaki değişikliklerle karakterizedir. Bu durum, tümör hücresi popülasyonunun büyümesini destekleyen bir hücre çoğalması ve hücre ölümü dengesizliği ile sonuçlanır. Kötü huylu bir kanseri iyi huylu bir tümörden ayıran özellikler, lokal olarak istila etme, bölgesel lenf düğümlerine yayılma ve vücuttaki uzak organlara metastaz yapma yetenekleridir. Klinik olarak kanser, farklı fenotipik özelliklere sahip birçok farklı hastalık gibi görünmektedir. Kanserli bir büyüme ilerledikçe, hücre popülasyonundaki genetik sürüklenme, hücre antijenitesi, invazivlik, metastatik potansiyel, hücre proliferasyon hızı, farklılaşma durumu ve kemoterapötik ajanlara yanıt gibi özelliklerde hücre heterojenliği üretir. Moleküler düzeyde, tüm kanserlerin birçok ortak noktası vardır; bu da malign dönüşüm ve ilerlemeye yol açan nihai biyokimyasal lezyonların, gen okumasında ortak ancak aynı olmayan bir değişiklik modeli tarafından üretilebileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, kötü huylu kanserler önemli ölçüde morbiditeye neden olur ve tedavi edilmezlerse konakçı için ölümcül olurlar. Bunun istisnaları, klinik olarak tespit edilemeyen (veya *in situ*) ve konakçının standart bir yaşam beklentisine sahip olmasına izin veren latent, indolent kanserler gibi görünmektedir (Jemal et al. 2005).

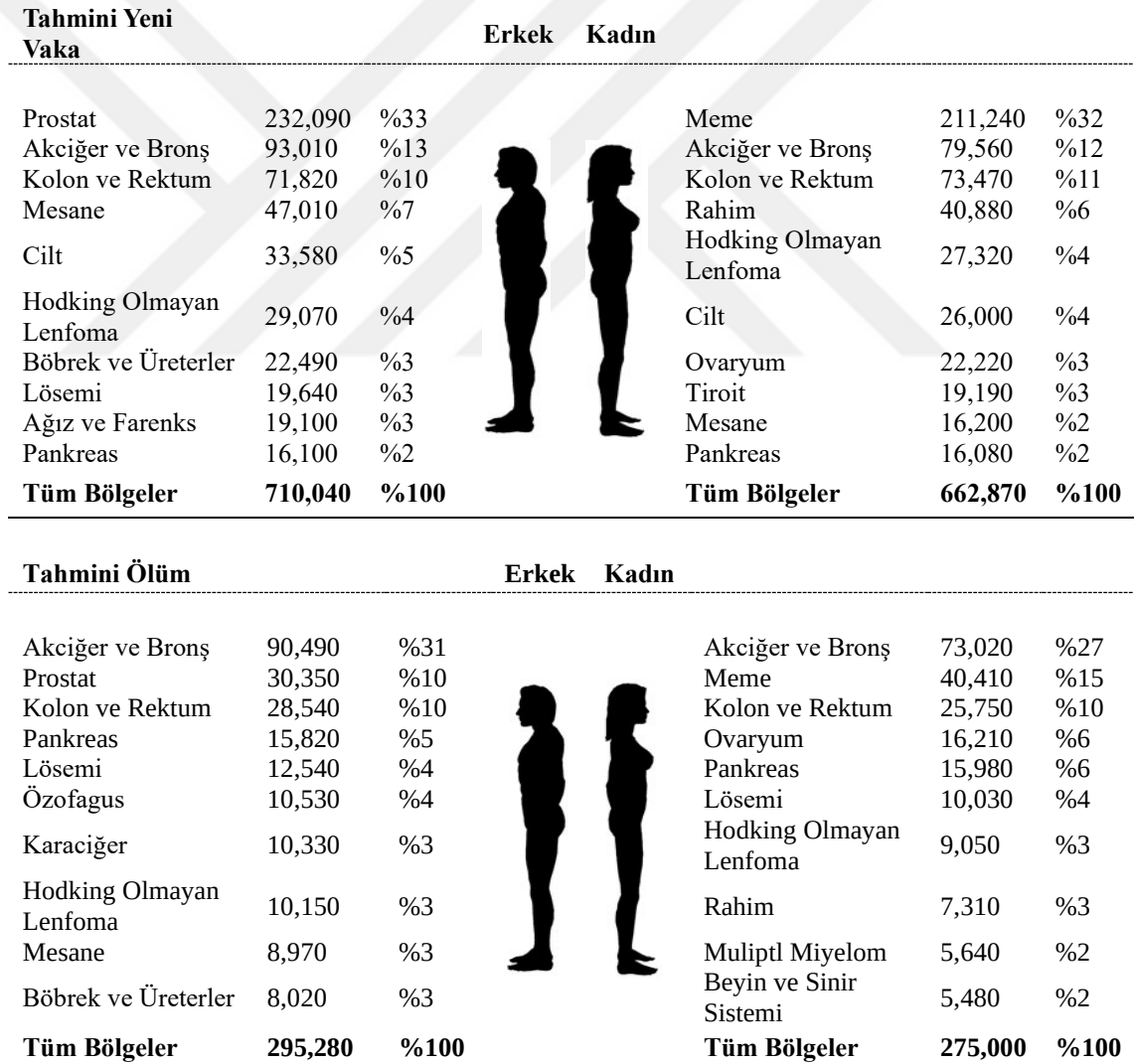
1.1.1. Kanser hakkında temel bilgiler

Kanser, dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve bazı Avrupa ülkelerinde kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra en çok ölüme yol açan ikinci hastalıktır. 1999'dan bu yana Amerika Birleşik

1. GİRİŞ

Devletleri'nde kanser, 85 yaş altı kişilerde bir numaralı ölüm nedeni olarak kalp hastalıklarını geride bırakmıştır (Jemal et al. 2005).

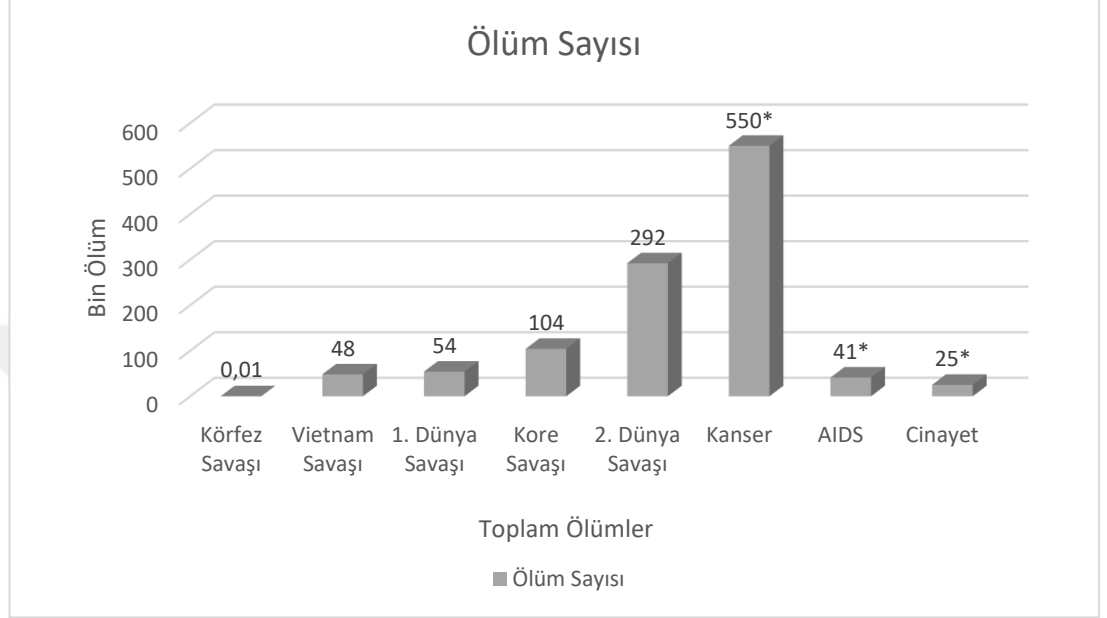
Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 1,3 milyondan fazla yeni kanser vakası ortaya çıkmaktadır; buna yılda 1 milyon vaka daha ekleyen bazal hücreli ve skuamöz hücreli cilt kanserleri dahil değildir. Bu cilt kanserleri nadiren ölümcüldür, genellikle metastaz yapmazlar ve uygun tedavi ile iyileştirilebilirler, bu nedenle genellikle ayrı olarak değerlendirilirler. Buna karşın melanom, daha tehlikeli ve ölümcül olabilen bir cilt kanseri türüdür, bu nedenle diğerleriyle birlikte değerlendirilir. En yüksek ölüm oranları akciğer, kolorektal, meme ve prostat kanserlerinde görülmektedir (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Erkeklerde ve kadınlarda en sık görülen kanserler ve en çok ölüme neden olan kanserler.

1. GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 570.000'den fazla insan bu ve diğer kanserlerden ölmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bir yılda kanserden ölen insan sayısı, yirminci yüzyılda Amerika Birleşik Devletleri'nin dahil olduğu tüm savaşlarda ölen insan sayısından daha fazladır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Savaşlarda toplam ölümler ve yıllık kanser ölümlerinin kıyaslaması

Birçok durumda kanserin nedenleri net olarak tanımlanmamıştır, ancak hem dış (örn. çevresel kimyasallar ve radyasyon) hem de iç (örn. bağışıklık sistemi kusurları, genetik yatkınlık) faktörler rol oynamaktadır. Sigara içmenin önemli bir nedensel faktör olduğu açıktır. Bu nedensel faktörler, karsinogenezi başlatmak (ilk genetik hakaret) ve teşvik etmek (başlatılan hücrelerin büyümesinin uyarılması) için birlikte hareket edebilir. Başlatılan bir neoplastik hücrenin klinik olarak saptanabilir bir tümöre dönüşmesi için genellikle 10 ila 20 yıl geçmesi gerekebilir.

Kanser her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, genellikle bir yaşlanma hastalığı olarak kabul edilir. Tüm bölgelerin kanseri için tanı anında ortalama yaş 67'dir ve tüm kanserlerin yaklaşık %76'sı 55 yaş ve üzerinde teşhis edilmektedir. Genellikle çocuklarda daha az görülmesine rağmen 1-14 yaş grubunda ölüm nedeninde kanser ikinci sırada yer almaktadır. Lösemi, bu yaş grubunda en yaygın ölüm nedenidir, ancak lenfoma, osteosarkom, nöroblastom ve Wilms' tümörü (bir böbrek kanseri) gibi diğer kanserler de görülür.

Bugün hayatta olan sekiz milyondan fazla Amerikalı bir tür kanser geçirmiştir. Bunların yaklaşık yarısının iyileştiği düşünülmektedir. Şu anda yaşayan yaklaşık her üç kişiden birinin bir tür kansere yakalanacağı tahmin edilmektedir. 1930-2000 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde kanserden ölüm oranlarında sürekli bir artış olmuştur. Ancak, kanserin geçmişte olduğundan daha fazla oranda ölüme neden olmasının en önemli nedeni, günümüzde daha fazla insanın kansere yakalanacak kadar uzun yaşamasıdır; oysa yirminci yüzyılın başlarında daha fazla insan bulaşıcı hastalıklardan ve diğer nedenlerden ölmekteydi. Örneğin 1900 yılında ortalama yaşam süresi erkekler için 46, kadınlar için 48 yıldır. 2000 yılına gelindiğinde ortalama yaşam süresi erkekler için 74, kadınlar için 80 yaşa yükselmiştir. Dolayısıyla, kansere bağlı genel ölüm oranları 1930'dan bu yana erkeklerde neredeyse üç kat, kadınlarda ise %50'nin üzerinde artmış olsa da yaşa göre ayarlanmış kanser ölüm oranları erkeklerde sadece %54 artmış, kadınlarda ise hiç artmamıştır (Wingo et al. 2003).

1.2. Kanser Nedenleri

i. Sigara kullanımı: Epidemiyologlar tüm kanser hastalarının ölümünün % 30 kadarını başta sigara olmak üzere tütün ürünleri kullanımına bağlamışlardır (Jemal et al. 2005). Kanser ve sigara arasındaki en yakın ilişki akciğer kanserinde olsa da tütün kullanımı ağız, yutak, gırtlak, yemek borusu, mesane, pankreas, böbrek ve son zamanlarda mide ve karaciğer (Peto 2001) hatta kolorektal kanseri ile de bağlantılıdır (Bradbury 2000).

ii. Alkol kullanımı: Alkol başta ağız ve yemek borusu kanseri gibi bazı kanserlerin oluşumunda sigara ile etkileşimi olduğu düşünülmektedir. Alkolün farenks, ağız, larenks, özofagus kanserlerine sebep olmada sigara ile sinerjik bir etkiye sahip olduğu fakat akciğer kanserine neden olmadığı görülmüştür (Herity et al. 1981). Saf alkol tüketimi hayvanlarda doğrudan kanser ile ilişkili olmayıp karaciğer sirozunda olduğu gibi dokunun alkolden aldığı hasar nedeniyle kanserojenlerin dokuya nüfuz etmesi kolaylaşmaktadır (Doll and Peto 1981). Alkol kullanımının kanserleşmedeki diğer potansiyel mekanizmalar olarak (1) alkollü içeceklerdeki N-nitrozaminler gibi çeşitli kimyasalların kanserojen etkisi, (2) tütün dumanında bulunan kanserojen maddelerin

1. GİRİŞ

emilimini kolaylaştıran bir çözücü etkisi ve (3) etanolün ana metaboliti olan astealdehitten meydana gelen kanserojen etkiler mevcuttur (Matsuo et al. 2001).

iii. Diyet: Diyet faktörlerinin gelişmiş ülkelerdeki kanserlerin yaklaşık %30'undan ve gelişmekte olan ülkelerdeki kanserlerin yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu varsayılmaktadır ve bu da diyeti tütünden sonra ikinci önde gelen risk faktörü haline getirmektedir. Yine de diyet etkenleri üzerine yapılan çok sayıda vaka-kontrol ve prospektif çalışmaya rağmen, kanser riskini artıran veya azaltan kesin diyet bileşenleri net değildir. Diyet ve kanser arasındaki en iyi bilinen bağlantı, obezitenin özofagus, kolorektum, meme, endometrium ve böbrek gibi çeşitli kanserlerin görülme sıklığındaki artışla olan ilişkilidir. Bazı beslenme faktörleri ve kanser türleri arasındaki ilişki Çizelge 1.1' de gösterilmiştir (Key et al. 2002).

Çizelge 1.1. Yaygın kanserler için diyet risk faktörleri, diyet koruyucu faktörler ve diğer başlıca risk faktörleri.

Kanser	Diyet ve Diyetle İlgili Risk Faktörleri	Diyet Koruyucu Faktörler	Diğer Başlıca Risk Faktörleri
Ağız boşluğu, farenks ve özofagus	Alkol, Çok sıcak içecekler, Obezite (özofagus adenokarsinomu), Çin usulü tuzlanmış balık (nazofarenks kanseri)	Meyve ve sebzeler	Sigara içmek
Mide	Muhtemelen yüksek miktarda tuzla korunmuş gıda ve tuz alımı	Meyve ve sebzeler	Helicobacter pylori enfeksiyonu
Kolon	Obezite, Muhtemel kırmızı ve işlenmiş et	Muhtemelen meyve ve sebzeler ve lif bakımından zengin diğer bitkisel gıdalar	Hareketsiz yaşam tarzı
Karaciğer	Yüksek alkol alımı Aflatoksin ile kontamine olmuş gıdalar	Meyve ve sebzeler	Hepatit virüsleri
Pankreas	Yağ oranı yüksek yemekler ve işlenmiş et	Meyve ve sebzeler	Sigara içmek
Larinks	Alkol	Meyve ve sebzeler	Sigara içmek
Akciğer	Henüz belirlenmedi	Meyve ve sebzeler	Sigara içmek
Meme	Menopoz sonrası obezite Alkol	Meyve ve sebzeler	Üreme ve hormonal faktörler
Serviks	Henüz belirlenmedi	Meyve ve sebzeler	İnsan papilloma virüsü
Prostat	Henüz belirlenmedi	Meyve ve sebzeler	Henüz belirlenmedi
Böbrek	Obezite	Meyve ve sebzeler	Henüz belirlenmedi
Rahim	Obezite	Meyve ve sebzeler	Düşük çeşitlik

1. GİRİŞ

iv. Endüstriyel kimyasallar: Kansere oluşumunda bilinen veya şüphelenilen etiyolojik rolü olan kimyasallar ve endüstriyel süreçler Çizelge 1.2’de listelenmiştir. İnsanlar için kanserojen olduğu bilinen ve listelenen bu maddelerin bir kısmı, bazı kanser türlerinin anormal kümelenmesi ile endüstriyel bir kimyasala veya sürece maruz kalma arasındaki yakın ilişki nedeniyle tanımlanmıştır. Örneğin, endüstriyel düzeyde 4-aminobifenile mesleki olarak maruz kalan işçiler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda mesane kanseri görülme ihtimalinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Melamed 1972). Asbest liflerine mesleki olarak maruz kalmak akciğer kanseri, mezotelyoma, gastrointestinal sistem kanserleri ve gırtlak kanserleri görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır (Althouse et al. 1980). Daha önce de belirtildiği gibi, sigara kullanımı ve asbeste mesleki maruziyet sinerjik bir etki göstererek akciğer kanserine yakalanma ihtimalini artırmaktadır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar benzene maruz kalan işçilerde lösemi sıklığının arttığını göstermiştir (Aksoy et al. 1974; Althouse et al. 1980; Infante et al. 1977).

Çizelge 1.2. İnsanlarda kanserojen olduğu tespit edilen ajanlar ve durumlar

Ajan ya da Durum	Maruziyet Türü			Kanser Bölgesi
	Mesleki	Tıbbi	Sosyal	
Aflatoksin			+	Karaciğer
Alkollü içecekler			+	Ağız, farinks, larinks, özofagus, karaciğer
Alkilleyici ajanlar				
Siklofosamid		+		Mesane
Melphalan		+		İlik
Aromatik aminler				
4-aminodifenil	+			Mesane
Benzidine	+			Mesane
2-Naftilamin	+			Mesane
Arsenik	+	+		Cilt, akciğer
Asbest	+			Akciğer, plevra, periton
Benzen	+			İlik
Bis(klorometil) eter	+			Akciğer
Busulfan		+		İlik
Kadmiyum	+			Prostat
Çiğneme (betel, tütün, ıhlamur)			+	Ağız
Krom	+			Akciğer
Chlornaphazine		+		Mesane
Mobilya üreticisi (parke)	+			Burun sinüsleri
İmmünsüpresif ilaçlar		+		Rektiküloendotelyal sistem
İyonlaştırıcı radyasyonlar	+	+		İlik ve muhtemelen diğer tüm bölgeler
İzopropil alkol üretimi	+			Burun sinüsleri
Deri ürünleri imalatı	+			Burun sinüsleri
Hardal gazı	+			Larenks akciğer
Nikel	+			Burun sinüsleri, akciğerler
Östrojenler				

1. GİRİŞ

Çizelge 1.2. (devam)

Unopposed		+	Endometrium
Transplasental (DES)		+	Rahim ağzı
Aşırı beslenme		+	Endometrium, safra kesesi
Fenasetin		+	Böbrek (pelvis)
Polisiklik hidrokarbonlar	+	+	Deri, skrotum, akciğer
Üreme geçmişi			
Geç yaşta ilk hamilelik			+ Meme
Sıfır veya düşük parite			+ Yumurtalık
Parazitler			
<i>Schistosoma haematobium</i>			+ Mesane
<i>Chlonorchis sinensis</i>			+ Karaciğer (kolanjiyom)
Rastgele cinsel ilişki			+ Serviks uteri
Steroidler			
Anabolik (oxymetholone)		+	Karaciğer
Doğum Kontrol Yöntemleri		+	Karaciğer (hamartom)
Tütün içimi			+ Ağız, farinks, larinks, akciğer, özofagus, mesane
Ultraviyole ışık	+		+ Cilt, dudak
Vinil klorür	+		Karaciğer (anjiosarkom)
Virüs (hepatit B)			+ Karaciğer (hepatoma)

v. Herbisitler: Herbisitler, tarımda, ormancılıkta ve bahçecilikte istenmeyen yabancı otları ve yaprakları öldürmek için yaygın olarak kullanılan heterojen bir kimyasallar sınıfıdır. Tarım işçileri ve herbisitleri üreten fabrika işçileri en yüksek konsantrasyonlarda maruz kalıyor olsa da geriye kalan tüm nüfus da muhtemelen düşük miktarda bile olsa bir miktar herbisit kontaminasyonuna maruz kalmaktadır. Bu durum gıda maddelerinde kalıntı kontaminasyonundan, içme suyu olarak kullanılan yeraltı sularına karışmasından veya yoğun ilaçlama yapılan bölgelerde hava yoluyla kontaminasyondan kaynaklanabilir.

Ticari olarak kullanılan herbisitler arasında fenoksi bileşikleri 2,4,5-triklorofenoksiasetik asit (2,4,5-T; Agent Orange olarak da bilinir) ve 2,4-diklorofenoksiasetik asit (2,4-D) benzoikler, karbamatlar, triazinler, amidler, trifluralin ve urasiller bulunmaktadır. Dioksin ve furanlarla kontamine olmuş 2,4,5-T ve bir dereceye kadar 2,4-D preparatları 1975'ten itibaren kontaminasyon miktarı sınırlandırılmıştır. Kirleticilerden biri olan 2,3,7,8 tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD), güçlü bir mutajen ve hayvan çalışmalarında güçlü bir kanserojendir. 1975'ten önce, ticari fenoksi herbisit preparatlarında milyonda 1 parça (ppm) TCDD konsantrasyonları gözlenirken, mevcut seviyeler 0,1 ppm'in altındadır (Johnson et al. 1992).

vi. Çevre kirliliği: Çevre kirliliği (hava, su ve toprak) tüm kanserlerin yalnızca %1 ila %4'üne sebep olduğu tahmin edilmektedir. Akciğer kanserinin %5'ten az bir kısmı, sanayi veya motor egzoz kimyasalları gibi dış ortam havayı kirleten maddelerin kronik olarak solunmasından meydana geldiği düşünülmektedir. Pasif içicilik ve radon gazı gibi iç ortam hava kirleticilerinin de kanserleşmeye neden olduğu düşünülmektedir. Çin ve bazı diğer Asya ülkelerinde yemeklerde kullanılan kızartma yağlarının dumanlarının kronik olarak solunması akciğer kanserine neden olabilmektedir. Soğutucu ve gelişmiş ülkelerde üretimi yasaklanmış olan iti gazlardaki kloroflorokarbonların atmosferi kirletmesi, ozon tabakasında incelmeye yol açmasıyla birlikte güneşten gelen UV ışınlarının daha az filtrelenmesi de cilt kanserinin görünme sıklığında artışa neden olmuştur. Ayrıca ikinci dünya savaşında inşa edilen gemilerde olduğu gibi solunan asbest mesleki maruziyet de akciğer zarı kanserine neden olduğu gösterilmektedir (Stewart and Kleihues 2003).

vii. Radyasyon: a) Ultraviyole radyasyon: UV veya iyonize ışınlara maruz kalmanın insanlarda kansere neden olabileceği uzun zamandır bilinmektedir. Güneş ışığına maruz kalma ve cilt kanseri arasındaki ilişki 100 yıldan daha fazla bir süre önce gözlemlenmiş ve Fransız bir dermatolog olan William Dubreuilh tarafından 1907 yılında güneş ışığının cilt kanserinin bir nedeni olduğunu gösteren epidemiyolojik kanıtlar bildirerek daha önceki gözlemi desteklemiştir (Parish 1980). İngiliz bir patolog olan George Findlay 1928 yılında ultraviyole ışın radyasyonuna maruz kalan farelerde cilt kanseri oluşturarak bunu deneysel olarak kanıtlamıştır (Findlay 1928).

b) İyonize radyasyon: İyonize radyasyonun kanserojen etkiye sahip olduğu, radyasyona mesleki olarak maruz kalmış öncü radyasyon işçileri, hastalık teşhisi veya tedavi amacı ile radyasyona maruz kalmış bireyler ve atom bombasından kurtulmuş olan bireyler üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda ortaya koyulmuştur. Deride kötü huylu epitel dokular, sırasıyla 1895 ve 1898'de keşfedildikten sonraki birkaç yıl içinde radyum ve X ışınları ile ilk deney yapan gözlenmiştir. 1914 yılına gelindiğinde ise toplam 104 radyasyon kanseri vaka rapor edilmiş ve analiz edilmiştir. Daha sonra 1944 yılında, radyolog olarak çalışan kişilerde lösemi oranının artması ile iyonlaştırıcı radyasyonun kanserdeki rolü kabul edilmiştir (March and Philadelphia 1944).

1. GİRİŞ

c) Radon: Radon, atmosferde her yerde mevcut olup radyoaktif bir gazdır ve Radium-236'nın radyoaktif bozunmasından oluşmaktadır. Radium en çok toprak, kayalar ve bazı yapı malzemelerinde değişen miktarlarda bulunur. Yüksek düzeyde radona maruz kalmanın akciğer kanserlerine yol açtığına dair kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmaların çoğu uranyum ve diğer cevherlerin derin madenciliğinde çalışan işçiler üzerinde yapılmıştır. Bu epidemiyolojik kanıtlar oldukça ikna edici olduğundan ve radon gazı çok yaygın bir alanda bulunulabildiğinden, çok sayıda insanın bu tür bit maruziyetten akciğer kanserine yakalanabilme ihtimali, Amerika Birleşik Devletleri'nde asbest korkusundan daha büyük bir radon korkusu oluşturmuştur (Harley and Harley 1990).

viii. İlaçlar: İnsan kanserleri ile ilişkilendirilen ilaçlar Çizelge 1.3'de listelenmiştir. Bunlardan bazıları tıbbi uygulamada terapötik veya tanısal ajanlar olarak kullanılmıştır. Bunlar arasında, özellikle antikanser ilaçlar söz konusudur. Bunlardan bazıları (örneğin siklofosfamid, melfalan ve busulfan) alkilleyici ajanlardır ve DNA ile bilinen kimyasal mutajenlere ve karsinojenlere benzer bir şekilde etkileşime girdikleri bilinmektedir.

Çizelge 1.3. İnsanlar için kanserojen olarak sınıflandırılan tıbbi ilaçlar

İlaç veya İlaç Kombinasyonu	Kanser Bölgesi ve Kanser Türü
Fenasetin içeren analjezik karışımlar	Böbrek, mesane
Azatioprin	Lenfoma, deri, karaciğer ve safra kanalları, yumuşak bağ dokusu
N,N-bis(2-chloroethyl)-2-naphthylamine (Chlornaphazine)	Mesane
1,4-Butanediol dimethane-sulfonate (Myleran; Busulfan)	Lösemi
Chlorambucil	Lösemi
1-(2-Chloroethyl)-3-(4methyl-cyclohexyl)-1-nitrosourea (Methyl-CCNU)	Lösemi
Siklosporin	Lenfoma, Kaposi sarkomu
Siklofosfamid	Lösemi, Mesane
Sisplatin ve bleomisin ile kombinasyon halinde etoposid	Serviks
Dietilstilbestrol	Lösemi
Fowler çözeltisi (inorganik arsenik)	Cilt
Melphalan	Lösemi
8-Methoxypsoralen (Methoxsalen) artı ultraviyole radyasyon	Cilt
MOPP ve alkilleyici ajanlar dahil diğer kombine (antikanser) kemoterapi	Lösemi
Östrojen tedavisi, postmenopozal	Meme, Rahim
Östrojen, non-steroidal	Serviks

Çizelge 1.3. (devam)

Östrojenler, steroidal	Rahim, Meme
Oral kontraseptifler, kombine	Karaciğer
Oral kontraseptifler, ardışık	Rahim
Tamoksifen	Rahim
Thiotepa	Lösemi
Treosulfan	Lösemi

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinin etkisiyle yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan ikinci kanserler özel bir endişe kaynağıdır. Kanser tedavisi gören çocukların %3 ila %12'sinin ilk tanıdan itibaren 20 yıl içinde yeni bir kansere yakalanacağı tahmin edilmektedir. Bu, yaş açısından eşleştirilmiş kontrol grubuna göre 10 kat daha yüksek bir risktir. Terapötik radyasyona ve alkilleyici ajanlar nitrojen mustard, siklofosfamid, prokarbazin ve nitrosoureas gibi antikanser ilaçlara maruz kalmak ikinci kanserler için bilinen risk faktörleridir. İkinci kanser gelişen hastaların yaklaşık %25'inin Li Fraumeni sendromu, retinoblastoma, nörofibromatozis veya kanserli bir kardeş gibi bazı genetik yatkınlıklara sahip olduğu bilinmektedir (DeLaat and Lampkin 1992).

1.3. Kanser Türleri

i. Akciğer kanseri: Akciğer kanseri dünya çapında en yaygın kanser türüdür ve erkeklerde kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir. Akciğer kanseri insidansı hem erkeklerde hem de kadınlarda yaklaşık 20 yıllık bir gecikmeyle sigara içme insidansını yakından takip etmektedir. Erkeklerde 1900'lerin ortalarından, kadınlarda ise 1950'lerden bu yana akciğer kanseri oranı dramatik bir şekilde artmıştır (Loeb et al. 1984). En yüksek oranlar Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık, Japonya ve Avustralya'da, en düşük oranlar ise Afrika ve Güney Asya'dadır. Kadınlarda görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Danimarka ve Birleşik Krallık'ta en yüksekken, Fransa, Japonya ve İspanya gibi yakın zamana kadar kadınlar arasında sigara içme yaygınlığının düşük olduğu ülkelerde daha düşüktür (Stewart and Kleihues 2003).

ii. Meme kanseri: Amerika Birleşik Devletleri'nde 2003 yılında 210.000'den fazla yeni invaziv meme kanseri vakası ve meme kanserine bağlı 40.000'den fazla ölüm meydana gelmiştir; bu rakam, en yüksek yıl olan 1995'e göre yıllık yaklaşık 2.000 ölüm azalması anlamına gelmektedir. Meme kanseri aynı zamanda dünya çapında kadınlarda en sık görülen malignitedir ve yılda bir milyondan fazla yeni vaka ortaya çıkmaktadır.

1. GİRİŞ

Meme kanseri gelişmiş Batı toplumlarında yılda 100.000 nüfus başına 80'den fazla insidans oranıyla daha yaygın olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde insidans oranları artmaktadır. 1975'ten 1990'a kadar en büyük artışlar (%1-%5) Asya, Afrika ve Avrupa'nın daha önce düşük insidans oranlarına sahip bölgelerinde görülmüştür (Stewart and Kleihues 2003).

iii. Kolon kanseri: Dünya çapında yılda 940.000'den fazla kolorektal vaka ortaya çıkmaktadır (Stewart and Kleihues 2003). Kolon ve rektum kanserleri gelişmekte olan ülkelerde nispeten nadir görülmesine rağmen, gelişmiş ülkelerde ikinci en sık görülen malignitelerdir. Bu tutarsızlık büyük ölçüde varlıklı yaşam tarzı koşullarından kaynaklanıyor gibi görünmektedir, çünkü başlıca risk faktörleri yağ, rafine karbonhidrat ve hayvansal protein bakımından zengin ve lif bakımından düşük bir diyet ile fiziksel hareketsizliktir. Bununla birlikte, birincil risk faktörü yaştır ve vakaların %90'ından fazlası 50 yaşın üzerindeki kişilerde teşhis edilmektedir. Bu profil, yukarıdaki ilişkili risk faktörlerinden kaynaklanan yaşam boyu biyolojik ve kimyasal hakaretlerden kaynaklanıyor olabilir (Potter 1999).

iv. Karaciğer kanseri: Batı toplumlarında önemli bir kanser nedeni olmamasına rağmen, primer hepatoselüler karsinom başta Güneydoğu Asya ve Afrika olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde büyük bir sorundur. Dünya genelinde yılda yaklaşık 560.000 yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Karaciğer kanserinin tedavisi son derece zordur ve genel olarak 5 yıllık sağkalım (tüm evreler) Amerika Birleşik Devletleri'nde yalnızca yaklaşık %7'dir ve gelişmekte olan ülkelerde daha da düşüktür. Dünyanın karaciğer kanserinin yaygın olduğu bölgelerinde birincil risk faktörü hepatit B enfeksiyonudur. Diğer risk faktörleri arasında hepatit C virüsü enfeksiyonu, kronik karaciğer sirozu, alkol kullanımı, aflatoksine maruz kalma ve parazit enfeksiyonları yer almaktadır (Stewart and Kleihues 2003).

v. Pankreas kanseri: Pankreas kanseri erkeklerde görülme sıklığı açısından onuncu, kadınlarda ise dokuzuncu sırada yer almasına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri'nde kanserden ölümlerin önde gelen dördüncü nedenidir. Genel sağkalım kötüdür. Tüm evrelerin toplamı için 1 yıllık sağkalım %21 ve 5 yıllık sağkalım %4'tür. Semptomatik olarak "sessiz" bir hastalıktır ve erken teşhis edilmesi zordur, ancak erken

hastalık teşhisi konulan hastalarda bile 5 yıllık sağkalım sadece %17'dir (Jemal et al. 2005).

vi. Rahim ağzı kanseri: Bu neredeyse iki farklı hastalıktır: etiyoloji benzer olsa da biri gelişmekte olan dünyada diğeri gelişmiş dünyada farklı bir hastalıktır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde rutin yayma ve jinekolojik muayeneler vakaların çoğunu erken tespit etmekte ve öncü invaziv lezyonları (servikal intraepitelyal neoplazi, SİN) olan hastalarda tedavi oranı %100'e yakın olmaktadır. Minimal invaziv olan lokalize karsinomlar için tedavi oranı %92'dir. Ancak, dünya çapında yıllık 470.000 vakanın %80'inin görüldüğü dünyanın gelişmekte olan bölgelerinde durum farklıdır (Jemal et al. 2005).

vii. Ovaryum kanseri: Dünyada her yıl yumurtalık kanserinden yaklaşık 190.000 yeni vaka ve 114.000 ölüm meydana gelmektedir (Stewart and Kleihues 2003). En yüksek vaka yükü İskandinavya, Doğu Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'dadır. Afrika ve Asya'da düşük insidans oranları görülmektedir. Çoğu kanserde olduğu gibi, risk yaşla birlikte artmaktadır. Risk faktörleri arasında obezite, pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü, polikistik over sendromu ve endometriozis yer almaktadır. Hormon replasman tedavisi riski artırırken, oral kontraseptifler ve tüp ligasyonu riski azaltmaktadır. Ailede meme veya yumurtalık kanseri öyküsü de riski artırır ve brca1 ve brca2 genlerindeki mutasyonları içerir. Kalıtsal non-polipozis kolon kanseri de yumurtalık kanseri ile ilişkilendirilmiştir (Jemal et al. 2005).

viii. Endometriyum kanseri: Rahim korpusu kanserleri, dünya genelinde her yıl 189.000 yeni vaka ve 45.000 ölümle, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen yedinci kanser türüdür. Bu vakaların yüzde altmışı gelişmiş ülkelerde görülmekte olup, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada en yüksek prevalansa sahiptir. Etiyoloji üreme geçmişiyle bağlantılıdır; nullipar kadınlarda ve geç menopoza girenlerde en yüksektir. Sebep, östrojene maruz kalma süresi ve türüyle bağlantılıdır. Östrojen replasman tedavisi, tamoksifen tedavisi, erken menarş ve geç menopoz buna örnektir. Östrojen hormonu replasman rejimlerine progesteron eklenmesi yumurtalık kanseri riskini azaltır, ancak hem östrojen hem de progesteronun hücre çoğalmasını teşvik ettiği meme kanseri riskini azaltmaz (Stewart and Kleihues 2003).

ix. Prostat kanseri: Prostat kanseri erkeklerde en çok görülen kanser türüdür. Çoğunlukla 50-60'lı yaşlarda kendini göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 232.000 yeni prostat kanseri vakası ve 30.000 ölüm görülmektedir (Jemal et al. 2005). Dünya çapında yılda yaklaşık 200.000 ölüm meydana gelmekte ve çoğunlukla gelişmiş ülkelerdeki 65 yaş üstü erkekleri etkilemektedir (Stewart and Kleihues 2003).

x. Mesane kanseri: Mesane kanseri dünyada en sık görülen dokuzuncu malignitedir (Weindruch et al. 1991). Her yıl 330.000 yeni vaka ve 130.000 ölüm gerçekleşmektedir. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 63.000'den fazla yeni vaka ve 13.000 ölüm gerçekleşmektedir (Jemal et al. 2005).

xi. Lenfoma: Lenfomalar genellikle Hodgkin ve Hodgkin dışı (HD) lenfomalar olarak sınıflandırılır, ancak hücresel morfolojileri, kemoterapiye yanıtları ve prognozları açısından farklılık gösteren bir dizi HD alt tipi vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yeni vaka sayısı Hodgkin hastalığı için 7.300 ve Hodgkin dışı için 56.000 civarındadır (Jemal et al. 2005). HD'ye bağlı ölümler yılda yaklaşık 20.000 iken, Amerika Birleşik Devletleri'nde Hodgkin hastalığından sadece 1.400 ölüm gerçekleşmektedir. Küresel olarak, yılda yaklaşık 62.000 Hodgkin hastalığı vakası görülürken, ağırlıklı olarak daha gelişmiş ülkelerde olmak üzere yılda 280.000'den fazla HD vakası görülmektedir (Stewart and Kleihues 2003).

xii. Lösemi: Lösemiler, hücre tiplerine ve hastalığın kronikliğine göre sınıflandırılır. Bu nedenle, akut ve kronik miyeloid lösemiler (AML ve KML) ile akut ve kronik lenfositik lösemiler (ALL ve CLL) vardır. Lenfositik lösemiler B-hücresi veya T-hücresi tipinde olabilir. Daha nadir formlar arasında seremonositik, bazofilik, eozinofilik ve eritroid lösemiler bulunur. Multipl miyelom, B-hücreli löseminin immünoglobulin üreten bir alt tipidir. Hayatta kalma oranları hücre tipine ve kronikleşmeye bağlı olarak büyük ölçüde değişir. AML büyük ölçüde küçük çocukluk çağının bir hastalığıdır ve etkili kombinasyon kemoterapisi sayesinde %70 veya daha yüksek bir iyileşme oranına sahiptir. AML ise önemli ölçüde daha az tedavi edilebilir ve 5 yıllık sağkalım sadece %20-%30'dur. Dünya çapında her yıl yaklaşık 250.000 yeni vaka ve 195.000 ölüm meydana gelmektedir.40 Löseminin nedenleri büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, bazı

vakalar daha önceki kemoterapiye veya radyasyona (örn. atom bombasından kurtulanlar) veya kimyasallara (örn. benzen) maruz kalmaya bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Stewart and Kleihues 2003).

xiii. Cilt kanseri: Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda bir milyondan fazla melanom dışı deri kanseri vakası meydana gelmektedir. Bunlar çoğunlukla bazal hücreli veya skuamöz hücreli kanserlerdir ve lokal eksizyon (Mohs prosedürü) ile yüksek oranda tedavi edilebilirler. Melanom ise farklı bir hikâye. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 59.000'den fazla yeni melanom vakası ve 7.500'den fazla ölüm meydana gelmektedir ve bunların çoğu açık tenli kişilerde görülmektedir.³ Ultraviyole (UV) kaynaklı cilt hasarının kronik birikiminin bazal ve skuamöz hücreli karsinomların birincil nedeni olduğu düşünülürken, özellikle yaşamın genç yıllarında meydana gelen çoklu, aralıklı şiddetli yanıkların melanom için karsinojenik olay olduğu düşünülmektedir. Melanom için deri pigmentasyonuna ek olarak güçlü bir kalıtsal bağlantı da bulunmaktadır (25). Melanom çoğunlukla açık ten pigmentasyonuna sahip kişilerin hastalığıdır. Kafkasyalılar arasında Afrikalı Amerikalılara göre 10 kat daha yüksektir ve Kafkasyalı popülasyonlar arasında ekvatora yakınlığa bağlı olarak değişmektedir. Dünyada her yıl görülen 133.000 yeni vakanın %80'i Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da ortaya çıkmaktadır (Stewart and Kleihues 2003).

xiv. Glioblastoma kanseri: Glioblastoma kanseri yetişkinlerde en sık görülen beyin tümörüdürler ve ameliyatla tedavi edilemedikleri için oldukça yüksek risk taşımaktadır. Kemoterapi ve radyasyon tedavisine dirençli bir hastalıktır (Behin et al. 2003). Glioblastoma kanserinin görülme oranı yılda her 100.000 kişide yaklaşık 3 iken, ölüm oranı ise her 100.000 glioblastoma kanseri hastasında yaklaşık 3 olmaktadır (Lin et al. 2021).

xv. Nöroblastoma kanseri: Nöroblastoma kanseri çocuklarda en yaygın görülen nöral ilişkili tümördür ve bu hastalık glioblastomaya kıyasla hastalığın seyri daha olumludur. Bu tümörlerin bir kısmı yaşla beraber gerileme gösterir ve hastalığı geçiren bebeklerde tedavi oranı %90'ın üzerindedir. Nöroblastoma kanserinden çocuklarda yılda 100.000 hastadan yaklaşık olarak 5 hasta ölümle sonuçlanmaktadır (Woods et al. 2002).

1.4. Kanser Tedavisi

1.4.1. Kanseri önleme

i. Yaşlanmaya bağlı önleme: a) Somatik mutasyonlar: Yapılan birçok çalışmada, yaşlanan hayvanlarda ve insanlarda kanser ilerlemesi sırasında DNA hasarı ve somatik mutasyonların meydana geldiğini göstermektedir. İnsanlarda bir tümörün invaziv, metastatik bir fenotipe ilerlemesi 15 ila 20 yıl sürebilmektedir. Bu süre içerisinde bir dizi kromozomal düzensizlik ve DNA mutasyonu meydana getirmektedir. Bu veriler, DNA onarım kapasitesinin kanser de dahil olmak üzere yaşa bağlı durumların önemli bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir. DNA onarım kapasitesinin uzun ömür ile pozitif bir ilişki olduğu görülmüştür. Yani daha uzun yaşayan insanlar daha iyi ve daha uzun süreli DNA onarım işlevlerine sahiptirler (Kirkwood 2005).

b) Telomerler: Yaşla birlikte hücresel bölünme kapasitesinde, insan somatik dokularında ve yaşlı hayvanlardan alınan hücrelerde tespit edilebilen bir düşüş olduğu bilinmektedir. Bu düşüş birçok durumda, her hücre bölünmesinde giderek kısalmakta olan ve hücresel yaşlanmaya neden olan telomerlerin kısalmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu gibi oksidatif stres kaynaklı DNA hasarı, telomer kaybının DNA ucu replikasyon etkisinden daha önemli bir nedeni gibi görünmektedir. Telomer kısalması, oksidatif strese maruz kalan hücrelerde hızlandığı bilinmektedir (Kirkwood 2005).

c) Mitokondriyal hasarlar: İnsan kası, beyne ve gastrointestinal sistemindeki mitokondriyal DNA mutasyonları ile ilişkili olan sitokrom c oksidaz eksikliği olan hücrelerde yaşa bağlı bir artış olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Kirkwood 2005). Bu artış, mitokondriyal bütünlük ve işlevde yaşa bağlı bir düşüşe yol açar. Mitokondriyal DNA'daki hasar miktarı, DNA'daki 8-okso-20-deoksiguanozin varlığı ile değerlendirilebilir, bu da yaşlanan mitokondrinin verimsiz elektron değişiminden kaynaklanabilir (Balaban et al. 2005).

d) Serbest oksijen radikallerinin düzenlenmesi: Harman yaklaşık 70 yıl önce Harman tarafından "serbest radikal teorisini" ortaya atılmıştır ve bu teori, yaşlanma ve

buna bağılı dejeneratif hastalıkların, hücrelerde metabolik işlevler sonucu oluşan serbest radikallerin hücresel bileşenler üzerindeki etkilerinden kaynaklandığı fikrine dayanmaktadır. Bu serbest radikaller moleküler oksijenin doğrudan kullanımında yer alan solunum enzimlerinin etkileşiminden kaynaklanır (Harman 1956). Aerobik metabolik yol gerçekten de DNA ve diğer hücresel bileşenlere saldırabilen reaktif oksijen türleri (ROS) üretir; ancak hücrelerde ROS'u temizleyebilen katalaz ve süperoksit dismutaz gibi koruyucu bazı enzimlere bulunur. ROS üretiminin yaşlanma ve kanserle nasıl bir ilişkisi olduğu tam olarak açık olmasa bile ilişkisi olduğuna dair çok sayıda ikinci derece çalışmaları bulunmaktadır (Balaban et al. 2005).

e) Hücre yaşlanması: Hayflick ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olduğu şekliyle replikatif yaşlanma, hücrelerin kültürde bölünmeyi durdurmadan önce meydana gelen hücresel ikiye katlanma sayısını tanımlar. Bu, her hücre bölünmesinde telomerlerin kısalması ile ilgilidir. Ancak *in vivo* olarak, yenilenebilir dokulardaki hücresel yaşlanma, çeşitli stres yanıtlarına, DNA hasarına (p53, rB ve diğer tümör baskılayıcı genleri açar), aşırı eksprese edilen mitojenik sinyallere, kromatin değişikliklerine ve hasarlı hücrelerde meydana gelen diğer fenotipik değişikliklere yanıt olarak ortaya çıkar. Ayrıca, onarılmamış DNA iplikçik kırıkları ve diğer onarılmamış DNA hasarı türlerinin yanı sıra kromatin organizasyonundaki epigenetik değişiklikler de dahil olmak üzere bir dizi onkogenik uyarının bir hücre yaşlanma tepkisini indüklediği de açıktır⁴. ROS üretimi de bunda rol oynuyor gibi görünmektedir, çünkü örneğin Ras mitojenik yolu ROS üretimini uyarır ve bu da Ras'ın mitojenez ve hücre yaşlanmasının indüksiyonu üzerindeki etkisinin en azından bir kısmından sorumludur (Campisi 2005).

f) DNA onarımı ve genom kararlılığı: Memelilerde DNA hasarı ve mutasyonların yaşla birlikte biriktiği sonucunu destekleyen önemli miktarda veri bulunmaktadır (Lombard et al. 2005). Buna ek olarak, translokasyonlar, insersiyonlar, dikentrik kromozomlar ve asentrik fragmanlar gibi kromozom bozuklukları memeli hücrelerinde yaşla birlikte artmaktadır. Bu DNA ve kromozomal değişiklikler, büyük olasılıkla hücre bölünme oranlarını ve DNA onarım sistemlerinin azalan aktivitesini yansıtacak şekilde dokudan dokuya değişmektedir.

1. GİRİŞ

Hücrelerin genomik aygıtlarındaki hasar hem dış hem de iç kaynaklardan gelir. Bunlardan ilki ışınlama, sitotoksik kimyasallar, güneş ışığı, tütün dumanı vb. maruziyeti içerir. İçsel hasar kaynakları arasında ROS, genetik duyarlılık mutasyonları ve DNA baz deaminasyon reaksiyonları yer alır. Hem intrinsik hem de ekstrinsik hasarın yaşla birlikte ortaya çıkar.

Erken yaşlanmaya neden olan genetik mutasyonlar üzerine yapılan çalışmalar, yaşlanan hücrelerde biriken hasarın kötü huylu dönüşüme yol açabileceği kavramını desteklemektedir. Kanser insidansını artıran erken yaşlanma ile ilişkili mutasyonlardan bazıları ve bu mutasyonların etkilediği hücresel süreçler Çizelge 1.4'de listelenmiştir (Lombard et al. 2005).

Çizelge 1.4. Erken yaşlanma ile ilişkili mutasyonlar

Mutant Gen	Etkilenen Süreç
<i>Atm</i>	DNA çift sarmal kırığı onarımı
<i>BRCA1</i> $\Delta 11/\Delta 11$ p53 ^{+/-}	Çift sarmal kırılması ve diğer DNA onarım mekanizmaları
DNA-dependent protein kinase catalytic subunit	Homolog olmayan uç birleştirme DNA onarımı
<i>Terc/Wrn</i>	Telomer bakımı ve DNA onarımı
<i>Terc/Wrn/Blm</i>	Telomer bakımı ve DNA onarımı

g) Kalori kısıtlaması: Kemirgenlerde gıda tüketiminin sınırlandırılmasının yaşam sürelerini uzattığı 90 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. Bu etki maya, yuvarlak solucanlar (*C. elegans*), meyve sinekleri (*Drosophila*) ve büyük olasılıkla primatlar için de geçerlidir. Doğa evrimsel bir süreklilik yaratma yoluna sahip olduğundan, muhtemelen insanlar için de geçerlidir. Bu gözlem diyetteki kalori miktarıyla ilgilidir; dolayısıyla bu olguyu tanımlamak için kalori kısıtlaması (KK) terimi kullanılmaktadır. Genel olarak, kalori kısıtlı diyetler, hayvanların ad libitum yiyeceğinin %60-70'ini içerir. KK diyetinin ürettiği fenotip, daha düşük vücut ısı, kan glikozu ve insülin seviyeleri, azalmış vücut yağı ve daha düşük toplam vücut ağırlığını içerir. İlginç bir şekilde, KK ile beslenen hayvanlarda organların boyutu daha düşük olmasına rağmen, beyin boyutu azalmaz. KK hayvanları ayrıca sıcaklık ve oksidatif strese karşı daha dirençlidir. Evrimsel olarak bu mantıklıdır, çünkü gıda kıtlığı zamanlarında hayatta kalabilen bir organizma üreme avantajına sahip olacaktır (Guarente and Picard 2005).

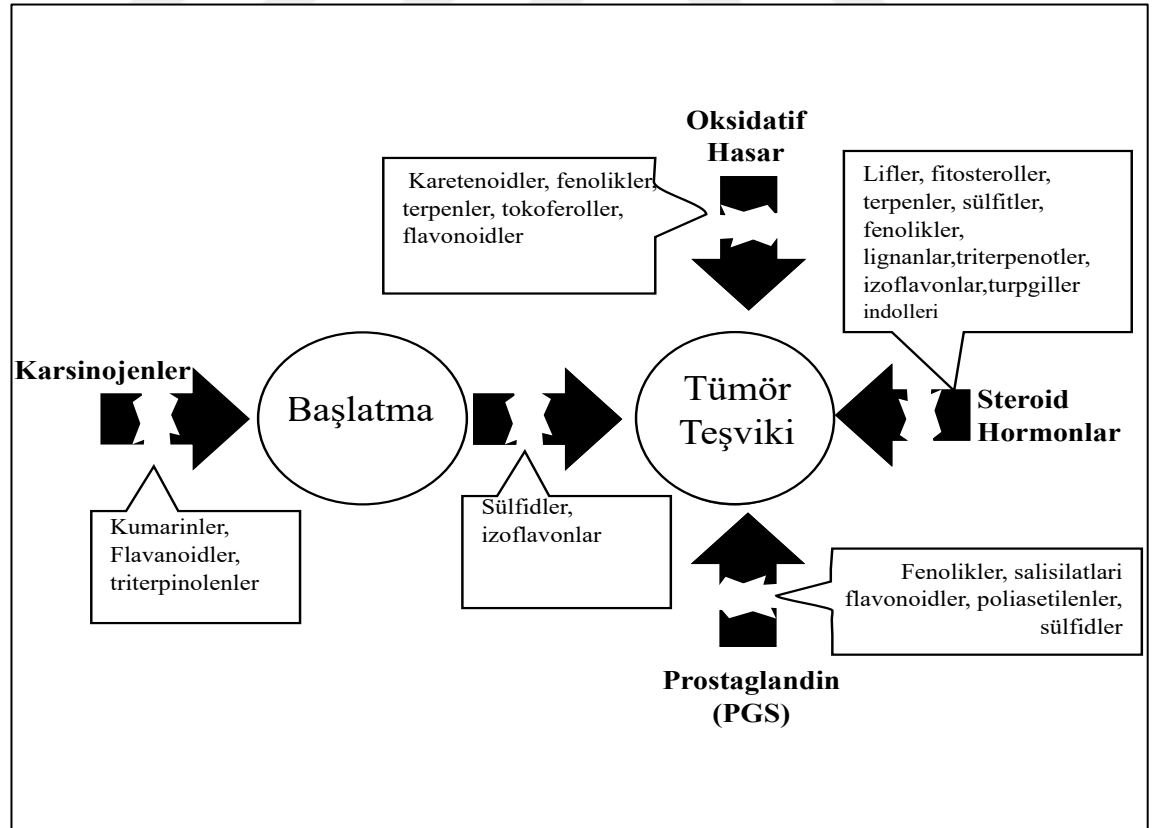
ii. Diyet ile önleme: Yapılan bazı çalışmalar, yağ oranı yüksek ve karbonhidrat, meyve, lif oranı düşük bir diyetin kolorektal (Sandler et al. 1993) ve diğer kanser türleri riskini artırdığı hipotezini desteklemektedir (Doll and Peto 1981). Hem hayvan deneylerinden hem de insan epidemiyolojik çalışmalarından elde edilen önemli miktarda kanıt, yüksek yağlı ve yüksek kalorili diyetlerin kanser riskini artırdığını göstermektedir (Weindruch et al. 1991). Tersine, kalori kısıtlamasının deney hayvanlarının derisinde (Birt et al. 1993) ve pankreasında (Roebuck et al. 1993) kimyasal olarak indüklenen tümör gelişimi insidansını azalttığı gösterilmiştir.

Gıdalarda potansiyel olarak kanseri önleyici bir dizi bileşen bulunmaktadır (Şekil 1.3) (Caragay 1992) ve bunlar tümörün başlaması ve ilerlemesinde çeşitli aşamalarda etkili olabilir (Şekil 1.4). Bu bilgiler ve doğal olarak oluşan gıda bileşenleri ve vitaminler hakkındaki ek veriler diyet değişikliğinin kanseri önlemenin bir yolu olabileceği fikrine yol açmıştır (Ip et al. 1994). Bu tür bir beslenme müdahalesi çalışması, Çin'de mide ve yemek borusu kanseri ölüm oranlarının dünyadaki en yüksek oranlar arasında olduğu bir bölgede gerçekleştirilmiştir. Diyetle A vitamini (retinol) ve çinko takviyesi mide kanseri insidansını azaltmıştır ve b-karoten, E vitamini ve selenyum takviyesi alan çalışma katılımcılarında yemek borusu kanseri insidansı azalmıştır. Genel kanser mortalitesi b-karoten, E vitamini ve selenyum alanlar için 5,25 yıllık bir süre boyunca azalmıştır (Taylor et al. 1994). Selenyumun prostat kanseri için kimyasal önleyici etkileri olduğu da gösterilmiştir (Taylor et al. 2004). Yüksek süt ve kalsiyum tüketimi daha düşük kolorektal kanser riski ile ilişkilidir (Cho et al. 2004).

1. GİRİŞ

	Sülfidler	Fitatlar	Flavonoidler	Glukaratlar	Karotenoidler	Kumarinler	Mono-terpenler	Tri-terpenler	Lignanlar	Fenolik asitler	İndoller	İzotiyosiyanatlar	Ftalidler	Poliasetilenler
Sarımsak	✓						✓	✓		✓				
Yeşil Çay			✓	✓		✓				✓				
Soya Fasülyesi		✓	✓		✓	✓		✓	✓	✓				
Tahıl		✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓				
Turpgiller	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓		
Maydanozgiller			✓		✓	✓	✓	✓		✓			✓	✓
Turunçgiller			✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓				
Patlıcangiller			✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓				
Kabakgiller			✓		✓	✓	✓	✓		✓				
Meyan Kökü			✓			✓		✓		✓				
Keten Tohumu			✓			✓				✓				

Şekil 1.3. Besinler ve içerdikleri bazı kanser önleyici ajanlar



Şekil 1.4. Besinlerdeki kanser önleyici ajanların etki mekanizmaları

iii. Kimyasal önleme: Bazıları doğal diyet bileşenleri olan ve bazıları olmayan bazı kimyasalların hayvanlarda ve epidemiyolojik olarak insanlarda tümör oluşumunu azaltabildiğine dair gözlemler, bazı kimyasalların alımının kanseri önleyebileceği veya ilerlemesini yavaşlatabileceği fikrine yol açmıştır. Çok sayıda kimyasal deneysel hayvan çalışmalarında test edilmiştir (Abbruzzese and Lippman 2004).

a) Kimyasal tedavi için moleküler hedefler: Yukarıda belirtilen hedeflere (metabolik süreçler, ROS üretimi, vb.) ek olarak, kanserin başlaması ve ilerlemesindeki moleküler adımlar hakkında artan bilgi, antikanser terapötik ajanların geliştirilmesinde olduğu gibi kemoprevensiyon için moleküler hedefli ajanların tasarımı için yeni bir gerekçe sağlamıştır. Kanser gelişiminin moleküler özellikleri genellikle hem kanserde hem de premalignitede aynıdır veya örtüşmektedir. Bunlar arasında apoptozdan kaçınma, büyüme faktörlerinin aşırı ekspresyonu, gelişmiş hücre proliferasyonu ve anjiyogenez yer almaktadır (Abbruzzese and Lippman 2004).

b) Antimutajenler ve kanserojen engelleyici ajanlar:

b.1) İzosiyanatlar: Organik izotiyosiyanatlar ($R-N=C=S$) bitkilerde yaygın olarak bulunur ve insan besin zincirinde brokoli, brüksel lahanası, lahana, karnabahar ve lahana gibi çeşitli "Mikey bunu yer" tipi sebzelerde ortaya çıkar. Brokoli ve diğer turpgillerden sebzeler sadece karakter gelişimi için iyi olmakla kalmaz, aynı zamanda kansere yakalanma riskini de azaltabilir. Alil izotiyosiyanatlar hardal tohumlarında bulunur ve hardalın keskin tadı ve kokusundan sorumludur. Karakteristik tat ve kokularına ek olarak, izotiyosiyanatlar antibakteriyel, antifungal ve antiprotozoal etkiler gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Antikarsinojenik aktiviteye sahip olduklarını gösteren bir dizi çalışma nedeniyle bunlara yoğun bir ilgi gelişmiştir (Zhang and Talalay 1994).

b.2) Oltipraz: Oltipraz, 1970'lerin sonunda etkili bir antischistosomal ilaç olarak geliştirilen, turpgil sebzelerde bulunan bazı dithiolthionlara benzer sentetik bir dithiolthione analogudur. Etki mekanizması çalışmaları sırasında, ilacı alan kemirgenlerin dokularında faz 2 enzimlerinin ve glutatyon seviyelerinin arttığı gözlemlenmiştir (Bueding et al. 1982). İlk olarak oltiprazın, farelerin akciğerlerinde ve ön midelerinde dietilnitrozamin, benzo[a]-piren veya urasil hardal kaynaklı karsinomları

inhibe etmede antikarsinojenik etkileri tespit edilmiştir (Wattenberg and Bueding 1986). Daha sonraki çalışmalar oltiprazın kemirgenlerde meme, mesane, deri, trakea ve karaciğerin çeşitli kanserojen kaynaklı tümörlerine karşı kimyasal koruyucu özelliklerini göstermiştir (Benson 1993; Bolton et al. 1993). Bu geniş antikarsinojenik aktivite yelpazesi ve nispeten düşük toksisite, ajanın faz I klinik çalışmalarda test edilmesini sağlamıştır. Bu çalışmalarda sadece düşük dereceli (I/II) toksisiteler gözlenmiştir (Benson 1993). Faz II denemeleri, aflatoxin sindiriminin yüksek olduğu bölgelerde karaciğer kanseri gelişimine karşı antikarsinojenik aktiviteyi test etmek için tasarlanmış ve biyobelirteç olarak aflatoxin- N7 guanin eklentilerinin üretimi kullanılmıştır (Groopman et al. 1994).

b.3) Diğer organosülfür bileşikler: Organosülfür bileşikleri, yukarıda anlatılan izotiyosiyanatlar ve ditiyolthionların yanı sıra sarımsak ve soğanda bulunan dialil sülfürleri ve N-asetilsistein ve taurin (2 aminoetansülfonat) gibi vücutta endojen olarak oluşan bileşikler içerir. Bu bileşiklerin karaciğer ve kolon dokusunda faz 2 enzimleri glutatyon S-transferaz, NADPH bağımlı kinon redüktaz ve UDP-glukuronosil transferazı indüklediği ve kemirgenlerin kolon ve diğer dokularında kimyasal olarak indüklenen tümörleri inhibe ettiği gösterilmiştir (Reddy et al. 1993). Dialil sülfürün ayrıca P450 2E1 aktivitesini inhibe ettiği (Yang et al. 1994) ve N-asetilsisteinin benzo[a]piren ile muamele edilen veya sigara dumanına maruz kalan sıçanların organlarında DNA eklentilerinin oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu faaliyetler organosülfür bileşiklerinin antikarsinojenik etkilerine katkıda bulunabilmektedir. Aynı zamanda antioksidan aktiviteye sahip olan N asetilsistein, oral, laringeal veya akciğer kanseri remisyonundaki hastalarda faz I denemelerine tabi tutulmuş ve düşük yan etki sıklığına sahip olduğu gösterilmiştir (De Vries and De Flora 1993).

b.4) Ellagik asit: Ellagik asit, kumarin lakton sınıfıyla ilişkilidir ve insan diyetindeki çeşitli meyve ve sebzelerde bulunur. Kemirgen derisi, meme bezi ve orman midesinde kanserojen kaynaklı tümörleri inhibe ettiği gösterilmiştir. Polisiklik aromatik hidrokarbonların aktif formlarının oluşumunu önleyerek etki ettiği görülmektedir (Boone et al. 1990).

b.5) Dehidroepiandrosteron (DHEA): DHEA bir adrenal steroid hormon öncüsüdür. Meme kanserli kadınlarda ve her iki cinsiyetteki mesane kanserlerinde düşük seviyelerde bulunmuştur (Boone et al. 1990; Schulz et al. 1992). DHEA ayrıca deri, meme, kolon ve akciğer karsinogenezi için hayvan modellerinde kemopreventif aktivite göstermiştir. Antikarsinojenik etkileri, karsinojenlerin P450 aracılı aktivasyonunu inhibe etme (Boone et al. 1990) ve/veya p21ras'ın izoprenilasyonunu (ve dolayısıyla membran hedeflemesini) inhibe etme kabiliyetinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir (Schulz et al. 1992). DHEA'nın 16-floro- DHEA gibi diğer sentetik analogları sentezlenmiştir ve testosteron veya östrojene dönüştürülme kabiliyetleri daha az olduğu için insan deneylerinde kullanılması daha iyi olabilir (Boone et al. 1990).

c) Antiproliferatif ajanlar:

c.1) Retinoidler ve b-karotenler: Retinoidler, ilk kez 1909 yılında tanınan (Stepp 1909) ve yine ilk defa 1920 yılında adlandırılan (Jack Cecil Drummond 1920) yağda çözünen vitamin olan A vitamininin sentetik veya doğal analoglarıdır. A vitamini eksikliği olan diyetlerin epitelde keratinizasyona ve skuamöz metaplaziye yol açtığı erken dönemde fark edilmiştir (Lippman et al. 1987). Wolbach ve Howe 1925 yılında yayınladıkları klasik bir makalede, A vitamini eksikliği olan bir diyetle beslenen sıçanlarda gastrointestinal, solunum ve ürogenital epitel metaplazisini tanımlamışlardır (Wolbach and Howe 1925). 1926 yılında, böyle bir diyetin sıçanlarda mide karsinomlarına yol açtığı gözlemlenmiştir (Fujimaki 1926). Abels ve arkadaşları (Abels et al. 1941) tarafından 1941 yılında yayınlanan bir makalede, insan kanserinin A vitamini eksikliği olan diyetlerle ilişkisi tanımlanmıştır. Bir A vitamini analogunun premalign epitelyal lezyonları baskılayabileceğinin ilk gösterimi Lasnitzke tarafından yapılmış ve bu tür lezyonların diyetle retinil asetat eklenerek tersine çevrilebileceği gösterilmiştir (Lasnitzki 1955).

c.2) Hormonal kemoönleme: Çok sayıda kanıt, hormonların kadınlarda ve erkeklerde kansere neden olmada önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Örneğin, kadınlık hormonları meme, rahim endometriyumu ve yumurtalık kanserlerinin gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Erkek hormonları ise prostat kanserine neden olmaktadır. Bu tür hormon kaynaklı karsinogenez, hormonların hormon hedef organlarında hücre

1. GİRİŞ

bölünmesini uyarma yeteneğinden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bu da zaman içinde genetik hataların birikme olasılığının artmasına yol açabilir. Hormonlarla ilişkili kanserlerin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm erkek kanserlerinin en az %20'sini ve tüm kadın kanserlerinin %40'ını oluşturduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle, hormon seviyelerinin manipülasyonu veya "anti-hormon" kullanımı yoluyla kanserin kemoprevensiyonu meşru bir stratejidir. Bazı hormonal kemopreventif ajanların kemopreventif ajan olarak etkili olduğu gösterilmiştir ve diğerleri yoğun klinik çalışma altındadır (Çizelge 1.5) (Henderson et al. 1993).

Çizelge 1.5. Klinik kullanımda bazı hormon kemopreventif ajanlar

Kemoönleyici Ajanlar	Kanser Bölgesi	Etki Mekanizması
Oral kontraseptifler	Endometrium, Yumurtalık	Anti-östrojen
GnRH agonistleri	Meme, Endometrium Yumurtalık	Yumurtlamayı engeller Yumurtalık steroid hormon üretimini inhibe eder yumurtlamayı inhibe eder
Progestojenler (HRT)	Endometrium	Anti-östrojen
Tamoksifen	Meme	Anti-östrojen
Raloksifen	Meme	Anti-östrojen
Anastrozol	Meme	Aromataz inhibitörü
Finasterid	Prostat	5 α -redüktaz inhibitörü

c.3) Anti-inflamatuvar ajanlar: Bir dizi çalışma, kronik aspirin alımının kolon kanseri insidansını ve mortalitesini azalttığını göstermektedir (Marnett 1992). Aspirin, prostaglandin üreten araşidonik asit kaskadının siklooksijenaz kolunu inhibe eden nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) olarak bilinen bir ilaç ailesinden biridir. NSAID sınıfının diğer üyeleri arasında indometasin, ibuprofen, piroksikam ve sulindak bulunur.

Kolon karsinogenezinin kemirgen modellerinde, NSAİİ'lerin tümör taşıyan hayvanların sayısını ve hayvan başına tümör sayısını azalttığı gösterilmiştir (Marnett 1992). Waddell ve Loughry ilk olarak sulindakın familia polipozisli bireylerde rektal poliplerin boyutunu ve sayısını azalttığını ancak tedavi kesildiğinde tümörlerin tekrarladığını bildirmiştir (Waddell and Loughry 1983). Ek çalışmalar da sulindak alan ailesel polipozis hastalarında poliplerin geri dönüşümlü olarak gerilediğini göstermiştir.

NSAİİ'lerin anti-tümör etkilerinin mekanizması net olmamakla birlikte, hücre proliferasyonunun prostaglandin aracılı stimülasyonunun inhibisyonu ve/veya NSAİİ'lerin immün baskılanmayı tersine çevirme ve inflamasyonu azaltma etkileri ile ilgili olabilir (Marnett 1992).

c.4) Ornitin dekarboksilaz inhibitörleri: Hamalainen insan neoplazmlarındaki poliamin seviyelerini ayrıntılı olarak incelediğinden beri çok çeşitli insan ve hayvan neoplazmlarında artmış poliamin içeriği bulunmuştur. Poliaminler hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli bir rol oynar ve ornitin dekarboksilaz (ODK) biyosentetik yollarında önemli bir enzimdir. ODK aktivitesi proliferatif dokularda ve tümörlerde artar. Birkaç ODK inhibitörü kemirgen modellerinde tümör oluşumunu engelleyebilir. Bu inhibitörlerden biri olan D, L-a-difluorometilornitinin (DFMO) deri, dil, karaciğer, kolon, meme, idrar kesesi, böbrek ve beyinde kimyasal karsinogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir (Kojima et al. 1993). DFMO'nun insanlarda mesane ve böbrek kanserlerinin büyümesi üzerindeki inhibitör etkileri de bildirilmiştir (Dunzendorfer 1981). Bu tür veriler, DFMO'nun insan kanseri için kemopreventif bir ajan olarak klinik denemelere yol açmıştır (Love et al. 1993).

c.5) Siklooksijenaz-2 inhibitörleri: Siklooksijenaz-2 (COX-2), yapısal olarak ifade edilen ortağı COX-1 ile birlikte prostaglandinlerin sentezinden sorumlu olan indüklenebilir bir enzimdir. COX-2 oksidatif stres, EGF gibi büyüme faktörleri, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-a (TNF α) gibi inflamatuvar sitokinler ve östrojen tarafından düzenlenir. COX-2 aktivitesi normal proliferatif olmayan epitelyal dokularda genellikle düşüktür, ancak kolon ve meme karsinomları da dahil olmak üzere bir dizi kanserde aşırı eksprese edilir. Selektif COX-2 inhibitörü selekoksibin ailesel adenomatöz poliposisli hastalarda polip sayısını ve boyutunu azalttığı gösterilmiştir (Steinbach et al. 2000).

COX-2 ayrıca meme hiperplastik lezyonlarında, duktal karsinoma *in situ* ve invaziv meme kanserinde aşırı eksprese edilir. Bu artmış aktivite, östrojen üretimi, hücre proliferasyonu, proteaz aktivitesi ve anjiyogenez üzerindeki olumlu etkileri ve anti-apoptotik aktivitesi yoluyla meme kanserinin ilerlemesi ve yükselmesi ile ilişkilidir (Love et al. 1993).

d) Antioksidanlar: Yukarıda bahsedilen bir dizi kimyasal önleyici ajan da oksijen radikallerini temizleme ve antioksidan olarak hareket etme yeteneğine sahiptir. Bunlar arasında organik sülfür içeren bileşikler, retinol, b-karoten, ellagic asit, oltipraz ve bazı anti inflamatuvar ajanlar bulunmaktadır. DNA'daki oksijen radikal hasarı, bir dizi kimyasal karsinojen ve ışınlama da dahil olmak üzere bir dizi karsinojenik ajanın iyi bilinen bir etkisi olduğundan, oksijen radikallerinin üretimini engelleme yeteneği potansiyel olarak karsinogeneze karşı önemli bir koruyucu etki sağlayabilir. Endojen olarak üretilen oksijen radikalleri tarafından üretilen hasarın yaşlanmada ve kalp hastalığı, zihinsel yaşlılık ve kanser gibi yaşlanmayla ilgili hastalıklarda önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Endojen oksidanlar normal hücrel metabolizma tarafından sürekli olarak üretilir ve glutasyon gibi hücrel koruyucu faktörler tarafından kontrol altında tutulmadığında proteinlerde, lipitlerde ve DNA'da büyük hasara yol açabilir. DNA'daki oksidatif hasarın, 8 hidroksiguanozin gibi DNA eklentilerinin idrarla atılması temelinde, insanlarda hücre başına günde yaklaşık 10 "hits" olduğu tahmin edilmektedir (Fraga et al. 1991).

e) Proteaz inhibitörleri: Bazı proteaz inhibitörlerinin in vitro ve in vivo test sistemlerinde karsinogenezi baskıladığı gösterilmiştir. Bunlardan biri olan ve soya fasulyesinden elde edilen Bowman-Birk inhibitörü (BBI) hem antitripsin hem de antikimotripsin aktivitesine sahiptir. BBI, kimyasal karsinojenlere maruz kalan kültürdeki hücrelerin ve çeşitli karsinojenlere maruz kalan kemirgenlerdeki çeşitli dokulardaki (örneğin, kolon, karaciğer, akciğer, özofagus ve ağız boşluğu) hücre dönüşümünü engelleyebilir. BBI ve benzeri proteaz inhibitörlerinin antikarsinojenik etki mekanizması net olmamakla birlikte, gözlemlenen birkaç etki söz konusu olabilir. Örneğin, proteaz inhibitörlerinin onkogen c-myc ve c-fos ekspresyonunu inhibe ettiği ve karsinojen kaynaklı gen amplifikasyonunu bloke ettiği gözlenmiştir. Soya fasulyesi proteaz inhibitörlerinin insan kanserini önlemedeki rolüne dair dolaylı epidemiyolojik kanıtlar vardır. Örneğin, soya fasulyesi veya soya fasulyesi türevi ürünleri yüksek oranda tüketen toplumlarda (örneğin, Japonlar ve Yedinci Gün Adventistleri) Batı dünyası ülkelerinde yaygın olan birçok kanser riski daha düşüktür (Findlay 1928).

f) Histon deasetilaz inhibitörleri: Kromatine bağlı histonların asetilasyon durumu gen ifadesini düzenler. Histonların asetilasyonu kromatini açar ve gen ifadesini aktive eder. Bazı tümör baskılayıcı genler de dahil olmak üzere bir dizi gen, ekspresyonlarını

düzenleyen histon bileşenleri deasetillenirse kapanır, bu nedenle kanser tedavisinde histon deasetilaz (HDAC) inhibitörlerinin kullanılmasının nedenidir. HDAC'lar hücre döngüsü ilerlemesi ve farklılaşmasında rol oynar ve çeşitli kanser hücre tiplerinde düzensizlikleri gözlenmiştir. Trikostatin A ve suberoylanilid hidroksamik asit gibi HDAC inhibitörleri fare modellerinde antitümör etkilere sahiptir. Sonuncu ajan, çeşitli kanser hücresi tiplerinde büyümenin durmasını, hücre farklılaşmasını ve apoptozu indükler ve hayvan modellerinde *in vivo* tümör büyümesini inhibe eder. Suberoylanilid hidroksamik asit de düşük toksisiteye sahiptir ve kanser kemoterapötik ajanı olarak klinik denemeler başlatılmıştır. İlaç ayrıca kültürlenmiş insan kolon kanseri hücrelerinde büyümenin durmasını, farklılaşmayı ve apoptozu indüklediğinden, kolorektal kanserde kemopreventatif bir ajan adaydır (Hsi et al. 2004).

g) Statinler: Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibisyonu yoluyla lipid seviyelerini düşürmek için yaygın olarak kullanılan bir ilaç sınıfıdır. Çoğalan kanser hücreleri yüksek miktarda hücre zarı lipid biyosentezine ihtiyaç duyduğundan, hücresel lipidlerin biyosentezinde anahtar bir enzim olan HMG-CoA redüktazın inhibisyonu iyi bir hedeftir. Bu enzimin inhibitörleri tümör hücresi proliferasyonunu inhibe eder ve *in vitro* kanser hatlarında apoptozu indükler. Kardiyovasküler hastalığa yatkın hastalarda statinlerin lipid düşürücü etkilerine ilişkin klinik çalışmalarda, kolorektal kanser insidansının azaldığına dair bazı kanıtlar bulunmuştur, ancak çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlar tutarsızdır, belki de çalışmalar bu tür farklılıkları tespit etmek için yeterince güçlendirilmemiştir. Bu çalışmalarda gözlemlenen kanser sayısının az olması, statin kullanımı ile kanser riski arasında net bir ilişki tespit etmek için istatistiksel güçlerini sınırlamıştır. Kolorektal kanser teşhisi konmuş hastalarda statin kullanımı ve kanser insidansını karşılaştıran popülasyon temelli bir vaka kontrol çalışması gerçekleştirmiştir. Statin kullanımı kolorektal kanser riskinde %47'lik bir göreceli azalma ile ilişkilendirilmiştir. Aspirin veya diğer NSAID'lerin kullanılıp kullanılmaması; fiziksel aktivite, hiperkolesterolemi veya ailede kolorektal kanser öyküsü olup olmaması; etnik gruplar ve sebze tüketim düzeyi ayarlandıktan sonra bile statin kullanımına bağlı önemli risk azalması olmuştur (Poynter et al. 2005).

h) Çok ajanlı kimyasal önleme: Çok ajanlı kimyasal önlemenin mantığı kombinasyon kemoterapisi ile aynıdır. Önlemede kullanılan tek ajanlar (1) farklı etki mekanizmalarına sahipse, (2) önemli ölçüde örtüşen toksisiteleri yoksa, (3) tek ajan olarak etkinliği kanıtlanmışsa ve (4) birbirlerinin farmakokinetik veya farmakodinamik profillerini önemli ölçüde etkilemiyorsa, additif ($1+1=2$) veya sinerjik ($1+1=3$) etkiler elde edilebilir. Hayvan ve insan çalışmalarında etkili çoklu ajan kemoprevensiyonunun çeşitli örnekleri elde edilmiştir. Bunlar arasında (1) bir peroksizom proliferatör-aktivatör reseptör-g agonisti ve bir histon deasetilaz inhibitörünün adenokarsinom hücre büyümesini inhibe eden kombinasyonları; (2) Min farelerinde (yüksek kolon kansinomu insidansına sahip ailesel adenomatöz polipozis hayvan modeli) bağırsak adenomlarını önlemede ursodeoksikolik asit ve düşük doz sulindak; (3) sıçanlarda kanserojen kaynaklı kolon kansinomlarını azaltmada NSAID piroksikam ve diflorometilornitin kombinasyonu; (4) Min farelerinde kolon kanserini önlemede statin lovastatin ile COX-2 inhibitörü selekoksib kombinasyonu; ve (5) Çin'de mide kanseri ölümlerini azaltmada b-karoten, E vitamini ve selenyum kombinasyonu (Adhami and Mukhtar 2016; DiMarco and Crook 2018).

1.4.2. Antikanser ilaçların keşfi

Son 30 yılda kanser çalışmaları üzerinde önemli gelişmeler kaydedilmiş ve yeni ilaç formülleri geliştirilmiştir. Bu gelişmeler olmasına rağmen, kanser halen dünya genelinde en fazla ölümle sonuçlanan bir hastalık olduğu belirtilmektedir (Miller et al. 2016; Siegel et al. 2022). Kadınlarda en sık görülen kanser türleri meme, akciğer, kolon, rahim ve tiroid kanserleri iken, erkeklerde en sık görülen kanserlerdir prostat, akciğer, kolon, mesane kanserleridir. Bunların yanında beyin kanseri genel olarak hem erkek hem kadınlarda görülen ve tedavisi en zor olan kanser türlerinin başında gelmektedir (İslami et al. 2018). Kanserde sağkalım oranlarına bakıldığında, ekonomik olarak gelişmiş ülkeler, ekonomik olarak gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek hayatta kalma oranlarına sahiptir. Gelişmekte olan ülkelere düşük sağ kalım oranlarının ana nedenleri, erken tarama ve farkındalık programlarının eksikliğinden kaynaklanmakta olup bunun sonucunda kanserin geç evrelerinde teşhis edilen kişilerde daha yüksek bir ölüm oranına neden olacaktır. Bunun yanında, yeni ilaç formüllerinin geliştirilmesi sağ kalım oranının önemli ölçüde kontrol altına alınmasını sağlayacaktır (Sankaranarayanan 2014; Wild et

al. 2014). Kanser ilacı geliştirmedeki adımlar karmaşık, uzun, pahalı ve zorluk düzeyi yüksektir. Bir kanser ilacının geliştirilmesi 15-20 yıl kadar sürebilir ve maliyeti yaklaşık 900 milyon dolarlara ulaşabilir (Neidle 2011). Araştırma teknolojilerinin geliştirilmesiyle antikanser ilaç analiz ve geliştirme maliyetleri düşürülebilmektedir. Bu alanda kullanılan hücre kültürü kanser modelleriyle aday olabilecek ilaçların belirlenmesi hem süre hem de maliyet açısından büyük faydalar sağlayabilmektedir (Newman and Cragg 2016). Bir kanserin gelişimi çok aşamalı bir süreçtir ve malign dönüşümü kontrol ettiği bilinen kanserin altı ayırt edici özelliği tanımlanmıştır. Antikanser ilaç geliştirme, bir dizi in vitro, in vivo ve klinik çalışma gerektiren uzun bir süreçtir. Bunun yanında, in vitro testler, kanser ilacı keşif yaklaşımları için bir başlangıç platformu sağlar. Kanser her ayırt edici özelliğini değerlendirmek için çok çeşitli in vitro testler/teknikler geliştirilmiştir (Dutt and Madan 2015; Ediriweera et al. 2019).

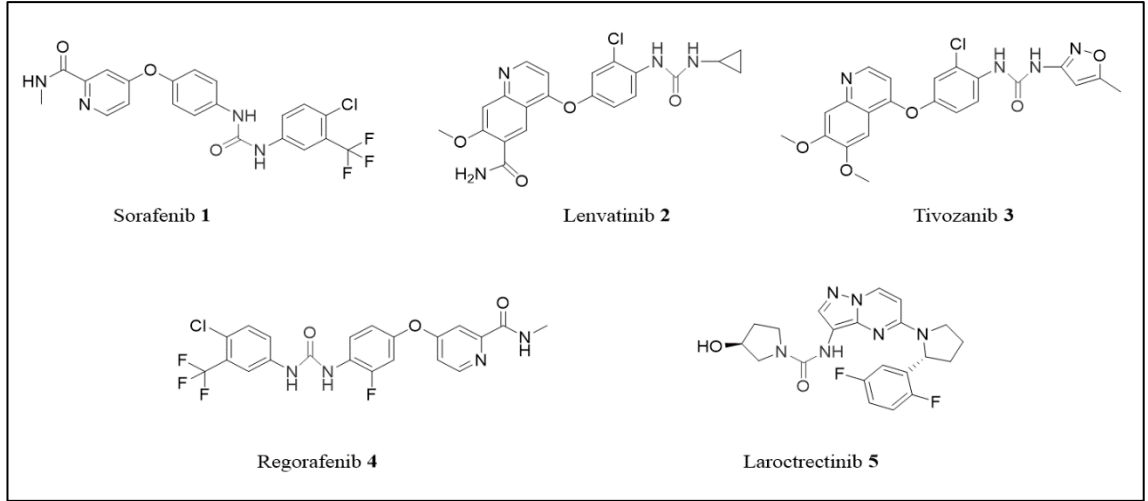
1.5. Antibakteriyel İlaç Tasarımı

Antibakteriyel ilaçlar, bakteriyel hastalıkları kontrol etme yeteneğimizde devrim yaratmış ve bunların klinik kullanılabilirliği morbidite ve mortalitede çarpıcı düşüşlere yol açmıştır. Bu nedenle, bu terapötikler modern tıbbın temelini oluşturmaktadır. Antibiyotiklerin modern yaşam tarzımızı sürdürmedeki bütünüleyici rolüne rağmen, toplum tarafından hem maliyet hem de önem açısından hafife alınmaktadır (Morel et al. 2020). Geçen yüzyılda, bunların kullanımı mikroorganizmalar üzerinde güçlü bir seçici baskı sağlayarak, antibiyotik direnç mekanizmalarını barındıranların tercihli olarak hayatta kalmasına ve yayılmasına yol açmıştır. Çoklu ilaç direnci artık tüm antibiyotik sınıflarını etkileyen antibiyotik direnci ile bakteriyel patojenler arasında yaygın bir hale gelmiştir. Antibakteriyel araştırma ve geliştirmenin (Ar-Ge) 'bozuk' ekonomisi, yeni tedavilerin olmamasının ana nedeni olarak sık sık alıntılanır, ancak gerçek şu ki, yeni antibakteriyel ilaçlar keşfetmek zordur ve şu anki teknoloji, dirençli bakterilere karşı etkili ilaç formüllerinin geliştirmesinde yetersiz kalmaktadır (America 2010). Mevcut direnç sorunuyla etkin bir şekilde mücadele edebilmek için 5-20 yeni antibakteriyel ilacın klinik gelişime girmesi gerektiği tahmin edildiğinden, bu durum yetersiz antibiyotik etkinliği korkularına yol açmaktadır. Ancak, mevcut ilaç keşif modelindeki başarısızlık oranı göz önüne alındığında, bu sonuca ulaşmak için çok fazla keşif programına ihtiyaç

duyulmaktadır. Bu nedenle, antibiyotik keşfine yönelik yeni ilaç formüllerine gereksinim her geçen gün artmaktadır (Coates et al. 2011).

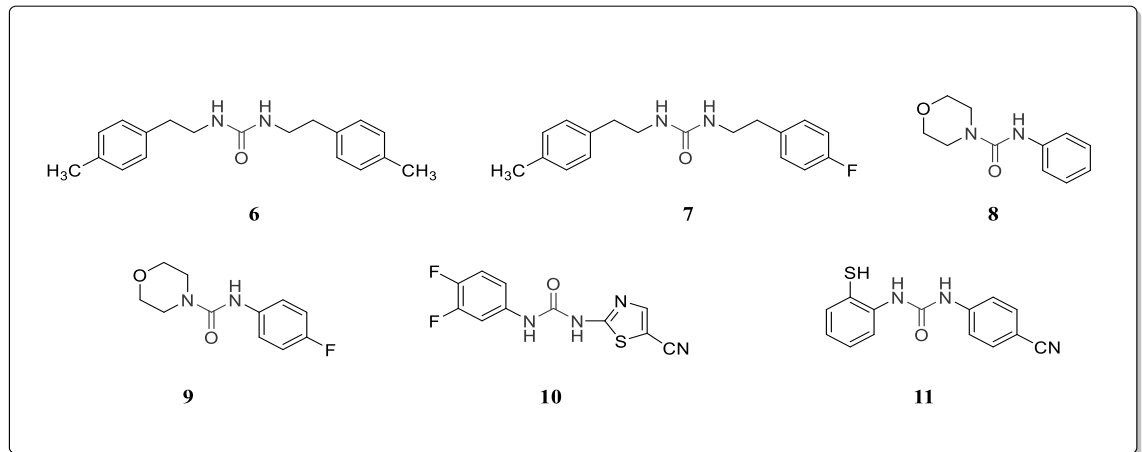
1.6. Üre Türevi Bileşikler ve Önemi

Üreler H_2NCONH_2 kimyasal yapıya sahip bir organik bileşik sınıfıdır. Üre fonksiyonel grupları içeren bileşikler tıbbi kimya ve ilaç tasarımı alanlarında büyük ilgi görmektedir. Literatüre bakıldığında, yapılan çalışmalarda üre türevi bileşiklerin antiviral (Paget et al. 1969), anti-kanser (Li et al. 2009; Schroeder et al. 2001; Wrobel et al. 2016), anti-mikrobiyal (Francisco et al. 2004; Pandurangan et al. 2014), antimalaryal (94) ve anti-tüberküler (North et al. 2013) gibi önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu ve hatta birçoğunun çeşitli hastalıklara karşı piyasada ilaç olarak yer aldığı görülmektedir. Özellikle üre türevleri üzerinde yapılan yoğun biyolojik aktivite araştırmaları sonucunda birçok antikanser ilacı üretilmiştir. Örneğin, ticari adı Nexavar olarak bilinen üre ilacı Sorafenib (1), tiroid, ileri primer karaciğer ve böbrek kanseri tedavileri için onaylanmış bir kinaz inhibitörü ilaçtır (96), Lenvatinib (2) (ticari adı Lenvima) bir kinaz inhibitörüdür ve tiroid kanseri tedavisinde kullanılan anti-kanser ilaçtır (Matsui et al. 2008). Fotivda olarak da bilinen Tivozanib (3), nükseden veya refrakter hale gelen (RCC) ilerlemiş renal hücreli karsinomu tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır (Campas et al. 2009). 27 Eylül 2012'de ABD FDA tarafından onaylanan Regorafenib'in (4) metastatik kolorektal kanserli hastaların genel sağ kalımını iyileştirdiği gösterilmiştir (Argilés et al. 2015). Vitrakvi ticari adı altında pazarlanan Larotrectinib (5), spesifik doku kanserlerinden ziyade belirli mutasyonlara sahip herhangi bir kanserin tedavisi için özel olarak geliştirilmiş ve onaylanan ilk ilaçtır (Scott 2019) (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Piyasada bulunan bazı kanser önleyici üre ilaçları 1-5

Üre türevi bileşiklerin çeşitli bakteri suşlarına karşı antibakteriyel özelliklerinde son yıllarda araştırılmaktadır. Zheng ve arkadaşları üre türevleri bileşik 8 ve 9'un araştırmalarında potansiyel antibakteriyel ajanlar olduğunu bulmuşlardır (Zheng et al. 2010). Ayrıca Gündüz ve arkadaşları, üre 10'un yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu, üre türevi 11'in *Pseudomonas aeruginosa* bakteri suşuna karşı çok yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (Şekil 1.6) (Gündüz et al. 2020).

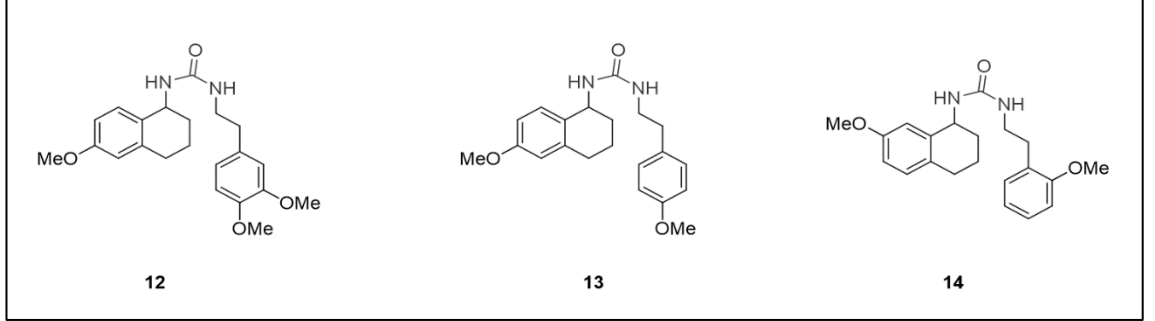


Şekil 1.6. Antibakteriyel aktiviteye sahip üre türevleri 6-11

Öte yandan 2022 yılında Akbaba tarafından yapılmış benzer bir çalışmada metoksi süstitüe 1-aminotetralin ve fenetilamin bazlı üre türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antikanser ve antibakteriyel çalışmaları sonucunda elde edilen üre türevlerinin önemli derecede antikanser ve antibakteriyel özellik göstermiştir. Yapılan bu

1. GİRİŞ

çalışmada özellikle 12, 13 ve 14 numaralı bileşiklerin antikanser ve antibakteriyel aktiviteleri ile kemoterapötik uygulamalarda çok hedefli ilaçlar olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Şekil 1.7) (Akbaba et al. 2022).



Şekil 1.7. Antibakteriyel ve Antikanser aktiviteye sahip üre türevleri 12-14

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Paget et al. (1969) çalışmalarında, immünosupresif ve antiviral özelliklere sahip benzimidazol-üre bileşiklerinin yapı-aktivite ilişkisini incelemektedir. İmmün sistemini baskılayan bileşikler arasında en güçlü serinin, farelerde koyun eritrositlerine karşı çok etkili olduğu ve antiviral aktivite gösterdiği belirtilmektedir. Benzimidazol-üre bileşikleri, toksik olmayan ve fareler üzerinde güçlü bir bağışıklık baskılayıcı etkiye sahiptir. Ayrıca, fareleri çeşitli deneysel virüs enfeksiyonlarından koruma yeteneğine de sahiptirler. Bu çalışma, oksijen ve sülfür heterokütlelerine sahip yeni bileşiklerin bu özelliklerini genişletmeyi amaçlamıştır.

Franchisco et al. (2004) 50'den fazla fenil tiazolil üre ve karbamat türeviden oluşan yeni bakteriyel hücre duvarı biyosentezi inhibitörleri sentezlemiştir. Bu bileşiklerin birçoğu, MurA ve MurB enzimleri aracılığıyla gram-pozitif bakterilerde MRSA, VRE ve PRSP gibi patojenlere karşı güçlü aktivite sergilediğini göstermiştir. Özellikle, 3,4-diflorofenil 5-siyano tiazolil üre gibi bileşikler, hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite göstermiştir.

Li et al. (2009) son on yılda, üre türevlerinin sentezi, yapı-aktivite ilişkileri (SAR) ve antikanser aktiviteleri üzerine yoğun araştırmalar yapıldığını belirtmiştir. N-fenil-N'-(2-kloroetil)üreler (CEU'lar) ve benzoylüreler (BU'lar) gibi aromatik üre türevleri, güçlü antikanser aktivite gösterdiğini ve çoğunlukla tubulin polimerizasyonunu inhibe eden tubulin ligandları olarak işlev gördükleri kanıtladığını söylemiştir. Heterosiklik üre türevleri ise reseptör tirozin kinazları (RTK'lar), raf kinazları, protein tirozin kinazları (PTK'lar) ve NADH oksidazı gibi birçok hücresel süreçte inhibe edici aktivite sergileyerek antikanser ajanlarda önemli bir rol oynamaktadır. Tiourea türevleri ise lösemiler ve katı tümörler üzerinde geniş bir antikanser aktivite göstermektedir ve bu nedenle büyük ilgi görmektedir. Bu derlemede, üre türevlerinin antikanser aktiviteleri detaylı olarak incelenmiş ve SAR ile tümör hücresel süreçler üzerindeki etkileri ele alınmıştır. Bu bilgilerin, yeni nesil üre antikanser ilaçlarının tasarımında rasyonel bir yaklaşım sağlamada yardımcı olması beklenmektedir.

Zheng (2010)'in yaptığı çalışmada üre türevleri, in vitro antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri için sentezlenmiş ve değerlendirilmiştir. Morfolin içeren N-alkil substitüe üre türevleri (3a-3k), dietilamin içerenler ile karşılaştırıldığında daha güçlü aktiviteler göstermiştir. Özellikle, fenil halkasının orto ve para pozisyonlarına floro substitüe eklenmiş bileşikler, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere ve mantarlara karşı etkili antimikrobiyal aktiviteler sergilemiştir.

Zhang et al. (2010) bir dizi diarylürea içeren insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü inhibitörü kütüphanesi, *Plasmodium falciparum*'un hem klorokin-duyarlı (3D7) hem de klorokin dirençli (K1) suşlarına karşı etkinlik açısından tarandığını bildirmiştir. 4-aminoquinoline türevi diarylürealar, umut verici antimalaryal aktivite gösterdiğini belirtmiştir. 4-aminoquinoline üreaların B halkasının daha fazla araştırılması hem 3D7 hem de K1 suşlarına karşı yeterince etkili olan birkaç quinaldin-4-il ürea tanımlanmasına olanak sağladı, bu da onları gerçek birer öncü olarak nitelendirilebilir kıldığını sunmuşlardır.

Neidle (2011) tarafından yapılan çalışmaya göre, yeni antikanser ajanların tasarımı konusunda nihai bilgi kaynağı olan bu çalışma, insan genomu ve kanser genomu projelerinden elde edilen son önemli başarıları kapsamaktadır. Özellikle belirli solid tümörler için etkili ilaçlara yol açan hedefler hakkında bilgi sağlamaktadır. Kitap, kanser ilaç geliştirme temel ilkelerini açıklar ve modern ilaç tasarım yöntemlerine pratik bir giriş sunmaktadır. Geniş bir kitleye hitap eden bu kitap, kanser biyolojisi ve tıbbi ile ilgilenen translasyonel araştırmacılar, eczacılık, farmakoloji veya tıbbi ve biyolojik kimya öğrencileri ve onkoloji seçeneklerini seçen klinisyenler için mükemmel bir referanstır. Ayrıca, yeni antikanser ajanların klinik denemeleri hakkında klinik bir perspektif sağlar ve ilaç keşif örnekleri üzerinden vaka tarihlerini kullanarak ilgili örnekler sunmaktadır.

Coates et al. (2011) yaptıkları incelemede, dünya genelinde antibiyotiklerin azalmasıyla ilgili önemli bir durumu ele almaktadır. 1940 ile 1962 arasında 20'den fazla yeni antibiyotik sınıfının piyasaya sürüldüğü verimli bir dönemden sonra, son yıllarda sadece iki yeni sınıfın piyasaya çıktığına dikkat çekmektedir. Antibiyotik direncinin artışı, özellikle gram-negatif bakteriler arasında, mevcut tedavilerin yetersiz kalmasına neden olmuştur. İnceleme, şu anda klinik geliştirme aşamasında olan 27 antibiyotik

bileşimini gözden geçirmekte, ancak bu bileşiklerin yeni sınıflar içermediğini ve erken klinik aşamada yüksek kayıp oranlarına sahip olduklarını belirtmektedir. Bu durum, yakın gelecekte yeni antibiyotik sınıflarının piyasaya sürülmesinin zor olabileceğini göstermektedir. Makale, antibiyotik keşif ve geliştirme süreçlerini teşvik etmek için hükümetlerin daha fazla finansal ve yasal teşvik sağlaması gerektiğini vurgulamaktadır. Aksi takdirde, antibiyotiklerin etkisiz hale gelmesiyle tıbbın geleceğinin risk altında olabileceğine işaret etmektedir.

North et al. (2013) verem (Tüberküloz - TB), önde gelen küresel hastalıklardan biridir ve dünya genelinde ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olarak kaldığını belirtmiştir. Mevcut tedavi sürelerini kısaltan ve ilaç dirençli suşlara karşı etkili yeni ilaçların geliştirilmesi büyük önem taşıdığını belirtmiştir. Bu amaçla, 1-adamantil-3-fenil üre yapısal geneline sahip yeni anti-TB bileşikleri geliştirmeye odaklanmıştır. Bu bileşikler Mycobacteria üzerinde aktiftir ve MmpL3 proteinini inhibe ederek çalışmıştır. Ancak, bu bileşiklerin zayıf *in vitro* farmakokinetik profilleri vardı ve insan çözünür epoksit hidrolaz (sEH) enzim inhibitörlerine benzer yapı/aktivite ilişkisi göstermiştir. Bu nedenle, bu çalışma, insan sEH aktivitesine karşı anti-TB aktivitesi selektivitesini artırmayı, farmakokinetik profilleri (özellikle çözünürlük) optimize etmeyi ve hedef inhibisyonunu korumayı hedeflemiştir. Fenil substituentlerini piridinler, pirimidinler, triazinler, oksazoller, izoksazoller, oksadiazoller ve pirazoller ile değiştirerek yeni bir dizi 1-adamantil-3-heteroaril üre tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sonuçlar, iyileştirilmiş *in vitro* farmakokinetik profillere sahip, artan selektiviteye ve düşük inhibitör konsantrasyonları ile iyi anti-TB aktivitesine sahip izoksazol, oksadiazol ve pirazol substitütlü adamantil üre öncülleri üretmiştir.

Dutt and Madan (2015) tarafından yapılan çalışmaya göre neoplastik hastalıkların tedavisinde başarı oranlarının düşük kalması, yan etkileri en aza indirecek ve kanser hücrelerine seçici etki gösterecek yeni kimyasal bileşiklerin tasarlanmasını zorlu kılmaktadır. Bu bağlamda, *in silico* (bilgisayar tabanlı) yaklaşımların hızla benimsenmesi ve sistemli kullanımı, ilaç keşif sürecini hızlandırma ve verimliliği artırma potansiyeline sahiptir. Sınıflandırma modelleri, yeni tasarlanmış bileşiklerin biyolojik özelliklerini sentez öncesinde tahmin etmede önemli bir rol oynar ve *in vitro* veya *in vivo* verilerinden türetilerek biyolojik aktivitelerini anlama ve yorumlama konusunda yardımcı olur. Bu

modellerin başarılı doğrulanması, ilaç geliştirme süreçlerinde döngü sürelerini hızlandırır, hayvan kullanımını azaltır, maliyetleri düşürür ve ilaç başarısızlıklarını önler. Anti-kanser ajanlarının geliştirilmesinde sınıflandırma modellerinin önemi büyüktür ve bu alanda kullanılan çeşitli makine öğrenme teknikleri bu yazıda kısaca ele alınmıştır.

Miller et al. (2016) tarafından yapılan çalışmada kanserden kurtulanların sayısı, erken teşhis ve tedavi ilerlemeleri ile nüfusun yaşlanması nedeniyle arttığını göstermektedir. 1 Ocak 2016 itibarıyla Amerika'da 15,5 milyondan fazla kanser geçmişi olan kişi bulunmakta ve bu sayının 2026'da 20 milyonu aşması beklendiğini söylemiştir. Erkeklerde en yaygın kanserler prostat, kolon ve rektum, melanom; kadınlarda ise meme, uterin korpus, kolon ve rektum kanserler olduğunu belirtmiştir. Kurtulanların %56'sı son 10 yıl içinde teşhis edildiğini ve %47'si 70 yaş ve üzerinde olduğunu göstermektedir. Kanser geçmişi olan kişilerin tıbbi ve psikososyal ihtiyaçlarının proaktif değerlendirilmesi gerektiğini bildirmiştir. Bakımı optimize etmek için daha fazla kanıta dayalı kaynağa ihtiyaç olduğunu da öne sürmüştür.

Newman and Cragg (2016) tarafından yapılan çalışma, 1997, 2003, 2007 ve 2012 yıllarında yayınlanan dört önceki benzer incelemenin güncellenmiş ve genişletilmiş bir versiyonudur. Tüm onaylanmış tedavi ajanları için dünya genelinde 1 Ocak 1981'den 31 Aralık 2014'e kadar, antitümör ilaçları için ise 1950'den Aralık 2014'e kadar olan zaman dilimini kapsamaktadır. Çalışma, doğal ürünlerin ve yeni yapılarının ilaç keşfi ve geliştirme süreçlerindeki önemini vurgulamakta ve bu alandaki araştırmaların genişletilmesi gerektiğini önermektedir.

Wrobel et al. (2016) çalışmasında, nitroaril motif taşıyan bir dizi üre türevi sentezlenmiş ve antiproliferatif aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bazı bileşikler, RK33 larengeal kanser hücreleri ve TE671 rabdomyosarkom hücrelerinde sağlıklı HSF insan fibroblast hücrelerine göre daha az toksik olmak üzere aktivite göstermiştir. Bir bileşik, orta düzeyde bir CDK2 inhibitörü olarak gösterilmiştir. Bu bileşiğin yapısı X-ışını kristalografi ile çözümlenmiş ve moleküler modelleme kullanılarak yapı-aktivite ilişkisi analiz edilmiştir. Elde edilen bileşikler, yeni yapısal motifler sunarak ileri geliştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışma, antikanser ajanlar için yeni stratejilerin keşfedilmesine katkıda bulunmaktadır.

Igwe et al. (2017)' ye göre pazopanib, sorafenib ve axitinib, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) reseptörüne karşı ATP rekabetçi inhibitörler olarak kullanılan üç ilaçtır. Bu ilaçlar metastatik böbrek hücreli kanser tedavisinde etkili ve tolere edilebilir seçeneklerdir. Sorafenib ayrıca primer böbrek kanseri, ileri evre primer karaciğer kanseri ve radyoaktif iyot dirençli ileri evre tiroid karsinomunun tedavisinde de kullanılır. Pazopanib, axitinib ve sorafenib'in VEGF ile olan moleküler etkileşimleri ve bağlanma bölgeleri Arguslab ve ACDlab ChemSketch yazılımları kullanılarak çizildi ve analiz edildi. Docking çalışmaları Patch dock ve Firedock online yazılımları kullanılarak gerçekleştirildi. VEGF'nin kristal yapı veri bankası (PDB) dosyaları kullanılarak işlendi ve en iyi bağlanma enerjileri belirlendi. Pazopanib için -19,15 Kcal/mol, sorafenib için -22,48 Kcal/mol ve axitinib için -22,37 Kcal/mol olarak bulunan bağlanma enerjileri, bu ilaçların VEGF'i seçici olarak inhibe edebileceğini göstermektedir. Bu çalışma, pazopanib, sorafenib ve axitinib'in moleküler etkileşimlerini ve VEGF reseptörüne olan bağlanma potansiyellerini değerlendirerek, bu ilaçların terapötik etkinliklerini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır.

Islami et al. (2018) tarafından yapılan çalışmaya göre, 2014 yılında ABD'de 30 yaş ve üzeri yetişkinlerde potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerine atfedilebilen kanser vakaları ve ölümlerinin oranı tahmin edilmiştir. Değerlendirilen risk faktörleri arasında sigara içme, pasif içicilik, aşırı vücut ağırlığı, alkol alımı, beslenme, fiziksel hareketsizlik, ultraviyole radyasyon ve enfeksiyonlar bulunmaktadır. Çalışmanın sonuçlarına göre, 2014 yılında değerlendirilen risk faktörlerine atfedilen kanser vakalarının %42'si (659.640 vaka) ve kanser ölümlerinin %45.1'i (265.150 ölüm) olmuştur. Sigara içme, en yüksek oranda kanser vakası (%19; 298.970 vaka) ve ölüm (%28.8; 169.180 ölüm) ile ilişkilendirilmiştir. Akciğer kanseri en yüksek sayıda vaka (184.970) ve ölüm (132.960) ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgular, bilinen önleyici önlemlerin geniş ve adil bir şekilde uygulanmasıyla kanser morbidite ve mortalitesinin azaltılabileceğini göstermiştir.

Ediriweera et al. (2019) a göre kanserin gelişimi karmaşık bir süreç olup, kötü huylu dönüşümü kontrol ettiği bilinen altı ana belirtisi vardır. Antikanser ilaç geliştirme süreci, in vitro, in vivo ve klinik çalışmaları içeren zahmetli bir süreçtir. İn vitro analizler, kanser ilaç keşfi için önemli bir başlangıç noktası sağlar. Bu analizler arasında hücre

canlılığı/proliferasyonu, apoptoz, hücresel yaşlanma, invazyon ve göç, oksidatif stres ve antioksidan etkiler, gen ve protein ekspresyonu, anjiyogenez ve genomik değişikliklerin değerlendirilmesi bulunmaktadır. Ayrıca, yüksek verimli tarama ve raporcu gen analizleri gibi modern teknikler de kanser ilaç keşfinde önemli rol oynamaktadır.

Scott (2019)'a göre Larotrectinib (VITRAKVI®), tropomiyozin reseptör kinaz (TRK) inhibitörü olarak geliştirilmiş bir oral küçük moleküldür. Nörotrofik reseptör tirozin kinaz (NTRK) gen füzyonlarına sahip kanserli yetişkin ve pediyatrik hastaların tedavisi için tasarlanmıştır. Kasım 2018'de ABD'de ilk küresel onayını almıştır ve bu onay, NTRK gen füzyonu olan solid tümörlere sahip yetişkin ve pediyatrik hastaların tedavisinde kullanılmasını sağlamıştır. Larotrectinib, edinsel direnç mutasyonu olmayan, metastatik veya cerrahi rezeksiyonun ciddi morbiditeye yol açabileceği durumlarda veya tatmin edici alternatif tedavilerin olmadığı veya tedavi sonrası ilerlemiş durumda olan hastalarda etkilidir. AB'ye yapılan kayıt başvurusu, Larotrectinib'in pediyatrik ve yetişkin hastalar için NTRK gen füzyon proteinleri bulunan lokal ileri veya metastatik solid tümörlerde kullanımına yönelik olmuştur. Bu makale, Larotrectinib'in geliştirilme sürecindeki önemli kilometre taşlarını özetleyerek, bu ilacın NTRK gen füzyonu olan solid tümörlere sahip hastalar için tedavi seçeneği olarak ilk onayını ele almaktadır.

Gündüz et al. (2020) yeni antimikrobiyal bileşiklerin geliştirilmesi, ilaç direnci gelişen enfeksiyöz mikrobiyal patojenlere karşı önemli bir çözüm olarak öne çıktığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, disüstitüe üre türevlerinin kapsamlı antimikrobiyal taraması yapılmıştır. Klasik üre bileşiklerinin sentezi ile birlikte, 2-amino-3-metilpiridin kullanılarak yeni bir sentez yolundan da yararlanılmıştır. Bu yöntemde bromlama, oksidasyon ve azidasyon gibi reaksiyonlar uygulanarak 1,3-disüstitüe üre türevleri elde edilmiştir. Çeşitli bakteri suşları, *Candida albicans* ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı antimikrobiyal aktiviteler değerlendirilmiş ve yeni aktif moleküller keşfedilmiştir. Özellikle, *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde en düşük Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) değerlerine sahip olan iki bileşik, biyofilm oluşumunu inhibe etme kapasiteleri açısından detaylı olarak incelenmiştir. Bu bileşiklerin biyofilm inhibisyon mekanizmaları, LasR gibi bakteriyel sinyalleşme mekanizmalarının transkripsiyonel düzenleyicilerine bağlanarak değerlendirilmiştir. Son olarak, biyoaktif moleküllerin teorik parametreleri hesaplanarak ilaç benzeri özellikleri belirlenmiştir.

Morel et al. (2020)' in yaptığı çalışmaya göre antibiyotik direncinin artışıyla başlayarak yeni antibiyotik bileşiklerinin geliştirilmesi ve piyasaya sürülmesindeki zorluklara odaklanmaktadır. Piyasa giriş ödülleri gibi büyük finansal teşviklerin antibiyotik araştırma ve geliştirme sürecini hızlandırabileceğini öne sürmektedir. Ancak, bu yeni antibiyotiklerin etkinliğini sürdürmeye yönelik stratejilerin eksikliği vurgulanmaktadır. Antibiyotiklerin yanlış kullanımının direnç gelişimini hızlandırdığı ve mevcut antibiyotik yönetimi politikalarının küresel olarak yeterince etkili olmadığı belirtilmektedir. Ayrıca, antibiyotik geliştiricileri için piyasa giriş ödülüne dayalı bir yaklaşımın, ilaç şirketlerinin antibiyotiklerin korunması için teşvik edilmesini sağlayabileceği önerilmektedir.

Siegel et al. (2022) tarafından yapılan çalışmaya göre, 2022 yılında ABD'de 1.918.030 yeni kanser vakası ve 609.360 kanser ölümü beklenmektedir. Akciğer kanseri, günlük yaklaşık 350 ölümle en fazla ölüme neden olan kanserdir. 2014-2018 arasında meme kanseri insidansı %0.5 oranında artmış, prostat kanseri insidansı sabit kalmış ancak ileri evre prostat kanseri %4-6 oranında artmıştır. Prostat kanserinin ileri evrede teşhis oranı %3.9'dan %8.2'ye yükselmiştir. İleri evre akciğer kanseri insidansı düşerken, lokalize evre teşhisleri %4.5 artmış, sağkalım oranı %21'den %31'e yükselmiştir. Ölüm oranları, insidans trendlerine paralel olarak, akciğer kanseri ölümlerinde düşüş, meme kanseri ölümlerinde yavaşlama ve prostat kanseri ölümlerinde sabitlik gösterdiği belirtilmiştir. Kanser taraması ve tedavisindeki iyileştirmelerle daha fazla yatırım ve müdahaleler, kanser ölümlerinde azalmaları kolaylaşacağı önerilmiştir.

Akbaba et al. (2022) çalışmasında yeni üre türevleri serisi sentezlemiş ve bu bileşiklerin hem anti-proliferatif hem de antimikrobiyal özellikleri araştırmıştır. Anti-kanser özellikleri HeLa kanser hücre hattı üzerinde değerlendirilmiş ve bir üre türevi en iyi aktiviteyi gösterdiği aynı zamanda non-kanserli insan dermal fibroblast hücre hattında daha az toksik etki sergilediği belirtilmiştir. Ayrıca, bazı üre türevleri *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* ve methicillin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteler gösterdi ve özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı da etkili olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, bu sentezlenen üre türevleri, çoklu etkenli ilaç formülasyonları olarak

değerlendirilebileceğini ayrıca hem antibakteriyel hem de anti-kanser özelliklere sahip potansiyel ajanlar olarak öne sürmüştür.



3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu tez çalışması deneyleri sırasında kullanılan insan fibroblast hücre hattı (HDF- α), insan glioblastoma kanseri hücre hattı (U87-MG), insan nöroblastoma kanseri hücre hattı (SH-SY5Y), *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve çalışmada kullanılmış olan diğer tüm cihazlar Erzurum Teknik Üniversitesi Yüksek Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilmiş olup, çalışmalar Kanser ve Nörobilim Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada kullanılan cihazların marka/model adları Çizelge 3.1' de, kullanılan kit/kimyasalların markaları Çizelge 3.2' de, kullanılan hücreler ve bakterilerin suşları Çizelge 3.3' de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan cihazlar ve marka/modelleri listesi

Cihaz Adı	Cihaz Marka/Model Adı
+4°C Soğutucu	J.P. Selecta
-20°C Soğutucu	J.P. Selecta
-80°C Derin dondurucu	Thermo Scientific FDE
Class II Laminer Kabin	ESCO NordicSafe™
Evaporatör	Scilogex RE-100 Pro
FTIR	LabSolutions IR Pollutant Analysis Macro
Hassas Terazî	OHAUS
İnkübatör (37 C ve %5 CO ₂)	ESCO Cell Culture
İnvert Mikroskop	Leica DFC450C
Manyetik Karıştırıcı	Daihan, shr
Mikroplaka Okuyucu	BioteK EPOCH
NMR	Oxford Pulsar Instrumans
Saf Su Cihazı	Millipore Q-3W
Santrifüj	Hettich Zentrifugen Universal 320R
Su Banyosu	Wisd WB-6
Ultrasonikatör	Çalışkan Ultrasonik Cleaner
Vorteks	WisdWisemix VM-10

Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan kit/kimyasallar markaları

Kit/Kimyasal Adı	Marka Adı
DMEM	Gibco® (11965092) (ABD)
DMEM-F12	Gibco® (11320033) (ABD)
Etanol	Merck (Almanya)
FBS (Fetal Bovin Serum)	Gibco® (ABD)
Hoechst 33258 Floresan Boya	Sigma-Aldrich® (Almanya)
MTT-Assay Kit	Sigma-Aldrich® (Almanya)
PBS	Sigma-Aldrich® (Almanya)
Metilen Klorür	Sigma-Aldrich® (Almanya)
Tetrahidrofuran	Sigma-Aldrich® (Almanya)
Trifosgen	Sigma-Aldrich® (Almanya)
Hekzan	Sigma-Aldrich® (Almanya)
Etil Asetat	Sigma-Aldrich® (Almanya)
Penisilin/Streptomisin	Sigma-Aldrich® (Almanya)
Hidroklorik Asit	Sigma-Aldrich® (Almanya)
Siproflaksasin	Sigma-Aldrich® (Almanya)

Çizelge 3.3. Çalışmada kullanılan hücreler ve bakteri suşları

Hücre/Bakteri Adı	Firma ve Suş Adı
HDF-a İnsan Fibroblast hücre hattı	(ATCC® PCS-201-012™)
U87MG İnsan Glioblastoma kanseri hücre hattı	(ATCC® HTB-14™)
SH-SY5Y Nöroblastoma	(ATCC® CRL-2266™)
<i>Escherichia coli</i>	(ATCC 2523)
<i>Staphylococcus aureus</i>	(ATCC 25923)

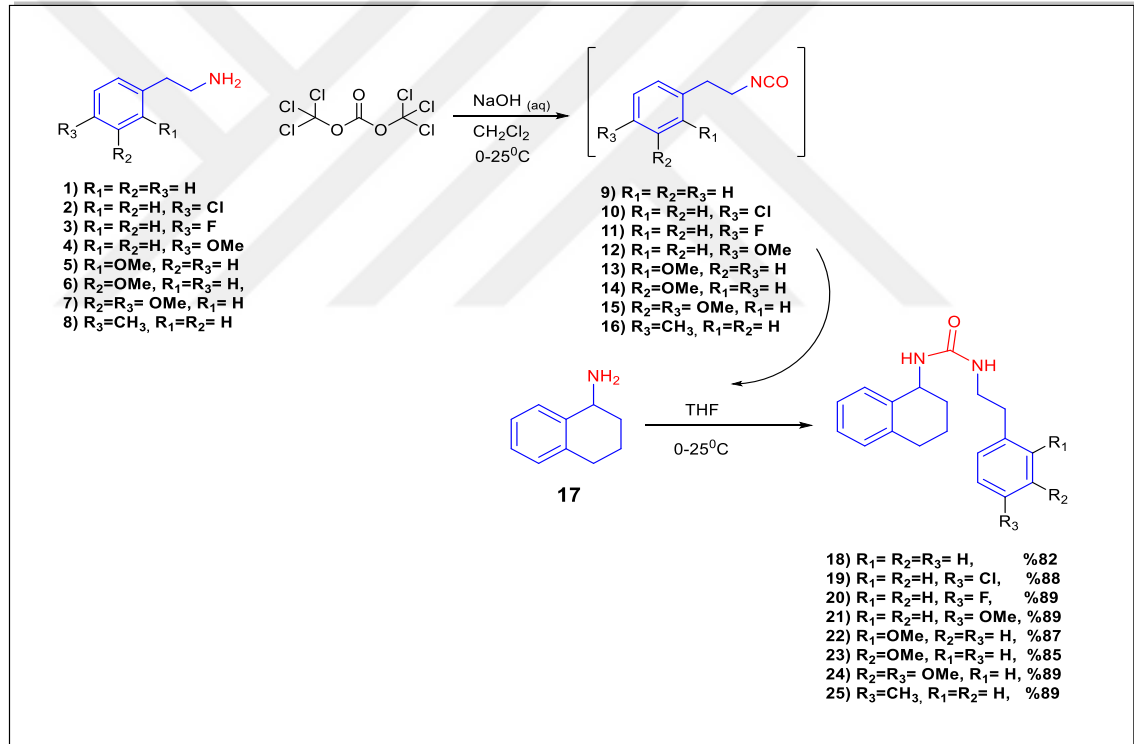
3.2. Yeni Üre Türevi Bileşiklerin Sentezi

3.2.1. Simetrik Olmayan Ürelerin Sentezi için Genel Yöntem

0°C'de CH₂Cl₂ (15 mL) içinde çözülmüş trifosgen (1 mmol) çözeltisine, CH₂Cl₂ (5 mL) içindeki 2-Fenetilamin türevleri **1-8** (3 mmol) damla damla ilave edildi ve

3. MATERYAL ve YÖNTEM

ardından 7 mL su içinde NaOH (3 mmol) çözeltisi eklendi. Ekleme işleminden sonra karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Organik faz, 3X20 mL su ile yıkandı ve magnezyum sülfat üzerinde kurutuldu. Süzüntü, daha fazla saflaştırılmadan karşılık gelen izosiyanatı elde etmek için buharlaştırıldı. İzosiyanat **9-16** (1 mmol), kuru tetrahidrofuran (10 mL) içinde çözüldü veya süspansiyon edildi ve bir buz banyosunda soğutuldu. 1-aminotetralin **15** (1 mmol), kuru tetrahidrofuran (5 mL) içerisinde çözündürüldü ve yavaş yavaş reaksiyon karışımına ilave edildi. Karıştırmaya oda sıcaklığında 6 saat devam edildi. Daha sonra organik faz buharlaştırıldı. EtOAc/Heksan [3-1] yeniden kristalleştirme, N,N'-dialkil üreler **18-25**'yi verdi. Sentezlenen bileşiklerin verim yüzdeleri, erime noktaları, NMR spektrumları ve yorumları ile IR sonuçları aşağıda sırasıyla verilmiştir.



Şekil 3.1. Yeni üre türevi moleküllerin sentez dizaynı

1-(fenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (18):

Yukarıda 3.2.1.'de fenetilamin bazlı üre türevlerinin sentezi için verilen genel yönteme göre 1-(fenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**18**) %82 verimle beyaz renkli katı madde sentezlenmiştir.

Erime noktası: 133-136°C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 7.05 – 6.94 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 5.01 (b.s, 1H), 4.69 (b.s, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.71 – 2.45 (m, 1H), 1.86 – 1.45 (m, 1H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 158.06, 139.27, 137.85, 137.30, 128.88, 128.78, 128.62, 128.47, 126.86, 126.27, 126.02, 48.10, 41.59, 36.48, 30.86, 29.24, 20.10. **IR: (KBr) v_{max}**= 3323, 2968, 2351, 1622, 1564, 1558, 1516, 1240, 1070, 754. **HRMS (ESI):** C₁₉H₂₂N₂O [(M+H)⁺] için hesaplanı: 294,17321; bulunan: 294,17291.

1-(4-klorofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (19):

Yukarıda 3.2.1.'de fenetilamin bazlı üre türevlerinin sentezi için verilen genel yöntemle göre 1-(4-klorofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**19**) %87 verimle beyaz renkli katı madde sentezlenmiştir.

Erime noktası: 157-159°C

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 7.10 – 7.07 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 4.94 – 4.87 (m, 1H), 4.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 12.9, 6.7 Hz, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 4H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 4H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 158.39 (s), 157.74 (s), 137.86 (s), 137.68 (s), 131.29 (s), 129.98 (s), 129.22 (s), 128.99 (s), 127.25 (s), 126.33 (s), 114.21 (s), 55.48 (s), 48.44 (s), 42.13 (s), 35.66 (s), 31.02 (s), 29.49 (s), 20.19 (s). **IR: (KBr) v_{max}**= 2989, 2883, 2358, 1653, 1564, 1496, 1232, 1074. **HRMS (ESI):** C₁₉H₂₁ClN₂O [(M+H)⁺] için hesaplanı: 329,14152; bulunan: 329,14030.

1-(4-florofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (20):

Yukarıda 3.2.1.'de fenetilamin bazlı üre türevlerinin sentezi için verilen genel yöntemle göre 1-(4-florofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**20**) %85 verimle beyaz renkli katı madde sentezlenmiştir.

Erime noktası: 111-113 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.78 – 6.68 (m, 2H), 4.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.57 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47 – 3.23 (m, 2H), 2.85 – 2.62 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.83 – 1.62 (m, 4H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 159.94, 157.80, 141.01, 137.88, 137.65, 129.78, 129.21, 128.98, 127.22, 126.32, 121.36, 114.68, 111.95, 111.94, 55.37, 48.41, 41.75, 41.74, 36.65, 31.03, 29.49, 20.20. **IR: (KBr) v_{max}**= 2989, 2883, 2351, 1653, 1558, 1053. **HRMS (ESI):** C₁₉H₂₁FN₂O [(M+H)⁺] için hesaplanı: 312,16379; bulunan: 312,16368.

1-(4-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (21):

Yukarıda 3.2.1.'de fenetilamin bazlı üre türevlerinin sentezi için verilen genel yönteme göre 1-(4-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**21**) %89 verimle beyaz renkli katı madde sentezlenmiştir.

Erime noktası: 163-165 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 7.07 – 6.98 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.28 (dd, J = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.90 (dt, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 1.82 – 1.59 (m, 4H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 158.28, 158.24, 138.04, 137.55, 131.45, 129.95, 129.13, 128.89, 126.96, 126.25, 114.11, 55.45, 48.30, 42.08, 35.78, 31.08, 29.49, 20.32. **IR: (KBr) v_{max}**= 2987, 2922, 2328, 1653, 1558, 1249, 1056. **HRMS (ESI):** C₂₀H₂₄N₂O₂ [(M+H)⁺] için hesaplanı: 324,18378; bulunan: 324,18368.

1-(2-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (22):

Yukarıda 3.2.1.'de fenetilamin bazlı üre türevlerinin sentezi için verilen genel yönteme göre 1-(2-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**22**) %89 verimle beyaz renkli katı madde sentezlenmiştir.

Erime noktası: 145-147 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.07 – 7.01 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.72 – 6.67 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.53 (bd, J = 5.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 5H), 2.04 – 1.89 (m, 1H), 1.74 (m, 4H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 157.80, 149.12, 147.73, 137.88, 137.65, 131.87, 129.22, 128.95, 127.24, 126.30, 120.87, 112.09, 111.43, 56.03, 56.02, 48.40, 42.04, 36.19, 31.03, 29.47, 20.18. **IR: (KBr)** **v**_{max}= 2976, 2900, 2358, 1616, 1506, 1246, 1037. **HRMS (ESI):** C₂₀H₂₄N₂O₂ [(M+H)⁺] için hesaplanan: 324,18378; bulunan: 324,18277.

1-(3-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (23):

Yukarıda 3.2.1.'de fenetilamin bazlı üre türevlerinin sentezi için verilen genel yöntemle göre 1-(3-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**23**) %90 verimle beyaz renkli katı madde sentezlenmiştir.

Erime noktası: 177-179 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 4H), 7.04 – 6.98 (m, 3H), 5.22 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.82 (bd, J = 6.8 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 13.1, 6.8 Hz, 2H), 2.65 (dd, J = 16.7, 9.7 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.81 – 1.54 (m, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 158.29, 138.07, 137.55, 136.35, 135.97, 129.41, 129.12, 128.90, 127.09, 126.25, 48.31, 41.98, 36.27, 31.10, 29.50, 21.28, 20.35. **IR: (KBr)** **v**_{max}= 2989, 2900, 2370, 1616, 1550, 1242, 1056. **HRMS (ESI):** C₂₀H₂₄N₂O₂ [(M+H)⁺] için hesaplanan: 324,18378; bulunan: 324,18269.

1-(3,4-dimetoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (24):

Yukarıda 3.2.1.'de fenetilamin bazlı üre türevlerinin sentezi için verilen genel yöntemle göre 1-(3,4-dimetoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**24**) %88 verimle beyaz renkli katı madde sentezlenmiştir.

Erime noktası: 174-176 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 6.1, 2.9 Hz, 2H), 7.08 – 6.98 (m, 3H), 5.13 – 4.87 (m, 2H), 4.82 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 2H), 2.79 – 2.60 (m, 4H), 2.00 – 1.82 (m, 1H), 1.82 – 1.58 (m, 3H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 158.04, 157.96, 137.91, 137.58, 132.30, 130.39, 129.20, 128.81, 127.20, 126.29, 77.61, 77.29, 76.97, 48.35, 41.64, 36.02, 31.04, 29.46, 20.27. **IR: (KBr) v_{max}**= 3327, 2989, 2910, 2339, 1622, 1570, 1558, 1516, 1236, 1155, 1028. **HRMS (ESI):** C₂₁H₂₆N₂O₃ [(M+H)⁺] için hesaplanı: 354,19445; bulunan: 354,19434.

1-(4-metilfenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (25):

Yukarıda 3.2.1.'de fenetilamin bazlı üre türevlerinin sentezi için verilen genel yönteme göre 1-(4-metilfenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**25**) %89 verimle beyaz renkli katı madde sentezlenmiştir.

Erime noktası: 167-169 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 4H), 7.04 – 6.93 (m, 1H), 4.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.83 (bs, 2H), 3.28 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 6.7 Hz, 5H), 1.99 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.60 (m, 2H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 162.96, 160.53, 157.96, 137.87, 137.61, 135.05, 135.02, 130.45, 130.37, 129.20, 128.87, 127.21, 126.29, 115.61, 115.40, 48.37, 41.89, 35.85, 31.03, 29.46, 20.24. **IR: (KBr) v_{max}**= 2989, 2910, 2349, 1558, 1228, 1066. **HRMS (ESI):** C₂₀H₂₄N₂O [(M+H)⁺] için hesaplanı: 308,18886; bulunan: 308,18833.

3.3. Hücre Kültürü Çalışmaları

3.3.1. İnsan fibroblast hücre kültürü ve sitotoksikite testi

İnsan fibroblast hücre hattı (ATCC® PCS-201-012™) içeriğinde %1 penisilin/streptomisin antibiyotik karışımı, %10 FBS bulunan DMEM besiyerinde %5 CO₂ ve 37° C sıcaklık ortamında yoğunluğa ulaşana kadar büyütüldü. Sentezlenmiş olan moleküller geniş doz aralıklarında (200 µg/ml- 3 µg/ml) 96'lık hücre kültürü plakalarında büyütülen fibroblast hücre hattında uygulandı. Uygulamalarda 3'lü tekrar şeklinde; moleküllerin uygulandığı hücre kültürü ve negatif kontrol olarak da hiçbir uygulamanın yapılmadığı 2 farklı grup halinde uygulandığı fibroblast hücre kültürü analiz edildi.

3.3.2. İnsan Glioblastoma Kanseri Hücre Kültürü ve Antikanser Testi

Glioblastoma U87MG (ATCC® HTB-14™) hücre kültürü DMEM (Gibco 11965092) besiyeri içerisinde %1 penisilin/streptomisin ve %10 fetal bovin serumu karışımıyla karbondioksitli inkübatör kullanılarak 37° C ve %5 CO₂'de büyütülmüştür. Hücreler %80 yoğunluğa ulaştıklarında deneysel metotların uygulamasına geçilmiştir. Deneylerde antikarsinojen ajan olarak sentezlenen moleküllerden insan fibroblast hücre hattı kültüründe toksik etki göstermeyen aday moleküller, antikanser denemeleri için 200 µg/ml – 3 µg/ml doz aralığında uygulanmıştır.

3.3.3. İnsan Nöroblastoma Kanseri Hücre Kültürü ve Antikanser Testi

Nöroblastoma SH-SY5Y (ATCC® CRL-2266™) hücre kültürü %1 penisilin/streptomisin ve %10 fetal bovin serumuyla DMEM/F12 (Gibco 11320033) besiyeri içerisinde diğer hücre kültürleriyle aynı (%5 CO₂ ve 37° C sıcaklık) ortamında hücreler %80 yoğunluğa ulaşana kadar büyütüldü. Deneylerde antikarsinojen ajan amacıyla sentezlenmiş moleküllerden insan fibroblast hücre hattı kültüründe toksik etki göstermeyen aday moleküller, antikanser denemeleri için 200 µg/ml – 3 µg/ml doz aralığında uygulandı.

3.3.4. 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl) (MTT) canlılık analizi

Hücreler 96'lık plakada kuyucuk başına 100 µL kültür besiyeri içerisinde 10^4 ($a=5$) hücre bulunacak şekilde, muamele edilen ilaçlar ile birlikte ve ilaçlardan yoksun olarak (kontrol grupları) ekildi. Hücrelerin CO₂ etüvünde 37°C'de 24 saat inkübe edildi ve her bir bölmeye 10 µL MTT karışımı eklendi. Dairesel karıştırıcıda 1 dakika hafifçe karıştırıldıktan sonra CO₂ etüvünde 3-4 saat 37°C'de inkübe edildi. Kültür besiyeri hücre tabakasını dağıtmadan dikkatli bir şekilde her bir bölmeden uzaklaştırıldı. Ardından her bir bölmeye 100 µL çözücü Solüsyon (DMSO) eklenmiştir ve oluşan formazan kristalleri çözüldü. Her bir plakanın absorbansı 570 nm'de mikroparka okuyucu kullanılarak ölçüldü.

3.3.5. Hoechst 33258 Floresan Boyama ile Genotoksik Analizler

Aday moleküllerin genotoksik özelliklerinin belirlenmesi için Hoechst 33258 floresan boyama yöntemi kullanıldı ve mutasyona uğramış çekirdekler invert floresan mikroskop altında belirlendi. HDF-a hücre kültürlerine sentezlenmiş olan moleküller sitotoksik etkinin gözlemlenmediği en yüksek doz olan 200 µg/ ml konsantrasyonunda uygulanmış ve negatif kontrol olarak herhangi bir ilaç uygulamasının olmadığı hücre kültürü kullanıldı ve ardında hücre çekirdek yapısını analiz etmek için 24 saat inkübasyona alındı. İnkübasyon süresinin sonunda, hücreler fosfat tamponlu tuzlu suda çözünmüş %4'lük paraformaldehit ile karanlık ortamda 4°C'de 30 dakika sabitlendi. Ardından hücreler PBS ile yıkanıp, nükleer DNA'lar oda sıcaklığında ve karanlık ortamda 5 dakika boyunca 1 uM Hoechst 33258 floresan boyası ile inkübe edildi. Hücreler floresan mikroskobu (Leica® DM IL LED) altında gözlemlendi ve fotoğraflandı.

3.3.6. Caspaz-3 Testi

Kaspaz aktivitesi ticari olarak bulunan kit kullanılarak yapılmıştır. Aday moleküllerin 200- 100 µg/ml konsantrasyonları hücre kültüründe 24 saat inkübasyonları sonrasında caspaz-3 ölçüm kiti (Caspase-3 Assay Kit Colorimetric ab39401, Cambridge, Birleşik Krallık) kullanılarak üretici şirket tarafından sağlanan metot ile analiz yapıldı. Metotta kuyucukların üst fazı atılmış ve kuyucuklara 100 ul hücre liziz tamponu eklenip

10 dakika buz üzerinde bekletildi. Bekleme sonrasında aynı konsantrasyondaki kuyucuklar aynı tüp içerisinde toplandı. Tüpler 10.000 g de 1 dakika santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrasında süpernatanttan 50 ul kuyucuklara koyuldu. Üzerine 50 ul A solüsyonundan, 5 ul B solüsyonundan eklendi ve plate 37° C de 2 saat beklemeye alındı. İnkübasyon sonrasında 400 nm dalga boyunda mikropilaka okuyucuda ölçüm alındı.

3.4. Antimikrobiyal Analizleri

Bu tez çalışmasında sentezlenen moleküller *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* adlı mikroorganizmalara karşı değerlendirildi.

3.4.1. Agar kuyucuk difüzyon analizi

Sentezlenen 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 numaralı bileşiklerin konsantrasyonu 100 mM ayarlandıktan sonra agar well difüzyonu yöntemi ile antibakteriyel etkinliği değerlendirildi. *E. coli* ve *S. aureus* adlı mikroorganizmalar Luria agarda büyütüldükten sonra Mueller Hinton Broth'da 37° C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Her bir mikroorganizmanın Macfarlandı 0,5'e ayarlandıktan sonra steril bir swab yardımıyla Mueller Hinton Agar (MHA) yüzeyine yayıldı. 6 mm olarak açılan kuyulara hazırlanan bileşiklerden 100 µg/ml konsantrasyonda 100'er µL konuldu. Pozitif kontrol olarak siproflaksasin kullanılırken negatif kontrol olarak sadece hücre kültürü kullanıldı. 37° C'de 24 saat inkübe edildikten sonra zon çapları ölçüldü. Sentezlenen 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 adlı bileşiklerin *E. coli* ATCC 2523 ve *S. aureus* ATCC 25923'a karşı antimikrobiyal etkinliği belirlendi. İnkübasyonun ardından ölçülen zon çapları Tablo 1.'de verildi.

3.4.2. Mikrodilüsyon analizi

Sentezlenen bileşiklerin minimal inhibisyon konsantrasyonunu belirlemek için *E. coli* ve *S. aureus* mikroorganizmaları Mueller Hinton Broth'da büyütüldükten sonra 10⁶ CFU/ml'e ayarlandı. 96'lık plakalara bakteri hücrelerinden 100 µl eklendikten sonra hazırlanan bileşiklerden (100 µg/ml, 50 µg/ml, 25 µg/ml, 12,5 µg/ml, 6,25 µg/ml, 3,12 µg/ml, 1,56 µg/ml, 0,78 µg/ml, 0,39 µg/ml) 100 µl bırakıldı. Pozitif kontrol olarak

siproflaksasin kullanılırken, negatif kontrol olarak yalnızca besiyeri kullanıldı. 37° C’de 24 saat inkübasyona bırakıldı. MİK değeri gözle görülür büyümenin olmadığı konsantrasyon olarak belirlendi. İnkübasyonun ardından 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 numaralı bileşiklerin *E. coli* ve *S. Aureus*’a karşı gözle görülür büyümenin olmadığı minimal inhibisyon konsantrasyonu belirlendi ve Tablo 1.’de verildi.

3.5. İstatiksel Analizler

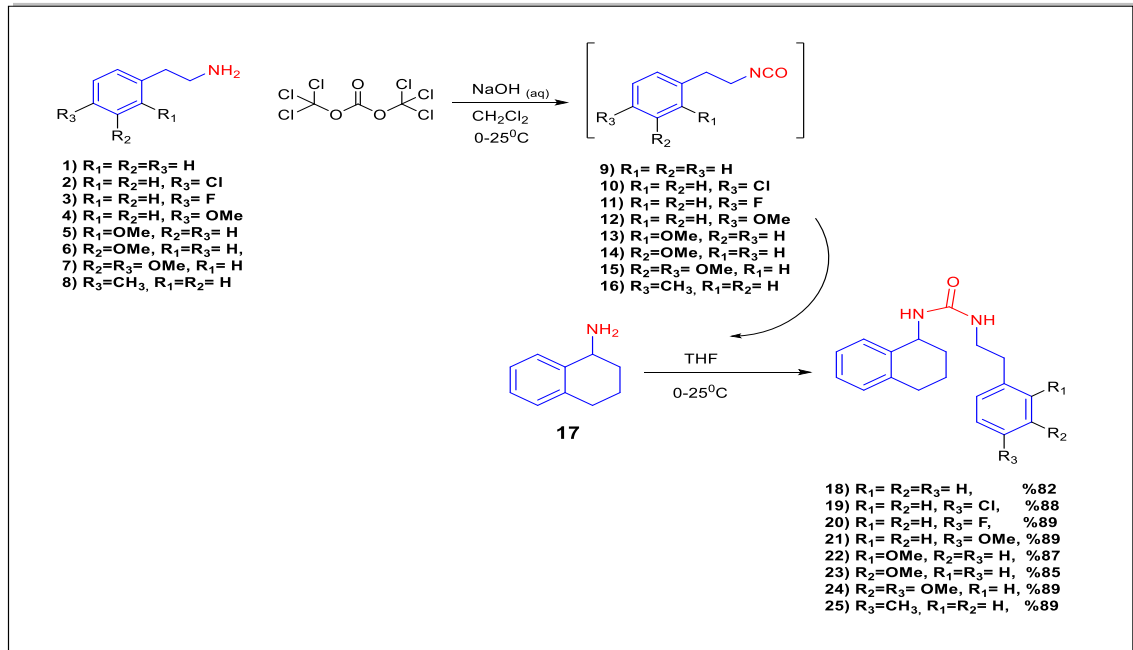
Tez çalışmasında elde edilen sonuçların analizleri Two-way Annova işlemi ile gerçekleştirilmiştir. İlaçların hücreler üzerindeki toksik etkileri Dunnet (kontrole karşı) ve Tukey çoklu kıyaslama analizleriyle ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık düzeyi %5 olarak belirlenmiştir ($p < 0,05$). Hesaplamalar, GraphPad Prism versiyon 7.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

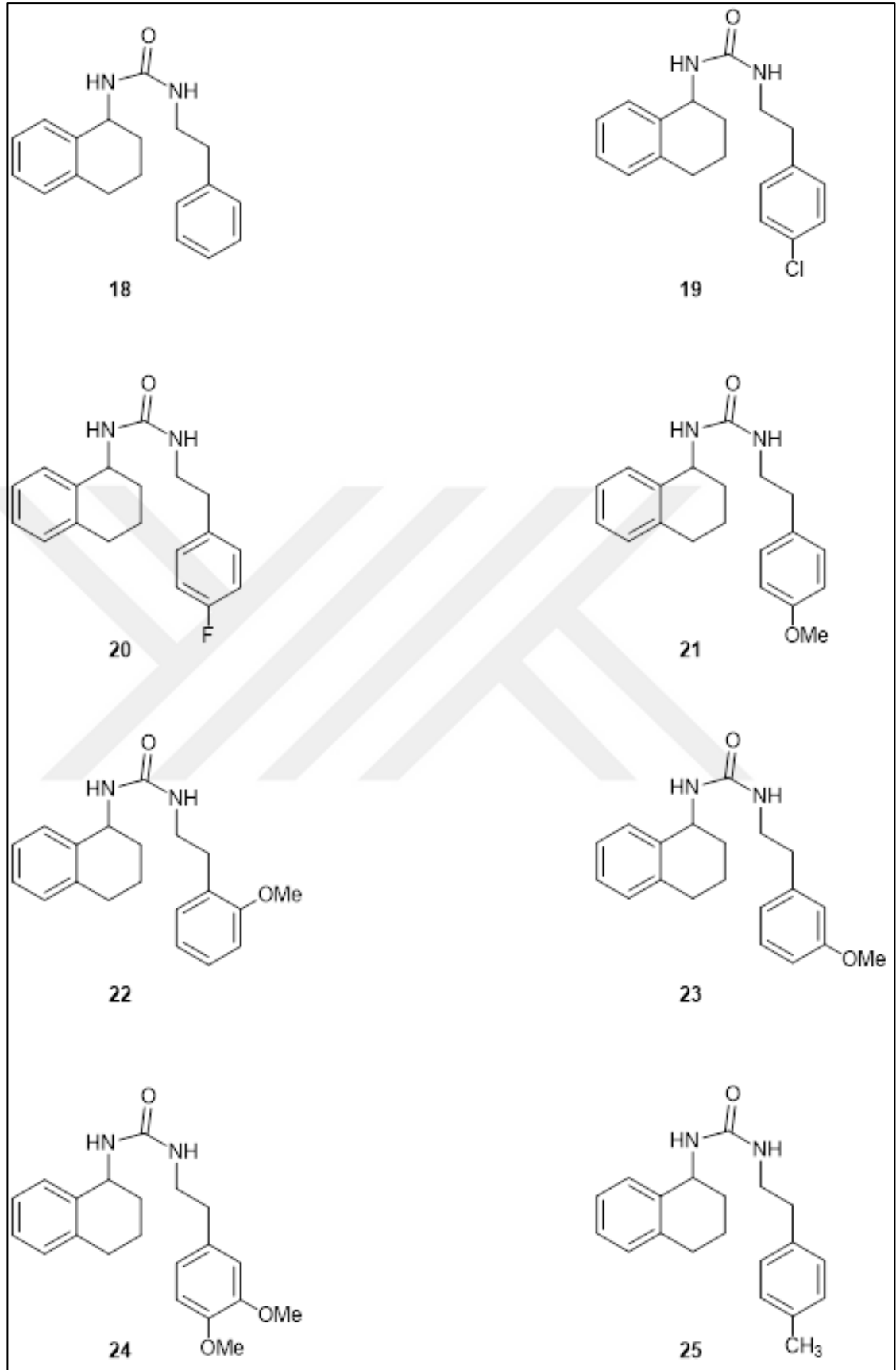
4.1. Sentez Çalışmaları

Daha önce yapılmış olan çalışmalara bakıldığında, üre türevi olan bileşiklerin anti-tüberküler (North et al. 2013), antimalaryal (Zhang et al. 2010) ve bunların yanı sıra önemli olarak antikanser (Li et al. 2009; Schroeder et al. 2001; Wrobel et al. 2016), antimikrobiyal (Francisco et al. 2004; Pandurangan et al. 2014) gibi etkili biyolojik aktivitelerinin olduğu ve hatta bunların birçoğunun çeşitli hastalıklarda tedavi amacıyla kullanıldığını göstermektedir. Bu çalışmaların ortaya sunduğu veriler dışında yapılmış olan başka bir çalışmada fenetilamin ve metoksi süstitüe 1-aminotetralin bazlı üre türevi maddelerin hem antikanser hem de antimikrobiyal özelliklerinin olduğu gösterilmiştir (Akbaba et al. 2022).

Bu tez çalışması kapsamında yukarıda belirtilen şekilde sentezi yapılmış olan üre türevi bileşik (15-22) %85-%90 arası verimler ile tarafımızca ilk defa sentezlenmiştir. Hedeflenen bileşiklerin sentez şeması Şekil 4.1’de verilmiştir. Sentezi gerçekleştirilmiş olan ürünlerin yapıları ise Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Yeni üre türevi bileşiklerin sentez şeması

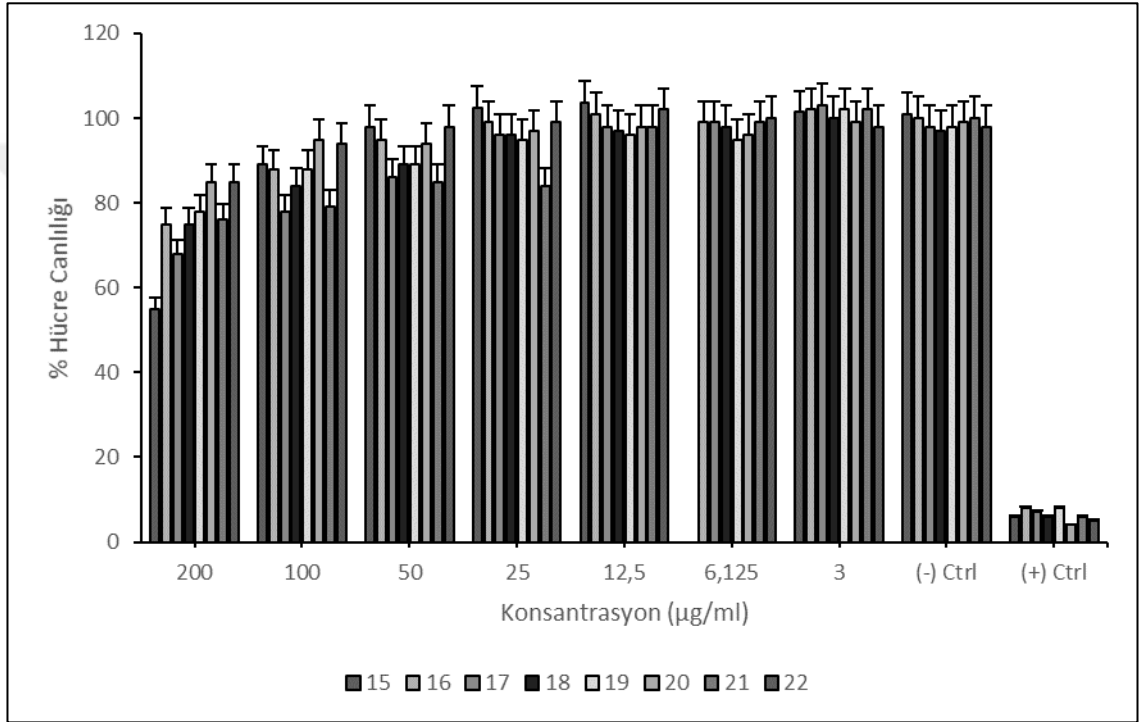


Şekil 4.2. Sentezlenen üre türevi moleküller (18-25)

4.2. Biyogüvenlik Çalışmaları

4.2.1. Sitotoksosite analizleri

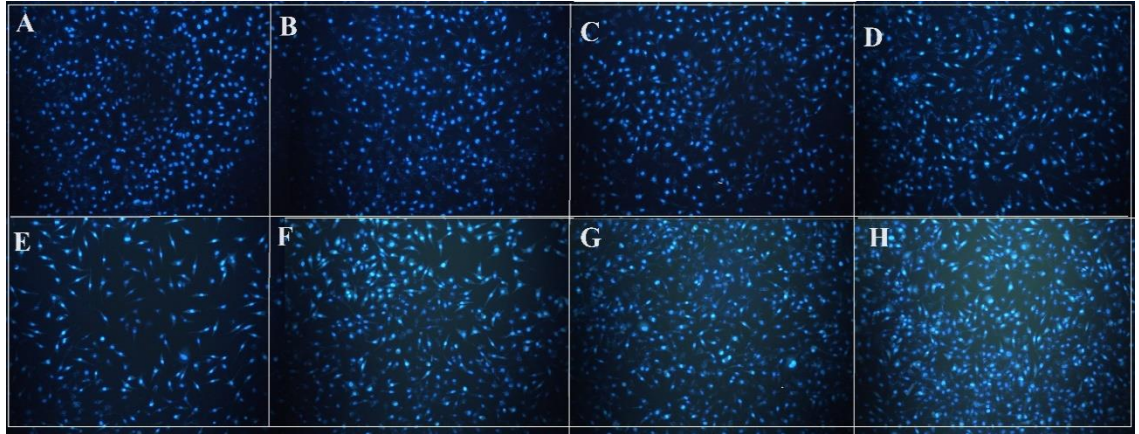
Çalışmada sentezlenmiş olan üre türevi bileşiklerin insan fibroblast hücre hattı (HDF- α) üzerinde yapılmış olan sitotoksosite çalışmalarının sonuçları Şekil. 4.3 de verilmiştir.



Şekil 4.3. Sentezlenen aday antikanser moleküllerinin sağlıklı insan fibroblast (HDF- α) hücrelerindeki sitotoksosite analizleri.

4.2.2. Genotoksosite analizleri

Sentezlenmiş olan yeni üre türevi bileşiklerin sitotoksosite analizleri sonrasında belirlenen toksik olmayan en yüksek dozda (200 µg/ ml), çekirdek mutasyonlarını tespit etmek için HDF- α hücre hattında 24 saat muamelesi sonrasında yapılan Hoechst 33258 floresan boyası ile çekirdek yapısı analizleri Şekil 4.4'de ve mutasyon sayımı Çizelge 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.4. Sentezlenen aday antikanser moleküllerin Hoechst 33258 floresan boyama tekniğiyle çekirdek anomalilerinin tespiti. Sırasıyla (A= 18- H=25).

Çizelge 4.1. Sentezlenmiş moleküllerin İnsan dermal fibroblast (HDFa) hücre kültüründe 24 saat (200 µg/mL) uygulaması sonucunda incelenen çekirdek anomalileri (ÇA). (MN: Mikro Nükleus, üslü harfler (^a) istatistiksel olarak benzer grupları temsil eder.

Uygulama	Çekirdek Anomalileri (ÇA)			
	Toplam MN	Toplam Loblu	Toplam Çentikli	Ortalama ÇA/1000 Hücre ± SS
(-) Kontrol	5	3	4	0.012 ± 0.002 ^a
Molekül 18	4	5	5	0.014 ± 0.001 ^a
Molekül 19	5	4	4	0.013 ± 0.002 ^a
Molekül 20	6	3	3	0.012 ± 0.003 ^a
Molekül 21	4	3	5	0.012 ± 0.002 ^a
Molekül 22	5	5	4	0.014 ± 0.003 ^a
Molekül 23	4	5	4	0.013 ± 0.001 ^a
Molekül 25	5	4	3	0.012 ± 0.003 ^a
Molekül 25	4	6	3	0.013 ± 0.003 ^a

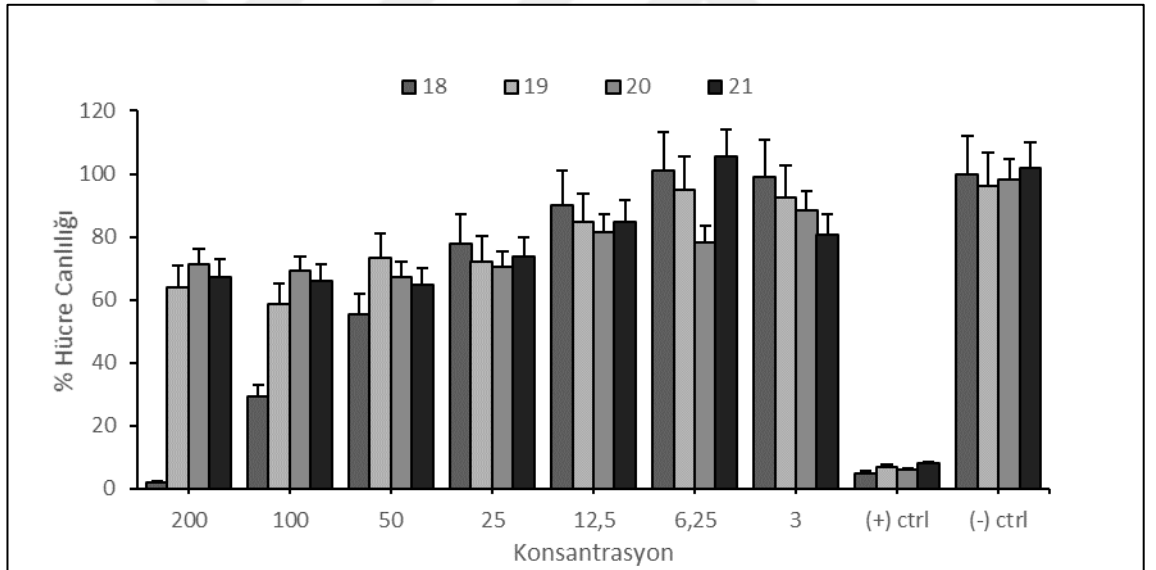
4.3. Antikanser Analizler

4.3.1. U87-MG hücre hattına uygulanan üre türevlerinin antikanser sonuçları

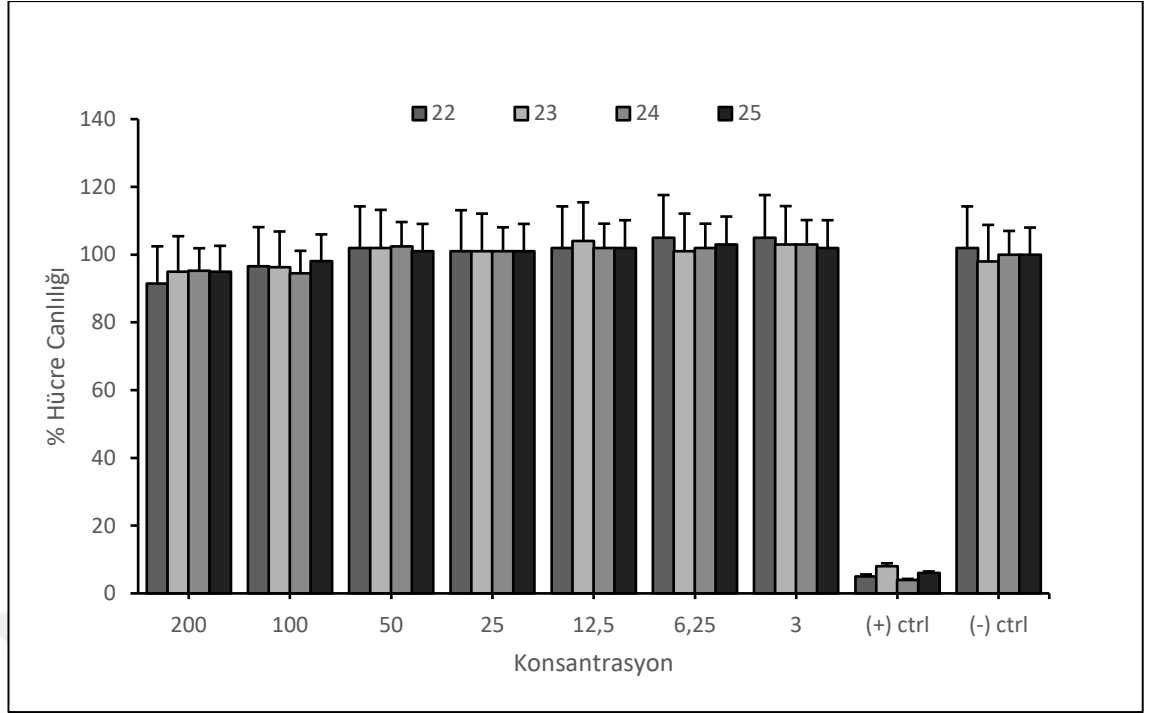
Özgeriş ve ark. yaptığı çalışmada 1-aminotetralin içeren bazı üre türevi bileşiklerini sentezlenmiş ve bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Çalışmada

sentezledikleri üre türevlerini glioblastoma kanseri hücre hattında antikanser aktivitesini incelemişler ve etkili olduğunu göstermişlerdir (Özgeriş et al. 2017). Çalışmamızda sentezlemiş olduğumuz üre türevlerinden **(18-21)** numaralı bileşiklerin **(22-25)** numaralı bileşiklere kıyasla U87-MG hücrelerinde canlılık oranını daha fazla azalttığı, dolayısıyla daha yüksek antikanser etkiye sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara bakıldığında yüksek dozlarda en düşük canlılık **18** numaralı molekülde belirlenmiştir. **19, 20 ve 21** numaralı bileşiklerde ise canlılığın **22-25** numaralı bileşiklerden daha düşük olduğu fakat **15** numaralı bileşik kadar etkili olmadığı belirlenmiştir.

Sitotoksikite ve genotoksikite çalışmaları sonrasında sentezlenmiş olan üre türevi bileşiklerin sitotoksik ve genotoksik olmadığı belirlenen en yüksek doz aralığında (200 µg/ml – 3 µg/ml) 24 saat boyunca U87-MG hücre hattına uygulaması sonrası elde edilen canlılık sonuçları Şekil 4.5 ve Şekil 4.6’te verilmiştir.



Şekil 4.5. Aday moleküller 18-21’nin glioblastoma (U87-MG) hücre hattında antikanser özelliklerinin canlılık analizleriyle belirlenmesi.

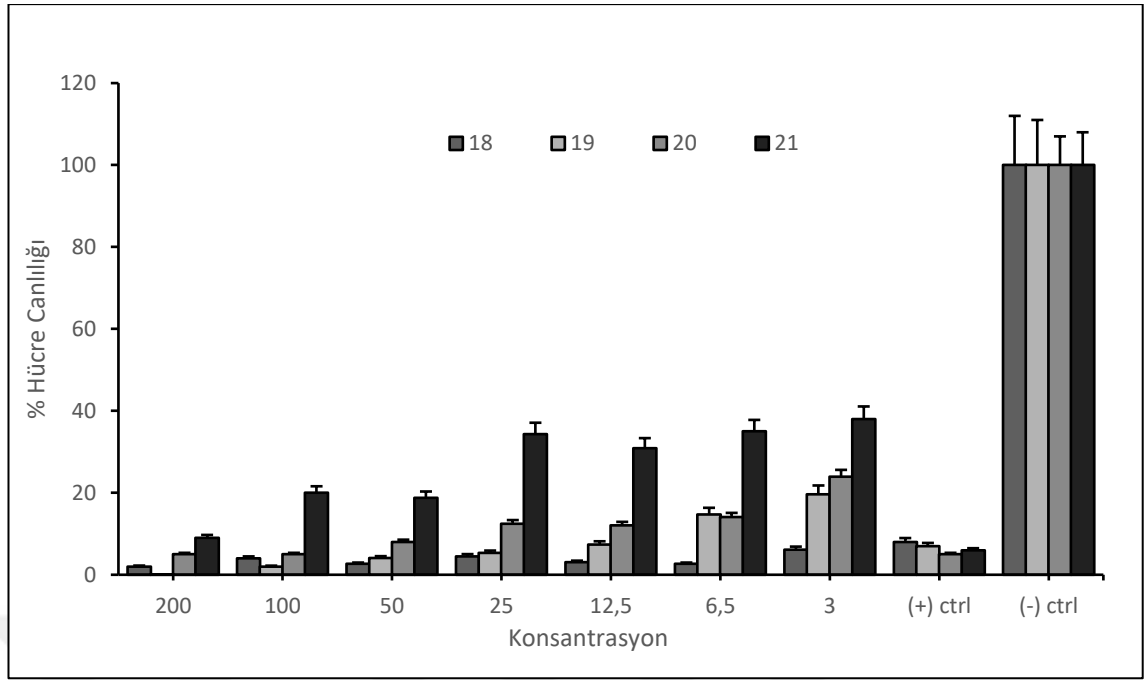


Şekil 4.6. Aday moleküller 22-25'nin glioblastoma (U87-MG) hücre hattında antikanser özelliklerinin canlılık analizleriyle belirlenmesi.

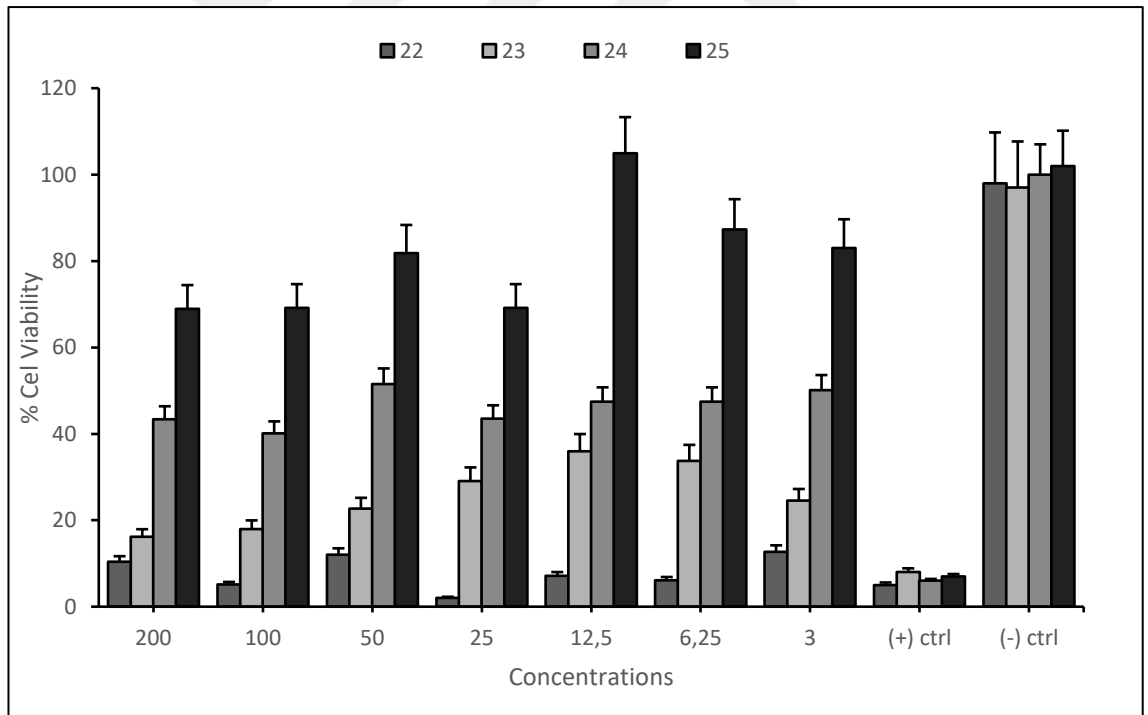
4.3.2. SH-SY5Y hücre hattına uygulanan üre türevlerinin antikanser sonuçları

Akbaba ve ark. yakın zamanda yapmış olduğu bir çalışmada üre türevi olan bileşiklerin antibakteriyel aktivitesinin yanı sıra SH-SY5Y hücrelerinde antikanser etkilerinin de olduğunu göstermişlerdir (Akbaba et al. 2024). Bu çalışmaya paralel olarak, sentezlemiş olduğumuz üre türevi ilaçların da aynı hücre hattı üzerinde antikanser aktiviteye sahip oldukları belirlendi. **18**'in en düşük konsantrasyonlarında bile diğer moleküllere kıyasla daha düşük canlılık oranını gösterdiği,

Çalışmada antikanser amacıyla sentezlenmiş olan yeni üre türevi bileşiklerin nöroblastoma kanseri hücre hattında, HDF- α hücre hattında sitotoksik ve genotoksik olmadığı belirlenen 200 $\mu\text{g/ml}$ – 3 $\mu\text{g/ml}$ dozlarda 24 saat uygulaması sonrasında elde edilmiş olan hücre canlılığı sonuçları Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'da gösterilmiştir.



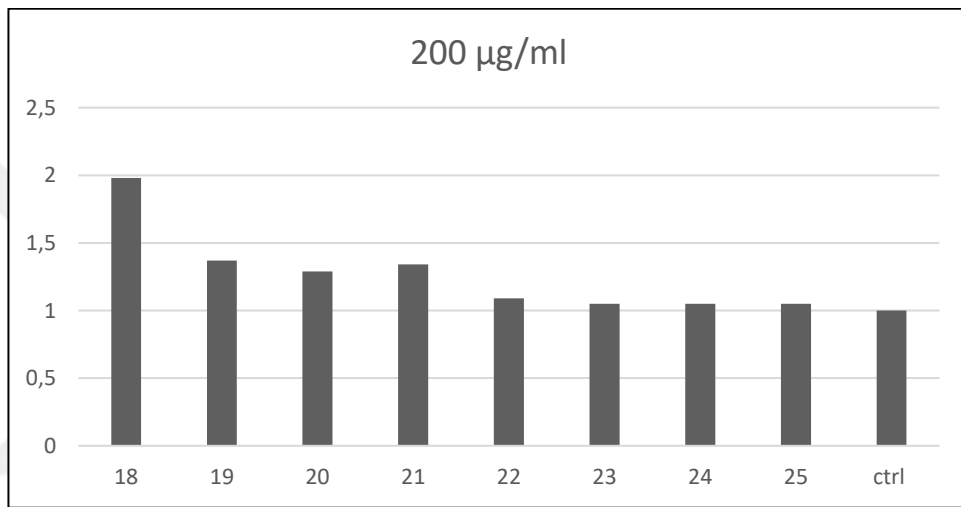
Şekil 4.7. Aday moleküller 18-21'nin glioblastoma (SH-SY5Y) hücre hattında antikanser özelliklerinin canlılık analizleriyle belirlenmesi.



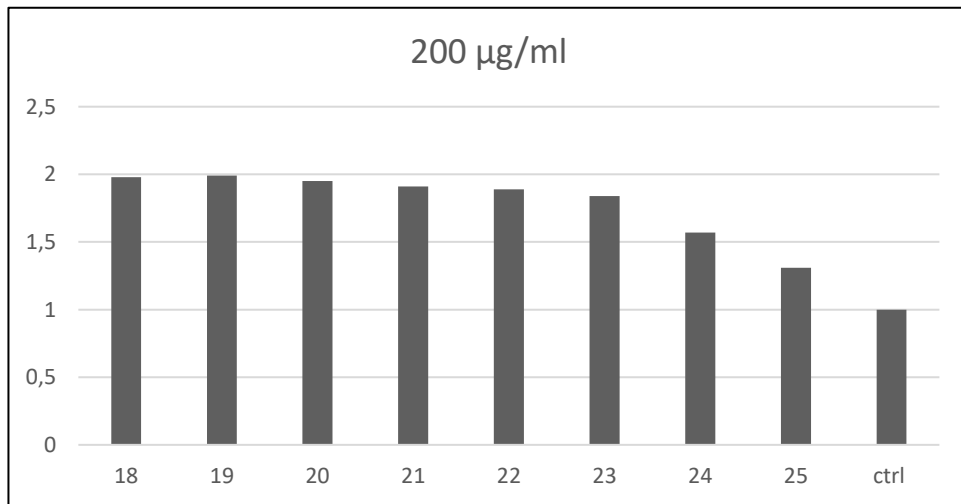
Şekil 4.8. Aday moleküller 22-25'nin glioblastoma (SH-SY5Y) hücre hattında antikanser özelliklerinin canlılık analizleriyle belirlenmesi.

4.3.3. Caspaz-3 sonuçları

Antikanser çalışmalarına ek olarak kanser hücrelerinin apoptoz ile ölümlerini belirlemek için yaptığımız caspaz-3 testinde antikanser denemelerinde kullanılan en yüksek doz olan 200 µg/ml konsantrasyonu kullanılmıştır. Caspaz-3 testi sonrasında elde edilen veriler kanser hücrelerinin ölüm oranlarıyla ilişkili olarak caspaz aktivitelerinin doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen caspaz-3 sonuçları Şekil 4.9. ve Şekil 4.10' de gösterilmiştir.



Şekil 4.9. Sentezlenen üre türevi bileşiklerin U87-MG hücrelerindeki caspaz aktiviteleri



Şekil 4.10. Sentezlenen üre türevi bileşiklerin SH-SY5Y hücrelerindeki caspaz aktiviteleri

4.4. Antimikrobiyal Analizler

Kanser tedavisi sırasında hastalardaki bağışıklık sisteminin zayıflaması hastaların kanserle verdiği mücadelenin yanında bakteriyel enfeksiyonlar ile de savaşmasına neden olmaktadır. Kanser tedavisi sırasında hastaya verilen kemoterapi ilaçları hastaların bağışıklık sistemlerinin zayıflamasına ve bunun sonucunda hastaların dışarıdan veya içeriden kaynaklı bakteriyel enfeksiyonlar geçirmesine neden olmaktadır. Bu nedenle kanser tedavisinde hastalara ek olarak antibiyotik tedavileri de uygulanmaktadır (Ghanem et al. 2021).

Kanser tedavisi gören hastaların birden fazla ilaç ve yöntemle tedavi görmemeleri amacıyla sentezlemiş olduğumuz üre türevi moleküllerin antimikrobiyal etkilerini de belirlemek amacıyla bir dizi antimikrobiyal çalışmalar yapılmıştır.

4.4.1. Agar kuyucuk difüzyon ve mikro dilüsyon sonuçları

Daha önceden yapılmış olan üre türevi bileşiklerin sentezlendiği ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin olduğu gösterilmiştir (Waseer 2018). Bu çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da sentezlemiş olduğumuz üre türevi bileşiklerin de antimikrobiyal ve antibiyofil analizlerinde oldukça etkili bulgular elde edildi. Bu bulgular antimikrobiyal analizler agar kuyucuk difüzyon testi ve mikro dilüsyon testi olarak yapılmış ve elde edilen bulgular Çizelge 4.2’ de gösterilmiştir.

Elde edilen bu veriler sonucunda kontrol grubu olan piyasada antibakteriyel ajan olarak satılan siproflaksasin ilacına göre sentezlemiş olduğumuz yeni üre türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkinliğinin tüm moleküllere kıyasla ortalama yarısı kadar olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında üre türevi moleküllerin piyasada ticari olarak satılan antibakteriyel ilaçlara kıyasla etkinliğinin kabul edilebilir bir düzeyde olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.2. Sentezlenen üre türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi

Bileşikler	Agar Kuyucuk Difüzyon (mm)*		MİK (ug/ml)	
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
Molekül 18	17	16	25	12,5
Molekül 19	19	17	12,5	12,5
Molekül 20	16	15	25	25
Molekül 21	14	18	25	12,5
Molekül 22	15	16	25	12,5
Molekül 23	15	16	12,5	12,5
Molekül 24	16	17	12,5	12,5
Molekül 25	15	15	25	25
CIP**	39	39	0,78	0,78

* Kuyu çapı dahil edilmiştir.

**Siproflaksasin

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak yaptığımız bu tez çalışması kapsamında fenetilamin bazlı yeni üre türevleri **(18-25)** başarılı ve yüksek verimli bir şekilde sentezlenmiş ve literatüre kazandırılmıştır. Ayrıca elde edilen bu üre türevi bileşiklerin HDF- α hücre hattında sitotoksik ve genotoksik etkileri, U87-MG ve SH-SY5Y hücre hatlarındaki antikanser ve *E. coli* ile *S. aureus* bakterilerinde antimikrobiyal denemeleri *in vitro* olarak yapılmıştır. Bu bağlamda kanser hastalarının tedavisinde hastalara bağışıklık sistemlerine yardımcı olmak amacıyla antibiyotik kullanımının önüne geçilebileceği anlaşılmıştır.

5.1. Sonuç

Biyogüvenlik çalışmaları olarak, sitotoksisite analizleri çalışmalarında; sentezlediğimiz yeni üre türevlerinin **(18-25)** HDF- α hücre hattında önemli bir düzeyde sitotoksik etkiye neden olmadıkları tespit edilmiştir. Genotoksisite analizleri çalışmalarında; sentezlemiş olduğumuz yeni üre türevlerinin **(18-25)** HDF- α hücreleri üzerinde genotoksik bir etki göstermediği belirlenmiştir.

Antikanser çalışmalar olarak, glioblastoma antikanser çalışmalarında; yeni üre türevi sentezlerimizden **(18)**'in U87-MG hücre hattı üzerinde en yüksek antikanser etkiyi gösteren bileşik olduğu; **(19-21)**'in daha az bir antikanser etkinliği gösterdiği; molekül **(19-22)**'nin bir antikanser etkinliğinin olmadığı tespit edilmiştir. Nöroblastoma antikanser çalışmalarında; sentezlediğimiz yeni üre türevlerinden en yüksek **(18)** en düşük **(25)** olmasının yanında tüm bileşiklerin antikanser etkinliğinin olduğu tespit edilmiştir.

Antimikrobiyal çalışmalar olarak, agar kuyucuk difüzyon çalışmalarında; kontrol gruplarıyla kıyaslandığında tüm bileşiklerin tamamının **(18-25)** antimikrobiyal etkinliğinin olduğu belirlenmiştir. Mikro dilüsyon çalışmalarında; sentezlemiş olduğumuz tüm moleküllerin **(18-25)** iki bakteri türünde de ortalama 12.5 mM dozunun MİK değeri olduğu tespit edilmiştir.

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarına ek olarak etidyum bromür boyamasıyla bakteriler boyanmış ve floresan mikroskop altında görüntülenmiştir. Bu veriler de antimikrobiyal çalışmalara destek niteliğindedir.

5.2. Öneriler

Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, bu tez çalışmasında yapmış olduğumuz fenetilamin bazlı yeni üre türevlerinin sitotoksik ve genotoksik etkiye neden olmadığı; düşük miktarda glioblastoma kanserine ve yüksek miktarda nöroblastoma kanserine karşı etkili olduğu; aynı zamanda antimikrobiyal etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda sentezlemiş olduğumuz fenetilamin bazlı üre türevlerinin antikanser ilaç olarak kullanılabileceği ve kanser tedavisi sırasında bağışıklık sistemine yardımcı olmak amacıyla kullanılan antibiyotiklere ihtiyaç olmayacağı ön görülmektedir.

Gelecekte yapılacak olan çalışmalar ile kanser hücrelerinin ölümünü apoptoz ile olduğunu belirlemiş olduğumuz üre türevi moleküllerin **(18-25)** hangi yollar kullanılarak apoptoza neden olduğu belirlenerek literatüre kazandırılması, bu moleküllerin ilaç olma yolunda etkinliğini arttıracaktır.

Yapmış olduğumuz *in vitro* çalışmalar ışığında ilk defa sentezlenmiş olan yeni fenetilamin bazlı üre türevlerinin ileride yapılacak olan *in vivo* ve faz çalışmaları sonrası potansiyel kanser ilacı olabileceği ümit edilmektedir.

KAYNAKLAR

- Abbruzzese, J. L. and Lippman, S. M. 2004. The convergence of cancer prevention and therapy in early-phase clinical drug development. *Cancer Cell*, 6(4), 321–326.
- Abels, J. C., Gorham, A. T., Pack, G. T. and Rhoads, C. P. 1941. Metabolic studies in patients with cancer of the gastro-intestinal tract. I. plasma vitamin A levels in patients with malignant neoplastic disease, particularly of the gastro-intestinal tract. *The Journal of Clinical Investigation*, 20(6), 749–764.
- Adhami, V. M. and Mukhtar, H. 2016. Prostate cancer chemoprevention by dietary agents: advocating a personalized multi-agent approach. *Critical Dietary Factors in Cancer Chemoprevention*, Springer, 13–29, New York.
- Akbaba, Y., Kacı, F. N., Arslan, M. E., Göksü, S., Mardinoğlu, A. and Türkez, H. 2024. Novel tetrahydronaphthalen-1-yl-phenethyl ureas: synthesis and dual antibacterial-anticancer activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 39(1), 2286925.
- Akbaba, Y., Kacı, F. N. and Göksu, S. 2022. Substituted tetrahydronaphthalen-1-yl-phenethyl ureas: synthesis, characterization, and biological evaluations. *ChemistrySelect*, 7(15), e202200450.
- Aksoy, M., Erdem, S. and Din Col, G. 1974. Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. *Blood*, 44(6), 837–841.
- Althouse, R., Huff, J., Tomatis, L. and Willbourn, J. 1980. An evaluation of chemicals and industrial processes associated with cancer in humans based on human and animal data. *Cancer Research*, 40(1), 1–12.
- America, I. D. S. of. 2010. The 10×'20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clinical Infectious Diseases*, 50(8), 1081–1083.
- Argilés, G., Saunders, M. P., Rivera, F., Sobrero, A., Ponce, C. G., Cascinu, S., Van Cutsem, E., Macpherson, I. R., Strumberg, D. and Köhne, C.-H. 2015. Regorafenib plus modified FOLFOX6 as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a phase II trial. *European Journal of Cancer*, 51(8), 942–949.
- Balaban, R. S., Nemoto, S. and Finkel, T. 2005. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 120(4), 483–495.
- Behin, A., Hoang-Xuan, K., Carpentier, A. F. and Delattre, J. Y. 2003. Primary brain tumours in adults. *Lancet*, 361(9354), 323–331.
- Benson, A. B. 1993. Oltipraz: a laboratory and clinical review. *Journal of Cellular Biochemistry*, 53(17), 278–291.
- Birt, D. F., Pinch, H. J., Barnett, T., Phan, A. and Dimitroff, K. 1993. Inhibition of skin tumor promotion by restriction of fat and carbohydrate calories in sencar mice. *Cancer Research*, 53(1), 27–31.

- Bolton, M. G., Muñoz, A., Jacobson, L. P., Groopman, J. D., Maxuitenko, Y. Y., Roebuck, B. D. and Kensler, T. W. 1993. Transient intervention with oltipraz protects against aflatoxin-induced hepatic tumorigenesis. *Cancer Research*, 53(15), 3499–3504.
- Boone, C. W., Kelloff, G. J. and Malone, W. E. 1990. Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials: a review. *Cancer Research*, 50(1), 2–9.
- Bradbury, J. 2000. Add colorectal cancer to list of smoking-associated cancers, say experts. *The Lancet*, 356(9247), 2072.
- Bueding, E., Dolan, P. and Leroy, J. P. 1982. The antischistosomal activity of oltipraz. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 37(2), 293–303.
- Burt Wolbach, S. and Howe, P. R. 1925. Tissue changes following deprivation of fat-soluble a vitamin. *Journal of Experimental Medicine*, 42(6), 753–777.
- Campas, C., Bolos, J. and Castaner, R. 2009. Tivozanib. *Drugs of the Future*, 34(10), 793.
- Campisi, J. 2005. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell*, 120(4), 513–522.
- Caragay, A. B. 1992. Cancer-preventive foods and ingredients. *Food Technology*, 4, 65–68.
- Cho, E., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Beeson, W. L., van den Brandt, P. A., Colditz, G. A., Folsom, A. R., Fraser, G. E., Freudenheim, J. L. and Giovannucci, E. 2004. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(13), 1015–1022.
- Coates, A. R. M., Halls, G. and Hu, Y. 2011. Novel classes of antibiotics or more of the same? *British Journal of Pharmacology*, 163(1), 184–194.
- De Vries, N. and De Flora, S. 1993. N-acetyl-l-cysteine. *Journal of Cellular Biochemistry*, 53(17), 270–277.
- DeLaat, C. A. and Lampkin, B. C. 1992. Long-term survivors of childhood cancer: evaluation and identification of sequelae of treatment. *Cancer Journal for Clinicians*, 42(5), 263–282.
- DiMarco-Crook, C. (2018). Combination regimens using dietary components for the chemoprevention of colorectal cancer and inflammation. PhD Thesis. Massachusetts Amherst University, College of Natural Sciences, The Department of Food Science, 168, Massachusetts.
- Doll, R. and Peto, R. 1981. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the united states today. *Journal of the National Cancer Institute*, 66(6), 1192–1308.

- Dunzendorfer, U. 1981. The effect of alpha-difluoromethyl-ornithine on tumor growth, acute phase reactants, beta-2-microglobulin and hydroxyproline in kidney and bladder carcinomas. *Urologia Internationalis*, 36(2), 128–136.
- Dutt, R. and Madan, A. K. 2015. In silico classification models for anticancer drugs. *Frontiers in Anti-Cancer Drug Discovery*, 5, 115.
- Ediriweera, M. K., Tennekoon, K. H. and Samarakoon, S. R. 2019. In vitro assays and techniques utilized in anticancer drug discovery. *Journal of Applied Toxicology*, 39(1), 38–71.
- Findlay, G. M. 1928. Ultra-violet light and skin cancer. *The Lancet* 29, 3.
- Fraga, C. G., Motchnik, P. A., Shigenaga, M. K., Helbock, H. J., Jacob, R. A. and Ames, B. N. 1991. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(24), 11003–11006.
- Francisco, G. D., Li, Z., Albright, J. D., Eudy, N. H., Katz, A. H., Petersen, P. J., Labthavikul, P., Singh, G., Yang, Y. and Rasmussen, B. A. 2004. Phenyl thiazolyl urea and carbamate derivatives as new inhibitors of bacterial cell-wall biosynthesis. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14(1), 235–238.
- Fujimaki, Y. 1926. Formation of gastric carcinoma in albino rats fed on deficient diets. *The Journal of Cancer Research*, 10(4), 469–477.
- Ghanem, S., Kim, C. J., Dutta, D., Salifu, M. and Lim, S. H. 2021. Antimicrobial therapy during cancer treatment: Beyond antibacterial effects. *Journal of Internal Medicine*, 290(1), 40–56.
- Groopman, J. D., Wogan, G. N., Roebuck, B. D. and Kensler, T. W. 1994. Molecular biomarkers for aflatoxins and their application to human cancer prevention. *Cancer Research*, 54, 1907–1911.
- Guarente, L. and Picard, F. 2005. Calorie Restriction the SIR2 Connection. *Cell*, 120(4), 473–482.
- Gündüz, M. G., Uğur, S. B., Güney, F., Özkul, C., Krishna, V. S., Kaya, S., Sriram, D. and Doğan, Ş. D. 2020. 1, 3-Disubstituted urea derivatives: synthesis, antimicrobial activity evaluation and in silico studies. *Bioorganic Chemistry*, 102, 104104.
- Harley, N. H. and Harley, J. H. 1990. Potential lung cancer risk from indoor radon exposure. *Cancer Journal for Clinicians*, 40(5), 265–275.
- Harman, D. 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3), 298–300.
- Henderson, B. E., Ross, R. K. and Pike, M. C. 1993. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science*, 259(5095), 633–638.

- Herity, B., Moriarty, M., Bourke, G. J. and Daly, L. 1981. A case-control study of head and neck cancer in the Republic of Ireland. *British Journal of Cancer*, 43(2), 177.
- Hsi, L. C., Xi, X., Lotan, R., Shureiqi, I. and Lippman, S. M. 2004. The histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid induces apoptosis via induction of 15-lipoxygenase-1 in colorectal cancer cells. *Cancer Research*, 64(23), 8778–8781.
- Infante, P. F., Wagoner, J. K., Rinsky, R. A. and Young, R. J. 1977. Leukaemia in benzene workers. *Lancet*, 2(8028), 76–78.
- Ip, C., Lisk, D. J. and Scimeca, J. A. 1994. Potential of food modification in cancer prevention. *Cancer Research*, 54, 1957–1959.
- Islami, F., Goding Sauer, A., Miller, K. D., Siegel, R. L., Fedewa, S. A., Jacobs, E. J., McCullough, M. L., Patel, A. V., Ma, J. and Soerjomataram, I. 2018. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 31–54.
- Jack Cecil Drummond, B. 1920. The nomenclature of the so-called accessory food factors (vitamins). *Biochemical Journal*, 14(5), 660.
- Jemal, A., Murray, T., Ward, E., Samuels, A., Tiwari, R. C., Ghafoor, A., Feuer, E. J. and Thun, M. J. 2005. Cancer statistics, 2005. *Cancer Journal for Clinicians*, 55(1), 10–30.
- Johnson, E. S., Parsons, W., Weinberg, C. R., Shore, D. L., Mathews, J., Patterson, D. G. and Needham, L. L. 1992. Current serum levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in phenoxy acid herbicide applicators and characterization of historical levels. *Journal of the National Cancer Institute* 84(21), 1648-1653.
- Key, T. J., Allen, N. E., Spencer, E. A. and Travis, R. C. 2002. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet*, 360(9336), 861–868.
- Kirkwood, T. B. L. 2005. Understanding the odd science of aging. *Cell*, 120(4), 437–447.
- Kojima, T., Tanaka, T., Kawamori, T., Hara, A. and Mori, H. 1993. Chemopreventive effects of dietary D, L- α -difluoromethylornithine, an ornithine decarboxylase inhibitor, on initiation and postinitiation stages of diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis. *Cancer Research*, 53(17), 3903–3907.
- Lasnitzki, I. 1955. The influence of a hypervitaminosis on the effect of 20-methylcholanthrene on mouse prostate glands grown in vitro. *British Journal of Cancer*, 9(3), 434.
- Li, H.-Q., Lv, P.-C., Yan, T. and Zhu, H.-L. 2009. Urea derivatives as anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 9(4), 471–480.
- Lin, D., Wang, M., Chen, Y., Gong, J., Chen, L., Shi, X., Lan, F., Chen, Z., Xiong, T. and Sun, H. 2021. Trends in intracranial glioma incidence and mortality in the United States, 1975-2018. *Frontiers in Oncology*, 11, 748061.

- Lippman, S. M., Kessler, J. F. and Meyskens, F. L. 1987. Retinoids as preventive and therapeutic anticancer agents (Part I). *Cancer Treatment Reports*, 71(4), 391–405.
- Loeb, L. A., Abbotta, J., Ernster, V. L., Warner, K. E. and Laszlo, J. 1984. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Research*, 44(12), 5940-5958.
- Lombard, D. B., Chua, K. F., Mostoslavsky, R., Franco, S., Gostissa, M. and Alt, F. W. 2005. DNA repair, genome stability, and aging. *Cell*, 120(4), 497–512.
- Love, R. R., Carbone, P. P., Verma, A. K., Gilmore, D., Carey, P., Tutsch, K. D., Pomplun, M. and Wilding, G. 1993. Randomized phase I chemoprevention dose-seeking study of α -difluoromethylornithine. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(9), 732–737.
- March, H. C. and Philadelphia, P. 1944. Leukemia in radiologists. *Radiology* 43(3), 275–278.
- Marnett, L. J. 1992. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Research*, 52(20), 5575–5589.
- Matsui, J., Funahashi, Y., Uenaka, T., Watanabe, T., Tsuruoka, A. and Asada, M. 2008. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clinical Cancer Research*, 14(17), 5459–5465.
- Matsuo, K., Hamajima, N., Shinoda, M., Hatooka, S., Inoue, M., Takezaki, T. and Tajima, K. 2001. Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. *Carcinogenesis*, 22(6), 913–916.
- Melamed, M. R. 1972. Diagnostic cytology of urinary tract carcinoma: a review of experience with spontaneous and carcinogen induced tumors in man. *European Journal of Cancer* (1965), 8(3), 287–292.
- Miller, K. D., Siegel, R. L., Lin, C. C., Mariotto, A. B., Kramer, J. L., Rowland, J. H., Stein, K. D., Alteri, R. and Jemal, A. 2016. Cancer treatment and survivorship statistics. *Cancer Journal for Clinicians*, 66(4), 271–289.
- Morel, C. M., Lindahl, O., Harbarth, S., de Kraker, M. E. A., Edwards, S. and Hollis, A. 2020. Industry incentives and antibiotic resistance: an introduction to the antibiotic susceptibility bonus. *The Journal of Antibiotics*, 73(7), 421–428.
- Neidle, S. 2011. *Cancer drug design and discovery*. Elsevier. 98. London.
- Newman, D. J. and Cragg, G. M. 2016. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*, 79(3), 629–661.
- North, E. J., Scherman, M. S., Bruhn, D. F., Scarborough, J. S., Maddox, M. M., Jones, V., Grzegorzewicz, A., Yang, L., Hess, T. and Morisseau, C. 2013. Design, synthesis and anti-tuberculosis activity of 1-adamantyl-3-heteroaryl ureas with

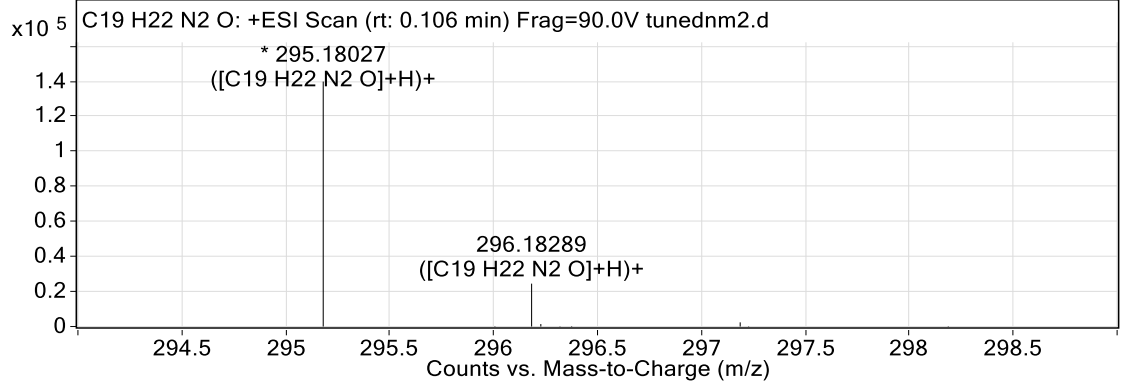
- improved in vitro pharmacokinetic properties. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 21(9), 2587–2599.
- Özgeriş, B., Akbaba, Y., Özdemir, Ö., Türkez, H. and Göksu, S. 2017. Synthesis and anticancer activity of novel ureas and sulfamides incorporating 1-aminotetralins. *Archives of Medical Research*, 48(6), 513–519.
- Paget, C. J., Kisner, K., Stone, R. L. and DeLong, D. C. 1969. Heterocyclic substituted ureas. II. immunosuppressive and antiviral activity of benzothiazolyl- and benzoxazolylureas. *Journal of Medicinal Chemistry*, 12(6), 1016–1018.
- Pandurangan, K., Kitchen, J. A., Blasco, S., Paradisi, F. and Gunnlaugsson, T. 2014. Supramolecular pyridyl urea gels as soft matter with antibacterial properties against MRSA and/or *E. coli*. *Chemical Communications*, 50(74), 10819–10822.
- Parish, L. C. 1980. The history of tropical dermatology and the 1907 international congress of dermatology. *International Journal of Dermatology*, 19(8), 474–477.
- Peto, J. 2001. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature*, 411(6835), 390–395.
- Potter, J. D. 1999. Colorectal cancer: molecules and populations. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(11), 916–932.
- Poynter, J. N., Gruber, S. B., Higgins, P. D. R., Almog, R., Bonner, J. D., Rennert, H. S., Low, M., Greenson, J. K. and Rennert, G. 2005. Statins and the risk of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 352(21), 2184–2192.
- Reddy, B. S., Rao, C. V, Rivenson, A. and Kelloff, G. 1993. Chemoprevention of colon carcinogenesis by organosulfur compounds. *Cancer Research*, 53(15), 3493–3498.
- Roebuck, B. D., Baumgartner, K. J. and MacMillan, D. L. 1993. Caloric restriction and intervention in pancreatic carcinogenesis in the rat. *Cancer Research*, 53(1), 46–52.
- Sandler, R. S., Lyles, C. M., Peipins, L. A., Mcauliffe, C. A., Woosley, J. T. and Kupper, L. L. 1993. Diet and risk of colorectal adenomas: macronutrients, cholesterol, and fiber. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(11), 884–891.
- Sankaranarayanan, R. 2014. Screening for cancer in low-and middle-income countries. *Annals of Global Health*, 80(5), 412–417.
- Schroeder, M. C., Hamby, J. M., Connolly, C. J. C., Grohar, P. J., Winters, R. T., Barvian, M. R., Moore, C. W., Boushelle, S. L., Crean, S. M. and Kraker, A. J. 2001. Soluble 2-substituted aminopyrido [2, 3-d] pyrimidin-7-yl ureas. Structure activity relationships against selected tyrosine kinases and exploration of in vitro and in vivo anticancer activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(12), 1915–1926.
- Schulz, S., Klann, R. C., Schönfeld, S. and Nyce, J. W. 1992. Mechanisms of cell growth inhibition and cell cycle arrest in human colonic adenocarcinoma cells by

- dehydroepiandrosterone: role of isoprenoid biosynthesis. *Cancer Research*, 52(5), 1372–1376.
- Scott, L. J. 2019. Larotrectinib: first global approval. *Drugs*, 79, 201–206.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. and Jemal, A. 2022. Cancer statistics. *Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7-30.
- Steinbach, G., Lynch, P. M., Phillips, R. K. S., Wallace, M. H., Hawk, E., Gordon, G. B., Wakabayashi, N., Saunders, B., Shen, Y. and Fujimura, T. 2000. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *New England Journal of Medicine*, 342(26), 1946–1952.
- Stepp, W. 1909. Versuche über Fütterung mit lipoidfreier Nahrung. *Biochem Z*, 22, 452.
- Stewart, B.W. and Kleihues, P. 2003. World cancer report 2003. World Health Organization, 351, Lyon.
- Taylor, P. R., Li, B., Dawsey, S. M., Li, J.-Y., Yang, C. S., Guo, W. and Blot, W. J. 1994. Prevention of esophageal cancer: the nutrition intervention trials in Linxian, China. *Cancer Research*, 54, 2029–2031.
- Taylor, P. R., Parnes, H. L. and Lippman, S. M. 2004. Science peels the onion of selenium effects on prostate carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(9), 645–647.
- Waddell, W. R. and Loughry, R. W. 1983. Sulindac for polyposis of the colon. *Journal of Surgical Oncology*, 24(1), 83–87.
- Waseer, F. 2018. Oksadiazol halkası taşıyan bazı üre ve tiyoüre bileşiklerinin sentezi ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi. Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 124, Bursa.
- Wattenberg, L. W. and Bueding, E. 1986. Inhibitory effects of 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithioI-3-thione (Oltipraz) on carcinogenesis induced by benzo[a]pyrene, diethylnitrosamine and uracil mustard. *Carcinogenesis*, 7(8), 1379–1381.
- Weindruch, R., Albanes, D. and Kritchevsky, D. 1991. The role of calories and caloric restriction in carcinogenesis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 5(1), 79–89.
- Wild, C. P., Stewart, B. W. and Wild, C. 2014. World cancer report 2014. World Health Organization, 478, Geneva.
- Wingo, P. A., Cardinez, C. J., Landis, S. H., Greenlee, R. T., Ries, L. A. G., Anderson, R. N. and Thun, M. J. 2003. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930–1998. *Cancer*, 97(12), 3133–3275.
- Woods, W. G., Gao, R.-N., Shuster, J. J., Robison, L. L., Bernstein, M., Weitzman, S., Bunin, G., Levy, I., Brossard, J., Dougherty, G., Tuchman, M. and Lemieux, B. 2002. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *New England Journal of Medicine*, 346(14), 1041–1046.

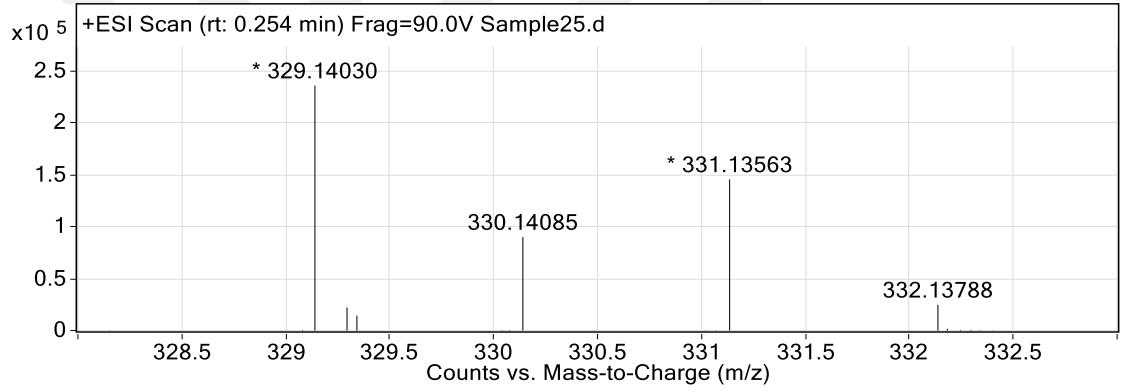
- Wrobel, T. M., Kielbus, M., Kaczor, A. A., Kryštof, V., Karczmarzyk, Z., Wysocki, W., Fruziński, A., Król, S. K., Grabarska, A. and Stepulak, A. 2016. Discovery of nitroaryl urea derivatives with antiproliferative properties. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(4), 608–618.
- Yang, C. S., Smith, T. J. and Hong, J. Y. 1994. Cytochrome P-450 enzymes as targets for chemoprevention against chemical carcinogenesis and toxicity: opportunities and limitations. *Cancer Research* 54(7), 1982-1986.
- Zhang, Y., Anderson, M., Weisman, J. L., Lu, M., Choy, C. J., Boyd, V. A., Price, J., Sigal, M., Clark, J. and Connelly, M. 2010. Evaluation of diarylureas for activity against *Plasmodium falciparum*. *American Chemical Society Medicinal Chemistry Letters*, 1(9), 460–465.
- Zhang, Y. and Talalay, P. 1994. Anticarcinogenic Activities of organic isothiocyanates: chemistry and mechanisms. *Cancer Research*, 54, 1976–1981.
- Zheng, Q.-Z., Cheng, K., Zhang, X.-M., Liu, K., Jiao, Q.-C. and Zhu, H.-L. 2010. Synthesis of some N-alkyl substituted urea derivatives as antibacterial and antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(7), 3207–3212.

EKLER

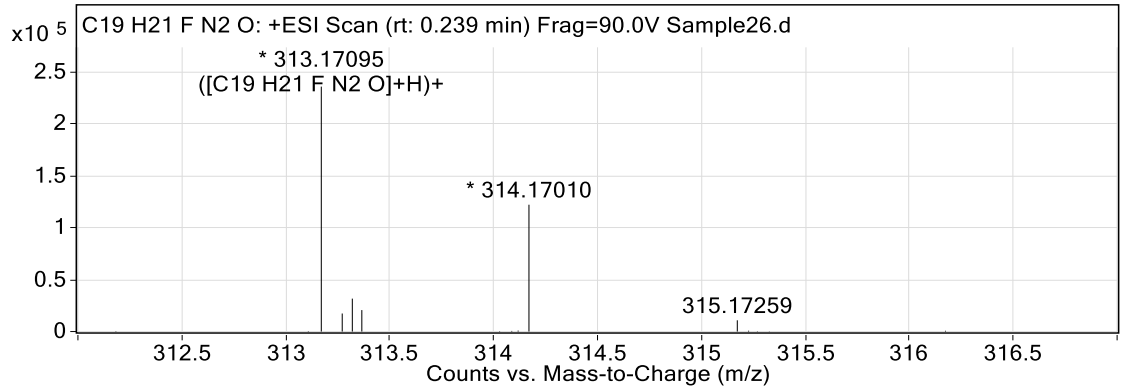
EK-1. 1-(fenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**18**) Q-TOF analizi



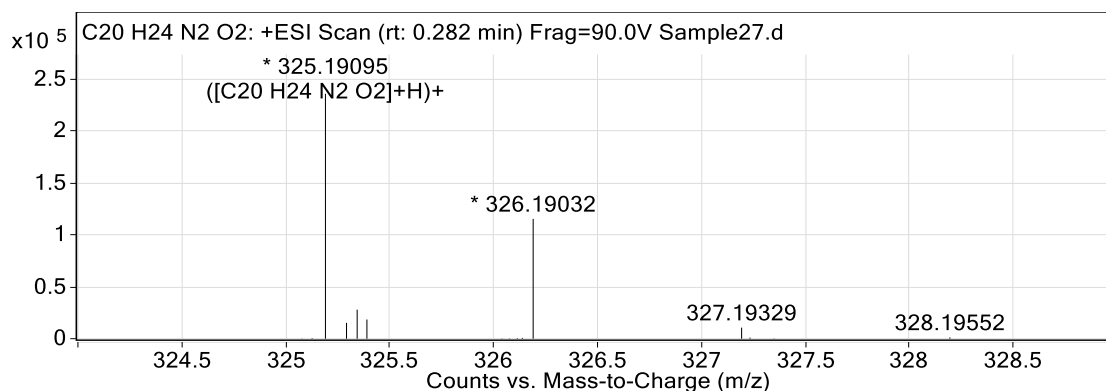
EK-2. 1-(4-klorofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**19**) Q-TOF analizi



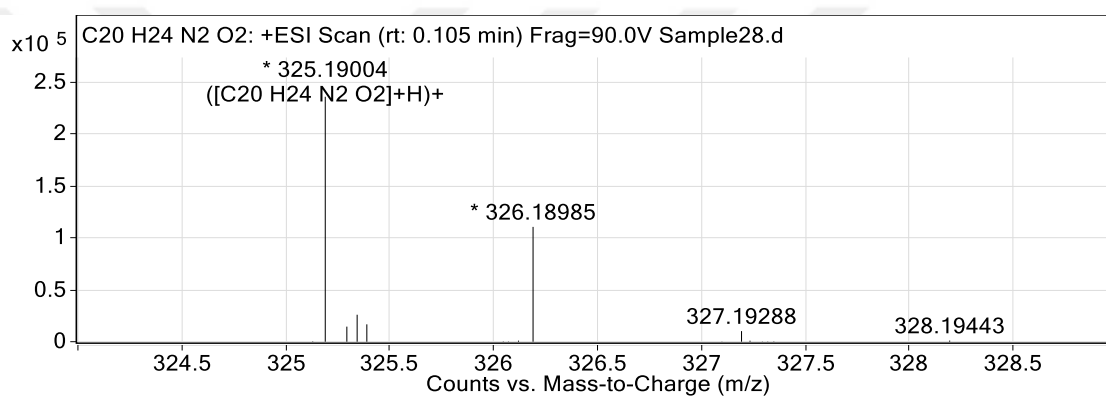
EK-3. 1-(4-florofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**20**) Q-TOF analizi



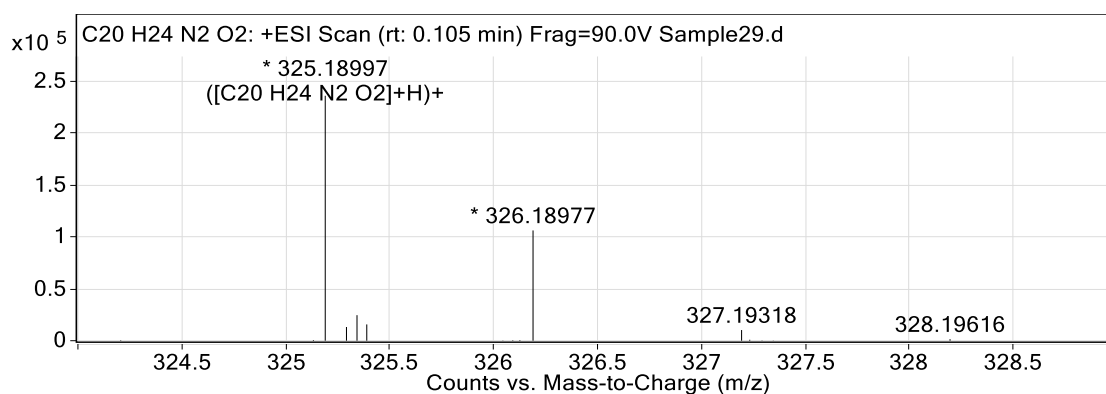
EK-4. 1-(4-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (21) Q-TOF analizi



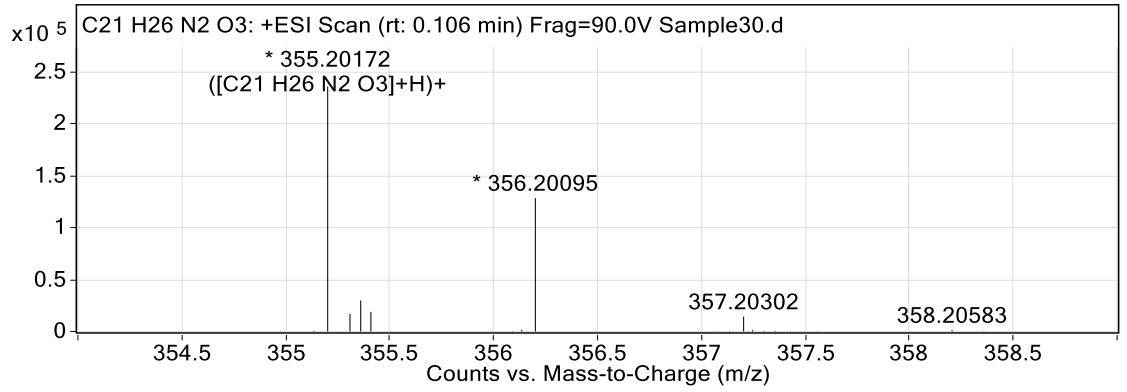
EK-5. 1-(2-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (22) Q-TOF analizi



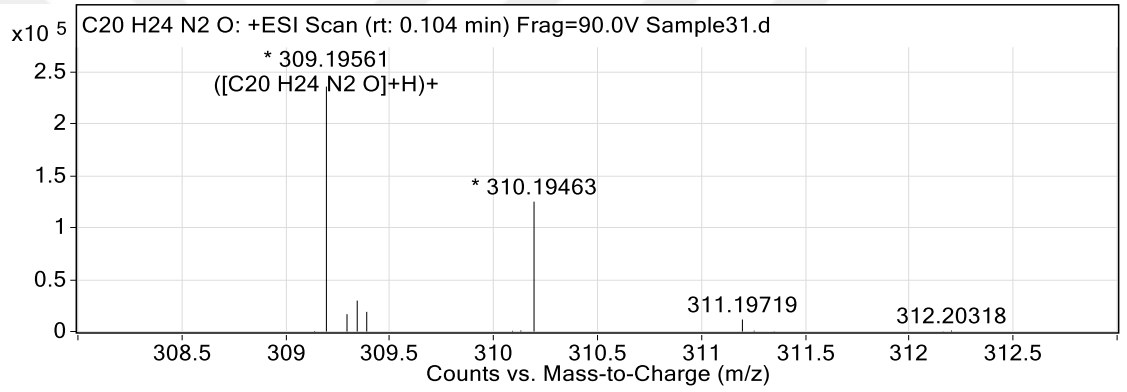
EK-6. 1-(3-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (23) Q-TOF analizi



EK-7. 1-(3,4-dimetoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**24**) Q-TOF analizi

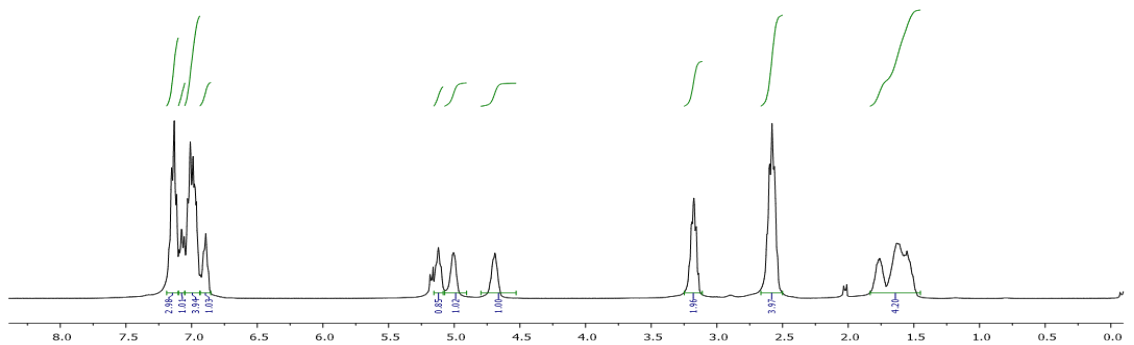


EK-8. 1-(4-metilfenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**25**) Q-TOF analizi

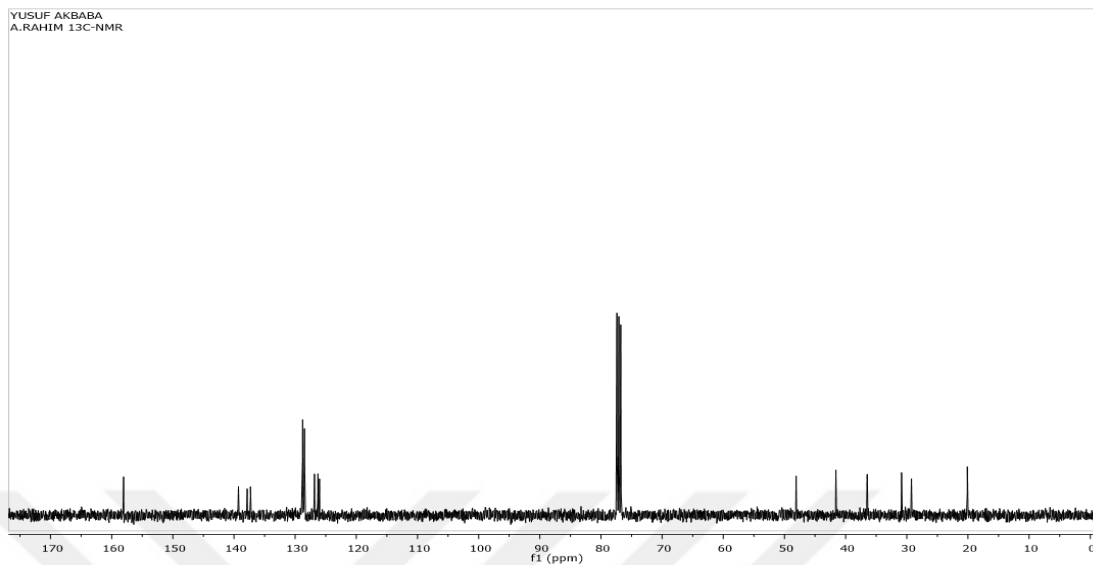


EK-9. 1-(4-klorofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**18**) ¹H NMR spektrumu

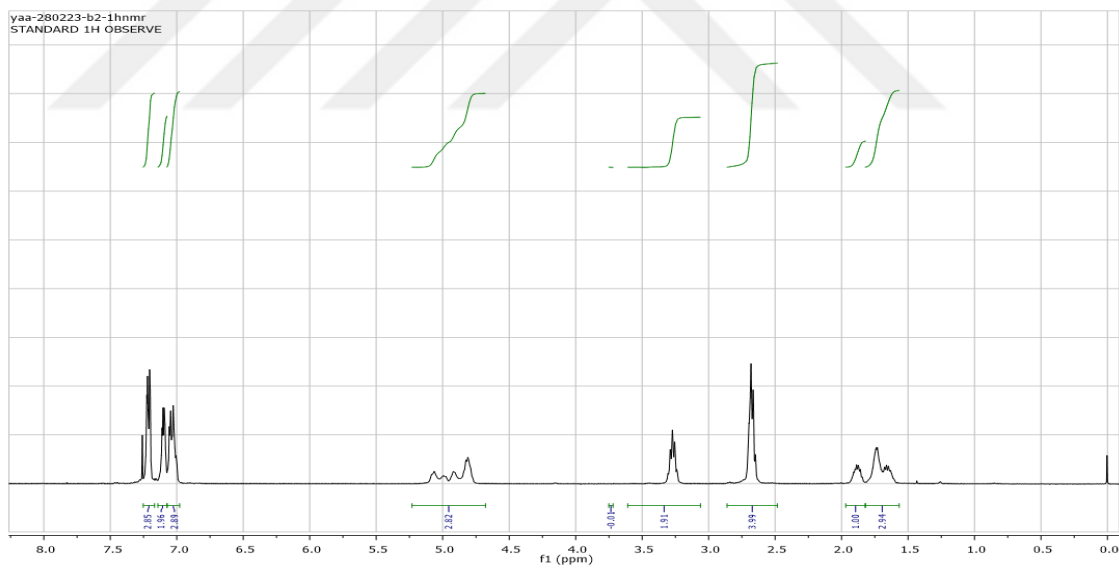
YUSUF AKBABA
A. RAHİM ¹H NMR



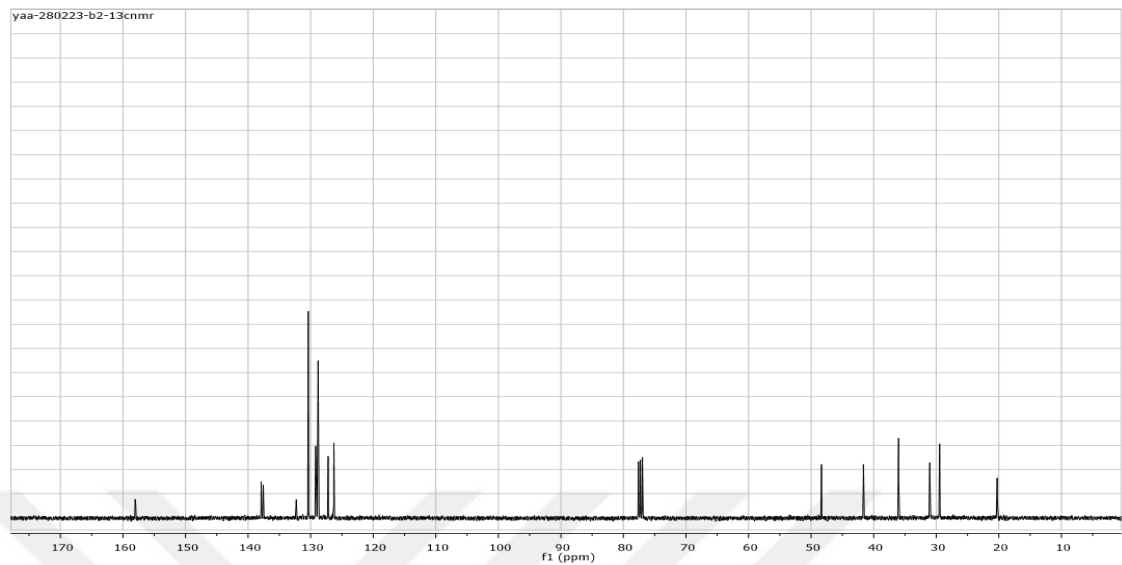
EK-10. 1-(4-klorofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**18**) ^{13}C NMR spektrumu



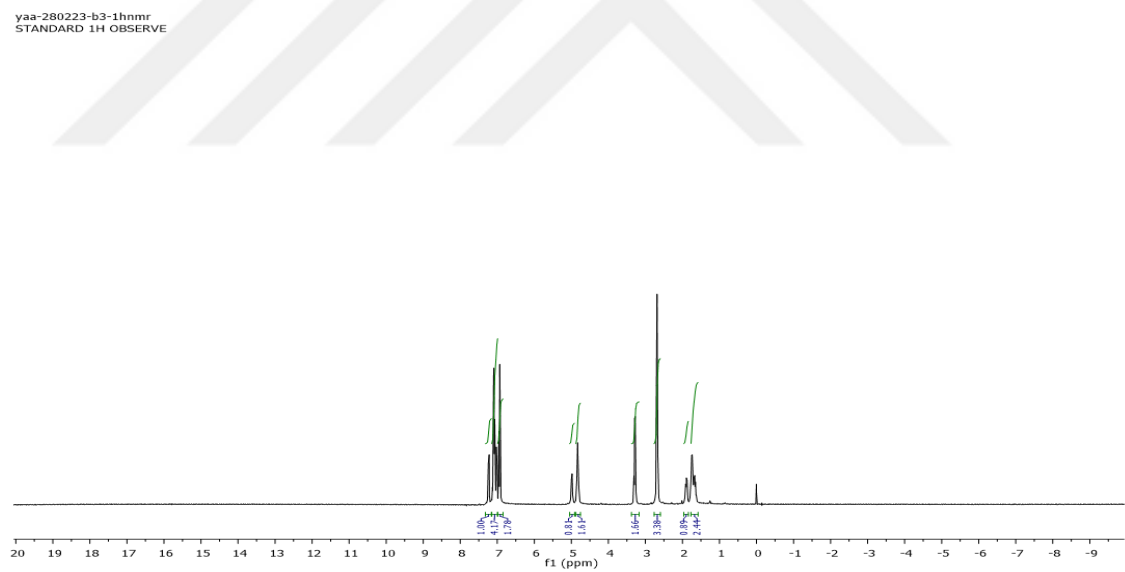
EK-11. 1-(4-klorofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**19**) ^1H NMR spektrumu



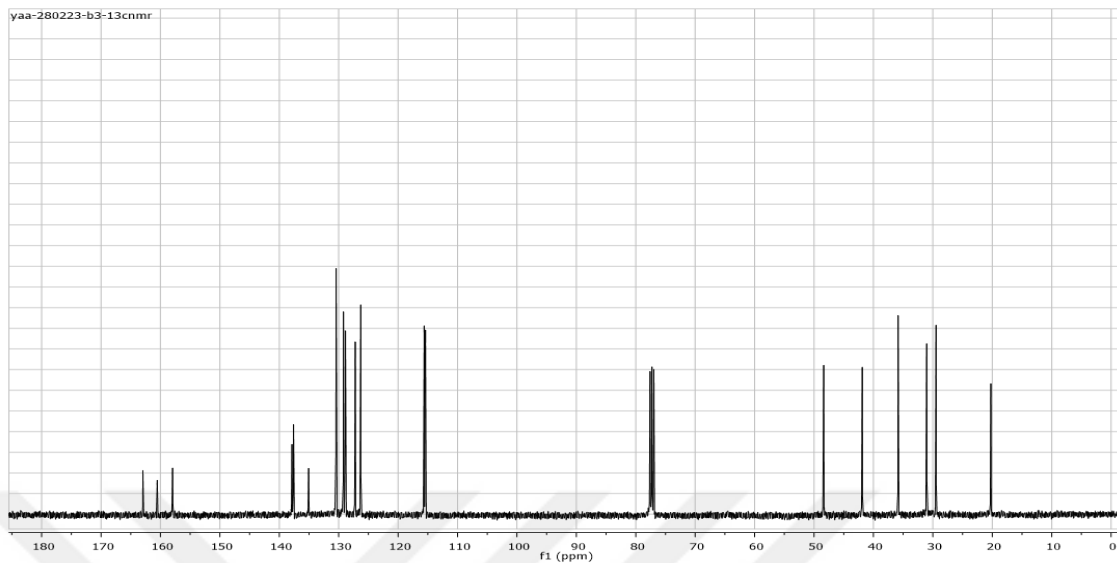
EK-12. 1-(4-klorofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**19**) ^{13}C NMR spektrumu



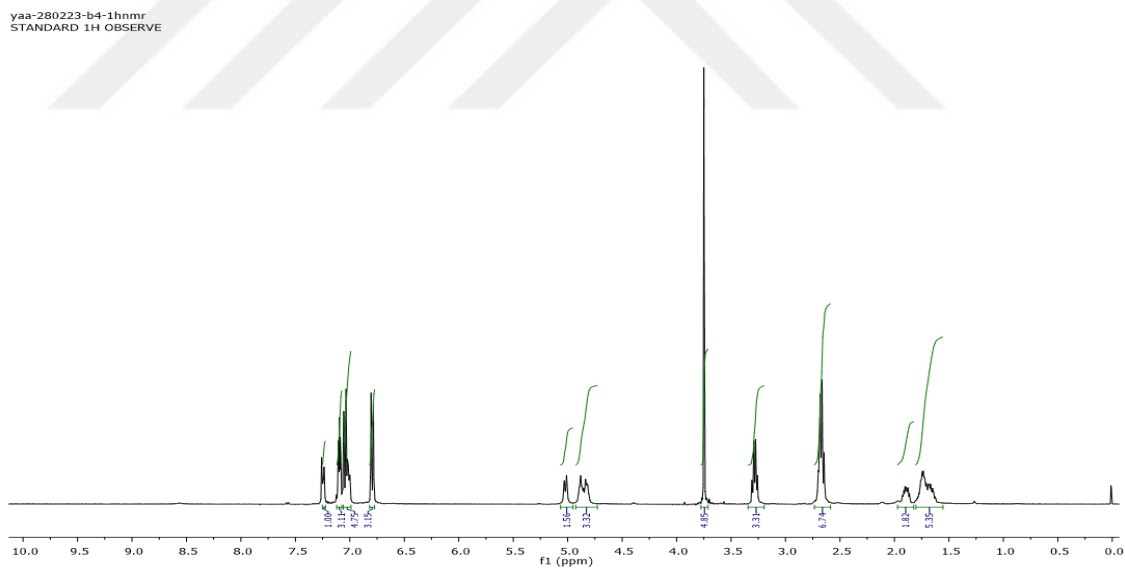
EK-13. 1-(4-florofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**20**) ¹H NMR spektrumu



EK-14. 1-(4-florofenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (20) ¹³C NMR spektrumu

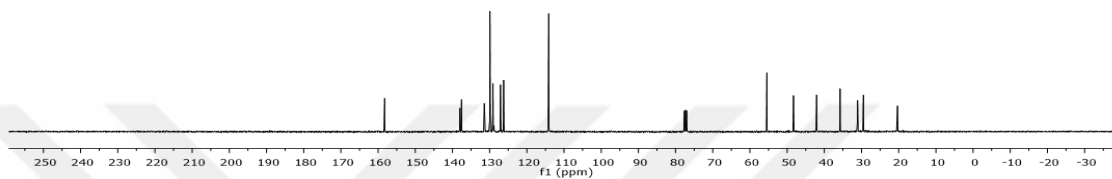


EK-15. 1-(4-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (21) ¹H NMR spektrumu



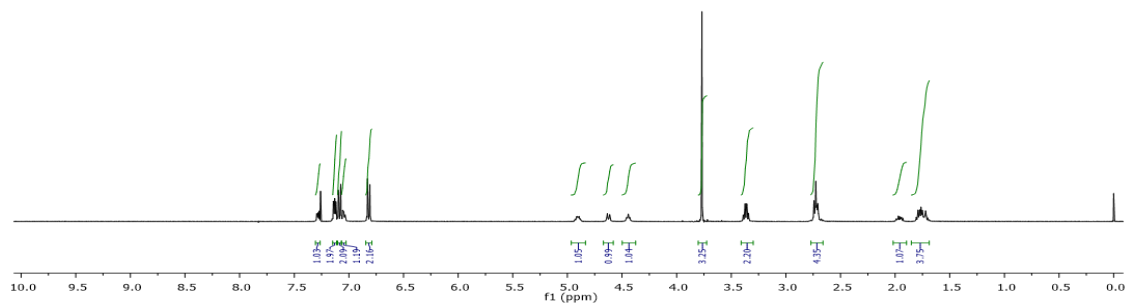
EK-16. 1-(4-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**21**) ^{13}C NMR spektrumu

yaa-280223-b4-13cnmr



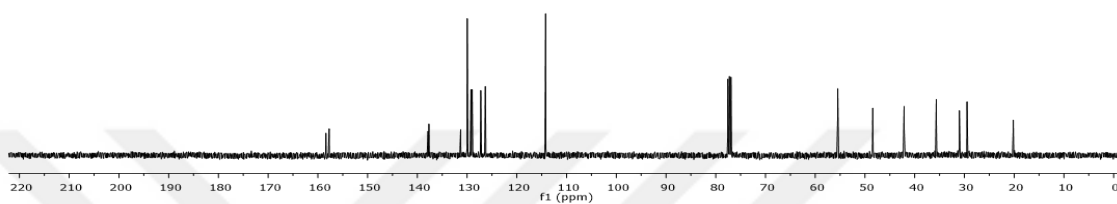
EK-17. 1-(2-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**22**) ^1H NMR spektrumu

yaa-b5-1hnmr
STANDARD 1H OBSERVE



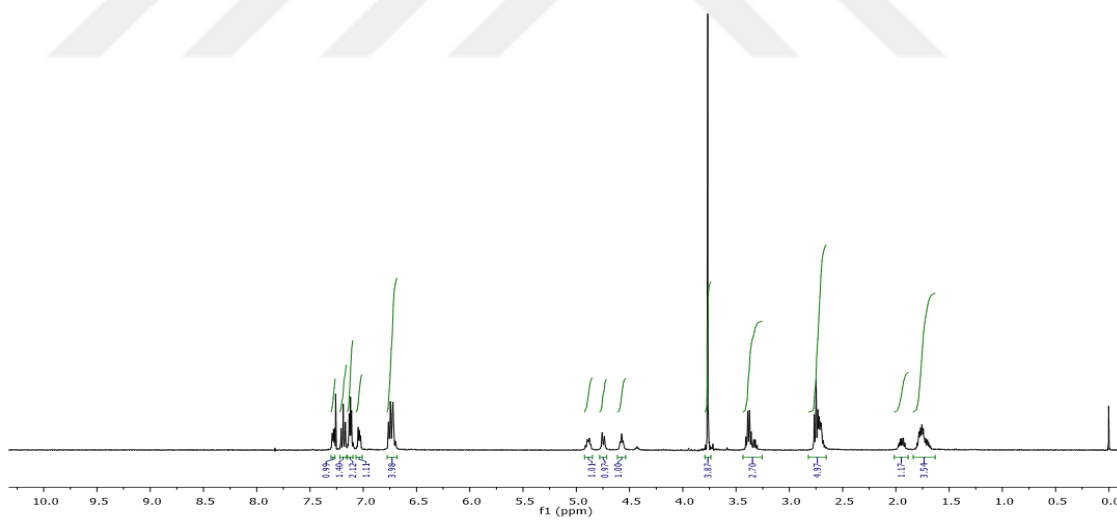
EK-18. 1-(2-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (22) ^{13}C NMR spekturumu

yaa-b5-13cnmr

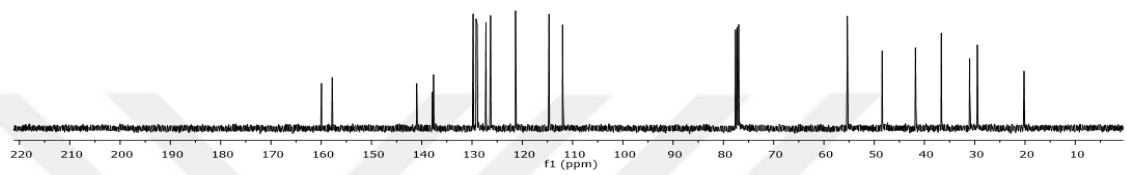


EK-19. 1-(3-metoksifenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (23) ^1H NMR spekturumu

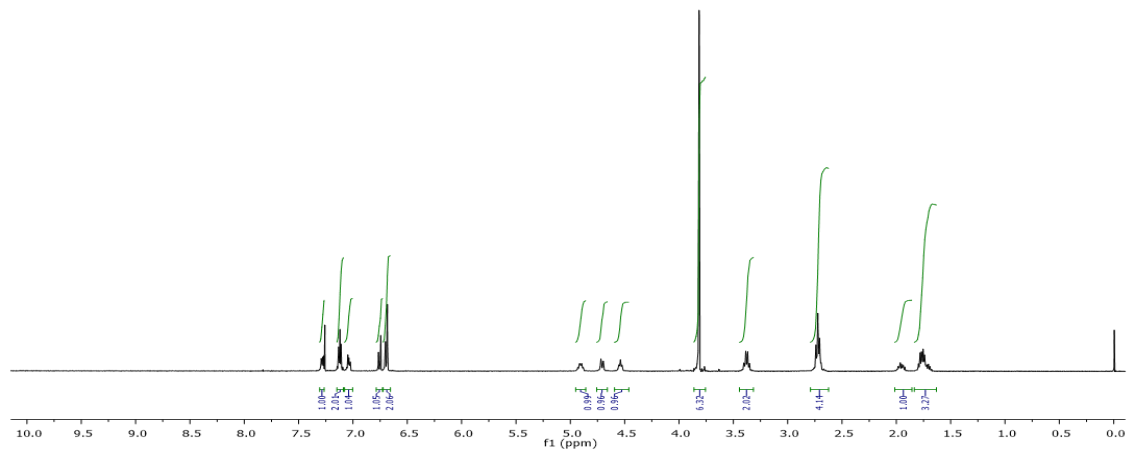
yaa-b6-1hnmr
STANDARD 1H OBSERVE



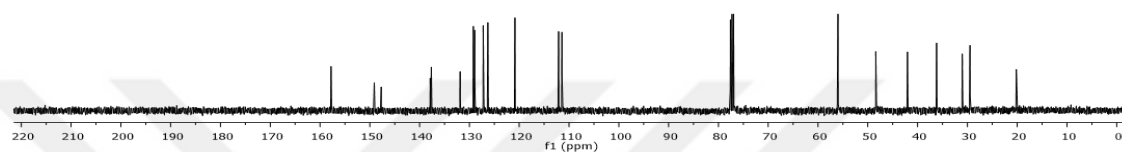
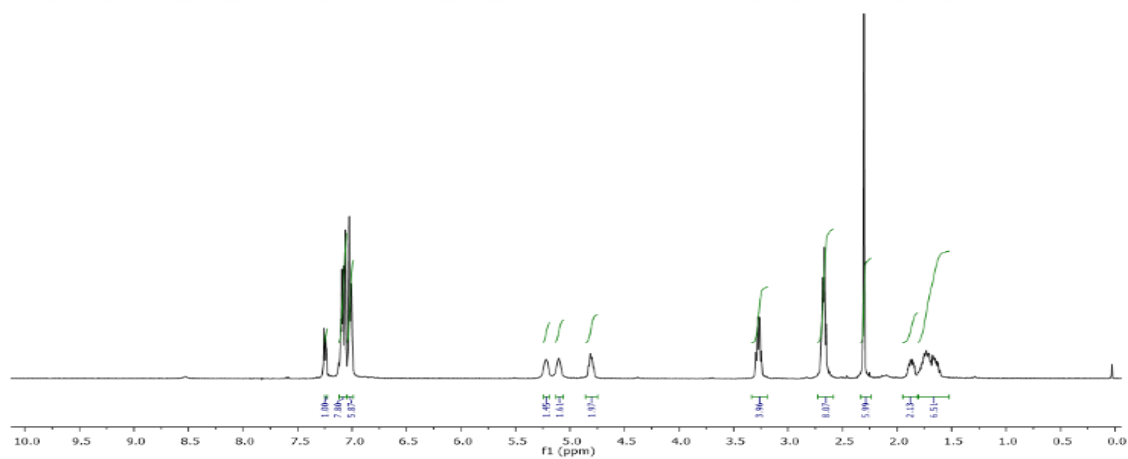
yaa-b6-13cnmr



yaa-b7-1hnmr
STANDARD 1H OBSERVE



yaa-b7-13cnmr

yaa-b8-1hnmr
STANDARD 1H OBSERVE

EK-24. 1-(4-metilfenetil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-yl)üre (**25**) ^{13}C NMR spektrumu

yaa-b8-13cnmr

