

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POTANSİYEL COX-2 SEÇİCİ İBUPROFEN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**



Ebru AYDIN

Temmuz, 2021

İZMİR

POTANSİYEL COX-2 SEÇİCİ İBUPROFEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı**

Ebru AYDIN

Temmuz, 2021

İZMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

EBRU AYDIN tarafından **DOÇ. DR. CEVHER GÜNDOĞDU HIZLIATEŞ** yönetiminde hazırlanan “**POTANSİYEL COX-2 SEÇİCİ İBUPROFEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Bitirme Projesi olarak kabul edilmiştir.

.....
Doç. Dr. Cevher GÜNDOĞDU HIZLIATEŞ

Yönetici

.....
Prof. Dr. Mustafa Yavuz ERGÜN

Jüri Üyesi

.....
Doç. Dr. Nazlı SARIKAHYA

Jüri Üyesi

.....
Prof. Dr. Özgür ÖZÇELİK

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Bu çalışma süresince her konuda anlayışını, desteğini ve bilgisini benden esirgemeyen, tez danışmanım Doç. Dr. Cevher GÜNDOĞDU HIZLIATEŞ'e bilimsel katkı ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Prof. Dr Mustafa Yavuz Ergüne bilimsel katkılarından dolayı teşekkür ederim.

DEÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya laboratuvarındaki tüm arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde 2020.KB.FEN.019 nolu proje ile destek sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonuna teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte maddi manevi her konuda desteklerini esirgemeyip, beni motive eden her koşulda destekçim olan babam Gökmen AYDIN'a, her zaman kendinden önce benim mutluluğumu düşünen annem Gülsen AYDIN' a ve biricik kardeşim Furkan AYDIN'a çok teşekkür ederim. Ayrıca bu süreçte manevi desteğini çok hissettiğim Gözde AYDIN'a da teşekkür ederim.

Ebru AYDIN

POTANSİYEL COX-2 SEÇİCİ İBUPROFEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

ÖZ

Ağrı kesici ilaç sınıflarından biri olan nonsteroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİİ) analjezik ve anti-enflamatuar etki gösteren ve yaygın olarak kullanılan bir ilaç grubudur. Bu grubun etki mekanizması siklooksijenaz (COX) enzim inhibasyonu üzerinden gerçekleşmektedir. Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİİ) kendi içinde kimyasal yapılarına ve COX enzim seçiciliklerine göre sınıflandırılırlar. Siklooksijenaz (COX) enzimi COX-1 ve COX-2 olarak iki izoenzimden oluşur ve bu iki izoenzim arasındaki seçicilik ilacın yan etki oluşturması açısından önemlidir.

İbuprofen propiyonik asit sınıfında yer almaktadır ve COX seçiciliği yoktur. İbuprofen 2 aril propiyonik asit romatoid artrit, osteoartrit tedavisinde kullanılır ayrıca ateş düşürücü ve yüksek dozda anti-enflamatuar etkilere sahiptir. Ancak ibuprofenin içerdiği asidik uç COX enzim seçiciliğini sağlayamadığı için kullanımında çeşitli yan etkilerin oluşmasına neden olmaktadır. Bunlardan gastrointestinal kanama riski oluşumu ve bir kanama sırasında koagülasyonun önlenmesi en temel problemlerdir. Ayrıca COX-2 enzim seçiciliğinin çeşitli kanserler ve Alzheimer ile ilişkisini gösteren çeşitli çalışmalarda mevcuttur.

Bu çalışmada ibuprofenin asidik ucunu ortadan kaldırmak ve ayrıca daha hacimli bir yan grup oluşturarak COX-2 seçiciliğini arttırmaktır amacıyla; ibuprofen glisin esteri haline getirip, ardından oksazolon ve imidazolon halkalarına dönüştürülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Q-TOF LC-MS spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır

Anahtar kelimeler: Aril propiyonik asit, ibuprofen, non steroidal anti-enflamatuar ilaçlar, siklooksijenaz (COX), siklooksijenaz-2 (COX-2)

SYNTHESIS OF POTENTIAL COX-2 SELECTIVE IBUPROFEN DERIVATIVES

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), one of the classes of pain medication, is a widely used group of drugs with analgesic and anti-inflammatory effects. The mechanism of action of this group takes place via cyclooxygenase (COX) enzyme inhibition. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are classified according to their chemical structure and COX enzyme selectivity. The cyclooxygenase (COX) enzyme consists of two isoenzymes, COX-1 and COX-2, and the selectivity between these two isoenzymes is important for the side effect of the drug.

Ibuprofen is in the propionic acid class and has no COX selectivity. Ibuprofen 2 aryl propionic acid is used in the treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis, it also has antipyretic and in high dose anti-inflammatory effects. But the acidic group contained in ibuprofen cannot provide COX enzyme selectivity, it causes various side effects in its use. The main problems are the risk of gastrointestinal bleeding and prevention of coagulation during a bleeding. Also available in several studies showing the relationship of COX-2 enzyme selectivity with various cancers and Alzheimer's.

In this study, in order to eliminate the acidic end of ibuprofen and also to increase the selectivity of COX-2 by forming a more voluminous side group; The ibuprofen was converted into glycine ester, then converted into oxazolone and imizdazolone rings, The structures of the synthesized compounds were illuminated by FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Q-TOF LC-MS spectroscopy methods.

Keywords: Aryl propionic acid, ibuprofen, non steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase (COX), cyclooxygenase-2 (COX-2)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZ.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	x
BÖLÜM BİR - GİRİŞ	1
1.1 Non-SteroidaI Anti İnfIamatuar İlaçlar (NSAİİ).....	2
1.2 NSAİİ Siklooksijenaz (COX) Yolu Etki Mekanizması	4
1.2.1 Prostoglandin Türevleri Oluşumu	5
1.2.2 Prostoglandin İşlevleri	7
1.3 COX-1 ve COX-2 Enzimleri.....	7
1.4 COX-2 Seçici Olmayan NSAİİ'lerin Yan Etkileri.....	12
1.5 Seçici COX-2 İnhibitörlerinin Kullanım Alanları.....	15
1.5.1 Kanser Hastalığı Tedavisi	15
1.5.2 Alzheimer Hastalığı Tedavisi.....	16
1.5.3 Ortopedik Cerrahi	17
1.5.4 Romatoid Artrit Tedavisi	17
1.5.5 Kemik ve Yara Tedavisi.....	19
1.6 Seçici Olmayan NSAİİ'lerden İbuprofen Yapısı	20
1.7 Seçici Olmayan İbuprofen Hedef Molekül Yapısı.....	24
BÖLÜM İKİ - DENEYSEL KISIM	26
2.1 Tezin Amacı	26
2.2 Kullanılan Cihazlar	26
2.3 Çalışmanın Genel Şeması Ve Sentez Planı.....	27
2.3.1 Sentez planı	28

2.4 Deneysel Kısım	28
2.4.1 Metil-N-[2-(4-izobütilfenil) propanoil] glisinat(2)	28
2.4.2 2-(4-izobütilfenil) propanoil glisin(3)	29
2.4.3 4-(4-halobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)oksazol-5(4H)-1 (4a-c) bileşiği.....	29
BÖLÜM ÜÇ - SONUÇLAR	30
3.1 Yapısal Analiz Sonuçları	30
BÖLÜM DÖRT – SONUÇ VE ÖNERİLER	70
KAYNAKLAR	73

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1 Araşidonik asit metabolizması ve PGE2 biyosentezi	4
Şekil 1.2 Araşidonik asit metabolizması ile üretilen prostaglandin reseptörleri.....	6
Şekil 1.3 COX-1 ve COX-2'nin aktif bölgeleri arasındaki farklar	8
Şekil 1.4 COX-2 Seçici NSAİİ Grubu İlaçlar.....	10
Şekil 1.5 Seçici Olmayan NSAİİ Grubu İlaçlar.....	10
Şeki 1.6 COX-2 Seçiciliği olmayan İbuprofen ve COX-2 Seçici olan Refokoksib Molekül Yapısı	12
Şekil 1.7 Seçici olmayan NSAİİ' lerin mide mukozasına verdiği zarar	13
Şekil 1.8 COX-2 Seçici Selekoksib ve Seçici olmayan İbuprofen.....	21
Şekil 1.9 COX-1, COX-2 enzimleri katalitik bölgeleri ve araşidonik asit ile COX-1 Etkileşimi.....	22
Şekil 1.10 COX-1 ibuprofene tikleşimi ve COX-2 Selekoksib etkileşimi	23
Şekil 1.11 Seçici Olmayan İbuprofen Molekülü COX-1 etkileşimi ve İbuprofen Oksazolon, İbuprofen İmidazolon Türevlerinin COX-2 etkileşimi.....	24
Şekil 2.1 Sentez şeması ve koşullar	28
Şekil 3.1 Metil-N-[2-(4-izobütilfenil) propanoil] glisinat (2) bileşiği	30
Şekil 3.2 2 Bileşiği FT-IR Spektrumu	31
Şekil 3.3 2 Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	32
Şekil 3.4 2-(4-izobütilfenil) propanoil glisin (3) bileşiği.....	33
Şekil 3.5 3 Bileşiği FT-IR Spektrumu	34
Şekil 3.6 4-(4-(florobenzilinden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil) oksazol-5(4H)-1 (4a) bileşiği	35
Şekil 3.7 4a Bileşiği FT-IR Spektrumu.....	36
Şekil 3.8 4a Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	37
Şekil 3.9 4a Bileşiği ¹³ C- NMR spektrumu.....	38
Şekil 3.10 4a Bileşiği kütle spektrumu	39
Şekil 3.11 4-(4-klorobenzilinden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil) oksazol-5(4H)-1 (4b) bileşiği	40
Şekil 3.12 4b Bileşiği FT-IR Spektrumu.....	41
Şekil 3.13 4b Bileşiği ¹ H- NMR Spektrumu.....	42

Şekil 3.14 4b Bileşiğinin ¹³ C- NMR Spektrumu.....	43
Şekil 3.15 4b Bileşiği kütle spektrumu	44
Şekil 3.16 4-(4-bromobenzilinden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil) oksazol-5(4H)-1 (4c) bileşiği	45
Şekil 3.17 4c Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	46
Şekil 3.18 4c Bileşiği ¹ H- NMR Spektrumu	47
Şekil 3.19 4c Bileşiği ¹³ C- NMR Spektrumu	48
Şekil 3.20 4c Bileşiği Kütle Spektrumu	49
Şekil 3.21 4-(4-nitrobenzilinden)-2-(1-(4izobütilfenil)etil) oksazol-5(4H)-1 (4d) bileşiği	50
Şekil 3.22 4d Bileşiği FT-IR Spektrumu.....	51
Şekil 3.23 4d Bileşiği ¹ H-NMR Spektrumu	52
Şekil 3.24 4d Bileşiği ¹³ C- NMR spektrumu	53
Şekil 3.25 4d Bileşiği kütle spektrumu	54
Şekil 3.26 4-(4-florobenzilinden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil) imidazol-5(4H)-1 (5a) bileşiği	55
Şekil 3.27 5a Bileşiği FT-IR Spektrumu.....	56
Şekil 3.28 5a Bileşiği ¹ H- NMR Spektrumu	57
Şekil 3.29 5a Bileşiğinin ¹³ C- NMR Spektrumu.....	58
Şekil 3.30 5a Bileşiği kütle spektrumu	59
Şekil 3.31 4-(4-klorobenzilinden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil) imidazol-5(4H)-1 (5b) bileşiği	60
Şekil 3.32 5b Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	61
Şekil 3.33 5b Bileşiği ¹ H- NMR Spektrumu.....	62
Şekil 3.34 5b Bileşiği ¹³ C -NMR Spektrumu	63
Şekil 3.35 5b Bileşiği Kütle Spektrumu.....	64
Şekil 3.36 4-(4-bromobenzilinden)-2-(1-(4izobütilfenil)etil) imidazol-5(4H)-1 (5c) bileşiği	65
Şekil 3.37 5c Bileşiği FT-IR Spektrumu.....	66
Şekil 3.38 5c Bileşiği ¹ H -NMR Spektrumu	67
Şekil 3.39 5c Bileşiği ¹³ C- NMR Spektrumu	68
Şekil 3.40 5c Bileşiği Kütle Spektrumu.....	69

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1.1 NSAİİ İlaç Sınıfları.....	3
Tablo 1.2 Prostaglandin türleri ve işlevleri	7
Tablo 1.3 COX-1 ve COX-2 enzimlerinin etkileri.....	9
Tablo 1.4 Çeşitli COX inhibitörlerinin COX-1/COX-2 IC50 Değerleri.....	11
Tablo 3.1 4a bileşiğinin kütle spektrumu verileri	35
Tablo 3.2 4b bileşiğinin kütle spektrumu verileri	40
Tablo 3.3 4c bileşiğinin kütle spektrumu verileri	45
Tablo 3.4 4d bileşiğinin kütle spektrumu verileri	50
Tablo 3.5 5a bileşiğinin kütle spektrumu verileri	55
Tablo 3.6 5b bileşiğinin kütle spektrumu verileri	60
Tablo 3.7 5c bileşiğinin kütle spektrumu verileri	65

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) genellikle ateş, ağrı ve inflamasyon durumlarında oldukça yaygın kullanılırlar (Wei-Jern Tsai ve diğer., 2006). Ayrıca çeşitli kas-iskelet sistemi bozukluklarıyla ilişkili ağrı ve inflamasyonun tedavisinde de kullanılan ana ilaçlardır (Nishihara ve diğer., 1997). 1986 yılında, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ağrının şiddetine bağlı olarak ağrı kesici ilaç uygulaması için üç aşamalı sıralı yaklaşımla analjezik merdiveni geliştirmiştir. Burada NSAİİ grubu hafif ağrı için önerilir ve ağrının tedavisinde ilk adımdır (Balding, 2013). Bu ilaçlar genellikle akut kas-iskelet sistemi yaralanması gibi akut ağrı ortamında reçete edilirler. Ek olarak, artritik ağrı şikâyetlerinde de yaygın olarak kullanılırlar ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle asetaminofenin analjezik etkilerinden daha etkilidirler (Malec ve Shega, 2015; Abdulla ve diğer., 2013).

NSAİİ'lerin oluşturduğu yan etkiler nedeniyle aşırı kullanımına dikkat edilmelidir. Amerikan geriatric derneği, Amerikan Romatoloji Koleji ve romatizmaya karşı Avrupa Birliği de dâhil olmak üzere profesyonel toplumlar, NSAİİ 'leri dikkatli kullanmanızı ve kullanımlarını en düşük etkili doz ve en kısa süreyle sınırlandırmasını önerirler.

NSAİİ etkisi, siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi aracılığıyla prostaglandin biyosentezinin inhibisyon mekanizmasıdır. COX-2 ve COX-1, siklooksijenazın (COX) benzer fakat farklı iki izoformudur. COX-2, enflamatuar uyarılara yanıt olarak indüklenir ve inflamasyonun ilerlemesinden sorumludur, COX-1 ise, yapısal olarak ifade edilen bir izoformdur ve gastrointestinal bütünlük ve böbrek fonksiyonu gibi fizyolojik homeostazın korunmasından sorumludur. Bu nedenle, COX-2'nin COX-1 üzerinde seçici inhibisyonu, geleneksel NSAİİ 'lere kıyasla azaltılmış gastrointestinal toksikliklerle ve inflamasyonla ilişkili bozuklukların tedavisi için yararlıdır (Wenhui ve diğer., 2003).

İbuprofen, 2 aril propiyonik asit, içerdiği asidik uç nedeniyle aynı zamanda hacimsel olarak çok büyük bir molekül olmadığı için COX enzimi üzerinde seçicilik sağlayamamaktadır. İlacın bilinen bu dezavantajları da göz önüne alınarak bu yan etkilerin giderilmesi için daha etkin ve aktifliği artırılmış NSAİ ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Sentezlenecek olan ibuprofen türevlerinin COX-2 enziminin yan cep etkileşimi ve hacimsel etkinliği ile COX-2 seçiciliğinin ve anti-enflamatuar etkinliğinin artırılması aynı zamanda COX-2 seçiciliği ile anti-kanser özelliğe sahip olması hedeflenmiştir.

1.1 Non-Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

Antik Asya, Çin ve Mısır'da, ateşi tedavi etmek ve romatizma ve doğum sancısını hafifletmek için salisilik asit ve bileşenleri içeren birkaç bitki kullanılmıştır. 1763'te Edward Stone ise, ateşi azaltmak için Söğüt kabuğu kullanmıştır. Daha sonra 1860 yılında, salisilik asit romatizmayı tedavi etmek için laboratuvarında ve antipiretik ve dış antiseptik ajan olarak sentezlenmiştir, ardından Flex 1899'da asetilsalisilik asit ve aspirin sentezlemiş ve aspirinin anti-enflamatuar etkisini ortaya çıkarmak için salisilik asidi serbest bıraktığını öne sürmüştür. Yani aspirin bir ön ilaç olmuştur, aşamalı olarak, Fenasetin, Antipirin, Fenilbutazon, Asetaminofen, İndometasin, Naproksen ve İbuprofen gibi aspirinin aynı etkisini paylaşan çeşitli ilaçlar keşfedildikten sonra bunlar da “aspirin benzeri ilaçlar” olarak bilinmişlerdir. Zamanla, bu ilaçlar glukokortikosteroidlerden farklı oldukları için “NSAİİ'ler” olarak adlandırılmışlardır (Vane ve Botting, 1987).

Kimyasal olarak, NSAİD'ler oldukça heterojen yapıdadırlar. Kimyasal yapılarına göre kendi içinde gruplandırılırlar (Tablo 1.1) (Kowalski ve Stevenson, 2013). NSAİD'lerin çoğu, asidik pH ile karakterize edilen, iltihaplı dokularda birikebilen düşük pKa değerlerine sahip organik asitlerdir (Vostinaru, 2017).

NSAİİ'ler organik asit yapısında olduklarından, enflamasyonlu bölgedeki dokuda pH değerleri daha düşüktür. Ayrıca plazma proteinlerinin geçirgenliğinin yüksek olması, NSAİİ'lerin buradaki çözünürlüğünün de fazla olmasından kaynaklı olarak

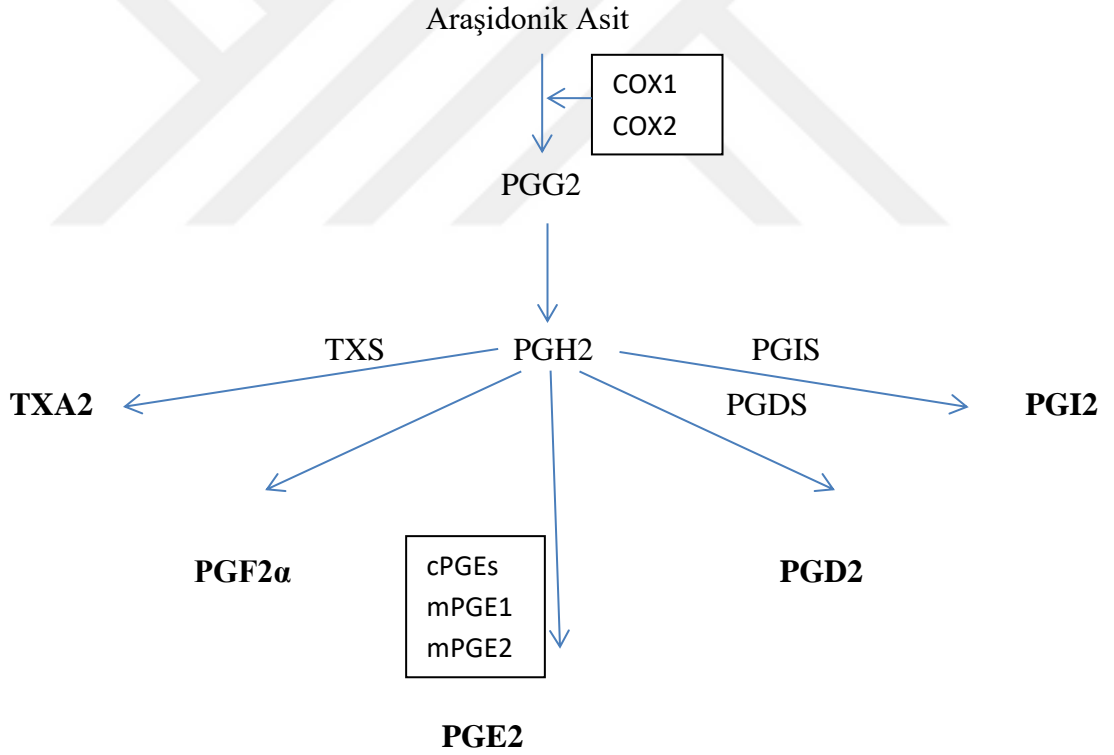
buralarda toplanmasına neden olur. Çünkü ortamın pH'sı azaldıkça yani ortamın asitliği arttıkça ilacın yağda çözünür iyonize olmayan kısmı artar. Ortamın asitliğinden kaynaklı olan bu birikme mide gibi asitlik oranı fazla olan ortamlarda yan etki riskini daha da arttırmaktadır (Akıncı, 2005).

Tablo 1.1 NSAİİ ilaç sınıfları (Marek ve diğer., 2012)

Grup	İlaç
Salisilik Asit ve Türevleri	Aspirin, sodyum salisilat, kolin magnezyum trisalisilat, salsalat, diflunisal, salisilsalisilik asit, sülfalazin, olsalazin
Para-aminofenol Türevleri	Asetinaminofen
İndol ve İnden Türevleri	İndometasin, sulindak, etodolak
Heteroaril Asetik asit	Tolmetin, Diklofenak, ketorolak
Aril Propiyonik asit	İbuprofen, Naproksen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, oksaprozin
Anthranilik asit (fenamatlar)	Mefenamik asit, meklofenamik asit
Enolik Asit	Oksikamlar, pirazolidindionlar (fenilbutazon, oksifentatrazon)
Alkolonlar	Nabumeton
Pirazolik türevler	Antipirin, aminopirin, dipiron

1.2 NSAİİ Siklooksijenaz (COX) Yolu Etki Mekanizması

Prostaglandinlerin etki mekanizmasında ağrı oluşumunu sağlayan; prostaglandinlerin öncülü araşidonik asit olarak adlandırılan 20 karbonlu doymamış bir yağ asididir. Prostaglandinlerin oluşumunda ilk aşamada serbest yağ asitleri fosfolipaz A2 enzimleri ile araşidonik asite dönüşürler. Araşidonik asit ve siklooksijenaz (COX) enzim reaksiyonu sonucu kararsız PGG2 siklooksijenaz per oksidaz aktivitesi ile PGH2 ye dönüşür. PGH2 diğer bütün prostanoidlerin ve tromboksanların öncülüdür. PGH2 den oluşan her bir ürün kendi biyolojik çevresine sahiptir. Her hücrenin içerdiği Prostaglandin ve tromboksan miktarı ve tipi farklıdır (Derrick ve diğer., 2002). NSAİİ' lerin etki mekanizması sonucu anti-enflamatuvar, analjezik, anti-piretik ve anti-agregon etkileri gözlemlenmektedir.



Şekil 1.1 Araşidonik asit metabolizması ve PGE2 biyosentezi

PGE2 enflamasyon oluşumu ve gelişiminde etkili olan prostanooidlerden biridir, PGE2 oluşumunda farklı enzimlerin işlevleri vardır (Şekil 1.1) (Annaleise ve diğer., 2005). PGE2, Araşidonik asit metabolitlerinden PGH2 den elde edilmektedir. PGH2 iki farklı enzim türü ile PGE2 ye dönüşmektedir, sitozolik cPGES ve mPGE2 yapısal ve biyolojik olarak mPGE1 den farklıdır (Murakami ve diğer., 2002; Tanioka ve diğer., 2003). PGE2 sentazlarından olan cPGES sitozolde, mPGE2 ve mPGE1 ise mikrozomlarda bulunmaktadır, cPGES PGH2 den PGE2 üretimini COX-1 üzerinden sağlamaktadır (Tanioka ve diğer., 2000). Buna karşın mPGE2, PGE2 üretiminde COX-2 enzimi üzerinde seçiciliğe sahiptir (Murakami ve diğer., 2000). mPGE1 de ise belirli enzime karşı seçicilik gözlemlenmemiştir (Murakami ve diğer., 2003).

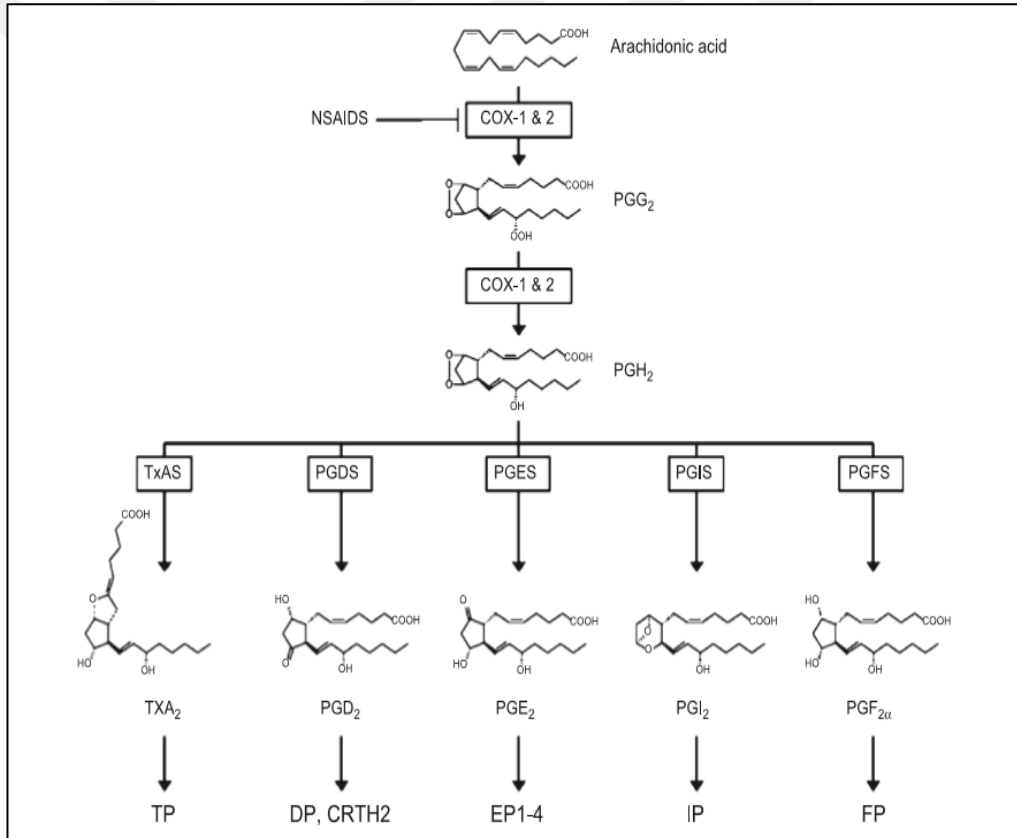
Fareler üzerinden yapılan bir deneyde mPGE1 eksikliğinde enflamatuvar uyarılara karşı yanıt azalmıştır, cPGES eksikliğinde ise zayıf akciğer gelişimi ve büyüme geriliği gösteren farelerle perinatal olarak ölüm, mPGE2 fizyolojik ve patofizyolojik işlev bozukluklarının olduğu gözlemlenmiştir. cPGES nin COX-1 enzimi üzerinden ürettiği PGE2 ile vücut fonksiyonlarını dengeleyici etki yaparken, mPGE1 in se COX-2 enzimi üzerinden oluşturduğu PGE2 uyarılara tepki oluşturmaktadır (Murakami ve diğer., 2003; Sweeney ve diğer., 2003; Radilove ve diğer., 2003).

Enflamasyon sırasında özellikle COX-2 ve mPGE1 makrofajlarda ve fibroblastlarda pro-enflamatuvar sitokinler tarafından hızlıca indüklenirler. mPGE1 ile üretilen PGE2 genelde şişme, ateş ve enflamatuvar dahil olmak üzere iltihaplanmaya neden olmaktadır (Murakami ve diğer., 2000; Stichtenoth ve diğer., 2001).

1.2.1 Prostaglandin Türevleri Oluşumu

Prostaglandinler siklopentan halkası içeren 20 karbonlu doymamış yağ asitleridir, prostaglandinlerin tümünün kimyasal yapılarında prostanoik asit iskeleti bulundurulur (Bergstron, 1968).

Siklooksijenaz yolu ile oluşan Prostanoidler, biyolojik olarak aktif lipid ailesine aittir. AA tarafından, fiziksel, hormonal, enflamatuar ve mitojenik uyarılara yanıt olarak fosfolipazlar tarafından membran fosfolipidlerinden salınmasından sonra AA ilk olarak PGG₂'ye ve daha sonra COX-1 ve COX-2'nin iki katalitik aktivitesi yoluyla PGH₂'ye dönüştürülür: PGH₂, dokuya özgü izomeraz (sentaz) enzimleri için substrat olarak çalışır ve prostanoidlerin [PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF_{2α} ve TXA₂] üretimini katalize eder. Prostanoidler spesifik hücre zarı ile etkileşim yoluyla hareket eder. GPCR, hücresel yanıtlarına aracılık eden farklı hücre içi sinyal yollarını aktive eder (Şekil 1.2) (Brune ve Patrignani, 2005; Patrignani ve Patrono, 2005; Simmons ve diğer., 2004; Ricciotti ve FitzGerald, 2011).



Şekil 1.2 Araşidonic asit metabolizması ile üretilen prostaglandinler ve reseptörleri

Araşidonic asit metabolizmasında üretilen PGH₂ TromboksanA₂, PGD₂, PGE₂ ve PGF_{2α}, sentaz enzimleri (TXAs, PGDS, PGES ve PGFS) tarafından üretilir ve hücre yüzey G proteinine bağlı reseptörleri aktive ederek biyolojik olarak ortaya çıkar (Aaron ve Richard, 2004).

1.2.2 Prostaglandin İşlevleri

Prostanoidlerin türleri ve bulunma miktarları dokuya ve enzime göre değişiklik göstermektedir. Prostanoidler, farklı reseptörlerle etkileşimleri yoluyla çeşitli hücrelere ve dokulara özgü farklı etkiler sergilerler. Prostaglandinlerin etkili olduğu patolojik ve fizyolojik süreçler, gastrointestinal mukozanın korunması ve hasar görmesi, kan pıhtılaşması ve aterosklerozun teşvik edilmesi ve inhibisyonudur (Tablo 1.2) (Patrignani ve diğer., 2011; Smyth ve diğer., 2009)

Tablo 1.2 Prostaglandin türleri ve işlevleri (Samuelsson, 2012)

PGH2 Türevleri	İşlevleri
PGE2	Enflamasyon oluşumu, Ağrıya karşı duyarlılığı artırır, Vazodilasyon, bronkodilatasyon, Renal Fonksiyonlar, Gastrik Koruma
PGD2	Allerjik reaksiyonlara neden olur.
PGF2	Uterusun kasılmasını sağlar.
PGI2	Trombosit aggregasyonu, vazodilatasyon
TXA2	Trombosit aggregasyonu artırır, Vazokonstriksiyon, Bronkostatitasyon

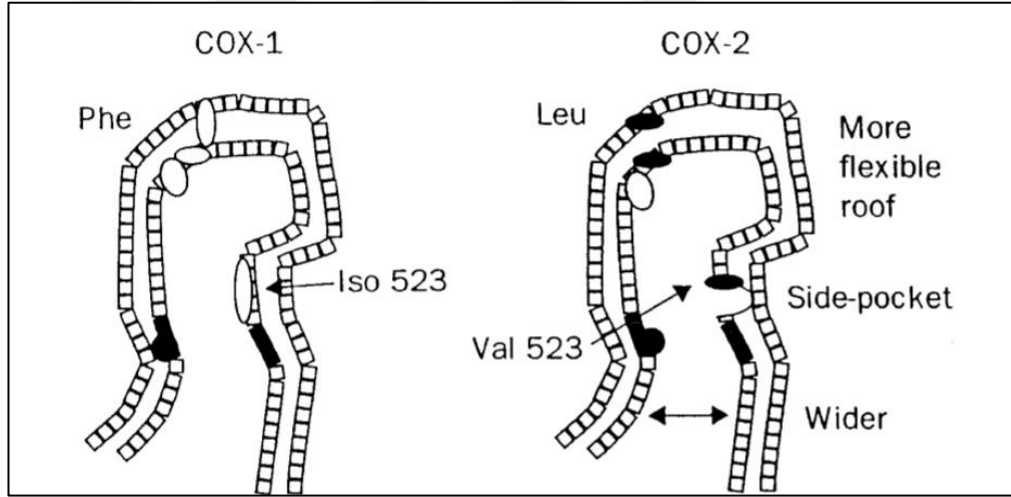
1.3 COX-1 ve COX-2 Enzimleri

COX-1 ve COX-2 enzimleri iki farklı gen tarafından kodlanır. İnsan COX-1 ve insan COX-2'nin amino asit dizileri %63 özdeş ve %78 benzerdir. İnsan COX-1 ve insan COX-2'nin siklooksijenaz aktif bölgeleri (NSAID bağlayıcı bölgeler), yalnızca tek bir amino asit ile farklılık göstererek yüksek oranda korunur. Kalıntı 523, COX-1'de bir izolösin ve COX-2'de bir valindir. COX-1'deki izolösin ile karşılaştırıldığında; COX-2'deki valin üzerinde ek metil grubunun olmaması, COX-2'nin NSAID bağlama bölgesinin bir parçası olarak bir yan cep üretmesini sağlar. Bu, COX-1'in NSAID bağlama bölgesinde mevcut değildir (Luong ve diğer., 1996).

Seçici olmayan geleneksel NSAID'ler, hem COX-1 hem de COX-2 inhibisyonuna neden olarak istenmeyen etkiler yaratırlar.

NSAİ ilaçlar COX izoenzimlerinin aktif kısımlarıyla etkileşirken çeşitli şekilde araşidonik asitle etkileşimini engellerler, ancak etkileşim kinetiği her bir ilaçta farklılık gösterebilmektedir. Farklı ilaç gruplarının etkileşimleri şu şekildedir;

- 1-) Geri dönüşümlü bileşikler (ibuprofen, piroksikam) gibi
- 2-) Zamana bağlı yavaş yavaş geri dönüşümlü bileşikler (Diklofenak, flurbiprofen, indometasin, rofekoksib etorikoksib ve selekoksib) gibi
- 3-) Geri dönüşümsüz bileşikler (Asetil grubunu sırasıyla serin 529 ve 516'ya aktararak COX-1 ve COX-2'yi değiştiren aspirin) gibi (Smith ve diğer., 2000).



Şekil 1.3 Cox-1 ve COX-2'nin aktif bölgeleri arasındaki farklar

COX-1'de 523 (Iso 523) pozisyonundaki izolösin, COX-2'de bir valin ile değiştirilir. Bu durum, COX-1'de bulunmayan COX-2'nin aktif bağlanma bölgesinde bir yan cep ve COX-2'de biraz daha geniş bir bağlanma bölgesi oluşturur (Şekil 1.3) (Laurel ve Benjamin, 2005). NSAID bağlama bölgesi COX-2'de yaklaşık %17 daha büyüktür (Luong ve diğer., 1996).

COX-1 enzimi birçok dokuda yapısal olarak bulunarak homeostazı sağlar, çoğu fizyolojik durumda sabit kalır ve daha çok koruyucu bir etki gösterir; böbrek

fonksiyonu, gastrointestinal mukozanın korunması, trombosit agregasyonunun uyarılması ve vazokonstriksiyon durumları ile ilişkilidir (Tablo 1.3). COX-1 aracılığı ile türetilmiş PG'ler birçok fizyolojik süreçte rol oynarlar (Burkhard ve Kay, 2001).

Tablo 1.3 COX-1 ve COX-2 enzimlerinin etkileri

COX-1	COX-2
<ul style="list-style-type: none">• Hemoostaz	<ul style="list-style-type: none">• Enflamasyon, ağrı
<ul style="list-style-type: none">• Kan akışının düzenlenmesi	<ul style="list-style-type: none">• Ateş
<ul style="list-style-type: none">• Trombosit agregasyonunu	<ul style="list-style-type: none">• İskemi (CNS)
	<ul style="list-style-type: none">• Alzheimer
	<ul style="list-style-type: none">• Kanser

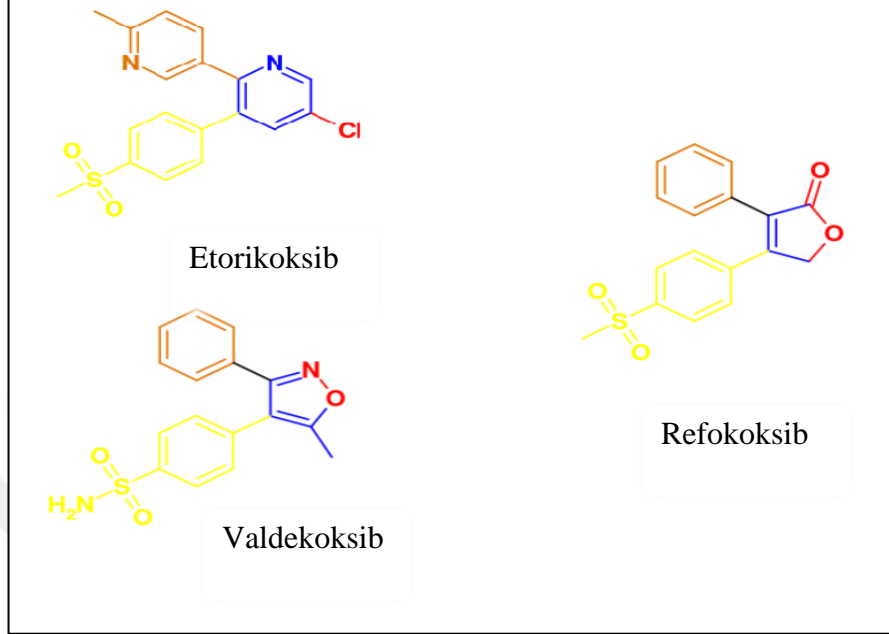
COX-2 yapısal olarak beyin, testisler ve böbreklerde bulunur (Komhoff ve diğer, 1997; McAdam ve diğer, 1999). COX-2 acil bir erken yanıt genidir. Her dokuda bulunmamasına rağmen sitokinler, endotoksin, tümör promotörleri, büyüme faktörleri ve gonadotropinler tarafından çoğu doku tarafından indüklenebilmektedir (Fu ve diğer, 1990; Masferrer ve diğer., 1990; DeWitt ve Smith, 1995; Halushka, 2000; Smalley ve DuBois, 1997).

1.3.1 COX Enzim Seçiciliği

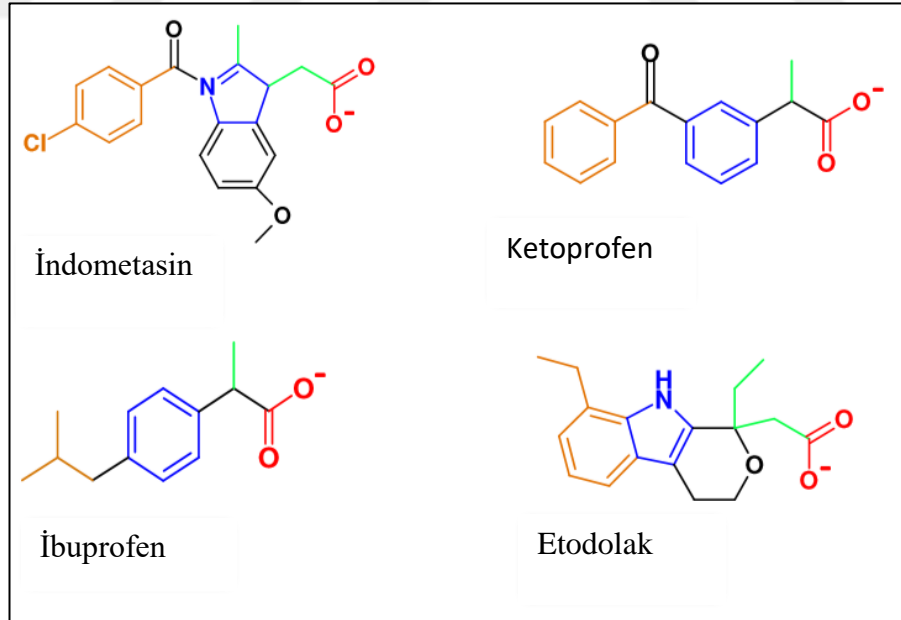
Siklooksijenaz (COX) enzim seçiciliğinde COX-1/COX-2 IC50 oranı 1'den yüksek olduğunda ilacın COX-2 inhibisyonu daha fazladır (Şekil 1.4); oran yaklaşık olarak 1 olduğunda COX-1 ve COX-2 inhibisyonu eşittir yani seçici olmayan bir inhibitördür (Şekil 1.5). Oranı 1'den düşük olduğunda; ilacın COX-1enzimine karşı seçiciliği daha fazladır (Tablo 1.4) (Patrignani ve diğer., 2008). İbuprofen COX1/COX2 oranı 1 den daha düşük olduğu için istenilen COX-2 seçiciliğini sağlamamakta ve COX-1 enzimi üzerinde daha fazla inhibisyon etkisi yaratmaktadır (Şekil 1.6).

Bu yüzden uzun süreli ibuprofen kullanımı çeşitli yan etkiler oluşturabilmektedir. Bir ilacın enzimi %50 inhibe ettiği konsantrasyon değeri olan IC50 olarak tanımlanabilmektedir (Jouzeau ve diğer., 1997; Laneuville ve diğer., 1994; Spanger,

1996; Grisvold ve Adams, 1996; Fener, 1997) IC₅₀ değerine bakılarak ilacın COX enzimine karşı seçiciliği belirlenebilir (Tablo 1.4).



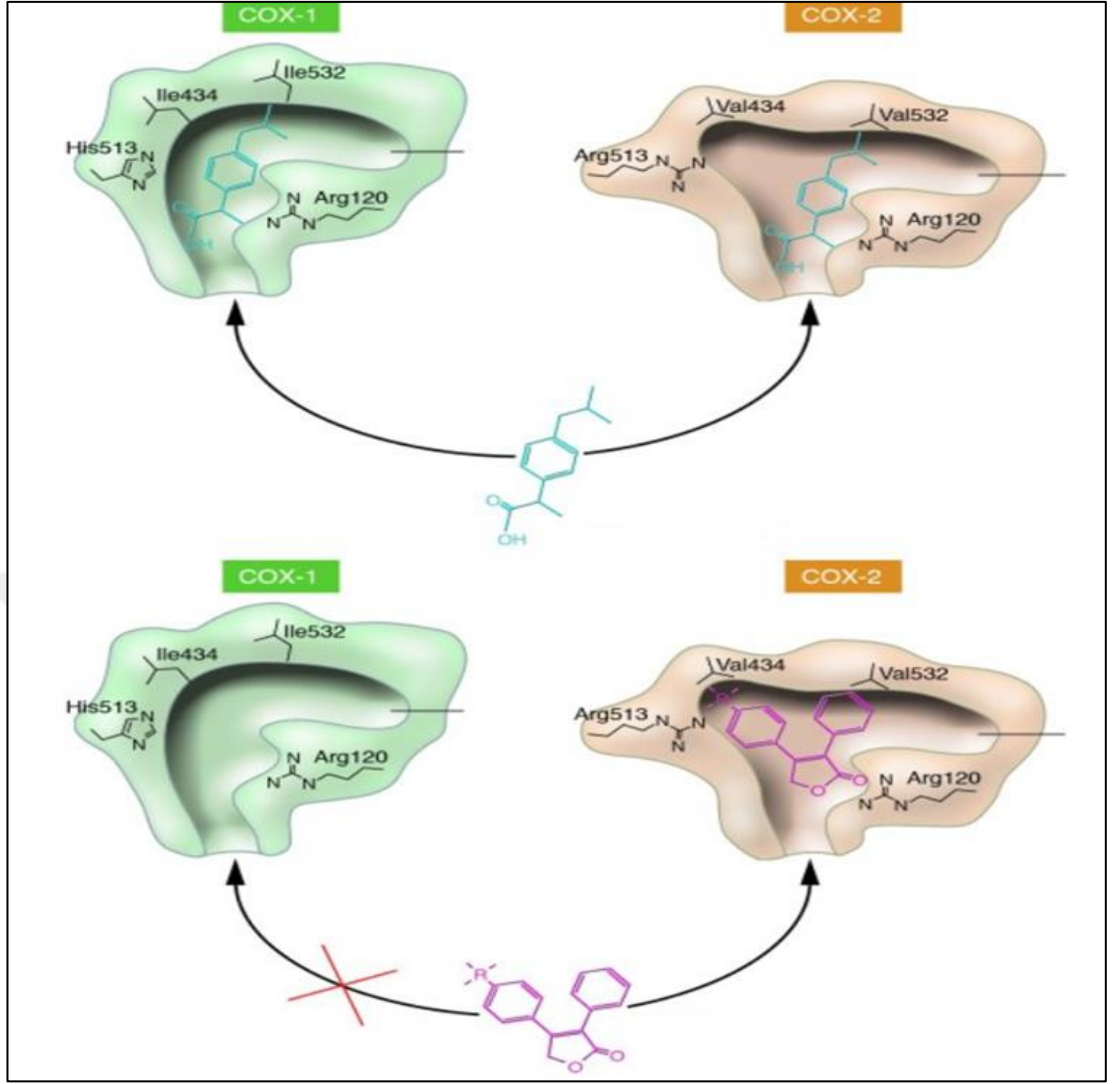
Şekil 1.4 COX-2 Seçici NSAİİ Grubu İlaçlar



Şekil 1.5 Seçici Olmayan NSAİİ Grubu İlaçlar

Tablo 1.4 Çeşitli COX inhibitörlerinin COX-1/COX-2 IC50 değerleri (Capone, Tacconelli, Francesco ve diğer., 2008; Patrignani, Campestrini, Branson ve diğer., 2004)

NSAİİ	COX-1/COX-2 IC50 DEĞERİ
Naproksen	0.49
İbuprofen	0.59
İndometacin	2.9
Piroksikam	3.1
Etodolak	5.6
Meloksikam	13.8
Diklofenak	24.4
Selekoksib	32
Valdekoksib	61
Etorikoksib	162
Rofekoksib	255
Lumirakoksib	400



Şekil 1.6 COX Seçiciliği olmayan İbuprofen ve COX-2 Seçici Rofekoksib Türevi

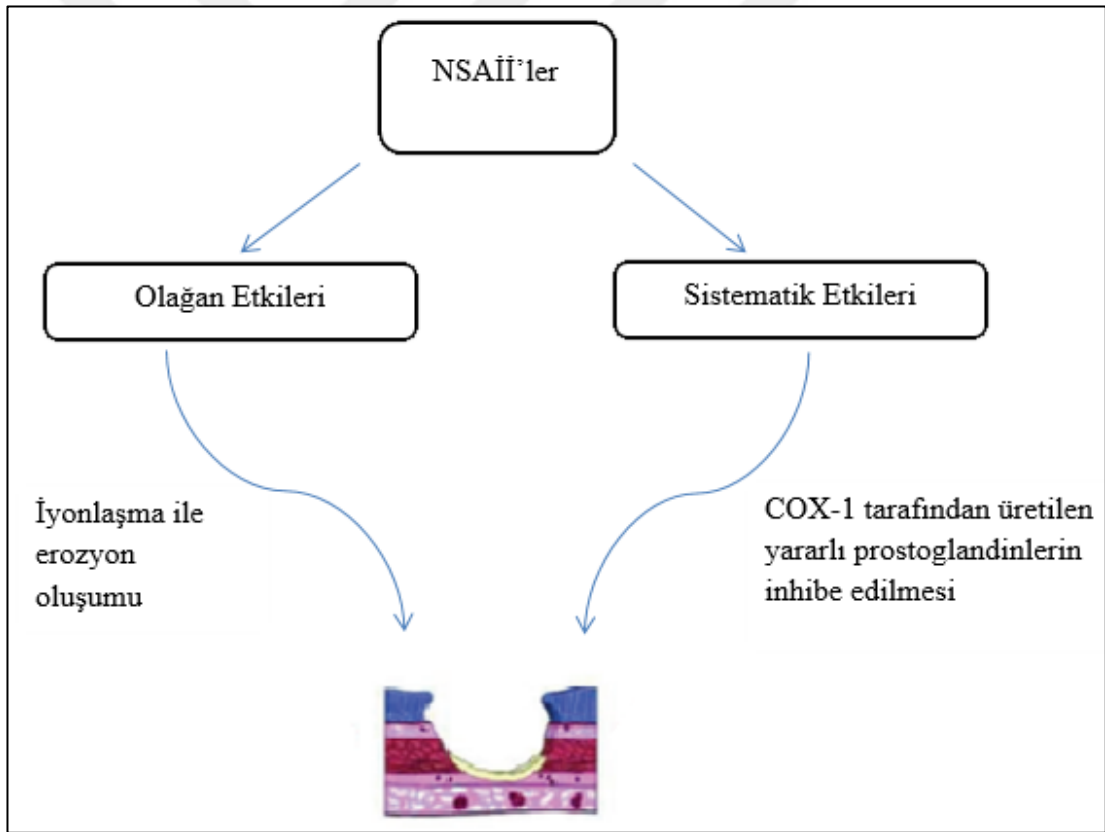
1.4 COX-2 Seçici Olmayan NSAİİ Yan Etkileri

Araşidonik asit metabolizmasında COX-2 'indüklenebilir' izoform olarak belirlenmiştir, çünkü bazal ekspresyonu daha kısıtlıdır ve enflamatuar uyarılar tarafından upregüle edilir. 1991 yılında COX-2 izoformunun keşfi ile COX-2 izoformunun neden olduğu yan etkileri giderme amaçlı seçici COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesine, COX-1 inhibitörleri ile ilişkili olarak görülen gastrointestinal ve böbrek üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak için COX-2 inhibitörlerinin ortaya çıkmasına neden oldu.

Bununla birlikte, COX-2'nin de yapısal olarak ifade edildiği ve vaskülatür ve böbrek de dahil olmak üzere kardiyovasküler olumsuz etkilere sahip olabileceği ortaya çıkmıştır (Qi ve diğer., 2002).

Gastrointestinal komplikasyonlar NSAİİ'lerin en temel yan etkilerinin başında gelmektedir. GI riskinin NSAİİ kullanıcılarında kullanıcı olmayanlara kıyasla 3-4 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Moskowitz ve diğer., 2007).

NSAİİ'lerin, hastaların %10-30'unda endoskopik ülserden, hastaların %1-2'sinde ciddi ülser komplikasyonlarına kadar uzanan bir üst gastrointestinal komplikasyon ile ilişkilidir (Laine, 1996; Silverstein ve diğer., 1995)



Şekil 1.7 Seçici olmayan NSAİİ' lerin mide mukozasına verdiği zarar (Oliviü, 2017)

Seçici olmayan NSAİİ'ler, COX-1 tarafından sentezlenen yararlı prostaglandinlerin inhibisyonu ile karakterize edilen gastrointestinal mukoza korunumunu engellemiş olmakta ve eroziv etki ile gastrointestinal mukozanın lezyonlarını

indükleyebilmektedir (Şekil 1.7). Normalde, bu “iyi” prostanoidler mukus ve bikarbonatın sentezini ve salgılanmasını uyarır, mide de asit dengesini korur ve kan akışını arttırır ve epitel proliferasyonunu teşvik eder. Bu yararlı etkileri ortadan kaldırarak, seçici olmayan NSAID'ler, eksojen ve endojen faktörler tarafından midede erozyona daha duyarlı bir mide ortamı yaratmış olur. Bu yüzden, NSAİİ 'lerin çoğunun asidik özellikleri mukozal hasarı başlatmaktadır, çünkü ilaç molekülleri midenin asit ortamında, iyonize olmayan bir lipofilik formda kalır. Ayrıştıkları yüzey epitel hücrelerine girer, hidrojen iyonlarını yakalar ve lezyonları indükler. NSAID molekülleri ek olarak mide mukusunun hidrofobitesini azaltır, hidroklorik asit ve pepsin yüzey epiteline saldırmasına izin verirler (Patrignani ve diğer., 2011; Lazzarani ve Bianchi, 2004).

NSAİİ'lerin kardiyovasküler etkisi incelendiğinde, Spesifik olmayan COX inhibisyonu ile karşılaştırıldığında seçici COX-2 inhibisyonu ile kardiyovasküler olaylardaki artışın, vazokonstriktör tromboksanın ve eş zamanlı olarak COX-1'den türetilmiş vazodilatör prostasiklin üretiminin inhibisyonu tarafından engellenmesine bağlı olduğu varsayılmıştır (Markus ve diğer., 2002; Cheng ve diğer., 2002).

NSAİİ'ler tarafından kan basıncındaki artışlar riskli etkilere neden olabilmektedir. Yaşlılarda sürekli kan basıncı yükselmeleri, hem iskemik hem de hemorajik inme, konjestif kalp yetmezliği ve iskemik kardiyak olaylar riskindeki artışlarla ilişkilidir (White, 2000; Julius ve diğer., 2004). NSAİİ'ler de COX-2 inhibisyonu, PG sentezinin azalması hem antinatriüretik hem de vazokonstriktör etkileri sağlamaktadır (Morgan ve diğer., 2000; Schwartz ve diğer., 2002; Simon ve diğer., 2002; Brater, 1999). Bu etkilerin özellikle önceden var olan hipertansiyon, ödem veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kan basıncı kontrolü üzerinde önemli sonuçları olabilmektedir.

COX-2'nin inhibisyonu hem PGE2 hem de prostasiklindeki azalmalarla ilişkilidir. PGE2 inhibisyonu, günlük idrar sodyum atılımında \leq %30'luk bir akut azalmaya neden olabilir, birkaç gün içinde, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda böbrekler, sodyum dengesinin homeostazını korumak için COX-2 seçici inhibitörünün veya NSAİİ'nin antinatriüretik etkilerini telafi etmek için sodyum atılımını arttırma

eğilimine girer. Bu durum kan basıncındaki artış veya plazma hacminde sürekli artış yokluğunda ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, bu homeostatik süreç genellikle bozulur ve NSAİİ tedavisini başlattıktan sonra 1-2 hafta içinde önemli miktarda tuz ve su birikebilir. Bu gibi durumlarda, hem dem hem de hipertansiyon yaygın olarak gelişir ve daha ciddi vakalarda konjestif kalp yetmezliği gelişebilmektedir (Brater, 1999; Whelton ve diğer., 2000).

1.5 Seçici COX-2 İnhibitörlerinin Kullanım Alanları:

1.5.1 Kanser Hastalığı Tedavisi

Hayvan tümör modellerinin ve enzim seçici inhibitörlerinin gelişmesiyle birlikte NSAİİ'lerin tümör üzerindeki etkileri arasında nedensel bağlantılar kurulmaktadır. Özellikle COX-2 inhibisyonu NSAİ ilaç grubunun anti-tümör aktivitesi ile ilişkili ana faktörüdür. COX-2'nin aşırı ekspresyonu tümör oluşumunu indükleyen fare epitel hücrelerinin promotör spesifik hedeflemesi ile ilişkilendirilmiştir (Liu ve diğer., 2001).

COX-2'nin ana enzimatik ürünü prostaglandin E2'dir (PGE2). Hem COX-2, hem de PGE2, kronik inflamasyonun kanser için muhtemel bir neden olabileceğini düşündüren "kanserin inflamatuvar oluşumu" nda COX-2 bir onkojen olarak rol oynamaktadır (Mtsujii ve diğer.,1998). Yüksek COX-2 düzeylerinin karsinogenezi teşvik ettiği gösterilmiştir. PGE2 de doğal öldürücü hücreleri inhibe etme yeteneğine sahiptir, böylece immünosupresyona yol açar (Martinet ve diğer., 2010).

Bir hayvan modelinde yapılan çalışmada bağırsak tümörü oluşumu, COX-2'nin genetik olarak silinmesi veya COX-2 seçici NSAİİ tarafından inhibisyonu ile önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir (Jacoby ve diğer., 2000; Oshima ve diğer., 1996)

COX-2 seçici NSAİ ilaç grubundan olan selekoksib seçici inhibisyonun, COX-2 tarafından aktive edilen PGE2 miktarını azaltarak tümör büyümesini de azalttığı gözlemlenmiştir (Zweifel ve diğer., 2002; Masferrer ve diğer., 2000).

Siklooksijenaz, enflamasyon sürecinde özellikle prostaglandinler ve prostasiklin gibi enflamasyonun kritik öncüllerine dönüşümü ile önemli bir oynamaktadır.

COX-1 ve COX-2 arasındaki en büyük ayırım onların dokularda ifade ettiği durumdur, çoğu normal dokuda COX-1, prostaglandin sentezi ve fizyolojik doku homeostazının korunması için gerekli olduğu yerlerde temel yapı olarak tanımlanır. Buna karşılık, COX-2 çoğunlukla indüklenbilir ve enflamatuvar sinyaller, mitojenler, sitokinler, büyüme faktörleri ve çeşitli uyaranlara yanıt olarak ifade edilir (Seibert ve Masferrer,1994). COX-2, nöronal hücrelerde normal fizyolojik koşullar altında yapısal olarak bulunur. Ancak aşırı ekspresyonu; multiple skleroz, amyotrofik lateral skleroz, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı gibi enflamatuvar beyin koşullarında gözlemlenmiştir (Minghetti, 2007).

Bazı beyin kanseri çalışmalarında; anjiyogenezde, tümör invazyonunda ve tümör hücresi direncinin apoptozise yükseltilmesinde COX-2'nin aşırı ekspresyonu ve tümör derecesi arasında güçlü korelasyon tespit edilmiştir (Tsujii ve diğer., 1997; Tsujii ve diğer., 1998; Shono ve diğer., 2001).

Yapılan çalışmalar beyin kanseri gelişiminde tümör mikro ortamındaki koşullar COX-2 nin enflamatuvar teşviki ile diğer birçok tümörijenik mekanizmada rol oynadığı sonucuna ulaşmaktadır.

1.5.2 Alzheimer Hastalığı Tedavisi

Alzheimer hastalığı (AD) yaşlı hastalarda hastalıkların en yaygın nedenidir (Barker ve diğer., 2002). Bilişsel bozukluklarla birlikte, hafıza problemlerinin ortaya çıktığı dejeneratif bir beyin hastalığıdır, öğrenme, problem çözme, konuşma, yutma ve yürüme güçlüğüne kadar etkileri gözlemlenebilmektedir.

Alzheimer hastalığı patojenezinde enflamasyonun merkezi bir rol aldığı gösterilmiştir (Gupta, Pandey, Jha, Shrivastav ve diğer., 2015). Bu fikir, semptomların şiddeti ile ilişkili olan mikroglial hücrelerin artan aktivitesi ile kanıtlanmıştır (Wyss-

Coray ve Rogers, 2012). Bağışıklık merkezi ve periferik bağışıklık sistemleri arasındaki iletişimde alzheimer hastalığı ile ilişkili nöroenflamasyon da rol oynamıştır (Van Eldik, Carrillo, Cole ve diğer., 2016). Enflamasyonun alzheimer hastalığının klinik başlangıcından önce meydana geldiğini gösteren kanıtlar vardır (King, O'Brien, Donaghy ve diğer., 2018).

Enflamasyonun bu merkezi rolünü göz önünde bulundurarak, alzheimer hastalığındaki çeşitli anti-enflamatuar tedavilerin, birçok klinik çalışmalardan sonra etkileri gözlemlenmiştir. Steroidal olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİD'ler), esas olarak alzheimer hastalığının yaygın olan nöro-enflamatuar yanıtta sorumlu olan siklooksijenaz (COX) enzim aktivitesini inhibe ederek çalışan bu tedavilerin temel taşını oluşturmaktadır (Gupta ve diğer., 2015).

1.5.3 Ortopedik Cerrahi

COX inhibitörlerinin ortopedik cerrahi ile ilgili postoperatif ağrı tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Dahl, Raeder, Drosdal, Wathne, Brynildsrud ve diğer., 1995; McLoughlin, McKinney, Fee, Boules., 1990). Opioid analjeziyi azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Opioid tüketiminin, COX-2 inhibitörleri ile ortalama %35 oranında azaldığı sonucuna varılmıştır (Romsing, Moiniche, Mathiesen, Dahl, 2005).

COX-2 inhibitörleri, tromboksan A2 üretimi yoluyla COX-1 tarafından aracılık edilen trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu bozmadıkları için cerrahi ile ilgili olarak avantajlıdır. Bu nedenle perioperatif kanamalar konusunda daha güvenlidirler (Hegi ve diğer., 2004; Leese ve diğer., 2000; Leese, Talwalker, Kent, Recker, 2002; Noveck ve Hubbard, 2004; Weber ve diğer., 2003).

1.5.4 Romatoid Artrit Tedavisi

Romatoid artirit bağışıklık sisteminin kendi sağlıklı hücreleriyle savaştığı vücudun bağışıklık tepkisinin savaşması sonucunda oluşan kronik, sistemik ve otoimmün bir hastalıktır. Ayrıca eklem bağ doku bozulması olarak da tanımlanabilir, eklem

aralıklarında bulunan sinovyal sıvının artışı eklemlerde deformasyona neden olabilmektedir.

Bireyde romatoid artrit oluşumunda genetik faktörde etkili olabilmektedir, Virüs gibi çevresel uyarıların uygun genetik geçmişi olan bireyleri enfekte ettiği buna bağlı bazı mekanizmalarla inflamatuvar yanıtın eklemde odaklandığı tahmin edilmektedir (Firestein ve diğer., 2006). Romatoid artrit her hangi bir tedavisi yoktur, fakat erken tanı ve uygun tedavi uygulanarak kişilerin hayatını daha iyi bir şekilde devam ettirmesi sağlanabilmektedir.

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda romatoid artrit için anjiyogenez inhibitörlerinin kullanımı konusunda görüşler açığa çıkmıştır (Brooks ve diğer., 1994; Oliver ve diğer., 1995; Stogard ve diğer., 1999; Kim ve diğer., 2002; Yin ve diğer., 2002). Anjiyogenez, romatoid hastalığın başlatılması ve devam etmesinde önemli bir olay gibi görünmektedir ve romatoid artrit hayvan modellerinde inflamasyonu azaltmak için stratejik olarak inhibe edilebilmektedir. Romatoid artrit hastalarından eklemlerde bol COX ekspresyonu sergilenmiştir (Sano ve diğer., 1992). Bu nedenle insanlar ve hayvanlar ile yapılan çalışmalarda kullanılan dokularda ve spesifik COX antikorları kullanılmıştır (Crofford ve diğer., 1994; Kang ve diğer., 1996; Siegle ve diğer., 1998).

Geleneksel seçici olmayan NSAİİ grubu ilaçlar romatoid artrit hastalarında semptomatik tedavi için kullanılmaktadır (American College of Rheumatology, 2002; EULAR Recommendations for Knee OA, 2003). Ancak bu ilaçların kullanımı ile ülser gibi ciddi gastrointestinal risk artışı gözlemlenmiştir (Wolfe ve diğer., 1999). Buna karşın sadece indüklenebilir olan prostaglandin H sentaz (COX-2) izoformunu inhibe edebilen NSAİİ grubu ilaçlarda aynı şekilde romatoid artrit semptomatik tedavisinde kullanılabilirken, gastrointestinal (GI) yan etki ve komplikasyon oluşumu engellenebilmektedir (FitzGerald ve diğer., 2001; Brune ve Hinz, 2004).

1.5.5 Kemik ve Yara Tedavisi

İskelet, metabolik olarak aktif bir organdır, yaşam boyunca sürekli yapılandırma içerisindedir. Kemğin yeniden şekillendirilmesine en önemli katkıda bulunan osteoblastlar ve osteoklastlar, normal kemik metabolizmasında ve kemik iyileşmesinde işlevlerini modüle ettiği gösterilen prostaglandinler'ler üretir (Gajraj, 2003; Li ve diğer., 2002; Okada ve diğer., 2000; Okada ve diğer., 2003; Raisz., 2001).

Normal kemik hücrelerinde, onarım sırasında ve patolojik koşullarda COX-1 ve COX-2 ekspresyonu gözlemlenmektedir. COX-1, kemikte yapısal olarak ifade edilmektedir (Mungo ve diğer., 2002; Miyauchi ve diğer., 2004).

Seçici COX-2 inhibitörleri COX-2 yolu ile PG üretimini etkilerken, COX-1 yolu ile PG üretimini korumaktadır. Yapılan bir sıçan deneyinde, PG sentezi ve konsantrasyonundaki değişiklikler trabeküler rejenerasyon miktarındaki değişiklikler ve kemik iyileşmesinin hızlanması arasında bağlantı kurulmuştur (Sun ve diğer., 1999).

PGE₂, osteoblastik tarafından üretilen en bol prostaglandindir, hücreler ve kemik metabolizmasında birçok rol oynar (Feyen ve diğer., 1984; Jee ve Ma., 1997; Kawaguchi ve diğer., 1995; Lin ve diğer., 1995; Suzawa ve diğer., 2000; Waleigh ve Herschman., 1999; Weinreb ve diğer., 1999).

Kırık sıçan femurunda, COX-1 yapısal olarak kallus içinde ifade edilmiş ve iyileşme sürecinde miktarlar değişmeden kalmıştır. Köpek kemiğinde, COX-1 osteoklastlarda ve osteoblastlarda ifade edilirken COX-2 gözlemlenmemiştir (Mohammed ve diğer., 2004). Bununla birlikte, hastalıklı köpek kemiğinde 13 osteosarkom tümörünün 8'inde, COX-1 mevcuttu COX-2 ise 13 tümörden 3'ünde mevcuttu, bu durum COX-2'nin neoplastik kemik koşullarında bir rolü olabileceği önerisini öne sürmüştür. Buna ek olarak, diğer neoplazi ve kemik sarkomlarında COX-2 tutulumu kanıtlanmıştır (Dickens ve diğer., 2002; Mullins ve diğer., 2004). Bu

koşullarda artan COX-2 ifadesi osteoblastlar ve sementoblastlar tarafından da gözlenmiştir (Miyachi ve diğer., 2004; Geng ve diğer., 1995).

Seçici COX-2 inhibitörleri bağ ve tendon iyileşmesi modellerinde yaygın olarak değerlendirilmiştir. Aşıl tendonu işleminin bir sıçan modelinde, COX-2 inhibitörü olan parecoxib erken tendon onarımı (yaralanma sonrası günler 1-5) üzerinde olumsuz bir etki gösterirken, onarımın sonraki aşamalarında (günler 6-14) verildiğinde tendonun yeniden şekillenmesini geliştirdiği görülmüştür. Aynı modelde, nispeten seçici bir COX-1 inhibitörü kullanıldığında ise yaralı bağların gücü üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı gözlenmiştir (Virchenko ve diğer., 2004; Bogatov ve diğer., 2003).

Sonuç olarak, COX-1 esas olarak normal kemikte ifade edilirken, COX-2 ekspresyonu kemik onarım sürecinin ilk aşamalarında veya iltihaplanma veya neoplastik kemik koşulları altında tanımlanmıştır. Kemik hastalıklarında seçici COX-2 inhibisyonunun kemik kaybını azalttığı ve oluşmasını da önlediği gözlemlenmiştir (Zhang ve diğer., 2001).

1.6 Seçici Olmayan NSAİİ'lerden İbuprofen Yapısı

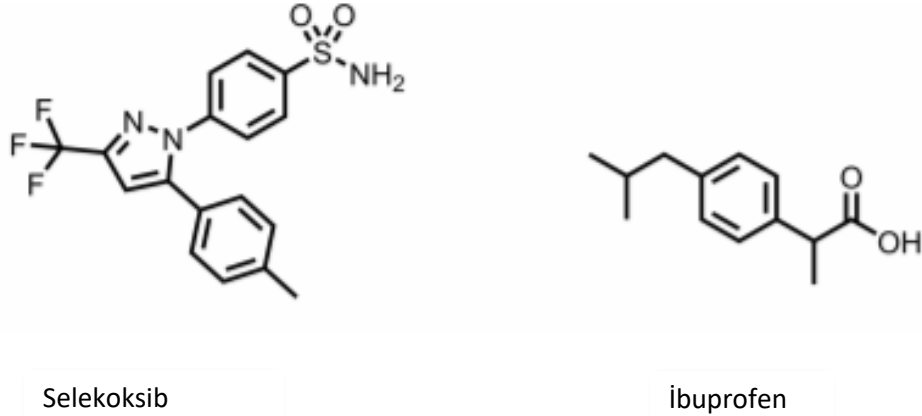
İbuprofen (2RS)-1 [4-(2-metil propil) fenil] propiyonik asittir (Şekil 1.8). İbuprofen 1969 yılında asipirine daha iyi bir alternatif olarak tanıtılan propiyonik asit türevlerinin ilk üyesidir ve en yaygın kullanılan ve reçete edilen NSAİİ'dir (Tripathi, 2003).

İbuprofenin pKa değeri 5.3' dür (Herzfeld ve Kummel, 1983). Suda neredeyse çözünmez ve oral yoldan iyi emilir; oral uygulamadan 1-2 saat sonra pik serum konsantrasyonları elde edilir. 1.8 ila 2 saatlik bir serum yarı ömre sahiptir. İlaç son dozdan 24 saat sonra metabolizma yoluyla tamamen elimine edilir (Ross ve DeHoratius., 1990; Antal ve diğer., 1986). Karaciğerde metabolize olur ve çok fazla değişime uğramadan atılır (Katzung ve Furst, 1998).

İbuprofen genellikle ankilozan spondilit, kistik fibrozis, adet sancıları, ateş, ağrı, gut artriti, osteoartrit, baş ağrısı, migren ve romatoid artrit gibi rahatsızlıklarda kullanılmaktadır.

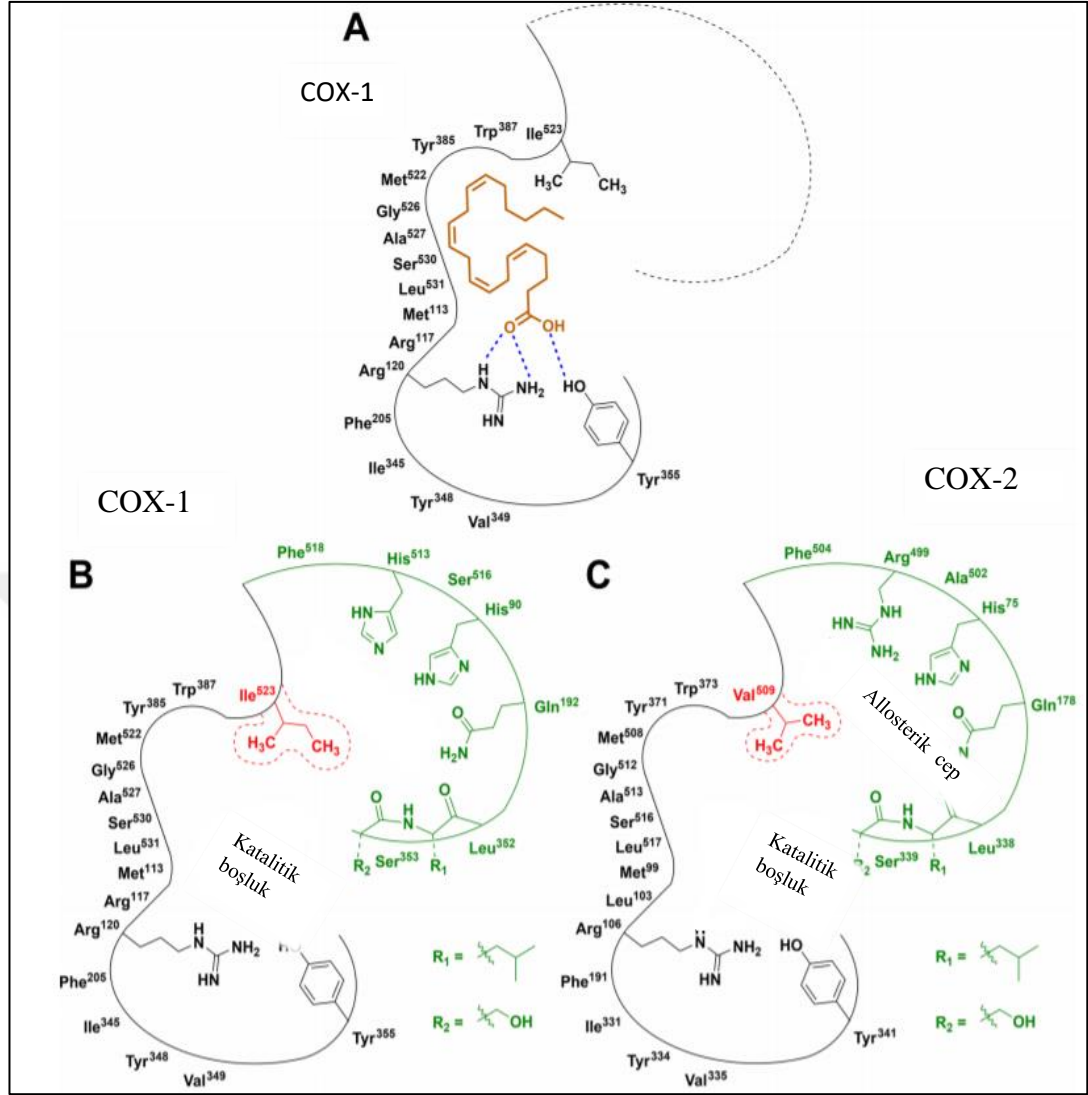
Farmakolojik olarak ibuprofen, diğer propiyonik asit sınıfındaki ilaçlarla benzer olarak anti-enflamatuar, analjezik ve anti-piretik etkilere sahiptir (MacDonald ve Wei, 2003).

İbuprofen prekürsörlerin oluşumunu sağlayan siklooksijenaz I ve II'yi inhibe ederek prostaglandinler ve tromboksanların oluşumunu azaltır. Prostaglandin sentaz tarafından prostaglandin sentezinin inhibisyonu, ilacın ana fizyolojik etkisidir. İbuprofen COX-1 tarafından tromboksan sentaz ile sentezlenen tromboksan A2 sentezinin oluşumunu da inhibe eder, böylece platelet önleyici etki gösterir (Sagar, 2018).



Şekil 1.8 COX-2 seçici selekoksib ve seçici olmayan ibuprofen

Tablo 1.4 de çeşitli NSAİİ grubu ilaçların IC50 değerlerine bakıldığında selekoksibin COX-2 enzim seçiciliğinin olduğunu, ibuprofenin ise COX-2 enzimi üzerinde herhangi bir seçiciliğe sahip olmadığını görülmektedir. COX-1 ve COX-2 enzim yapıları ve molekül şekilleri bu seçicilik üzerinde önemli bir rol oynamaktadır (Şekil 1.9).

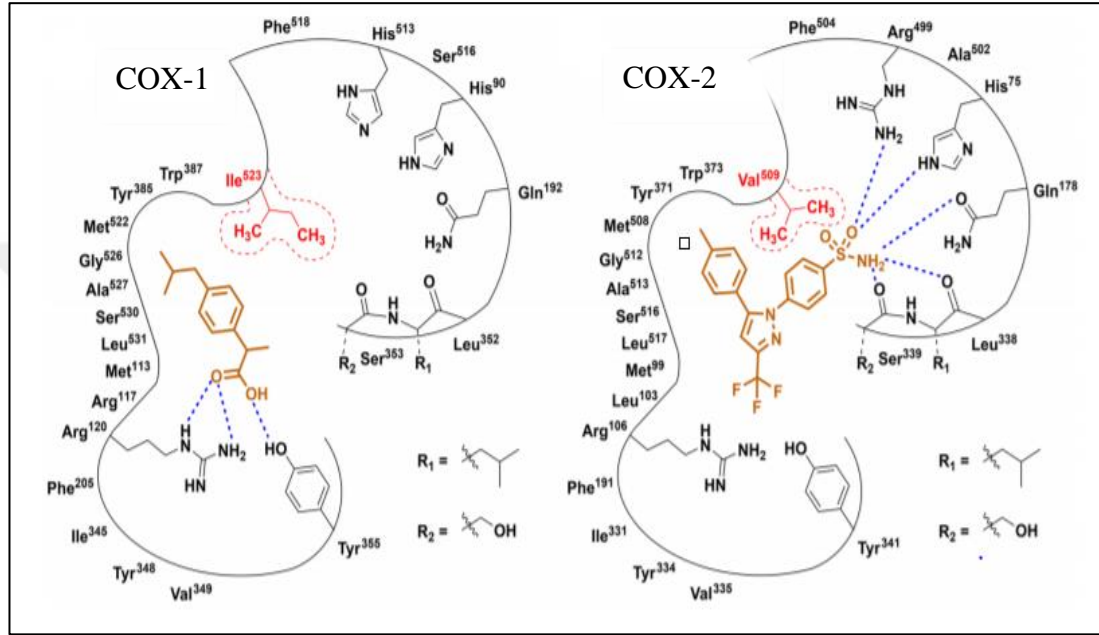


Şekil 1.9 COX-1, COX-2 enzimleri katalitik bölgeleri ve araşidonik asit ile COX-1 etkileşimi

(A) 'da araşidonik asit ve COX-1 enzim etkileşimi verilmiştir. Mavi kesikli çizgiler hidrojen bağıını ifade etmektedir. (B)'de COX-2 aktif bölge izolösin (523)' de sterik engel oluşturur ve yan cep oluşumu engellenmektedir. (C)'de izolösin yerine valin aminoasidi değişimi allosterik paket oluşumunu sağlamaktadır (Roche, 2009; Kudalkar ve diğer., 2015).

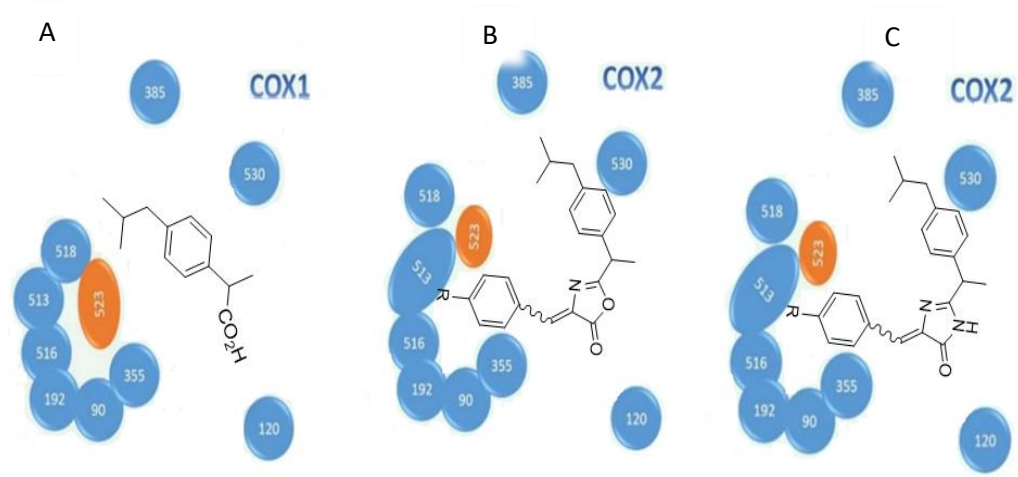
COX enzim farklılıkları ilaçların COX-2'ye katalitik bölgeye bağlanma yetekleri ile ilgilidir. COX-1 ve COX-2'nin katalitik cep kısmında çeşitli hidrofobik ve hidrofilik aminoasitler bulunmaktadır. Ayrıca COX-2 izolösin (523) ile COX-1 valin (509) değişimin COX-2' de oluşturduğu yan cep kısmı da inhibasyonda COX-1 enzimine

göre farklılık oluşturmaktadır. Şekil 1.10’ da görüldüğü gibi COX-2 seçici bir inhibasyon için hacimce daha büyük bir molekül gerekmektedir. (Borne ve diğer., 2013; Flower, 2003; Roche, 2009). İbuprofen COX-1 katalitik cep ile etkileşmektedir (Selinsky ve diğer., 2013). Selekoksisib ise COX-2’nin allosterik boşluğu ile etkileşerek COX-2 inhibasyonunu sağlamaktadır (Wang ve diğer., 2015).



Şekil 1.10 COX-1 ibuprofene tikleşimi ve COX-2 Selekoksisib etkileşimi

1.7 Seçici Olmayan İbuprofen Hedef Molekül Yapısı



Şekil 1.11 Seçici Olmayan ibuprofen moleküllerinin COX-1 etkileşimi ve COX-2 Seçici İbuprofen Molekülünün COX-2 enzimi ile etkileşimi .(A) Seçici olmayan ibuprofen molekül yapısının COX-1 enzim inhibisyonu. (B) Sentezlenecek olan İbuprofen oksazolone türevi molekül yapısı ve COX-2 inhibisyonu. (C) Sentezlenecek olan ibuprofen imidazolone molekül yapısı ve COX-2 inhibisyonu

Literatür incelendiğinde, ibuprofenin yan etkilerini azaltmak için yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen ortak kanı, bu bileşiklerin asit uçlarının bu yan etkilerden sorumlu olduğu yönündedir. Bu nedenle çalışmalar asit uçlarının farklı fonksiyonel gruplara dönüştürülmesi şeklindedir.

Literatürde ibuprofen başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve tiyosemikarbazit bileşiği ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazol türevi sentezlenmiştir. Daha sonra elde edilen triazol bileşiğinin farklı aldehitler ile reaksiyonu sonucu ibuprofen yapısına sahip 1,2,4-triazol hidrazon türevleri sentezlenmiştir. Bu türevlerden 4-hidroksi-3-metoksi benzaldehit ile elde edilen türev aspirin ile karşılaştırıldığında ağrı kesici aktivitesinin daha iyi olduğu bildirilmiştir (Martin ve Verma, 2014).

İbuprofen bileşiği ile yapılan bir diğer çalışmada, ilk olarak ibuprofen, N-hidroksisüksinimit ile reaksiyona sokularak daha aktif ester türevine dönüştürülmüştür. Bir dizi reaksiyon sonucu elde edilen ibuprofen yapısına sahip 1,2,4-triazol türevlerinden bazılarının daha fazla anti-inflamatuar aktiflik gösterdiği ve

ibuprofen bileşiminin yan etkilerinden biri olan mide ülserinin, sentezlenen yeni bileşiklerde daha az gözlemlendiği görülmüştür (Tozkoporan ve diğer., 2000).

Diğer bir çalışmada ise, aromatik aldehitler yerine heterosiklik aldehitler kullanılarak, ibuprofen çekirdek yapısına sahip tiyazolo-[3,2-b]-1,2,4-triazol bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin de aktifliklerinin yüksek ve mide üzerindeki yan etkilerinin daha az olduğu gözlemlenmiştir (Uzgoren-Baran ve diğer., 2012).

2014 yılında yapılan bir çalışmada ise İbuprofenden amit ve hidrazit türevleri elde edilmiş ve bu türevlerin *in vivo* ve *in vitro* çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda ise elde edilen türevlerin COX-2 enzimini daha iyi inhibe ettiği belirlenmiştir (Gündoğdu Hızlıateş ve diğer., 2014).

Bu tez kapsamında yapılan çalışmada İbuprofenin yapısında bulunan asidik uç lakton ve laktam yapılarına dönüştürülerek asitlikten kaynaklanan yan etkilerin ortadan kaldırılması planlanmıştır. Sentezlenen ibuprofen türevlerinin COX-2 enziminin yan cep etkileşimi ve hacimsel etkinliği ile COX-2 seçiciliğinin ve anti-inflamatuar etkinliğinin artırılması aynı zamanda COX-2 seçiciliği ile anti-kanser özelliğe sahip olması hedeflenmiştir (Şekil 1.11).

BÖLÜM İKİ

DENEYSEL KISIM

2.1 Tezin Amacı

İdeal bir NSAİ ilacın, COX-2 enzimini inhibe ederken, COX-1 enzimi üzerinde hiçbir etki göstermemesi beklenmektedir. Bu amaçla literatürde, seçici olarak COX-2 enzimini inhibe eden yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Bu tür yeni nesil ilaçlar, COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe eden klasik NSAİ ilaçlar ile karşılaştırıldığında asidik uçlarından türevlendirildikleri için daha az toksik etki göstermiştir.

Bu tez kapsamında NSAİ ilaç sınıfından olan COX-1 seçici İbuprofen bileşiğinin türevlendirilerek, COX-2 enzimine karşı seçici olabilecek İbuprofen-oksazolone ve ibuprofen-imidazolone bileşiklerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma ile ilgili olarak yapılan literatür taramasında, sentezlenen ibuprofen-oksazolone ve ibuprofen-imidazolone moleküllerinin hiçbirine rastlanmamıştır. Bu çalışma ile İbuprofenin yapısında bulunan asidik uç lakton ve laktam yapılarına dönüştürülerek asitlikten kaynaklanan yan etkilerin ortadan kaldırılması planlanmıştır. Ayrıca sentezlenen ibuprofen türevlerinin COX-2 enziminin yan cep etkileşimi ve hacimsel etkinliği ile COX-2 seçiciliğinin ve anti-enflamatuar etkinliğinin artırılması, aynı zamanda COX-2 seçiciliği ile anti-kanser özelliğe sahip olması hedeflenmiştir.

2.2 Kullanılan Cihazlar

Çalışmalarda kullanılan tüm çözücü ve kimyasal maddeler Merck, Fluka, ve Riedel firmalarından temin edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde silika jel 60 F₂₅₄ (Merck), kolon kromatografisinde 70-230 mesh silika jel (0,063-0,2 mm, Merck) kullanılmıştır.

Sentezlenen maddelerin erime noktaları; elektrotermal dijital erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları Perkin ELMER FT-IR infrared spektrometresi (spectrum BX-II), ¹H-NMR spektrumları yüksek çözünürlüklü fourier

transform Bruker WH-400 NMR spektrometresi, ¹³C-NMR spektrumları 400 (100) MHz Varian spektrometresi, kütle spektrumları ise Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS ile kaydedilmiştir.

2.3 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı

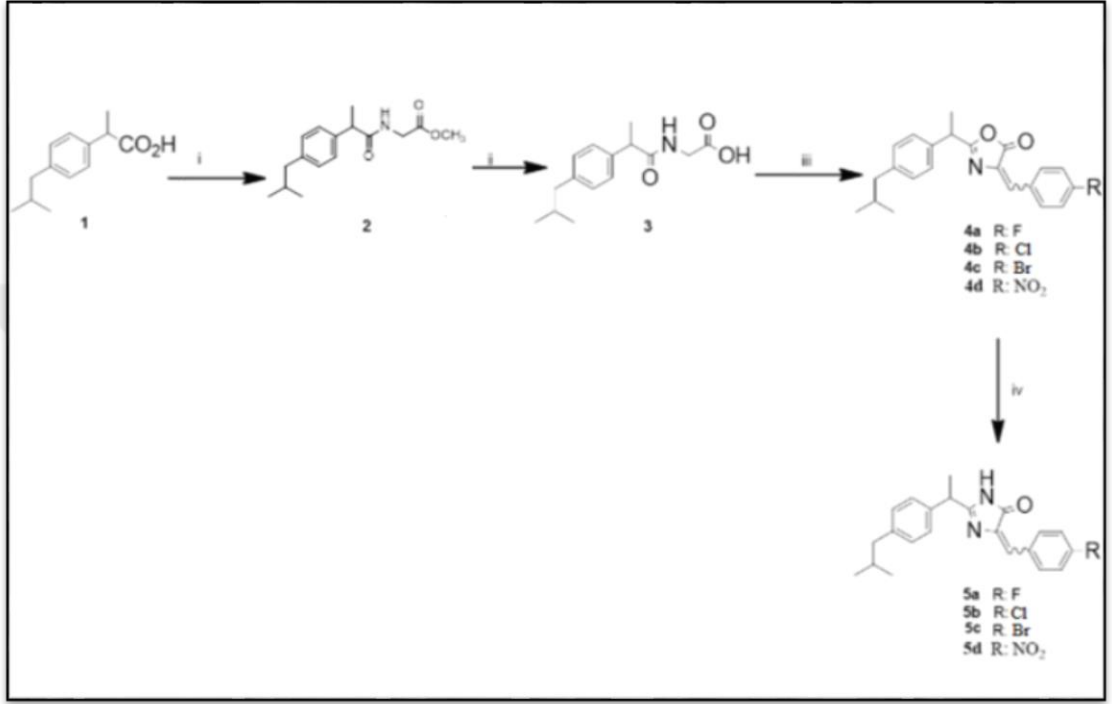
Çalışmada, non-steroidal anti-inflamatuar ilaç grubundan 2-aril propiyonik asit türevi olan ve COX-2 inhibitörüne karşı seçiciliği olmayan ibuprofen yapısının türevlendirilerek COX-2 enzim inhibasyonuna karşı seçicilik kazandırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla ibuprofen oksazolon ve ibuprofen imidazolon türevlerine dönüştürülmeye çalışılmıştır.

İbuprofen glisin **4** bileşiği, ibuprofenin disikloheksil karbodiimit ve trietilamin varlığında kloroform içerisinde metil glisinat hidroklorür ile etkileştirilmesi sonucu oluşan ibuprofen glisin esteri **3** bileşiğinin LiOH.H₂O ile bazik hidrolizi sonucunda elde edildi.

Elde edilen ibuprofen glisin türevi Erlenmeyer kondenzasyonu ile asetik anhidrit içinde sodyum asetat varlığında farklı aldehitlerle etkileştirilerek COX-2 enzim seçiciliğini sağlayabilecek ibuprofen oksazolon türevleri **4 a-d** elde edildi. Ardından İbuprofen oksazolon türevleri **4 a-d** K₂CO₃ varlığında etanol içerisinde amonyak ile etkileştirilerek ibuprofen imidazolon türevleri **5 a-c** elde edilmiştir (Şekil 2.1).

2.3.1 Sentez Planı

Bu çalışmada gerçekleştirilen deneylerin sentez planı aşağıda yer almaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Sentez şeması ve koşullar: i: DCC, N(Et)₃, HCl. NH₂CH₂COOCH₃, CHCl₃, 0°C, 12 saat; ii: LiOH. H₂O, EtOH, oda sıcaklığı, 20 saat; iii: 4-halobenzenaldehyt, NaOAc, Ac₂O, 80°C, 3 saat; iv: NH₃, K₂CO₃, geri soğutucu altında kaynatma, 3 saat

2.4 Deneysel Kısım

2.4.1 Metil-N-[2-(4-izobütilfenil) propanoil] glisinat (2)

12,5 g (60,58mmol) ibuprofen kloroformda çözülüp 0°C de soğutulduktan sonra, üzerine 9,43 g (125,6 mmol) HCl. NH₂CH₂COOCH₃ eklenerek 0°C de 10dk karıştırıldı. Ardından 9,6 mL (162,4 mmol) trietilamin ve 19,31 g (93,5 mmol) disikloheksilkarbodiimit (DCC) eklenerek gece boyu karışmaya bırakıldı. Süre sonunda ürün, %10 'luk HCl ve NaHCO₃ ile ekstrakte edildi. MgSO₄ ile kurutulan çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Daha sonra etil asetat: n-heksan (1:1) karışımı ile

kolon kromatografisi uygulanarak bileşik **2** literatüre göre elde edildi (Ergun, Patir, Okay, 1998; Alekseeva, Bokonov, Alekseeva ve Granik, 2002).

2.4.2 2-(4-izobütilfenil) propanoil glisin (3)

3,6 mmol (1g) 2-(4-izobütilfenil)propanoil glisin 50 mL EtOH'da çözülüp üzerine 7,2 mmol (0,130 mL) su ve 7,2 mmol (0,172g) LiOH eklenerek 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım su içine döküldü ve etilasetat ile ekstraksiyon yapıp su fazı alındı. Çözelti pH'sı der. HCl ile 3' e ayarlandı ve ürün dietileterden kristallendirildi.

2.4.3 4-(4-substitue benziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)oksazol-5(4H)-1(4a-d)

1g (3,8 mmol) ibuprofen-glisin türevi **3**, (3,8mmol) p-substitue benzaldehit, 0,47 g (5,7mmol) NaOAc ve 0,9 mL (9,5 mmol) asetikanhidrit 80°C'de 3 saat boyunca karıştırıldı. Süre sonunda soğutulan madde üzerine 3mL susuz etanol eklenip buzdolabında bekletildi ve ardından oluşan ibuprofen oksazolon türevleri (**4a-d**) soğuk etanolle yıkanarak süzüldü.

2.4.4 4-(4-halobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)imidazol-5(4H)-1(5a-c)

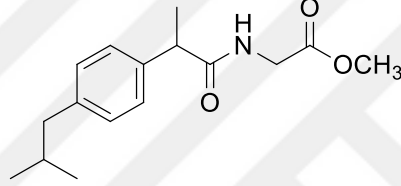
10 mL etanol içerisinde çözünen 1 mmol (0,351 g) oksazolon türevi **4 a-d** üzerine; 0,3 mL derişik NH₃ eklenerek 30 dk oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 1mmol (0,138 gr) K₂CO₃ eklenerek 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Ürün 100 mL su içerisinde döküldü ve %10'luk HCl çözeltisi ile pH=4 yapıldı. Oluşan çökelek süzülerek su ve etanolde yıkandı. Daha sonra (1:1) Etilasetat n-heksan ile kolon kromatografisi uygulanarak ibuprofen imidazolon türevleri (**5a-c**) elde edildi. **5d** bileşiği kuvvetli elektrton çekici nitro grubu nedeniyle elde edilemedi.

BÖLÜM ÜÇ SONUÇLAR

3.1 Yapısal Analiz Sonuçları

Bu bölümde sentezleri gerçekleştirilen karbazol oksazolone türevlerinin yapılarının aydınlatılması için kullanılan FT-IR, ¹H NMR, ¹³C-NMR ve Q-TOF LC-MS analiz sonuçlarından elde edilen veriler sunulmuştur.

3.1.1 Metil-N-[2-(4-izobütilfenil) propanoil] glisinat (2) Bileşiğinin Yapısal Verileri

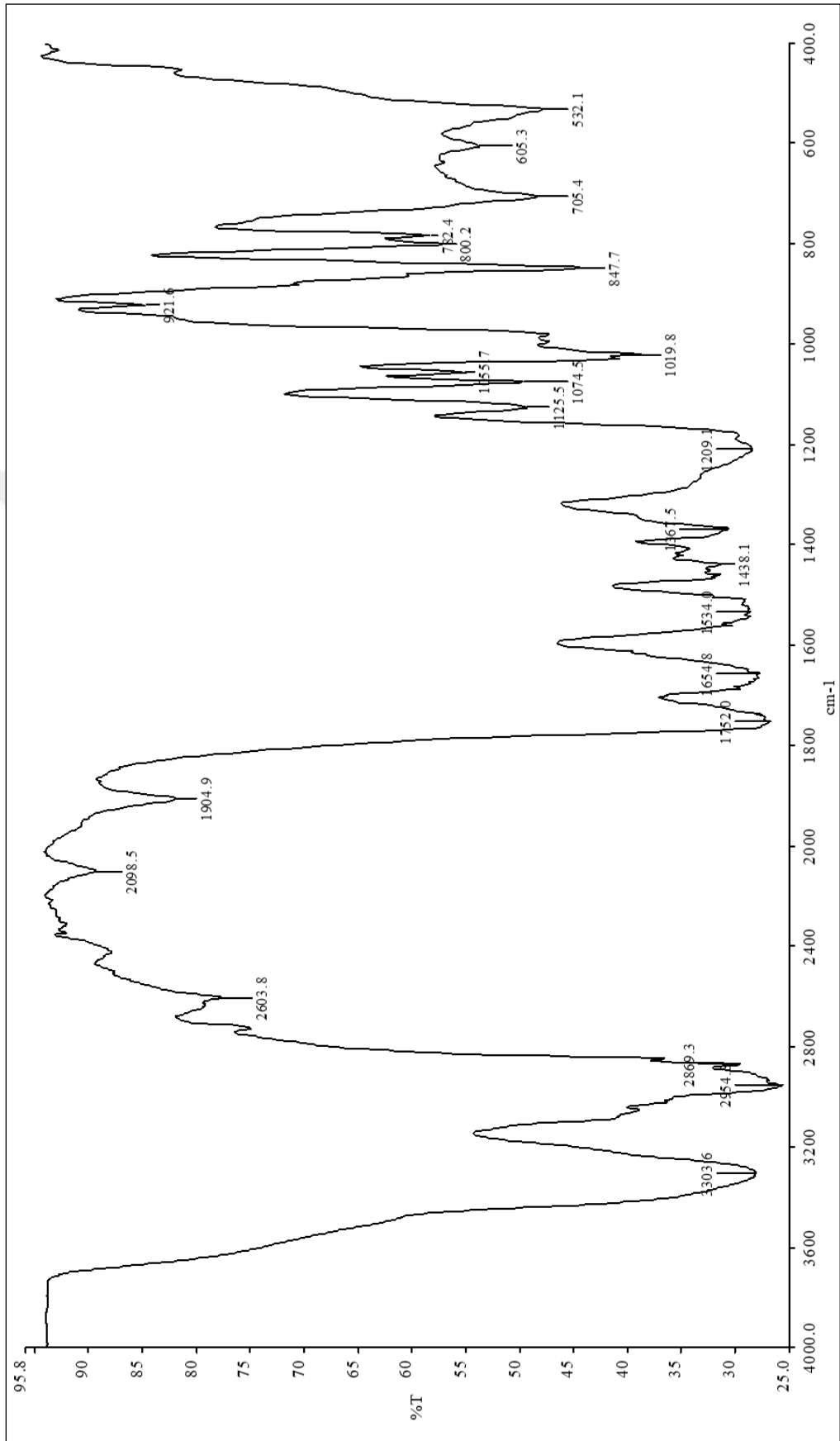


Şekil 3.1 Metil-N-[2-(4-izobütilfenil) propanoil] glisinat (2) bileşiği

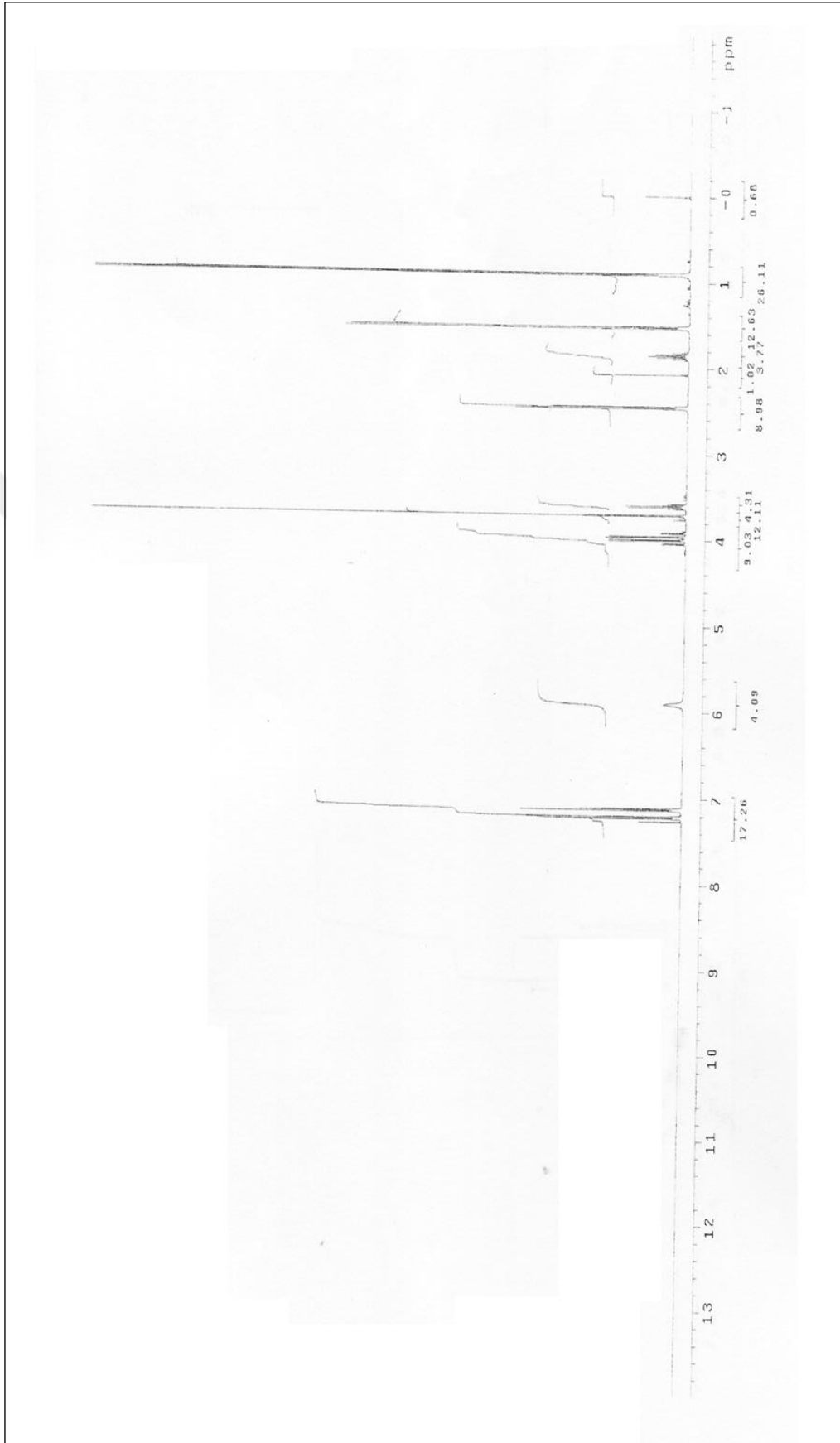
Verim: 14,26 g (% 86)

IR (KBr) cm⁻¹: 3303 (NH); 1752 (C=O ester); 1655 (C=O amit); 1305 (C-N); 1209 (C-O) (şekil 3.2)

¹H NMR CDCl₃ δ(ppm): 0,90(d, 6H, J=6,8 Hz, 2xCH₃); 1,52(d, 3H, J=7,2 Hz, CH₃); 1,82-1,89 (m, 1H, CH); 2,45 (d, 2H, J=7,2 Hz, CH₂); 3,60 (q, 1H, CH); 3,74 (s, 3H, CH₃); 3,95(s, 2H, CH₂); 5,90 (s, 1H, NH); 7,12 (d, 2H, J=8 Hz, ArH); 7,21 (d, 2H, J=8 Hz, ArH) (şekil 3.3)

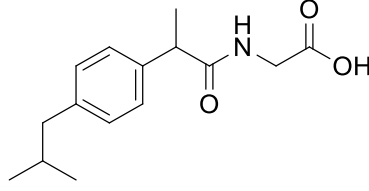


Şekil 3.2.2 bileşiği FT-IR spektrumu



Şekil 3.3.2 bileşiğinin ¹H -NMR spektrumu

3.1.2 2-(4-izobütilfenil) propanoil glisin (3) Bileşğinin Yapısal Verileri

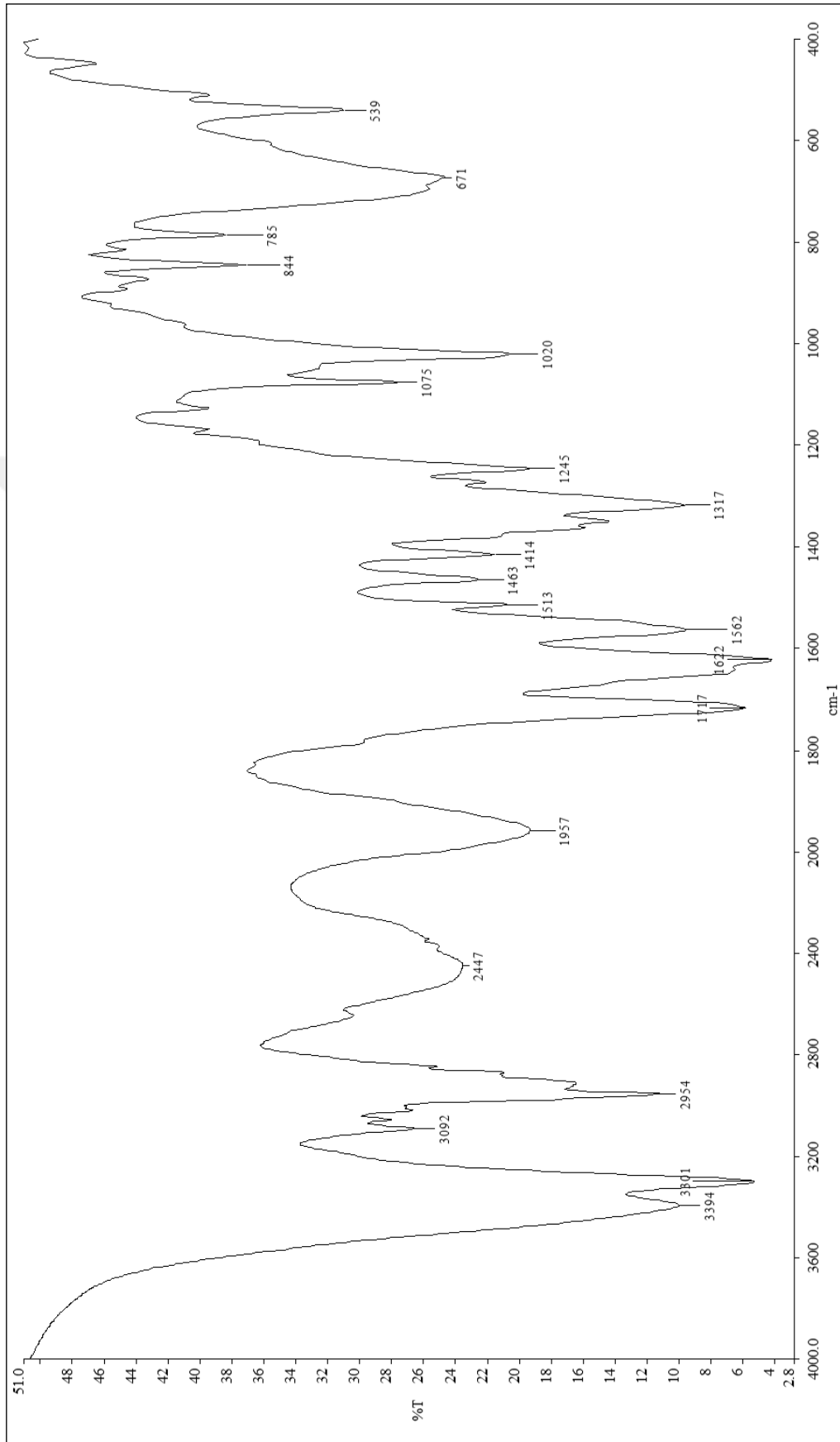


Şekil 3.4 2-(4-izobütilfenil) propanoil glisin (3) bileşğii

Verim: 1,1 g (% 95)

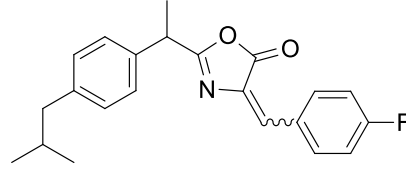
EN: 81-83 °C

IR (KBr) cm⁻¹: 3394 (OH); 3301 (NH); 1717 (C=O k. asit); 1622 (C=O amit); 1317 (C-N); 1245 (C-O) (şekil 3.5)



Sekil 3.5 3 bileşiği FT-IR spektrumu

3.1.3 4-(4-florobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)oksazol-5(4H)-1 (4a)
Bileşğinin Yapısal Verileri



Şekil 3.6 4-(4-florobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)oksazol-5(4H)-1 (4a) bileşğii

Verim: 0,67 g (% 50)

IR (KBr) cm⁻¹: 3430 (EtOH); 2959 (alifatik CH); 1799 (C=O ester); 1658 (C=N)
(Şekil 3.7)

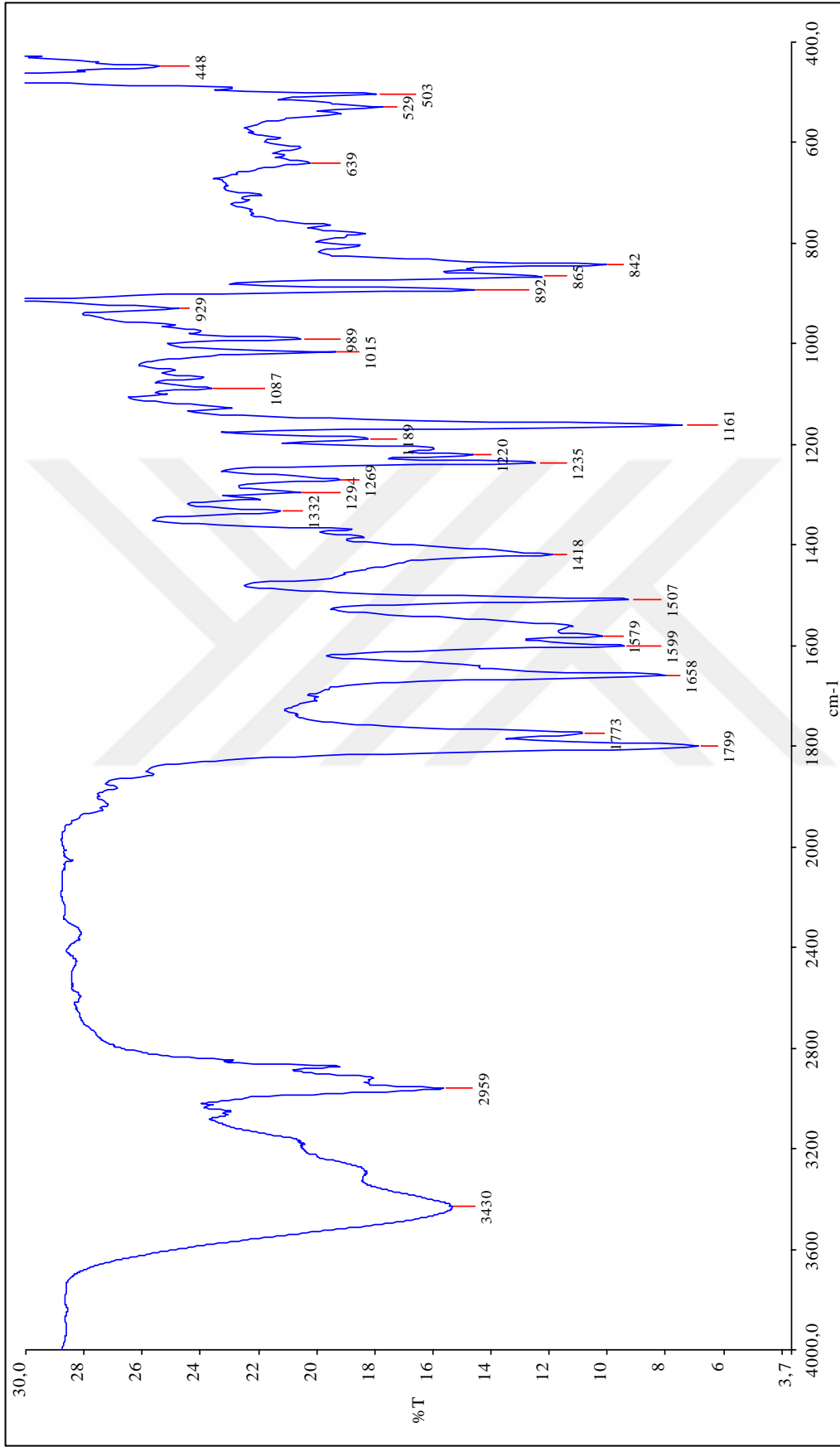
¹H NMR CDCl₃ δ(ppm): 0,86 (d, 6H, 2xCH₃, J=8,0 Hz); 1,70-1,72 (d, 3H, CH₃, J=8,0 Hz); 1,86-1,90 (m, 1H, CH); 2,46-2,47 (d, 2H, CH₂, J=4 Hz); 4,05 (m, 1H, CH); 7,11-7,16 (m, 5H, ArH, =CH); 7,26 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 8,15 (d, 2H, ArH, J=8 Hz) (Şekil 3.8)

¹³C NMR CDCl₃ δ(ppm): 18,44 (C); 22,59 (2C); 30,42 (C); 40,57 (C); 45,24 (C); 116,26 (C); 116,47 (C); 127,58 (2C); 129,82 (2C); 130,70 (C); 132,48 (C); 134,73 (2C); 134,82 (2C); 136,62 (C); 141,48 (C); 165,68 (C=N); 170,89 (C=O) (Şekil 3.9)

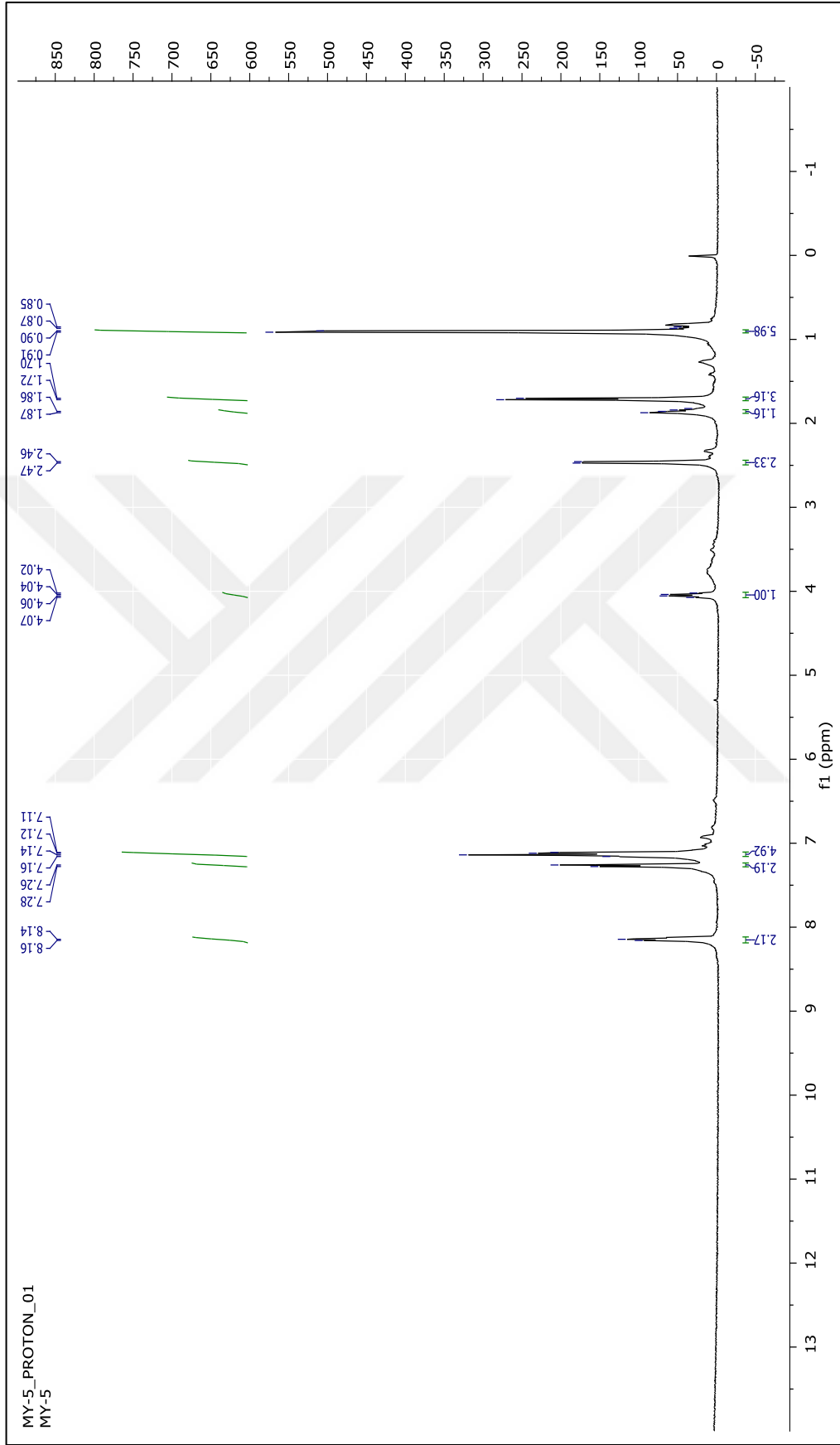
Kütle spektrumu: (Şekil 3.10)

Tablo 3.1 4a bileşğinin kütle spektrumu verileri

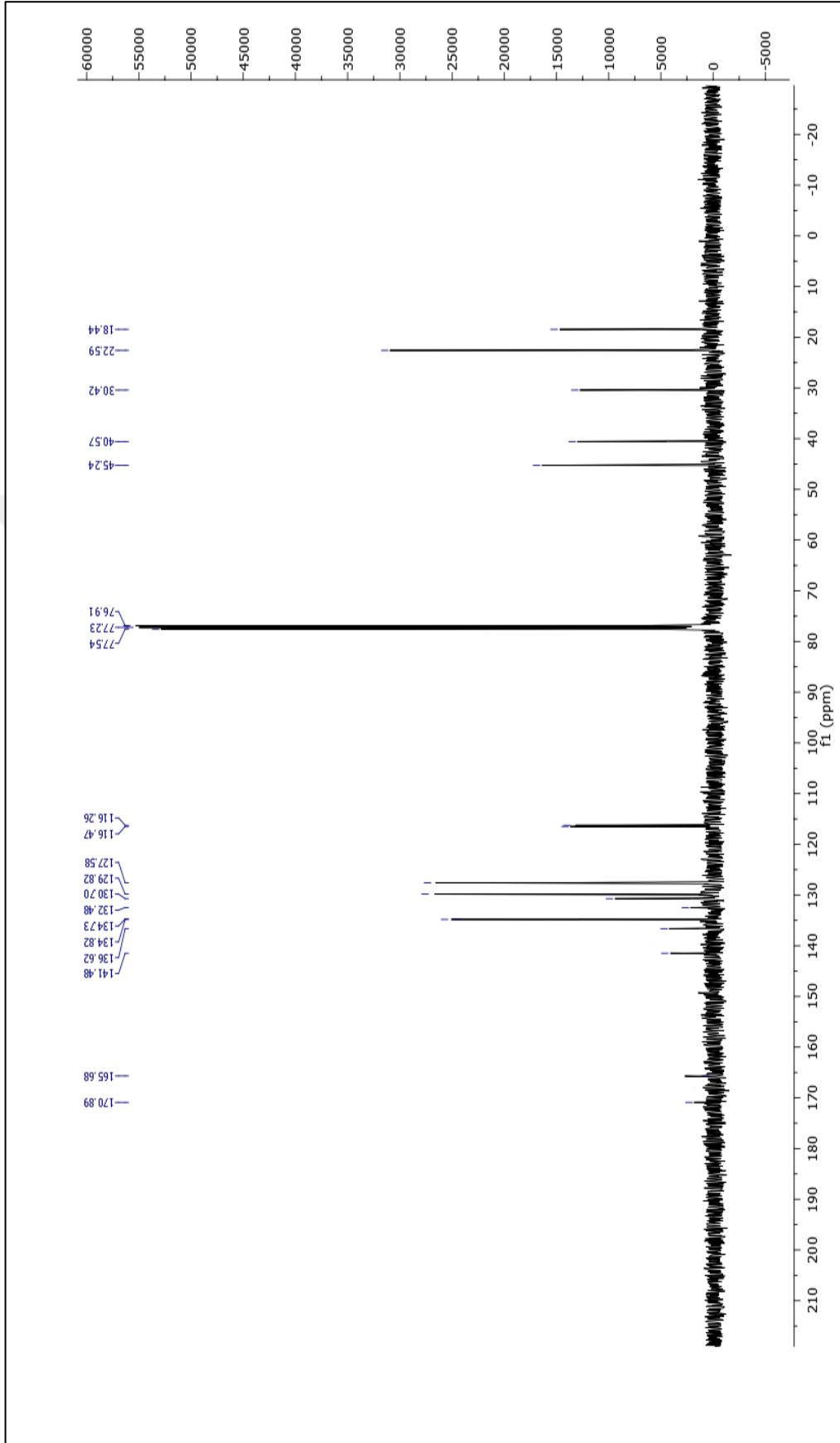
Formül	İyon türü	Bulunan Kütle	Hesaplanan kütle
C ₂₂ H ₂₂ FNO ₂	C ₂₂ H ₂₃ FNO ₂	351,1630	351,1635



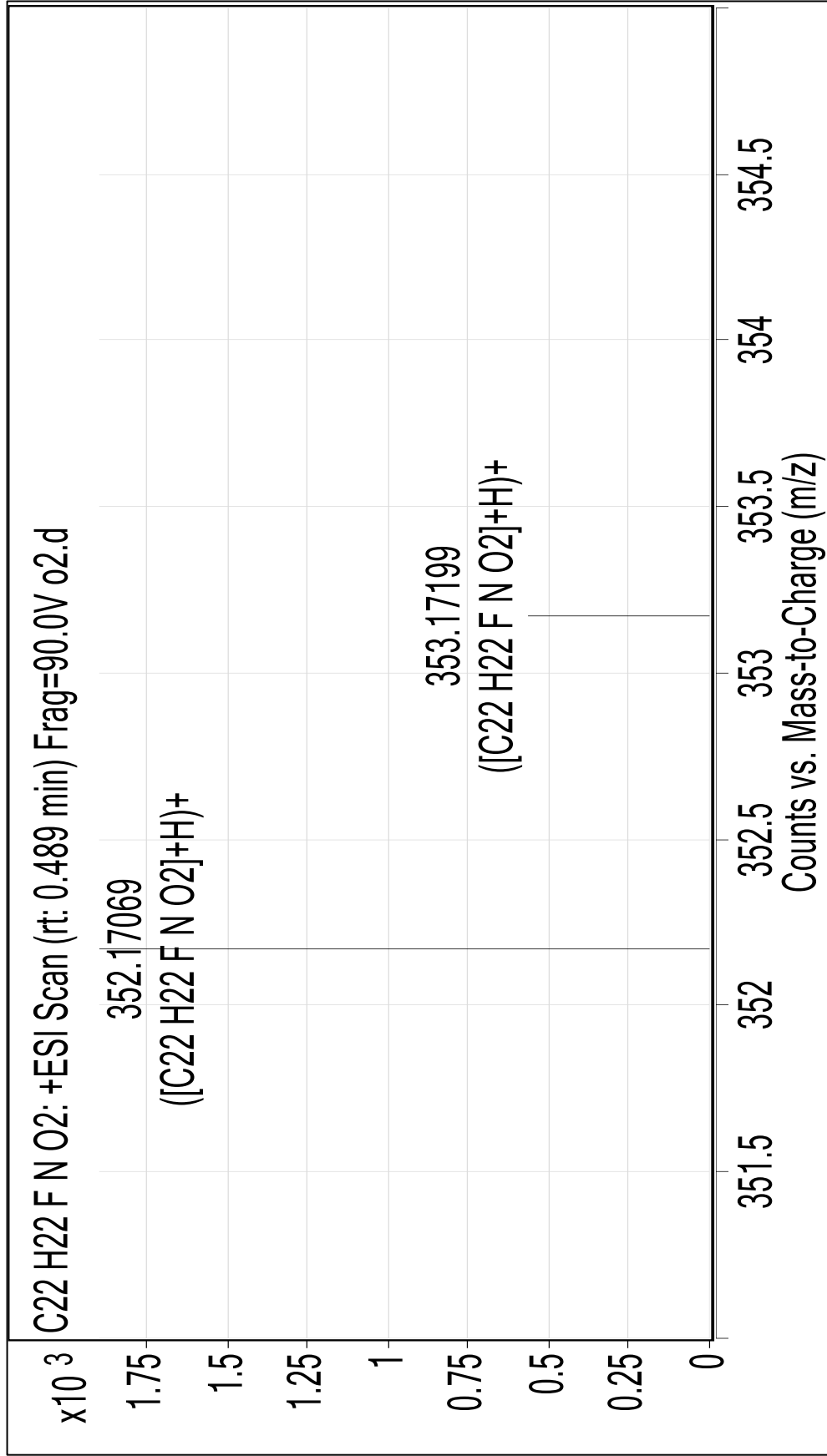
Şekil 3.7 4a bileşiği FT-IR spektrumu



Şekil 3.8 4a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

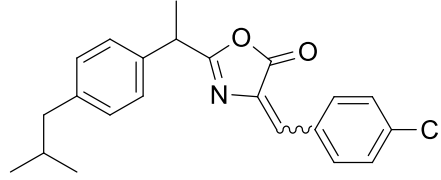


Şekil 3.9 4a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



Şekli 3.10 4a bileşiği kütle spektrumu

3.1.4 4-(4-klorobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)oksazol-5(4H)-1 (4b)
Bileşğinin Yapısal Verileri



Şekil 3.11 4-(4-klorobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)oksazol-5(4H)-1 (4b) bileşğii

Verim: 0,70 g (% 50)

IR (KBr) cm⁻¹: 3449 (EtOH); 2954 (alifatik CH); 1800 (C=O ester); 1657 (C=N)
(Şekil 3.12)

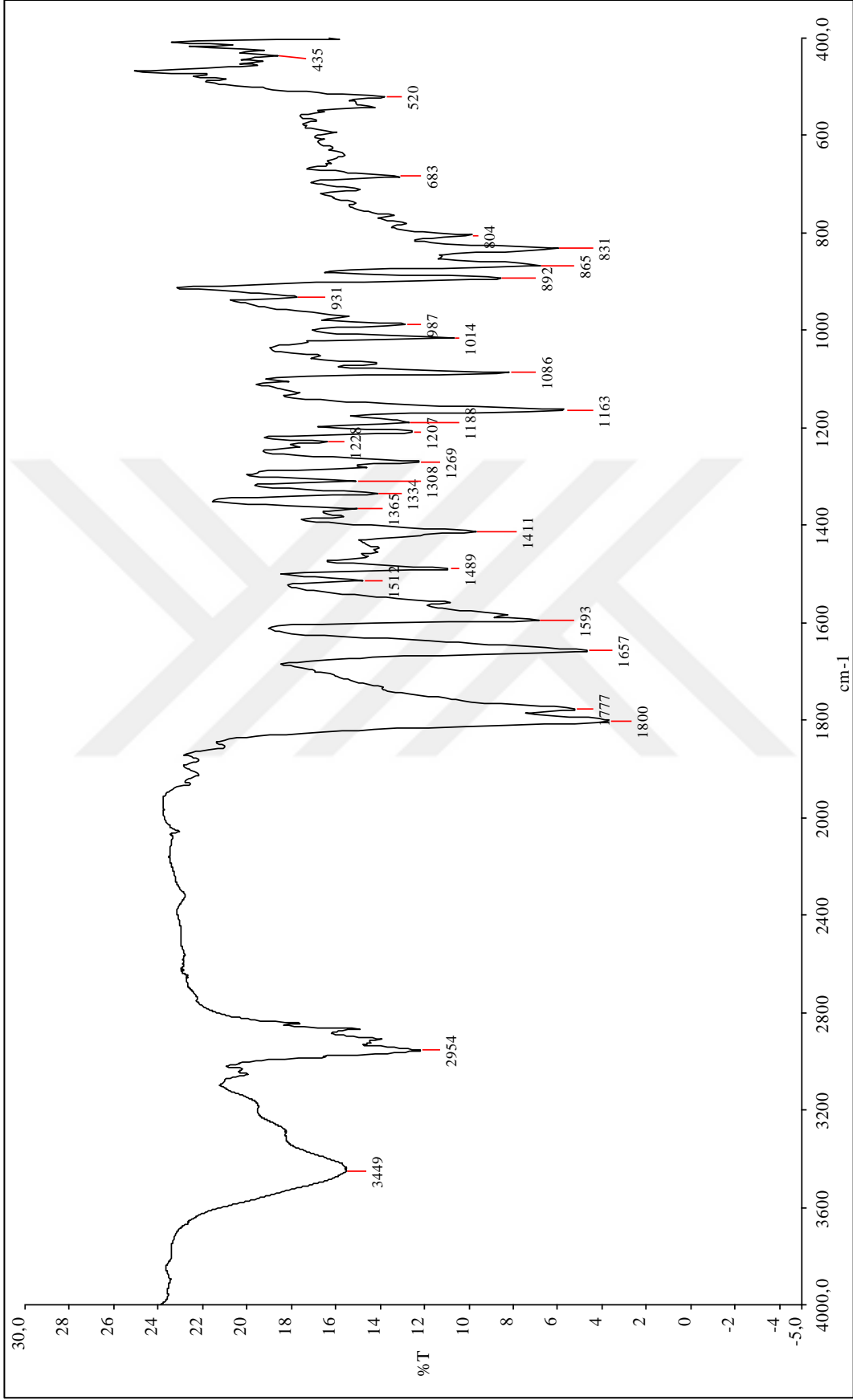
¹H NMR CDCl₃ δ(ppm): 0,90 (d, 6H, 2xCH₃, J=8,0 Hz); 1,70-1,72 (d, 3H, CH₃, J=8,0 Hz); 1,84-1,89 (m, 1H, CH); 2,46-2,47 (d, 2H, CH₂, J=8 Hz); 4,02-4,07 (m, 1H, CH); 7,09 (s, 1H, =CH), 7,12 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 7,26 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 7,41 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 8,05 (d, 2H, ArH, J=8 Hz) (Şekil 3.13)

¹³C NMR CDCl₃ δ(ppm): 18,43 (C); 22,60 (2C); 30,43 (C); 40,59 (C); 45,24 (C); 127,59 (2C); 129,41 (2C); 129,84 (2C); 130,45 (C); 131,94 (C); 133,25 (C); 133,67 (2C); 136,53 (C); 137,44 (C); 141,52 (C); 167,83 (C=N); 171,15 (C=O) (Şekil 3.14)

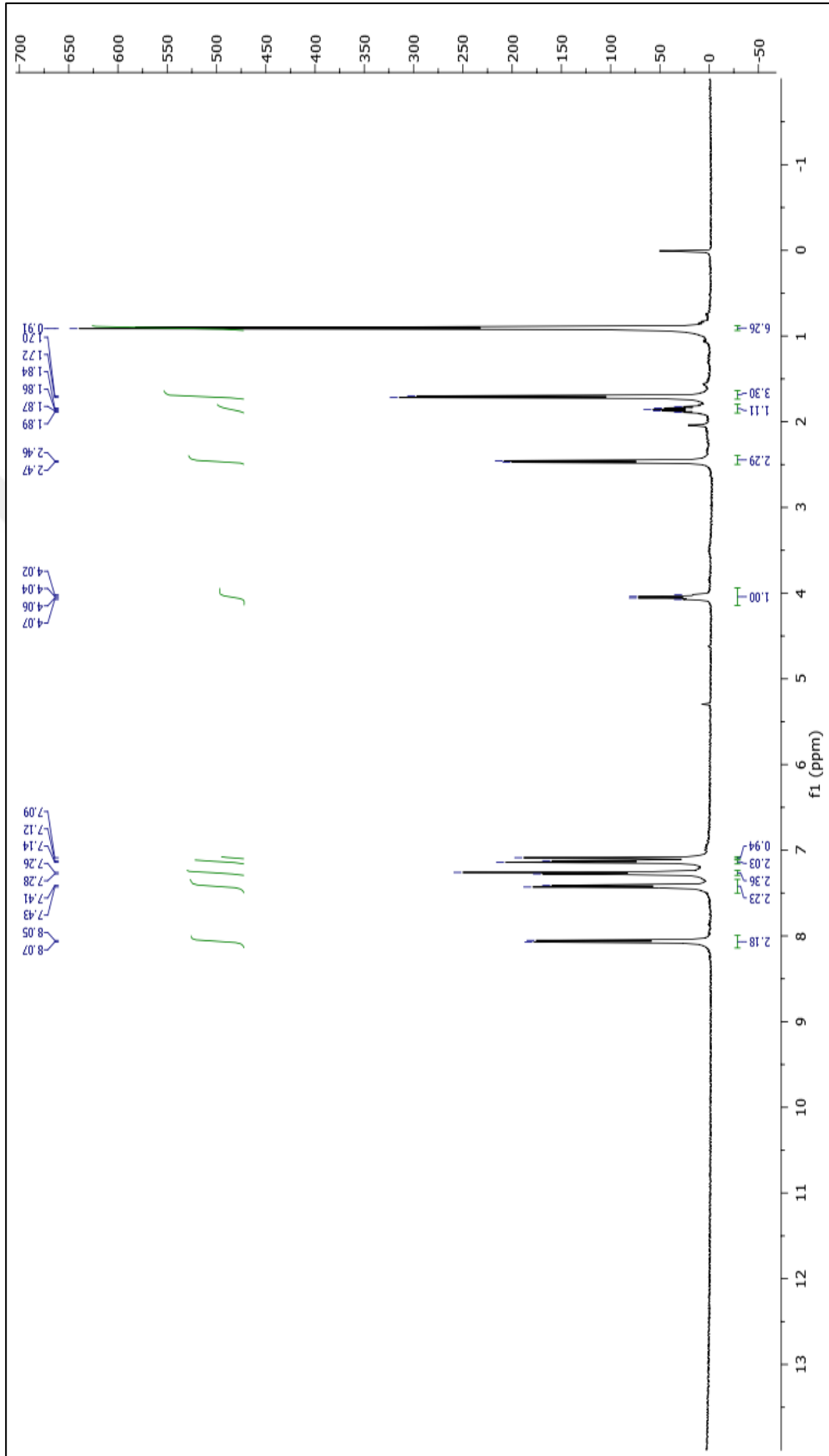
Kütle spektrumu: (Şekil 3.15)

Tablo 3.2 4b bileşğinin kütle spektrumu verileri

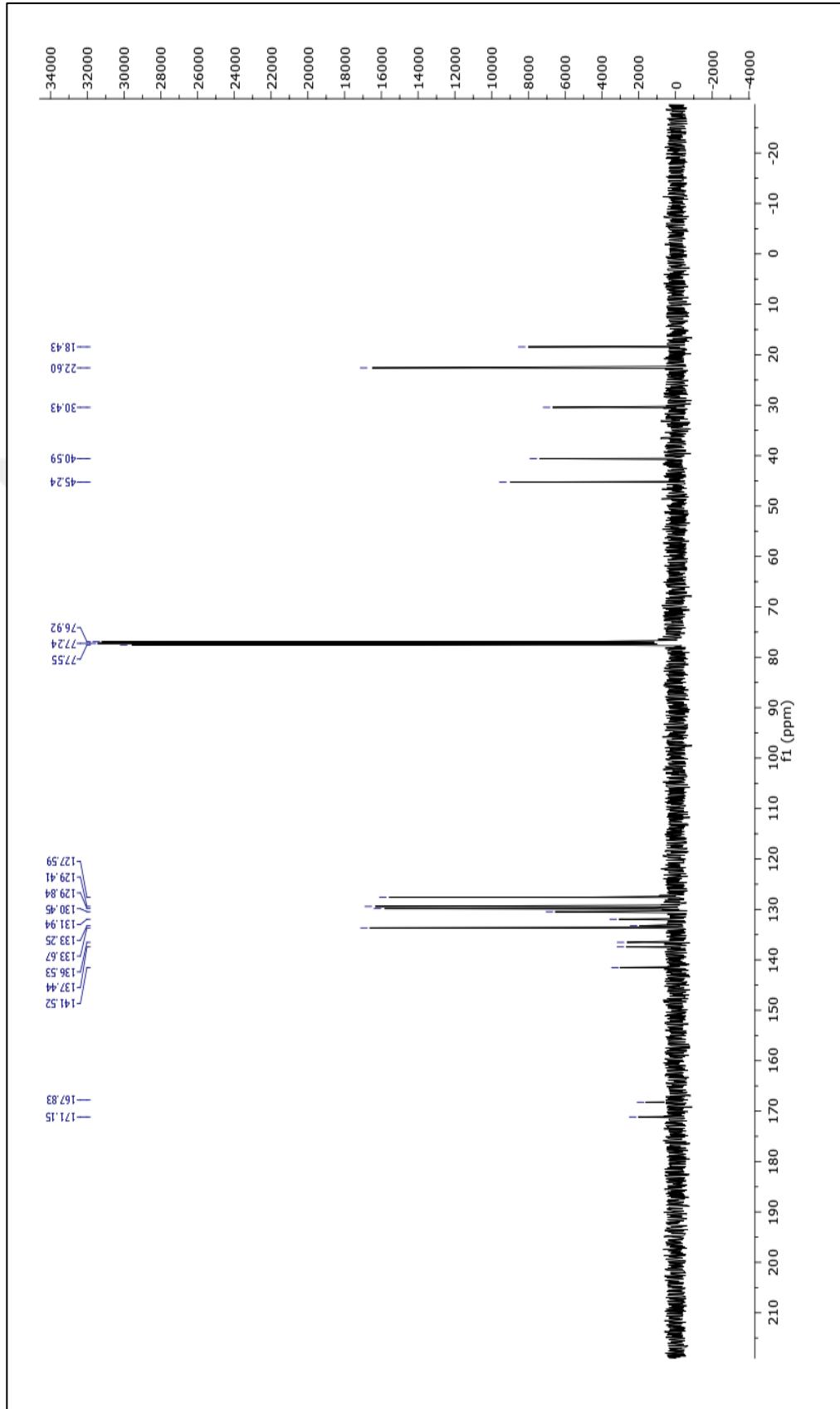
Formül	İyon türleri	Bulunan Kütle	Hesaplanan kütle
C ₂₂ H ₂₂ ClNO ₂	C ₂₂ H ₂₃ ClNO ₂	367,1344	367,1339



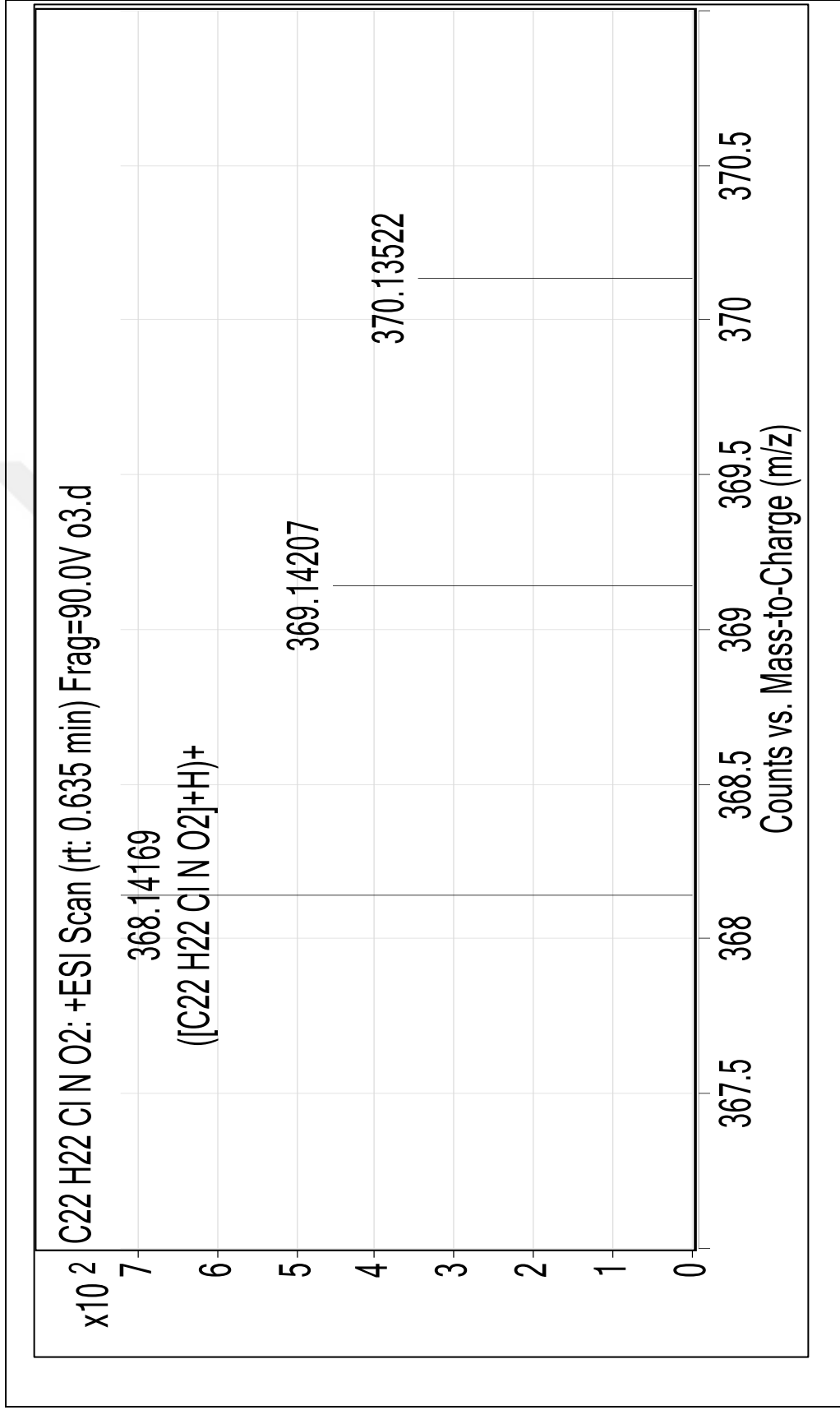
Şekil 3.12 4b bileşiği FT-IR spektrumu



Şekil 3.13.4b bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

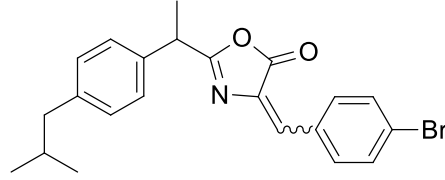


Şekil 3.14 4b bileşiği ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 3.15 4b bileşiği kütle spektrumu

3.1.5 4-(4-bromobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)oksazol-5(4H)-1 (4c)
Bileşğinin Yapısal Verileri



Şekil 3.16 4-(4-bromobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)oksazol-5(4H)-1 (4c) bileşğii

Verim: 0,78 g (% 50)

IR (KBr) cm⁻¹: 3437 (EtOH); 2952 (alifatik CH); 1799 (C=O ester); 1654 (C=N)
(Şekil 3.17)

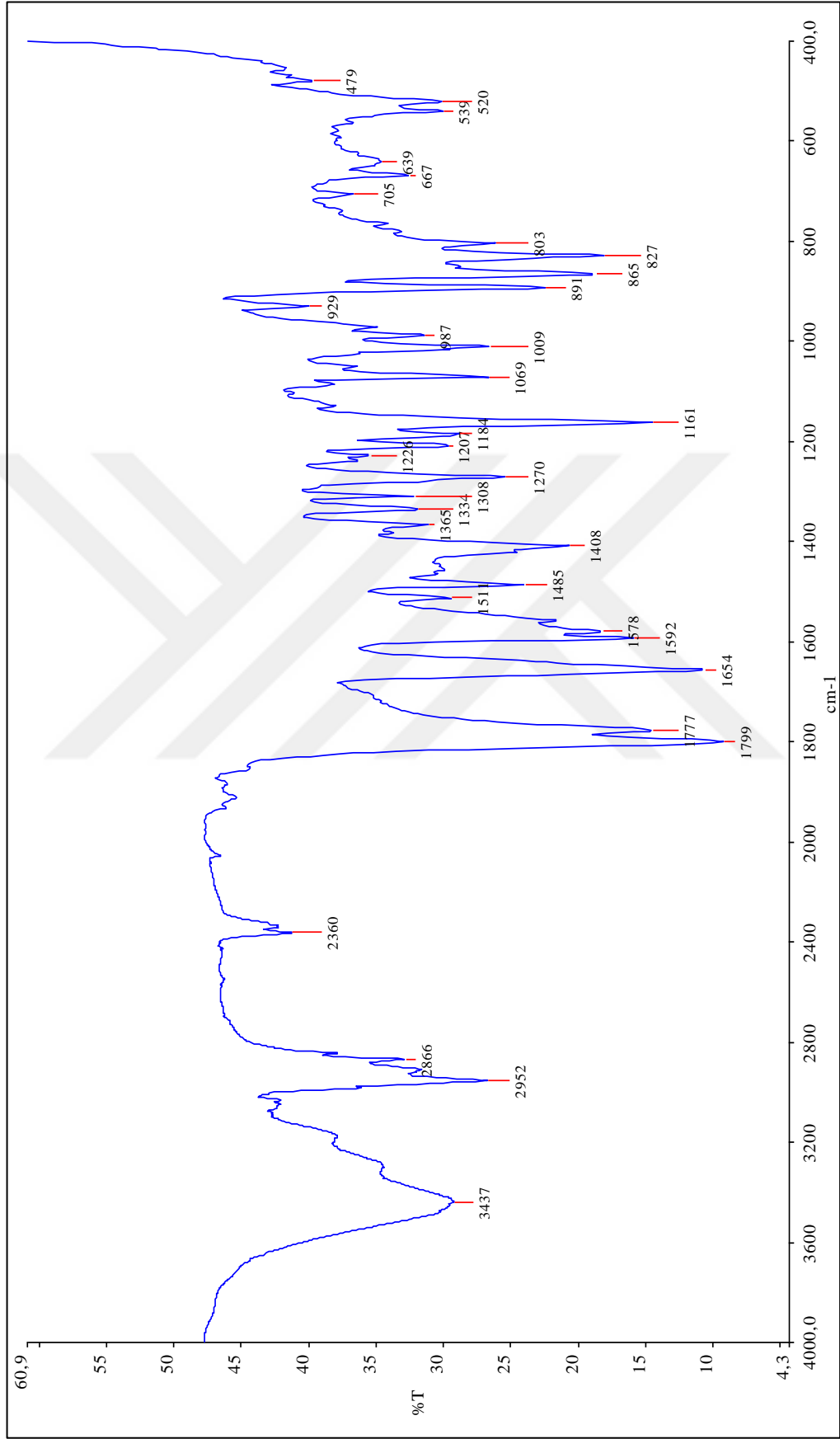
¹H NMR CDCl₃ δ(ppm): 0,90 (d, 6H, 2xCH₃, J=8,0 Hz); 1,70-1,72 (d, 3H, CH₃, J=8,0 Hz); 1,85-1,86 (m, 1H, CH); 2,46-2,48 (d, 2H, CH₂, J=8 Hz); 4,04 (m, 1H, CH); 7,07 (s, 1H, =CH), 7,13 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 7,26 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 7,57 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 7,97 (d, 2H, ArH, J=8 Hz) (Şekil 3.18).

¹³C NMR CDCl₃ δ(ppm): 18,42 (C); 22,60 (2C); 30,42 (C); 40,60 (C); 45,24 (C); 126,06 (C); 127,59 (2C); 129,84 (2C); 130,50 (C); 132,34 (2C); 132,39 (C); 133,41 (C); 133,80 (2C); 136,52 (C); 141,53 (C); 167,80 (C=N); 171,22 (C=O) (Şekil 3.19)

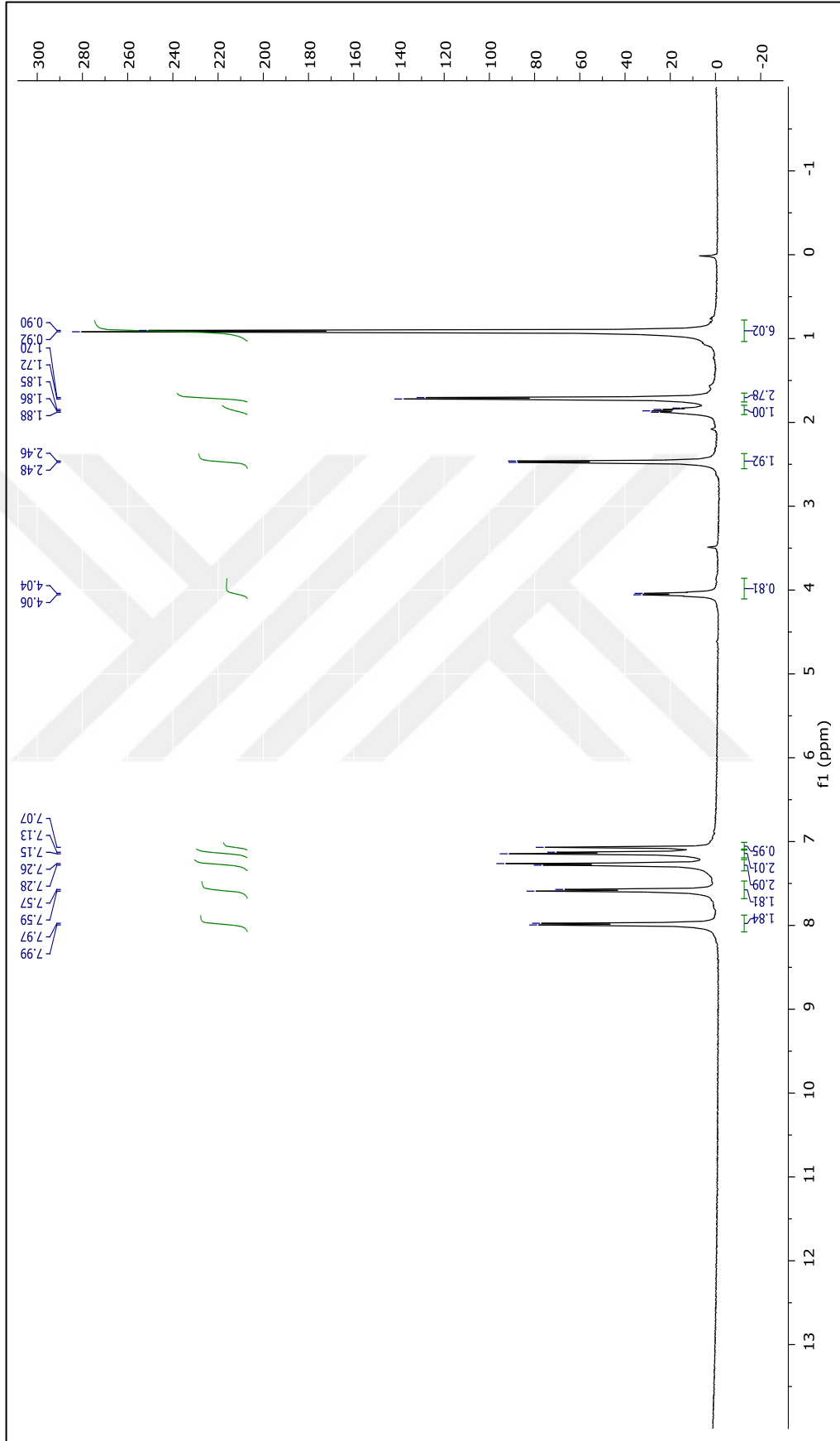
Kütle spektrumu: (Şekil 3.20)

Tablo 3.3 4c bileşğinin kütle spektrumu verileri

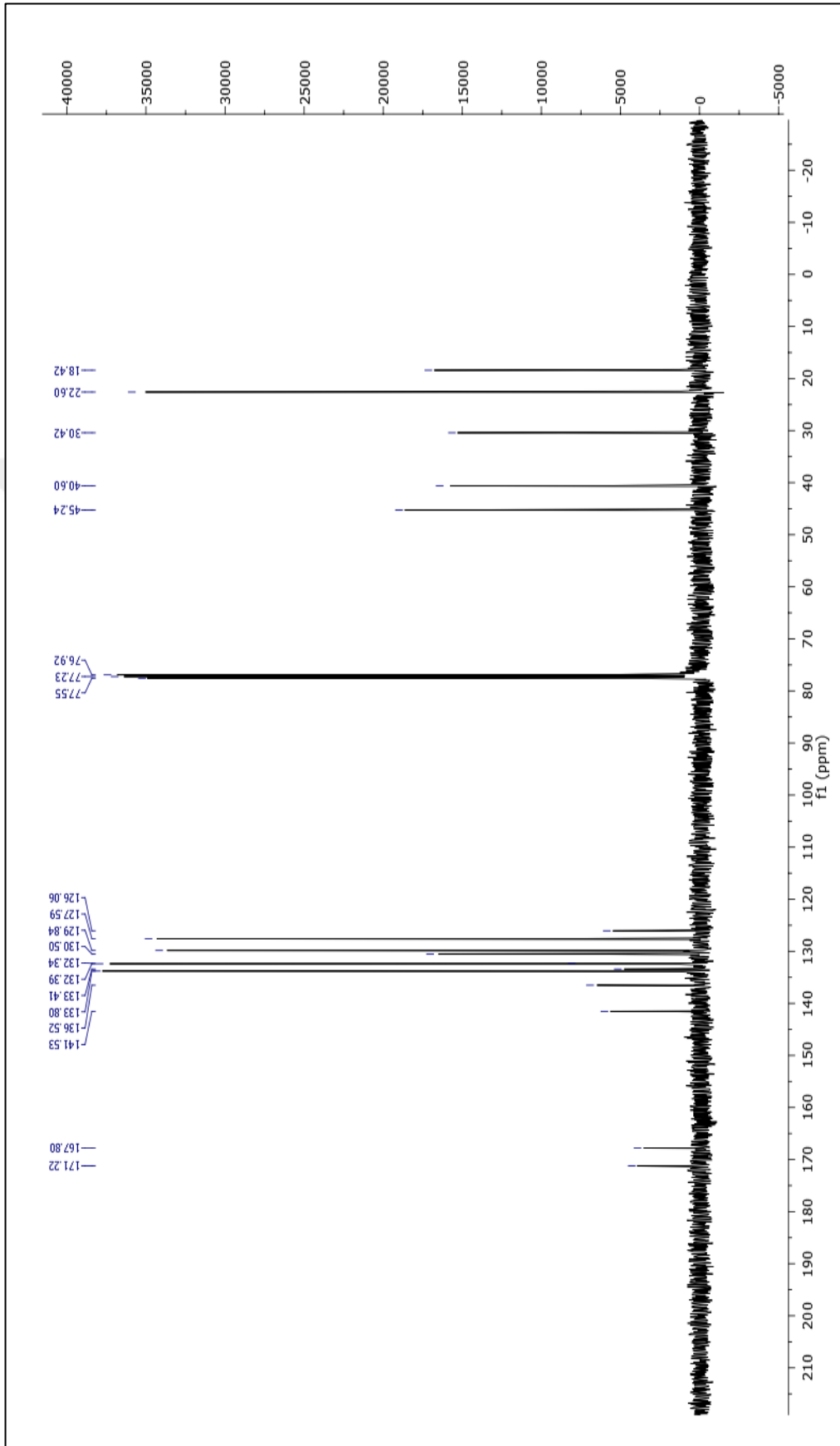
Formül	İyon türleri	Bulunan Kütle	Hesaplanan Kütle
C ₂₂ H ₂₂ BrNO ₂	C ₂₂ H ₂₃ BrNO ₂	411,0797	411,0834



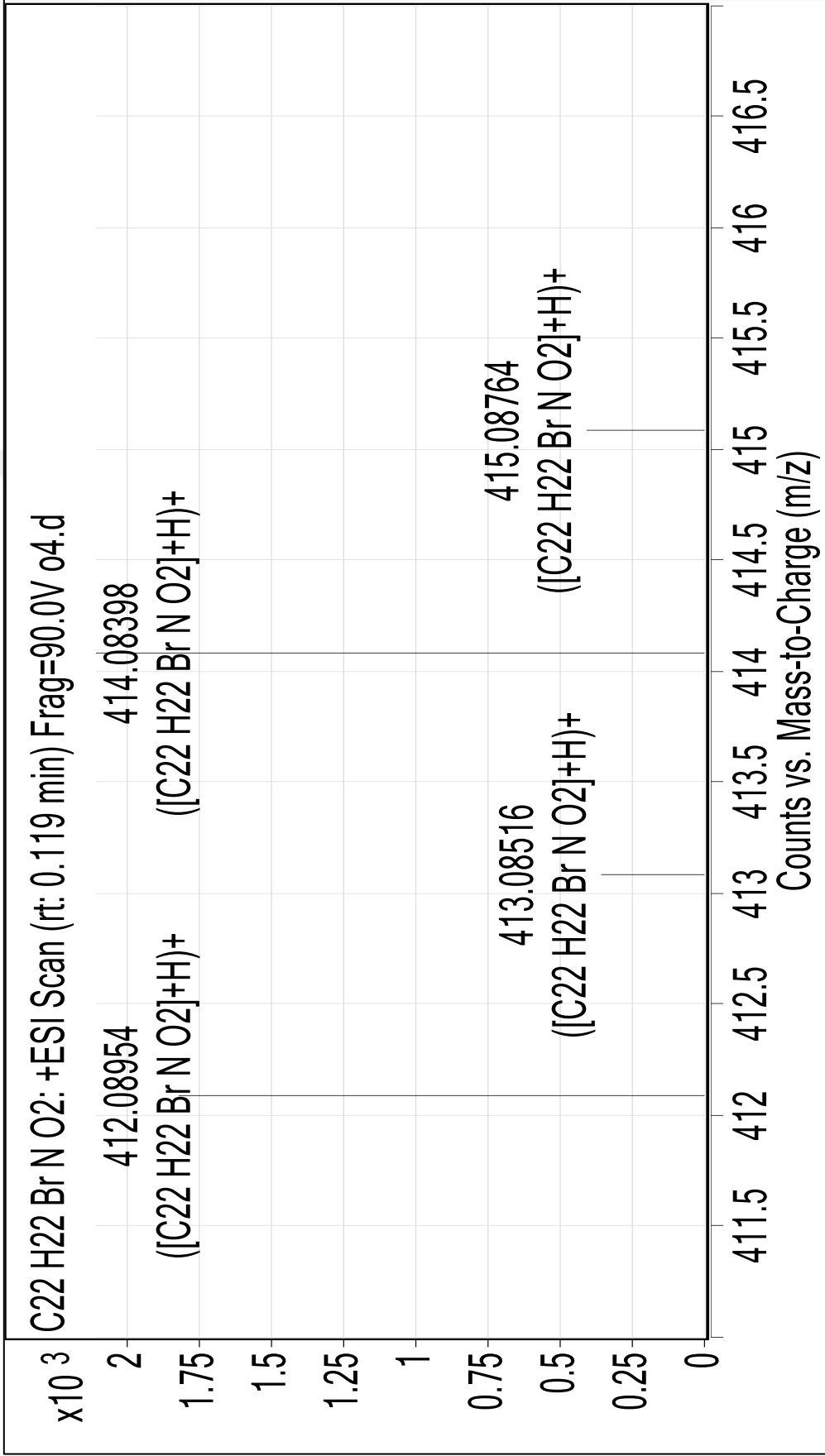
Şekil 3.17 4c bileşiği FT-IR spektrumu



Şekil 3.18 4c bileşiğinin ¹H -NMR spektrumu

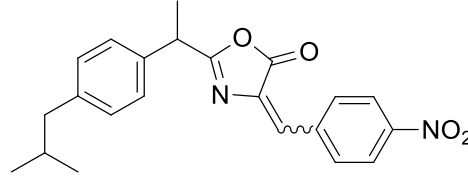


Şekil 3.19 4c bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.20 4c bileşiği kütle spektrumu

2.1.6 4-(4-nitrobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil) oksazol-5(4H)-1 (4d)
Bileşğinin Yapısal Verileri



Şekil 3.21 4-(4-nitrobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil) oksazol-5(4H)-1 (4d) bileşğii

Verim: 0,89 g (% 62)

IR (KBr) cm^{-1} : 3433 (EtOH); 2952 (alifatik CH); 1798 (C=O ester); 1660 (C=N); 1515-1340 (NO_2) (Şekil 3.22)

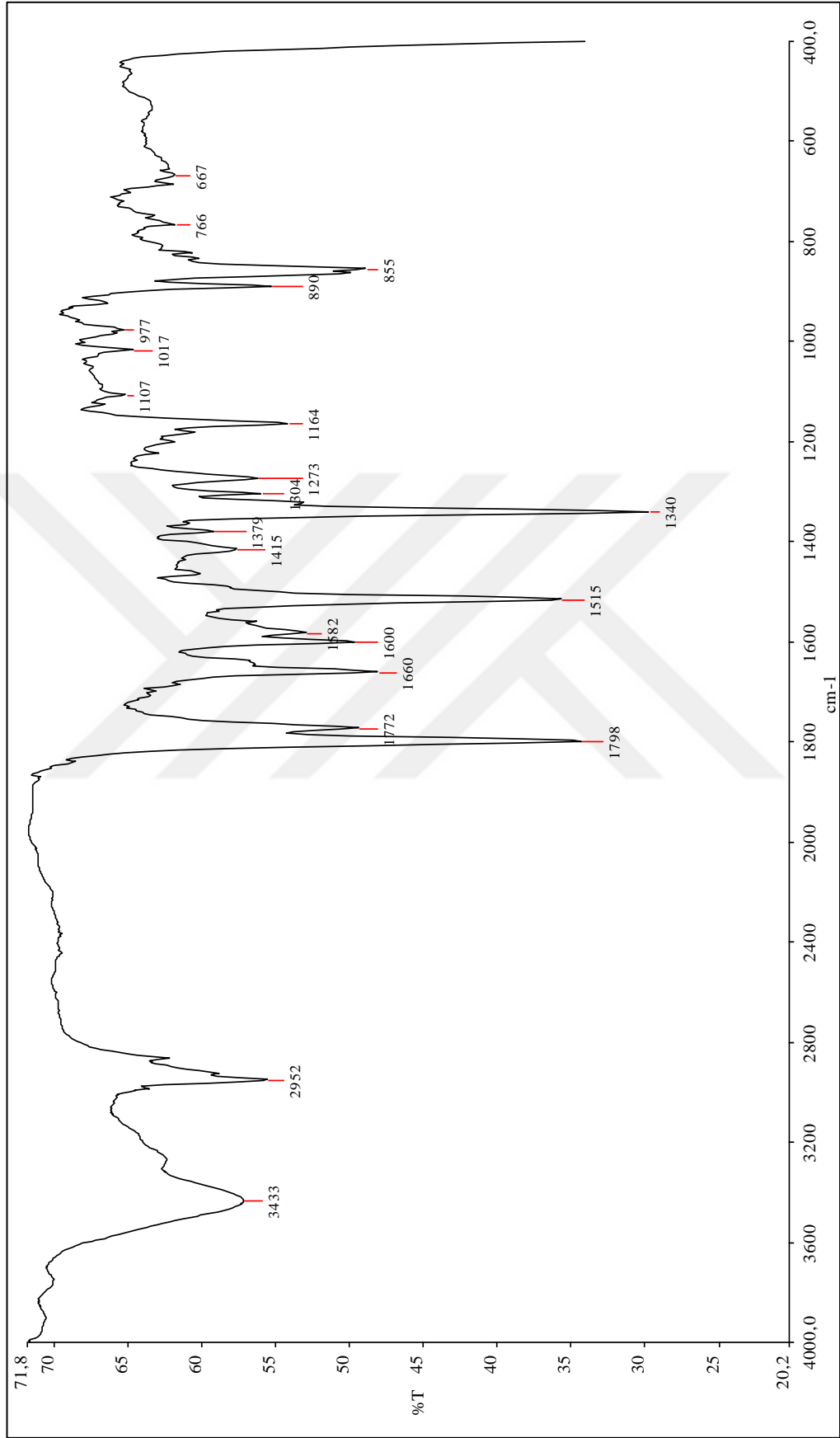
^1H NMR CDCl_3 $\delta(\text{ppm})$: 0,89-0,91 (d, 6H, 2x CH_3 , $J=8,0$ Hz); 1,72-1,74 (d, 3H, CH_3 , $J=8,0$ Hz); 1,84-1,87 (m, 1H, CH); 2,46-2,47 (d, 2H, CH_2 , $J=4$ Hz); 4,05-4,10 (m, 1H, CH); 7,14-7,15 (m, 3H, =CH ve 2xArH); 7,26-7,28 (d, 2H, ArH, $J=8$ Hz); 8,28 (m, 4H, ArH) (Şekil 3.23).

^{13}C NMR CDCl_3 $\delta(\text{ppm})$: 18,30 (C); 22,59 (2C); 30,42 (C); 40,69 (C); 45,24 (C); 124,11 (2C); 127,61 (2C); 128,15 (C); 129,93 (2C); 132,94 (2C); 135,98 (C); 136,12 (C); 139,30 (C); 141,75 (C); 148,57 (C); 167,12 (C=N); 173,20 (C=O) (Şekil 3.24)

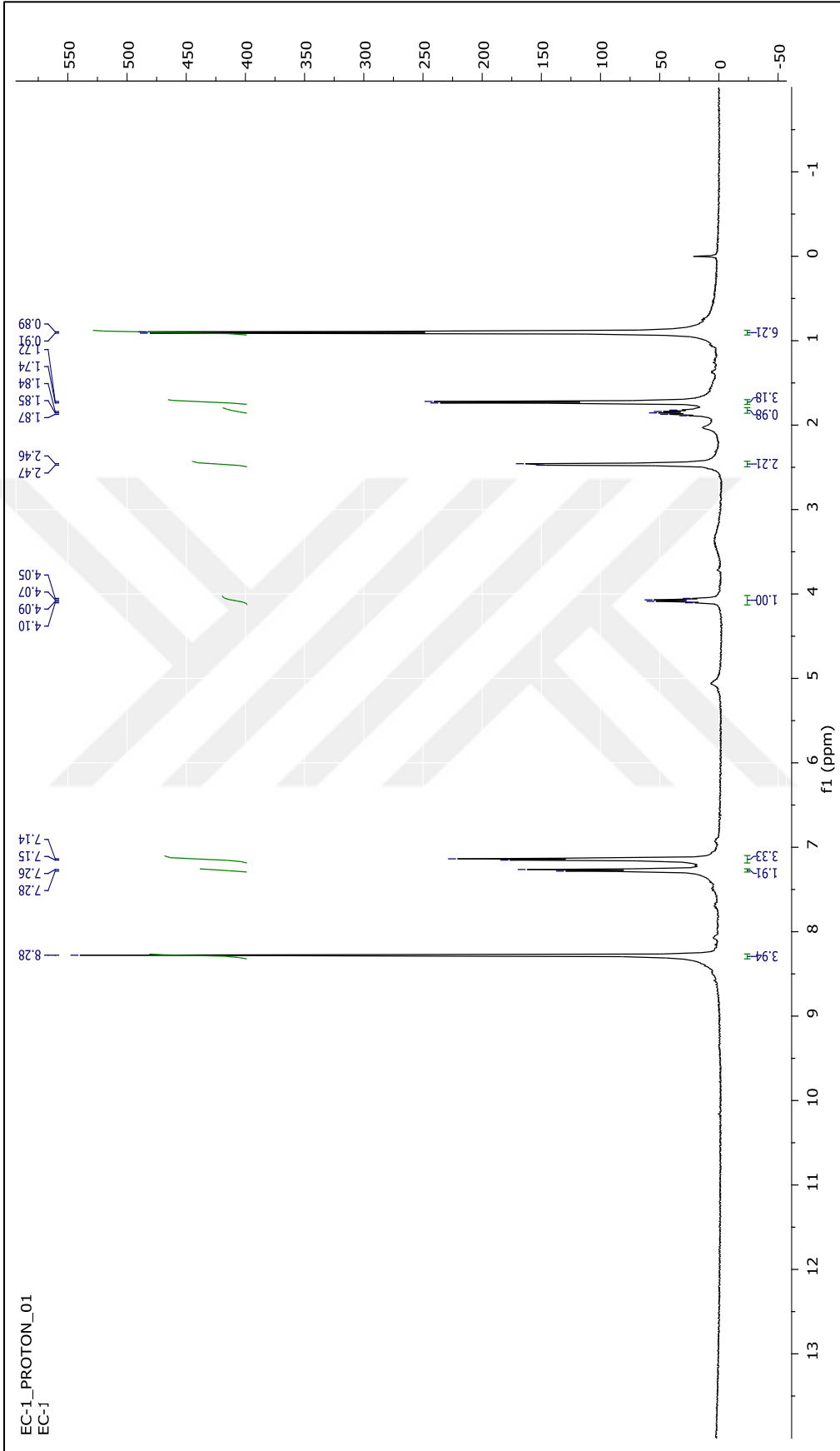
Kütle Spektrumu: (Şekil 3.25)

Tablo 3.4 4d bileşğinin kütle spektrumu verileri

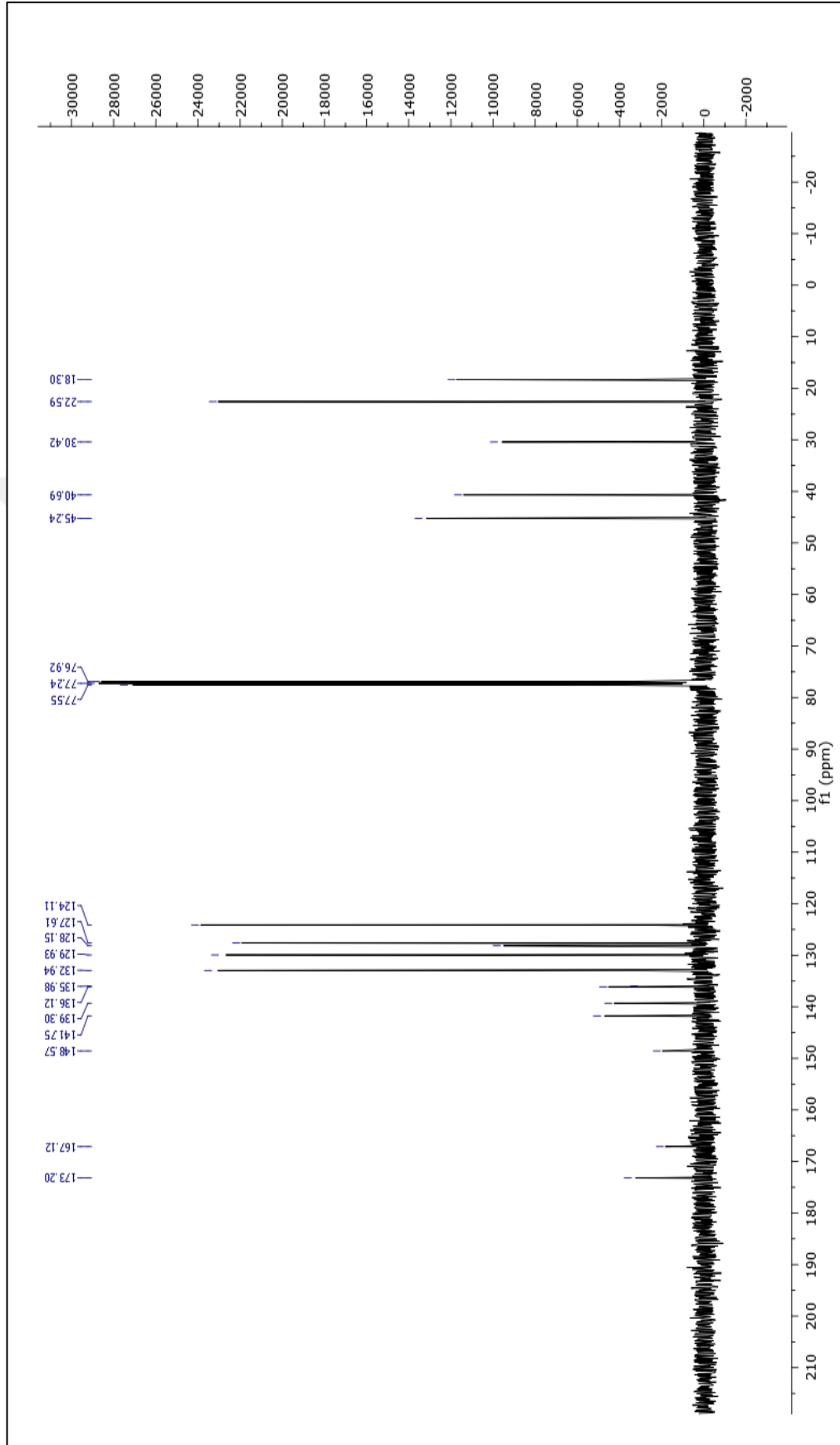
Formül	İyon türleri	Bulunan Kütle	Hesaplanan Kütle
$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$	378,1575	378,158



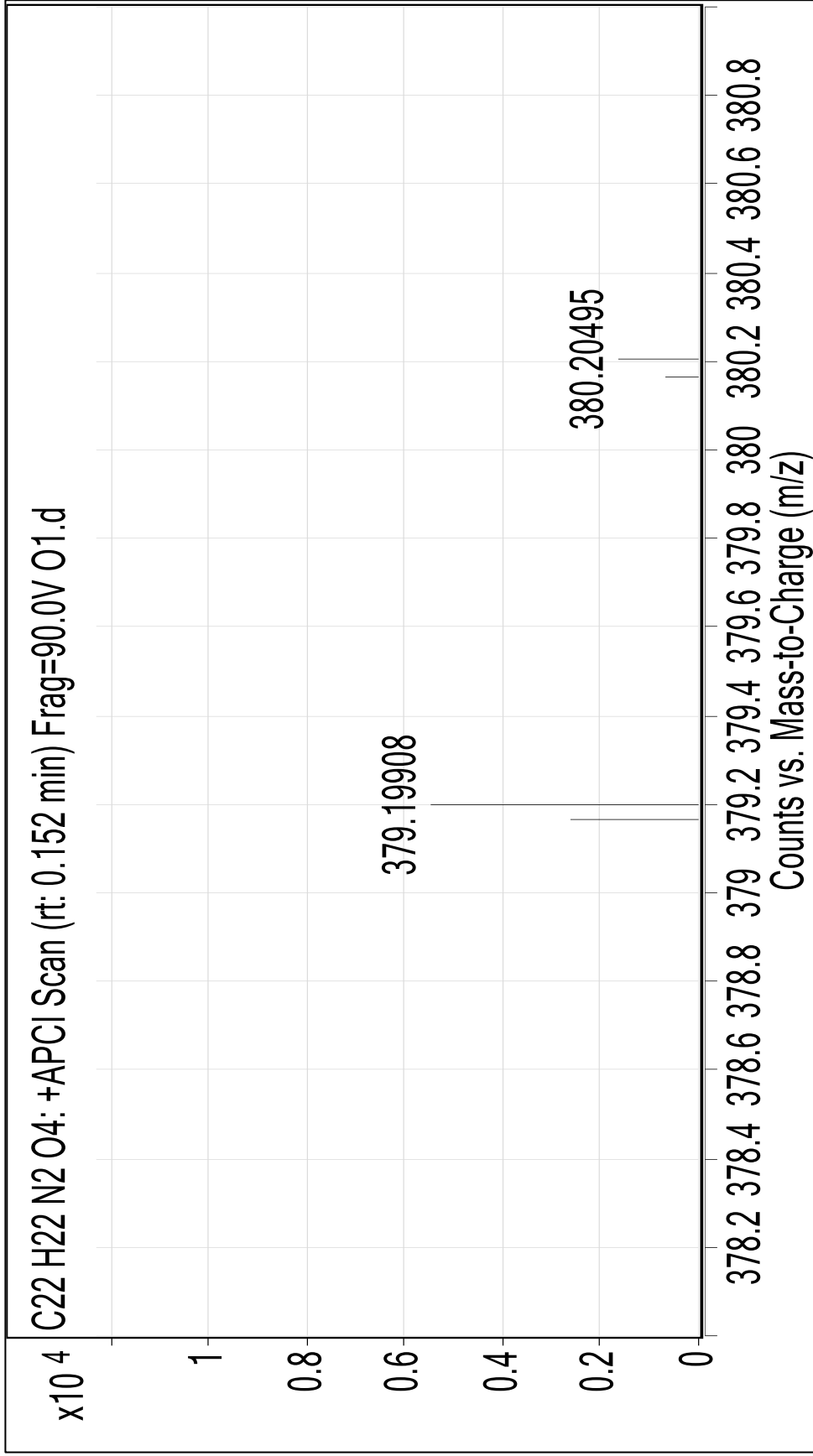
Şekil 3.22 4d bileşiği FT-IR spektrumu



Şekil 3.23 4d bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

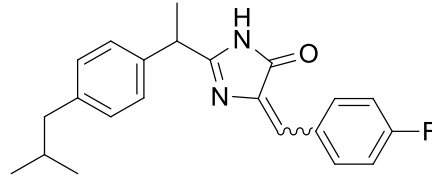


Şekil 3.24 4d bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.25 4d bileşiği kütle spektrumu

3.1.6 4-(4-florobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)imidazol-5(4H)-1 (5a)
Bileşğinin Yapısal Verileri



Şekil 3.26 4-(4-florobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)imidazol-5(4H)-1 (5a) bileşğii

Verim: 0,18 g (% 52)

IR (KBr) cm⁻¹: 3448 (-NH); 2923 (alifatik CH); 1713 (C=O amit); 1649 (C=N) (Şekil 3.27)

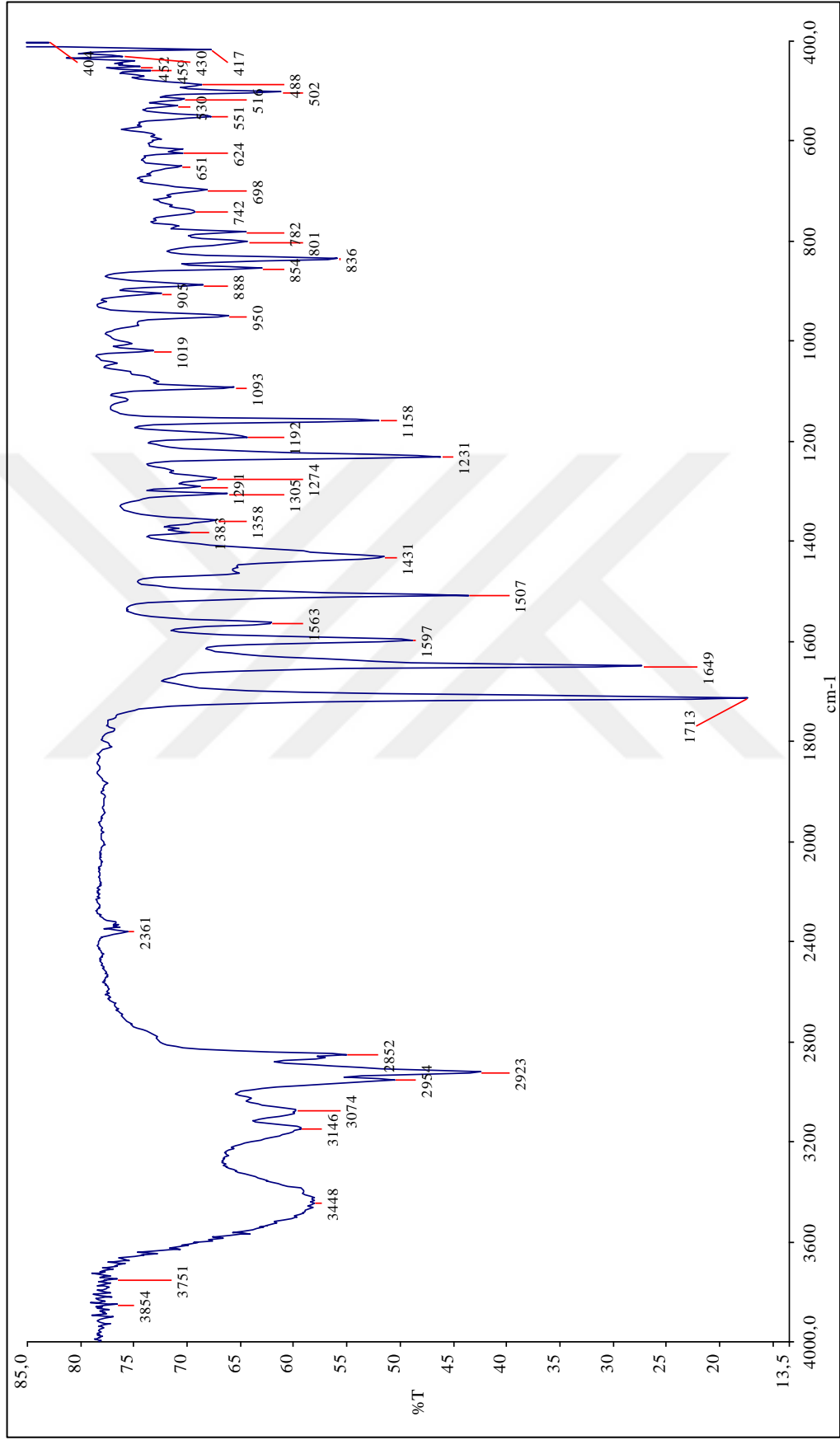
¹H NMR CDCl₃ δ(ppm): 0,88 (d, 6H, 2xCH₃, J=8,0 Hz); 1,70 (d, 3H, CH₃, J=8,0 Hz); 1,82-1,86 (m, 1H, CH); 2,44 (d, 2H, CH₂, J=8 Hz); 3,96-4,02 (m, 1H, CH); 7,03 (s, 1H, =CH), 7,10-7,15 (m, 4H, ArH); 7,23 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 8,20 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 9,06 (s, 1H, NH) (Şekil 3.28).

¹³C NMR CDCl₃ δ(ppm): 18,47 (C); 22,59 (2C); 30,42 (C); 41,01 (C); 45,22 (C); 116,04 (C); 116,25 (C), 126,87 (C); 127,56 (2C); 129,93 (2C); 130,13 (2C); 130,72 (C); 134,67 (2C); 134,75 (2C); 137,38 (C); 141,65 (C); 166,32 (C=N); 172,13 (C=O) (Şekil 3.29)

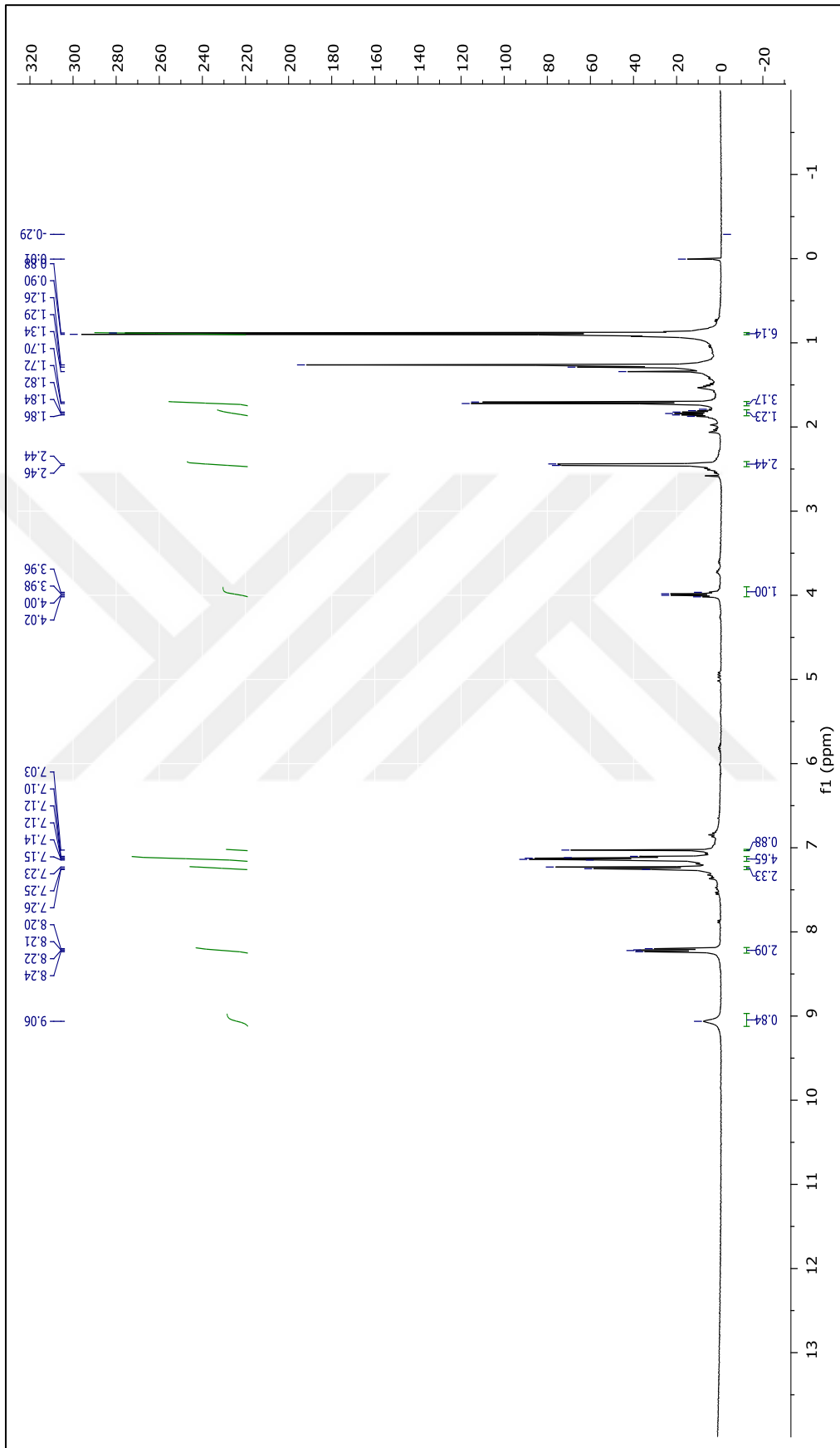
Kütle spektrumu: (Şekil 3.30)

Tablo 3.5 5a bileşğinin kütle spektrumu verileri

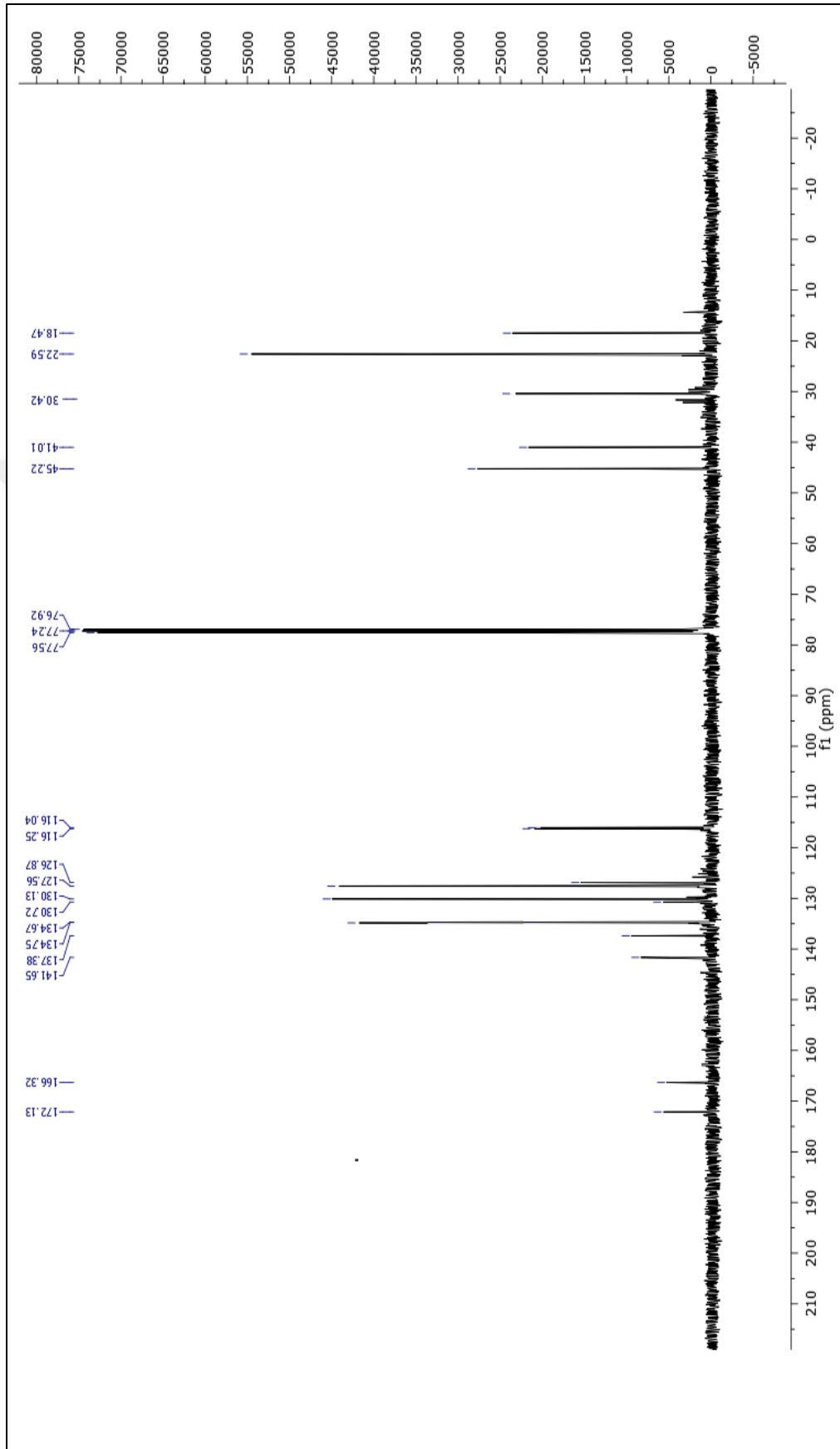
Formül	İyon türleri	Bulunan Kütle	Hesaplanan Kütle
C ₂₂ H ₂₃ FN ₂ O	C ₂₂ H ₂₄ FN ₂ O	350,1776	350,1794



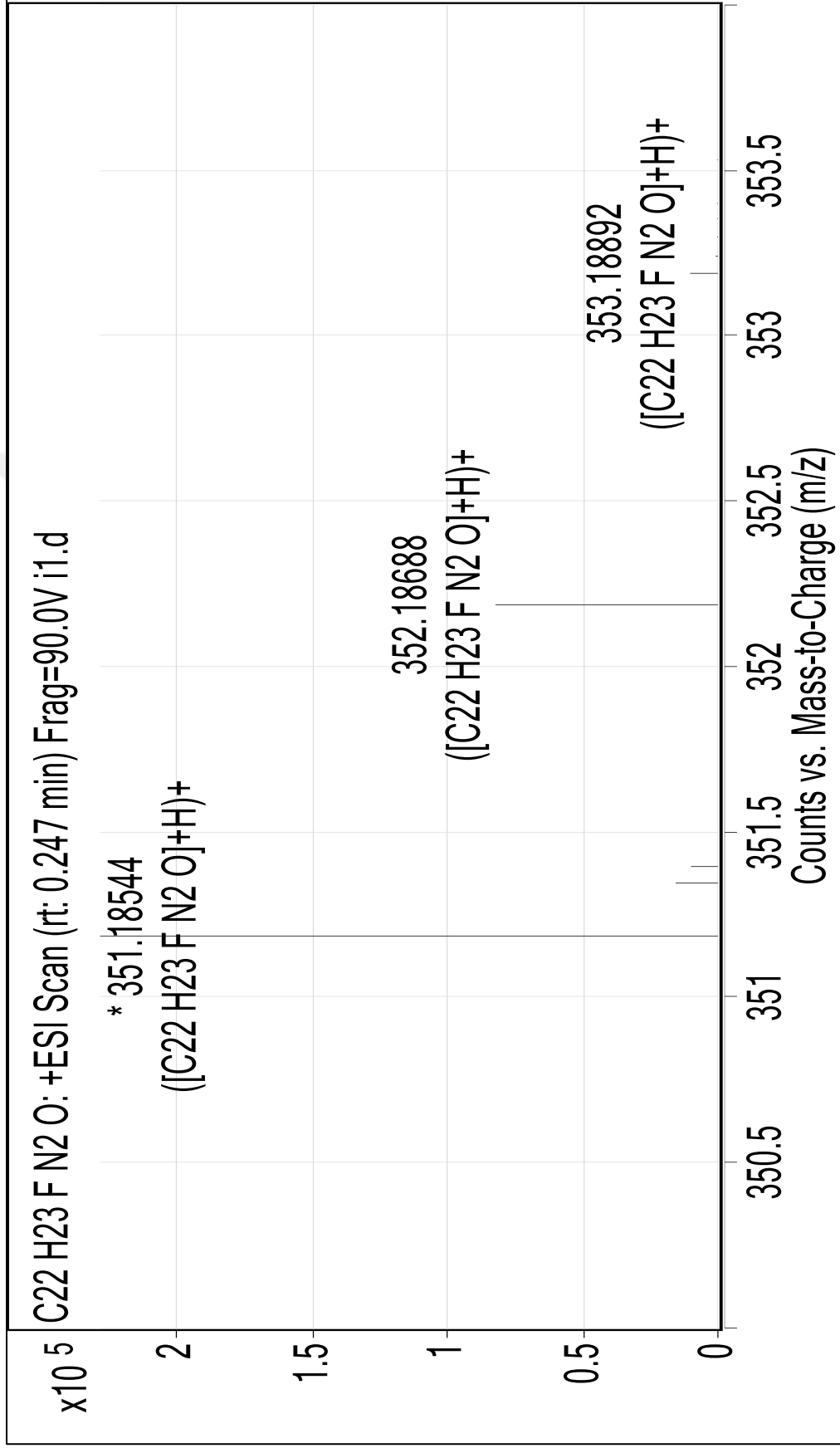
Şekil 3.27 5a bileşiği FT-IR spektrumu



Şekil 3.28 5a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

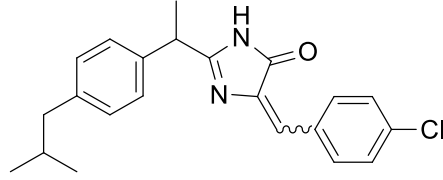


Şekil 3.29 5a bileşiği ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.30 5a bileşiği kütle spektrumu

3.1.7 4-(4-klorobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)imidazol-5(4H)-1 (5b)
Bileşğinin Yapısal Verileri



Şekil 3.31 4-(4-klorobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)imidazol-5(4H)-1 (5b) bileşğii

Verim: 0,12 g (% 33)

IR (KBr) cm⁻¹: 3450 (-NH); 2947 (alifatik CH); 1715 (C=O amit); 1650 (C=N) (Şekil 3.32)

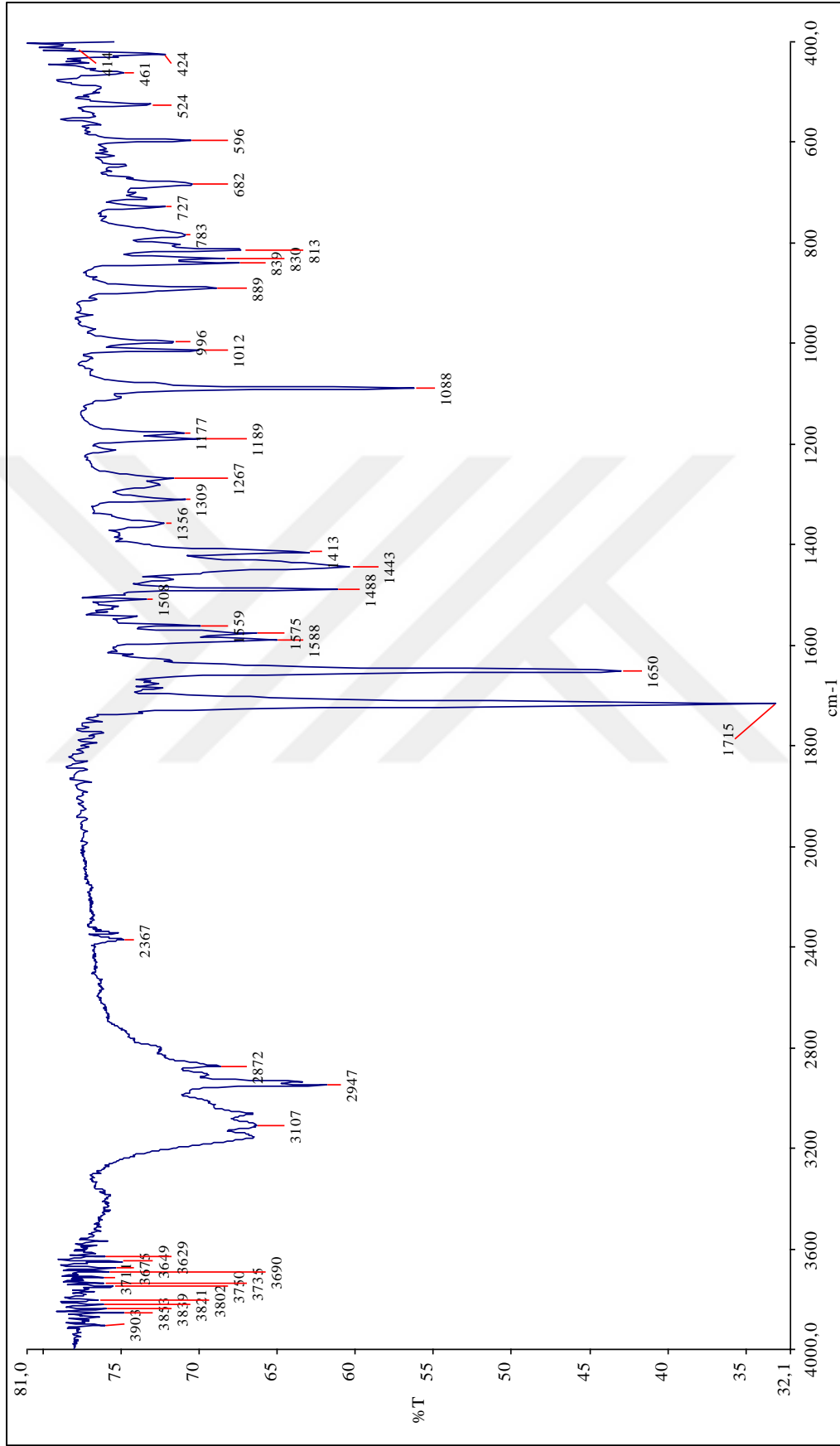
¹H NMR CDCl₃ δ(ppm): 0,89 (d, 6H, 2xCH₃, J=4,0 Hz); 1,71 (d, 3H, CH₃, J=4,0 Hz); 1,79-1,88 (m, 1H, CH); 2,44 (d, 2H, CH₂, J=8 Hz); 3,95-4,01 (m, 1H, CH); 7,0 (s, 1H, =CH), 7,12 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 7,22 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 7,39-7,42 (d, 2H, ArH, J=12 Hz); 8,13 (d, 2H, ArH, J=8 Hz), 8,67 (s, 1H, NH) (Şekil 3.33).

¹³C NMR CDCl₃ δ(ppm): 18,45 (C); 22,59 (2C); 30,42 (C); 41,04 (C); 45,22 (C); 126,49 (C); 127,56 (2C); 129,22 (2C); 130,16 (2C); 132,88 (C); 133,71 (2C); 136,44 (C); 137,29 (C); 139,88 (C); 141,70 (C); 166,63 (C=N); 171,85 (C=O) (Şekil 3.34)

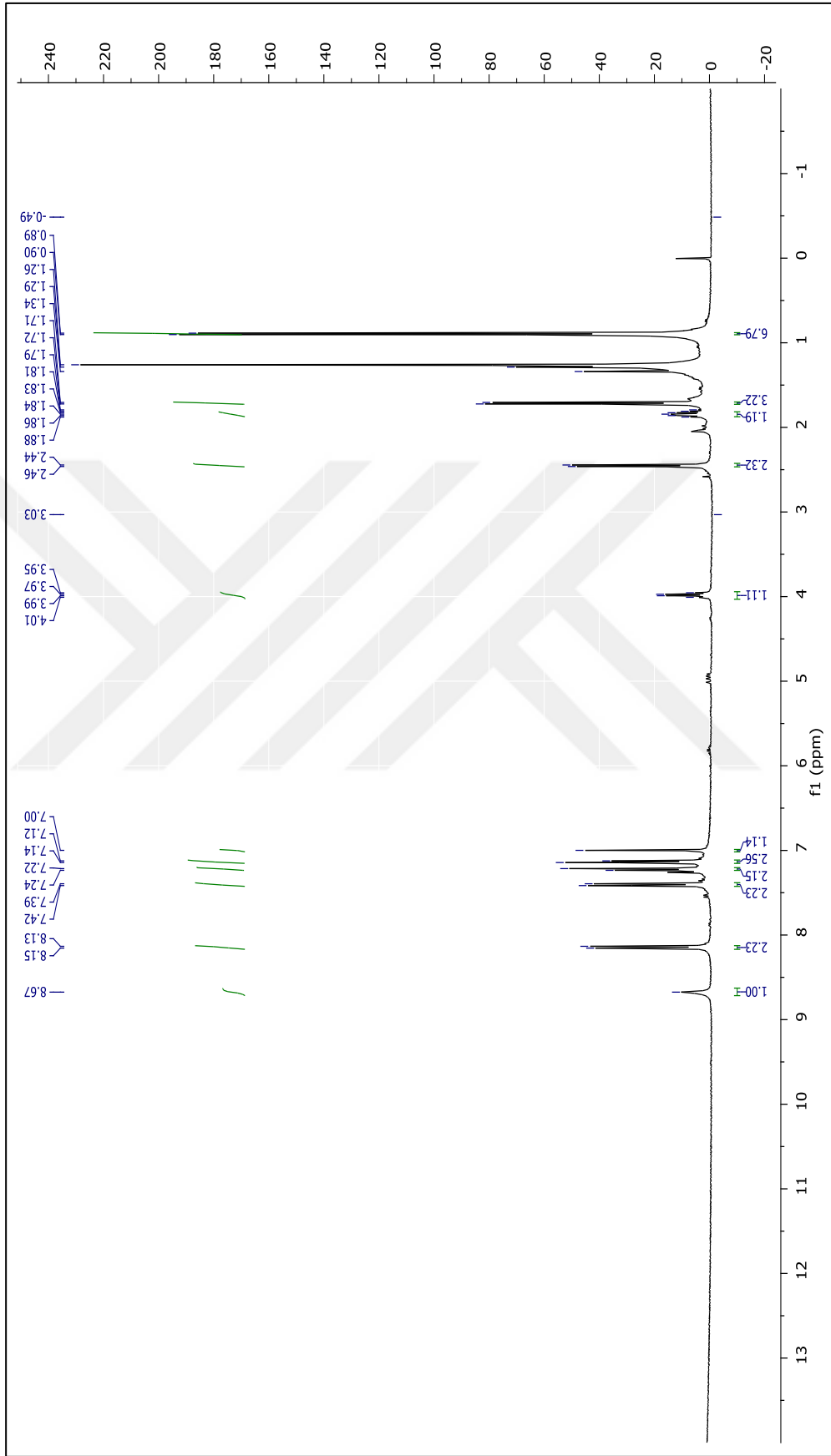
Kütle spektrumu: (Şekil 3.35)

Tablo 3.6 5b bileşğinin kütle spektrumu verileri

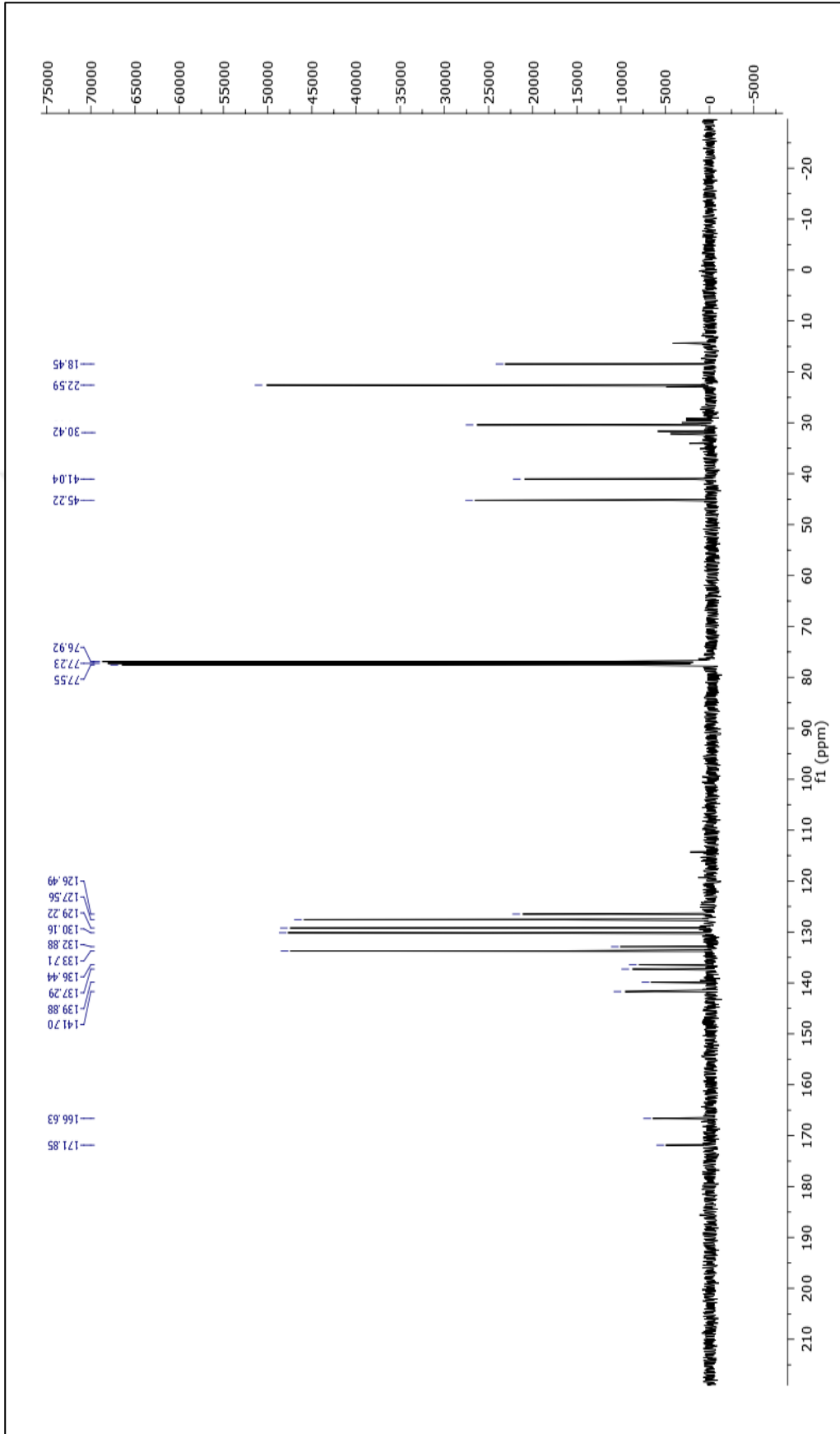
Formül	İyon Türleri	Bulunan Kütle	Hesaplanan Kütle
C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₂ O	366,1479	366,1499



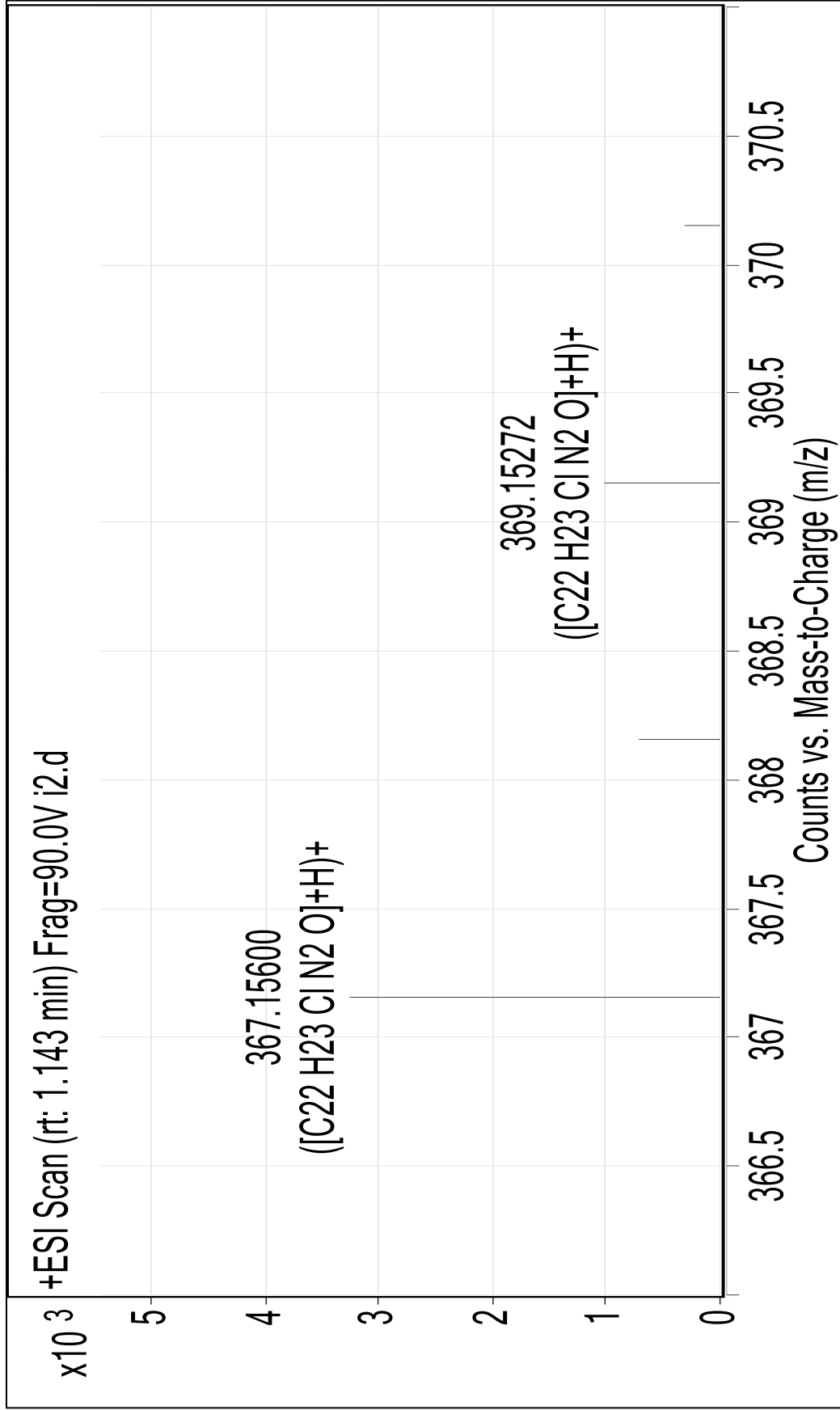
Şekil 3.32 5b bileşiği FT-IR spektrumu



Şekil 3.33 5b bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

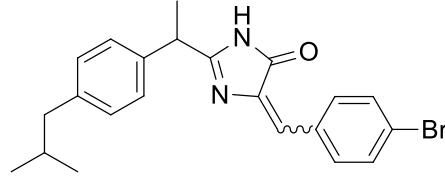


Şekil 3.34 5b bileşiği ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.35 5b bileşiği kütle spektrumu

3.1.8 4-(4-bromobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)imidazol-5(4H)-1 (5c)
Bileşğinin Yapısal Verileri



Şekil 3.36 4-(4-bromobenziliden)-2-(1-(4-izobütilfenil)etil)imidazol-5(4H)-1 (5c) bileşği

Verim: 0,22 g (% 54)

IR (KBr) cm⁻¹: 3441 (-NH); 2954-2853 (alifatik CH); 1712 (C=O amit); 1647 (C=N)
(Şekil 3.37)

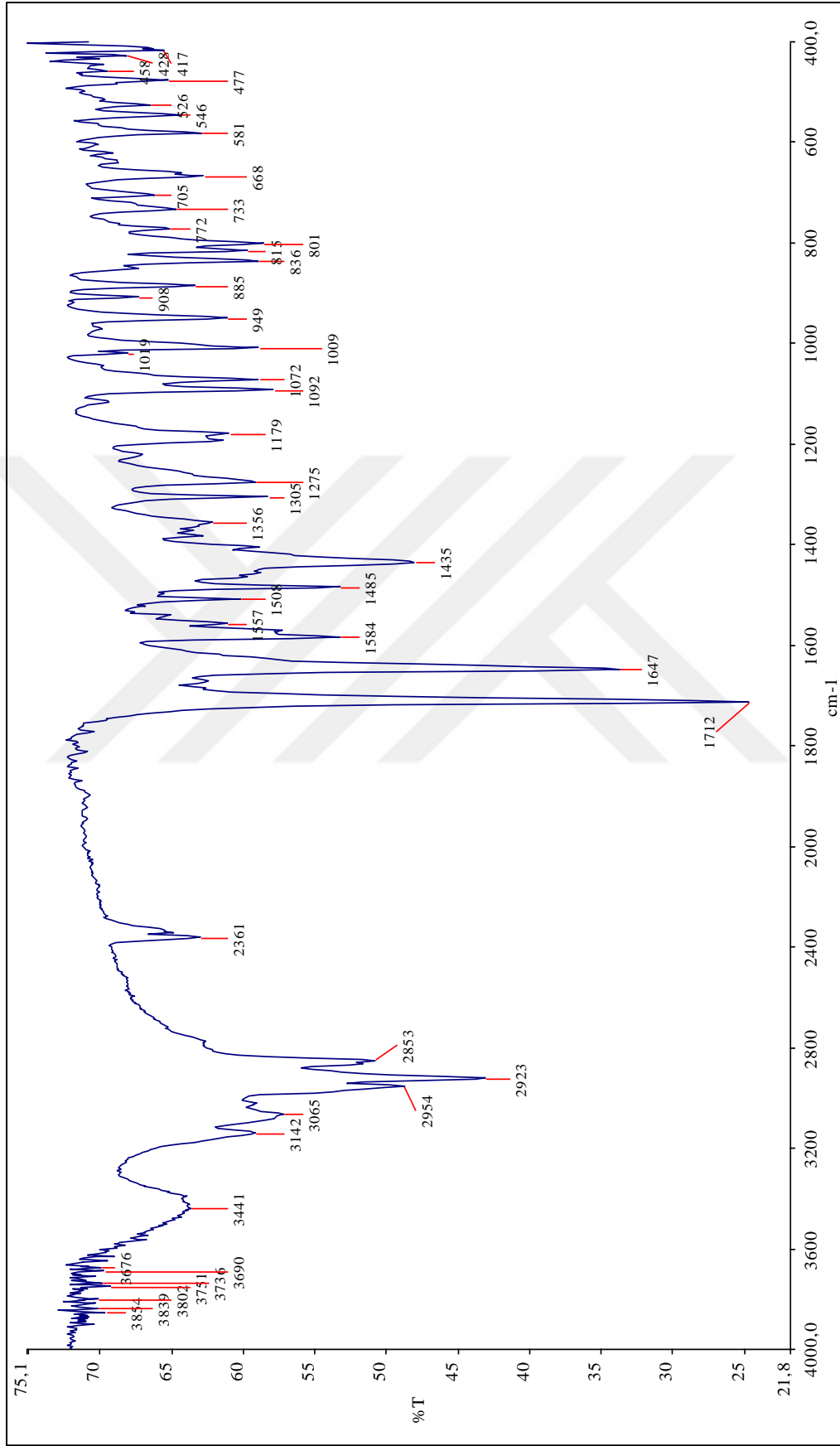
¹H NMR CDCl₃ δ(ppm): 0,88 (d, 6H, 2xCH₃, J=8,0 Hz); 1,70 (d, 3H, CH₃, J=8,0 Hz); 1,79-1,89 (m, 1H, CH); 2,44 (d, 2H, CH₂, J=8 Hz); 3,95-4,0 (m, 1H, CH); 6,98 (s, 1H, =CH), 7,12 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 7,24 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 7,54-7,57 (d, 2H, ArH, J=12 Hz); 8,06 (d, 2H, ArH, J=8 Hz); 8,98 (s, 1H, NH) (Şekil 3.38).

¹³C NMR CDCl₃ δ(ppm): 18,44 (C); 22,60 (2C); 30,42 (C); 41,05 (C); 45,22 (C); 125,03 (2C); 126,56 (2C); 127,56 (2C); 130,15 (2C); 132,19 (2C); 133,27 (C); 133,90 (2C); 137,28 (C); 140,04 (C); 141,69 (C); 166,73 (C=N); 171,97 (C=O) (Şekil 3.39)

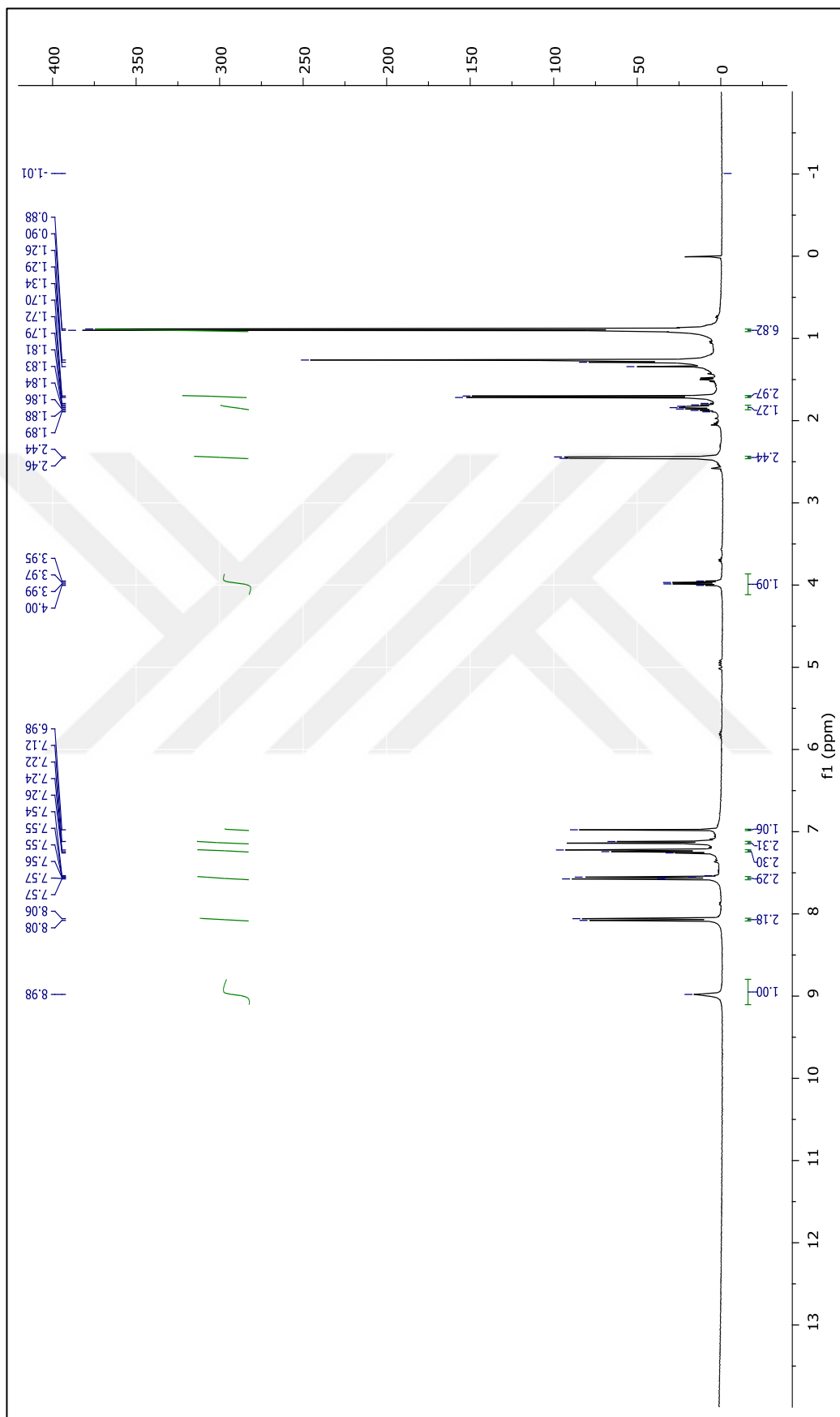
Kütle spektrumu: (Şekil 3.40)

Tablo 3.7 5c bileşğinin kütle spektrumu verileri

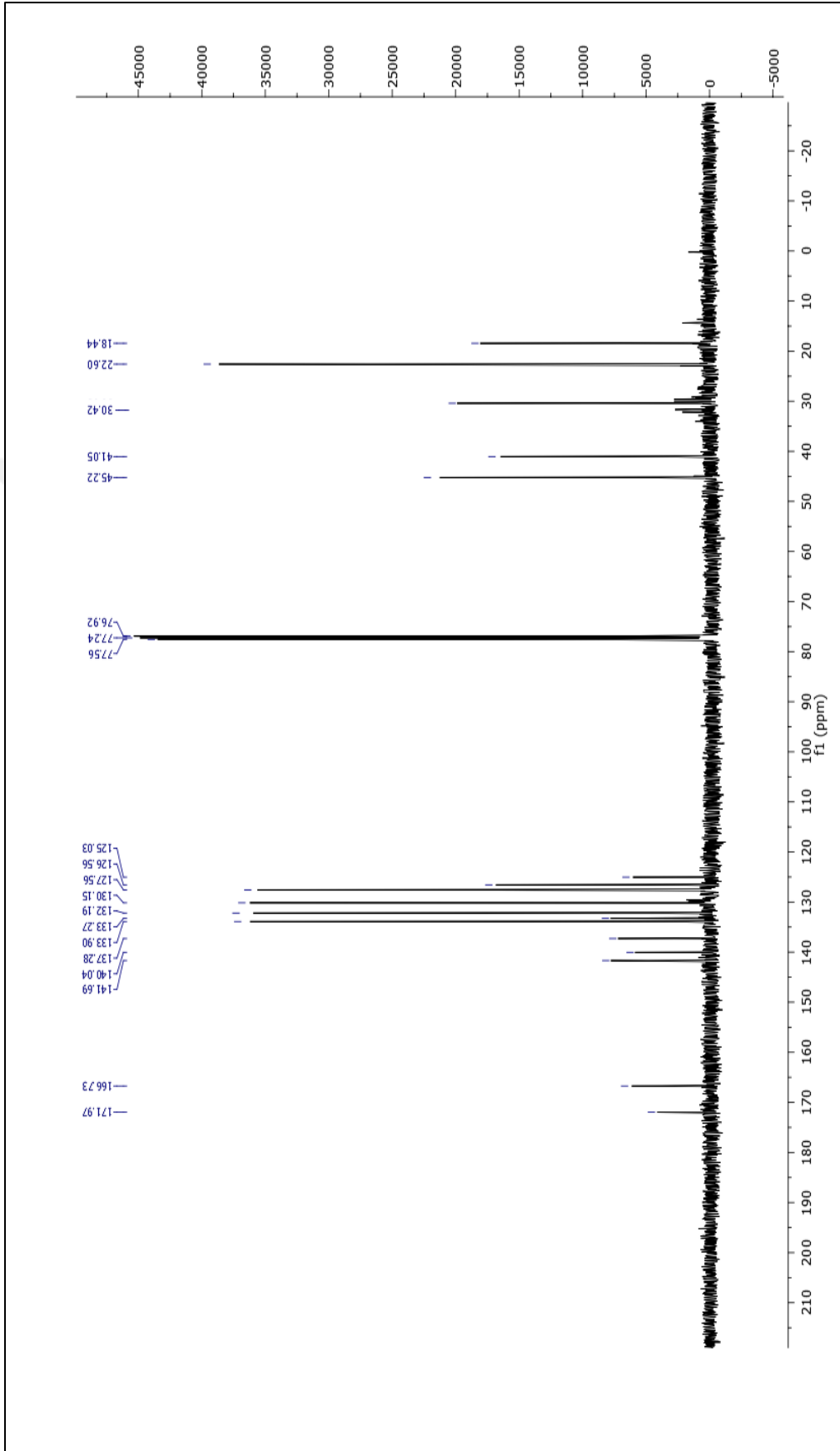
Formül	İyon Türleri	Bulunan Kütle	Hesplanan Kütle
C ₂₂ H ₂₃ BrN ₂ O	C ₂₂ H ₂₃ BrN ₂ O	410,0959	410,0994



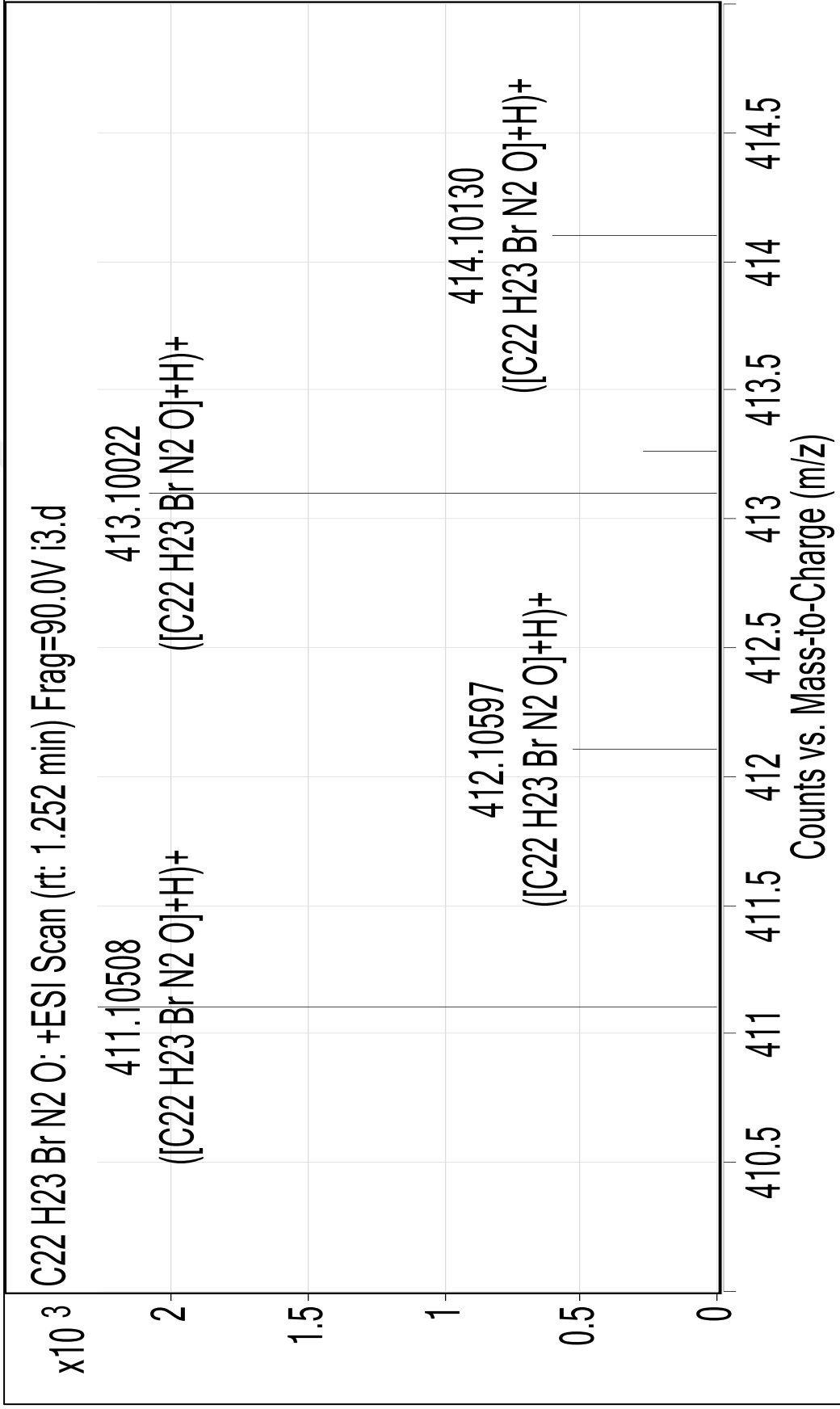
Şekil 3.37 5c bileşiği FT-IR spektrumu



Şekil 3.38 5c bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.39 5c bileşiği ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.40 5c bileşiği Kütle spektrumu

BÖLÜM DÖRT

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada COX-2 seçiciliği olmayan ibuprofen bileşiği oksazolon ve imidazolon türevlerine dönüştürülerek hem COX-2 seçici hale getirilmeye çalışılmış hem de asidik uçtan kaynaklanan yan etkilerin ortadan kaldırılması amaçlanmıştır.

İbuprofen molekülü öncelikle DCC varlığında metil glisin esterine (2) dönüştürülmüş sonrasında $L_1OH.H_2O$ varlığında bazik hidroliz ile 2-(4-izobütilfenil) propanoil glisin (3) bileşiği elde edilmiştir. Glisin türevinin asetikanhidrit içerisinde p-halo benzaldehit türevleri ile Erlenmayer kondenzasyonu tepkimesi sonrasında ibuprofen oksazolon (4a-d) türevleri elde edilmiştir. Ardından İbuprofen oksazolon türevleri 4 a-c K_2CO_3 varlığında etanol içerisinde amonyak ile etkileştirilerek ibuprofen imidazolon türevleri 5 a-c elde edilmiştir. Nitro grubunun halkadan elektron çekerek kuvvetli etkinlik azaltıcı grup olması nedeniyle, p-nitrobenzaldehyitten sentezlenen 4d bileşiğinin etanol içerisinde K_2CO_3 varlığında NH_3 ile gerçekleşen tepkimesinde açılan halka kapanmadığı için nitroimidazolon (5d) eldesi gerçekleştirilememiştir.

Sentezlenen İbuprofen türevlerinin yapıları IR, ^1H-NMR , $^{13}C-NMR$ ve Q-TOF LC-MS spektroskopisi teknikleriyle aydınlatılmıştır.

İbuprofen metil glisin esterinin (2) $-NH$ gerilme piki 3303 cm^{-1} 'de görülmüştür. 1752 cm^{-1} 'de ester karbonili; 1655 cm^{-1} 'de ise amit karbonili gerilme piki gözlenmiştir. İbuprofen glisin (3) bileşiğinin $-OH$ gerilme bandı 3394 cm^{-1} ; amit NH gerilme bandı 3301 cm^{-1} ; karboksilli asit karbonil gerilme piki 1717 cm^{-1} ; amit karbonili gerilme piki ise 1622 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. İbuprofen oksazolon (4a-d) türevlerinin FT-IR sonuçlarına bakıldığında $3433-3449\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülen band kristallendirmede kullanılan etanolden kaynaklanmaktadır. Lakton karbonil gerilmesi $1798-1800\text{ cm}^{-1}$ aralığında; $-C=N$ gerilme piki ise $1654-1660\text{ cm}^{-1}$ aralığındadır.

İbuprofen oksazolon (4a-d) bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında 0,86-0,91 ppm aralığında 6 protonluk dublet izopropil $-\text{CH}_3$ pikleri; 1,70 -1,74 ppm'de üç protonluk dublet ibuprofenin metil pikleri; 1,84-1,90 ppm aralığında multipler izopropil $-\text{CH}$ pikleri; 2,46-2,48 ppm de iki protonluk dublet CH_2 pikleri; 4,02-4,10 ppm aralığında bir protonluk multipler CH pikleri gözlenmiştir. 7,07-8,28 ppm aralığında ise 8 protonluk aromatik pikler ve bir protonluk singlet $=\text{CH}$ protonu piki bulunmaktadır.

İbuprofen oksazolon (4a-d) bileşiklerinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında altı adet alifatik karbona ait pikler 18,30-45,24 ppm aralığında; on dört adet aromatik halka ve $\text{CH}=\text{C}$ karbonlarına ait pikler 116,26-148-57 ppm aralığındadır. Oksazolon halkalarında bulunan $\text{C}=\text{N}$ karbonuna ait pikler 165,68-167,83 ppm aralığında; $\text{C}=\text{O}$ karbonuna ait pikler ise 170,89-173,20 ppm aralığında bulunmaktadır.

İbuprofen imidazolon (5a-c) türevlerinin FT-IR spektrumlarında ise laktam NH gerilmesi 3441-3450 cm^{-1} aralığında karbonil gerilmesi ise 1712-1715 cm^{-1} aralığındadır. $\text{C}=\text{N}$ gerilme pikleri 1647-1650 cm^{-1} aralığındadır.

İbuprofen imidazolon (5a-c) türevlerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına bakıldığında ise 0,88-0,89 ppm aralığında 6 protonluk dublet izopropil $-\text{CH}_3$ pikleri; 1,70-1,71 ppm aralığında üç protonluk dublet CH_3 pikleri; 1,79-1,89 ppm aralığında multipler izopropil $-\text{CH}$ pikleri; 2,44 ppm de iki protonluk dublet CH_2 pikleri; 3,95-4,02 ppm aralığında bir protonluk multipler CH pikleri gözlenmiştir. 6,98-8,20 ppm aralığında 8 protonluk aromatik pikler ve bir protonluk singlet $=\text{CH}$ protonu piki bulunmaktadır. 8,67-9,06 ppm aralığında görülen bir protonluk singlet pik ise laktam NH pikidir.

İbuprofen imidazolon (5a-c) bileşiklerinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında altı adet alifatik karbona ait pikler 18,44-45,22 ppm aralığında; on dört adet aromatik halka ve $\text{CH}=\text{C}$ karbonlarına ait pikler 116,04-141,70 ppm aralığındadır. İmidazolon halkalarında bulunan $\text{C}=\text{N}$ karbonuna ait pikler 166,32-166,73 ppm aralığında; $\text{C}=\text{O}$ karbonuna ait pikler ise 171,85-172,13 ppm aralığında bulunmaktadır.

Sentezlenen tüm bileşikler için, bulunan Q-TOF LC-MS spektrum sonuçları hesaplanan değerler ile karşılaştırıldığında yüksek doğrulukta sonuçlar verdiğibelirlenmiştir.

Çalışma ile ilgili olarak yapılan literatür taramasında, sentezlenen ibuprofen-oksazon ve ibuprofen-imidazon moleküllerinin hiçbirine rastlanmamıştır. Bu çalışma ile İbuprofenin yapısında bulunan asidik ucun lakton ve laktam yapılarına dönüştürülmesiyle asitlikten kaynaklanan yan etkilerin ortadan kalkacağı düşünülmektedir. Ayrıca molekülün hacimsel etkinliğinin artırılmasıyla, COX-2 enziminin yapısında bulunan yan cep ile etkileşim sağlanacağı ve yeni türevlerin COX-2 seçiciliğinin ibuprofenden daha yüksek olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdulla A., Adams N., Bone M., Elliott A. M., Gaffin J., Jones D. ve diğeri. (2013). Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*, 42 (1), 1–57.
- Akıncı Tan A. (2005). The use of nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi*, 12 (1), 38-46.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. (2002). American college of rheumatology. guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 46, 328-346.
- Annaleise V. S., Seetha M. ve Leslie J. C. (2005). Microsomal prostaglandin E synthase-1: the inducible synthase for prostaglandin E2. *Arthritis Research & Therapy*, 7 (3), 114-116.
- Antal E. J., Wright C. E., Brown B. L., Albert K. S., Aman L. C. ve Levin N. W. (1986). The influence of hemodialysis on the pharmacokinetics of ibuprofen and its major metabolites. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 26 (3), 184-190.
- Atchison J. W., Herndon C. M. ve Rusie E. (2013). NSAIDs for musculoskeletal pain management: current perspectives and novel strategies to improve safety. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 19 (9), 3–19.
- Balding L. (2013). The World Health Organisation analgesic ladder: its place in modern Irish medical practice. *Irish Medical Journal*, 106, 122-124.
- Barker W. W, Luis C. A., Kashuba A., Luis M., Harwood D.G., Loewenstein D., ve diğeri. (2002). Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 16, 203–212.

- Bashyal, S. (2018). Ibuprofen and its different analytical and manufacturing methods: a review, *Assian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11, 25-29.
- Bergstrom, S., Carlson, L. A. ve Weeks, J. R. (1968). The PG's: A family of biologically active lipids, *Pharmacological Reviews*, 20, 1-48.
- Bogatov, V. B., Weinhold P. ve Dahners L. E. (2003). The influence of a cyclooxygenase-1 inhibitor on injured and uninjured ligaments in the rat. *American Journal of Sports Medicine*, 31, 574–576.
- Borne, R., Levi, M.; Wilson, N., Ed., Lemke, T. L., Williams, D. A., Roche, V. F. ve Zito, S. W. (2012) In Foye's Principles of Medicinal Chemistry. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (7th ed.) (987–1023). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins
- Brater D. C. (1999). Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *The American Journal of Medicine*, 107, 65–70.
- Brooks, P. C., Clark, R. A. ve Chersesh, D. A., (1994). Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science*, 264, 569–571.
- Brune, K. ve Patrignani P. (2015). New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research*, 8, 105–118.
- Brune, K. ve Hinz, B. (2004). Selective cyclooxygenase-2 inhibitors, similarities and differences. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 33, 1-6.
- Capone, M. L., Tacconelli, S. ve Francesco, L. D. (2008). Cardiovascular effects of valdecoxib: transducing human pharmacology results into clinical read-outs. *Expert Opinion on Drug Safety*, 7, 29–42.

- Cheng, Y., Austin, S. C., Rocca, B., Koller, B.H., Coffman, T. M., Grosser, T., ve diğer. (2002). Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science*, 296, 539–541.
- Crofford, L. J., Wilder, R. L., Ristimaki, A. P., Hajime, S., Remmers, E. F., Epps, H. R., ve diğer. (1994). Cyclooxygenase-1 and -2 expression in rheumatoid synovial tissues: effects of interleukin-1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. *Journal of Clinical Investigation*, 93, 1095–1101.
- Dahl V., Raeder J. C., Drosdal S., Wathne, O. ve Brynildsru, J. (1995). Prophylactic oral ibuprofen or ibuprofen-codeine versus placebo for postoperative pain after primary hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*, 39 (3), 323-326.
- DeWitt D. ve Smith, W. L. (1995). Yes, but do they still get headaches? *Cell*, 83, 345–348.
- Dickens, D. S., Kozielski, R., Khan, J., Forus, A. ve Cripe, T. P. (2002). Cyclooxygenase-2 expression in pediatric sarcomas. *Pediatric and Developmental Pathology*, 5, 356–364.
- Dovizio, M., Bruno, A., Tacconelli, S. ve Patrignani, P. (2013) Mode of action of aspirin as a chemopreventive agent. *Recent Results in Cancer Research*, 191, 39–65.
- Ergün, Y., Patir, S. ve Okay, G. (1998). Total synthesis of 5-Demethylellicipticine, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35, 1445-1448.
- Fener, H. (1997). Differentiating among nonsteroidal antiinflammatory drugs by pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. *Semin Arthritis Rheum*, 26 (1), 28-33.

- Feyen, J. H, Van der, W. G., Moonen, P., Di Bon, A. ve Nijweide, P. J. (1984). Stimulation of arachidonic acid metabolism in primary cultures of osteoblast-like cells by hormones and drugs. *Prostaglandins*, 28, 769–781.
- FitzGerald, G. A. ve Patrono, C. (2001). The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *The New England Journal of Medicine*, 345, 433-442.
- Flower, R. J. (2003). The development of COX2 inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2 (3), 179–191.
- Fu J-Y, Masferrer, J. L, Seibert K., Raz, A. ve Needleman, P. (1990). The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 265, 16737–16740.
- Gajraj, N. M. (2003). The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone healing. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 28, 456–465.
- Geng, Y., Blanco, F. J., Cornelisson, M. ve Lotz, M. (1995). Regulation of cyclooxygenase-2 expression in normal human articular chondrocytes. *Journal of Immunology*, 155, 796–801.
- Griswold, D. E. ve Adams, J. L. (1996). Constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2): rationale for selective inhibition and progress to date. *Medicinal Research Reviews*, 16, 181-206.
- Gupta, P.P., Pandey, R. D., Jha, D., Shrivastav, V. ve Kumar, S. (2015). Role of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 30, 178–182.

- Gündoğdu Hızlıateş, C., Alyürük, H., Gocmenturk, M., Ergun, Y. ve Cavas, L. (2014). Synthesis of new ibuprofen derivatives with their in silico and in vitro cyclooxygenase-2 inhibitions. *Bioorganic Chemistry*, 52, 8-15.
- Halushka, P. V., Goldman, L. ve Bennett, J. C. (2000). Cecil textbook of medicine. *Prostaglandins and related compounds* (21st ed.) (1189–1194). Philadelphia: P. A., W. B. Saunders Company.
- Haris, E., Budd, R. C., Firestein, G. S. ve Gonoves, M. C., (2006). Romatoid artrit. G. S. Firestein, (Ed.). *Romatoloji* (7. Baskı) içinde (996-1043), Ankara; Güneş Kitabevi.
- Hegi, T. R., Bombeli, T., Seifert, B., Baumann, P. C., Haller, U., Zalunardo, M. P., Pasch, T. ve Spahn, D. R. (2004). Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac. *British Journal of Anaesthesia*, 92 (4), 523-531.
- Herzfeld, C. D. ve Kummel, R. (1983). Dissociation constant, solubilities and dissolution rate of some selective non steroidal anti inflammatory drugs. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 9 (5), 767-793
- Jacoby, R. F., Seibert, K., Cole, C. E., Kelloff, G. ve Lubet, R. A. (2000). The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the min mouse model of adenomatous polyposis. *Cancer Research*, 60, 5040–5044.
- Jee, W. S. ve Ma, Y. F. (1997). The in vivo anabolic actions of prostaglandins in bone. *Bone*, 21, 297–304.
- Jouzeau, J.Y., Terlain, B., Abid, A., Nedelac, E. ve Netter, P. (1997). Cyclo-oxygenase isoenzymes. *Drugs*, 53, 563-582.

- Jordan, K. M., Ardenl, N. K., Doherty, M., Bannwarth, B., Bijlsma, J. W. J. ve Dieppe, P. (2003) An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials, *62*, 1145–1155.
- Julius, S., Kjeldsen, S. E, Weber, M., Brunner, H. R., Ekman, S., Hansson. L., ve diğer. (2004). A value trial group. Outcomes in hypertensive patients at high CV risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine the value randomised trial. *Lancet*, *19* (363), 2022–2031.
- Kang, R. Y., Freire-Moar, J., Sigal, E. ve Chu, C. Q. (1996). Expression of cyclooxygenase-2 in human and an animal model of rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*, *35*, 711–718.
- Katzung, B. G. ve Furst, D. E. (1998). Non steroidal anti inflammatory drugs, disease modifying anti rheumatic drugs, non opioid analgesics, drugs used in gout. B. G. Katzung, (Ed.). *Basic and clinical pharmacology* (7th ed.) (586, 1068). Stamford: Appliton and Lang.
- Kawaguchi, H., Pilbeam, C. C., Harrison, J. R. ve Raisz, L. G. (1995). The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, *313*, 36–46.
- Kim, J. M., Ho, S. H., Park, E. J., Hahn, W., Cho, H., Jeong, J. G., ve diğer. (2002). Angiostatin gene transfer as an effective treatment strategy in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*, *46*, 793–801.
- King, E., O'Brien, J. T., Donaghy, P., Morris, C., Barnett, N., Olsen, K. ve diğer. (2018). Peripheral inflammation in prodromal Alzheimer's and Lewy body dementias. *Journal of Neurol Neurosurg Psychiatry*, *89*, 339–345.

- Komhoff, M., Grone, H. J., Klein, T., Seyberth, H. W. ve Nusing, R. M. (1997). Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *American Journal of Physiology*, 272, 460–468.
- Kowalski, D. M. L. ve Stevenson, D. D. (2013). classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 33 (2),135-45.
- Kudalkar, S. N., Nikas, S. P., Kingsley, P. J., Xu, S., Galligan, J. J., Rouzer, C. A., ve diğeri. (2015). 13-Methylarachidonic acid is a positive allosteric modulator of endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenase. *Journal of Biological Chemistry*, 290 (12), 7897–7909.
- Laine, L. (1996). Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 6, 489–504.
- Lazzaroni, M. ve Bianchi Porro, G. (2004). Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 20 (2), 48-58.
- Lecomte, M., Laneuvile, O., Ji, C., DeWitt, D. L. ve Smith, W. L. (1994). Acetylation of human prostaglandin peroxide synthase-2 (cyclooxygenase-2) by aspirin. *Journal of Biological Chemistry*, 269, 13207-13215.
- Leese, P. T., Hubbard, R. C., Karim, A., Isakson, P. C, Yu, S. S. ve Geis, G. S. (2000). Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 40 (2), 124-132.
- Leese, P. T., Talwalker, S., Kent, J. D. ve Recker, D. P. (2002). Valdecoxib does not impair platelet function. *American Journal of Emergency Medicine*, 20 (4), 275-281.

- Li, X., Pilbeam, C. C., Pan, L., Breyer, R. M. ve Raisz, L. G. (2002). Effects of prostaglandin E2 on gene expression in primary osteoblastic cells from prostaglandin receptor knockout mice. *Bone*, 30, 567–573.
- Lin, C. H., Jee, W. S., Ma, Y. F. ve Setterberg, R. B. (1995). Early effects of prostaglandin E2 on bone formation and resorption in different bone sites of rats. *Bone*, 17, 255–259.
- Lin, D. T., Subbaramiah, K., Shah, J. P, Donhenberg, A. J. ve Boyle, J. O. (2002). Cyclooxygenase-2: A novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer, *Head and Neck*, 24 (8), 792-799.
- Liu, C. H., Chang, S. H., Narko, K. ve diğer. (2001). Overexpression of cyclooxygenase-2 insufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 18563–18569.
- Luong, C., Miller, A., Barnett, J., Chow, J., Ramesha, C. ve Browner, M.F. (1996). Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nature Structural and Molecular Biology*, 3, 927–933.
- MacDonald, T. M. ve Wei, L. (2003). Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*, 361, 573-574.
- Malec, M. ve Shega, J. W. (2015). Pain management in the elderly. *Medical Clinics of North America*, 99, 337-350.
- Marcus, A. J., Broekman, M. J. ve Pinsky, D. J. (2002). COX inhibitors and thromboregulation. *The New England Journal of Medicine*, 347, 1025–1026.
- Martin, A. ve Verma, A.K. (2014). Synthesis, characterization and evaluation of anti-microbial activity of some novel 1, 2, 4-Triazoles. *American Journal of Pharmacy and Health Research*, 2 (9), 37-45.

- Martinet, L. ve Jean, C. (2016). PGE2 Inhibits Natural Killer and T cell Cytotoxicity Triggered by NKR and TCR through a cAMP-mediated PKA type I-dependent signaling. *Biochemical Pharmacology*, 80, 838-845.
- Masferrer, J. L., Leahy, K. M., Koki, A. T., Zweifel, B. S., Settle, S. L., Woerner, B. M. ve diğer. (2000). Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Research*, 60, 1306–1311.
- Masferrer, J. L., Zweifel, B. S., Seibert, K. ve Needleman, P. (1990). Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 86, 1375–1379.
- McAdam, B. F., Catella-Lawson, F., Mardini, I. A. ve diğer. (1999). Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*, 96 (10), 272–277.
- McGeer, P. L., McGeer, E., Rogers, J. ve Sibley, J. (1990) Anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease. *Lancet*, 335, 1037-1041.
- McLoughlin, C., McKinney, M. S., Fee, J. P. ve Boules, Z. (1990). Diclofenac for day-care arthroscopy surgery: comparison with a standard opioid therapy. *British Journal of Anaesthesia*, 65 (5), 620-623.
- Mengle-Gaw, L. J. ve Schwartz, B. D. (2002). Cyclooxygenase-2 inhibition: Promise or peril?, *Mediators of Inflammation*, 11, 275-280.
- Minghetti, L. (2007). Role of COX-2 in inflammatory and degenerative brain diseases. *Subcellular Biochemistry*, 42, 127–141.

- Miyauchi, M., Hiraoka, M., Oka, H., Sato, S., Kudo, Y., Ogawa, I. ve diğer. (2004). Immuno-localization of COX-1 and COX-2 in the rat molar periodontal tissue after topical application of lipopolysaccharide. *Archives of Oral Biology*, 49, 739–746.
- Mohammed, S. I., Khan, K. N., Sellers, R. S., Hayek, M. G., DeNicola, D. B., Wu, L. ve diğer. (2004). Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally-occurring canine cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 70, 479–483.
- Morgan, T. O., Anderson, A. ve Bertram, D. (2000). Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *American Journal of Hypertension*, 13, 1161–1167.
- Moskowitz, R. W., Abramson, S. B., Berenbaum, F., Simon, L. S. ve Hochberg, M. (2007). Coxibs and NSAIDs is the air any clearer? Perspectives from the OARSI/International COX-2 study group workshop. *Osteoarthritis Cartilage*, 15, 849–856.
- Mullins, M. N., Lana, S. E., Dernell, W. S., Ogilvie, G. K., Withrow, S. J. ve Ehrhart, E. J. (2004). Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 859–865.
- Mungo, D. V., Zhang, X., O'Keefe, R. J., Rosier, R. N., Puzas, J. E. ve Schwarz, E. M. (2002). COX-1 and COX-2 expression in osteoid osteomas. *Journal of Orthopaedic Research*, 20, 159–162.
- Murakami, M., Nakashima, K., Kamei, D., Masuda, S., Ishikawa, Y., Ishii, T., ve diğer. (2003). Cellular prostaglandin E2 production by membrane-bound prostaglandin E synthase-2 via both cyclooxygenases-1 and -2. *Journal of Biological Chemistry*, 278, 37937–37947.
- Murakami, M., Nakatani, Y., Tanioka, T. ve Kudo, I. (2002). Prostaglandin E synthase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 68 (69), 383–399.

- Murakami, M., Naraba, H., Tanioka, T., Semmyo, N., Nakatani, Y., Kojima, F., ve diğeri. (2000). Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 32783–32792.
- Nishihara, K. K. ve Furst, D. E. (1997). Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In W. J. Koopman, (Ed.) *Arthritis and allied conditions*. (13th ed.) (611-654). Baltimore: Williams and Wilkins.
- Noveck, R. J. ve Hubbard, R. C. (2004). Parecoxib sodium, an injectable COX-2-specific inhibitor, does not affect unfractionated heparin-regulated blood coagulation parameters. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 44, (5), 474-480.
- Okada, Y., Lorenzo, J. A., Freeman, A. M., Tomita, M., Morham, S. G., Raisz, L. G. ve diğeri. (2000). Prostaglandin G/H synthase-2 is required for maximal formation of osteoclast-like cells in culture. *Journal of Clinical Investigation*, 105, 823–832.
- Okada, Y., Pilbeam, C., Raisz, L. ve Tanaka, Y. (2003). Role of cyclooxygenase-2 in bone resorption. *Journal of UOEH*, 25, 185–195.
- Oliver, S.J., Cheng, T.P., Banquerigo, M.L. ve Brahn, E. (1995). Suppression of collagen-induced arthritis by an angiogenesis inhibitor, AGM-1470, in combination with cyclosporin: reduction of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Cellular Immunology*, 166, 196–206.
- Oshima M., Dinchuk J. E., Kargman S. L., Oshima H., Hancock B., Kwong E., ve diğeri. (1996). Suppression of intestinal polyposis in Apc delta knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell*, 87, 803-809.

- Patrignani, P., Campestrini, J., Branson, J. ve diğer.. (2004). Lumiracoxib is a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 in patients with osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63, 368-374.
- Patrignani, P., Capone, M. L. ve Tacconelli, S. (2008). NSAIDs and cardiovascular disease. *Heart*, 94, 395–397.
- Patrignani, P. ve Patrono, C. (2015). Cyclooxygenase inhibitors: from pharmacology to clinical read-outs. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1851, 422– 432.
- Patrignani, P., Tacconelli, S., Bruno, A., Sostres, C. ve Lanas, A. (2011). Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 4(5), 605–621.
- Peesa, J. P ve Yalavarti, P. R. (2016). A perspective review on role of novel NSAID products in the management of acute inflammation, *Journal of Acute Disease*, 5, 364-381.
- Qi, Z., Hao, C. M., Langenbach, R. I., Breyer, R. M., Redha, R., Morrow, J. D., ve diğer. (2002). Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *Journal of Clinical Investigation*, 110, 61–69.
- Radilova, H., Libra, A., Holasova, S., Safarova, M., Viskova, A., Kunc, F., ve diğer. (2009). COX-1 is coupled with mPGES-1 and ABCC4 in human cervix cancer cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 330, 131–140.
- Raisz, L. G. (2001). Potential impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism in health and disease. *The American Journal of Medicine*, 110 (3), 43–45.

- Rao, P. ve Knaus, E. E. (2008). Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of Pharmaceutical Science*, 11 (2), 81–110.
- Ricciotti, E. ve FitzGerald, G. A. (2011). Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31, 986–1000.
- Roche, V. F. (2009). A receptor-grounded approach to teaching nonsteroidal antiinflammatory drug chemistry and structure-activity relationships. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 73 (8), 143–149.
- Romsing, J., Moiniche, S., Mathiesen, O. ve Dahl, J. B. (2005). Reduction of opioidrelated adverse events using opioid-sparing analgesia with COX-2 inhibitors lacks documentation: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 49 (2), 133-142.
- Ross, J. M. ve DeHoratius, J. (1990). Non narcotic analgesics. In J. R. DiPalma, G. J. DiGregorio, (Ed.) *Basic pharmacology in medicine*. (3rd ed.). (311-316). New York: McGraw hill publishing company.
- Samuelsson, B. (2012). Role of Basic Science Development of New Medicines: Examples from the Eicasonoid Field. *Natonal Library of Medicine*, 287, 10070-10080.
- Sano, H., Hla, T., Maier, J.A., Crofford, L.J., Case, J.P., Maciag, T., ve diğer. (1992). In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *Journal of Clinical Investigation*, 89, 97–108.
- Schwartz, J. I., Vandormael, K., Malice, M. P., Kalyani, R. N., Lasseter, K. C., Holmes, G. B., ve diğer. (2002). Comparison of rofecoxib, celecoxib, and naproxen

- on renal function in elderly subjects receiving a normal-salt diet. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 72, 50–61.
- Seibert, K. ve Masferrer, J.L. (1994). Role of inducible cyclooxygenase (COX-2) in inflammation. *Receptor*, 4, 17–23.
- Selinsky, B. S., Gupta, K., Sharkey, C. T. ve Loll, P. J. (2001). Structural analysis of NSAID binding by prostaglandin H2 synthase: TimeDependent and time-independent inhibitors elicit identical enzyme conformations. *Biochemistry*, 40 (17), 5172–5180.
- Shono, T., Tofilon, P. J., Bruner, J. M., Owolabi, O. ve Lang, F. F. (2001). Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: Prognostic significance and molecular correlations. *Cancer Research*, 61, 4375–4381.
- Siegle, I., Klein, T., Backman, J.T., Saal, J.G., Nusing, R.M. ve Fritz, P., (1998). Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue: differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joint diseases. *Arthritis Rheum*, 41, 122–129.
- Silverstein, F. E., Graham, D. Y., Senior, J. R., Davies, H. W., Struthers, B. J., Bittman, R. M., ve diğer. (1995). Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 123, 241–249.
- Simmons, D. L., Botting, R. M. ve Hla, T. (2004). Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological Reviews*, 56, 387–437.

- Simon, L. S., Smolen, J. S., Abramson, S. B., Appel, G., Bombardier, C., Brater, D. C., ve diğer. (2002). Controversies in COX-2 selective inhibition. *The Journal of Rheumatology*, 29, 1501–1510.
- Slim, K. ve Jalis, C. (2016) Colonic anastomoses and non-steroid anti-inflammatory Drugs. *Journal of Visceral Surgery*, 153(4), 2-5.
- Smalley, W. ve DuBois, R. N. (1997). Colorectal cancer and non steroidal antiinflammatory drugs. *Adv Pharmacol*, 39, 1–20.
- Smyth, E. M., Grosser, T., Wang, M., Yu, Y. ve Fitzgerald, G. A. (2009). Prostanoids in health and disease. *Journal of Lipid Research*, (50), 423–428.
- Spanger, R.S. (1996) Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic diseases: implication of non steroidal antiinflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 26, 436-437.
- Stichtenoth, D. O., Thoren, S., Bian, H., Peters-Golden, M., Jakobsson, P. J. ve Crofford, L. J. (2001). Microsomal prostaglandin E synthase is regulated by proinflammatory cytokines and glucocorticoids in primary rheumatoid synovial cells. *Journal of Immunology*, 167, 469–474.
- Storgard, C.M., Stupack, D.G., Jonczyk, A., Goodman, S.L., Fox, R.I. ve Cheresh, D.A., (1999). Decreased angiogenesis and arthritic disease in rabbits treated with an alphavbeta3 antagonist. *Journal of Clinical Investigation*, 103, 47–54.
- Sun, J. S., Tsuang, Y. H., Lin, F. H., Liu, H. C., Tsai, C. Z. ve Chang, W. H. (1999). Bone defect healing enhanced by ultrasound stimulation: an in vitro tissue culture model. *Journal of Biomedical Materials Research*, 46, 253–261.
- Suzawa, T., Miyaura, C., Inada, M., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Ushikubi, F., ve diğer. (2000). The role of prostaglandin E receptor subtypes (EP1, EP2, EP3, and EP4) in bone resorption: an analysis using specific agonists for the respective EPs. *Endocrinology*, 141, 1554–1559.

- Sweeney, F. J., Wachtmann, T. S., Eskra, J. D., Verdries, K. A., Lambalot, R. H., Carty, T. J., ve diğer. (2003) Inhibition of IL-1- dependent prostaglandin E2 release by antisense microsomal prostaglandin E synthase 1 oligonucleotides in A549 cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 205, 151–157.
- Tanioka, T., Nakatani, Y., Kobayashi, T., Tsujimoto, M., Oh-ishi, S., Murakami, M., ve diğer. (2003). Regulation of cytosolic prostaglandin E2 synthase by 90-kDa heat shock protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 303, 1018–1102.
- Tanioka, T., Nakatani, Y., Semmyo, N., Murakami, M. ve Kudo, I. (2000). Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 32775–32782.
- Tozkoparan, B., Gokhan, N., Aktay, G., Yesilada, E. ve Ertan, M. (2000). 6-benzylidenethiazolo [3, 2-b]-1, 2, 4-triazole-5 (6h)-onessubstituted with ibuprofen: Synthesis, characterization and evaluation of anti-inflammatory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 35 (78), 743- 750.
- Tripathi, K. D. (2003) Non steroidal anti inflammatory drugs and anti pyretic analgesics. *Essentials of medical pharmacology* (5th ed.) (176-179). New Delhi: Jaypee Brothers.
- Tsai, W. ve Shiao, Y. (2006) Selective COX-2 inhibitors Part 1: synthesis and biological evaluation of phenylazobenzenesulfonamids. *Medicinal Chemistry Letters*, 16, 4440-4443.
- Tsujii, M., Kawano, S. ve DuBois, R.N. (1997). Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America), 94, 3336–3340.

Tsuji, M., Kawano, S., Tsuji, S., Sawaoka, H., Hori, M. ve DuBois, R.N. (1998). Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell*, 93, 705–716.

Uzgoren-Baran, A., Tel, B. C., Sarigol, D., Ozturk, E. I., Kazkayasi, I., Okay, G., ve diğer. (2012). Thiazolo [3, 2-b]-1, 2, 4-triazole-5 (6H)-one substituted with ibuprofen: novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 398-406.

Van Eldik, L. J., Carrillo, M. C., Cole, P. E., Feuerbach, D., Greenberg, B. D., Hendrix, J. A. ve diğer. (2016). The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2, 99–109.

Vane, J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature*, 231, 232–235.

Vane, J. R. ve Botting, R. (1987). Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *FASEB J*, 1 (2), 89-96.

Vastinaru, O. (2017). Adverse effects and drugs interactions of the non-steroidal anti-inflammatory drugs. A. G. A. Alkaf, (Ed.). *Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs* (1st ed.) (17-32). United Kingdom: Intechopen.

Virchenko, O., Skoglund, B. ve Aspenberg, P. (2004). Parecoxib impairs early tendon repair but improves later remodeling. *American Journal of Sports Medicine*, 32, 1743–1747.

- Wadleigh, D. J. ve Herschman, H. R. (1999). Transcriptional regulation of the cyclooxygenase-2 gene by diverse ligands in murine osteoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 264, 865–870.
- Wang, J. L., Limburg, D., Graneto, M. J., Springer, J., Hamper, J. R. B., Liao, S., ve diğer. (2010). The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part 2: The second clinical candidate having a shorter and favorable human half-life. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20 (23), 7159–7163.
- Weber, E. W., Slappendel, R., Durieux, M. E., Dirksen, R., Van der Heide, H. ve Spruit, M. (2003). COX 2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam. *European Journal of Anaesthesiology*, 20 (12), 963-966.
- Weinreb, M., Machwate, M., Shir, N., Abramovitz, M., Rodan, G. A. ve Harada S. (2001). Expression of the prostaglandin E(2) (PGE(2)) receptor subtype EP(4) and its regulation by PGE(2) in osteoblastic cell lines and adult rat bone tissue. *Bone*, 28, 275–281.
- Wenhui, H., Zongru, G., Fengming, C., Maiping, B., Xiang, Yi., Guifang, C. ve diğer. (2003). Synthesis and biological evaluation of substituted 2-sulfonyl-phenyl-3-phenyl- a new series of selective COX-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11 (7), 1153-1160.
- Whelton, A., Schulman, G., Wallemark, C., Drower, E. J., Isakson, P. C., Verburg, K. M., ve diğer. (2000). Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Archives of Internal Medicine*, 160, 1465-1470.
- White, W. B. (2000). Benefits of antihypertensive therapy in older patients with hypertension. *Archives of Internal Medicine*, 160, 149–150.

Wolfe, M. M., Lichtenstein, D.R. ve Singh, G., (1999). Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *The New England Journal of Medicine*, 340, 1888-1899.

Wyss-Coray, T. ve Rogers, J. (2012). Inflammation in Alzheimer disease a brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harbor Perspectives Medicine*, 2, 6346-6369.

Yin, G., Liu, W., An, P., Li, P., Ding, I., Planelles, V., ve diğer. (2002). Endostatin gene transfer inhibits joint angiogenesis and pannus formation in inflammatory arthritis. *Molecular Therapy*, 5, 547–554.

Zweifel, B. S., Davis, T. W., Ornbert, R. L. ve Masferrer, J. L. (2002). Direct evidence for a role of cyclooxygenase 2-derived prostaglandin E2 in human head and neck xenograft tumors. *Cancer Research*, 62, 6706–6711.