

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NSAİDs VE PİKOLİN TÜREVLERİ İLE ÇİNKO(II)
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPISAL
KARAKTERİZASYONU VE ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ

Tuğba POLAT

Danışman: Prof. Dr. Sema ÇAĞLAR

KİMYA
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN
2022
Her Hakkı Saklıdır.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

NSAIDs VE PİKOLİN TÜREVLERİ İLE ÇİNKO(II) KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, YAPISAL KARAKTERİZASYONU VE ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Tuğba POLAT

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Sema ÇAĞLAR

Bu çalışmada steroidal olmayan antiinflatuar ilaçlar (NSAIDs) grubunda yer alan ilaç etken maddeler mefenamik asit/niflumik asit ile pikolin türevleri (2-pikolin, 3-pikolin, 4-pikolin) kullanılarak dört adet koordinasyon bileşiği sentezlendi. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$, $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$, $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ ve $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ komplekslerinden ilk ikisi mikrokristal, diğer ikisi tek kristal olarak elde edildi. Komplekslerin yapısı elementel analiz, FT-IR, termik analiz ve 1H NMR teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Bunlara ilaveten tek kristal komplekslerin yapısı X-ışınları ile belirlendi. $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ de çinko(II) iyonu kare piramit geometriye sahipken, $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ de çinko(II) iyonu bozulmuş tetrahedral geometriye sahiptir. X-ışınları, termik ve elementel analiz verilerine dayanarak komplekslerin trinükleer, dinükleer ve mononükleer olduğu tespit edildi. FT-IR verilerine göre, mefenamato ve niflumenato ligandlarının karboksilat oksijen atomlarıyla çinko(II) iyonlarına bağlandığı belirlendi. Komplekslerin FT-IR verilerinden hesaplanan $\Delta\nu$ değerleri X-ışını kırınımı verileriyle iyi bir uyum içindedir. 1H NMR çalışmaları mikrokristal komplekslerin benzer yapıda oluştuğunu ve mef:pic oranının 3:1 olduğunu göstermiştir. Termik analiz çalışmaları neticesinde son bozunma ürünü ZnO olarak belirlenmiştir. Gerçekleştirilen biyolojik aktivite çalışmalarında tüm komplekslerin tüm kanser hücreleri (A-549, HT-29, MCF-7 ve MDA-MB-453) üzerinde güçlü sitotoksik aktivite sergilediği ve bu hücreler arasında en yüksek seçiliğide MDA-MB-453 hücre hattına karşı gösterdiği belirlenmiştir.

2022, 77 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Antikanser, Çinko, Mefenamik asit, Niflumik asit, Pikolin türevleri

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS AND STRUCTURAL CHARACTERIZATION OF ZINC(II) COMPLEXES WITH NSAIDs AND PICOLINE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF ANTICANCER ACTIVITIES

Tuğba POLAT

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Sema ÇAĞLAR

In this study, four coordination compounds were synthesized by using mefenamic acid /niflumic acid which are active drugs in the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and picoline derivatives (2-picoline, 3-picoline, 4-picoline). $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$, $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ complexes were obtained microcrystal form whereas $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ and $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ complexes were obtained single crystal. Structure of complexes was identified by elemental analysis, FT-IR, thermal analysis and 1H NMR techniques. In addition, the structure of single crystal complexes was clarified with single-crystal X-ray diffraction. In $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$, zinc(II) ion demonstrating a square pyramidal geometry whereas in $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$, zinc(II) ion demonstrating a distorted tetrahedral geometry. Based on X-ray, thermal and elemental analysis data, the complexes were determined to be trinuclear, dinuclear and mononuclear. According to FT-IR data, it was determined that mefenamato and niflumenato ligands were bound to zinc(II) ions with carboxylate oxygen atoms. The $\Delta\nu$ values of the complexes calculated from the FT-IR data are in good agreement with the X-ray diffraction data. 1H NMR studies have shown that microcrystalline complexes are formed in a similar structure and the mef:pic ratio is 3:1. As a result of thermal analysis studies, the final decomposition product was determined as ZnO. In the biological activity studies carried out, all complexes exhibited strong cytotoxic activity on all cancer cells (A-549, HT-29, MCF-7 and MDA-MB-453) and the highest selectivity was displayed against the MDA-MB-453 cells.

2022, 77 Pages

Keywords: Anticancer, Mefenamic acid, Niflumic acid, Picoline derivatives, Zinc

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile beni destekleyen danışmanım sayın Prof. Dr. Sema ÇAĞLAR hocama teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmamda bilgi ve katkılarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Ahmet ALTAY hocama teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında yardımlarından dolayı sayın Esma YENİÇERİ' ye teşekkür ederim.

Ayrıca desteklerinden dolayı aileme teşekkür ederim.

Tuğba POLAT

Haziran, 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	4
2.1. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar.....	4
2.1.1. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların sınıflandırılması	5
2.1.2. Etki mekanizması	6
2.1.3. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri.....	7
2.1.4. Farmakokinetik.....	9
2.1.5. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kimyasal / farmakolojik özellikleri	9
2.1.6. Toksisite	10
2.1.7. NSAIDs'ın prostaglandin olmayan etkileri.....	10
2.2. NSAIDs Grubu Bazı İlaçlar	10
2.2.1. Mefenamik asit.....	10
2.2.2. Niflumik asit.....	12
2.3. Pikolinler	13
3. KURAMSAL TEMELLER.....	15
3.1. Çinko ve Çinko Kompleksleri.....	15
3.1.1. [Zn(tolfenamato) ₂ (2,2'-dipiridilketoneoksim) ₂] kompleksi.....	17
3.1.2. [Zn(MeOH) ₄ (nif) ₂], [Zn(cyclam)(nif) ₂] ve [Zn(nif) ₂ (tmen)] kompleksleri..	18
3.1.3. [Zn(Hhypic) ₂ (MeOH) ₂], [Zn(Hhypic) ₂ (DMAP)(H ₂ O)] ve [Zn(Hhypic) ₂ (phen)] kompleksleri.....	19
3.1.4. Çinko (II)'nin tiyosiyanat ve azid kompleksleri	20
3.1.5. Çinko-mefenamik asit kompleksleri	21
3.1.6. [Zn ₃ (dmsO) ₂ (flu) ₆], [Zn ₃ (flu) ₆ (py) ₂], [Zn(flu) ₂ (tmen)], [ZnCl(flu)(neo)] ve [Zn(cyclam)(flu) ₂] kompleksleri	22

3.1.7. Çinko-flufenamik asit kompleksleri.....	23
3.1.8. Çinko-oksaprozin kompleksleri	24
3.1.9. Çinko-diflunisal kompleksleri.....	25
3.1.10. Çinko-naproksen kompleksi	26
3.1.11. 5-siyanopikolinat ve pirazin türevlerinin vanadyum-çinko kompleksleri...	27
4. MATERYAL VE YÖNTEM	29
4.1. Materyal	29
4.1.1. Kullanılan kimyasal malzemeler	29
4.1.2. Kullanılan cihazlar	29
4.2. Yöntem	29
4.2.1. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin sentezi	29
4.2.2. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin sentezi	30
4.2.3. $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin sentezi	30
4.2.4. $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin sentezi	31
4.2.5. Kristal yapı tayini	31
4.3. Hücre Kültürü.....	31
4.3.1. Hücre kültürü çalışmaları	31
4.3.2. Hücrelerin çözündürülmesi	32
4.3.3. Hücrelerin pasajlanması	32
4.3.4. Hücrelerin dondurulması	33
4.3.5. Hücrelerin sayımı	33
4.4. Antiproliferatif Aktivite Testleri	34
4.4.1. Test örneklerin hazırlanması	34
4.4.2. XXT metodu ile hücre canlılığının ölçülmesi	34
5. ARAŞTIRMA BULGULARI	37
5.1. Elementel Analiz Verileri.....	37
5.2. X-Işınları	37
5.2.1. $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksi.....	37
5.2.2. $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksi	40
5.3. $^1\text{H-NMR}$ Çalışmaları.....	44
5.3.1. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksi.....	44
5.3.2. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksi.....	45

5.4. FTIR	47
5.4.1. Ligantların ve Komplekslerin FT-IR spektrumu.....	47
5.4.2. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ ve $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ Kompleksleri İçin Önerilen Yapılar.....	51
5.5. Komplekslerin Termik Analiz Çalışmaları	52
5.5.1. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksi.....	52
5.5.2. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksi.....	53
5.5.3. $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksi.....	53
5.5.4. $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksi	54
5.6. UV-Vis Tekniği.....	55
5.7. Komplekslerin Antiproliferatif Aktivite Sonuçları	57
6. SONUÇLAR.....	68
KAYNAKLAR	70

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Mefenamik asidin yapısı (Erdoğan, 2018).....	12
Şekil 2.2. Niflumik asidin yapısı (Çardak, 2019).	13
Şekil 2.3. 2-pikolin, 3-pikolin ve 4-pikolin molekül yapısı (Çardak, 2019).....	14
Şekil 3.1. Kompleks 1'in moleküler yapısının heteroatom etiketlemesi ile çizimi (Tarushi vd., 2014).....	18
Şekil 3.2. $[Zn(MeOH_4)(nif)_2]$ 'in moleküler yapısı (Smolkova vd., 2018).	19
Şekil 3.3. $[Zn(Hypypic)_2(DMAP)(H_2O)]$ 'nın yapısı (Dobravc vd., 2018).....	20
Şekil 3.4. Kompleks 1'in $K_2[Zn(nap)_2(NCS)_2]$ optimize edilmiş yapısı (Chiniforoshan vd., 2014).....	21
Şekil 3.5. $[Zn(mef-O)(mef-O,O')(phen)(H_2O)]$ 'in moleküler yapısının heteroatom etiketlemesi ile çizimi (Tarushi vd., 2013).	22
Şekil 3.6. Kompleks 1'in yapısında moleküller arası hidrojen bağı (mavi kesik çizgiler) ve $\pi-\pi$ etkileşimlerini (siyah kesik çizgiler) gösteren molekül yapısının görünümü (Smolková vd., 2017).....	23
Şekil 3.7. Katyonik ünite $[Zn(fluf)(phen)_2(H_2O)]$ 'in moleküler yapısının ve 4'lü bir kafes ligandının moleküller arası ve moleküller arası bağda yer alan atomların etiketlenmesiyle çizimi (Tarushi vd., 2016).	24
Şekil 3.8. $[Zn(oxa)_2(phen)]$ 'nin moleküler yapısı (Lazou vd., 2019).....	25
Şekil 3.9. $[Zn(difl-O,O')_2(bipyam)]$ 'nin moleküler yapısının kısmen etiketlenmiş grafiği (Tarushi vd., 2017).	26
Şekil 3.10. Çinko-naproksen kompleksinin kristal yapısı. Netlik için hidrojen atomları atlanmıştır (koordineli metanollerin hidrojenleri hariç) (Khandar vd., 2016).	27
Şekil 3.11. $NH_4[VO_2(picCN_2)]$ (3) asimetrik birimi. Termal elipsoitler 293 K'da +%30 olasılık seviyesi ile gösterilmiştir (Dobravc vd., 2017).	28
Şekil 4.1. Hemositometre ile canlı hücre sayımı (Harurluoğlu, 2020).	34
Şekil 4.2. XTT tetrazolyumun fenazin meto sülfat varlığında mitokondriyal dehidrogenaz ile XTT formazan'a indirgenmesi (Harurluoğlu, 2020).	35
Şekil 4.3. Test örneklerinin XTT analizinin 96 kuyucuklu plaka gösterimi (Harurluoğlu, 2020).....	36

Şekil 5.1. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin molekül yapısı	38
Şekil 5.2. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin C-H- π etkileşimi	39
Şekil 5.3. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin molekül yapısı	41
Şekil 5.4. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin Cg-Cg etkileşimi	41
Şekil 5.5. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin C-H $\cdots\pi$ etkileşimi.....	41
Şekil 5.6. Mefenamik asidin DMSO-d ₆ çözücüsündeki ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 5.7. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin DMSO-d ₆ çözücüsündeki ¹ H-NMR spektrumu	45
Şekil 5.8. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin DMSO-d ₆ çözücüsündeki ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 5.9. a)mefenamik asit b)4- pikolin c)2- pikolin.....	47
Şekil 5.10. Mefenamik asidin FT-IR spektrumu	48
Şekil 5.11. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumu	48
Şekil 5.12. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumu	49
Şekil 5.13. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumu	49
Şekil 5.14. Niflumik asidin FT-IR spektrumu	50
Şekil 5.15. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumu	50
Şekil 5.16. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin önerilen moleküler yapısı	51
Şekil 5.17. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi	52
Şekil 5.18. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi	53
Şekil 5.19. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi	54
Şekil 5.20. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi	55
Şekil 5.21. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin 0,24,48 saat sonra UV-Vis spektroskopisi ile belirlenen kararlılığı	55
Şekil 5.22. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin 0,24,48 saat sonra UV-Vis spektroskopisi ile belirlenen kararlılığı	56
Şekil 5.23. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin 0,24,48 saat sonra UV-Vis spektroskopisi ile belirlenen kararlılığı	56
Şekil 5.24. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin 0,24,48 saat sonra UV-Vis spektroskopisi ile belirlenen kararlılığı	57

- Şekil 5.25.** A-549 akciğer kanseri hücre hattı üzerine Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit) ve standart kemoterapötik ilaçlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)'ın doz-bağımlı antiproliferatif aktiviteleri.....58
- Şekil 5.26.** HT-29 kolon kanseri hücre hattı üzerine Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit), ve standart kemoterapötik ilaçlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)'ın doz-bağımlı antiproliferatif aktiviteleri.....58
- Şekil 5.27.** MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerine Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit) ve standart kemoterapötik ilaçlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)'ın doz-bağımlı antiproliferatif aktiviteleri.....59
- Şekil 5.28.** MDA-MB-453 meme kanseri hücre hattı üzerine Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit), ve standart kemoterapötik ilaçlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)'ın doz-bağımlı antiproliferatif aktiviteleri.....60

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 5.1. Komplekslerin molekül ağırlıkları, elementel analiz ve % verimleri	37
Tablo 5.2. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ($^\circ$) ve moleküller arası etkileşimler	39
Tablo 5.3. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ($^\circ$) ve moleküller arası etkileşimleri	42
Tablo 5.4. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ komplekslerine ait kristalografik veriler	43
Tablo 5.5. Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit) ve standart kemoterapötik ilaçların farklı kanser hücre hatları üzerine yarı maksimum inhibisyon değerleri (IC_{50} : μM).	62

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

Å	Angstrom (10^{-9}m)
mmol	Milimol
µg	Mikrogram
µmol	Mikromol
λ	Dalga boyu, m
ν	Frekans, s^{-1}

Kısaltmalar

COX	Siklooksijenaz
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DMSO	DimetilSülfoksit
DTA	Diferansiyal Termik Analiz
DTG	Diferansiyal Termogravimetri
FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
GI	Gastrointestinal
^1H NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
Mef	Mefenamik Asit
Nif	Niflumik Asit
NSAID	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PG	Prostaglandin
PGHS	Prostaglandin H sentaz
RNA	Ribo Nükleik Asit
TA	Termal Analiz
Zn	Çinko
(2-pic)	2-pikolin
(3-pic)	3-pikolin
(4-pic)	4-pikolin

1. GİRİŞ

Ligand olarak aktif ilaçların kullanılıp metal komplekslerinin sentezlenmesi, inorganik ve tıbbi kimya için her geçen gün artan ilgi alanı olmuştur ve yeni ilaç geliştirme yaklaşımına çok dikkat çekmiştir. Metal komplekslerinin ligand olarak nonsteroidal antiinflatuar ilaçlarla (NSAIDs) sentezi geçtiğimiz on yılda yeni bir ivme kazanmıştır (Almasirad vd., 2005). Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAIDs) en sık kullanılan ağrı kesici, yangı önleyici ve ateş düşürücü ilaç sınıfıdır (Tarushi vd., 2017). Ateşi ve iltihabı tedavi etme konusundaki büyüleyici yeteneği yaklaşık 3500 (MÖ 400) yıl öncesine, Yunan doktor Hipokrat'ın söğüt kabuğu ve yapraklarından bir özü reçete ettiği zamana kadar uzanır. (Rao ve Knaus, 2008). Özellikle söğüt ağacı özleri ateş düşürücü, ağrı kesici ve iltihap önleyici özellikleriyle biliniyordu. 1960'ların başında indometasin ve ibuprofen geliştirildi ve reçetesiz satış için onaylanmaları sonucu kullanımları arttı. Birkaç başka molekül daha keşfedildi ancak etki mekanizmaları 1971 yılına kadar bilim insanlarının gözünden kaçtı. Aynı yıl Sir John Vane NSAIDs tarafından enzimatik prostaglandin üretiminin inhibisyonunu gösterdi. Görünür yüksek kalp krizi riski nedeniyle rofekoksib ve valdekoksib'in dünya çapında geri çekilmesiyle 2004'te büyük bir gerileme meydana geldi. Bununla birlikte günümüzde NSAIDs en sık kullanılan ilaç sınıfıdır. 65 yaş ve üzerindeki kişilerin yaklaşık %70'inin haftada en az bir kez NSAIDs kullandığı bildirilmektedir. Yalnızca ABD'de yılda yaklaşık 4,8 milyar dolarlık bir maliyetle 111 milyondan fazla reçete yayınlanmaktadır (Pountos vd., 2011). NSAIDs'in eklem romatizması (RA) ve kireçlenme (OA) gibi çeşitli inflamatuvar durumların tedavisindeki başarısı antiinflatuar tedavilerde oldukça uygun bir hedef olarak prostaglandin H sentaz (PGHS) veya siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonunu doğrulamıştır. Bununla birlikte gastrointestinal (GI) toksisiteler ile ilişkili yaygın NSAIDs kullanımının uzun süreli tedavi sırasında önemli bir dezavantaj olduğu kanıtlanmıştır. 90'ların başında Needleman, Simmons ve Herschman'ın grubu COX-2 olarak tanımlanan COX enziminin indüklenebilir bir izoformunun varlığını bildirdi. Bu keşif antiinflatuar prostaglandinlerin PGs'in COX-1'in yapıcı ekspresyonu yoluyla üretildiği, proinflamatuvar PGs'nin ise COX-2 izoformunun indüksiyonu yoluyla üretildiği hipotezine yol açtı. Geleneksel NSAIDs COX'in her iki izoformunu da engellediği biliniyordu ve bunların olumsuz GI toksisiteleri COX-1 yoluyla üretilen mide koruyucu PG'lerin inhibisyonuna bağlandı. COX-2 izoformunun keşfinden sonra birkaç çalışma COX-2'nin kolon, meme, prostat ve pankreas gibi çok çeşitli kanser dokularında yüksek

seviyelerde eksprese edildiğini ve birçok hücresel süreci kontrol ediyor gibi görüldüğünü göstermiştir (Rao ve Knaus, 2008). Bu bileşiklerin siklooksijenazın iki izoformunu (COX-1 ve COX-2) seçici olmayan bir şekilde inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Almasirad vd., 2005).

Uzun yıllar boyunca birçok rapor geleneksel NSAIDs'ın antikanser aktivite sergilediğini göstermiştir (Rao ve Knaus, 2008). Bu keşiften sonra metal bazlı komplekslere yönelim çeşitli araştırma alanlarını da beraberinde getirirken bu alanlardan biri de kanser olmuştur. Kanser vücudun belirli bir bölgesindeki normal hücreler kontrolden çıkmaya başladığında gelişir. Tüm kanser hücreleri ölmek yerine büyümeye ve bölünmeye devam ederek yeni anormal hücreler oluşturur (Sudhakar, 2009). Yapılan çalışmalarda NSAIDs-metal kompleksleri ile çeşitli kanser türlerine etki edebilecek ilaçlar üretilmeye başlanmıştır. Bu çalışmalardan bazıları kanser hücre hatları kullanılarak yapılmaktadır. MCF-7 denilen meme kanseri hücre hattı da kullanılan hücre hatlarından biri olup 1973 yılında Dr. Soule ve Michigan Kanser Vakfı'ndaki meslektaşları tarafından adlarından türetilen MCF-7 hücreleri, metastatik hastalığı olan 69 yaşındaki bir kadının plevral efüzyonundan izole edilmiştir. MCF-7 yıllardır birden fazla grup tarafından çoğaltılan yaygın olarak kullanılan bir meme kanseri hücre dizisidir. Antikanser ilaçlarla ilgili olanlar da dahil olmak üzere dünya çapındaki meme kanseri araştırmaları için uygun bir model hücre dizisi olduğu kanıtlanmıştır. MCF-7 meme kanseri hücreleri östrojene (E2) duyarlı hücrelerdir ve çoğalmak için E2'ye bağımlıdır. Yüksek seviyelerde ER α transkriptleri, düşük seviyelerde ER β ifade ederler. MCF-7 hücreleri östrojen yokluğunda ER ekspresyonunu artırır. Kısa süreli östrojen yoksunluğu, uzun süreli (altı aydan fazla) östrojen yoksunluğuna kıyasla MCF-7 hücrelerinin farklı tepkilerine neden olur. Meme kanseri hücrelerinin büyümesi sadece ER ve PR tarafından değil aynı zamanda plazma membranı ile ilişkili büyüme faktörü reseptörleri tarafından da kontrol edilir. MCF-7'nin orta düzeyde EGFR eksprese eden hücre çizgileri olduğu düşünülür. MCF-7 hücreleri kolayca kültürlenebildikleri ve bu tür hedefe yönelik tedavi ile tedavi edildiklerinde ER ekspresyonunu korudukları için antihormon tedavisine direnç çalışmaları için çok uygundur (Comşa vd., 2015).

A-549 adı verilen akciğer kanser hücre hattı ise insan akciğer karsinomundan türetilen kötü huylu bir hücre dizisidir (Koparal ve Zeytinoğlu, 2003). A-549 hücreleri insan alveolar hücreli karsinomdan türetilmiştir ve tip II alveolar hücre fenotipiyle yakından

eşleşir ve insan birincil alveolar epitel hücreleri ile birçok özelliği paylaşır. Sadece akciğer kanseri modelleri olarak değil aynı zamanda *in vitro* insan primer alveolar epitel hücreleri olarak da geniş çapta incelenmiştir (Jiang vd., 2010).

HT-29 kanser hücre hattı insan kolon adenokarsinom hücre çizgisi HT-29, 1964 yılında Fogh ve Trempe (1975) tarafından 44 yaşında bir Kafkas kadınının birincil tümöründen izole edildi. O zamandan beri birçok hücre dizisi insan kolon kanserlerinden türetilmiştir. Başlangıçta bu hücre dizisi insan kanserlerinin biyolojisinin farklı yönlerini incelemek için kullanıldı. Bununla birlikte bu hücreler enterositler veya mukus üreten hücreler gibi olgun bağırsak hücrelerinin özelliklerini ifade edebilmeleri nedeniyle dikkat çekmiştir. Bu hücreler yüksek oranda glikoz tüketimi göstermiştir ve bu nedenle ortamda yüksek glikoz konsantrasyonuna ihtiyaç duyarlar. Bu standart büyüme koşulları altında yani 25 mM glukoz ve %10 serum varlığında bu hücreler farklılaşmamış bir fenotip sergiler; çok katmanlı polarize olmayan farklılaşmamış hücreler olarak büyürler. Fonksiyonel olarak bağırsak epitel hücrelerinin tipik özelliklerini ifade etmezler ve düşük miktarda hidrolaz ifade ederler. Kültür ortamında glukozun galaktoz ile değiştirilmesinin tersinir bir enterositik farklılaşmayı indüklediği keşfedilmiştir (Martínez vd., 2015).

MDA-MB-453 kanser hücre hattı ise 1976'da metastatik karsinomu olan 48 yaşındaki bir kadından elde edilmiştir. Hücre dizisi meme kanseri hücreleri için harika bir modeldir çünkü hücreler hızlı bir şekilde çoğalır ve androjenler tarafından uyarılır ancak progesteron, östrojen ve Her-2 reseptörleri tarafından inhibe edilir Vikipedi (2022).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAIDs) bir grup karboksilik asit, enolik asit ve zayıf organik asitlerdir (aspirin, fluniksin) (Flecknell vd., 2000). Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar siklooksijenaz (COX), tromboksan A₂, prostasiklin ile prostaglandin sentezini engelleyerek etkilerini gösterirler. Prostaglandinler doku hasarına göre salgılanıp ağrı reseptörlerinin eşliğini düşürerek sinir uçlarını doku zedenlenmesinden kaynaklanan ağrılara karşı duyarlı hale getirirler. NSAIDs bilinen periferik ağrı kesici etkilerinin yanında merkezi etkilerinin de olduğu belirtilmiştir. Normal uyartının ağrıya sebep oluşu ve mikropsuz iltihap durumlarında ortaya çıkan periferik yangıya cevap olarak omuriliğin dorsal kökünde prostaglandinlerin meydana geldiği bildirilmektedir. Prostaglandinler hücre membranlarında bulunan araşidonik asit üzerine siklooksijenaz enziminin etki etmesiyle sentezlenirler. Beden dokularının tümünde sentezlenen prostaglandinler doku hasarlarında ağrı ve yangı aracısı olarak görev alan güçlü kimyasallardır. NSAIDs etkilerini siklooksijenaz enzim aktivitesini engelleyerek prostaglandin sentezinin engellenmesi yolu ile meydana getirirler. Siklooksijenaz enziminin (prostaglandin endoperoksit sentetaz) iki izoformu vardır. Siklooksijenaz 1 (COX-1, prostaglandin sentetaz-1) enzimi vücut dokularında bulunan bir enzimdir. Prostaglandinler, tromboksan ile COX-1 tarafından sentezlenir. COX-1 proteini vücutta normal fizyolojik fonksiyonların (gastrik mukozal bariyerin meydana gelmesi ve korunması, trombosit işlevi, böbrek kan akımının düzenlenmesi) düzenlenmesi ve devamlılığında sorumlu prostaglandinlerin sentezinde önemli rol oynar. COX-2 proteini ise yangı sırasında sitokinler ile diğer yangı aracılılarıyla uyarılmış yangı hücreleri (makrofajlar) tarafından sentezlenir. COX-2 proteini hasarlı ya da yangılı dokularda aktif hale geçerek ağrıya sebep olan prostaglandinleri sentezler. Son yıllarda yangının akut ile kronik aşamalarında prostanooid sentezinde primer rol alan ve dokulardan salınan üçüncü bir siklooksijenaz izomerinin varlığı üzerinde durulmaya başlanmıştır (Kuzucu ve Gökçe, 2005). NSAIDs'ın tedavi edici dozlarda uygulanması ile amaçlanan ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı önleyici etkileri temel olarak COX-2'yi baskılamaları ile ortaya çıkmaktadır. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların istenmeyen yan etkilerinin ortaya çıkması ise COX-1'in baskılanması sonucu oluşur (Taylor, 1999). 1991'de siklooksijenazların iki değişik

izoformu bulunduğundan sonra tüm özellikler ortaya çıkarılmıştır. İki enzim için de seçici inhibitörler geliştirilmiştir. Bu enzimler hidrofobik kanal meydana getirerek hücre membranından geçişi sağlar. COX-2 proteini COX-1 proteininden daha geniş kanal meydana getirir ve bu geniş kanala COX-2 proteinin seçici inhibitörü bağlanır. COX-2 proteini yangıda yer alan çeşitli aracı maddelerle düzenlenmektedir. Lipopolisakkarit, iltihap yapıcı sitokinler (interlökin-1, tümör nekrotizan faktör ve büyüme faktörü) COX-2 proteinini uyarırken glukokortikoidler, interlökin-4, interlökin-3 ve antiinflamatuvar 45 sitokin baskılar. Prostaglandin E₂, COX-2 proteinin önemli ürünüdür ve çeşitli hücre tiplerinde bulunan cAMP-arttırıcı kapasitesi ile COX-2'yi geribildirim mekanizması ile düzenlemektedir. NSAIDs'ın antinösetif etkinlikleri prostaglandin yapımını santral sinir sistemi ve yangı bölgesinde önlemlerinden kaynaklanır. Prostaglandinler primer afferent C liflerini duyarlı ve aktif hale getirerek ağrı reseptörlerinin aşırı duyarlılığını oluşturur. Bu olayda sodyum kanalları prostaglandinlerin moleküler hedefi olarak gösterilmektedir. NSAIDs ajanlar ağız yoluyla uygulanınca iyi emilirler bu yüzden tablet formlar çoğunlukla tercih edilmektedir. Deri altı ve kas doku içerisinde iyi emildikleri için enjekte edilebilen preparatlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Enjekte edilebilen preparatlar sıklıkla operasyon sonlandığında 24 saat ağrı kontrolü sağlamak için kullanılırlar. Daha uzun etkili parapsikoloji sağlanması için enjeksiyonlar tekrarlanabilir veya oral uygulamalara geçilebilir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar %99'dan fazla oranda plazma proteinine bağlanırlar ve bu durum ilacın plazmadan doku arası sıvılara pasajını sınırlar. Karaciğer, dalak, kemik iliğinde yüksek konsantrasyona çıkabilir ve özellikle yangılı doku, mide-bağırsak sistemin üst kısımları ve böbrek duktusları gibi asidik hücre dışı ortamlarda yüksek oranda görülebilir. Bütün NSAIDs karaciğer metabolizması ve konjugasyonu ile uzaklaştırılır. Atılım böbrekler aracılığı ile gerçekleşir. NSAIDs zayıf asitler oldukları için böbreklerden atımda idrar pH'ı etkilidir (Kuzucu ve Gökçe, 2005).

2.1.1. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların sınıflandırılması

1) Kimyasal yapıya göre sınıflandırma

A. Seçici Olmayan COX İnhibitörleri

- ✓ Salisilik asit türevleri: Aspirin, Sodyum salisilat.
- ✓ Para-amino fenol türevleri: Parasetamol: asetaminofen.

- ✓ İndol ve Indane asetik asitler: İndometasin, Sulindac.
- ✓ Heteroaril asetik asitler: Tolmetin, Diklofenak, Keterolak.
- ✓ Aril propionik asitler: İbuprofen, Naproksen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Fenoprofen, Oksaprofen.
- ✓ Antranilik asitler: Mefenamik asit, Meclofenamik asit.
- ✓ Enolik asitler (Oksikamlar): Piroksikam, Meloksikam, Tenoksikam, İzoksikam.
- ✓ Alkanonlar: Nabumeton.

B. Seçici COX-2 İnhibitörleri

- ✓ İndol asetik asitler: Etodolak.
- ✓ Sülfonanilid: Nimesulid.
- ✓ Diaril ikameli furanonlar: Rofekoksib.
- ✓ Diaril ikameli pirazoller: Selekoksib.

2) COX'in inhibisyon moduna göre sınıflandırma

- ✓ Sınıf I: COX bölgesine bağlanma için araşidonik asit ile rekabet eden basit, rekabetçi tersinir inhibisyon.

Örneğin: İbuprofen, Piroksikam, Sulindac, Meclofenamik asit ve naproksen

- ✓ Sınıf II: Geri dönüşümlü enzim inhibitörü kompleksi oluşturmak için ilk aşamada COX aktif bölgesine bağlanan rekabetçi, zamana bağlı tersinir inhibitörler.

Örneğin: Flurbiprofen, Diklofenak

- ✓ Sınıf III: Bir enzim inhibitörü kompleksi oluşturan rekabetçi, zamana bağlı, geri dönüşümsüz inhibitörler.

Örneğin: Aspirin (Modi vd., 2012)

2.1.2. Etki mekanizması

1) Antiinflamatuvar etki

NSAIDs araşidonik asidin prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüşümünü katalize eden enzim olan prostaglandin G / H sentazını veya siklooksijenazı inhibe ederek antiinflamatuvar etkilerini gösterir. Bu enzimin COX-1 ve COX-2 olmak üzere tanınan iki formu vardır. COX-2'nin seçici inhibisyonu, GI yan etkilerinin azalmasına yol açar. Son

alışmalar endotelyal hücrelerin aktivasyonunun ve hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun dolaşımdaki hücrelerin iltihap önleyici bölgelere hedeflenmesinde rol oynadığını düşündürmektedir. NSAIDs hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, nötrofillerin aktivasyonunu ve fonksiyonunu doğrudan inhibe edebilir.

2) Analjezik etki

Hafif analjezikler olarak sınıflandırılısalarda NSAIDs'ın iltihaplanma sırasında ortaya çıkan periferik duyarlılaşmanın artmasından kaynaklanan ve nosiseptörlerin normal olarak ağrısız olan uyarınlara cevap vermesine neden olan ağrı üzerinde daha önemli bir etkisi vardır. Özellikle inflamasyonun çok modlu nosiseptörlerin cevap eşiğinin düşmesine neden olduğuna inanılmaktadır.

3) Antipretik etki

NSAIDs inflamasyon sırasında vücut sıcaklığını arttırmak için hipotalamusu tetiklemekten sorumlu olan prostaglandin E2 (PGE2) sentezinin inhibisyonu ile antipiretik etkilerini gösterir (Dugowson ve Gnanashanmugam, 2006).

2.1.3. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların toksik etkileri sadece ağrı, yangı ve ateşe neden olan prostaglandinlerin değil aynı zamanda yararlı prostaglandinlerin üretimini de baskılamalarından kaynaklanmaktadır (Davis, 1980). NSAIDs'ın en yaygın yan etkileri gastrit, peptik lserasyondur. NSAIDs'ın diğer olumsuz etkileri arasında kan diskrazileri, dermatolojik, pulmoner, hepatik reaksiyonlar ve anafilaksi vardır ancak bunların çoğu oldukça nadirdir. Bununla birlikte ameliyat sürecinde NSAIDs'ın yan etkileri riski ve insidansı daha az bilinmektedir. Kişiye özgü alerjik reaksiyonlar ürtiker ve kalıtsal anjiyonörotik demi andıran anafilaktoid reaksiyonları içeren dermatolojik belirtilere neden olur. Aspirine duyarlı hastalarda astım genel olarak prostaglandin eksikliğini içerebilir, hastalarda aspirine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları diğer NSAIDs ile çapraz reaksiyonları açıklayabilen prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olabilir (Dahl ve Kehlet, 1991).

1) Gastrointestinal (mide-bağırsak) sistem üzerine yan etkileri

NSAIDs'in en sık görülen yan etkisi gastrointestinal (mide-bağırsak) irritasyon, ülserasyon ve protein kayıplı enteropatilerin gelişmesidir. Bu durum gastrik mukosal kan akımını düzenleyen ve gastrik 46 mukozayı koruyan bir makromoleküler glikoprotein olan gastrik mukusun üretiminde rol oynayan prostaglandin E2'nin inhibisyonu sonucu meydana gelmektedir. Aspirin gibi bazı NSAIDs ise direkt olarak gastrik mukoza üzerinde tahriş edici etki oluşturabilirler. COX-1 üzerine azaltıcı etkisi olan ilaçların belirgin şekilde ülsera neden oldukları buna karşılık COX-2 seçici NSAIDs'in gastrik yan etkiler oluşturmaksızın yangı engelleyici etki oluşturdıkları bildirilmiştir (Kuzucu ve Gökçe, 2005).

2) Üriner sistem üzerine yan etkileri

Böbrekte ilaçların ve sağlığa zararlı kimyasalların neden olduğu zehirleyici etkiler NSAIDs'in özellikle böbrek kan akımının azaldığı genel anestezi ya da vücutta aşırı sıvı kaybı etkisindeki hayvanlarda kullanılması ile gelişebilmektedir. Kısa süreli nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımlarında dahi glomerüler filtrasyon hızında ve renal kan akımında azalma ile akut böbrek yetmezliği görülebilir. Renal kan akımı yavaşladığında böbrek medullasından PGE2 ve glomeruluslardan PGI2 renal damarlara salıverilir, damar genişlemesi oluşarak renal kan akım hızı düzenlenir. NSAIDs kullanımına bağlı olarak prostaglandin üretimi azaldığında böbreklerde kan akımı düzenlenemez ve böbrekte ilaçların sağlığa zararlı kimyasalların neden olduğu zehirleyici etkiler oluşur (Kuzucu ve Gökçe, 2005). NSAIDs uygulanmış hastalarda kanama riskinin yüksek olduğu her zaman bilinmelidir. NSAIDs'in embriyotoksik, potansiyel teratojenik etkileri deneysel çalışmalarda ortaya konmuştur ve gebe hayvanlarda kullanımları ters etki olarak kabul edilmektedir (Mathews, 1996). Parasetamol ve fenilbutazon gibi NSAIDs'in karaciğere toksik etkileri belirlenmiştir. Alerjik tepki, MSS bulguları ve kan diskrazileri gözlenen diğer yan etkileridir. NSAIDs ajanların etki gücü, etkinlik süresi ve yan etkileri bakımından bireysel olarak farklılıklar bulunmaktadır. NSAIDs ajanlar postoperatif ağrının iyileşmesinde, sağlıklı, sıvı desteği normal ve renal işlev bozukluğu bulunmayan hastalarda tercih edilmelidir. NSAIDs ajanlar karaciğer ve/veya böbrek işlev bozukluğu olan yaşlı hayvanlarda kullanılmamalıdır. Gastrointestinal bozukluğu olan ya da kortikosteroid ilaçların uygulandığı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Meloksikam, karprofen, ketoprofen, fluniksin meglumin, etodolak, tolfenamik asit, dipiron, ketorolak, piroksikam, asetaminofen, ibuprofen ve aspirin veteriner pratikte postoperatif ağrının

iyileştirilmesinde yaygın olarak kullanılan NSAIDs'dır (Kuzucu ve Gökçe, 2005). NSAIDs kronik inflamasyona bağlı durumlarda yüksek dozda ve uzun süre kullanılırlar. Bu ajanların ototoksik özellikleri bilinmektedir (Güçlü vd., 2012).

2.1.4. Farmakokinetik

NSAIDs esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma ömürleri ve biyoyararlanımları bakımından farklılık gösterirler. Mevcut NSAIDs'ın çokluğu göz önüne alındığında yarı ömürlerinin değişkenliği farklı doz rejimlerine izin verir. Her ne kadar azalmış dozaj sıklığı genel bir kural olarak uyumu iyileştirse de daha uzun etkili NSAIDs'la ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğundaki artış dikkate alınmalıdır. Ayrıca günlük dozda ilaç kullanımının uyumu iyileştirerek GI kanaması riskini artırabileceği düşünülmektedir (Dugowson ve Gnanashanmugam, 2006).

- ✓ Lipitte çözünür zayıf asitler.
- ✓ Çoğu tamamen GIT'den emilir.
- ✓ Az miktarda ilk geçiş hepatik metabolizması vardır.
- ✓ Küçük bir dağılım hacmine bağlı yüksek protein.
- ✓ CYP3A ve CYP2C ve / veya glukuronidasyon ile metabolize edilir.
- ✓ Yarı ömürleri 2 ile 8 saatten az değişir (Welch, 2017).

2.1.5. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kimyasal / farmakolojik özellikleri

Hepsi 3-5 aralığında pKas içeren nispeten güçlü organik asitlerdir. Çoğu karboksilik asitlerdir. Böylece tuz formları bazla işlemiden sonra üretilebilir ve bu bileşiklerin hepsi fizyolojik pH'da yoğun şekilde iyonize edilir. Asidik grup COX inhibitör aktivitesi için gereklidir. NSAIDs aril gruplarının lipofilik karakterine, ek lipofilik kısımlara ve ikame maddelerine bağlı olarak lipofilikliklerinde farklılık gösterir. Bu bileşiklerdeki asidik grup plazma proteinleri ile büyük bir bağlanma grubuna (iyonik bağlanma) hizmet eder. Bu nedenle tüm NSAIDs plazma proteinleri (ilaç etkileşimleri) ile yüksek oranda bağlanır. Asidik grup ayrıca konjugasyon ile önemli bir metabolizma bölgesi olarak işlev görür. Dolayısıyla birçok NSAIDs için önemli bir temizleme yolu glukuronidasyon (ve inaktivasyon) ve ardından böbrek eliminasyonudur (Deruiter, 2002).

2.1.6. Toksisite

Tipik olarak akut NSAIDs doz aşımı belirti vermeyen veya ihmal edilebilir gastrointestinal semptomlara sahiptir. Bununla birlikte toksisite komplikasyonlarının diğer semptomları arasında anyon boşluğu metabolik asidozu, koma, kasılmalar ve akut böbrek yetmezliği sayılabilir. Ayrıca NSAIDs mide mukozası üretiminin azalmasına neden olan COX-1'i inhibe ederek gastrointestinal hasar verebilir. Nefrotoksisite NSAIDs kullanımı ile ortaya çıkabilir. Bu ilaçlar böbrek arteriyollerinin vazodilatasyonu için gerekli olan prostaglandin düzeylerini azaltır. Son olarak nörolojik toksisite uyuşukluk, bilinç bulanıklığı, göz titremesi, bulanık görme, çift görme, baş ağrısı ve kulak çınlaması ile ortaya çıkabilir (Hunter vd., 2011).

2.1.7. NSAIDs'ın prostaglandin olmayan etkileri

NSAIDs'ın araşidonik asit kaskatının siklooksijenaz yolunu bloke ederek iltihabı yavaşlattığı bilinmesine rağmen NSAIDs'ın aynı zamanda araşidonik asitle ilgisi olmayan antiinflamatuvar etkileri de vardır. NSAIDs'ın nötrofil birikimini ve iltihap yerlerine göçünü inhibe ettiği bilinmektedir. Lizozomal enzim salınımının yavaşlaması, oksidatif fosforilasyonun azalması ve diğer lökositler için kemotaktik olan maddelerin üretiminin azalması dahil olmak üzere nötrofil fonksiyonunun diğer değişiklikleri de etkilenir. NSAIDs'ın varlığında nötrofil ve fagositler tarafından oksijen serbest radikal üretimi de azalır. NSAIDs'ın trombositlere etki ederek kanın pıhtılaşmasını önleyen etkileri olduğu gösterilmiştir. NSAIDs ayrıca T hücresi aktivitesini ve mast hücreleri tarafından histamin salınımını inhibe edebilir (Hertel, 1997).

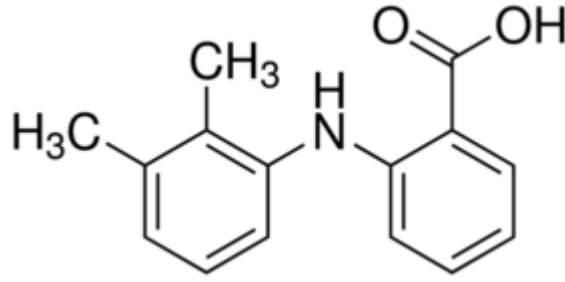
2.2. NSAIDs Grubu Bazı İlaçlar

2.2.1. Mefenamik asit

Şekil 2.1'de gösterilen bir antranilik asit türevi olan mefenamik asit [MA, 2-(2,3-dimetilfenil) aminobenzoik asit] yaygın olarak kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAIDs) ilaçtır (Fülöp vd., 2015). Hafif, orta derecede ağrıyı hafifletme ve eklem ağrıları tedavisinde klinik olarak kullanılır. Ayrıca mefenamik asitin nöroprotektif bir etki gösterdiği de bildirilmektedir. Bu ilaç düşük çözünürlük ve yüksek geçirgenliğe sahip bir

ilaç olan biyofarmasötik sınıflandırma sistemine göre BCS sınıf II olarak sınıflandırılmaktadır. Mefenamik asit prostaglandin sentezini inhibe edip prostaglandin reseptörlerini de bloke ettiği bildirilmiştir. Ağız yoluyla alındığında iyi absorplanan bir ilaçtır. Plazma proteinlerine fazla bağlanır ve bu düzeyde oral antikoagülanlarla etkileşip onların etkinliğini arttırabilir. Kısmen değişmemiş kısmen de metabolitleri halinde idrarla ve feçesle elimine edilir. Eklem ağrısı ve diğer artritlerin tedavisinde oral yoldan günde 3 kez 250-500 mg dozda alınması önerilmektedir. Ağrı kesici ve primer adet sancısı tedavisinde kullanılabilir. Bununla birlikte diğer ağrı kesicilere göre bir üstünlüğü yoktur. İltihaplı durumlarda kullanılan mefenamik asit karboksilat ve amino grubundan oluşmaktadır (Erdoğan, 2018). Mefenamik asit (MA) antranilik asit türevidir olduğundan özellikle, N-(2,3-xylyl) antranilik asit olarak yapılandırılmıştır. Bu ilaç triptofanın doğal olarak oluşan bir metaboliti olan 3-hidroksiantranilik asit ile ilişkilidir (Rajat vd., 2019). Mefenamik asit hidrofobikliği, zayıf çözünürlüğü ve yüzeylere yapışma eğilimi nedeniyle çözünme, granülasyon, tabletlemede problemlili bir ilaçtır (Adam vd., 2000). Farmakokinetik özelliklerine bakıldığında mefenamik asit ince bağırsaktan emilir, biyoyararlanımı yaklaşık %90'dır. Ancak aç karnına ilaçla alınan su miktarından etkilenir. Tmax 2-4 saat içinde elde edilir ve kararlı durum konsantrasyonuna 2-3 gün içinde ulaşılır. Diğer NSAIDs gibi MA'da etki mekanizması ve gastrointestinal mukozanın tahriş edici etkisi nedeniyle ciddi gastrointestinal yan etkilere (kanama, ülserasyon) neden olabilir. MA biyofarmasötik sınıflandırma sistemi (BCS) sınıf II'ye aittir. Düşük çözünürlük ve yüksek geçirgenliğe sahip ilaçlardır, değişken absorpsiyona sahiptir (Fülöp vd., 2015). Ayrıca iltihap ve uterus kasılmalarını azaltır. Diğer NSAIDs gibi mefenamik asit de oral yoldan verildiğinde tahriş, kusma, bulantı, anoreksi, hematemez (kan kusma), hematüri (idrarda kan) ve ishale neden olur. Genellikle oral uygulama için reçete edilir. Mefenamik asit ABD'de Ponstel olarak pazarlanmaktadır ve İngiltere'de genellikle Ponstan olarak bilinmektedir. Karaciğer metabolizması mefenamik asit eliminasyonunda önemli bir rol oynadığı için karaciğer eksikliği olduğu bilinen hastalara daha düşük dozlar verilebilir. Böbrek eksikliği ayrıca ilacın ve metabolitlerinin boşaltım sisteminde birikmesine neden olabilir. Bu nedenle böbrek rahatsızlıkları olan hastalara mefenamik asit reçete edilmemelidir. Mefenamik asit prostaglandin biyosentezinde atılmış ilk adımdan sorumlu olan COX-1 ve COX-2'nin rekabetçi bir inhibitörüdür (Dahima vd., 2015). Mefenamik asitin yan etkilerine bakıldığında mide-bağırsak kanalı ile ilgili olan tesirleridir. Hazımsızlığa ve özellikle diyareye neden olur. Diyare bazen çok şiddetlidir

ve bağırsak inflamasyonu sonucu oluşmaktadır. Bununla ilgili olarak yağlı dışkı da görülebilir. Ülserojen etkisinin yanında bazen çok şiddetli olmak üzere kanamaya yol açabilir. Az da olsa kusma, baş ağrısı ve ishal gibi yan etkilerde görülmektedir (Erdoğan, 2018). Mefenamik asit, sitokrom P450 enzimi CYP2C9 ve 3-hidroksimetilmefenamik asit (Metabolit I) ile metabolize edilir. 3-karboksimefenamik aside (Metabolit II) ilave oksidasyon meydana gelebilir. Görünen dağılım hacminin 500 mg tablet için 1,06 L/Kg olduğu bulunmuştur. Mefenamik asit oral uygulamadan sonra hızla emilir. Ortalama absorpsiyon derecesi 30,5 mcg/s/mL dir. Bir mefenamik asit dozunun yaklaşık %52'si esas olarak mefenamik asidin glukuronidleri (%6), 3-hidroksimefenamik asit (%25) ve 3-karboksimefenamik asit (%21) olarak idrara atılır. Fekal eliminasyon yolu dozun %20'sini oluşturur. Mefenamik asidin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir (Rajat vd., 2019).



Şekil 2.1. Mefenamik asidin yapısı (Erdoğan, 2018).

2.2.2. Niflumik asit

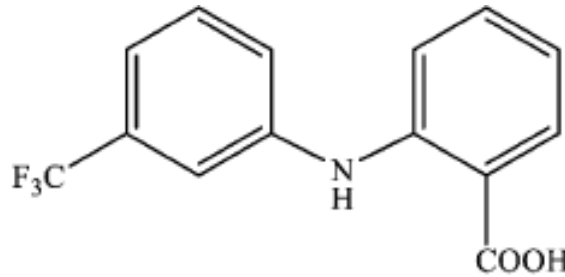
Şekil 2.2' de gösterilen IUPAC ismi 2-[3-(triflorometil) anilino] piridin-3-karboksilik asittir. Molekül ağırlığı 282,218 g/mol dür. Moleküler formülü $C_{13}H_9F_3N_2O_2$ dir. Eklem iltihabı tedavisinde kullanılan ağrı kesici ve iltihapla savaşılan bir ajandır. Niflumik asit piridinlerin ve aromatik bir karboksilik asitin bir üyesidir Pubchem (2021). Niflumik asit kas ve eklem ağrısı için kullanılan bir ilaçtır. Siklooksijenaz-2 inhibitörü olarak kategorize edilir. T-tipi kalsiyum kanallarını bloke ettiği de bildirilmiştir Vikipedi (2021). Niflumik asit modifiye edici veya taşıma bölgelerden farklı bir bölgeye bağlanan rekabetçi olmayan bir klorür değişim inhibitörüdür (Knauf ve Mann, 1984). Niflumik asit birçok iyon kanalının kapısını da bloke eden veya modifiye eden nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır. HCN2 pacemaker kanallarının kapısını S4 voltaj algılama alanlarının dış bölgesi ile etkileşerek değiştirir (Cheng ve Sanguinetti, 2009).

Niflumik asit nonsteroidal antiinflamatuvar bir ilaçtır ve Yunanistan'da yaygın olarak reçete edilmektedir. Siklooksijenaz 1 ve 2'nin izoformlarını inhibe eder. Niflumik asit oral uygulamadan sonra kolayca emilir. Hidroksilasyon ve glukuronik asit konjugasyonu ile metabolize edilir. Bir dozun yaklaşık %40'ı 48 saat içinde idrarla atılır ve yaklaşık %30'u 72 saat içinde dışkıda elimine edilir (Kovatsi vd., 2010).

Niflumik asitin (NFA) çeşitli kanser türlerinde hücre çoğalması veya göçünü inhibe ettiği bilinmektedir. Niflumik asit, MMP2 ve MMP9 aktivitesi ve ERK1 / 2 ekspresyonunu etkileyerek nazofaringeal karsinom hücrelerinde anti-tümör aktivitesi gösterir (Luo vd., 2015). Niflumik asit bir prostaglandin sentetaz inhibitörüdür (Alessandri vd., 1994).

Niflumik asit romatoid artrit, artroz ve azalmış eklem hastalıkları gibi belirli romatizmal hastalıkları tedavi etmek için kullanılan önemli bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçtır (Szunyogh vd., 2013).

Niflumik asit analjezik bir etkiye eşlik eden antiinflamatuvar aktiviteye sahip önemli bir aktif farmasötik bileşendir. Öncelikle farklı romatizma formlarını tedavi etmek ve diğer inflamatuvar durumları hafifletmek için kullanılır. Ana yan etkiler bulantı veya kusmadır. Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi'ne (BCS) göre niflumik asit, pratikte suda çözünmeyen (25 °C'de 26 µg ml⁻¹) lipofilik ve yüksek geçirgen bir bileşik olan Sınıf II'ye aittir. İlaç etkisinin hızlı bir şekilde başlaması gibi optimal farmakodinamik özellikler elde etmek için bu tür bir ilaç için hızlı çözünme önemlidir (Radacsi vd., 2014). Bununla birlikte suda çözünürlüğü ve zayıf çözünme oranı dezavantajlardır (Ambrus vd., 2013).

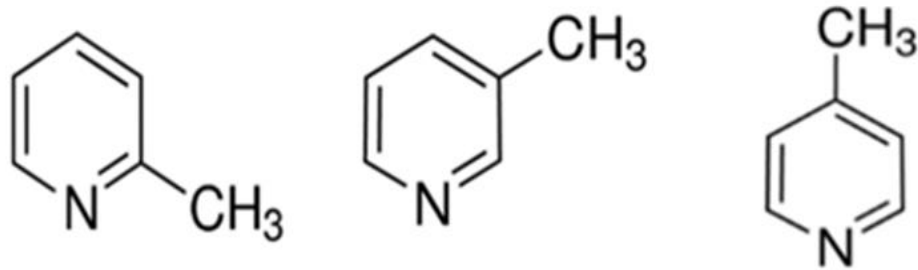


Şekil 2.2. Niflumik asidin yapısı (Çardak, 2019).

2.3. Pikolinler

Şekil 2.3' te gösterilen pikolinler üç farklı metil piridin izomerine karşılık gelir. Hepsisi oda sıcaklığında ve basınçta renksiz sıvılardır. Su ve çoğu organik çözücü ile

karışabilir (Gnanakumari vd., 2007). 2-metilpiridin için kullanılan diğer isimler 2-pikolin, α -pikolin ve o-pikolindir. α -pikolinin kimyasal formülü $C_6H_7N/C_5H_4N(CH_3)$ dir. Molekül ağırlığı 93,1 gramdır. Erime noktası $-70\text{ }^{\circ}C$ civarındır. Kaynama noktası $128-129\text{ }^{\circ}C$ dir. Özkütlesi $0,95\text{ g/ml}$ havanın özkütlesine göre 3,2 kat daha yoğundur. Solunduğunda baş dönmesi, mide bulantısı, öksürük, halsizlik, bilinç kaybına sebep olabilir. Deriden absorbe olabilir bu durumda yanma hissi, acı, kızarıklık, deri kuruması ve su toplanmasına neden olur. Gözler ile teması halinde yanma, bulanık görüş, kızarıklık, ciddi yanma ve acı görülebilir. Yutulması halinde ise karında acı, kusma, ishal ve yanma görülür. 3-metilpiridin için kullanılan diğer isimler 3-pikolin, β -pikolin veya m-pikolindir. Sıcaklıkla parçalandığında zehirli gaz çıkışı gözlenmektedir. Kaynama noktası $143-144\text{ }^{\circ}C$ dir. Erime noktası $-18\text{ }^{\circ}C$ civarındır. 2-metilpiridin'in sahip olduğu zararlı etkilerin yanı sıra deriden absorbe olduğunda da merkezi sinir sistemi üzerinde etkisi mevcuttur. 4-metil piridin için diğer kullanılan isimler 4-pikolin, γ -pikolin veya p-pikolindir. Kaynama noktası $144-145\text{ }^{\circ}C$ dir. Erime noktası $4\text{ }^{\circ}C$ civarındır. Özkütlesi $0,96\text{ g/cm}^3$ olarak tespit edilmiş ve insan sağlığını tehdit eden tüm etkiler diğer izomerleri ile aynıdır (Özbaş, 2008).



Şekil 2.3. 2-pikolin, 3-pikolin ve 4-pikolin molekül yapısı (Çardak, 2019)

3. KURAMSAL TEMELLER

3.1. Çinko ve Çinko Kompleksleri

Yerkabuğundaki en bol bulunan 23.elementtir ve canlılar için dünyada hayati önem taşımaktadır. Saf çinko mavimsi beyaz, amfoterik yapıda, parlak bir metaldir. (Kaur vd., 2014). Çinko (Zn) her yerde bulunan eser elementtir. Vücuttaki en önemli eser elementlerden biri olmakla birlikte mikroorganizmaların, bitkilerin, hayvanların büyümesi ve gelişmesi için vazgeçilmezdir. Tüm vücut dokularında ve salgılarında nispeten yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Tüm vücut çinkosunun %85'inin kas ve kemiklerde %11'inin cilt, karaciğerde geri kalan kısımda prostatta ve gözde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Yetişkin vücuttaki ortalama Zn miktarı yaklaşık 1.4-2.3 gramdır (Chasapis vd., 2012). Demirden sonra canlı organizmalarda en bol bulunan ikinci geçiş metal iyonudur. Bununla birlikte hemoglobine bağlı demir dikkate alınmazsa Zn en bol geçiş metali haline gelir (Vasak ve Hasler, 2000). Çinko 300'den fazla enzime kofaktör olan tek metaldir (Rink, 2000). En büyük rolü çok sayıda proteinin yapısını stabilize etmesidir (Beyersmann, 2002). Çinko ayrıca çinko parmak proteinlerinin (Zfp) yapısal stabilitesi için de gereklidir (Chasapis vd., 2012). Biyolojik olarak gerekli bir eser elementtir ve hücre büyümesi, gelişimi, farklılaşması, homeostazı, bağ dokusu büyümesi ve bakımı, DNA sentezi, RNA transkripsiyonu, hücre bölünmesi ve hücre aktivasyonu için kritik öneme sahiptir. Yara iyileşmesi, tat keskinliği, bağışıklık sistemi fonksiyonu, prostaglandin üretimi, kemik mineralizasyonu, tiroid fonksiyonu, kan pıhtılaşması, bilişsel fonksiyonlar, fetal büyüme ve sperm üretiminde de önemlidir. Vücut sıvı pH'ını düzenler. Saç, cilt, tırnak yapmak için kolajen oluşumunu teşvik eder ve hafızayı geliştirmeye, zihinsel gelişimi iyileştirmeye yardımcı olur. Prostatın normal işlevini korur ve testosteron sekresyonunda önemli bir etkiye sahiptir (Bhowmik vd., 2010). Zn doğal olarak meydana gelen tek lenfositik mitojendir (Chasapis vd., 2012). Bununla birlikte çinko takviyesi uzun bir hastalık listesini yönetmede güçlü bir terapötik araçtır (Bhowmik vd., 2010). İnsanların minimum Zn gereksinimleri; büyüme, sağlık, diyet türü, iklim koşulları, travma, parazit istilaları ve enfeksiyonların neden olduğu stresin varlığına göre değişir. Genel olarak önerilen günlük diyet Zn gereksiniminin 15 mg / gün olduğu tahmin edilmektedir ve önerilen Zn'nin tolere edilebilir üst alım seviyesi 25 mg / gündür (Chasapis vd., 2012). Çinkonun fizyolojik desteğiyle yaşlı bireylerde, kanser, enfeksiyon ve orak hücre hastalığı olanlarda bağışıklık iyileşmesi gözlenmiştir. (Mocchegiani vd.,

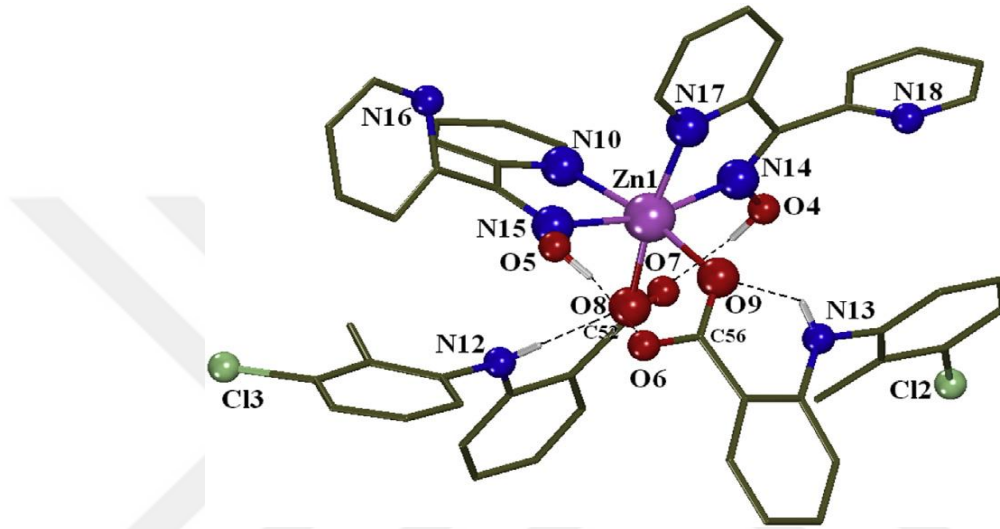
2000). Çinkonun yapısal rolü fizikokimyasal özellikleri nedeniyle DNA replikasyonu ve ters transkripsiyonda yer alan çeşitli proteinlerde yapısal, fonksiyonel roller oynar ve birtakım metaloproteinlerin fonksiyonu için kritiktir (Chasapis vd., 2012). Çinko aktivatör olarak veya inhibitör iyonu olarak proteinlerin hem enzimatik aktivitesini hem de stabilitesini düzenler (Mocchegiani vd., 2000). Çinko birçok proteinin temel katalitik veya yapısal elementidir ve birçok merkezi uyarıcı sinapsta nöral aktivite ile salınan bir sinyal ileticidir (Choi ve Koh, 1998). Zn alkalın fosfataz, alkol dehidrojenaz ve karbonik anhidraz dahil olmak üzere 300'den fazla enzimin temel katalitik bileşenidir. Çinko ayrıca birçok proteinde kritik yapısal rol oynar (Grotz vd.,1998). Çinko insan vücuduna solunum, deri ve yutma olmak üzere 3 ana yoldan giriş yapar. Her maruz kalma tipi vücudun belirli kısımlarını etkilemektedir (Plum vd., 2010). Çinko çok sayıda makromolekülün yapısı ve işlevi için gereklidir. Enzimlerde hem yapısal hem de katalitik rolü vardır (Tapiero ve Tew, 2003). Çinko gen ekspresyonu, hücre gelişimi ve replikasyonunda temel rolü nedeniyle yaşamın tüm formları için de gerekli olan bir elementtir (Hambidge, 2000). Ortalama serum çinko konsantrasyonu 1 mg / L'dir. Kırmızı kan hücreleri, serumdakinden yaklaşık 10 kat daha yüksek konsantrasyon içerir. Tam kan serum konsantrasyonunun yaklaşık 5 katıdır. Çok sayıda proteinin yapısal bir bileşenidir ve birçok metaloenzim için kofaktör olarak işlev görür (Noonan vd., 2003). Biyolojik sistemler içindeki serbest çinko iyonlarının nispi konsantrasyonu birçok hücrenin sitoplazmasında $\leq 10^{-9}$ M ile bazı organellerde $\leq 10^{-3}$ M arasında değişir (Fabris, 1994). Yaklaşık 55 mineralize çinko formu vardır. Dünyadaki en önemli çinko mineralleri sfalerit (ZnS), smithsonit ($ZnCO_3$) ve hemimorfittir ($Zn_4Si_2O_7$) ($(OH)_2 \cdot 2H_2O$). Çinko; çinko klorür, çinko oksit ve çinko sülfat gibi çeşitli bileşikler oluşturur. Çinko yüzdesi tükürük, plazma, kan gibi çeşitli vücut sıvılarında ve ayrıca insan dışkılarında analiz edilebilir. Çoğu kaya ve sayısız mineral çeşitli miktarlarda çinko içerir. Doğal süreçlerin, insan faaliyetlerinin bir sonucu olarak hava, su ve toprağa girer. Çinko çelik üretimi, kömür ya da atıkların yakılması sırasında atmosfere karışabilir. Bir element olduğu için çinko parçalanmaz veya yok edilemez. Renksiz ve diyamanyetik olan çinko çoğu spektroskopik yöntem için görünmezdir. (Kaur vd., 2014). Bakır ve demir gibi diğer geçiş metali iyonlarının aksine çinko dolu d kabuğu nedeniyle redoks reaksiyonlarına girmez (Bhowmik vd., 2010). Hücrelerin içinde çinko ne oksitlenir ne de indirgenir bu nedenle hücrelerde çinkonun esas rolleri büyük ölçüde kararlı tetrahedral kompleksler oluşturma konusunda güçlü bir eğilime sahip olan iki değerlikli bir katyon gibi davranışına dayanır (Grotz vd.,1998). Şiddetli çinko eksikliği

nadir görülmekle birlikte günümüzde dünya genelinde hafif ile orta derecede çinko eksikliği yaygındır (Sandstead, 1991). Çinko eksikliği kısa boy, hipogonadizm, bağışıklık fonksiyon bozukluğu, cilt bozuklukları, bilişsel işlev bozukluğu ve anoreksiya ile karakterize bir durum olarak tanımlanmıştır (Prasad, 1991). Ağır metallerden çinko metali çocuklarda ve bazen yetişkinlerde sindirim ve solunum yolu iltihapları, nefes darlığı, ateş, nefes yollarının daralması, solunum yetmezliği ve zatürre gibi belirtilere neden olabilir. Adale, eklem ağrıları, ülser, mide tahrişi, çeşitli karaciğer etkileri çinkonun kötü etkileridir (Genel vd., 2010). Uzun süreli ve yüksek doz çinko takviyesi bakır alımını engeller. Çinkonun hücre ölümüne belirgin bir şekilde dahil olduğu organ beyindir. Yetersiz beslenme, yaşlanma, düşük biyoyararlanım, bazı hastalıklar veya düzensiz homeostaz içeren gıdaların neden olduğu çinko eksikliği insan sağlığı için zehirlenmeden çok daha yaygın bir risktir. Ciddi vakalarda sonuçları öldürücüdür (Plum vd., 2010). Ayrıca Zn bağışıklık tepkileri, oksidatif stres, programlı hücre ölümü ve yaşlanma ile ilişkilidir. Çinko eksikliği ve çinko takviyesi insan sağlığında o kadar kritik bir unsurdur ki küçük bir eksiklik bile bir felakettir. Çinko eksikliği iştahsızlık, koku, tat yetmezliği ve insanlarda diğer semptomlara yol açar. Bağışıklık sistemini etkileyerek arteriyoskleroz ve anemiyi tetikleyebilir. Zn'deki eksiklikler gastrointestinal bozukluklar, böbrek hastalığı, orak hücre anemisi, alkolizm, bazı kanser türleri, AIDS, yanık, yaşlanma gibi birçok hastalığa neden olur. Gebe kadınlarda çinko eksikliği fetal beyin hücrelerinin azalmasına neden olup gelişimi etkileyebilir. Çocuklarda çinko eksikliği normal büyümeyi, entelektüel gelişimi ve üreme sistemi sağlığını engelleyebilir. Yetişkin erkeklerde çinko eksikliği üreme fonksiyonunu ve doğurganlığı etkileyen prostat hiperplazisine yol açabilir (Chasapis vd., 2012). Çinko atağı ishal oluşumu üzerinde olumlu etki gösterir ve bebek enfeksiyonlarını azaltır (Walker ve Black, 2004). Kemik erimesi olan hastalarda çinko konsantrasyonu kalsiyum takviyesi almasına rağmen kayda değer bir iyileşme göstermemiştir (Morgan vd., 2006).

3.1.1. [Zn(tolfenamato)₂(2,2'-dipiridilketoneoksim)₂] kompleksi

N, N'-donör heterosiklik bir ligand olarak 2,2'-dipiridilketon oksim (=Hpko) varlığında steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaç tolfenamik asidin (=Htolf) çinko (II) kompleksi, [Zn(tolf-O)₂(Hpko-N,N')₂] · MeOH(=1 · MeOH) sentezlenmiş ve X-ışını tek kristal tekniğini içeren fizikokimyasal tekniklerle karakterize edilmiştir. Kompleks yüksek bağlanma sabiti değerleri ile insan veya sığır serum albüminine iyi bağlanma afinitesi

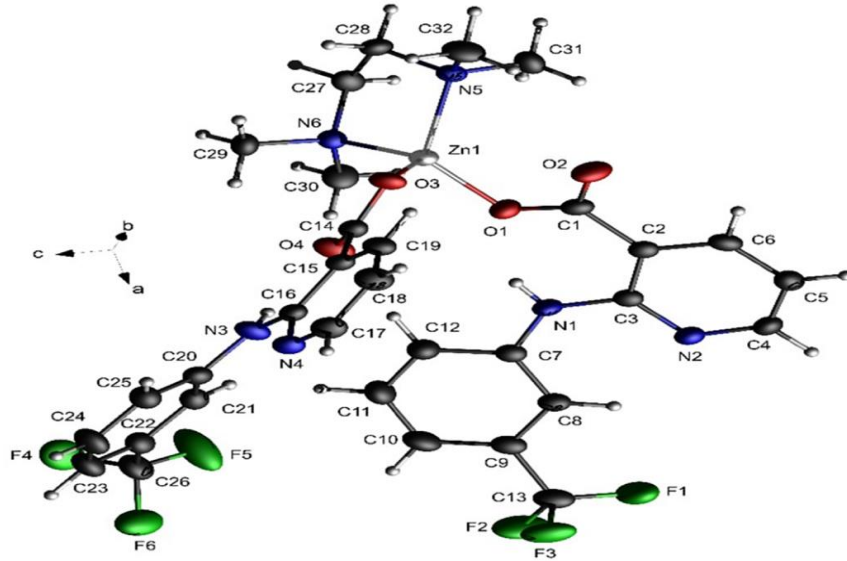
göstermiştir. Şekil 3.1’de gösterilen kompleks 1 ve daha önce bildirilen Zn-tolfenamato kompleksleri, soya fasulyesi lipooksijenazına karşı serbest radikal süpürücü aktivitesi ve in vitro inhibe edici aktivitesi açısından test edilmiş ve $[Zn(tolf)_2(1,10\text{-fenantrolin})]$ en aktif bileşik olmak üzere önemli aktivite göstermiştir. Kompleksler interkalasyon yoluyla buzağı timus (CT) DNA’sı ile etkileşir ve DNA’ya bağlı etidyum bromürün yerini CT DNA’ya en yüksek bağlanma sabitini gösteren 1 ile değiştirebilir (Tarushi vd., 2014).



Şekil 3.1. Kompleks 1’in moleküler yapısının heteroatom etiketlemesi ile çizimi (Tarushi vd., 2014).

3.1.2. $[Zn(MeOH)_4(nif)_2]$, $[Zn(cyclam)(nif)_2]$ ve $[Zn(nif)_2(tmen)]$ kompleksleri

NSAID niflumik asitin (Hnif) $[Zn(MeOH)_4(nif)_2]$ (1) ve $[Zn(cyclam)(nif)_2]$ (2), $[Zn(nif)_2(tmen)]$ (3) üç yeni Zn(II) kompleksi hazırlanmış ve incelenmiştir. Burada nif protondan arındırılmış niflumik asit, siklam 1,4,8,11-tetraazasiklotetradekan ve tmen N,N,N’,N’-Tetrametiletilendiamin’dir. Kompleksler, FT-IR spektroskopisi, elementel, termal analiz ve X-ışını tek kristal yapı analizi ile karakterize edilmiştir. Her üç kompleks de karboksilato grupları yoluyla tek dişli olarak koordine edilen iki protondan arındırılmış niflumato anyonu içerir. Ayrıca hazırlanan bileşiklerin insan genomik DNA-EB (etidyum bromür) ile floresans bağlanma çalışmaları gerçekleştirilmiş bu da tüm komplekslerin interkalasyon yoluyla DNA’ya bağlanabildiğini düşündürmektedir. Elde edilen sonuçlardan 2 ve 3 komplekslerinin dokudan DNA’ya aort anevrizması (aDNA) ve kontrol (cDNA) ile farklı bir kuvvetle bağlandığı izlenmiştir. 1-3 kompleksleri yüksek bağlanma sabiti ile insan serum albüminine iyi bağlanma afinitesi sergilemiştir. Kompleks 1’in yapısı Şekil 3.2’de gösterilmiştir (Smolkova vd., 2018).

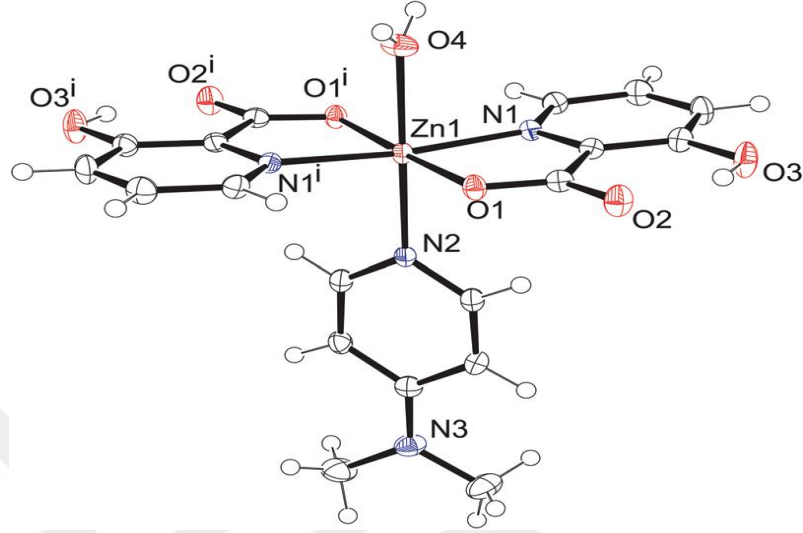


Şekil 3.2. $[Zn(MeOH)_4(nif)_2]$ 'in moleküler yapısı (Smolkova vd., 2018).

3.1.3. $[Zn(Hhypic)_2(MeOH)_2]$, $[Zn(Hhypic)_2(DMAP)(H_2O)]$ ve $[Zn(Hhypic)_2(phen)]$ kompleksleri

Piridin (py), 4-(dimetilamino)piridin (DMAP) ve 1,10-fenantrolin (phen) varlığında veya yokluğunda 3,5-diflorapikolinik asit (HpPicFF) ve 3-hidroksipikolinik asit (H_2hypic) ile vanadyum (v) bileşikleri, HpPicFF, H_2hypic , 4-metilhidroksipikolinik asit (HpPicCH₂OH) ile çinko(II) bileşikleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. $[Zn(Hhypic)_2(MeOH)_2]$, $[Zn(Hhypic)_2(DMAP)(H_2O)]$, $[Zn(Hhypic)_2(phen)]$, $NH_4[VO_2(picFF)_2] \cdot 1.6H_2O$ ($3 \cdot 1.6H_2O$), $NH_4[VO_2(hypic)_2] \cdot H_2O (4 \cdot H_2O)$, $[Zn(picFF)_2(H_2O)_2] (5) [Zn(picFF)_2(py)_2] \cdot py (6 \cdot py)$, $[Zn(picFF)_2(DMAP)_2] \cdot \frac{2}{3}H_2O (7 \cdot \frac{2}{3}H_2O)$, $[Zn(picFF)(phen)] \cdot 2CHCl_3 (8 \cdot 2CHCl_3)$, $[Zn(Hhypic)_2(10)]$, $[Zn(Hhypic)_2(DMAP)(H_2O)] (11)$ ve $[Zn(Hhypic)_2(phen)] (12)$ kristal yapıları, X-ışını kristalografisiyle belirlenmiştir. Vanadyum(v) kompleksi 3'ün uzaysal düzenlemesi karşılıklı trans yöneliminde karboksilat oksijen atomlarına sahipken, 4'ün kristal yapısı karşılıklı trans konumunda iki pikolinato nitrojen atomlu izomerin oluşumu için ilk kristalografik kanıtı temsil eder. Trans (5, 10 ve 11) ve cis (6, 7, 8 ve 12) oktahedral geometrili çinko(II) komplekslerinde iki farklı mekansal düzenleme bulunmuştur. Seçilen $V^{IV}O$, V^VO_2 ve Zn^{II} komplekslerinin insülin-mimetik aktivitesi epinefrin ile muamele edilip izole edilmiş sıçan adipositlerinden serbest yağ asidi (FFA) salımının in vitro inhibisyonu ile incelenmiştir. İncelenen tüm metal kompleksleri insülin-mimetik aktivite göstermiştir. Vanadyum kompleksleri 1–4, hipofik kompleksler picFF olanlardan daha aktif olduğu için $VOSO_4$ 'e benzer aktiviteler sergilemiştir. Çinko kompleksleri ayrıca bir miktar insülin-mimetik aktivite sergilemiş, Hypypic kompleksi

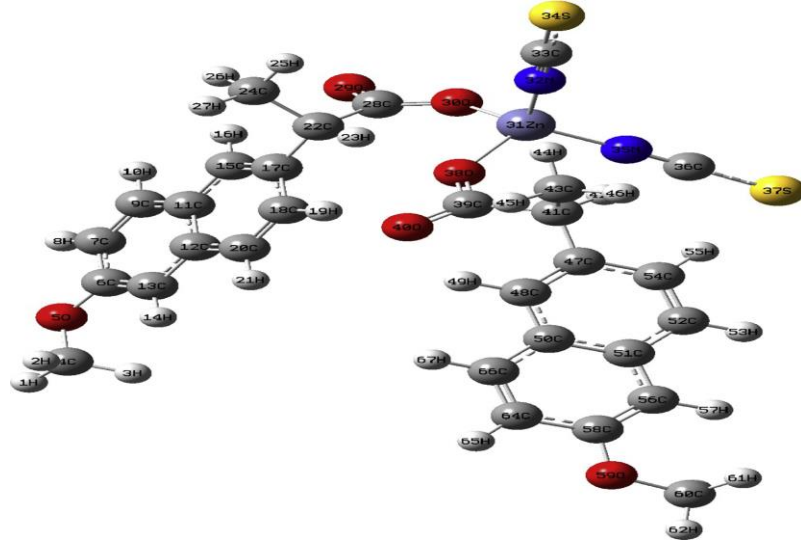
(9) diğ er ikisinden daha aktif olmakla birlikte bu komplekslerin insülin-mimetik aktivitesi ZnSO_4 'ten daha güçlü aktivite göstermemiştir. $[\text{Zn}(\text{Hypypic})_2(\text{DMAP})(\text{H}_2\text{O})]$ kompleksinin yapısı Şekil 3.3' te gösterilmiştir (Dobravc vd., 2018).



Şekil 3.3. $[\text{Zn}(\text{Hypypic})_2(\text{DMAP})(\text{H}_2\text{O})]$ 'nın yapısı (Dobravc vd., 2018).

3.1.4. Çinko (II)'nin tiyosiyanat ve azid kompleksleri

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAIDs) naproksen (nap) ve ibuprofen (ibu) içeren çinko (II) kompleksleri azot verici ligandlar (tiyosiyanat veya azid) varlığında sentezlenmiştir. Kompleksler elementel analiz, FT-IR, ^1H NMR ve UV-Vis spektroskopileri ile karakterize edilmiştir. Komplekslerdeki ligandların bağlanma modları komplekslerin moleküler modellemesi ile oluşturulmuş ve bunların IR, NMR ve absorpsiyon spektrumlarının DFT (TDDFT)/B3LYP düzeyinde hesaplanması incelenmiştir. Deneysel ve hesaplanan veriler çinko komplekslerindeki antiinflamatuvar ilaçların karboksilik oksijen atomları yoluyla tek dişli bağlanmasını doğrulamıştır. Hesaplanan ^1H , FT-IR ve UV-Vis verileri deneysel sonuçlarla daha uyumludur ve Zn (II) kompleksleri için öngörülen tetrahedral yapıları doğrulamıştır. Komplekslerin DFT hesaplamalarına ek olarak doğal bağ orbital (NBO) teori B3LYP / 6-31 G (d, p) düzeyinde gerçekleştirilmiştir. Biyolojik çalışmalar Gram pozitif ve Gram negatif bakteri suşlarına karşı çinko komplekslerinin antibakteriyel aktivitesini göstermiştir. Kompleks 1' in yapısı Şekil 3.4'teki gibidir (Chiniforoshan vd., 2014).

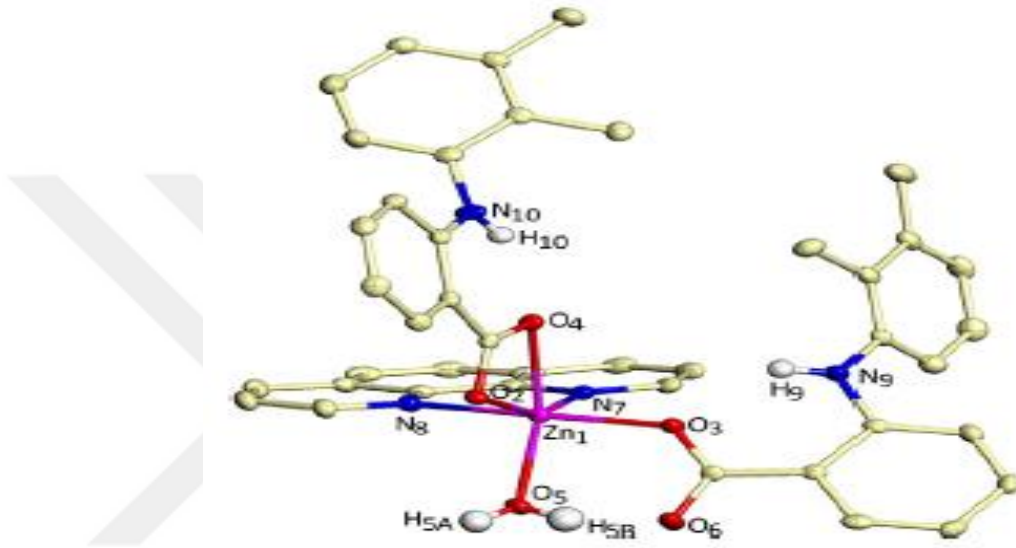


Şekil 3.4. Kompleks 1'in $K_2[Zn(nap)_2(NCS)_2]$ optimize edilmiş yapısı (Chiniforoshan vd., 2014).

3.1.5. Çinko-mefanamik asit kompleksleri

Nonsteroidal bir antiinflamatuvar ilacın çinko (II) kompleksleri, mefenamik asit (= Hmef) azot verici heterosiklik ligandların yokluğunda veya varlığında 2,2'-bipiridin (= bipy) 2,2' bipridilamin(=bipyam), 2,2'-dipridilketon oxime(=Hpko) veya 1,10-fenantrolin(=phen) sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. $[Zn(mef-O,O')_2](bipy)_2$, 2 $[Zn(mef-O)_2](Hpko-N,N')_2$.EtOH, 4 ve $[Zn(mef-O)(mef-O,O')(phen)(H_2O)]$, 5' in kristal yapıları mefenamato karboksilato grubu 2'de ikidişli, 4'te tekdişli veya 5'te her ikisi olmak üzere X-ışını kristalografisi ile belirlenmiştir. Buzağı-timus DNA'sı (CT DNA) ile komplekslerin etkileşim çalışmaları komplekslerin CT DNA'ya bağlanabileceğini $[Zn(mef-O)_2](Hpko)_2$ 'in CT DNA'ya en yüksek bağlanma sabitini sergilediğini göstermiştir ($K_b = 1,93 (\pm 0,04) \times 10^7 M^{-1}$). Kompleksler DNA çözeltisi viskozite ölçümleri sonuçlarına göre interkalasyon yoluyla CT DNA'ya bağlanabilir. Etidyum bromür (EB) ile yapılan rekabetçi çalışmalar komplekslerin DNA'ya bağlı EB'nin yerini alabileceğini göstermiştir. Kompleksler $[Zn(mef-O)_2(H_2O)_4]$ ile serum albümin proteinlerine iyi bağlanma afinitesi sergiler. 1 en yüksek söndürme kabiliyetine sahiptir ($k_q = 1,46 \times 10^{15} M^{-1} S^{-1}$ insan için ve $5,55 \times 10^{15} M^{-1} S^{-1}$ Sığır serum albümini için). Tüm bileşikler antioksidan, serbest radikal süpürücü aktiviteleri ve ayrıca soya fasulyesi lipooksijenaza karşı in vitro inhibe edici aktiviteleri açısından test edilmiştir. Temizleme faaliyeti 1,1-difenil-pikrilhidrazil (DPPH) radikallerine karşı düşük ile orta, hidroksil ve 2,2'-azinobis-(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) ($ABTS^{+ \cdot}$) radikallerine karşı yüksektir $[Zn(mef-O)_2(H_2O)_4]$, 1 (ABTS%, 0,1 mM: 94,75($\pm 1,06$) %; OH%, 0,1 mM: 96,69($\pm 0,27$))

%; LOX: $IC_{50} = 27,34(\pm 0,90) \mu M$) kompleksler arasında ABTS radikal katyonu en yüksek temizleme aktivitesini göstermiştir. Ek olarak kompleksler serbest mefenamik asitten (% ABTS, 0,1 mM: %66,32 ($\pm 0,38$); % OH, 0,1 mM: %92,51 ($\pm 0,44$); LOX: $IC_{50} = 48,52 (\pm 0,88)$ daha yüksek temizleme göstermiştir ve LOX inhibe edici aktivite sergilemektedir. $[Zn(mef-O)(mef-O,O')(phen)(H_2O)]$ kompleksinin yapısı Şekil 3.5'teki gibidir (Tarushi vd., 2013).

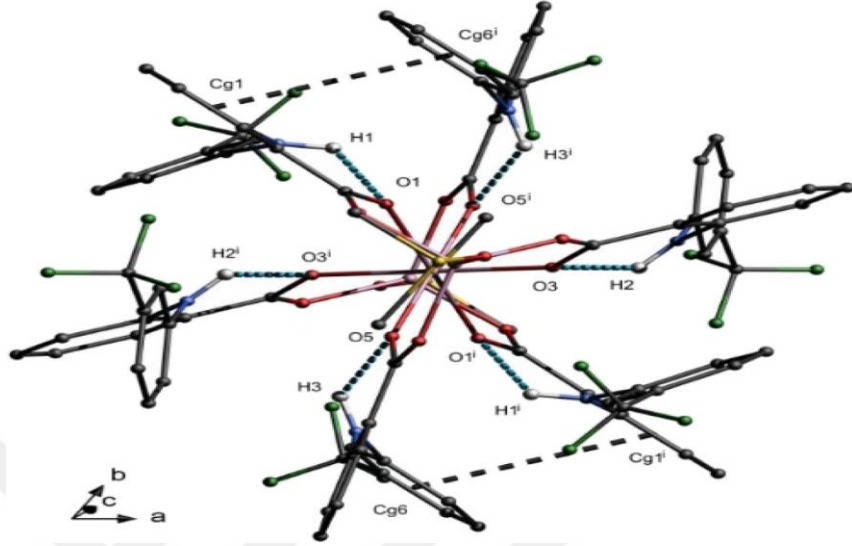


Şekil 3.5. $[Zn(mef-O)(mef-O,O')(phen)(H_2O)]$ 'in moleküler yapısının heteroatom etiketlemesi ile çizimi (Tarushi vd., 2013).

3.1.6. $[Zn_3(dmsO)_2(flu)_6]$, $[Zn_3(flu)_6(py)_2]$, $[Zn(flu)_2(tmen)]$, $[ZnCl(flu)(neo)]$ ve $[Zn(cyclam)(flu)_2]$ kompleksleri

Flufenamik asit (flu) ile $[Zn_3(dmsO)_2(flu)_2]$ (1), $[Zn_3(flu)_6(py)_2]$ (2), $[Zn(flu)_2(tmen)]$ (3), $[ZnCl(flu)(neo)]$ (4) ve $[Zn(cyclam)(flu)_2]$ (5) Zn(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Burada py=piridin, tmen=N, N, N', N' -Tetrametiletilen diamin, neo=2,9-dimetil-1,10-fenantrolin ve siklam=1,4,8,11-Tetraazasiklotetradekan. Kompleksler kızılötesi spektroskopi, tek kristal X-ışını yapı analizi, elementel ve termal analiz ile karakterize edilmiştir. Tüm kompleksler karboksilato grubu aracılığıyla çinko atomlarına koordine edilmiş protondan arındırılmış flufenamik asit içerir ancak yapıları karboksilato bağlanma modunda, merkezi atomun koordinasyon sayısında, koordinasyon çokyüzlü şeklinde ve supramoleküler yapılarda farklılık gösterir. Ayrıca komplekslerin buzağı timus DNA'sı (CT DNA) ve insan serum albümini (HSA) ile etkileşimi spektroskopik tekniklerle

araştırılmıştır. Ayrıca kompleksler 1 ve 2 topoizomera z I'in 60 µM'de katalitik aktivitesini inhibe etmiştir. Kompleks 1'in yapısı Şekil 3.6'da gösterilmiştir. (Smolková vd., 2017).

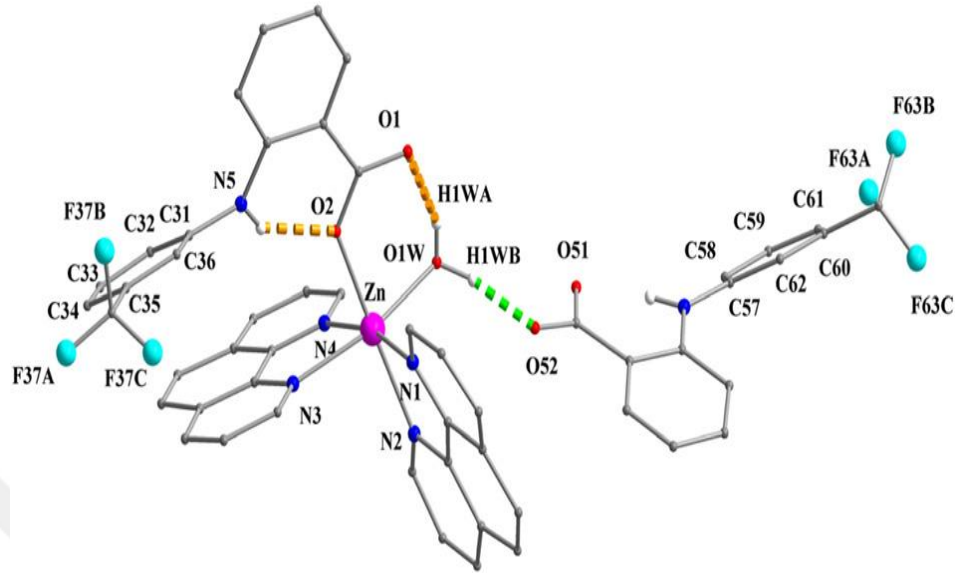


Şekil 3.6. Kompleks 1'in yapısında moleküller arası hidrojen bağı (mavi kesik çizgiler) ve π - π etkileşimlerini (siyah kesik çizgiler) gösteren molekül yapısının görünümü (Smolková vd., 2017).

3.1.7. Çinko-flufenamik asit kompleksleri

ZnCl₂'nin nonsteroidal antiinflamatuar ilaç flufenamik asit (Hfluf) ile reaksiyonu, [Zn(fluf-O)₂(MeOH)₄], 1 kompleksinin oluşmasına neden olmuştur. Reaksiyon 2,2'-bipridilamin (bipyam), 2,2'-bipridin (bipy), 1,10-fenantrolin (phen) ve 2,2'-dipridilketon oksim (Hpko), gibi bir N,N'-donör heterosiklik ligandının mevcudiyetinde gerçekleştiğinde sırasıyla kompleks [Zn(fluf)₂](bipyam) 2, [Zn(fluf)₂](bipy) 3, [Zn(fluf)(phen)₂](H₂O)](fluf)·0,2MeOH,4·0,2MeOH ve [Zn(fluf)₂(Hpko)₂] 5 izole edilmiştir. Kompleksler fizikokimyasal ve spektroskopik tekniklerle karakterize edilmiş ve kompleks 2 ve 4'ün kristal yapıları X-ışını kristalografi tekniği ile belirlenmiştir. Komplekslerin 1,1-difenilpikrilhidrazil, 2,2'- azinobis (3-etilenbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) ve hidroksil radikallerini temizleme ve soya fasulyesi lipooksijenazını önleme yeteneği değerlendirilmiş komplekslerin serbest Hfluf'tan daha aktif olduğu belirlenmiştir. Komplekslerin serum albüminleri ile etkileşimi floresans emisyon spektroskopisi ile araştırılmış ve karşılık gelen bağlanma sabitleri hesaplanmıştır. Etidyum bromür ile komplekslerin rekabetçi çalışmaları için UV-vis spektroskopisi, viskozite ölçümleri ve floresans emisyon spektroskopisi, komplekslerin buzağı timus DNA'sı ile etkileşimini izlemek için kullanılan tekniklerdir ve en olası bağlanma modu

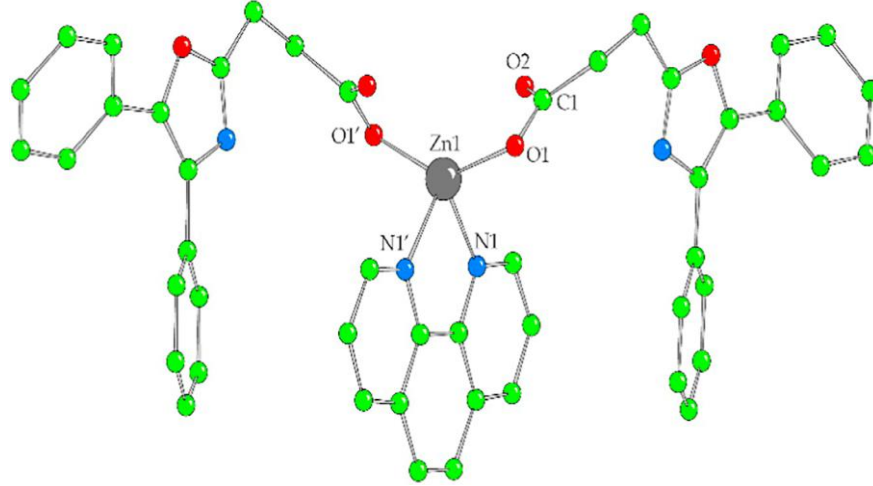
olarak interkalasyonu ortaya çıkarmıştır. $\text{Zn}(\text{fluf})(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})$ kompleksinin yapısı Şekil 3.7’ de gösterilmiştir (Tarushi vd., 2016).



Şekil 3.7. Katyonik ünite $[\text{Zn}(\text{fluf})(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})]$ 'in moleküler yapısının ve 4'lü bir kafes ligandının moleküller arası ve moleküller arası bağda yer alan atomların etiketlenmesiyle çizimi (Tarushi vd., 2016).

3.1.8. Çinko-oksaprozin kompleksleri

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç oksaprozin (Hoxa) ve 2,2'-bipridilamin (bipyam), 1,10-fenantrolin (phen) veya 2,2'-bipridin (bipy) gibi bir N,N'-donör heterosiklik ligand ile $[\text{Zn}(\text{oxa})_2(\text{MeOH})_4](1)$, $[\text{Zn}(\text{oxa})_2(\text{H}_2\text{O})(\text{bipy})] \cdot \text{MeOH} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}(2 \cdot \text{MeOH} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O})$, $[\text{Zn}(\text{oxa})_2(\text{bipyam})] \cdot 1.25\text{MeOH}(3 \cdot 1.25\text{MeOH})$ ve $[\text{Zn}(\text{oxa})_2(\text{phen})]$ (4) olmak üzere dört yeni çinko kompleksi fizikokimyasal teknikler, çeşitli spektroskopiler ve tek kristal X-ışını kristalografisi ile karakterize edilmiştir. Bu koordinasyon bileşiklerinde oksaprozin ligandları tekdişli veya iki dişli şelatlama bağlama modunda çinko iyonuna koordine edilmiştir. Komplekslerin antioksidan aktivitesi in vitro 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil, hidroksil ve 2,2- azinobis- (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) radikallerini temizleme yetenekleriyle değerlendirildi. Kompleksler UV-vis spektroskopisi, DNA-viskozite ölçümlerini ve etidyum bromür ile rekabeti kullanan bir dizi çalışma yoluyla önerildiği gibi interkalasyon yoluyla buzağı-timus DNA'sına bağlanmıştır. Kompleksler kan dolaşımından geçebilmek için serum albüminlerine sıkıca ve geri dönüşümlü bir şekilde bağlanabilmiştir. $[\text{Zn}(\text{oxa})_2(\text{phen})]$ kompleksinin yapısı Şekil 3.8’ de gösterilmiştir (Lazou vd., 2019).

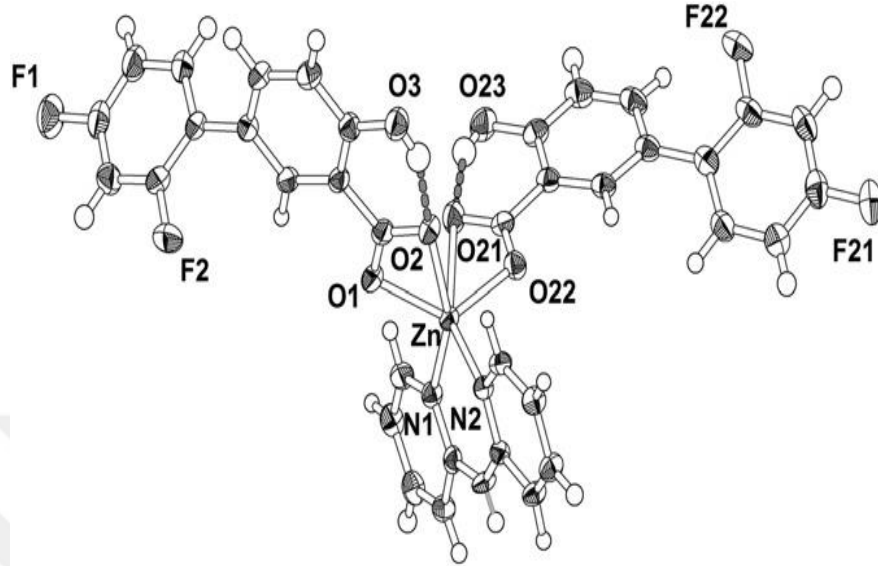


Şekil 3.8. $[Zn(oxa)_2(phen)]$ 'nin moleküler yapısı (Lazou vd., 2019).

3.1.9. Çinko-diflunisal kompleksleri

$ZnCl_2$ 'nin nonsteroidal antiinflatuar ilaç diflunisal (Hdifl) ile reaksiyonundan $[Zn(difl-O)_2(MeOH)_4]$ 1 oluşmuş, N'-donör heterosiklik ligand 2,2'-bipiridilamin (bipyam), 2,2'-bipridin (bipy), 1,10-fenantrolin(phen) ve 2,2'-dipridilketon oksim (Hpko)'nin varlığında $[Zn(difl-O,O')_2(bipyam)]$ 2, $[Zn(difl-O,O')_2(bipy)]$ 3, $[Zn(difl-O,O')_2(phen)]$ 4 ve $[Zn(difl-O)_2(Hpko)_2]$ 5, kompleksleri sırasıyla izole edilmiştir. Kompleksler fizikokimyasal ve spektroskopik tekniklerle karakterize edilmiş ve kompleks 2, 3 ve 5'in kristal yapıları X-ışını tek kristal tekniği ile belirlenmiştir. Komplekslerin 1,1-difenilpikrilhidrazil, 2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolin -6- sülfonik asit) ve hidroksil radikallerini temizleme ve soya fasulyesi lipooksijenazını önleme yetenekleri incelenmiş ve komplekslerin serbest Hdifl'ten daha aktif oldukları belirlenmiştir. Komplekslerin serum albüminleri ile etkileşimi floresans emisyon spektroskopisi ile izlenmiş ve karşılık gelen bağlanma sabitleri hesaplanmıştır. Etidyum bromür ile komplekslerin rekabetçi çalışmaları için UV-vis spektroskopisi, viskozite ölçümleri ve floresans emisyon spektroskopisi, komplekslerin buzağı timus DNA'sı ile etkileşimini araştırmak ve en yüksek DNA bağlanma modu olarak interkalasyonu ortaya koymak için kullanılmıştır. Hesaplama teknikleri albüminlerin ve DNA'nın olası bağlanma yerlerini belirlemek ve beş yeni kompleks ile insan ve sığır serum albüminlerinin ilaçlanabilirliğini belirlemek için kullanılmıştır. Komplekslerin çoğu serbest Hdifl'ten daha güçlü bağlayıcılardır. Bu metal-NSAIDs komplekslerinin DNA ve serum albüminlerle bağlanma aktivitesini araştırmak için deneysel ve hesaplama sonuçlarını içeren ilk çalışmadır ve potansiyel

metalo-ilaçlar olarak uygulanmasını önermektedir. $[Zn(difl-O,O')_2(bipyam)]$ kompleksinin yapısı Şekil 3.9' da gösterilmiştir (Tarushi vd., 2017).

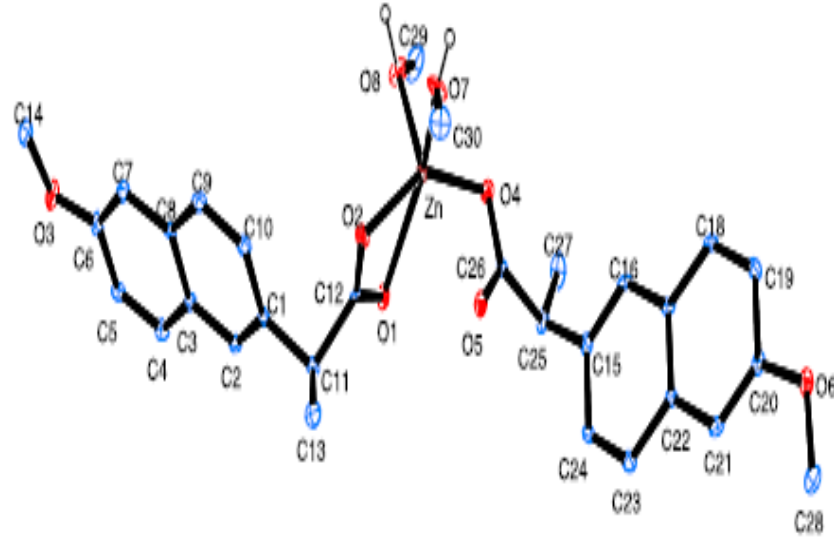


Şekil 3.9. $[Zn(difl-O,O')_2(bipyam)]$ 'nin moleküler yapısının kısmen etiketlenmiş grafiği (Tarushi vd., 2017).

3.1.10. Çinko-naproksen kompleksi

Naproksen (HL), $[Zn(L)_2(MeOH)_2]$ yeni bir hekza-koordineli çinko kompleksi sentezlenmiş ve UV-Vis ve FT-IR spektroskopileri, element analizi ve tek kristal X-ışını kırınımı ile karakterize edilmiştir. Bu kompleks kiral boşluk grubu $P2_12_12_1$ 'in ortorombik kristallerini oluşturur $a=5,6059$ (1), $b=8,4418$ (2), $c=59,081$ (4) Å ve $z=4$ 'tür. Naproksenin Zn iyonuna koordinasyonu sudaki naproksenin çözünürlüğünü 26 kat artırmıştır. Naproksenin protonasyon sabiti ve çinko kompleksinin stabilite sabiti, Me_4NCl tarafından 2-12 pH aralığında üç farklı sıcaklıkta (25 °C, 37 °C ve 45 °C) ayarlanmış 0,1 mol.L⁻¹ iyonik mukavemetini koruyan çeşitli konsantrasyonlarda (50-90%v/v) metanol + su karışımlarında BEST bilgisayar programı kullanılarak potansiyometrik yöntemle belirlenmiştir. Metanol + su karışımlarındaki protonlama ve stabilite sabitleri, naproksen ve çinko iyonu arasındaki etkileşimin elektrostatik doğası nedeniyle metanol miktarının artırılmasıyla artar. Naproksen protonasyonunun termodinamik parametreleri ve çinko kompleksi oluşumu ML_2 de değerlendirilmiştir. Zn^{+2} 'nın naproksen ile kompleks oluşturması kendiliğinden, ekzotermik ve düşük sıcaklıklarda elverişlidir. Çözeltide oluşan çeşitli kompleks türler arasında ML_2 , 5-7 pH

aralığında ana tür olarak bulunmuştur. Çinko-naproksen kompleksinin yapısı Şekil 3.10' da gösterilmiştir (Khandar vd., 2016).

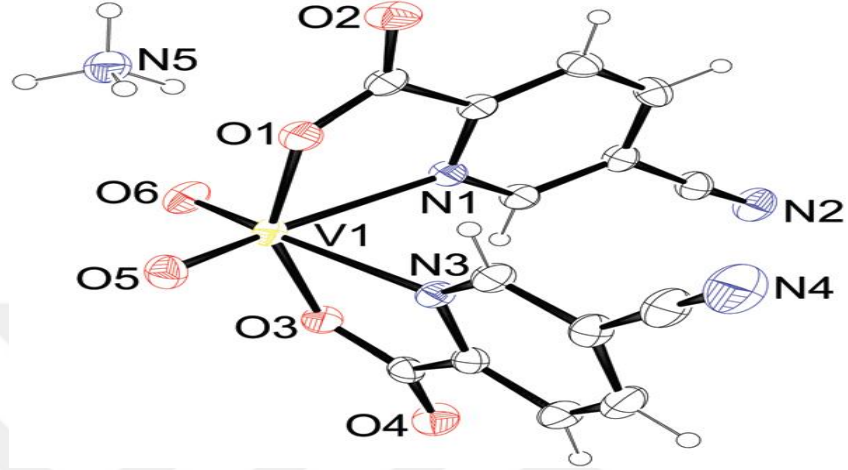


Şekil 3.10. Çinko-naproksen kompleksinin kristal yapısı. Netlik için hidrojen atomları atlanmıştır (koordineli metanollerin hidrojenleri hariç) (Khandar vd., 2016).

3.1.11. 5-siyanopikolinat ve pirazin türevlerinin vanadyum-çinko kompleksleri

4-aminopiridin (4apy), piridin (py) ve 1,10-fenantrolin (phen) varlığında 5-siyanopikolinato asit (HpicCN), pirazin-2-karboksilik asit (Hprz), 3-aminopyrazine-2-karboksilik asit (HprzNH₂) içeren vanadyum(V) bileşikleri ve HpicCN'li çinko bileşikleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. NH₄[VO₂(picCN)₂](3), NH₄[[VO₂(prz)₂](4), [Zn(przNH₂)₂(H₂O)](5·H₂O), [Zn(picCN)₂(H₂O)₂](6), [Zn(picCN)₂(4apy)₂](7·C₇H₈), [Zn(picCN)₂(4apy)](8), [Zn(picCN)₂(py)₂](9) ve [Zn(picCN)₂(phen)]·C₇H₈·2MeOH(10C₇H₈·2MeOH) kristal yapıları X-ışını kristalografisiyle belirlenmiştir. Tüm vanadyum(V) komplekslerinin mekansal düzenlemeleri benzerdir. Karşılıklı trans yönelimlerinde karboksilat oksijen atomlarına sahiptir. Çinko bis(5-siyanopikolina) komplekslerinde trans (6) ve bir cis (7, 9 ve 10) oktahedral ve kare piramidal (8) geometrileri ile üç farklı düzenleme bulunmuştur. Seçilen VO(IV), VO₂(V) ve Zn(II) komplekslerinin insülinomimetik aktivitesi epinefrin ile muamele edilmiş izole sıçan adipositlerinden serbest yağ asidi (FFA) salınımının in vitro inhibisyonu ile araştırılmıştır. Tüm metal kompleksleri insülinomimetik aktivite göstermiş ve bunlar arasında VO (IV)-prz kompleksi 2'nin pozitif kontrolden daha yüksek insülinomimetik aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Diğer vanadyum bileşikleri VOSO₄'e benzer aktivitelere sahiptir.

Zn kompleksleri ayrıca bazı insülinomimetik aktivite sergilemiştir. N-donör 4apy'nin çinko picCN kompleks 8'e sokulması, 6'ya kıyasla FFA salımının inhibisyonunu önemli ölçüde artırmıştır. $\text{NH}_4[\text{VO}_2(\text{picCN}_2)]$ kompleksinin yapısı Şekil 3.11' de gösterilmiştir (Dobravc vd., 2017).



Şekil 3.11. $\text{NH}_4[\text{VO}_2(\text{picCN}_2)]$ (3) asimetrik birimi. Termal elipsoitler 293 K'da +%30 olasılık seviyesi ile gösterilmiştir (Dobravc vd., 2017).

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Materyal

4.1.1. Kullanılan kimyasal malzemeler

$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Sigma, %99,9) tuzu, niflumik asit, mefenamik asit, 2-pikolin, 3-pikolin, 4-pikolin kimyasalları ile su, metanol ve etanol çözücüleri koordinasyon bileşiklerinin sentezlenmesinde kullanılmıştır. Kullanılan kimyasallar saf olarak alınmış olup ekstradan saflaştırma işlemi uygulanmamıştır.

4.1.2. Kullanılan cihazlar

1. Komplekslerin elemental analiz veri sonuçları Erzurum Fen Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda LECO CHNS-92 cihazı ile gerçekleştirilmiştir.
2. Komplekslerin FT-IR spektrumları Thermo Nicolet 6700 cihazı ile $4000\text{-}450\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında kaydedilmiştir.
3. Komplekslerin termik analiz verileri (TG/DTA/DTG) PRIS Diamond TG/DTG marka cihaz ile platin krozede, hava atmosferinde, $10^\circ\text{C}/\text{dak}$ ısıtma hızında ve $30\text{-}1000^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında kaydedilmiştir.
4. X-ışınları tek kristal verileri Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde D8-QUEST difraktometre cihazı ile elde edilmiştir.
5. Komplekslerin ^1H NMR verileri Agilent-VNMRS-400 spektrometre cihazı ile 400 MHz de DMSO-d_6 çözücüsünde gerçekleştirilmiştir.

4.2. Yöntem

4.2.1. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin sentezi

0,4 mmol (0,096 g) mef ligantı 10 mL metanol çözücüsünde 50°C 'de 15 dakika karıştırılarak çözüldü. Aynı bir beherde 0,2 mmol $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,0438 g) tuzu 10 mL metanol içerisinde çözüldü.

Mef karışımı 15dk karıştırıldıktan sonra 2-pic (40 µL, 1 mmol) ligantı ile birlikte damla damla $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ çözeltisine ilave edildi ve renksiz berrak bir çözelti elde edildi. Oluşan çözelti 50°C'de 30 dk. boyunca karıştırıldı ve süzüldü. Süzülen çözelti karanlık ortamda kristallenmeye bırakıldı. Bir ay kadar bekletildikten sonra çözelti içerisinde $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ renksiz tek kristallerinin oluştuğu gözlemlendi ve oluşan kristaller süzülerek su ile yıkandı. Daha sonra 8 saat 50°C'de kurutuldu ve ilerleyen süreçte yapılacak olan analizler için saklandı.

$[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ $[\text{C}_{102}\text{H}_{98}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Zn}_3]$ için analitik veriler:

Deneyisel ; C: %67,09; H: %5,36; N: %6,12

Hesaplanan ; C: %67,10; H: %5,37; N: %6,14.

4.2.2. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin sentezi

$[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin sentezi için $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksi ile benzer yöntem izlenmiştir. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksi mikrokristal olarak elde edilmiştir.

$[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ $[\text{C}_{102}\text{H}_{98}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Zn}_3]$ için analitik veriler:

Deneyisel ; C: %67,08; H: %5,38; N: %6,13

Hesaplanan ; C: %67,10; H: %5,37; N: %6,14.

4.2.3. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin sentezi

$[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin sentezi için de benzer yöntem izlenmiştir. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksi kristal olarak elde edilmiştir.

$[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ $[\text{C}_{72}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_8\text{Zn}_2]$ için analitik veriler:

Deneyisel ; C: %67,62; H: %5,47; N: %6,56

Hesaplanan ; C: %67,60; H: %5,48; N: %6,57.

4.2.4. [Zn(nif)₂(4-pic)₂] kompleksinin sentezi

[Zn(nif)₂(4-pic)₂] kompleksinin sentezi için de benzer yöntem izlenmiştir. [Zn(nif)₂(4-pic)₂] kompleksi kristal olarak elde edilmiştir.

[Zn(nif)₂(4-pic)₂] [C₃₈H₃₀F₆N₆O₄Zn] için analitik veriler:

Deneyisel; C: %56,04; H: %3,68; N: %10,31

Hesaplanan; C: %56,03; H: %3,69; N: %10,32.

4.2.5. Kristal yapı tayini

Tek kristali elde edilen komplekslerin yapısını aydınlatmak için D8-QUEST X-ışınları tek kristal difraktometresi ve ışın kaynağı olarak MoK_α ışınması ($\lambda=0,71073$) kullanıldı. Kompleksleri yapıları arıtılmasında SHELXS-97 yöntemi kullanıldı. F²'ye bağlı SHELXL-2013 tam matris en küçük kareler yöntemiyle hidrojen hariç tüm atomlar anizotropik parametrelerle rafine edildi. N atomunun H atomu, serbestçe rafine edilmiş bir fark haritasına yerleştirildi. Diğer H atomları farklı haritalardan yerleştirildi ve daha sonra 0,93-0,96 Å C-H mesafesine sahip bağlı atomlar olarak işlem gördü. Veri toplamak için Bruker APEX2; Ishizawa vd. (2013) moleküler grafikler için MERCURY programları; Macrae vd. (2008) materyali yayına hazırlamak için WinGX; Farrugia (2012) yazılımları kullanılmıştır.

4.3. Hücre Kültürü

4.3.1. Hücre kültürü çalışmaları

Laboratuvar koşullarında hücrelerin kontrollü bir şekilde çoğaltılması işlemine hücre kültürü denilmektedir. Hücrelerin daha hızlı büyümesi ve çoğalması bu yöntem sayesinde sağlanır. Canlı ortamda (*in vivo*) yapılamayan denemeler, belirli bir hücre hattından çoğaltılan hücrelerde laboratuvar şartlarında (*in vitro*) yapılabilir. Kanser hücreleri, besin maddeleri ile fizyolojik koşullarda beslenmelidir. Bu koşulların ikisi oksijensiz ortam ve insan vücut sıcaklığıdır. Böylece canlılıklarını sürdürür ve hücre bölünmesi yapabilirler. Tez kapsamında çalışılan A-549 (akciğer kanseri), HT-29 (kolon kanseri), MCF-7 ve MDA-MB-453 (meme kanseri) hücre hatları ATCC firmasından ticari olarak satın alınmış ve laboratuvar ortamında çoğaltılma işlemleri gerçekleştirilmiştir. Yukarıda bahsi

geçen hücre hatları için sırasıyla F-12K Medium (Kaighn's Modification of Ham's F-12 Medium), McCoy's 5A Medium, Eagle's Minimum Essential Medium (EMEM), ve Leibovitz's L-15 Medium besiyerleri kullanıldı. Kültüre edilmeleri aşamasında bu bazal besi yerleri %10 fetal bovin serum (FBS), %1 Pen-Strep, %1 sodyum pirüvat çözeltisi ile desteklendi. Hücrelerin kültüre edilmeleri 37°C'de %95 nem ve %5 CO₂ içeren inkübatörde gerçekleştirildi. Tüm hücre çalışma aşamaları Güvenlik Kabini'nde (Sınıf-II) yapıldı.

4.3.2. Hücrelerin çözdürülmesi

İlk olarak 37°C'deki su banyosunda bekletilen medium (hücre büyüme ortamı), hücre kültür kabinindeki T-75 flask içerisine 10 mL olacak şekilde konuldu. Cryotüpte donmuş halde bulunan hücreler sıvı azot içerisinden alınarak 37°C'deki su banyosunda çözdürüldü. Hücreler tamamen çözdürüldükten sonra hızlı bir şekilde T-75 flask içerisindeki hücre büyüme ortamına aktarıldı. T-75 flask içerisine alınan hücreler, 37°C'de ve %5 CO₂ ihtiva eden inkübatör içerisinde inkübe edildi. Bir günün sonunda T-75 flask içerisindeki hücre büyüme ortamı uzaklaştırıldı ve yeni hücre büyüme ortamı ilave edildi. Dimetil sülfoksit (DMSO)'in ortamdan uzaklaştırılması amacıyla bu işlem gerçekleştirildi. Çalışılan tüm hücre hatları için aynı işlemler tekrar edildi.

4.3.3. Hücrelerin pasajlanması

T-75 flask içerisindeki hücrelerin %75-80 oranında doluluğa ulaşmasından sonra içerisindeki hücre büyüme ortamı ortamdan uzaklaştırıldı. Hücreler 3-4 mL fosfat tamponu (PBS) ile yıkandıktan sonra flask tabanına yapışarak büyüyen hücrelerin tabandan ayrılması için 3 mL tripsin/EDTA solüsyonu ilave edildi. Yaklaşık 5-10 dk. inkübe edildikten sonra flask içerisine tripsinin inaktivasyonu için 10 mL taze hücre büyüme ortamı eklendi ve pipet yardımıyla 2-3 kez karıştırıldı. 15 mL'lik falkon tüpe alınan hücreler 800 x g'de 5 dk. santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant kısım ortamdan uzaklaştırıldı. Üzerine 10 mL hücre büyüme ortamı ilave edildi ve 4 adet yeni T-75 flask içerisine eşit miktarlarda dağıtıldı. Son olarak pasajlanan hücre kültürleri 37°C, %5 CO₂ ve %95 nem ihtiva eden inkübatör içerisinde inkübe edildi.

4.3.4. Hücrelerin dondurulması

T-75 flask içerisinde bulunan pasajlanan hücreler %80 doluluk oranına ulaştıktan sonra flask içerisindeki hücre büyüme ortamı uzaklaştırılıp 4 mL PBS tamponuyla yıkandı. Flask tabanına yapışarak büyüyen hücrelerin tabandan ayrılması için 4mL tripsin/EDTA çözeltisi ilave edildi. Yaklaşık 5-10 dk. kadar inkübe edildikten sonra flask içerisine tripsinin aktivasyonu için 10 mL besiyeri eklendi ve pipet yardımıyla 2-3 kez karıştırıldı. 15 mL'lik falkon tüpe alınan hücreler 800 x g'de 5 dk. santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant kısım ortamdan dikkatli bir şekilde uzaklaştırıldı. Süpernatant kısmı uzaklaştırıldıktan sonra kalan hücrelerin üzerine büyüme ortamı (%10 DMSO içeren besiyeri ortamı) ile yeniden süspanse edildi. Sonra bu hücre süspansiyonu karyotüplere aktarıldı ve hemen -80 °C dondurucuya konuldu. Bir hafta sonra cryotüpler daha uzun süre depolama için yaklaşık -196 °C'de sıvı azot tankına aktarıldı.

4.3.5. Hücrelerin sayımı

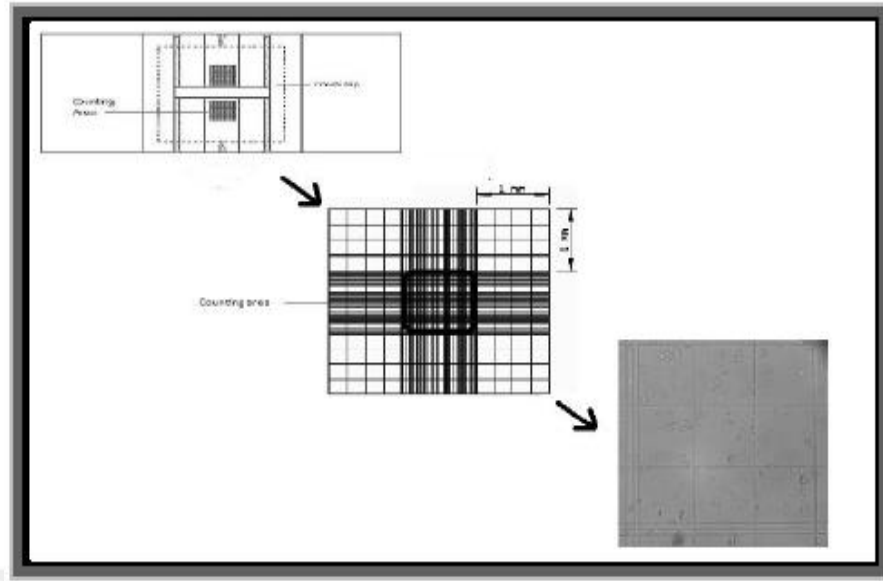
Hücre süspansiyonundan 100 µL alınarak 2 mL'lik endorf tüpüne aktarıldı. Üzerine 100 µL tripan mavisi konularak homojenize edildi. Homojenize edilen süspansiyondan 10 µL alınarak hemositometrenin her iki odacığına ilave edildi ve inverted mikroskop altında canlı ve cansız hücreleri birbirinden ayırt ederek canlı hücre sayısını tespit etmek amacıyla hücre sayımı yapıldı. Bu işlemde tripan mavisi boya yöntemi kullanıldı. Mikroskop altında cansız hücreler boyayı absorbe ederek mavi renkte görünürken, canlı hücreler boyayı absorbe etmediklerinden dolayı parlak olarak gözlemlendi. Hücreler sayıldıktan sonra iki odacık ortalaması alındı ve mL başına hücre sayısı aşağıdaki gibi hesaplandı;

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

$$\text{DF} = \text{Trypan Blue ile yapılan seyreltme faktörü}$$

$$10^4 = \text{Hemositometre boyutlarından hesaplanan faktör}$$

Hemositometredeki her odanın boyutları 1 cm uzunluğunda, 1 cm eninde ve 0,1 cm yüksekliktedir ve hacim 0,1 cm³ veya 10⁻⁴ mm³ (10⁻⁴ mL)'dür. Hemositometre ile canlı hücre sayımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hemositometre ile canlı hücre sayımı (Harurluoğlu, 2020).

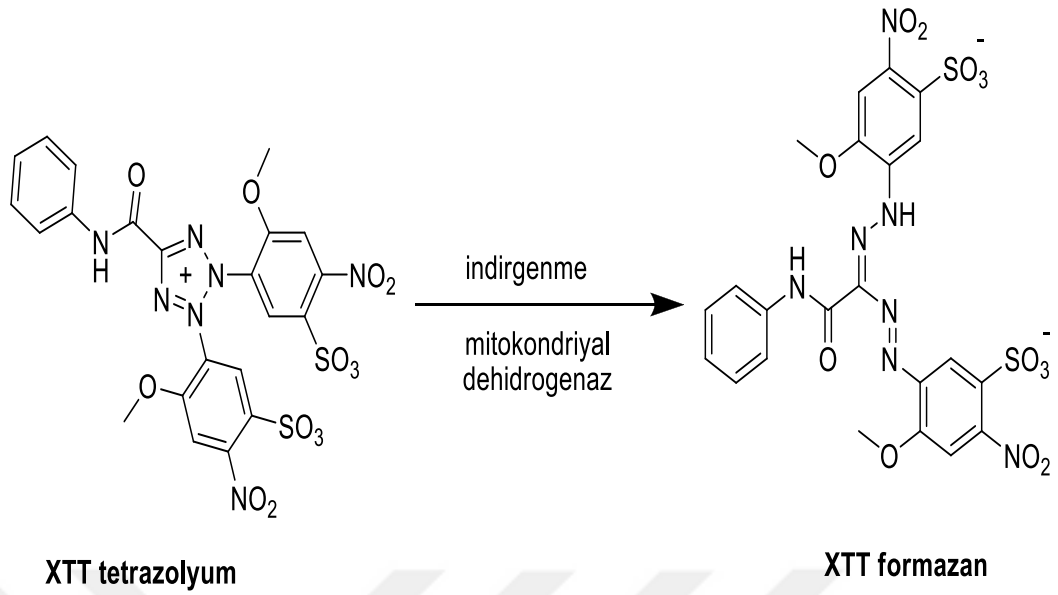
4.4. Antiproliferatif Aktivite Testleri

4.4.1. Test örneklerin hazırlanması

Tez kapsamında sentezlenen komplekslerin ve standart kemoteröpatik ilaçların 1 mM'lık ana stok çözeltileri (%0,2'lik DMSO içeren) besiyeri ortamında hazırlandı. Daha sonra bu stoklardan örneklerin farklı derişimlerde çözeltileri hazırlandı ve tatbik edilecek hücrelere ilave edilmek üzere hazır hale getirildi.

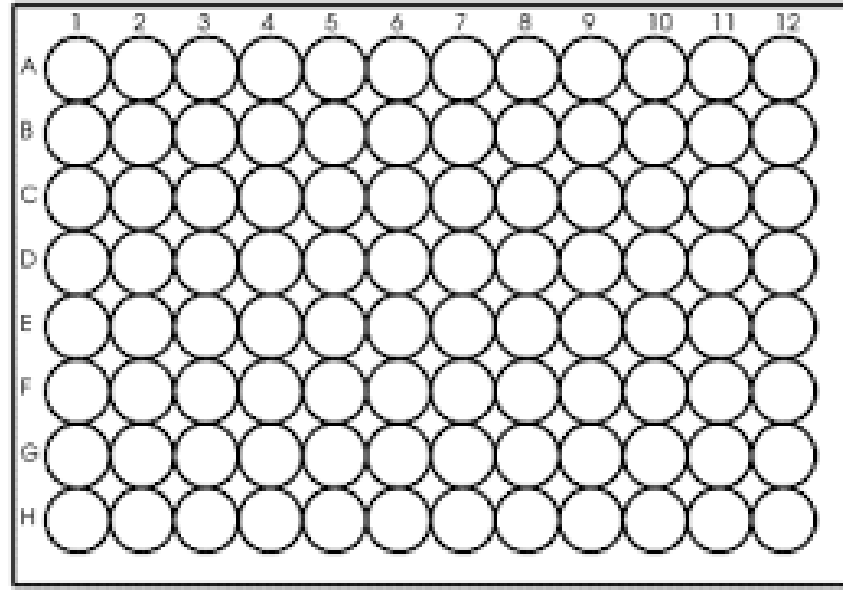
4.4.2. XTT metodu ile hücre canlılığının ölçülmesi

Sentezlenen her bir kompleksin ve standart ilaçların hücre hatları üzerindeki antiproliferatif aktiveleri XTT metodu ile üretici firmanın talimatlarına göre gerçekleştirildi (XTT Kiti, BI). Bu yöntemde metabolik olarak aktif olan hücrelerde mitokondriyal enzim aktivitesiyle suda çözünmeyen XTT tetrazolyum tuzu suda çözünebilen turuncu renkli formazan bileşiğine indirgenmektedir. Oluşan bu ürün 450-490 nm'de ELISA okuyucuda kolaylıkla belirlenmektedir. XTT tetrazolyumun fenazin meto sülfat varlığında mitokondriyal dehidrogenaz ile XTT formazan'a indirgenmesi Şekil 4.2' de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. XTT tetrazolyumun fenazin meto sülfat varlığında mitokondriyal dehidrogenaz ile XTT formazan'a indirgenmesi (Harurluoğlu, 2020).

Ekimi yapılacak olan hücrelerden 200'er μL (100.000 hücre/mL) 96 kuyucuklu plakalara eklenip 24 saat süreyle inkübasyon süreci için bırakıldı. İnkübasyon süreci tamamlandıktan sonra kuyucuklardaki besi yeri ortamdan uzaklaştırıldı. Daha sonra 50 μL PBS tamponuyla kuyucuklar yıkanıp bu tampon tekrar uzaklaştırıldı. Bu hücrelerin üzerine 50'şer μL taze besi yeri ilave edildi. Üzerlerine test örneklerinden 50'şer μL olacak şekilde farklı konsantrasyonlarda (0-250 μM) ekleme yapıldı. Kontrol kuyucuklarına da 100 μL %0,2 DMSO içeren tam besi yeri ilave edildi. Daha sonra plakalar 24 saat inkübasyon süreci için tekrar 37°C'de %95 nem ve %5 CO_2 içeren inkübatör içerisine bırakıldı. Bu süreçten sonra plakalar elisa okuyucuda 450 nm'de kolorometrik olarak okundu. Test örneklerinin 96 kuyucuklu plakalara tatbiki şu şekilde gerçekleştirilmiştir. 96 kuyucuklu plakada A1-A12, A1-H1, H1-H12 ve A12-H12 kuyucukları boştur. B2-B11 ve C2-C11 aralığındaki kuyucuklar hücrelidir ve D2-D11, G2-G11 aralığındaki kuyucuklar hücreli ortamdır. B2-C2 kuyucuklarda kontrol hücreleri içermekte ve kuyucuklara 100 μL , %0,2'lik DMSO içeren besi yeri ilave edildi. B3-B11 aralığındaki kuyucuklara ise 100 μL örneklerinin farklı konsantrasyonları mevcuttur. Test örneklerinin XTT analizinin 96 kuyucuklu plaka gösterimi Şekil 4.3' te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Test örneklerinin XTT analizinin 96 kuyucuklu plaka gösterimi (Harurluoğlu, 2020).

5. ARAŞTIRMA BULGULARI

5.1. Elementel Analiz Verileri

Sentezlenen komplekslerin molekül ağırlıkları, elementel analiz ve % verimleri sonuçları Tablo 5.1’de verilmiştir.

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

Kompleks	Molekül Ağırlığı	%C	%H	%N	%Verim
$[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ $[C_{102}H_{98}N_8O_{12}Zn_3]$	1824,11	67,09 (67,10)	5,36 (5,37)	6,12 (6,14)	70
$[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ $[C_{102}H_{98}N_8O_{12}Zn_3]$	1824,11	67,08 (67,10)	5,38 (5,37)	6,13 (6,14)	80
$[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ $[C_{72}H_{70}N_6O_8Zn_2]$	1278,16	67,62 (67,60)	5,47 (5,48)	6,56 (6,57)	75
$[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ $[C_{38}H_{30}F_6N_6O_4Zn]$	813,826	56,04 (56,03)	3,68 (3,69)	10,31 (10,32)	75

*Hesaplanan değerler parantez içinde verildi.

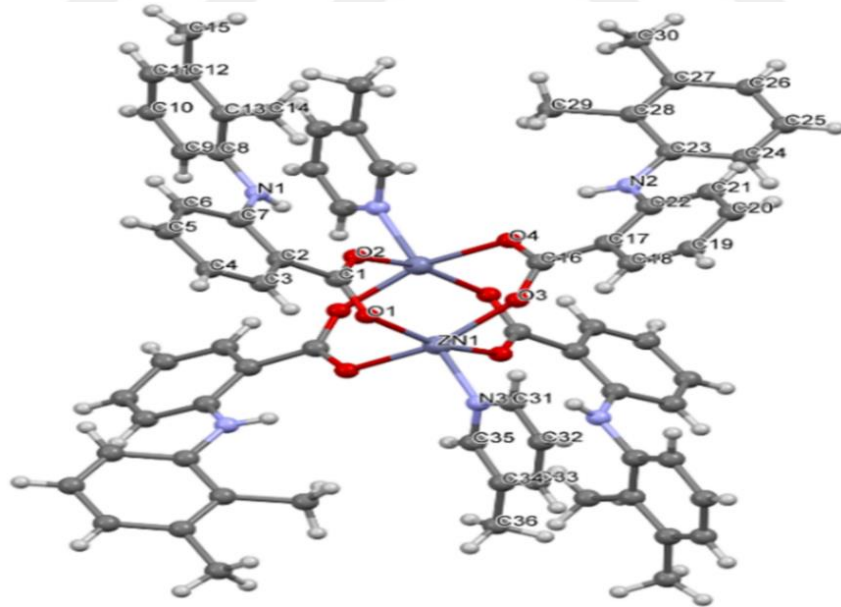
5.2. X-Işınları

5.2.1. $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksi

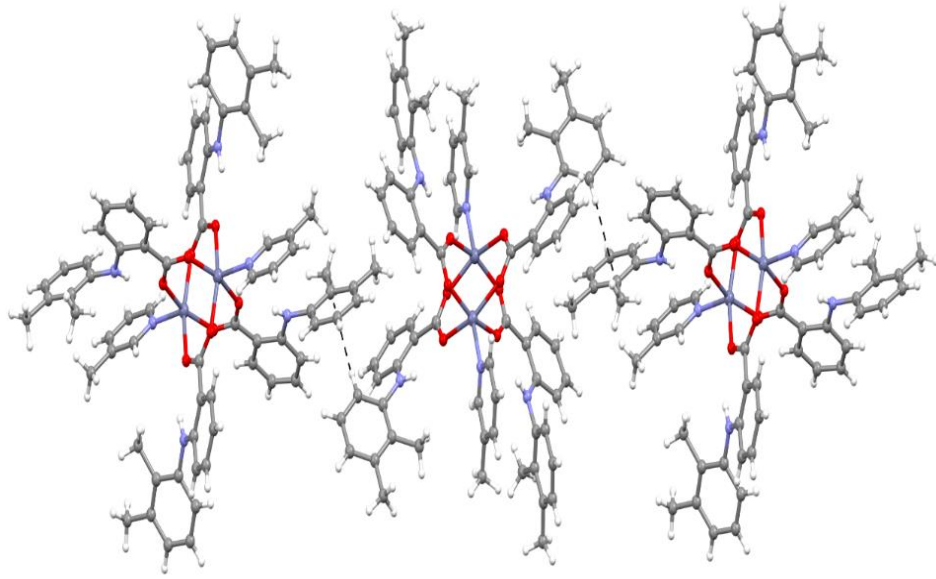
Kristal yapısı Şekil 5.1.’de görülen $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin moleküller arası C-H $\cdots\pi$ etkileşimleri Şekil 5.2.’de gösterilmiştir. $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları ve etkileşimler Tablo 5.2.’de, kristalografik veriler Tablo 5.4.’te gösterilmiştir. Nötral dimerik tetramefenamatobis(3-pikolin)diçinko(II) kompleksinde dört mefenamato ligandı çift dişli köprü ligant olarak davranmakta ve iki çinko(II) iyonunu karboksil oksijen atomları vasıtasıyla birbirine bağlamaktadır. Dimerik yapıda iki 3-pikolin ligandının azot atomları ile ayrı ayrı çinko(II) iyonlarına bağlandığı görülmektedir. Metal iyonu etrafında koordinasyon sayısı beş olduğunda molekülün üçgen çift piramit veya kare piramit geometride oluşma şansı vardır. Koordinasyon bileşiklerinde beş koordinasyonlu geometrinin hangisinin oluştuğuna karar vermek için τ değeri hesaplanır. Üçgenlik indeksi $\tau_5 = 0.002$ [$\tau_5 = [(\beta - \alpha)/60^\circ$ burada β ve α koordinasyon küresindeki en büyük açılardır; Kare piramit için $\tau_5 = 0$ ve üçgen bipiramit

için $\tau_5 = 1$ kare piramit geometrisinin oluştuğunu gösterir. Sonuç olarak her çinko(II) iyonu kare piramidal bir geometriye sahiptir ve bazal düzlem mefenamato ligandının karboksilat oksijen atomları tarafından oluşturulur ve apikal pozisyon 3-pikolin ligandının nitrojen atomundan oluşur. (Addison vd., 1984).

Kompleksin kararlı olmasını sağlayan faktörlerden biri de moleküllerarası gözlenen C-H $\cdots\pi$ etkileşimleridir (C24-H24 $\cdots$ Cg3 (2,74 Å) ve C36-H36A $\cdots$ Cg3 (2,78 Å) Cg3: C8-C13). Zn $\cdots$ Zn mesafesi 2.9651(6) Å'dir ve $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinde Zn $\cdots$ Zn bağ etkileşimi yoktur. Ortalama Zn-O_{mef} bağ mesafeleri 2.041 Å'dir (1.9553(19) Å ile 2.0935(15) Å aralığında) ve bu değerler $[\text{Zn}(\text{mefenamato-O},\text{O}')_2(2,2'\text{-bipiridin})]$ 2.109(2), $[\text{Zn}(\text{mef-O})_2(\text{Hpko-N},\text{N}')_2]\cdot\text{EtOH}$ 2.069(3), $[\text{Zn}(\text{mef-O})(\text{mef-O},\text{O}')(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]$ 2.1580(14)'den daha kısadır (Tarushi vd., 2013). Komplekste Zn-N_{3-pic} bağ uzunluğu 2,0534(16) Å'dur. Bu değer $[\text{Ag}_2(\mu\text{-dicl})_2(3\text{-pic})_2]$ (2.335(7) Å), $[\text{Ag}_2(\mu\text{-mef})_2(3\text{-pic})_2]$ (2.362(4) Å), $[\text{Ag}_4(\mu\text{-dicl})_4(2\text{-pic})_3]$ (2.294(10), 2.315(10) ve 2.325(9) Å), $[\text{Ag}_2(\mu\text{-dicl})_2(4\text{-pic})_2]$ (2.310(3) Å) bağ mesafeleri gibi daha önce sentezlenmiş komplekslerden daha kısadır (Tarushi vd., 2012).



Şekil 5.1. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin molekül yapısı



Şekil 5.2. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin C-H- π etkileşimi

Tablo 5.2. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin bağ uzunlukları (Å), bağ açıları ($^\circ$) ve moleküller arası etkileşimler

Zn1-N3	2,0534(16)	Zn1-O4 ⁱ	2,0679(14)	
Zn1-O1	2,0322(15)	Zn1-O1 ⁱ	1,9553(18)	
Zn1-O2 ⁱ	2,0935(15)	Zn1-O3	2,0573(15)	
O1-Zn1-N3	108,06(7)	O1-Zn1-O4 ⁱ	88,37(6)	
O3-Zn1-O1	88,51(7)	N3-Zn1-O4 ⁱ	100,81(7)	
O3-Zn1-N3	99,71(6)	O3-Zn1-O4 ⁱ	159,20(6)	
O1-Zn1-O2 ⁱ	159,33(6)	N3-Zn1-O2 ⁱ	92,56(6)	
O3-Zn1-O2 ⁱ	86,51(7)	O2 ⁱ -Zn1-O4 ⁱ	89,20(6)	
<i>D-H</i> ⋯ <i>A</i>	<i>D-H</i>	<i>H</i> ⋯ <i>A</i>	<i>D</i> ⋯ <i>A</i>	<i>D-H</i> ⋯ <i>A</i>
C24-H24⋯Cg3	0,93	2,74	3,3869(9)	128
C36-H36A⋯Cg3	0,93	2,78	3,5094(9)	134

Simetri kodları: (i) 1-x, 1-y, 1-z

5.2.2. [Zn(nif)₂(4-pic)₂] kompleksi

Kristal yapısı Şekil 5.3'te, Cg-Cg etkileşimi Şekil 5.4'te görülen [Zn(nif)₂(4-pic)₂] kompleksinin seçilmiş bağ uzunlukları, bağ açıları ve etkileşimler Tablo 5.3'te kristalografik veriler Tablo 5.4'te, moleküller arası C-H... π etkileşimleri Şekil 5.5'te gösterilmiştir.

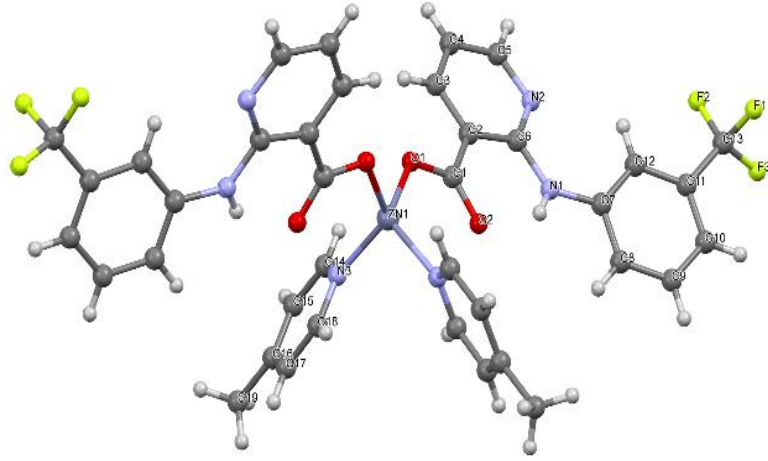
[Zn₂(μ -mef)₄(3-pic)₂] kompleksinin aksine niflumik asit ve 4-pikolin ligantlarını kullanarak sentezlediğimiz [Zn(nif)₂(4-pic)₂] kompleksi monomer olarak elde edilmiştir. [Zn(nif)₂(4-pic)₂] kompleksinin etrafında iki niflumato ligandı ve iki 4-pikolin ligandı ZnN₂O₂ koordinasyon çevresini oluşturacak şekilde yer almaktadır.

Niflumato ligandı tek dişli ligant özelliği göstermekte ve karboksil oksijeni ile çinko(II) iyonuna bağlanmaktadır. 4-pikolin ligandı da tek verici atomu olan azot atomu ile çinko(II) iyonuna bağlanmaktadır.

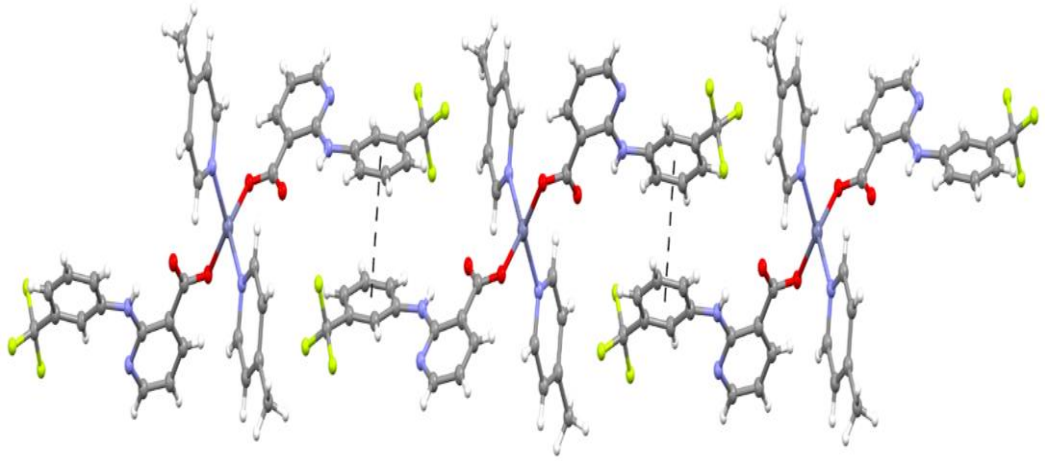
Dört koordinasyonlu komplekslerin geometrilerinde de sıklıkla gözlenebilecek iki geometri bulunmaktadır: Kare düzlem ve tetrahedral geometridir. τ_4 değeri $\tau_4 = [(360^\circ - (\alpha + \beta))/141^\circ]$ eşitliği ile hesaplanmaktadır. τ_4 değeri sıfıra yakın bir değer elde edilirse kare düzlem geometri, bire yakınsa tetrahedral geometri söz konusudur. [Zn(nif)₂(4-pic)₂] kompleksinin τ_4 değeri 0,93 olarak belirlenmiş olup kompleks bozulmuş tetrahedral geometriye sahiptir (Addison vd., 1984).

[Zn(nif)₂(4-pic)₂] kompleksinde niflumato ligantlarının kendi içinde molekül içi hidrojen bağı yaptığı belirlendi. Komplekste ayrıca C-H... π ve Cg3...Cg3 moleküllerarası etkileşimlerinin gözlenmesi koordinasyon bileşiğinin kararlı olmasını sağlamaktadır (Cg3...Cg3 (3.5919(1) Å) ve C4-H4...Cg1 (2,87 Å) Cg1: N2,C2-C6; C3-H3...Cg2 (2,92 Å) Cg1: N3,C14-C18; C19-H19C...Cg3 (2,95 Å) Cg3: C7-C12).

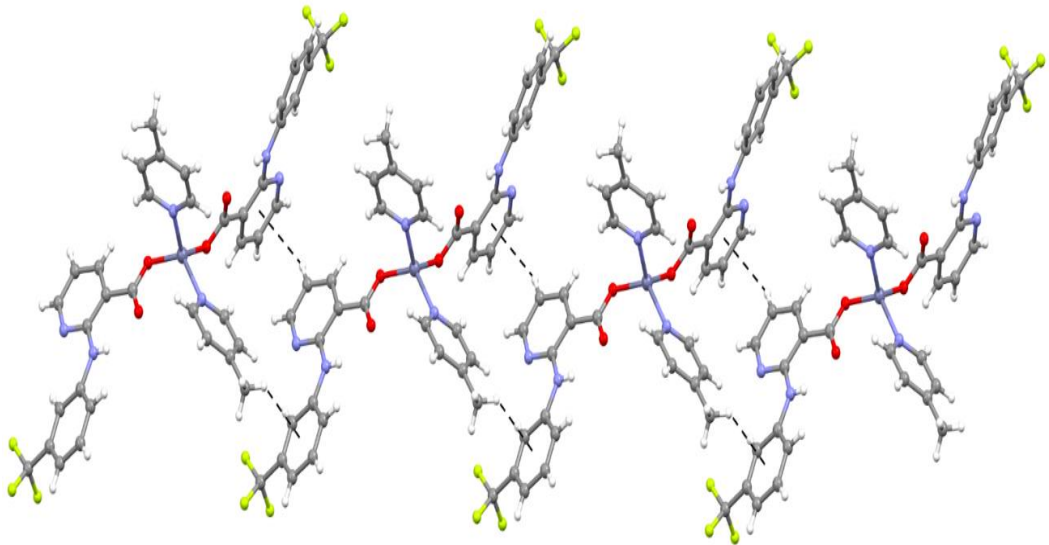
Komplekste Zn-O_{nif} bağ uzunluğu 2,044(2)Å olarak belirlenmiş olup, bu değer [Zn(nif)₂(tmen)] (1.9438(13) Å ve 1.9607(13) Å bağ uzunluklarından daha uzundur (Smolkova vd., 2018).



Şekil 5.3. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin molekül yapısı



Şekil 5.4. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin Cg-Cg etkileşimi



Şekil 5.5. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin C-H... π etkileşimi

Tablo 5.3. [Zn(nif)₂(4-pic)₂] kompleksinin bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve moleküller arası etkileşimleri

Zn1-N3	2,044(2)	Zn1-N3 ⁱ	2,043(2)	
Zn1-O1	1,9553(18)	Zn1-O1 ⁱ	1,9553(18)	
O1-Zn1-O1 ⁱ	101,91(12)	O1 ⁱ -Zn1-N3	125,35(8)	
N3-Zn1-O1	101,98(8)	N3 ⁱ -Zn1-N3	102,79(12)	
O1-Zn1-N3 ⁱ	125,34(8)			
<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
N1-H1...O2	0,77(4)	2,02(4)	2,658(3)	139(4)
C12-H12...N2	0,93	2,36	2,932(3)	119,9
C3-H3...Cg2	0,93	2,87	3,6856(1)	168
C4-H4...Cg1	0,93	2,92	3,7015(1)	143
C19-H19C...Cg3	0,93	2,95	3,6856(1)	134

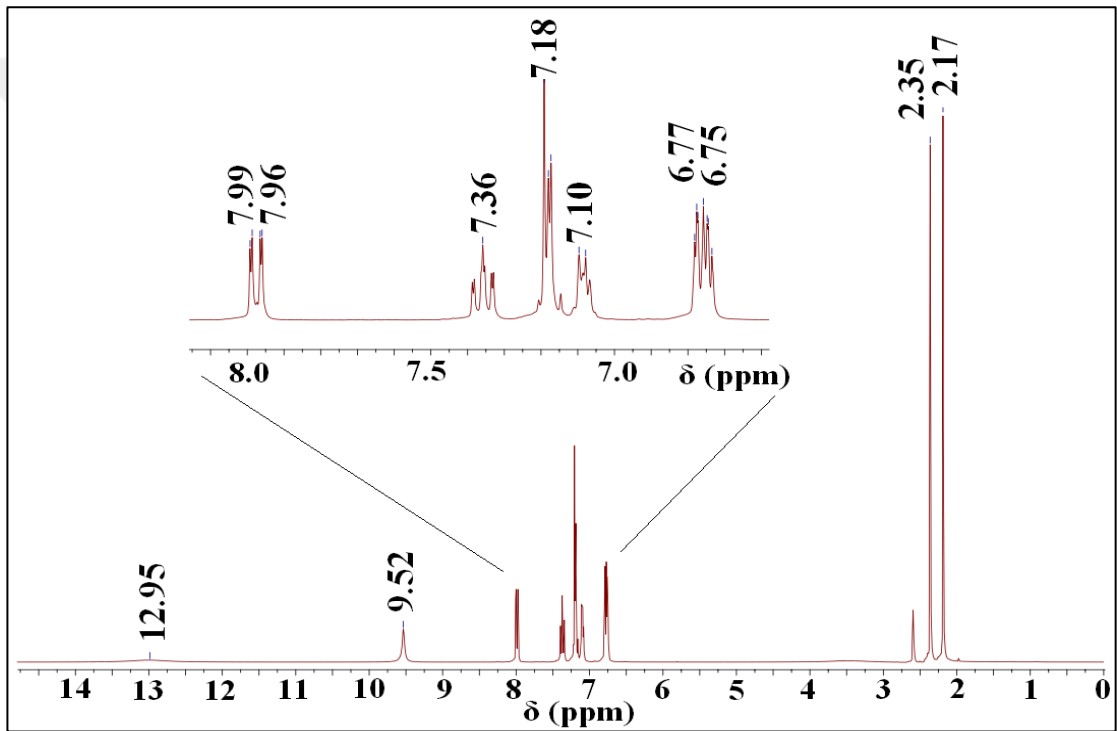
Simetri kodları: (i)1-x, 1-y, 1-z

Tablo 5.4. $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ komplekslerine ait kristalografik veriler

	$[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$	$[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$
Kimyasal formül	$\text{C}_{72}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_8\text{Zn}_2$	$\text{C}_{38}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_4\text{Zn}$
Formül ağırlığı	1278,08	814,05
Sıcaklık (K)	296	296
Dalga boyu (Å)	0,71073	0,71073
Kristal sistemi	Monoklinik	Monoklinik
Uzay grubu	P 21/c	C 2/c
Birim Hücre Boyutları		
a (Å)	8,0754(19)	22,5791(8)
b (Å)	15,400(4)	6,1605(2)
c (Å)	25,062(6)	26,4019(10)
α (°)	90	90
β (°)	97,283(8)	104,9970(10)
γ (°)	90	90
V (Å) ³	3091,5(14)	3547,4(2)
Z	2	4
Çizgisel soğurma katsayısı (mm ⁻¹)	0,839	0,775
Hesaplanan D_x (mg m ⁻³)	1,373	1,524
Kristal boyutları (mm)	0,16x0,22x0,28	0,10x 0,14x 0,20
$\theta_{\text{min.}}$; $\theta_{\text{mak.}}$ aralığı (°)	2,65; 25,62	2,75; 28,03
Ölçülen yansıma sayısı	7667	4400
Bağımsız yansıma sayısı	5889	3761
R_{int}	0,0601	0,0597
Ölçüm yöntemi	En küçük kareler yöntemi F^2	En küçük kareler yöntemi F^2
Final R indis	1,167	1,119
$[F^2 > 2\sigma(F^2)]$		
F^2 uygunluğu	1.167	1.119

5.3. ¹H-NMR Çalışmaları

Toz olarak sentezlediğimiz komplekslerin ¹H-NMR spektrumları d₆-DMSO içerisinde çekilmiştir. Mefenamik asitin karboksil grubunun hidrojeninden kaynaklanan ¹H-NMR piki 12,95 ppm de gözlenirken sentezlenen komplekslerin ¹H-NMR spektrumlarında bu pikin olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum mefenamato ligandının çinko(II) iyonuna -COOH grubunun hidroksili üzerinden bağlanmasının gerçekleştiğini göstermektedir ve diğer teknikler de bu sonucu desteklemektedir. Mefenamik asite ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 5.6’ da gösterilmiştir.

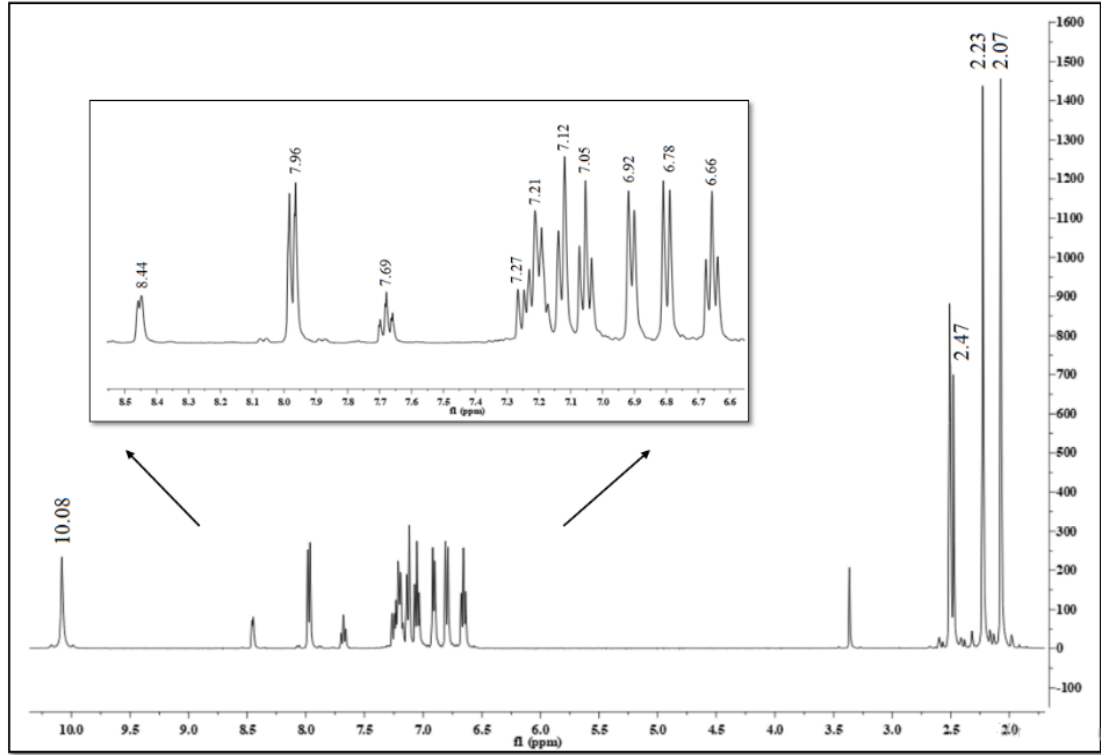


Şekil 5.6. Mefenamik asidin DMSO-d₆ çözücüsündeki ¹H-NMR spektrumu

5.3.1. [Zn₃(μ-mef)₆(2-pic)₂] kompleksi

Şekil 5.7’de [Zn₃(μ-mef)₆(2-pic)₂] kompleksinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 2,07 ve 2,23 ppm’ deki (18H) singlet pikler mef’in alkil grubuna (-CH₃); 2,47 ppm’deki (6H) singlet pik 2-pic ligandının alkil grubuna (-CH₃) aittir. Mefenamik asit ve 2-pikolin ligantlarının singlet piklerinin 3:1 oranında olması ve yük denkliliğinin de göz önünde bulundurulması sonucunda sentezlenen kompleksin [Zn₃(μ-mef)₆(2-pic)₂] yapısında oluştuğunu işaret etmektedir. 10,08(6H) ppm de gözlenen pik mefenamik asidin NH grubuna aittir. ¹H-NMR spektrumda gözlenen diğer piklerin hem mefenamik aside hem

de 2-pikolin ligandına ait olduğu literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında uyum içinde olduğu görülmektedir.



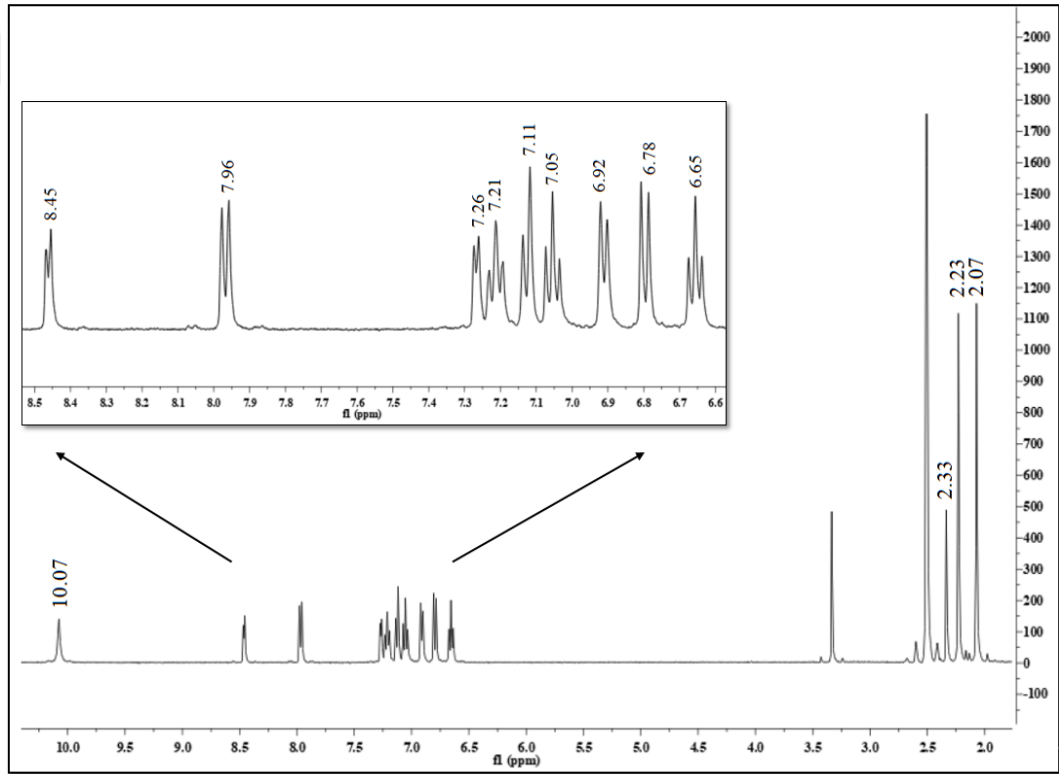
Şekil 5.7. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin DMSO-d_6 çözücüsündeki ^1H -NMR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (δ/ppm): 2,07 (18H, s, $\text{H}^1\text{-mef}$), 2,23 (18H, s, $\text{H}^2\text{-mef}$), 2,47 (6H, s, $\text{H}^1\text{-2-pic}$), 6,66 (6H, t, $\text{H}^6\text{-mef}$), 6,78 (6H, d, $\text{H}^8\text{-mef}$), 6,92 (6H, d, $\text{H}^3\text{-mef}$), 7,05 (6H, t, $\text{H}^5\text{-mef}$), 7,12 (6H, d, $\text{H}^4\text{-mef}$), 7,21 (6H, d, $\text{H}^7\text{-mef}$), 7,27 (4H, m, $\text{H}^1\text{-2-pic}$, $\text{H}^3\text{-2-pic}$), 7,69 (2H, t, $\text{H}^2\text{-2-pic}$), 7,96 (6H, d, $\text{H}^9\text{-mef}$), 8,44 (2H, d, $\text{H}^4\text{-2-pic}$), 10,08 (6H, s, $\text{H}^{10}\text{-mef}$).

5.3.2. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksi

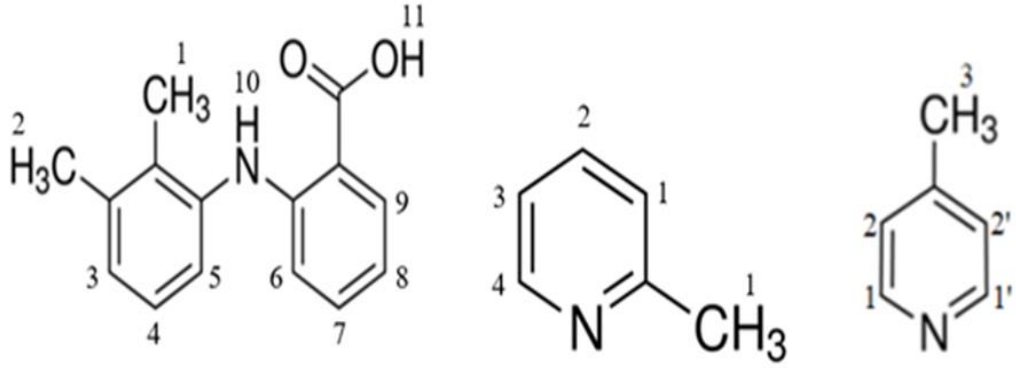
Şekil 5.8’de ^1H -NMR spektrumu verilen $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksi $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksi gibi mikrokristal olarak sentezlenmiştir. Bu kompleksin ^1H -NMR spektrumu mefenamik asit ve 4-pikolin ligantlarına ait ^1H -NMR spektrumlarıyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin ^1H -NMR spektrumunda 2,07 ve 2,23 ppm’deki (18H) singlet pikler mef’in alkil grubuna ($-\text{CH}_3$); 2,33 ppm’deki (6H) singlet pikin 4-pic ligandının alkil grubuna ($-\text{CH}_3$) ait olduğu belirlenmiştir. Spektrumda hem mefenamik asit hem de 4-pikolin ligandına ait piklerin

tespit edilmesi sentezlenen komplekste her iki ligandın varlığını göstermektedir. Mikrokristal olarak sentezlenen komplekste mef:4-pic oranının 3:1 olarak bulunması kompleksin yapısının $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Ayrıca termik analiz ve elementel analiz verileri $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ yapısını doğrulamaktadır. 10,07(6H) ppm de gözlenen pik mefenamik asidin NH grubuna aittir. 6,65 (6H), 6,78 (6H), 6,92 (6H), 7,05 (6H), 7,11 (6H), 7,21 (6H), 7,96 (6H) ppm' de gözlenen pikler mefenamik aside ait iken; 7,26 (4H) ve 8,45 (4H) ppm' de gözlenen piklerin 4-pikolin ligandına ait olduğu tespit edilmiştir. Mefenamik asit, 4- pikolin, 2-pikolin ligantlarının moleküler yapısı Şekil 5.9' da gösterilmiştir.



Şekil 5.8. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin DMSO- d_6 çözücüsündeki ^1H -NMR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm): 2,07 (18H, s, $H^1\text{-mef}$), 2,23 (18H, s, $H^2\text{-mef}$), 2,33 (6H, s, $H^3\text{-4-pic}$), 6,65 (6H, t, $H^6\text{-mef}$), 6,78 (6H, d, $H^8\text{-mef}$), 6,92 (6H, d, $H^3\text{-mef}$), 7,05 (6H, t, $H^5\text{-mef}$), 7,11 (6H, d, $H^4\text{-mef}$), 7,21 (6H, t, $H^7\text{-mef}$), 7,26 (4H, d, $H^2\text{-4-pic}$ ve $H^{2'}\text{-4-pic}$), 7,96 (6H, d, $H^9\text{-mef}$), 8,45 (4H, d, $H^1\text{-4-pic}$ and $H^{1'}\text{-4-pic}$), 10,07 (6H, s, $H^{10}\text{-mef}$).



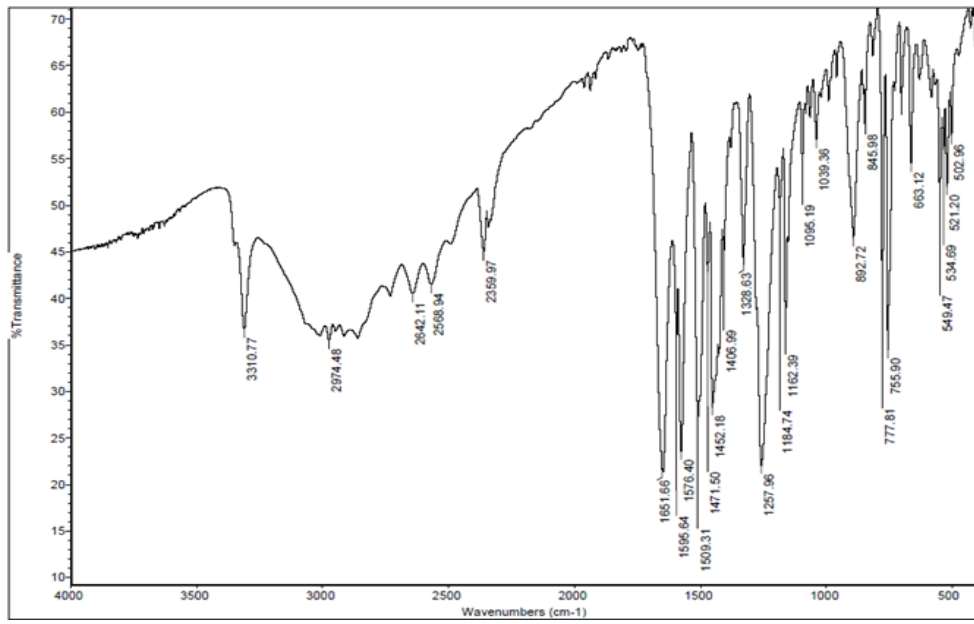
Şekil 5.9. a)mefenamik asit b)4- pikolin c)2- pikolin

5.4. FTIR

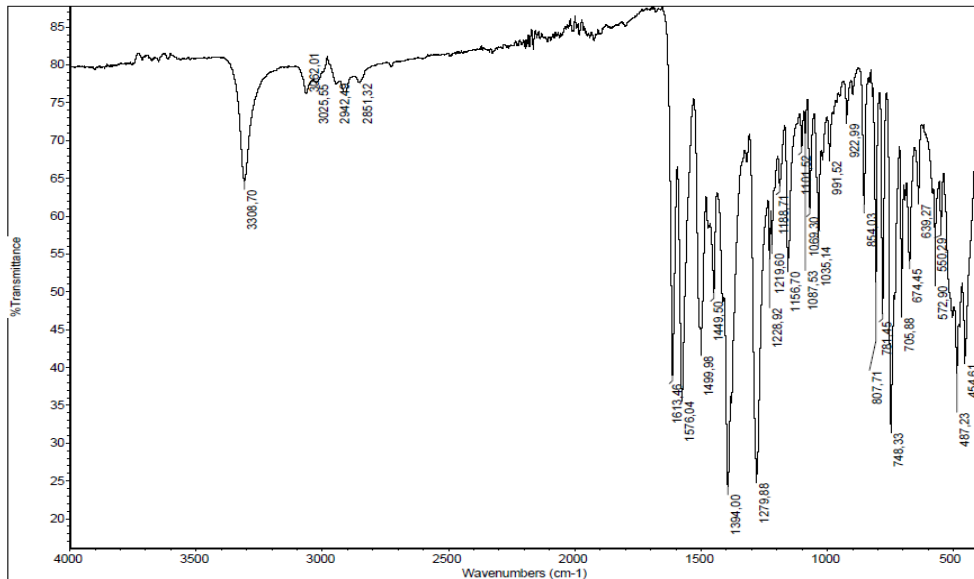
5.4.1. Ligantların ve Komplekslerin FT-IR spektrumu

Ana ligant olan mefenamik asit ile komplekslerin FT-IR spektrumları Şekil 5.10, 5.11, 5.12 ve 5.13'te gösterilmiştir. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$, $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ ve $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ komplekslerinin FT-IR spektrumları karşılaştırıldığında benzer piklerin varlığı komplekslerin aynı şekilde bağlanma özelliği gösterdiği sonucunu desteklemektedir. Mefenamik asidin FT-IR spektrumu incelendiğinde $3300\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki fonksiyonel grup bölgesinin oldukça yayvan olduğu görülmektedir. Fonksiyonel grup bölgesindeki yayvanlık karboksil grubunun $\nu(\text{O-H})$ gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$, $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ ve $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ komplekslerinin fonksiyonel grup bölgesindeki yayvanlığın kaybolması mefenamik asidin $Zn(II)$ iyonuna karboksil grubu üzerinden koordinasyonunun gerçekleştiğini göstermektedir. Mefenamik asidin $\nu(\text{N-H})$ gerilme titreşimi 3310 cm^{-1} 'de; $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$, $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ ve $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ komplekslerinde mefenamik aside ait $\nu(\text{N-H})$ gerilme titreşimleri sırasıyla 3314 , 3308 ve 3302 cm^{-1} 'de görülmektedir. $\nu(\text{N-H})$ gerilme titreşimine ait pikte kompleksleşme sonucunda önemli bir değişikliğin olmaması komplekslerde koordinasyonun azot atomu üzerinden gerçekleşmediğini ortaya koymaktadır. Komplekslerde koordinasyonun karboksil grubu üzerinden gerçekleştiğini gösteren kanıtlardan bir diğeri de mefenamik aside ait 1651 cm^{-1} 'deki $\nu(\text{C=O})$ gerilme titreşimine ait pikin kaybolması ve kompleksleşmeyle birlikte $\nu(\text{COO}^-)_{\text{asym}}$ ve $\nu(\text{COO}^-)_{\text{sym}}$ gerilme titreşimlerine dönüşmesi gösterilebilir. 1576 , 1392 cm^{-1} , 1576 , 1394 cm^{-1} , 1574 , 1382 cm^{-1} 'deki pikler sırasıyla; $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$, $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ ve $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ komplekslerinin

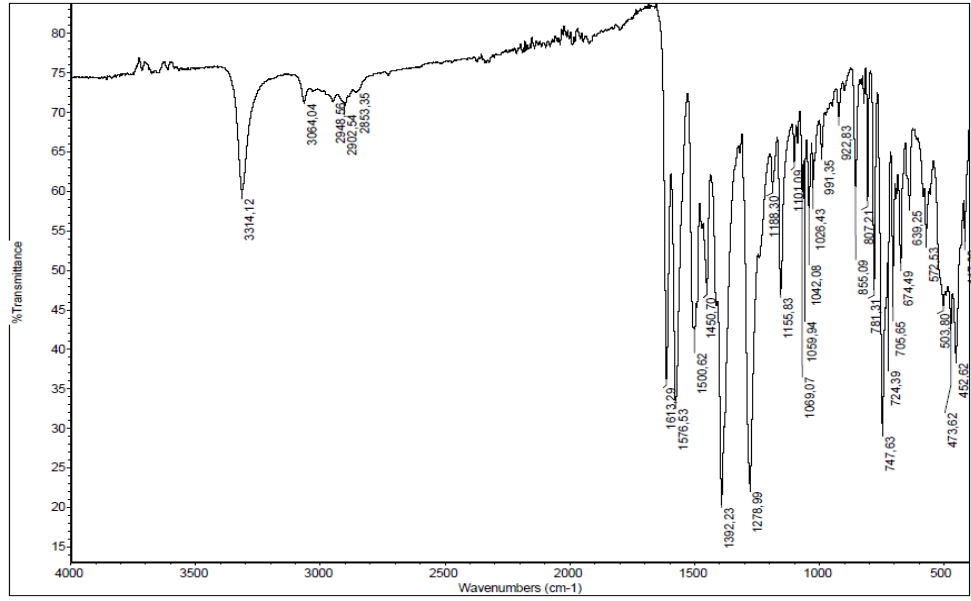
$\nu(\text{COO}^-)_{\text{asym}}$ ve $\nu(\text{COO}^-)_{\text{sym}}$ gerilme titreşimlerine atfedilebilir. $\Delta\nu[\nu(\text{COO}^-)_{\text{asym}} - \nu(\text{COO}^-)_{\text{sym}}]$ değeri komplekslerde karboksilat grubunun koordinasyon modunu belirlemek için kullanılmaktadır. Komplekslerde $\Delta\nu$ değeri sırasıyla 184, 182 ve 192 cm^{-1} olarak bulunmuş olup mefenamato ligandının köprü çift dişli bağlanma modu ile Zn(II) iyonuna koordine olduğunu göstermektedir (Banti vd.,2018; Szorcsik vd., 2004). Mefenamik asit ve pikolin ligantlarına ait $\nu(\text{CH})_{\text{aromatik}}$ ve $(\text{CH})_{\text{alifatik}}$ gerilme titreşim pikleri 3064-2981 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir. $(\text{C}=\text{C})_{\text{benzen}}$ ve $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{pyr}}$ ait eğilme titreşim pikleri 1613, 1550 ve 1450 cm^{-1} 'de ortaya çıkmaktadır.



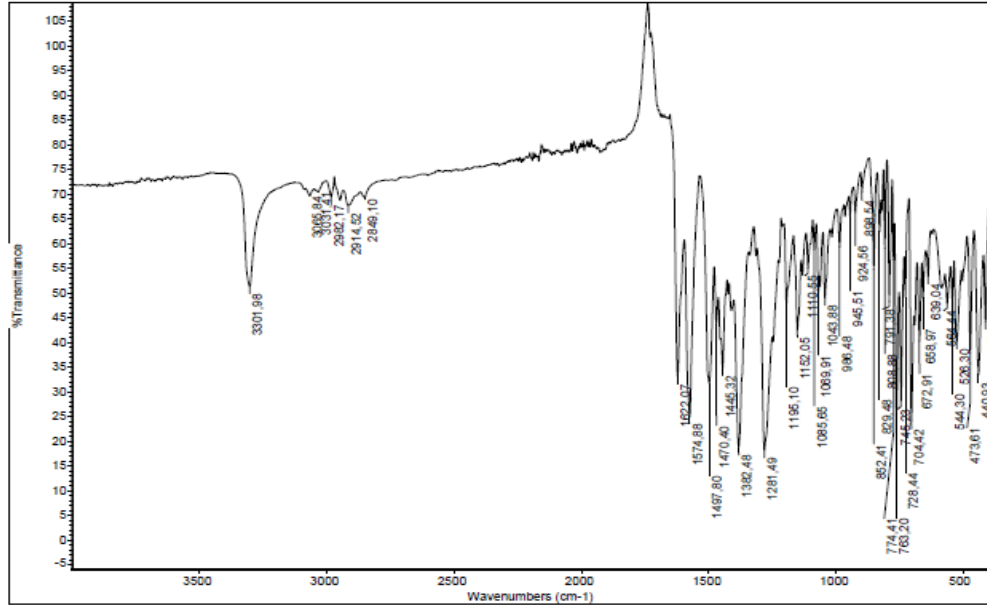
Şekil 5.10. Mefenamik asidin FT-IR spektrumu



Şekil 5.11. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumu



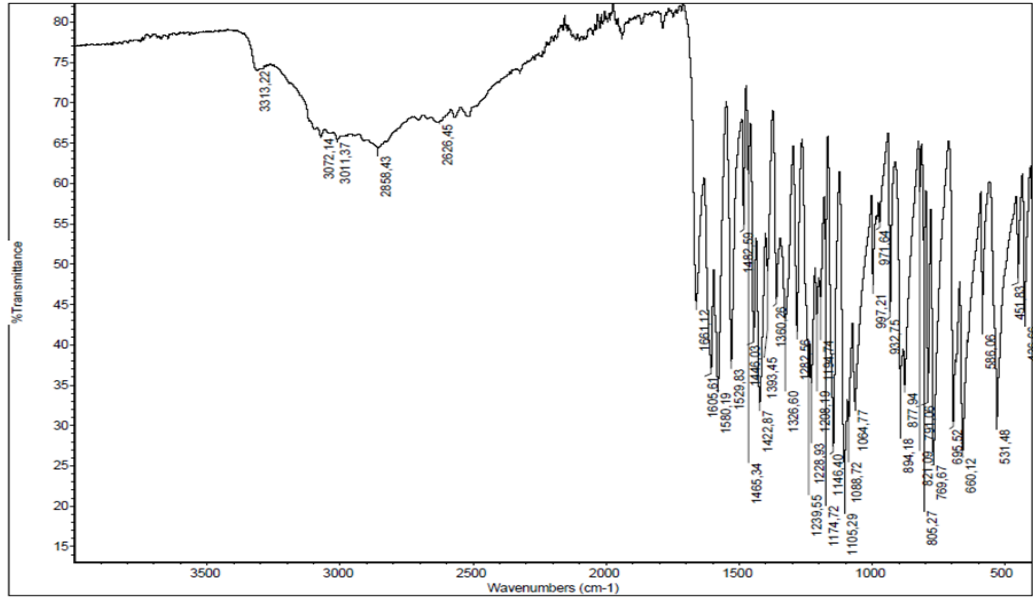
Şekil 5.12. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumu



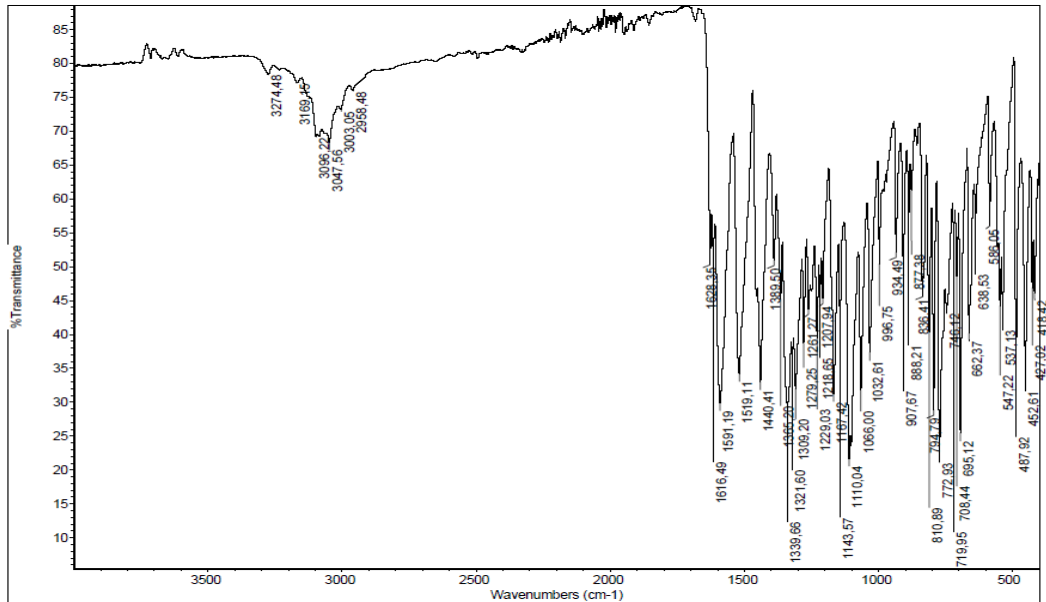
Şekil 5.13. $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumu

Ana ligant olan niflumik asit ile komplekslerin FT-IR spektrumları Şekil 5.14, 5.15’ te gösterilmektedir. $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ FT-IR spektrumunda niflumik asidin fonksiyonel grup bölgesinde gözlenen genişliğin görülmemesi niflumik asidin çinko(II) iyonuna karboksil grubu üzerinden bağlandığını göstermektedir. $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinde niflumik aside ait $\nu(\text{N-H})$ gerilme titreşimi 3278 cm^{-1} ’de görülmektedir. 1661 cm^{-1} ’de gözlenen niflumik asidin $\nu(\text{C=O})$ gerilme titreşimine ait pik $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin oluşmasıyla birlikte $\nu(\text{COO}^-)_{\text{asym}}$ ve $\nu(\text{COO}^-)_{\text{sym}}$ gerilme titreşimlerine

dönüştüğü gözlenmektedir. $\nu(\text{COO}^-)_{\text{asym}}$ ve $\nu(\text{COO}^-)_{\text{sym}}$ gerilme titreşimlerine ait pikler sırasıyla 1591 ve 1365 cm^{-1} de gözlenmiştir. $\Delta\nu$ değeri 226 cm^{-1} olarak belirlenmiş ve niflumenato ligandının tek dişli bağlanma modu ile Zn(II) iyonuna koordine olduğu tespit edilmiştir (Szorcsik vd., 2004). Bu bağlanma modu X-ışınlarından elde edilen verilerle uyum içerisinde dir.



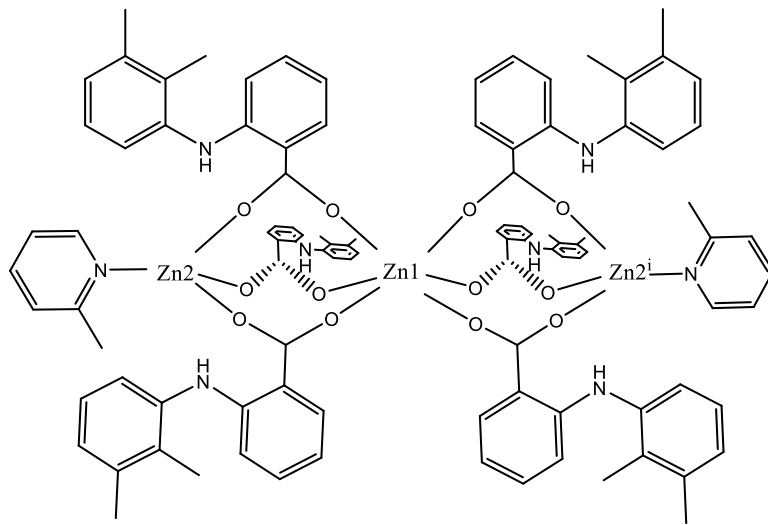
Şekil 5.14. Niflumik asidin FT-IR spektrumu



Şekil 5.15. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin FT-IR spektrumu

5.4.2. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ ve $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ Kompleksleri İçin Önerilen Yapılar

Önerilen komplekslerin oluşumunu doğrulamak için FT-IR, ^1H -NMR spektroskopisi, elementel ve termik analiz teknikleri kullanıldı. Bu tekniklerden elde edilen veriler $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ ve $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ komplekslerinin katı halde aynı yapılara sahip olduğunu göstermiştir. Mikrokristal yapı trinükleer $Zn(II)$ birimlerinde meydana gelmekte ve $Zn(II)$ iyonu ise $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ ve $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ komplekslerinde inversiyon merkezinde yer alır. Altı mefenamato ligandı FT-IR tekniği ile kanıtlandığı gibi karboksilat oksijen atomlarıyla çift dişli köprü ligant modunda $Zn(II)$ 'ye bağlanmaktadır. Altı mefenamato ligandı iki $Zn(II)$ iyonuna (merkezi $Zn(II)$ iyonu ve her uc $Zn(II)$ iyonu arasında) koordine edilir ve çift dişli köprü modunu oluşturur. ^1H NMR dan elde edilen veriler komplekslerin koordinasyon sayısını belirlemek için kullanılır. Mefenamato ve pikolin ligandlarının oranı $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ ve $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ komplekslerinde 3:1'dir. Ayrıca komplekslerin ^1H -NMR verileri FT-IR tekniğinden elde edilen sonuçlarla uyumludur. Termik analiz komplekslerin termal stabilitesi ve stokiyometrisi hakkında bilgi edinmek için en uygun tekniktir. Bu nedenle ^1H -NMR 'den elde edilen sonuçları ve önerilen komplekslerin oluşumunu daha iyi doğrulamak için sentezlenen komplekslerin termik analiz eğrileri alındı ve komplekslerin yapısı önerildi. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin önerilen moleküler yapısı Şekil 5.16' da gösterilmiştir.

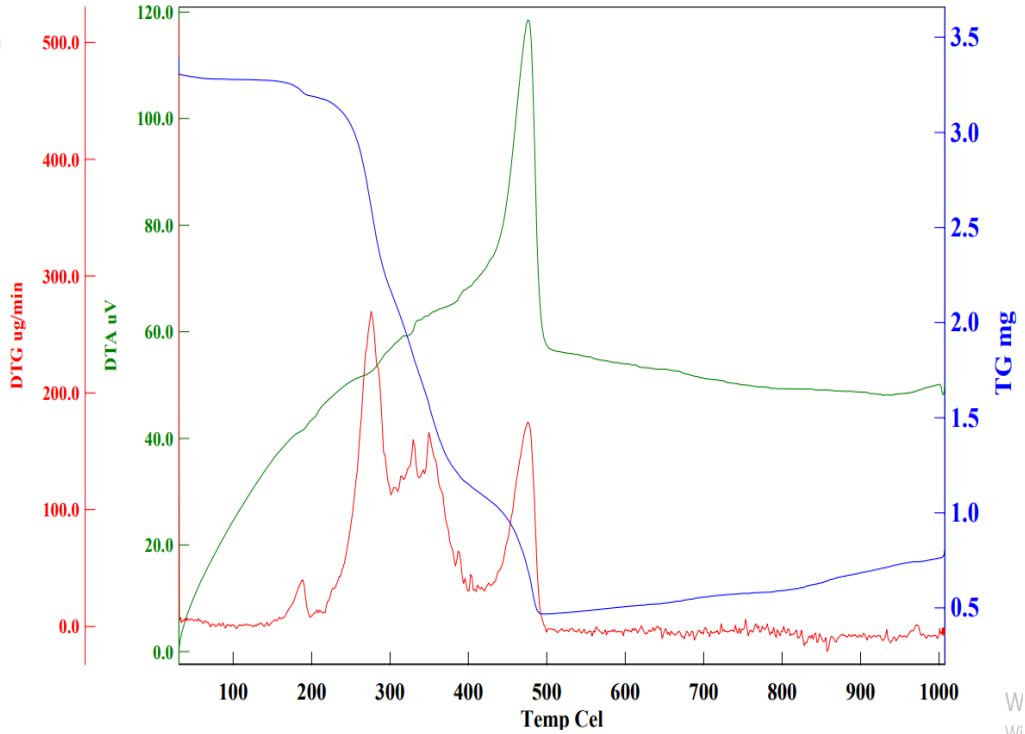


Şekil 5.16. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin önerilen moleküler yapısı

5.5. Komplekslerin Termik Analiz Çalışmaları

5.5.1. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksi

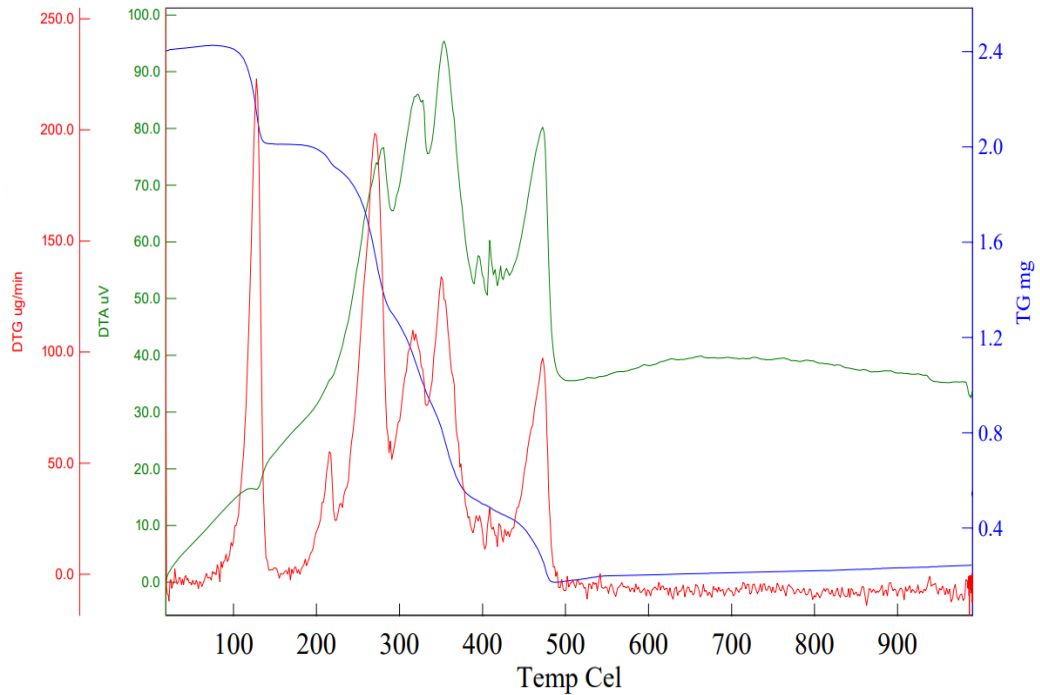
Kompleksin termal kararlılığını belirlemek için TG/DTG/DTA tekniği kullanıldı. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinde bozunma iki basamakta gerçekleşmektedir. Birinci basamak 30-336 °C sıcaklık aralığında gerçekleşmekte olup iki mol 2-pic ve 3 mol mef ligandının %47,53'lük deneysel kütle kaybı ile yapıdan uzaklaşmasına tekabül etmektedir. Hesaplanan kütle kaybı %49,69 olup deneysel kütle kaybı ile örtüşmektedir (DTA:190(+), 275(+), 331(-) °C; DTG:188, 275, 329°C). 336'den 500°C'ye kadar devam eden ikinci basamakta ise 3 mol mef ligandının bozunması ekzotermik olayla 477(-) °C'de meydana gelmektedir (DTG:351, 477°C). Deneysel kütle kaybı %38,32; hesaplanan kütle kaybıyla %39,51 oldukça uyumludur. Son bozunma ürünü ZnO 'dur (deneysel: %14,14; hesaplanan: %13,38). Deneysel ve hesaplanan ağırlık kayıplarının birbiriyle oldukça tutarlı olması önerilen yapının doğruluğunu göstermektedir. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi Şekil 5.17' de gösterilmiştir.



Şekil 5.17. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi

5.5.2. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksi

$[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin iki basamakta bozunduğu belirlendi. Birinci basamak 30-144 °C sıcaklık aralığında gerçekleşen ilk basamakta iki mol 4-pic ligandının %10,41'lik deneysel kütle kaybı ile yapıdan uzaklaşmaktadır. Hesaplanan kütle kaybı %10,21 olup deneysel kütle kaybı ile uyum içerisindedir (DTA:127(+); DTG:127). 144-600 sıcaklık aralığında devam eden ikinci basamakta ise 6 mol mef ligandının bozunması ekzotermik olaylarla meydana gelmektedir (DTA:280(-), 319(-), 355(-), 474(-)°C; DTG:214, 272, 317, 351, 472°C). Deneysel kütle kaybı %79,16; hesaplanan kütle kaybıyla %79,02 oldukça uyumludur. Son bozunma ürünü ZnO'dur (deneysel: %12,5; hesaplanan: %13,38). Deneysel ve hesaplanan ağırlık kayıplarının birbiriyle oldukça tutarlı olması önerilen yapının doğruluğunu göstermektedir. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi Şekil 5.18' de gösterilmiştir.

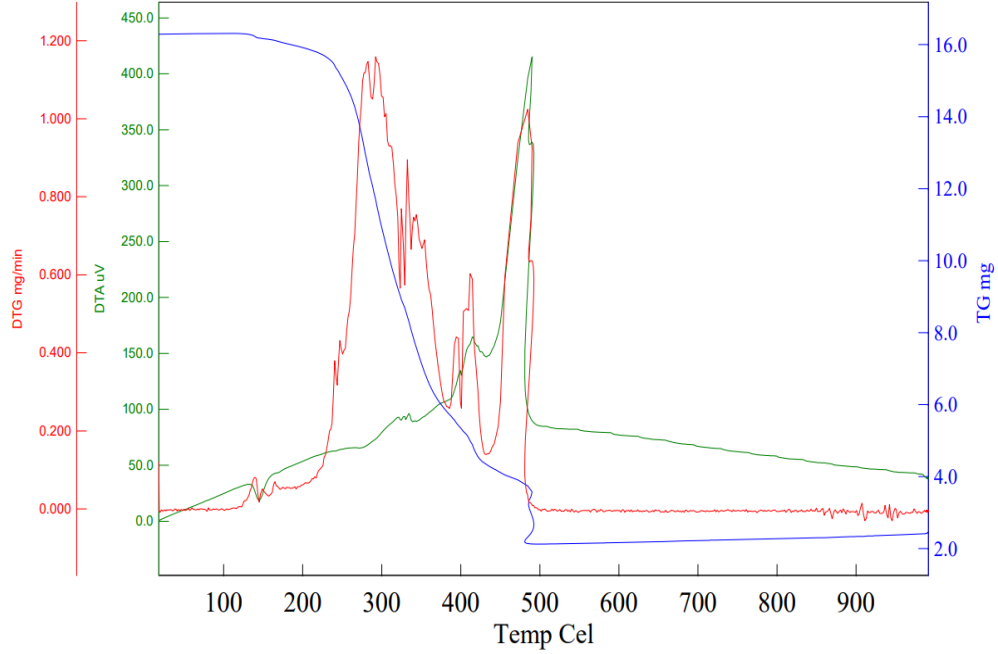


Şekil 5.18. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi

5.5.3. $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksi

Şekil 5.19' da gösterilen $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi incelendiğinde kompleksin genel olarak 30-650°C sıcaklık aralığında birbirini takip eden basamaklarda bozunduğu belirlenmiştir. 30-650°C sıcaklık aralığında gerçekleşen bu bozunma iki mol 3-pic ligandı ile 4 mol mef ligandının yapıdan uzaklaşmasına tekabül

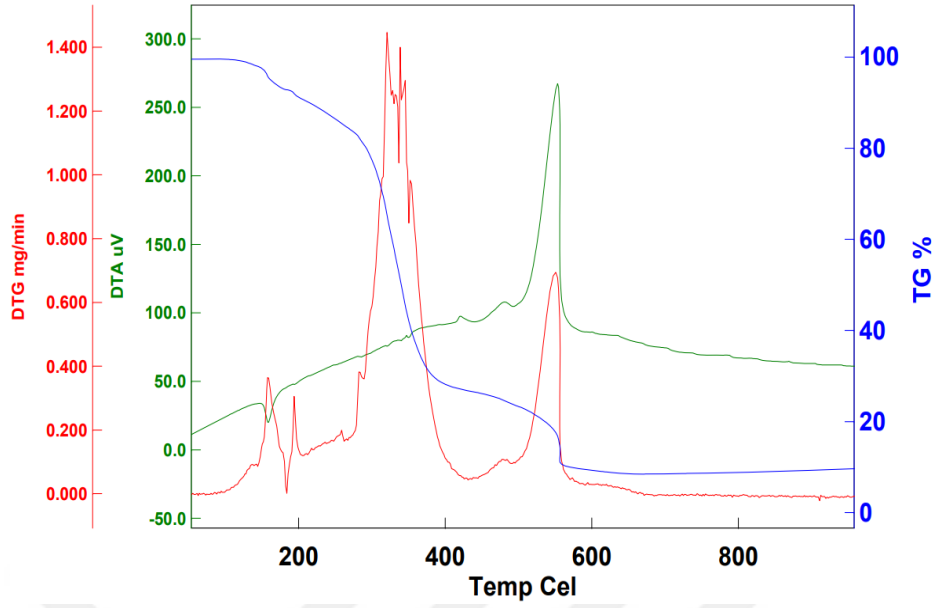
etmektedir. Hesaplanan kütle kaybı %89,75 olup deneysel kütle kaybı %86,88 ile örtüşmektedir. (DTA:141(+), 191(-), 275(+), 331(-)°C; DTG:141, 194, 201, 275, 329°C). Kalan bozunma ürünü ZnO'dur. Ağırlık kayıplarının birbiriyle oldukça tutarlı olması önerilen yapının doğruluğunu göstermektedir.



Şekil 5.19. $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi

5.5.4. $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksi

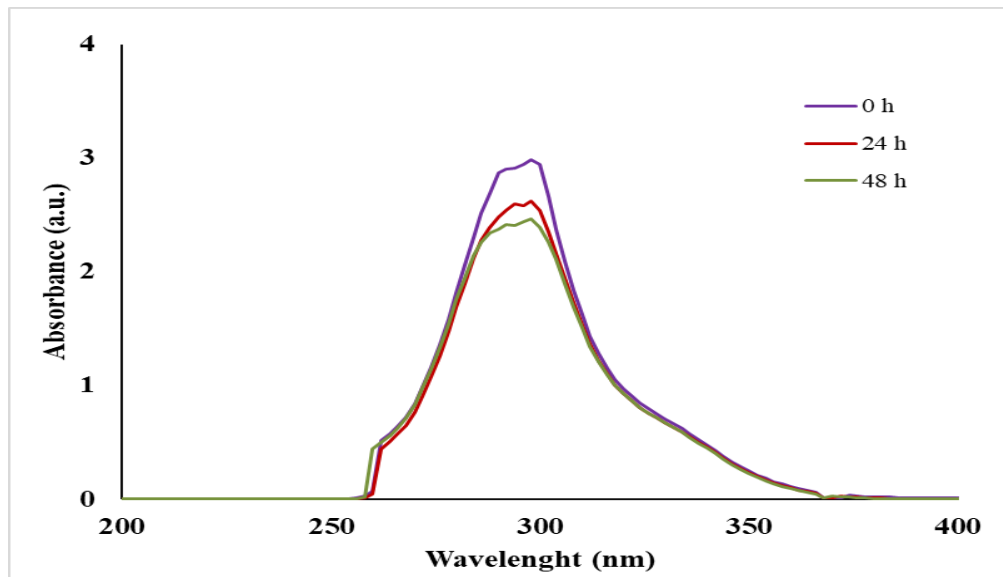
Şekil 5.20' de gösterilen $[Zn(nif)_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisinden elde edilen sonuçlara göre kompleksin iki basamakta bozunduğu belirlenmiştir. 30-230°C sıcaklık aralığında gerçekleşen ilk basamakta bir mol 4-pic ligandı %11,46 deneysel kütle kaybı ile yapıdan uzaklaşmaktadır. Deneysel kütle kaybının, hesaplanan kütle kaybı (%11,44) ile örtüşmesi ilk basamakta bir mol 4-pic ligandının uzaklaşmasını desteklemektedir. (DTA:141(+) 191(-)°C; DTG:141, 194, 201°C). Takip eden ikinci basamak 230-610°C sıcaklık aralığında gerçekleşmekte ve yapıdan bir mol 4-pic ve 2 mol nif ligandının bozulmasına karşılık gelmektedir. Deneysel kütle kaybı %79,82; hesaplanan kütle kaybıyla %80,51 oldukça uyumludur. İkinci basamakta ligantlarının bozunması endotermik ve ekzotermik olaylarla 510(-) ve 627(-)°C'de meydana gelmektedir (DTG:267, 394, 431°C). Son bozunma ürününün ZnO olduğu belirlenmiştir (hesaplanan: %9,99, deneysel: %9,18). Deneysel ve hesaplanan ağırlık kayıplarının birbiriyle oldukça tutarlı olması önerilen yapının doğruluğunu göstermektedir.



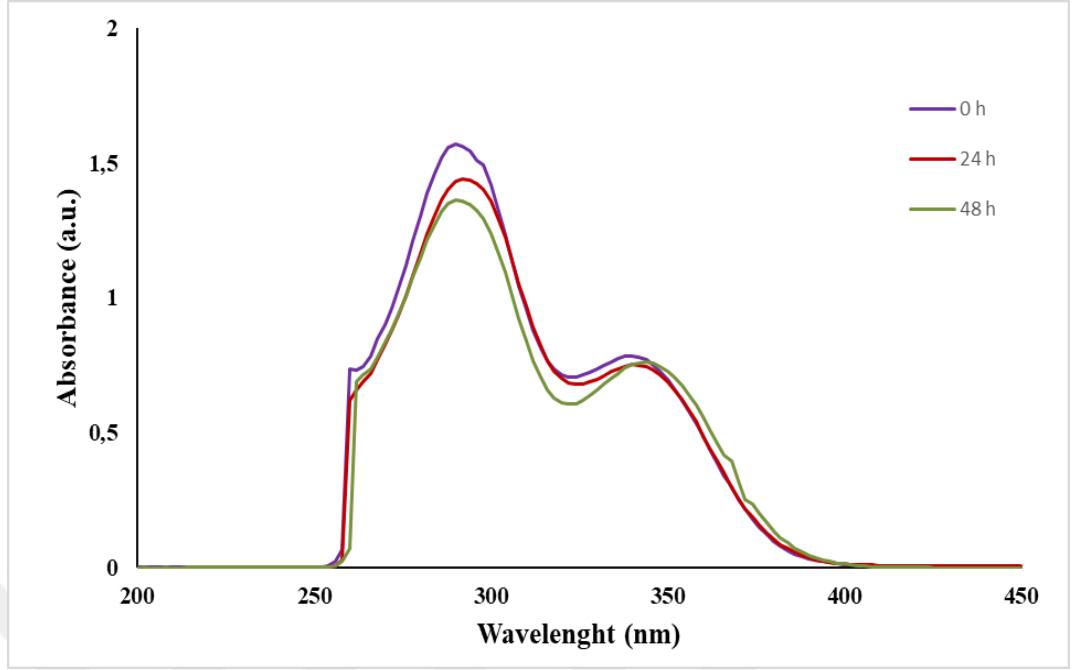
Şekil 5.20. $[Zn(nif)_2(4-pic)_2]$ kompleksinin termik analiz eğrisi

5.6. UV-Vis Tekniği

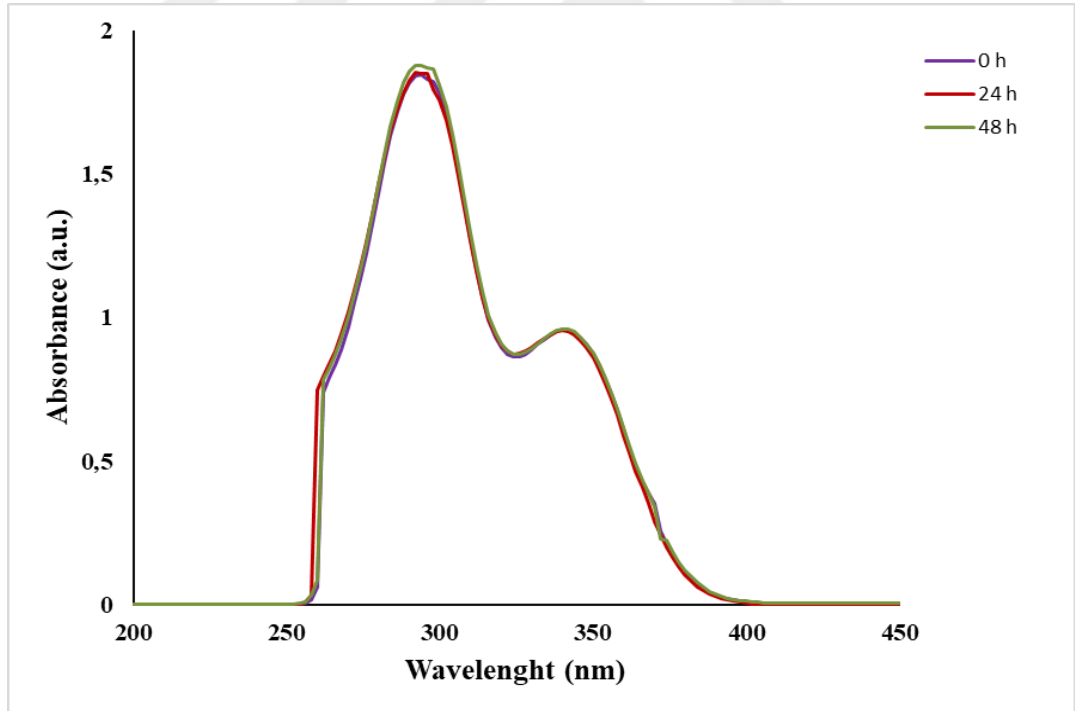
DMSO çözeltisindeki komplekslerin stabilitesi ve UV-Vis spektrumları ile elde edilen absorbans yoğunluğundaki değişiklik vasıtasıyla değerlendirildi. Kompleksler DMSO çözeltisinde 48 saat süreyle tutuldu ve hiçbir kayda değer değişiklik gözlenmedi bu da komplekslerin DMSO solüsyonunda uzun süre stabilitelelerini ve devamlılıklarını koruduklarını gösterdi. Komplekslerin kararlılıkları Şekil 5.21, 5.22, 5.23, 5.24' te gösterilmiştir (Palacios vd., 2014).



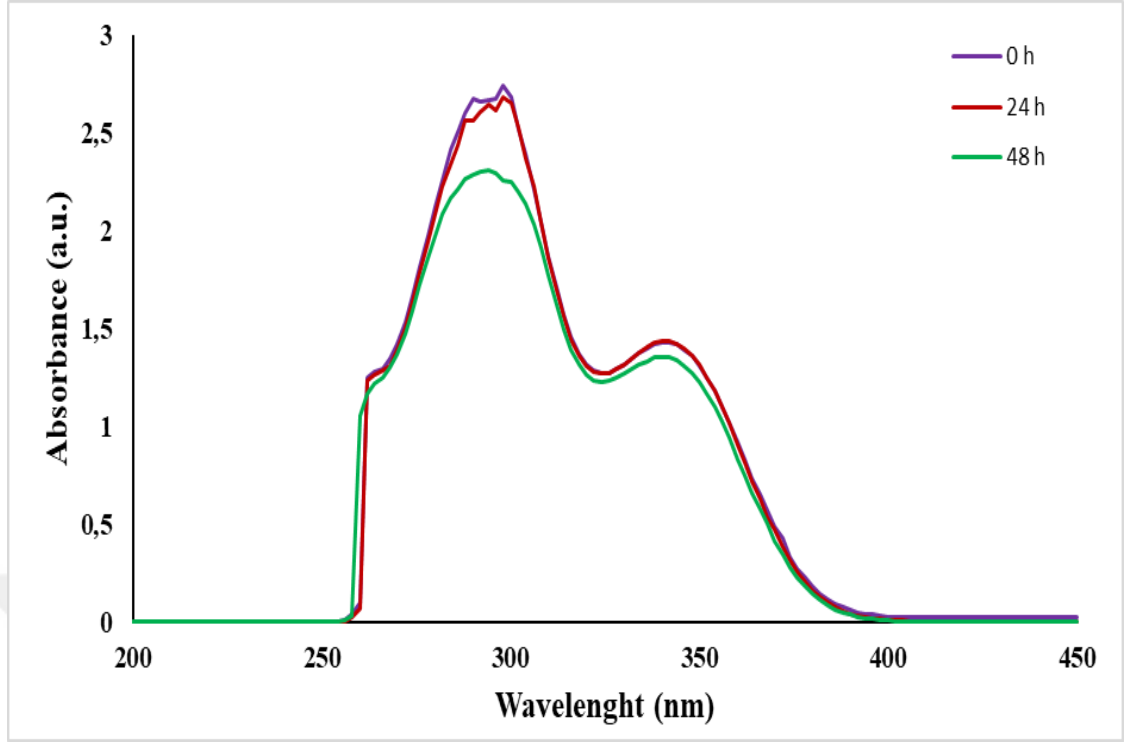
Şekil 5.21. $[Zn(nif)_2(4-pic)_2]$ kompleksinin 0,24,48 saat sonra UV-Vis spektroskopisi ile belirlenen kararlılığı



Şekil 5.22. $[Zn_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin 0,24,48 saat sonra UV-Vis spektroskopisi ile belirlenen kararlılığı



Şekil 5.23. $[Zn_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksinin 0,24,48 saat sonra UV-Vis spektroskopisi ile belirlenen kararlılığı

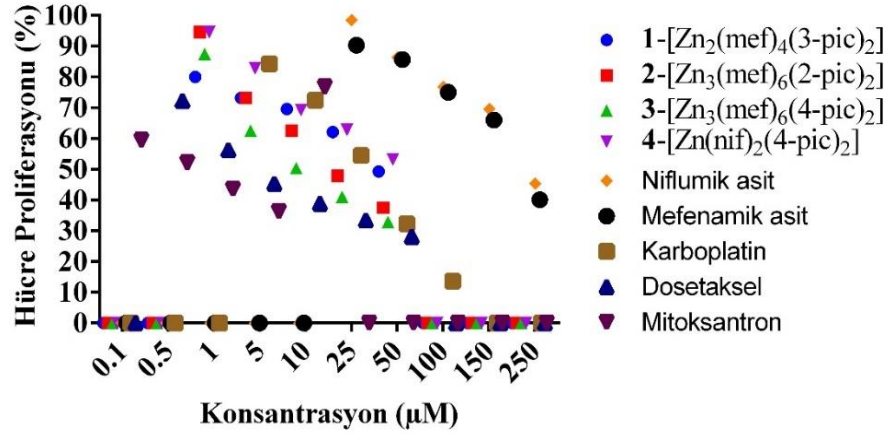


Şekil 5.24. [Zn₃(μ-mef)₆(4-pic)₂] kompleksinin 0,24,48 saat sonra UV-Vis spektroskopisi ile belirlenen kararlılığı

5.7. Komplekslerin Antiproliferatif Aktivite Sonuçları

Sentezi gerçekleştirilen çinko kompleksleri (1-4)'nin, NSAIDs (niflumik asit ve mefenamik asit)'in ve standart kemoterapötik ajanlar (karboplatin, dosetaksiel ve mitoksantron)'ın ayrı ayrı A-549 akciğer kanser hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonları sonucunda komplekslerin 10 ile 100 μM aralığında, NSAIDs'ın 25 ile 250 μM aralığında ve kemoterapötik ilaçlardan dosetaksiel ve mitoksantron'un 0,1 ile 10 μM aralığında, karboplatin'in ise 10 ile 100 μM aralığında hücrelerinin çoğalmasını doz bağımlı olarak engellediği gözlemlendi. A-549 akciğer kanseri hücre hattı üzerine Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit) ve standart kemoterapötik ilaçlar (karboplatin, dosetaksiel ve mitoksantron)'ın doz-bağımlı antiproliferatif aktiviteleri Şekil 5.25'te gösterilmiştir.

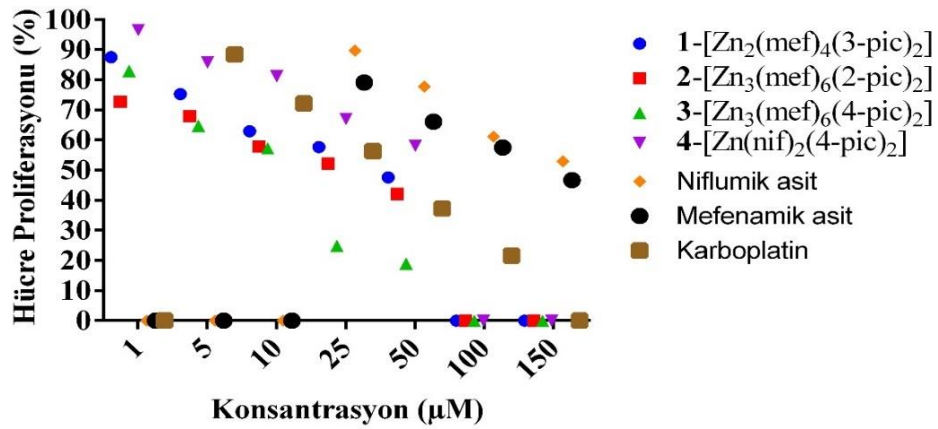
A-549



Şekil 5.25. A-549 akciğer kanseri hücre hattı üzerine Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit) ve standart kemoterapötik ilaçlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)'ın doz-bağımlı antiproliferatif aktiviteleri.

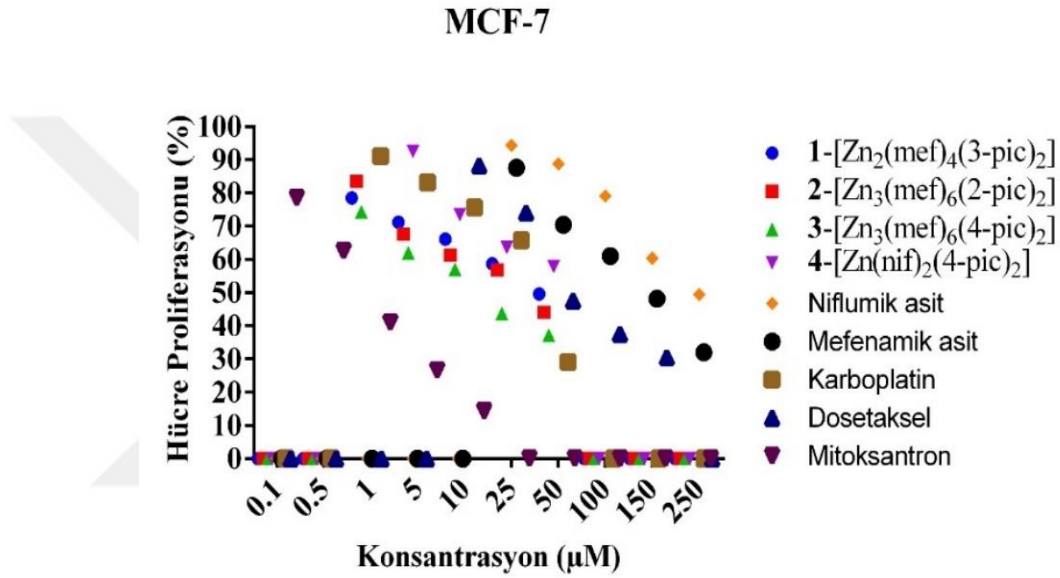
Şekil 5.26.'da görüldüğü üzere çinko kompleksleri (1-4)'nin, NSAIDs (niflumik asit ve mefenamik asit)'ın ve standart kemoterapötik ajanlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)'ın ayrı ayrı HT-29 kolon kanser hücre hattı üzerinde 24 saat inkübasyonları sonucunda komplekslerin ve kemoterapötik ilaçlardan karboplatin'in 10 ile 100 μM aralığında NSAIDs'ın ise 25 ile 250 μM aralığında hücrelerinin çoğalmasını doz bağımlı olarak engellediği gözlemlendi.

HT-29



Şekil 5.26. HT-29 kolon kanseri hücre hattı üzerine Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit), ve standart kemoterapötik ilaçlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)'ın doz-bağımlı antiproliferatif aktiviteleri.

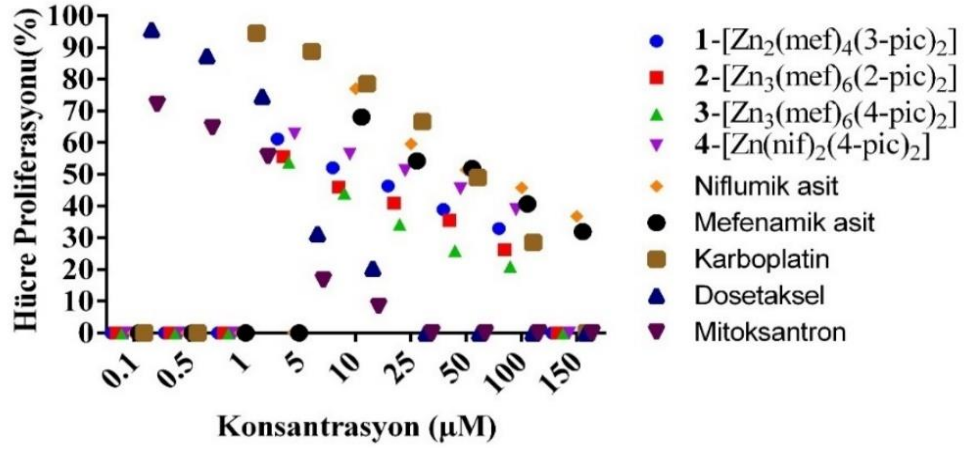
Şekil 5.27’ de görüldüğü üzere meme kanseri hücre hatlarından ilki olan MCF-7 hücreleri üzerinde çinko kompleksleri (1-4)’nin, NSAIDs (niflumik asit ve mefenamik asit)’in ve standart kemoterapötik ajanlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)’ın ayrı ayrı 24 saat süreyle inkübasyonları neticesinde komplekslerin ve kemoterapötik ilaçlardan dosetaksel’in 10 ile 100 μM aralığında, NSAIDs’in 25 ile 250 μM aralığında ve diğer kemoterapötik ilaçlardan mitoksantron’un 0,1 ile 10 μM , karboplatin’in ise 1 ile 50 μM aralığında hücrelerinin çoğalmasını doz bağımlı olarak inhibe ettiği gözlemlendi .



Şekil 5.27. MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerine Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit) ve standart kemoterapötik ilaçlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)’ın doz-bağımlı antiproliferatif aktiviteleri.

Meme kanseri hücre hatlarından bir diğeri MDA-MB-453 hücreleri üzerinde çinko kompleksleri (1-4)’nin, NSAIDs (niflumik asit ve mefenamik asit) ve standart kemoterapötik ajanlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)’ın ayrı ayrı 24 saat süreyle inkübasyonları neticesinde komplekslerin ve kemoterapötik ilaçlardan karboplatinin 10 ile 100 μM aralığında, NSAIDs’in 10 ile 150 μM aralığında ve diğer kemoterapötik ilaçlardan dosetaksel ve mitoksantron’un 0,1 ile 10 μM aralığında hücrelerinin çoğalmasını doz bağımlı olarak engellediği gözlemlendi. MDA-MB-453 meme kanseri hücre hattı üzerine Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit), ve standart kemoterapötik ilaçlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)’ın doz-bağımlı antiproliferatif aktiviteleri Şekil 5.28’ de gösterilmiştir.

MDA-MB-453



Şekil 5.28. MDA-MB-453 meme kanseri hücre hattı üzerine Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit), ve standart kemoterapötik ilaçlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)'ın doz-bağımlı antiproliferatif aktiviteleri.

Çinko kompleksleri (1-4)'nin, NSAIDs (niflumik asit ve mefenamik asit) ve standart kemoterapötik ajanlar (karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron)'ın kanser hücre hatları (A-549, HT-29, MCF-7 ve MDA-MB-453) üzerindeki 24 saat inkübasyonları neticesinde elde edilen IC₅₀ değerleri (hücre popülasyonunu %50 inhibe eden konsantrasyon) Tablo 5.5'te gösterilmiştir.

Tablo 5.5'te A-549 hücre hattı üzerinde test edilen Zn(II) komplekslerinin IC₅₀ değerleri göz önüne alındığında en yüksek antiproliferatif aktiviteyi en düşük IC₅₀ (17,63 µM) değerine sahip 3 numaralı kompleks gösterirken bunu 2 ve 4 nolu kompleksler 37,06 µM ve 42,24 µM IC₅₀ değerleriyle takip etmiştir. En düşük antiproliferatif aktiviteyi ise en yüksek IC₅₀ (48,39 µM) değerine sahip 1 numaralı kompleks sergilemiştir. NSAIDs gruplarından niflumik asit (IC₅₀: 232,18 µM) ve mefenamik asit (IC₅₀: 187,37 µM)'ın tek başlarına A-549 hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktiviteleri komplekslere kıyasla oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. A-549 hücre hattı üzerinde test edilen 3 farklı kemoterapötik ilaç içerisinde en yüksek antiproliferatif etkiyi en düşük IC₅₀ (2,74 µM) değeriyle mitoksantron göstermiş ve bunu sırasıyla dosetaksel (IC₅₀: 4,35 µM) ve karboplatin (IC₅₀: 62,93 µM) izlemiştir. Özetle A-549 hücrelerine karşı test edilen örneklerin antiproliferatif güç sıralaması şu şekildedir; Mitoksantron > Dosetaksel > 3 > 2 > 4 > 1 > Carboplatin > Mefenamik asit > Niflumik asit.

HT-29 hücre hattı üzerinde test edilen Zn(II) komplekslerinin IC₅₀ değerleri göz önüne alındığında en yüksek antiproliferatif aktiviteyi en düşük IC₅₀ (28,85 µM) değerine sahip 3 numaralı kompleks gösterirken bunu 2 (33,47 µM) ve 1 (34,31 µM) nolu kompleksler istatistiksel olarak benzer IC₅₀ değerleriyle takip etmiştir. En düşük antiproliferatif aktiviteyi ise sahip olduğu en yüksek IC₅₀ (62,53 µM) değerleriyle 4 nolu kompleks göstermiştir. NSAIDs gruplarından niflumik asit (IC₅₀: 152,56 µM) ve mefenamik asit (IC₅₀: 118,72 µM)'in tek başlarına HT-29 hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktiviteleri komplekslere kıyasla oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. Bu hücre hattı üzerinde kemoterapötik ajan olarak kullanılan karboplatin'in IC₅₀ değeri ise 46,16 µM olarak tespit edilmiştir. Özetle HT-29 hücre hattına karşı test edilen örneklerin antiproliferatif güç sıralaması şu şekildedir; 3 > 2 > 1 > Carboplatin > 4 > Mefenamik asit > Niflumik asit.

MCF-7 hücre hattı üzerinde test edilen Zn(II) komplekslerinin IC₅₀ değerleri göz önüne alındığında en yüksek antiproliferatif aktiviteyi en düşük IC₅₀ (22,50 µM) değerine sahip 3 numaralı kompleks gösterirken bunu 2 (37,46 µM) nolu kompleks izlemiştir. 1 (46,62 µM) ve 4 (47,36 µM) nolu kompleksler istatistiksel olarak benzer IC₅₀ değerleriyle kompleksler içerisinde en düşük antiproliferatif etki sergilemiştir. NSAIDs gruplarından niflumik asit (IC₅₀: 249,79 µM) ve mefenamik asit (IC₅₀: 172,53 µM) tek başlarına MCF-7 hücrelerine karşı komplekslere kıyasla çok daha düşük antiproliferatif etki göstermişlerdir. MCF-7 hücre hattı üzerinde kemoterapötik ajanlardan mitoksantron 2,55 µM IC₅₀ değeriyle en güçlü antiproliferatif etkiyi göstermiş ve bunu sırasıyla karboplatin (16,36 µM) ve dosetaksiel (74,61 µM) izlemiştir. Özetle MCF-7 hücre hattına karşı test edilen örneklerin antiproliferatif güç sıralaması şu şekildedir; Mitoksantron > Carboplatin > 3 > 2 > 1 > 4 > Dosetaksiel > Mefenamik asit > Niflumik asit.

Son hücre hattı olan MDA-MB-453 hücrelerine karşı test edilen Zn(II) komplekslerinin IC₅₀ değerleri göz önüne alındığında en yüksek antiproliferatif aktiviteyi en düşük IC₅₀ (8,28 µM) değerine sahip 3 numaralı kompleks gösterirken bunu sırasıyla 2 (9,93 µM), 1 (16,13 µM) ve 4 (26,06 µM) nolu kompleksler izlemiştir. NSAIDs gruplarından niflumik asit (IC₅₀: 67,68 µM) ve mefenamik asit (IC₅₀: 52,54 µM) tek başlarına MDA-MB-453 hücrelerine karşı komplekslere kıyasla daha zayıf antiproliferatif etki sergilemişlerdir. MDA-MB-453 hücre hattı üzerinde kemoterapötik ajanlardan mitoksantron 2,17 µM IC₅₀ değeriyle en güçlü antiproliferatif etkiyi göstermiş ve bunu sırasıyla dosetaksiel (4,58 µM)

ve karboplatin (22,63 μ M) izlemiştir. Özetle MDA-MB-453 hücre hattına karşı test edilen örneklerin antiproliferatif güç sıralaması şu şekildedir; Mitoksantron > Dosetaksel > 3 > 2 > 1 > Karboplatin > 4 > Mefenamik asit > Niflumik asit.

Tablo 5.5. Zn(II) kompleksleri (1-4), NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit) ve standart kemoterapötik ilaçların farklı kanser hücre hatları üzerine yarı maksimum inhibisyon değerleri (IC₅₀: μ M).

Bileşikler	A-549	HT-29	MCF-7	MDA-MB-453
1-[Zn ₂ (μ -mef) ₄ (3 pic) ₂]	48,39 $\pm$ 1,05	34,31 $\pm$ 1,02	46,62 $\pm$ 1,14	16,13 $\pm$ 0,84
2-[Zn ₃ (μ -mef) ₆ (2-pic) ₂]	37,06 $\pm$ 0,85	33,47 $\pm$ 0,94	37,46 $\pm$ 1,65	9,93 $\pm$ 0,70
3-[Zn ₃ (μ -mef) ₆ (4-pic) ₂]	17,63 $\pm$ 1,18	28,85 $\pm$ 1,15	22,50 $\pm$ 1,40	8,28 $\pm$ 1,40
4-[Zn(nif) ₂ (4-pic) ₂]	42,24 $\pm$ 0,90	62,53 $\pm$ 0,75	47,36 $\pm$ 2,04	26,06 $\pm$ 1,92
Niflumik asit	232,18 $\pm$ 3,15	152,56 $\pm$ 2,35	249,79 $\pm$ 3,14	67,68 $\pm$ 1,92
Mefenamik asit	187,37 $\pm$ 2,58	118,72 $\pm$ 1,96	172,53 $\pm$ 2,55	52,54 $\pm$ 2,10
Carboplatin	62.93 $\pm$ 1,54	46.16 $\pm$ 0,80	16,36 $\pm$ 0,60	22,63 $\pm$ 0,70
Dosetaksel	4,35 $\pm$ 0,36	-	74,61 $\pm$ 1,35	4,58 $\pm$ 0,44
Mitoksantron	2,74 $\pm$ 0,75	-	2,55 $\pm$ 0,44	2,17 $\pm$ 0,52

Kanser potansiyel olarak mortalitesi yüksek olan ölümcül hastalıklardan biri olarak kabul edilmektedir. Sisplatin, 5-florourasil, karboplatin, dosetaksel ve karboplatin gibi çeşitli kemoterapötik ilaç birçok kanser tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmakla birlikte tedavi sürecinde veya sonrasında hasta üzerinde istenmeyen yan etkilerde oluşturabilmektedir. Bu nedenle son zamanlarda birçok araştırmacı tümör çeşidine bağlı olarak kanserli hücreler üzerinde güçlü antikanser aktiviteye sahip ve daha az yan etkileri olan yeni potansiyel ajanların sentezlenmesi ve geliştirilmesi yönünde büyük atılımlar içine girmiştir. Kemoterapötik ajan olarak sentezi gerçekleştirilen yeni bir molekülün

antikanser potansiyelinin belirlenmesi için antiproliferasyon (sitotoksite) testleri başlangıç adım olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmayla ilk defa sentezi gerçekleştirilen dört farklı çinko kompleksin (1-4) dört (4) farklı kanser hücre hattı (A-549, HT-29, MCF-7 ve MDA-MB-453)'na karşı antiproliferatif aktiviteleri XTT kolorimetrik yöntemiyle incelendi ve birçok kanser hücre hattında kemoterapötik ajan olarak kullanılan karboplatin, dosetaksel ve mitoksantron ile kıyaslandı.

Elde edilen verilerden Tablo 5.5.'te komplekslerin IC₅₀ değerleri göz önüne alındığında 1 nolu kompleksin sitotoksik aktivitesine en fazla maruz kalan MDA-MB-453 hücreleri iken bu kompleks'e karşı en yüksek direnç gösteren A-549 hücreleri olmuştur. Benzer şekilde diğer 3 kompleks'de en yüksek sitotoksik aktivitesini MDA-MB-453 hücrelerine karşı sergilemiştir. Öte yandan 2 nolu kompleks A-549 ve MCF-7 hücrelerine karşı istatistiksel olarak benzer ve en düşük sitotoksik aktivite sergilemişlerken, 3 ve 4 nolu komplekslerin sitotoksik etkisine en yüksek direnci HT-29 hücreleri göstermiştir.

Bu çalışmada dikkat çeken en önemli noktalardan birisi NSAIDs komplekslerine kıyasla serbest NSAIDs (niflumik ve mefenamik asit) test edilen tüm kanser hücrelerine kıyasla çok daha düşük antiproliferatif aktivite sergilemeleri olmuştur. Bu durum bize NSAIDs gruplarının tek başlarından ziyade bir metal ile oluşturduğu komplekslerin kanser hücrelerine karşı sitotoksite değerlerinde kat be kat artış olduğunu doğrulamaktadır.

1, 2 ve 3 nolu komplekslerin kanser hücreleri üzerinde sahip oldukları IC₅₀ değerleri incelendiğinde bu komplekslerin sitotoksik aktivite sıralamasının 3 > 2 > 1 şeklinde olduğu görülmektedir. Komplekslerin yapıları incelendiğinde her yapının çinko metali, mefenamik asit ve pikolinden oluştuğu görülmektedir. Bu durum da sitotoksik aktiviteyi önemli derecede etkileyen parametrenin kompleks yapısında bulunan yardımcı ligant pikolinin bağlanma pozisyonu olduğu anlaşılmaktadır. Ligantların antiproliferatif aktiviteye katkılarının sırasıyla, 4-pic > 2-pic > 3-pic şeklinde olduğu Tablo 5.5.'te görülmektedir.

Ayrıca mefenamik ve niflumik asidin hem serbest ve hem de kompleks yapılarının kanser hücreleri üzerindeki IC₅₀ değerlerine bakıldığında mefenamik asidin niflumik asite karşı antiproliferatif aktivite gücü üstünlüğü Tablo 5.5' te görülmektedir.

Kemoterapötik ilaçların A-549 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değerlerine bakıldığında en yüksek sitotoksik aktiviteyi mitoksantron (IC₅₀: 2,74 µM) göstermiş ve bunu sırasıyla dosetaksel (IC₅₀: 4,35 µM) ve karboplatin (IC₅₀: 62,93 µM) izlemiştir. Bu değerler göz önüne alındığında mitoksantron ve dosetaksele göre orta derecede sitotoksik aktivite gösterirken özellikle 3 nolu kompleks karboplatinden yaklaşık 4 kat daha güçlü bir sitotoksikite sergilemiştir.

HT-29 hücreleri incelendiğinde 1, 2 ve 3 nolu kompleksler bu hücre hattına karşı karboplatinden daha yüksek bir sitotoksik aktivite göstermiş ve özellikle 3 nolu kompleks karboplatinden yaklaşık 2 kat daha yüksek bir toksisite oluşturmuştur.

Kemoterapötik ajanların MCF-7 hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivite sıralaması mitoksantron (IC₅₀: 2,55 µM) > karboplatin (IC₅₀: 16,36 µM) > dosetaksel (IC₅₀: 74,61 µM) şeklindedir. Bu durum göz önüne alındığında özellikle 3 nolu kompleksin karboplatine benzer, dosetakselde ise yaklaşık 3,5 kat daha güçlü bir sitotoksik aktivite sergilediği belirlenmiştir.

A-549 hücrelerine benzer şekilde kemoterapötik ajanların MDA-MB-453 hücrelerine karşı sitotoksik aktivite sıralaması mitoksantron (IC₅₀: 2,17 µM) > dosetaksel (IC₅₀: 4,58 µM) > karboplatin (IC₅₀: 22,63 µM) şeklinde olmuştur. Bu hücre hattında da özellikle 2 ve 3 nolu komplekslerin mitoksantron ve dosetaksele göre orta kuvvete, karboplatinden ise yaklaşık 3 kat daha yüksek sitotoksikite gösterdiği belirlenmiştir.

Literatürde birçok geçiş metalinin farklı NSAIDs ve ligantlarla kompleksleri sentezlenmiş ve farklı kanser hücre hatlarına karşı antikanser aktiviteleri çalışılmıştır. Banti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [Mn(mef)₂(H₂O)₂], [Co(mef)₂(H₂O)₂], [Ni(mef)₂(H₂O)₂], [Cu(mef)₂(H₂O)₂], [Cd(mef)₂(MeOH)], [Bi(mef)₃], [Zn(mef)₂] ve [Cd₂(dikl)₄ 1.5(MeOH)₂(H₂O)]_n kompleksleri sentezlenmiş ve insan meme kanseri (MCF7), akciğer kanseri (A-549) ve fare fibroblast (L929) hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri test edilmiş ve bu hücre hatları üzerindeki IC₅₀ değerlerinin 2,5 ile 44 µM arasında değiştiği rapor edilmiştir (Banti ve Hadjikakou, 2016).

Bir başka çalışmada Giovagnini ve arkadaşları Pd (II) ve Pt (II)'nin 2-pic ve 3-pic ile oluşturduğu komplekslerin insan skuamöz servikal adenokarsinoma (HeLa), kolon adenokarsinoma (LoVo), lösemik promyelositler (HL60) ve insan Burkitt lenfoma

(Daudi) hücrelerine karşı antiproliferatif aktivitelerini test etmişler ve bu komplekslerin IC_{50} değerlerinin 9 ile 100 μM arasında değişen değerlere sahip olduklarını tespit etmişlerdir. Bu çalışmadan elde edilen veriler bu tez çalışmasında elde edilen verileri de destekleyecek biçimde 2-pic ile oluşan komplekslerin 3-pic ile oluşan komplekslerden daha yüksek sitotoksik aktivite sergilediğini doğrulamaktadır (Giovagnini vd., 2005).

Çağlar ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada NSAIDs gruplarından mefenamik asidin ve yardımcı ligant pikolinin gümüş ile oluşturduğu farklı komplekslerin; $[Ag_4(\mu-dicl)_4(2-pic)_3]$, $[Ag_2(\mu-mef)_2(2-pic)_2]$, $[Ag_2(\mu-dicl)_2(3-pic)_2]$, $[Ag_2(\mu-mef)_2(3-pic)_2]$, $[Ag_2(\mu-dicl)_2(4-pic)_2]$ ve $[Ag_2(\mu-mef)_2(4-pic)_2]$ insan meme kanseri (MCF7), insan kolon kanseri (HT-29) ve insan hepatokarsinoma (HepG2) hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri incelenmiş ve bu komplekslerin bahsi geçen hücre hatları üzerindeki IC_{50} değerlerinin 2,2 ile 45,3 μM arasında değişen değerlere sahip oldukları rapor edilmiştir (Altay vd., 2018). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar 4-pic içeren komplekslerin 2-pic ve 3-pic içeren komplekslere kıyasla sitotoksik aktiviteye daha yüksek oranda katkı sunduğunu göstermiştir. Ayrıca bu sonuçlar tez kapsamında gerçekleştirilen bu çalışmanın antiproliferatif aktivite sonuçlarını desteklemektedir.

Çağlar ve arkadaşlarının uygulamış olduğu başka bir çalışmada niflumik asit ve yardımcı ligant pikolin'in Co ve Ni ile oluşturdukları 6 farklı kompleksin HT-29, HepG2 ve MCF-7 hücre hatlarına karşı sitotoksik güçleri test edilmiş ve IC_{50} değerlerinin hücre çeşidine bağlı olarak 11,14 ile 128,85 μM arasında değişen değerlere sahip oldukları rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada da pikolinin bağlanma pozisyonunun sitotoksik aktiviteyi önemli derecede etkilediği belirlenmiştir. Yani 4-pic içeren kompleksler 2-pic ve 3-pic içeren komplekslere nazaran sitotoksik etkiye daha yüksek oranda katkıda bulunmuştur (Caglar vd., 2021).

Harurluoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada gümüş metalinin tolfenamik asit ve yardımcı ligant pikolin ile oluşturduğu 2 farklı kompleksin insan meme kanseri hücre hatları (MCF-7 ve MDA-MB-453) üzerine antiproliferatif aktiviteleri test edilmiş ve komplekslerin 0,59 ile 5,52 μM arasında değişen IC_{50} değerlerine sahip oldukları rapor edilmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada 4-pikolinin 2 pikoline kıyasla sitotoksik etkiye daha yüksek oranda katkı sunduğu belirlenmiştir (Harurluoğlu vd., 2021).

Altay ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada farklı gümüş mefenamik asit kompleksleri sentezlenmiş ve bu komplekslerin antiproliferatif aktiviteleri MCF-7, HT-29 ve HepG2 hücre hatlarına karşı test edilmiş ve komplekslerin hücre hattı çeşidine bağlı olarak 12,90 ile 41,90 μM arasında değişen IC_{50} değerlerine sahip oldukları rapor edilmiştir (Altay vd., 2019).

Sonuç olarak tez kapsamında bu çalışmadan elde edilen veriler ve literatür sonuçları bize kemoterapötik birer ajan olarak sentezlenen metal komplekslerin etkilerinde hücre çeşidine bağlı olarak sitotoksik aktivite gücünde kullanılan metal, NSAIDs'ın cinsi ve yardımcı ligantların pozisyonu önemli ölçüde rol oynadığını göstermektedir.

Literatürde yapılan çalışmalarda birçok metal kompleksin antikanser etki mekanizması detaylıca çalışılmış ve rapor edilmiştir. Bu çalışmalar bize NSAIDs grubu içeren komplekslerin antiproliferatif etkilerini özellikle apoptozis üzerinden yürüttüğünü göstermektedir.

Bir transkripsiyon faktörü olan tümör baskılayıcı protein p53 çeşitli stres koşullarına cevap olarak hücresel mekanizmaları koordine eder ve hazırlar. Hücre döngüsü durması, DNA onarımı ve apoptozis dahil biyolojik sistemde önemli rollere sahiptir (García-Giménez vd., 2009). Ayrıca p53 hasar görmüş hücrelerin onarımı ve hayatta kalmasının yanı sıra organizmayı korumak için ciddi şekilde hasar görmüş hücreleri elimine etmede önemli bir rol oynar (Newton, 2004).

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

Literatürde bazı metal komplekslerin p53 protein düzeyinde artışa ve Bcl-2 protein düzeyinde azalışa neden olarak apoptozu indüklediğini bildiren birçok çalışma vardır (Altay vd., 2019).

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

Harurluoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gümüş-NSAIDs komplekslerinin MDA-MBD-453 hücre hattında hücre proliferasyonunda önemli bir yolak (pathway) olan

PI3K/AKT yolağını inhibe ederek antioksidan savunma sistemini zayıflatarak ve apoptotik marker proteinlerinin ekspresyonunu değiştirerek antikanser etki gösterdiklerini rapor etmişlerdir (Harurluoglu vd., 2021).

Tez kapsamında gerçekleştirilen bu çalışmada sentezlenen Zn-NSAIDs komplekslerinin test edilen kanser hücre hatlarına karşı sergilemiş oldukları antiproliferatif aktiviteleri bize bu komplekslerin hücre içerisinde ROS üretimini artırdığı ve antioksidan sistemde tahribat oluşturduğu, apoptozu tetikleyen p-53 ve kaspaz-3' indüklediği ve akabinde Bax/Bcl-2 protein ailesini gen ve protein düzeyinde modüle ettikleri yönünde güçlü veriler sunmaktadır. Ancak bu komplekslerin apoptotik mekanizmalarının aydınlığa kavuşturulması için moleküler seviyede araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Tez kapsamında, 4 adet yeni karışık ligantlı çinko (II) kompleksi sentezlenmiştir. Koordinasyon bileşiklerini sentezlemek için NSAIDs grubunda yer alan mefenamik asit ve niflumik asit ligant olarak tercih edilirken, diğer ligant olarak azot donör atomuna sahip 2-pikolin, 3-pikolin ve 4-pikolin kullanılmıştır. Sentezlenen koordinasyon bileşiklerinin yapıları elementel analiz, FT-IR, X-ışınları tek kristal ve ^1H -NMR teknikleri kullanılarak belirlendi. TG/DTG/DTA tekniğiyle koordinasyon bileşiklerinin bozunma basamakları ve kararlı kalan ürün tespit edildi.
2. Kompleksler %70-80 arasında değişen verimle elde edildi.
3. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksleri mikrokristal olarak sentezlenirken; $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksleri tek kristal olarak elde edildi. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksinin geometrisi 5 koordinasyonlu iken; $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinin geometrisi 4 koordinasyonludur.
4. Mikrokristal $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ komplekslerinin yapısı ^1H -NMR, elementel ve termik analiz verilerinin karşılaştırılması sonucunda önerildi.
5. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$, $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ komplekslerinin FT-IR spektrumları ile mefenamik asidin FTIR spektrumunu karşılaştırdığımızda komplekslerde fonksiyonel grup bölgesindeki yayvanlığın ortadan kalkması ve karboksilik grubun asimetric ve simetric gerilme titreşimlerine dönüşmesi koordinasyon bileşiklerinde bağlanmanın karboksil grubu üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir. Komplekslerde mefenamato ligandının köprü çift dişli ligant özelliği sergilediğine görülmektedir.
6. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksinde niflumato ligandının asimetric ve simetric karboksil gerilme titreşimleri arasındaki farkın ($\Delta\nu$) 226 cm^{-1} olarak bulunması niflumato ligandının tek dişli ligant özelliği gösterdiğini ispat etmektedir.

7. Koordinasyon bileşiklerinin havada kararlı olduğu ve nem çekme özelliğinin bulunmadığı gözlemlendi. Koordinasyon bileşikleri DMSO çözücüsünde çözünürken; metanol, etanol gibi alkollerde çözünmemektedir.
8. Termik analiz çalışmaları neticesinde deneysel ve hesaplanan kütle kayıplarının birbirine yakın olması önerilen yapıların doğruluğunu göstermektedir. Son bozunma ürünü ZnO olarak belirlenmiştir.
9. $^1\text{H-NMR}$ çalışmaları $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ ve $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ mikrokristal komplekslerinin benzer yapıda olduğu ve mef:pic oranının 3:1 olduğu belirlendi.
10. Antikanser aktivite çalışmaları neticesinde $[\text{Zn}_2(\mu\text{-mef})_4(3\text{-pic})_2]$ kompleksi en güçlü sitotoksik aktiviteyi MDA-MB-453 hücreleri üzerinde gösterirken bu komplekse karşı en yüksek direnci A-549 hücreleri göstermiştir.
11. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(2\text{-pic})_2]$ kompleksi en yüksek sitotoksik aktiviteyi MDA-MB-453 hücreleri üzerinde gösterirken en fazla direnç MCF-7 hücreleri tarafından sergilenmiştir.
12. $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ kompleksi en güçlü sitotoksik aktiviteyi MDA-MB-453 hücreleri üzerinde gösterirken en fazla direnç HT-29 hücreleri tarafından sergilenmiştir.
13. $[\text{Zn}(\text{nif})_2(4\text{-pic})_2]$ kompleksi en güçlü sitotoksik aktiviteyi MDA-MB-453 hücreleri üzerinde gösterirken bu komplekse karşı en güçlü direnci HT-29 hücreleri göstermiştir.
14. Sentezlenen dört kompleksin sitotoksik aktivitesi kendi arasında sıralandığında en güçlü olanın $[\text{Zn}_3(\mu\text{-mef})_6(4\text{-pic})_2]$ olduğu belirlenmiş ve bu komplekse en duyarlı hücre hattının MDA-MB-453 olduğu görülmüştür. Ayrıca kemoterapötik ilaçlardan birisi olan karboplatin ile kıyaslandığında bu kompleksin özellikle A-549 kanser hücre hattına karşı bu ilaçtan yaklaşık 3 kat daha fazla sitotoksik aktivite gösterdiği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- Adam, A., Schrimpl, L. and Schmidt, P. C. (2000) "Some physicochemical properties of mefenamic acid", *Drug development and industrial pharmacy*, 26(5), 477-487.
- Addison, A. W., van Rijn, J., Reedijk, J. Rao, T. N. and Verschoor, G. C. (1984) "Synthesis, Structure and Spectroscopic Properties of Copper (II) Compounds Containing Nitrogen-Sulphur Donor Ligands; the Crystal and Molecular Structure of Aqua [1,7-bis (N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane] Copper (II) Perchlorate", *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1349-1356.
- Alessandri, J. L., Abossolo, T., Reynaud, I., Montbrun, A., Sommer, J. C. and Tilmont, P. (1994) "Non-steroidal anti-inflammatory agents and pregnancy. A study of renal and digestive toxicity of niflumic acid in the perinatal period", *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*, 23(7), 813-818.
- Almasirad, A., Tajik, M., Bakhtiari, D., Shafiee, A., Abdollahi, M., Zamani, M. J. and Esmaily, H. (2005) "Synthesis and analgesic activity of N-arylhydrazone derivatives of mefenamic acid", *J Pharm Pharm Sci*, 8(3), 419-425.
- Altay, A., Caglar, S., Caglar, B. and Sahin., O. (2018) "Synthesis, structural, thermal elucidation and in vitro anticancer activity of novel silver (I) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and mefenamic acid including picoline derivatives" *Polyhedron*, 151, 160-170.
- Altay, A., Caglar, S., Caglar, B. and Sahin, Z. S. (2019) "Novel silver (I) complexes bearing mefenamic acid and pyridine derivatives: Synthesis, chemical characterization and in vitro anticancer evaluation", *Inorganica Chimica Acta*, 493, 61-71.
- Ambrus, R., Radacsi, N., Szunyogh, T., van der Heijden, A. E., ter Horst, J. H. and Szabó-Révész, P. (2013) "Analysis of submicron-sized niflumic acid crystals prepared by electrospray crystallization", *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 76, 1-7.
- Banti, C. N. and Hadjikakou, S. K. (2016) "Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in metal complexes and their effect at the cellular level", *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2016(19), 3048-3071.
- Banti, C. N., Papatriantafyllopoulou, C., Tasiopoulos, A. J. and Hadjikakou, S. K. (2018) "New metallo-therapeutics of NSAIDs against human breast cancer cells" *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1687-1701.
- Beyersmann, D. (2002) "Homeostasis and cellular functions of zinc", *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*, 33(12), 764-769.
- Bhowmik, D., Chiranjib, K. P. and Kumar, S. (2010) "A potential medicinal importance of zinc in human health and chronic", *Int J Pharm*, 1(1), 05-11.

- Caglar, S., Altay, A., Kuzucu, M. and Caglar, B. (2021) "In vitro anticancer activity of novel Co (II) and Ni (II) complexes of non-steroidal anti-inflammatory drug niflumic acid against human breast adenocarcinoma MCF-7 Cells", **Cell Biochemistry and Biophysics**, 79(4), 729-746.
- Chasapis, C. T., Loutsidou, A. C., Spiliopoulou, C. A. and Stefanidou, M. E. (2012) "Zinc and human health: an update", **Archives of toxicology**, 86(4), 521-534.
- Cheng, L. and Sanguinetti, M. C. (2009) "Niflumic acid alters gating of HCN2 pacemaker channels by interaction with the outer region of S4 voltage sensing domains", **Molecular pharmacology**, 75(5), 1210-1221.
- Chiniforoshan, H., Tabrizi, L., Hadizade, M., Sabzalian, M. R., Chermahini, A. N. and Rezapour, M. (2014) "Anti-inflammatory drugs interacting with Zn (II) metal ion based on thiocyanate and azide ligands: synthesis, spectroscopic studies, DFT calculations and antibacterial assays", **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 128, 183-190.
- Choi, D. W. and Koh, J. Y. (1998) "Zinc and brain injury", **Annual review of neuroscience**, 21(1), 347-375.
- Comşa, Ş., Cimpean, A. M., and Raica, M. (2015) "The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 years of experience in research", **Anticancer research**, 35(6), 3147-3154.)
- Çardak, S. (2019) "Niflumik asit ve pikolin türevleri (2-pikolin, 3-pikolin, 4-pikolin) ile kobalt (II), nikel (II) ve bakır (II) komplekslerin sentezi, spektroskopik, termik, yapısal ve antikanser özelliklerinin incelenmesi," Yüksek lisans tezi, **Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Erzincan.
- Dahima, R., Sharma, N. and Rathore, D. (2015) "Formulation and evaluation of mefenamic acid suppositories", **Panacea Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, ISSN: 2349-7025, 4(4), 842-850.
- Dahl, J. B. and Kehlet, H. (1991) "Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain", **BJA: British Journal of Anaesthesia**, 66(6), 703-712.
- Davis, L. E. (1980) "Clinical pharmacology of salicylates [Uses in veterinary medicine]", **Journal of the American Veterinary Medical Association**.
- DeRuiter, J. (2002) "Principles of drug action 2", **Tulane University, Fall**, 1-25.
- Dugowson, C. E. and Gnanashanmugam, P. (2006) "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs", **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics**, 17(2), 347-354.
- Erdoğan, K. (2018) "Mefenamik Asit, Diklofenak ve N-Grubu İçeren Ligantlarla Platin (II) ve Paladyum (II) Komplekslerinin Sentezi, Spektroskopik, Termik ve Yapısal Özelliklerinin İncelenmesi", Yüksek lisans tezi, **Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, Erzincan.

- Fabris, N. (1994) "Neuroendocrine-immune aging: an integrative view on the role of zinc", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 719, 353-368.
- Farrugia, L. J. (2012) "WinGX and ORTEP for Windows: an update", *Journal of Applied Crystallography*, 45(4), 849-854.
- Flecknell, P. A. and Waterman-Pearson, A. (2000) "Pain management in animals", **WB Saunders**.
- Fülöp, I., Gyéresi, Á., Kiss, L., Deli, M. A., Croitoru, M. D., Szabó-Révész, P. and Aigner, Z. (2015) "Preparation and investigation of mefenamic acid-polyethylene glycol-sucrose ester solid dispersions", *Acta Pharmaceutica*, 65(4), 453-462.
- García-Giménez, J. L., González-Álvarez, M., Liu-González, M., Macías, B., Borrás, J. and Alzuet, G. (2009) "Toward the development of metal-based synthetic nucleases: DNA binding and oxidative DNA cleavage of a mixed copper (II) complex with N-(9H-purin-6-yl) benzenesulfonamide and 1, 10-phenantroline. Antitumor activity in human Caco-2 cells and Jurkat T lymphocytes. Evaluation of p53 and Bcl-2 proteins in the apoptotic mechanism", *Journal of inorganic biochemistry*, 103(6), 923-934.
- GENEL, Y., DURAK, H. and GENEL, S. "Doğal ve Aktive Edilmiş Bentonit Kili Üzerine Çinko (Zn) Adsorpsiyonunun İncelenmesi".
- Giovagnini, L., Marzano, C., Bettio, F. and Fregona, D. (2005) "Mixed complexes of Pt (II) and Pd (II) with ethylsarcosinedithiocarbamate and 2-/3-picoline as antitumor agents", *Journal of inorganic biochemistry*, 99(11), 2139-2150.
- Gnanakumari, P., Venkatesu, P., Mohan, K. R., Rao, M. P. and Prasad, D. H. L. (2007) "Excess volumes and excess enthalpies of N-methyl-2-pyrrolidone with branched alcohols", *Fluid phase equilibria*, 252 (1-2), 137-142.
- Grotz, N., Fox, T., Connolly, E., Park, W., Guerinot, M. L. and Eide, D. (1998) "Identification of a family of zinc transporter genes from Arabidopsis that respond to zinc deficiency", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(12), 7220-7224.
- Güçlü, O., Sargın, R., Duman, K., Ayçiçek, A., Dereköy, F. S. and Kavuncu, V. (2012) "Nonsteroid antiinflatuar ilaçların iştme üzerine etkileri", *Türk Arch Otolaryngol*, 50, 1-4.
- Hambidge, M. (2000) "Human zinc deficiency", *The Journal of nutrition*, 130(5), 1344S-1349S.
- Harurluoğlu, B. (2020) "Gümüş (i) komplekslerinin nsaid (tolfenamik asit) ve pikolin türevleri ile sentezi ve yapısal karakterizasyonu ve meme kanseri hücre dizileri (mcf-7 ve mda-mb-453) üzerinde antikanser aktivitelerinin araştırılması" Yüksek Lisans Tezi, *Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Erzincan.

- Harurluoglu, B., Altay, A., Caglar, S., Yeniceri, E. K. K., Caglar, B. and Şahin, Z. S. (2021) "Binuclear silver (I) complexes with the non-steroidal anti-inflammatory drug tolfenamic acid: Synthesis, characterization, cytotoxic activity and evaluation of cellular mechanism of action", *Polyhedron*, 202, 115189.
- Hertel, J. (1997) "The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute soft tissue injuries", *Journal of Athletic Training*, 32(4), 350.
- Hunter, L. J., Wood, D. M. and Dargan, P. I. (2011) "The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose", *Open access emergency medicine*, OAEM, 3, 39.
- Ishizawa, N., Ninomiya, K., Sakakura, T. and Wang, J. (2013) "Redetermination of Nd₂Ti₂O₇: a non-centrosymmetric structure with perovskite-type slabs" *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 69(4), i19-i19.
- Jiang, R. D., Shen, H. and Piao, Y. J. (2010) "The morphometrical analysis on the ultrastructure of A549 cells", *Rom. J. Morphol. Embryol*, 51(4), 663-667.
- Kaur, K., Gupta, R., Saraf, S. A. and Saraf, S. K. (2014) "Zinc: the metal of life", *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 13(4), 358-376.
- Khandar, A. A., Mirzaei-Kalar, Z., White, J., Hosseini-Yazdi, S. A. and Jouyban, A. (2016) "Synthesis, X-ray crystal structure and solubility of a new zinc-naproxen complex: Potentiometric and thermodynamic studies in methanol+ water mixtures", *Journal of Molecular Liquids*, 224, 684-693.
- Knauf, P. A. and Mann, N. A. (1984) "Use of niflumic acid to determine the nature of the asymmetry of the human erythrocyte anion exchange system", *The Journal of general physiology*, 83(5), 703-725.
- Koleša-Dobravc, T., Maejima, K., Yoshikawa, Y., Meden, A., Yasui, H. and Perdih, F. (2017) "Vanadium and zinc complexes of 5-cyanopicolinate and pyrazine derivatives: synthesis, structural elucidation and in vitro insulino-mimetic activity study", *New Journal of Chemistry*, 41(2), 735-746.
- Koleša-Dobravc, T., Maejima, K., Yoshikawa, Y., Meden, A., Yasui, H. and Perdih, F. (2018) "Bis (picolinato) complexes of vanadium and zinc as potential antidiabetic agents: synthesis, structural elucidation and in vitro insulin-mimetic activity study", *New Journal of Chemistry*, 42(5), 3619-3632.
- Koparal, A. T., and Zeytinoğlu, M. (2003) "Effects of carvacrol on a human non-small cell lung cancer (NSCLC) cell line, A549", *In Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects*, Springer, Dordrecht. 207-211
- Kovatsi, L., Pouliopoulos, A., Papadaki, A., Samanidou, V. and Tsoukali, H. (2010) "Development and validation of a high-performance liquid chromatography method for the evaluation of niflumic acid cross-reactivity of two commercial

- immunoassays for cannabinoids in urine”, *Journal of analytical toxicology*, 34(4), 229-232.
- Kuzucu, O. Y. and Gökçe, A. P. “Köpeklerde karprofen ve fluniksin in postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması (Doctoral dissertation, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı)”.
- Lazou, M., Hatzidimitriou, A. G., Papadopoulos, A. N. and Psomas, G. (2019) “Zinc-oxaprozin compounds: Synthesis, structure and biological activity”, *Journal of inorganic biochemistry*, 195, 101-110.
- Luo, S., Huang, G., Wang, Z., Wan, Z., Chen, H., Liao, D. and Huang, Z. (2015) “Niflumic acid exhibits anti-tumor activity in nasopharyngeal carcinoma cells through affecting the expression of ERK1/2 and the activity of MMP2 and MMP9”, *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(9), 9990.
- Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E. and Wood, P. A. (2008) “Mercury CSD 2.0—new features for the visualization and investigation of crystal structures” *Journal of Applied Crystallography*, 41(2), 466-470.
- Martínez-Maqueda, D., Miralles, B. and Recio, I. (2015) “HT29 cell line”, *The impact of food bioactives on health*, 113-124.
- Mathews, K. A. (1996) “Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats”, *The Canadian Veterinary Journal*, 37(9), 539.
- Mocchegiani, E., Muzzioli, M. and Giacconi, R. (2000) “Zinc, metallothioneins, immune responses, survival and aging”, *Biogerontology*, 1(2), 133-143.
- Mocchegiani, E., Muzzioli, M. and Giacconi, R. (2000) “Zinc and immunoresistance to infection in aging: new biological tools”, *Trends in pharmacological sciences*, 21(6), 205-208.
- Modi, C. M., Mody, S. K., Patel, H. B., Dudhatra, G. B., Kumar, A. and Avale, M. (2012) “Toxicopathological overview of analgesic and anti-inflammatory drugs in animals”.
- Morgan, S. L., Strong, D. C., Kitchin, E. M., Johnston, K. E., DiSilvestro, R. A. and Tamura, T. (2006) “Zinc status of women with low bone mineral density who receive calcium supplements”, *Biological trace element research*, 110(3), 211-222.
- Newton, A. C. (2004) “Diacylglycerol's affair with protein kinase C turns 25”, *Trends in pharmacological sciences*, 25(4), 175-177.
- Noonan, C. W., Kathman, S. J., Sarasua, S. M. and White, M. C. (2003) “Influence of environmental zinc on the association between environmental and biological

measures of lead in children”, *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 13(4), 318-323.

Özbaş, F. (2008) “Piridin ve bazı piridin türevlerinin (α -pikolin, β -pikolin ve γ -pikolin) aktif karbon, manyetik aktif karbon ve moleküler elek ile uzaklaştırılması “, Yüksek lisans tezi, *İstanbul Üniversitesi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.

Palacios-Hernández, T., Höpfl, H., Sánchez-Salas, J. L., González-Vergara, E., Pérez-Benítez, A., Quiroz-Alfaro, M. A. and Méndez-Rojas, M. A. (2014) “In vitro antibacterial activity of meclofenamate metal complexes with Cd (II), Pb (II), Co (II), and Cu (II). Crystal structures of $[\text{Cd}(\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}_2)_2 \cdot (\text{CH}_3\text{OH})]_n$ and $[\text{Cu}(\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{Cl}_2)_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_2]$ ” *Journal of Inorganic Biochemistry*, 139, 85-92.

Pountos, I., Georgouli, T., Bird, H. and Giannoudis, P. V. (2011) “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects”, *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, 3, 19.

Plum, L. M., Rink, L. and Haase, H. (2010) “The essential toxin: impact of zinc on human health”, *International journal of environmental research and public health*, 7(4), 1342-1365.

Prasad, A. S. (1991) “Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model”, *The American journal of clinical nutrition*, 53(2), 403-412.

Pubchem. “Niflumik asit”,

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Niflumic-acid>

Son erişim tarihi: 02.07.2020.

Radacsi, N., Stefanidis, G. D., Szabó-Révész, P. and Ambrus, R. (2014) “Analysis of niflumic acid prepared by rapid microwave-assisted evaporation”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 98, 16-21.

Rajat, S., Kumar, M. M., Kumar, P. A., Abhishek, S. and Krishna, K. (2019) “An insight of non-steroidal anti-inflammatory drug mefenamic acid: A review”, *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 7(2), 052-059.

Rao, P. and Knaus, E. E. (2008) “Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond”, *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*, 11(2), 81s-110s.

Rink, L. (2000) “Zinc and the immune system”, *Proceedings of the Nutrition Society*, 59(4), 541-552.

Sandstead, H. H. (1991) “Zinc deficiency: a public health problem?”, *American Journal of Diseases of Children*, 145(8), 853-859.

- Smolková, R., Zeleňák, V., Smolko, L., Sabolová, D., Kuchár, J. and Gyepes, R. (2017) "Novel Zn (II) complexes with non-steroidal anti-inflammatory ligand, flufenamic acid: Characterization, topoisomerase I inhibition activity, DNA and HSA binding studies", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 177, 143-158.
- Smolková, R., Zeleňák, V., Smolko, L., Kuchár, J., Rabajdová, M., Ferencáková, M. and Mareková, M. (2018) "Novel zinc complexes of a non-steroidal anti-inflammatory drug, niflumic acid: Structural characterization, human-DNA and albumin binding properties", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 153, 131-139.
- Sudhakar, A. (2009) "History of cancer, ancient and modern treatment methods", *Journal of cancer science & therapy*, 1(2), 1.
- Szorcsik, A., Nagy, L., Sletten, J., Szalontai, G., Kamu, E., Fiore, T. and Kálmán, E. (2004) "Preparation and structural studies on dibutyltin (IV) complexes with pyridine mono- and dicarboxylic acids", *Journal of Organometallic Chemistry*, 689(7), 1145-1154.
- Szunyogh, T., Ambrus, R. and Szabó-Révész, P. (2013) "Nanonization of niflumic acid by co-grinding", *Adv. Nanopart*, 2, 329-335.
- Tapiero, H. and Tew, K. D. (2003) "Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 57(9), 399-411.
- Tarushi, A., Totta, X., Raptopoulou, C. P., Psycharis, V., Psomas, G., and Kessissoglou, D. P. (2012) "Structural features of mono- and tri-nuclear Zn (II) complexes with a non-steroidal anti-inflammatory drug as ligand", *Dalton Transactions*, 41(23), 7082-7091.
- Tarushi, A., Karaflou, Z., Kljun, J., Turel, I., Psomas, G., Papadopoulos, A. N. and Kessissoglou, D. P. (2013) "Antioxidant capacity and DNA-interaction studies of zinc complexes with a non-steroidal anti-inflammatory drug, mefenamic acid", *Journal of inorganic biochemistry*, 128, 85-96.
- Tarushi, A., Totta, X., Papadopoulos, A., Kljun, J., Turel, I., Kessissoglou, D. P. and Psomas, G. (2014) "Antioxidant activity and interaction with DNA and albumins of zinc-tolfenamate complexes. Crystal structure of [Zn (tolfenamate) 2 (2, 2'-dipyridylketoneoxime) 2]", *European journal of medicinal chemistry*, 74, 187-198.
- Tarushi, A., Kastanias, P., Raptopoulou, C. P., Psycharis, V., Kessissoglou, D. P., Papadopoulos, A. N. and Psomas, G. (2016) "Zinc complexes of flufenamic acid: characterization and biological evaluation", *Journal of inorganic biochemistry*, 163, 332-345.
- Tarushi, A., Kakoulidou, C., Raptopoulou, C. P., Psycharis, V., Kessissoglou, D. P., Zoi, I. and Psomas, G. (2017) "Zinc complexes of diflunisal: synthesis, characterization, structure, antioxidant activity, and in vitro and in silico study of the interaction with DNA and albumins", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 170, 85-97.

Taylor, P. M. (1999) “Newer analgesics: Nonsteroid anti-inflammatory drugs, opioids, and combinations”, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 29(3), 719-735.

Welch, E. “Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)”.

Walker, C. F. and Black, R. E. (2004) “Zinc and the risk for infectious disease”, *Annu. Rev. Nutr.*, 24, 255-275.

Wikipedia. “MDA-MB-453”,

<https://en.wikipedia.org/wiki/MDA-MB-453>

Son erişim tarihi: 12.06.2022.

Wikipedia. “Niflumic acid”,

https://en.wikipedia.org/wiki/Niflumic_acid

Son erişim tarihi: 03.07.2020.

Woo, D. H., Han, I. S. and Jung, G. (2004) “Mefenamic acid-induced apoptosis in human liver cancer cell-lines through caspase-3 pathway”, *Life sciences*, 75(20), 2439-2449.

Xu, J., Lian, L. J., Wu, C., Wang, X. F., Fu, W. Y. and Xu, L. H. (2008) “Lead induces oxidative stress, DNA damage and alteration of p53, Bax and Bcl-2 expressions in mice”, *Food and chemical toxicology*, 46(5), 1488-1494.

Vašák, M. and Hasler, D. W. (2000) “Metallothioneins: new functional and structural insights”, *Current opinion in chemical biology*, 4(2), 177-183.