

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Elem SABAŞAN

**RODANİN-N-ASETİK ASİT LİGANDININ METAL
KOMPLEKSLERİNİN SENTEZLENMESİ VE BİYOAKTİF
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

KİMYA ANABİLİM DALI

ADANA, 2019

**ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RODANİN-N-ASETİK ASİT LİGANDININ METAL KOMPLEKSLERİNİN
SENTEZLENMESİ VE BİYOAKTİF ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Elem SABAHŞAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Bu Tez 09/04/2019 Tarihinde Aşağıdaki Jüri Üyeleri Tarafından
Oybirliği/Oyçokluğu ile Kabul Edilmiştir.

.....
Prof. Dr. Emel YILDIZ
DANIŞMAN

.....
Prof. Dr. Yusuf KARATAŞ
ÜYE

.....
Prof. Dr. Cahit DEMETGÜL
ÜYE

Bu Tez Enstitümüz Kimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.
Kod No:

Prof. Dr. Mustafa GÖK
Enstitü Müdürü

Bu Çalışma Ç. Ü. Araştırma Projeleri Birimi Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: FYL-2015-2531

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

RODANİN-N-ASETİK ASİT LİGANDININ METAL KOMPLEKSLERİNİN SENTEZLENMESİ VE BİYOAKTİF ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Elem SABAHŞAN

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman : Prof. Dr. Emel YILDIZ
Yıl: 2019, Sayfa: 56
Jüri : Prof. Dr. Emel YILDIZ
: Prof. Dr. Yusuf KARATAŞ
: Prof. Dr. Cahit DEMETGÜL

Bu çalışmada rodanin-N-asetik asit ligandı kullanılarak Al(III), Cr(III), Fe(III), Mn(III) ve Cu(II) ile metal kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen metal komplekslerin yapıları elementel analiz, manyetik duyarlılık, FT-IR, AAS, TG gibi spektroskopik ve analitik yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. Komplekslerin oktahedral geometriye sahip oldukları belirlenmiştir.

Karakterize edilen metal komplekslerinin Alzheimer Hastalığının önemli bir semptomu olan ağır metal birikimi üzerine etkileri Ç.Ü Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı ile DETAUM biriminde yetiştirilen deney sıçanları üzerinde incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Rodanin-N-Asetik Asit, Fe(III), Mn(II), Cu(II), Alzheimer Hastalığı

ABSTRACT

MSc THESIS

SYNTHESIS OF COMPLEXES OF RHODANINE-N-ACETIC ACID WITH IRON(III), ALUMINIUM(III), CHROMIUM(III), COPPER(II) AND MANGANESE(III) AND INVESTIGATION OF BIOACTIVE CHARACTERISTICS

Elem ŞEFLEK

ÇUKUROVA UNIVERSITY
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

Supervisor : Prof. Dr. Emel YILDIZ
Year: 2019, Pages: 56
Jury : Prof. Dr. Emel YILDIZ
: Prof. Dr. Yusuf KARATAŞ
: Prof. Dr. Cahit DEMETGÜL

In this study, metal complexes were synthesized with Al(III), Cr(III), Fe(III), Mn(III) ve Cu(II) by using Rhodanine-N-Acetic Acid ligand. The structures of synthesized metal complexes have been characterized by using spectroscopic and analytic methods such as elemental analysis, magnetic susceptibility, FT-IR, AAS, and TG. It was determined that the complexes has octahedral geometry.

The effects of the metal complexes on the disorder of memory which is an important symptom of Alzheimer's Disease were studied on lab rats and tissues were analysed at Pathology and Pharmacology Laboratory of Department of Pharmacology Faculty of Medicine, Çukurova University.

Keywords: Rhodanine-N-Acetic Acid, Fe(III), Mn(III), Cu(II), Alzheimer Disease

GENİŞLETİLMİŞ ÖZET

Bu çalışmada insan sağlığını tehdit eden bazı gereksinim dışı metal birikimlerinin yaratabileceği sağlık problemleri ve çözüm önerisi olarak yaşanan problemlerin çözümü açısından faydalı olabileceği düşünülen ağır metal fazlalığının azaltılmasına yönelik kimya ve tıp bilimlerinin ortak bir çalışması olarak yaratacağı sinerji ortaya konulmuştur.

Alman psikiyatr ve nöropatolog olan Alois Alzheimer 1901 yılında Frankfurt Akıl Hastanesi'nde çalıştığı dönemde, 51 yaşında hayatını kaybeden Auguste Deter adlı hastanın beynini mikroskopik olarak incelemiş, korteksin normalden ince olduğunu ve beyinde iki anormal bulgu olduğunu gözlemiştir. Bu bulgulardan biri, daha önceden yaşlıların beyinlerinde saptanan senil plaklar olup; diğer bulgu ise o zamanlar ilk kez gümüş boya ile boyanan, daha önce tanımlanmayan ve yeni bir hastalığa işaret eden nörofibriler yumaklar idi.

Alzheimer Hastalığı'nda metal iyonlarının sağlığa zararlı rolü çeşitli metal şelat yapıcılarının çalışmasına ilham vermektedir. Bu hastalık için dikkatler özellikle Zn(II), Fe(III) ve Cu(II) üzerindedir. Yapılan çalışmalar Alzheimer Hastalığı kontrolü altında bulunan hastaların beyin çıkıntısında artan konsantrasyonlarda demir bulunur.

Sülfoilaçlar bakteriyel rahatsızlıkların geniş kısmına karşı kullanıldığı gibi terapötik etkilerinden dolayı özel bir ilgiye sahiptir. Bazı sülfoilaçlar kanser, malaria, leprosy ve tüberkülozda kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra metal iyonlarının biyolojik sistemlerdeki önemi iyi bilinmektedir. Sülfoilaç ligantları koordinasyon kompleksleri arasında yaygındır ve metal komplekslerinin biyolojik geçişinde önemli bileşiklerdir. Sülfoilaç kompleksleri hazırlama kolaylığı ve yapısal çeşitlilikten dolayı geçiş metalleri koordinasyon kimyasının en önemli stereokimyasal modelleri arasında yer almaktadır.

Bu çalışmada Rodanin-N-Asetik Asit ligandı kullanılarak Fe(III), Mn(III), Al(III), Cr(III) ve Cu(II) tuzları ile metal kompleksleri sentezlenmiş ve yapı

aydınlatma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ICP, FT-IR, TG, erime noktası, elementel analiz, manyetik duyarlılık gibi spektroskopik ve analitik yöntemler kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ışığında değerlendirilerek metal kompleksleri için en uygun yapısal formüller önerilmiştir. Teorik ve deneysel sonuçların birbiriyle uyumu bazı metal kompleksler için gözlemlenememiştir. Rodanin-N-Asetik Asit ligandının, Fe(III), Mn(III), ve Cu(II) kompleksleri oktahedral geometride sentezlenmiştir. Kompleksler Su, DMSO ve DMF de çözünmektedirler. Materyal ve metod kısmında önerilen 1. Yöntemle sentezlenememiş olan Al(III) ve Cr(III) kompleksleri; 2. yöntemle tekrar çalışılmış her iki yöntemle de yapıları karakterize edilememiştir.

Sentezlenen metal komplekslerinin *in vivo* çalışmaları ÇÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalında yürütülmüştür. Alzheimer Hastalığına sebep olan ağır metal birikiminin doku, organ ve kanda azaltılması laboratuvar sıçanları için incelenmiştir.

Sentezlenen metal komplekslerinin demir açısından farmakolojik olarak incelenmesi üzerine, demir vermeden ligant verilen grup ile ligant+demir verilen grup arasında periferik kandaki demir düzeyleri açısından, demir yoğunluğunun arttığı durumlarda ligandın demir bağlama kapasitesinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ve biyoistatistiksel olarak saptandı. Bu sonuç bize ligandın demir yükünün arttığı durumlarda demir bağlama kapasitesinin de artıyor olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak, sentezlenecek yeni azosülfo ilaç türevlerinin biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip olmaları durumunda, canlı sistemlerdeki etkileşimlerin aydınlatılması ve sentetik ilaç üretimi konularında katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Rodanin-N-Asetik Asit Ligandının Metal Komplekslerinin Sentezi ve Farmakolojik Özelliklerinin İncelenmesi konulu poster hazırlanmış 21-23 Mart 2014 tarihli Antalya 2. İlaç Kimyası Kongresi'nde sunulmuştur.

TEŞEKKÜR

Bu yüksek lisans tez çalışması süresince çalışmamı tamamlamamda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bilgi birikimini ve tecrübelerini benimle paylaşan danışman hocam Sayın Prof.Dr. Emel YILDIZ' a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince benden yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Dr.Burak AY, Uzm. Serkan KARACA, Seda KOZAY, Nurcan BİÇER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince farmakolojik deneylerim konusunda benden desteğini esirgemeyen Farmakoloji Bölümü'nden Sayın Prof. Dr. Yusuf KARATAŞ'a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında patolojik deneyler ve yorumlamalar konusunda desteğini esirgemeyen Patoloji Bölümü'nden Sayın Prof. Dr. Figen DORAN'a ve Sayın Doç. Dr. Kuvâlcım ERDOĞAN'a katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında Biyoistatistiksel Analiz ile ilgili katkılarından dolayı Biyoistatistik Bölümü'nden Sayın Doç. Dr. Sayın İlker ÜNAL'a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında hematolojik yorumlamaları ile ilgili katkılarından dolayı Pediatrik Hematoloji Bölümü'nden Sayın Doç. Dr. Göksel LEBLEBİSATAN'a çok teşekkür ederim.

Tüm Kimya Bölümü çalışanlarına başta Anorganik Kimya Anabilim dalı olmak üzere katkılarından ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Bugüne kadar eğitim hayatımda benden ilgi, sabır, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, hayatımın her anında yanımda olan annem Nazlı ŞEFLEK, babam Cemil ŞEFLEK, kardeşlerim Çilem KARA, Burçin ŞEFLEK ve Nehir Merve ŞEFLEK ile yıllardır her koşulda yanımda olan biricik eşim Mahmut Salih SABAHŞAN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZ	I
ABSTRACT.....	II
GENİŞLETİLMİŞ ÖZET	III
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XII
1. GİRİŞ	1
1.1. Rodanin Türevleri ve Kanser	3
1.2. Ağır Metaller ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri	4
1.2.1. Demir	5
1.2.2. Mangan	7
1.2.3. Bakır	7
1.2.4. Alüminyum	7
1.2.5. Krom	8
1.3. Alzheimer Hastalığı (AH).....	8
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	13
2.1. Rodanin ve Türevleri İle İlgili Yapılan Çalışmalar.....	13
2.2. Alzheimer Hastalığı İle İlgili Yapılan Çalışmalar	18
3. MATERYAL VE METOD.....	23
3.1. Materyal.....	23
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar	23
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	23
3.2. Metod	24
3.2.1. Genel Metal Kompleks Sentezi 1.Yöntem.....	24

3.2.1.1. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Demir(III)-(1)	24
3.2.1.2. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Mangan(III)-(2)	25
3.2.1.3. Triakua-Monokloro-Rodanin-N-Asetato-Bakır(II)-(3).....	25
3.2.1.4. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Alüminyum(III)-(4)	26
3.2.1.5. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Krom(III)-(5)	26
3.2.2. Genel Metal Kompleks Sentezi 2.Yöntem.....	27
3.2.2.1. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Demir(III)-(1)	27
3.2.2.2. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Alüminyum(III)-(4)	27
3.2.2.3. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Krom(III)-(5)	28
3.2.3. Farmakoloji Deneyleri	28
3.2.3.1. Deneylerin Kobay Hayvanlarında Uygulanması ve Barındırma Koşulları.....	28
3.2.3.2. Deney Grupları ve Uygulama Sıraları	28
3.2.3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Uygulama Şekilleri	29
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	31
4.1 Sentezlenen Metal Kompleks Deneysel Verileri	31
4.2. Elementel Analiz ve ICP Bulgularının Değerlendirilmesi	32
4.3. Manyetik Duyarlılık Bulgularının Değerlendirilmesi.....	32
4.4. FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	33
4.5. TG Spektrum Bulgularının Değerlendirilmesi.....	34
4.6. Kobay Hayvanlarının Histolojik ve Patolojik Sonuçlarının Değerlendirilmesi	35
4.7 İstatistiksel Analiz	38
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	49
EKLER.....	51

ÇİZELGELER DİZİNİ

SAYFA

Çizelge 3.1. Kimyasal maddelerin uygulama dozları ve uygulama şekilleri	29
Çizelge 4.1. Metal komplekslerinin fiziksel özellikleri	32
Çizelge 4.2. Sentezlenen metal komplekslerinin elementel analiz ve ICP sonuçları.....	32
Çizelge 4.3. Sentezlenen metal komplekslerinin manyetik duyarlılık sonuçları	33
Çizelge 4.4. Ligand ve sentezlenen komplekslerin FT-IR spektrum verileri.....	34
Çizelge 4.5 Kobay hayvanlarının deneysel Fe ve UIBC Değerleri.....	39
Çizelge 4.6. Deneysel One Way Anova Biyoistatistik Sonuçları	40
Çizelge 4.7. Post Hoc Multiple Comparisons Biyoistatistik Veri Sonuçları	41



ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA

Şekil 1.1. Rodanin ligandı ve türevleri (Tomasic ve ark, 2010)	3
Şekil 2.1. Catechol-Rodanin Türevleri	13
Şekil 2.2. Rodanin Ligandı ve türevleri	14
Şekil 2.3. Lornoxicam ilacının yapısı	15
Şekil 2.4. Cr(III), Mn(II), Fe(III) ve Ni(II) kompleksleri	15
Şekil 2.5. Co(II), Cu(II) veCr(II) kompleksleri.....	16
Şekil 2.6. Thiazole türevlerinin yapısı	17
Şekil 2.7. İleri Alzheimer olan ve sağlıklı beynin yapısı	18
Şekil 2.8. Alzheimer hastası ve sağlıklı beyinde sinir uçları	20
Şekil 2.9. Kliokinol komplekslerinin genel sentezi	22
Şekil 3.1. 2 Kompleksinin oluşum reaksiyonu ve olası yapısı.....	25
Şekil 3.2. 3 Kompleksinin oluşum reaksiyonu ve olası yapısı.....	26
Şekil 3.3. 1 Kompleksinin oluşum reaksiyonu ve olası yapısı.....	27
Şekil 4.1. Örneklere ait patolojik fotoğrafların gösterimi, a) karaciğer kesitlerine ait fotoğraflar, b) dalak kesitlerine ait fotoğraflar	38



SİMGELER VE KISALTMALAR

AH	: Alzheimer Hastalığı
SF	: Serum Fizyolojik
ROD	: Rodanin N Asetik Asit
i.m.	: Intramusküler
THF	: Tetrahidrofur
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMF	: Dimetilformamit
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
FT-IR	: Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
TG	: Termal Gravimetrik Analiz
ICP	: Inductively Coupled Plasma
mM	: Milimolar



1. GİRİŞ

Doğada insanoğlu var olduğundan bugüne kadar yaşadığı çevreyle ilişki ve etkileşimde bulunmuştur. Son iki yüzyıldan bu yana her ne kadar doğada farklılıklar yaşansa da yaşanan bu farklılıktan olumsuz olarak en çok insanoğlu etkilenmiştir.

Doğa, fiziki, kimyasal, biyolojik ve sosyo-kültürel açılardan insan sağlığı üzerine etkili olmuştur(Kahvecioğlu ve ark., 2009; Güven ve ark., 2009; Sarkar 2002; Selinus ve ark., 2005). 19. yüzyıl bitip ve 20. yüzyıl başlarken insanların doğduklarında yaşamayı tahmin ettikleri süre 50 yıl idi. Bu dönemlerde doğum yapan anne, bebekler ve çocukların ölüm oranı oldukça yüksekti. Bu ölüm nedenleri çoğunlukla bakteri ve parazit hastalıklarına bağlı gelişmekteydi. Fakat 18. yüzyılda başlayıp ve 19. yüzyılda hızla ilerleme gösteren sanayileşme hareketleri, başta Avrupa'nın batısı ve Amerika'nın kuzeyi olmak üzere, yüzyıllardır yaşanan bu sorunları farklı açılardan irdelemeye başlamıştır. Sanayileşme oranının artması ile insanların yaşam süresi uzamış ve sosyo-ekonomik açıdan gelişmiştir. İnsanların erken yaş ölümleri zaman içerisinde azalmış olup; bakteri ve parazit hastalıklarının önüne geçilmesi için doğada mücadele ve tıpta gelişmeler ile hastalıklar karakterize edilmiş ve ölümler azalmıştır.

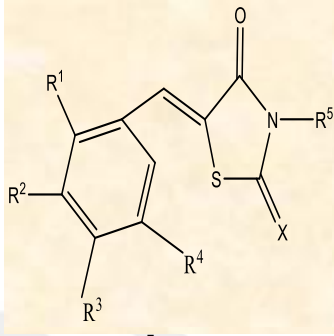
Metaller hava, su ve toprağa karışıp; bitki ve hayvanlar aracılığıyla insanoğluna ulaşmaktadır. Ayrıca metaller suda ve ya aerosol olarak insanoğlunu etkilemektedir. Vücuttan direkt atılamamaları ve bazı dokularda (yağ, kemik dokusu vs.) birikim göstermeleri ağır metallerin en belirgin özelliklerindendir. İnsan vücudunda bulunması gereken elzem miktarı aşan ağır metal konsantrasyonları dokulara zarar veren etkilerini göstermeye başlarlar. Bu etkiler metalin pH değeri, çözünürlüğü, derişimi, iyon yapısı, kimyasal yapısı, doğada bulunuşu, aktifliği ve vücuda nüfuz etme şekline göre değişmektedir. Metal iyonları vücuda solunum, ağız ve deri aracılığı ile girebilirler. Metal iyonlarının vücuda giriş yolu vücutta yaratacakları etkiyi de belirlemektedir. Metaller

zehirliliklerini canlı organizmalar için gerekli bir veya birden fazla aktif grup ile birleşerek gösterirler(Kahvecioğlu ve ark., 2009; Güven ve ark., 2009; Sarkar 2002; Selinus ve ark., 2005; Dökmeci İ. ve Dökmeci A.H., 2005; Klaassen 2009). Ağır metallerin biyolojik sistemler üzerindeki etki mekanizmaları incelendiğinde çıkan sonuçlar:

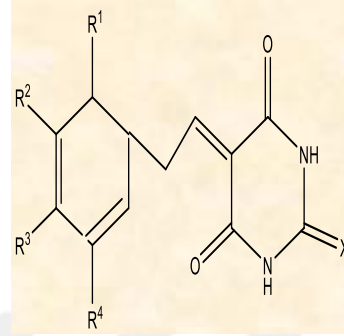
- Kimyasal tepkimelere karşı reaksiyon gösterenler,
- Canlı organizmaları ve dolaşım sistemlerine karşı etki gösterenler,
- Kanser yapıcı ve genetik yapıyı bozucu olarak etki gösterenler,
- Canlı organizmalarda allerjik etkiye neden olanlar olarak sayılabilirler.

Canlı organizmalarda bulunan ağır metaller biyolojik süreçlere katılıp katılmamasına göre hayati veya hayati olmayan olarak sınıflandırılırlar. Yaşamsal süreçleri yürütebilmek için bazı ağır metaller canlı organizmanın yapısında elzem miktarlarda bulunmak zorundadır. Bu metaller canlıların biyolojik süreçlerinde kullanıldığından besin zinciriyle alınmalıdır. Bir ağır metal olan bakır canlı organizmalarda oksidasyon ve redüksiyon süreçleri ile kırmızı kan hücrelerinde kullanılmaktadır (Dökmeci İ. ve Dökmeci A.H., 2005; Klaassen 2009).

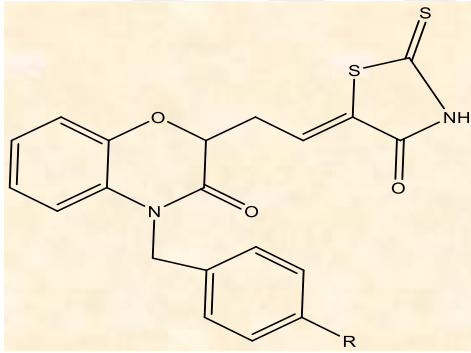
1.1. Rodanin Türevleri ve Kanser



1,2: X=S; R⁵=H
 3,4: X=O; R⁵=H
 5,6: X=S; R⁵=CH₂COOH



7: X=S
 8,9: X=O



10: R-Cl
 11: R=CN

Şekil 1.1. Rodanin ligandı ve türevleri (Tomasic ve ark, 2010)

Sülfoilaçların koordinasyon kimyası ve onların azo türevleri geniş sayıdaki metal iyonlarının potansiyel ligantları olarak uygulamaları açısından oldukça dikkat çekmektedir. Böylece metal şelatları boya endüstrisinde, metallerin mikro tanımlanması için analitik ayıraç olarak ve biyolojik kullanımlarda geniş uygulamaya sahiptir. Azosülfoilaçlar insanlarda ve diğer hayvan sistemlerinde büyük miktarlarda enfeksiyonu ortadan kaldırmak için kullanılan bir grup bileşiktir. Çoğu kemoterapötik olarak önemli ilaçlar (Ör.: Sulfodiazin,

Sülfometazin, sülfomethoxazol ve bunun gibi) toxoforik özelliği olan SO_2NH grubuyla ilgilidir. Halkalı sistemlerde hem azot hem de sülfür atomları içeren heterosiklik bileşikler de biyolojik olarak aktif komplekslerin sentezinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte metal iyonlarıyla komplekse maruz kalma arttıkça biyolojik aktivite kayda değer ölçüde artmaktadır. Sülfonamidler tıpta sülfonamidlerin antibakteriyel aktivitesi ve metal-ilaç etkileşimlerinin önemi ile yakınlığını tespit etmek için ağır metallerin antimikrobiyal aktivitesi yoğun olarak kullanılmaktadır.

Rodanin, tiazolidin-2,4-dion ve 2-tiazolin-4-on temelli ürünler tıbbi kimya açısından düzenli olarak kullanılmaktadır. Antisıtma, antimikrobiyal, antiviral, antidiyabetik ve antikonvülsan etkiler gibi geniş aralıklı farmakolojik aktivitede çeşitli heterosiklik fonksiyonel grupların sentezi için yaygın alt yapı kapsamına sahiptir.(Chauhan, 2014)

1.2. Ağır Metaller ve İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Özkütlesi 5 g/cm^3 'ten daha fazla metallere ağır metaller adı verilmektedir. Çinko, cıva, kobalt, demir, mangan, bakır, alüminyum, krom ve kadmiyum başta olmak üzere periyodik tabloda bulunan 60 tan fazla metal ağır metaller grubuna girmektedir. Bu ağır metaller yapıları gereği doğada oksitler, karbonatlar, silikatlar veya sülfürler şeklinde dayanıklı bileşikler olarak veya silikatlar içerisinde gizlenmiş olarak bulunmaktadırlar. Metallerin özkütle değerlerine bağlı olarak biyolojik sistemlerde etkileri tanımlanmaya çalışılmıştır. Ancak metallerin özkütle değerleri canlı organizmalardaki biyolojik süreçleri detaylandırmak için yeterli değildir. Organizmaların temelinde mineral ve elementlerin vücuttaki doku, organ, sıvı ve hücrenin dengesini korumaya yardımcı olduğu görülmektedir (Kahvecioğlu ve ark., 2009; Güven ve ark., 2009; Sarkar 2002; Selinus ve ark., 2005; Dökmeci İ ve Dökmeci AH, 2005; Sienko, 1983; Periyodik Tablo).

Yerkürede, okyanuslarda ve atmosferde 92 ve ayrıca 22 kuramsal veya gözlenen element olduğu bilinmekte olup, bu gözlenen elementlerin bir bölümünün

canlı organizmalardaki etkisi henüz keşfedilmemiş yüzlerce izotopu bulunmaktadır (Sarkar 2002; Selinus ve ark., 2005; Baba ve ark., 2009; Bakar ve ark., 2009a; Howard 2001; Sienko 1983; Periyodik Tablo).

Kimyacı ve aynı zamanda hekim olan Paracelsus doğada mevcut bütün maddelerin aynı zamanda toksik etkiye sahip birer zehir olduğunu belirterek “Biz toprağı kazıp altın, gümüş gibi değerli elementlere ulaşmak isteyebiliriz, fakat bunun karşılığı olarak sağlık sorunlarının doğabileceğini önceden bilmeliyiz.” demiştir. Bir maddenin zehirleyici veya tedavi ediciliği arasındaki farkın insan vücudunda bulunan madde miktarı ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (Selinus ve ark., 2005). Madde miktarı ile ilişkili olan bu durum metaller için de geçerli olup; bazı metaller yaşamın devamında vücut için elzemdir, bazı metallerin düşük dozları bile zehirleyicidir. Fakat elzem olan metallerin de belirli miktarların aşılması sonucunda zehirleyici etkilerinin olduğu bilinmektedir. Örneğin bakır elementi kemik, saç, deri gibi bazı organların temelinde bulunmaktadır. Çocukluk döneminden itibaren yaşanan bakır eksikliği ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Bunun yanı sıra toksik etkisi yüksek olan kurşunun düşük miktarlarda alınması bile insan vücudu için zehirleyici olmaktadır (Dökmeci İ. ve Dökmeci A.H., 2005; Sienko 1983).

Metallerin, özellikle ağır metallerin yarattığı sağlık sorunlarının çoğunluğu ileri derecede tanı ve tedavi gerektiren kanserler ya da kronik hastalıklardır (Selinus ve ark., 2005; Bilir ve Yıldız 2004; TC Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, 1985; Chuang 2005; Eto 2000).

1.2.1. Demir

İnsan vücudu için esansiyel bir element olan demir oksijen radikal oluşumuna neden olabilme potansiyelinden dolayı aynı zamanda zehirleyici olma özelliği de taşır. Canlı organizmada bozulan demir metabolizması beyin dokusunda oksidatif stres hasarının oluşumuna neden olur. Alzheimer hastalığı demansların ve Parkinson Hastalığı gibi nöronları etkileyen hastalıkların büyük bölümünden

sorumludur. Bunamaların büyük bir kısmından sorumlu olan ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında suçlanan mekanizmalardan biriside bölgesel demir birikimi ve bunun sonucunda sinirlerde oluşan hasarlardır. Bu nedenle biriken demirin demir bağlayıcı ligantlarla uzaklaştırılması bu hastalıkların tedavi sürecine olumlu katkılar sağlayacağı düşünülmüştür (Kutluer, 2009).

İnsan vücudunda dolaşım sistemi, karaciğer hücreleri ve iskelet kaslarında yaklaşık 2 g demir bulunmaktadır. Yaşam için esansiyel bir element olan demir, diğer elementlere göre daha toksiktir. Aşırı demir vücuttan atılamaz ve vücudun çeşitli bölgelerinde birikmelere neden olur. Kronik karaciğer hastalarının beslenme diyetlerinde fazla almaları ve kan hastalıklarında kan nakillerinin yapılması demir birikiminin temel nedenleridir (Karabulut, 2006).

Vücut için gerekli olan oksijeni taşımaktan sorumlu olan hemoglobinin, kanda kırmızı kan hücreleri içerisinde yer almaktadır. Tetramer yapılı olan hemoglobin, alfa, beta, gama ve delta olarak adlandırılan globin zincirlerinin değişik kombinasyonlarıyla oluşmuştur. Bu globin zincirlerinden herhangi birinin sentezinden sorumlu olan genetik yapıdaki bozunma sonucu, hemoglobin sentezi azalmakta ve kırmızı kan hücreleri de kolaylıkla yıkılabilmektedir. Buna bağlı olarak kansızlık (anemi) oluşmaktadır. Dünyadaki en yaygın kalıtsal hastalık Talasemi'dir. Akdeniz'e kıyısında olan ülkelerde (Türkiye, Yunanistan, İtalya, Kıbrıs, Girit) Talasemi (Akdeniz Anemisi) daha sık görülmektedir. Talasemi hastalığının tedavi sürecinde vücutta aşırı demir birikimi ölümlere yol açmaktadır. Talasemi hastaları hemen hemen her ay kan transfüzyonuna ihtiyaç duymaktadırlar. Transfüzyon işlemi vücutta aşırı demir birikimine neden olur. Başta kemik şekillerinin bozulması olmak üzere aşırı demir birikimibeyin, kalp, karaciğer ve dalaklara zarar verir (Karabulut, 2006, Yıldız, 2010).

Aşırı demir birikmesinin Alzheimer hastalığına yol açan etkenlerden biri olduğu düşünülmektedir. Azosülfoilaçlar demir gibi ağır metallerin şelatlanarak vücuttan alınmasını sağlamaktadır.

1.2.2. Mangan

Mn metabolizması demire benzer ve incebağırsakta absorbe edilir. Aşırı Mn salınması safra ve pankreas salgılaması ile olur. Çok az bir kısmı ise idrarla atılmaktadır. Aşırı Mn demir emilimini azaltır ve bakırın metallo enzim aktivitesini bozar. Mn işleyen tesislerde çalışan işçilerde kansızlık, zehirlenmeler ve kalp rahatsızlıkları görülmüştür ve vücutlarında Mn seviyesi oldukça yüksek bulunmuştur. Mn (III), Mn (II) den daha toksik etkiye sahiptir. Sinir sistemi dokularında meydana gelen bozukluklarda (Nörodejenerasyon), demir oksidasyonunun yükselmesine neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle Mn(III) ve Fe(III)'ün hücre içerisinden uzaklaştırılması gerekir, bunun için de şelat yapıcı ligandlara ihtiyaç vardır (Hsieh, 2005).

Rodanin-N-Asetik Asit ligandı ağır metaller ile şelatlaşma kompleksi meydana getirerek bu ağır metallerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlamaktadır.

1.2.3. Bakır

Bakır çeşitli mikroorganizmalara karşı geniş bir spektrum etkinliği göstermektedir ve böylece bordo karışımı gibi bakır içeren bileşikler ile bakır sülfat bitkilerde çoğu zirai ilaçlarda patojenik mantar ve bakteri kontrolü için kullanılmaktadır. Doğal şelatlaştırıcı ajanlar uygun bakırın bir kısmını bağlayarak bakırın zehirliliğini azaltabilir ve bakteri ile mantarlarda bakırın zehirliliğine karşı koruma sağlar (Kharadi G.J., 2014)

1.2.4. Alüminyum

Alüminyum, arsenik, kadmiyum, kurşun, mangan ve cıva gibi birçok ağır metalin nörolojik sistemi etkilediği saptanmıştır. Çinko ve bakırın ise kurşuna bağlı sinir dokularının hasar görmesi durumlarında koruyucu bir rolü vardır. Ancak alüminyum vücutta biriken diğer ağır metallerden farklı olarak büyük oranda dışarı atılabilmektedir. Alüminyum, bir takım biyolojik molekülleri oksijen vericilere

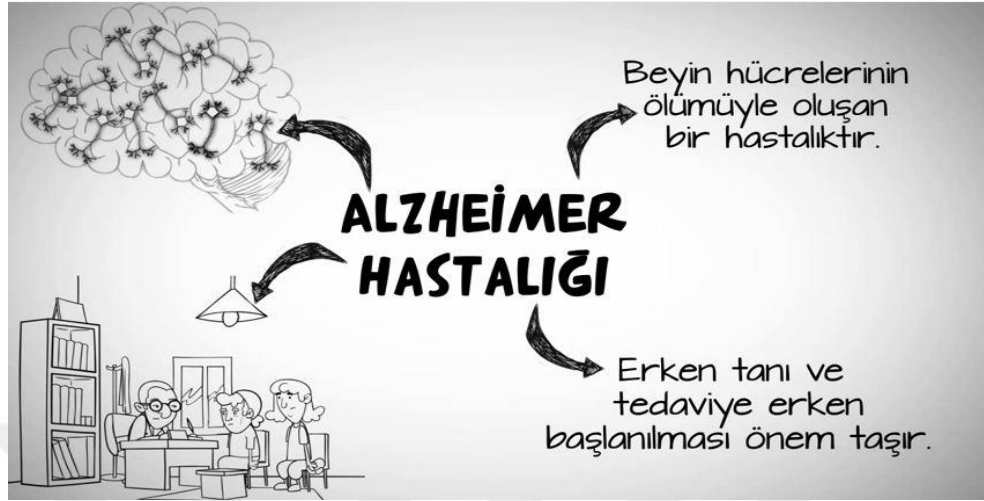
bağlamakta, merkezi sinir sisteminde hücre içindeki kalsiyum hareketini bozmakta, ATP tepkimelerinde magnezyumun yerini geri dönüşümsüz olarak almaktadır.

1.2.5. Krom

Krom ve krom gibi birçok ağır metal tuzları (krom, mangan, demir, nikel, çinko, bakır gibi) kompleks türetme reaksiyonları için kullanılmaktadır. Bu metallerin mononükleer kompleksleri Lornoxicam ligand molekülü gibi ligantlarda NO tarafından koordine edilerek elde edilmektedir. Biyomedikal uygulamalarda daha ileri potansiyel oluşturmak için, standart meme kanseri hücrelerine (MCF7) karşı antikanser değerlendirme çalışmaları farklı konsantrasyonlar kullanılarak uygulanmaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçları krom, demir ve bakır komplekslerinin meme kanseri hücrelerine karşı yüksek inhibisyon aktivitesi gösterdiği tespit edilmiş olup, bu metal komplekslerinin antitümör etkisinin araştırılması öngörülmektedir.

1.3. Alzheimer Hastalığı (AH)

Başta unutkanlık olmak üzere zihinsel ve davranış bozukluklarına yol açan ve yaşlılıkla ortaya çıkan Alzheimer hastalığı, nörodejeneratif bir beyin hastalığıdır. Beynin belli kısımlarında, bilinmeyen sebeplerle birtakım proteinler birikir. Bu birikim sinir hücreleri arasında iletişimi sağlayan hücrelerin zarar görmesine neden olur. Bellek ve bilişsel işlevlerde günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayacak derecede kronik ve ilerleyici kayıpla karakterizedir. 50 yaşın altında görülme olasılığı çok düşük olup; yaşamın orta ve ileri evrelerinde ortaya çıkar.



Şekil 1.2. Alzheimer hastalığının teşhis ve tedavisi

Alzheimer hastalığında yaklaşık 5-8 yıllık bir süre içinde hasta yatağa bağımlı ve tamamen bakıma ihtiyacı olan bir hale gelir. Alzheimer hastalığı için günümüzde radikal bir çözüm bulunmamaktadır. Buna rağmen hastalıkta ilerlemeyi durdurucu ve ya yavaşlatıcı etkiye sahip birtakım yeni tedaviler mevcuttur (Wilson, 2009).

Demans hastalarında en önemli faktör yaştır. Hastalığın görülme olasılığı 65 yaş üzerinde %6-10, 85 yaş üzerinde %30-47'ye kadar çıkmaktadır. 1900 yılında dünya nüfusunun sadece %1'i 65 yaşın üzerinde iken bu oran 1992 yılında %6.2'ye çıkmıştır. 2050 yılında dünya nüfusunun %25'inden fazlasının 65 yaşın üzerinde olacağı kestirilmektedir (Olhansky ve diğ. 1993).

Hastalığa sebep olan faktörler sadece yaşla sınırlı değildir. Kadınlarda Alzheimer görülme riski erkeklerden daha fazladır. Düşük eğitim düzeyi, ailesinde özellikle anne-baba-kardeş gibi birinci dereceden yakınlarında Alzheimer Hastalığı olanlarda demans görülme riski oldukça fazladır. Aynı zamanda ailesinde Down sendromu olanlarda da Alzheimer görülme riski artmaktadır (Selekler, 2010). Yaşın ileri olması, östrojen azlığı, kafa travması geçirilmesi hastalık olasılığını arttırırken, A ve C vitamini kullanımı azaltmaktadır.

Alzheimer Hastalığı'nda metal iyonlarının sağlığa zararlı rolü çeşitli metal şelat yapıcılarının çalışmasına ilham vermektedir. Bu hastalık için dikkatler özellikle Zn(II), Fe(III) ve Cu(II) üzerindedir. Yapılan çalışmalar Alzheimer Hastalığı kontrolü altında bulunan hastaların beyin çıkıntısında artan konsantrasyonlarda demir bulundu. (Telpoukhovskaia M.A., ve ark, 2013)

Alois Alzheimer 1901 yılında Frankfurt'ta çalışırken, 51 yaşında hayatını kaybeden Auguste Deter adlı hastanın beynini mikroskopik olarak incelemiş, korteksin normalden ince olduğunu ve beyinde iki anormal bulgu olduğunu gözlemiştir. Bu bulgulardan biri, daha önceden yaşlıların beyinlerinde saptanan senil plaklar olup; diğer bulgu ise o zamanlar ilk kez gümüş boya ile boyanan, daha önce tanımlanmayan ve yeni bir hastalığa işaret eden nörofibriler yumaklar idi.

1906 yılında Alman hekim Alois Alzheimer “Güney-Batı Alman Akıl Hastalıkları Uzmanları Kongresi”nde Alzheimer Hastalığı'nı “serebral korteksin tuhaf bir hastalığı” olarak sunmuştur. Alois Alzheimer bundan bir yıl sonra 1907'de, “Genel Psikiyatri ve Adli Tıp Dergisi (Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychich-Gerichtliche Medizine)’nde “Serebral Korteksin Özgün Bir Hastalığı” olarak yayınladı. Alois Alzheimer' a ithafen Dr. Alzheimer'in klinik şefi Dr. Emil Kraepelin hastalığa Alzheimer ismini vermiştir.

AH'nda, önlenabilir ve tedavi edilebilir vasküler risk faktörleri üzerinde yoğun ilgi ve çalışmalar vardır. Vasküler risk faktörleri ve AH arasında güçlü bir bağlantı mevcuttur. Kişilerde diyabet, insülin metabolizmasında bozukluk, kolesterol yüksekliği, hipotansiyon ve hipertansiyon varlığı, beslenmede aşırı yağ tüketimi, kan plazmasında homosistein yüksekliği, obezite, sigara kullanımı ve inflamasyon bu risk faktörlerindendir. Yaşamlarının ortalarındaki bireylerde vasküler bir hastalığın olması, demans yaşanması ve bilişsel aktivitenin yıkımı gibi riskleri arttırmaktadır. Alzheimer Hastalığının önlenilmesi için orta yaşlı bireylerde vasküler risk faktörlerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (Selekler, 2010).

Alzheimer tipi senil demansın altında yatan patolojiye yönelik olarak kullanılmakta ve/veya denenmekte olan ilaçlar, asetilkolinesteraz inhibitörleri, memantin, latrepirdin, antiinflamatuvar ilaçlar, antioksidanlar, nöronal büyüme faktörleri, amiloid bazlı tedaviler, nöronal mikrotübül ile etkileşenler, östrojen, rosiglitazon ve patolojiyi destekleyebilecek faktörlere yönelik ilaçlar olmak üzere oldukça geniş bir grubu kapsamaktadır.

Demans tedavisinde “Food and Drug Administration” (FDA) onayı alan ilaçlar, kolinesteraz inhibitörleri: Takrin ve donepezil (hafif – orta AH), rivastigmin (hafif-orta AH ve Parkinson hastalığı) ve glutamat reseptör blokörü Memantin (orta – şiddetli AH) dir (Uluoğlu, 2010).

1980’lerin ortalarında, Alzheimer hastalığının kolinesteraz inhibitörleriyle uzun süreli tedavisinde geliştirilen başka bir ilaç olan tetrahidroaminoakridin (takrin, THA), ilk olarak deliryum tedavisinde ve süksinilkolinin kas gevşetici etkisini güçlendirmede klinik uygulama alanı bulmuştur. Bu bileşik 1996’da FDA’den onay alan ilk ilaç olup, 1997’den beri tedavide kullanılmaktadır. Ancak takrin’in (Cognex®) yan etkileri, özellikle de karaciğer enzimi alanin transaminaz (ALT) seviyesini yükseltmesi kullanımını sınırlandırmıştır.

Donepezil klorhidrat (Aricept®), Japon Eisai ilaç firması tarafından E2020 koduyla geliştirilen ve daha sonra Amerikan Pfizer ilaç firmasının da araştırmalara katılmasıyla, 1997’de başarıyla tedavi alanına giren geri dönüşümlü (reversible) diğer bir selektif asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Kısmen plazma proteinlerine güçlü bir biçimde bağlanmasına dayanan uzun yarı ömrü, günde bir kez kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Hepatotoksisite sorunu yaratmaması da göz önüne alındığında, donepezil klinik uygulamada, hafif ve orta şiddette Alzheimer’ın tedavisinde, giderek takrinin yerini almaktadır.

Son yıllarda geliştirilen bir diğer ilaç ise “ENA713” koduyla bilinen rivastigmin dir. Rivastigmin hidrojen tartarat (Exelon®), merkezi sinir sistemine selektif, geri dönüşümsüz (pseudo-irreversible) bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Ayrıca beyin bölgesine seçicilik gösterir. Hepatik mikrozomal sistemde metabolize

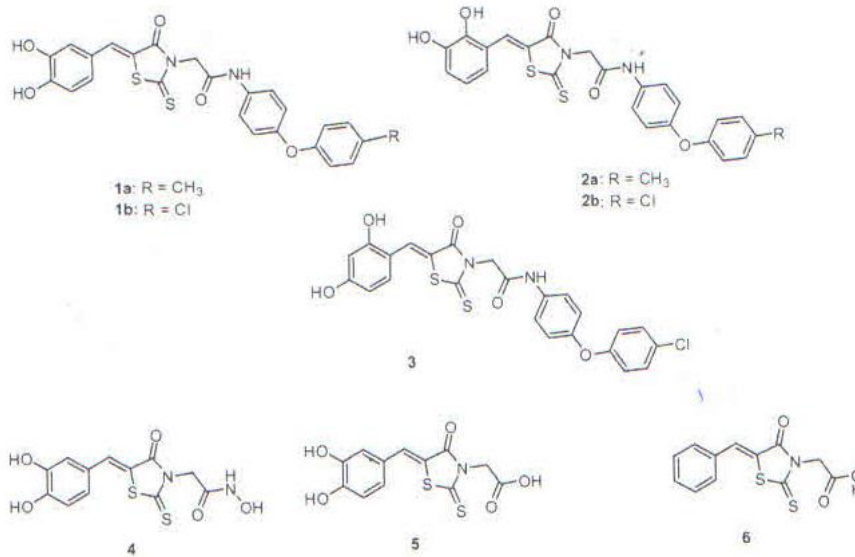
olmaz. İnhibisyon süresi 10 saattir. Bu ilaç 1997’de İsviçre’de kullanıma girmiştir. Karaciğer üzerindeki yan etkileri de oldukça azdır. Fakat gastrointestinal sistemdeki yan etkiler doza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. FDA tarafından Mayıs 1999’da onaylanmıştır.

Alzheimer hastalığının tedavisinde son zamanlarda kullanıma giren galantamin, *Galanthus nivalis* L. (Amaryllidaceae) adlı bitkiden izole edilen bir alkaloid olup, geri dönüşümlü bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür ve nikotinik asetilkolin reseptörlerini de modüle etme özelliği vardır. Galantaminin en çok görülen yan etkisi bulantıdır. Ancak, galantaminin dozunu yavaş yavaş yükseltmek suretiyle, bu yan etkisini de azaltmak mümkündür. Ayrıca galantaminin karaciğer üzerine herhangi bir toksisitesinin olmadığı gösterilmiştir. Galantamin hidrobromür tuzu halinde, ilk onayını Avusturya’da (Nivalin®) almış, daha sonra Reminyl® ismiyle A.B.D. ve Avrupa’da klinik uygulamaya girmiştir. Ülkemizde Reminyl® olarak ruhsatlandırılan galantamin hidrobromür, Aricept® ve Exelon® gibi Alzheimer tedavisinde kullanılmaktadır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. Rodanin ve Türevleri İle İlgili Yapılan Çalışmalar

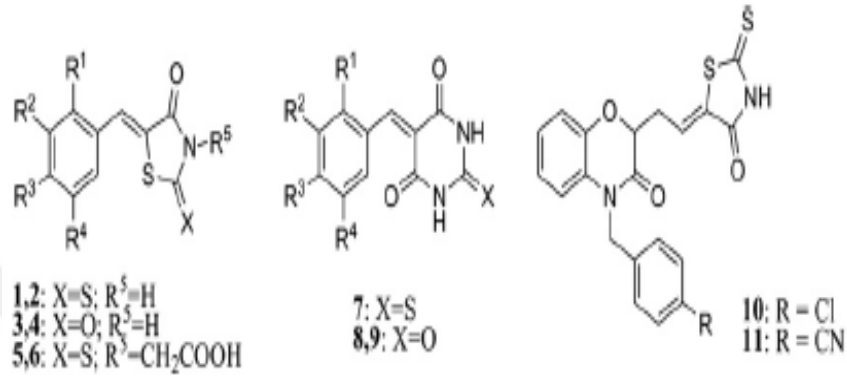
Rodanin türevleri ve özellikle yliden rodaninleri aminoasitlerin aktif kısmında bulunan çeşitli etkileşim(hidrojen bağı, hidrofobik ve π -bağı etkileşimi) yapabilen heterosiklik çekirdek olarak şimdiye kadar ilaç keşiflerinde yapı iskeleti olarak ayrıcalıklıdır. Rodanin halkasında çeşitli kimyasal türevlendirmenin mümkün olması, bazı bileşikler enzim inhibitörlerinin keşfinde oldukça ilgi çekici yapmıştır. Antikonvülsan, antibakteriyel, antiviral ve antidiyabetik birçok biyolojik aktivite rodanin türevlerine atfedilmektedir (Zingle C. ve ark., 2014)



Şekil 2.1. Catechol-Rodanin Türevleri

Sülfoilaçlar bakteriyel rahatsızlıkların geniş kısmına karşı kullanıldığı gibi terapötik etkilerinden dolayı özel bir ilgiye sahiptir. Bazı sülfoilaçlar kanser, malaria, leprosy ve tüberkülozda kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra metal iyonlarının biyolojik sistemlerdeki önemi iyi bilinmektedir. Sülfoilaç ligantları koordinasyon kompleksleri arasında yaygındır ve metal komplekslerinin biyolojik

geçişinde önemli bileşiklerdir. Sülfoilaç kompleksleri hazırlama kolaylığı ve yapısal çeşitlilikten dolayı geçiş metalleri koordinasyon kimyasının en önemli stereokimyasal modelleri arasında yer almaktadır (Tomasic T.ve ark, 2010).

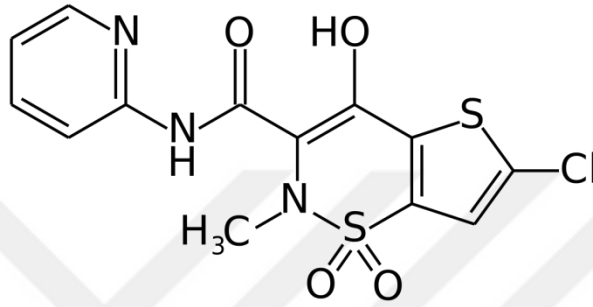


Şekil 2.2. Rodanin Ligandı ve türevleri

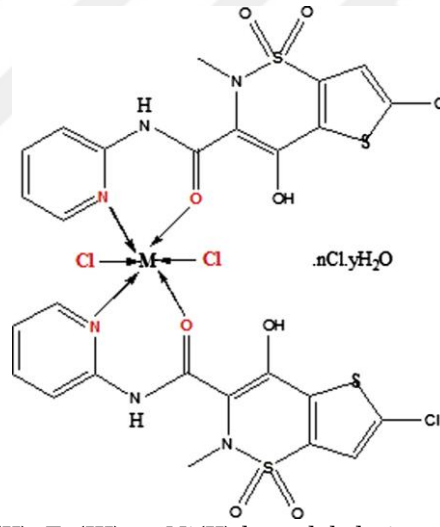
Azosülfoilaç antikanser, antibakteriyel, antiviral, antifungal ve diğer biyolojik nitelikleri gibi sayısız uygulamalara sahiptir. Kimyasal olarak azosülfoilaç içeren kısımlar nötr veya deprotonlanmış formdaki kısımlar ile koordine olarak onların esnekliği ve kabiliyeti, bazı donör atomların merkezinden dolayı büyük bir ilgiye sahiptir. Bu ligantlar aynı zamanda oluşmuş komplekslerin yapısını etkileyebilen genişlemiş konjugasyon ile ilişkili mümkün elektron delokalizasyonu verebilen, güçlü şelat halkası oluşan C=N-NH yapı birimleri içermektedir. Bu ligantların ilaçlarının çoğu şelatlaşma fonksiyonu olan metal bağlayıcı maddeler birçok faydalı ilaçları sunan ve antibakteriyel özellikleri için tıpta seçicilikte kullanılan bir madde sınıfını oluşturmaktadır. Sülfonamidlerin antibakteriyel aktivitesi ve metal-ilaç etkileşimlerinin önemi ile yakınlığını kurmak için ağır metallerin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Sülfoilaç metal şelatları normal mevcut ilaçlar ile kıyaslandığında bakteri gelişimini daha fazla engelleyen olarak bulunmuştur (A.Z.El Sonbati ve ark, 2013).

Lornoxicam ilaçları oktahedral yapıya sahip metal komplekslerinin yeni bir

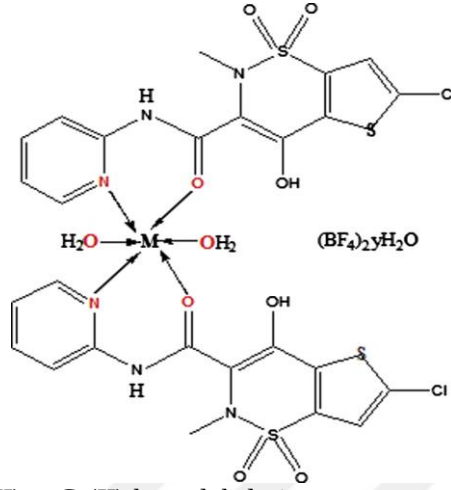
serisidir. Antimikrobiyal ve antikanserojen özellik gösteren LOR ilaçlı kompleksler, farklı tipte bakteri, mantar ve MCF7 meme hücrelerinde ümit verici aktivite ve gelecekte bu metal komplekslerinin ilaç olarak kullanılmasını mümkün kılacak nitelikte sonuçlar elde edilmiştir (H.Walaa Mahmood ve ark, 2014).



Şekil 2.3. Lornoxicam ilacının yapısı



Şekil 2.4. Cr(III), Mn(II), Fe(III) ve Ni(II) kompleksleri

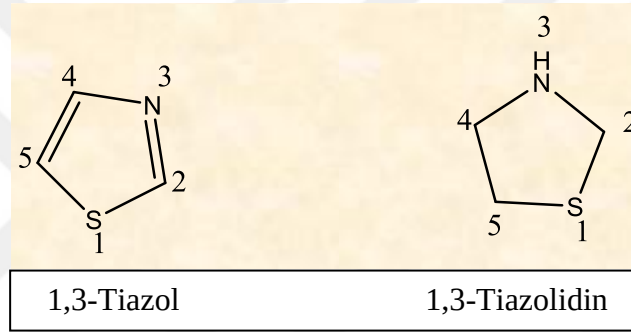


Şekil 2.5. Co(II), Cu(II) veCr(II) kompleksleri

İlaç hammaddesi olarak kullanılabilmesi nedeniyle 4-tiyazolidinon bileşikleri(2,4-tiyazolidindionlar ve 2-tiyokso- ya da 2-imino-4-tiyazolidinonlar) 20. yüzyılın başlarından itibaren farmasötik kimyacılar tarafından üzerinde önemle durulan bir konu haline gelmiştir. Biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin modellenmesinde 4-tiyazolidinon yapı iskeletinin kullanılması büyük bir çeşitliliğe yol açmıştır (Lesyk ve ark, 2004).

Tiyazol, tiyazolin ve tiyazolidinon gibi kükürt atomu içeren heterohalkalı organik bileşiklerin oldukça önemli biyolojik ve fizyolojik aktivite göstermelerinin nedeni karakteristik olarak N-C-S grubuna sahip olmalarından kaynaklandığı bilinmektedir (Metwally M.A., 2004). Ayrıca 4-tiyazolidinon halkasının 2-, 3-, 4- ya da 5-pozisyonlarındaki değişiklikler geniş bir farmakolojik aktivite spektrumuna sahip sentetik ürünlerin elde edilmesine olanak sağlamaktadır (Lesyk ve Zimenkovsky, 2004). Biyolojik olarak etkin olan tiyazolidinon bileşikleri sentezlenen ve denenilen binlerce bileşik içerisinde anti-parasitikal, anti-tuberkulostik, anti-fungal, pestisit, insektisit, herbisit ve nematosit gibi özellikleri göstermeleri nedeniyle oldukça önemli bir yere sahiptirler. Dolayısıyla bu durum bu tür bileşiklerin sentezini önemli kılmaktadır. Günümüzde 4-tiyazolidinon

bileşikleri anti-diabetik (insülin-duyarlı) troglitazone, pioglitazone ve darglitazone gibi ilaçların yeni bir türü ve güçlü aldoz-redüktaz önleyici olarak kullanılmaktadır. Bu tür bileşiklerin katarakt, nefropati ve nöropati gibi şeker hastalığı komplikasyonlarının tedavisinde kullanılabilme olasılığı da düşünülmektedir. Ayrıca, yeni 4-tiyazolidinonlar, thyromimetic, anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-ischaemic, kardiovaskular ve anti-kanser ilaç hammaddesi olarak klinik araştırmaların çeşitli basamaklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Lesyk ve ark, 2004).



Şekil 2.6. Thiazole türevlerinin yapısı

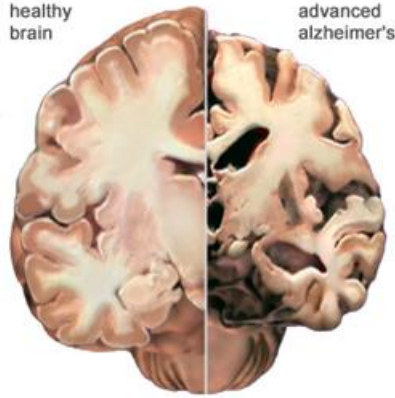
Sentezlenen 4-tiyazolidinon bileşiklerinin klinik çalışmalarda kullanılabilir olması bu tür bileşikler üzerine yapılan çalışmaların artmasına neden olmaktadır.

Rodanin ve 2,4-tiyazolidindion türevleri, şeker hastalığı komplikasyonları için ilaç üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda katarakt başlangıcı, nefropati, nöropati ve retinopati gibi kronik şeker hastalığı komplikasyonlarındaki ilerlemenin dokulardaki serbest glikoz fazlalığından kaynaklandığı belirlenmiştir. Ayrıca, yapılan araştırmalar şeker hastalığı komplikasyonlarına aldoz-redüktaz etkisinin neden olduğunu da ortaya koymuştur. Şeker hastalığı komplikasyonlarının incelenmesi ve önlenmesinde kullanılan en önemli yöntem, aldoz-redüktaz inhibisyonu (yavaşlatma, engelleme)'dur. Bu amaçla yapılan çalışmalar sonucunda çok sayıda aldoz-redüktaz inhibitörü (ARI)

sentezlenmiştir. Örneğin; bir rodanin türevi olan (Z,E)-5-(2-metil-3-fenil-2-propeniliden)-4-okso-2-tiyokso-3-tiyazolidin asetik asid (Epalrestat, ONO) bileşiği, 1982 yılında ONO Pharmaceuticals firması tarafından sentezlenen oldukça yüksek aldoz-reduktaz aktivitesine sahip bir bileşiktir. Ayrıca, 4-okso-5-(naftilmetiliden)-3-tiyazolidin asetik asid bileşiği, aldoz-reduktaz inhibitörü olarak davranmaktadır. Bu bileşiğin 2-okso analoglarının (tiyazolidindion) aktivitesi, karşılık gelen 2-tiyokso analoglarından (rodanin) daha düşük olmaktadır (Lesyk ve ark, 2004).

Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda 4-tiyazolidinon türevlerinin anti-artrit (eklem iltihabı önleyici) aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Bu bileşikler gizli kronik iltihaplanmalar karşısında oldukça yüksek etki göstermektedir. Bu amaçla sentezlenen CGP 52608 bileşiğinin oldukça yüksek anti-artrit aktiviteye sahip olduğu saptanmış ve romatizmal eklem iltihabı tedavisinde potansiyel bir ilaç olarak kullanılmıştır (Lesyk ve ark, 2004).

2.2. Alzheimer Hastalığı İle İlgili Yapılan Çalışmalar



Şekil 2.7. İleri Alzheimer olan ve sağlıklı beynin yapısı

Alüminyumun beyin hücrelerinde birikimi Alzheimer, Parkinson, amiotrofiklateralsklerozis (LouGehring's hastalığı) gibi hastalıklara; uzun süreli

alüminyum içeren antiasit kullanımı ise kemiklerde birikerek kemiklerin yumuşamasına, adinamik kemik hastalığına ve hemoglobin sentezini inhibe ederek anemiye neden olmaktadır. Ayrıca sıçan üreme organı ile böbrekte özellikle tübüler sistemde dejeneratif hasar oluşturduğu ortaya konmuştur (Akpolat, 2001).

Bazı ligandların ve Fe(II), Fe(III), Al(III), Zn(II), ve Cu(II) metal şelatları oldukça etkilidir. Metal kompleks reaksiyonları biyolojik sistemlerde oldukça önemli ve çoklu rol oynamakta olup; in vivo olarak birçok bitki mekanizmasında renk hassasiyeti sağlamaktadır(Harborne J.B. ve ark., 1980)

2,2-bis(3,3,4,7-tetra hidroksi flavon) 1,3-disiklohekzil karbamin ile hazırlanan Fe(III) kompleksinin invivo denemeleri sıçanlar üzerinde yapılmıştır. Sıçanların karaciğer ve böbrek doku örnekleri ile kanı alınarak hematolojik ve histopatolojik etkileri incelenmiştir. Desferoksiaminin seçici bir şekilde serbest demir iyonunu yakalayarak demir seviyesini azaltmaktadır ve TIBC(total demir bağlama kapasitesi) demir enjekte edilen grup ile karşılaştırıldığında kandaki transfer seviyesinden dolayı artmaktadır(Yıldız E. ve ark., 2010).

Alüminyumun bugüne kadar saptanan en önemli etkisi sinir sistemi üzerinedir. Alüminyumun güçlü bir nörotoksik madde olduğunu gösteren ilk çalışmalar deneysele ve geçmişleri 100 yıla dayanmaktadır. 1965 yılında yapılan tavşan deneyleri, alüminyum ile Alzheimer demansı (AD) arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür. 1973 yılında ise AD hastalarının beyinlerinde alüminyum miktarının artmış olduğu gösterilmiştir. Aynı dönemlerde kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlenen diyaliz ensefalopatisi ise bu düşünceleri güçlendirmiştir. İlerleyen yıllarda beynin alüminyum kaynaklı hasara yatkın olduğu ve alüminyum katkı maddeli besinler ile yüksek düzeyde alüminyum olan suların tüketilmesinin AD gelişiminde etkili olabileceği gösterilmiştir (Dökmeci İ ve ark, 2005; Flaten, 2001; Ganrot, 1986; Krewski ve ark, 2007).

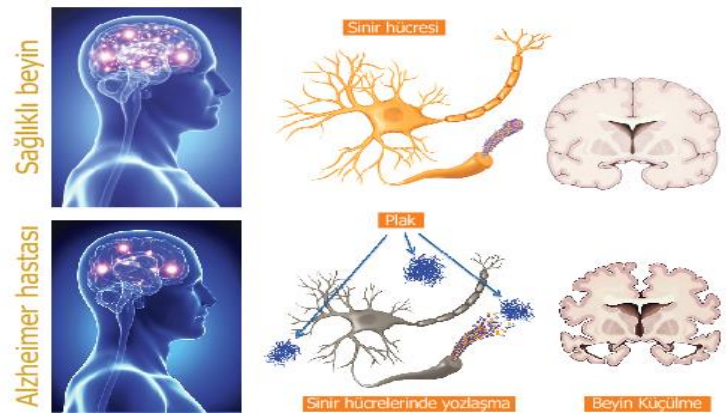
Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise içme sularındaki alüminyum seviyesi ile alzheimer hastalığı, demans veya kognitif

hasarlanma arasında ilişki saptanmıştır. Post-mortem çalışmalarda AD, Amyotrofik lateral skleroz ve Parkinson gibi hastalıklarda beyinde Al miktarının artmış olduğu gözlenmiştir (Dökmeci İ ve ark, 2005; Flaten, 2001; Ganrot, 1986; Krewski ve ark, 2007).

Son zamanlarda, nörotoksik etkiye sahip Cu(II)'nin farelerin beyinlerinde A β birikimini arttırdığı bulunmuştur. Bunun yanı sıra, Alzheimer Hastalığı kontrolü altında bulunan yaşayan hastaların hipokampuslarında artan konsantrasyonlarda demir bulunmuştur.

(Maria A. ve ark, 2013)

Alzheimer Hastalığı otopsi sonuçlarında ve klinikte demansın en yaygın tiplerinden birisidir. Bu durum değiştirilemez ve ilerleyen hafıza, kavrama ve nöronal kayıplar olarak karakterize edilmektedir(Brokmeyer ve ark, 2007; Zhu F. ve Qian C., 2006).



Şekil 2.8. Alzheimer hastası ve sağlıklı beyinde sinir uçları

35 yıldan fazla zamanda toplu kanıtlar oksidatif stres, anormal proteinler ve beyinde aşırı metal iyonları birikiminin; ayrıca azalan asetilkolin (ACh) seviyesinin Alzheimer Hastalığının patogenezinin sorumlu olan birçok faktör olduğunu göstermektedir. Ayrıca kükürt içeren alternatif ilaçların antiAlzheimer etkisine sahip olduğu bildirilmiştir. (Sozio P. ve ark, 2013)

Kurkumin ligandının, Fe(III) ve Mn(II) komplekslerinin Alzheimer Hastalığının en belirgin semptomu olan bellek bozukluğu üzerine etkisi incelenmiştir. Bu amaçla hastalığın patolojisinde önemli rolü olan Beta Amiloid 25-35 proteininin etkisi ile komplekslerin etkisi karşılaştırılmıştır(Yıldız E. ve ark., 2017).

Alüminyum yerkürede en bol bulunan elementlerden biridir. Doğa ve besin zinciri aracılığıyla vücuda alınmaktadır. Alüminyum insanlar için gerekli bir element değildir. Bunun tersine insanları zehirlediği görülmektedir. Bu zehirlilik diğer nörodejeneratif rahatsızlıklar arasından Alzheimer Hastalığı ile ilişkilendirilmektedir(Lydia B., Santos ve ark., 2014)

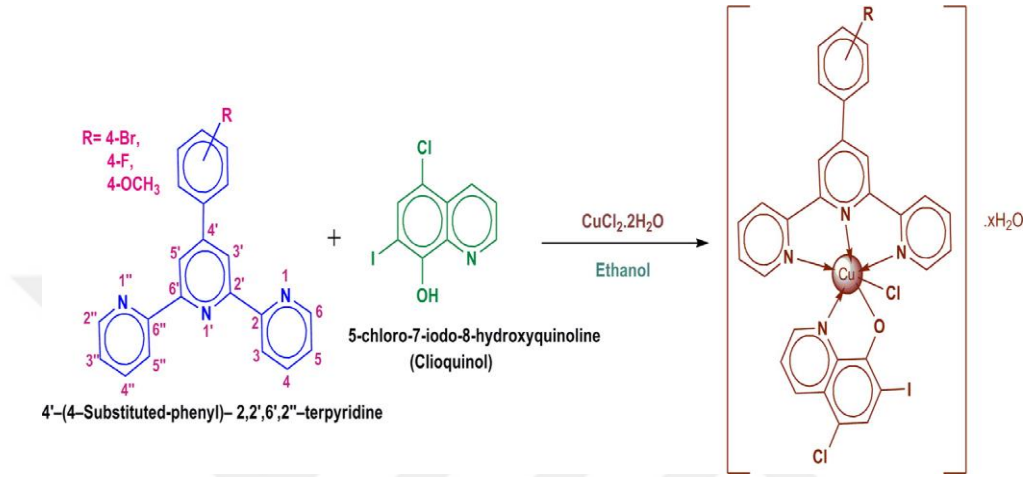
Memantin Alzheimer Hastalığı'nın tedavisi için klinik olarak kullanılan N-metil-D-Aspartat'ın beklenmedik düşmanıdır. Bazı rasgele orta ve ciddi seviyedeki hastaları içeren plasebo kontrollü klinik çalışmalar, memantin geniş çaplı, bilişsel, fonksiyonel ve davranışsal faydalar sağladığı görülmektedir(Reisberg ve ark., 2003)

2-Metil-3-hidroksi-(4H)-benzopiran-4-on ligandının, demir birikmesinde ağızdan alınmasının iyi sonuçlar verdiğini ve böbrek üzerinde de kanser önleyici olarak kobay hayvanlarına uygulanmasından da iyi sonuçlar almışlardır(Ferrolı ve ark., 2001).

Elde edilen iki ligandın, Türkiye'de ve diğer Akdeniz'e komşu olan ülkelerde oldukça yaygın olarak görülen Talasemi Hastalığı'nın tedavi sürecinde, bu hastalarda görülen aşırı demir birikmesinden kaynaklanan hastalıkların tedavisinde kullanılması amaçlanmıştır(Yıldız E. ve ark., 2006).

Kliokinol insanlarda uzun süre kullanılmasına rağmen, Japonya'da nadir salgın hastalık(SMON, subacute myeloptic neuropathy) nedeni olarak düşünülmüş ve bazı ülkelerde yasaklanmıştır. Öte yandan, kliokinolün geniş bir şekilde kullanıldığı diğer ülkelerde SMON'un görülmediği ortaya çıkmıştır ve yasaklanmasına neden olan epidemiyolojik bilgi eleştirilmiştir.Yapılan kobay çalışmalarında umut vermesinden dolayı, terapötik ajan olarak kullanımı, dikkatle

yapılan tekrar değerlendirmeleri, Alzheimer Hastalığı'nda SMON'un tekrar etmediği görülmüştür(Kharadi G.J., 2014)



Şekil 2.9. Klioquinol komplekslerinin genel sentezi

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmadaki deneyler in vitro ve in vivo koşullarda yapılmıştır. In vivo çalışmaları kobay sıçanlarıyla Ç.Ü. Farmakoloji bölümünde yürütülmüştür.

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar

- ROD: Merck firmasından temin edilmiştir.
- Mangan(III)asetat dihidrat, $Mn(CH_3COO)_3 \cdot 2H_2O$: Aldrich firmasından temin edilmiştir.
- Demir(III)klorür, $FeCl_3$: Fluka firmasından temin edilmiştir.
- Bakır(II)klorür hegzahidrat, $CuCl_2 \cdot 6H_2O$: Riede-de-Haen firmasından temin edilmiştir.
- Krom(III)klorür hegzahidrat, $CrCl_3 \cdot 6H_2O$: Fluka firmasından temin edilmiştir.
- Alüminyum(III)klorür hegzahidrat, $AlCl_3 \cdot 6H_2O$: Merck firmasından temin edilmiştir.
- Etanol, CH_3CH_2OH Merck firmasından temin edilmiştir.
- Serum fizyolojik Merck firmasından temin edilmiştir.
- Sodyum hidroksit, $NaOH$: Tekkim firmasından temin edilmiştir.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- FT- IR Spektroskopisi: Perkin-Elmer RX-1, KBr disk; $4000-400cm^{-1}$,
- Termogravimetrik/Diferansiyel Termal Analiz: Perkin Elmer Pyris DiamondTG/DTA, N_2 atmosferinde, $25-800\text{ }^{\circ}C$ de, $10^{\circ}Cdk^{-1}$
- Elementel analiz: Thermo Scientific Flash 2000 CHNS Analyzer,

- ICP-OES: Perkin-Elmer Optima 2100DV ICP,
- Manyetik suseptibilite: Sherwood Scientific,
- pH-metre: pH 211 Hanna Instruments,
- Manyetik Karıştırıcılı Isıtıcı: Velp(630 Watt),
- Erime noktası tayin cihazı: Gallenkamp.

3.2. Metod

3.2.1. Genel Metal Kompleks Sentezi 1.Yöntem

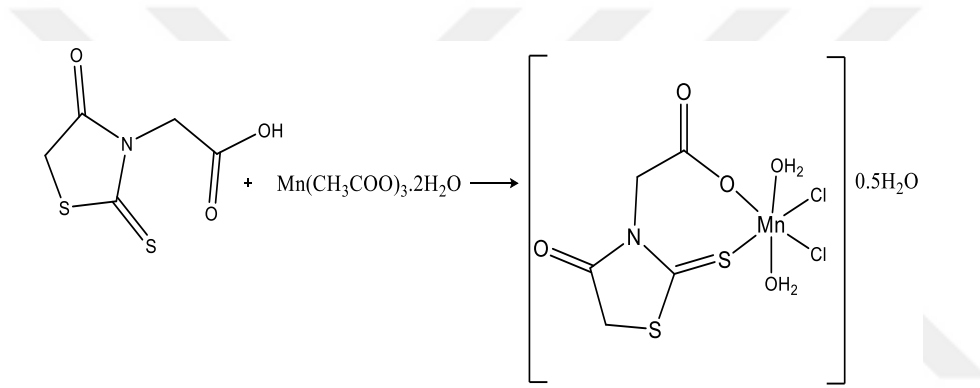
5 mM metal tuzunun(klorür, asetat) 40 mL etanol çözeltisi üzerine 5 mM Rodanin-N-Asetik Asit ligandının 10 mL etanol çözeltisi ilave edildi. Çözeltinin başlangıç pH'sı ölçüldü ve yarım saat geri soğutucu altında karıştırma yapıldı ve tekrar pH ölçümü yapıldı. Karışım üzerine 1M NaOH eklenerek bazik bir çözelti elde edildi. 3 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırma yapıldıktan sonra pH ölçümü yapıldı. Kompleksler pH 7-10 aralığında sentezlenmiştir. Süzme işlemi sonrası bir kaç kez çözücü ile yıkanarak saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti ve çökelti birbirinden ayrıldı ve çökelti kurumaya bırakıldı. Çözücü olarak Hekzen-Etil Asetat, DMF-DMSO, DMSO, DMF, THF kullanılarak kristallendirme işlemi yapıldı. Kristal oluşmayıp; amorf madde elde edildi.

3.2.1.1. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Demir(III)-(1)

$FeCl_3$ tuzunun etanol çözeltisi üzerine ligandın etanol çözeltisi ilave edildi. Çözeltinin başlangıç pH'sı ölçüldü ve yarım saat geri soğutucu altında karıştırma yapıldı ve tekrar pH ölçümü yapıldı. Çözelti üzerine NaOH ilave edilerek ortam bazikleştirildi. pH 8.53 olarak ölçüldü. Süzme işlemi sonrası bir kaç kez çözücü ile yıkanarak saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti ve çökelti birbirinden ayrıldı ve çökelti kurumaya bırakıldı. Koyu kahverengi toz bir madde elde edildi.

3.2.1.2. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Mangan(III)-(2)

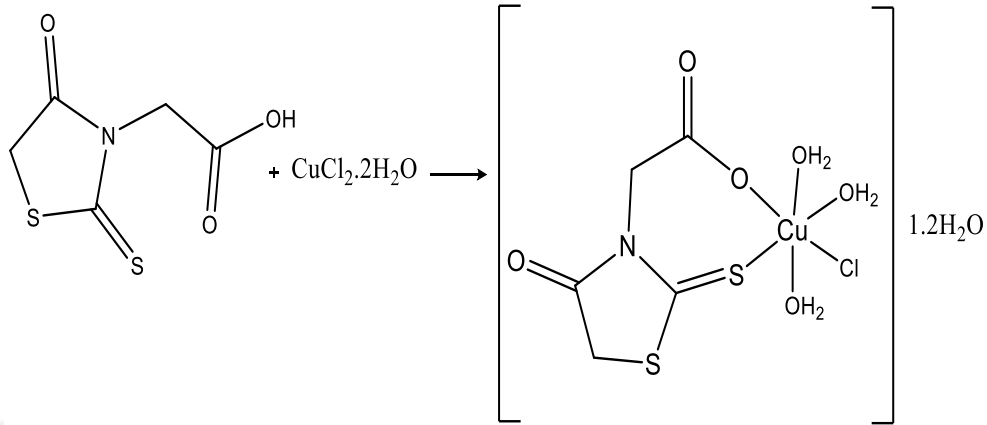
$Mn(CH_3COO)_3 \cdot 2H_2O$ tuzunun etanol çözeltisi üzerine ligandın etanol çözeltisi ilave edildi. Çözeltinin başlangıç pH'sı ölçüldü ve yarım saat geri soğutucu altında karıştırma yapıldı ve tekrar pH ölçümü yapıldı. Çözelti üzerine NaOH ilave edilerek ortam bazikleştirildi. pH 7.40 olarak ölçüldü. Süzme işlemi sonrası bir kaç kez çözücü ile yıkanarak saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti ve çökelti birbirinden ayrıldı ve çökelti kurumaya bırakıldı. Koyu kahverengi toz bir madde elde edildi.



Şekil 3.1.2 Kompleksinin oluşum reaksiyonu ve olası yapısı

3.2.1.3. Triakua-Monokloro-Rodanin-N-Asetato-Bakır(II)-(3)

$CuCl_2 \cdot 6H_2O$ tuzunun etanol çözeltisi üzerine ligandın etanol çözeltisi ilave edildi. Çözeltinin başlangıç pH'sı ölçüldü ve yarım saat geri soğutucu altında karıştırma yapıldı ve tekrar pH ölçümü yapıldı. Çözelti üzerine NaOH ilave edilerek ortam bazikleştirildi. pH 7.80 olarak ölçüldü. Süzme işlemi sonrası bir kaç kez çözücü ile yıkanarak saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti ve çökelti birbirinden ayrıldı ve çökelti kurumaya bırakıldı. Koyu mor toz bir madde elde edildi.



Şekil 3.1. 3 Kompleksinin oluşum reaksiyonu ve olası yapısı

3.2.1.4. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Alüminyum(III)-(4)

$\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tuzunun etanol çözeltisi üzerine ligandın etanol çözeltisi ilave edildi. Çözeltinin başlangıç pH'sı ölçüldü ve yarım saat geri soğutucu altında karıştırma yapıldı ve tekrar pH ölçümü yapıldı. Çözelti üzerine NaOH ilave edilerek ortam bazikleştirildi. pH 7.78 olarak ölçüldü. Süzme işlemi sonrası bir kaç kez çözücü ile yıkanarak saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti ve çökelti birbirinden ayrıldı ve çökelti kurumaya bırakıldı. Turuncu toz bir madde elde edildi.

3.2.1.5. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Krom(III)-(5)

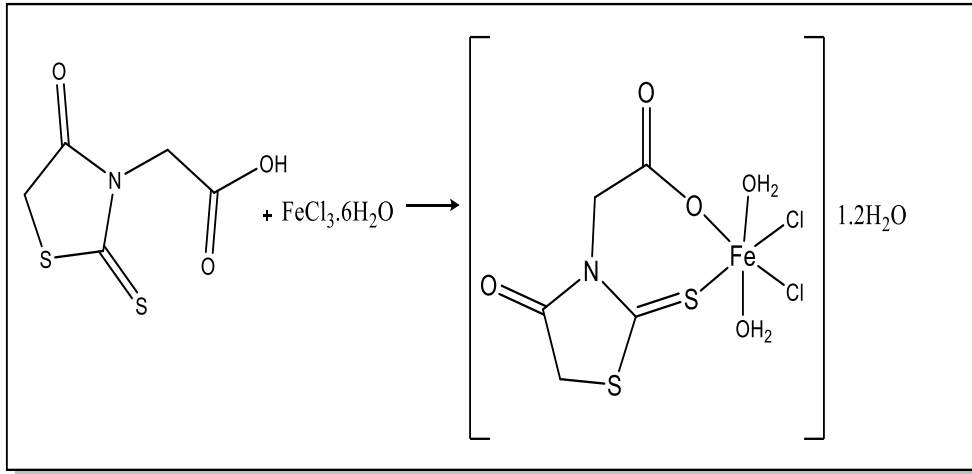
$\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tuzunun etanol çözeltisi üzerine ligandın etanol çözeltisi ilave edildi. Çözeltinin başlangıç pH'sı ölçüldü ve yarım saat geri soğutucu altında karıştırma yapıldı ve tekrar pH ölçümü yapıldı. Çözelti üzerine NaOH ilave edilerek ortam bazikleştirildi. pH 7.10 olarak ölçüldü. Süzme işlemi sonrası bir kaç kez çözücü ile yıkanarak saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti ve çökelti birbirinden ayrıldı ve çökelti kurumaya bırakıldı. Turkuaz mavisi toz bir madde elde edildi.

3.2.2. Genel Metal Kompleks Sentezi 2.Yöntem

5 mM Rodanin-N-Asetik Asit ligandının 10mL 1M NaOH eklenerek bazik bir çözelti elde edildi. 5 mM metal tuzunun 40 mL etanol çözeltisi üzerine bazikleştirilmiş ligant çözeltisi ilave edildi. Çözeltinin başlangıç pH'sı ölçüldü ve yarım saat geri soğutucu altında karıştırma yapıldı ve tekrar pH ölçümü yapıldı. 3 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırma yapıldıktan sonra pH ölçümü yapıldı. Süzme işlemi sonrası bir kaç kez çözücü ile yıkanarak saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti ve çökelti birbirinden ayrıldı ve çökelti kurumaya bırakıldı.

3.2.2.1. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Demir(III)-(1)

FeCl_3 tuzunun etanol çözeltisi üzerine bazikleştirilmiş ligant çözeltisi ilave edildi. Kompleksin pH sı 8.10 olarak ölçüldü. Süzme işlemi sonrası bir kaç kez çözücü ile yıkanarak saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti ve çökelti birbirinden ayrıldı ve çökelti kurumaya bırakıldı. Koyu kahverengi toz bir madde elde edildi.



Şekil 3.2. 1 Kompleksinin oluşum reaksiyonu ve olası yapısı

3.2.2.2. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Alüminyum(III)-(4)

$\text{AlCl}_3.6\text{H}_2\text{O}$ tuzunun etanol çözeltisi üzerine ligandın etanol çözeltisi ilave edildi. Çözeltinin başlangıç pH'sı ölçüldü ve yarım saat geri soğutucu altında

kariştırma yapıldı ve tekrar pH ölçümü yapıldı. Çözelti üzerine NaOH ilave edilerek ortam bazikleştirildi. pH 9.60 olarak ölçüldü. Süzme işlemi sonrası bir kaç kez çözücü ile yıkanarak saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti ve çökelti birbirinden ayrıldı ve çökelti kurumaya bırakıldı. Turuncu toz bir madde elde edildi. Her iki sentez yöntemi ile bağlanma gerçekteşmemiştir.

3.2.2.3. Diakua-Biskloro-Rodanin-N-Asetato-Krom(III)-(5)

$\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ tuzunun etanol çözeltisi üzerine ligandın etanol çözeltisi ilave edildi. Çözeltinin başlangıç pH'sı ölçüldü ve yarım saat geri soğutucu altında kariştırma yapıldı ve tekrar pH ölçümü yapıldı. Çözelti üzerine NaOH ilave edilerek ortam bazikleştirildi. pH 10.60 olarak ölçüldü. Süzme işlemi sonrası bir kaç kez çözücü ile yıkanarak saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti ve çökelti birbirinden ayrıldı ve çökelti kurumaya bırakıldı. Turkuaz mavisi toz bir madde elde edildi. Her iki sentez yöntemi ile bağlanma gerçekteşmemiştir.

3.2.3. Farmakoloji Deneyleri

3.2.3.1. Deneylerin Kobay Hayvanlarında Uygulanması ve Barındırma Koşulları

Çalışmada deney hayvanı olarak, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden (ÇÜTF-DETAUM) temin edilen, 200-250 gram ağırlıklarında Swiss Albino türü erkek beyaz sıçanlar kullanıldı. Deneylerde kullanılan sıçanlar her kafeste 6 tane olacak şekilde yerleştirilerek, standart laboratuvar koşullarına ve DETAUM yönergesinde belirtilen etik kurallara uygun olarak barındırılmıştır. Deneylere başlamadan önce Ç.Ü Deney hayvanları etik kurulundan onay alınmıştır.

3.2.3.2. Deney Grupları ve Uygulama Sıraları

Uygulamalar 4 grup üzerinde yapılmıştır. Kullanabileceğimiz hayvan sayısı sınırlı olduğundan tek element(Fe) ve tek derişim denenmiştir.

Sıçanlar deney protokolüne göre dört(4) gruba ayrılmıştır. Her bir grupta 6 adet erkek sıçan bulunmaktadır. Grup I (kontrol) sağlam sıçanlardan oluşan gruptur. Bu gruba 0.2mg/kg SF uygulanmıştır. Grup II, ROD ligant kontrol grubudur. Bu gruba 80mg/kg Rodanin N Asetik Asit intramusküler olarak verilmiştir. Grup III, Fe(III) uygulanan gruptur. Bu gruba 120mg/kg Fe(III) Çözeltilisi (Jectofer,Eczacıbaşı) uygulanan gruptur. Grup IV ROD-Fe(III) kompleksi uygulanan gruptur. Bu gruba 80mg/kg Rodanin N Asetik Asit - 120mg/kg Fe(III) Çözeltilisi uygulanmıştır.

3.2.3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Uygulama Şekilleri

Deneylerde ROD (Merck), Fe(III) Çözeltilisi (Jectofer,Eczacıbaşı), ROD-Fe(III) kompleksi ve SF etkin konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Kullanılan kimyasal maddelerin uygulama dozları ve uygulama şekilleri Çizelge 3.1.'de verilmiştir. Kullanılan kimyasallardan 80mg/kg ROD ligandının SF içerisindeki çözeltisi hazırlanmıştır ve her bir sıçana 80mg/kg olacak şekilde intramusküler yolla verilmiştir.

Kullanılan maddelerin dozları, ön denemeler ve literatür bilgilerinden yararlanılarak belirlenmiştir.

Çizelge 3.1. Kimyasal maddelerin uygulama dozları ve uygulama şekilleri

Kimyasal Madde İsmi	Kısaltma	Uygulama Dozu(mg/kg)	Uygulama Şekli
Serum Fizyolojik	SF	0.2	İntramusküler (i.m)
Fe(III) Çözeltilisi	Fe(III)	120	İntramusküler (i.m)
Rodanin N Asetik Asit	ROD	80	İntramusküler (i.m)
Fe(III) -Rodanin N Asetik Asit	Fe(III) – ROD	80/120	İntramusküler (i.m)

Tüm deneylerden sonra 4 grup için alınan kan örneklerinde demir ve UIBC sonuçlarına göre biyoistatistiksel sonuçlar incelendi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kobaylarda yapılan demir ölçümleri ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Gruplar arasında demir ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Bu analizlerde anlamlı farklılık bulunan durumlarda grupların ikili karşılaştırılmalarında grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre Bonferroni veya Tamhane testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

SPSS referansı: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada Rodanin-N-Asetik Asit ligandı kullanılarak Fe(III), Mn(III), Al(III), Cr(III) ve Cu(II) tuzları ile metal kompleksleri sentezlenmiş ve yapı aydınlatma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla ICP, FT-IR, TG, elementel analiz, manyetik duyarlılık gibi spektroskopik ve analitik yöntemler kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ışığında değerlendirilerek metal kompleksleri için yapısal formüller önerilmiştir. Teorik ve deneysel sonuçların birbiriyle uyumu bazı metal kompleksler için gözlemlenememiştir. Rodanin-N-Asetik Asit ligandının Fe(III), Mn(III) ve Cu(II) kompleksleri için oktahedral geometride sentezlenmiştir. Kompleksler Su, DMSO ve DMF’de çözünmektedirler. Sentezler için, materyal ve metod kısmında önerilen 1. Yöntemle kompleksler sentezlenmiş; 2. yöntemle Fe(III), Al(III) ve Cr(III) kompleksleri tekrar çalışılmış her iki yöntemle de Al(III) ve Cr(III) yapıları karakterize edilememiştir. 2.yöntemle sentezlenen Fe(III) kompleksinin verimi daha yüksek bulunmuştur.

Sentezlenen metal komplekslerinin *in vivo* çalışmaları ÇÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalında yürütülmüştür. Alzheimer Hastalığına sebep olan ağır metal birikiminin doku, organ ve kanda azaltılması laboratuvar sıçanları için incelenmiştir.

4.1. Sentezlenen Metal Kompleks Deneysel Verileri

Ligand(ROD) fildişi renginde ve 148°C de erime noktasına sahiptir. Çizelge 4.1. de görülen sıcaklık verileri komplekslerin kararlılığını desteklemektedir.

Çizelge 4.1. Metal komplekslerinin fiziksel özellikleri

Kompleksler	pH	Renk	% Verim	Erime Noktası(°C)
1	8.10	Koyu Kahverengi	94	>300
2	7.40	Koyu Kahverengi	85	>300
3	7.80	Koyu Mor	40	>300
4	9.60	Turuncu	78	>350
5	10.60	Turkuaz Mavi	63	>350

1:Fe, 2:Mn, 3:Cu, 4:Al, 5:Cr

4.2. Elementel Analiz ve ICP Bulgularının Değerlendirilmesi

Sentezlenen metal komplekslerinin elementel analiz ile bağladığı metal yüzdesinin oranları ve ICP sonuçlarının deneysel ve teorik olarak hesaplanan sonuçlar Çizelge 4.2’de verilmiştir. Deneysel ve teorik veriler birbirleriyle uyumlu olup; kompleks yapılarını desteklemektedir.

Çizelge 4.2. Sentezlenen metal komplekslerinin elementel analiz ve ICP sonuçları

Kompleks	% Deneysel				% Teorik				Molekül Kütlesi (g/mol)
	C	H	N	Metal	C	H	N	Metal	
1	15.65	2.68	3.68	15.90	15.44	3.11	3.60	14.36	389.02
2	16.49	2.61	2.24	14.88	16.63	2.51	3.88	15.21	362.08
3	14.47	1.56	3.35	14.59	15.83	3.72	3.69	16.75	379.28

4.3. Manyetik Duyarlılık Bulgularının Değerlendirilmesi

Sentezlenen metal komplekslerinin geometrik yapıları hakkında bilgi edinebilmek için yapılan manyetik duyarlılık ölçümleri Çizelge 4.3’te verilmiştir.

Manyetik duyarlılık sonuçları ile komplekslerin olası yapısı birbirini desteklemekte olup; uyum içerisinde.

Çizelge 4.3. Sentezlenen metal komplekslerinin manyetik duyarlılık sonuçları

Kompleks	Elektron dizilişi	μ_{eff} (B.M)	n	Hibritleşme	Manyetizma	Geometri
1(Fe)	[Ar]3d ⁵	5.10	5	sp ³ d ²	Paramanyetik	Oktahedral
2(Mn)	[Ar]3d ⁴	3.02	2	sp ³ d ²	Paramanyetik	Oktahedral
3(Cu)	[Ar]3d ⁹	1.90	1	sp ³ d ²	Paramanyetik	Oktahedral

Manyetik moment sonuçlarına göre Fe(III) metalinin Rodanin-N-Asetik Asit ile oluşturduğu komplekste 5 eşleşmemiş e- çifti bulundurarak paramanyetik özellik gösterdiği ve sp³d² hibritleşmesi ile oktahedral geometriye sahip olduğu belirlenmiştir.

Manyetik moment sonuçlarına göre Mn(III) metalinin Rodanin-N-Asetik Asit ile oluşturduğu komplekste 2 eşleşmemiş e- çifti bulundurarak, paramanyetik özellik gösterdiği ve sp³d² hibritleşmesi ile oktahedral geometriye sahip olduğu belirlenmiştir.

Manyetik moment sonuçlarına göre Cu(II) metalinin Rodanin-N-Asetik Asit ile oluşturduğu komplekste 1 eşleşmemiş e- çifti bulundurarak paramanyetik özellik gösterdiği ve sp³d² hibritleşmesi ile oktahedral geometriye sahip olduğu belirlenmiştir.

4.4. FT-IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Metal komplekslerinin infrared spektrumları incelendiğinde ligandın spektrumundan yola çıkılmıştır. Ligandın FT-IR spektrumu incelendiğinde, (EK 1.1.) aromatik halkadaki -C-H ait pikin 2984,96 cm⁻¹ 'de, -C=S ait pikin 1125.13

cm^{-1} 'de $-\text{C}-\text{N}$ ait pikin 1311.69 cm^{-1} 'de ve $-\text{C}=\text{O}$ ait pikin ise 1722.35 cm^{-1} 'de olduğu gözlemlenmiştir.

1 nolu kompleksin FT-IR spektrumu incelendiğinde (EK 1.2) $-\text{OH}$ pikinin 3329.72 cm^{-1} 'de, alifatik $-\text{C}-\text{H}$ ait pikin 2971.36 cm^{-1} 'de, $-\text{CO}$ ait pikin 1601.50 cm^{-1} 'de, $\text{Fe}-\text{S}$ pikinin 661.54 cm^{-1} 'de (Q. Pang) ve $\text{Fe}-\text{O}$ pikinin ise 547.27 cm^{-1} 'de (Anderson F.M.) olduğu gözlemlenmiştir.

2 nolu kompleksin FT-IR spektrumu incelendiğinde (EK 1.3) $-\text{OH}$ pikinin 3326.30 cm^{-1} 'de, $-\text{CO}$ ait pikin 1619.96 cm^{-1} 'de, $\text{Mn}-\text{S}$ pikinin 720.94 cm^{-1} 'de ve $\text{Mn}-\text{O}$ pikinin ise 527.01 cm^{-1} 'de olduğu gözlemlenmiştir.

3 nolu kompleksin FT-IR spektrumu incelendiğinde (EK 1.4) $-\text{OH}$ pikinin 3664.03 cm^{-1} 'de, $-\text{CO}$ ait pikin 1799.76 cm^{-1} 'de, $\text{Cu}-\text{S}$ pikinin 739.33 cm^{-1} 'de ve $\text{Cu}-\text{O}$ pikinin ise 524.79 cm^{-1} 'de olduğu gözlemlenmiştir (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.4. Ligand ve sentezlenen komplekslerin FT-IR spektrum verileri

Ligand ve Kompleksler	$\nu(\text{O}-\text{H})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C}=\text{O})$ cm^{-1} aromatik	$\delta(\text{C}=\text{S})$ cm^{-1} aromatik	$\nu(\text{M}-\text{O})$ cm^{-1}	$\nu(\text{M}-\text{S})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C}-\text{H})$ cm^{-1} alifatik
ROD	2984.96	1717.27	1125.13	-	-	2909.43
1	3329.72	1601.50	1044.41	547.27	661.54	2971.36
2	3326.30	1619.96	1077.59	527.01	720.94	-
3	3664.03	1799.76	-	524.79	739.33	2971.37

4.5. TG Spektrum Bulgularının Değerlendirilmesi

Sentezlenen metal komplekslerinin kararlılığı $50-1000^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında TGA/DSC eğrisi ile belirlenmiştir.

Kompleks 1'in TG eğrisi incelendiğinde molekülün koordinasyon küresi dışında H_2O molekülü görüldüğü için 100°C 'de yaklaşık %5.8'lik kütle kaybı gözlenmiştir (Hesaplanan %5.5). Molekül içindeki 2 mol H_2O

molekülü için %10.1 bulunmuştur (Hesaplanan % 9.3). Bu sıcaklıktan sonra organik yapıda termal bozunmaların başlayarak 1000°C'ye kadar devam ettiği görülmektedir (EK 2.1.).

Kompleks 2'nin TG eğrisi incelendiğinde molekülün koordinasyon küresi içinde ve dışında 105°C den 200°C ye kadar kütle kaybı olmuştur. Bu sıcaklıktan sonra organik yapıda termal bozunmaların 1000°C'ye kadar devam ettiği görülmektedir (EK 2.2.).

Kompleks 3'ün TG eğrisi incelendiğinde molekülün koordinasyon küresi içinde ve dışında 100°C de kütle kaybı başlamıştır. Bu sıcaklıktan sonra organik yapıda termal bozunmaların başlayarak 1000°C'ye kadar devam ettiği görülmektedir (EK 2.3.).

Yapılan analizlerin sonuçları birbiri ile uyumludur.

4.6 Kobay Hayvanlarının Histolojik ve Patolojik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Kobayların karaciğer ve dalaklarında demir birikimi olup olmadığını anlamak üzere hayvanların karaciğer ve dalak dokuları patolojik olarak incelenmiştir (Şekil 4.1.).

Grup 1 (Kontrol Grubu) hayvanların karaciğerlerinde kanlanma (konjesyon) ve dalaklarında kanlanma (konjesyon) ile kırmızı pulpada genişleme gözlenmiştir. Bu durum kontrol grubunda demir varlığını göstermektedir.

Grup 2 (ligand verilen) hayvan grubunun karaciğerlerinde periportal alanda yamasal nekroz, tek hücre nekrozları, santral ven çevresinde dejeneratif değişiklikler ve belirgin dilatasyon, kupfer hücre hiperplazisi olup; Prusya mavisi ile boyamada kupfer hücreleri ve demir pigmenti gözlenmektedir. Dalak dokularında ise konjesyon, kırmızı pulpada genişleme ve beyaz pulpada rölatif daralma gözlenmiştir. Prusya mavisi ile boyamada lenfoit foliküllerin arasında yaygın mavi renkli pigment birikimi gözlenmiştir. Bu durum mavi renkli

pigmentlerin demir olduğunu ve ligant varken de dokularda esansiyel miktarda demirin şelatlanmadan kaldığını göstermektedir.

Grup 3 (demir verilen) hayvanların karaciğerlerinde aşırı miktarda kanlanma (konjesyon) ve dalaklarında aşırı miktarda kanlanma (konjesyon) ile kırmızı pulpada genişleme gözlenmiştir. Bu durum demir yoğunluğunun grup içerisinde aşırı olduğu anlamına gelmekte olup demirin dokulara ulaştığının göstermektedir.

Grup 4 (Ligand ve demirin verildiği) hayvan grubunun karaciğerlerinde hemosiderozis, santral ven genişlemesi, Feat-Herry dejenerasyon, kupfer hücre hiperplazisi ve balonlaşma dejenerasyonu görülmüştür. İlave olarak belirgin kolestazi(sarılık) hemosiderin (demir) pigmenti birikimi ekstra medullar hematopoez tespit edilmiştir. Santral ven çevresinde belirgin hidropik dejenerasyon mevcuttur. Prusya mavisi ile boyamada portal alan çevresinde yoğun sinüzoidlerde mavi renkli pigment birikimi ve sarı-kahverengi sinüzoidlerin içinde mavi renkli pigment birikimi gözlenmiştir. Dalak dokularında belirgin konjesyon, belirgin hemosiderozis, kırmızı pulpada genişleme, beyaz pulpada rölatif daralma gözlenmiştir. Prusya mavisi ile boyamada lenfoit foliküllerinden oluşan dalak dokusunda konjesyon ve yer yer sarı-kahverengi pigment birikimi gözlenmiştir. Bu durum mavi renkli pigmentlerin demir olduğunu ve ligant varken de dokularda esansiyel miktarda demirin şelatlanmadan kaldığını göstermektedir. Sarı-kahverengi pigment birikimi ise sarılığın dalak dokularında da görüldüğünü ispat etmektedir.

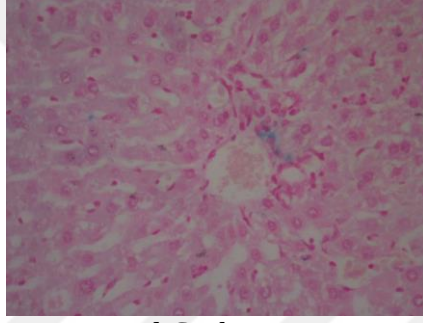
Sonuç olarak 4 grup arasında patolojik boyamada gözlemler şu şekildedir:

Grup 1 de sadece dokularda bulunan demir olduğundan Grup 3 e göre daha az demir yoğunluğu mevcuttur.

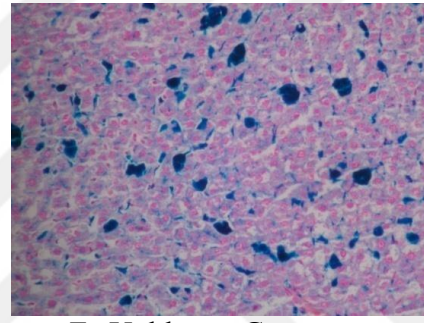
Grup 2 de sadece dokularda bulunan demir olup; ligant bu demirin bir kısmını şelatlamakta bir kısmı dokular için esansiyel demir olarak kullanılmaktadır.

Grup 3 de dokularda bulunan demire ilave olarak demir yüklemesi yapılmış olup; beklendiği gibi dokularda aşırı kanlanma olması demirin dokulara ulaştığı anlamına gelmektedir.

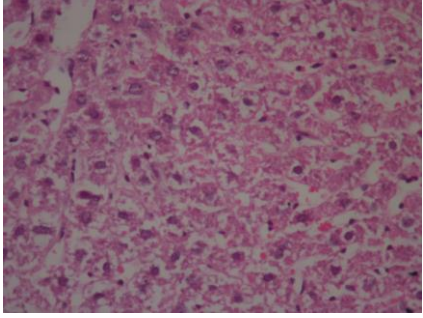
Grup 4 te aşırı demir bulunan dokulara ligant ilave edilmesi ile demirin bir kısmı şelatlanmıştır. Son durumdaki demir miktarı Grup 1 ve Grup 4 te birbirine benzer olup; fotoğraflarla görülmektedir. Bu durum demirin yoğunluğunun artmasıyla ligandın bağlama kapasitesinin yüksekliğini ve dokularda esansiyel miktarda demir kaldığını, aşırısının şelatlandığını kanıtlamaktadır (Şekil 4.1).



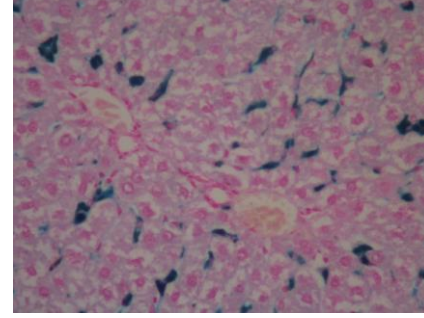
Kontrol Grubu



Fe Yüklenen Grup

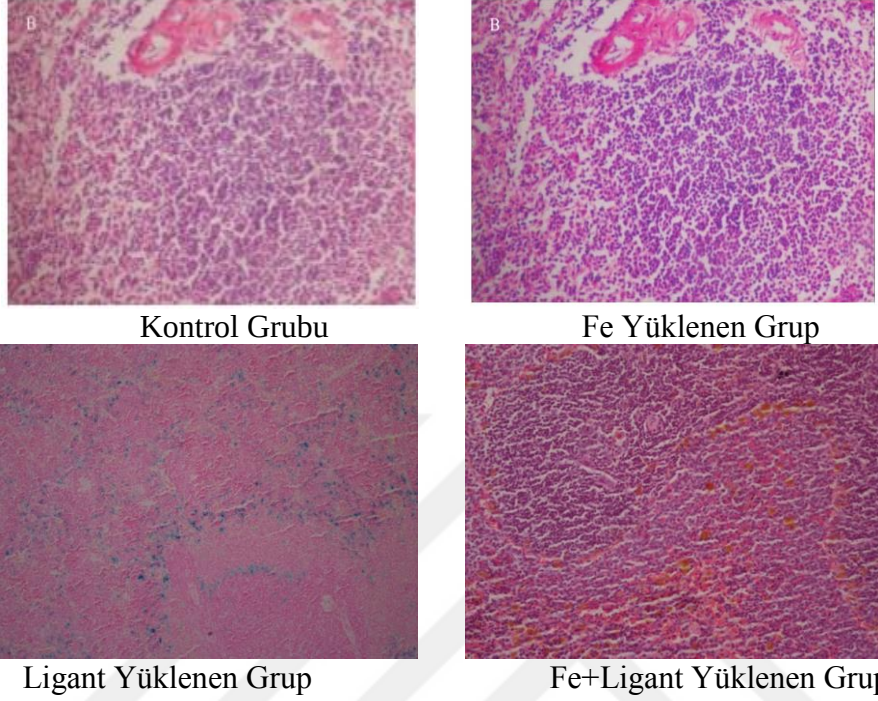


Ligant Yüklenen Grup



Fe+Ligant Yüklenen Grup

(a)



Şekil 4.1. Örneklere ait patolojik fotoğrafların gösterimi, a) karaciğer kesitlerine ait fotoğraflar, b) dalak kesitlerine ait fotoğraflar

4.7. İstatistiksel Analiz

Kobay hayvanlarının kanındaki Fe ($\mu\text{g/dl}$) ve UIBC ($\mu\text{g/dl}$) değerleri Çizelge 4.5. te görüldüğü gibi istatistiksel veri analizlerinde kullanılan değerler bu şekildedir. Çizelge 4.5. de görülen veriler kontrol grubu ve Fe yüklene gruplarda Fe miktarının yüksek olduğunu göstermektedir. Buna karşılık sadece ligant yüklene grup ile ligant+Fe yüklene gruplar kıyaslandığında; periferik kandaki Fe düzeyine ek olarak Fe konsantrasyonunun artması ile ligandın bağlama kapasitesinin de arttığı kan sonuçlarında Fe değerlerindeki düşüş ile desteklenmektedir.

Çizelge 4.5 Kobay hayvanlarının deneysel Fe ve UIBC Değerleri

	Kontrol Grubu		Fe Verilen Grup		Ligant Verilen Grup		Fe + Ligant Verilen Grup	
	Fe (µg/dl)	UIBC (µg/dl)	Fe (µg/dl)	UIBC (µg/dl)	Fe (µg/dl)	UIBC (µg/dl)	Fe (µg/dl)	UIBC (µg/dl)
1	372	153	520	18	233	270	130	430
2	420	136	615	18	231	327	180	332
3	412	164	521	16	144	387	162	352
4	447	172	510	2	154	337	287	151
5	437	115	600	30	156	268	242	147
6	430	145	517	10	230	367	151	411

UIBC : Unsaturated Iron Binding Capacity

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kobaylarda yapılan demir ölçümleri ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Gruplar arasında demir ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Bu analizlerde anlamlı farklılık bulunan durumlarda grupların ikili karşılaştırılmalarında grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre Bonferroni veya Tamhane testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

SPSS referansı: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

En az 2 grup arasında anlamlı bir fark olması durumunda Çizelge 4.6. daki gibi ANOVA tamamlayıcı hesaplamalar yapılır. Bu tabloya göre 4 grup arasında bir farklılık bulunmuştur ($p<0,001$). Bu durumda farklılığın nereden kaynaklandığını görmek için ikili grup karşılaştırılması yapılmıştır.

Çizelge 4.6. Deneysel One Way Anova Biyoistatistik Sonuçları

	N	Değer	Std. Sapma	Std. Hata	Değerler arasında 95% Güvenlilik		Min	Max
					Alt Sınır	Üst Sınır		
Kontrol Grubu	6	419.67	26.402	10.779	391.96	447.37	372	447
Demir verilen Grup	6	547.17	47.131	19.241	497.71	596.63	510	615
Ligant Verilen Grup	6	191.33	44.017	17.970	145.14	237.53	144	233
Ligant + Fe Verilen Grup	6	192.00	60.156	24.559	128.87	255.13	130	287
Toplam	24	337.54	161.764	33.020	269.23	405.85	130	615

Post Hoc Tests

Deney sonuçlarının anlamlı olması nedeniyle ($p < 0,001$) Çizelge 4.7. de görüldüğü gibi One Way Anova Post Hoc veri analizi yapılmıştır.

Çizelge 4.7. Post Hoc Multiple Comparisons Biyoistatistik Veri Sonuçları

(I) gruplar	(J) gruplar	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Kontrol Grubu	Demir verilen Grup	-127.500*	26.575	0.001	-205.29	-49.71
	Ligant Verilen Grup	228.333*	26.575	0.000	150.55	306.12
	Ligant + Fe Verilen Grup	227.667*	26.575	0	149.88	305.45
Demir verilen Grup	Kontrol Grubu	127.500*	26.575	0.001	49.71	205.29
	Ligant Verilen Grup	355.833*	26.575	0.000	278.05	433.62
	Ligant + Fe Verilen Grup	355.167*	26.575	0.000	277.38	432.95
Ligant Verilen Grup	Kontrol Grubu	-228.333*	26.575	0.000	-306.12	-150.55
	Demir verilen Grup	-355.833*	26.575	0.000	-433.62	-278.05
	Ligant + Fe Verilen Grup	-.667	26.575	1	-78.45	77.12
Ligant + Fe Verilen Grup	Kontrol Grubu	-227.667*	26.575	0.000	-305.45	-149.88
	Demir verilen Grup	-355.167*	26.575	0.000	-432.95	-277.38
	Ligant Verilen Grup	.667	26.575	1.000	-77.12	78.45

* The mean difference is significant at the 0.05 level.

Bu çizelgeye göre;

- Kontrol grubu diğer 3 gruptan farklıdır (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$)
- Demir verilen grup, Ligant ve Ligant + Fe verilen gruplardan farklıdır (her ikisi için de $p<0.001$)
- Ligant ve Ligant + Fe verilen gruplar benzerdir ($p=1.000$).

Biyoistatistik sonuçlarına göre kontrol grubu diğer 3 gruptan farklıdır (sırasıyla $p=0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). Bu durum kontrol grubunda sadece periferik kandaki demir düzeyinden kaynaklanmaktadır. Demir verilen grup Ligant ve Ligant + Fe verilen gruplardan farklıdır (her ikisi için de $p<0.001$). Bu fark demir verilen grupta yalnızca Ligant ve Ligant + Fe verilen gruplara kıyasla demir şelatlanmadığı için yüksek konsantrasyonda bulunduğundan kaynaklanmaktadır.

Ligant ve Ligant + Fe verilen grubun benzerliği($p=1.000$) hematolojik testler, histopatolojik incelemeler ve biyoistatistiksel sonuçlar ile desteklenmiştir. Ligant bağlanınca kandaki Fe miktarı düşmüştür. Bu benzerlik Fe vermeden ligant verilen grup ile ligant+Fe verilen grup arasında periferik kandaki Fe düzeyleri açısından, Fe yoğunluğunun arttığı durumlarda ligandın Fe bağlama kapasitesinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ve biyoistatistiksel olarak saptandı. Bu sonuç bize ligandın Fe yükünün arttığı durumlarda Fe bağlama kapasitesinin artıyor olabileceğini göstermiştir.

Ligant ve ligant+Fe verilen Multiple Comparisons testine göre kontrol grubu ile ligant+Fe verilen grup arasında Fe bağlama kapasitesi açısından sonuçlar biyoistatistiksel olarak birbirine yakın bulunmuştur($p=0.081$). Kontrol grubunda sadece vücutta bulunan Fe olup; ligant+Fe verilen grupta aşırı Fe yüklemesi olmasına rağmen ligandın metal bağlama etkinliğinin yüksek olması nedeniyle kontrol grubu ile aşırı Fe yüklenen grupta son andaki Fe miktarı birbirine yakındır. Bu durum aşırı Fe yüklenen grupta ligandın bağlama kapasitesinin yüksek olması nedeniyle son durumda aşırı Fe yüklenen ve kontrol grubunda Fe miktarının birbirine yakın olmasına neden olmaktadır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada fazlalığı insan sağlığını tehdit eden bazı metaller ve bu metallerin fazlalığının yaratabileceği sağlık problemleri ile yaşanan problemlerin çözümü açısından faydalı olabileceği düşünülen ağır metal fazlalığının azaltılmasına dayanarak kimya ve tıp bilimlerinin ortak bir çalışması olarak yaratılan sinerji incelenmiştir.

Bu çalışmada Rodanin-N-Asetik Asit ligandının, Fe(III), Mn(III), ve Cu(II) kompleksleri oktahedral geometride sentezlenmiştir. Erime noktası, elementel analiz, manyetik duyarlılık, FT-IR, ICP, TG yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Kompleksler DMSO, DMF ve H₂O'da çözünmektedir. Teorik ve deneysel sonuçların birbiriyle uyum içerisinde olduğu gözlemlenmiştir. Analiz bulguları ve literatür bilgileri dikkate alınarak bileşikler için en uygun yapısal formüller önerilmiştir. Elde edilen Al(III) ve Cr(III) komplekslerinin yapıları ise karakterize edilememiştir.

Sentezlenen metal komplekslerinin demir açısından farmakolojik olarak incelenmesi üzerine, demir vermeden ligant verilen grup ile ligant+demir verilen grup arasında periferik kandaki demir düzeyleri açısından, demir yoğunluğunun arttığı durumlarda ligandın demir bağlama kapasitesinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ve biyoistatistiksel olarak saptandı. Bu sonuç bize ligandın demir yükünün arttığı durumlarda demir bağlama kapasitesinin de artıyor olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmanın, sentezlenecek yeni azosülfo ilaç türevlerinin biyokimyasal ve farmakolojik aktivitelere sahip olmaları durumunda, canlı sistemlerdeki etkileşimlerin aydınlatılması ve sentetik ilaç üretimi konularında katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Rodanin-N-Asetik Asit Ligandının Metal Komplekslerinin Sentezi ve Farmakolojik Özelliklerinin İncelenmesi konulu poster 21-23 Mart 2014 tarihli Antalya 2. İlaç Kimyası Kongresi'nde sunulmuştur.



KAYNAKLAR

- Anand R., ve ark, 2014. Therapeutics of Alzheimer's Disease: Past, Present and Future. *Neuropharmacology* 76:27-50.
- Arndt A., ve ark, 2014. Toxicity of Manganese Metallodrugs Toward Danio Rerio. *Chemosphere* 96:46–50.
- Bakar C., ve Baba A., 2009. Heavy Metals and Human Health: Environmental Health Problem From Twenty Centuries To Future Generation. 1. Medicinel Workshop, Nevşehir.
- Biçer, N., 2018. Kurkuminin Demir(III) ve Mangan(II) ile Komplekslerinin Sentezlenmesi ve Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkileri, Çukurova Üniversitesi, Yüksek lisans tezi.
- Bondy S.C., 2014. Prolonged Exposure to Low Levels of Aluminum Leads to Changes Associated with Brain Aging and Neurodegeneration. *Toxicology* 315:1– 7.
- Brown F.C., 1961. 4-Thiazolidinones, *Chemical Reviews*, 61:463-521.
- Brookmeyer R., 2007. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *The Journal of The Alzheimer's Association*. 3:186-191.
- Dimitri E. ve ark, 2009. On the Chemistry of the Strong Organic Electron-Donor 1,2,4,5-Tetrakis(tetramethylguanidino)benzene: Electron Transfer in Donor–Acceptor Couples and Binuclear Late Transition Metal Complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* 103:723-730.
- Dökmeci İ., Dökmeci A.H., 2005. Toksikoloji Zehirlendirmede Tanı ve Tedavi, 4.Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2005.
- El-Sonbatı A.Z., ve ark, 2013. Coordination Chemistry of Supramolecular Rhodanine Azodye Sulphadrugs. *Inorganica Chimica Acta* 404:175-187.

- Ferrada E., ve ark, 2007. Stoichiometry and Conditional Stability Constants of Cu(II) or Zn(II) Clioquinol Complexes; Implications for Alzheimer's and Huntington's Disease Therapy. *NeuroToxicology* 28:445–449.
- Ferrol M., 2000. Iron Metabolism: Physiology and pathophysiology. Vol 13:73-83.
- Fu X.B., ve ark, 2014). A New Ternary Copper(II) Complex Derived from 2-(20-pyridyl) Benzimidazole and Glycylglycine: Synthesis, Characterization, DNA Binding and Cleavage, Antioxidation and HSA Interaction. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 122:22-33.
- Harborne J.B., 1988. The Flavonoids-Advances in Research Since 1980. 1988:1-20
- Ihalainen J., ve ark, 2011. Effects of memantine and donepezil on cortical and hippocampal acetylcholine levels and object recognition memory in rats. *Neuropharmacology* 61:891-899.
- İrkeç C., 2000. Yaşlanma ve demans kavramları. *Türk Nöroloji Dergisi*, 1 Demans Özel Sayısı:11-15.
- Karabulut S., 2006. Flavon içeren demir bağlayıcı yeni ligandların sentezi, Çukurova Üniversitesi, Yüksek lisans tezi.
- Kharadi G.J., 2014. Effect of Substituent of Terpyridines on the In Vitro Antioxidant, Antitubercular, Biocidal and Fluorescence Studies of Copper(II) Complexes with Clioquinol. *Spektrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 117:662-668.
- Lesyk R.B. ve Zimenkovsky B.S., 2004. 4-Thiazolidinones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry, *Current Organic Chemistry* 8:1547-77.
- Li C., ve ark, 2015. Synthesis and antimicrobial evaluation of 5-aryl-1,2,4-triazole-3-thione derivatives containing a rhodanine moiety. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*. 25:3052-3056.

- Metwally M.A. ve ark, 2004. Synthesis of Some New Thiazolidin-5-one Derivatives of Pharmaceutical Interest Phosphorus, Sulfur and Silicon. 179:2067-2079.
- Refat M.S., 2013. Synthesis and characterization of ligational behavior of curcumin drug towards some transition metal ions: Chelation effect on their thermal stability and biological activity. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Egypt, 326–337.
- Rivera-Mancía S., ve ark, 2010. The Transition Metals Copper and Iron in Neurodegenerative Diseases. Chemico-Biological Interactions 186:184–199.
- Ruan B.F., ve ark 2014. Synthesis, Characterization, Cytotoxicity and Antibacterial Activity of an Anthracenyl-Linked bis(pyrazolyl)methane Ligand and its Zinc(II) Complexes. European Journal of Medicinal Chemistry 72:46-51.
- Santos L., ve ark, 2014. Determination of aluminum in botanical samples by adsorptive cathodic stripping voltammetry as Al-8-hydroxyquinoline complex. Microchemical Journal 112:50-55.
- Seflek E. ve ark, 2014. Rodanin-N-Asetik Asit Ligandının Metal Komplekslerinin Sentezi ve Farmakolojik Özelliklerinin İncelenmesi, 2. İlaç Kimyası Kongresi. 21-22 Mart 2014-Antalya, Türkiye.
- Selekler, 2010. Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı, Türk Geriatri Dergisi, 13, Özel Sayı (3): 9-14.
- Sozio P., ve ark, 2013. Memantine-sulfur containing antioxidant conjugates as potential prodrugs to improve the treatment of Alzheimer's disease. 49:187-198.
- Telpoukhovskaia M.A., ve ark, 2013. Synthesis, Characterization and Cytotoxicity Studies of Cu(II), Zn(II), and Fe(III) Complexes of *N*-derivatized 3-hydroxy-4-pyridiones. Journal of Inorganic Biochemistry. 13:134-162 .

- Tomasic T., ve ark, 2010. Synthesis and Antibacterial Activity of 5-ylidenethiazolidin-4-ones and 5-benzylidene-4,6-pyrimidinediones. *European Journal of Medicinal Chemistry* 45:1667–1672.
- Uluoğlu C. ve Güney H.Z., 2010. Demanslı yaşlı hastalar üzerinde yapılan ilaç araştırmaları, *Türk Geriatri Dergisi*, 13, Özel sayı (3): 61-69.
- Uzbay, IT., 2003. Alzheimer Hastalığına Yönelik Çalışmalarda Kullanılan Deneyisel Hayvan Modelleri. *Demans Dergisi*, 5-14.
- Wala W.H. ve ark, 2014. Coordination Modes of bidentate Lornoxicam Drug with Some Transition Metal Ions. Synthesis, Characterization and In Vitro Antimicrobial and Anticancer Activity Studies. *Spektrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*.122:598-608.
- Yıldız E. ve ark, 2010. Trivalent Iron Chelator with Flavone Moiety: Synthesis and Pharmacological Properties. *Chinese Journal of Inorganic Chemistry*. 26:10:1743-1749.
- Zingle C. ve ark, 2014. Catechol-rhodanine derivatives: Specific and promiscuous inhibitors of *Escherichia coli*, deoxyxylulose phosphate reductoisomerase (DXR). *Bioorganic&Medicinal Chemistry* 22:3713-3719.
- Zhu F. ve Qian C., 2006. Berberine chloride can ameliorate the spatial memory impairment and increase the expression of interleukin-1 β and inducible nitric oxide synthase in the rat model of Alzheimer's disease. *BMC Neuroscience*. 7:78.

ÖZGEÇMİŞ

26.01.1990 tarihinde Adana’da doğdu. İlköğrenimini Hadırlı İlköğretim okulunda ve orta öğrenimini Adasokağı İlköğretim Okulu’nda tamamladı. Lise öğrenimini Seyhan Adasokağı Lisesinde tamamladı. 2008 yılında Çukurova Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nde öğrenim görmeye başladı ve 2012 yılında öğrenimini tamamlayıp mezun oldu ve 2013 yılında Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans öğrenimine başladı.

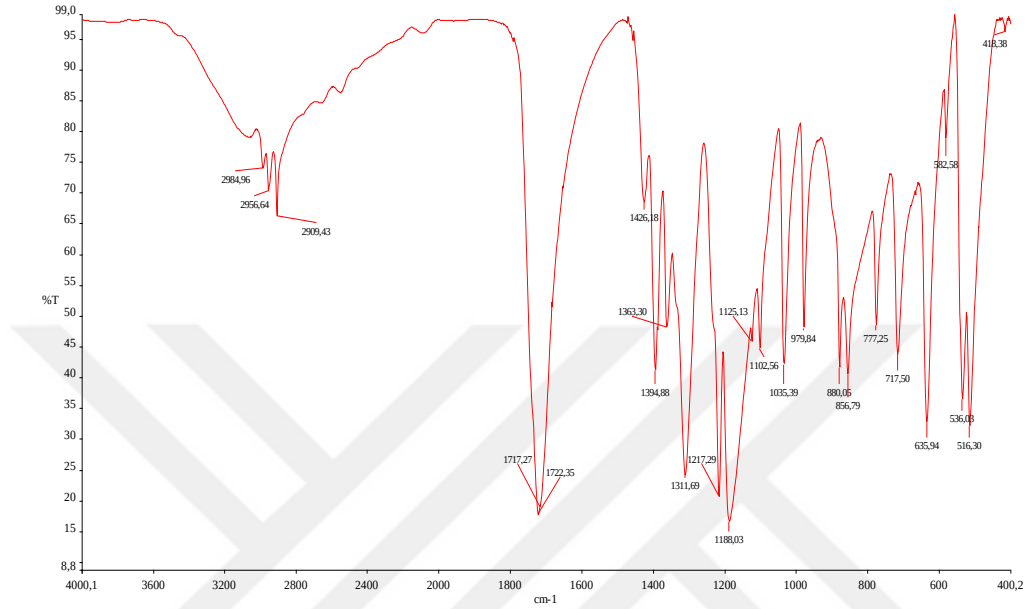




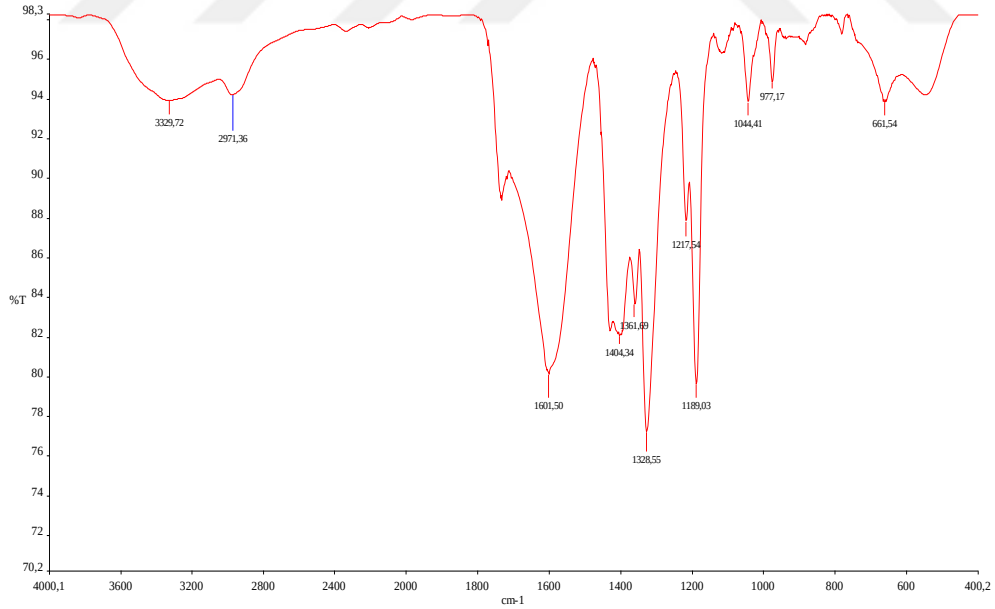
EKLER



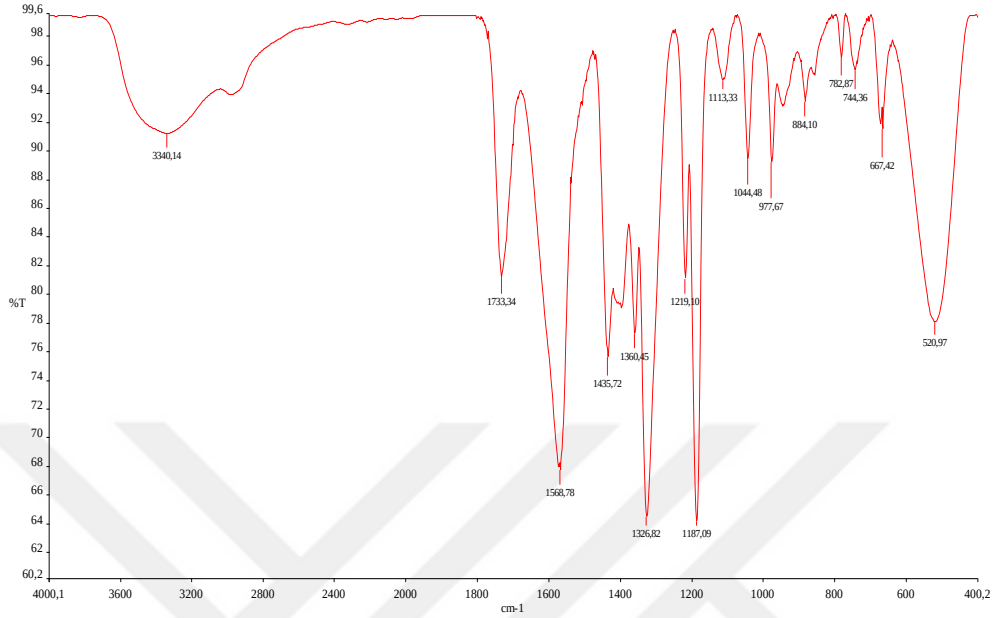
EK 1. Ligand ve Sentezlenen Komplekslerin FT-IR Spektrumları



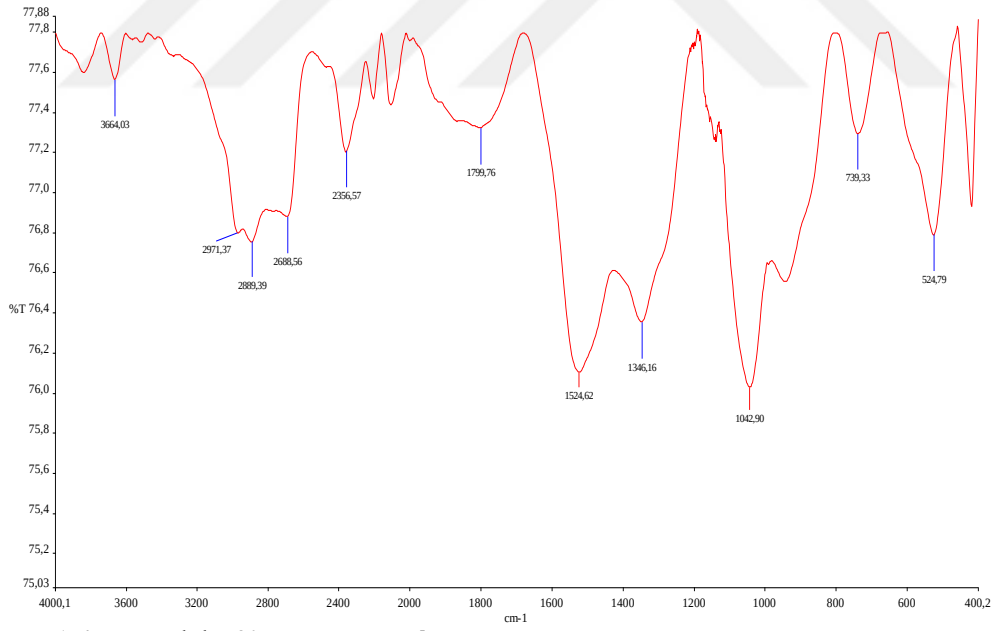
EK 1.1. Rodanin-N-Asetik Asit ligandının FT-IR spektrumu



EK 1.2. Kompleks 1'in FT-IR Spektrumu

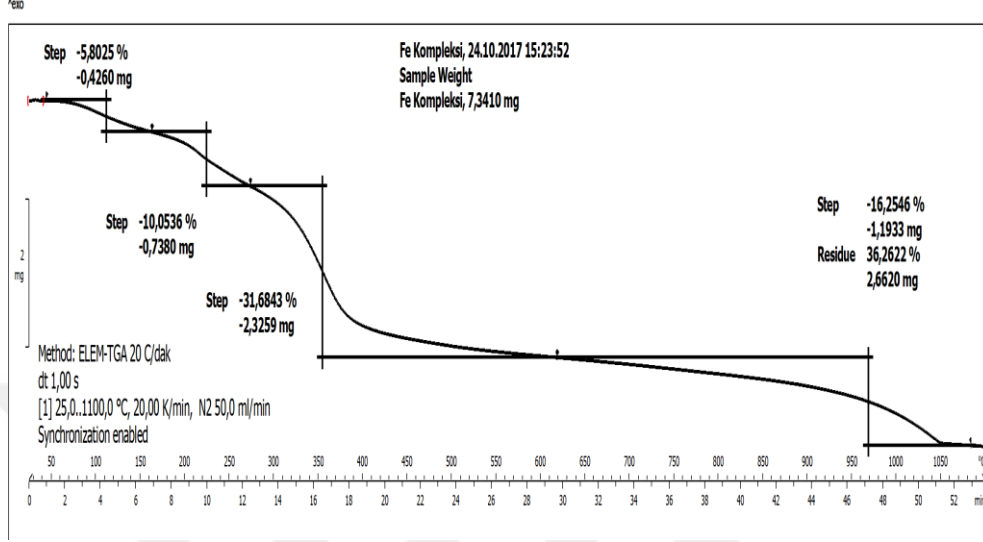


EK 1.3. Kompleks 2'nin FT-IR Spektrumu

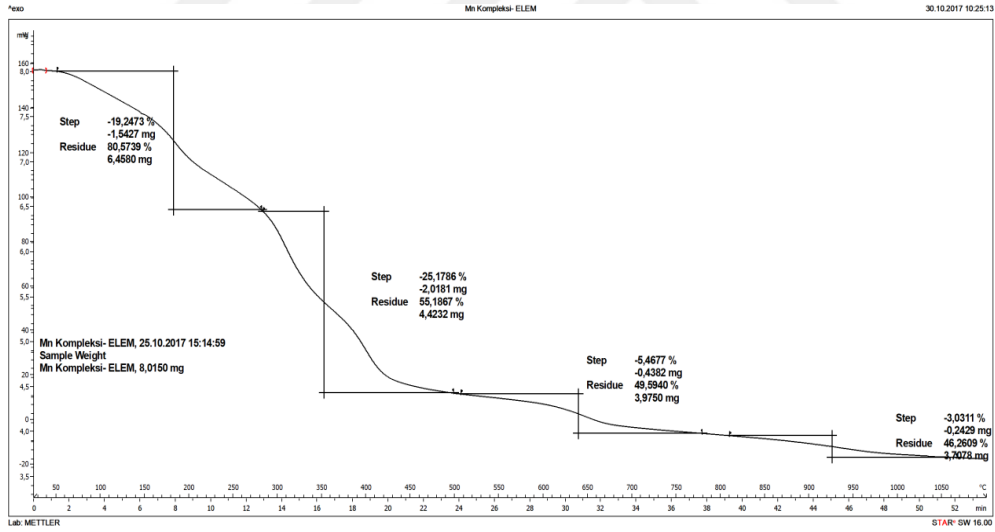


EK 1.4. Kompleks 3'ün FT-IR Spektrumu

EK 2. Sentezlenen Komplekslerin TG Grafikleri



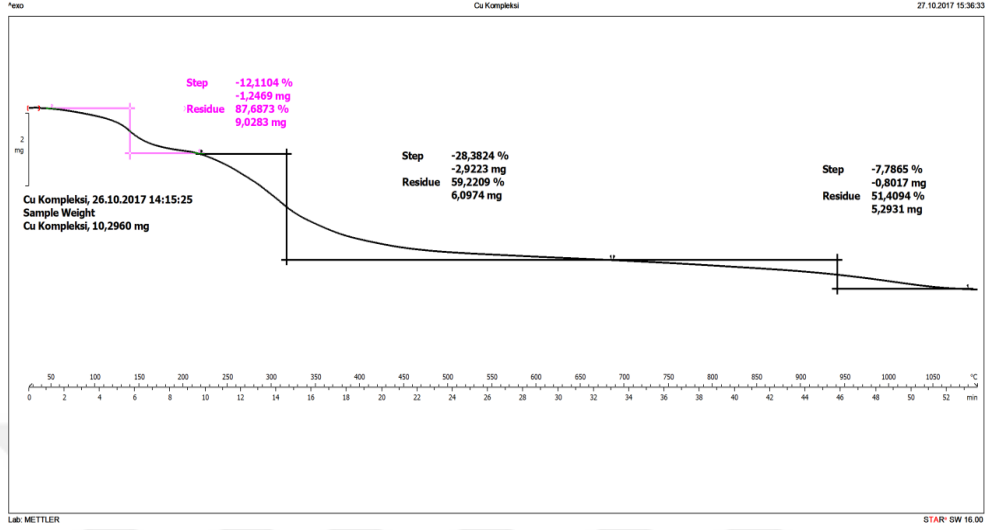
EK 2.1. Kompleks 1'in TG Eğrisi



Lab: METTLER

STAR: SW 16.00

EK 2.2. Kompleks 2'nın TG Eğrisi



EK 2.3. Kompleks 3'nin TG Eğrisi