



**HİDROKSİÜRE TÜREVİ SCHIFF BAZI METAL
KOMPLEKSLERİNİN *İN VİVO* VE *İN VİTRO*
ANTİTÜMÖR ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hafize TELÇEKEN

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa KARATEPE

ŞUBAT - 2017

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİDROKSİÜRE TÜREVİ SCHİFF BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN *İN VİVO*
VE *İN VİTRO* ANTİTÜMÖR ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Hafize TELÇEKEN

Anabilim Dalı: Kimya
Programı: Biyokimya

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa KARATEPE

ŞUBAT-2017

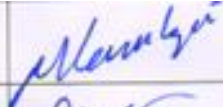
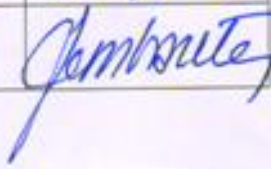
T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİDROKSİÜRE TÜREVİ SCHIFF BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN *İN VİVO*
VE *İN VİTRO* ANTİTÜMÖR ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Hafize TELÇEKEN
(131117104)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 09.02.2017

Tezin Savunulduğu Tarih: 17.03.2017

Tez Danışmanı	Prof. Dr. Mustafa KARATEPE (F.Ü.)	
Diğer Jüri Üyeleri	Prof.Dr. Sevda KIRBAĞ (F.Ü.)	
	Prof.Dr. Ahmet ÇETİN (B.Ü.)	

ŞUBAT-2017



ÖNSÖZ

Uygulama alanlarının geniş olması sebebi ile farklı ligandlarla geçiş metallerinin oluşturmuş olduğu kompleks bileşiklerin yapı ve özelliklerinin incelenmesi son derece önemlidir. Son zamanlarda Schiff bazı ligandlı geçiş metal kompleksleri koordinasyon bileşiklerinin incelenmesinde önemli bir yere sahip olmuştur. Farmakolojik ve fizyolojik özelliklerinden dolayı Schiff bazı ve kompleksleri dikkatleri üzerine çekmiştir. Genellikle kullanılan uygulama alanları hastalık tedavisi, biyokimyasal reaksiyon ve biyolojik regülatör gibi alanlardır. Bu nedenle Schiff bazı ve kompleksleri biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerin sentezinde önemli bir yere sahip olmaktadır. Bu tez çalışmasında, Schiff bazı metal komplekslerinin *in vitro* ve *in vivo* olarak antitümör özellikleri araştırılmıştır.

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer Hocam Prof. Dr. Mustafa KARATEPE'ye teşekkür ederim. Yaptığımız çalışmalar ve eğitimim esnasındaki katkılarından dolayı başta Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyesi değerli hocam Prof. Dr. Kazım ŞAHİN ve Prof. Dr. Nurhan ŞAHİN'e, çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Cemal ORHAN ve Doç.Dr. Ali Osman ÇERİBAŞI'na, Doktora öğrencisi Füsun ERTEN'e, Yüksek lisans öğrencisi Beşir ER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hafize TELÇEKEN

ELAZIĞ-2017

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET	VI
SUMMARY	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR	X
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Çalışmanın Amacı	3
1.2. Schiff Bazlarının Sentezi	3
1.2.1. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları.....	4
1.2.2. Schiff Bazlarının Özellikleri.....	5
1.2.3. Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri	6
2. MATERYAL ve METOT	10
2.1. Kullanılan Kimyasal Bileşikler	10
2.2. <i>In Vitro</i> Çalışmalar	11
2.2.1. Kimyasallar ve Ajanlar.....	11
2.2.2. Hücre Kültürleri.....	11
2.2.3. Test Ajanları ile Muamele.....	11
2.2.4. MTT Assay	12
2.3. <i>In Vivo</i> Çalışmalar	12
2.3.1. Histopatolojik İnceleme.....	13
2.4. İstatistiksel Analizler	14
3. BULGULAR	15
3.1. <i>In Vitro</i> Bulgular.....	15
3.1.1. Cd Hücre Canlılığı Düzeyleri	15
3.1.2. Zn Hücre Canlılığı Düzeyleri	16
3.1.3. Cu Hücre Canlılığı Düzeyleri	16
3.1.4. Cisplatin Hücre Canlılığı Düzeyleri	17
3.2. <i>In Vivo</i> Bulgular	19

3.2.1.	Makroskopik Bulgular	19
3.2.2.	Histopatolojik Bulgular	20
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....	27
5.	KAYNAKLAR.....	30
	ÖZGEÇMİŞ.....	40



ÖZET

Schiff bazları epoksidasyon reaksiyonlarında katalizör, iletken polimerlerin eldesinde monomer, antifungal, antibakteriyel, antimikrobiyal ve bazı oksidatif radikal türlerine karşı antioksidan olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda, birçok Schiff bazları türevi sentezlenmeye devam edilmektedir. Bunların önemli bir kısmı organik sentezlerde yeni bileşiklerin tasarımında ara basamak olarak kullanılmaktadır. Bu araştırmada, hidroksiüre türevi Schiff bazı metal komplekslerinin insan kolon kanseri (HT 29) üzerindeki etkisi *in vitro* ve ratlarda *in vivo* olarak araştırıldı. *In vitro* denemelerde MTT testi uygulandı. *In vivo* deneme 5 grup halinde yürütüldü. Gruplar sırası ile Azoksimetan (AOM) + Yağ + Dimetil sülfoksit (DMSO), AOM + Cis-15, AOM + L-Cd, AOM + L-Cu ve AOM + L-Zn'den oluşturuldu. Kolon kanseri oluşturmak için AOM enjeksiyonu 3 defa (haftada bir kez) subkutan 15 mg/kg CA dozunda enjekte edildi. Araştırma 28 hafta sürdü. Deneme gruplarındaki tüm hayvanlarda % 100 oranında kolon mukozası epitelinde hafif displazi tespit edildi. Şiddetli displazi L-Cu grubu dışındaki diğer deneme gruplarında; adenokarsinom ise Cis-15 ve L-Cu hariç diğer deneme gruplarında gözlemlendi. Sonuç olarak *in vitro* çalışmada Schiff bazı metal kompleksleri etkili bir aktivite göstermiştir, *in vivo* çalışmada ise bu kompleksler pek etkili olmamıştır.

Anahtar kelimeler: Schiff bazı, kolon kanseri, HT 29, azoksimetan

SUMMARY

The Investigation of Antitumor Properties *In vitro* and *In vivo* of Hydroxyurea Derivative Schiff Base Metal Complexes

Schiff bases are used as catalyst in epoxidation reactions, as a monomer in the presence of conductive polymers, as antifungal, antibacterial, antimicrobial, and antioxidant against some oxidative radical species. Recently, many Schiff bases continue to be synthesized. A significant number of these are used as intermediate steps in the design of new compounds in organic synthesis. In this study, the effect of the hydroxyurea derivative Schiff base metal complexes on human colon cancer (HT 29) was investigated *in vitro* and *in vivo* in rats. MTT test was applied to *in vitro* experiments. For *in vivo* study, rats were divided into 5 groups as follows: Azoxymethane(AOM)+Oil+di methyl sulfoxide (DMSO), AOM+ Cis-15, AOM+ L-Cd, AOM+ L-Cu and AOM+ L-Zn. To create colon cancer the AOM injection was injected subcutaneously at a dose of 15 mg / kg 3 times (once weekly). The study lasted 28 weeks. In all animals in the experimental groups, mild dysplasia was detected in 100% of the colon mucosal epithelium. Severe dysplasia was observed in other experimental groups except L-Cu group; adenocarcinoma was observed in other experimental groups except Cis-15 and L-Cu. As a result, Schiff base metal complexes showed an effective activity in *in vitro* study, whereas these complexes were not effective in *in vivo* studies.

Key Words: Schiff base, colon cancer, HT 29, azoxymethane

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1.1.	Schiff bazı oluşumuna ait genel reaksiyon.....	4
Şekil 1.2.	Bazı Schiff bazlarında görülen molekül içi hidrojen bağları.....	6
Şekil. 2.1.	Cd ve Cu kompleksinin yapısı.....	10
Şekil. 2.2.	Zn kompleksinin yapısı	10
Şekil 3.1.	Kolon kanser hücresi Cd hücre canlılığı düzeyleri.....	15
Şekil 3.2.	Kolon kanser hücresi Zn hücre canlılığı düzeyleri.....	16
Şekil 3.3.	Kolon kanser hücresi Cu hücre canlılığı düzeyleri.....	17
Şekil 3.4.	Kolon kanser hücresi cisplatin hücre canlılığı düzeyleri.....	18
Şekil 3.5.	Kolon mukozasının makroskopik görünümü.....	19
Şekil 3.6.	Distal kolon mukozasındaki kitlenin makroskopik görünümü.....	20
Şekil 3.7.	Kontrol grubunda kolon histolojisinin görünümü.....	22
Şekil 3.8.	L-Cu grubunda kolon epitelinde hafif şiddette displazinin örünümü.....	22
Şekil 3.9.	Yağ+DMSO grubunda şiddetli displazinin görünümü.....	23
Şekil 3.10.	Cis- 15 grubunda kolon mukozasında şiddetli displazi.....	23
Şekil 3.11.	Yağ+DMSO grubunda submukozal bölgeye invazyon gösteren adenokarsinom.....	24
Şekil 3.12.	L-Cd grubunda iyi diferensiye tubuler adenokarsinoma.....	24
Şekil 3.13.	L-Zn grubunda adenokarsinoma.....	25
Şekil 3.14.	Yağ+DMSO grubunda submukozal yerleşim gösteren, taşlı yüzük formunda (ok başları) musinöz adenokarsinoma.....	25
Şekil 3.15.	Cis-15 grubunda kolon mukozasında şiddetli displazi.....	26

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 3.1. Schiff bazı Cd, Zn, Cu kompleksleri ve Cisplatin hücre canlılığı düzeyleri18

Tablo 3.2. Deneme gruplarında makroskopik ve mikroskopik lezyonların dağılımı.....21



KISALTMALAR

DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
RR	: Ribonükleotit Redüktaz
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
NSAID	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
PG	: Prostaglandin
CA	: Canlı Ağırlık
AOM	: Azoksimetan
DMSO	: Dimetilsülfoksit
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi
HT 29	: İnsan Kolon Kanseri Hücresi
FÜHADEK	: Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay

1. GİRİŞ

ABD'de 2014 yılında yaklaşık 136.830 kişiye kolorektal kanser teşhisi konulmuş ve yaklaşık 50.310 kişi bu hastalıktan ölmüştür (URL-1, 2014). Hem kadın hem de erkeklerde kolorektal kanser, en yaygın teşhis edilen 3. kanserdir ve kanser ölümlerinde de 3. sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında kolon kanseri üzerindeki yeni vakalar 95.520 (sadece kolon kanseri) ve ölümler 50.260 (kombine kolon ve rektum kanseri) tahmin edilmektedir. Kolorektal kanser tarama testlerine erişim ve kullanımın artırılmasıyla kolorektal kanserin erken teşhisinde ve önlenmesinin önemli ilerlemeleri kaydedilmiştir. Son on yıldaki kolorektal kanser insidansı ve ölüm oranlarındaki büyük düşüşlerin artan kolonoskopi kullanımına bağlandığı halde, tarama önerilirse 50 yaş ve üzeri kişilerin yalnızca % 59'u, 2010 yılında mevcut yönergelerle uygun olarak kolorektal kanser testi yaptıklarını Amerikan Ulusal Sağlık Görüşme Anketine göre belirlendi. Kolorektal kanser insidansı ve mortalite oranları, Afrikalı Amerikalı erkeklerde ve kadınlarda en yüksektir; Insidans oranları yaklaşık % 25'ten daha yüksektir ve ölüm oranları beyazlardan yaklaşık olarak % 50 daha fazladır (URL-1,2014).

Kolon kanseri bağırsağa lokalize edildiğinde oldukça tedavi edilebilir ve çoğu kez iyileştirilebilir bir hastalıktır. Cerrahi müdahale başlıca tedavi şeklidir ve hastaların yaklaşık %50'sinde tedaviyle sonuçlanmaktadır. Cerrahi müdahaleyi takiben hastalığın tekrarlanması büyük bir sorun olup çoğunlukla ölüme neden olmaktadır (URL-1,2014).

Kolon kanseri üzerinde Schiff bazı metal kompleksleri antitümör aktiviteye sahiptir. Schiff bazları, aldehit ve keton bileşiklerinin primer aminlerle reaksiyonundan elde edilen kondenzasyon ürünleridir. Reaksiyon sonunda oluşan C=N çift bağına, azometin bağı denir. Schiff bazlarının biyolojik aktiviteleri *in vitro* olarak birçok çalışmaya konu olmuştur. Ligandın yapısı ve konformasyonu ile koordinasyon bileşiklerindeki merkez atomunun redoks potansiyellerinin bu tür bileşiklerin biyolojik aktivitelerini etkilediği belirtilmektedir (Durackova vd., 1999). Bu gibi çalışmalar daha aktif komplekslerin sentezini veya doğal biyokoordinatif bileşiklerin davranışını anlamaya yardımcı olacaktır.

Schiff bazları ve metal kompleksleri çeşitli farmakolojik aktivitelerinden dolayı kimya, biyoloji ve farmakoloji bilim dallarında büyük ilgi görmektedir (Liberta and West, 1992). Schiff bazlarının ve metal komplekslerinin antimikrobiyal (Fioravanti vd., 1996), antitümör (Yang vd., 2000), antiviral (Das vd., 1999), antineoplastik (Sur vd., 1990),

özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, Schiff bazı bileşiklerinin ve Cu(II) komplekslerinin, lipid peroksidasyonunu engelleyerek antioksidatif aktivite gösterdiği de bildirilmektedir (Pires dos Santos vd., 1998).

Schiff bazı türevlerinin DNA ve RNA sentezini inhibe edici etkilerinin olduğu ileri sürülmektedir (Cory vd.,1995). Bu etki onların ribonükleotit redüktaz (RR) enzimini inhibe etmelerinden kaynaklanmaktadır (Cory vd., 1985). Schiff bazlarının bilim çevrelerinde gördüğü ilgi ve pratik hayatımız açısından önemi günden güne artmaktadır. Son yıllarda sıvı kristal teknolojisinde kullanılabilecek pek çok Schiff bazı bulunmuştur (Huili and Chang, 1990). Özellikle son on yılda N_2O_2 dört dişli Schiff bazlarının metal şelatlarına olan ilgi bu komplekslerin değişik uygulama alanlarından dolayı artmıştır (Huili and Chang, 1991). Bunun sebebi Schiff bazı metal şelatlarının molekül yapılarıdır. Bundan başka elektron çekici grup içeren ligandların metal komplekslerinin biyolojik aktivitelerinin fazla olduğu, bütün bakır komplekslerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği, özellikle hidroksi süstitüe Schiff bazı ve komplekslerinin daha fazla aktivite gösterdiği bulunmuştur (Gaber and Issa, 1989). Ayrıca bazı Schiff bazı kompleksleri değişik uygulama alanları bulmaktadır. Örneğin; platin komplekslerinin antitümör aktivite göstermesi (Reddy and Lingappa, 1994), kobalt komplekslerinin oksijen ayrılması ve taşınması reaksiyonları için, oksijen taşıyıcı model olarak kullanılması (Kuduk, 1994; Chen vd., 1989; Isse vd., 1991), fenollerin (Felicio vd., 2001) ve olefinlerin (Eichhorn vd., 1997) oksidasyonu gibi katalitik reaksiyonlarda kullanılması, Mn ve Ru komplekslerinin suyun fotolizini katalizlediği (Salman vd., 1991), demir komplekslerinin katodik oksijen indirgenmesinde katalizör olarak kullanıldığı bilinmektedir (Gaber and Issa, 1989). Schiff bazı komplekslerinin geçiş metal iyonlarıyla yaptıkları komplekslerin bazı endüstriyel ve biyokimyasal olaylarda göstermiş oldukları katalitik aktivite de oldukça ilgi uyandırmıştır (Xu vd., 1989; Wu vd., 2001).

Üç dişli ligant olarak fonksiyon gösteren Schiff bazı metal komplekslerinin bakır(II), kobalt(II) ve nikel(II) komplekslerinin ‘Enlirch Ascites Carcinoma’ virüsüne karşı anti kanser aktivitesinin oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir (Zishen vd., 1990). Bir diğer çalışmada salisil aldehit, 2-furaldehit ve fenilendiamin türevi Schiff bazının platin (II) kompleksleri sentezlenmiştir. Sentezlenen serbest ligand ve bunların platin komplekslerinin bazı bakteri türlerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir ve sonuçta platin (II) komplekslerinin serbest ligandlara göre mikroorganizmalara karşı daha yüksek engelleyici aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Gaballa vd., 2007).

Schiff bazından türetilen p-hidroksifenilamin ve o-hidroksifenilamin ligandları ve bunların Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) ve Zn(II), metalleriyle komplekslerinin bazı bakteri ve mantar türlerine karşı antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Sonuçta metal komplekslerin organik ligandlardan daha fazla sayıdaki bakteri türüne karşı antibakteriyel etki gösterdiği belirtilmiştir (Mohamed, 2006). Sülfonamid içeren Schiff bazının selenyum(IV) ve Te(IV) komplekslerinin farmakolojik çalışmalar sonunda biyolojik aktiviteyi artırdığı belirlenmiştir (Rudzinski vd., 1982).

Bazı Schiff bazı hidrazon türevlerinin, La(III) ve Eu(III) metal komplekslerinin antitümör aktivite gösterdiği ve L₁₂₁₀ lösemi hücresine karşı La kompleksinin % 87.1 Eu kompleksinin % 78.5 oranında antiproliferatif etki gösterdiği belirlenmiştir (Yang vd., 2000).

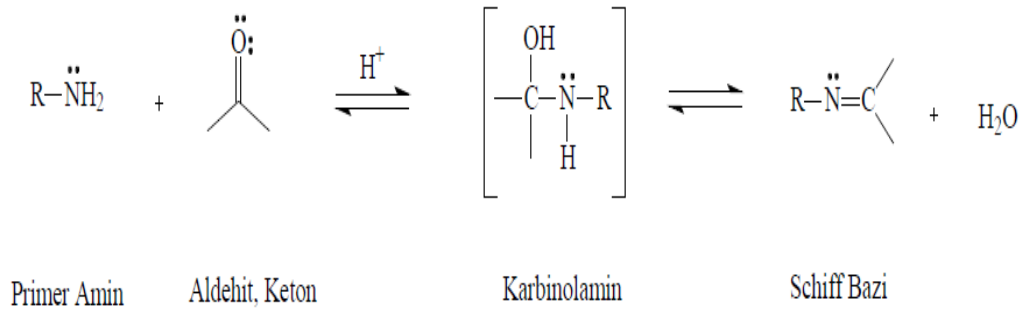
1.1. Çalışmanın Amacı

Schiff bazları primer aminler ile karbonil bileşiklerinin reaksiyonundan elde edilmektedir. Çalışmamızın amacı hidroksiüre türevi Schiff bazı metal komplekslerinin (L-Cd, L-Zn, L-Cu) *in vivo* ve *in vitro* ortamda kolon kanser hücresi üzerindeki antitümör özelliklerini incelemektir. Burada Schiff bazı metal kompleksleri, tümörün bulunduğu yere ilave edilerek antitümör aktivitesinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

1.2. Schiff Bazlarının Sentezi

İlk imin hazırlanması Schiff tarafından 19. yüzyılda rapor edilmiştir. O zamandan beri iminlerin sentezi için çeşitli yöntemler bulunmuştur (Zheng vd., 2009). Schiff tarafından bildirilen klasik sentez, azeotropik damıtma altında bir amin ile karbonil bileşiğinin kondensasyonunu içerir (Moffett and Rabjohn, 1963). Daha sonra moleküler elekler sistemde oluşan suyu tamamen ortadan kaldırmak için kullanılır (Taguchi and Westheimer, 1971). Suyun ortadan kaldırılması için 1990'larda *in situ* yöntemi geliştirilerek tetrametil ortosilikat veya trimetil ortoformat gibi susuz ortam çözücülerini kullanılmıştır (Love and Ren, 1993; Look vd., 1995). Chakraborty ve ark. (2004) bu yöntemlerin etkisinin yüksek düzeyde elektrofilik karbonil bileşikler ve kuvvetli nükleofilik aminler kullanımına bağlı olduğunu göstermiştir. Chakraborty ve ark.(2004) son aşama olarak suyun eliminasyonu, sistemin dehidrasyonu ve aminlerle nükleofilik saldırıyı katalize etmek, aldehitlerin karbonil grubunu etkinleştirmek için Lewis asitleri veya Bronsted-Lowry maddelerinin alternatif kullanımlarını önermiştir. Schiff bazlarının

sentezi için kullanılan Bronsted-Lowry ya da Lewis asitleri örnekleri ZnCl_2 , TiCl_4 , $\text{MgSO}_4\text{-PPTS}$, Ti(OR)_4 , alümina, H_2SO_4 , NaHCO_3 , MgSO_4 , $\text{Mg(ClO}_4)_2$, H_3CCOOH , Er(OTf)_3 , $\text{P}_2\text{O}_5 / \text{Al}_2\text{O}_3$, HCl içerir (Billman and Tai, 1958; White and Weingarten, 1967; Branchaud, 1983; Armstrong vd., 1997; Liu vd., 1999; Roman and Andrei, 2001; Samec and Backvall, 2002; Baricordi vd., 2004; Chakraborti vd., 2004; Panneerselvam vd., 2005; Dalpozzo vd., 2006; Naeimi vd., 2006; Kulkarni vd., 2009).



Şekil 1.1. Schiff bazı oluşumuna ait genel reaksiyon (Baran, 2009)

1.2.1. Schiff Bazlarının Kullanım Alanları

Bu bileşiklerin ortak yapısal özelliği R ve R' gruplarının, alkil, aril, siklo alkil ya da farklı olarak yerine geçebilen heterosiklik gruplar olduğu, genel formülü $\text{RHC}=\text{NR}'$ olan azometin grubudur (Cohen, 1975). Schiff bazlarının gıda sanayi, boya sanayi, analitik kimya, kataliz, mantar öldürücü, tarım kimyasal ve biyolojik aktiviteler gibi geniş uygulamaları vardır (Genin vd., 2000; Gaur, 2003). Azometin grubu (Schiff baz) ihtiva eden bileşikler; kolayca oluşması, yüksek stabilite, farmakolojik özellikleri ve özellikle antikanser aktivitesi nedeniyle çok sayıda kimyager ve biyokimyacıları etkileyen bileşiklerdir (Chen vd., 2013; Ferlay vd., 2013; Chow vd., 2014). Schiff bazı ürünleri karbonil bileşikleriyle aminlerin yoğunlaşmasından elde edilir (Da-Silva vd., 2011). Schiff bazları malzeme kimyası (Brefuel vd., 2007), organik (Praveen vd., 2008), analitik (Cimerman vd., 1997), inorganik (Nair vd., 2012) ve biyolojik (Li and Liu, 2011) gibi birçok alanda geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. Farklı geçiş metalleri ile kararlı bir kompleks oluşturma yeteneklerinden dolayı Schiff bazları inorganik kimya için organik

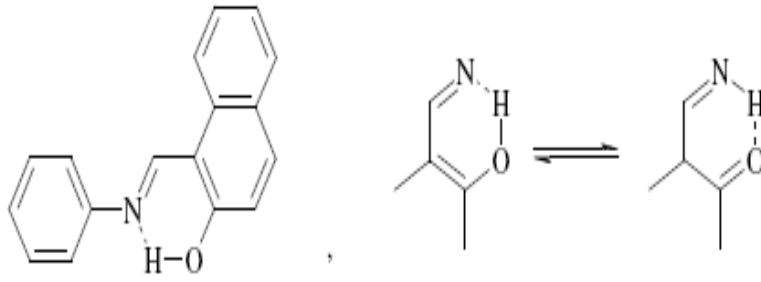
bileşiklerin çok önemli bir sınıfıdır. Bu bileşikler, aynı zamanda bir nükleofilik ekleme reaksiyonu ile çeşitli heterosiklik bileşiklerin oluşumu için ara maddeler olarak kullanılır (Sriram vd., 2006). Çoğu schiff bazları kimyasal olarak kararsız salisilaldehit/2-Hidroksi-1-naftaldehit tarafından sentezlenebilir ve totomerik içsel-dönüşümler için, hidroliz ya da iyonize türlerin meydana gelmesi gibi çeşitli denge eğilimi göstermiştir (Nazıra vd., 2000.; Bilgel vd., 2009). Bundan dolayı, Schiff bazlarının başarılı bir uygulama olması için onların özellikleri ile dikkatli bir çalışma gerekir.

1.2.2. Schiff Bazlarının Özellikleri

Azometin bileşiğinin kararlılığını artırmak için azometin grubunda bulunan azot atomuna elektron salıcı bir aril veya alkil grubu bağlanması gerekmektedir. Aril ya da alkil süstitüentini taşıyan Schiff bazlarına göre hidrolize karşı çok daha dayanıklı olan oksimlerin azot atomunda –OH taşımasından, semikarbazonlar ve fenilhidrazonun ise -NH taşımasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca pH seviyesinin düşük olduğu durumlarda kendisini oluşturan karbonil ve amin bileşiklerine ayrılır (Pratt and Kamlet, 1961).

Hızlı bir şekilde gerçekleşen reaksiyon çift yönlü olmakla birlikte denge genel olarak hissedilmektedir. Reaksiyonun tek yönlü olması ise azot atomunda en az bir tane eşleşmemiş elektron içeren elektronegatif atom bulunduran aminlerin (hidroksilamin, semikarbazit, hidrazin vb.) bulunduğu durumda oluşmaktadır. Sonuç olarak yüksek bir verimle izole edilebilmesi reaksiyon ürününün kolay hidrolize olmamasından kaynaklanmaktadır (Pratt and Kamlet, 1961).

Schiff bazlarının daha çok susuz ortamlar da elde edilmesinin sebebi ise hidrolize yatkın olmalarından kaynaklanmakla birlikte azeotrop oluşturan bir çözücü yardımı ile reaksiyon sonucunda ortaya çıkan su ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Chearetti ve ark. (2004) tarafından Schiff bazlarında bulunmakta olan molekül içi hidrojen bağları ile ilgili olarak, polar çözücülerin molekül içi hidrojen bağı oluşturmaları ve molekül içi hidrojen bağı açılmalarının mümkün olduğunu açıklamıştır (Şekil 1.2.). Naftalin ve fenantrolin türevleri burada esas olarak örneklendirilmiştir. Bu moleküllerin özellikle çözücü ve sıcaklık değişimlerinde NH/OH tautomerik dengesinin önemli oranda etkilendiği belirtilmiştir (Patai, 1970).



Şekil 1.2. Bazı Schiff bazlarında görülen molekül içi hidrojen bağları (Patai, 1970).

1.2.3. Schiff Bazlarının Biyolojik Aktiviteleri

Schiff bazları çeşitli uygulamaları ile biyolojik sistemlerde önemli bir rol oynamaktadır. Schiff bazları antikanser (Desai vd., 2001; Przybylski vd., 2008; Sinha vd., 2008), antibakteriyel (Karthikeyan vd., 2006; Przybylski vd., 2009; Al-Kahraman vd., 2010; Amin vd., 2010; Ronad vd., 2010; Vukovic vd., 2010; Abdel Aziz vd., 2012), antifungal (Al-Kahraman vd., 2010; Panneerselvam vd., 2005; Saravanan vd., 2010; Vukovic vd., 2010), antiviral (Jarrahpour vd., 2007) ve diğer biyolojik performanslara ilave olarak antiparazitik ajanlar (Al-Kahraman vd., 2010) olarak hareket ederler (Vicini vd., 2003; Odabasoglu vd., 2007).

Schiff bazları antiviral, antifungal, antiparazit, antibakteriyel, anti-inflamatuar, antitümör, anti-HIV ve antikanser gibi biyolojik faaliyetlerin geniş spektrumuna ek olarak (Shelley vd.,2000; Toyota vd., 2001) tıbbi, biyolojik ve kataliz uygulamaları gibi farklı uygulamalar alanlarında çok sayıda kullanılmaktadır (Mohamed vd., 2009; Liu vd.,2009). Ayrıca, Schiff bazı bileşikleri biyolojik sistemlere yapısal benzerliğinden dolayı enzimatik işlemlerden enzimatik reaksiyonlar veya inhibitörler önemli bir ara ürün olarak kullanılabilir (Chattopadhyay vd., 2009).Genel olarak, geçiş metallerinin canlı organizmada önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca Schiff-baz ligandları ile kompleksleri serbest ligandlarla karşılaştırıldığında yüksek antikanser etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir (Robertazzi vd., 2007). Özellikle, Schiff baz ligandlarının dört dişli komplekslerinin (N₂O₂) geçiş metalleri ile (örneğin, manganez, bakır ve nikel gibi) anti-bakteriyel, anti-mantar ve sitotoksiste etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur (Bales vd., 2002; Nath and Saini, 2011; Serbest vd., 2009). Geçiş metali komplekslerinin nükleik asit ile etkileşebildiği (araya ilave olarak, oluk bağlayıcı veya elektrostatik çekim) rapor

edilmiştir (Barve vd., 2006; Da Silveira vd., 2008). Bakır kompleks bileşiklerinin en çok metalik türlerinden biri olduğu bakır bileşiklerinin, kanser hücresi zarının seçici geçirgenliğinden dolayı geniş antikanser aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır (Metcalf and Thomas, 2003; Jiao vd., 2005).

1.2.3.1. Anti-Malaryal Aktivite

Sıtma hala ciddi bir halk sağlığı sorunlarına neden olan ihmal edilmiş bir hastalıktır. Sıtma şu anda Afrika, Latin Amerika, Asya, Okyanusya ve genelinde 100'den fazla ülkede bulunur. İnsanda sıtmaya özellikle Plasmodium'un dört türü sebep olur (P. falciparum, P. vivax, P. ovale ve P. malariae). Araştırmaya göre bu hastalığı tedavi etmek veya önlemek için yeni ilaçlar, aşılar ve böcek ilaçları açık bir şekilde önceliklidir. Schiff bazlarının anti-sıtma maddelerinin tasarımı için ilgi çekici parçaları olduğu gösterilmiştir (Rathelot vd., 1995).

1.2.3.2. Antibakteriyel Aktivite

Bulaşıcı hastalıklara bağlı ölüm oranındaki artış, antibiyotiklere çoklu direnç gösteren bakterilerle doğrudan ilişkilidir. Tedavilerin etkili olmaması bu sorunun ana nedenidir (Baquero, 1997; Alekshun and Levy, 2007).Yeni antibakteriyel maddelerin geliştirilmesi ve daha etkili mekanizmalar için kesinlikle acil tedaviye ihtiyaç vardır (Rice, 2006). Schiff bazıları gelecek vadeden antibakteriyel ajanlar olarak işaret edilmiştir. 5-kloro-salisilaldehit ve primer aminlerin yoğunlaşmasından türetilen Schiff bazlarının bir dizi sentezi ve antimikrobiyal aktivite gösterdikleri son zamanlarda rapor edilmiştir (Shi vd., 2007). Schiff bazı türevlerinden 5-kloro-salisilaldehit değerlendirilen bakteri türlerinin en az birine karşı en aktif olduğu gözlenmiştir.İzatin türevi Schiff bazlarının da antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Pandeya vd., 1999).

1.2.3.3. Antifungal Aktivite

Mantar enfeksiyonları genellikle yüzeysel değildir; aslında sistemik mantar enfeksiyonlarının hayatı tehdit eden önemli artışı rapor edilmiştir (Sundriyal vd., 2006). Bunun temel nedeni, ilerleyen yaş, önemli cerrahi, immünsüpresif tedavi olanlar da dahil olmak üzere risk altındaki hasta sayısı edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AİDS), kanser tedavisi, katı organ ve hematopoetik kök hücre naklidir (Nucci and Marr, 2005). Antifungal ajanların daha etkili olduğu araştırmalarda ve gelişmelerde bazı schiff

bazılarının umut verici antifungal maddeler olduğu bilinmektedir. Antibakteriyel aktivite için olduğu gibi, doğal ürün Schiff bazları türevi, yeni mantar öldürücü maddelerin tasarımı için ümit vericidir.

1.2.3.4. Antiviral Aktivite

Aşıların kullanımı çiçek hastalığı, çocuk felci ve kızamıkçık gibi viral patojenlerin ortadan kaldırılmasına neden olabilir. Ancak virüse bağlı ve hepatit C insan immün yetmezlik hastalıkları aşı gelişimine engel olmuştur (De Clercq, 2002). Viral hastalıklar bağışıklık yetersizliği olan hastalarda hayatı tehdit eder ve hızlı bir tedavi bu sorunun üstesinden gelmek için gereklidir. Viral enfeksiyonlar için birçok tedavi seçenekleri olmasına rağmen, şu anda mevcut antiviral maddelerin mutasyon oranı yüksek virüslerden dolayı henüz tam olarak etkin olmadıkları düşünülmektedir. Son zamanlarda Sriram ve arkadaşları (Sriram vd., 2006) abakavir türevi Schiff bazlarının sentezini ve antiviral aktivitesini rapor etmişlerdir. Bu bileşikler abakavir ön ilaçlarının yeni serileridir. Abakavir ters transkriptaz aktivitesini inhibe edebilen bir nükleozid analogudur. İnsan bağışıklık eksikliği virüsü (HIV) ve AIDS tedavisinde kullanılır ve Ziagen (GlaxoSmithKline) ticari ismi altında temin edilebilir.

1.2.3.5. Antikanser Aktivite

Kanser ölüme yol açan bir hastalıktır. İnsan vücudunda 200'den fazla kanser türleri rapor edilmiştir. Kumarin ve pirazol aldehidten elde edilen Schiff bazları, ılımlı bir antikanser aktivite göstermiş ve kanser hücrelerine karşı test edilmiştir (Ali vd., 2013). Ayrıca, bir başka çalışmada mono ve bis schiff bazlarının beş kanser hücrelerine karşı etkileri rapor edilmiştir (Sondhi vd., 2012).

1.2.3.6. Antioksidan Aktivite

Yaşlanma insan yüzünde belirgin bir olgudur. İnsan vücudunda reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi zamanla artar ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok fizyolojik bozukluklara yol açar. Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri ROS üretiminde önemli bir rol oynar ve bu nedenle antioksidan özellikleri gösterebilir (Li vd., 2013). Son zamanlarda kalay metal kompleksleri ve sinamaldehit (Sharma vd., 2013) metoksil türevi doğal fenilpropan schiff bazlarının antioksidan aktiviteleri için rapor edilmiştir (Ramirez-Jimenez vd., 2013).

1.2.3.7. Anti-İnflamatuar Aktivite

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ağrı tedavisi için kullanılır ve birçok fizyolojik etkinlikleri içeren prostaglandin (PG) üretimini inhibe ederek onların işlevlerini yapmaktadır (Smith vd., 1998; Warner vd.,1999). Bazen, bu NSAID'ler prostaglandin biyosentezine katılan enzimin hedefi değildir; bu nedenle, özellikle izozimin daha hedefli saldırısı için yeni etkili moleküller gereklidir. Bu nedenle, Schiff bazlarından türetilmiş 2-(2,6-dikloroanilin) (Bhandari vd., 2008) ve 4-amino-1,5-dimetil-2-fenil-pirazol-3-on'un mükemmel anti-inflamatuar aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Alam vd., 2012). Ayrıca, aldoz grubu ihtiva eden Schiff bazlarının geçiş metali komplekslerinin anti-inflamatuar aktiviteleri rapor edilmiştir (Iqbal vd., 2013).

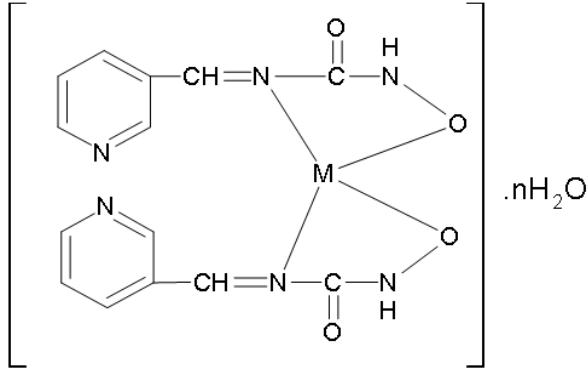
Son yıllarda, Schiff bazları ve bunların metal kompleksleri önemli derecede biyolojik ve farmakolojik uygulamalara bağlı olarak artmaktadır (Rao vd., 2007). Schiff bazları biyolojik aktivitelerinden başka sensör (Fu vd.,2011; Kimmel vd.,2012) elektrodları, enerji depolama aygıtları, güneş pilleri (Tian vd., 2011) ve çevresel sensör gibi birçok uygulama için kullanılır (Habibi vd., 2012). Schiff bazları, farklı heterosiklik gruplar ihtiva eder ve schiff bazları organik kimyada önemli bileşik sınıfıdır. Buna ek olarak Schiff bazı ağır metal algılama ve çevre kirleticinin yok edilmesi için kullanılabilir. Schiff bazları iyi spektrofotometrik ve florometrik ajanlardır (Billman and Tai,1958). Schiff bazı ligandları hassasiyet ve seçiciliği artırmak için optik ve elektrokimyasal sensör ve benzer şekilde pek çok kromatografik yöntemler kullanılır (Lawrence and Frei, 1976; Valcarcel, 1994; Spichiger-Kelle, 1998). Schiff bazı ligandlarının azometin bağı oluşturduğu primer aminlerin ve karbonil bileşimlerinin yoğunlaşma reaksiyonları kolay sentezlenebilir ve schiff bazı ligandlarının spektroskopik özelliklerinin varyasyonu kullanılarak ya da karmaşık oluşum reaksiyonları (aminler, karbonil bileşikleri ve metal iyonlarının tayini) olarak kullanılabilir.

2. MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada, Schiff bazları metal kompleksleri Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde sentezlenmiştir, Hayvan denemesi FÜDAM merkezinde ve *in vitro* denemeleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji bölümü hücre kültür laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

2.1. Kullanılan Kimyasal Bileşikler

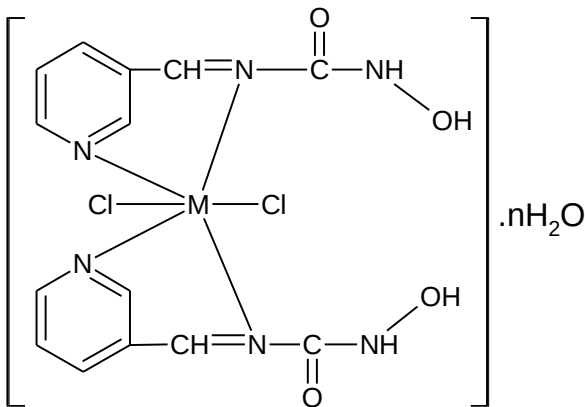
Çalışmalarda kullanılacak hidroksiüre türevi Schiff bazları metal kompleksleri daha önce sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir (Keleştimur, 2010). Maddelerin yapısı aşağıdaki gibidir.



M: Cd Cu

n: 2 3

Şekil. 2.1. Cd ve Cu kompleksinin yapısı (Keleştimur, 2010).



M: Zn

n: -

Şekil. 2.2. Zn kompleksinin yapısı (Keleştimur, 2010).

2.2. In Vitro Çalışmalar

2.2.1. Kimyasallar ve Ajanlar

Fetal calf serum (FCS) ve penisilin-streptomisin Biological Industries'den (İsrail), NaCl, NaOH, dimetilsülfoksit (DMSO) ve HCl Merck'ten (Dormstadt, Almanya) satın alındı. Kullanılan diğer kimyasallar ve medyumlar, Sigma–Aldrich'ten (St. Louis, MO, USA) sağlandı. Deneylerin tüm safhalarında bi-distile su kullanıldı. Test edilecek kompleksler DMSO'da çözülerek son derişimleri 5, 10 ve 20 μ M olacak şekilde hücre ortamına ilave edildi.

2.2.2. Hücre Kùltürleri

HT 29 hücreleri Orta Doğu Teknik Üniversitesi Biyoloji Bölümünden (Ankara) temin edildi. Çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakùltesi Fizyoloji Anabilim Dalı Moleküler Araştırmalar Laboratuvarında yapıldı. Bütün hücreler 25 cm² kùltür flasklarında, RPMI-1640 medyum (içerisine %10 FCS, 100U/ml penisilin ve 0.1mg/ml streptomisin ilave edilerek hazırlanan) ile beslendiler. Karbondioksitli (%5 CO₂) inkübatörde, 37 °C'de ve nemli ortamda tutulan hücrelerin medyumları haftada iki defa değıştirildi. Hücreler konfluent olduğunda, tripsin-EDTA solüsyonu kullanılarak flasklardan sökùldü ve 96 kuyucuklu plaklara aktararak 3-(4,5-dimetiltiazol–2-il)-difeniltetrazoliumbromid (MTT) analizlerinde kullanıldı.

2.2.3. Test Ajanları ile Muamele

Test edilecek komplekslerin 5, 10 ve 20 μ M'lık dozları ve aynı miktarlarda çözücü (DMSO) hücrelerin içinde bulunduğu kuyucuklara ilave edildi ve karbondioksit inkübatöründe (NuairCo, Plymouth, MN, ABD) 24 saat süreyle 37°C de inkübasyona bırakıldı. Inkübasyonlar sonrasında hücrelerin canlılık oranı hemositometrede % 0.4 tryphanblue kullanılarak belirlendi. Canlılık oranı %90'ın altında olduğu durumlarda deneylere başlanmadı.

2.2.4. MTT Assay

Sitotoksik etkiler, sitotoksitenin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan enzimatik test yöntemlerinden biri olan MTT yöntemi ile belirlendi. Bu yöntem, MTT boyasının tetrazolium halkasını parçalayabilmesi ilkesine dayanmaktadır. Bu yöntemde, MTT canlı hücrelere aktif olarak absorbe olur ve reaksiyon mitokondriyal süksinat dehidrogenaz tarafından katalize edilerek mavi-mor renkli, suda çözünmeyen formazana indirgenir. Formazan oluşumu, yalnızca aktif mitokondrinin bulunduğu canlı hücrelerde görülmektedir. Bu da hücre canlılığının bir belirtisi olarak kabul edilir ve spektrofotometrik olarak belirlenen değer, yaşayan hücre sayısı ile ilişkilendirilir. Steril PBS içerisinde hazırlanan stok MTT solüsyonundan, 0,5 mg/mL MTT çalışma solüsyonu hazırlandı ve 96 kuyucuklu plaklara ilave edildi. İnkübatörde 37°C de 3 saat bekletildikten sonra plakalardaki hücrelerin optik dansiteleri, ELISA cihazında (Synergy HT ABD) 550nm dalga boyunda okutuldu. Kontrol kuyucukları okutularak, elde edilen absorbans değerlerinin ortalaması alındı ve bu değer %100 canlı hücre olarak kabul edildi. Çözücü ve ajan uygulanan kuyucuklardan elde edilen absorbans değerleri, kontrol absorbans değerine oranlandı ve yüzde canlılık olarak kabul edildi. MTT denemeleri farklı günlerde on kez tekrar edildi.

2.3. *In Vivo* Çalışmalar

Çalışma Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK) onayı alındıktan sonra (Tarih:05.11.2014, Toplantı Sayısı:2014/22, Karar No:204)standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yürütüldü. Deneylerde kullanılan Wistar albino cinsi ratlar, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezinden (FÜDAM) temin edildi. Ratlar, 22 ±2°C sıcaklıkta, %55 ±5 nisbi nem bulunan havalandırma sistemine sahip bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi.

Deneysel çalışmalarda ortalama ağırlıkları 200-250 gr olan, 2 aylık yaşta toplam 35 adet Wistar albino cinsi erkek rat kullanıldı. Bu amaçla, ratlar her grupta 7 hayvan bulunacak şekilde beş gruba ayrıldı. (i) Azoksimetan + (Yağ + DMSO) grubu (AOM + (Yağ + DMSO)): Azoksimetan (AOM) enjeksiyonu yapılan ve 25 mg/kg CA dozunda Yağ+DMSO verilen grup;(ii) Azoksimetan + Cis-15 grubu (AOM + CİS15): Azoksimetan (AOM) enjeksiyonu yapılan ve 15 mg/kg CA dozunda cis-15 verilen grup; (iii)

Azoksimetan + L-Cd grubu (AOM+ L-Cd): Azoksimetan (AOM) enjeksiyonu yapılan ve 25 mg/kg CA dozunda L-Cd verilen grup; iv) Azoksimetan + L-Cu grubu (AOM + L-Cu): Azoksimetan (AOM) enjeksiyonu yapılan ve 25 mg/kg CA dozunda L-Cu verilen grup;(v)Azoksimetan+ L-Zn grubu (AOM+ L-Zn): Azoksimetan (AOM) enjeksiyonu yapılan ve 25 mg/kg CA dozunda L-Zn verilen gruptur. Tüm test maddeleri DMSO’da çözüldükten sonra mısır özü yağında seyreltildi ve son derişim 1 mL’de 25 mg/kg olacak şekilde deri altı enjeksiyonlar yapıldı. Kontrol grubuna ise aynı oranda DMSO içeren yağlı karışımdan yine 1 mL deri altı enjekte edildi. Araştırma 28 hafta sürdü.

Azoksimetan (AOM) enjeksiyonu 3 defa (haftada bir kez) subkutan (derialtı) yapıldı. AOM, ratlara 15 mg/kg canlı ağırlığı (CA) dozunda enjekte edildi. (Thirupurasundari vd.,2009). Daha sonra hayvanlarda tümör oluşumu için 5 ay beklenildi ve tümör oluşumu takip edildi. Bu amaçla her gruptan 2 hayvan kesilerek makroskobik ve mikroskobik olarak incelendi ve tümör oluşumu gözlemlendi. Bunu takiben cisplatin (15 mg/kg CA) ve Schiff bazı metal komplekslerinin(L-Cd, L-Zn,L-Cu) tedavici edici etkisini belirlemek için kompleksler 25 mg/kg CA dozunda 2 ay boyunca 0., 3., 6., 9... günlerde hayvanlara deri altı olarak verildi.

Çalışma süresi içinde ölen hayvanların patolojik incelemeleri yapılarak kaydedilmiştir. Araştırma sonunda hayvanlar anestezi altında dekapite edilerek kolorektal dokular alındı ve dokulardan kesitler ve bloklar hazırlanıp, tümörün insidansı, hacmi ve yayılımı histopatolojik olarak incelendi. Makroskobik tümörler alınıp % 4’lük paraformaldehit solüsyonunda fiksede edilerek ışık mikroskobunda incelendi.

2.3.1. Histopatolojik İnceleme

Ötenaziye takiben karın boşluğu açılan sıçanlarda, rektum sınırından başlayarak 10 cm’lik kolon bölümünden 2’ şer cm uzunluğunda alınan doku örnekleri, 48 saat % 10’luk tamponlu nötral formalin solüsyonunda tespit edildi. Bilinen klasik doku takip işlemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Bloklardan 5 µm kalınlığında ve 300 µm’lik aralıklarla alınan seri kesitler Hematoxylin Eosin (HE) ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi.

2.4. İstatistiksel Analizler

Grupların normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi yapıldı. Varyansların homojenliği, Levene testi ile analiz edildi. Tek yönlü varyans analizi sonrası varyansların homojen olmadığı gözlemlendi ve çoklu karşılaştırmalar için Tamhane T2 testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. Deneysel çalışmalar sonunda elde edilen veriler, antitümör özellik için One- way Anova analizi, Tukey testi yapıldı. Bu çalışmadaki bütün istatistiksel analizler SPSS/PC paket programı kullanılarak yapıldı.



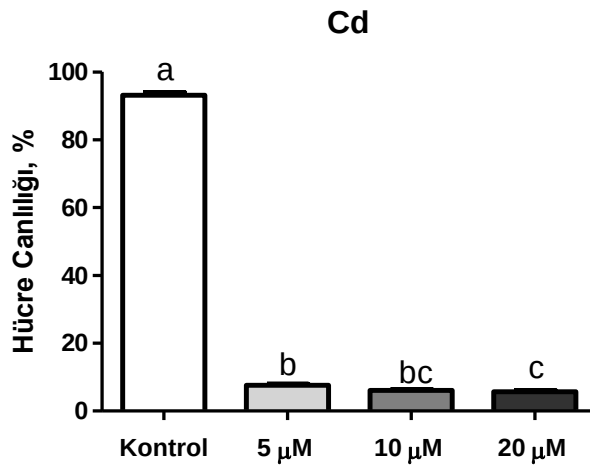
3. BULGULAR

In vitro bulgular, Cd hücre canlılığı düzeyleri Şekil 3.1.1.1’de, Zn hücre canlılığı düzeyleri Şekil 3.1.2.1’de, Cu hücre canlılığı düzeyleri Şekil 3.1.3.1’de ve cisplatin hücre canlılığı düzeyleri Şekil 3.1.4.1’de gösterilmiştir. Ayrıca, Tablo 3.1.4.1’ de Schiff bazı Cd, Zn, Cu kompleksleri ve cisplatin hücre canlılığı ortalama değerleri gösterilmiştir. *In vivo* bulgular makroskopik Şekil 3.2.1 ve histopatolojik Şekil 3.2.2.1-9 ve Tablo 3.2.2 olarak iki ayrı şekilde gösterilmiştir.

3.1. *In Vitro* Bulgular

3.1.1. Cd Hücre Canlılığı Düzeyleri

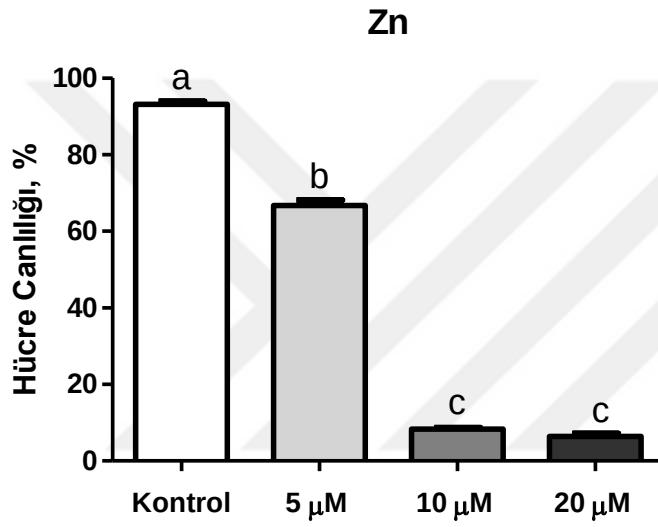
Bu çalışmada insan kolon kanseri hücresindeki Schiff bazının Cd kompleksinin hücre canlılığı düzeyleri Şekil 3.1.1.1’de gösterilmiştir. Şekil 3.1. ’de yer alan düzeylere bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($P < 0.0001$). Cd düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 5 μM , 10 μM ve 20 μM doz uygulanmış gruplarda anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir ($P < 0.05$). Bu düşüş oranı kontrol grubu ile 5 μM grubu arasında %92 iken, kontrol grubu ile 10 μM ile 20 μM arasında % 94 oranındadır ($P < 0.0001$). Bu bulgular doğrultusunda Cd’un insanlardaki kolon kanser hücreleri üzerinde etkisinin olduğu söylenebilir.



Şekil 3.1. Kolon kanser hücresi Cd hücre canlılığı düzeyleri (a-c Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0.0001$)).

3.1.2. Zn Hücre Canlılığı Düzeyleri

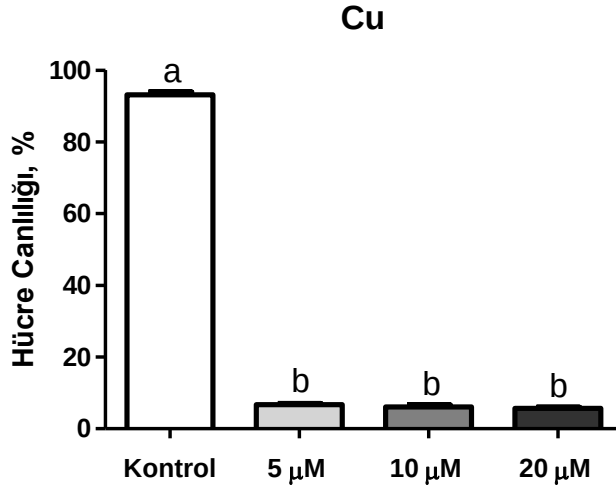
Çinkonun hücre canlılığı düzeyleri Şekil 3.2.'de gösterilmiştir. Zn düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 μ M olan grupta anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir ($P < 0.05$). Kontrol grubu, 10 μ M ve 20 μ M olan gruplarla karşılaştırıldığında ise düşüş oranları sırasıyla %91 ve %93 olmakla birlikte şekilde de görülmektedir. Şekil 3.1.2.1'de yer alan düzeylere bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($P < 0.0001$).



Şekil 3.2. Kolon kanser hücresi Zn hücre canlılığı düzeyleri (a-c Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0.0001$)).

3.1.3. Cu Hücre Canlılığı Düzeyleri

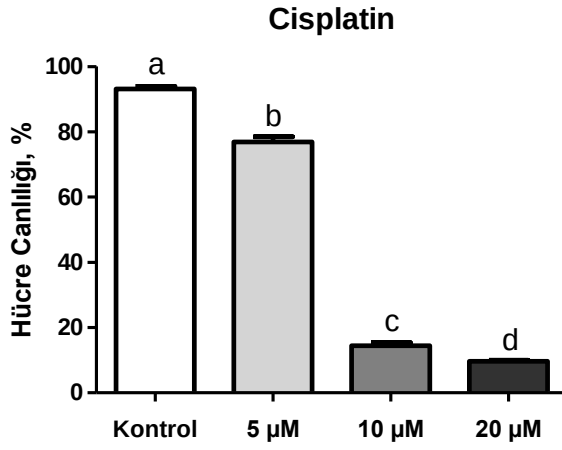
Schiff bazı komplekslerinden biri olan bakırın kolon kanser hücresindeki hücre canlılığı düzeyleri Şekil 3.3.'de gösterilmiştir. Kontrol grubu 5 μ M, 10 μ M ve 20 μ M olan gruplarla karşılaştırıldığında kolon kanser hücresi canlılık oranının %93 oranında düştüğü görülmektedir ($P < 0.0001$).



Şekil 3.3. Kolon kanser hücresi Cu hücre canlılığı düzeyleri. (a-b Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0.0001$)).

3.1.4. Cisplatin Hücre Canlılığı Düzeyleri

Kolon kanser hücresindeki cisplatinin hücre canlılığı düzeyleri Şekil 3.4.'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 µM doz verilen grupta %17 düşüş, 10 µM doz verilen grup ile karşılaştırıldığında %84 oranında düşüş, 20 µM doz verilen grup ile karşılaştırıldığında ise %90 oranında bir düşüş olduğu gözlemlenmiştir ($P < 0.0001$). Bu bulgular doğrultusunda Cisplatin 'in insanlardaki kolon kanser hücreleri üzerinde etkisinin olduğu söylenebilir.



Şekil 3.4. Kolon kanser hücresi cisplatin hücre canlılığı düzeyleri (a-d Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0.0001$)).

Tablo 3.1. Schiff bazı Cd, Zn, Cu kompleksleri ve cisplatin hücre canlılığı düzeyleri

Hücre Canlılığı	Gruplar				P değeri
	Kontrol	5 µM	10 µM	20 µM	
Cd	93.14±0.78 ^a	7.60±0.36 ^b	6.05±0.26 ^{bc}	5.65±0.36 ^c	0.0001
Zn	93.14±0.78 ^a	66.74±1.44 ^b	8.31±0.36 ^c	6.37±0.30 ^c	0.0001
Cu	93.14±0.78 ^a	6.69±0.36 ^b	6.08±0.19 ^b	5.72±0.26 ^b	0.0001
Cisplatin	93.14±0.78 ^a	76.88±1.64 ^b	14.44±0.93 ^c	9.65±0.33 ^d	0.0001

a-d Aynı satırda farklı harfi taşıyan gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır. $P < 0.05$
Veriler ortalama ve standart hata olarak sunulmuştur.

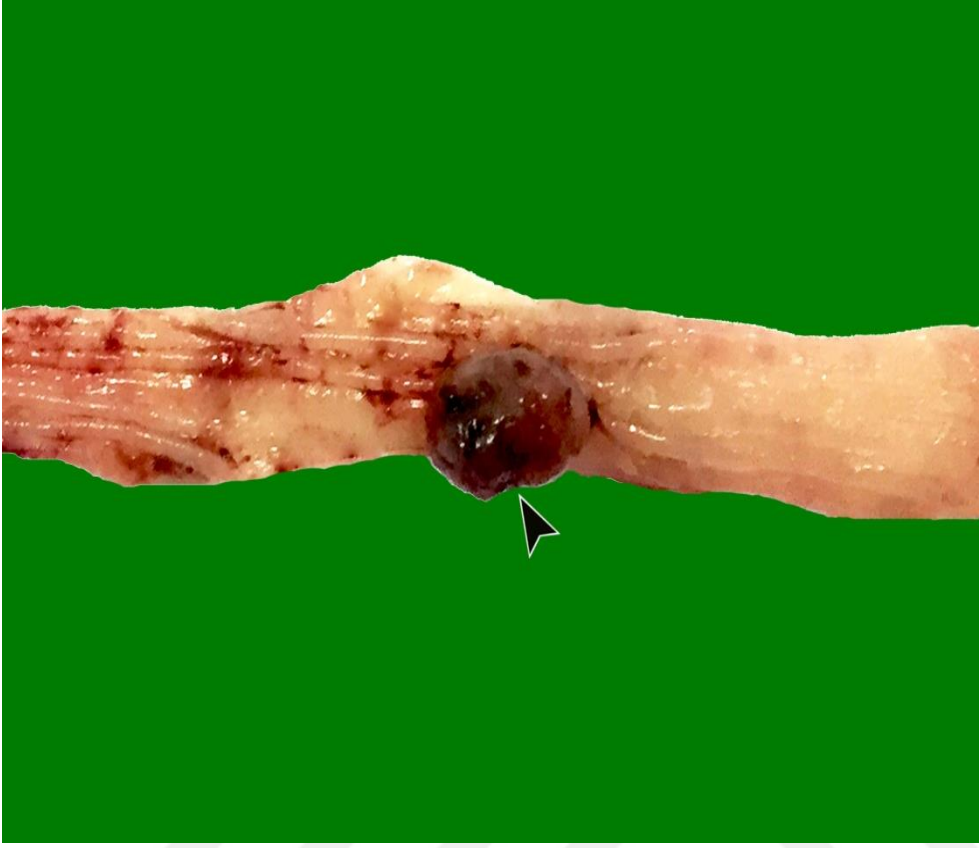
3.2. *In Vivo* Bulgular

3.2.1. Makroskopik Bulgular

Deney süresinin bitiminde sıçanlar, ketamin-xylazine (50mg/kg-15mg/kg) anestezi ile öldürüldü. Daha sonra abdominal kavite açılarak kolon mukozasında kitle oluşumu incelendi. Pozitif kontrol (Yağ + DMSO) grubunda 2 hayvanda, deneme gruplarında ise LCd ve LZn gruplarında sırasıyla 1 ve 2 hayvanda makroskopik olarak kolon mukozasında kitleye rastlandı. LCu ve Cisplatin tedavi gruplarında kolon mukozasında herhangi bir kitle oluşumu gözlenmedi. Çıkarılan kalın bağırsak makroskopik olarak incelendiğinde, lezyonların proksimal veya distal kolona yerleştikleri ve daha çok polip tarzında oldukları gözlemlendi (Şekil 3.6).



Şekil 3.5. Kolon mukozasının makroskopik görünümü.



Şekil 3.6. Distal kolon mukozasındaki kitlenin makroskopik görünümü.

3.2.2. Histopatolojik Bulgular

Yapılan histopatolojik incelemede lezyonlar, hafif displazi, şiddetli displazi ve adenokarsinom olmak üzere üç gruba ayrıldı ve Tablo 3.2'de özetlendi. Mikroskopik olarak; kontrol grubu sıçanlarda herhangi bir lezyon gözlenmedi (Şekil 3.7.). Deneme gruplarındaki tüm hayvanlarda % 100 oranında kolon mukozası epitelinde hafif displazi tespit edildi (Şekil 3.8). Şiddetli displazi LCu grubu dışındaki diğer deneme gruplarında (Şekil 3.9; Şekil 3.10.); adenokarsinom ise Cis-15 ve LCu hariç diğer deneme gruplarında gözlemlendi (Şekil 3.11.). Deneme gruplarında saptanan adenokarsinomlar, invazyon durumuna göre noninvaziv ve invaziv karsinom olarak değerlendirildi. Sadece Yağ+DMSO grubunda 3 hayvanda invaziv tipte adenokarsinom tespit edildi (Şekil 3.12; Şekil 3.13). Bu gruptaki adenokarsinomlardan birinde taşlı yüzük formu dikkati çekti (Şekil 3.14).

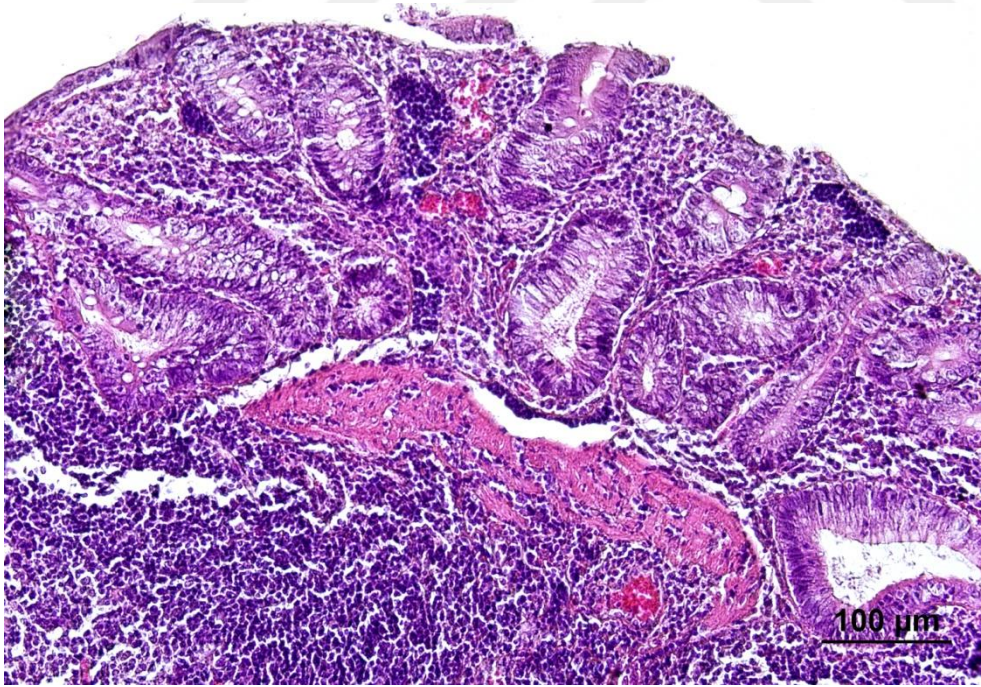
Lezyonlar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde, displastik lezyonlarda bez epiteli çekirdeklerinde büyüme ve hiperkromazi olduğu gözlemlendi. Hücreler artmış ve sigara şeklineydi. Ayrıca çekirdek sitoplazma oranlarının arttığı tespit edildi. Bezlerde de yapısal düzensizlik ve şekilsizlik mevcuttu. Karsinomlarda ise neoplastik hücrelerde pleomorfizm ve hücre çekirdeklerinde şiddetli hiperkromazi ve karyomegali gözlemlendi (Şekil 3.15). Çekirdek sitoplazma oranı birbirine yakındı. Mitotik hücreler çok sayıda ve atipik özellik göstermekte idi.

Tablo 3.2. Deneme gruplarında makroskobik ve mikroskobik lezyonların dağılımı

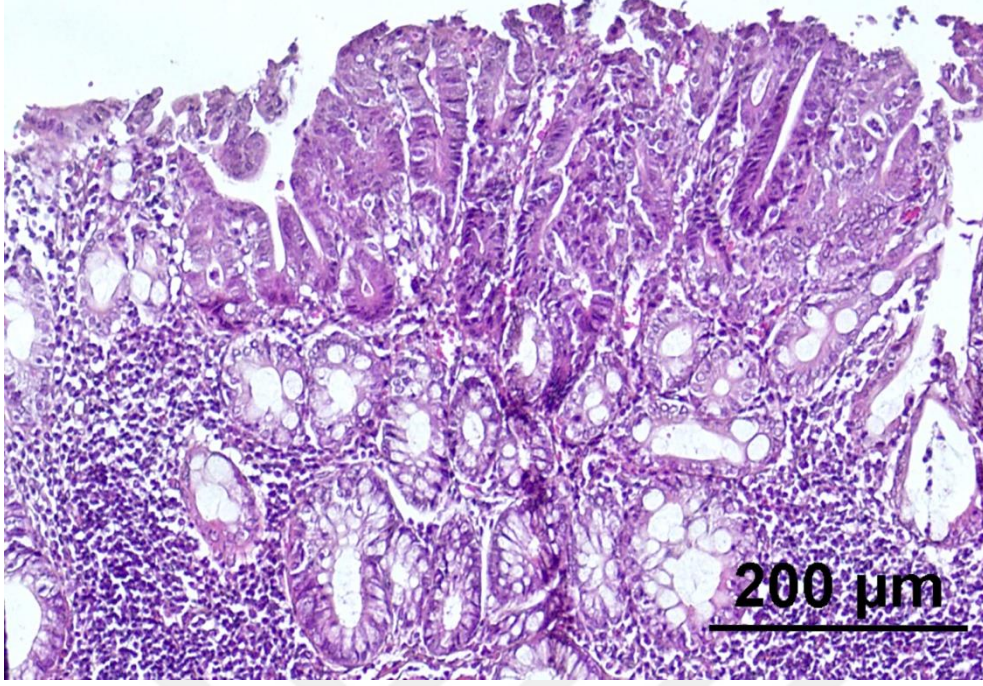
Gruplar	n	Makroskobik kitle sayısı	Oluşum yeri			Hafif displazi	Şiddetli displazi	Kötü huylu tümöral lezyon	Toplam lezyon
			P	O	D*				
Yağ+DMSO	5	2	1	-	1	9	2	4	15
Cis-15	5	-	-	-	-	4	1	-	5
L-Cd	5	1	-	-	1	12	2	2	16
L-Cu	5	-	-	-	-	8	-	-	8
L-Zn	5	2	1	-	1	9	1	3	13
P O D* : Proksimal, orta ve distal kolon									



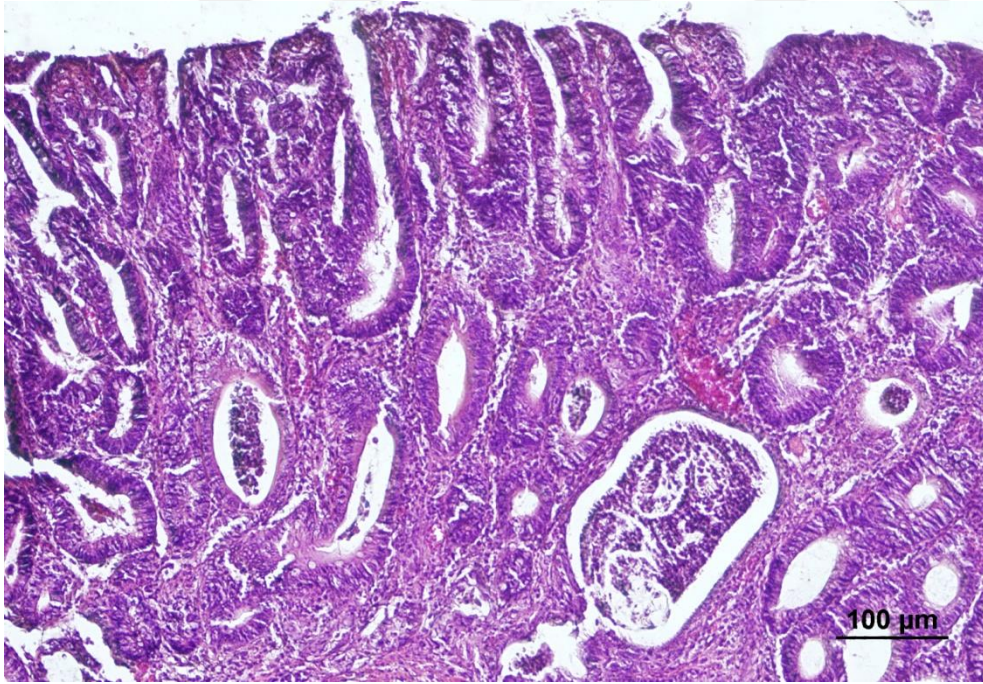
Şekil 3.7. Kontrol grubunda kolon histolojisinin görünümü, HE x 50.



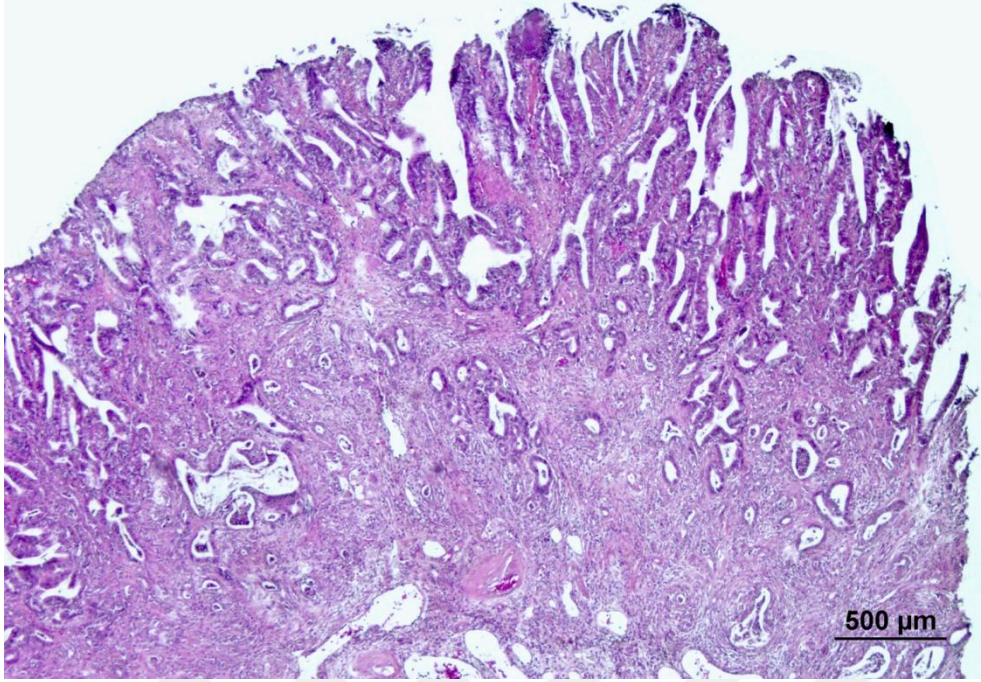
Şekil 3.8. L-Cu grubunda kolon epitelinde hafif şiddette displazinin görünümü, HE x 100.



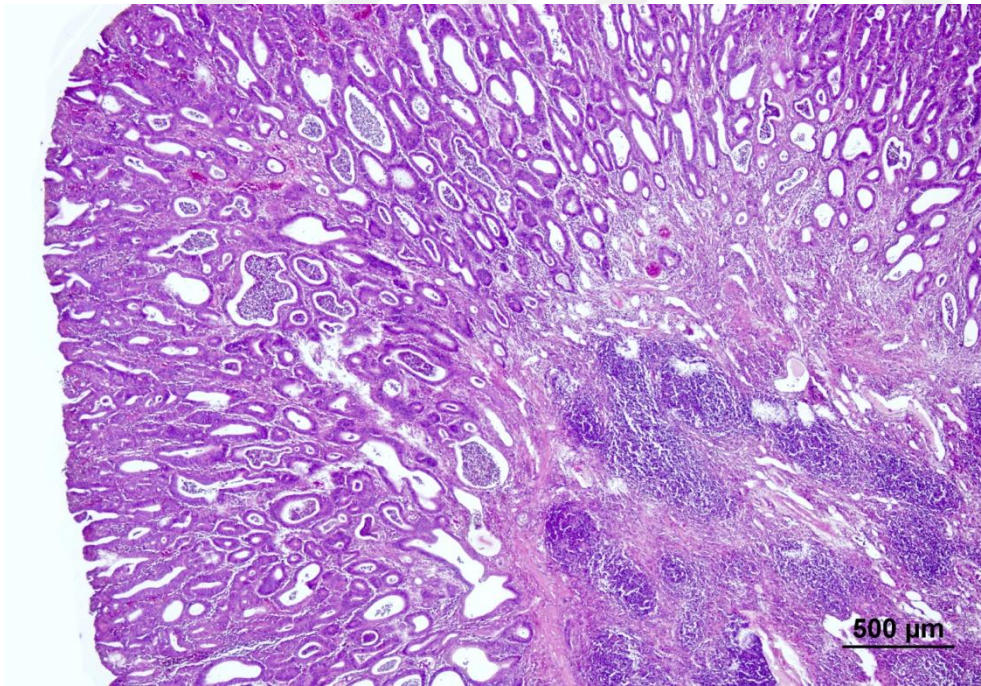
Şekil 3.9. Yağ+DMSO grubunda şiddetli displazinin görünümü, HE x 200.



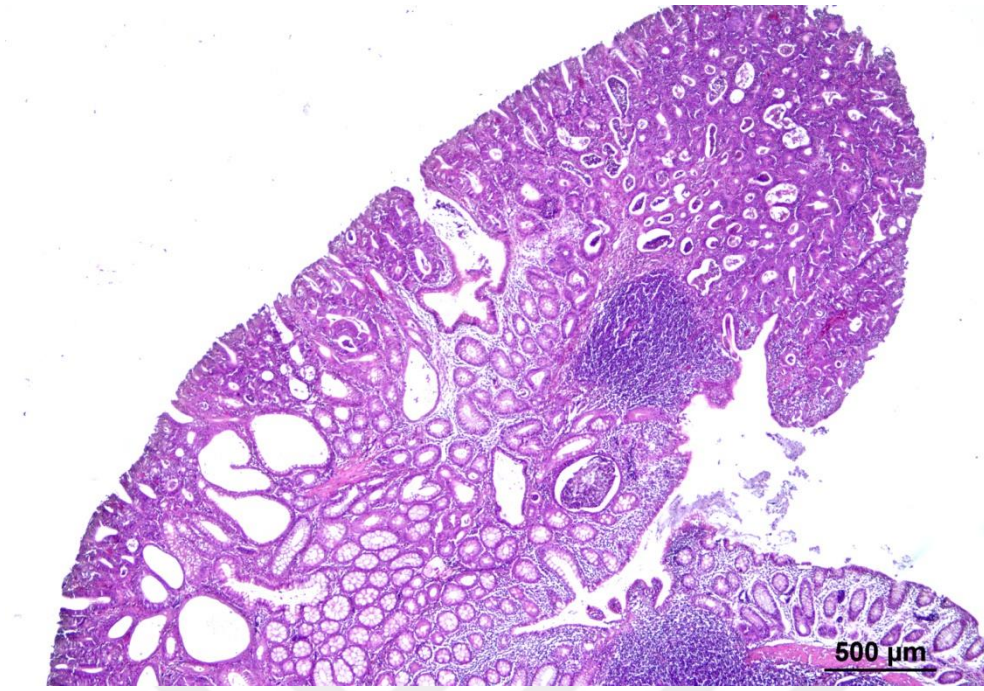
Şekil 3.10. Cis- 15 grubunda kolon mukozasında şiddetli displazi, HE x 100.



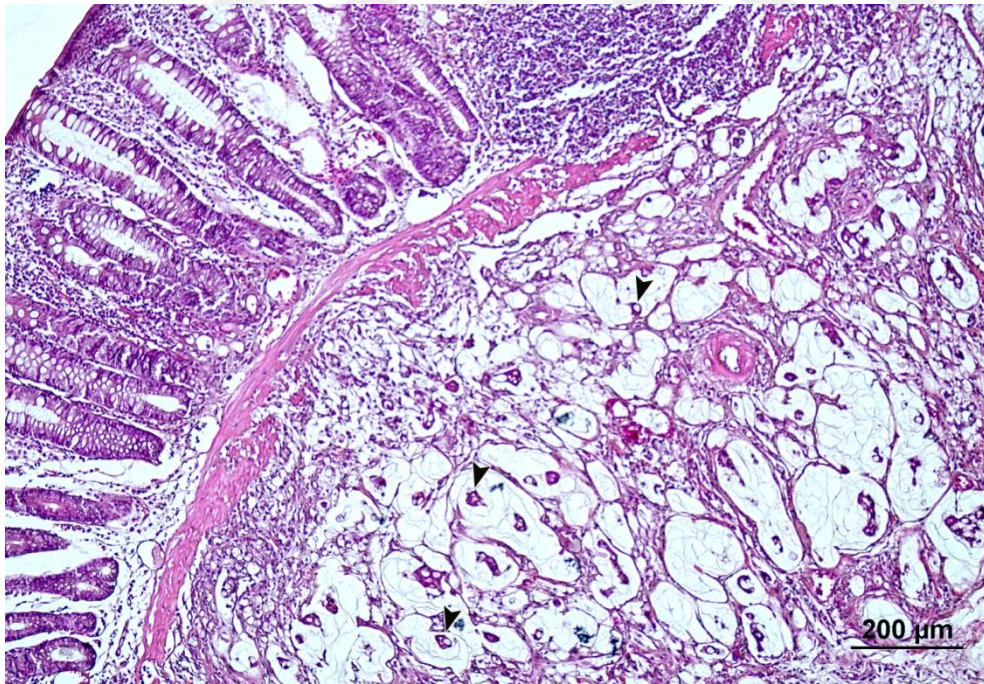
Şekil 3.11. Yağ+DMSO grubunda submukozal bölgeye invazyon gösteren adenokarsinom, HE x 20.



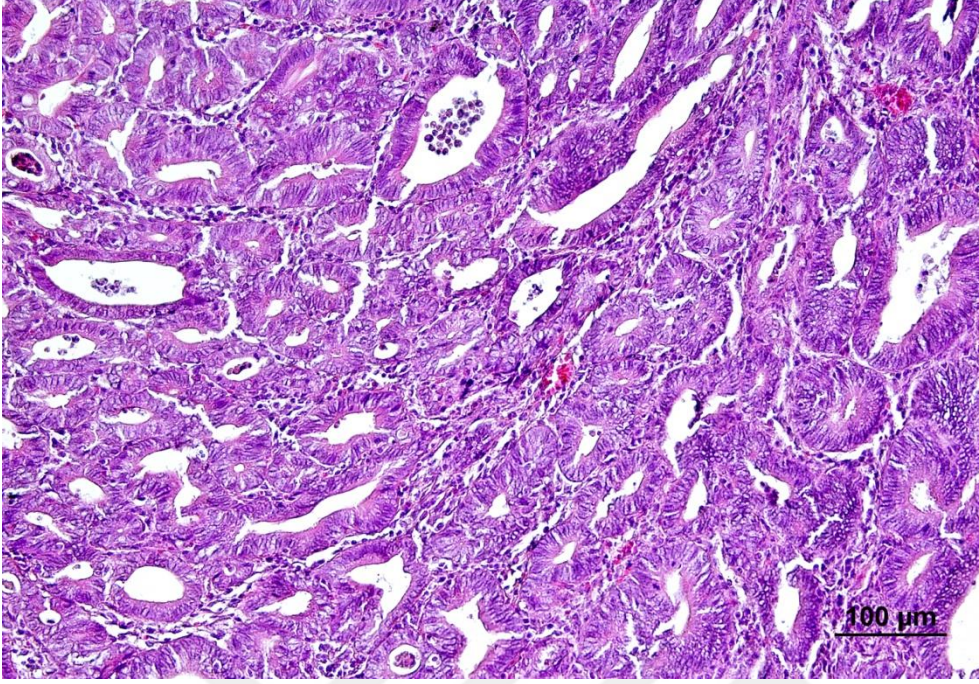
Şekil 3.12. L-Cd grubunda iyi diferensiyel tubuler adenokarsinoma, HE x 20.



Şekil 3.13. L-Zn grubunda adenokarsinoma, HE x 20.



Şekil 3.14. Yağ+DMSO grubunda submukozal yerleşim gösteren, taşlı yüzük formunda (ok başları) musinöz adenokarsinoma, HE x 50.



Şekil 3.15. Cis-15 grubunda kolon mukozasında şiddetli displazi, HE x 100.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Schiff bazlarının geniş uygulamaları nedeniyle, araştırmaları daha da önem kazanmaktadır. Schiff bazı ligandları antifungal, antibakteriyel, anti-malaryal, antiproliferatif, anti-inflamatuar, antiviral ve antipiretik özellikler gibi biyolojik uygulamalarda önemli bir role sahiptir (Sinha vd., 2008). Schiff bazlarının biyolojik aktiviteleri *in vitro* olarak birçok çalışmaya konu olmuştur.

Normal gelişim ve farklı organların fonksiyonları için Cu(II) esansiyeldir ve erken doğumlarda, hipokupremiya (düşük bakır miktarı) düşük doğum ağırlığına neden olan faktörlerdendir. Ayrıca birçok enzimin fonksiyonu için gerekli olup, bu enzimlerden bazıları; askorbat oksidaz, bakır lizil oksidaz, ürikaz, sitokrom oksidaz, trizonaz ve Zn-Cu süperoksit dismutaz enzimleridir (Al-Bader vd., 2000).

Özel bir metaloprotein olan seruplazminin yapısında bulunan Cu(II), karaciğerde sentezlenmektedir. Wilson hastalığının tanısında, klinikte seruplazmin konsantrasyonunun ölçümü kullanılmaktadır. Wilson hastalığının nedeninin bakırın proteinine bağlanmasını sağlayan enzimlerin veya taşıyıcı proteinlerin eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Wilson hastalığına bağlı olarak plazmanın albumine bağlı bakır konsantrasyonu artarken, seruplazmin düzeyi belirgin olarak azalmaktadır (Onat ve Kaya, 1996).

Eser bir element olan Zn(II), vücuttaki farklı organların fonksiyonları ve düzenli gelişimi için önem taşımaktadır. Çinko eksikliğinde negatif azot dengesi, organizmanın savunma sisteminde zayıflama, psikiyatrik semptomlar, yara iyileşmesinde gecikme ve gelişim bozukluğu görülebilmektedir. Yapılan araştırmalara göre çinko, hücre ürünlerinin düzenlenmesinde ve lenfosit hücrelerinin çoğalmasında önemli bir rol oynamıştır (Onat ve Kaya, 1996). İnsülin hormonunun salgılanması, depolanması ve aktivitesinde büyük önem taşıyan Zn, karbonikalkali dehidrogenaz başta olmak üzere asit / baz dengesinde çok büyük önem taşıyan dehidropeptidaz, karboksipeptidaz, ürikaz gibi enzimlerin yapısında bulunmaktadır. Ayrıca çinko yangı olayları gelişmesinde, ağır metallerdeki detoksifikasyonlarda ve metallotioneinlerin ise yapısına katılmaktadır (Sokol vd., 1989).

Yapılan bir çalışmada, bu Schiff bazı türevi ile Cu(II) ve Zn(II) metal kompleksleri subkütan olarak enjekte edildiğinde, ligandın antioksidan parametrelerinde herhangi bir etki oluşturmadığı, Cu(II) kompleksinin Cd(II) kompleksinde olduğu gibi kan serumundaki vitamin düzeylerini düşürüp, MDA düzeyinin yanı sıra eritrosit GSH-Px enzim

aktivitesinde ise artış görülmüştür. Zn(II) kompleksinde ise herhangi bir oksidatif stresin meydana gelmediği ve kan serumu E vitamini düzeyinde ise E vitaminin kullanımını düşürüp, artışa neden olarak bir antioksidan gibi davranmıştır. Ancak bütün bileşiklerde kan serumunda metiyonin ve izolösin gibi bazı esansiyel amino asitlerin düzeylerinde artış ve karaciğer, böbrek ve adren dokularında ise herhangi bir hasara neden olmadığı görülmüştür (Karatepe and Karatas, 2006). Yapılan benzeri bir çalışmada Schiff bazı ve onun Cu(II), Zn(II), komplekslerinin antimikrobiyal sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Cu(II) ve kompleksleri T-lymphoslastic lösemi hücrelerine karşı (CD_{50} 2.20 ve 2.30 $\mu\text{g/mL}^{-1}$ değeri ile) güçlü bir sitotoksik etki yapmakta iken, Schiff bazı (CD_{50} 5.90 $\mu\text{g/mL}^{-1}$ değeri ile) sitotoksik etkide bulunmuştur. Bununla birlikte Cu(II) kompleksinin kolon kanserinde de etkili olduğu görülmüştür. S-benziltiokarbamat, α -tokoferol (vitamin E) ile karşılaştırıldığında da güçlü bir antioksidan olduğu görülmüştür (Tarafder vd., 2002). Diğer bir çalışmada Schiff bazı Cu (II) kompleksleri antiproliferatif, antibakteriyel ve gastroprotektif aktivite için büyük bir potansiyel ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmada N, N'-dimetil etilen diamin, 2-hidroksiasetofenon ve Schiff baz ligandı Cu (BrHAP)₂' den türetilen bir bakır (II) kompleksinin antikanser potansiyeli değerlendirilmiştir. Başlangıçta, Cu(BrHAP)₂'nin sitotoksitesisi, HT-29 ve CCD 841 hücre çizgileri üzerinde test edilmiştir. Schiff bazı bileşiğinin IC₅₀ değerleri, üç bağımsız MTT deneyinden toplanarak belirlenmiştir. Cu (BrHAP)₂, HT-29 hücrelerinde 24, 48 ve 72 saatlik tedaviden sonra önemli bir sitotoksikite ve hücre önleyici etki yaratmıştır (Hajrezaie vd., 2014).

Kadmiyum (Cd) zehirli bir ağır metaldir. Kadmiyum (Cd), akut zehirlenme sonrası akciğer, karaciğer, böbrek ve testisleri hedef alan ve uzun süre maruz kaldıktan sonra nefrotoksikite, immüno-toksikite, osteotoksikite ve tümörlere neden olan toksik bir metaldir (Liu vd., 2009). Yapılan bir çalışmada Cd(II) metal kompleksi ve tiyosemikarbazon türevi ihtiva eden Schiff bazı türevi, yüksek dozlarda ratlara subkütan olarak uygulandığında, Cd(II) metal kompleksinin oksidatif stres oluşturarak, kan serumunda antioksidan vitaminlerinden A ve E'nin seviyelerinde düşüş, serum MDA düzeyinde ise artış meydana getirdiği, testis dokusunda ise hasar meydana getirdiği görülmüştür (Oner vd., 2005). Başka bir çalışmada CdCl₂ (C₁₄H₂₁N₃O₂) kompleksinin HT-29 insan kolon adenokarsinoma kanseri hücrelerine karşı sitotoksik etkilerini araştırılmıştır. Bu çalışma, CdCl₂ (C₁₄H₂₁N₃O₂) kompleksinin HT-29 hücrelerine karşı NF-kB sinyal yollarının aktivasyonunu azaltarak bir antikanser rolü oynayabileceğini kanıtlamıştır (Hajrezaie vd., 2015).

Yaptığımız *in vitro* çalışmada Schiff bazı metal kompleksleri (L-Cd, L-Zn ve L-Cu) kolon kanser hücrelerini öldürmüştür. Bu maddelerin her biri cisplatin ile kıyaslandığında etkili bir aktivite gösterdiği belirlenmiştir. *In vivo* denemede ise Schiff bazı metal komplekslerinin (L-Cd, L-Zn ve L-Cu) cisplatinin aksine denek hayvanlarının kolonlarında kanser belirtilerini artırdığı (hafif displazi, şiddetli displazi, kötü huylu tümöral lezyon, makroskopik kitle sayısı) dolayısıyla verilen dozlarda tümör oluşumunu şiddetlendirdiği görülmüştür. Bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varılmıştır.



5. KAYNAKLAR

- Abdel Aziz, A.A., Salem, A.N.M., Sayed, M.A. and Aboaly, M.M.,** 2012. Synthesis, structural characterization, thermal studies, catalytic efficiency and antimicrobial activity of some M(II) complexes with ONO tridentate Schiff base N-salicylidene-O-aminophenol (saphH₂), *J. Mol. Struct.*, **1010**, 130–138.
- Alam, M.S., Choi, J.H. and Lee, D.U.,** 2012. Synthesis of novel Schiff base analogues of 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-one and their evaluation for antioxidant and anti-inflammatory activity, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 4103-4108.
- Al-Bader, A., Mathew, T.C., Khoursheed, M., Asfar, S., Al-Sayer, H. and Dashti, H.M.,** 2000. Thioacetamide Toxicity and Spleen: Histological and Biochemical Analysis, *Anat. Histol. Embryol*, **29**, 3-8.
- Alekshun, M.N. and Levy, S.B.,** 2007. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance, *Cell*, **128**, 1037–1050.
- Ali, I., Haque, A., Saleem, K. and Hsieh, M.F.,** 2013. Curcumin-I Knoevenagel's condensates and their Schiff's bases as anticancer agents: synthesis, pharmacological and simulation studies, *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 3808-3820
- Al-Kahraman, Y.M.S.A., Madkour, H.M.F., Ali, D. and Yasinzai, M.,** 2010. Antileishmanial, antimicrobial and antifungal activities of some new aryl azomethines, *Molecules*, **15**, 660–671.
- Amin, R., Krammer, B., Abdel-Kader, N., Verwanger, T. and El-Ansary, A.,** 2010. Antibacterial effect of some benzopyrone derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 372–378.
- Armstrong, J.D., Wolfe, C.N., Keller, J.L., Lynch, J., Bhupathy, M., Volante, R.P. and Robert, J. De Vita.,** 1997. A novel synthesis of disubstituted ureas using titanium(IV) isopropoxide and sodium borohydride, *Tetrahedron Lett*, **38**, 1531–1532.
- Bales, B.C., Pitie, M., Meunier, B. and Greenberg, M. M.,** 2002. A minor groove binding copper-phenanthroline conjugate produces direct strand breaks via beta-elimination of 2-deoxyribonolactone, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 9062–9063.
- Baquero, F.,** 1997. Gram-positive resistance: challenge for the development of new antibiotics, *J Antimicrob Chemother*, **39**, 1–6.
- Baran, T.,** 2009. Heterosiklik Ve Amino Asit Turevi İki Yeni Schiff Bazı Ligandı Ve Geçiş Metal Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu, *Yüksek Lisans Tezi*, Rize Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Rize
- Baricordi, N., Benetti, S., Biondini, G., Risi, C. and Pollini, G.P.,** 2004. A new 'one-pot' synthesis of 2-substituted 3-nitropyrrolidines through a multicomponent domino reaction, *Tetrahedron Lett*, **45**, 1373–1375.

- Barve, V., Ahmed, F., Adsule, S., Banerjee, S., Kulkarni, S., Katiyar, P., Anson, C.E., Powell, A.K., Padhye, S. and Sarkar, F.H.,** 2006. Synthesis, molecular characterization, and biological activity of novel synthetic derivatives of chromen-4-one in human cancer cells, *J. Med. Chem.*, **49**, 3800–3808.
- Bhandari, S.V., Bothara, K.G., Raut, M.K., Patil, A.A., Sarkate, A.P. and Mokale, V.J.,** 2008. Design, synthesis and evaluation of antiinflammatory, analgesic and ulcerogenicity studies of novel S-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of diclofenac acid as nonulcerogenic derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 1822–1831.
- Bilgel, S., Kilici, Z., Hayvali, Z. and Hokelek, T.,** 2009. Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases: Part VI. Syntheses and structural investigation of salicylaldehyde and naphthaldehyde derivatives, *J. Chem. Sci.*, **121**, 989–1001.
- Billman, J.H. and Tai, K.M.,** 1958. "Reduction of Schiff bases. II. Benzhydrylamines and structurally related compounds", *J. Org. Chem.*, **23**, 535–539.
- Botteghi, C., Paganelli, S., Schionato, A. and Boga, C. J.,** 1991. Asymmetric Michael Additions Catalyzed by Ni(II) and Co(II) Complexes with Homochiral Ligands, *J. Mol. Catal.*, **66**, 7–21.
- Branchaud, B.P.,** 1983. Studies on the preparation and reactions of tritylsulfenimines, *J Org Chem*, **48**, 3531–3538.
- Brefuel, N., Vang, I., Shova, S., Dahan, F., Costes, J.P. and Tuchagues, J.P.,** 2007. FeII Spin crossover materials based on dissymmetrical N4 Schiff bases including 2-pyridyl and 2R-imidazol-4-yl rings: Synthesis, crystal structure and magnetic and Mössbauer properties, *Polyhedron*, **26**, 1745–1757.
- Chakraborti, A.K., Bhagat, S. and Rudrawar, S.,** 2004. Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones, *Tetrahedron Lett*, **45**, 7641–7644.
- Chattopadhyay, B., Basu, S., Chakraborty, P., Choudhuri, S.K., Mukherjee, A.K. and Mukherjee, M.,** 2009. Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray powder structure analysis, DFT study and *in vitro* anticancer activity of N-(2-methoxyphenyl)-3-methoxysalicylaldehyde, *J. Mol. Struct.*, **932**, 90–96.
- Chen, D., Martell, A.E. and Sun, Y.** 1989. New Synthetic Cobalt Schiff Base Complexes as Oxygen Carriers, *Inorg. Chem.*, **28**, 2647–2652.
- Chen, W., Ou, W., Wang, L., Hao, Y., Cheng, J., Li, J. and Liu, Y.N.,** 2013. Synthesis and biological evaluation of hydroxyl-substituted Schiff-bases containing ferrocenyl moieties, *Dalton Trans.*, **42**, 15678–15686.
- Chow, M.J., Licon, C., Wong, D.Y.Q., Pastorin, G. and C. Gaiddon, W.H.,** 2014. Ang, Discovery and investigation of anticancer ruthenium–arene Schiffbase complexes via water-promoted combinatorial three-component assembly, *J. Med. Chem.*, **57**, 6043–6059.
- Cimerman, Z., Galic, N. and Branka Bosner, B.,** 1997. The Schiff base of salicylaldehyde and aminopyridines as highly sensitive analytical reagents, *Anal. Chim. Acta*, **343**, 145–153.

- Cohen, B. A.**, 1975. The interaction of alpha-1-antitrypsin with chymotrypsin, trypsin and elastase, *Biochim Biophys Acta*, **391**, 193-200.
- Cory, J. G., Carter, G. L., Bacon, P. E., Tang, A. and Lien, E. J.**, 1985. Inhibition of ribonucleotide reductase and L1210 cell growth by N-hydroxy-N'-aminoguanidine derivatives, *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 2645-2650.
- Cory, J.G., Cory, A. H., Rappa, G., Lorico, A., Liu, M.C., Lin, T.S. and Sartorelli, A.,C.**,1995.Structure-function relationships for a new series of pyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones on ribonucleotide reductase activity and tumor cell growth in culture and in vivo, *Adv.Enz.Regul*, **35**,55-68.
- Da Silveira, V.C., Luz, J.S., Oliveira, C.C., Graziani, I., Ciriolo, M. R. and Da Costa Ferreira, A.M.**, 2008. Double-strand DNA cleavage induced by oxindole-Schiff base copper(II) complexes with potential antitumor activity, *J Inorg. Biochem.*, **102**, 1090–1103.
- Dalpozzo, R., de Nino, A., Nardi, M., Russo, B. and Procopio, A.**, 2006. Erbium(III) triflate: a valuable catalyst for the synthesis of aldimines, ketimines and enamines, *Synthesis*, **7**, 1127–1132.
- Das, A., Trousdale, M. D., Ren, S. and Lien, E. J.**, 1999. Inhibition of herpes simplex virus type 1 and adenovirus type 5 by heterocyclic Schiff bases of aminohydroxyguanidine tosylate, *Antiviral Research*, **44**, 201-208.
- Da-Silva, C.M., Da-Silva, D.L., Modolo, L.M., Alves De-Resende, M.A., Martins, C.V.B. and De-Fatima, A.**, 2011. Schiff bases: a short review of their antimicrobial activities, *J. Adv. Res.*, **2**, 1–8.
- De Clercq, E.**, 2002. Strategies in the design of antiviral drugs, *Nat Rev Drug Discov*, **1**,13–25.
- Desai, S.B., Desai, P.B. and Desai, K.R.**, 2001. Synthesis of some Schiff bases, thiazolidinones and azetidinones derived from 2,6-diaminobenzo 1,2-d: 4,5-d0 bisthiazole and their anticancer activities, *Heterocycl. Commun.*, **7**, 83–90.
- Durackova, Z., Mendiola, M.A., Sevilla, M.T. and Valent, A.**, 1999. Thiohydrazone copper (II) complexes. The relationship between redox properties and superoxide dismutase mimetic activity, *Bioelectrochem Bioenerg*, **48**, 109–116.
- Eichhorn, E., Reicker, A., Speiser, B. and Stahl, H.**, 1997. Electrochemistry of Oxygenation Catalysts. 3.(1) Thermodynamic Characterization of Electron Transfer and Solvent Exchange Reactions of Co(salen)/[Co(salen)](+) in DMF, Pyridine, and Their Mixtures, *Inorg. Chem.*, **36**, 3307-3317.
- Felicio, R. C., Cavaleiro, E. T. G. and 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**, 261-268.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D. and Bray, F.**, 2013. Cancer Incidence and MortalityWorldwide, International Agency for Research on Cancer, France.

- Ferrari, M.B., Capacchi, S., Pelosi, G., Reffo, G., Tarasconi, P., Albertini, R., Pinelli, S. and Lungni, P.,** 1999. Synthesis, Structural Characterization and Biological Activity of Helicin Thisemicarbazone Monohydrate and a Copper (II) Complexes of Salisilaldehyde Thiosemicarbazone, *Inorganica Chimica Acta.*, **286**, 134-141.
- Fioravanti, R., Biava, M., Donnarumma, S., Porretta G.C., Simonetti, N., Villa, A., Porta-Puglia, A., Deiddo, D., Maullo, C. and Pompei, R.,** 1996. Synthesis and microbiological evaluations of (N-heteroaryl) arylmethanamines and their Schiff bases, *IL Far.*, **51**, 643-652.
- Fu, Y., Li, P., Bu, L., Wang, T., Xie, Q., Chen, J. and Yao, S.,** 2011. "Exploiting Metal-Organic Coordination Polymers as Highly Efficient Immobilization Matrixes of Enzymes for Sensitive Electrochemical Biosensing", *Anal. Chem.*, **83**, 6511- 6517.
- Gaballa, A. S., Asker, M. S., Barakat, A. S. and Teleb, S. M.,** 2007. Synthesis, characterization and biological activity of some platinum(II) complexes with Schiff bases derived from salicylaldehyde, 2-furaldehyde and phenylenediamine, *Spect. Acta: Mol. and Biomol. Spect.*, **67**, 114-121.
- Gaber, M. and Issa, R. M.,** 1989. Studies of Ti(IV) and Zr(IV) chelates with N2O2; Schiff bases of 2-hydroxy-1-naphthaldehyde with aromatic diamines, *Therm. Acta.*, **155**, 309-316.
- Gaur, S.,** 2003. Physico-Chemical and Biological Properties of Mn(II), Co(II), Ni(II) and Cu(II) Chelates of Schiff Bases, *Assian J. Chem.* **15**, 250 .
- Genin, M.J., Biles, C., Keiser, B.J., Poppe, S.M., Swaney, S.M., Tarpley, W.G., , Yagi, Y. and Romero, D.L.,** 2000. Novel 1,5-Diphenylpyrazole Nonnucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors with Enhanced Activity versus the Delavirdine-Resistant P236L Mutant: Lead Identification and SAR of 3- and 4-Substituted Derivatives, *J. Med. Chem.*, **43**, 1034-1040.
- Habibi, M.H., Shojaee, E., Nichol, G.S.,** 2012. Synthesis, spectroscopic characterization and crystal structure of novel NNNN-donor μ -bis(bidentate) tetraaza acyclic Schiff base ligands, *Spectrochim. Acta A*, **98**, 396–404.
- Hajrezaie, M., Paydar, M., Looi, C. Y., Moghadamtousi, S. Z., Hassandarvish, P., Salga, M. S., Karimian, H., Shams, K., Zahedifard, M., Majid, N.A., Ali, H.M. and Abdulla, M.A.,** 2015. Apoptotic effect of novel Schiff Based CdCl₂(C₁₄H₂₁N₃O₂) complex is mediated via activation of the mitochondrial pathway in colon cancer cells, *Scientific Reports*, **5**, 9097 DOI: 10.1038/srep09097.
- Hajrezaie, M., Paydar, M., Moghadamtousi, S. Z., Hassandarvish, P., Gwaram, N. S., Zahedifard, M., Rouhollahi, E., Karimian, H., Looi, C. Y., Ali, H. M., Majid, N.A. and Abdulla, M.A.,** 2014. A Schiff Base-Derived Copper (II) Complex Is a Potent Inducer of Apoptosis in Colon Cancer Cells by Activating the Intrinsic Pathway, *The Scientific World Journal* **Volume 2014**, Article ID 540463, 12 pages.
- Huili, C. and Chang, T.C.,** 1991. Studies On The Thermotropic Liquid Crystalline Polymer, *Eur. Polym. J.*, **27**, 35-39.

- Huili, C. and Chang, T.C.,** 1990. Studies On The Thermotropic Liquid Crystalline Polymer, *Journal of Polymer Science: Part A, Polymer Chemistry*, **28**, 3625-3638
- Iqbal, M.S., Khurshid, S.J. and Muhammad, B.,** 2013. Anti-inflammatory and selective COX-2 inhibitory activities of metal complexes of Schiff bases derived from aldoses, *Med Chem. Res.*, **22**, 861-868
- Isse, A. A., Gennaro, A. and Vianello, E.,** 1991. Electrochemical reduction of carbon dioxide catalyzed by $[\text{Co}^{\text{I}}(\text{salophen})\text{Li}]$, *J. Mol. Catal.*, **70**, 197-208.
- Jarrahpour, A., Khalili, D., De Clercq, E., Salmi, C. and Brunel, J.M.,** 2007. Synthesis, antibacterial, antifungal and antiviral activity evaluation of some new bis-Schiff bases of isatin and their derivatives, *Molecules*, **12**, 1720–1730.
- Jiao, K., Wang, Q.X., Sun, W. and Jian, F.F.,** 2005. Synthesis, characterization and DNA-binding properties of a new cobalt(II) complex: $\text{Co}(\text{bbt})_2\text{Cl}_2$, *J. Inorg. Biochem.*, **99**, 1369–1375.
- Karatepe, M. and Karatas, F.,** 2006. Antioxidant, Pro-Oxidant Effect of the Thiosemicarbazone Derivative Schiff Base (4-(1-Phenylmethylcyclobutane-3-Yl)-2-(2-Hydroxybenzylidenehydrazino) Thiazole) and its Metal Complexes on Rats. *Cell Biochem. and Function*, **24**, 547-554.
- Karthikeyan, M.S., Prasad, D.J., Poojary, B., Bhat, K.S., Holla, B.S. and Kumari, N.S.,** 2006. Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 7482–7489.
- Keleştimur, Ü.,** 2010. Hidroksiüre Türevi Schiff Bazlarının ve Bazı Metal Komplekslerinin Antioksidan ve Antitümör Özelliklerinin Araştırılması, *Yüksek Lisans Tezi*, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Kimmel, D.W., Leblanc, G., Meschievitz, M.E. and Cliffel, D.E.,** 2012. “Electrochemical Sensors and Biosensors”, *Anal. Chem.*, **84**, 685-707.
- Kuduk, J.,** 1994. New Platinum (II) Complexes with Schiff Base Ligands, *Tran. Met. Chem.*, **19**, 296-298.
- Kulkarni, A., Patil, S.A. and Badami, P.S.,** 2009. Synthesis, characterization, DNA cleavage and in vitro antimicrobial studies of La(III), Th(IV) and VO(IV) complexes with Schiff bases of coumarin derivatives, *Eur J Med Chem*, **44**, 2904–2912.
- Lawrence, J.F. and Frei, R.W.,** 1976. Chemical Derivatization in Chromatography, Elsevier, Amsterdam.
- Li, G., Zhang, H.F., Wang, R.M., He, Y.F. and Xiong, Y.B.,** 2013. Preparation and antioxidant activity of albumin binding Salen Schiff-base metal complexes, *Chin. Sci. Bull.*, **58**, 2956-2963
- Li, Y.F. and Liu, Z.Q.,** 2011. Ferrocenyl Schiff base as novel antioxidant to protect DNA against the oxidation damage, *Eur. J. Pharma. Sci.*, **44**, 158–163.
- Liberta, A.E. and West, D.X.,** 1992. Antifungal and antitumour activity of heterocyclic thiosemicarbazones and their metal complexes, *Biometals*, **5**, 121–126.

- Liu, G., Cogan, D.A., Owens, T.D., Tang, T.P. and Ellman, J.A.,** 1999. Synthesis of enantiomerically pure N-tert-butanefulfinyl imines (tertbutanesulfinimines) by the direct condensation of tertbutanesulfinamide with aldehydes and ketones, *J Org Chem*, **64**, 1278–1284.
- Liu, J., Qu, W. and Kadiiska, M. B.,** 2009. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **238**, 209–214.
- Liu, Z.C., Wang, B.D., Yang, Z.Y., Li, Y., Qin, D.D. and Li, T.R.,** 2009. Synthesis, crystal structure, DNA interaction and antioxidant activities of two novel water-soluble Cu²⁺ complexes derived from 2-oxo-quinoline-3-carbaldehyde Schiff-bases, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 4477–4484.
- Look, G.C., Murphy, M.M., Campbell, D.A. and Gallop, M.A.,** 1995. Trimethylorthoformate: a mild and effective dehydrating reagent for solution and solid phase imine formation, *Tetrahedron Lett*, **36**, 2937–2940.
- Love, B.E. and Ren, J.,** 1993. Synthesis of sterically hindered imines, *J Org Chem*, **58**, 5556–5557.
- Matez, J.M., Gomez, P.C. and Casto, N.I.,** 1999. Antioxidant Enzymes and Human Diseases, *Clinicals Biochemistry*, **32**, 595–603.
- Metcalfe, C. and Thomas, J.A.,** 2003. Kinetically inert transition metal complexes that reversibly bind to DNA, *Chem. Soc. Rev.*, **32**, 215–224.
- Moffett, R. B. and Rabjohn, N.,** 1963. Organic Synthesis, pp. 605–608, Eds. John Wiley & Sons, New York.
- Mohamed, G. G.,** 2006. Synthesis, characterization and biological activity of bis(phenylimine) Schiff base ligands and their metal complexes, *Spect. Acta: Mol. and Biomol. Spect.*, **64**, 188–195.
- Mohamed, M.I., Hapipah, M.A., Mahmood, A.A. and Ward, T.R.,** 2009, Synthesis, structural characterization, and anti-ulcerogenic activity of Schiff bases derived from tryptamine, 5-chloro, 5-nitro, 3,5 ditertiarybutyl salicylaldehyde and their nickel (II), copper (II) and zinc (II) complexes. *Polyhedron*, **28**, 3993–3998
- Naeimi, H., Salimi, F. and Rabiei, K.,** 2006. Mild and convenient one pot synthesis of Schiff bases in the presence of P₂O₅/Al₂O₃ as new catalyst under solvent-free conditions, *J Mol Catal A Chem.*, **260**, 100–104.
- Nair, M.S., Arish, D. and Joseyphus, R.S.,** 2012. Synthesis, characterization, antifungal, antibacterial and DNA cleavage studies of some heterocyclic Schiff base metal complexes, *J. Saudi Chem. Soc.*, **16**, 83–88.
- Nath, M. and Saini, P.K.,** 2011. Chemistry and applications of organotin(IV) complexes of Schiff bases, *Dalton Trans.*, **40**, 7077–7121.
- Nazira, H., Yıldız, M., Yılmaz, H., Tahirc, M.N. and Ulkuc, D.,** 2000. Intramolecular hydrogen bonding and tautomerism in Schiff bases Structure of N-(2-pyridil)-2-oxo-1-naphthylidenemethylamine, *J. Mol. Struct.*, **524**, 241–250.
- Nucci, M. and Marr, K.A.,** 2005. Emerging fungal diseases, *Clin Infect Dis*, **41**, 521–526.

- Odabasoglu, M., Arslan, F., Olmez, H. and Buyukgungor, O.,** 2007. Synthesis, crystal structures and spectral characterization of transbisaquabis(o-vanillinato)copper(II), cis-aquabis (o-vanillinato)copper(II) and aqua bis(o-vanillinato)-1,2-ethylenediimin copper(II), *Dyes Pigm.*, **75** , 507–515.
- Onat, T. ve Kaya, E.,** 1996. Temel Biyokimya, Saray Medical Yayıncılık, Bornova/İzmir.
- Oner, H., Karatepe, M., Karatas, F., Oner, J., Yilmaz, I. and Cukurovali, A.,** 2005. Effects on rat testes of the thiosemicarbazone derivative Schiff base (4-(1-phenylmethylcyclobutane-3-yl)-2-(2-hydroxybenzylidenehydrazino)thiazole) and its cadmium(II) complex, *Cell Biochem Funct*, **23**, 427–433.
- Pandeya, S.N., Sriram, D., Nath, G. and de Clercq, E.,** 1999. Synthesis and antimicrobial activity of Schiff and Mannich bases of isatin and its derivatives with pyrimidine, *IL Farmaco*, **54**, 624–628.
- Panneerselvam, P., Nair, R.R., Vijayalakshmi, G., Subramanian, E.H. and Sridhar, S.K.,**2005. Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)- morpholine as potential antimicrobial agents, *Eur J Med Chem*, **40**,225–229.
- Patai, S.,** 1970. The Chemistry of Carbon-Nitrogen Double Bond. Interscience Publisher, London.
- Pires dos Santos, M. L., Alairo, A. F., Mangrich, A. S. and Ferreira, A. M. C.,** 1998.Antioxidant and pro-oxidant properties of some di-Schiff base copper(II) complexes ,*J. of Inorg. Biochem.*, **71**,71-78.
- Pratt, E.F. and Kamlet, M.J.,** 1961. Reaction Rates by Distillation. IX. The Condensation of Anilines with Benzaldehydes, *J. Org. Chem.*, **26**, 4029-4031.
- Praveen, C., Kumar, K.H., Muralidharan, D. and Perumal, P.T.,** 2008. Oxidative cyclization of thiophenolic and phenolic Schiff's bases promoted by PCC: a new oxidant for 2-substituted benzothiazoles, *Tetrahedron*, **64**, 2369–2374.
- Przybylski, P., Huczynski, A., Pyta, K., Brzezinski, B. and Bartl, F.,** 2009. Biological properties of Schiff bases and azo derivatives of phenols, *Curr. Org. Chem.*, **13**, 124–148.
- Przybylski, P., Pyta, K., Wicher, B., Gdaniec, M. and Brzezinski, B.,** 2008. Structure of a new Schiff base of gossypol with 1-(3-aminopropyl)- 2-pyrrolidinone studied by the X-ray, FT-IR, NMR, ESI-MS and PM5 methods, *J. Mol. Struct.*, **889** , 332–343.
- Ramirez-Jimenez, A., Luna-Garcia, R., Cortes-Lozada, A., Hernindez, S., Ramirez-Apan, T., Nieto-Camacho, A. and Gumez, E.,** 2013. Dinuclear heptacoordinate dibutyltin (IV) complexes derived from schiff bases and dicarboxylates: synthesis, cytotoxicity, and antioxidant activity, *J. Organomet. Chem.*, **738**, 10-19
- Rao, R., Patra, A.K. and Chetana, P.R.,** 2007. “DNA binding and oxidative cleavage activity of ternary (L-proline)copper(II) complexes of heterocyclic bases, *Polyhedron* ,**26**, 5331-5338.
- Rathelot, P., Vanelle, P., Gasquet. M., Delmas, F., Crozet, M.P., Timon-David, P. and Maldonadol, J.,** 1995, Synthesis of novel functionalized 5-nitroisoquinolines and evaluation of in vitro antimalarial activity, *Eur J Med Chem*, **30**, 503–508.

- Reddy, K. H. and Lingappa, Y.,** 1994. Synthesis and characterization of copper (ii) complexes of physiologically active tridentate schiff-bases, *Indian J. of Chemistry.*, **33**,919-923.
- Rice, L.B.,** 2006. Unmet medical needs in antibacterial therapy, *Biochem Pharmacol*, **71**, 991–995.
- Robertazzi, A., Magistrato, A., de Hoog, P., Carloni, P. and Reedijk, J.,** 2007. Density functional theory studies on copper phenanthroline complexes, *Inorg. Chem.*, **46**, 5873-5881.
- Roman, G. and Andrei, M.,** 2001. New Schiff bases from ortho-hydroxyaryl aldehydes, *Bull Chem Technol Macedonia*, **20**,131–136.
- Ronad, P.M., Noolvi, M.N., Sapkal, S., Dharbhamulla, S. and Maddi, V.S.,** 2010. Synthesis and antimicrobial activity of 7-(2-substituted phenylthiazolidinyl)-benzopyran-2-one derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 85–89.
- Rudzinski, W. E., Aminabhavi, T. M., Birada, N. S. and Patil, C. S.,** 1982. Biologically active sulfonamide Schiff base complexes of Selenium (IV) and Tellurium (IV), *Inorg. Chim. Acta*, **67**, 177-182.
- Salman, S. R., Farrant, R. D. and Lindon, J. C.,** 1991. Studies of Tautomerism in 2-Hydroxynaphthaldehyde Schiff Bases by Multinuclear Magnetic Resonance, *Spect. Letters: An International Journal for Rapid Communication*, **24**, 1071-1078.
- Samec, J.S.M. and Backvall, J.E.,**2002. Ruthenium-catalyzed transfer hydrogenation of imines by propan-2-ol in benzene, *Chem Eur J*, **8**,2955–2961.
- Serbest, K., Ozen, A., Unver, Y., Er, M., Değirmencioğlu, I. and Sancak, K.,** 2009. Spectroscopic and theoretical study of 1,2,4-triazole-3-one based salicylalimine complexes and evaluation of superoxide-scavenging properties, *J. Mol. Struct.*, **922**, 1–10.
- Sharma, U.K., Sood, S., Sharma, N., Rahi, P., Kumar, R., Sinha, A.K. and Gulati, A.,** 2013. Synthesis and SAR investigation of natural phenylpropene-derived methoxylated cinnamaldehydes and their novel Schiff bases as potent antimicrobial and antioxidant agents, *Med. Chem. Res.*, **22**, 5129-5140 .
- Shelley, M.D., Hartley, L., Groundwater, P.W. and Fish, R.G.,** 2000. Structure-activity studies on gossypol in tumor cell lines, *Anticancer Drugs*, **11**, 209–216.
- Shi, L., Ge, H.M., Tan, S.H., Li, H.Q., Song, Y.C., Zhu, H.L. and Tan, R.X.,** 2007, Synthesis and antimicrobial activities of Schiff bases derived from 5-chloro-salicylaldehyde, *Eur J Med Chem*, **42**, 558–564.
- Sinha, D., Tiwari, A.K., Singh, S., Shukla, G., Mishra, P., Chandra, H. and Mishra, A.K.,** 2008. Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 160–165.
- Sinha, D., Tiwari, A.K., Singh, S., Shukla, G., Mishra, P., Chandra, H. and Mishra, A.K.,** 2008. Synthesis, characterization and biological activity of Schiff base analogues of indole-3-carboxaldehyde, *Eur. J. Med. Chem.*, **43** , 160–165.

- Smith, C.J., Zhang, Y., Koboldt, C.M., Muhammad, J., Zweifel, B.S., Shaffer, A., Talley, J.J., Masferrer, J.L., Seibert, K. and Isakson, P.C., 1998. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **95**, 13313-13318.
- Sokol, R.J., Devereaux, M.W., Traber, M.G. and Shikes, R.H., 1989. Copper Toxicity and Lipid peroxidation in Isolated Rat Hepatocytes: Effect of Vitamin E, *Pediatric Research*, **25**, 55-62.
- Sondhi, S. M., Ayra, S., Rani, R., Kumar, N. and Roy, P., 2012. Synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of some mono- and bis-Schiff's bases, *Med. Chem. Res.*, **21**, 3620-3628.
- Spichiger-Kelle, U., 1998. Chemical Sensors and Biosensors for Medical and Biological Applications, Wiley-VCH, Weinheim.
- Sriram, D., Yogeeswar, P., Myneedu, N.S. and Saraswat, V., 2006. Abacavir prodrugs: microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities, *Bioorg Med Chem Lett*, **16**, 2127-2129.
- Sriram, D., Yogeeswari, P., Myneedu, N.S. and Saraswat, V., 2006. Abacavir prodrugs: microwave-assisted synthesis and their evaluation of anti-HIV activities, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 2127-2129.
- Sudha, K., Ashalatha, V.R. and Anjali, R., 2001. Oxidative Stress antioxidants in Epilepsy, *Clinica Chimica Acta.*, **303**, 19-24.
- Sundriyal, S., Sharma, R.K. and Jain, R., 2006. Current advances in antifungal targets and drug development, *Curr Med Chem*, **13**, 1321-1335.
- Sur, B., Chatterjee, S. P., Sur, P., Maity, T. and Roychoudhury, S., 1990. Studies on the antineoplasticity of Schiff bases containing 5-nitrofur and pyrimidine, *Oncology*, **47**, 433-438.
- Taguchi, K. and Westheimer, F.H., 1971. Catalysis by molecular sieves in the preparation of ketimines and enamines, *J Org Chem*, **36**, 1570-1572.
- Tarafder, M.T.H., Kasbollah, A., Crause, K.A., Ali, A.M., Yamin, B.M. and Fun, H.K., 2002. Synthesis and Characterization of Zn(II) and Cd(II) Complexes of S-beziyl-β-N(2-pyridyl)methylendithiocarbamate(HHNS) biactivity of HHNS Schiff base and its Zn(II), Cu(II) and Cd(I) Complexes and the X-ray Structure of the [Zn(NNS)₂] Complexes, *Polyhedron*, **20**, 2363-2370.
- Thirupurasundari, C. J., Padmini, R. and Devaraj, S.N., 2009. Effect of berberine on the antioxidant status, ultrastructural modifications and protein bound carbohydrates in azoxymethane-induced colon cancer in rats, *Chemico-Biological Interactions*, **177**, 190-195.
- Tian, H., Yu, Z., Hagfeldt, A., Kloo, L. and Su, L., 2011. Organic Redox Couples and Organic Counter Electrode for Efficient Organic Dye-Sensitized Solar Cells, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 9413-9422.
- Toyota, E., Ng, K.K., Sekisaki, H., Itoh, K., Tanizawa, K. and James, M.N., 2001. X-ray crystallographic analyses of complexes between bovine beta-trypsin and Schiff base copper(II) or iron(III) chelates, *J. Mol. Biol.*, **305**, 471-479.

URL-1, www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/colorectal-cancer-facts-figures.html, 2014

Valcarcel, M., 1994. Flow-Through Biochemical Sensors, Elsevier, Amsterdam.

Vicini, P., Geronikaki, A., Incerti, M., Busonera, B., Poni, G., Cabras, C.A. and La Colla, P., 2003. Synthesis and biological evaluation of benzo d isothiazole, benzothiazole and thiazole Schiff bases, *Bioorg. Med. Chem.*, **11** , 4785–4789.

Vukovic, N., Sukdolak, S., Solujic, S. and Niciforovic, N., 2010. Substituted imino and amino derivatives of 4-hydroxycoumarins as novel antioxidant, antibacterial and antifungal agents: synthesis and in vitro assessments, *Food Chem.*, **120** , 1011–1018

Warner, T.D., Giuliano, F., Vaynovie, I., Bukasa, A., Mitchell, J.A. and Vane, J.R., 1999. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **96**, 7563-7568.

White, W.A. and Weingarten, H. A., 1967. Versatile new enamine synthesis, *J Org Chem.*, **32**, 213–214..

Wu, Z. Y., Xu, D. J. and Feng, Z. X., 2001. Synthesis and catalytic properties of a Ni(II) complex with tetraglycol aldehyde bis(methionine) Schiff base, *Polyhedron*, **20**, 281-284.

Xu, D., Chen, B., Chen K., Chen C., Miki, K. and Kasai, N., 1989. The Molecular Structure of a Schiff Base Complex, [N,N'-Ethylenebis(1-phenyl-2-imino-1-butanonato)](acetonitrile) manganese(III) Perchlorate, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **62**, 2384-2386.

Yang, Z. Y., Yang, R. D., Li, F. S. and Yu, K. B., 2000. Crystal structure and antitumor activity of some rare earth metal complexes with Schiff base, *Polyhedron*, **19**, 2599-2604.

Zheng, Y., Ma, K., Li, H., Li, J., He, J., Sun, X., Li, R. and Ma, J., 2009. One pot synthesis of imines from aromatic nitro compounds with a novel Ni/SiO₂ magnetic catalyst, *Catal Lett*, **128**, 465–474.

Zishen, W., Zigi, G. and Zhenhuan, Y., 1990. Y. Synthesis, characterization and anticancer activity of L-alanine Schiff base complexes of Cu(II), Zn(II), and Co(II), *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **20**, 335-334.

ÖZGEÇMİŞ

01.01.1990 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlköğretimimi Atatürk İlköğretim okulunda, lise eğitimimi Korgeneral Hulusi Sayın Lisesi'nde tamamladım. 2009 yılında Fırat Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya bölümüne girdim. 2013 yılında lisans eğitimimi birincilikle tamamladıktan sonra aynı yıl Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Biyokimya Bilim Dalında Yüksek Lisans eğitimime başladım. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme Anabilim Dalında bulunan Moleküler Analiz Laboratuvarında Ekim 2015 tarihinden itibaren çeşitli fonlarca desteklenen projelerde Bursiyer olarak çalışmaktayım.