

Schiff bazı içeren çinko(II) kompleksinin kolorektal kanser hücreleri üzerindeki antikanser aktivitesinin incelenmesi

Investigation of the anticancer activity of zinc(II) complex containing Schiff base on colorectal cancer cell

Asuman UÇAR*¹ , Sultan ÇELİK² , Suray PEHLİVANOĞLU² 

¹Department of Science Education, Education Faculty, Agri Ibrahim Cecen University, Agri, Türkiye

²Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science, Necmettin Erbakan University, Konya, Türkiye

• Geliş tarihi / Received: 19.05.2024

• Kabul tarihi / Accepted: 19.08.2024

Öz

Kolorektal kanser, Dünya'da sık görülen ve kansere bağlı ölümler açısından ikinci sırada yer alan, tedavisi zor heterojen bir hastalıktır. Hastaların çoğunluğu tanı anında ileri evrededir ve kullanılan kemoterapötik ajanlara direnç söz konudur. Bu çalışmada potansiyel bir ajan olarak, 1,3-diaminopropan ve 2-hidroksi-1-naftaldehitten yola çıkarak N,N'-bis[(2-hidroksi-1-naftalenil)metilen]-propan-1,3-diamin ligandı (H₂L) ve onun Zn(II) kompleksi sentezlenmiştir. Bileşikler ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, UV ile karakterize edilmiştir ve HT29 kolorektal kanser hücreleri üzerine olan olası terapötik etkileri araştırılmıştır. H₂L ve Zn(II) kompleksinin HT29 hücre canlılığı üzerine etkileri MTT testi ile değerlendirilmiştir. H₂L ve Zn(II) kompleksinin HT29 hücrelerinde IC₅₀ değerleri sırasıyla 117.1 µg/ml ve 17.03 µg/ml olarak hesaplanmıştır. Zn(II) kompleksi ligandına kıyasla hücre canlılığını anlamlı derecede azaltmış ve hücrel apoptotik morfolojilerin oluşmasını tetiklemiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, Zn(II) kompleksi umut veren ve terapötik potansiyeli olan bir kemoterapötik olabileceğini destekler niteliktedir. Gelecekte Zn(II) kompleksinin kolorektal kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizmasını aydınlatacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, Schiff bazı, Sitotoksisite, Zn(II) kompleksi

Abstract

Colorectal cancer is a common heterogeneous disease worldwide and is difficult to treat and ranks second in terms of cancer-related deaths. The majority of cases are at an advanced stage at the time of diagnosis and occurs resistance to the conventional chemotherapeutic agents. In this study, N,N'-bis[(2-hydroxy-1-naphthalenyl)methylene]-propane-1,3 diamine ligand (H₂L) and its Zn(II) complex were synthesized as a potential agent, starting from 1,3-diaminopropane and 2-hydroxy-1-naphthaldehyde. The compounds were characterized by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, UV and their possible therapeutic effects on HT29 colorectal cancer cells were investigated. The effects of H₂L and Zn(II) complex on HT29 cell viability were evaluated by MTT assay. IC₅₀ values of H₂L and Zn(II) complex on HT29 cells were calculated as 117.1 µg/ml and 17.03 µg/ml, respectively. Compared to its ligand, the Zn(II) complex significantly reduced viability and promoted apoptotic morphologies in the cells. According to the results of this study, Zn(II) complex may be a promising chemotherapeutic with therapeutic potential. More comprehensive studies are needed in the future to elucidate the mechanism of action of the Zn(II) complex on colorectal cancer cells.

Keywords: Colorectal cancer, Schiff base, Cytotoxicity, Zn(II) complex

*Asuman UÇAR; asucar340@gmail.com

1. Giriş

1. Introduction

Schiff bazı içeren bazı metal kompleksleri, antibakteriyel, antifungal özellikler gibi çeşitli biyolojik ve farmakolojik özelliklerin sergilenmesinde önemli bir rol oynar (Al-Hawarin vd., 2023; Chai vd., 2024). Zn(II) iyonları, karakteristik elektronik konfigürasyonları nedeniyle aynı anda çevre ve insan sağlığı için kritik önem taşırlar. Uygun koordinasyon ortamına sahiptirler ve çoklu koordinasyon modları sergileyebilirler (Chai vd., 2024).

Kolon kanseri, Dünya’da en sık görülen kanser türleri arasında üçüncü sırada tanı konulan ölümcül bir hastalıktır (Sung vd., 2021). Kansere bağlı ölümlerin %10’unu oluşturur ve bu açıdan ikinci sırada yer almaktadır (Bray vd., 2018). Kolon ve rektal kanserler patofizyolojik olarak ve sinyal mekanizmaları açısından karmaşıktır ve yüksek düzeyde heterojenite gösterirler. Bu bakımdan hastalığın görülme sıklığı artış eğiliminde ve prognozu kötü huylu özelliktedir (Prenen vd., 2013). Kolorektal tümörler, agresif olmaları nedeniyle komşu dokulara, lenf bezlerine ve kan dolaşımıyla uzak organlara yayılabilmektedir. Karaciğer en sık görülen metastatik odaktır. Ayrıca, periton zarı, akciğerler ve overler diğer sık görülen metastaz yerlerdir (Kumar vd., 2010).

Kolorektal kanserlerin tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde hastalığın evresi ve tümörün yerleşimi önemlidir. Ayrıca, tümör örneklerinde KRAS, NRAS ve BRAF mutasyonlarının tanımlanması ve ek olarak HER2/Neu amplifikasyonlarının gösterilmesi hastalığın seyri hakkında bilgi verebilmektedir. Günümüzde cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyasyon tedavisi hastalığın konvansiyonel tedavi yöntemleri arasındadır. Bunun yanı sıra anti-VEGF ve anti-EGFR immünoterapi yöntemleri de uygulanabilmektedir (Karabulut vd., 2021). Kemoterapi halen çok yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir ve kolorektal kanserlerde sıklıkla 5-fluorourasil, capecitabin, irinotecan, oxaliplatin, trifluoridin ve tipracil gibi ajanlar kullanılmaktadır (Goyle & Maraveyas, 2005).

Bu tedavi yöntemlerine rağmen halen kolorektal tümörler üzerinde etkili potansiyel kemoterapötiklerin araştırılmasına ihtiyaç söz konusudur. Bu bağlamda çalışmamızda, sentezlenen Schiff bazı içeren Zn(II) kompleksinin HT29 insan kolorektal adenokarsinoma hücreleri üzerindeki olası antikanser etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. Materyal ve metot

2. Material and method

2.1. Kimyasallar

2.1. Chemicals

Çalışmada kullanılan bütün kimyasallar analitik reaktif sınıfındadır. 2-hidroksi-1-naftaldehit, 1,3-diaminopropan, metanol ve dimetilformamid, Sigma-Aldrich'ten satın alınmıştır. ZnSO₄ Riedel-de Haën'ten satın alınmıştır. Hücre kültürü çalışmalarında, L-Glutamin içeren DMEM besiyeri (Sartorius, Cat:01-052-1A), Fetal Bovin Serum (Biological Industries, Cat:04-127-1A), 1X Penisilin-Streptomisin (Pan Biotech, Cat:P30-3303), Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide (MTT) ajanı (Sigma Aldrich, Cat:M5655) ve dimetil sülfoksit (DMSO) (Honeywell, Cat: 51779) kullanılmıştır.

2.2. Kimyasal analizler

2.2. Chemical analysis

Bileşiklerin kızılötesi spektrumları, bir ATR probu ile donatılmış Perkin Elmer 100 spektrometresi kullanılarak kaydedildi. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR, spektrumları, CDCl₃ ve DMSO-d₆'da bir Bruker Instrument Avance Series-Spectrospin DPX-400 Ultrashield cihazında kaydedildi. UV absorpsiyon spektrumu, Shimadzu UV-1800 çift ışıklı spektrofotometre cihazında görüntülendi. Erime noktası ölçümleri bir SRS MPA120 EZ-Erime Erime Noktası Aparatı kullanılarak yapıldı. Hücre kültürü çalışmaları biyogüvenlik kabininde (Class II ESCO) gerçekleştirildi, hücreler CO₂'li inkübatörde (ESCO) kültüre edildi, spektrofotometrik ölçümler Thermo Scientific-MutiscanGO cihazında gerçekleştirildi.

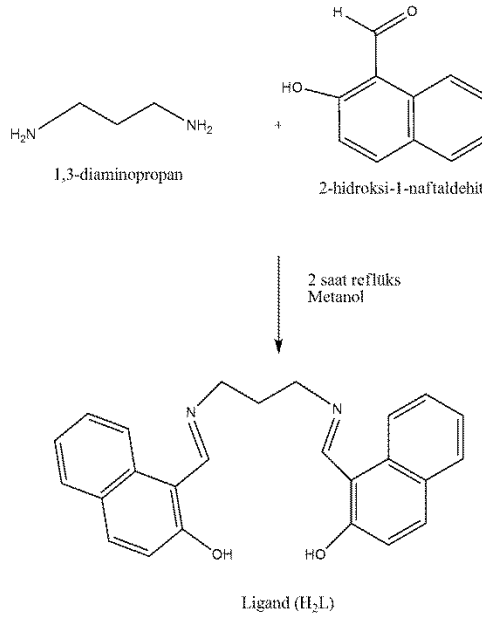
2.3. H₂L ve Zn(II) kompleksi sentezi

2.3. Synthesis of H₂L and Zn(II) complex

Daha önce sentezlenen ligand ve kompleks (Dumur vd., 2014) aşağıdaki yöntemlere göre tekrar sentezlenmiştir.

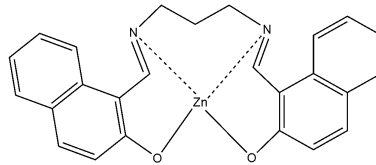
H₂L Sentezi: 40 ml metanol içerisindeki, 1,3-diaminopropan (0.85 ml, 10 mmol) çözeltisi, sıcak metanoldeki 2-hidroksi-1-naftaldehit (3.44 g, 50 ml'de 20 mmol) çözeltisine damla damla eklendi ve reaksiyon karışımı, 2 saat süreyle reflüks edildi. Elde edilen sarı katı bileşik süzülde, iki kez sıcak metanol ile yıkandı ve 60°C'de vakumlu bir fırında kurutuldu. (Şema 1).

Verim: 48%; E.N.:308 °C. Anal. Hesap: C₂₅H₂₂N₂O₂: C, 78.51; H, 5.80; N, 7.32%. Deneysel: C, 78.38; H, 5.73; N, 7.69%. ¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ (ppm): 14.77 (s, 2H, -OH), 7.01-7.84 (d, 12H, H_{Ar}), 8.89 (s, -CH=N-), 3.82 (s, 4H, -CH₂-N=), 2.25 (s, 2H, -CH₂-CH₂-). ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 173.50 (C₁=OH), 159.39 (C₂=N), 107.23–136.98 (C_{AROMATİK}), 51.49 (C₃=N), 31.36 (C₄-CH₂). (FT-IR (cm⁻¹) ν: 3056, 2982, 3025, 1615, 1540, 1203, 823, 734.



Şema 1. H₂L sentez reaksiyonu

Scheme 1 H₂L synthesis reaction



Şema 2. Zn(II) kompleksi için olası yapı

Scheme 2. Proposed structure for the Zn(II) complex

Zn(II) kompleksi sentezi: Ligandın DMF içerisindeki çözeltisine (1 mmol), 1:1 molar oranında ZnSO₄'ün 1 mmol DMF içerisindeki çözeltisi damla damla ilave edildi. Karışım daha sonra 2 saat boyunca reflüks edildi. Elde edilen yeşil renkteki katı filtrelendi, suyla yıkandı ve 60°C'deki vakumlu fırında kurutuldu. Önceki benzer çalışmalar dikkate alınarak kompleks için muhtemel yapı Şema 2.'de gösterilmiştir (Alshehri & Ahamad, 2010; Butera vd., 2023).

Verim 57%; E.N.:399 °C. Anal. Hesap. C₂₅H₂₀ZnN₂O₂: C, 67.35; H, 4.52; N, 6.28%. Deneysel: C, 67.53; H, 4.75; N, 6.48%. ¹H-NMR (400 MHz DMSO-d₆): δ (ppm): 8.17-6.84 (d, 12H, H_{Ar}), 9.25 (s, -CH=N-), 4.02 (s, 4H, -CH₂-N=), 2.06 (s, 2H, -CH₂-CH₂-). FT-IR (cm⁻¹) ν: 3397, 2933, 2855, 1620, 1114, 832, 616, 416.

2.4. Hücre kültürü

2.4. Cell culture

İnsan kolorektal adenokarsinoma (HT29) hücre hattı, Tarım ve Orman Bakanlığı, Şap Enstitüsü, Hücre Kültürü Koleksiyonundan temin edilmiştir. Hücreler, %10 Fetal Bovin Serum-FBS, 1X Penisilin-Streptomisin ve L-Glutamin içeren DMEM besiyerinde, %5 CO₂ ve 37°C’de inkübatörde kültüre edilmiştir.

2.5 Hücre canlılık analizi

2.5. Cell viability assay

H₂L ve Zn(II) kompleksinin HT29 hücreleri üzerindeki toksik etkileri MTT ajanı ile belirlenmiştir. Hücreler 96 kuyucuklu plakalara, 5x10⁴ hücre/kuyucuk/100µl olacak şekilde ekilmiştir. Ertesi gün, hücreler farklı konsantrasyonlarda (0-100 µg/ml) H₂L bileşiği ve Zn(II) kompleksi ile dört tekrarlı olacak şekilde 72 saat boyunca muamele edilmiştir. Süre sonunda, 96 kuyucuklu plakanın her kuyucuğuna 10 µL MTT (5 mg/ml) ajanı ilave edilmiş ve 3 saat boyunca 37°C’deki etüvde inkübe edilmiştir. Süre sonunda, kuyucuklardaki süpernatant atılarak hücrelerde oluşan formazan tuzları 100 µl DMSO’da çözdürülmüştür. Herbir kuyucuğun 540 nm dalgaboyundaki absorbans değeri spektrofotometre cihazında ölçülmüştür. Elde edilen veriler kullanılarak bileşiklerin doza bağlı hücre canlılığı eğrisi elde edilmiş ve buna göre GraphPad Prism 8 yazılımı yardımıyla H₂L ve Zn(II) kompleksine ait IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

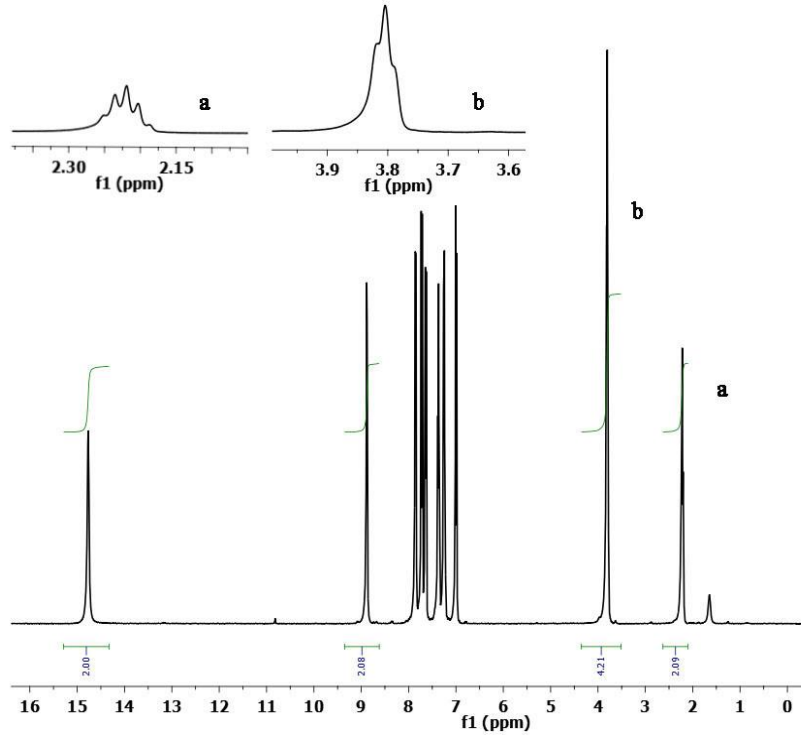
3. Bulgular

3. Results

3.1. H₂L ve Zn(II) kompleksinin karakterizasyonu

3.1. Characterization of H₂L and Zn(II) complex.

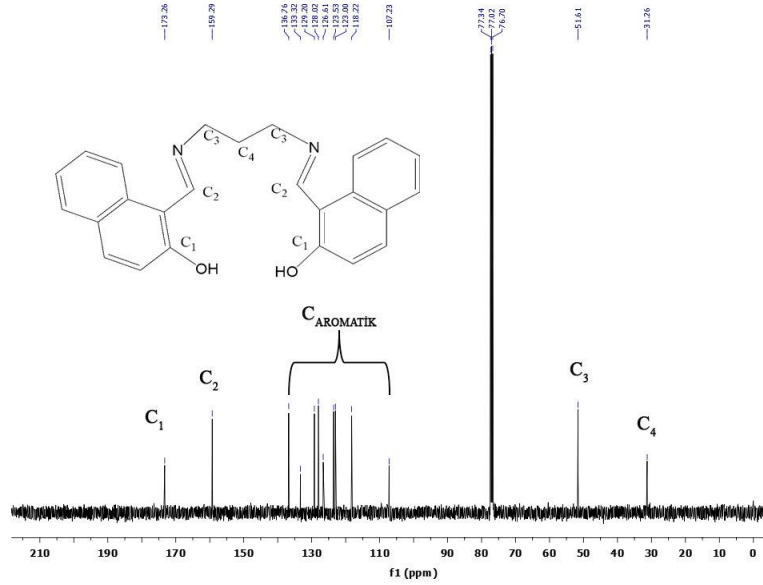
Ligandın ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 1), 14.77’de görülen pikin -OH gruplarında yer alan hidrojenlere ait olduğu, 8.89’deki pikin Schiff bazlarına ait karakteristik -CH=N- gruplarındaki hidrojenlere, 3.82’deki triplet pikin =N-CH₂- grubundaki hidrojenlere ve 2.25’deki pentet pikin -CH₂-CH₂- grubundaki hidrojenlere karşılık geldiği görülmektedir (Sharma vd., 2024). 7.84 ve 7.01 aralığında görülen multipler pikler de aromatik bölgeye ait hidrojenlere karşılık gelmektedir (Es-Sounni vd., 2023).



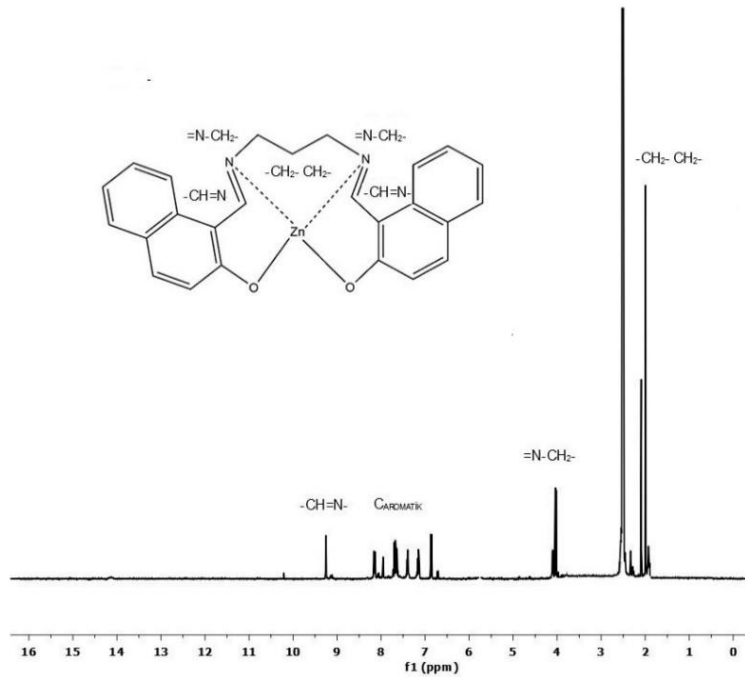
Şekil 1. H₂L’nin ¹H-NMR spektrumu
Figure 1. ¹H-NMR spectrum of H₂L

Liganda ait ^{13}C -NMR spektrumunda görüldüğü gibi (Şekil 2), 173.50'deki pik -OH gruplarının bağlı olduğu karbonlara (C_1), 159.39'daki pik -CH=N-grubundaki karbonlara (C_2), 51.49 ve 31.36 'daki pikler de sırasıyla =N-CH₂- ve -CH₂-CH₂- gruplarındaki karbonlara (C_3 - C_4) karşılık gelmektedir (Sharma vd., 2024). 136.98-107.23 aralığındaki pikler de aromatik bölgede yer alan karbonlara ($\text{C}_{\text{AROMATİK}}$) denk gelmektedir (Es-Sounni vd., 2023).

Zn(II) kompleksinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3), liganda ait 14.77'de görülen -OH gruplarına ait pikin kompleksleşmeden sonra kaybolduğu gözlenmiştir. -CH=N- gruplarındaki hidrojenlere ait pikin 9.25'de, aromatik bölgeye ait piklerin ise 8.17- 6.84 aralığında ortaya çıktığı gözlenmiştir (Alshehri & Ahamad, 2010).

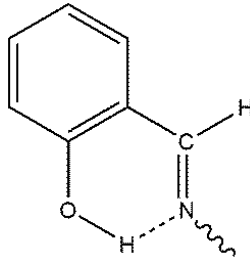


Şekil 2. H₂L'nin ^{13}C -NMR spektrumu
Figure 2. ^{13}C -NMR spectrum of H₂L

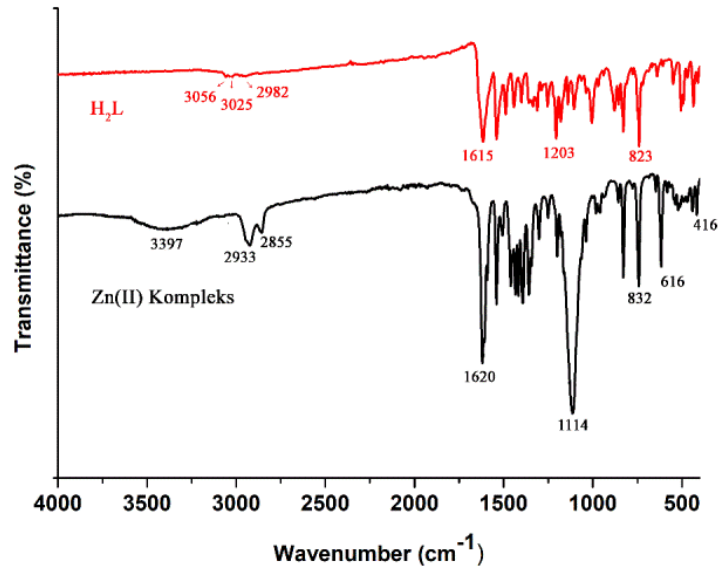


Şekil 3. Zn(II) kompleksinin ^1H -NMR spektrumu
Figure 3. ^1H -NMR spectrum of Zn(II) complex

FT-IR spektroskopisi analizinde (Şekil 4) 2982 cm^{-1} 'de görülen pik liganda ait $\nu(\text{O-H})$ titreşimleriyle ilişkilendirilebilir (Samy & Shebl, 2022; González-Hernández vd., 2021). Ligandın O-H titreşimlerinin 3500-3800 cm^{-1} bölgesinde olması beklenirken, bu sinyal O-H---N molekül içi hidrojen bağı nedeniyle 2982 cm^{-1} 'ye kaymıştır (Şema 3). Bu verilere göre bileşiğin yapısı düzlemseldir ve dolayısıyla ligand, hidrojen bağı oluşturmak için yeterli molekül içi mesafeye sahiptir (Findik vd., 2017; Tomczyk vd., 2014). Zn(II) kompleksinde 3397 cm^{-1} 'de görülen geniş pik, kompleksle birleşmiş çözücü moleküllerinden kaynaklanmış olabilir (Samy & Shebl, 2022; Sreejith vd., 2017). Yine komplekste 2855 ve 2933 cm^{-1} 'de gözlenen bantlar asimetrik, simetrik esnemelere denk gelmektedir (Zakaria vd., 2016). Ligantta 1615 ve Zn(II) kompleksinde 1620 cm^{-1} 'de görülen pikler pik Schiff bazlarına ait olan $\nu(\text{C=N-})$ titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Shekaari vd., 2012). Ligantta mevcut olmayan ama kompleks oluşumundan sonra ortaya çıkan 416 ve 616 cm^{-1} 'de gözlenen titreşimler sırasıyla $\nu(\text{M-O})$ ve $\nu(\text{M-N})$ titreşimlerine aittir (Saha vd., 2014; Bakare, 2019). Koordinasyon bağı oluşumu, komplekste görülen 1114 cm^{-1} 'deki fenolik $\nu(\text{C-O})$ gerilme bantları ile doğrulanmaktadır (Zhang, 2023).

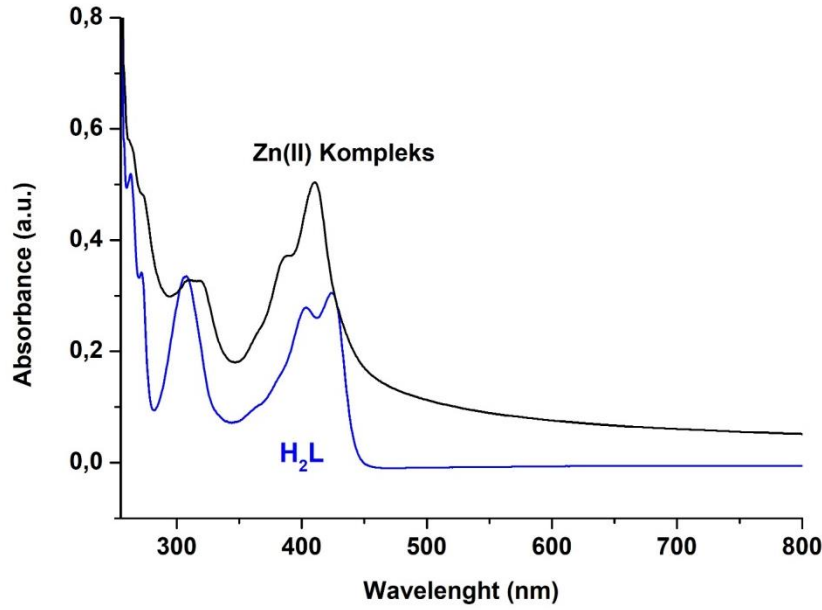


Şema 3. Molekül içi hidrojen bağı
Scheme 3. Intramolecular hydrogen bonding



Şekil 4. H₂L ve Zn(II) kompleksinin FT-IR spektrumları
Figure 4. FT-IR spectra of H₂L and Zn(II) complex

UV spektrum analizi DMSO (10^{-5} M) çözeltisi içerisinde, 250-800 nm aralığında tarama yapılarak elde edilmiştir (Şekil 5). H₂L ve Zn(II) kompleksinin aromatik halkalarına ait $\pi-\pi^*$ geçişleri sırasıyla 262 ve 272 nm'de gözlenmiştir (Demir vd., 2020). H₂L için 307, Zn(II) kompleksi için 314 nm'deki absorpsiyon bantları, karakteristik Schiff bazı piklerine (-CH=N-) ait $\pi-\pi^*$ geçişlerine atfedilebilir (Parvarinezhad vd., 2024). H₂L için 402 nm'de bulunan $n-\pi^*$ elektronik geçişleri, Zn(II) kompleksi için mavi alana (386 nm'ye) kaymıştır (Mishra vd., 2018). 423 (H₂L) ve 410 nm'de (Zn(II) kompleks) görülen bantlar metal-ligand yük geçişleri (charge transfer-CT) ile ilişkilendirilebilir (Es-Sounni vd., 2023). d^{10} elektronik konfigürasyonuna sahip Zn(II) kompleksi için d-d elektronik geçişlerine karşılık gelen bant gözlenmemiştir (Thakurta vd., 2022).



Şekil 5. H₂L ve Zn(II) kompleksinin UV spektrumları

Figure 5. UV spectra of H₂L and Zn(II) complex

3.2. H₂L ve Zn(II) kompleksinin kolorektal kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri

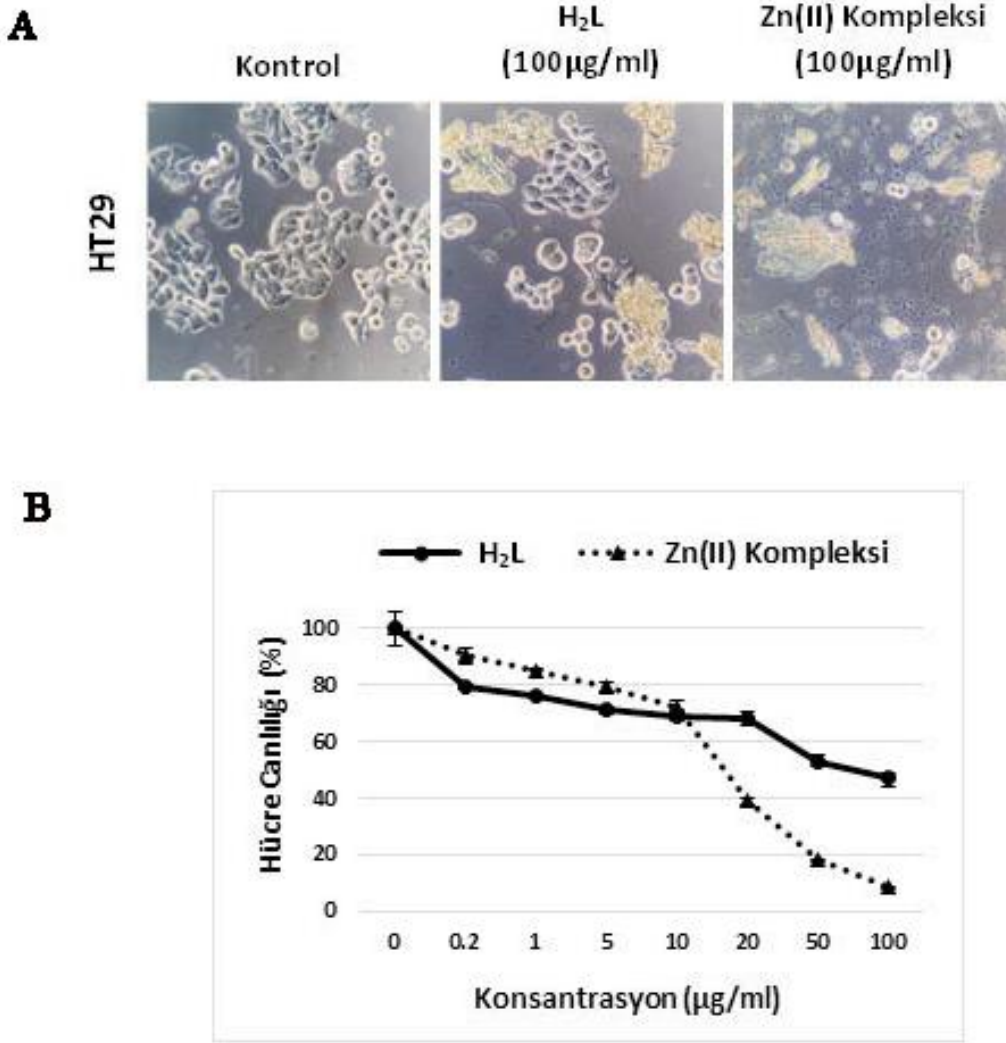
3.2. Cytotoxic effects of H₂L and Zn(II) complex on colorectal cancer cells

H₂L ve Zn(II) kompleksinin HT29 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri 72 saat süre sonunda MTT ajanı yardımıyla değerlendirilmiştir. Bileşiklerin hücreler üzerinde doz-bağımlı olarak sitotoksik olduğu belirlenmiştir. Elde edilen IC₅₀ değerlerine göre, Zn(II) kompleksinin, liganda göre 6,9 kat daha yüksek sitotoksik özelliklere sahip olduğu gözlenmiştir. Bileşiğin IC₅₀ değeri azaldıkça toksik etkisi artmaktadır. Zn(II) kompleksinin IC₅₀ değerleri 17,03 µg/ml, ligandın ise 117,1 µg/ml olarak hesaplanmıştır. H₂L ve Zn(II) kompleksinin 20'şer µg/ml uygulandığı örneklerde hücre canlılık oranları sırasıyla %68 ve %39; ellişer µg/ml uygulandığı örneklerde %53 ve %18; ve yüzer µg/ml uygulandığı örneklerde ise %48 ve %9 olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, HT29 hücrelerinin 10 µg/ml üzerindeki konsantrasyonlarda Zn(II) kompleksini ligandına göre, iyi tolere edemediği söylenebilir. H₂L ve Zn(II) kompleksinin yüzer µg/ml uygulandığı örneklerin hücre kültürü görüntüleri incelendiğinde, Zn(II) kompleksi varlığında hücrelerin tamamında hücre yuvarlaklaşması ve kabarcık oluşumu gibi apoptotik morfolojiler, H₂L varlığında ise kültüre edilen hücrelerin yaklaşık yarısının canlılık düzeylerinin yüksek olduğu ve yüzeye bağlanma özelliklerinin korunduğu belirlenmiştir (Şekil 6).

4. Tartışma ve sonuçlar

4. Discussion and conclusions

Kolorektal kanser, dünya çapında en yaygın üçüncü ve en ölümcül ikinci görülen kanser türüdür. İnsidans ve ölüm oranları yıllık olarak artmaya devam etmektedir. Genetik, bağışıklık ve çevresel faktörler dahil olmak üzere birçok faktör, kolorektal kanserin oluşumunu ve gelişimini tetiklemektedir (Dekker vd., 2019). Bu çalışmada, sentezlenen Schiff bazı ligandının ve onun Zn(II) kompleksinin HT29 kolorektal adenokarsinoma hücreleri üzerindeki potansiyel antikanser etkilerinin in vitro olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Benzer çalışmalar dikkate alındığında (Alshehri & Ahamad, 2010; Butera vd., 2023; Alkhamis vd., 2021; Srinivas vd., 2017), olası yapıda Zn metalinin ligandla 1:1 oranında tepkimeye girdiği, d¹⁰ elektron konfigürasyonuna sahip Zn(II) kompleksinin geometrisinin tetrahedral yapıda olduğu düşünülmektedir. Böylece bu yapıda metal iyonunun, oksijen ve azot atomları üzerinden dördü koordinasyon oluşturduğunu ve sp³ hibritleşmesi yaptığını söyleyebiliriz. Metal eklenmesiyle beraber kompleksleşmeden sonra, Zn(II) kompleksinin liganda kıyasla güçlü sitotoksik özelliklere sahip olduğu, IC₅₀ değerinin 17,03 µg/ml ve ligandına göre 6.9 kat etkili olduğu belirlenmiştir.



Şekil 6. H₂L ve Zn(II) kompleksinin HT29 hücrelerinin canlılık düzeylerine etkisi. A) Kontrol ve bileşikler ile muamele edilen hücrelerin 72 saat süre sonundaki hücre morfolojileri. B) HT29 hücrelerinin doza bağlı (0-100 µg/ml) değişen canlılık eğrisi. (IC₅₀ değerleri; H₂L: 117,1 µg/ml, Zn(II) kompleksi: 17,03 µg/ml)

Figure 6. Effect of H₂L and Zn(II) complex on the viability rates of HT29 cells. A) Cell morphologies of untreated-control and compound-treated cells after 72 hours. B) Dose-responsive viability curve (0-100 µg/ml) of HT29 cells. (IC₅₀ values; H₂L: 117.1 µg/ml, Zn(II) complex: 17.03 µg/ml)

Günümüzde, kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan bazı kemoterapötikler ve IC₅₀ değerleri şu şekildedir; 5-FU (5-fluorourasil) (20.89 µM), camptotecin (0.12 µM), oxaliplatin (12.2 µM), mitomycin-C (0.06 µM), tipifarnib (0.86 µM) capecitabine (3.6 µM), Irinotecan (6.9 µM) (Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, t.y.; Zeynali-Moghaddam vd., 2019). Bu ajanların arasında 5-FU, capecitabine ve oxaliplatin kolorektal kanserlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Goyle & Maraveyas, 2005). Son elli yıldır 5-FU kolorektal kanser tedavisinde en etkili ve en yaygın kullanılan ilaçlardan biri olmaya devam etmektedir. Ancak tedavi başarısını azaltan en temel etken gelişen ilaç dirençliliğidir. Evre II ve III kolon tümörlerinin cerrahi olarak çıkarılması sonrasında 5-FU tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık %40'ında 8 yıllık takip sürecinde nüks görülebilmektedir. Metastatik kolorektal kanser hastalarının yaklaşık %50'si 5-FU temelli kemoterapiye dirençli olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, mevcut 5-FU kombinasyon tedavilerine yanıt oranları en fazla %50 civarında olabilmektedir (He vd., 2017). Bu nedenle, ilaca direncin üstesinden gelenebilmesi için alternatif kombine terapi yöntemlerinin uygulanmasına ve yeni kemoterapötiklerin araştırılmasına ihtiyaç halen devam etmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, sentezlemiş olduğumuz Zn(II) kompleksinin kolorektal kansere karşı etkili aday bir bileşik olarak değerlendirilebileceği konusunu destekler niteliktedir. Zn(II) kompleksinin kolorektal kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizmasının derinlemesine anlaşılması için moleküler düzeyde ileri araştırmaların gerçekleştirilmesi ve *in vivo* çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Teşekkür*Acknowledgement*

A.K. Necmettin Erbakan Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Kimya Eğitimi Bölümü Araştırma Laboratuvarında çalışma fırsatı sağladığı için, Prof. Dr. Emine Güler Akgemci'ye teşekkürler.

Yazar katkısı*Author contribution*

Asuman UÇAR: Kaynaklar, Araştırma, Deney, Biçimsel analiz, Görselleştirme, Yazma/orijinal taslak, Sultan ÇELİK: Kaynaklar, Metodoloji, Görselleştirme, Yazma/orijinal taslak, Suray PEHLİVANOĞLU: Kaynaklar, Araştırma, Deney tasarımı, Görselleştirme, Analiz ve Yorumlama, Yazma/orijinal taslak.

Etik beyanı*Declaration of ethical code*

Bu çalışmada kullanılan materyal ve yöntemlerin etik kurul izni ve / veya yasal-özel izin gerektirmemektedir.

Çıkar çatışması beyanı*Conflicts of interest*

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar*References*

- Al-Hawarin, J. I., Abu-Yamin, A. A., Abu-Saleh, A. A. A. A., Saraireh, I. A. M., Almatarneh, M. H., Hasan, M., Atrooz, O. M., & Al-Douri, Y. (2023). *Materials*, 16(14), 5160. <https://doi.org/10.3390/ma16145160>
- Alkhamis, K., Alsoliemy, A., Aljohani, M. M., Alrefaei, A. F., Abumelh, H. M., Mahmoud, M. H. H., Zaky, R., & El-Metwaly, N. (2021). *Journal of Molecular Liquids*, 340, 117167. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117167>
- Alshehri, S. M., & Ahamad, T. (2010). *Bioinorganic Chemistry and Applications*, <https://doi.org/10.1155/2010/976901>
- Bakare, S. B. (2019). *Polish Journal of Chemical Technology*, 21(3), 26-34. <https://doi.org/10.2478/pjct-2019-0026>
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre, L.A., & Jemal, A. (2018). *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Butera, V., D'Anna, L., Rubino, S., Bonsignore, R., Spinello, A., Terenzi, A., & Barone, G. (2023). *Journal of Physical Chemistry A*, 127(44), 9283–9290. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.3c05653>
- Chai, L. Q., An, H. L., Chen, T. T., & Cai, Y. Y. (2024). *Journal of Molecular Structure*, 1299, 137151. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137151>
- Dekker E., Tanis, P.J., Vleugels, J.L.A., Kasi, P.M., & Wallace, M.B. (2019). Colorectal cancer. *Lancet*, 19(10207)1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- Demir, I., Diler, S. B., & S. Y. Uçan. (2020). *Russian Journal of General Chemistry*, 90(6), 1051–1054. <https://doi.org/10.1134/S1070363220060183>
- Dumur, F., Contal E., Wantz G., & Gignes D. (2014). *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2014(25), 4186-4198. <https://doi.org/10.1002/ejic.201402422>
- Es-Sounni, B., Nakkabi, A., Bouymajane, A., Elaaraj, I., Bakhouch, M., Filali, F. R., El Yazidi, M., El Moulaj, N., & Fahim, M. (2023). *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 13(4), 333. <https://doi.org/10.33263/BRIAC134.333>
- Findik, M., Ucar, A., Bingol, H., Guler, E., & Ozcan E. (2017). *Research on Chemical Intermediates*, 43, 401–412. <https://10.1007/s11164-016-2630-8>.

- Genomics of Drug Sensitivity in Cancer. (t.y.). *Search by drug, gene or cell line name*. <https://www.cancerrxgene.org>
- González-Hernández, Arturo., León-Negrete, A., Galván-Hidalgo, J., Gómez, E., Villamil-Ramos, R., & Barba, V., (2021). *Journal of Molecular Structure*, 1242, 130807. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130807>
- Goyle, S., & Maraveyas A. (2005). *Dig Surg*, 22(6), 401-414. <https://doi.org/10.1159/000091441>
- He, J., Pei, L., Jiang, H., Yang, W., Chen, J., & Liang H. (2017). *Journal of Cancer*, 8(7), 1187-1196. <https://doi.org/10.7150/jca.18171>
- Karabulut, S., Karabulut, M., & Tastekin, D. (2021). *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 84(3), 425-429. <https://doi.org/10.26650/IUITFD.2020.0086>
- Kumar, V., Robbins, S., & Cotran, R., (Çeviri: U. Çevikbaş). (2010). *Temel Patoloji*. İstanbul: *Nobel Tıp Kitabevleri*, (505-514).
- Mishra, D. K., Singha, U. K., Das, A., Dutta, S., Kar, P., Chakraborty, A., Sen, A., & Sinha, B. (2018). *Journal of Coordination Chemistry*, 71(14), 1-24. <https://doi.org/10.1080/00958972.2018.1476687>
- Parvarinezhad, S., Ramezanipoor, S., Kubicki, M., Salehi, M. (2024). *Applied Organometallic Chemistry*, 38, 7477. <https://doi.org/10.1002/aoc.7477>
- Prenen, H., Vecchione, L., & Cutsem V. E. (2013). *Targeted Oncology*, 8(2), 83-96. <https://doi.org/10.1007/s11523-013-0281-x>
- Saha, S., Sasmal, A., Roy Choudhury, C., Gómez-García, C. J., Garribba, E., & Mitra, S. (2014). *Polyhedron*, 69, 262–269. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2013.12.006>
- Samy, F., & Shebl, M. (2022). *Applied Organometallic Chemistry*, 36(5),6650. <https://doi.org/10.1002/aoc.6650>
- Sharma, V., Yadav, M., Bhatia, A., Muthaiah, S., & Kapoor, J. K. (2024). *Journal of Molecular Structure*, 1297(2), 136924. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136924>
- Shekaari, H., Bezaatpour, A., & Elhami-Kalvanagh, R. (2012). *Journal of Chemical Thermodynamics*, 51, 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2012.02.020>
- Sreejith, S.S., Mohan, N., & Prathapachandra Kurup, M.R. (2017). *Polyhedron*, 135, 278–295. <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2017.07.015>
- Srinivas, M., Vijayakumar, G.R., Mahadevan, K.M., Nagabhushana, H., & Bhojya Naik, H.S. (2017). *Journal of Science: Advanced Materials and Devices*, 2, 156-164. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsamd.2017.02.008>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Thakurta, S., Maiti, M., Rosair, G. M., & Tsaturyan, A. A., (2022). *Journal of Structural Chemistry*, 63(1), 9-18. <https://doi.org/10.1134/S0022476622010024>
- Tomczyk, D., Nowak, L., Bukowski, W., Bester, K., Urbaniak, P., Andrijewski, G., & Olejniczak, B. (2014). *Electrochimica Acta*, 121, 64–77. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.12.07>
- Zakaria, K., Negm, N. A., Khamis, E. A., & Badr, E. A. (2016). *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 61, 316–326. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2015.12.021>
- Zeynali-Moghaddam, S., Mohammadian, M., Kheradmand, F., Fathi-Azarbayjani, A., Rasmi, Y., Esna-Ashari, O., & Malekinejad, H. (2019). *Gene*, 5(684), 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.10.016>
- Zhang, Wei-Guang. (2023). *Acta Chimica Slovenica*, 70, 421–429. <https://doi.org/10.17344/acsi.2023.8144>