

**T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
NANOBİLİM VE NANOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN BAZI
BİFOSFONATLARIN KUANTUM KİMYASAL
HESAPLAMALARI VE MOLEKÜLER
KENETLEME ANALİZLERİ**

CİHAT YARAR

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Neslihan KAYA KINAYTÜRK

BURDUR, 2024

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili hükümleri uyarınca **Yüksek Lisans Tezi** olarak sunduğum “**Kanser Tedavisinde Kullanılan Bazı Bifosfonatların Kuantum Kimyasal Hesaplamaları ve Moleküler Kenetleme Analizleri**” başlıklı bu tezin;

- Kendi çalışmam olduğunu,
- Sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgeleri bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde ettiğimi,
- Bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara atıf yaptığımı ve bunları kaynaklar listesinde usulüne uygun olarak verdiğimi,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı,
- Tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya diğer bir üniversitede başka bir tez çalışması içinde sunmadığımı,
- Bu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda bilimsel etik kurallarına uygun olarak davrandığımı,

bildirir, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul edeceğimi beyan ederim.

08/ 08 /2024

(İmza)

Cihat YARAR

ÖNSÖZ

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli Danışman Hocam **Dr. Öğr. Üyesi Neslihan KAYA KINAYTÜRK**' e tüm hoşgörü ve iyi niyeti için bir teşekkürü borç bilirim. Çalışmalarım sırasında desteğini ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen arkadaşım Güldane Sena ÇATAL' a sonsuz teşekkür ederim.

0896-YL-23No'lu Proje ile tezimi maddi olarak destekleyen Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın her aşamasında beni her anlamda destekleyen aileme ve yol arkadaşım Kader KIZMAZ' a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Ağustos, 2024

Cihat YARAR

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bifosfonat.....	3
2.1.1. Pamidronat.....	4
2.1.2. Risedronat.....	5
2.1.3. Alendronat.....	5
2.2. Kanser.....	5
2.3. Multipl Miyolem.....	6
2.4. Multipl Miyolem’de Tedavi Yöntemleri.....	6
2.4.1. Multipl Miyolem’de İlaç Tedavi Yöntemleri.....	6
2.4.2. Azot İçeren Aminobifosfonatlar (N-BP).....	7
2.5. Spektroskopi.....	7
2.6. Elektromanyetik Spektrum Bölgeleri.....	8
2.6.1. Radro Dalgaları.....	8
2.6.2. Mikrodalga.....	8
2.6.3. Kızılötesi.....	8
2.6.4. Görünür ve Morötesi.....	9
2.6.5. X Işınları.....	9
2.6.6. Gama Işınları.....	9
2.7. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar.....	10
2.7.1. Moleküler-Mekanik Yöntem.....	10
2.7.2. Yarı Deneysel (Semi-Empirical) Yöntemler.....	11
2.7.3. AB-Initio Yöntem.....	11
2.7.4. Hartree-Fock Yaklaşımı (HF).....	11
2.7.5. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi.....	12
2.8. Moleküler Kenetleme.....	13
2.9. Kaynak Özetleri.....	15
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	18
3.1. Materyal.....	18
3.2. Aletler ve Cihazlar.....	18
3.3. Teorik Hesaplamalar.....	18
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	19
4.1. İlaç Etken Maddelerinin Yapısal Parametreleri.....	19
4.2. İlaç Etken Maddelerinin Titreşim Spektrumları Analizi.....	24
4.2.1. Pamidronat İlaç Etken Maddesinin Titreşim Spektrumları Analizi.....	24
4.2.2. Risedronat İlaç Etken Maddesinin Titreşim Spektrumları Analizi.....	27
4.2.3. Alendronat İlaç Etken Maddesinin Titreşim Spektrumları Analizi.....	30
4.3. Mulliken Yük Dağılımı.....	33
4.4. İlaç Etken Maddelerinin Elektronik Özellikleri.....	35

4.5. İlaç Etken Maddelerinin Elektrostatik Potansiyel (MEP) Yüzey Haritaları	41
4.6. Moleküler Kenetlenme Analizi	44
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
KAYNAKLAR.....	53



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Moleküler Kenetlenme Hesaplamalarının Genel İş Akışı Modeli	14
Şekil 4.1. B3LYP/6-311++G(d,p) Temel Setinde Optimize Edilen Pamidronat (a) Risedronat (b) ve Alendronat (c) Moleküllerinin Yapıları	20
Şekil 4.2. Pamidronat'a ait a) deneysel b) teorik FTIR spektrumu	26
Şekil 4.3. Risedronat'a ait a) deneysel b) teorik FTIR spektrumu.....	29
Şekil 4.4. Alendronat'a ait a) deneysel b) teorik FTIR spektrumu	32
Şekil 4.5. Pamidronat, Risedronat ve Alendronat için sırasıyla ΔE Enerji Aralığı	37
Şekil 4.6. Pamidronat'a ait a) deneysel b) UV-VIS teorik spektrumu.....	38
Şekil 4.7. Risedronat'a ait a) deneysel b) teorik UV-VIS teorik spektrumu	39
Şekil 4.8. Alendronat'a ait a) deneysel b) teorik UV-VIS teorik spektrumu	39
Şekil 4.9. Pamidronat (a), Risedronat (b) ve Alendronat (c) İlaç Etken Maddelerinin MEP Yüzey Haritaları	43
Şekil 4.10. BP grubu ilaç etken maddelerinin 4OR0 proteini ile en iyi bağlanma, aktif yerleşme pozları ve amino asit kalıntıları bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü sırasıyla Pamidronat, Risedronat ve Alendronat	47
Şekil 4.11. BP grubu ilaç etken maddelerinin 1NKP proteini ile en iyi bağlanma, aktif yerleşme pozları ve amino asit kalıntıları bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü sırasıyla Pamidronat, Risedronat ve Alendronat	48
Şekil 4.12. BP grubu ilaç etken maddelerinin 5WGK proteini ile en iyi bağlanma, aktif yerleşme pozları ve amino asit kalıntıları bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü sırasıyla Pamidronat, Risedronat ve Alendronat	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 2.1. Osteoporozun Değişik Açılardan Oluşturulan Sınıflanması	3
Çizelge 4.1. Pamidronat, Risedronat ve Alendronat Moleküllerinin B3LYP/6-311++G (d,p) Temel Setinde Moleküler Yapı Parametreleri (bağ uzunluğu (Å), bağ açıları(°))	21
Çizelge 4.2. Pamidronat Etken Maddesinin Deneysel ve Teorik Titreşim Bantları ve %PED Atamaları	24
Çizelge 4.3. Risedronat Etken Maddesinin Deneysel ve Teorik Titreşim Bantları ve %PED Atamaları	27
Çizelge 4.4. Alendronat Etken Maddesinin Deneysel ve Teorik Titreşim Bantları ve %PED Atamaları	30
Çizelge 4.5. Pamidronat (a), Risedronat(b) ve Alendronat (c) İlaç Etken Maddesinin Mulliken Yük Dağılımları	34
Çizelge 4.6. İlaç Etken Maddelerine Ait Reaktif Enerji Değerleri	38
Çizelge 4.7. Pamidronat, Risedronat ve Alendronat için deneysel ve hesaplanmış UV-VIS uyarma enerjileri ve osilatör gücü	40
Çizelge 4.8. BP grubu ilaç etken maddelerinin bağlanma skorları ve etkileşime girdiği amino asit kalıntıları.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
FBE	: Fen Bilimleri Enstitüsü
MAKÜ	: Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
DFT	: Yoğunluk Fonksiyonel Teoremi
TD-DFT	: Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
B3LYP	: Lee-Yang-Parr Korelasyon Fonksiyonelli 3 Parametrelili Becke Karma Modeli
MM	: Multipl miyolem
BP	: Bifosfonat
XRD	: X-Işını Kırınım yöntemi
KS	:Kohn-Sham
OP	:Osteoporoz
HF	: Hatree Fock
MEP	: Moleküler Elektrostatik Potansiyel
E_{HOMO}	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
E_{LUMO}	: En Düşük Dolu Olmayan Moleküler Orbital
nm	: nanometre
pm	: pikometre
µm	: mikrometre
mm	: milimetre
ΔE	: Enerji Farkı
ΔN_{max}	: Max Yük Transfer Parametresi
I	: İyonizasyon Enerjisi
A	: Affinite
λ	: Dalga Boyu
ν	: Streching
δ	: Bending
τ	: Torsiyon
β	: Out
χ	: Mulliken Elektronegatiflik
μ	: Kimyasal Potansiyel

η : Sertlik
s : Yumuşaklık
w : Elektrofilik İndex



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

Kanser Tedavisinde Kullanılan Bazı Bifosfonatların Kuantum Kimyasal Hesaplamaları ve Moleküler Kenetleme Analizleri

Cihat YARAR

Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Nanobilim ve Nanoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Neslihan KAYA KINAYTÜRK

Ağustos, 2024

Son on yılı aşkın bir süredir bifosfonatlar, osteoklastik aktivite üzerinde inhibitör etkileri ve antianjiojenik özellikleri nedeniyle kemik metastazlarıyla seyreden meme, prostat, akciğer kanserleri, multiple myeloma gibi malignitelerin, osteoporoz, osteopeni, paget hastalığı, osteogenezis imperfekta gibi sistemik sağlık sorunlarının standart tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında multiple myeloma tedavisinde kullanılan bazı ilaç etken maddelerinin kuantum kimyasal hesaplamaları ve moleküler kenetlenme analizleri gerçekleştirildi. İlaç etken maddelerinin deneysel karakterizasyon analizlerinde FTIR spektroskopisi, UV-Görünür bölge spektrofotometresi kullanılmıştır. Kuantum kimyasal hesaplamalar için Gaussian09 paket programı DFT/B3LYP/6311G++(d,p) temel seti kullanılmıştır. Moleküllerin optimize geometrik parametreleri, titreşim modları, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzey haritaları bu temel set kullanılarak hesaplanmıştır. HOMO-LUMO enerjileri için TD-DFT/B3LYP/6311G++(d,p) temel seti tercih edilmiştir.

Anahtar kelimeler: dft, ftir, b3lyp, kanser, moleküler kenetleme

Hazırlanan bu Yüksek Lisans Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü tarafından 0896-YL-23 proje numarası ile desteklenmiştir.

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

Quantum Chemical Calculations and Molecular Docking Analyzes of Some Biphosphonates Used in Cancer Treatment

Author Cihat YARAR

**Burdur Mehmet Akif Ersoy University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Nanoscience and Nanotechnology**

Supervisor: Asst. Prof Neslihan Kaya Kınaytürk

August,2024

For more than the last decade, bisphosphonates have been used in the standard treatment of malignancies such as breast, prostate, lung cancers, multiple myeloma with bone metastases, and systemic health problems such as osteoporosis, osteopenia, Paget's disease, and osteogenesis imperfecta, due to their inhibitory effects on osteoclastic activity and antiangiogenic properties. In this thesis study, quantum chemical calculations and molecular docking analyzes of some drug active ingredients used in the treatment of blood cancer were performed. FTIR spectroscopy and UV-Visible region spectrophotometry were used in experimental characterization analyzes of drug active ingredients. For quantum chemical calculations, the Gaussian09 package program DFT/B3LYP/6311G++(d,p) basis set was used. Optimized geometric parameters, vibration modes, molecular electrostatic potential (MEP) surface maps of the molecules were calculated using this basis set. For HOMO-LUMO energies, TD-DFT/B3LYP/6311G++(d,p) basis set was preferred.

Keywords: dft,ftir, b3lyp, cancer, molecular docking

The present M.Sc. Thesis was supported by Burdur Mehmet Akif Ersoy University Scientific Research Project Coordination under the Project number of 0896-YL-23

1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması sonucu ortaya çıkan genetik ve çevre koşullarının etkin rol oynadığı bir hastalıktır (Baykara O., 2016). İnsan vücudunda tek bir organı etkileyebildiği gibi yayılarak tüm organlara da etkisini gösterebilir. Günümüzde kanser tedavisi için bazı temel standart tedavi yöntemleri olsa da tedavi yöntemi her bir kanser türü için farklılık göstermesinin yanı sıra gelişen teknoloji ile kişiye özel tedavi yöntemi uygulamaları giderek artmaktadır. Bunun en temel nedeni her insanın farklı bir DNA'ya sahip olmasıdır. Hücrelerin bölünmesi ve kontrolü genlerin kontrolü altındadır. Hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi, çoğalması ve birikmesi gen ürünü olan proteinlerin eksik veya hatalı üretilmesi, hücresel işlevselerde bozulmaya yol açmaktadır. Hücresel işlevselerde bozulma tedavisi için birden fazla çeşitlilik söz konusudur. Teknolojinin ilerlediği bu günlerde mevcut tedavi yöntemlerine ek olarak yeni tedaviler geliştirilmektedir (Baykara, 2016).

İlaç etken grup maddesi olan BP'ler, osteoklastik aktivite üzerinde inhibitör etkileri ve antianjiojenik özellikleri nedeniyle son dönemlerde kemik metastazlarıyla seyreden Multipl Miyolem (MM) gibi kan kanseri, akciğer kanseri ve meme kanseri gibi sistemik sağlık sorunlarının standart tedavisinde kullanılmaktadır. MM kemik iliğindeki plazma hücrelerinin aşırı artışı hiperviskoziteye sebep olan hematolojik kötü huylu bir tümördür (Colleoni vd., 2000). Bu kötü huylu tümör kemik iliği dışında kan hücrelerinin üretildiği bölgelerde ve çevresel kanda görülmektedir. MM'de plazma hücreleri, enfeksiyonla savaşmaya yardımcı olan normal hücreleri sıkıştırarak kontrolden çıkan kanserli hücrelere dönüşür. Bu kötü huylu plazma hücreleri daha sonra M proteini adı verilen anormal bir antikor üretir ve bu antikorun yüksek seviyeleri MM teşhisinin konulmasına sebep olur (Firth, 2019; Gulla, 2020).

Kuantum teorisinin geliştirilmesi ile kullanılmaya başlanan hesaplama simülasyon yöntemleri deneysel ve teorik çalışmalar arasında bir bağ oluşturmaktadır. Hızla yaygınlaşmaya devam eden hesaplamalı bilim deneysel çalışmaları desteklemek veya deneysel sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir. Protein-ligant veya protein-protein gibi etkileşen iki molekülün en düşük enerjili bağlanma modlarının bulunması metoduna moleküler kenetlenme (docking) adı verilmektedir. En düşük enerjili konformasyonları hesaplanan iki molekül aynı zamanda ilaç protein etkileşiminin ayrıntılı olarak açıklanmasında yardımcı olur. Bu tez

alışmasında MM tedavisinde sıklıkla tercih edilen Pamidronat, Risedronat ve Alendronat BP türü ilaç etken maddeleri deneysel ile teorik spektroskopik yaklaşımlar kullanılarak yapı karakterizasyonları belirlenecektir. Kuantum kimyasal hesaplama yöntemleri ile moleküler geometrileri, moleküler orbital enerjileri, reaktiviteleri, elektron dağılımları belirlenerek birbirleri ile benzer ve farklı özellikleri tanımlanacaktır. Ayrıca ilaç etken maddeleri ile MM proteini arasındaki etkileşim mekanizması moleküler kenetleme yöntemi kullanılarak belirlenecektir. Moleküller arasındaki yapısal farklılıkların protein-ligand etkileşimine etkileri ayrıntılı olarak sunulacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

İskelet sisteminin en önemli yapısı kemiklerdir. Kemik dokusundaki kütle azalması kemiklerin mikro-mimarisinde bozulmaya neden olur. Mikro mimaride oluşan bu bozulma basit kırılma riskinde artışa sebep olur. Bu sistemik hastalığa Osteoporoz (OP) adı verilmektedir (Kaya, 2008).

Doğumdan ergenliğe kadar sürekli gelişim sürecinde olan kemikler güçlü bir yapıya sahiptir. Büyüme süreci sonucunda sahip olunan en yüksek kemik kütle seviyesine Tepe Kemik Kütlesi adı verilmektedir (Kaya, 2008).

Yaşa göre	Juvenil
	Erişkin
	Senil
Etiyolojiye göre	Primer
	Sekonder
Lokalizasyona göre	Genel
	Bölgesel
Tutulan kemik dokuya göre	Trabeküler
	Kortikal
Histolojik görünümüne göre	Hızlı yapım-yıkım döngüsü
	Yavaş yapım-yıkım döngüsü

Çizelge 2.1. Osteoporozun Değişik Açılardan Oluşturulan Sınıflanması

2.1. Bifosfonatlar

BP'ler, kemik metabolizmasını ilgilendiren hastalıkların tedavisinde en yaygın kullanılan ve ilk tercih edilen ajanlardır. Etkilerini kemik dokusunu ortadan kaldıran hücreleri azaltıp kalan hücrelerin hücre ölümünü arttırmasıyla göstermektedir. Ağız yoluyla alınan bu ilaçlarda yeterli emilim için aç karnına kullanılması gerekmektedir. Yapılan çeşitli araştırmalarda OP'li hastalarda kalça kırık riskini %20-40, omurgayı oluşturan kırıkların da %50-70 oranında azalttığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte BP'ler kullanıldığında en fazla görülen yan etki sindirim sistemi rahatsızlıkları olarak tespit edilirken, nadir bir şekilde kemik yapılandırılmasındaki bozukluklara da yol açarak çene osteonekrozuna neden olabilir (Ralston, 2014). BP'ler günümüzde geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Kemik hastalığı tedavisinde, paget hastalığı gibi kemiğin

metabolik bozukluklarında, meme ve prostat kanserlerinde kemik metastazını engellemek amacıyla, MM' de görülen osteolitik kemik lezyonlarının engellenmesi amacıyla, kemiklerdeki tümöre bağlı hiperkalsemi tedavisinde, yine kemik tümörü oluşabilecek patolojik kırıklardan korunmak ve buna bağlı oluşan ağrının tedavisinde kullanılmaktadır (Üstün ve Erdoğan, 2007). BP'ler kemik yıkımında biyokimyasal düzenleyicidirler. BP'ler nitrojen içermeyen 1. jenerasyon ve nitrojen içermeyen 2. ve 3. jenerasyon olmak üzere iki farklı alana ayrılır. Her iki jenerasyonda mineralize yapıda tutunur ve kemik yıkımı esnasında salınarak osteoklastların içine girer (Karasu ve Dönertaş, 2022).

BP günümüzde osteoporoz, Paget hastalığı, hiperkalsemi ve kemik metastazları neden olan myelom meme kanseri gibi hastalıkların tedavisinde antirezorptif ajanlar olarak kullanılan başlıca ilaçlardır (Saridoğan, 2010). BP'ler, osteoklast aracılı kemik yıkımını engeller. İlaç grupları içinde BP'ler, menopoza sonrası ve diğer grup osteoporozda en etkin tedavilerdir (Russell, 2006). Kemik yoğunluğunu arttırmaktadır. Ayrıca hem omurgayı oluşturan kemiklerde hem de diğer kemiklerde kırık riskini azaltmaktadır (Boonen vd., 2005; Russel vd., 2008). Günümüzde farklı BP için birçok ülkede değişik klinik kullanım açısından onay alınmıştır (Çorapçıoğlu, 2003; Russell, 2006).

BP'ler seçici olarak kemik tarafından emilir ve mineral yüzeylere adsorbe edilir. Osteoklastlar tarafından kemik yıkımı sırasında, yıkım alanında pH asidik tarafa kayar (Rogers vd., 2000; Russell, 2006).

2.1.1. Pamidronat

Pamidronat, Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç dairesi tarafından damaryolu kullanımı için önerilen ilaçtır (Papapetrou, 2009; Abrahamsen, 2010). Kemik metastazı ile doğrudan ilişkili tümör hiperkalsemisi olan hastalarda normokalseminin düzeltilmesinde aktif rol almaktadır (Fitton ve McTavish, 1991). Kalsiyum apatit ile birleşerek mineral çözünmesini önler. Kemik dokusunu ortadan kaldıran, kemik hücresi aktivitesini engelleyen güçlü bir inhibitördür. Bu yönüyle kansere bağlı hiperkalsemide çok etkilidir (Papapetrou, 2009; Abrahamsen, 2010). Ancak diğer BP'lerde olduğu gibi pamidronatta da kötü huylu tümörlerin, kazanılmış bağışıklıklarına karşı daha az etkilidir.

Osteolitik kemik metastazı olan hastalarda pamidronat iskelet morbiditesini ve kemik yıkımının ilerlemesini azaltır. Geleneksel anti osteoporotik tedavi ile birlikte

düşük doz pamidronat'ın uzun süreli kullanımı steroid kaynaklı kemik kaybını durdurabilir (Fitton ve McTavish, 1991).

2.1.2. Risedronat

Risedronat, alendronat ve zolendronat gibi menopoza sonrası kemik erimesi, erkek kemik erimesi ile ilişkili osteoporoz tedavisinde kullanılabilmektedir (Brown J. vd., 2002). Kemik erimesi, daha az kemik kütlesine sahip olmaları nedeniyle kadınlarda erkeklere nazaran fazla görülür. Ayrıca östrojen hormonu, menopoza kadar kemik erimesine karşı koruyucudur. Bu nedenle menopoza sonrası, kadınlarda kemik erimesi sık ortaya çıkmaktadır (Brown vd., 2002; Mellström vd., 2004).

Literatüre bakıldığında risedronat'ın 3 farklı kullanım şekli olduğu görülmüştür. Aynı zamanda bir çalışmada risedronat kullananlarda kemik ve mineral yoğunluğunda önemli artışlar ve kemik döngüsünde menopoza önceki seviyelere dönüşler gözlenirken ve kırık önleyici etkinlikte herhangi bir kayıp gözlenmemiştir. Aynı çalışmada üç yıllık kullanım sonrası tedaviye ara verildiğinde birinci yıl sonunda kemik ve mineral yoğunluğunda azalmaya rastlanmıştır. Bundan dolayı ilaç kullanım süresi açısından belirgin bir öneri yoktur (Mellström vd., 2004).

2.1.3. Alendronat

Alendronat, BP grubu içerisinde en çok araştırılan ve farmakolojik tedavilerden en sık tercih edilen tedavi yöntemidir. Kadınlarda menopoza sonrası dönemde ve erkek kemik erimesinin yanı sıra steroid hormonlar nedeni ile oluşan osteoporozda da kullanılmaktadır. Vitaminlerle birlikte günlük veya haftalık dozlar tercih edilebilmektedir (Billington vd., 2017). Alendronat kemik dokuda birikir ve uzun ömürlüdür. Bu nedenle tedavi bittikten hemen sonra kemikteki kayıp hızında artış beklenmez. Literatüre bakıldığında 5 yıl kullanım sonrası 1 yıla kadar alendronat tedavisine ara verilmesinin kemik kırık riskinde anlamlı artışa sebep olmadığı gözlemlenmiştir (Grey vd., 2012; Dalbeth vd., 2013).

2.2. Kanser

Hücre, canlının en küçük temel yapı taşı olarak ifade edilmektedir. Hücrenin normal şartlar altında yaşam serüveni; büyür, bölünür, yaşlanır ve ölür (Gürel, 2007). Kanseri hücreler, normal şartlarda süregelen serüvenin aksine düzen ve kontrol olmaksızın sürekli olarak büyüme gösterir ve bölünme gerçekleştirir. Bundan dolayı bu

hücre tipleri, kanserli hücreler olarak değerlendirilmektedir (Topal vd., 2009; Öncel, 2012).

Kanser hücreleri normal hücreler ile kıyaslandığında yapısal ve işlevsel değişiklikleri bulunmaktadır. Bundan dolayı hücrelerin normal seyirdeki işlevlerini yerine getirememeye başladığı bulgusuna rastlanmaktadır (Kutluk ve Kars, 2013). Apoptoz, birçok hastalıkta önemli rol oynamaktadır. Özellikle de kanser hastalığı ile bağlantısı daha fazladır. Normal hücreler, dışarıdan gelen, fizyolojik olmayan etkenler ile karşılaşırsa ölüm için programlanır. Bu süreçte bu hücreler apoptoza uğrarlar (Fanidi vd., 1992). Apoptoza karşı olan (Antiapoptotik) proteinlerin hareketleri genlerdeki inaktifleştirici mutasyon apoptozu yetersiz kalması ve bundan dolayı tümörlü hücrelerin gelişmesine neden olabilmektedir (Evan ve Vousden, 2001).

Günümüzde kanser ilacı kullanım stratejisi, uzun ve zorlu ilaç geliştirme sürecinde mevcut ilaçlara hızlı erişim sağlanması ve maliyetleri azaltması nedeniyle kanser çalışmalarında daha fazla ilgi görmektedir.

2.3. Multipl Miyolem

MM, kemik iliğinde aşırı ve tek tip antikör proteini salgılayan plazma hücrelerinin kontrol edilemeden çoğalmasına neden olan en yaygın karşılaşılan ikinci hematolojik tümördür (Miller vd., 2016). Literatüre bakıldığında MM, bilinen bütün kanserlerin %1'ini oluşturduğu ve tüm hematolojik tümörlerin yaklaşık %10'unun oluşturduğu görülmektedir (Moreau vd., 2017). Cinsiyet faktörüne ve ten rengine göre kıyaslandığında erkeklerde ve beyaz ten rengine sahip insanlarda daha fazla rastlandığı bulgusu elde edilmiştir. MM hastalığının ortalama görüldüğü yaş 65'tir (Moreau vd., 2017).

2.4. Multipl Miyolemde Tedavi Yöntemleri

2.4.1. MM'de İlaç Direnci Mekanizmaları

Günümüzde, kanserin tedavisinin önündeki en büyük engel kemoterapi ve radyoterapiye karşı dirençtir. Literatüre bakıldığında bu direnç iki türe ayrılmıştır. Bunlar, içsel (birincil) direnç ve edinilmiş (ikincil) dirençtir. İçsel direnç, bazı faktörlerin kanser hücrelerine kemoterapi almadan önce uygulanan kanser kemoterapi ilaçlarının etkinliğini azalttığını gösterir.

Kanser hücreleri, hayatta kalma aktivasyonu, ölüm sinyal yollarının inaktivasyonu ve büyüme inhibitörlerinden kaçma gibi farklı yeteneklere sahiptir. Ayrıca ilaç direnci ve hücre ölümünden kurtulmak için çeşitli mekanizmalar geliştirir (Abraham vd., 2015).

2.4.2. Azot İçeren Aminobifosfonatlar (N-BP)

Bu grupta bulunan birçok ilacın yanında pamidronat, alendronat ve risedronat da bulunmaktadır. Pamidronat ilaç etken maddesinin damaryolu formu, alendronat ve risedronatın ağız yolu formları mevcuttur (Maricic, 2007; Rosen, 2008). Basit BP'lere göre kemik yıkımının engellenmesinde aminobifosfonatlar daha güçlüdür (Russel, 2007). Aminobifosfonatlar, enzim yolundaki bazı enzimleri inhibe ederek doğal olarak oluşan organik kimyasal yapılarının sentezini engeller. Temel düzenleyici proteinlerin fonksiyonlarını bozar. Aynı zamanda hücre aktivitesini etkiler. Osteoklastların programlanmış hücre ölümünün ana tiplerinden biri olan apoptoz oluşumuna yol açar.

BP'ler serum kalsiyum düzeylerini hafif düşürebilir. Bu durum normal şartlarda sorun teşkil etmez. BP'lerin serum kalsiyum düzeyini düşürmesi D vitamini eksikliği olan kişilerde belirtiler görülebilir. Bu nedenle tedavi olacak hastalarda hiperkalsemi yoksa tedavi ile birlikte kalsiyum ve vitamin D almalıdırlar (Rosen ve Rosenblatt, 2019). Tedavi sırasında nadir görülse de gözde ağrı, buğulu görme gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bazı hastalar BP aldıklarında kas-kemik ağrılarında şikayetçi olabilmektedir. Literatüre bakıldığında kronik BP tedavisi alan hastalar özellikle kanser hastaları, kemik dokularına yeteri kadar kan ulaşmadığı zamanlarda, kemik hücrelerinin ölümü ve kemikte çökmelerin olduğu bulgularına saptanmıştır (Boonen vd., 2005; Rosen ve Rosenblatt, 2019).

2.5. Spektroskopi

1814 yılında Joseph Von Fraunhofer tarafından güneş ışığının spektrumunda kara çizgilerin keşfedilmesi ile; atomların, moleküllerin ve çekirdeklerin enerji düzeyleri ve bu düzeyler arasındaki geçişler hakkında bilgi edinilmesi ile spektroskopinin temelleri atılmaya başlanmıştır. Spektroskopi temel olarak madde ile elektromanyetik dalganın etkileşimi ile ilgilenmektedir (Karadağ, 2016). Maddenin absorbe ettiği veya yayımladığı fotonların incelenmesi spektroskopi teknikleriyle yapılarak madde hakkında detaylı bilgi edinmemizi sağlamaktadır. Atom ya da çekirdek tarafından absorbe edilip yayımlanan fotonlara elektromanyetik ışıma adı verilir ve elektromanyetik ışınların oluşturduğu desenler parmak izi gibidir (Kınaytürk, 2016; Açıköz, 2017).

17. yüzyılda' da Isaac Newton tarafından ışığın yansıması, kırılması gibi birçok olay incelenilerek ışığın tanecik modeli keşfedilmiştir. Çok küçük kütleli ve çok hızlı tanecikler (fotonlar) olarak adlandırılmıştır. 19. yüzyılın ortalarında James Clerk Maxwell, elektromanyetik dalgaların teorisini geliştirerek ışığın elektromanyetik dalga olarak da düşünülebileceğini öne sürdü. Görünen ışıktan daha uzun ve daha kısa dalga boyu ışınımına elektromanyetik dalga denmektedir (Karadağ, 2016).

2.6. Elektromanyetik Spektrum Bölgeleri

2.6.1. Radyo Dalgaları

Evrendeki yıldızlardan ve gaz bulutlarından yayımlanan radyo dalgaları bir santimetre ile altı futbol sahası büyüklüğünden daha büyük bir dalga boyuna sahiptir. Çok büyük dalga boyuna sahip olduklarından dolayı görünmezler ve düzensizdirler. Radyo istasyonunda toplanan düzensiz kodlanmış dalgalar ışığı işleyerek sese dönüştürür (Çatal, 2023).

2.6.2. Mikrodalga

Mikrodalga, dalga boylarında bir milimetre ile bir metre arasında değişen elektromanyetik dalgadır. Mikrodalga, elektromanyetik dalganın, dalga boyunun 1 metreden kısa olan frekanslarını tanımlar. Dalga boyunun 1 santimetre' den kısa olan frekanslara 'milimetrik' dalga ismi de verilir. Dalga boyunun 1 mm' den kısa olan frekanslara dalga adı verilmektedir.

Uydu haberleşmesi, radar sinyalleri, telefon ve navigasyon gibi uygulamalarda yaygın bir şekilde kullanılan mikrodalga daha büyük bant genişliğine sahip işletmelerin kablosuz iletimi için uygundur. Mikrodalgaların kullanıldığı diğer uygulamalar tıbbi tedaviler, tıbbi malzemelerin üretimi, tıbbi araştırmalar için ve gıda hazırlanması gibi yerlerde kullanılmaktadır (Konak vd., 2009).

2.6.3. Kızılötesi

100 μm 'den 1 μm 'ye kadar dalga boyuna sahip olan kızıl ötesi ışınlar, elektromanyetik spektrumda görünür bölgenin hemen dışında, görünür bölge ile mikrodalga arasında yer alır ve uzak, orta ve yakın olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır. Bu nedenle gözümüz tarafından görmek çok zordur. Hatta görünmezdir. Fakat görünür bölgede gözle gördüğümüz renkleri oluşturan fotonlar gibi, onlar da bir

elektromanyetik radyasyondur ve birer fotondur. Bu yüzden kızılötesi ışınlar da ışık hızıyla yayılır (Aktaş vd., 2013).

2.6.4. Görünür ve Morötesi

İyon komplekslerinin tanımlanmasında kullanılan UV-VIS spektroskopisi dalga boyu aralığı olarak morötesi ve görünür ışık bölgelerini kapsamaktadır. Bu yöntemin temeli örnek yüzeyine gönderilen ışın demetinin absorblanması, geçmesi ve yansımaya olaylarına bağlıdır. Örnekten geçen, kırılan veya yansıyan ışınlar kendilerine özgü bir dalga boyu ile soğurulduğu için molekül tayini gerçekleştirilebilir.

İnsan gözünün algılayamadığı UV ışınları görünür bölgeden daha kısa dalga boyuna sahiptir. 100-400 nm arasında bulunan bu ışınlar morötesi ışınlar adı verilmektedir. En büyük ve en bilindik mor ve ötesi ışın kaynağımız güneştir. Ozon tabakası sayesinde zararlı olan birçok ışın yeryüzüne ulaşmadığından dolayı, güneşten gelen mor ve ötesi ışınların çoğunluğu ozon tabakasından geçmemektedir. Diğer doğal mor ve ötesi ışık kaynaklarına yıldızları örnek gösterebilirken akkor, floresan gibi ışık kaynaklarını yapay mor ve ötesi ışık kaynaklarına örnek gösterilebilir (Genç, 2006; Kınaytürk, 2016).

2.6.5. X Işınları

X-ışınları, W. Roengen tarafından 1895 yılında tesadüfen bulunmuştur. Özellikleri hakkında kesin bir bilgi bulunmayan x-ışınları, boşaltım tüpünde katot ışınlarıyla çalışılırken bulunmuştur. Hakkında çok fazla bilgiye sahip olunmadığından x-ışını adı verilmiştir. Bir molekülün veya atomun iç elektronlarındaki enerji değişimini inceleyen x-ışınları, 10 nm'den 100 pm' ye kadar dalga boyuna sahiptir (Uyanık, 2011; Çatal, 2023).

X-ışınımı kırınımı (XRD) yöntemi x-ışınlarının karakteristik bir düzen içinde kırılması esasına dayanmaktadır. Her bir kristalin faz için bu kırınım profilleri parmak izi niteliğindedir. XRD metodu analizi için çok az miktarlarda numuneye ihtiyaç olurken kullanılan numune tahrip edilmez (Kınaytürk, 2016).

2.6.6. Gama Işınları

Gama ışınları atom çekirdek çapından küçük dalga boyuna sahip ışığın çok yüksek enerjili halidir. 100 pm'den 1 pm'ye kadar dalga boyuna sahip çekirdek içerisindeki enerji düzeyleri arasındaki geçişler incelenir. X ışınları ile birden fazla ortak

yöne sahiptir. Elektrik ve manyetik alandan etkilenmemektedir. En büyük gama ışın üreticisi evrendir atom çekirdeğindeki radyoaktivite sonucunda doğal olarak oluşan ışımalardır. Çok yüksek seviyede enerji taşıyabilirler ve somut olan şeylerin içerisinde geçebilirler (Genç, 2006; Akkoyun, 2006).

2.7. Kuantum Kimyasal Hesaplamalar

Kuantum kimyasal hesaplamalar, kimyasal bağların ve moleküler elektronik yapının anlaşılmasını sağlamaktadır (Kınaytürk, 2016). Gaussian, Cache, Ampac gibi birçok yazılımda kullanılan kimyasal hesaplamalar, kimyasal problemleri çözmek için matematiksel ve teorik prensiplerin uygulaması olarak tanımlanır. Moleküllerin veya reaksiyonların, geçiş durumlarının enerjileri ve bunların yapıları gibi birçok özelliği teorik olarak belirlemektedir (Bauschlicher vd., 2007). Kodların çözümü teknik problemlerde hesaplamalar ve kontrol olmak üzere üç temelden oluşan hesaplamalı kimya çok elektronlu sistemlerin analitik çözümleri için çeşitli yöntemlere sahiptir (Parlak, 2009; Çiçek, 2022). Bu çeşitli yöntemler Moleküler Mekanik, Yarı Deneyssel, AB-Initio, Hartree-Fock yaklaşımı ve Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi olmak üzere beş ana başlıkta incelenmiştir. Kullanılan tüm yöntemlerde temel işlem, molekülün en düşük enerjili halini bulmak için konumlarla ilgili olan, atomların hareketlerini inceleyerek moleküllerin titreşim frekanslarını hesaplayan geometri optimizasyonudur (Parlak, 2009; Çiçek, 2022).

2.7.1. Moleküler-Mekanik Yöntem

1970'lerde ortaya çıkan, klasik fizik kurallarında moleküllerin yapısal özelliklerini inceleyen moleküler mekanik metot, tam olarak bir kuantum mekaniksel metot değildir. Çünkü bu yöntem, sistemdeki elektronlarla ilgilenmek yerine çekirdekler arasındaki etkileşim ile ilgilenmektedir. (Hinchliffe A., 2003).

1930'lu yıllarda Moleküler Mekaniğin ortaya çıkışını sağlayan yaylara bağlı toplarla bir çalışma yapılmıştır. Moleküler mekanik metodunun gelişmesini sağlayan bu çalışma da toplar çekirdekleri temsil ederken, yaylar çekirdekler arasındaki bağı temsil etmektedir (Hinchliffe, 2003; Eren D. ve Yalçın, I., 2020). Moleküler mekanik metodu ile ilk önce çalışılan molekülün toplam potansiyel enerjisini en düşük yapan molekül yapısı bulunmaktadır. Molekül içi atomlar arasında etkileşime izin verip potansiyel enerjiyi oluşturulur. Bu yöntem ile 100'ün üzerinde atoma sahip organik bileşiklerin temel hal hesaplamaları yapılabilir (Karabulut, 2015; Oral, 2020).

2.7.2. Yarı Deneysel (Semi-Empirical) Yöntemler

Yarı deneysel yöntem, temel olarak Hartree-Fock yöntemi ile aynı çalışma mantığındadır. Fakat hesaplama yapılırken kullanılan Hamilton operatörü gerçeğinden basittir. Hesaplamaların kolay olması için bazı integraller ihmal edilir. İhmalden kaynaklanan hataların oluşmasına izin vermemek için birçok değeri hazır deneysel verilerden alarak kullanır (Karabulut, 2015).

Yarı deneysel yöntemler hem kuantum mekaniksel hesaplamaların hem de önceden deneysel çalışmalarla bulunan değerlerin doğrudan kullanıldığı yöntemlerdir. Yarı deneysel yöntem büyük yapıli organik ya da inorganik moleküllere de uygulanırken, hesaplama maliyetlerini ve süreyi düşürmüştür (Oral, 2020).

2.7.3. AB-Initio Yöntem

Genellikle daha karmaşık fonksiyonun daha basite indirgenmesi gibi matematiksel yaklaşımların kullanıldığı ve hiçbir deneysel verinin kullanılmadığı AB-Initio yöntem hesaplamalara Hartree-Fock yöntemi ile başlar. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha yavaş hesaplama yapmaktadır. Yavaş hesaplama yapan bu yöntem çok karmaşık yapıların bile çeşitli özelliklerini yüksek kalite de bize sunmaktadır (Parlak, 2009; Çiçek, 2022).

2.7.4. Hartree-Fock Yaklaşımı (HF)

HF yöntemi en yaygın ve en basit yöntem olarak kullanılan merkezi alan yaklaşımıdır. 1930'lu yıllarda Fock, Slater determinantlarını Hartree yöntemine uygulayarak ortaya çıkarmıştır.

Molekül içindeki elektronlar (-) yüke sahip olduklarından dolayı birbirlerini iterler ve belirli süre boyunca elektronlar aynı bölgeyi paylaşabilirler. Bu durum maksimum itici kuvveti oluşturur. Bu nedenle herhangi bir anda yaklaşma söz konusu olduğunda elektronların uzaklaşmak istemesi, itici kuvvetlerin azalarak minimum değere ulaştığını göstermektedir ve bu durumda sistem tekrar kararlı hale gelmektedir (Çatal, 2023).

Hesaplamalı kimyanın temel amaçlarından biri de etkileşim içinde bulunan elektronların dalga fonksiyonlarını hesaplamaktır. Kuantum kimyasında bulunan çoğu metot için hesaplamaların başlangıç noktası aynıdır.

Bağımsız parçacık yaklaşımı olarak bilinen bu yaklaşım sistemi oluşturan parçacıkların dışında kalan diğer parçacıkların oluşturduğu efektif bir potansiyel

aldığında hareket ederler. Amaç, sistemdeki bağımsız parçacıkların dalga fonksiyonunu bulmaktır (Slater, 1951).

2.7.5. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi

1964 yılında Hohenberg ve Kohn, moleküllerin enerjisini hesaplarken çok parçacıklı dalga fonksiyonu almanın problemi çözmeyi zorlaştırdığını söyleyerek, temel hal enerjilerinin, elektron yoğunluğunun bir fonksiyoneli olarak yazılabileceği fikriyle yoğunluk fonksiyonel teorisinin temellerini atmışlardır. Çok parçacıklı sistemlerin tonlama enerjisini hesaplayabilmek için geliştirilen DFT yöntemi, geliştirilirken toplam elektronik enerji ile toplam elektronik yoğunluk arasında bir ilişkinin var olduğu varsayımıyla hareket edilmiştir (Çatal ve Kinaytürk, 2024). Yarı deneysel ve ab-initio yöntemleriyle aynı özellikleri taşıyan Hatree Fock yönteminin genişletilmiş versiyonu olarak da bilinen DFT’ deki hesaplamalarda, elektron yoğunluğunu (ρ) hesaplayan iki yeni fonksiyon tanımlanmaktadır. Bu fonksiyonlara yoğunluk fonksiyonelleri adı verilmiştir. Bu yöntem, sistemdeki tüm elektronları tek bir yoğunluk fonksiyoneli olarak tanımlar. Çünkü çözülmesi zor olan iki veya daha fazla sayıdaki elektron-elektron etkileşimi problemini tek bir problem haline dönüştürerek hesaplamaya çalışır (Sakarya, 2015).

HF yönteminde çok elektronlu dalga fonksiyonları, tek elektronlu N dalga fonksiyonu içerecek şekilde kurulan Slater determinantı ile ifade edilir ve N -elektronlu dalga fonksiyonu hesaplanır. DFT yönteminde ise sadece toplam elektronik enerjiyi ve elektronik yoğunluk dağılımını hesaplamaya çalışmaktadır ve elektronik enerji (E), elektron yoğunluğunun $\rho(r)$ tek bir fonksiyoneli ve $E[\rho]$ ile sembolize edilmektedir. N tane elektronlu bir sistem için $\rho(r)$ fonksiyonu, uzayın belirli bir r noktasındaki toplam elektron yoğunluğunu ifade etmektedir.

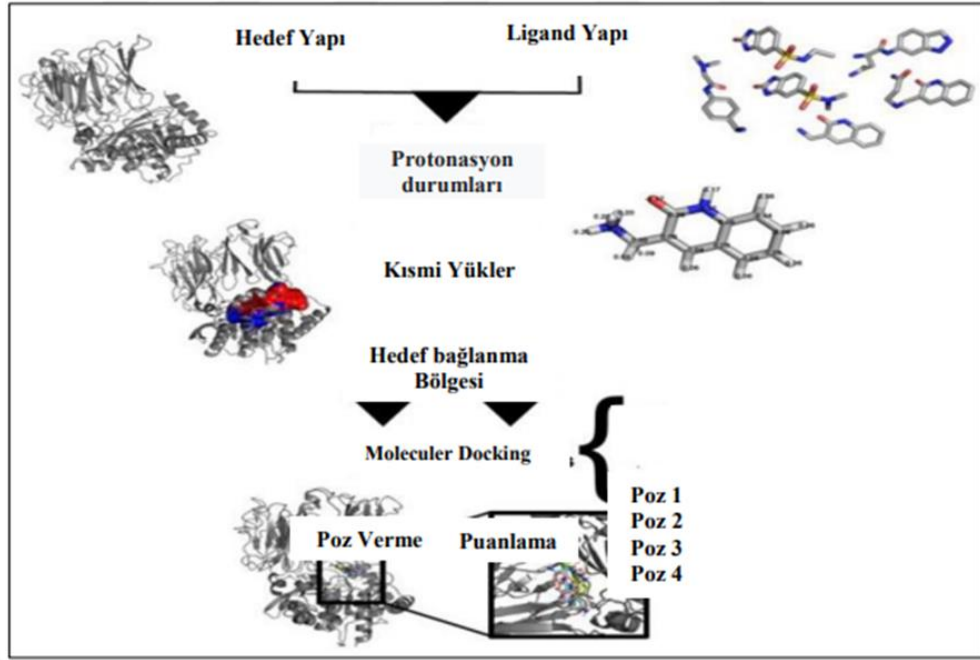
HF ve DFT yöntemleri incelendiğinde farklı bakış açılarına sahip oldukları gözlemlenmiştir çünkü HF yöntemi elektronların bireysel hareketleri ile ilgileniyorken DFT yöntemi konum farketmeksizin elektron yoğunlukları ile ilgilenmektedir. DFT yönteminin gelişmesindeki en önemli etken, ρ elektron yoğunluğunun elde edilebileceği bir dizi tek elektron eşitliğinin Kohn ve Sham tarafından 1965 yılında keşfedilmiştir. $\rho(r)$ elektron yoğunluğu fonksiyonu kullanılarak, varyasyon yönteminde $E[\rho]$ elektronik enerjisi elde edilmesi için bulunan bu eşitliklere Kohn-Sham eşitlikleri adı verilmektedir. Kinetik enerji, elektron-çekirdek etkileşimi, Coulomb itmesi gibi eşitliklerde bu bileşenlerin elektronik enerjileri ayrı ayrı hesaplanmaktadır. KS

eşitlikleri çözülmesiyle ilk başta, başlangıç KS orbital dizisine ulaşılır. KS elektron yoğunluğu ulaşılan bu orbital dizisi ile hesaplanmaktadır. Değişimdeki enerjisi ile yoğunluk enerjisi arasındaki fark belli bir aralığa ulaşınca kadar devam etmektedir. Elektronik enerji hesaplaması yapılabilmesi için istenilen farkın elde edilmesi gerekmektedir. Bu şekilde tanımlanan bölgelerde Kohn-Sham orbitalleri elektron yoğunluk bölgeleri olarak adlandırılmaktadır (Cramer, 2004). Literatüre bakıldığında kinetik enerji fonksiyoneli, değiş-tokuş enerji fonksiyoneli, korelasyon enerji fonksiyoneli gibi fonksiyoneller hesaplanırken Becke karma modeli olan B3LYP metodu kullanıldığı bulgularına rastlanılmaktadır.

2.8. Moleküler Kenetleme

Moleküler kenetleme, ligant-protein veya protein-protein makro moleküllerinin aktif bölgesine nasıl bağlanacağını belirleyen bir hesaplama tekniğidir. Hesaplama algoritması olan bu teknik termodinamik yasaları dışına çıkmayan bilgisayarlı görüntü elde etme yöntemidir. Hesaplama yapılabilmesi için 3 boyutlu ligand molekülü ve proteini bilinmesi gerekmektedir. Hesaplanacak olan bileşiğin yönelmesini, bağ kırılması olmadan tek bağ etrafında dönen molekülün oluşturduğu geometrisini ve skorlamayı belirlemektedir. Ligand, proteinin belirlenen bölgesine yerleştirilirken belirli algoritmalar kullanılır. Her kenetlenme algoritması, birçok farklı yönelimle makro molekülün aktif bölgesine yerleştirir ve her bir farklı yönelim için bir skor elde edilir (Young, 2009). Sabitlenmiş termodinamik olarak en kararlı konformasyonları yani pozlarıyla birlikte tahmini bileşik tasarımı hakkında önemli bilgiler verir. İdeal bir skorlama fonksiyonu, kenetlenme hesaplama sonrasında bağlanma serbest enerjisini hesaplar. Çünkü skorlama fonksiyonları, bağlanma yakınlığını etkileyen bazı bağımsız değişkenler üzerinde varsayımlarda bulunur (Çatal, 2023).

İlaç moleküllerinin laboratuvar çalışmaları hem çok maliyetlidir hem de çok zaman alır. Bu yüzden laboratuvar çalışmalarına kıyasla bilgisayar simülasyonları kullanılarak kimyasal maddelerin etkileri ile ilgili hesaplamaların yapılması daha çok tercih edilmektedir. Bilgisayar hesaplamaları hem zaman hem de maliyet açısından daha avantajlı konumdadır. Hesaplama olarak tahmin edilen bir hedef makro molekül için en iyi kenetlenen ligand, bir öncü ilaç molekülü olarak adlandırılır. Öncü ilaç moleküllerinin ilaç etken maddesi olabilme potansiyeli kenetlenme hesaplamaları ile tahmin edilebilir.



Şekil 2.1. Moleküler Kenetlenme Hesaplamalarının Genel İş Akışı Modeli

2.9. Kaynak Özetleri

Yapılan literatür çalışmasında kanser tedavisinde kullanılan BP ilaçların biyolojik aktiviteleri ile ilgili birçok çalışmaya rastlanmıştır. BP'ler pirofosfat analoglarıdır. Aşağıdaki listede bu tez çalışmasının kapsamına yön verecek olan bazı literatürler sunulmuştur.

Süleyman ve Saliha'nın yaptıkları çalışmada BP'ler kemik yıkımlarının tedavisinde izlenecek yolda değişiklik yapmışlardır. Tümöre bağlı hiperkalsemi tedavisinde, yaygın iskelet yıkımı morbiditesinin, kemik ağrısının, kırıklar ve radyoterapi ihtiyacının azaltılmasında güçlü ve etkili olduğu sonucuna varmışlardır (Alıcı ve Çekici, 2002).

David ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hem osteoklast sayılarında gözlenen azalmayı hem de olgun osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonunda gözlenen azalmayı, yani BP'lerin programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) indüklediğini açıklayabilen in vitro ve in vivo kanıtları tespit edilmiş. Üç BP (risedronat, pamidronat ve klodronat), in vitro apoptozun karakteristik morfolojisini gösteren osteoklastların oranında 4 ila 24 kat artışa neden olmuştur. Bu gözlem in vivo olarak normal farelerde artmış kemik rezorpsiyonlu farelerde ve osteolitik kanser metastazlı çıplak farelerde in vitro gözlenenlere benzer kat artışlarla doğrulandığını incelemişlerdir (Hughes ve David, 1995).

Sema ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; osteoporoz tanımı, patofizyolojisi ve osteoporoz tedavisi ve içinde BP'lerin etkileyebileceği, fizikokimyasal özellikleri, farmakokinetikleri özetlemişlerdir (Dinçel ve Sabuncuoğlu, 2018).

Edward ve arkadaşları yaptıkları çalışmada öncelikle en az 12 aylık tedavi görmüş hastalar belirlendi. Hastalar daha önce BP maruziyeti olup olmamasına göre iki gruba ayrıldı ve teriparatide yanıt, tip 1 N-terminal propeptid (P1NP) prokollajeni ve kemik mineral yoğunluğu (BMD) kullanılarak karşılaştırıldı. P1NP her iki grupta da 3. ve 6. aylarda anlamlı olarak arttı. BP'le tedavi edilen hastalarda teriparatide yanıt olarak P1NP'de daha küçük ama yine de anlamlı bir artışa doğru bir eğilim vardı. Bu, anabolik etkilerin köreltiğini düşündürse de, klinik popülasyonumuzda bu, BMD kazancında bir azalmaya yol açmadığını hastalar üzerinde uygulayarak sonuca varmışlardır (Middleton vd., 2007).

Pavlavkis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BP'lerle tedavi, ABC'li kadınlarda sağ kalımı etkilemiyor gibi görünmektedir. Klinik olarak belirgin kemik metastazı

olmayan ABC'li kadınlarda BP'ler SE insidansını azaltmaz. ABC'si ve klinik olarak belirgin kemik metastazları olan kadınlarda BP'ler (PO, IV) SE gelişme riskini ve SE oranını azaltırken SE'ye giden zamanı geciktirdiği kanısına varmışlardır (Pavlakakis vd., 2005).

Bent'in yaptığı çalışmada hastalar, 4 yıl boyunca günde iki kez 150 mg oral pamidronata veya adjuvan pamidronata randomize edilmemiştir. İlk yıl için her 12 haftada bir şu bilgiler kaydedildi: semptomlar, yan etkiler ve klinik muayenenin sonuçları. Daha sonra aralık, 2 ila 5 yıllık dönemde 6 ayda bir ve daha sonra 5 yıl boyunca yıllık olarak artırıldı. Adjuvan oral BP ile yapılan çalışmaların ilgi çekici ancak çelişkili sonuçları nedeniyle, bu ilaçların primer meme kanserli hastalarda kemik metastazlarının insidansını azaltma kabiliyeti henüz çözülmemiştir ve devam eden çalışmaların sonuçları beklenmektedir. BP'lerin antimetastatik etkileri olduğu kanıtlanırsa, hangi ilaçların optimal olduğu, hangi doz ve programın kullanılması gerektiği ve tedavi süresinin ne kadar olması gerektiği henüz belirlenmemiştir (Kristensen, 2008).

Amal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjugat, in vitro test sistemleri kullanılarak toz haline getirilmiş kemiğe ve hayvan'a kolayca bağlanır. Hayvan çalışmalarında, konjugat, intravenöz doz uygulamasından sonra düşük yumuşak doku alımı ile ağırlıklı olarak kemikte bulunur. Bağlanmamış bileşik renal atılıma uğrar. Gemsitabin BP kompleksi, aşırı toksisite olmaksızın terapötik bir etki sağlayabilen metastatik kemik kanseri araştırmaları için umut verici bir öncü bir çalışma yapmışlardır (El-Mabhouh ve Amal, 2006).

Van ve arkadaşının yaptığı çalışmada meme kanserinden kaynaklanan kemik lezyonları olan birçok hasta için BP tedavisi, hastalıklarının yönetiminde yararlı bir müdahaledir. BP'ler, malignitenin hiperkalsemisi için tercih edilen tedavidir ve BP'ler, patolojik kırık riskini, omurilik bozulmasını, kemiğe radyasyon veya cerrahi müdahale ihtiyacını ve kemik ağrısını azalttığını çalışmalarında tespit etmiştir (Poznak ve Catherine, 2002).

Neville-Webbe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Letrozol ve ZA'nın in vitro olarak meme kanseri hücrelerinde apoptoz düzeylerini indüklediğini ve bu seviyelerin her bir ilacın tek başına tedavisine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte, bu potansiyel olarak sinerjik ilişki, sadece hücrelere letrozol ve ardından ZA ile tedavi edildiğinde ortaya çıkan ilaç dizisine bağlıdır. Ters

sıra veya ilaçların aynı anda uygulanması, her bir ilacın tek başına olduğundan daha fazla olmayan apoptoz seviyelerini indüklediği bulmuşlardır (Neville-Webbe vd., 2010).



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu tez çalışmasında kullanılan ilaç etken maddeleri Cayman kimyasal firmasından temin edilmiş olup %99 saflığa sahiptir ve hiçbir saflaştırma işlemine tabi tutulmamıştır.

3.2. Aletler ve Cihazlar

İlaç etken maddelerin FT-IR analizleri Shimadzu IRTracer-100 FT-IR cihazında ATR tekniği kullanarak 4000-400 cm^{-1} aralığında yapılmıştır. UV görünür bölge analizleri Shimadzu 1280 UV cihazı kullanılarak 190-1100 nm aralığında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Teorik Hesaplamalar

Kuantum kimyasal hesaplamalar için Gaussian09 programı kullanılmıştır (Kınaytürk N.K. vd., 2023). Moleküllere ait optimize yapı geometrileri Chemcraft programından, moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritalarına ait görüntüler GaussView 5.0 programından elde edilmiştir (Zhurko ve Zhurko, 2009; Dennington vd., 2009). Tüm ilaç etken madde moleküllerinin en kararlı halini elde etmek için optimizasyon işlemi DFT/B3LYP/6311G++(d,p) baz seti kullanılarak yapılmıştır. Optimize yapılar kullanılarak, moleküllerin denge durumları için, titreşim bantları, moleküler elektrostatik potansiyel yüzey (MEP) haritaları aynı temel sette hesaplanmıştır. TD-DFT/B3LYP/6311G++(d,p) temel seti kullanarak E_{HOMO} , E_{LUMO} , enerji değerleri hesaplanmıştır. PDB ID: 4OR0, 1NKP, 5WGGK proteininin yüksek çözünürlüklü kristal yapısı, protein veri bankasından elde edildi. Moleküler kenetleme analizi için AutoDockTools Version 1.5.6 programı kullanıldı (Lindstrom vd., 2008). Ligand- protein etkileşimlerini görselleştirmek için Discovery Studio Vizualizer 3.5 (BIOVIA) yazılımı kullanıldı.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Tez çalışmasında osteoporoz grubundan pamidronat ($C_3H_{11}NO_7P_2$), risedronat ($C_7H_{10}NNaO_7P_2$), alendronate ($C_4H_{12}NO_7P_2$) ilaç etken maddeleri seçilmiştir.

4.1. İlaç Etken Maddelerinin Yapısal Parametreleri

Pamidronat ilaç etken maddesinin optimize edilmiş geometrik yapısı Şekil 4.1' de sunulmuştur. Şekil 4.1. incelendiğinde etken maddenin H, C, P, O ve N atomlarından oluştuğu görülmektedir. Optimize edilen moleküllerin ayrıntılı bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 4.1.' de listelenmiştir. Pamidronat için C-C bağ uzunlukları değeri 1.54-1.53 Å aralığında değiştiği görülmektedir. O-C bağ uzunluğu 1.44 Å, N-C bağ uzunluğu 1.46 Å olarak hesaplanırken C-H bağ uzunlukları 1.09 ve 1.10 Å olarak hesaplanmıştır. En kısa bağ uzunluğu O-H 0.97 Å iken en uzun bağ uzunluğu P-C 1.84 Å olarak hesaplanmıştır. Pamidronat için en dar bağ açısı P-C-O atomları arasında 100,85° olarak hesaplanırken en geniş bağ açısı P-O-H atomları arasında 118,99° olarak hesaplanmıştır.

Risedronat ilaç etken maddesi Şekil 4.1.' de sunulmuştur. Şekil 4.1. incelendiğinde etken maddenin C, O, N, P ve H atomlarından oluştuğu görülmektedir. Optimize edilen bağ uzunlukları ve bağ yapıları Çizelge 4.1' de listelenmiştir. C-H bağ uzunluğu ortalama 1.09 Å olarak hesaplanmıştır. O-C bağ uzunluğu değeri 1.43 Å, P-C bağ uzunlukları değerleri sırasıyla 1.83 Å ve 1.85 Å aralığında değiştiği görülmektedir. O-H bağ uzunluğu 0.97 Å ve 0.98 Å hesaplanmıştır. En dar bağ açısı P-C-O atomları arasında 100,90° hesaplanırken en geniş bağ açısı N-C-C atomları arasında 124,04° olarak hesaplanmıştır.

Alendronat ilaç etken maddesi Şekil 4.1.' de sunulmuştur. Şekil 4.1. incelendiğinde etken maddenin P, O, N, C ve H atomlarından oluştuğu görülmektedir. Optimize edilen bağ uzunlukları ve bağ yapıları Çizelge 4.1.' de listelenmiştir. C-H bağ uzunluğu ortalama 1.09 Å olarak hesaplanmıştır. C-C bağ uzunluğu değeri 1.53-1.54 Å, P-O bağ uzunlukları değerleri sırasıyla 1.62 Å ve 1.50 Å aralığında değiştiği görülmektedir. O-H bağ uzunluğu 0.97 Å ve 0,98 Å hesaplanmıştır. En dar bağ açısı P-C-O atomları arasında 100,49° hesaplanırken en geniş bağ açısı P-O-H atomları arasında 118,99° olarak hesaplanmıştır.



(a) Risedronat (b) ve Alendronat (c) Moleküllerinin Yapıları

Çizelge 4.1. Pamidronat, Risedronat ve Alendronat Moleküllerinin B3LYP/6-311++G(d,p) Temel Setinde Moleküler Yapı Parametreleri (bağ uzunluğu (Å), bağ açıları(°))

Pamidronat					
Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å)	Atomlar	Bağ Açıları (°)	Atomlar	Bağ Açıları (°)
1P-4O	1,62	4O-1P-5O	103,80	2P-11C-3O	102,62
1P-5O	1,62	4O-1P-8O	114,36	2P-11C-12C	111,99
1P-8O	1,50	4O-1P-11C	103,61	3O-11C-12C	106,29
1P-11C	1,83	5O-1P-8O	115,08	11C-12C-13C	114,88
2P-6O	1,62	5O-1P-11C	104,73	11C-12C-14H	108,80
2P-7O	1,62	8O-1P-11C	113,95	11C-12C-15H	108,52
2P-9O	1,50	6O-2P-7O	103,29	13C-12C-14H	109,24
2P-11C	1,84	6O-2P-9O	114,52	13C-12C-15H	109,44
3O-11C	1,44	6O-2P-11C	103,20	14H-12C-15H	105,54
3O-18H	0,97	7O-2P-9O	115,38	10N-13C-12C	109,97
4O-19H	0,98	7O-2P-11C	104,28	10N-13C-16H	108,22
5O-20H	0,98	9O-2P-11C	114,66	10N-13C-17H	107,83
6O-21H	0,98	11C-3O-18H	107,93	12C-13C-16H	111,30
7O-22H	0,98	1P-4O-19H	118,97	12C-13C-17H	111,54
10N-13C	1,46	1P-5O-20H	118,99	16H-13C-17H	107,85
10N-23H	1,02	2P-6O-21H	118,91		
10N-24H	1,02	2P-7O-22H	118,95		
11C-12C	1,54	13C-10N-23H	109,62		
12C-13C	1,53	13C-10N-24H	109,63		
12C-14H	1,10	23H-10N-24H	105,92		
12C-15H	1,10	1P-11C-2P	118,94		
13C-16H	1,09	1P-11C-3O	100,85		
13C-17H	1,09	1P-11C-12C	113,90		
Risedronat					
Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å)	Atomlar	Bağ Açıları (°)	Atomlar	Bağ Açıları (°)
1P-4O	1,62	4O-1P-5O	103,02	13C-12C-19H	107,59
1P-5O	1,62	4O-1P-8O	115,28	18H-12C-19H	105,19
1P-8O	1,50	4O-1P-11C	103,29	12C-13C-14C	120,28
1P-11C	1,83	5O-1P-8O	114,40	12C-13C-15C	120,33
2P-6O	1,62	5O-1P-11C	103,77	14C-13C-15C	119,39
2P-7O	1,62	8O-1P-11C	115,47	13C-14C-16C	119,00
2P-9O	1,50	6O-2P-7O	103,38	13C-14C-21H	121,36

2P-11C	1,85	6O-2P-9O	115,25	16C-14C-21H	119,64
3O-11C	1,43	6O-2P-11C	102,92	10N-15C-13C	123,30
3O-20H	0,97	7O-2P-9O	115,01	10N-15C-22H	114,69
4O-23H	0,98	7O-2P-11C	104,04	13C-15C-22H	122,02
5O-24H	0,98	9O-2P-11C	114,69	14C-16C-17C	117,91
6O-25H	0,98	11C-3O-20H	108,09	14C-16C-27H	121,02
7O-26H	0,98	1P-4O-23H	118,95	17C-16C-27H	121,08
10N-15C	1,35	1P-5O-24H	118,96	10N-17C-16C	124,04
10N-17C	1,35	2P-6O-25H	118,95	10N-17C-28H	115,18
11C-12C	1,55	2P-7O-26H	118,97	16C-17C-28H	120,78
12C-13C	1,51	15C-10N-17C	116,37		
12C-18H	1,10	1P-11C-2P	120,90		
12C-19H	1,10	1P-11C-3O	103,65		
13C-14C	1,38	1P-11C-12C	113,54		
13C-15C	1,38	2P-11C-3O	100,90		
14C-16C	1,39	2P-11C-12C	107,17		
14C-21H	1,09	3O-11C-12C	109,44		
15C-22H	1,09	11C-12C-13C	116,82		
16C-17C	1,39	11C-12C-18H	108,75		
16C-27H	1,08	11C-12C-19H	109,21		
17C-28H	1,08	13C-12C-18H	108,65		
Alendronat					
Atomlar	Bağ Uzunlukları (Å)	Atomlar	Bağ Açılırları (°)	Atomlar	Bağ Açılırları (°)
1P-4O	1,62	4O-1P-5O	103,74	11C-12C-13C	115,62
1P-5O	1,62	4O-1P-8O	115,06	11C-12C-15H	108,95
1P-8O	1,50	4O-1P-11C	104,68	11C-12C-16H	108,47
1P-11C	1,84	5O-1P-8O	114,44	13C-12C-15H	108,75
2P-6O	1,62	5O-1P-11C	103,87	13C-12C-16H	109,06
2P-7O	1,62	8O-1P-11C	113,76	15H-12C-16H	105,52
2P-9O	1,50	6O-2P-7O	103,76	12C-13C-14C	110,86
2P-11C	1,84	6O-2P-9O	115,08	12C-13C-17H	109,89
3O-11C	1,44	6O-2P-11C	104,75	12C-13C-18H	110,45
3O-21H	0,97	7O-2P-9O	114,40	14C-13C-17H	109,22
4O-22H	0,98	7O-2P-11C	103,80	14C-13C-18H	108,96
5O-23H	0,98	9O-2P-11C	113,77	17H-13C-18H	107,39
6O-24H	0,98	11C-3O-21H	107,97	10N-14C-13C	110,36
7O-25H	0,98	1P-4O-22H	118,99	10N-14C-19H	109,01
10N-14C	1,46	1P-5O-23H	118,99	10N-14C-20H	109,27
10N-26H	1,02	2P-6O-24H	118,98	13C-14C-19H	110,13
10N-27H	1,02	2P-7O-25H	118,98	13C-14C-20H	110,24
11C-12C	1,54	14C-10N-26H	109,69	19O-14C-20H	107,77

12C-13C	1,53	14C-10N-27H	109,35		
12C-15H	1,10	26H-10N-27H	106,28		
12C-16H	1,10	1P-11C-2P	118,44		
13C-14C	1,53	1P-11C-3O	101,40		
13C-17H	1,09	1P-11C-12C	114,07		
13C-18H	1,09	2P-11C-3O	100,49		
14C-19H	1,10	2P-11C-12C	113,73		
14C-20H	1,10	3O-11C-12C	105,86		



4.2. İlaç Etken Maddelerinin Titreşim Spektrumları Analizi

Pamidronat, Risedronat ve Alendronat ilaç etken maddelerine ait titreşim bantları DFT/ B3LYP/6-311G++(d,p) temel setinde hesaplanmıştır. Her bir titreşim bandına ait ayrıntılı potansiyel enerji dağılımları, ölçeklendirilmiş ve ölçeklendirilmemiş teorik titreşim bantları, deneysel FTIR titreşim bantları ayrıntılı bir şekilde Çizelge 4.2., 4.3. ve 4.4.' de, teorik ve deneysel FTIR ve Raman spektrumları karşılaştırmalı olarak bölüm eklerinde sunulmuştur.

4.2.1. Pamidronat İlaç Etken Maddesinin Titreşim Spektrumları Analizi

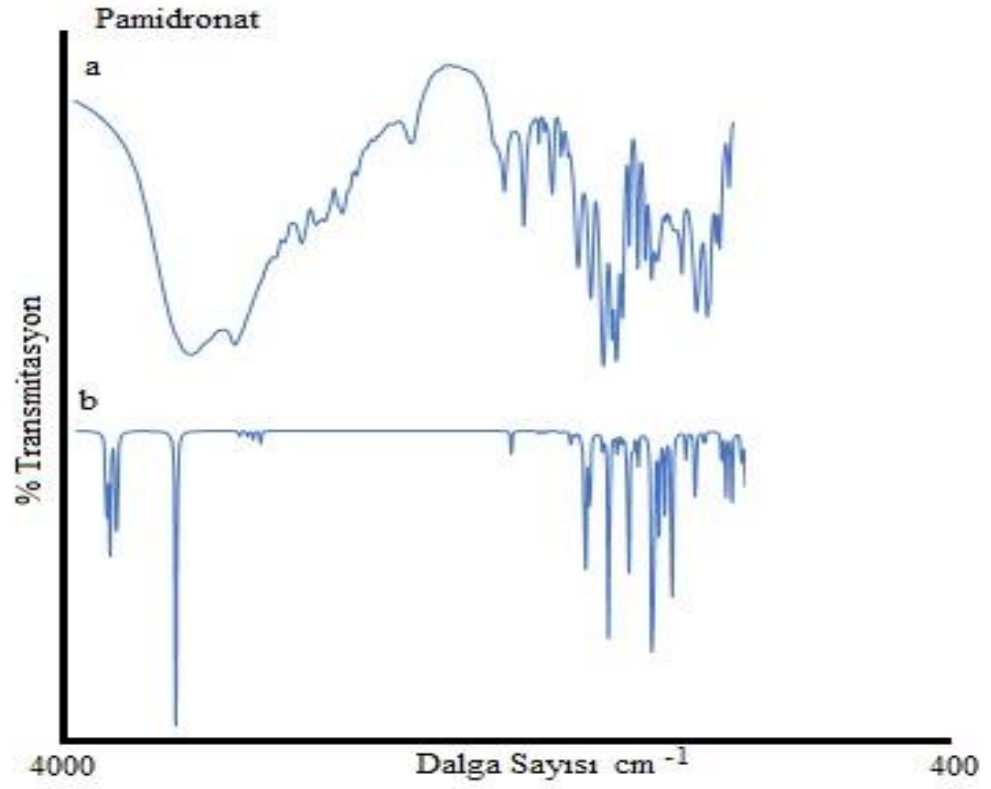
Pamidronat 24 atomdan oluşur. 23 gerilme modu, 22 açılı bükülme modu ve 21 torsiyon modu olmak üzere toplamda 66 titreşim bandına sahiptir.

Pamidronat için N-H gerilme bandı teorik olarak sırasıyla 3455 ve 3377 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Bu bantlar FTIR spektrogramunda 2958 ve 2934 cm^{-1} de gözlemlenmiştir. O-H gerilme bandı teorik olarak sırasıyla 3702, 3685, 3655 ve 3648 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Bu bantlar FTIR spektrogramunda 3361, 3128 ve 2969 cm^{-1} de gözlemlenmiştir. Deneysel FTIR spektrogramunda 2859, 2758 ve 2680 cm^{-1} de görülen C-H gerilme titreşimleri teorik olarak sırasıyla 3013, 2944 ve 2905 cm^{-1} de hesaplanmıştır. H-C-H gerilme bandı teorik olarak sırasıyla 1461, 1429 ve 1355 cm^{-1} de gözlemlenmiştir. Bu bantlar FTIR spektrogramunda 1431, 1389 ve 1341 cm^{-1} de gözlemlenmiştir.

Çizelge 4.2. Pamidronat Etken Maddesinin Deneysel ve Teorik Titreşim Bantları ve %PED Atamaları

DFT 6.311++ G(d,p)		IR Şiddeti	Raman Aktivite	Deneysel FTIR	Atama (% PED)
Ölçeklendirilmemiş	Ölçeklendirilmiş				
3836	3702	155,26	84,34	3361	$\nu_{\text{OH}}(100)$
3818	3685	157,33	51,70	3128	$\nu_{\text{OH}}(100)$
3787	3655	59,93	56,97	2969	$\nu_{\text{OH}}(100)$
3780	3648	152,43	53,14		$\nu_{\text{OH}}(99)$
3580	3455	1,21	44,91	2958	$\nu_{\text{NH}}(100)$
3499	3377	0,95	114,77	2934	$\nu_{\text{NH}}(100)$
3462	3341	415,16	44,43		$\nu_{\text{OH}}(99)$
3122	3013	8,36	24,12	2859	$\nu_{\text{CH}}(99)$

3078	2971	7,76	63,73		$\nu_{CH}(99)$
3050	2944	11,22	70,43	2758	$\nu_{CH}(93)$
3010	2905	17,73	112,27	2680	$\nu_{CH}(93)$
1664	1606	26,94	3,52	1463	$\delta_{HNH}(78)+\tau_{HNCC}(20)$
1514	1461	4,47	2,87	1431	$\delta_{HCH}(92)$
1481	1429	3,40	8,74	1389	$\delta_{HCH}(73)+\tau_{HCCN}(14)$
1404	1355	3,26	1,71	1341	$\delta_{HCH}(12)+\tau_{HCCN}(61)$
1392	1343	0,88	6,78	1300	$\delta_{HNC}(72)$
1346	1299	20,06	1,07	1248	$\delta_{HOC}(24)+\delta_{HCC}(37)$
1324	1278	7,93	1,39	1107	$\delta_{HCC}(11)+\tau_{HCCN}(47)$
1288	1243	4,93	3,17	1063	$\delta_{HOC}(43)+\delta_{HCC}(18)+\tau_{HCCN}(10)$
1267	1223	261,68	11,11	1040	$\nu_{PO}(73)$
1244	1201	143,73	10,34		$\nu_{PO}(76)$
1174	1133	21,65	1,17		$\delta_{HOC}(12)+\delta_{HNC}(16)+\tau_{HCCN}(36)$
1142	1102	324,83	3,56		$\delta_{HOP}(82)$
1097	1059	25,96	6,22	1007	$\nu_{NC}(52)$
1071	1034	12,99	3,10		$\nu_{NC}(17)+\nu_{CC}(51)$
1042	1006	58,60	2,43	968	$\nu_{CC}(16)+\delta_{HOP}(54)$
1035	999	82,29	5,19	922	$\nu_{NC}(11)+\nu_{CC}(36)+\delta_{HOP}(15)$
1032	996	102,44	0,97	881	$\delta_{HOP}(63)$
1011	976	27,90	2,80		$\delta_{HOP}(74)$
994	959	1,52	2,19	847	$\nu_{OC}(19)+\delta_{HNC}(22)+\tau_{HCCN}(13)$
983	949	41,83	2,45		$\nu_{OC}(43)$
912	880	218,21	3,50	768	$\nu_{PO}(68)$
901	870	289,15	1,87		$\nu_{PO}(76)$
871	841	120,22	8,46	680	$\nu_{PO}(65)$
841	812	98,24	10,86	599	$\nu_{PO}(48)$
805	777	70,66	0,81		$\nu_{PO}(28)+\tau_{NCCC}(10)$
802	774	215,85	2,48	542	$\delta_{HNH}(11)+\tau_{HNCC}(49)$
727	702	33,79	1,90	530	$\nu_{PC}(23)+\tau_{HCNN}(45)$
677	653	114,66	0,87	494	$\tau_{HOPC}(90)$
628	606	24,91	9,15	473	$\nu_{PC}(25)+\delta_{NCC}(14)$
537	518	34,99	5,50		$\delta_{OPO}(11)+\beta_{CPPC}(10)$
512	494	74,83	3,52		$\delta_{OPO}(11)+\beta_{OCOP}(15)+\beta_{CPPC}(10)$
481	464	91,06	0,52	422	$\delta_{OPO}(58)+\beta_{OPCC}(15)$
428	413	62,05	1,23		$\delta_{OPO}(17)+\tau_{HOCP}(51)$
409	395	58,14	1,17		$\delta_{OCC}(13)+\delta_{OPO}(27)+\beta_{OCOP}(10)$
400	386	14,20	0,82		$\delta_{OPO}(27)+\beta_{OCOP}(33)$



Şekil 4.2. Pamidronat'a ait a) deneysel b) teorik FTIR spektrumu

4.2.2. Risedronat İlaç Etken Maddesinin Titreşim Spektrumları Analizi

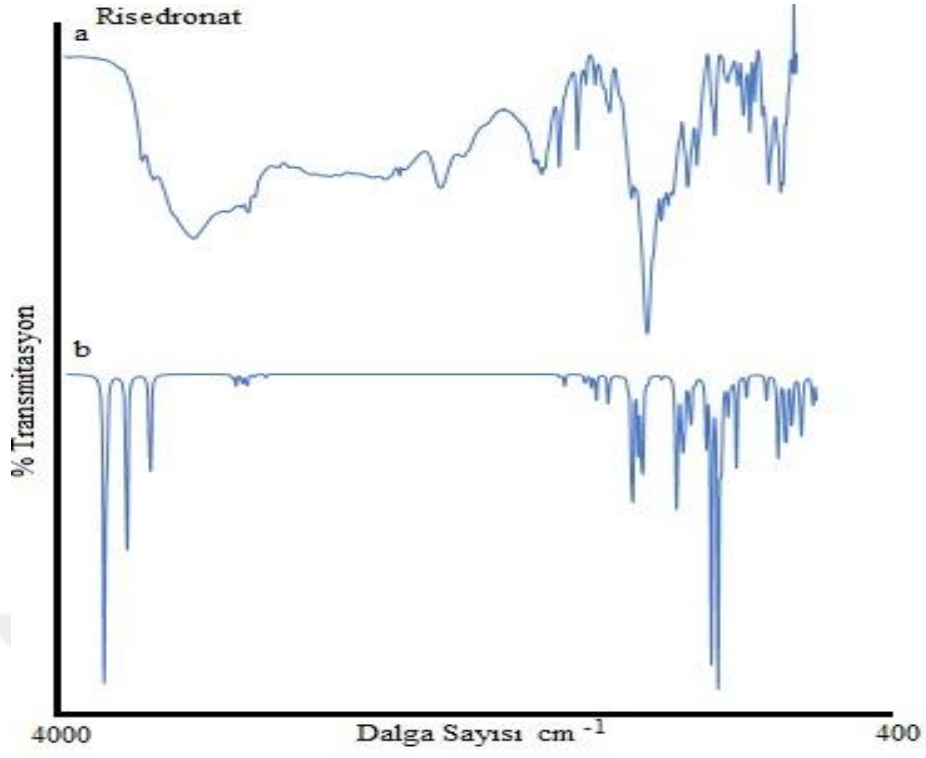
Risedronat 28 atomdan oluşur. 27 gerilme modü, 26 açılı bükülme modü ve 25 torsiyon modü olmak üzere toplamda 78 titreşim bandına sahiptir.

Risedronat için N-C gerilme bandı teorik olarak 1572 ve 1456 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Bu bantlar FTIR spektrumunda sırasıyla 1568 ve 1436 cm^{-1} de gözlenmiştir. Deneysel FTIR spektrumunda 3353, 3130, 3093, 2351 ve 2144 cm^{-1} de görülen C-H gerilme titreşimleri teorik olarak sırasıyla 3089, 3073, 3045, 2988 ve 2937 cm^{-1} de hesaplanmıştır. O-H gerilme bandı teorik olarak sırasıyla 3685, 3683, 3671, 3578 ve 3470 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Bu bantlar FTIR spektrumunda 3624, 3617, 3583, 3573 ve 3562 cm^{-1} de gözlenmiştir. H-C-H gerilme bandı teorik olarak 1428 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Deneysel FTIR spektrumunda 1389 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Çizelge 4.3. Risedronat Etken Maddesinin Deneysel ve Teorik Titreşim Bantları ve %PED Atamaları

DFT 6.311++ G(d,p)		IR Şiddeti	Raman Aktivite	Deneysel FTIR	Atama (% PED)
Ölçeklendirilmemiş	Ölçeklendirilmiş				
3818	3685	131,67	133	3624	$\nu_{\text{OH}}(81)$
3816	3683	175,78	119,66	3617	$\nu_{\text{OH}}(99)$
3804	3671	138,64	46,03	3583	$\nu_{\text{OH}}(100)$
3707	3578	266,18	46,69	3573	$\nu_{\text{OH}}(100)$
3595	3470	156,73	29,39	3562	$\nu_{\text{OH}}(99)$
3201	3089	3,90	116,63	3353	$\nu_{\text{CH}}(91)$
3184	3073	11,16	125,62	3130	$\nu_{\text{CH}}(100)$
3155	3045	11,92	127,15	3093	$\nu_{\text{CH}}(91)$
3131	3022	18,23	58,84		$\nu_{\text{CH}}(100)$
3096	2988	2,46	26,18	2351	$\nu_{\text{CH}}(100)$
3040	2934	3,11	99,74	2144	$\nu_{\text{CH}}(100)$
1629	1572	4,24	39,46	1568	$\nu_{\text{NC}}(21)+\nu_{\text{CC}}(28)+\delta_{\text{CCC}}(16)+\delta_{\text{HCC}}(12)$
1608	1552	11,46	11,00	1477	$\nu_{\text{CC}}(49)+\delta_{\text{HCN}}(11)+\delta_{\text{NCC}}(12)$
1509	1456	13,68	2,98	1436	
1480	1428	12,07	5,53	1389	$\delta_{\text{HCH}}(82)+\tau_{\text{HCCC}}(10)$
1457	1406	25,78	1,77	1345	$\delta_{\text{CCC}}(10)+\delta_{\text{HCN}}(33)$
1398	1349	33,61	2,76	1320	$\delta_{\text{HOC}}(81)$
1375	1327	1,39	1,14	1209	$\delta_{\text{HCC}}(32)+\delta_{\text{HCN}}(57)$

1346	1299	1,79	13,31	1191	$\tau_{HCCC}(62)$
1304	1258	7,32	4,00	1135	$v_{NC}(38)+\delta_{HCC}(21)$
1284	1239	221,93	18,64		$v_{PO}(78)$
1255	1211	76,29	3,56		$v_{NC}(14)+v_{PO}(25)+\tau_{HCCC}(10)$
1243	1200	1,90	7,27		$v_{CC}(29)+\delta_{HCN}(31)$
1236	1193	170,14	6,83	1065	$v_{PO}(58)$
1210	1168	6,92	17,95		$v_{NC}(16)+v_{CC}(26)+\delta_{HCC}(13)$
1142	1102	4,42	2,67	1046	$v_{NC}(16)+v_{CC}(10)+\delta_{HCC}(42)$
1074	1037	96,69	9,76	1032	$v_{OC}(14)+\delta_{HOP}(44)$
1068	1031	83,52	16,25	1006	$v_{CC}(20)+v_{OC}(14)+\delta_{HOP}(17)$
1062	1025	18,10	12,47		$v_{NC}(14)+v_{CC}(23)+v_{OC}(18)$
1047	1010	38,77	11,81	934	$\delta_{HOP}(36)+\delta_{NCC}(10)+\delta_{CCC}(16)$
1040	1004	52,84	6,59		$\delta_{HOP}(45)+\delta_{NCC}(10)+\delta_{CCC}(17)$
1033	997	37,71	4,16	890	$\delta_{HOP}(71)$
1014	979	0,36	0,26		$\tau_{HCCC}(50)+\tau_{NCCC}(13)$
1010	975	17,51	4,02	802	$v_{CC}(15)+\delta_{HCC}(12)$
1003	968	59,67	2,56		$\delta_{HOP}(34)+\delta_{HCCC}(10)$
981	947	9,24	1,07	739	$\tau_{HCCC}(61)$
957	924	0,69	0,19	689	$\tau_{HCCC}(75)$
930	898	71,65	7,97		$v_{PC}(11)+\delta_{HOP}(10)$
903	871	286,78	5,69	659	$v_{PO}(72)$
875	844	66,89	17,35	629	$v_{PO}(43)+\tau_{HCCC}(14)$
871	841	285,81	6,29	604	$v_{PO}(73)$
855	825	83,43	1,79	566	$v_{OC}(16)+v_{PO}(28)$
826	797	43,49	5,67		$v_{CC}(10)+v_{PO}(17)+\delta_{NCC}(12)$
811	783	12,38	3,69		$\tau_{HCCC}(38)$
784	757	88,38	6,63	536	$v_{PO}(56)$
737	711	21,60	0,29		$\tau_{HCCC}(28)+\tau_{CCCC}(42)$
647	624	2,05	3,21	476	$\delta_{CCC}(49)+\delta_{NCC}(16)$
640	618	23,68	7,18	417	$v_{PC}(12)+\delta_{OCC}(12)+\delta_{CCC}(11)$
593	572	12,69	4,45		$v_{PC}(14)+\delta_{NCC}(13)$
582	562	101,03	0,52		$\tau_{HOCP}(56)$
548	529	122,59	0,67	402	$\tau_{HOCP}(48)$
517	499	72,90	3,56		$\delta_{OPO}(15)+\tau_{HOCP}(29)$
475	458	78,21	1,20		$\delta_{OPO}(38)+\beta_{OPCC}(14)$
466	450	15,68	0,63		$\tau_{HCCC}(11)+\beta_{OCOP}(11)$
450	434	1,38	1,46		$\tau_{NCCC}(17)$
419	404	32,81	2,03		$\delta_{OPO}(36)+\beta_{OCOP}(11)$
415	401	3,34	0,20		$\tau_{HCCC}(13)+\tau_{NCCC}(57)$



Şekil 4.3. Risedronat'a ait a) deneysel b) teorik FTIR spektrumu

4.2.3. Alendronat İlaç Etken Maddesinin Titreşim Spektrumları Analizi

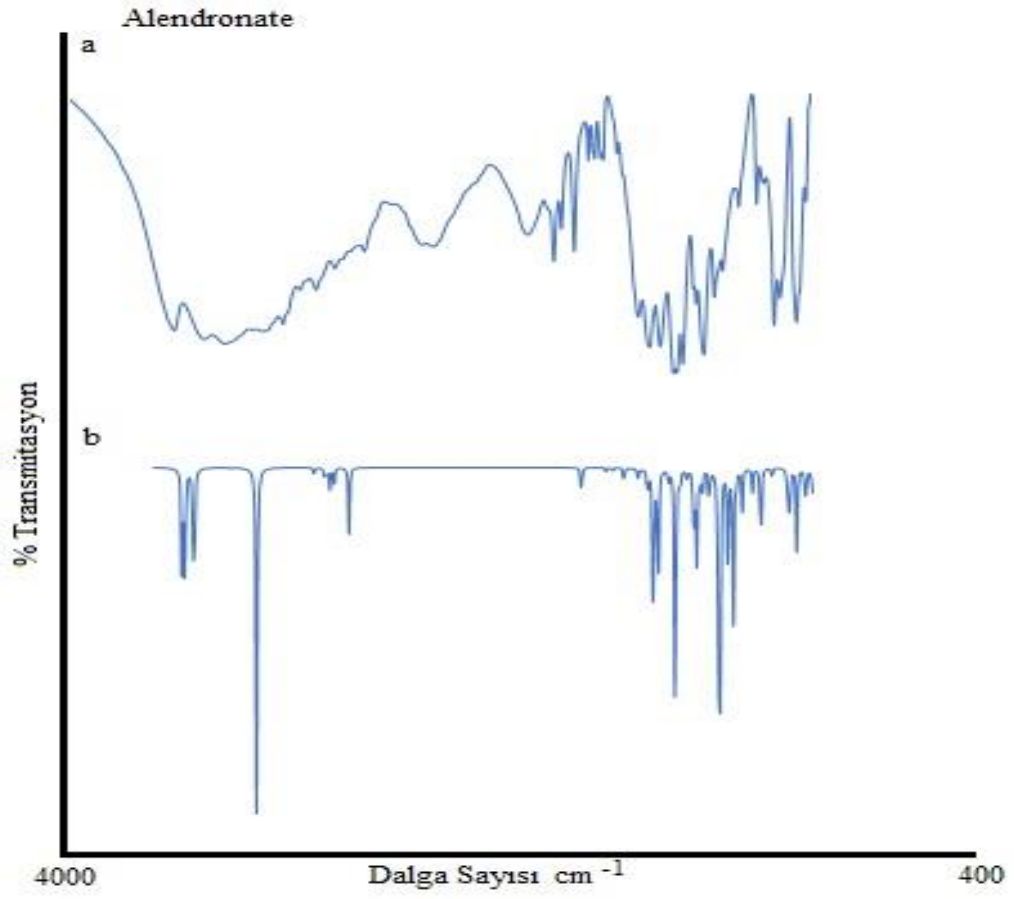
Alendronat 27 atomdan oluşur. 26 gerilme modu, 25 açılı bükülme modu ve 24 torsiyon modu olmak üzere toplamda 75 titreşim bandına sahiptir.

Alendronat için N-H gerilme bandı teorik olarak 3455 ve 3378 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Bu bantlar FTIR spektrumunda 3059 cm^{-1} de gözlenmiştir. Deneysel FTIR spektrumunda 2961, 2873, 2799, 2707 ve 2565 cm^{-1} de görülen C-H gerilme titreşimleri teorik olarak sırasıyla 3009, 2941, 2926, 2904 ve 2826 cm^{-1} de hesaplanmıştır. O-H gerilme bandı teorik olarak 3704, 3689, 3648 ve 3640 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Bu bantlar FTIR spektrumunda sırasıyla 3488, 3344, 3241 ve 3108 cm^{-1} de gözlenmiştir. H-C-H gerilme bandı teorik olarak 1475, 1458 ve 1437 cm^{-1} de hesaplanmıştır. Bu bantlar FTIR spektrumunda sırasıyla 1545, 1478 ve 1446 cm^{-1} de gözlenmiştir.

Çizelge 4.4. Alendronat Etken Maddesinin Deneysel ve Teorik Titreşim Bantları ve %PED Atamaları

DFT 6.311++ G(d,p)		IR Şiddeti	Raman Aktivite	Deneysel FTIR	ATAMA (% PED)
Ölçeklendirilmemiş	Ölçeklendirilmiş				
3838	3704	149,4	80,67	3488	$\nu_{\text{OH}}(100)$
3822	3689	157,79	53,93	3344	$\nu_{\text{OH}}(100)$
3780	3648	60,08	50,73	3241	$\nu_{\text{OH}}(100)$
3772	3640	158	55,08	3108	$\nu_{\text{OH}}(100)$
3580	3455	1,48	88,44	3059	$\nu_{\text{NH}}(99)$
3500	3378	0,25	159,07		$\nu_{\text{NH}}(99)$
3431	3311	454,34	45,5		$\nu_{\text{OH}}(99)$
3118	3009	8,67	23,28	2961	$\nu_{\text{CH}}(86)$
3060	2953	18,13	23,15		$\nu_{\text{CH}}(94)$
3047	2941	5,72	63,33	2873	$\nu_{\text{CH}}(98)$
3032	2926	26,38	114,19	2799	$\nu_{\text{CH}}(91)$
3009	2904	19,65	110,46	2707	$\nu_{\text{CH}}(89)$
2928	2826	81,44	107,50	2565	$\nu_{\text{CH}}(99)$
1661	1603	35,01	3,04	1645	$\delta_{\text{HNN}}(96)$
1528	1475	4,50	0,58	1545	$\delta_{\text{HCH}}(90)$
1511	1458	1,19	13,37	1478	$\delta_{\text{HCH}}(76)$
1489	1437	4,09	6,31	1446	$\delta_{\text{HCH}}(63) + \tau_{\text{HCCC}}(26)$
1429	1379	19,61	0,62	1405	$\delta_{\text{HNC}}(12) + \tau_{\text{HCCC}}(50)$

1395	1346	1,96	0,92	1341	$\delta_{HCC}(10) + \tau_{HCCC}(55)$
1354	1307	14,98	3,00	1309sh	$\delta_{HOC}(16) + \delta_{HCC}(56) + \tau_{HCCC}(11)$
1337	1290	2,34	11,17		$\delta_{HCN}(37) + \tau_{HCCC}(31)$
1320	1274	0,80	1,40		$\delta_{HOC}(11) + \delta_{HCC}(12) + \tau_{HCCC}(27)$
1300	1255	37,84	1,73		$\delta_{HOC}(38) + \tau_{HCCC}(22)$
1269	1225	232,49	10,35	1234	$v_{PO}(77)$
1250	1206	38,36	2,59		$\delta_{HOC}(14) + \delta_{HNC}(32) + \tau_{HCCC}(11)$
1241	1198	124,27	10,10	1180	$v_{PO}(71)$
1186	1145	16,32	1,44	1130	$\delta_{HNC}(12) + \delta_{HCN}(18) + \tau_{HCCC}(21)$
1150	1110	356,75	3,58	1065	$\delta_{HOP}(82)$
1124	1085	25,66	2,15		$\tau_{HCCC}(41)$
1089	1051	8,83	2,51	1048	$v_{NC}(21) + v_{CC}(35)$
1083	1045	5,62	6,83		$v_{NC}(40) + v_{CC}(39)$
1050	1013	78,22	2,50	1018	$\delta_{HOP}(50)$
1037	1001	32,27	3,25		$v_{CC}(22)$
1032	996	104,63	2,24	966	$\delta_{HOP}(67)$
1016	981	13,63	1,90		$\delta_{HOP}(71)$
1002	967	34,39	6,78	953	$v_{CC}(10) + v_{OC}(41)$
965	931	46,90	4,06	912	$v_{CC}(26) + v_{OC}(19) + \delta_{HNC}(12)$
917	885	66,79	1,50		$v_{PC}(10) + \delta_{HCC}(17) + \tau_{HCCC}(10)$
913	881	201,45	5,31	865	$v_{PO}(60)$
904	872	252,48	1,76	845	$v_{PO}(75)$
863	833	116,08	10,38	825	$v_{PO}(71)$
834	805	216,80	11,31		$v_{PO}(38) + \tau_{HNCC}(15)$
817	788	14,89	0,27		$v_{PO}(22) + \tau_{HNCC}(33)$
785	758	55,32	0,50	747	$v_{PO}(12) + \delta_{HCC}(15) + \tau_{HCCC}(16)$
730	705	33,83	2,40		$v_{PC}(23) + \tau_{HCCC}(42)$
683	659	110,38	0,92	659	$\tau_{HOPC}(91)$
622	600	12,78	10,73	574	$v_{CC}(10) + v_{PC}(24) + \delta_{CCC}(10) + \delta_{PCP}(11)$
538	519	36,49	2,79		$v_{OC}(14) + \delta_{NCC}(10) + \beta_{OCOP}(23) + \beta_{CPPC}(10)$
525	507	68,74	1,62		$\delta_{OPO}(39)$
487	470	112,08	1,44	465	$\delta_{OPO}(43)$
444	429	15,89	0,93	449	$\delta_{NCC}(34)$
436	421	40,63	1,53	418	$\delta_{OPO}(26) + \tau_{HOCP}(39)$
403	389	19,14	0,92		$\delta_{OPO}(42)$



Şekil 4.4. Alendronat'a ait a) deneysel b) teorik FTIR spektrumu

4.3. Mulliken Yük Dağılımları

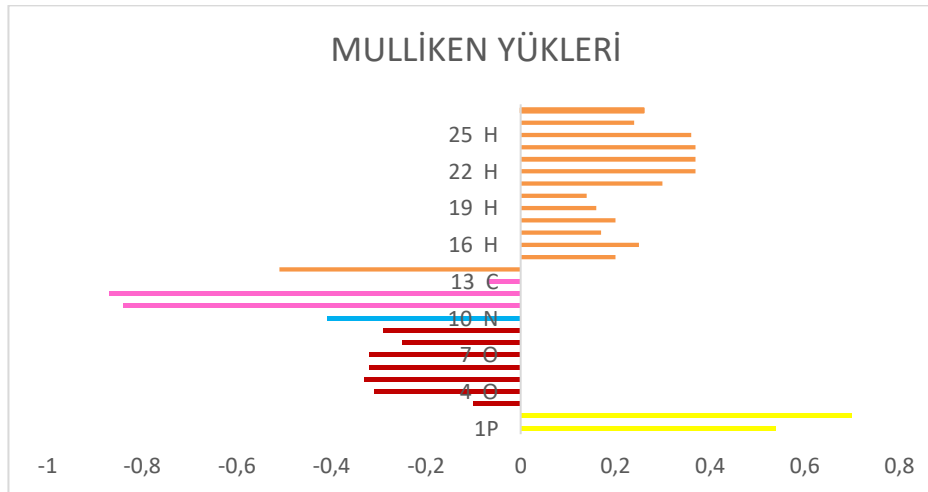
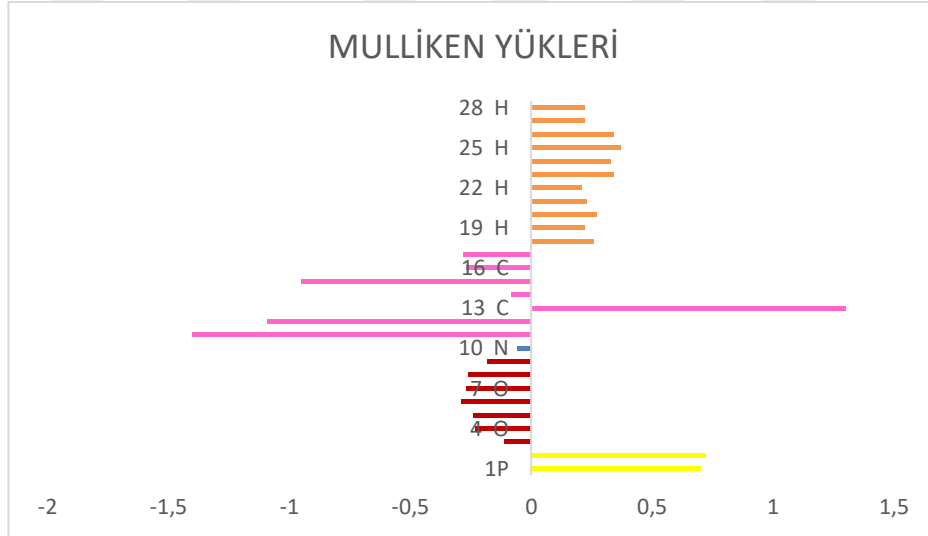
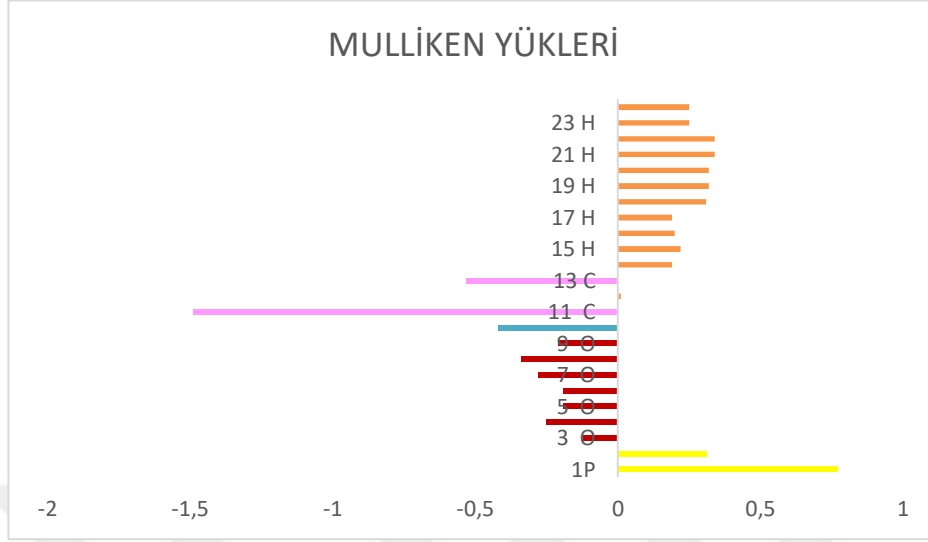
Teorik hesaplama programlarında yaygın olarak kullanılan bu yöntemde, iki atom arasındaki yükü atom tipi ve elektronegatif özellikleri dikkate almadan eşit olarak paylaştıran popülasyon analiz yöntemlerinden birisidir. Bu yöntemin eksiklikleri olmasına rağmen, molekülün polarlığı, elektronik yapısı, atomlar üzerindeki yük dağılımı gibi genel bilgiler sağladığı için çok yaygın olarak kullanılmaktadır (Saraç, 2017). Aynı zamanda hem elektrofilik hem de nükleofilik reaksiyonlarda çeşitli kimyasal sistemlerin davranışını yorumlamak ve tahmin etmek içinde kullanılabilir.

Pamidronat ilaç etken maddesinin Mulliken yük dağılımları Çizelge 4.5. de sunulmuştur. Çizelge 4.5. incelendiğinde pamidronat için tüm hidrojen atomlarının ve fosfor atomlarının (1P-2P) pozitif yüke sahip olduğu görülmektedir. Azot atomu (10N), oksijen atomları (3O-4O-5O-6O-7O-8O-9O) ve karbon atomlarının (11C-13C) negatif yük bakımından oldukça zengindir.

Risedronat ilaç etken maddesinin Mulliken yük dağılımları Çizelge 4.5. de sunulmuştur. Çizelge 4.5. incelendiğinde risedronat için tüm hidrojen atomlarının ve fosfor atomlarının (1P-2P) pozitif yüke sahip olduğu görülmektedir. Azot atomu (10N), oksijen atomları (3O-4O-5O-6O-7O-9O) ve karbon atomları (11C-12C-14C-15C-16C-17C) negatif yük bakımından oldukça zengin iken 12C 14C 15C ile bağ yapan 13C atomu pozitif mulliken yüke sahiptir.

Alendronat ilaç etken maddesinin Mulliken yük dağılımları Çizelge 4.5 de sunulmuştur. Çizelge 4.5. incelendiğinde alendronat için tüm hidrojen atomlarının ve fosfor atomlarının (1P-2P) pozitif yüke sahip olduğu görülmektedir. Azot atomu (10N), karbon atomları (11C-12C-13C-14C) ve oksijen atomlarının (3O-4O-5O-6O-7O-8O-9O) negatif yük bakımından zengin olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.5. Pamidronat (a), Risedronat(b) ve Alendronat (c) İlaç Etken Maddesinin Mulliken Yük Dağılımları

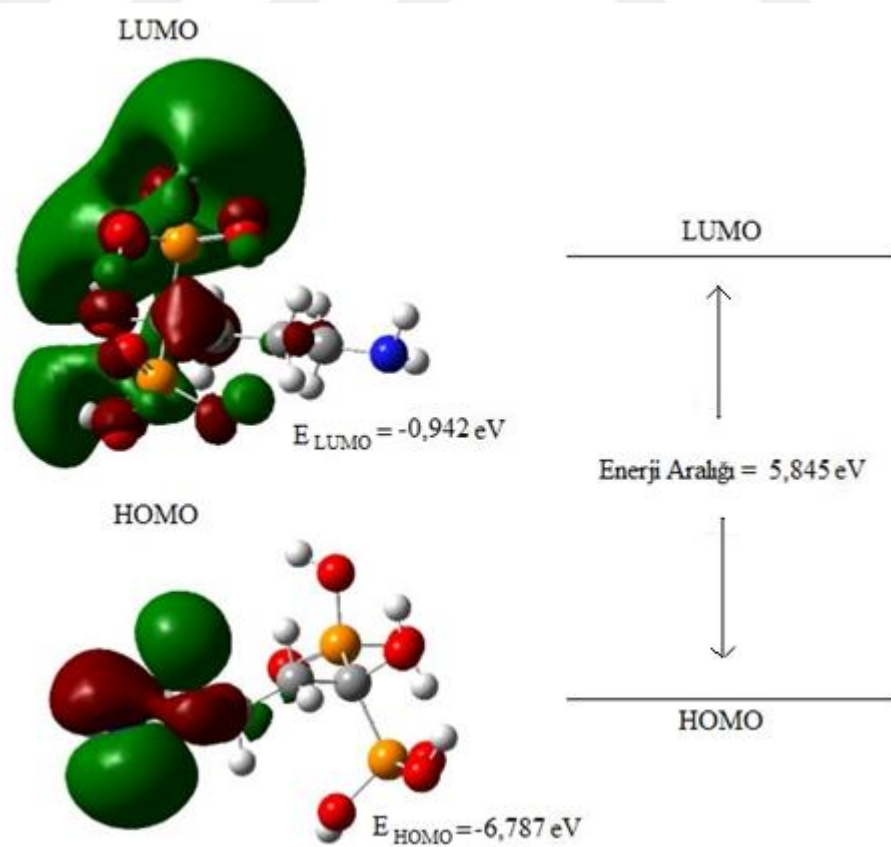
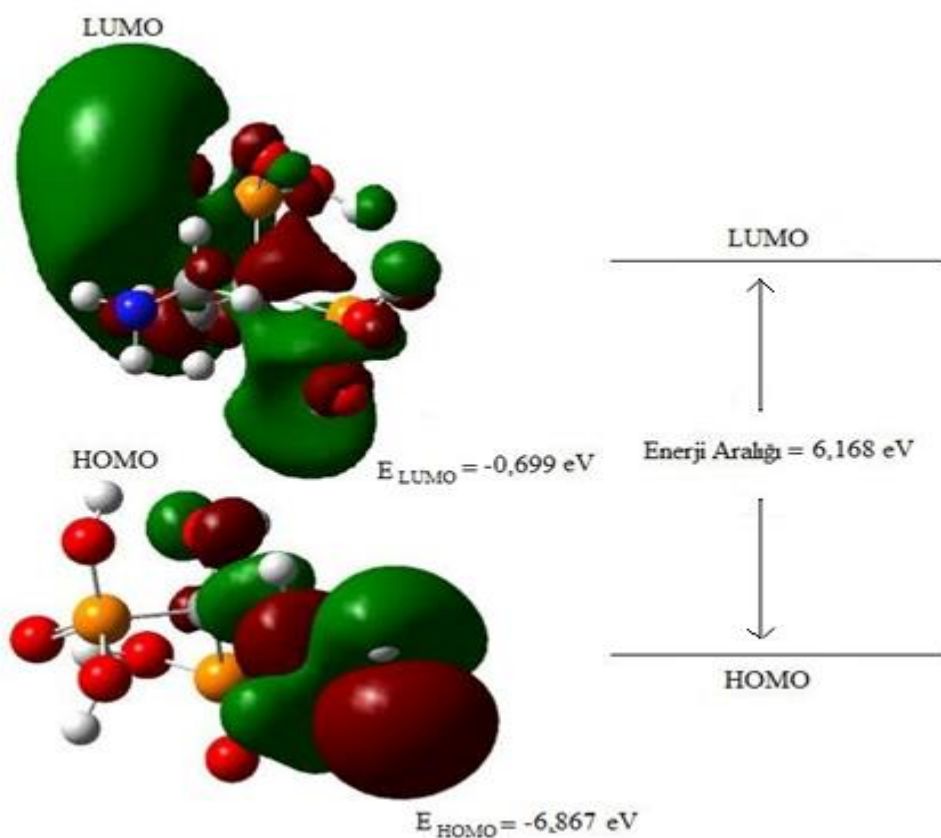


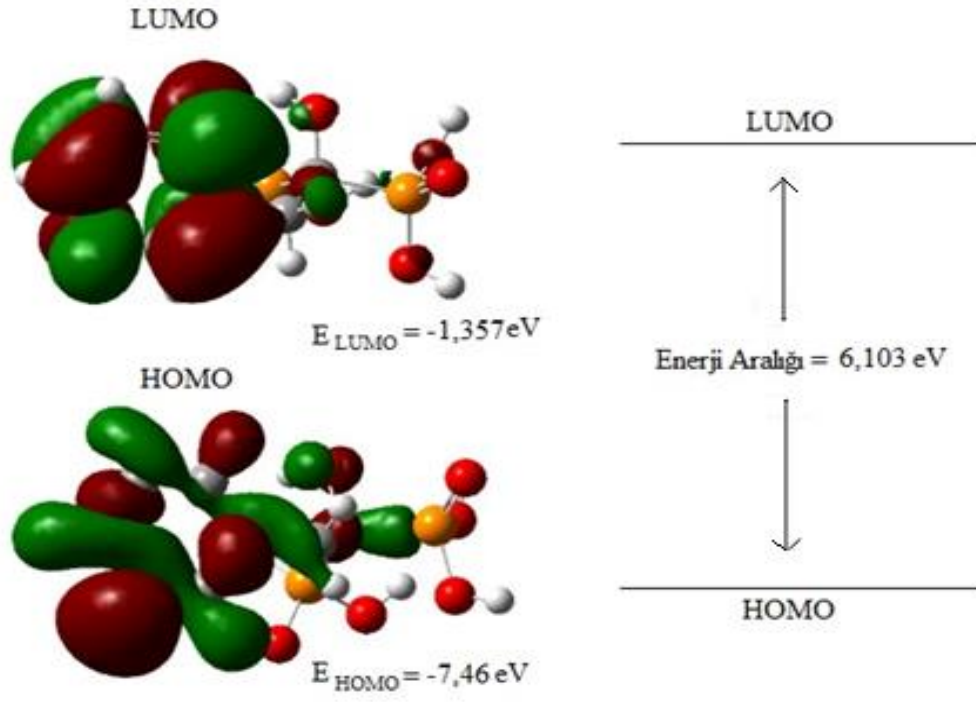
4.4. İlaç Etken Maddelerinin Elektronik Özellikleri

Sınır moleküler orbitalleri, HOMO ve LUMO, molekülün kimyasal reaktivitesini yansıtan önemli parametrelerdir. B3LYP/6311G ++ (d,p) temel seti kullanılarak Zamana Bağlı Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (TD-DFT) ile tüm ilaç etken maddelerinin sınır moleküler orbital enerjileri hesaplanmıştır. HOMO ve LUMO arasındaki boşluk, molekülün kimyasal reaktivitesini, sertliğini ve yumuşaklığını karakterize eder. Aynı zamanda HOMO ve LUMO enerjileri arasındaki boşluk molekülün kimyasal stabilitesi olarak tanımlanmaktadır ve boşluk ne kadar düşükse, molekülün reaktivitesi o kadar fazladır (Çiçek, 2022; Hekim ve Pekdemir, 2022).

Elektron çekiciliği yüksek olan grupların varlığı LUMO ve HOMO enerjilerini azaltmaktadır. Dolayısıyla moleküldeki yüksek elektronegatif atomların sertliği azaltıcı etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz. Kimyasal sertlik değerinin yüksek olması molekül içi yük transferinin hiç olmamasını gösterirken yumuşaklık parametresi sertliğin tam tersi olarak ifade edilir (Genç ve Kandemirli, 2020; Tarı ve Demirtaş, 2022). HOMO ve LUMO enerji değerleri kullanılarak tüm ilaç etken maddeleri için elektronik özellikler hesaplanarak Çizelge 4.6. de sunulmuştur.

HOMO-LUMO enerji değerleri sırasıyla Pamidronat, Risedronat ve Alendronat ilaç etken maddelerinin HOMO enerji değerleri sırasıyla; -6,867 eV, -7,46 eV ve -6,787 eV, LUMO enerji değerleri ise sırasıyla -0,699 eV, -1,357 eV ve -0,942 eV olarak hesaplanmıştır. HOMO-LUMO enerji aralıkları sırasıyla 6,168 eV, 6,103 eV ve 5,845 eV'dur. Hesaplanan bu veriler ilaç etken maddelerinde, molekül yapılarının elektron bulutlarındaki deformasyona karşı dirençli olmasının yanı sıra molekül yapılarının kararlı olduğunu göstermektedir. Kimyasal sertlik parametreleri ve kimyasal yumuşaklık parametreleri incelendiğinde tüm moleküller için birbirlerine yakın değerde hesaplandığı görülmektedir. Pamidronat, Risedronat ve Alendronat ilaç etken maddeleri hesaplanan kimyasal sertlik parametreleri sırasıyla; 3,084 eV, 3,051 eV ve 2,922 eV, kimyasal yumuşaklık parametreleri sırasıyla; 0,162 eV, 0,163 eV ve 0,171 eV olarak hesaplanmıştır. Kimyasal aktivite parametreleri incelendiğinde pamidronat, risedronat ve alendronat ilaç etken maddeleri için hesaplanan kimyasal potansiyelleri -3,783 eV, -4,408 eV ve -3,864 eV, elektrofilik indeksi sırasıyla 2,32 eV, 3,183 eV ve 2,555 eV olarak hesaplanmıştır.

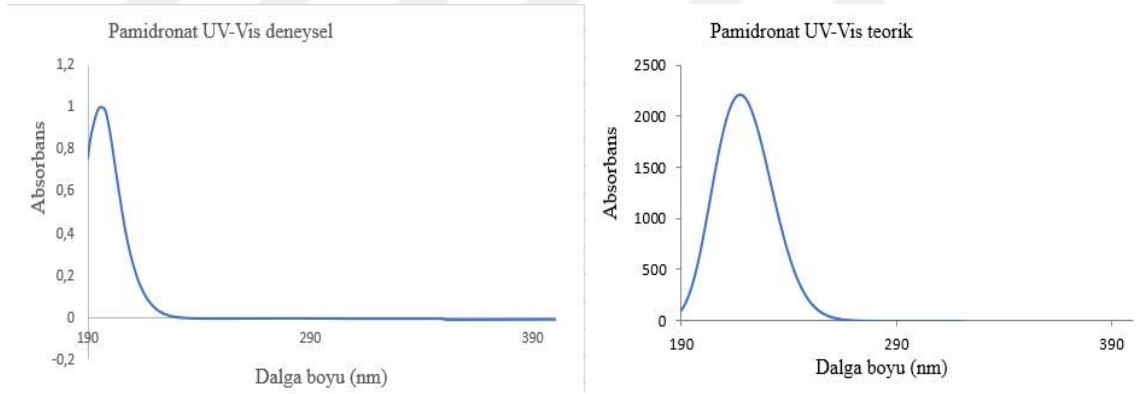




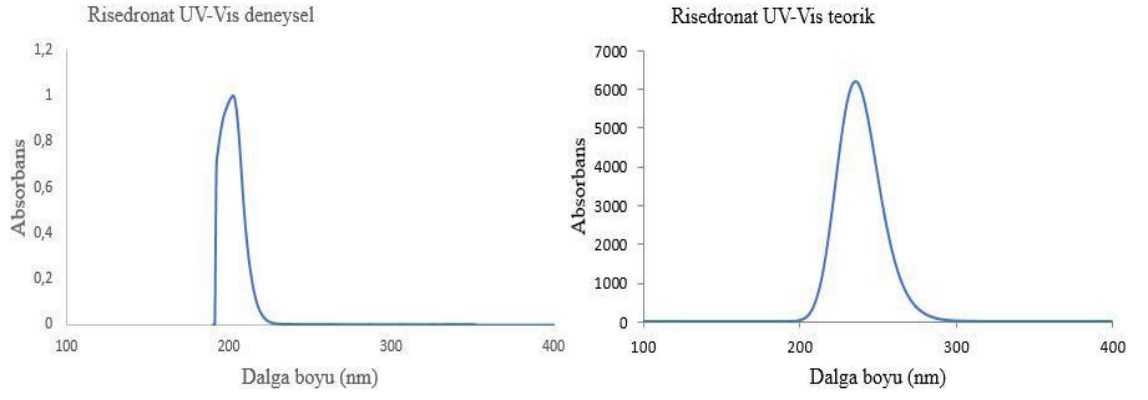
Şekil 4.5. Pamidronat, Risedronat ve Alendronat için sırasıyla ΔE Enerji Aralığı

Çizelge 4.6. İlaç Etken Maddelerine Ait Reaktif Enerji Değerleri

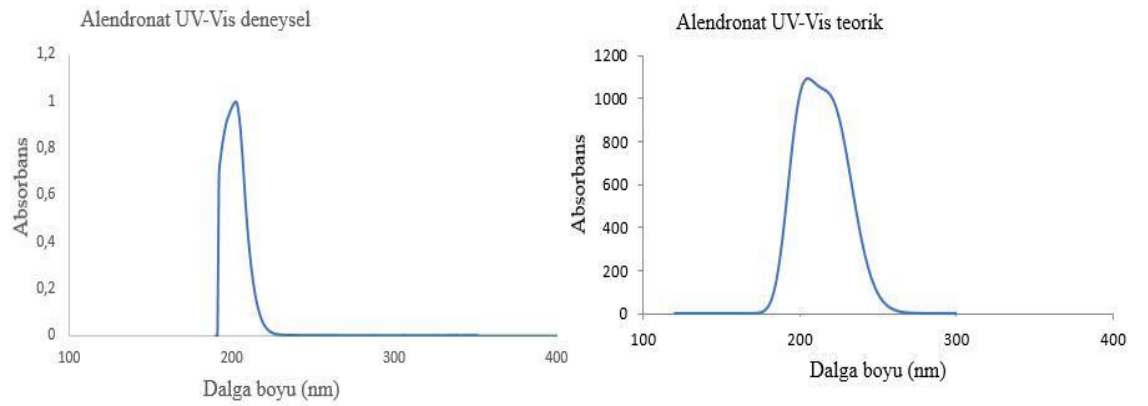
Parametreler	Pamidronat (eV)	Risedronat (eV)	Alendronat (eV)
E_{HOMO}	-6,867	-7,460	-6,787
E_{LUMO}	-0,699	-1,357	-0,942
ΔE	6,168	6,103	5,845
İyonizasyon Potansiyeli (I)	6,867	7,46	6,787
Elektron Affinitesi (A)	0,699	1,357	0,942
Elektronegatiflik (χ)	3,783	4,408	3,864
Kimyasal Potansiyel (μ)	-3,783	-4,408	-3,864
Kimyasal Sertlik (η)	3,084	3,051	2,922
Kimyasal Yumuşaklık (s)	0,162	0,163	0,171
Elektrofilik İndeks (w)	2,320	3,183	2,555
Maximum Yük Transfer Parametresi (ΔN_{max})	0,613	0,722	0,661



Şekil 4.6. Pamidronat'a ait a) deneysel b) teorik UV-VIS spektrumu



Şekil 4.7. Risedronat'a ait a) deneysel b) teorik UV-VIS spektrumu



Şekil 4.8. Alendronat'a ait a) deneysel b) teorik UV-VIS spektrumu

Çizelge 4.7. Pamidronat, Risedronat ve Alendronat için deneysel ve hesaplanmış UV-

Molekül	Uyarılma	C1 Değeri	Uyarılma Enerjisi	Deneysel	Teorik	f	Major Molekül Orbitale Katkısı
Pamidronat	1		5,5295eV	196nm	224nm	0,0243	
	61→62	0,65504					HOMO→LUMO %86
	61→64	0,17432					HOMO→LUMO+2 %6
	61→65	-0,18304					HOMO→LUMO +3 %7
	2		5,8112eV		213nm	0,0089	
	61→62	-0,23445					HOMO→LUMO %11
	61→63	0,39181					HOMO→LUMO +1 %31
	61→64	0,39585					HOMO→LUMO +2 %31
	61→65	-0,34845					HOMO→LUMO +3 %24
	3		5,9639eV		208nm	0,0096	
	61→62	0,10489					HOMO→LUMO %2
	61→63	0,58075					HOMO→LUMO +1 %67
	61→64	-0,28151					HOMO→LUMO +2 %16
	61→65	0,24340					HOMO→LUMO +3 %12
Risedronat	1		4,8965eV	283nm	253nm	0,0074	
	72→74	0,62900					HOMO -1 →LUMO %79
	73→74	0,30707					HOMO→LUMO %19
	2		5,1773eV		239nm	0,0017	
	72→75	0,62594					HOMO -1 →LUMO +1 %78
	72→76	-0,11608					HOMO -1 →LUMO +2 %3
	73→75	0,28161					HOMO→LUMO +1 %16
	3		5,3235eV		233nm	0,0806	
	71→75	-0,28838					HOMO -2 →LUMO +1 %17
	72→74	-0,28121					HOMO -1 →LUMO %16
	73→74	0,55768					HOMO→LUMO %62
	73→75	-0,10185					HOMO→LUMO +1 %2
Alendronat	1		5,3622eV	210nm	231nm	0,0003	
	65→66	0,69809					HOMO→LUMO %97
	2		5,6479eV		220nm	0,0136	
	65→69	0,66496					HOMO→LUMO +3 %88
	65→70	0,18045					HOMO→LUMO +4 %7
	3		5,9798eV		207nm	0,0033	
	65→67	0,69532					HOMO→LUMO +1 %97

VIS uyarma enerjileri ve osilatör gücü

4.5. İlaç Etken Maddelerinin Elektrostatik Potansiyel (MEP) Yüzey Haritaları

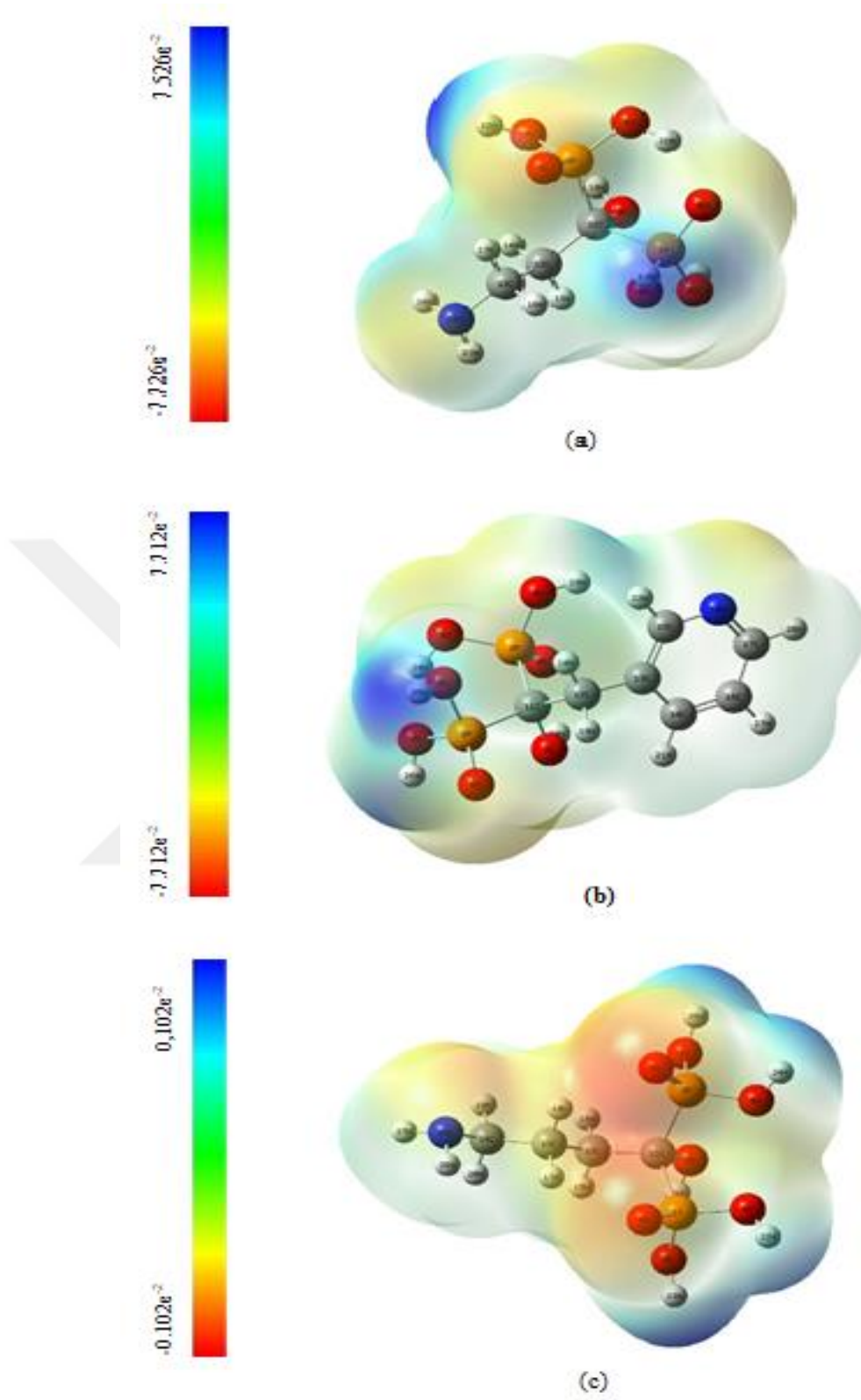
Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) yüzeyi, dipol moment, elektronegatiflik ve kısmi yükler ile ilişkilidir (Gümüş vd., 2015). Ayrıca Elektrofilik ve nükleofilik reaksiyon bölgelerinin belirlenmesinde, hidrojen bağı etkileşimlerinin tanımlanmasında tercih edilir. Negatif bir elektrostatik potansiyel, minimum elektrostatik potansiyele ve elektron yoğunluğu tarafından protonun çekimine karşılık gelir (Kalaycı vd., 2021). Bu MEP yüzey haritasında da kırmızı ile gösterilen bölgedir. Pozitif bir elektrostatik potansiyel, maksimum elektrostatik potansiyeli ve düşük elektron yoğunluğunun olduğu bölgelerde protonun itilmesini ifade eder (Öztürk ve Aycan, 2023; Çatal ve Kınaytürk, 2024). Bu aynı zamanda MEP yüzey haritasında mavi ile gösterilen bölgedir. Hidrojen bağı etkileşimlerini gösteren nötr ve sıfır elektrostatik potansiyel bölgeleri yeşil renkle gösterilir (Fatima vd., 2021; Uzun ve Demircioğlu, 2019). Kırmızı ve mavi bölgedeki büyük farklılıklar, molekülün polar olması ile ilgilidir. MEP, molekül etkileşmelerini anlamada, moleküllerin biyolojik özelliklerini belirlemede, hidrojen bağı etkileşimlerini tanımlamada, moleküllerin kristal davranışlarını incelemeye kullanılmaktadır (Murray ve Sen, 1996; Çatal ve Kınaytürk, 2024).

Pamidronat ilaç etken maddesinin moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası Şekil 4.9. 'de sunulmuştur. Pamidronat molekülü incelendiğinde kırmızı alan renk kodu $-7,726 \text{ e}^{-2} \text{ au}$ ve mavi alan renk kodu $7,526 \text{ e}^{-2} \text{ au}$ arasında yayıldığı görülmektedir. Pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak hidrojen ve karbon atomları içermektedir. Molekül üzerinde bu atomlar nükleofilik saldırı bölgeleri olarak konumlanmıştır. Negatif potansiyelin görüldüğü bölge 10 N atomu ve oksijen atomlarının bulunduğu bölgedir ve elektrofilik saldırı bölgesi olarak konumlanmıştır.

Risedronat ilaç etken maddesinin moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası Şekil 4.9. 'de sunulmuştur. Risedronat molekülü incelendiğinde kırmızı alan renk kodu $-7,712 \text{ e}^{-2} \text{ au}$ ve mavi alan renk kodu $7,712 \text{ e}^{-2} \text{ au}$ arasında yayıldığı görülmektedir. Pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak hidrojen, fosfat ve karbon atomları içermektedir. Molekül üzerinde bu atomlar nükleofilik saldırı bölgeleri olarak konumlanmıştır. Negatif potansiyelin görüldüğü bölge 10 N atomu ve oksijen atomlarının bulunduğu bölgedir ve elektrofilik saldırı bölgesi olarak konumlanmıştır.

Alendronat ilaç etken maddesinin moleküler elektrostatik potansiyel yüzey haritası Şekil 4.9.. 'de sunulmuştur. Aledronat molekülü incelendiğinde kırmızı alan renk kodu $-0,102 \text{ e}^{-2} \text{ au}$ ve mavi alan renk kodu $0,102 \text{ e}^{-2} \text{ au}$ arasında yayıldığı görülmektedir. Pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak hidrojen atomları içermektedir. Molekül üzerinde bu atomlar nükleofilik saldırı bölgeleri olarak konumlanmıştır. Negatif potansiyelin görüldüğü bölge 10 N atomu, fosfat atomları, karbon atomları ve oksijen atomlarının bulunduğu bölgedir ve elektrofilik saldırı bölgesi olarak konumlanmıştır.





Şekil 4.9. Pamidronat (a), Risedronat (b) ve Alendronat (c) İlaç Etken Maddelerinin MEP Yüzey Haritaları

4.6. Moleküler Kenetleme Analizi

Bir simülasyon tekniği olan moleküler yerleştirme analizi, reseptörler (proteinler, nükleik asitler) ve ligandlar (bileşikler) arasındaki etkileşimleri açıklar (Kutlu vd., 2023). Bu hesaplamalı yaklaşım, bir protein ve bir ligand arasındaki etkileşim üzerine potansiyel enerji değişimlerini yansıtan puanlar üretir. Sterik etkileşimler, metal iyonları ve hidrojen bağları toplu olarak ortaya çıkan puanı etkiler. Çizelge 4.8.' de gösterildiği gibi, daha düşük puanlar (daha negatif) daha güçlü bağlanma afinitelerini belirtir (Lima, 2023).

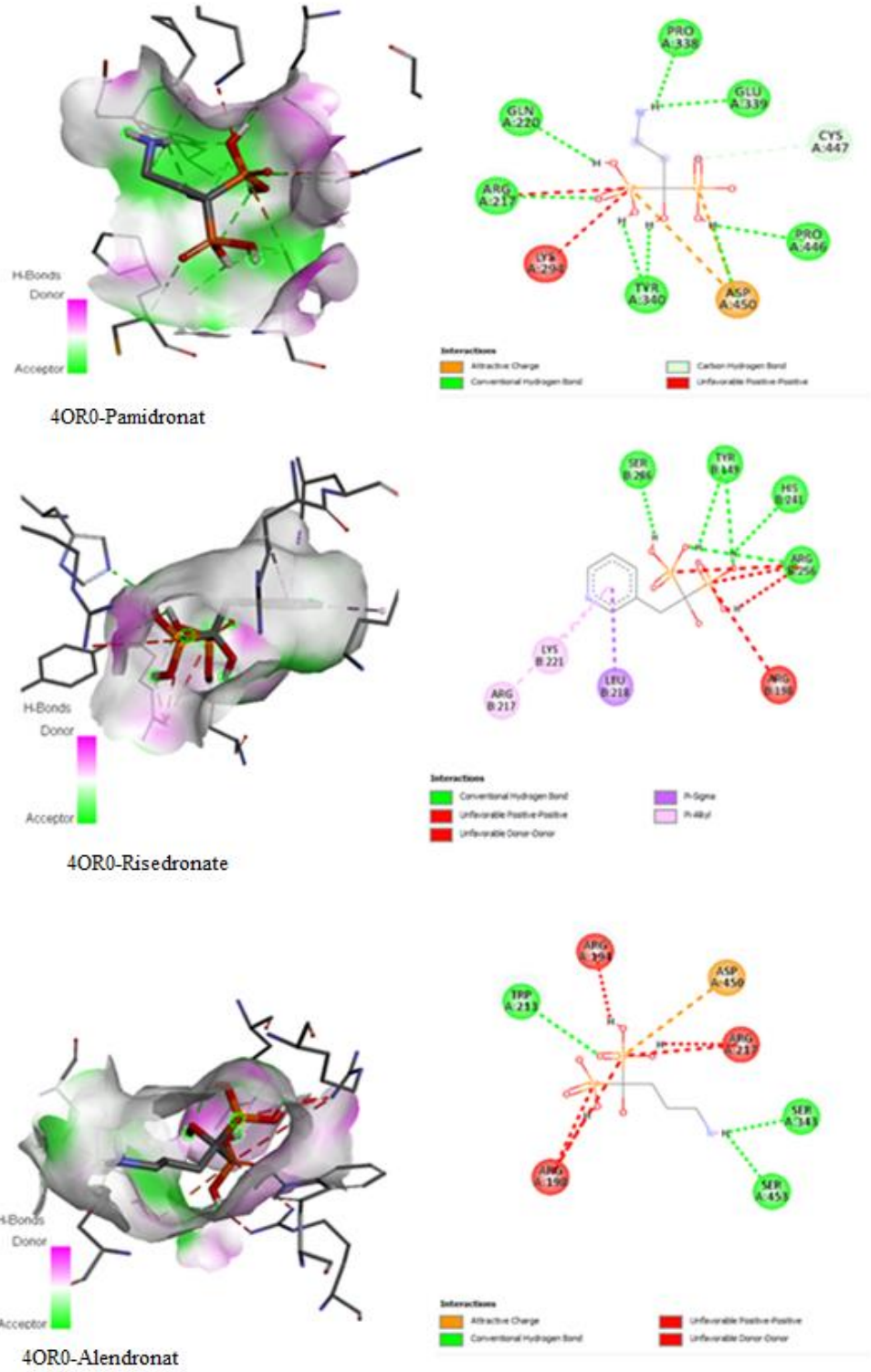
Pamidronat, risedronat ve alendronat ilaç etken maddelerinin MM proteinleri ile etkileşmesi sonucunda hesaplanan bağlanma afinite değerleri (kcal/mol) ve ayrıntılı bağlantı amino asit kalıntıları Çizelge 4.8. 'de sunulmuştur. Bağlanma enerjilerine (Gibbs serbestlik enerjisi) bakıldığında etkileşimin sonucunun negatif değer olması reaksiyonun ekzotermik olduğunu ve istemli bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir.

PDB ID: 4OR0 proteininin pamidronat, risedronat ve alendronat ilaç etken maddeleri ile bağlanma enerjileri sırası ile -5.4, -6.9 ve -5.8 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. PDB ID: 1NKP proteininin pamidronat, risedronat ve alendronat ilaç etken maddeleri ile bağlanma enerjileri sırası ile -6.4, -7.9 ve -6.6 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. PDB ID: 5WFK proteininin pamidronat, risedronat ve alendronat ilaç etken maddeleri ile bağlanma enerjileri sırası ile -6.2, -6.5 ve -5.7 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Pamidronat, risedronat ve alendronat etken maddelerinin en yüksek bağlanma afinitesi 1NKP proteini ile gerçekleştiği bağlanma skorlarından görülmektedir. Pamidronat ve alendronat proteinin aynı bölgesi ile etkileşime girmiştir. Ayrıca tüm ilaç etken maddeleri 1NKP proteini ile yoğunluklu olarak van der Waals etkileşiminde bulunmuştur.

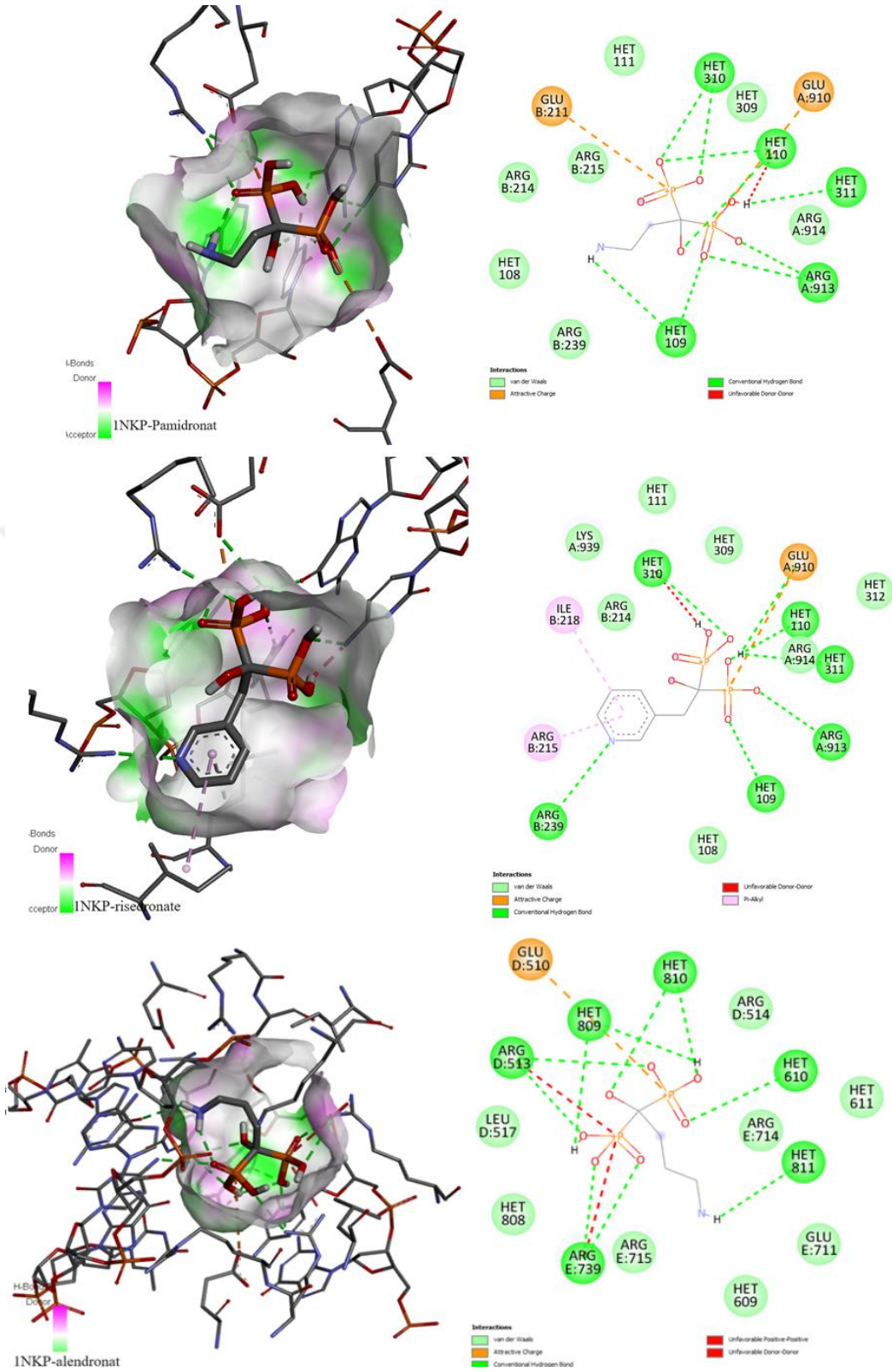
Çizelge 4.8. BP grubu ilaç etken maddelerinin bağlanma skorları ve etkileşime girdiği amino asit kalıntıları

PDB ID	Ligand	Bağlanma Skoru (kcal/mol)	Bağlanan Amino asit Kalıntıları
4OR0	Pamidronat	-5.4	Chain A: GLU186 LEU189 THR190 SER191 ALA193 ARG194 LEU197 ARG198 SER201 PHE205 ARG208 ALA209 LEU210 ALA212 TRP213 ARG217 GLN220 LYS294 LEU326 LEU330 HIS337 PRO338 GLU339 TYR340 ALA341 VAL342 SER343 LEU346 ARG347 ALA349 LYS350 GLU353 SER428 LYS431 ARG435 GLU443 PRO446 CYS447 GLU449 ASP450 TYR451 SER453 LEU454 ILE455 ARG458 SER479 LEU480 VAL481 ASN482
	Risedronat	-6.9	Chain B: TYR149 GLU152 ARG194 ARG198 SER201 PHE205 ARG208 ALA209 LEU210 ALA212 TRP213 ARG217 LEU218 GLN220 LYS221 PHE222 LEU233 LEU237 VAL240 HIS241 ARG256 LEU259 ALA260 ILE263 SER286 HIS287 ILE289 ALA290 GLU291 VAL292 LYS294 LEU326 LEU330 PRO338 GLU339 TYR340 ALA341 VAL342 LEU346 ALA349 LYS350 GLU443 PRO446 CYS447 ASP450 TYR451 LEU480 VAL481 ASN482
	Alendronat	-5.8	Chain A: TYR400 ILE512 CYS513 ASP517 LYS520 GLN521 LYS524 VAL551 VAL554 ASP555 CYS558 ALA559 ALA560 ASP561 ASP562 LYS563
1NKP	Pamidronat	-6.4	Chain D: GLU510 ARG513 ARG514 LEU517 LYS539 Chain E: GLU711 ARG714 ARG715 ILE718 ARG739
	Risedronat	-7.9	Chain A: GLU910 ARG913 ARG914 LEU917 LYS918 LYS939 Chain B: GLU211 ARG214 ARG215 ILE218 ARG239
	Alendronat	-6.6	Chain D: GLU510 ARG513 ARG514 LEU517 PHE521 LYS539 Chain E: GLU711 ARG714 ARG715 ILE718 ARG739
5WGK	Pamidronat	-6.2	Chain A: ASP42 VAL43 LYS44 PHE45 TYR46 PRO47 TRP100 ASP143 LEU144 ALA145 PRO148 LEU191 SER192 VAL193 ALA194 PHE195 HIS196 ASP197 ASP246 CYS247 VAL248 ALA249 PHE250 TYR251 GLY252 ASP253 LEU254 PHE273 SER274 SER275 ASP276 ARG330 PHE331 ARG332

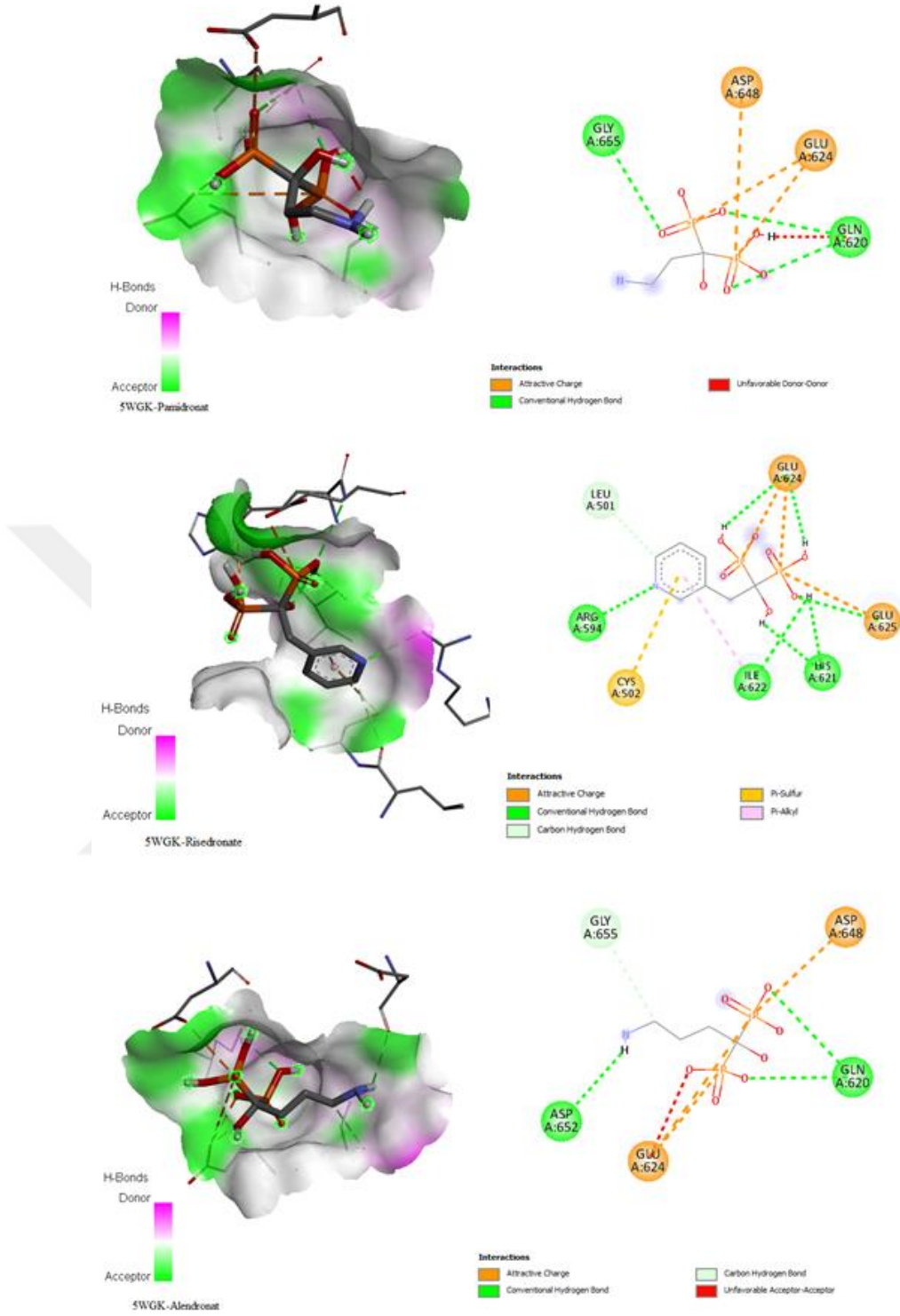
			MET333 TYR334 HIS335 VAL336 GLN527 VAL528 GLY529 TRP530 SER531 PRO532 Chain B: LEU224 GLU227 THR228 ARG231 PRO233
	Risedronat	-6.5	Chain A: GLU239 ILE240 HIS241 ASN242 ASN243 GLU262 THR264 VAL266 ARG269 THR292 LYS293 GLN294 THR295 SER307 ARG308 PRO309 ALA310 MET311 PHE312 THR313 ARG314 GLN317 VAL508 LEU510 Chain B: GLU212 VAL213 PRO214 ASN216 HIS217 ARG219 LEU220 ILE365 ARG368 ALA369 ALA371 GLU372 ALA375 THR376 PRO379 TYR380 LEU454 LEU465
	Alendronat	-5.7	Chain A: GLU239 ILE240 HIS241 ASN242 ASN243 GLU262 THR264 VAL266 ARG269 GLU271 SER307 ARG308 THR313 ARG314 LEU315 GLN317 PRO507 VAL508 LEU510 Chain B: GLU212 VAL213 PRO214 ASN216 HIS217 LEU220 ILE365 ALA366 ARG368 ALA369 GLN370 GLU372 ALA375 THR376 LEU377 PRO379 TYR380 LEU454



Şekil 4.10. BP grubu ilaç etken maddelerinin 4OR0 proteini ile en iyi bağlanma, aktif yerleşme pozları ve amino asit kalıntıları bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü sırasıyla Pamidronat, Risedronat ve Alendronat



Şekil 4.11. BP grubu ilaç etken maddelerinin INKP proteini ile en iyi bağlanma, aktif yerleşme pozları ve amino asit kalıntıları bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü sırasıyla Pamidronat, Risedronat ve Alendronat



Şekil 4.12. BP grubu ilaç etken maddelerinin 5WGK proteini ile en iyi bağlanma, aktif yerleşme pozları ve amino asit kalıntıları bağlanma etkileşimlerinin iki boyutlu görünümü sırasıyla Pamidronat, Risedronat ve Alendronat

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatür incelendiğinde özellikle kanser tedavisinde kullanılan BP ilaç etken maddesi alanında veya protein gelişimi için in siliko içerikli yazılımla karşılaşılmaktadır. Bilgisayarda kullanılan bu çeşitli yazılımlar moleküler modelleme, protein dizisi analizlerinde, makro moleküllerin yapıları, ilaç hedefleri hakkında önemli bilgiler edinmemize olanak sağlamaktadır (Eren ve Yalçın, 2020). Tek elektronlu sistemler Schrödinger Dalga denklemi ile hesaplanırken ve çok elektronlu sistemlerin hesaplanması için kuantum kimyası incelendiğinde çeşitli yöntemlere rastlanılmaktadır (Çiçek, 2022). Bilgisayar destekli yöntemler diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında daha düşük maliyetli ve daha hızlıdır. Bilgisayar destekli yöntemlerin en büyük avantajı tek bir hesaplama sonucunda molekülün yapısı, bağ açısı, iyonizasyon potansiyeli, bağ uzunluğu gibi özellikleri hakkında bilgi vermesidir (Kılıç, 2004).

Osteoporoz sosyal yük ve ekonomik maliyetin ortaya çıkmasına neden olan önemli bir hastalıktır (Kanis vd., 2008; Becker vb., 2010). Tedavisinde yer alan ilaçların kullanımı sırasında nadir rastlansa da ciddi yan etkilerin görünmesinden kaynaklı osteoporoz tedavisi planlanırken her olgunun bireysel olarak değerlendirilip kişiye özel planlanması uygun olmaktadır. (Doğanyığıt ve Keskin, 2020). Yapılan bir diğer çalışmada ise kemiğe metastaz yapmış prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan Zoledronik asit etken maddeli BP kullanıldığı ve çene kemiklerinde osteonekroza sebep olabileceğinden diş hekimlerinin osteonekrozun semptomları ve tedavisi hakkında bilgi sahibi olmaları gerektiği bilgilerine rastlanılmaktadır (Akarslan ve Kahraman, 2008). Deniz Aslan yazdığı Antikanser Aktivite Potansiyeline Sahip Olan Bazı Benzotiyazol Sübstitüe Pirazol-Kalkon ve Hidrazon Türevlerinin DFT Yöntemi İle İncelenmesi adlı yüksek lisans tezinde kanser tedavisine yönelik, antikanser özelliği düşünülen ilaç etken madde tasarımlarına yön veren hesaplamalı kimya çalışmalarına katkı sağlamıştır (Aslan, 2021). Bu tez çalışmasında tercih edilen ilaç etken maddelerinin 4OR0, 1NKP ve 5WGK proteinleri ile bağlanma skorlarının tedavi amaçlı kullanılan ilaç etken maddeleri ile benzer sonuçlar vermiştir. Hesaplanan pamidronat, risedronat ve alendronat ilaç etken maddelerinin en yüksek bağlanma affinitesi 1NKP proteini ile gerçekleştiği görülmüştür.

Bu tez çalışmasında pamidronat, risedronat ve alendronat moleküllerinin geometrik parametreleri, IR titreşim bantları, UV-Görünür bölge absorbans değerleri, elektronik özellikleri, HOMO-LUMO enerjileri incelenmiştir. Moleküllerin minimum

enerjiye sahip olduğu en kararlı hal DFT/B3LYP/6311G++(d,p) temel seti ile hesaplanmıştır.

Bu tez çalışmasında ele alınan bu moleküller C, O, N, P ve H atomlarından oluşmaktadır. Tüm moleküllerde C-H bağ uzunluğu 1.09 Å olarak hesaplanmıştır. Bundan dolayı C-H bağ uzunluğuunun yapıdaki diğer atomlardan fazla etkilenmediği söylenebilir.

Mulliken yük dağılımları incelendiğinde tüm moleküllerdeki H ve P atomlarının pozitif yüke sahip olduğu gözlemlenmiştir. C atomlarının kendilerine bağlanan atomlara göre mulliken yük dağılımlarında pozitif veya negatiflikleri değişkenlik göstermektedir.

HOMO-LUMO değerleri incelendiğinde ΔE enerji aralığı en kk olan molekül alendronattır. Enerji aralığının kk olması bu molekülün diğerlerinden daha reaktif olduğunu gösterir. Moleküler kenetleme verileri bu sonucu doğrulamaktadır. Alendronat ile 4OR0, 1NKP ve 5WGK genel olarak Van der Waals etkileşimlerinin yanı sıra çekici yk ve konvensiyonel hidrojen bağları ile etkileşime girmiştir. Ekstra risedronat ile 1NKP proteini etkileşime girerken pi-pi bağı gözlemlenmiştir ve en iyi bağlanma afinitesi değer bu ikisi arasında gözlenmiştir.

MEP yüzey haritaları incelendiğine pozitif elektrostatik potansiyel değerine sahip bölgeler ağırlıklı olarak hidrojen atomları içerdiği görülmektedir. Molekül üzerinde bu atomlar nükleofilik saldırı bölgeleri olarak konumlanmıştır. Negatif potansiyelin görüldüğü bölge azot atomu, fosfat atomları, karbon atomları ve oksijen atomlarının bulunduğu bölgedir ve elektrofilik saldırı bölgesi olarak konumlandığı grlmştir.

Tüm moleküller için yapılan moleküler kenetleme analizleri incelendiğinde hepsinin bağlanma skorlarının negatif olduğu grlmştir. Hesaplanan negatif bağlanma enerjileri reaksiyonun ekzotermik olduğunu ve istemli bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Tüm moleküller ile 5WFK proteini hemen hemen aynı bölgeden etkileşime girdiği gözlemlenirken pamidronat molekülü ile farklı bölgeden etkileşime girmiştir. 1NKP proteini ile tüm moleküller hemen hemen aynı bölgelerden etkileşime girmiştir. 4OR0 proteini ile risedronat ve alendronat molekülü benzer bölgelerden etkileşime girerken pamidronat molekülünün farklı bölgeden etkileşime girdiği görülmektedir.

İlk defa bu tez çalışmasında kemik kanseri tedavisinde yardımcı ilaç olarak kullanılan pamidronat, risedronat ve alendronat ilaç etken maddelerinin spektroskopik yaklaşımla karakterizasyonu belirlenerek kanser proteinleri ile olan etkileşim mekanizmaları açıklanmıştır. Bu tez çalışması ile bir molekülün yapısı, içerdiği atomlar,

kararlılık düzeyi gibi teorik yaklaşımlar ile belirlenebilecek fiziksel ve kimyasal parametrelerin ilaç sentezi alanına yön verebileceği açıklanmaya çalışılmıştır.



KAYNAKLAR

- Bauschlicher, C. W., Langhoff, S. R., Taylor, P. R., Prigogine, I., ve Rice, S. A. (2007). *Accurate Quantum Chemical Calculations*. Advances in Chemical Physics, 103-161.
- Cramer, C. J. (2013). *Essentials of computational chemistry: theories and models*. John Wiley and Sons.
- Çorapçıoğlu D. (2003). *Metabolik Kemik Hastalıkları*. In; Candan İ, Ed. Medikal Tedavi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antip A.Ş. Yayınları, 2003;775- 782.
- Hinchliffe, A. (2003). *Molecular Modelling For Beginners*, Wiley, Manchester, P2-4, P51-72, P123-130.
- Karasu, B., ve Dönertaş, Ş. N. (2022). *Bifosfonatlar ve Dental İmplant Tedavisi*. Sağlık ve Bilim 2022; Medikal Araştırmalar-1, 29.
- Kutluk, T., Kars, A., (2013). *Kanser Konusunda Genel Bilgiler*. <http://Sbu.Saglik.Gov.Tr/Ekutuphane/Kitaplar/Kanser.Pdf>.
- Murray, J.S., Sen, K., (1996). *Molecular Electrostatic Potentials Concepts and Applications*. Elsevier, 665p. Amsterdam.
- Rosen Hn., (2008). *Bisphosphonates in The Management of Osteoporosis*. in Postmenopausal Women. Uptodate;2008.
- Young, D. C., (2009). *Computational Drug Design; A Guide For Computational and Medicinal Chemists*, John Wiley ve Sons.
- Abraham, J., Salama, N. N. ve Azab, A. K. (2015). The Role of P-Glycoprotein in Drug Resistance in Multiple Myeloma. *Leukemia ve Lymphoma*, 56(1), 26-33.
- Akarşlan, D. D. Z. Z., ve Kahraman, D. D. S. A. (2008). Kemik Metastazı Yapmış Prostat Kanseri Tedavisinde Kullanılan Bifosfonata Bağlı Olarak. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2008(3), 105-110.
- Aktaş, M., İlbaş, M., Yalçın, A., ve Şahin, M. (2013). Kızılötesi Işınımlı Bir Kurutucuda Kuruma Davranışlarının Deneysel İncelenmesi. *Gazi Üniversitesi Mühendislik Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 28(4).
- Alıcı, S. ve Çekici S., (2002). "Malign Hastalıklarda Bisfosfonatların Rolü." *Van Tıp Dergisi* 9.2 (2002); 66-72.
- Aslan, D. (2021). Antikanser Aktivite Potansiyeline Sahip Olan Bazı Benzotiyazol Süstitüe Pirazol-Kalkon ve Hidrazon Türevlerinin Dft Yöntemi ile İncelenmesi (Master's Thesis, Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).

- Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Becker Dj, Kilgore MI, Morrissey Ma., (2010). The Societal Burden of Osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12;186-91.
- Billington, E. O., Horne, A., Gamble, G. D., Maslowski, K., House, M., ve Reid, I. R. (2017). Effect of single-dose dexamethasone on acute phase response following zoledronic acid: a randomized controlled trial. *Osteoporosis International*, 28, 1867-1874.
- Boonen, S., Laan, R. F., Barton, I. P., ve Watts, N. B. (2005). Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporosis international*, 16, 1291-1298.
- Brown, J. P., Kendler, D. L., McClung, M. R., Emkey, R. D., Adachi, J. D., Bolognese, M. A., ... ve Lindsay, R. (2002). The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcified Tissue International*, 71(2).
- Colleoni M, O'Neill A, Goldhirsch A, Gelber Rd, Bonetti M, Thürliman B, Et Al (2000). Kemik Metastazı Açısından Yüksek Risk Altındaki Meme Kanseri Hastalarının Belirlenmesi. *J Clin Oncol* 2000; 18; 3925 – 35.
- Dalbeth, N., Pool, B., Stewart, A., Horne, A., House, M. E., Cornish, J., ve Reid, I. R. (2013). No reduction in circulating preosteoclasts 18 months after treatment with zoledronate: analysis from a randomized placebo controlled trial. *Calcified tissue international*, 92, 1-5.
- Dennington, R., Keith, T. A., ve Millam, J. M. (2009). Gaussview, Ver. 5.Semichem. Inc., Wallingford Ct.
- Dinçel, S., ve Sabuncuoğlu, S. (2018). Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Bifosfonat Grubu İlaçlar ve Toksisiteleri. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 7(1), 35-48.
- Kuzan, N. D., ve Keskin, E. D. (2020). Osteoporozun Medikal Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yan Etkileri Drugs Used For Medical Treatment of Osteoporosis and Their Side Effects. *Bozok Tıp Dergisi*, 10(1), 248-255.
- El-Mabhough, A. A., Et Al. "A 99mtc-Labeled Gemcitabine Bisphosphonate Drug Conjugate As A Probe To Assess The Potential For Targeted Chemotherapy of Metastatic Bone Cancer." *Nuclear Medicine and Biology* 33(6) (2006); 715-722.
- Eren, D., ve Yalçın, İ. (2020). Rasyonel İlaç Tasarımında Moleküler Mekanik ve Moleküler Dinamik Yöntemlerin Kullanılma Amacı. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44(2), 334-355.
- Evan, G.I., ve Vousden, K.H., (2001). Proliferation, Cell Cycle and Apoptosis in Cancer. *Nature*, 411(6835), 342–348.

- Fanidi, A., Harrington, E.A., ve Evan, G.I., (1992). Cooperative Interaction Between C-Myc and Bcl-2 Proto-Oncogene. *Nature*, 359(6395), 554-556.
- Fatima, A., Khanum, G., Srivastava, S. K., Verma, I., Siddiqui, N., ve Javed, S. (2021). Synthesis, Computational, Spectroscopic, Hirshfeld Surface, Electronic State and Molecular Docking Studies on Diethyl-5-Amino-3-Methylthiophene-2, 4-Dicarboxylate. *Chemical Physics Letters*, 784, 139103.
- Genç, F., ve Kandemirli, F. (2020). Quantum Chemical Calculations of Some Benzene Derivatives. *Journal of Amasya University The Institute of Sciences and Technology*, 1(2), 127-141.
- Firth, J., (2019). Haematology; Multiple Myeloma. *Clinical Medicine*, 19(1); P. 58- 60.
- Grey, A., Bolland, M. J., Horne, A., Wattie, D., House, M., Gamble, G., ve Reid, I. R. (2012). Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate—results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone*, 50(6), 1389-1393.
- Gümüş, H. P., Tamer, Ö., Avcı, D., ve Atalay, Y. (2015). 4-(Metoksimetil)-1, 6-Dimetil2-Okso-1, 2-Dihidropiridin-3-Karbonitril Molekülünün Teorik Olarak İncelenmesi. *Sakarya University Journal of Science*, 19(3), 303-311.
- Hekim, S., ve Pekdemir, M. E. (2022). Quantum Chemical Investigation of Molecular Structure, Thermal, Electronic Properties and Reactivity of Propargyl 2-Bromoisobutyrate. *El-Cezeri J. Sci. Eng.*, 9, 113-122.
- Hughes, D. E., Wright, K. R., Uy, H. L., Sasaki, A., Yoneda, T., Roodman, D. G., ... ve Dr. Boyce, B. F. (1995). Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*, 10(10), 1478-1487.
- Kalaycı, T., Kınaytürk, N. K., ve Tunalı, B. (2021). Experimental and Theoretical Investigations (Ftir, Uv-Vis Spectroscopy, Homo-Lumo, Nlo and Mep Analysis) of Aminothiophenol İsomers. *Bulletin of The Chemical Society of Ethiopia*, 35(3), 601-614.
- Kanis, J. A., Burlet, N., Cooper, C., Delmas, P. D., Reginster, J. Y., Borgstrom, F., ... ve European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). (2008). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international*, 19, 399-428.
- Konak, Ü. İ., Certel, M., ve Helhel, S. (2009). Gıda Sanayisinde Mikrodalga Uygulamaları. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 4(3), 20-31.
- Kınaytürk, N. K., Kalaycı, T., Tunalı, B., ve Altuğ, D. T. (2023). A spectroscopic approach to compare the quantum chemical calculations and experimental

characteristics of some organic molecules; Benzene, Toluene, P-Xylene, P-Toluidine. *Chemical Physics*, 570, 111905.

Kristensen, B., Ejlersen, B., Mouridsen, H. T., Jensen, M. B., Andersen, J., Bjerregaard, B., ... ve Bergh, J. (2008). Bisphosphonate treatment in primary breast cancer: results from a randomised comparison of oral pamidronate versus no pamidronate in patients with primary breast cancer. *Acta oncologica*, 47(4), 740-746.

Lima, E. M. F., de Almeida, F. A., Sircili, M. P., Bueris, V., ve Pinto, U. M. (2023). N-acetylcysteine (NAC) attenuates quorum sensing regulated phenotypes in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Heliyon*, 9(3).

Lindstrom, W., Morris, G. M., Weber, C., ve Huey, R. (2008). Using Autodock For Virtual Screening. *La Jolla*, 1.

Maricic, M. (2007). New and emerging treatments for osteoporosis. *Current opinion in rheumatology*, 19(4), 364-369.

Mellström, D. D., Sörensen, O. H., Goemaere, S., Roux, C., Johnson, T. D., ve Chines, A. A. (2004). Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcified tissue international*, 75, 462-468.

Middleton, E. T., Steel, S. A., ve Doherty, S. M. (2007). The effect of prior bisphosphonate exposure on the treatment response to teriparatide in clinical practice. *Calcified Tissue International*, 81, 335-340.

Miller, K. D., Siegel, R. L., Lin, C. C., Mariotto, A. B., Kramer, J. L., Rowland, J. H., ... ve Jemal, A. (2016). Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(4), 271-289.

Moreau, P., Chanan-Khan, A., Roberts, A. W., Agarwal, A. B., Facon, T., Kumar, S., ... ve Harrison, S. J. (2017). Promising efficacy and acceptable safety of venetoclax plus bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory MM. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 130(22), 2392-2400.

Neville-Webbe, H. L., Coleman, R. E., ve Holen, I. (2010). Combined effects of the bisphosphonate, zoledronic acid and the aromatase inhibitor letrozole on breast cancer cells in vitro: evidence of synergistic interaction. *British journal of cancer*, 102(6), 1010-1017.

Öncel, M. (2012). Isı şok proteinleri ve kanser. *Eur J Basic Med Sci*, 2(1), 16-23.

Öztürk, F., ve Aycan, T., (2023). Bakır (II)–Sulfametazin-2, 2'-bipiridin Kompleksinin Hesaplamalı Kimya Yöntemi ile Spektroskopik Özelliklerinin İncelenmesi: Moleküler Modelleme Çalışması, ADME/T. *Sinop Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 8(1), 39-64.

Pavlakakis, N., Schmidt, R. L., ve Stockler, M. R. (2005). Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

- Ralston, S. (2014). Bisphosphonates for osteoporosis. *Medicines For Women*, 345-371.
- Rogers Mj, Gordon S, Benford Hl, Coxon Fp, Luckman Sp, Monkkonen J, Frith Jc., (2000). Cellular and Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88;2961-78.
- Rosen, H. N., ve Rosenblatt, M. (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *UpToDate*, 49.
- Russell Rg, Watts Nb, Ebetino Fh, Rogers Mj. Mechanisms of Action of Bisphosphonates; Similarities and Differences and Their Potential Influence On Clinical Efficacy. *Osteoporosis International* 2008; 19;733-59.
- Russell Rg. Bisphosphonates; From Bench To Bedside. *Annals of The New York Academy of Sciences* 2006; 1068;367-401.
- Russell Rg. Bisphosphonates; Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics* 2007; 119 Suppl; S150-S162.
- Saraç, K. (2017). 4-Klorometil-6-etoksikumarin bileşiğinin deneysel ve kuantum kimyasal hesaplamaları. *Anadolu University Journal of Science and Technology B-Theoretical Sciences*, 5(2), 120-128.
- Sarıdoğan, M. (2010). Postmenopozal osteoporoz tedavisi: bifosfonatlar. *Akademik Geriatri*, 26-30.
- Uzun, S., ve Demircioğlu, Z. (2019). 4-Etoksi-3-Metoksibenzaldehit Molekülünün Hesaplamalı Kimya Yöntemiyle Kimyasal Aktivite Tayini. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 9(2), 275-288.
- Tarı, G. Ö., ve Demirtaş, G. 2-(2-İyodofenil) isoindolin-1, 3-dion) Molekülünün Hesaplamalı Kimya Yöntemiyle Yapısal Analizi. *International Journal of Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies*, 6(1), 91-96.
- Topal, T., Öter, S., ve Korkmaz, A. (2009). Melatonin ve kanserle ilişkisi. *Journal of General Medicine/Genel Tıp Dergisi*, 19(3).
- Uyanık, C. (2011). X-Işınları Kristalografisi. *Trakya Üniversitesi, Fen Fakültesi, Edirne, Türkiye*.
- Üstün, Y., ve Erdoğan, Ö. (2007). Çene Kemiklerinin Bisfosfonatlara Bağlı Osteonekrozunda Teşhis ve Tedavi Yaklaşımları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 1(3), 37-42.
- Van P., Castherine H. (2002). The use of bisphosphonates in patients with breast cancer. *Cancer Control*, 9(6), 480-489.
- Zhurko, G. A., ve Zhurko, D. A. (2009). Chemcraft Program, *Academic Version 1.8*.

- Abrahamsen, B. (2010). Adverse effects of bisphosphonates. *Calcified tissue international*, 86, 421-435.
- Çatal, G. S. ve Kaya Kinaytürk, N. (2024). İndakaterol ve Teofilin Moleküllerinin Kapsamlı Analizi; Dft, Ftır, Raman, Uv, Moleküler Yerleştirme ve Admet Çalışmalarından Elde Edilen Bilgiler. *Spektroskopi Mektupları*, 1–28. <https://doi.org/10.1080/00387010.2024.2383756>.
- Fitton, A., McTavish, D. Pamidronat. *İlaçlar* 41, 289–318 (1991). <https://doi.org/10.2165/00003495-199141020-00009>.
- Kutlu, E., Emen, FM, Yıldırım, K., Ataş, C., Demirdogen, RE, Yeşilkaynak, T., ... Çoban, AY (2023). Mycobacterium tuberculosis'e karşı yeni tiyoüre türevleri: sentez, karakterizasyon ve moleküler yerleştirme çalışmaları. *Fosfor, Kükürt ve Silisyum ve İlgili Elementler*, 198 (10), 844–853. <https://doi.org/10.1080/10426507.2023.2201503>.
- Papapetrou, P. D. (2009). Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones*, 8(2), 96-110. doi: 10.14310/horm.2002.1226. PMID: 19570737.
- Slater, Jc (1951). Hartree-Fock Yönteminin Basitleştirilmesi. *Fiziksel İnceleme*, 81 (3), 385. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.81.385>.
- Açıkgöz G. (2017). *Raman Spektroskopisi ve Yüzeyde Zenginleştirilmiş Raman Spektroskopisi (Sers) Tekniklerinin Adli Tıp Uygulamalarındaki Üstünlüklerinin İncelenmesi, (Doktora Tezi)*. T.C. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik ve Bilimleri Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.
- Akkoyun, S., (2006). *Uzayda Gama Işını Ölçümleri-Bir Geant Simülasyonu, (Yüksek Lisans Tezi)*. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye 2006.
- Çatal G. S. (2023). *Covid-19 Tedavisinde Kullanılan Bazı Yardımcı İlaçların Kuantum Kimyasal Hesaplamaları ve Moleküler Kenetlenme Analizleri (Yüksek Lisans Tezi)*. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Burdur, Türkiye.
- Çiçek M. B. (2022). *Oksim Grubu İçeren Bazı Ligandların ve Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, Kuantum Kimyasal Hesaplamaları ve Enzimatik Aktivitelerinin İncelenmesi (Doktora Tezi)*. T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta, Türkiye.
- Genç, B. (2006). *Elektromanyetik Spektrumun X-Işını ve Görünür Bölgesinde, Ortamlardan Yayılan Fotonları Kaydetmek İçin Spektrometre ve Görüntüleme Sistemlerinin Tasarımı (Yüksek Lisans Tezi)*, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Gürel, D.K., (2007). *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Erişkin Onkoloji, Hematoloji Kliniklerinde Kemoterapi Uygulanan Hastaların Yaşam*

Kalitesi ve Bunu Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı. (Yüksek Lisans Tezi), Adana; Çukurova Üniversitesi.

- Karabulut O. (2015). *Bazı 1-Sübstitüefenil-3-(P-Metoksikarbonil) Fenil-5-Fenilformazanların Yapısal ve Spektral Özelliklerinin Dft ve Td-Dft Yöntemleriyle İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi).* Hacettepe Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.
- Karadağ A. E. (2016). *Süt ve Süt Tozunun Lazer Etkili Bozunma Spektroskopisi (Lıbs) ve Kalibrasyonsuz Lazer Etkili Bozunma Spektroskopisi (Cf-Lıbs) ile İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi).* Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.
- Kılıç, M. (2004). *Siyano Grubu İçeren Sıvı Kristal Moleküllerinin Elektronik Yapıları ve Mezomorfik Özelliklerinin Moleküler Mekanik ve Kuantum Mekaniksel Yöntemlerle İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi).* Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye.
- Kınaytürk Kaya N. (2016). *4-Amino 2-Klorobenzoikasit ve 2-Amino4-Klorobenzoikasit Moleküllerinin DeneySEL ve Teorik Spektral Analizleri, (Doktora Tezi).* Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.
- Oral G. (2020). *N-(2-Aminobenzoil) Benzotriazol Ortamlı Bazı Kinolin Türevlerinin Sentezi ve Kuantum Kimyasal Hesaplamalar ile İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi).* Eskişehir Teknik Üniversitesi, Organik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.
- Parlak C. (2009). *1-Fenilpiperazin Molekülünün Titreşim Bandlarının Kuantum Kimyasal Hesaplamalarla Belirlenmesi ve Bu Moleküle Ait Hofmann Tipi Kompleks ve Klatratların Titreşim Spektroskopisiyle İncelenmesi (Doktora Tezi),* Anadolu Üniversitesi, Fizik Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye.
- Sakarya, H. (2015). *Yoğunluk Fonksiyon Teorisi Yardımı ile 2, 2'-Ethylenedianiline Molekülünün Ft-Ir, Ft-Raman ve Nmr Hesaplamalarının DeneySEL ve Teorik Çalışmaları (Yüksek Lisans Tezi).* Ahi Evran Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Fizik Anabilim Dalı, Kırşehir, Türkiye.