



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEMOTERAPİK 5-FLOROURASİL'DEN ELDE EDİLEN SCHİFF BAZI VE
METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
BİYOLOJİK AKTİVİLERİ**

Gülşah KIRKPANTUR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoloji Anabilim Dalı

**HAZİRAN-2021
MUŞ
Her Hakkı Saklıdır**



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KEMOTERAPİK 5-FLOROURASİL'DEN ELDE EDİLEN SCHİFF BAZI
VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
BİYOLOJİK AKTİVİLERİ**

Gülşah KIRKPANTUR
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğretim Üyesi Ahmet SAVCI
İkinci Danışman: Doç. Dr. Kenan BULDURUN

HAZİRAN-2021
MUŞ
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL ve ONAYI

Gülşah KIRKPANTUR tarafından hazırlanan “Kemoterapik 5-Florourasil’den Elde Edilen Schiff Bazı ve Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması .../.../2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Prof. Dr. Ercan BURSAL
Muş Alparslan Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Bölümü

.....

Üye

Prof. Dr. Ahmet KILIÇ
Harran Üniversitesi,
Fen-Edebiyat Fakültesi,
Kimya Bölümü

.....

Üye

Doç. Dr. Öğretim Üyesi Yusuf ALAN
Muş Alparslan Üniversitesi,
Temel Eğitim Fakültesi,
Okul Öncesi Eğitim

.....

Üye

Doç. Dr. Öğretim Üyesi Kenan BULDURUN
Muş Alparslan Üniversitesi,
Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu,
Ulaştırma Hizmetleri Bölümü

.....

Danışman

Dr. Öğretim Üyesi Ahmet SAVCI
Muş Alparslan Üniversitesi,
Fen Edebiyat Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

.....

Yukarıdaki sonuç;
Enstitü Yönetim Kurulu/...../..... Tarih ve/..... nolu kararı
ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Sedat BOZARI
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Muş Alparslan Üniversitesi BAP tarafından BAP-20-FEF-4902-01 nolu proje ile desteklenmiştir. Doç. Dr. Kenan BULDURUN bu tez çalışmasının ikinci danışmanıdır.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

İmza

Gülşah KIRKPANTUR

.../.../2021

ÖZET

YÜKSEK LİSANS

KEMOTEROPIK 5-FLOROURASİL'DEN ELDE EDİLEN SCHİFF BAZI VE METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK AKTİVİLERİNİN İNCELENMESİ

Gülşah KIRKPANTUR

**Muş Alparslan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ahmet SAVCI
İkinci Danışman: Doç.Dr. Kenan BULDURUN**

Kemoterapik ilaçların etkinliğini arttırmak ve yan etkilerini azaltmak amacıyla ilaçların türevlendirilmesi ve metal komplekslerinin sentezi çalışmaları günümüzün popüler konuları arasındadır. Bu çalışmada, 5-Florourasilden türetilen Schiff baz ligandının Demir(II), Nikel(II) ve Rutenyum(II) metal kompleksleri sentezlendi ve yapıları çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak (elementel analizler, FT-IR, UV-Vis., ¹H ve ¹³C NMR, kütle spektrometresi, termal analizi (TGA) ve manyetik susseptibilite) karakterize edildi. Metal komplekslerin moleküler yapıları incelendiğinde, oktahedral geometriye sahip oldukları belirlendi. Yapılan spektroskopik çalışmaların sonuçlarına göre, Fe(II) ve Ni(II) komplekslerinin, ligandın C=O, NH₂, NH ve C=N gruplarına koordine olduğu, Ru(II) kompleksinin ise ligandın C=O, NH₂, ve C=N grupların üzerinden bağlandığı görüldü. Komplekslerin molekül formülleri [FeL(H₂O)₂]Cl.4H₂O, [NiL(H₂O)₂]Cl.5/2H₂O ve [Ru(*p*-simen)L]Cl₂.H₂O olarak tanımlanabilir. Ayrıca, tüm bileşikler, antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri açısından incelendi. Antioksidan aktivite sonuçlarına göre ligand ve metal kompleksler 5-Florourasilden oldukça yüksek aktivite sergilerken 5-FU ilacının antiradikal aktivitesi çok düşük olarak saptandı. Ayrıca, Ru(II) metal kompleksinin antioksidan aktivitesinin genel olarak diğer metal komplekslerinden ve ligandan daha yüksek olduğu gözlemlendi. Antimikrobiyal aktivite sonuçlarına göre ise 5-FU'nun sentezlenen bileşiklerden daha iyi aktivite gösterdiği belirlendi. Ayrıca jel elektroforez yöntemi kullanılarak 5-Flurourasil ilacının ve elde edilen ligand ve metal komplekslerinin *p*BR322 plazmit DNA üzerindeki aktiviteleri araştırıldı. Bileşiklerin DNA üzerindeki aktivitesi incelendiğinde, ligandın ve 5-FU'nun DNA'nın tek zincirinde kırılmaya neden olmadığı görüldü. Araştırmanın bütün sonuçları göz önüne alındığında yeni *in vivo* çalışmalarla ligand ve metal komplekslerinin antioksidan ve antikanser çalışmalar neticesinde yeni nesil ilaçların sentezlenmesine ışık tutacağı düşünülmektedir

Yıl 2021, 94 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Schiff Bazı, Metal kompleksler, 5-Flurourasil, Antioksidan ve Antimikrobiyal aktiviteler, DNA aktivitesi

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY SCHIFF BASE AND METAL COMPLEXES OBTAINED FROM CHEMOTHERAPEUTIC 5-FLUOROURACIL

Gülşah KIRKPANTUR

Muş Alparslan University
Natural and Applied Science
Department of Biology

Advisor: Asst. Prof. Ahmet SAVCI

Co-Supervisor: Assoc. Prof. Kenan BULDURUN

Studies on derivatization of drugs and synthesis of metal complexes in order to increase the effectiveness of chemotherapeutic drugs and reduce their side effects are among the popular topics of today. In this study, Schiff-based Iron (II), Nickel (II) and Ruthenium (II) metal complexes derived from 5- fluorouracil were synthesized and using various spectroscopic methods (elemental analysis, FT-IR, UV-Vis., ^1H and ^{13}C NMR, mass spectrometry, thermal analysis (TGA) and magnetic susceptibility) were characterized. When the molecular structures of the complexes were examined, it was determined that they had octahedral geometry. According to the results of the spectroscopic data, Fe(II) and Ni(II) complexes are coordinated to the C=O, NH_2 , NH and C=N groups of the Schiff base ligand, while the Ru(II) complex is the ligand C=O, NH_2 , and C=N It was observed to bind to N groups. Molecular formulas of the complexes can be defined as $[\text{FeL}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $[\text{NiL}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}\cdot 5/2\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Ru}(\text{p-simen})\text{L}]\text{Cl}_2\cdot \text{H}_2\text{O}$. In addition, all compounds were examined for their antioxidant and antimicrobial activities. According to the antioxidant activity results, while the ligand and its metal complexes exhibited considerably higher activity than 5-Fluorouracil, the antiradical activity of the 5-FU drug was determined to be very low. In addition, the antioxidant activity of Ru(II) metal complex was generally higher than other metal complexes and ligands. According to the antimicrobial activity results, it was determined that it showed better activity than the compounds synthesized from 5- FU. In addition, the activities of 5-FU drug and its ligand and metal complexes on pBR322 plasmid DNA were investigated using gel electrophoresis method. When the activity of the compounds on DNA was examined, it was seen that the ligand and 5-FU did not cause breakage in the single chain of DNA. Considering all the results of the research, it is thought that ligand and metal complexes will shed light on the synthesis of new generation drugs as a result of antioxidant and anticancer studies with new *in vivo* studies.

Year 2021, 94 Pages

Keywords: Schiff Base, Metal complexes, 5-Fluorouracil, Antioxidant and Antimicrobial activities, DNA activity

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin boyunca güler yüzü ve tüm içtenlikleriyle, her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen aynı zamanda tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve hazırlanmasında her türlü bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren çok değerli danışman hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ahmet SAVCI'ya, Doç. Dr. Kenan BULDURUN'na, kıymetli zamanını ayırarak sabırla bana faydalı olabilmek için elinden geleni yapan gerektiğinde manevi desteğini de esirgemeyen Doç. Dr. Yusuf ALAN'na,

Tez çalışmam sırasında bilgi ve tecrübesini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Enver Fehim KOÇPINAR'a

Hayatım boyunca hep yanımda olan, her koşulda maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, koşulsuz sevgilerini daima hissettiren sevgili annem Nurhan KIRKPANTUR'a ve babam Cemil KIRKPANTUR'a,

Bu süreçte yanımda olan ve desteğini esirgemeyen Nişanlım Mustafa YERSEL'e, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gülşah KIRKPANTUR

MUŞ-2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 5-Florourasil.....	4
2.2 Schiff Bazları	6
2.3 Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri	7
2.4 Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	8
2.5 Antioksidanlar.....	11
2.6 Antimikrobiyal Aktivite.....	13
2.6.1 Gram pozitif ve gram negatif bakteriler	15
2.6.1.1 Kullanılan gram pozitif test bakterileri	15
2.6.1.2 Kullanılan gram negatif test bakterileri	16
2.6.2 Funguslar	16
2.7 DNA Üzerinde Etki	17
3. KAYNAK TARAMASI	19
4. MATERYAL ve METOT	35
4.1 Kullanılan Materyallar	35
4.1.1 Aletler ve cihazlar	35
4.1.2 Kullanılan kimyasal maddeler	36
4.1.3 Kullanılan çözeltiler.....	36
4.1.3.1 Antioksidan yöntemin belirlenmesinde total indirgeme kuvvet tayini ile ilgili çözeltiler.....	36

4.1.3.2 1,1-Difenil 2-pikril hidrazil (DPPH.) serbest radikalleri giderme aktivitesi tayini	36
4.1.3.3 Kuprak metoduna göre indirgeme kuvveti tayini	36
4.1.3.4 Ferrik tiyosiyanat metoduna göre total antioksidan aktivite tayini.....	36
4.1.4 DNA koruyucu aktivite çalışmasında kullanılan çözeltiler	37
4.2 Kullanılan Metotlar.....	37
4.2.1 Schiff bazı ligandının sentezi ve karakterizasyonu.....	37
4.2.1.1 Metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu	38
4.2.1.1.1 Fe(II) kompleksinin sentez ve karakterizasyonu	38
4.2.1.1.2 Ni(II) kompleksinin sentez ve karakterizasyonu	39
4.2.1.1.3 Ru(II) kompleksinin sentez ve karakterizasyonu.....	39
4.2.2 Schiff bazı ve metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler	40
4.2.2.1 Antioksidan özelliğinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler	40
4.2.2.1.1 Total indirgeme kuvvet tayini.....	40
4.2.2.1.2 1,1-Difenil 2-pikril hidrazil (DPPH.) serbest radikalleri giderme aktivitesi tayini	41
4.2.2.1.3 Kuprak metoduna göre indirgeme kuvveti tayini	41
4.2.2.1.4 Ferrik tiyosiyanat metoduna göre total antioksidan aktivite tayini.....	41
4.2.2.2 Antimikrobiyal özelliğinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler	42
4.2.2.3 DNA üzerindeki etkiye kullanılan yöntemler	43
5. BULGULAR ve TARTIŞMA	45
5.1 Sentez ve Karakterizasyon.....	45
5.1.1 FT-IR	45
5.1.2 UV-Vis and magnetik süseptibilite	46
5.1.3 ¹ H (Proton) ve ¹³ C (Karbon) NMR.....	47
5.1.4 TGA analizi.....	48
5.2 Antioksidan Aktivite.....	49
5.2.1 Ferrik tiyosiyanat metoduna göre total antioksidan aktivite tayini.....	49
5.2.2 Fe ⁺³ indirgeme kuvveti tayini (FRAP).....	51
5.2.3 Cu ⁺² indirgeme kuvveti tayini (CUPRAC)	52
5.2.4 1,1-Difenil 2-Pikril Hidrazil (DPPH·) serbest radikalleri giderme aktivitesi tayini	54

5.3 Antimikrobiyal Aktivite.....	56
5.4 Bileşiklerin DNA Üzerindeki Etkisi	60
6. SONUÇ	63
KAYNAKÇA.....	64
EKLER	77
ÖZGEÇMİŞ	94



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 5-FU'nun molekül yapısı	4
Şekil 2.2 ROT etkileri.....	10
Şekil 2.3 Oksidatif Stres	11
Şekil 2.4 Antioksidanların Sınıflandırılması	12
Şekil 3.1 Sentezlenen Schiff bazı ve Co(II), Cu(II), Zn(II) ve Ni(II) metal kompleksleri	19
Şekil 3.2 Sentezlenen Schiff bazı ve Cu(II), Co(II) ve Ni(II) metal kompleksleri.....	20
Şekil 3.3 Sentezlenen Schiff bazı Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) metal kompleksleri.	20
Şekil 3.4 Sentezlenen Schiff bazı ve Fe(II), Co(II) kompleksleri	21
Şekil 3.5 Sentezlenen Schiff bazı ve Cu(II) ve Ni(II) metal kompleksleri	21
Şekil 3.6 Sentezlenen Schiff bazı Cu(II), Co(II), Mn(II), Zn(II) ve Ni(II) kompleksleri	22
Şekil 3.7 Sentezlenen Schiff bazı ve Cu(II) kompleksi.....	23
Şekil 3.8 Sentezlenen Schiff bazı ve Co(II), Ni(II) ve Cu(II)	23
Şekil 3.9 5-FU ile Ag(I) kompleksinin sentezlenmesi	24
Şekil 3.10 Sentezlenen Schiff bazı ve Mn(II), Ni(II) ve Co(II) kompleksleri.....	25
Şekil 3.11 FU den Sentezlenen Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal kompleksleri	26
Şekil 3.12 Schiff bazından sentezlenen Cu(II), Co(II) ve Ni(II) kompleksleri	27
Şekil 3.13 Schiff bazı ve Mn(II), Co(II) ve Ni(II) geçiş metali kompleksleri.....	28
Şekil 3.14 Schiff bazı Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal kompleksleri	29
Şekil 3.15 Schiff bazı Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal kompleksleri	
Şekil 3.16 Sentezlenen Schiff bazı vePd(II), Fe(II), Zn(II), Mn(II), Cu(II) ve VO(IV) kompleksleri.....	30
Şekil 3.17 Sentezlenen Schiff bazı ve onun Cu(II), Ni(II) ve Co(II) metal kompleksleri	31

Şekil 3.18 Sentezlenen Schiff bazı rutenyum (II) kompleksleri.....	31
Şekil 3.19 Sentezlenen Schiff bazı ve üç yeni rutenyum (II) hidrazon kompleksi	32
Şekil 3.20 Sentezlenen Schiff bazı ve Cu(II), Ni(II), Zn(II) ve Co(II) metal kompleksleri.....	33
Şekil 3.21 Sentezlenen Schiff bazı ve Ni(II), Fe(II) metal kompleksleri	33
Şekil 3.22 Sentezlenen Schiff bazı ve Cd(II), Mn(II), Fe(II),Co(II),Cl(II) metal kompleksleri.....	34
Şekil 4.1 Sentezlenen Schiff bazı ligandı	38
Şekil 4.2 Sentezlenen Fe(II) metal kompleksi.....	38
Şekil 4.3 Sentezlenen Ni(II) metal kompleksi	39
Şekil 4.4 Sentezlenen Ru(II) metal kompleksi	40
Şekil 5.1 Ligand, Metal kompleksleri ve 5-Florurasilin, standart antioksidanlar (BHA ve BHT) ile ferrik tiyosiyanat metoduna göre total antioksidan aktivite sonuçlarının karşılaştırılması.....	51
Şekil 5.2 Ligand, metal kompleksleri, 5-Fu, BHA ve BHT'nin FRAP metoduna göre indirgeme kuvveti sonuçları.....	52
Şekil 5.3 Ligand, metal kompleksleri, 5-Fu, BHA ve BHT'nin CUPRAC metoduna göre indirgeme kuvveti sonuçları.....	53
Şekil 5.4 Sentezlenen ligand, metal kompleksleri ve 5-Fu'nun DPPH serbest radikal giderme aktivitelerinin BHA ve BHT ile karşılaştırılması	55
Şekil 5.5 a) H ₂ O ₂ 'li,b)) H ₂ O ₂ 'siz , Sentezlenen ligand, metal kompleksleri ve 5-Fu'nun DNA üzerine etkisinin karşılaştırılması	61

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 2.1 Reaktif oksijen türlerinin sınıflandırılması.....	9
Çizelge 5.1 5-Fu ve Ligandın test mikroorganizmaları üzerindeki antimikrobiyal etkisi	57
Çizelge 5.2 L-Fe (II) , L-Ni (II) ve L-Ru (II)' nun test mikroorganizmaları üzerindeki antimikrobiyal etkisi	57
Çizelge 5.3 Antibiyotiklerin test mikroorganizmaları üzerindeki etkisi.....	58



SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

cm^{-1}	: Dalga sayısı
d	: Dublet
g	: Gram
m	: Multiplet
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
nm	: Nanometre
<i>o</i>	: Orto
<i>p</i>	: Para
ppm	: Milyonda bir
s	: Singlet
ν	: Gerilme frekansı
λ_{max}	: Maksimum dalga boyu
δ	: Kimyasal kayma
μl	: Mikrolitre

Kısaltmalar

^{13}C -NMR	: Karbon Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
^1H -NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
FT-IR	: Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
UV-Vis	: Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi
LC-MS	: Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
GC-MS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi
DCM	: Diklorometan
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
E.N	: Erime Noktası
KOH	: Potasyumhidroksit
NaOH	: Sodyumhidroksit
K_2CO_3	: Potasyumkarbonat
<i>i</i> -prOH	: İzopropilalkol

Et-OH	: Etilalkol
Met-OH	: Metanol
KOBu ^t	: Potasyum <i>tert</i> -bütoksit
Cs ₂ CO ₃	: Sezyumkarbonat
Et ₂ O	: Dietil Eter
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
KBr	: Potasyum
OPDA	:o-fenilendiamin



1. GİRİŞ

Dünyada kanser vakaları gün geçtikçe artış göstermektedir. Bu sebeple kanser tedavisine yönelik çalışmalar ve araştırmalar da artarak devam etmektedir. Kemoterapik uygulamalar kanser hastalıklarının tedavisinde çok önemli bir yer teşkil etmektedir. Bu kapsamda yeni anti tümör özelliğe sahip bileşiklerin sentezinin yapılması araştırmaların temelini oluşturmaktadır (Osowole, 2012; Balcı, 2019).

Laboratuvar ortamında sentezlenen ilaçlarla yapılan tedavi kemoterapi olarak adlandırılır. Kanserli hücelere etki eden kemoterapi ilaçları, aynı zamanda sağlıklı olan hücelere de etki etmektedir. (Kintezel, 2001). Bu yüzden kemoterapi tedavisi hastanın hem diğer hastalıklara karşı hassas hale gelmesine, hem de bağışlık sisteminin zayıflamasına neden olmaktadır. Bu önemli yan etkilerin sebebi kemoterapi ilaçlarının kanserli dokuya özgü etki göstermemesinden kaynaklanmaktadır. Karşılaşılan bu durumlar kemoterapi yönteminin dezavantajları arasında yer alır. Bu dezavantajlar, akut ya da kronik olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca birçok organ ve sistem üzerine de toksik etkileri bulunmaktadır (Dirksen, 2007; Eti, 2014; Ataş, 2015).

KontROLSÜZ çoğalan hücre bölünmelerinin önüne geçebilmek ve bu hücrelerin canlılığının çeşitli fonksiyonlarına verdiği zararı önleyebilmek için birçok kanser ilacına başvurulmaktadır. Bununla birlikte mevcut kemoterapi ilaçlarının yan etkilerini azaltmak ya da tamamen ortadan kaldırmak amacıyla yeni bileşiklerin sentezlenmesi, günümüzün popüler araştırma konuları içinde yer almaktadır (Ataş, 2015). Bu amaçla mevcut ilaçların farklı şekillerde türevlendirilmesi ve bunlara yeni metallerin bağlanarak etkilerinin gözlenmesi tercih edilen sentez şekillerindedir (Sadhna, 2002; Xiaoyog, 2003). Antikanser ilaçlardan birisi olan, piyasada kolayca bulunabilen, ekonomik ve kanser tedavisinde etkili olan 5-florourasil (5-FU), birçok tümörün tedavisinde tek başına veya diğer ilaçlar ve hormonlarla kombinasyon halinde kullanılmaktadır (Yüksel, 2019).

5-FU'dan sentezlenen önemli bileşik gruplarından bir tanesi Schiff bazlarıdır (Liu, Cai, Li, Qin ve Hu, 2012). Schiff bazlarının birçok bilimsel yayında antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, anti-inflamatuar, antitümör, antioksidan, DNA bağlanma ve anti-HIV aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Bagihalli ve Patil, 2010).

Halojen grupları ve bunların metal komplekslerini içeren Schiff bazları, biyolojik aktivitelerinden dolayı özel bir ilgi alanına sahiptir. Ayrıca, son yıllarda metal bazlı ilaçlar da tıbbi alanda büyük önem kazanmıştır. Son zamanlarda, *in-vitro* ve *in-vivo* olarak çok sayıda metal kompleksi kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve değerlendirilmiştir. Bazıları ise klinik çalışmaların farklı aşamalarında. Bu kompleksler arasında platin (Pt(II) ve Pt(IV)), rutenyum (Ru(II) ve Ru(III)), altın (Au(I) ve Au(III)) ve titanyum (Ti(IV)) kompleksleri en çok çalışılan metallerdir (Muhammad, 2014). Metal bazlı ilaçlar, diyabet, kanser, antiinflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadırlar (Mohamed ve ark., 2009). Metal-Schiff bazı kompleksleri, kimyasal ve fiziksel özellikleri bakımından ve çok sayıda bilimsel alandaki geniş uygulama alanlarından dolayı büyük ilgi alanı haline gelen bir bileşikler sınıfıdır (Zhang, 2019).

Metal iyonları ile oluşturulan bileşikler güçlü bağlanma yeteneğine sahiptir (Gondia, 2019). Geçiş metal kompleksleri, organik bileşiklere nazaran daha iyi özellikler göstermektedirler. Şöyle ki, organik moleküller tetrahedral, düzlemsel veya lineer yapılarla sınırlı iken, geçiş metalleri oktahedral, kare düzlem, kare piramidal ve trigonal-bipiramidal gibi çeşitli geometrilere sahip olabilmektedirler. Bu özelliğe sahip olma, metal bileşiklerinin yapısal çeşitliliğini arttıran bir etki oluşturmaktadır. Bu yapısal çeşitlilik ise ilaç sanayisinde gelişmişliği artırmada önemlidir (Turan ve ark., 2019).

Bu çalışmanın amacı, kanser tedavisinde önemli uygulama alanları olan 5-FU ilacından Schiff bazı ve onun Fe(II), Ni(II) ve Ru(II) metal komplekslerini sentezleyerek bileşiklerin biyolojik aktivitesini araştırmaktır. Bu amaçla, 5-FU metanol çözeltisi içerisinde *o*-fenilendiamin ile reaksiyona tabi tutularak Schiff bazı ligandı sentezlendi. Daha sonra sentezlenen Schiff bazı ligandı ve metal tuzları kullanılarak Fe(II), Ni(II) ve Ru(II) metal kompleksleri uygun koşullarda elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV-Vis, TGA, kütle spektroskopisi, FT-IR, manyetik süseptibilite ve elemental analiz teknikleri ile karakterize edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatıldıktan sonra Schiff baz ligandı ve bu ligandın metal komplekslerin (Fe(II), Ni(II) ve Ru(II)) antioksidan özellikleri, farklı antioksidan tayin yöntemleri (total indirgeme kuvvet tayini (FRAP), radikal giderme aktivitesi(DPPH), Cu(II) iyonu indirgeme metodu (CUPRAC) ve total antioksidan aktivite tayini) ile araştırıldı. Ayrıca elde edilen ligand ve metal komplekslerinin bazı

test bakterileri ve fungusları (mantar) üzerinde etkileri, oyuk agar yöntemi ile incelendi. En son olarak bu ligand ve metal komplekslerinin DNA bağlanma aktivitesinin incelenmesi amacıyla, *pBR322* DNA'sı ile muamele edilip jel elektroforez yöntemi ile DNA'nın hangi formda olduğu araştırıldı. Tüm bu elde edilen verilerin sonuçları, standart madde olarak 5-FU'nun sonuçları ile kıyaslandı. Elde edilen veriler neticesinde bu araştırmanın, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların geliştirilmesine ve yeni kimyasal ürünlerin sentezlenmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

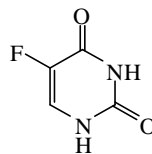


2. GENEL BİLGİLER

2.1 5 Florourasil

Son yıllarda ilaç direnç mekanizmalarının geliştirilmesine karşı farmakolojik ajanlar önemli bir rol oynamaktadır. Pirimidin bazlı florlu organik moleküller, yeni kanser tedavilerinin geliştirilmesi açısından iyi bir performans göstererek dikkatleri üzerine çekmiştir (Balcı, 2019).

Fluoropirimidin türevi olan 5-FU (Şekil 1), 1957’de Dr. Charles Heidelberg’in, sıçan hepatoma hücrelerinin urasili, normal sıçan intestinal mukoza hücrelerine göre daha etkin kullandığına dair gözlemler neticesinde sentezlenmiştir. Bu bulgu, urasil metabolizmasının, kanser kemoterapisi için de potansiyel hedef olabileceği fikrini ortaya atmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı antikanser bir ilaç olan 5-FU, urasilin, C5 atomuna bağlanan hidrojenin ikame edildiği F atomu tarafından, hedeflemek için kullanıldığı, bilinen en iyi floropirimidindir. 5-FU, mide, bağırsak kanseri, meme kanseri, baş ve boyun kanseri de olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavisi için kullanılmaktadır (Balcı, 2019). Pirimidin antimetaboliti olan 5-FU ilacı genetik polimorfizm gösteren dihidroprimidin dehidrogenaz enzimi ile metabolize edilir. Etkinliğini artırmak için lokovorin kullanılır. Dihidropirimidin dehidrogenaz enzimi genetik olarak yetersiz olanlarda, kemik iliği depresyonu, mukozit, nörotoksisite, el-ayak sendromu ve koroner damarlarda vazospazm gibi yan etkiler gözlenir (Nağcivan, 2019). 5-FU’nun, antikanser (Feriçok, 2014) antiviral (Pilkington, 1970; Özbülbül, 2006), antibakteriyel (Costamagna, 1992), anti-inflamatuvar (Vertessy, 2009; Heidelberg, 1957) ve antitümör aktivitelerinin (Weinberg, 1986; Gradishar ve Vokes, 1990) olduğu yapılan çalışmalarla bulunmuştur.



Şekil 2.1 5-FU'nun molekül yapısı

Kemoterapi ilaçları arasında sık kullanılan ilaçlardan birisi 5-FU'dur. 5-FU, tek başına uygulandığında, ileri kolorektal kanseri tedavisinde % 10-15 oranında etkili iken diğer antitümör ilaçlar ile kombinasyonunda % 40-50 oranında etkili olabilmektedir (Giacchetti ve ark., 2000; Douillard ve ark., 2000; Balcı, 2019). Ayrıca, 5-FU yaygın olarak radyosensitize edici bir ajan olarak kullanılır (Heidelberger, 1957; Vokes, 1990). 5-FU'nun yaygın klinik toksisiteleri, kemik iliği hematopoietik hücreleri ve gastrointestinal mukozal hücreler gibi hızla bölünen dokuları etkiler. 5-FU'nun toksisitesi doz, program ve uygulama yoluna bağlı olarak oldukça tahmin edilebilir (Gradishar ve Vokes, 1990). 5-FU'nun yarı ömrü 15 dakikadır ve çoğunlukla intravenöz (İV) uygulanır. 5-FU, yıkım enzimi olan dihidropirimidin dehidrogenaz (DPYD) bağırsak mukozasında yüksek oranda bulunur ve ilacın biyoyararlanımını değiştirdiğinden oral olarak verilmemelidir (Yüksel, 2019).

Bir urasil analogu olan 5-FU bir antimetabolittir (Longley ve ark., 2003). 5-FU, hücrelere urasilin taşıma sistemi aracılığıyla girer. Hücre içerisinde çeşitli, aktif metabolitlerine dönüştürülerek, floro deoksi üridin monofosfat (FdUMP), floro deoksi üridin trifosfat (FdUTP) ve floro üridin trifosfat (FdUTP) RNA sentezi fonksiyonunun inhibisyonuna, timidilat sentaz aktivitesinin inhibisyonuna ve hücre döngüsünde S fazına etki ederek DNA hasarına neden olur (Correia ve ark., 2018).

5-FU'nun önemli tedavi edici etkilerinin yanı sıra çeşitli yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yan etkilerinin şiddeti kişiden kişiye değişebilir (Electronic Medicines Compendium, 2019). 5-FU ilacının canlı hücrelerde vücuttaki serbest radikal oluşumunu gideremediği ve oksidatif strese yol açtığı, bu yüzden çeşitli hastalıklara neden olduğu yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (Shibashi ve ark., 2021). Çok fazla gözlenen yan etkiler içerisinde, nefes darlığı ve solgun görünüm, kanama ve morarma riskinde artış, ishal, kalp sorunları ve kandaki ürik asit seviyesinde artış, boğaz iltihabı, iştah kaybı, saç kaybı, yorgunluk, avuç içi ve ayak tabanlarında ağrı, ciltte kızarıklık ve soyulma vb. sayılabilir (Çakur ve ark., 2006). Ayrıca, heyecanlı hissetmek, hızlı göz hareketi, iltihaplanma, tıkanmış gözyaşı kanalları, bulanık görme, sulu gözler ve çift görme gibi göz problemleri, baş ağrısı ve baş dönmesi, titreme, sert ve yavaş hareketler (Parkinson hastalığının belirtileri), uyumakta zorluk, düşük kan basıncı, karaciğer hasarı, döküntü, kuru cilt, güneş ışığına karşı artan hassasiyet, kurdeşen, cildin koyulaşması gibi cilt problemleri, ağrı, tırnak ve tırnak yatağının rengindeki

değişiklikler, tırnak problemleri, az gözlenen yan etkileri olarak gözlenebilir (Electronic Medicines Compendium, 2019).

2.2 Schiff Bazları

Schiff bazları Alman kimyacısı Hugo Schiff tarafından ilk kez 1860'da elde edilmiştir (Schiff, 1869). Schiff bazlarının, ligand olarak kullanılmaya başlanması Pfeiffer tarafından 1930'lara dayanmaktadır (Pfeiffer ve ark., 1933). Schiff bazları, herhangi bir primer aminin belirli koşullar altında bir aldehit veya bir keton ile reaksiyonu sonucu oluşur. Yapısal olarak, bir Schiff bazı karbonil grubunun (C=O) bir imin veya azometin grubu ile değiştirildiği bir aldehit veya ketonun azot analogudur (Abu-Dief ve Mohamed, 2015).

Ketonların primer aminlerle reaksiyonundan Schiff bazı oluşturmak zorlu ve emek isteyen bir süreçtir. Bu süreçte, en doğru çözücü ve katalizörün seçilmesi, pH aralığının ve tepkime sıcaklığının uygun bir şekilde seçilmesi sentezin verimli bir şekilde yapılması açısından çok önemlidir. (Ağaoğlu, 1999). Bunun yanında, polimerizasyon reaksiyonu, tiyonil klorürün indirgenmesi, organik bileşiklerin oksidasyonu, ketonların indirgenme reaksiyonu, aldol reaksiyonu, Henry reaksiyonu, alkenlerin epoksidasyonu, ketonların hidrosililasyonu, bis (indolil) metanların sentezi ve Diels-Alder reaksiyonu olmak üzere çeşitli reaksiyonlarda katalizör gibi biyolojideki uygulamaları hakkında birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Abu-Dief ve Mohamed, 2015).

Kemoterapi alanında aromatik aminlerin Schiff bazı komplekslerinin birtakım kimyasal reaksiyonlar ile farklı substratlara oksijen taşıyıcı olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte bu komplekslerin tarım alanlarında, polimer teknolojisinde yapılarındaki bazı grupların özelliklerinden dolayı anti-statik madde olarak boya endüstrisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Özbülül, 2006). Schiff bazından elde edilen bileşiklerin tıp dünyasında antikanser aktivite gösterdiği için önemiyetinin giderek artmaktasından dolayı kanserle mücadelede reaktif olarak kullanılması araştırılmaktadır (Tuna ve Altay, 2018).

Son zamanlarda Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri kimyacılar tarafından sıkça çalışılan konuların başında gelmektedir (Kou ve ark., 2004).

Schiff bazlarının ve onların metal komplekslerinin çeşitli nicel ve nitel analizlerinde, ilaç ve boya endüstrisinde, radyoaktif maddelerin zenginleştirilmesinde

ve plastik sanayi gibi sanayi gruplarında kullanımının artması, biyokimyasal aktiviteleri nedeniyle bu grup bileşiklerin sentezlenmesine yönelik araştırmalar giderek artmaktadır (Feriçok, 2014).

2.3 Schiff Bazlarının Metal Kompleksleri

Merkezde bir atom veya iyon ile buna bağlanmış farklı sayıda yüklü veya yüksüz gruplardan meydana gelen bileşiklere koordinasyon bileşiği veya kompleks denir. Merkezdeki atoma bağlı yüklü veya yüksüz gruplara da ligand denir. Kompleks bileşiklerde ligandlar merkez atoma donör atom denilen atomlar ile bağlanır. Ligandlar yapılarına bağlı olarak bir donör atomuyla bağlanabildiği gibi, iki veya daha çok sayıda donör atomuyla da bağlanabilir (Tunalı ve zkar, 1993).

Yapılarında bulunan azometin/imin ($C=N$) grubundan dolayı Schiff bazları potansiyel olarak ligand özelliği gösterirler. Azometin bağındaki azot atomunun ortaklanmamış veya bağ yapmamış elektron çifti taşıması bu grubun bazik karakterde olmasına sebep olur. Lewis bazı, Lewis eklenme ürününü oluşturmak için Lewis asidine elektron çifti veren türdür. Bu nedenle koordinasyon bileşiklerini oluşturabilmek için azometin grubu Lewis bazı gibi davranarak çiftleşmemiş bir elektrotunu metal iyonuna aktarır. $C=N$ bağının en bilinen özelliklerinden birisi metallerle kompleks oluşturmasıdır. Bu bağın bir diğer özelliği de yeterli bazlığa sahip olmamasıdır ki bu durum metallerle kararlı bileşikler oluşturmak için gereken bir özelliktir (Bingöl, 2019).

Son yıllarda *in-vitro* ve *in-vivo* olarak çok sayıda metal kompleksi kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve değerlendirilmiştir. Bu kompleksler arasında platin (Pt(II) ve Pt(IV)), rutenyum (Ru(II) ve Ru(III)), altın (Au(I) ve Au(III)) ve titanyum (Ti(IV)) kompleksleri en çok çalışılan metallerdir (Muhammad ve Guo, 2014).

Bazı Schiff bazı komplekslerinin farklı uygulama alanları bulunmaktadır. Örneğin platin kompleksinin antitümör aktivite gösterdiği (Kuduk-Juworska, 1994), kobalt komplekslerinin oksijen taşınması ve ayrılması reaksiyonları için, oksijen taşıyıcı model olarak kullanıldığı (Felicio ve ark., 2001), demir komplekslerinin katodik oksijen indirgenmesinde katalizör olarak kullanıldığı (Gaber ve ark., 1989) bakır komplekslerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği (Ready ve Lingappa, 1994), mangan ve rutenyum komplekslerinin suyun fotolizini katalizlediği (Salman ve ark., 1991) yapılan çalışmalarla bulunmuştur. İlaç kimyasında Schiff bazları en çok kullanılan uygulama alanlarından biridir (Gürbüz, 2020). Günümüzde birçok bilim insanı,

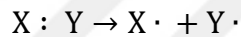
antioksidan, antimikrobiyal ve DNA bağlama aktiviteleri yönünden Schiff bazlarının daha etkili olduğunu yapılan çalışmalarda bildirmişlerdir (Turan ve ark., 2019).

2.4 Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

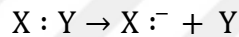
Serbest radikaller hücrel metabolizmanın çalışması sırasında doğal olarak ortaya çıkan, aşırı miktarda arttıklarında ise hücrenin yaşamını tehdit eden ürünlerdir. Serbest radikaller, son yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunduran atom ya da moleküllerdir. Yarılanma ömürleri çok kısa olan bu moleküller oldukça reaktifler (Köse, 2021).

Serbest radikaller başlıca üç şekilde oluşmaktadır (Şahin, 2020)

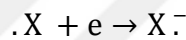
a) Kovalent bağların homolitik kırılması ile:



b) Normal bir molekülün elektron kaybetmesi veya heterolitik bölünmesi ile:



c) Normal bir moleküle elektron transferi ile:



Serbest radikallerin çoğu oksijenin indirgenmesi ile oluşur. Bir veya daha fazla sayıda çiftlenmemiş tek elektron içeren Serbest radikaller, inorganik veya organik (pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötr) moleküller olabilir. (Halliwell & Gutteridge, 1990).

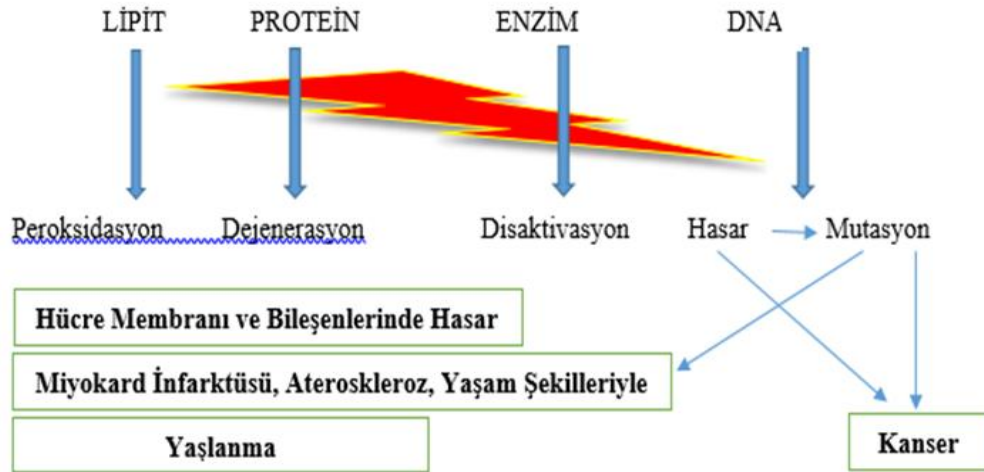
Biyolojik sistemlerde en zararlı radikaller oksijen kaynaklı radikaller olup, serbest oksijen radikalleri (SOR) ya da reaktif oksijen türevleri ROT olarak adlandırılırlar (Halliwell ve Gutteridge, 2015).

ROT dış orbitallerinde eşleşmemiş elektronları bulunduran, radikal ve radikal olmayan türleri içeren reaktif moleküllerdir (Hecht ve ark., 2016). ROT esas olarak hem fizyolojik hem de patolojik koşullar sırasında mitokondri tarafından üretilir, yani O_2^- hücrel solunum, lipooksijenazlar (LOX) ve siklooksijenazlar (COX) tarafından araşidonik asit metabolizması sırasında ve endotelial ve enflamatuar hücreler tarafından oluşturulabilirler (Al-Gubory ve ark., 2012). Reaktif oksijen türevleri; elektron eksikliği nedeniyle kolaylıkla elektron alışverişi yapabilenler (radikaller) ve elektron eksikliği olmamasına rağmen başka moleküllerle radikallere oranla daha zayıf bir şekilde birleşenler (non-radikaller) olmak üzere iki gruba ayrılırlar (Akkuş, 1995).

Çizelge 2.1 Reaktif oksijen türlerinin sınıflandırılması

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Süperoksit radikal ($O_2^{\cdot-}$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil radikal (OH^{\cdot})	Lipit hidroperoksit (LOOH)
Alkoksil Radikal (LO^{\cdot})	Hipoklorik asit (HOCl)
Peroksil radikal (LOO^{\cdot})	Singlet oksijen (1O_2)
Nitrik Oksit Radikali (NO^{\cdot})	

Yüksek konsantrasyonlarda ROT; lipitler, membranlar, proteinler ve nükleik asitler gibi hücrel yapılar hasar verebilirler (Valko ve ark., 2006). ROT, genellikle kemoterapötik ilaçlara cevap olarak hücreler tarafından salınır ve sitotoksik olup DNA hasarına yol açabilmektedirler (Focaccetti ve ark., 2015). Serbest radikal haline gelen atom veya molekül kararlı bir hale gelebilmek için üzerindeki elektronu hızlıca aktarma ihtiyacı duyar. Oksidan/antioksidan arasındaki dengenin, oksidanlar lehine kaymasına "oksidatif stres" denir. Oksidatif stres sonucu meydana gelen hasarlar, diyabet (Akkuş, 1995), akciğer hasarı (Yen ve ark., 2009), nörodejeneratif hastalıklar (Samar ve ark., 2013), katarakt, romatoid artrit (Marei ve ark., 2016) ve kanser (Srinivasan ve ark., 2018) gibi birçok hastalıklara neden olabilirler. Hastalıkların patofizyolojisinin büyük kısmında inflamasyon kadar ROT önemli rol oynarlar. Şekil 2.'de ROT'un etkileri gösterilmektedir (Gürsoy, 2008).



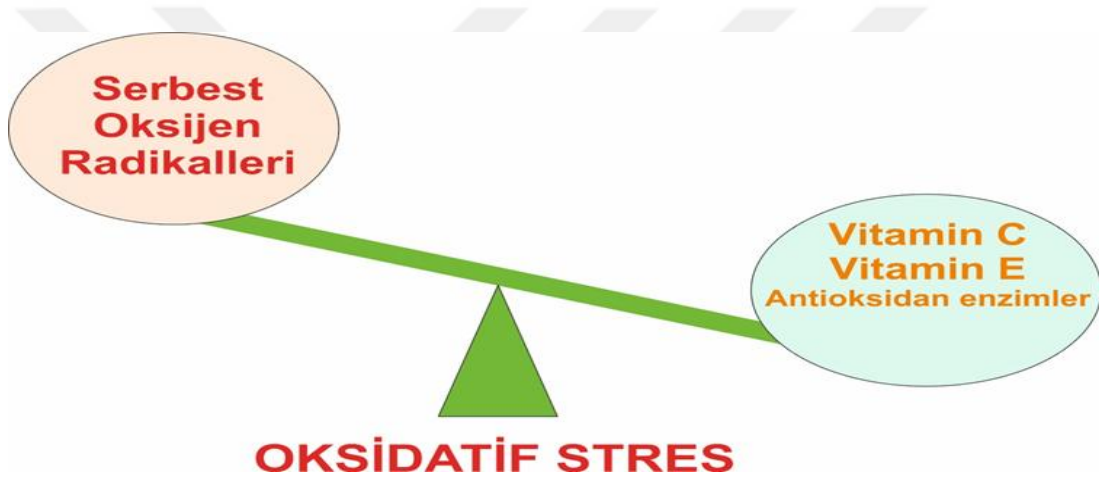
Şekil 2.2 ROT etkileri

Organizmanın yaşaması için gerekli olan oksijen, çeşitli çevre kirleticileri, pestisitler, radyasyon, çeşitli tıbbi tedavi metotları (Kemoterapi) gibi birçok etkenden dolayı değişime uğrayarak serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu gibi etkileri en aza indirebilmek için organizmaların septik etkilerine karşı müdafaasında savunma mekanizmaları gereklidir. (Fridovich, 1975). Hücrelerde oluşan serbest radikallerin giderilmesi antioksidan sistem ile gerçekleşir. Hücrelerde antioksidan sistemde bir sorunun yaşanması durumunda serbest radikaller ortamda artış götorecektir bu da hücrelerdeki dengeyi olumsuz etkileyecektir (Köksal, 2007).

Oksidatif stres mekanizmasında oluşan dengesizlik (Şekil 3) organizmanın yapı taşları olan protein, lipit, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimlerin bozularak doku hasarına sebep olması anlamına gelmektedir (Serafiini ve Del Rio, 2004). Ayrıca DNA'nın oksidatif hasara uğramasından dolayı çeşitli kanser türleri, hareket bozuklukları (Parkinson Hastalığı) ve beyin fonksiyonlarının işlevini yitirmesi gibi birçok hastalığa neden olduğu bildirilmiştir. (Evans ve ark., 2004).

İndirgeyici ve oksitleyici (redoks) durumunun düzenlenmesi; hücre canlılığı, aktivasyonu, proliferasyonu ve organ fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. Hücrelerde oluşan oksidatif stres; nörolojik bozukluklara, kansere, (Jenner, 2003; Lyras ve ark., 1997), hipertansiyona, ateroskleroz, iskemi/reperfüzyon (Dhalla ve ark., 2000) idiyopatik pulmoner fibroz, akut solunum sıkıntısı sendromuna, kronik obstrüktif akciğer hastalığına, diyabete (Asami ve ark., 1997) ve astım (Andreadis ve ark., 2003) gibi hastalıklara neden olabilir.

Oksidatif stres, aşırı serbest radikal üretimi ve/veya düşük antioksidan savunması olduğunda ortaya çıkar, bu da biyomoleküllerin yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olan kimyasal değişimlerine yol açar (Hoake ve Pastorino, 2002). Oksidatif hasara neden olan kanser, inflamasyon artriti, diyabet ve ateroskleroz gibi insan hastalıklarında önemli bir patolojik rol oynar (Halliwell, 1991). Schiff bazlarından oluşturulan yeni platin bazlı metal komplekslerin klinik olarak kullanılan platin bazlı antikanser ilaçlara alternatif, olarak iyi derecedeetki gösterdiği bildirilmiş bu gibi çalışmalar ışığında yeni kemoterapötik metal bazlı komplekslerin keşfedilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir (Kılıç, 2020).



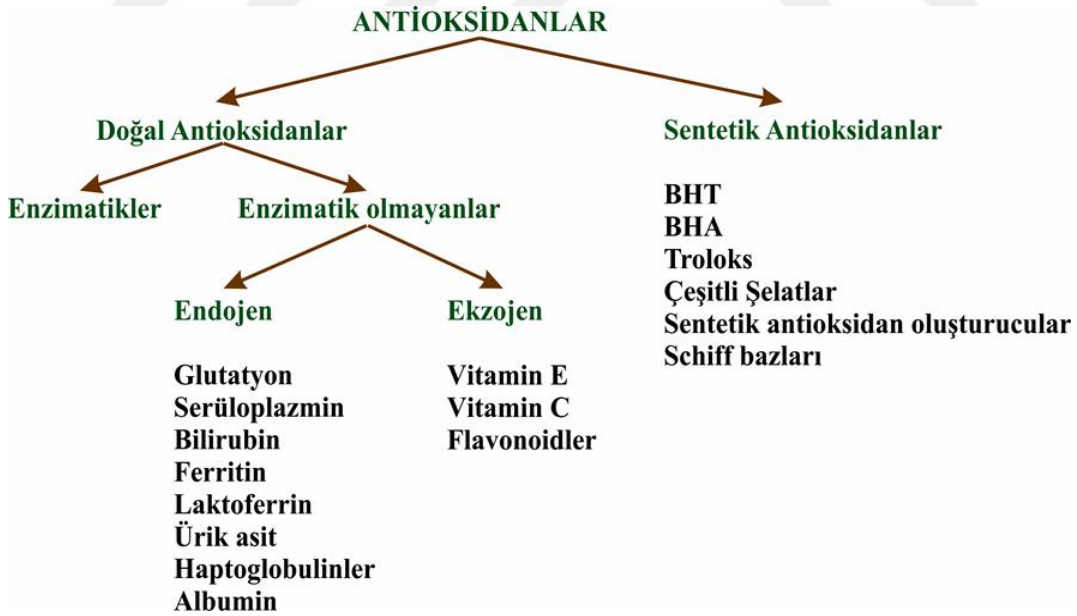
Şekil 2.3 Oksidatif Stres

2.5 Antioksidanlar

Okside olabilen bir maddenin oksidasyonunu azaltma veya engeleyebilme yeteneğine sahip olan maddelere antioksidan denir (Rikans ve Hornbrook, 1997; Şahin, 2011). Organizmada oksidanların seviyesi ve antioksidanların gücü denge halindedir. Oksidanların belirli bir düzeyin üzerinde oluşması ya da antioksidanların yetersiz kalması halinde, reaktif oksijen türleri hücre içi protein, lipit, karbonhidrat, nükleik asit ve enzimlerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açarlar (Yu, 1999). Ayrıca, çeşitli uyarılarla uyarılan ve organizmanın antioksidan kapasitesini aşan aşırı ROT üretimi, iltihaplanma, diyabet, genotoksisite ve kanser gibi çeşitli patofizyolojik süreçlere yol açar (Gülçin ve ark., 2004).

Antioksidanlar ROT'un yarattığı bozucu etkiyi onarmak için toplayıcı etki (Otani ve ark., 2001), bastırıcı etki (Hegy ve ark., 1994), zincir kırıcı etki (Stocker, 2004) ve düzeltici etki (Akkuş, 1995) olmak üzere 4 farklı yolla etki gösterir.

Doğal antioksidanlar ve sentetik antioksidanlar olmak üzere antioksidanlar, iki grupta incelenebilir. Doğal antioksidanlar genellikle tahıllarda, baklagillerde, yeşil bitkilerde bol miktarda bulunmaktadır. Gıdaların raf ömrünü uzatmak ve çabuk sonuç vermesinden dolayı sentetik antioksidanlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra biyolojik sistemlerde enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar vardır. Enzimatik antioksidan olan Glutasyon Redüktaz (GR), Süperoksit Dismütaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), Glutasyon-S-transferaz (GST) enzimleri genellikle serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücresel bileşenlere verdiği zararı azaltmaya, enzimatik olmayan antioksidanlardan C vitamini, E vitamini, bilirubin ise oksijen radikeline yakalayıp zararı azaltmaya çalışır. Antioksidanlar temelde endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılırlar (Şekil 4) (Yavaşer, 2011). Hücreler, kendilerini ROT kaynaklı hücresel hasarlardan korumak için esas olarak SOD, CAT ve GPx gibi enzimatik bileşenlere dayanan bir antioksidan savunma sistemi kullanırlar (Deponte, 2013).



Şekil 2.4 Antioksidanların Sınıflandırılması

Canlılar reaktif oksijen türlerine karşı kendilerini savunmak amacıyla kompleks ve karmaşık antioksidan sistemleri geliştirmiştir. Bu antioksidan sistemler vasıtasıyla canlılar vücutlarındaki organ ve hücre sistemlerini koruma altına almışlardır (Sernikli,

2015). Vücuttaki oksidatif stres, eksojen antioksidanlarla takviye ile hafifletilebilir. Bununla birlikte, birkaç sentetik antioksidan, karaciğer hasarı ve karsinogenez, özellikle sentetik antioksidanların uzun süreli uygulanması gibi potansiyel yan etkiler göstermiştir (Muriel ve Rivera-Espinoza, 2008). Antineoplastik ilaç olan 5-FU gibi ilaçlar canlı hücrelerde oksidatif stres oluşumuna meydan vermektedir. Kemoterapi uygulamaları sırasında hücrelere saldırabilen çok sayıda serbest radikal açığa çıkmaktadır bu da oksidatif stresi tetiklemektedir, dolayısıyla biyolojik sistemde çeşitli yan etkilere neden olmaktadır. Kanser hastalarına uygulanan kemoterapi tedavisinde kullanılan antioksidanlar, oksidatif stres sonucu oluşan serbest radikallerin oluşumunu en aza indirerek tedavi sürecini olumlu yönde etkileyebilir (Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2011). Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri ROT'nin giderilmesinde çok muazzam bir rol oynar ve bu nedenle antioksidan özellik gösterirler (Li ve ark., 2013).

2.6 Antimikrobiyal Aktivite

Mikroorganizmaları öldüren veya üremelerine engel olan; sentetik olarak üretilmiş, ya da doğal kimyasal maddeler antimikrobiyal madde olarak adlandırılmaktadır (Madigan ve ark., 2010). Antimikrobiyaller mikroorganizma kaynaklı enfeksiyon hastalıkları tedavisinde kullanım yeri olan ilaçlar olarak bilinmektedir.

Antibiyotiklere benzer seviyede etkiye sahip olan, bunun yanında sentetik olarak sentezlenen kimyasal bileşiklere de “kemoterapötik ajanlar” adı verilmektedir Bunlara örnek olarak Sülfonamid grubu örnek verilebilir (Çelik, 2018).

Antimikrobiyal maddeler, mikroorganizmaların çeşitli yapı ve işlevleri üzerine beş farklı yoldan etki etmektedir (Ünlü, 2016).

1. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek ve otolitik (bakteri hücrelerini parçalayan) enzimleri aktive ederek etki gösteren antibiyotikler: Hücrede bu yapıya etki eden antibiyotikler genellikle peptidoglikan tabakanın sentezinde görev alan enzim ve molekülleri inhibe eder. Penisilininde içerisinde yer aldığı β (Beta)-laktam grubu antibiyotikler hücre duvarını etkileyen antibiyotikler arasında en büyük gruptur (Wright, 2003). Penisilinler, Basitrasinler, Sefalosporinler ve Vankomisinler bu grup içerisinde yer almaktadırlar (Aksoy, 2019).

2. Hücre zarı işlevini inhibe ederek etki eden antibiyotikler: Bunlar hücre zarının geçirgenliğini arttırıp sitoplazma içindeki genellikle aminoasit, nükleotitler gibi bileşiklerin dışarı çıkmasına ve dolayısıyla mikroorganizmanın ölümüne sebep olurlar. Bu grupta yer alan antibiyotikler hücre zarının geçirgenliğini olumsuz yönde etkiler. Hücre duvarının daha kalın olması sayesinde Gram pozitif bakteriler bu grup antibiyotiklerden Gram negatif bakteriler kadar etkilenmezler, ayrıca bakteri hücrelerinin hücre zarı fonksiyonları ile memeli hücrelerinin hücre zarı fonksiyonları benzerlik gösterdiğinden dolayı bu grupta bulunan antibiyotiklerin kullanımı organizma açısından tehlike arz etmektedir (Cohen ve ark., 2010). Bu grupta Polimiksinler, Amfoterisin B ve Gramisidin bu grupta yer almaktadırlar (Aksoy, 2019).

3. Bakteri hücrelerinin ribozom organelinde gerçekleşen protein sentez mekanizmasını yok etmeye çalışan antibiyotikler: Aminoglikozidler ve Tetrasiklinler ribozomların protein sentezi sırasında kullandıkları 30S bölgelerine tutunarak; Eritromisin, Klindamisin ve Kloramfenikolün ribozomların protein sentezi sırasında kullandıkları 50S bölgelerine tutunarak protein sentezini durdurmaktadır (Uslu, 2012).

4. Bakterilerin DNA ve RNA sentezini (nükleik asid sentezini) inhibe ederek etki eden antibiyotikler: Bu grupta yer alan Rifamisinler, DNA'ya bağlı olan RNA alt birimindeki β polimeraz enzimine bağlanarak mRNA sentezini engellemektedirler. Rifamisin dışında, Kinolonlar, Metronidazoller ve Nitrofurantoinler de bu grupta bulunmaktadır (Çelik, 2018).

5. Bakteriye antimetabolitler denilen ve intermedier metabolizmayı inhibe ederek etki eden antibiyotikler: Bunlar yapıcı substratlara benzerler ve enzimlerin üzerindeki etkin kilit bölgelere geçmek için onlarla yarışarak bakterilerin yaşamsal metabolizması için gerekli bazı maddelerin yapısında bozulmalara neden olurlar. Sülfonamidler, Sülfonlar, İzoniazid, Trimetoprim ve Ethambutoller bu grupta yer almaktadırlar (Uslu, 2012; Aksoy, 2019). Antimetabolitler, DNA sentezinin gerçekleşmesini sağlayan biyolojik katalizöleri yok ederek ya da DNA/RNA ile biraraya gelerek hücre bölünmesini durdururlar (Yüksel, 2019). Bu grup ilaçların direkt olarak DNA ile etkileşime girmek yerine DNA'nın replikasyonunu inhibe ederek kanser hücrelerinin ölümüne yol açtığı bildirilmiştir.

Schiff bazları üzerine yapılan araştırmalarda gözlemlendiği kadarıyla farklı oranlarda antimikrobiyal etki göstermektedir (Yılmaz ve Çukurovalı, 2003). Aminoasit

türevi bazı Schiff bazlarının, çeşitli metal komplekslerinin *E. coli*, *P. mirabilis*, *S. aureus* ve *S. faecalis* üzerinde etki gösterdiği (Rao ve Reddy, 1990). Bazı azot-kükürt donor ligandlarının antimikrobiyal önemli antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu (Kim ve Lee, 1992), yine bazı aminoasit Schiff bazlarının antibakteriyal ve antifungal etki gösterdiği (Sharma ve Dubey, 1994) ve 4-hidroksi salisilaldehit ve L-alaninden oluşan Schiff bazı komplekslerinin farklı mikroorganizmalar üzerinde ligandan daha iyi antibakteriyal etkilere sahip olduğu (Chohan, 2002) gözlenmiştir.

2.6.1. Gram pozitif ve gram negatif bakteriler

Hücre duvarının gram boyama tekniği ile boyanması sonrasında gösterdikleri renge göre bakterileri gram-pozitif bakteriler ve gram-negatif bakteriler olarak iki gruba ayrılabilir (Gürsel, 2015).

Gram negatif ve gram pozitif bakterilerin yapısında sitoplazma zarı, peptidoglikan tabakası, flagella (kamçı), pili (fimbria), kapsül, kromozom ve plazmid DNA ortak olarak bulunur (Aksoy, 2019).

Gram pozitif bakterilerin hücre duvarlarında lipopolisakkarit tabakası, dış zarları, zarın yapısında olan por ve periplazmik aralık yoktur ama gram negatif bakterilerde bu özellikler vardır. Gram negatif bakterilerde teikoik asit ve spor bulunmazken gram pozitif bakterilerde bulunur. Ayrıca gram pozitif bakterilerde lizozom enzimi etkilidir fakat gram negatif bakterilerde lizozom enzimi etkili değildir (Aksoy, 2019).

2.6.1.1 Kullanılan gram pozitif test bakterileri

B. subtilis: Aaerob, gram pozitif ve patojendirler. Kenarları birbirine karşılıklı olan, ucu künt veya yuvarlak ve vejetatif formları düz olan basilllerdir. (Ustaçelebi, 1999). Normalde saprofit olmasına rağmen doğrudan doku veya göz içerisine girmesi sonucu göz hastalıklarına sebep olabilirler. Gıda kaynaklı zehirlenmelere sebep olabileceği ve ekmeğin yumuşamasına neden olabileceğinden bahsedilmektedir (Çelik, 2018).

S. aureus: 0,5-1,5 µm genişliğinde, yuvarlak, tüm hücreleri uniform, sporlu olmayan ve hareketsiz gram pozitif, patojen koklardır (Bilgehan, 2004). İltihaplı enfeksiyonlar, gıda zehirlenmeleri, solunum yolu enfeksiyonları gibi sağlık sorunlarına sebep olduklarından bahsedilmiştir. Stafilokokların pek çok çevresel koşula karşı direncinin çok yüksek olduğu ve bu sebeple antimikrobiyal ilaçlara karşı ise başlangıçta

duyarlı iken daha sonra hızla direnç geliştirdikleri izlenmiştir (World Health Organization, 2014).

B.megaterium: Yüksek protein salgılama potansiyeline sahip olan Gram-pozitif *B. megaterium* toprakta en çok bulunan ökaryotiklerden biri olup, tarla ve bahçelerde toprak aşılama olarak kullanılır. Çoğalması kolay ve ucuz olan bu türün çok çeşitli karbon kaynaklarını kullanabildiği bilinmektedir (Stammen ve ark., 2010).

2.6.1.2 Kullanılan gram negatif test bakterileri

E. aerogenes: Enterobacter cinslerinin bazılarında kapsül bulunur ve hareketlidirler. Enterobacter cinsleri, insanların, hayvanların kalın bağırsağında ve atıklarında bulunduğu gibi toprakta, suda ve bitkilerde de bulunur (Unat, 1986).

E. coli: Gram negatif, kısa çomak şeklinde, fakültatif anaerobik ve sporlu olmayan bir bakteri olan *E. coli*'nin bazı türleri peritrik kuyrukları ile hareketlidir. Mezofilik bir bakteri olan *E. coli*, 4°C ile 44°C arasında üreme gösterir. Genelde zararsız olan bu bakterinin insanlarda hastalıklara neden olan patojen türleri de bulunmaktadır (Sağlam ve Şeker, 2016). *Escherichia* türleri 60°C ısıda 30 dakika, oda ısısında uygun şartlar sağlandığında uzun bir müddet canlılığını koruyabilirler. Bu yüzden oldukça dirençli bakterilerdir. *E. coli* ökenlerinin çoğu özellikle hastane ortamında çeşitli antimikrobiklere karşı kolayca direnç geliştirirler çünkü bakteriden bakteriye kolayca geçebilen direnç plazmidleri taşırlar (Uzun, 2019).

P. aeruginosa: Gram negatif fırsatçı bir patojendir. Toprak, bataklık, kıyı, sahiller, bitki ve hayvan dokularında üreyebilmesi nedeniyle doğada yaygın olarak bulunan *P. aeruginosa*, biyofilm oluşturması nedeni ile akciğerlerde yerleşen ve tedavisi oldukça zor olan kistik fibrozis hastalığına neden olurlar (Costerton ve ark., 1999). *P. aeruginosa* çeşitli maddeler üzerinde üreyebilen, çevre koşullarındaki değişikliklere yanıt olarak özelliklerini değiştirebilen yüksek adaptasyon yeteneğine sahip bir organizmadır (Lambert, 2002).

K. pneumonia: Enterobacteriaceae familyasının bir üyesi olan spor oluşturmayan, hareketsiz, çubuk şeklinde fakültatif anaerobik gram negatif, patojen bir bakteridir (Keynan ve Rubinstein, 2007). Metabolik değişiklikleri neticesinde farklı çevre koşullarına uyum sağlayabilir, toprak, su, bitki ve böceklerin florasında bulunabilir, insan ve diğer memelilerin intestinal ve üst solunum yollarının mukozal yüzeylerinde koloni oluşturabilirler (Bagley, 1985).

2.6.2 Funguslar

Funguslar, Eumycota ailesine ait ökaryotik organizmalardır. Maya ve küf olmak üzere iki şekilde ürerler. Mantar hücrelerinde çekirdek, çekirdek zarı, endoplazmik retikulum, mitokondri ve golgi cisimciği bulunmaktadır (Anaissie ve ark., 2003). Mantarların çoğu zorunlu veya fakültatif aéroptur. Kemotrof olup çeşitli organik materyalleri eriyik besin maddelerine parçalayan enzimler salgılamaktadırlar. Parçalanmış besin maddeleri pasif absorpsiyon veya aktif transport ile hücre içine alınır (Murray ve ark., 2020).

2.6.2.1 Kullanılan test fungusları

Y. lipolytica: Dipodascaceae familyasına atanan askomiköz bir mayadır. Çoğu şuşları 32°C'nin üzerinde büyüebilmekte ve zorunlu aerobiktir (Van den Tempel ve Jakobsen, 2000).

C. albicans: Candida türleri sağlıklı bireylerin kommensal olarak gastrointestinal, genitoüriner mukozal yüzeyler ve derinin mikrobiyal florasında bulunmaktadır. Konakçının immün sistemi baskılanması halinde enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Candida*'nın prevalansı hamile, diyabetik, yaşlı ve immün sistemi baskılanmış bireylerde, takma diş kullananlarda, antibiyotik ve kortikosteroid tedavisi görenlerde yüksek olup, bunlar Candida enfeksiyonları için predispozan faktörlerdir (Kumamoto, 2011). Genel olarak diploiddir (Chibana ve ark., 2000). *Candida* türleri Sabouraud dekstroz agar besiyerinde kremden sarı renge kadar değişiklik gösteren düz, pürüzsüz, parlayan, kuru, kırışık ve mat görünümünde koloniler oluşturur (Sudbery, 2011).

S. cerevisiae: Fungus âlemine ait *Saccharomyces cerevisiae*, ekmek ya da bira mayası olarak bilinen bir mayadır (Barnett ve Entian, 2005). Bakteri hücrelerine oranla boyu ve eni daha büyüktür. Tercih edilme sıklığının temel nedeni kültürünün elde edilmesi oldukça kolay olmasından ve biyoloji, genetik, biyokimya ve metabolik çalışmalarda en fazla kullanılmasından kaynaklanmaktadır (Cabaroğlu ve Yılmaztekin, 2010).

2.7 DNA Üzerinde Etki

DNA önemli bir hücresel reseptör olduğundan, birçok bileşik antikanser etkilerini DNA'ya bağlanarak gösterir, böylece DNA replikasyonunu değiştirir ve tümör hücrelerinin büyümesini inhibe eder. Böylece yeni ve daha etkili antikanser ilaçların tasarlanmasının temelini oluşturur. Bu daha çok yapının bağlanma şekline ve afinitesine bağlıdır (Jiang ve ark., 2014).

DNA bağlanma ve kesme testleri, çeşitli koşullar altında DNA üzerindeki komplekslerin özelliklerini belirlemek için hızlı, basit ve güvenilir bir testtir. Görüntümeden sonra DNA bantlarının konformasyonu, DNA bağlama ve kırma aktivitesinin yorumlanmasına izin verir (Karas ve ark., 2013).

DNA ile bağlanma yapabilecek komplekslerin birinci derecede önemli özellikleri DNA bağlanma şekillerinin tespit edilmesidir (Suh ve Chaires, 1995). Bileşiklerin DNA'ya bağlanması kovalent ve kovalent olmayan yollarla gerçekleşir. Kovalent olmayan etkileşimleri; elektrostatik etkileşimler, araya girme (interkalasyon) ve oyuğa bağlanma olmak üzere üçe ayırabiliriz.

DNA kırma; DNA'ya sahip tüm canlı hücrelerde meydana gelen bir olaydır. DNA replikasyonu sırasında polimeraz enzimlerinin DNA üzerine küçük oyuklar atarak replikasyonu başlatması (Klug ve ark., 2011) belirli nükleotitlerin restriksiyon enzimleri tarafından tanınarak her iki DNA zincirini kesmesi örnek olarak verilebilir (Roberts ve Murray, 1976).

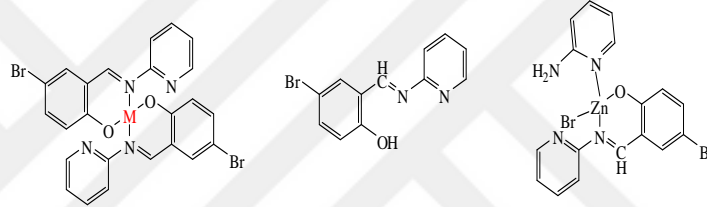
Seçici olarak DNA kıran yapay nükleazların geliştirilmesi, kemoterapik ve antimikrobiyal ilaçların oluşturulmasına öncülük edecektir (Addison ve ark., 1984). DNA kırmanın etkinliği, metal komplekslerinin DNA'ya ilgisi artırılarak genişletilebilir. Bu iş için uygun olan koordinasyon bileşiklerinin DNA'ya bağlanabilen bir gruba sahip olması gerekir. Böylelikle metal kompleksin DNA'ya odaklanma yeteneği artırılabilir (Kottke ve Stalke, 1993).

DNA kırma aktivitesi deneylerinde genellikle agaroz jelde üç farklı bant oluşur. Form I, DNA'nın sağlıklı süpersarmal formu, Form II, tek zincirinde zarar meydana gelen halkasal formu ve Form III ise iki zincirinde de zarar meydana gelen lineer formudur. Form I *pBR322* DNA'nın kırılmamış hali olduğu için jel üzerinde en hızlı ilerler. *pBR322* DNA'nın tek zincirinde kırma meydana gelirse, *pBR322* DNA, jelde en yavaş olan Form II'ye gevşer. Form I DNA'nın iki zincirinde birlikte kırılma meydana geldiği durumda ise *pBR322* DNA Form III'e dönüşür. Form III ise Form II'ye göre daha yavaş Form I'e göre ise daha hızlı bir ilerleme hızına sahip olduğundan bahsedilebilir (Erdem, 2020).

3. KAYNAK TARAMASI

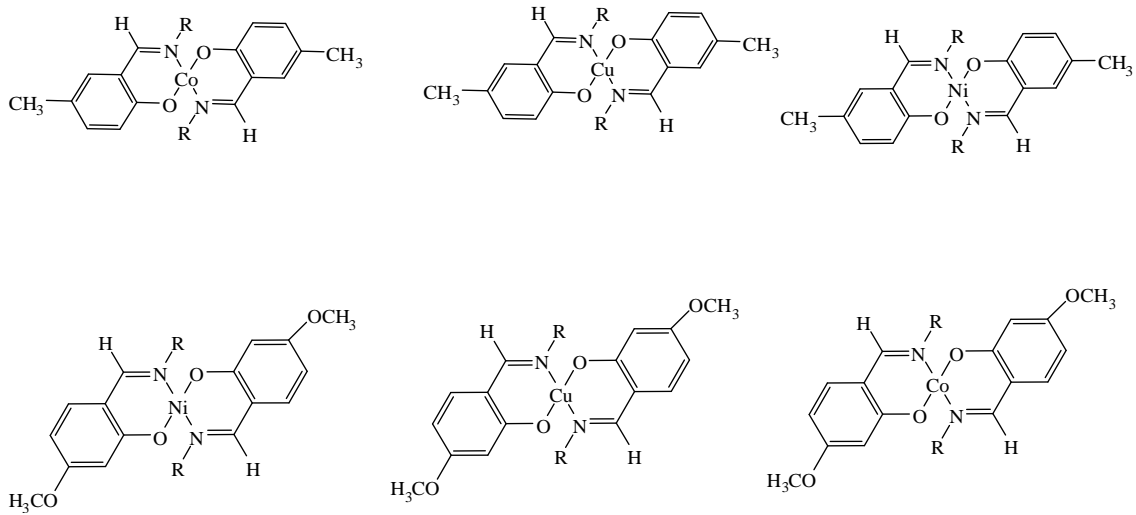
Schiff bazları ve koordinasyon bileşikleri üzerine literatürde çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Biz de literatür taramalarımızı 22 adet farklı çalışma ile sınırlandırdık. Bu çalışmaların özetleri aşağıda verilmiştir.

Mahbobeh ve ark. 2017 yılında aminopiridinden elde edilen Schiff bazı ve onun Co(II), Cu(II), Zn(II) ve Ni(II) metalle komplekslerini sentezlemişlerdir. Bu sentzedikleri ligand ve metal komplekslerinin yapılarını spektroskopik yöntemlerle aydınlatmışlardır. Elde edilen metal komplekslerinin antioksidan özelliklerini araştırmışlardır. Yapılan çalışma sonunda metal komplekslerinin iyi derecede aktivite gösterdikleri ve özellikle, Ni metal kompleksinin en iyi antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Jafari ve ark., 2017).



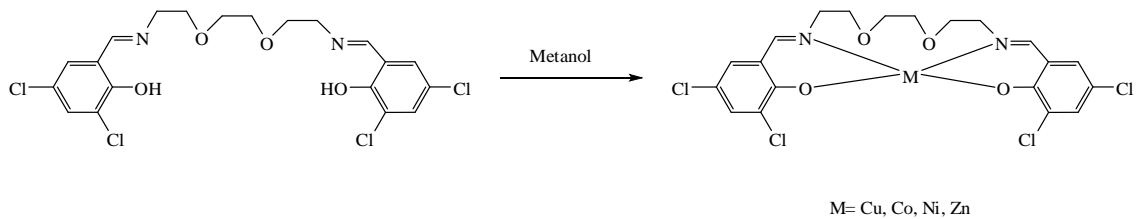
Şekil 3.1 Sentezlenen Schiff bazı ve Co(II), Cu(II), Zn(II) ve Ni(II) metal kompleksleri

Sumalatha ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada 4-(triflorometoksi) anilin Schiff bazından türetilen Cu(II), Co(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin DNA bağlanma çalışmaları, buzağı timus DNA'sına karşı araştırılmış bileşiklerin, *p*BR322 DNA'sının oksidatif ve fotolitik bölünmesindeki rolü dikkate alınmış ve komplekslerin DNA'yı verimli bir şekilde parçalayabileceği vurgulanmıştır. Antioksidan aktivite için, DPPH yöntemi kullanılmış ve metal komplekslerin güçlü serbest radikal temizleyicileri olduğu bildirilmiştir (Sumalatha ve ark, 2019).



Şekil 3.2 Sentezlenen Schiff bazı ve Cu(II), Co(II) ve Ni(II) metal kompleksleri

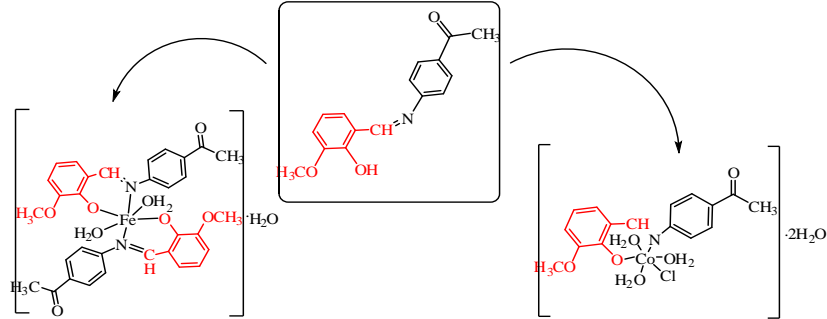
Amali ve ark. 2019 yılında yaptıkları çalışmada yeni Schiff bazı ligandından, türetilmiş Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen ligand metal komplekslerin, $^1\text{H-NMR}$ ve FT-IR spektroskopik sonuçları incelenmiş, metal komplekslerinin bozuk bir tetrahedral geometriye sahip olduğu gözlenmiştir. Schiff bazı ligandı ve metal kompleksleri antimikrobiyal aktiviteleri açısından incelenmiştir (Amali ve ark., 2019).



Şekil 3.3 Sentezlenen Schiff bazı Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Zn(II) metal kompleksleri

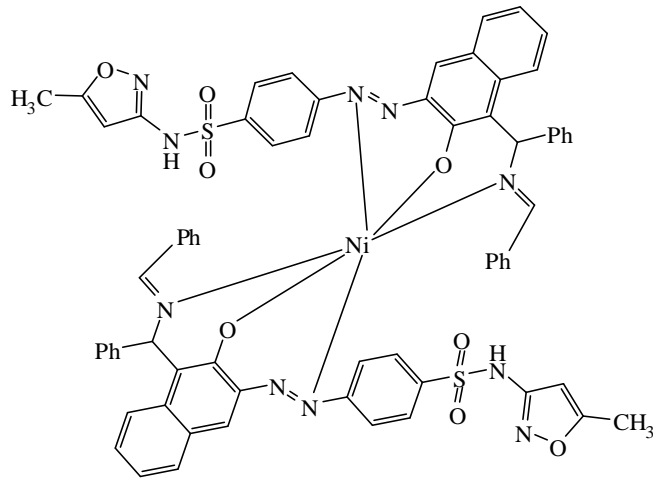
Buldurun ve ark. 2019 yılında yaptıkları çalışmada, Schiff bazı ile Fe(II) ve Co(II) metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Schiff bazı ligandının, azometin N ve fenolik O atomları aracılığıyla metal iyonlarıyla koordine olduğunu bildirmişlerdir. Schiff bazı ligand ve Co(II) ve Fe(II) metal komplekslerinin antioksidan aktiviteleri ve bazı metabolik enzim inhibisyonlarını da araştırmışlardır. Sonuç olarak ligand ve her iki kompleksin, ABTS ve DPPH radikalleri için bazı standartlardan daha iyi olan

antioksidan ve antiradikal aktivite sergilediğini rapor etmişlerdir (Buldurun ve ark., 2019).



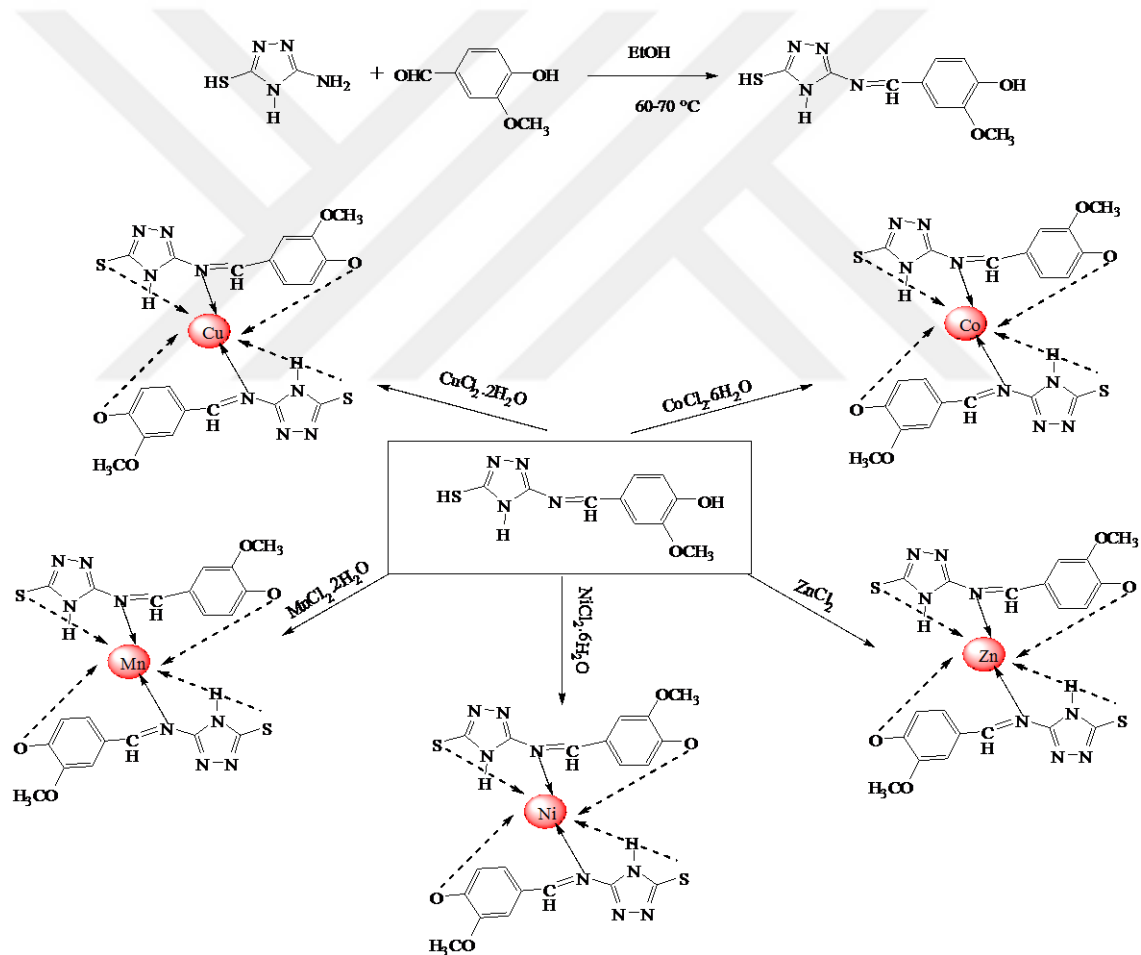
Şekil 3.4 Sentezlenen Schiff bazı ve Fe(II), Co(II) kompleksleri

Malikarjuna ve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmada Sülfametoksazolden türetilen azo boya ligandının yeni bir biyoaktif Cu(II), Co(II) ve Ni(II) kompleks bileşiklerini oluşturmuşlardır. Yeni sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz, molar iletkenlik, manyetik duyarlılık, FT-IR, UV-görünür, ¹H-NMR, kütle, termal ve toz XRD spektral tekniklerle karakterize edilmişlerdir. Metal kompleksleri, serbest ligand ile karşılaştırıldığında test edilen bakteri türlerine karşı potansiyel büyümelerini önleyici etki sergilediği gözlemlenmiştir. Ligand ve metal komplekslerinin ayrıca önemli ve Calf Thymus DNA parçalama aktiviteleri gösterdiğini bildirmişlerdir (Mallikarjuna, 2018).



Şekil 3.5 Sentezlenen Schiff bazı ve Cu(II) ve Ni(II) metal kompleksleri

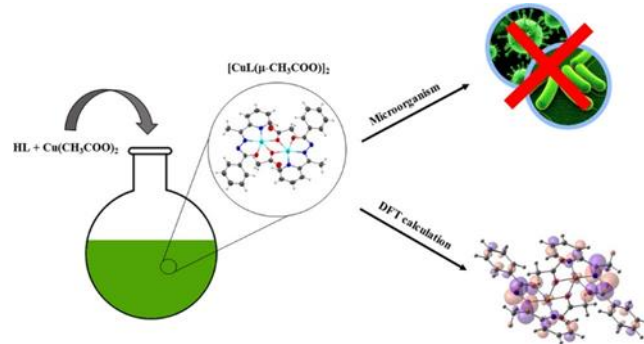
Vinusha ve ark 2019 yılında yaptıkları çalışmada, 5-amino 4*H*-1,2,4-triazol 3-iyol ve 3-hidroksi-4-metoksi benzaldehitten türetilen Schiff bazı ligandının kimyasal sentezini incelemişlerdir. Cu(II), Co(II), Mn(II), Zn(II) ve Ni(II) kompleksleri ile sentezlenen tüm bileşiklerin yapılarını FT-IR, UV-Vis.,kütle analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve termal analiz yöntemler kullanılarak karakterize etmişlerdir. Schiff bazı ligandı ve kompleksleri, dokuz gıda patojenine karşı *in-vitro* antibakteriyel aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Kompleksler, ligandan daha yüksek antibakteriyel etkiler sergilemiştir. *In vitro* α glukozidaz inhibitör çalışmaları, ligand ve komplekslerinin etkili inhibe edici potansiyele sahip olduğunu göstermiştir (Vinusha ve ark., 2019).



Şekil 3.6 Sentezlenen Schiff bazı Cu(II), Co(II), Mn(II), Zn(II) ve Ni(II) kompleksleri

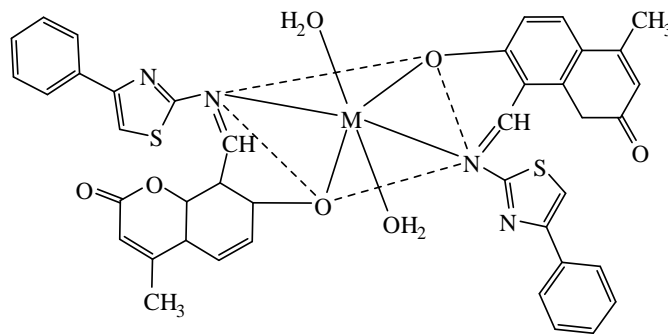
Santiago ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada, 2-asetilpiridin benzoilhidrazo ligandı içeren yeni bir Cu(II) kompleksini sentezleyerek, çeşitli spektroskopik yöntemlerle manyetik süsseptibilite, temel analiz, FT-IR ve UV-Vis. gibi yapılarını

aydınlatmışlardır. Cu(II) ile oluşturulan metal kompleksi patojenik Gr⁺ ve Gr⁻ bakteri ile funguslara karşı test edilmiş, antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlenmiştir (Santiago ve ark., 2020).



Şekil 3.7 Sentezlenen Schiff bazı ve Cu(II) kompleksi

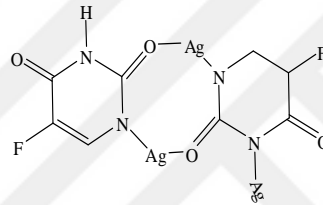
Bagihalli ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada yeni türetilmiş biyolojik olarak aktif ligandlarla Co(II), Ni(II) ve Cu(II) 'nin bir dizi metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Komplekslerin olası yapısı, analitik ve spektroskopik özelliklerini (FT-IR, UV-Vis, ESR, FAB-kütle gibi) yöntemler kullanılarak araştırmışlardır. Schiff bazı ve metal(II) kompleksleri antibakteriyel (*E. coli*, *S. aureus*, *S. pyogenes* ve *P. aeruginosa*) ve antifungal aktivitelerini (*A. niger*, *A. flavus* ve *Cladosporium*) açısından MIC yöntemi ile taramışlardır. Schiff bazı ve metal(II) komplekslerinin, DNA bölünmesini araştırmışlardır. Co(II), Ni(II) ve Cu(II) kompleksleri arasında Co(II) ve Cu(II), *E. coli*, *S. pyogenes* ve *P. aeruginosa* ve Co(II) 'ye karşı yüksek aktivite göstermiştir. DNA yarıma çalışmasından, bileşiklerin, genomu yarararak patojenik organizmanın biraz büyümesine neden olduğu sonucuna varılmıştır (Bagihalli ve Patil, 2010).



M= Co(II), Ni(II) ve Cu(II)

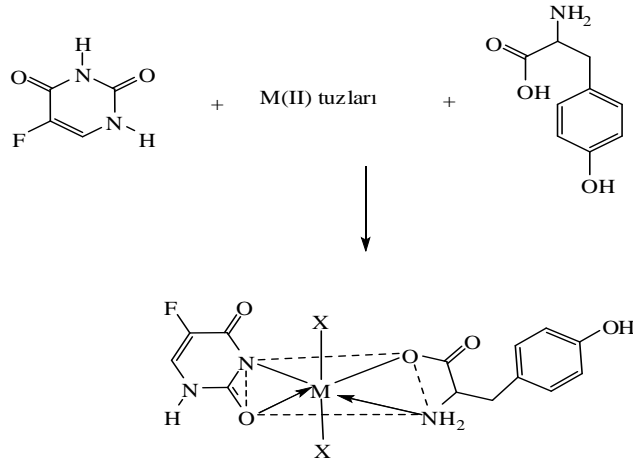
Şekil 3.8 Sentezlenen Schiff bazı ve Co(II), Ni(II) ve Cu(II)

Nunes ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada antitümör ilaç 5-florourasil ile bir gümüş (I) kompleksi sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler çeşitli kimyasal ve spektroskopik teknikle karakterize edilmiştir. 5-florourasil ile Ag(I) kompleksinin, yumurtalık çoklu ilaca dirençli (NCI / ADR-RES) ve kolon (HT29) tümör hücre hatlarına karşı serbest ilaca kıyasla, %50 büyüme inhibisyonu ile daha yüksek aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Jel elektroforez analizi, Ag(I) kompleksinin DNA plazmidi ile etkileşmediğini göstermiştir. Bileşik ayrıca çeşitli tümör hücre hatlarına karşı *cis*-platinden daha yüksek aktivite göstermiştir. Ayrıca yüksek konsantrasyonlarda bileşiğin gram pozitif (*Staphylococcus aureus*) ve gram negatif (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) mikroorganizmalar üzerindeki aktivitesinin daha iyi olduğu gözlenmiştir (Nunes ve ark., 2017).



Şekil 3.9 5-FU ile Ag(I) kompleksinin sentezlenmesi

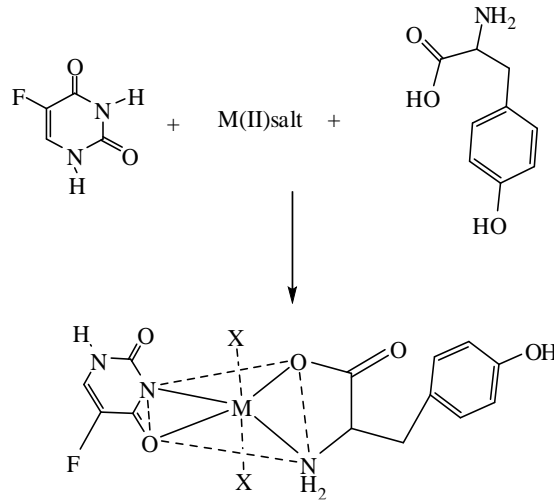
Dharmaraja ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada mononükleer aminoasit 5-florourasil ve L- tirozin ile Schiff bazı ve onun Mn(II), Co(II), Ni(II) metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen ligand ve kompleksler yapısal olarak analitik, spektral (FT-IR, UV-vis, ¹H NMR, FA -Mass, TGA / DTA ve EPR) yanı sıra molar iletkenlik ve manyetik çalışmalar ile karakterize edilmiştir. Toz X-ışını kırınımı ve SEM çalışmaları, tüm komplekslerin homojen morfolojiye sahip tek tip mikrokristalin olduğunu göstermiştir. Mn(II), Ni(II) ve Co(II) kompleksleri, 5 florourasilden daha iyi *in-vitro* antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteler göstermiştir. Ayrıca Ni(II) ve Cu(II) komplekslerinin nükleaz çalışmaları, diğer komplekslere göre önemli ölçüde DNA bağlama ve oksidatif DNA bağlanma aktivitesi gösterdiği bulunmuştur (Dharmaraja ve ark., 2017).



Mn(II), Cu(II) ve Ni(II) kompleksleri için X=OH,

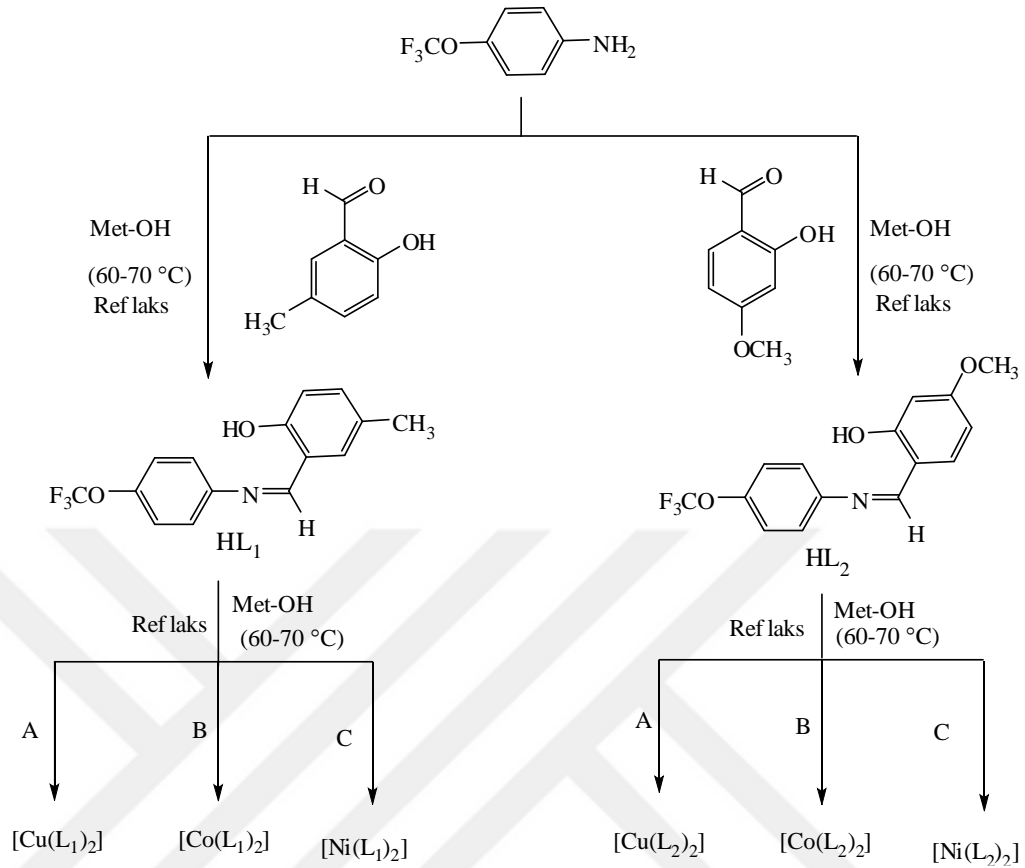
Şekil 3.10 Sentezlenen Schiff bazı ve Mn(II), Ni(II) ve Co(II) kompleksleri

Shobana ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada biyolojik olarak aktif 5-FU, glisin, alanin ve valin gibi amino asitlerden ligand sentezlemiştir. Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal iyonları ile ligand kompleksleri elde etmişlerdir. Yapıları, çeşitli fiziko kimyasal, spektral, termal ve morfolojik çalışmalarla karakterize edilmiştir. 5-FU ve karışık ligand kompleksleri, agar kuyusu difüzyon yöntemi ile bazı patojenik bakteri ve mantar türlerine karşı *in vitro* biyolojik aktiviteleri açısından test edilmiştir. 5-FU ve komplekslerinin *in vitro* antioksidan aktiviteleri de DPPH test yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Sonuçlar, Cu(II) komplekslerinin, 5-FU ve Ni(II) ve Zn(II) bileşikleriyle karşılaştırıldığında güçlü biyolojik ve antioksidan aktiviteler sergilediğini göstermiştir. Kompleksler ayrıca aerobik koşullar altında CT DNA'nın parçalama aktiviteleri üzerinde komplekslerin, belirli etkileşimler sonucu olarak bakteri ve mantar büyümesini engellediğini göstermiştir (Shobana ve ark., 2015).



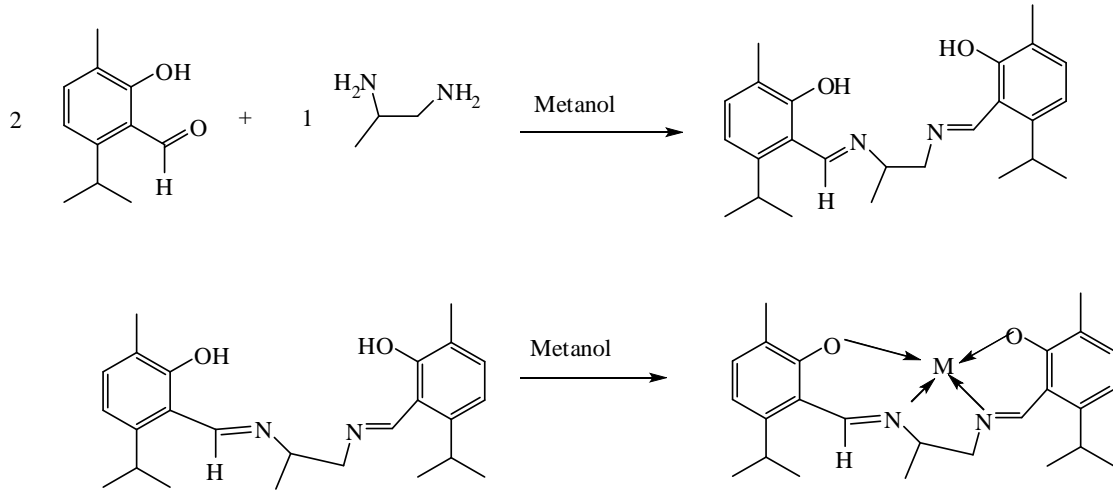
Şekil 3.11 FU den Sentezlenen Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal kompleksleri

Sumalatha ve ark. 2019 yılında yaptığı çalışmada iki Schiff baz ligandı ve karşılık gelen mononükleer ikili Cu(II), Co(II) ve Ni(II) kompleksleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Spektrel veriler, geometrinin tüm metal kompleksleri için kare düzlemsel olduğunu doğrulamıştır. DNA bağlanma aktivitesi sonuçlarına göre, sentezlenen komplekslerin DNA'yı interkalasyon tarzında bağladığı sonucuna varılmıştır. Jel elektroforez deneyleri, komplekslerin, potansiyel olarak ana ligandlarına kıyasla süper sargılı *pBR322* DNA'yı kestiğini ortaya çıkarmıştır. Bileşiklerin antioksidan etkinliği ayrıca DPPH serbest radikal süpürme yöntemi ile araştırılmış ve ligandlara kıyasla metallerin önemli serbest radikal temizleme etkinliği gösterdiği saptanmıştır. Kompleksler, antimikrobiyal aktivite açısından incelenmiş ve komplekslerin, serbest ligandlardan daha yüksek potansiyel etki gösterdiği görülmüştür. Bu sonuçlar, bazı modifikasyonlarla maksimum iyileştirici potansiyele sahip etkili ilaçları tasarlama konusunda çalışmalar yapılmasını desteklemektedir (Sumalatha ve ark., 2019).



Şekil 3.12 Schiff bazından sentezlenen Cu(II), Co(II) ve Ni(II) kompleksleri

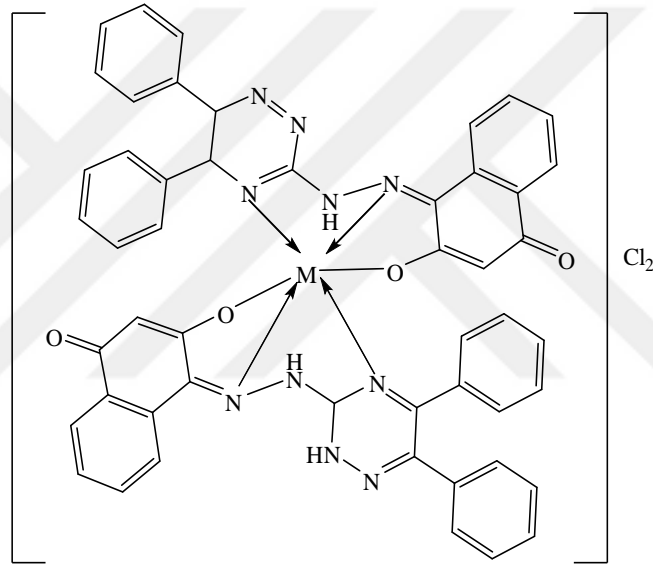
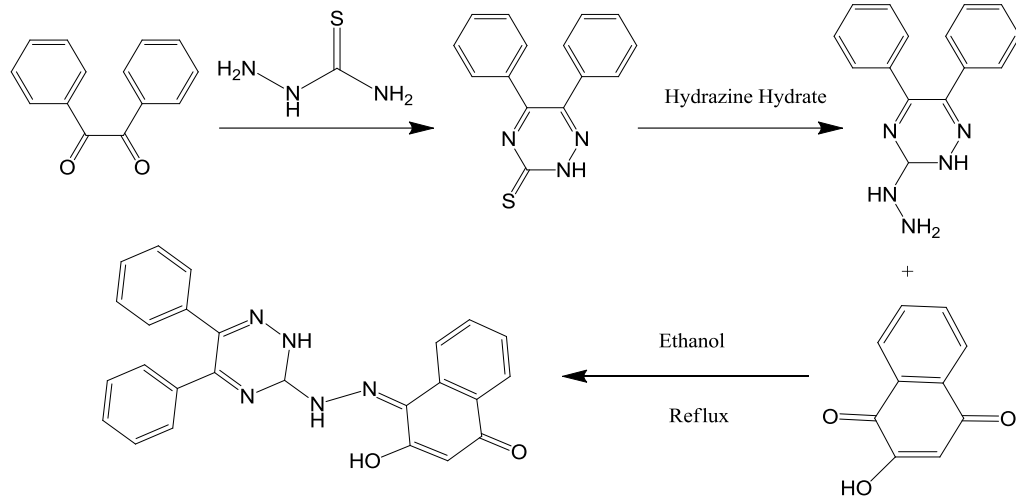
Tadavi ve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmada, yeni bir salen tipi ligand ile mangan, kobalt ve nikel geçiş metali komplekslerini hazırlamışlardır. Bu bileşiklerin yapıları elemental, spektral, manyetik ölçümler, molar iletkenlik, elektrokimyasal ölçümler ve tek kristal yapılar ile karakterize edilmiştir. Bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* ve *S. aureus*'a karşı test edilmiş ve standart ilaçlar siprofloksasin ve ampisilin ile karşılaştırılmış, ligandın komplekslerinin aktivitesinin daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Eş zamanlı olarak, antifungal aktivitesine karşı standart ilaç olan miconazole ve fluconazole kullanılarak; *C. albicans*, *A. flavus*, *A. niger*, *C. neoformans* fungal suşları üzerinde incelenmiştir. Tüm bileşikler ayrıca standart olarak kullanılan askorbik aside kıyasla daha iyi antioksidan aktivite sergilemiş olup sentezlenen bileşiklerin, konsantrasyona bağlı bir yaklaşımla DPPH radikalini temizlediği gözlenmiştir. Ayrıca kobalt kompleksinin, H₂O₂ varlığında pBR322 DNA yarılması gösterdiği bildirilmiştir (Tadavi ve ark., 2018).



M= Mn, Co ve ni

Şekil 3.13 Schiff bazı ve Mn(II), Co(II) ve Ni(II) geçiş metali kompleksleri

Dharsin ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada, yeni Schiff bazı ligandı (DTN) ve onun Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal komplekslerini sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin fiziko-kimyasal çalışması, Schiff bazı ve metal şelatlarının önerilen yapısı ve bileşimi ile uyumlu veriler sağlamışlardır. FT-IR verilerinden, DTN'nin üç dişli olduğu bulunmuştur. Metal şelatlar için elektronik spektrum ve manyetik duyarlılık çalışmaları temelinde oktahedral geometri önerilmiştir. Antimikrobiyal çalışma, DTN'nin Cu(II) ve Co(II) komplekslerinin diğer komplekslere göre daha fazla antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. DNA bölünmesi, H₂O₂ varlığında jel elektroforezi ile araştırılmıştır. DTN'nin Co(II) ve Cu(II) türevleri, etkili DNA bölünmesi göstermiştir (Dharsin ve ark., 2020).

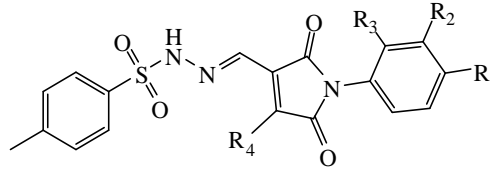


M= Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zr(II)

Şekil 3.14 Schiff bazı Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II) metal kompleksleri

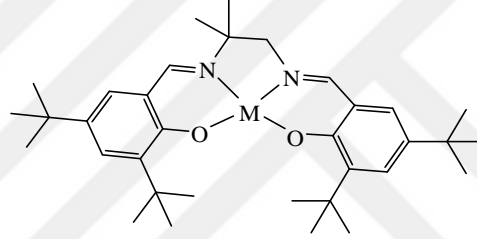
Bhagare ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada, oda sıcaklığında ve asidik ortamda *N*-aril 3- ve 4-ikameli maleimidlerin *p*-toluen sülfonil hidrazid ile yoğunlaştırılmasıyla bir dizi yeni Schiff bazı hazırlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS spektral verileri ile karakterize edilmiştir. Bu yeni bileşikler, *E. coli* (ATCC 8739) ve *S. aureus* (ATCC25923) gibi iki patojenik bakteriye ve *A. niger* (MCIM10231) ve *C. albicans* (MTCC6275) gibi iki patojenik mantara karşı antimikrobiyal aktiviteleri açısından taranmıştır. Antimikrobiyal tarama

sonuçlarına göre, test edilen bileşiklerin çoğunun orta ila iyi mikrobiyal inhibitör olduğunu rapor etmişlerdir (Bhagare ve ark., 2020).



Şekil 3.15 Sentezlenen Schiff bazı ligandı

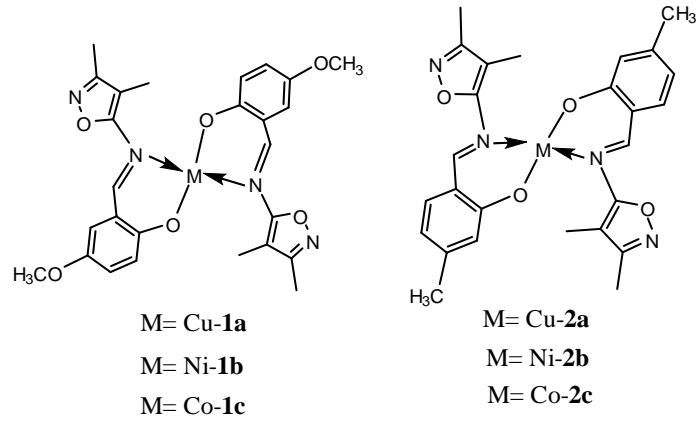
Başka bir çalışmada, bir tetradentat ligandın simetrik olmayan Pd(II), Fe(II), Zn(II), Mn(II), Cu(II) ve VO(IV) komplekslerinin ^1H , ^{13}C - NMR, UV-Vis, FT-IR, CHN analizi, kütle spektrumları ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelemiştir. Sentezlenen bileşiklerin BHA'ya göre daha iyi aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir (Said ve ark, 2020).



M= Pd(II), Fe(II), Zn(II), Mn(II), Cu(II) ve VO(IV)

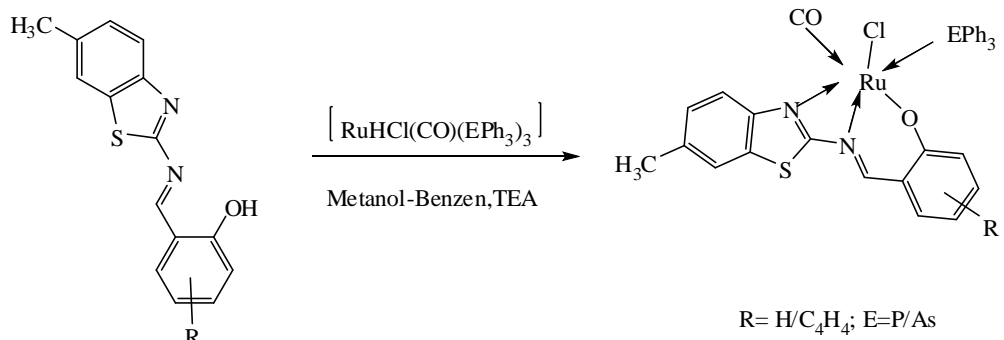
Şekil 3.16 Sentezlenen Schiff bazı ve Pd(II), Fe(II), Zn(II), Mn(II), Cu(II) ve VO(IV) kompleksleri

Ganji ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada Schiff bazları ve onun Cu(II), Ni(II), Co(II) metal komplekslerini sentezlemişlerdir. CT-DNA ve dairesel süper sargılı pBR322 DNA ile komplekslerin etkileşimleri, UV-Vis., spektroskopisi, floresans, viskozite çalışmaları ve agaroz jel elektroforez yöntemi ile araştırmışlardır. Sonuçlar, komplekslerin interkalatif bir mod aracılığıyla CT-DNA ile orta derecede etkileşime girdiğini ve ayrıca DNA'yı verimli bir şekilde yarabileceğini göstermiştir. Bileşikler, seçilen mikroorganizmalara karşı *in-vitro* antimikrobiyal aktiviteleri açısından taranmış, elde edilen veriler bakteri öldürücüler ve mantar öldürücüler olarak test edilen bileşikler üzerinde kanıtlanmıştır. DPPH yöntemiyle antioksidan aktivite sonuçlarına göre, komplekslerin serbest radikal temizleyiciler olarak görev yapabileceğini vurgulamışlardır (Ganji ve ark., 2020).



Şekil 3.17 Sentezlenen Schiff bazı ve onun Cu(II), Ni(II) ve Co(II) metal kompleksleri

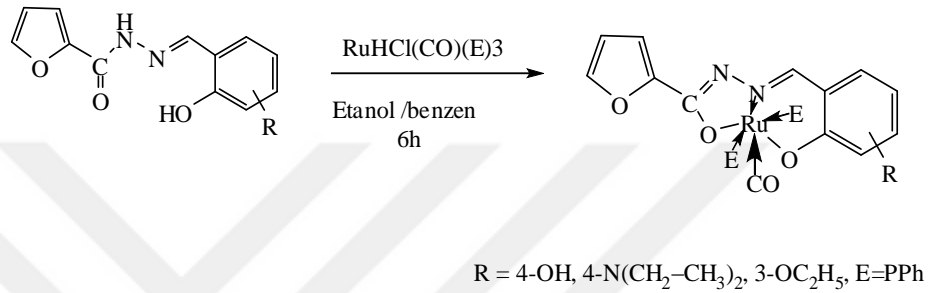
Sampath ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada karışık ligandların (benzotiazolil Schiff bazı, PPh₃ ve AsPh₃) Ru(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. Ligandların ve komplekslerin yapısal özellikleri çeşitli fizikokimyasal ve spektral tekniklerle belirlenmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin biyomoleküler etkileşimlere yönelik potansiyelini belirlemek için, buzağı timus DNA'sı (CT-DNA) ile etkileşimi içeren titrasyon deneyleri gerçekleştirmişlerdir. Jel elektroforez piktogramı, komplekslerin CT DNA'sını parçalama yeteneğini göstermiştir. Ligandlar ve komplekslerinin, önemli antioksidan aktivite gösterdiğini bulmuşlardır. Biyolojik araştırmalardan, Schiff bazı yapısındaki naftil biriminin, ligand olarak trifenilfosfine ile bağlanmasının komplekslerin aktivitesini artırdığı sonucuna varmışlardır (Sampath ve ark., 2017).



Şekil 3.18 Sentezlenen Schiff bazı rutenyum (II) kompleksleri

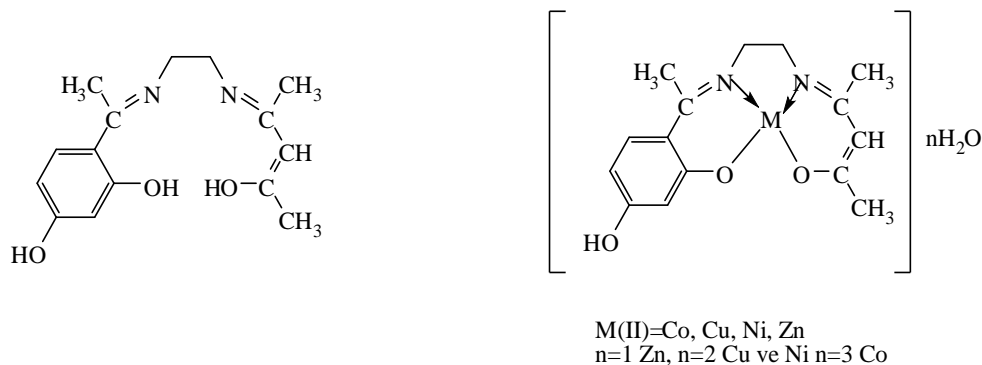
Mohanraj ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları çalışmada üç yeni Rutenyum (II) hidrazon kompleksi sentezlenmiş ve çeşitli spektro-analitik teknikler kullanılarak karakterize edilmiştir. Ligandların moleküler yapıları da tek bir kristal X-ışını kırınım tekniği ile belirlenmiştir. Spektroskopik çalışmalara dayanarak, tüm kompleksler için

bir oktahedral geometri önerilmiştir. Bir absorpsiyon spektral tekniği ile incelenen ligandların ve komplekslerin DNA bağlanma özellikleri, ligandların ve komplekslerin interkalasyon yoluyla CT-DNA'ya bağlandığını göstermiştir. Ayrıca, kompleksin, buzağı timus DNA'sının hidrolitik mekanizma ile bölünme kabiliyetini arttırdığı bildirilmiştir. Antioksidan aktivite sonuçları, komplekslerin NO, DPPH ve OH radikallerine karşı potansiyel bir antioksidan görevi görebileceğini ortaya çıkarmıştır (Mohanraj ve ark., 2016).



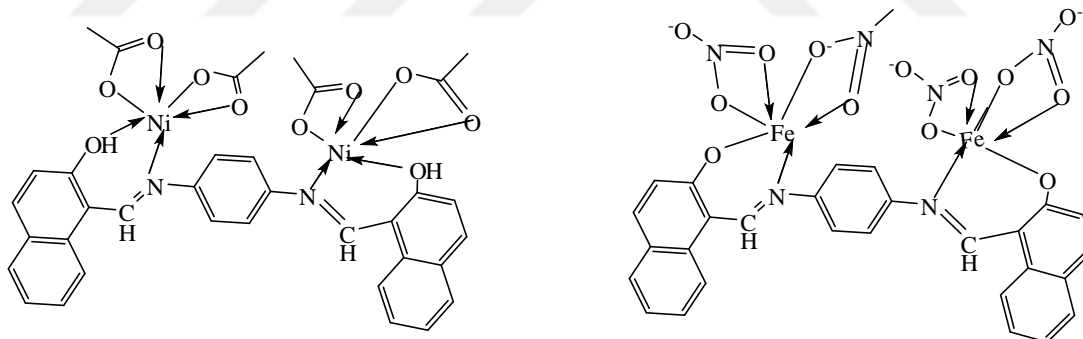
Şekil 3.19 Sentezlenen Schiff bazı ve üç yeni rutenyum (II) hidrazon kompleksi

Ejidike ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmada yeni bir ligand ve Cu(II), Ni(II), Zn(II) ve Co(II) kullanarak metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Komplekslerin çeşitli patojenik bakteri suşlarına karşı *in-vitro* biyolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Metal komplekslerinin serbest ligandan daha yüksek antimikrobiyal aktivite sergilediği ortaya konulmuştur. Ayrıca, bileşikler serbest radikalleri temizleyen bazı antioksidan özellikler sergilemişlerdir. DPPH ve ABTS yöntemlerinden elde edilen sonuçlar, bileşiklerin elektron veya hidrojen atomu verebildiğini ve daha sonra serbest radikallerle reaksiyona girebildiğini veya doza bağlı bir modelde zincir reaksiyonlarını sona erdirdiğini ortaya koymuşlardır. Tüm komplekslerin, ligandan daha güçlü süpürme etkisi gösterdiği bulunmuştur (Ejidike ve Ajibade, 2015).



Şekil 3.20 Sentezlenen Schiff bazı ve Cu(II), Ni(II), Zn(II) ve Co(II) metal kompleksleri

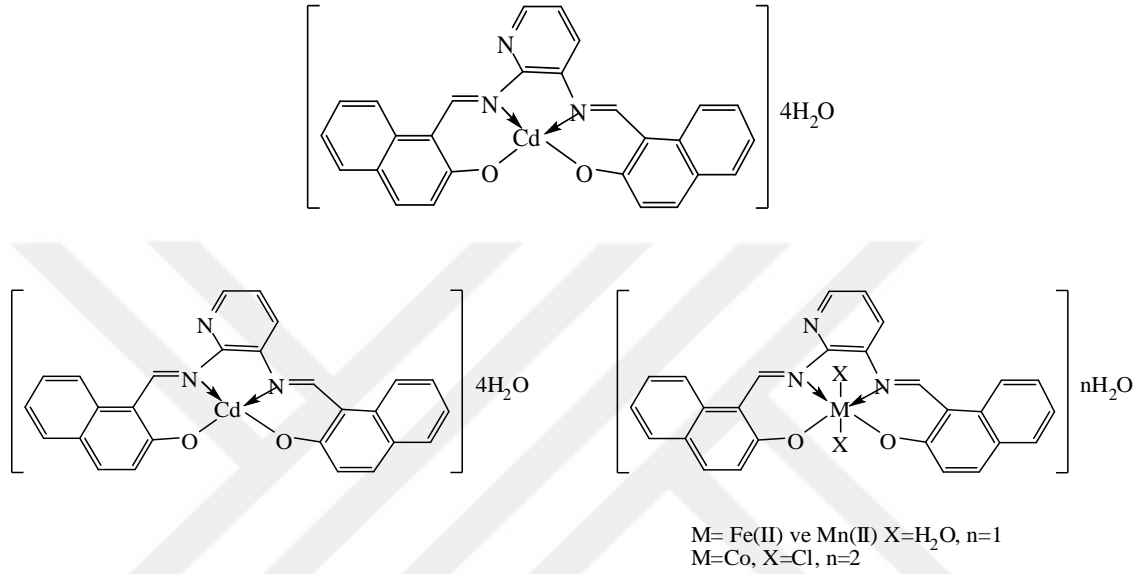
Abou-Melha ve ark. 2016 yılında yeni bir Schiff bazı ligandı sentezledikten sonra, Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II) ve Cu(II) metal komplekslerini oluşturmuşlardır. Hazırlanan komplekslerin karakterizasyonu elementel, termal analizler, FT-IR, ¹HNMR, ¹³CNMR, UV-Vis, XRD, SEM, molar iletkenlik ve manyetik süsseptibilite ölçümleri ile karakterize edilmiştir. Ligand ve bazı komplekslerin önerilen yapısal formülünü ortaya koymak için moleküler modelleme yapılmış olup, ayrıca serbest ligandın biyolojik aktivite sergilediği bilinen ilaçlarla teorik olarak karşılaştırılmıştır (Shah ve ark., 2016).



Şekil 3.21 Sentezlenen Schiff bazı ve Ni(II), Fe(II) metal kompleksleri

Abdel-Rahman ve ark 2017 yılında yaptıkları çalışmada ligandı ve onun Mn(II), Fe(II), Co(II) ve Cd(II) metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Çalışmada, ligandın ve komplekslerin yapısı, elemental analizler (-C, H, N), FT-IR, manyetik ölçümleri ve molar iletkenlik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Schiff bazı ligandı ve metal komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri, gram negatif olan *E.coli*, gram pozitif olan *B. subtilis* ve *S. Aureus*, funguslardan da *C.albicans* kullanılarak incelenmiştir. Schiff

bazı komplekslerinin ligandan daha yüksek aktivite gösterdiğini bulmuşlardır (Abdel-Rahman ve ark., 2017).



Şekil 3.22 Sentezlenen Schiff bazı ve Cd(II), Mn(II), Fe(II),Co(II),Cl(II) metal kompleksleri

4. MATERYAL ve METOT

4.1 Kullanılan Materyaller

4.1.1 Aletler ve cihazlar

- ✓ Elementel Analiz Cihazı: Leco CHNS-O model 932 elementel analizör. İnönü Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi, Malatya
- ✓ IR Spektrofotometresi: Perkin Elmer 65 Spectrum FT-IR. Muş Alparslan Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, Muş
- ✓ ¹H ve ¹³C-NMR Spektrofotometresi: Bruker GmbH DPX-300 MHz FT, İnönü Üniversitesi, Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi, Malatya
- ✓ UV-Vis. Spektrofotometresi: Shimadzu 1800 spektrofotometre Muş Alparslan Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, Muş
- ✓ Kütle Spektrofotometresi: AGILENT model 1100 MSD kütle spektrometresi, Çukurova Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, Adana
- ✓ TGA-DSC analizi: Mettler Toledo Çukurova Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, Adana
- ✓ Erime Noktası Tayin Cihazı: Thermo-9100. Muş Alparslan Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı, Muş
- ✓ Etüv: Nüve EN 018 model cihaz
- ✓ Isıtıcıli Magnetik Karıştırıcı: Heildolph marka cihaz
- ✓ Elektronik Terazi: Radwak AS 220/C/2
- ✓ Rotary Evaporatör: Heidolph marka cihaz
- ✓ pH – metre (Hanna)
- ✓ Steril kabin: Mikrotest
- ✓ Otoklav: Nüve
- ✓ Jel Elektroforez cihazı: Biorad
- ✓ Elektroforez tankı: Biorad
- ✓ Jel görüntüleme cihazı : (CemiDoc XRS Biorad)

4.1.2 Kullanılan kimyasal maddeler

5-Flurourasil, o-fenildiamin, etanol, toluen, dietileter, metanol, kloroform, H₂O₂, NiCl₂.6H₂O, FeCl₂.4H₂O, (RuCl₂(*p*-simen)]₂, DPPH(1,1-difenil-2-pikril-hidrazil), Neokuprin, NH₄SCN, Na₂HPO₄, K₃Fe(CN)₆, TCA, FeCl₃, CuCl₂, CH₃COONH₄ (Trikloro asetik asit), HCl, Linoleik asit (Sigma-Aldrich ve Merck).

4.1.3 Kullanılan çözeltiler

4.1.3.1 Antioksidan yöntemin belirlenmesinde total indirgeme kuvvet tayini ile ilgili çözeltiler

80 ml destile su içerisinde 3,17 g Na₂HPO₄ çözüldü ve pH-metre kullanılarak pH'sı 6,6'ya ayarlandı. Toplam hacim 100 mililitre olacak şekilde destile su ile tamamlanıp fosfat tamponu elde edildi. Sonrasında, 1 g K₃Fe(CN)₆ saf suda çözdürüldü ve toplam hacim 100 ml'ye saf su ile tamamlanarak K₃Fe(CN)₆ çözeltisi elde edildi. Ardından 5 g TCA, destile suda çözüldü ve toplam hacmi 50 ml'ye destile su ile tamamlanarak %10'luk TCA çözeltisi elde edildi. Son olarak 82,5 mg FeCl₃.6H₂O saf suda çözdürüldü ve toplam hacim 50 ml'ye tamamlanarak %0,1'lik FeCl₃ çözeltisi elde edildi.

4.1.3.2 1,1-Difenil 2-pikril hidrazil (DPPH.) serbest radikalleri giderme aktivitesi tayini

25 ml etanolde 9,7 mg DPPH tamamen çözününceye kadar magnetik karıştırıcı ile bir gece boyunca karıştırıldı ve 10⁻³ M'lık DPPH çözeltisi hazırlandı.

4.1.3.3 Kuprak metoduna göre indirgeme kuvveti tayini

25 ml saf suda 23,5mg CuCl₂ maddesinin çözünmesi sonucu, 0,001 M'lık çözeltisi hazırlandı. 39 mg neokuprinin 25 ml etanolde çözünmesiyle 7,5x10⁻³ M'lık etanolik neokuprin çözeltisi elde edildi. Ardından 2 g CH₃COONH₄, 16 ml destile suda çözdürüldü, toplam hacim 50 ml olacal şekilde üzeri saf su ile tamamlandı ve pH'sı 6,5 olan 1 M'lık CH₃COONH₄ tamponu hazırlandı.

4.1.3.4 Ferrik tiyosiyanat metoduna göre total antioksidan aktivite tayini

180 ml saf suya 1,14 g Na₂HPO₄ maddesi ilave edilerek pH'sı 7,4 olan 0,04 M'lık fosfat tamponu hazırlandı. Sonrasında, 50 ml tampon çözeltide, 265 µl linoleik asit çözüldü ve Tween-20 ilave edilip karışım homojenize edildi. Böylece, 0,017 M'lık

linoleik asit çözeltisi elde edilmiş oldu. Ardından %37'lik HCl'den 9,46 ml alınarak saf su ile 100 ml'ye tamamlanıp % 3,5'luk HCl çözeltisi hazırlandı. Son olarak 281 mg $FeCl_2 \cdot 3/4H_2O$, % 3,5'luk HCl içinde çözüldü ve hacmi aynı çözeltiyle 100 ml'ye tamamlanıp 20 M $FeCl_2$ çözeltisi hazırlandı.

4.1.4 DNA koruyucu aktivite çalışmasında kullanılan çözeltiler

Agaroz jel, Hidrojen peroksit, DMSO, 10 x TBE tamponu, saf su, 50 ml pBr322 plazmit DNA kullanıldı.

Agaroz jel hazırlanışı: 1 gr agaroz alınarak 100 ml TAE_{x1} tampon çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra 1-2 dakika mikrodalga fırında çözdürüldü. Soğuduktan sonra 7 µl etidyum bromür eklenip karıştırıldı. Agaroz deniz yosunundan ekstrakte edilmiştir (toksik değildir).

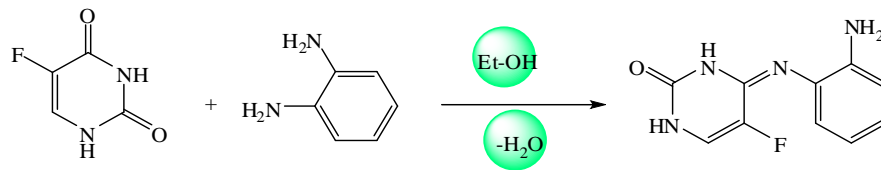
10 X TBE tamponu hazırlanışı: 108 g Tris bazı [tris (hidroksimetil) aminometan], 55 g borik asit, 7,5 g EDTA, disodyum tuzu, deiyonize su kullanıldı.

Hazırlanan örnekler agaroz jel tankında 70 voltta 80 dk süre ile doğru akımda yürütüldü. Bu işlemler bittikten sonra son olarak 3ml etidyum bromid ile boyanarak görüntüleme doğru ışık altında görüntüleme yapıldı.

4.2 Kullanılan Metotlar

4.2.1 Schiff bazı ligandının sentezi ve karakterizasyonu

Sıcak 25 ml metanol içerisinde *o*-fenilendiamin (OPDA) (5.05 g, 4,67 mmol) alınarak çözüldü, üzerine eşmolar oranda 5-florourasil (5-floro-1H-primidin-2,4-dion) (6.07 g, 4,67 mmol) kullanılarak, geri soğutucu altında 4 saat refluks edildi. Reaksiyon karışımına birkaç damla yoğunlaştırılmış glasiyel asetik asit ilave edildi. TLC ile reaksiyon takip edilerek istenen ürünün oluştuğuna kanaat getirildi. Reaksiyon oda şartlarında birkaç gün bırakılarak çözücü uzaklaştırıldı. Oluşan ürün birkaç defa dieterler ile yıkanarak tekrar metanol/kloroform (2/1) karışımında kristallendirildi.



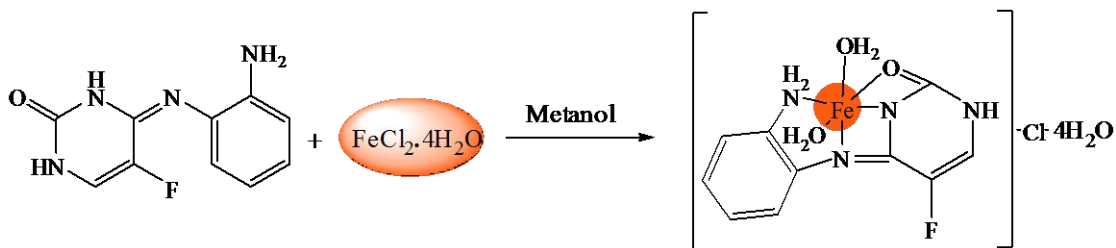
Şekil 4.1 Sentezlenen Schiff bazı ligandı

Schiff Bazı Ligandı: Verim: % 82; E.N: 245 °C. Elementel Analiz $C_{10}H_9N_4OF$ (220.21 g/mol) (%): C, 54.54; H, 4.12; N, 25. 44. Bulunan: C, 54.49; H, 4.08; N, 25.53.M.A: 220.43 g/mol. 1H NMR ($CDCl_3-d_6$, 300 MHz, 25 °C) δ (ppm): 11.15 (1H, s, FCCN \underline{H}); 7.63 (1H, d, OCN \underline{H}), 7.55 (1H, d, FCC \underline{H}), 4.01 (2H, s, C-N \underline{H}_2), 7.26-6.94 (4H, dd, *o*-fenilen). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75MHz, 25 °C) δ (ppm): 171.47 (C=N), 150.46 (C=O), 142.34,126.25 (C=C, 5-Fu), 122.28-98.22 (C1-C6, *o*-fenilen). IR (KBr, ν cm^{-1}): 3365, 3280 (NH $_2$, NH), 1633 (C=O), 1591 (C=N), 1576, 1520, (C=C $_{Ar}$), 1500, 1425 (δN_1H , N $_3H$), 1458 (C-F), 1248 (CNC) UV-Vis. (EtOH, λ_{max} , cm^{-1}): 216, 239, 267, 287, 311, 429. Kütle Spektrumu [ESI]: m/z 219.21 (Hesap.), 219.14 (Bulunan)[M-H] $^+$.

4.2.1.1 Metal komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu

4.2.1.1.1 Fe(II) kompleksinin sentez ve karakterizasyonu

Metal komplekslerinin sentezi için, Schiff bazı ligandı (**L**) (0.5 g, 2.27 mmol) 15 ml metanolde çözüldü. Üzerine 15 ml metanolde çözülmüş $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ (0.45 g, 2.27 mmol) metal klorür tuzları eklendi. Reaksiyon, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon oluşumu TLC ile takip edilerek sonlandırıldı. Fazla çözücü uzaklaştırıldı. Oluşan ham ürün metanol/kloroform (1/2) karışımında kristallendirildi.



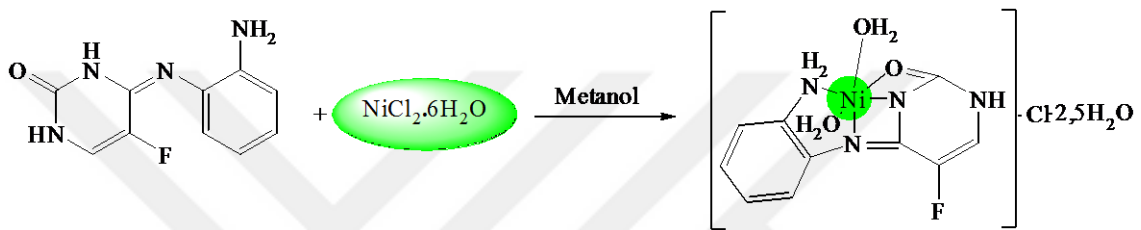
Şekil 4.2 Sentezlenen Fe(II) metal kompleksi

$[FeL(H_2O)_2]Cl \cdot 4H_2O$: Verim: %88; E.N.: >300 °C. Elementel Analiz $C_{10}H_{20}N_4O_7FCIFe$ (418.39 g/mol) (%): C, 28.70; H, 4.78; N, 13.38. Bulunan: C, 28.67; H, 4.76; N, 13.35. IR (KBr, ν cm^{-1}): 3361, 3300, 3168, 846 (NH $_2$, NH, H $_2O$), 3170 (Ar-CH), 1673 (C=O), 1612 (C=N), 1571,1523 (C=C $_{Ar}$), 1500, 1416 (δN_1H , N $_3H$), 1457 (C-F), 1238 (CNC), 604, 585 (Fe-O), 467, 425 (Fe-N). UV-Vis. (EtOH, λ_{max} ,

cm^{-1}): 228, 262, 281, 338, 346, 356, 412, 431, 449, 468, 486, 654. Kütle Spektromu [ESI]: m/z 420.39 (Hesap), 420.10 (Bulunan.) $[M-2H]^+$. $\mu_{\text{eff}}(\text{BM})$: 4.10.

4.2.1.1.2 Ni(II) kompleksinin sentez ve karakterizasyonu

Nikel (II) komplekslerinin sentezi için, Schiff bazı ligandı (L) (0.5 g, 2.27 mmol) 15 ml metanolde çözüldü. Üzerine 15 ml metanolde çözülmüş $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.64 g, 2.27 mmol) metal klorür tuzları eklendi. Oluşan çözelti kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon oluşumu TLC ile takip edilerek sonlandırıldı. Fazla çözücü uzaklaştırıldı. Oluşan ham ürün metanol/kloroform (1/2) karışımında kristallendirildi.

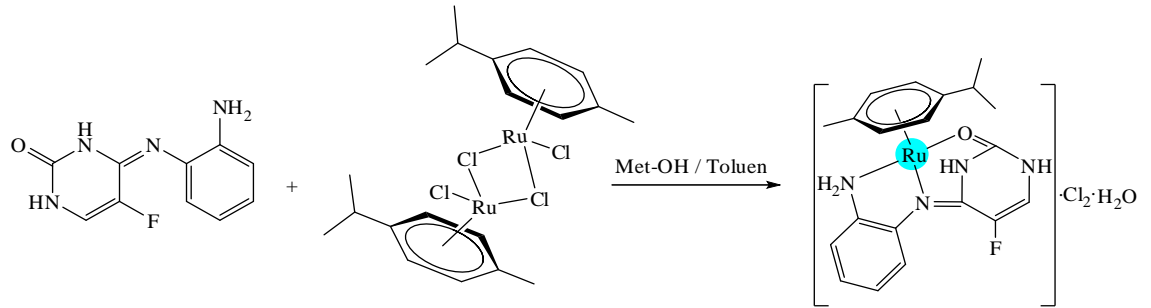


Şekil 4.3 Sentezlenen Ni(II) metal kompleksi

$[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl} \cdot 5/2\text{H}_2\text{O}$: Verim: %86; E.N.: >300 °C. Elementel Analiz $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_{5.5}\text{FCINi}$ (394.24 g/mol) (%): C, 30.46; H, 4.314; N, 14.20. Bulunan: C, 30.42; H, 4.31; N, 14.25. IR (KBr, ν cm^{-1}): 3427, 3288, 3200, 856 (NH_2 , NH, H_2O), 3153, 3110 (Ar-CH), 1650 (C=O), 1608 (C=N), 1572, 1559, 1545 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 1500, 1420 ($\delta\text{N}_1\text{H}$, N_3H), 1453 (C-F), 1248 (CNC), 585, 568 (Ni-O), 502, 485, 443 (Ni-N). UV-Vis. (EtOH, λ max, cm^{-1}): 217, 269, 274, 280, 294, 342, 428, 438, 546, 598, 656, 688, 711, 776. Kütle Spektromu [ESI]: m/z 393.24 (Hesap), 393.40 (Bulunan.) $[M+H]^+$. $\mu_{\text{eff}}(\text{BM})$: 3.04.

4.2.1.1.3 Ru(II) kompleksinin sentez ve karakterizasyonu

Rutenyum (II) metal komplekslerinin sentezi için, Schiff bazı ligandı (L) (0.5 g, 2.27 mmol) 15 ml metanolde çözüldü. Üzerine $[\text{RuCl}_2(p\text{-simen})]_2$ (0.69 g, 1.14 mmol) metal klorür tuzu 15 ml etanolde çözünerek kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon oluşumu TLC ile takip edilerek sonlandırıldı. Fazla çözücü uzaklaştırıldı. Oluşan ham ürün metanol/kloroform (1:2) karışımında kristallendirildi.



Şekil 4.4 Sentezlenen Ru(II) metal kompleksi

[Ru(*p*-simen)L]Cl₂·H₂O: Verim: %82; E.N.:> 300 °C. Elementel analiz C₂₀H₂₅N₄O₂FC₂Ru (544.17 g/mol) (%): C, 44.14; H, 4.59; N, 10.29. Bulunan: C, 44.10; H, 4.57; N, 10.32. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, 25 °C) δ (ppm): 11.79 (1H, s, FCCNH); 7.53 (1H, d, OCNH); 7.12 (1H, d, FCCH); 4.16 (2H, s, C-NH₂); 7.26-6.98 (4H, dd, *o*-fenilen), 5.63-5.16 (4H, dd, C₆H₄(*p*-simen)), 2.97-2.86 (sept, 1H, CH(CH₃)₂); 2.12 (s, 3H, CH₃); 1.28-1.24 (6H, dd, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 25 °C) δ (ppm): 170.16 (C=N), 152.65 (C=O), 143.20-122.28 (C=C, 5-FU), 120.21-98.04 (C1-C6, *o*-fenilendiamin) 106.32, 100.01, 86.29, 85.44, 83.01, 81.39 (C₆H₄, *p*-simen); 29.93 (CH(CH₃)₂); 21.46 (CH(CH₃)₂); 17.83 (CH₃). IR (KBr, ν cm⁻¹): 3439, 3353, 3214, 3141, 844 (NH₂, NH, H₂O), 1652 (C=O), 1605 (C=N), 1557, 1540, 1520 (C=C_{Ar}), 1505, 1406 (δN₁H, N₃H), 1453 (C-F), 1246 (CNC), 590, 566 (Ru-O), 446, 425 (Ru-N). UV-Vis. (EtOH, λ_{max}, cm⁻¹): 217, 228, 268, 275, 359, 420, 487. Kütle Spektrumu [ESI]: m/z 546.17 (Hesap.), 546.30 (Bulunan) [M+2H]²⁺. μ_{eff}(BM): Dia.

4.2.2 Schiff bazı ve metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler

4.2.2.1 Antioksidan özelliğinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler

4.2.2.1.1 Total indirgeme kuvvet tayini

Bileşiklerin ve standart antioksidanların Fe⁺³ indirgeme kuvveti tayini, Oyaizu yönteminin (Oyaizu, 1986), ufak bir modifikasyonuna göre yapıldı. Stok çözeltiden 5, 10 ve 20 µg/ml olacak şekilde numuneler alınarak ve deney 2 ml'lik deney tüplerine aktarıldı ve hacim destile suyla 200 µl'ye tamamlandı. Daha sonra her bir tüpe 500 µl, 0,2 M fosfat tamponu (pH: 6,6) ve 500 µl, % 1'lik potasyumferrisiyanür [K₃Fe(CN)₆] ilave edildikten sonra karışım inkübasyona bırakıldı (50 °C, 20 dk.). Bu işlemlerden sonra reaksiyon karışımına 500 µl, %10'luk triklorasetik asit (TCA) ilave edildi. Çözeltinin üst fazından 500 µl alındı, üzerine 500 µl destile su ve %0,1'lik 100 µl FeCl₃ ilave edildikten sonra 700 nm'de absorbans değerleri Mikrohacim Spektrofotometre'de kaydedildi.

4.2.2.1.2 1,1-Difenil 2-pikril hidrazil (DPPH.) serbest radikalleri giderme aktivitesi tayini

DPPH serbest radikal giderme aktivitesi (Blois, 1958) metodunun küçük bir modifikasyonuna göre yapıldı. 1 mM'lık DPPH• Çözeltisi serbest radikal olarak kullanıldı. Deney kaplarına, farklı konsantrasyonlarda (5, 10 ve 20 µg/µl) numuneler alınarak total hacimleri saf etanolle 600 µl'ye tamamlandı. 200 µl DPPH• çözeltisinden eklendi. 30 dakika inkübasyondan sonra Mikrohacim Spektrofotometre kullanılarak 517 nm'de absorbansları, etil alkolden oluşan köre karşı kaydedildi.

4.2.2.1.3 Kuprak metoduna göre indirgeme kuvveti tayini

Numunelerimizin kuprik iyonu (Cu^{2+}) indirgeme kapasiteleri Apak ve arkadaşlarının kullandığı Kuprak metodunun kısmi revize edilmiş bir modifikasyonuna göre yapıldı (Gülçin, 2006). Bunun için kaplara, 0,01 M'lık 0,25 ml CuCl_2 çözeltisi, aynı hacimde $7,5 \times 10^{-3}$ M'lık etanolik neokuprin ve 1 M'lık asetat tamponu konuldu. Çözelti karıştırıldıktan sonra farklı konsantrasyonlarda (5-10-20 µg/ml) numune ve standartlar eklendi. 30 dakikalık inkübasyondan sonra absorbansları kaydedildi (450 nm).

4.2.2.1.4 Ferrik tiyosiyanat metoduna göre total antioksidan aktivite tayini

Sentezlenen bileşikler ve 5-Fu'nun total antioksidan aktivite tayini tiyosiyanat metodunun (Mitsuda ve ark., 1966) küçük bir modifikasyonuna göre belirlendi. Bu metoda göre; istenilen miktarlara karşılık gelen konsantrasyonlarda stok çözelti, ependorf tüplere otomatik pipetlerle pipetlendi ve hacim tampon çözeltiyle 500 µl'ye tamamlandı. Daha sonra üzerine 500 µl linoleik asit ilave edildi. 500 µl tampon çözeltisi ve 500 µl linoleik asit karışımı kontrol amaçlı olarak kullanıldı. 37 °C'de inkübasyondan sonra, sekiz saatte bir numunelerden 20'şer µl alınarak, içerisinde 470 µl etanol bulunan ependorf tüplerin üzerine konuldu. Ardından, 20 µl Fe^{2+} çözeltisi ve 20 µl SCN^- çözeltisi ilave edildi. 480 µl etanol bulunan kaba 20 µl Fe^{2+} ve 20 µl SCN^- ilavesiyle hazırlanan çözelti kör olarak kullanıldı. Numunelerin 500 nm'deki absorbansları Mikrohacim Spektrofotometre (Thermo Scientific Multiskan Go)'de köre karşı okundu. İnkübasyona, kontrolün maksimum absorbansa ulaşmasıyla son verildi.

4.2.2.2 Antimikrobiyal özelliğinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler

Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen ligand ve metal kompleksleri Dimetil Sülfoksit'te (DMSO) çözdürülerek antimikrobiyal aktivitesi kuyucuk agar metodu ile belirlendi (Özçelik, 1992). Antimikrobiyal aktivite teslerinde Nutrient Agar ve Sabourand Agar besiyeri kullanılmıştır. Ligandların ve metal komplekslerin antimikrobiyal etkisini karşılaştırılması amacıyla 5 adet antibiyotik disk kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan antibiyotik diskleri 6 mm çapında olup, antibiyotik diskleri şunlardır: (Amikasin (AK-30), Ampisillin/sulbaktam (SAM-20), Eritromisin (E-15), Rifampisin (RD-5) ve Fluconazol (FCA-25).

Çalışmamızda kullanılan test organizmaları olarak 7 adet bakteri 3 adet fungus içeren toplamda 10 adet mikroorganizma kullanılmıştır. Bu mikroorganizmalar Muş Alparslan Üniversitesi Merkez Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Çalışmada gram pozitif (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Bacillus megaterium* DSM 32) ve gram negatif (*Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Eshericha coli* ATCC13883, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027 ve *Klebsiella pneumonia* ATCC13883) bakterileri ve funguslar (*Y. lipolytica*, *C. albicans* ATCC 10231 ve *S. cereviciae*) kullanılmıştır.

Bakterilerin aktifleşmesi için Nutrient Broth ve funguslar için Sabourand Broth kullanılmıştır. Bakteri suşları Nutrient Broth (Merck)' a aşılansak 37±0.1 °C de 24±2 saat, maya suşları Sabouraud Dextrose Broth (Merck)' da 25±0.1 °C de 24±2 saat süre ile aktivasyonu sağlandı. Erlenmayer kaplarında sterilize edilen ve 45-50 °C ye kadar soğutulan Nutrient Agar (Merck) ve Sabouraud Dextrose Agar 15 ml olacak şekilde 9 cm'lik petri kaplarına dökülerek katılması sağlandı. Yukarıda belirtildiği şekilde hazırlanan bakteri (10⁷-10⁸ CFU/ml) ve maya (10⁶ CFU/ml) suşlarının 24 saatlik broth kültürü ile aşılansak drigalski spatülü ile homojen bir şekilde yayılarak 8 mm çapında oyuklar açıldı. DMSO ile hazırlanmış metal kompleksler uygun konsantrasyonlarda (0,2-0,5-1) oyuklara aktarıldı. Bu şekilde hazırlanan petri kutuları 4 °C' de 1 saat bekletildikten sonra bakteri aşılansak plaklar 37±0.1 °C de 24-48 saat, maya aşılansak plaklar ise 25±0.1 °C de 24-48 saat süre ile inkübe edildi (Bradshaw, 1992). Süre

sonunda besiyerideki inhibisyon zonları mm cinsinden değerlendirilerek ölçüm yapıldı. Çalışma üç tekrar şeklinde yapıldı.

4.2.2.3 DNA üzerindeki etkide kullanılan yöntemler

5-Fu, ligand ve metal komplekslerinin DNA üzerindeki etkisi pBR322 plazmid DNA kullanılarak agaroz jel elektroforez yöntemi ile belirlendi (Siddall ve ark., 2002). Bu amaçla 10 mg madde örneği 1 ml DMSO'da çözülerek ana stok maddeler hazırlandı. Bu stoklar seyreltilerek 1 ve 0.5 mg/ml konsantrasyonlarına sahip maddeler kullanıldı. 16 tane PCR tüpüne sırasıyla miktarları; 1. pBR322 DNA (50 ng) 10 µl, Hidrojen peroksit (H₂O₂) 5 µl, 3. DMSO 10 µl ve 4. 5-Fu, ligand ve metal komplekslerinin konsantreleri ile toplamda 25 µl'ye tamamlanacak şekilde hazırlandı. H₂O₂ eklenmeyen tüpleri 25 µl'ye tamamlamak için 5 µl deiyonize saf su kullanıldı.

1. DNA
2. DNA+ H₂O₂
3. DNA+ H₂O₂+ DMSO
4. DNA + DMSO
5. DNA+ H₂O₂+5-FU (1 mg/ml)
6. DNA+ H₂O₂+5-FU (0,5 mg/ml)
7. DNA+ H₂O₂+ Ligand (1 mg/ml)
8. DNA+ H₂O₂+ Ligand (0,5 mg/ml)
9. DNA+ H₂O₂+ Ligand-Fe(II) (1 mg/ml)
10. DNA+ H₂O₂+ Ligand-Fe(II) (0,5 mg/ml)
11. DNA+ H₂O₂+ Ligand-Ni(II) (1 mg/ml)
12. DNA+ H₂O₂+ Ligand-Ni(II) (0,5 mg/ml)
13. DNA+ H₂O₂+ Ligand-Ru(II) (1 mg/ml)
14. DNA+ H₂O₂+ Ligand-Ru(II) (0,5 mg/ml)

Her örneğin DNA üzerindeki etkisi agaroz jel elektroforezi yardımıyla belirlendi. PCR tüpleri karanlık ortamda inkübe edildi (37 °C'de 24 saat). İnkübasyondan sonra DNA karışımının 5 µl'si yükleme tamponu ile karıştırılarak %1'lik agaroz jele yüklendi. Daha sonra TBE tamponu içerisinde 40 V'ta, 2-3 saat boyunca elektroforez yapıldı. Elektroforezden sonra jeller etidyum bromid ile boyandı ve jel fotoğrafları CemiDoc XRS BIORAD görüntüleme cihazı yardımıyla görüntülendi.



5. BULGULAR ve TARTIŞMA

5.1 Sentez ve Karakterizasyon

Bu çalışmada 5-FU bileşiği, *o*-fenildiamin reaktifi ile tepkimeye sokularak Schiff bazı ve onun Fe(II), Ni(II) ve Ru(II) metal kompleksleri sentezlendi. Elde edilen Schiff bazı ve metal kompleksleri, elementel analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, UV-Vis, termal analiz (TGA), LC-MS teknikleri kullanılarak karakterize edildi. Ligandların çözünürlüğü incelendiğinde etanol, metanol, toluen, kloroform, DCM, DMF ve DMSO'da çözüldükleri görüldü. Elde edilen tüm bileşiklerin elementel analiz sonuçları incelendiğinde sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Oluşturulan ligand ve metal komplekslerinin yapılarındaki fonksiyonel grupların belirlenmesi için FT-IR spektrokopisinden yararlanıldı. Elektronik geçişleri incelemek içinde Uv-Vis spektroskopisinden yararlanıldı. Elde edilen sonuçlara göre, 5-Fu, ligand ve sentezlenen metal kompleks molekülleri arasında karşılaştırma yapılarak literatürlerle uygunluğu incelendi.

5.1.1 FT-IR

Deneysel kısımda, Schiff bazı ligandı (L) ve bu ligandın Fe(II), Ni(II) ve Ru(II) metal komplekslerinin FT-IR spektrumları verilmiştir. Ayırt edici IR spektral pikleri ve bu temel piklerin yorumları karakterizasyon bölümüne atıfta bulunmaktadır. Merkez metal iyonları ile Schiff bazı ligandının donör atomları arasındaki bağlanma hakkındaki temel bilgiler, literatürdeki çalışmalara dayandırılarak tartışılmıştır. Schiff bazı ligandının kızılötesi spektrumu, 1591 cm⁻¹'de ayırt edici bir azometin (C=N) grubunun titreşim bandını göstermiştir. Bu bant sentezlenmiş geçiş metal komplekslerinin (Fe, Ni ve Ru) spektrumlarında daha yüksek dalga boylarına (1605-1612 cm⁻¹) kaymıştır. Bu sonuç, C=N grubu azot atomunun sırasıyla Fe, Ni ve Ru metal iyonlarına bağlandığını kanıtlamaktadır (Jafari ve ark., 2017; Kumar ve ark., 2018). Serbest ligand ile ilgili olarak, karbonil (C=O) grubuna ait gerilme titreşimi 1633 cm⁻¹'de görülmektedir. Kompleksleşmeden sonra karbonil grubuna ait bu bantların daha yüksek dalga boylarına (1650-1673 cm⁻¹) kaydığı görülmüştür. Bu durum Schiff bazının geçiş metaller ile olan koordinasyonda karbonil grubu oksijen atomunun metal iyonlarına koordine olduğunu göstermektedir (Yin ve ark., 2008; Liu ve ark., 2012). Schiff bazı ligandı ile ilgili olarak, ν(NH₂) bandının gerilme titreşimi 3280-3365 cm⁻¹'de civarında gösterilen

birincil amin grubu gerilme frekansları, komplekslerde 3141-3353 cm^{-1} 'de görülen değerden kayma göstermektedir. Bu değişim, amino grubunun azot atomunun metal iyonlarına koordine olduğunu doğrulamaktadır (Shakir ve ark., 2011; Shobana ve ark., 2015). Metal komplekslerde 3361-3439 cm^{-1} ve 844-856 cm^{-1} de aralığında sergilenen yeni kızılötesi bantlar, koordine ve hidrat su moleküllerinin gerilme titreşimlerine işaret etmektedir (Abdel-Rahman ve ark., 2017; Saranya ve ark., 2020). Schiff bazı ligandında 3186-3280 cm^{-1} 'de NH grubunun bükülme titreşimleri, kompleksleşme durumunda sırasıyla Fe, Ni ve Ru iyonları için 3353-3286 cm^{-1} 'ye kaydığı şeklindedir. Bu sonuç, NH grubunun azot atomunun metal iyonlarına koordine olduğunu kanıtlamaktadır (Shobana ve ark., 2015; Soliman ve ark., 2017; Kumar ve ark., 2018). Sırasıyla $\nu(\text{M-N})$ (C=N , NH_2 azot atomları) ve $\nu(\text{M-O})$ germe hareketlerine bağlı olarak orta-zayıf yoğunluklu 566-604 cm^{-1} ve 502-425 cm^{-1} aralıklarında yeni kızılötesi bantların varlığı mevcuttur (Shakir ve ark., 2011; Monem ve ark., 2018; Sumalatha ve ark., 2019). Bu sonuçlar, merkez metal iyonlarının karbonil grubu $\nu(\text{C=O})$ oksijen atomuna, azometin ve amin (NH_2 , NH ve C=N) grupları azot atomlarına koordinasyonunu ifade eder. Schiff bazı metal komplekslerinde belirgin kaymalar ve yeni kurulan M-O ve M-N bağlarından kaynaklanan yeni bağlar Schiff bazı ve M(II) komplekslerinin sentezlendiğini göstermektedir.

5.1.2 UV-Vis and magnetik süsseptibilite

Sentezlenen M(II) kompleksinin geometrik yapısını önermek için, Schiff bazı ve komplekslerinin etanol çözeltilerinin (10^{-3} M konsantrasyonda) elektronik absorpsiyon spektrumları 200-800 nm dalga boyu aralığında ölçüldü. Komplekslerin kaydedilen spektrumlarındaki farklı bantların maksimum absorpsiyon bandındaki dalga boyları karakterizasyon kısmında verilmiştir.

Schiff bazı ligandının 216 ve 429 nm arasında gözlemlenen yüksek yoğunluklu bantlar $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelir ve sırasıyla aromatik halkası ve azometin grubuna atıf edilir. Nikel(II) kompleksi, sırasıyla $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerinden kaynaklanan 269 nm ve 342 nm'de iki tepe band göstermiştir. Ni(II) kompleksinin elektronik spektrumunda 438-711 nm bölgesindeki bantların varlığı, oktahedral koordinasyonun olduğunu kanıtlamaktadır. Ni(II) kompleksinin spektrumundaki bu düşük yoğunluklu bantlar, sırasıyla LMCT ve $d \rightarrow d$ geçişlerine işaret etmektedir (Bharathi ve ark., 2007; Shobana ve ark., 2015; Kalita ve ark., 2015).

Oda sıcaklığı manyetik duyarlılık ölçümü, Ni(II) kompleksi için μ_{eff} değeri 3,03 MB'lik bulundu. Bu değer, oktahedral geometride Ni^{+2} için bildirilen değer ile uyumlu olduğunu desteklemektedir (Roy ve ark., 2007; Shah ve ark., 2016).

Fe(II) kompleksinde, 468 nm ve 654 nm aralığındaki düşük yoğunluklu bantlar, metal iyonlarının LMCT ve $d \rightarrow d$ geçişleriyle tutarlıdır (Monem, Enein, & Seady, 2018). Serbest ligandaki $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelen UV-Vis. spektrum pikleri bu komplekste 228 ve 431 nm arasında gözlenmiştir. Oda sıcaklığı manyetik duyarlılık ölçümü, Fe(II) kompleksi için μ_{eff} değeri μ_{eff} değeri 4,10 MB'lik olarak ölçüldü. Ru(II) kompleksin spektrumlarında 420 ve 487 nm'de daha az yoğun bir bant, geçici olarak $d \rightarrow d$ geçişine işaret etmektedir. Serbest ligandaki $\pi \rightarrow \pi^*$ ve $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelen UV-Vis. spektrum pikleri bu komplekste 217 ve 359 nm arasında gözlenmiştir. Bu değerler, Fe(II) ve Ru(II) komplekslerinin oluşumunu ve oktahedral koordinasyonu desteklemektedir (Çalık ve ark., 2016; Abdel – Rahman ve ark., 2017; Buldurun ve ark., 2019).

Schiff bazı ligandının metal kompleksleri primidin veya imin fonksiyonundan kaynaklanan 338 ve 468 nm dalga boyundaki bantlar $n \rightarrow \pi^*$ geçişine atanır. Aynı şekilde, 300 nm'nin altında gözlemlenen başka bir bant $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine işaret eder. Ayrıca ligandan metale yük transferine atfedilebilecek 412–468 nm bölgesinde gözlemlenen bantlar $L \rightarrow \text{MCT}$ bandını, 486 ile 654 nm gözlemlenen geniş bantlar ise $d \rightarrow d$ geçişlerine yorumlanır. Bu geçişler, hazırlanan komplekslerin oktahedral yapısında olduğunu desteklemektedir (Masoud ve ark., 2004; Abdel-Rahman ve ark., 2017; Kumar ve ark., 2018; Monem ve ark., 2018).

Fe(II), Ni(II) ve Ru(II) komplekslerinden elde edilen bu değerlerin literatür bilgileri ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir.

5.1.3 ^1H (Proton) ve ^{13}C (Karbon) NMR

Ligandın ve Ru(II) kompleksinin proton (^1H) NMR spektrumlarında 5-FU halkasındaki N-H protonları sırasıyla 11.15, 11.79 ppm olarak gözlemlendi (Shobana, 2015). N-H'den kaynaklanan sinyaller, Ru(II) kompleksinde düşük alana kaymıştır. Ligandın aromatik protonları, Ru(II) kompleksinde 6.98-7.26 ppm aralığında gözlemlendi. Liganda 4.01 ppm'de gözlemlenen NH_2 protonları, Ru(II) kompleksinde 4.16 ppm de bir singlet proton olarak tespit edildi. Bu kaymalar Ru(II) metalinin NH_2 grubunun N atomuna bağlandığını kanıtlamaktadır (Shakir ve ark., 2011; Jafari ve ark., 2017). Ru

kompleksinin spektrumlarında 5.16-5.63 (d), 2.86-2.97 (m), 2.12 (s) ve 1.24-1.28 (d) ppm civarında gözlemlenen yeni sinyaller, Ru(II) kompleksine ait *p*-simen grubunun varlığına işaret etmektedir (Mallikarjuna ve ark., 2018; Ramos ve ark., 2019; Buldurun ve ark.,2020). Schiff bazı ligandı ve Ru(II) kompleksinin karbon (^{13}C) NMR spektrumlarında, sinyaller sırasıyla karbonil ve imin karbonlara karşılık gelen 171.47-170.4-16 ve 150.46-152.65 ppm civarında bulundu. Schiff bazı ligandı aromatik karbonundan kaynaklanan sinyallerde önemli değişimler olmadığı görüldü. Ru kompleksinin spektrumlarında, *p*-simenin karbonlarına karşılık gelen 106.32-81.39 ve 29.93-17.83 ppm aralığında yeni sinyaller gözlemlendi. Bu yeni sinyaller, *p*-simen grubunun varlığını kanıtlamakta ve dolayısıyla Ru(II) kompleksinin oluştuğunu desteklemektedir (Liu ve ark., 2012).

5.1.4 TGA analizi

$[\text{FeL}(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin dört basamakta bozunduğu görülmüş ve bunlardan ilk basamağının, 50-110 °C sıcaklık aralığında % 6.43 (hesap: %6.45)'lik kısmın ayrılması 1,5 mol hidrat su molekülünün oluşturduğu kütle kaybına işaret etmektedir. İkinci basamağın, 110–400 °C sıcaklık aralığında %27.43 (hesap: % 27.82) kütle kaybı geriye kalan (hidrat ve koordine) su molekülü ile Cl gruplarına karşılık gelmektedir. Üçüncü basamağın, 400–535 °C aralığında meydana geldiği görülmektedir. Bu basamakta ayrılan %32.74 (hesap: %32.76) kısmı koordine aromatik grubu ile F ve N_2 gruplarına ($-\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{F}$) denk gelmektedir. Dördüncü basamak ise 535–600 °C sıcaklık aralığındaki kütle kaybı %5.25 (hesap: %5.97) değerinde ($-\text{C}_2\text{H}$) kısmına karşılık gelmektedir. 610 °C den sonra kalan kararlı kısım, %27.50 (hesap: %26.96)'lık oranın Fe(II) kompleksinin CHN_2FeO kısmına karşılık gelmektedir (Abdel-Rahman ve ark., 2017).

$[\text{Ni}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}\cdot 5/2\text{H}_2\text{O}$ kompleksinin beş basamakta bozunduğu görülmekte ve bunlardan ilk basamağın analiz sonucu oluşan % 9.78 (hesap: %9.12)'lik kütle kaybının 50-135 °C sıcaklık aralığında iki hidrat su molekülünün oluşturduğu kütle azalması ile olduğu düşünülmektedir. İkinci basamakta, %10.60 (hesap: %11.41)'lik kütle kaybının, 135-230 °C sıcaklık aralığında 0,5 mol hidrat ve iki mol koordine su molekülünün oluşturduğu kütle azalması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Üçüncü basamakta 235-440 °C de ayrılan kısmın, %21.44 (hesap: %20.90) Cl, F, N_2 gruplarına ait kütle kaybı değerine karşılık gelmektedir. Dördüncü basamakta 440-490 °C sıcaklık aralığında,

%15.59 (hesap: % 16.24) değerinde C_4H_2N grubuna tekabül etmektedir. Son basamakta ise 495-560 °C'de, metale koordine olmuş Schiff bazı ligandının geriye kalan kısmı C_6H_6N (O atomu hariç) olduğu tahmin edilmektedir. Bu kütle kaybı da %22.75 (hesap: %23.35)'lik bir değere sahiptir. Bu sıcaklıktan sonra kütle kayıplarından yola çıkılarak geriye kalan maddenin % 19.84 (hesap: %18.93)'lık kısmının NiO 'e ait olduğu söylenebilir (Emam ve ark., 2017; Buldurun ve ark.,2019).

$[Ru(p\text{-simen}L).Cl_2.H_2O]$ kompleksinin üç basamakta bozunduğu görülmekte ve bunlardan ilk basamağın analiz sonucu meydana gelen % 4.20 (hesap: %3.30)'lik kütle kaybının, 50-160 °C sıcaklık aralığında bir hidrat su molekülünün oluşturduğu kütle kaybına karşılık gelmektedir. İkinci basamağın 165-380 °C sıcaklık aralığında klorür, *p*-simen grubu, benzen ve 5-Fu halkasının ($-C_{18}H_{22}N_2FCl_2$) kısmına karşılık gelmektedir. Bu ağırlık kaybı deneysel 65.45% (hesap: 65.44%) değerine karşılık gelmektedir. Son basamakta 385-760 °C sıcaklık aralığında ise %14.57 (hesap: %12.68) kısmı ayrılmış buda metale koordine olmuş Schiff bazı ligandının geriye kalan ($-C_2N_2HO$) kısmına tekabül etmektedir. Bu sıcaklıktan sonra kütle kayıplarından yola çıkılarak geriye kalan maddenin %18.57 (hesap: %18.56)'lık kısmın metalik Ru olduğuna işaret etmektedir (Buldurun ve ark., 2019).

5.2 Antioksidan Aktivite

Antioksidan aktivite tayini için birçok farklı yöntem bulunmaktadır. Antioksidan aktivite, kullanılan materyalin yapısı, derişimi ve fizikokimyasal özellikleri ile tercih edilen metoda göre değişiklik göstermektedir (Koleva ve ark., 2002). Bu sebepten ötürü elde edilen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri dört farklı yöntemle (total indirgeme kuvvet tayini (FRAP), DPPH· Radikal giderme aktivitesi, $Cu(II)$ iyonu indirgeme metodu (CUPRAC) ve total antioksidan aktivite tayini) araştırıldı. Sonuçlar, standart antioksidan olan BHA, BHT'nin aktivitesi ile karşılaştırıldı. Azot, oksijen veya sülfür gibi elektron verici atomlar içeren Schiff bazları ile geçiş metali kompleksleri biyolojik sistemlere büyük ölçüde katkıda bulunur. Bu kompleksler, klinik, analitik ve endüstriyel süreçlerde önemli uygulamalara sahiptirler. Schiff bazı ligandlarının geçiş metal bileşikleri üzerindeki çalışmalar, spektral özellikleri ve geniş uygulamaları nedeniyle büyük önem taşımaktadır (Ejidike ve Ajibade, 2015).

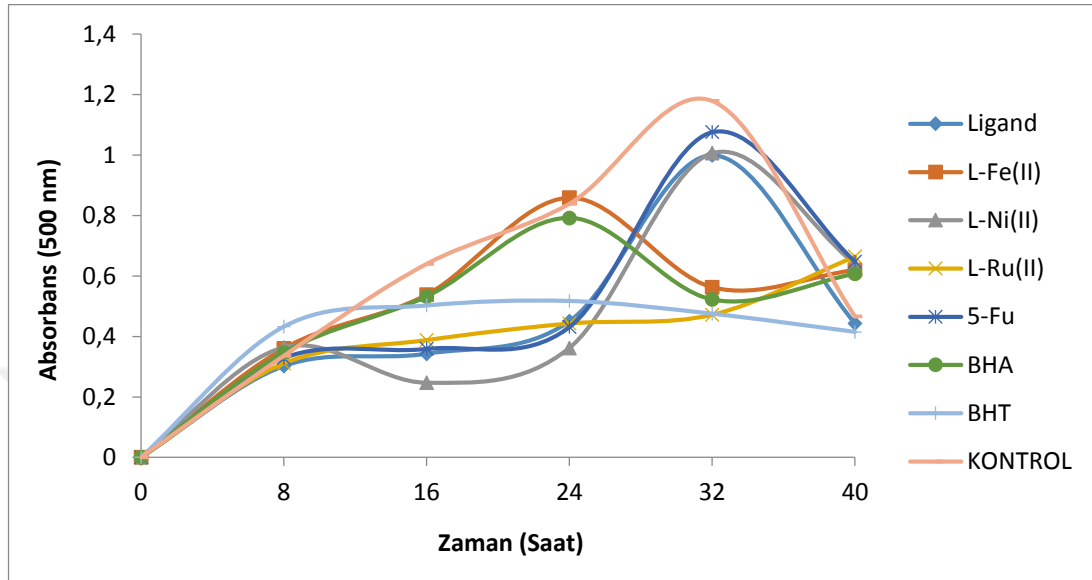
5.2.1 Ferrik tiyosiyanat metoduna göre total antioksidan aktivite tayini

Sentezlenen ligand, metal kompleksleri ve 5-FU'nun total antioksidan aktivitelerini belirlemek amacıyla ferrik tiyosinat metodu kullanıldı. Elde edilen sonuçlar, standart antioksidan olan BHA ve BHT'nin sonuçları ile kıyaslandı. Organizmada bulunan serbest radikal aracılı lipit peroksitleri, hücredeki lipitlere saldırarak hasarlara ve çeşitli hastalıkların oluşumuna neden olmaktadır. 5-FU'nun kanserli hastalarda serbest radikal zincir reaksiyonundaki lipit peroksitlerini arttırdığı araştırmalar sonucunda bildirilmiştir (Eskandari ve ark., 2015; Obeid ve ark., 2020). Bu yöntem aracılığıyla sentezlenen bileşiklerin ve 5-FU'nun lipit peroksitlerini giderme kapasiteleri araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, sentezlenen bileşiklerin, 5-FU ve standart antioksidanların en yüksek konsantrasyondaki (20 µl) linoleik asit peroksidasyonunu indirgeme yüzdeleri sırasıyla şu şekildedir: L-Ru(II) = BHT (%60) > BHA (%56) > L-Fe(II) (%52) > Ligand (%16) > L-Ni(II) (%15) > 5-Fu (%8,7). Ayrıca numunelerin zamana bağlı absorban değişimleri şekil 31'de gösterildi.

Önceki çalışmalardan yola çıkarak sentezlediğimiz ligand ve metal komplekslerinin, 5-FU'den çok daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği gözlemlendi. Elde edilen sonuçlar, 5-FU'nun lipit peroksidasyonuna neden olduğunu rapor eden önceki çalışmalarla uyumludur (Famurewa ve ark., 2019; Obeid ve ark., 2020).

Rutenyum, normal hücrelere karşı düşük toksisitesinin düşüklüğü, tümör hücrelerince daha kolay absorbe edilmesi ve organizmadan kolayca uzaklaştırılması sebebiyle, çokça tercih edilen metaller arasındadır. Literatürde çalışmamızı destekleyen, Schiff bazı ligandı ve Ru(II) kompleksinin lipit peroksitlerini gidermede oldukça etkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Turan ve arkadaşları araştırmalarında Schiff bazı ligandı ve ligandın Co(II), Ni(II) ve Ru(II) komplekslerini sentezleyip yapılarını aydınlatmışlardır. Ayrıca sentezledikleri bileşiklerin biyolojik aktivitelerini standart antioksidanlardan olan BHA ve BHT ile kıyaslamışlardır. Araştırmanın sonucunda Ru(II) kompleksinin lipit peroksitlerini %86,22 oranında elimine ederek diğer bileşiklerden ve standartlardan daha yüksek aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Turan ve ark., 2019). Başka bir çalışmada, Buldurun ve arkadaşları, Schiff bazı ligandı ve onun metal komplekslerini sentezlemişlerdir. Ru(II) kompleksinin total antioksidan aktivitesinin diğer bileşiklerden ve standart antioksidanlardan (BHA ve BHT) daha yüksek olduğunu ve lipit peroksitlerini % 63,41 oranında süpürdüğünü rapor etmişlerdir (Buldurun ve ark., 2019). Schiff bazı ligandı ve onun metal komplekslerinin, biyolojik

aktivitelerinin araştırıldığı bir başka çalışmanın sonuçlarına göre ise Ru(II) kompleksinin lipid peroksidlerini % 28,55 oranında giderdiği bildirilmiştir (Bingöl ve Turan, 2020).



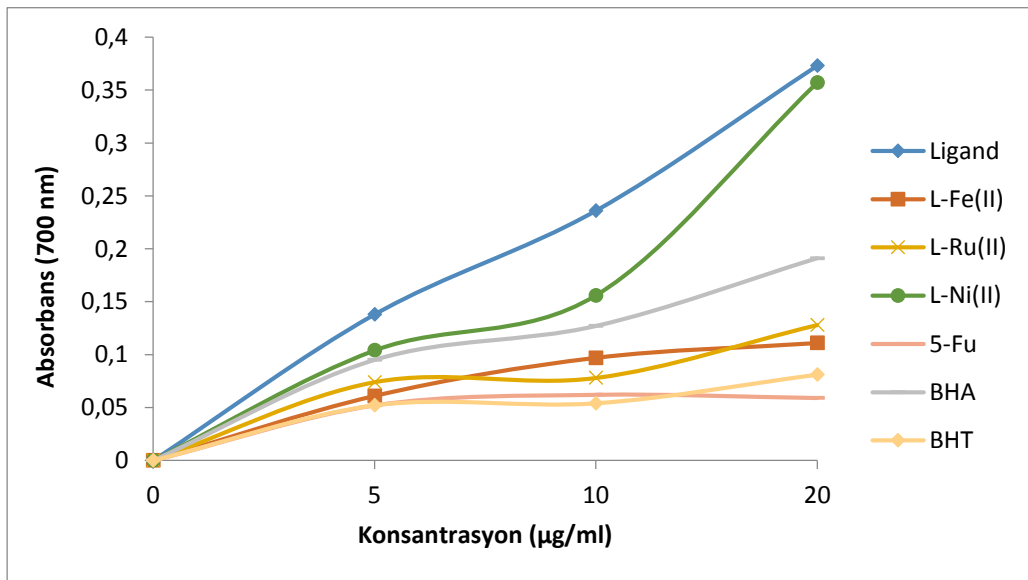
Şekil 5.1 Ligand, Metal kompleksleri ve 5-Florurasilin, standart antioksidanlar (BHA ve BHT) ile ferrik tiyosiyanat metoduna göre total antioksidan aktivite sonuçlarının karşılaştırılması

5.2.2 Fe⁺³ indirgeme kuvveti tayini (FRAP)

Antioksidan çalışmalarda sıkça kullanılan bu biyoanalitik metotda; test ortamındaki sarı renk, indirgenme olayından sonra yeşil renge dönüşmektedir (Köksal, 2007). Geçiş metali iyonu Fe⁺², elektron kazanımı veya kaybı yoluyla serbest radikal oluşumunu sürdürme yeteneğine sahiptir. 5-FU, Ligand ve komplekslerinin 20 µg/mL konsantrasyonundaki numuneler standart antioksidanlar (BHA ve BHT) karşılaştırıldığında indirgeme kuvveti kapasiteleri şu şekilde sıralanmaktadır: Ligand > L-Ni(II) > BHA > L-Ru(II) > L-Fe(II) > BHT > 5-FU. İndirgeme kuvveti numunelerin absorbansına bağlı olarak artmaktadır. Çalışmanın sonuçlarına göre en düşük indirgeme kapasitesini 5-FU göstermiştir (Şekil 32).

5-FU'nun hücrelerde serbest radikal oluşumunu artırarak oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir (Famurewa ve ark., 2019). 5-FU'nun Fe⁺² iyonu ile şelat oluşturamamasından dolayı ortamda fazladan var olan Fe⁺² iyonlarının Fenton reaksiyonu yoluyla serbest radikal (OH[•]) üretimine neden olması beklenir. Bu durum ise 5-FU'nun oksidatif strese neden olabilme potansiyelini açıklamaktadır (Obeid ve ark., 2020; Famurewa ve ark., 2019).

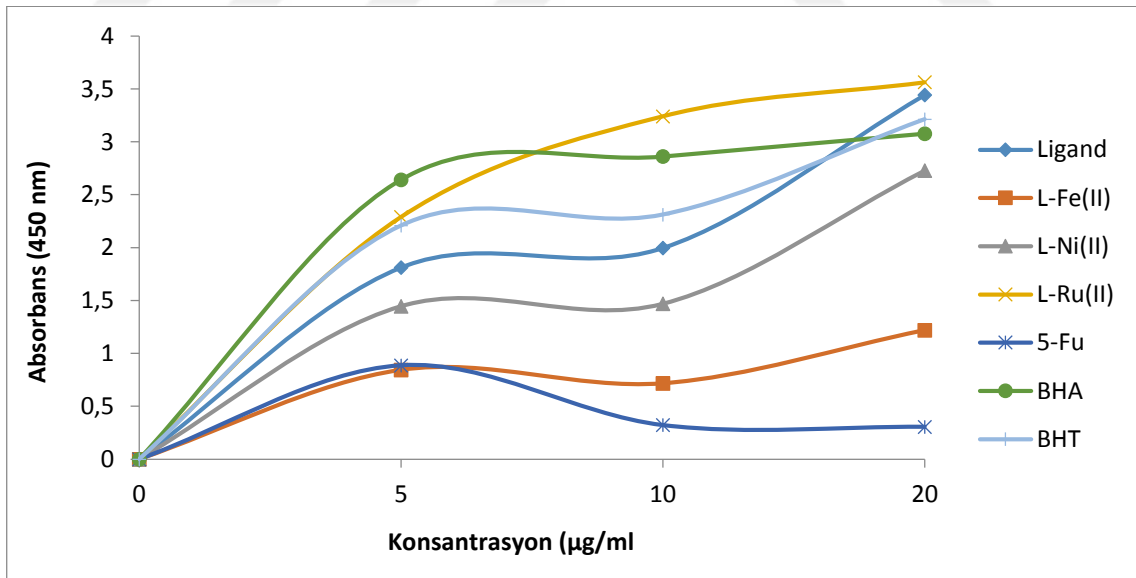
Jafari ve arkadaşları, aminopiridinden Schiff bazı ve onun Co(II), Cu(II), Zn(II) ve Ni(II) metallerini sentezlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda, metal komplekslerinin iyi derecede aktivite gösterdiklerini ve özellikle Ni(II) kompleksinin en iyi Fe^{+3} indirgeme kapasitesine sahip olduğunu bildirmişlerdir (Jafari ve ark. 2017). İnan ve arkadaşları, 2018 yılında sentezledikleri Schiff bazı ligandı ve onun rutenyum (II) komplekslerinin antioksidan kapasite aktivitelerini *in vitro* ortamda çeşitli testlerle araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerin radikal temizleme aktivitelerinin, standart antioksidanlar olan BHT, BHA ve Trolox'tan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. (İnan ve ark., 2018). Buldurun ve arkadaşları 2019 yılında sentezledikleri Schiff bazı ligandı ve onun Co(II) ve Fe(II) komplekslerinin antioksidan kapasitelerini araştırmak için çeşitli testler kullanmışlardır. Sentezlenen bileşikler, ferrik indirgeme yeteneklerine göre sırasıyla BHA, BHT, askorbik asit ve tokoferol'den sonra geldiğini gözlemlemişlerdir (Buldurun ve ark., 2019). Başka bir çalışmada Turan ve arkadaşları, İki farklı Schiff bazı ligandı ve onun Fe(II), Zn(II) metal komplekslerini sentezleyip yapılarını aydınlatmışlardır. Sentezlenen 2 farklı ligandan biri olan L^2 'nin 250 μ l'lik konsantrasyonunda, standart antioksidan olan BHA ya yakın bir etki gösterdiği ardından L^1 -Zn(II) bileşiğinin geldiği gözlenmiştir (Turan ve ark., 2016).



Şekil 5.2 Ligand, metal kompleksleri, 5-Fu, BHA ve BHT'nin FRAP metoduna göre indirgeme kuvveti sonuçları

5.2.3 Cu^{+2} indirgeme kuvveti tayini (CUPRAC)

Kuprak bileşiği, radikal olarak kullanılan ABTS ve DPPH gibi moleküllerden daha kararlı bir yapıya sahip ve daha kolay elde edilebilen bir moleküldür (Apak ve ark., 2004). Numunelerin farklı konsantrasyonlardaki (5, 10 ve 20 µg/mL) çözeltilerinin kuprik iyonlarını (Cu^{2+}) indirgeme kuvveti kapasitesi maksimum 450 nm'deki absorpsanları ölçülerek belirlendi. Ligand, metal kompleksleri, 5-FU, ve standartlar antioksidanların (BHA ve BHT) 20 µg/mL konsantrasyonundaki indirgeme kuvveti kapasiteleri sırasıyla şu şekildedir: L-Ru(II)>Ligand>BHT>BHA>L-Ni(II)>L-Fe(II)>5-FU. Bu çalışmanın sonuçlarına göre ligand ve metal komplekslerinin 5-FU'ya göre daha güçlü bir şekilde Cu^{2+} iyonlarını indirgediği gözlemlendi. Sonuçlar diğer antioksidan yöntemlerin sonuçlarını destekler mahiyettedir. Ayrıca elde edilen sonuçlara göre L-Ru(II) ve ligandın, standart olarak kullanılan sentetik antioksidanlardan çok daha iyi sonuç verdiği gözlemlendi (şekil 33). Cu(I)-Nc şelatı oluşturulamaması sonucu ortamda fazladan biriken Cu^+ iyonları Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları yoluyla serbest radikal oluşumuna neden olabilirler (Karabulut ve Gülay, 2016). Bu sebeple, çalışmanın sonuçlarına göre, 5-FU'nun en düşük aktiviteyi göstermesi, inhibitör etkisini açıklaması açısından beklenen bir durumdur.



Şekil 5.3 Ligand, metal kompleksleri, 5-Fu, BHA ve BHT'nin CUPRAC metoduna göre indirgeme kuvveti sonuçları

Total antioksidan sonuçlarına göre Ru(II) kompleksinin en iyi aktiviteyi gösterdiği ve Ru(II) komplekslerinin antioksidan çalışmalarda tercih edildiği

bildirilmiştir. Bu açıdan CUPRAC testi sonuçlarına göre Ru(II) kompleksinin en yüksek aktiviteyi göstermesi de bu durumu desteklemektedir.

Turan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre metal komplekslerinin Cu⁺² iyonlarını standartlardan daha düşük ancak yüksek derecede indirgelediği rapor edilmiştir (Turan ve ark., 2016). Sonuçlar çalışmamızın sonuçlarına benzerlik göstermektedir. Başka bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde Ru(II) kompleksinin bakır iyonunu indirgeme kapasitesinin diğer metal kompleksleri ve ligandan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Buldurun ve ark.,2019)

5.2.4 1,1-Difenil 2-Pikril Hidrazil (DPPH·) serbest radikalleri giderme aktivitesi tayini

2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) kararlı uzun ömürlü organik azot radikallerinden biri olup, organik ve inorganik maddelerin antioksidan aktivitesini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir substrattır (Özçelik ve ark., 2003; Gümüş ve ark., 2020). Rengi Koyu menekşedir, ticari olarak kullanılır (Prior ve ark., 2005). Bu metodun esasında DPPH çözeltisinin sahip olduğu koyu menekşe rengi açılır ve absorbansta bir azalma meydana gelir. Absorbanstaki bu azalma spektrofotometre ile ölçülür. DPPH çözeltisindeki renk açılması arttıkça, reaksiyon absorbansı düşmeye başlar, absorbans değerindeki her bir azalma yüksek radikal süpürme aktivitesi demektir (Ndhlala ve ark 2010). Hızlı ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Çalışmada, DPPH radikalini süpürme yüzdesi aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\% \text{ İnhibisyon} = [\text{AK} - \text{AN} / \text{AK}] \times 100$$

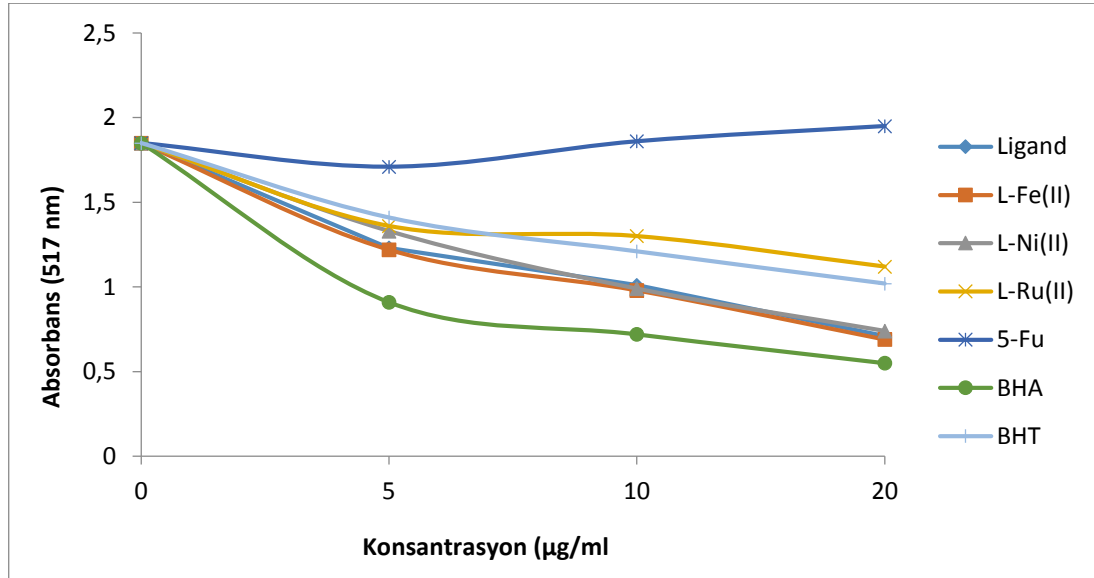
AK: Kontrol numunesinin absorbans değeri

AN: Kullanılan numunelerin absorbans değeri

Antioksidanların DPPH radikal süpürme üzerindeki etkisi, hidrojen verme kabiliyeti veya numunelerin radikal temizleme aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Bir inhibitörün antioksidan aktivitesi, temelde biyolojik sistemlerde üretilen radikal merkezlerini bir elektron veya hidrojen bağışlayarak nötralize etme şekline bağlıdır. İnhibitörün yapısı ve özellikleri, aktiviteyi göstermede önemli bir rol oynar (Mohammad ve ark., 2017).

Numunelerin ve standart antioksidanların 20 µg/ml konsantrasyonunda DPPH radikalini giderme yüzdeleri sırasıyla; BHA (%70,2) > L-Fe(II) (62,6) > Ligand

(%61,5) > L-Ni(II) (%59,8) > BHT (%44,7) > L-Ru(II) (%39,3) > 5-Fu (%-5,7) olarak hesaplandı.



Şekil 5.4 Sentezlenen ligand, metal kompleksleri ve 5-Fu'nun DPPH serbest radikal giderme aktivitelerinin BHA ve BHT ile karşılaştırılması

Elde edilen sonuçlara göre; Başta L-Fe(II) metal kompleksi olmak üzere sırasıyla diğer metal kompleksleri ve ligandın, 5-FU'dan daha yüksek serbest radikal süpürme etkisi gösterdiği gözlemlendi. Ayrıca genel olarak konsantrasyon artışına bağlı olarak bileşiklerin DPPH radikallerini daha iyi temizlediği tespit edildi (Şekil 34).

Literatürde Schiff bazı ligandı ve metal komplekslerinin DPPH radikallerini süpürme aktivitesi ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Dharmaraja ve arkadaşları yaptığı çalışmada, bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, Schiff bazı ve metal komplekslerinin DPPH radikallerini 5-FU'dan daha fazla giderdiğini rapor etmişlerdir (Dharmaraja ve ark., 2017). Ejidike ve Ajibade yaptıkları çalışmada Schiff bazı ligandı ve ligandan sentezledikleri farklı metal komplekslerinin DPPH radikali süpürme aktivitelerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucuna göre sentezlenen bileşiklerin standartlara (askorbik asit ve rutin) göre daha düşük aktivite sergilediğini ancak Ni(II) kompleksinin radikal gidermede standartlara yakın performans sergilediğini bildirmişlerdir (Ejisike ve Ajibade, 2015). Schiff bazı ve metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin çalışıldığı başka bir araştırmanın sonuçlarına göre; bileşiklerin radikal süpürme aktivitelerinin konsantrasyon artışına bağlı olarak arttığı ve Ni(II) kompleksinin aktivitesinin BHT standardına yakın olduğu rapor edilmiştir (Harinath ve

ark., 2013). Bir başka çalışmada ise Fe(II) kompleksinin DPPH aktivitesi BHT standardına yakın ve yüksek bulunmuştur (İbrahim ve ark., 2017). Çalışmamızda Fe(II) kompleksinin aktivitesi ligandan daha yüksek bulunmuştur. Literatürde bulunan, metal komplekslerinin radikal giderme aktivitesini arttırdığına dair çalışmalar, sonuçlarımızı desteklemektedir (İbrahim ve ark., 2017; İnan ve ark., 2018).

5.3 Antimikrobiyal Aktivite

Mikroorganizmalardan canlı vücuduna yararlı olan ve aynı zamanda zararlı olup hastalıklara neden olan patojenler bulunmaktadır. Patojen mikroorganizmaların gelişimini önleyen bileşikler olarak adlandırılan antimikrobiyal maddeler, insanlar tarafından enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Mishra ve Agrawal, 2012). Antimikrobiyal ajanlar, mikroorganizmalar üzerinde iki şekilde etki göstermektedir. Bunlardan biri mikroorganizmaların üremesine etki eden mikrobiyostatik etki diğeri ise mikroorganizmaları öldüren mikrobisit etkidir. Hastalıklara neden olan mikroorganizmalar, yanlış ilaç kullanımı ya da fazla dozlarda ilaç kullanımları bu bakterilerin antimikrobik ajanlara karşı direnç geni oluşturmalarına neden olmaktadır. Yanlış ilaç kullanımları veya fazla alınan ilaçlar bir süre sonra kötü sonuçlara neden olabileceği için üzerinde ciddi çalışmalar yapılmasını gerektirmiştir (Saran ve Karahan, 2010).

Bu çalışmada 5-Fu ilacı ve bundan sentezlenen ligand ve onun L-Fe(II), L-Ni(II), L-Ru(II) metal komplekslerinin *in-vitro* şartlarda antimikrobiyal özellikleri araştırıldı. Yaptığımız bu çalışmada antikanser ilacı olarak kullanılan 5-FU'nun zararlı bakterilere ve funguslara karşı etkisini araştırmak için 5-FU'dan sentezlenen Schiff bazı ve onun metal komplekslerinin antibakteriyel ve antifungal etkisi incelendi.

Çizelge 5.1 5-Fu ve ligandın test mikroorganizmaları üzerindeki antimikrobiyal etkisi

Mikroorganizmalar		Madde Konsantrasyonları (mg/ml) DMSO					
		5-Fu			Ligand		
		0,2	0,5	1	0,2	0,5	1
GR +	<i>B. subtilis</i>	40±0.47 ¹	45±0.00	45±0.81	30±0.81	38±0.47	40±1.24
	<i>S. aureus</i>	SB ²	SB	SB	SB	SB	SB
	<i>B. megaterium</i>	34±0.81	36±0.00	40±0.00	SY	22±0.81	30±0.00
GR -	<i>E. aerogenes</i>	45±0.00	46±0.47	50±0.81	28±0.00	30±0.47	42±1.24
	<i>E. coli</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB
	<i>P. aeruginosa</i>	SB	SB	42±1.24	33±0.81	35±1.24	42±0.47
	<i>K. pneumonia</i>	36±0.47	38±0.81	40±0.47	SB	SB	SB
Fungus	<i>Y. lipolytica</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB
	<i>C. albicans,</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB
	<i>S. cereviciae</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB

¹Inhibisyon zonu (mm); ²SB: Sonuç Bulunamadı

Çalışma bulguları incelendiğinde, 5-FU, ligand ve L-Fe(II) kompleksinin *B. subtilis* bakterisine karşı antibakteriyel etki gösterdiği gözlemlendi. 5-FU'nun ve ligandın, *B. megaterium* bakterisine karşı diğer konsantrasyonlara nazaran 1µl'lik konsantrasyon da daha iyi antibakteriyel etki gösterdiği gözlemlendi.

Çizelge 5.2 L-Fe (II) , L-Ni (II) ve L-Ru (II)² nun test mikroorganizmaları üzerindeki antimikrobiyal

Mikroorganizmalar		Madde Konsantrasyonları (mg/ml) DMSO								
		L-Fe (II)			L-Ni (II)			L-Ru (II)		
		0,2	0,5	1	0,2	0,5	1	0,2	0,5	1
GR +	<i>B. subtilis</i>	21±0.00	22±0.81	28±0.47	SB	SB	SB	SB	SB	SB
	<i>S. aureus</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB
	<i>B. megaterium</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB
GR -	<i>E. aerogenes</i>	SB	SB	30±0.00	SB	SB	SB	SB	SB	SB
	<i>E. coli</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB
	<i>P. aeruginosa</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB
	<i>K. pneumonia</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB
Fungus	<i>Y. lipolytica</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB
	<i>C. albicans,</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB
	<i>S. cereviciae</i>	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB	SB

etkisi

¹Inhibisyon zonu (mm); ²SB: Sonuç Bulunamadı

5-FU, ligand ve L-Fe(II) bileşiklerinin, *E. aerogenes* bakterisine karşı 1 μ l konsantrasyon da iyi etki gösterdiği görüldü. *P. aeruginosa* bakterisine karşı ligandın tüm konsantrasyonlarda bakteri üremesine etki gösterdiği, 5-FU'nun ise sadece 1 μ l'lik konsantrasyonda bakteri üremesi üzerinde etki gösterdiği gözlemlendi.

K. pneumonia bakterisine karşı 5-FU'nun konsantrasyon artışıyla orantılı bir şekilde antibakteriyal aktivitesinin arttığı gözlemlendi. 5-FU, ligand ve metal komplekslerin funguslar (*Y. lipolytica*, *C. albicans*, *S. cerevisiae*) üzerinde herhangi bir antifungal etki göstermediği belirlendi. Artan konsantrasyonlara bağlı olarak 5-FU ve ligandın, *B. subtilis*, *B. megaterium*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa* bakterilerine karşı iyi antibakteriyal etki gösterdiği gibi, sentezlenen L- Fe(II) kompleksinin sadece *B. subtilis* ve *E. aerogenes* bakterileri üzerinde etkili olduğu gözlemlendi. Sentezlenen L-Ni(II) ve L-Ru(II) komplekslerinin hiçbir antimikrobiyal etki göstermediği tespit edildi. 5-FU, ligand ve metal komplekslerinin hiçbir antifungal etki göstermediği gözlemlendi.

Çizelge 5.3 Antibiyotiklerin test mikroorganizmaları üzerindeki etkisi

	Mik.	Antibiyotik diskler				
		Eritromisin	Ampisilin	Rifampisin	Amikasin	Flukonazol
GR +	<i>B. subtilis</i>	20 \pm 0.00 ¹	10 \pm 0.00	21 \pm 0.47	11 \pm 0.00	SB
	<i>S. aureus</i>	21 \pm 0.81	8 \pm 0.00	18 \pm 1.24	9 \pm 0.00	SB
	<i>B. megaterium</i>	25 \pm 0.47	10 \pm 0.00	16 \pm 0.00	10 \pm 0.47	SB
GR -	<i>E. aerogenes</i>	27 \pm 1.24	10 \pm 0.81	16 \pm 0.47	9 \pm 0.00	SB
	<i>E. coli</i>	19 \pm 0.00	SB	18 \pm 0.81	13 \pm 0.81	SB
	<i>P. aeruginosa</i>	19 \pm 0.47	8 \pm 0.00	8 \pm 0.00	14 \pm 0.47	SB
	<i>K. pneumonia</i>	19 \pm 0.00	12 \pm 0.47	19 \pm 0.81	10 \pm 0.00	SB
Fungus	<i>Y. lipolytica</i>	SB ²	SB	SB	SB	21 \pm 0.47
	<i>C. albicans</i>	SB	SB	SB	SB	23 \pm 0.81
	<i>S. cerevisiae</i> ..	SB	SB	SB	SB	SB

¹Inhibisyon zonu (mm); ² SB: Sonuç Bulunamadı

B. subtilis ve *E. aerogenes* bakterisine karşı 5-FU, ligand ve L-Fe(II) kompleksi kontrol amaçlı olarak kullanılan antibiyotiklerden daha iyi aktivite gösterdi. 5-FU ve ligandın *B. megaterium* ve *P. aeruginosa* karşı gösterdiği etkinin antibiyotiklerden daha yüksek olduğu belirlendi. *K. pneumonia*'ye karşı sadece 5-FU'nun antibiyotiklerden daha iyi antibakteriyal aktivite sergilediği tespit edildi. Hiçbir maddemizin flukonazole gibi antifungal etki göstermediği belirlendi.

V. Sumalatha ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları sentezde, Schiff bazı ve Cu(II), Co(II) ve Ni(II) komplekslerinin antimikrobiyal etkisini araştırmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre ligandın, metal komplekslerinden daha iyi antibakteriyel etki gösterdiğini gözlemlemişlerdir (Sumalatha ve ark., 2019). Bu çalışmada ise ligandın kısmen L- Fe(II) kompleksinden daha iyi antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edildi.

Ramadan ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada, sentezledikleri Schiff bazı ve metal komplekslerinin antimikrobiyal etkisini, gram negatif bir bakteri olan *E. coli* ile gram pozitif bir bakteri olan *S. aureus* ve funguslarda; *Aspergillus flavus*, *C. albicans* üzerinde incelemişlerdir. Yapılan araştırmaya sonucunda her iki bakteri türünün de hem ligand ve hem de metal komplekslerinde bakteri üremesini azalttığını gözlemlemişlerdir (Ramadan ve ark., 2014). 5-FU, ligand ve metal komplekslerimizin *E. coli*, *S. aureus* ve *C. albicans*'a karşı hiçbir antimikrobiyal aktivite göstermediği belirlendi.

Tadavi ve ark. 2017 yılında elde ettikleri Schiff bazı ve metal komplekslerinin antibakteriyel etkisini, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* ve *S. aureus*'a karşı incelemiş olup metal komplekslerden bazılarının ligandan daha iyi etki gösterdiğini ve ayrıca zayıf antifungal aktivite sergilediğini gözlemlemişlerdir (Tadavi ve ark., 2018). Çalışmamızda ise, ligandımız metal komplekslerden daha iyi antibakteriyel etki gösterirken, hiçbir maddemizin antifungal aktivite göstermediği tespit edildi.

Dharsin ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada elde ettikleri sonuçlara göre *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumonia*, *S.aureus* ve *S. saprophytics* ve *C. albicans* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri açısından incelenmiş ve sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerin standart antibakteriyel ajan ciprofoxacin ve antifungal ajan nistatin ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, bileşiklerin test edilen mikroorganizmaların çoğuna karşı orta ila iyi inhibe edici etki sergilediğini bildirmişlerdir (Dharsin ve ark., 2020). Kontrol amaçlı kullandığımız antibiyotiklerden, 5-FU, ligand ve L-Fe(II) kompleksinin *B. subtilis* ve *E. aerogenes* karşı daha iyi aktivite gösterdiği belirlendi.

Nunes ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada 5-FU ile bir gümüş (I) kompleksi sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikleri çeşitli kimyasal ve spektroskopik tekniklerle karakterize ederek yapısını aydınlatmışlardır. Bileşik ayrıca gram pozitif (*S. aureus*) ve gram negatif (*E. coli* ve *P. aeruginosa*) üzerinde de test edilmiş ve bakteri suşlarına karşı yüksek konsantrasyonlarda mikroorganizmalar üzerindeki aktivitesinin

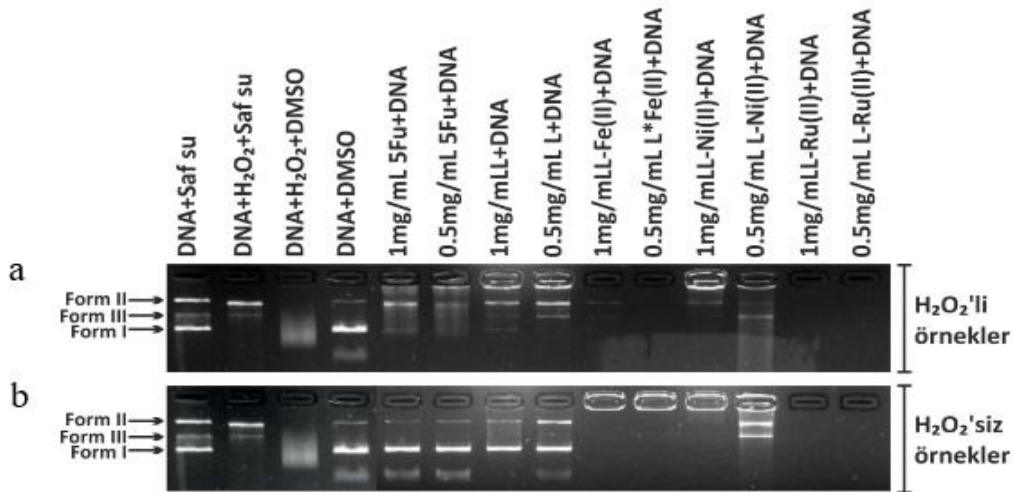
daha iyi olduğu gözlenmiştir (Nunes ve ark., 2017). Çalışmamızda ise Schiff bazı, metal komplekslerin ve 5-FU'nun, *S. aureus* ve *E. coli* bakterisi üzerinde herhangi bir etki göstermediği fakat ligandın yüksek konsantrasyonda 5-FU'ya göre daha iyi etki gösterdiği gözlemlendi.

Önceki çalışmalardan yola çıkarak elde edilen sonuçlara istinaden sentezlenen Schiff bazı ve metal komplekslerinin, farklı mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivitesindeki değişikliklerin, mikroorganizmaların hücre duvarından, protein sentezlerinden, nükleik asitlerden kaynaklı birçok nedeni olabildiği söylenebilir.

5.4 Bileşiklerin DNA Üzerindeki Etkisi

Geçiş metali komplekslerinin DNA ile kovalent olmayan etkileşimlerinin incelenmesi, yoğun bir güncel ilgi alanıdır (Mohanraj ve ark., 2016). Bu nedenle, metal komplekslerinin DNA'ya bağlanma çalışmalarının gelişiminde, oldukça önemli olduğu düşünülmektedir bu da yeni antikanser ilaç çalışmalarının yapılmasını artırmaktadır (Çelik, 2018).

DNA'nın 3 farklı formda (Form I DNA'nın sağlıklı süpersarmal formu, Form II tek zincirinde zarar meydana gelen halkasal formu ve Form III ise iki zincirinde de zarar meydana gelen lineer formudur) bulunur. 5-FU'dan elde edilen Schiff bazı ve bunun metal komplekslerinin DNA koruyucu aktivitesi, pBR322 plazmit DNA'sı kullanılarak test edildi (Şekil 35). Bu yöntemle göre, DNA üzerinde hasara yol açan etkenler olan H₂O₂ ve DMSO varlığında farklı konsantrasyonlarda maddelerin, DNA hasarına engel olma yeteneği değerlendirildi. Bu çalışmada amacımız elde edilen ligand ve metal komplekslerinin, DNA üzerindeki etkisini ve H₂O₂'nin DNA'ya verdiği hasarı, azaltmasını incelemektir.



Şekil 5.5 a) H₂O₂ 'li, b)) H₂O₂'siz , Sentezlenen ligand, metal kompleksleri ve 5-Fu'nun DNA üzerine etkisinin karşılaştırılması

Sonuçlarımızdan yola çıkarak gözlemediğimiz veriler doğrultusunda DMSO ve H₂O₂ beraber kullanıldığında DNA' yı tamamen parçaladığı gözlemlendi. DMSO tek başına DNA ile etkileşime girdiğinde ise DNA'nın form I yapısının daha kararlı hale geldiği gözlemlendi. Sonuç olarak DMSO'nun tek başına DNA'ya zarar vermediği ancak H₂O₂ ile beraber etkileşime girdiğinde DNA'nın yapısını tamamen parçaladığı gözlemlendi. Ligand, metal kompleksleri ve 5-FU'nun DNA üzerinde yarattığı etkiyi kıyaslamak olursak H₂O₂'li olan şekil (35.a) görüntü incelendiğinde belirtilen yüksek konsantrasyonda 5-FU ilacının DNA'nın form II halini daha belirgin hale getirdiği gözlemlendi. Sentezlediğimiz ligandın, düşük konsantrasyonda bile DNA'nın form I ve form II halini daha kararlı hale getirdiği gibi ligandın ise H₂O₂ 'nin DNA üzerinde yarattığı etkiyi azaltıp DNA'nın kırılmasını engellediği gözlemlendi. L-Fe(II) metal kompleksi yüksek konsantrasyonda DNA'nın form II halini biraz belirgin hale getirdi, fakat düşük konsantrasyonda etkisi gözlenmedi, yani konsantrasyon miktarı arttıkça DNA'nın kararlı hale gelebileceğinden bahsedebiliriz. L-Ni(II) metal kompleksi, yüksek konsantrasyonda DNA'nın form II yapısını, düşük konsantrasyonda DNA'nın form III yapısını belirginleştirdi. L-Ru(II) bağlı metal kompleksin ise, DNA'nın form yapılarından herhangi biri üzerinde etki göstermediği gözlemlendi. Şekil (35.a)'da, ligandın standart ilaç olan 5-FU'dan daha iyi etki gösterdiği gözlemlendi.

Şekil (35.b)'de ise H₂O₂ kullanılmadan 5-FU, ligand ve metal komplekslerin DNA üzerindeki etkisi görülmektedir. Maddelerimizin sentezinde kullandığımız DMSO

tek başına DNA'nın form I ve Form II halini kararlı hale getirdi. 5-FU hem yüksek hem düşük konsantrasyonda DNA'nın Form I ve Form II yapısını kararlı halini bozmadığı gözlemlendi yani DNA yapısında kırılma gözlemlenmedi. Düşük konsantrasyondaki ligandın, DNA'nın form I yapısını 5-FU'nun DNA üzerindeki etkisine göre daha kararlı hale getirdiği gözlemlendi. Sentezlenen ligandın DNA'nın form yapılarına etki göstermediği gibi DNA'nın form yapılarını daha da güçlendirdiği gözlemlendi. Düşük konsantrasyonda L-Ni(II) metal kompleksinin Form I ve form III yapısının kararlı olduğu, fakat yüksek konsantrasyonda DNA kırılmasına neden olduğu görüldü. L-Ru(II) ve L-Fe(II) metal komplekslerinin konsantrasyona bağlı olmaksızın DNA'nın yapısında kırılma meydana getirdiği gözlemlendi. Koruyucu aktivite açısından bakıldığında, H₂O₂'nin bulunmadığı ortamda, ligandın, düşük konsantrasyonda DNA'nın form(II) ve form (III) yapılarını daha belirgin hale getirdiği gözlemlendi.

Tejaswi ve ark. 2019 yılında Schiff bazlarının ve metal komplekslerinin nükleaz aktivitesi agaroz jel elektroforez yöntemi ile araştırmışlardır. Oksidatif işlemlerde numunelere H₂O₂ eklenmiş ve sonuç olarak komplekslerin DNA'yı parçalama kapasitesi, doğal olarak oluşan DNA formunun (Form I) çentikli dairesel forma (Form II) ve lineer forma (Form III) geçişi ile izlenmişlerdir (Tejaswi ve ark., 2016). Pathan ve ark. 2012 yılında yaptıkları araştırmada DNA'nın iki farklı konsantrasyonu ile komplekslerin etkileşime girmesine izin verilmiş olup işlenmemiş kontrolün DNA'ya kıyasla metale bağlı DNA bantlarının yoğunluklarında önemli bir azalma gözlemlenmiştir, bu da DNA'nın metal kompleksleri tarafından bölündüğünü düşündürmüştür (Pathan ve ark., 2012).

Metal komplekslerimizden sadece L-Ni(II) düşük konsantrasyonda H₂O₂ 'in süpürücü etkisini kısmen ortadan kaldırmıştır. En iyi etkiyi ise ligandımızın sergilediği belirlendi. 5-FU ve ligandımız DNA'nın form I ve form II yapısının kararlı halde kalmasını sağladığı gözlemlendi. Ayrıca metal komplekslerden sadece düşük konsantrasyondaki L-Ni(II) hariç, bütün metal komplekslerinin DNA'yı tamamen hasara uğrattığı tespit edildi. Elde ettiğimiz sonuçlar, daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında metal komplekslerinin DNA'yı hasara uğrattığına dair sonuçlar birbirilerini desteklemektedir.

6. SONUÇ

Kemoterapik ajanlar, kanser hücrelerindeki artışı engellemekle beraber sağlıklı hücrelerde de olumsuz yan etkilere yol açmaktadırlar. Bu nedenle, kanser tedavisinde kullanılan 5-FU'nun, yan etkilerini minimum düzeye indirebilecek olan yeni kemoterapik ajanlar elde etmek amacıyla bu çalışma planlandı. Bu sebeble ana ilahtan yeni Schiff bazı türetip onun farklı metal kompleksleri sentezlendi. Çünkü Schiff bazları ve komplekslerinin çok farklı kullanım alanlarına (kozmetik, tıp/dişçilik, biyoteknoloji, boya endüstrisi, elektronik endüstrisi, tarım, plastik sanayi v.s.) sahip olması biz araştırmacıları bu bileşikleri sentezlemeye yöneltmiştir. Literatürde 5-FU ilacından türevlendirilen değişik ligandlar ve bunların kompleks bileşikleri üzerine çok fazla sayıda bilimsel çalışma yayınlanmıştır. Fakat önceki çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada 5-FU, o-fenilendiamin ile muamele edilerek yeni bir Schiff bazı elde edildi. Daha sonra onun metal kompleksleri sentezlenerek yapısı çeşitli karakterizasyon işlemleri ile aydınlatıldı. Sentezlenen bileşiklerin bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkisi, farklı metotlar kullanılarak antioksidan etkisi ve pBR322 plazmit DNA üzerindeki etkileri incelendi. Analiz sonuçları ve literatür çalışmaları dikkate alınarak bileşikler için en uygun yapılar önerilmiştir. Elde edilen bulgular ve çıkarılan sonuçlar doğrultusunda ligand ve metal komplekslerinin sonuçları standartlar (BHA ve BHT) ve 5-FU ile kıyaslandığında çok iyi antioksidan aktivite gösterdiği gözlemlendi. Antimikrobiyal aktivite sonuçlarına göre ise ligand ve metal komplekslerinin mikroorganizmalar üzerinde, 5-FU'ya göre daha düşük aktiviteye sahip olduğu belirlendi. Elde edilen ligand, metal kompleksleri ve 5-FU'nun DNA üzerindeki etkisi agaroz jel elektroforez yöntemi ile incelendi. Elde edilen görüntüye göre H₂O₂'nin Form I'i parçaladığı ve DMSO ile birlikte DNA'yı tamamen yok ettiği gözlemlendi. Görüntüler incelendiğinde ligandın 5-FU'dan daha iyi etki gösterdiği tespit edildi. Bütün sonuçlar değerlendirildiğinde, sentezlenen bileşiklerin ana ilaca göre oldukça fazla antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve *in vivo* deneylerle antikanser aktivitelerinin çalışılmasına referans olabileceği kaaatindeyiz. Ayrıca bu çalışmanın sonuçlarının literatüre önemli katkılar sağlayacağını ve çalışmada sentezlenen bileşiklerin yeni antioksidan ve antikanser ilahtarın sentezlenmesine yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

- Abdel-Rahman, L. H., Ismail, N. M., Ismael, M., Abu-Dief, A. M., & Ahmed, E. A. 2017. Synthesis, characterization, DFT calculations and biological studies of Mn(II), Fe(II), Co(II) and Cd(II) complexes based on a tetradentate ONNO donor Schiff base ligand. *Journal of Molecular Structure*, 1134, 851-862.
- Abu-Dief, A. M., & Mohamed, I. M. 2015. A review on versatile applications of transition metal complexes incorporating Schiff bases. *Beni-suef university journal of basic and applied sciences*, 4(2), 119-133.
- Addison, A., Rao, T., Reedijk, J., Vanriijn, J., & and Verschorr, G. 1984. Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties of Copper(II) Compounds Containing Nitrogen–Sulphur Donor Ligands; the Crystal and Molecular Structure of Aqua1,7- bis (N-methymethylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane] copper(II). *Perchlorate, Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions*, 7, 1349-1356.
- Abdel-Monem, Y. K., Abouel-Enein, S. A., & Safa, M. 2018. Synthesis, characterization and molecular modeling of some transition metal complexes of Schiff base derived from 5-aminouracil and 2-benzoyl pyridine. *Journal of Molecular Structure*, 1152, 115-127.
- Ağaoğlu, G. 1999. Schiff bazı metal komplekslerinin karakterizasyonu ve termal özelliklerinin incelenmesi. *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*. Elazığ.
- Akkuş, İ. 1995. Serbest Radikaller ve Fizyolojik Etkileri. *Mimoza Yayınları*, 9-13.
- Aksoy, D. A. 2019. *Mikrobiyoloji*.
- Al-Gubory, K. H., Garrel, C., Faure, P., & Sugino, N. 2012. Roles of antioxidant enzymes in corpus luteum rescue from reactive oxygen species-induced oxidative stress. *Reproductive biomedicine online*, 25(6), 551-560.
- Ali, M. A., Mirza, A. H., Butcher, R. J., Tarafder, M. T., Keat, T. B., & Ali, A. M. 2002. Biological activity of palladium (II) and platinum (II) complexes of the acetone Schiff bases of S-methyl-and S-benzylidithiocarbamate and the X-ray crystal structure of the [Pd (asme) 2](asme= anionic form of the acetone Schiff base of S-methyldithiocarba. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 92(3-4), 141-148.
- Amali, I. B., Kesavan, M. P., Vijayakumar, V., Gandhi, N. I., Rajesh, J., & Rajagopal, G. 2019. Structural analysis, antimicrobial and cytotoxic studies on new metal (II) complexes containing N₂O₂ donor Schiff base ligand. *Journal of Molecular Structure(1183)*, 342-350.
- Anaissie, E. J., McGinnis, M. R., & Pfaller, M. A. 2003. Clinical mycology. *Annals of Internal Medicine*, 138(9), 776.
- Andreadis, A. A., Hazen, S. L., Comhair, S. A., & Erzurum, S. C. 2003. Oxidative and nitrosative events in asthma. *Free Radic. Biol. Med*, 35(3), 213-225.
- Apak, R., Güçlü, K., Ozyurek, M., & Karademir, S. 2004. Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *J Agr Food Chem*, 52, 7970-7981.
- Asadi, Z., Mandegani, Z., Asadi, M., Pakiari, A. H., Salarhaji, M., Manassir, M., & Sedaghat, M. 2019. Substituted effect on some water-soluble Mn(II) salen complexes: DNA binding, cytotoxicity, molecular docking, DFT studies and

- theoretical IR & UV studies. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and*, 206, 278-294.
- Asami, S., Manabe, H., Miyake, J., Tsurudome, Y., Hirano, T., Yamaguchi, R., & ... & Kasai, H. 1997. Cigarette smoking induces an increase in oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in a central site of the human lung. *Carcinogenesis*, 18(9), 1763-1766.
- Ataş, F. Ç. 2015. Antineoplastik İlaç Etken Maddesi 5-Fluorourasil'in Cu(II) ile Oluşturduğu Yeni Metal Bazlı İlaç Tasarımı, Enjeksiyon Çözeltilerinden ve Biyolojik Materyallerden Miktar Tayini Çalışması. *Yüksek Lisans Tezi*. Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü/Kimya Ana Bilim Dalı.
- Bagihalli, G. B., & Patil, S. A. 2010. Synthesis, Physico-Chemical investigations of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes and their *in vitro* microbial, cytotoxic, DNA cleavage studies. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 25(3), 430-4, 25(3), 430-439.
- Bagley, S. T. 1985. Habitat association of Klebsiella species. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 6(2), 52-58.
- Balcı, A. 2019. Bazı florlu Schiff Bazlarının Pankreas Kanseri Hücre Hatları Üzerindeki Apoptotik Etkilerinin Histopatolojik Yöntemlerle Belirlenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*. Şanlıurfa.
- Barnett, J. A., & Entian, K. D. 2005. A history of research on yeasts 9: regulation of sugar metabolism 1. *Yeast*, 22(11), 835-894.
- Basaga, H. S. 1980. Biochemical aspects of free radicals. *Biochemistry and Cell Biology*, 68(7-8), 989-998.
- Bhagare, A. M., Aher, J. S., Gaware, M. R., Lokhande, D. D., Kardel, A. V., Bholay, A. D., & Dhayagude, A. C. 2020. Novel Schiff bases derived from N-aryl maleimide derivatives as an effective antimicrobial agent: Theoretical and experimental approach. *Bioorganic Chemistry*, 103(104129).
- Bharathi, K. S., Sreedaran, S., Rahiman, A. K., Rajesh, K., & Narayanan, V. 2007. Synthesis, spectral, magnetic, electrochemical and kinetic studies of copper (II), nickel (II) and zinc (II) acetate complexes derived from phenol based 'end-off' ligands: Effect of p-substituents. *Polyhedron*, 26(14), 3993-4002.
- Bilgehan, H. 2004. Gram Olumlu Koklar. *Klinik Mikrobiyolojik tanı* (4 b., s. 495-523). Kitap Barış Yayınları, İzmir.
- Bingöl, M. 2019. Metil 6-Asetamid-2-Amino-4,5,6 Tetrahydrobenzo[b] Tiyofen-3-Karboksilat İçeren Schiff Bazı ve Geçiş Metal Komplekslerinin Sentez, Karakterizasyon ve Biyolojik Aktiviteleri. *Muş Alparslan Üniversitesi /Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*. Muş.
- Bingöl, M., & Turan, N. 2020. Schiff base and metal (II) complexes containing thiophene-3-carboxylate: Synthesis, characterization and antioxidant activities. *Journal of Molecular Structure*, 1205, 127542.
- Blois, M. S. 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 26, 1199-1200.
- Boccardo, F. a. 1983. *Chemoterapia*. (2), 88.
- Bradshaw, L. 1992. *Laboratory Microbiology. Fourth Edition*. USA.
- Brunetli, I. F. 1992. *Cancer Res.* (50), 4026.
- Buldurun, K., Turan, N., Bursal, E., Mantarcı, A., Turkan, F., Taslimi, P., & Gülçin, İ. 2019. Synthesis, spectroscopic properties, crystal structures, antioxidant

- activities and enzyme inhibition determination of Co(II) and Fe(II) complexes of Schiff base. *Research on Chemical Intermediates*, 46(1), 283-297.
- Buldurun, K., Özdemir, M. 2020. Ruthenium (II) complexes with pyridine-based Schiff base ligands: Synthesis, structural characterization and catalytic hydrogenation of ketones, *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127266. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127266>.
- Buldurun, K., Turan, N., Aras, A., Mantarcı, A., Turkan, F., Bursal, B. 2019. Spectroscopic and Structural Characterization, Enzyme Inhibitions, and Antioxidant Effects of New Ru(II) and Ni(II) Complexes of Schiff Base, *Chemistry&Biodiversity*, 16, e1900243. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900243>
- Cabaroğlu, T., & Yılmaztekin, M. 2010. Aroma Biyoteknolojisi. *Gıda Biyoteknolojisi*. içinde Ankara: Nobel Yayıncılık.
- Çalık, H. S., Ispir, E., Karabuga, Ş., & Aslantas, M. 2016. Ruthenium (II) complexes of NO ligands: Synthesis, characterization and application in transfer hydrogenation of carbonyl compounds. *Journal of Organometallic Chemistry*, 801, 122-129.
- Chibana, H., Beckerman, J. L., & Magee, P. T. 2000. Fine-resolution physical mapping of genomic diversity in *Candida albicans*. *Genome research*, 10(12), 1865-1877.
- Chohan, Z. F.-h.-7. 2002. Chohan, Z.H; Farooq, M.A.; *Antibacterial schiff bases of oxalyl-hydrazine/daimide incorporating pyrrolyl and salicylyl moieties and of their zinc(II) complexes*, 17(1), 1-7.
- Cohen, J., Powderly, W., & Opal, S. 2010. *Infectious Diseases (Third Edition)*. 1275-1287. China.
- Correia, A., Silva, D., Correia, A., Vilanova, M., Gartner, F., & Vale, N. 2018. Study of new therapeutic strategies to combat breast cancer using drug combinations. *Biomolecules*, 8(4), 175.
- Costamagna, J. V. 1992. Coordination compounds of copper, nickel and iron with Schiff bases derived from hydroxynaphthaldehydes and salicylaldehydes. *119(C)*, 67-88. *Chem.Rev.*
- Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. 1999. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318-1322.
- Çakur, B., Miloğlu, Ö., & Harorlı, A. 2006. Radyoterapi ve Kemoterapi Gören Hastalarda Oral Bakım. *Atatürk üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 3, 50-55.
- Çelik, S. P. 2018, Aralık. Bis-Ferrosenil-Süstitüe Siklotetrafosfazen Türevlerinin Antimikrobiyal Ve Sitotoksik Aktiviteleri ve Dna Etkileşimleri. *Gazi Üniversitesi /Fen Bilimleri Entitüsü /Biyoloji Ana Bilim Dalı/Yüksek Lisans Tezi*. Ankara.
- Deponte, M. 2013. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(5), 3217-3266.
- Dhalla, N. S., Temsah, R. M., & Netticadan, T. 2000. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Journal of hypertension*, 18(6), 655-673.
- Dharmaraja, J., Balamurugan, J., & Shobana, S. 2017. Synthesis, structural elucidation, microbial, antioxidant and nuclease activities of some novel divalent M (II) complexes derived from 5-fluorouracil and L-tyrosine. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21, 67-76.

- Dharsin, G. R., Thanara, C., & Velladurai, R. 2020. Metal Chelates of Tridentate (NNO) 1,2,4-Triazine Schiff Base: Synthesis, Physico-chemical Investigation and Pharmacological Screening. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 30, 2315-2322.
- Dirksen, S. 2007. *Clinical Companion to Medikal Surgical Nursing*. (1 b.). Damla Matbaacılık, Reklamcılık ve Yayıncılık Tic. Ltd. Şti.
- Douillard, J., Cunningham, D., Roth, A. D., Navarro, M., James, R. D., Karasek, P., ... & Rougier, P. 2000. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet*, 355(9209), 1041-1047.
- Ejidike, I. P., & Ajibade, P. A. 2015. Synthesis, characterization, antioxidant, and antibacterial studies of some metal (II) complexes of tetradentate schiff base ligand: (4E)-4-[(2-(E)-[1-(2, 4-dihydroxyphenyl) ethylidene] aminoethyl) imino] pentan-2-one. *Bioinorganic chemistry and applications*, 2015.
- El-Sonbati, A. Z., Diab, M. A., El-Bindary, A. A., Abou-Dobara, M. I., & Seyam, H. A. 2016. Molecular docking, DNA binding, thermal studies and antimicrobial activities of Schiff base complexes. *Journal of Molecular Liquids*, 218, 434-456.
- Erdem, K. 2020, Eylül. Yeni Sentezlenmiş Ferrosen Temelli İridyum(III) Fosfinit Kompleklerinin Antioksidan, Antimikrobiyal, Dna Bağlanma ve Kırma Aktivitelerinin Araştırılması. *Siirt Üniversitesi /Fen Bilimleri Enstitüsü/Biyoloji Anabilim Dalı/Yüksek Lisans Tezi*. Siirt.
- Eti, A. O. 2014. *Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım* (3b). Ankara: Akademisyen Kitap Evi.
- Eskandari, M. R., Moghaddam, F., Shahraki, J., & Pourahmad, J. 2015. A comparison of cardiomyocyte cytotoxic mechanisms for 5-fluorouracil and its pro-drug apecitabine. *Xenobiotica*, 45(1), 79-87
- Emam, S. M., AbouEl-Enein, S. A., & Emara, E. M. 2017. Spectroscopic studies and thermal decomposition for (bis-((E)-2-(4-ethylphenylimino)-1, 2-diphenylethanone) Schiff base and its Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II) complexes prepared by direct and template reactions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 127(2), 1611-1630.
- Evans, M. D., Dizdaroglu, M., & Cooke, M. S. 2004. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 567(1), 1-61.
- Famurewa, A. C., Asogwa, N. T., Aja, P. M., Akunna, G. G., Awoke, J. N., Ekeleme-Egedigwe, C. A., & Nwoha, P. A. 2019. Moringa oleifera seed oil modulates redox imbalance and iNOS/NF-κB/caspase-3 signaling pathway to exert antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic mechanisms against anticancer drug 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in rats. *South African Journal of Botany*(127), 96-103.
- Feriçok, G. 2014. Schiff Bazı Ligand Kompleks Bileşiğinin Sentezi ve Multinükleer Fe(III)/Fe(II)/Fe(III) Geçiş Metal Kompleksinin İncelenmesi. 116-124. *Selçuk Üniversitesi Fen Dergisi*.
- Felicio, R. C., Cavalheiro, E. T. G., & Dockal, E. R. 2001. Preparation, characterization and thermogravimetric studies of [N, N'-cis-1, 2-cyclohexylene bis (salicylideneaminato)] cobalt (II) and [N, N'-(±)-trans-1, 2-cyclo-hexylene bis (salicylideneaminato)] cobalt (II). *Polyhedron*, 20(3-4), 261-268.
- Focaccetti, C., Bruno, A., Magnani, E., Bartolini, E., Principi, E., Dallaglio, K., Albini, A. 2015. Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation,

- apoptosis, autophagy and ROS production in endothelial cells and cardiomyocyte. *Plos one*, 10(2).
- Fridovich, I. 1975. Superoxide dismutases. *Annual review of biochemistry*, 44(1), 147-159.
- Gaber, M., Issa, R. M., Aly, F. A., & Ayad, M. I. 1989. Studies of Ti(IV) and Zr(IV) chelates with N₂O₂; schiff bases of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde with aromatic diamines. *Thermochimica acta*, 155, 309-316
- Ganji, N., Daravath, S., Rambabu, A., Venkateswarlu, K., & Shankar, D. S. 2020. Exploration of DNA interaction, antimicrobial and antioxidant studies on binary transition metal complexes with isoxazole Schiff bases: Preparation and spectral characterization. *Inorganic Chemistry Communications*, 121, 108247.
- Gondia, N. S. 2019. Comparative optical studies of naphthalene based Schiff base complexes for colour tunable application. *Materials Chemistry and Physics*(224), 314-319.
- Giacchetti, S. et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 18, 136–147 2000.
- Gradishar, W. J., & Vokes, E. E. 1990. 5-fluorouracil cardiotoxicity: A critical review. *Annals of Oncology*, 409-414.
- Gülçin, İ. 2006. Antioxidant Activity of Caffeic Acid (3,4-Dihydroxycinnamic Acid). *Toxicology*, 217(2-3), 213-220.
- Gülçin, İ., Sat, I. G., Beydemir, S., & Küfrevioğlu, Ö. I. 2004. Evaluation of the in vitro antioxidant properties of broccoli extracts (*Brassica oleracea* L.). *Italian journal of food science*, 16, 17-30.
- Gümüş, A., Okumuş, V., & Gümüş, S. 2020. Synthesis, biological evaluation of antioxidant-antibacterial activities and computational studies of novel anthracene and pyrene-based Schiff basederivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 44, 1200-1215.
- Gürbüz, A. A. 2020. Yeni 2-Metoksi-6-[(3-alkil/aryl-4, 5-dihidro-1H-1, 2, 4-triazol-5-on-4-il)-azometin] fenil Furan-2-karboksilat Türevlerinin Sentezi ve *in-vitro* Antioksidan Aktiviteleri. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*(18), 1004-1011.
- Gürsel, A. 2015. *Mikrobiyoloji*. (A. Ü. Evi, Dü.) Ankara: Ankara Üniversitesi Yayınları.
- Gürsoy, Ş. 2008. Düzenli Spor Yapan Öğrenci Gruplarında Egzersizin Total Antioksidan Kapasite ve Serum Lipit Profili Üzerine Etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı/Doktora Tezi*. Malatya.
- Halliwell, B. 1991. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American journal of medicine*, 91(3), 14-22.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. 1990. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. *An overview. Methods Enzymol*, 186, 1-85.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. 2015. Free radicals in biology and medicine. *Oxford University Press*. USA.
- Harinath, Y., Reddy, D. H. K., Kumar, B. N., Apparao, C., & Seshaiyah, K. 2013. Synthesis, spectral characterization and antioxidant activity studies of a bidentate Schiff base, 5-methyl thiophene-2-carboxaldehyde-carbohydrazone and its Cd(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 101, 264-272.
- Hecht, F., Pessoa, C. F., Gentile, L. B., Rosenthal, D., Carvalho, D. P., & Fortunato, R. S. 2016. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumor biology*, 37(4), 4281-4291.

- Hegyí, T., Goldie, E., & Hiatt, M. 1994. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 14(4), 296-300.
- Heidelberger, C. C. 1957. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*, 179(4561), 663-666.
- Hoake, J., & Pastorino, J. 2002. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol*, 27(1), 63-68.
- İbrahim, M., Khan, A., İkrám, M., Rahman, S., Shah, M., Un Nabi, H., & Ahuchaogu, A. A. 2017. In Vitro Antioxidant Properties of Novel Schiff Base Complexes. *Asian Journal Of Chemical Sciences*, 2(2), 1-12.
- İnan, A., İviz, M., Erden Tayhan, S., Bilgin, S., Genç, N., Sayın, K., . . . İspir, E. 2018. Antiproliferative, antioxidant, computational and electrochemical studies of new azo-containing Schiff base ruthenium (II) complexes. *New J.Chem*, 42, 2952-2963.
- Sumali, M., Salehi, M., Kubicki, M., Arab, A., & Khaleghian, A. 2017. DFT studies and antioxidant activity of Schiff base metal complexes of 2-aminopyridine. Crystal structures of cobalt (II) and zinc (II) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 462, 329-335.
- Jafari, M., Salehi, M., Kubicki, M., Arab, A., & Khaleghian, A. 2017. DFT studies and antioxidant activity of Schiff base metal complexes of 2-aminopyridine. Crystal structures of cobalt (II) and zinc (II) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 462, 329-335.
- Jenner, P. 2003. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 53(3), 26-38.
- Jiang, G. B., Yao, J. H., Wang, J., Li, W., Han, B. J., Xie, Y. Y., & Liu, Y. J. 2014. The induction of apoptosis in BEL-7402 cells through the ROS-mediated mitochondrial pathway by a ruthenium (II) polypyridyl complex. *New Journal of Chemistry*, 38(6), 2554-2563.
- Kalita, M., Tamuli, K. J., Barman, P., Sarma, B., Baruah, R., & Boruah, H. P. D. 2015. Synthesis, crystal structure, bioactivities of Ni (II), Cu (II), Co (II) and Pd (II) complexes with unsymmetrical thioether donor Schiff base: Phosphine free Pd (II) complex catalyzed Suzuki reaction. *Polyhedron*, 97, 140-147
- Karas, V., Westerlaken, I., & Meyer, A. 2013. Application of an in vitro DNA Protection Assay to Visualize Stress Mediation Properties of the Dps protein. *Journal of Visualized Experiments. The Journal of Visualized Experiments*, 75: 50390.
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. 2016. Serbest radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4(1).
- Keynan, Y., & Rubinstein, E. 2007. The changing face of Klebsiella pneumoniae infections in the community. *International journal of antimicrobial agents*, 30(5), 385-389.
- Kim, J. C., & Lee, Y. H. 1992. Synthesis and evaluation of uracil-6-carboxaldehyde Schiff bases as potential antitumor agents. *Korean Journal of Medicinal Chemistry*, 2(1), 2(1).
- Kintezel, P. 2001. Anticancer drug-induced kidney disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Safety*(24), 19-38.
- Klug, W., Cummings, M., & Spencer, C. 2011. Genetik Kavramlar. Ankara: Palme Yayıncılık.

- Kottke, T., & Stalke, D. 1993. Crystal Handling at Low Temperatures. *Journal of Applied Crystallography*, 4, 615-619.
- Kou, H. Z., Ni, Z. H., Zhou, B. C., & Wang, R. J. 2004. Synthesis and characterization of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes containing Heterocyclic Nitrogen donor ligands. *Inorg. Chem.*, 7, 1150.
- Koleva, I. I., Van Beek, T. A., Linssen, J. P., Groot, A. D., & Evstatieva, L. N. 2002. Screening of plant extracts for antioxidant activity: a comparative study on three testing methods. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 13(1), 8-17.
- Köksal, E. 2007. Karnabahar (*Brassica oleracea* L.) Peroksidaz enziminin Saflaştırılması ve Karakterizasyonu, Antioksidan ve Antiradikal Aktivitesinin Belirlenmesi. *Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü/Kimya Anabilim Dalı/ Doktora Tezi*. Erzurum.
- Köksal, H. 1999. Yeni imin-oksim ligandlarının ve metal komplekslerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. *Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*. Elazığ.
- Köse, L. P. 2021. Mısır İpeği'nin (*Zea Mays* L.) Antioksidan ve Antiradikal Özelliklerinin Belirlenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11(1), 402-412.
- Kuduk-Jaworska, J. 1994. New Platinum(II) Complexes with Schiff Base Ligands. *Transition Metal Chemistry*, 19, 296-298.
- Kumamoto, C. A. 2011. Inflammation and gastrointestinal *Candida* colonization. *Current opinion in microbiology*, 14(4), 386-391.
- Kumar, S. S., Biju, S., & Sadasivan, V. 2018, Mart. Synthesis, structure characterization and biological studies on a new aromatic hydrazone, 5-(2-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)hydrazono)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione, and its transition metal complexes. *Journal of Molecular Structure*(1156), 201-209.
- Lambert, P. A. 2002. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of the royal society of medicine*, 95(41), 22-26.
- Li, G., Zhang, H., Wang, R., He, Y., & Xiong, Y. 2013. Preparation and antioxidant activity of albumin binding Salen Schiff-base metal complexes. *Chinese Science Bulletin*, 58(24), 2956-2963.
- Liu, K. G., Cai, X. Q., Li, X. C., Qin, D. A., & Hu, M. L. 2012. Arene-ruthenium (II) complexes containing 5-fluorouracil-1-methyl isonicotinate: Synthesis and characterization of their anticancer activity. *Inorganica Chimica Acta*, 388, 73-88.
- Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. 2003. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature reviews cancer*, 3(5), 330-338.
- Lyras, L., Cairns, N. J., Jenner, A., Jenner, P., & Halliwell, B. (1997). An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 68(5), 2061-2069.
- Madigan, M. T., Clark, D. P., Stahl, D., & Martinko, J. M. 2010. Brock biology of microorganisms. *Benjamin Cummings*.
- Mallikarjuna, N. M., Keshavayya, J., Maliyappa, M. R., Ali, R. S., & Venkatesh, T. 2018. Synthesis, characterization, thermal and biological evaluation of Cu(II), Co(II) and Ni(II) complexes of azo dye ligand containing sulfamethaxazole moiety. *Journal of Molecular Structure*, 1165(1165), 28-36.

- Marei, N. H., Abd El-Samie, E., Salah, T., Saad, G. R., & Elwahy, A. H. 2016. Isolation and characterization of chitosan from different local insects in Egypt. *International journal of biological macromolecules*, 82, 871-877.
- Mishra, S. K., & Agrawal, D. 2012. Concise Manual of Pathogenic Microbiology. *United States of America: Wiley*, 17-24.
- Mitsuda, H., Yasumoto, K., & Wami, K. 1966. Antioxidativ action of indole compounds during the autoxidation of linoleic acid. *Eiyoto Shokuryo*, 19, 210-214.
- Masoud, M. S., Abou El-Enein, S. A., Ayad, M. E., & Goher, A. S. 2004. Spectral and magnetic properties of phenylazo-6-aminouracil complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 60(1-2), 77-87.
- Mohamed, M., Hapipah, M., Mahmood, A., & Ward, T. 2009. Synthesis, structural characterization, and anti-ulcerogenic activity of schiff bases derived from tryptamine, 5-chloro, 5-nitro, 3,5 ditertiarybutylsalicylaldehyde and their nickel (II), copper (II) and zinc (II) complexes. *Polyhedron*, 28, 3993-3998.
- Mohanraj, M., Ayyannan, G., Raja, G., & Jayabalakrishnan, C. 2016. Synthesis, spectral characterization, DNA interaction, radical scavenging and cytotoxicity studies of ruthenium (II) hydrazone complexes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 158, 164-173.
- Muhammad, N. G. 2014. Metal-based anticancer chemotherapeutic agents. *Current Opinion in Chemical Biology*, (19), 144-153.
- Muhammad, N., & Guo, Z. 2014. Metal-based anticancer chemotherapeutic agents. *Current Opinion in Chemical Biology*, 19, 144-153.
- Muriel, P., & Rivera- Espinoza, Y. 2008. Beneficial drugs for liver diseases. *An International Journal*, 28(2), 93-103.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. 2020. Medical Microbiology E-Book. *Elsevier Health Sciences*.
- Mutlu, G., İmir, T., Cengiz, A., Ustaçelebi, Ş., Tümbay, E., & Mete, Ö. 1999. Mantarların yapıları, üreme özellikleri ve sınıflandırılması. G. Mutlu, T. İmir, A. Cengiz, Ş. Ustaçelebi, E. Tümbay, & Ö. Mete içinde, *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Güneş kitap Evi. 1015-1021, Ankara.
- Nağcivan, P. İ. 2019. *Temel klinik Farmakoloji* (6 b.).
- Ndhkala, A., Moyo, M., & Van Staden, J. 2010. Natural antioxidants: fascinating or mythical biomolecules? *Molecules*, 15(10), 6905-6930. doi:10.3390/molecules15(10), 6905-6930
- Nunes, J. H., Bergamini, F. R., Lustri, W. R., de Paiva, P. P., Ruiz, A. L., de Carvalho, J. E., & Corbi, P. P. 2017. Synthesis, characterization and in vitro biological assays of a silver (I) complex with 5-fluorouracil: A strategy to overcome multidrug resistant tumor cells. *Journal of Fluorine Chemistry*, 195, 93-101.
- Obeid, R. F., Elsharkawy, R. T., & El-kammar, H. A. 2020. Effect of Vitamin C Administration 24 Hours After 5-Fluorouracil Versus its Concomitant Administration on Cellular Proliferation, Cell Death and Lipid Peroxidation in WI-38 Human Fibroblast Cell Line. *Egyptian Journal of Histology*.
- Osowole, A. A. 2012. Synthesis Spectroscopic Characterisation In Vitro Anticancer and Antimicrobial Activities of Some Metal (II) Complexes of 3-(4, 6-Dimethoxy Pyrimidinyl) Iminomethyl Naphthalen-2-Ol. *European Journal of Applied Sciences*(4), 14-20.
- Otani, K., Shimizu, S., Chijiwa, K., Yamaguchi, K., Kuroki, S., & T. 2001. Increased urinary excretion of bilirubin oxidative metabolites in septic patients:

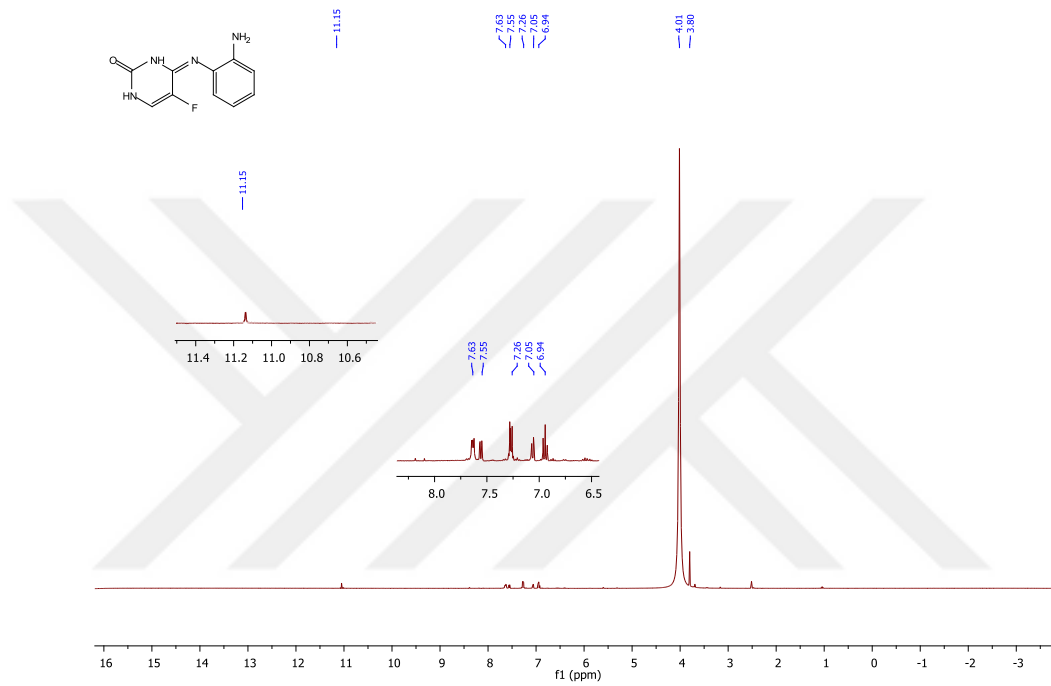
- a new marker for oxidative stress in vivo. *Journal of Surgical Research*, 96(1), 44-49.
- Oyaizu, M. 1986. Studies on product of browning reaction prepared from glucose amine. *Japan Journal of Nutrition*, 19, 210-214.
- Özbülbül, A. 2006. Oligofenol Esaslı Yeni Tip Oligomer Schiff Bazlarının Sentezi ve Karakterizasyonu, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2006. *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*.
- Özcelik, B., Lee, J., & Min, D. 2003. Effects of light, oxygen and pH on the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) method to evaluate antioxidants. *Journal of Food Science*, 68, 487-490.
- Özçelik, S. 1992. Gıda Mikrobiyolojisi Laboratuvar Kılavuzu. *F.Ü. Fen Edebiyat Fakültesi Yayınları*, 67-72. Elazığ.
- Pandeya, S. N. 1999. Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bisSchiff bases of isatin and their derivatives. *Pharm*(74), 11.
- Pathan, A. H., Bakale, R. P., Naik, G. N., Frampton, C. S., & Gudasi, K. B. 2012. Synthesis, crystal structure, redox behavior and comprehensive studies on DNA binding and cleavage properties of transition metal complexes of a fluoro substituted thiosemicarbazone derived from ethyl pyruvate. *Polyhedron*, 34(1), 149-156.
- Pfeiffer, P., Breith, E., Lübbe, E., & Tsumaki, T. 1933. Tricyclische orthokondensierte nebenvalenzringe., 503(1), 84-130. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 503(1), 84-130.
- Pilkington, N. H. 1970. Complexes of binucleating ligands. III. Novel complexes of a macrocyclic binucleating ligand. *Australian Journal of Chemistry*, 23(11), 2225-2236.
- Prior, R., Wu, X., & Schaich, K. 2005. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *J Agr Food Chem*, 53, 4290-4302.
- Ramadan, R. M., Al-Nasr, A. K., & Noureldeen, A. F. 2014. Synthesis, spectroscopic studies, antimicrobial activities and antitumor of a new monodentate V-shaped Schiff base and its transition metal complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Spectroscopy*, 132, 417-422.
- Ramos, T. S., Luz, D. M., Nascimento, R. D., Silva, A. K., Liao, L. M., Miranda, V. M., & Bogado, A. L. 2019. Ruthenium-cymene containing pyridine-derived aldiimine ligands: Synthesis, characterization and application in the transfer hydrogenation of aryl ketones and kinetics studies. *Journal of Organometallic Chemistry*, 892, 51-65.
- Rao, N., & Reddy, M. 1990. Studies on the synthesis, characterisation and antimicrobial activity of new Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes of Schiff base derived from ninhydrin and glycine. *Biology of metals*, 3(1), 19-23.
- Ready, K. H., & Lingappa, Y. 1994. Synthesis and characterization of copper(II) complex of physiologically active tridentate Schiff bases. *Indian Journal Chemistry*, 33, 919-923.
- Rikans, L. E., & Hornbrook, R. K. 1997. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1362(2-3), 116-127.
- Roberts, R., & Murray, K. 1976. Restriction endonuclease. *CRC Critical Reviews in Biochemistry*, 4(2), 123-164.

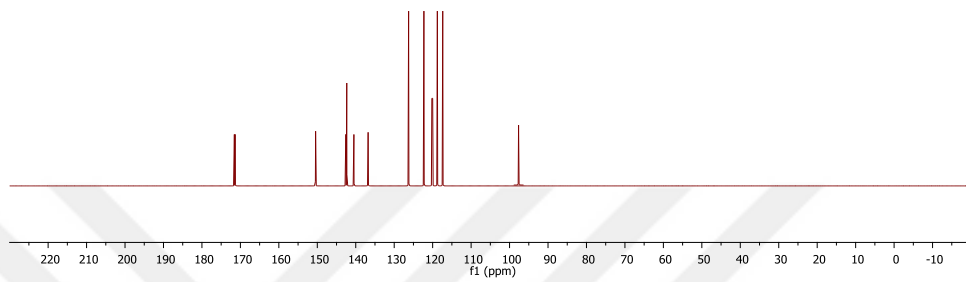
- Roy, S., Mandal, T. N., Barik, A. K., Pal, S., Gupta, S., Hazra, A., & Kar, S. K. 2007. Metal complexes of pyrimidine derived ligands–Syntheses, characterization and X-ray crystal structures of Ni(II), Co(III) and Fe(III) complexes of Schiff base ligands derived from S-methyl/S-benzyl dithiocarbamate and 2-S-methylmercapto-6-methylpyrimidine-4-carbaldehyde. *Polyhedron*, 26(12), 2603-2611.
- Sabuncuoğlu, S., & Özgüneş, H. 2011. Kemoterapi, serbest radikaller ve oksidatif stres. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 2, 137-150.
- Sadhna, T. S. 2002. Singh Metal Based Drug. (6), 8.
- Sağlam, D., & Şeker, E. 2016. Gıda Kaynaklı Patojenler. *Kocatepe Veterinary Journal*, 9(2), 105-113.
- Said, M. A., Al-unizi, A., Al-Mamary, M., Alzahrani, S., & Lentz, D. (2020). Easy coordinate geometry indexes, τ_4 and τ_5 and HSA study for unsymmetrical Pd (II), Fe(II), Zn(II), Mn(II), Cu(II) and VO(IV) complexes of a tetradentate ligand :characterization, properties, and antioxidant activities. *Inorganica Chimica Acta*,. *Inorganica Chimica Acta*, 505, 119434.
- Salman, S. R., Farrant, R. D., & Lindon, J. C. 1991. Studies of Tautomerism in 2-Hydroxynaphthaldehyde Schiff Bases by Multinuclear Magnetic Resonance. *An International Journal for Rapid Communication*, 24, 1071-1078.
- Samar, M. M., El-Kalyoubi, M. H., Khalaf, M. M., Abd El-Razik, M. M., & . 2013. Physicochemical, functional, antioxidant and antibacterial properties of chitosan extracted from shrimp wastes by microwave technique. *Annals of Agricultural Sciences*, 58(1), 33-41.
- Sampath, K., Mohanraj, M., & Jayabalakrishnan, C. 2017. DNA interaction and antioxidant studies of ruthenium (II) complexes containing mixed ligands. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 47(7), 1049-1056.
- Santiago, P. H., Tiago, F. S., Castro, M. S., Souza, P. E., Martins, J. B., & Gatto, C. C. 2020. DFT analysis, spectroscopic study and biological activity of a newly synthesized benzoylhydrazone binuclear Cu(II) complex. *Journal of inorganic biochemist*, 204, 110949.
- Saran, B., & Karahan, Z. C. 2010. Antimikrobiyal ajanlara genel bakış. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1, 216-220. Ankara.
- Saranya, J., Kirubavathy, S. J., Chitra, S., Zarrouk, A., Kalpana, K., Lavanya, K., & Ravikiran, B. 2020. Tetradentate Schiff Base complexes of transition metals for antimicrobial activity. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 45(6), 4683-4695.
- Schiff, H. 1869. Untersuchungen über salicinderivate. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 150(2), 193-200.
- Serafini, M., & Del Rio, D. 2004. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool. *Redox report*, 9(3), 145-152.
- Sernikli, C. 2015. Karadut (Morus nigra) Suyunda Toplam Fenolik Madde ve Suda Çözünen Vitaminlerin Isıl Parçalanma Kinetiği. *Pamukkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi*.
- Shah, R. K., Abou-Melha, K. S., Saad, F. A., Yousef, T., Al-Hazmi, G. A., Elghalban, M. G., & El-Metwaly, N. 2016. Elaborated studies on nano-sized homo-binuclear Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), and Cu(II) complexes derived from N₂O₂ Schiff base, thermal,molecular modeling,drug-likeness,and spectral. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 123(1), 731-743.

- Shakir, M., Abbasi, A., Azam, M., & Khan, A. U. 2011. Synthesis, spectroscopic studies and crystal structure of the Schiff base ligand L derived from condensation of 2-thiophenecarboxaldehyde and 3, 3'-diaminobenzidine and its complexes with Co(II), Ni(II), Cu(II), Cd(II) and Hg(II): Comparative DNA binding studies of L and its Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 79(5), 1866-1875.
- Sharma, P. K., & Dubey, S. N. 1994. Synthesis and structural studies of iron (II) complexes with N-salicylidene-and N-(2-hydroxy-1-naphthylidene) amino acids. *Ind.J.Chem*, 33, 113-1115.
- Shibashi, M., Ishii, M., Yamamoto, S., Mori, Y., & Shimizu, S. 2021. Possible involvement of TRPM2 activation in 5-fluorouracil-induced myelosuppression in mice. *European Journal of Pharmacology*, 891, 173671.
- Shobana, S., Subramaniam, P., Mitu, L., Dharmaraja, J., & Narayan, S. A. 2015. Synthesis, structural elucidation, biological, antioxidant and nuclease activities of some 5-Fluorouracil-amino acid mixed ligand complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molec*, 133, 333-344.
- Siddall, T. L., Ouse, D. G., Benko, Z. L., Garvin, G. M., Jackson, J. L., McQuiston, J. M., & Weimer, M. R. 2002. Synthesis and herbicidal activity of phenyl-substituted benzoylpyrazoles. *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 58(12), 1175-1186.
- Srinivasan, H., Kanayairam, V., & Ravichandran, R. 2018. Chitin and chitosan preparation from shrimp shells *Penaeus monodon* and its human ovarian cancer cell line, PA-1. *International journal of biological macromolecules*, 107, 662-667.
- Stammen, S., Muller, B. K., Korneli, C., Biedendieck, R., Gamer, M., Franco-Lara, E., & Jahn, D. 2010. High-Yield Intra- and Extracellular Protein Production Using *Bacillus megaterium*, Applied and Environmental Microbiology. *Applied and Environmental Microbiology*, 76(12), 4037-4046.
- Stocker, R. 2004. Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal*, 6(5), 841-849.
- Sudan, R., Bhagat, M., Gupta, S., Singh, J., & Koul, A. 2014. Iron Fe(II) chelation, ferric reducing antioxidant power, and immune modulating potential of *Arisaema jacquemontii* (Himalayan Cobra Lily). *BioMed research international*, 2014.
- Sudbery, P. E. 2011. Growth of *Candida albicans* hyphae. *Nature Reviews Microbiology*, 9(10), 37-48.
- Suh, D., & Chaires, J. 1995. Criteria for the mode of binding of DNA binding agents. *Bioorganic & Medical Chemistry*. 3: 723-728), 3, 723-728.
- Sumalatha, V., Rambabu, A., Vamsikrishna, N., Ganji, N., & Daravath, S. 2019, Nisan. Synthesis, characterization, DNA binding propensity, nuclease efficacy, antioxidant and antimicrobial activities of Cu(II), Co(II) and Ni(II) complexes derived from 4-(trifluoromethoxy)aniline schiff bases. *Chemical Data Collections*,(20), 100213.
- Şahin, G. 2020. Orak Hücreli Anemi hastalarında Hidroksitüre Kullanımının Total Antioksidan (TAK), Total Oksidatif Stres (TOS) ve Antioksidan Elementler ile İlişkisi. *Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Yüksek Lisans Tezi*.
- Tadavi, S. K., Yadav, A. A., & Bendre, R. S. 2018. Synthesis and characterization of a novel schiff base of 1,2-diaminopropane with substituted salicylaldehyde and its

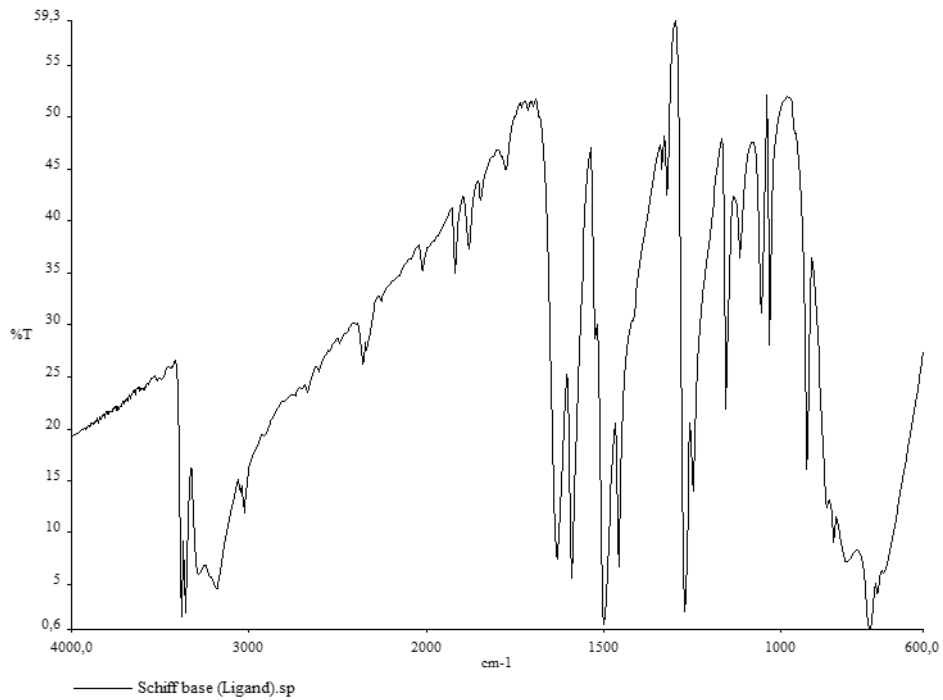
- transition metal complexes: Single crystal structures and biological activities. *Journal of Molecular Structure*, 1152, 223-231.
- Tejaswi, S., Kumar, M. P., Rambabu, A., & Vamsikrishna, N. 2016. Synthesis, structural, DNA binding and cleavage studies of Cu(II) complexes containing benzothiazole cored Schiff bases. *Journal of fluorescence*, 26(6), 2151-2163.
- Tuna Yıldırım, S., & Altay, A. 2018. Salisilaldehit türevinden yeni bir schiff bazı ligandı ile metal (II) komplekslerinin sentezi, karakterizasyonu ve bunların biyolojik aktivitelerinin incelenmesi.
- Tunalı, N. K., & Özkar, S. 1993. Anorganik Kimya. *Gazi Üniversitesi*(185).
- Turan, N., Savcı, A., Buldurun, K., Alan, Y., & Adigüzel, R. 2016. Synthesis and chemical structure elucidation of two Schiff base ligands, their iron (II) and zinc (II) complexes, and antiradical, antimicrobial, antioxidant properties. *Letters in Organic Chemistry*, 13(5), 343-351.
- Turan, N., Buldurun, K., Alan, Y., Savcı, A., Çolak, N., & Mantarcı, A. 2019. Synthesis, characterization, antioxidant, antimicrobial and DNA binding properties of ruthenium (II), cobalt (II) and nickel (II) complexes of Schiff base containing o-vanillin. *Research on Chemical Intermediates*, 45(6), 3525-3540.
- Turan, N., Adigüzel, R., Buldurun, K., & Bursal, E. 2016. Spectroscopic, thermal and antioxidant properties of novel mixed ligand-metal complexes obtained from saccharinate complexes and azo dye ligand.
- Unat, E. 1986. *Tıp Bakteriyoloji ve Virolojisi*.
- Uslu, A. 2012. Topraktan Antibiyotik Üreten Bacillus Sp'lerin Taranması Antibiyotik Üretimi Üzerine Bazı Parametrelerin Etkisi ve Sporulasyonla İlişisinin Belirlenmesi. *Uludağ Üniversitesi/Biyoloji Ana Bilim Dalı/Yüksek Lisans Tezi*.
- Ustaçelebi, S. 1999. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Güneş Kitap Evi.
- Uzun, İ. 2019. İnvaziv örneklerden İzole Edilen Escherichia coli suşlarının Aminoglikozid Antibiyotiklere Direncinin araştırılması . *Doctoral dissertation/ Marmara Üniversitesi*.
- Ünlü, Ü. 2016. Bazı tıbbi bitkilerin farklı ekstraksiyon koşullarında elde edilen özütlerinin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması. *Karamanoğlu Mehmet Bey Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*.
- Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40.
- Van den Tempel, T., & Jakobsen, M. 2000. The technological characteristics of *Debaryomyces hansenii* and *Yarrowia lipolytica* and their potential as starter cultures for production of Danablu. *International dairy journal*, 10(4), 263-270.
- Vértessy, B. G. 2009. Keeping uracil out of DNA: physiological role, structure and catalytic mechanism of dUTPases. 42(1), 97-106. Accounts of chemical research.
- Vinusha, H., Kollur, S., Revanasiddappa, H., Ramu, R., Shirahalli, P., Prasad, M., & Begum, M. 2019. Preparation, spectral characterization and biological applications of Schiff base ligand and its transition metal complexes. *Result in Chemistry* (1), 100012.
- Vokes, E. E. 1990. Concomitant chemoradiotherapy: Rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 409-414.

- Weinberg, M. J. 1986. Growth delay in a murine squamous cell tumor after local radiation and concurrent infusional 5-fluorouracil treatment. *International Journal of Radiation Oncology*, 12(8), 1449-1452.
- Wright, D. G. 2003. Mechanisms Of Resistance To Antibiotics. *Current Opinion in Chemical Biology*, 7, 563-569.
- Xiaoyong, W., 2003. *Journal of Inorganic Biochemistry*. (94), 186-192.
- Yan, X., Hu, M., Miao, Q., Wang, S., & Zhao, K. 2009. The synthesis and anticancer activities of peptide 5-fluorouracil derivatives. *Journal of chemical research*, 261-269.
- Yavaşer, R. 2011. Doğal ve Sentetik Antioksidan Bileşiklerin Antioksidan Kapasitelerinin Karşılaştırılması. *Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü/ Yüksek Lisans Tezi*.
- Yen, M. T., Yang, J. H., & Mau, J. L. 2009. Physicochemical characterization of chitin and chitosan from crab shells. *Carbohydrate polymers*, 75(1), 15-20.
- Yılmaz, İ., & Çukurovalı, A. 2003. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of the Schiff bases derived from 2, 4-disubstituted thiazoles and 3-methoxysalicylaldehyde, and their cobalt (II), copper (II), nickel (II) and zinc (II) complexes. *Transition metal chemistry*, 28(4), 399-404.
- Yin, P., Hu, M. L., & Hu, L. C. 2008. Synthesis, structural characterization and anticarcinogenic activity of a new Gly–Gly dipeptide derivative: Methyl 2-(2-(5-fluoro-2, 4-dioxo-3, 4-dihydropyrimidin-1 (2H)-yl) acetamido) acetate. *Journal of Molecular Structure*, 882(1-3), 75-79.
- Yu, B. P. 1999. Approaches to anti-aging intervention: the promises and the uncertainties. *Mechanisms of ageing and development*, 111(2-3), 73-87.
- Yüksel, T. 2019. Dihiropirimidin Dehidrogenaz Gen Polimorfizminin 5-Fluorourasil Kemoterapi Ajanı Alan Kanseri Tanılı Hastalarda Gelişebilecek Toksikite ile İlişkisi. *Yüksek Lisans Tezi*. Harran Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa.
- Zhang, M. G. 2019. A new fluorescent colorimetric chemosensor based on a Schiff base for detecting Cr^{3+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} and Al^{3+} ions. *Molecular and Biomolecular Spectroscopy*(214), 7-13.

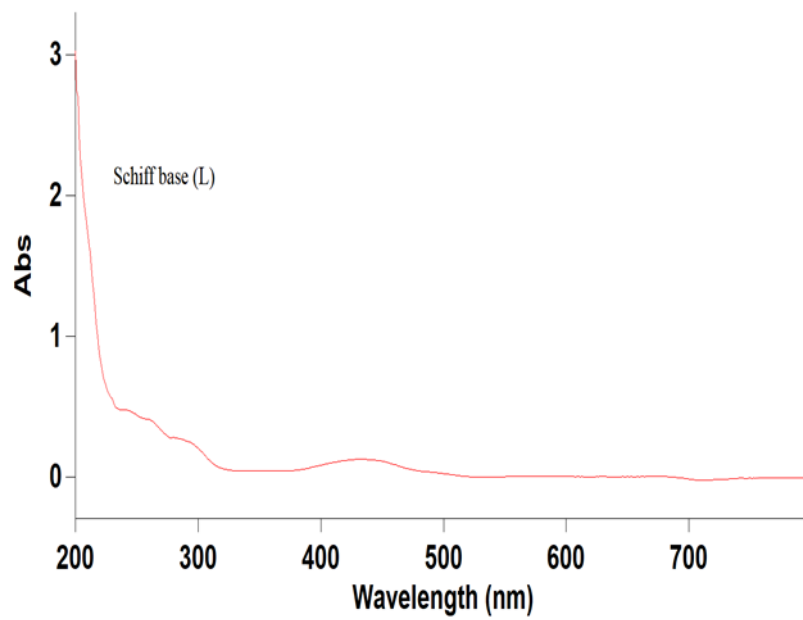
EKLER**EK 1 Schiff Bazı (Ligand) 1H-NMR ve 13C-NMR spektrumu**

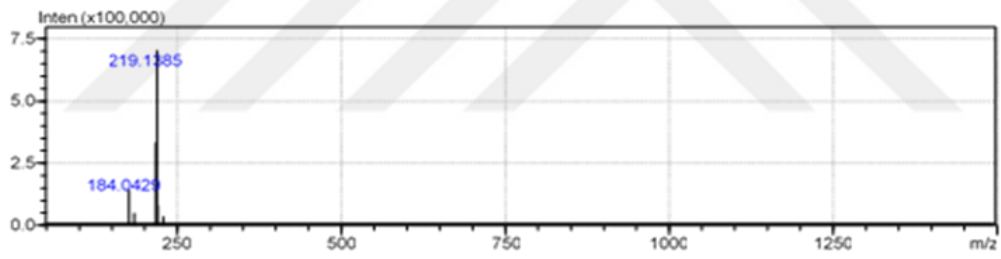


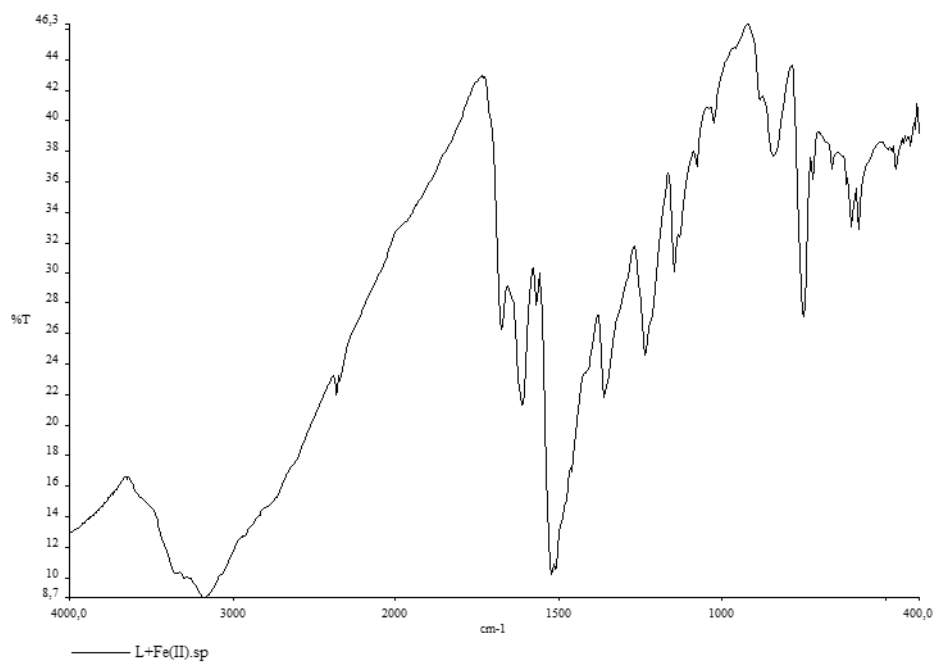
EK 2 Schiff Bazı (Ligand) FT-IR spektrumu



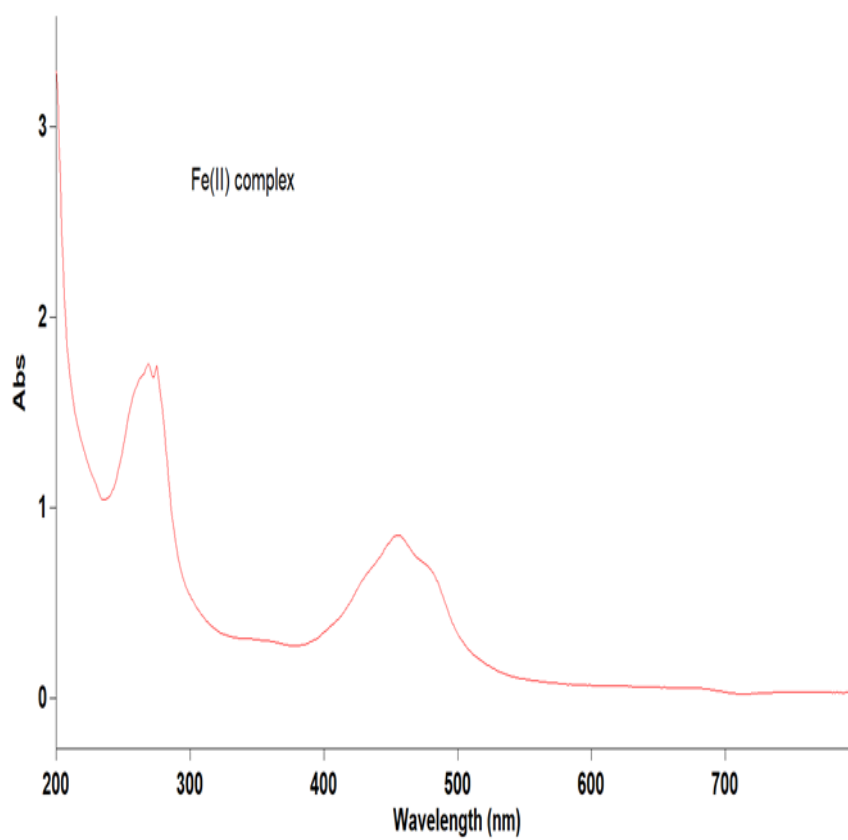
EK 3 Schiff Bazının (Ligand) UV-VİS spektrumu



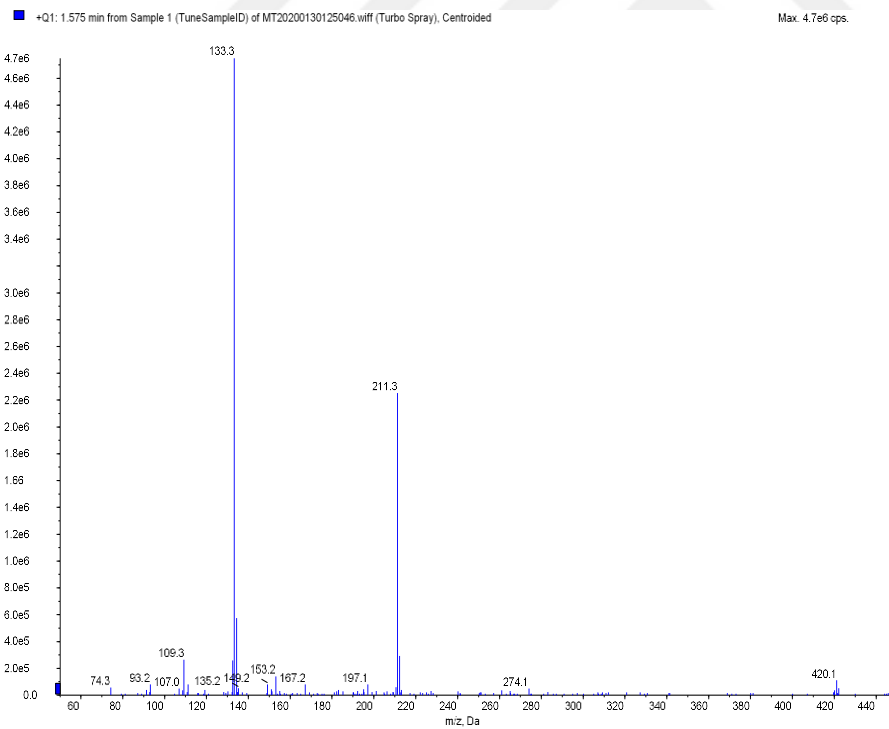
EK 4 Schiff Bazı (Ligand) kütle spektrumu

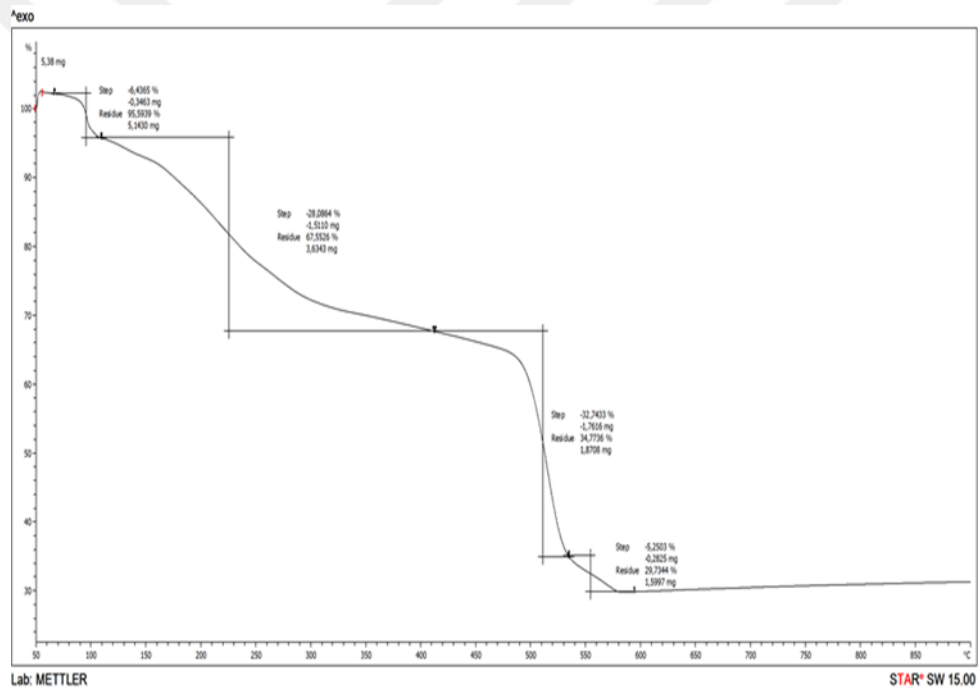
EK 5 Fe(II) kompleksinin FT-IR spektrumu

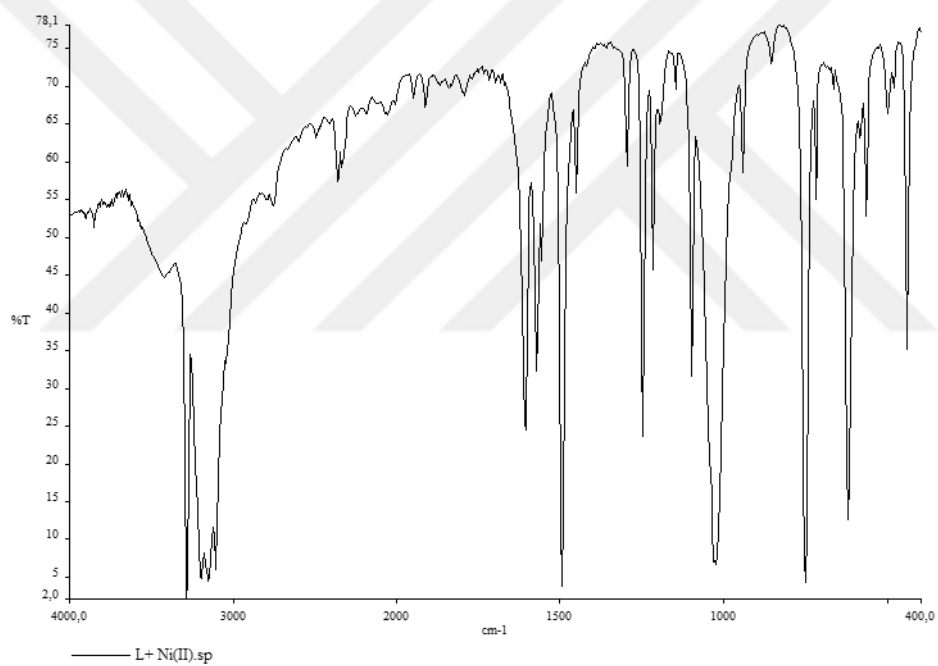
EK 6 Fe (II) kompleksinin UV-VİS spektrumu

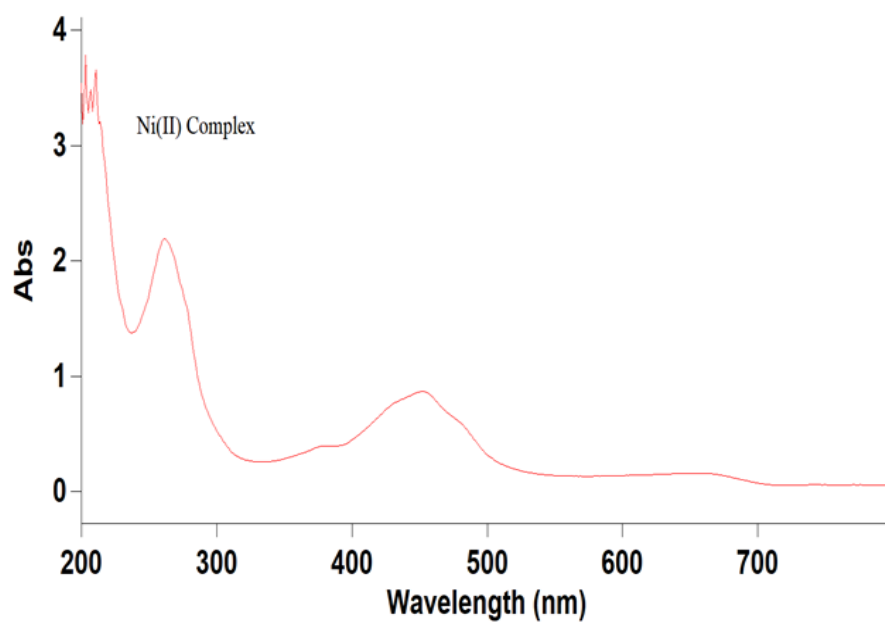


EK 7 Fe (II) kompleksinin kütle spektrumu

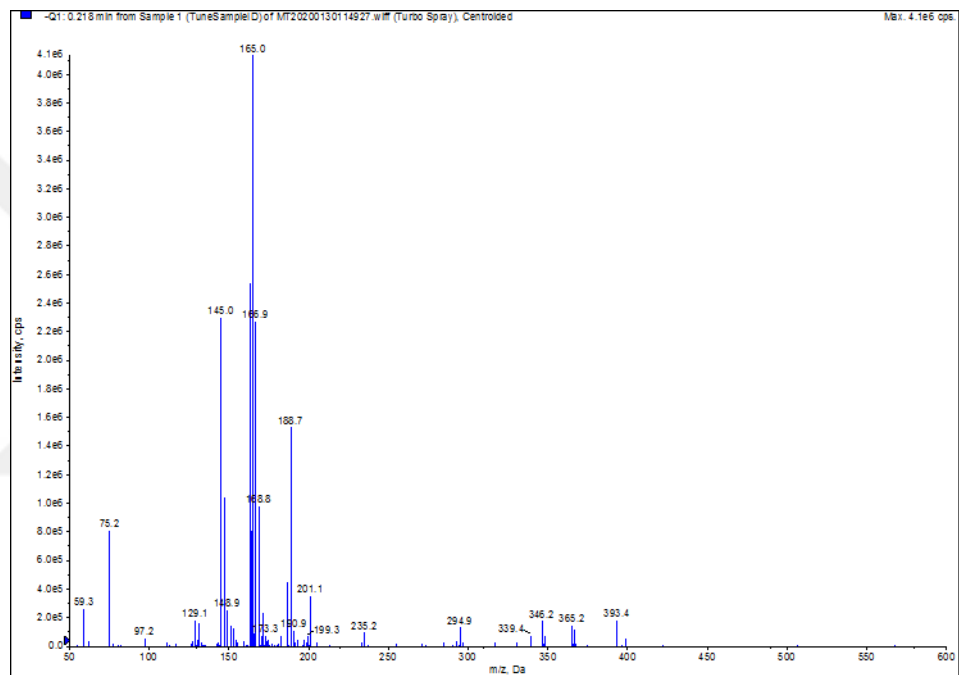


EK 8 Fe (II) kompleksinin TGA spektrumu

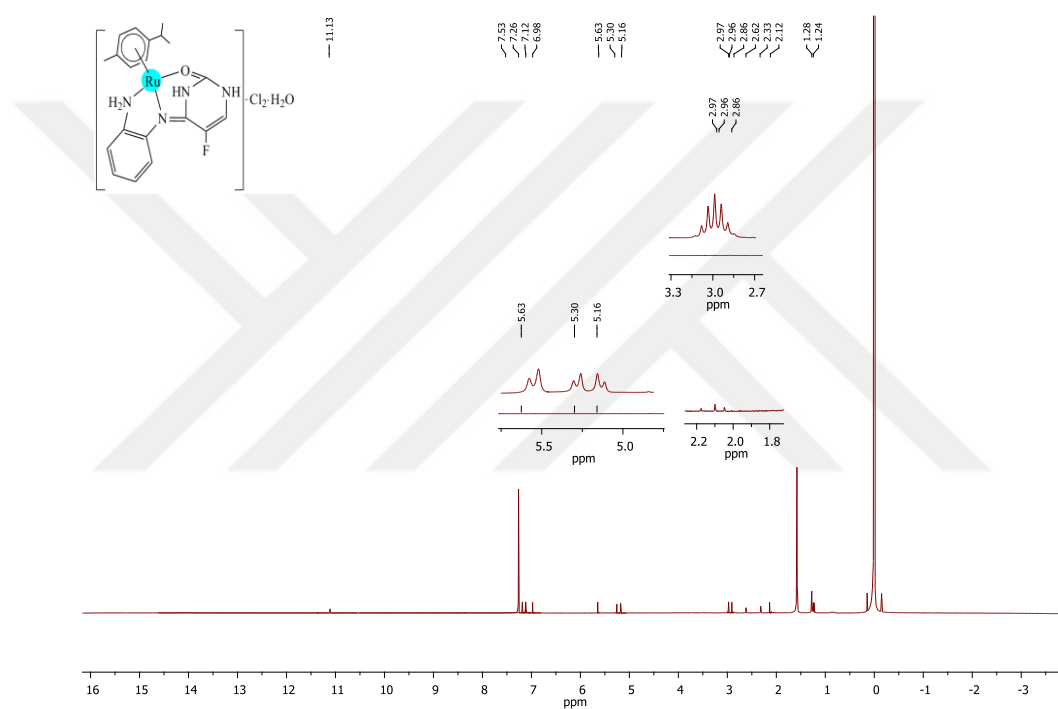
EK 9 Ni (II) kompleksinin FT-IR spektrumu

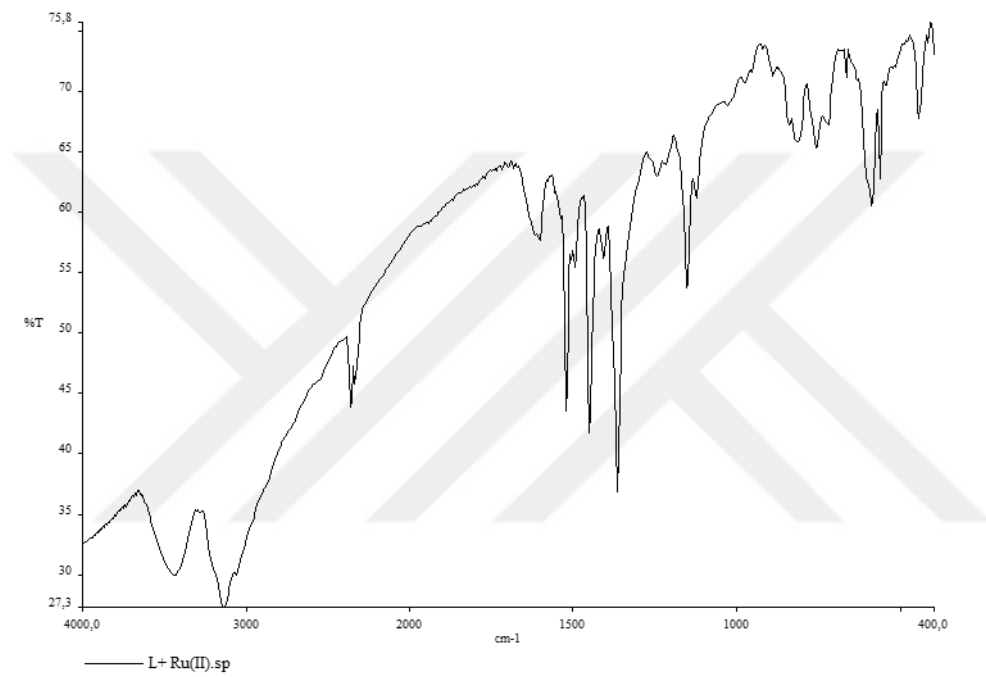
EK 10 Ni (II) kompleksinin UV-VİS spektrumu

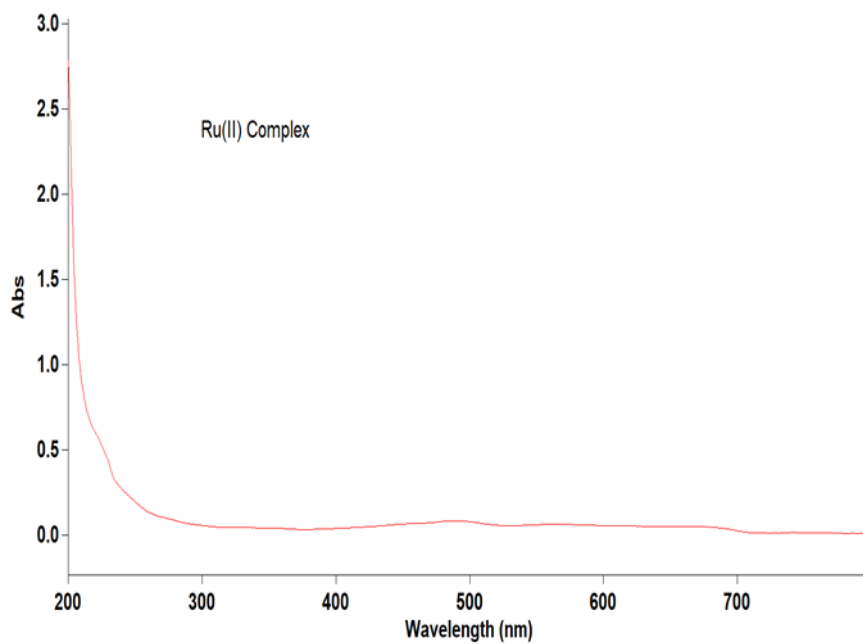
EK 11 Ni (II) kompleksinin kütle spektrumu

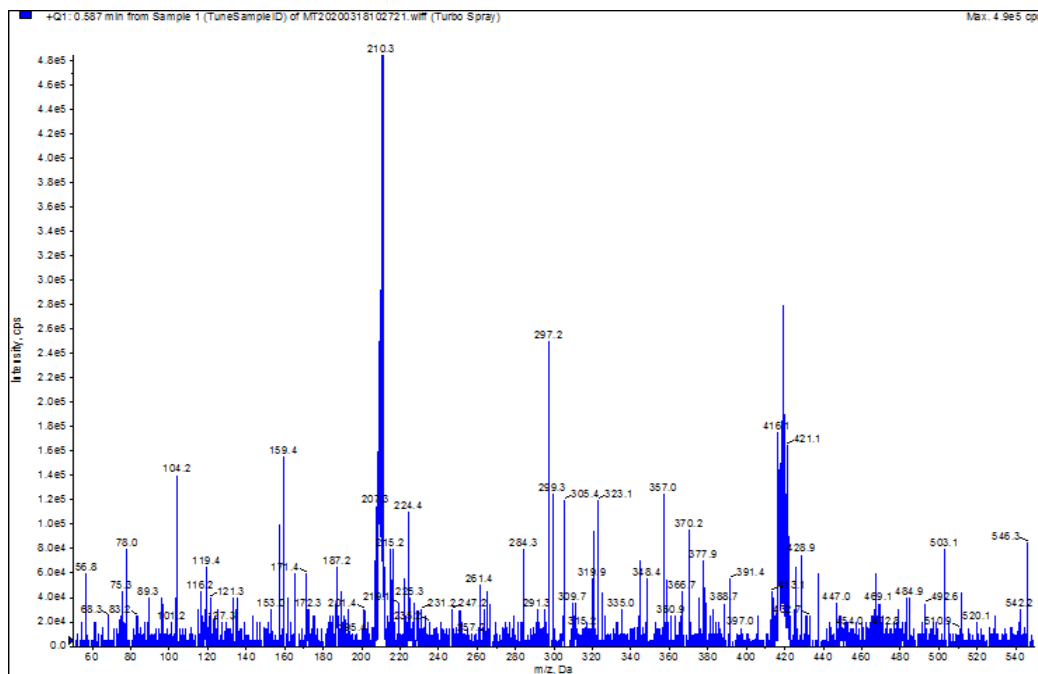


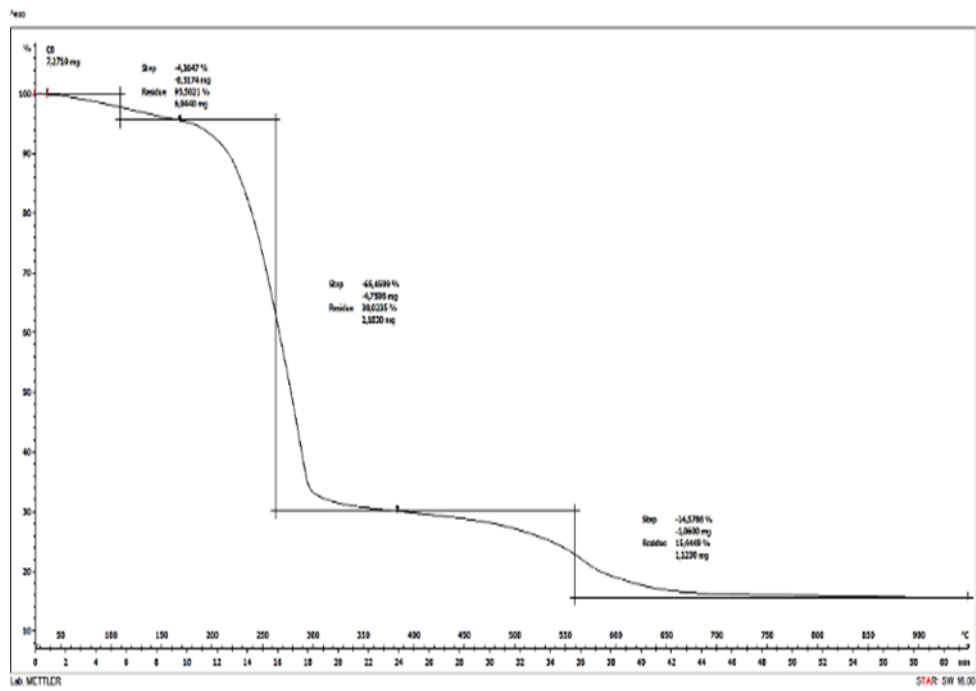
EK 13 Ru (II) kompleksinin 1H-NMR spektrumu



EK 14 Ru (II) kompleksinin FT-IR spektrumu

EK 15 Ru (II) kompleksinin UV-VİS spektrumu

EK 16. Ru (II) kompleksinin kütle spektrumu

EK 17 Ru (II) kompleksinin TGA spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Gülşah KIRKPANTUR
 Uyruğu :
 Doğum Yeri ve Tarihi :
 Telefon :
 e-Mail :

EĞİTİM

Derece	Adı, İl	Bitirme Yılı
Lise	Ortadoğu Koleji – Diyarbakır	2009
Üniversite	Dicle Üniversitesi – Diyarbakır	2014
Üniversite	Muş Alparslan Üniversitesi – Muş	Halen devam ediyor
Tezsiz Yüksek Lisans	Dicle Üniveristesi – Diyarbakır	2014
Tezli Yüksek Lisans	Muş Alparslan Üniversitesi	Halen devam ediyor

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2014	Bekir Aral İmam Hatip Anadolu lisesi	Öğretmen
2015	Final Vip	Öğretmen
2016	Adnan Menderes Anadolu Lisesi	Öğretmen
2017	Özel Kayapınar Anadolu Lisesi	Öğretmen
2017-2020	Muş Valilliği	Memur
2021-halen	Diyarbakır Valiliği	Memur

UZMANLIK ALANI

Öğretmen, Memur

YABANCI DİLLER

İngilizce

BELİRTMEK İSTEDİĞİNİZ DİĞER ÖZELİKLER

YAYINLAR*