

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**CİS-PLATİN VE CARBO-PLATİN  
ARASINDAKİ EPS FARKININ  
GAUSSİAN İLE HESABI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HATİCE AKÇAM**

**Fizik Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. ALİ BAYRI**

**TEMMUZ 2021**

**T.C  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**CİS-PLATİN VE CARBO-PLATİN  
ARASINDAKİ EPS FARKININ  
GAUSSİAN İLE HESABI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**HATİCE AKÇAM  
(36183612063)**

**Fizik Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. ALİ BAYRI**

**TEMMUZ 2021**

## TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım, öneri, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgmeden beni her konuda yönlendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ali Bayrı'ye;

Yüksek lisans eğitimimin tez aşamasında bana her zaman yardımcı olan Sayın Dr. Murat Ayhan'a;

Piri Reis Teorik Araştırmalar ve Prototipleme Laboratuvarı yapımında emeği geçen herkese;

Çalışmalarında ayrıca tüm hayatım boyunca olduğu gibi bu çalışmalarım süresince benden her türlü desteklerini esirmeyen babama, anneme ve kardeşlerime;

Tezin uygulama aşamasında vermiş oldukları maddi ve manevi destekten dolayı, TÜBİTAK veya İnönü Üniversitesi BAP birimine

teşekkür ederim.

## ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Cis-Platin Ve Carbo-Platin Arasındaki Eps Farkının Gaussian İle Hesabı” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Hatice AKÇAM



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ.....	i
ONUR SÖZÜ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ.....	9
1.1. Platin Elementinin Kanser Tedavisinde Kullanılmasının Sebepleri.....	10
2. PLATİN ELEMENTİ.....	11
2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	12
2.2. Kullanım Alanları.....	13
3. CİS-PLATİNİN KİMYASAL YAPISI VE ÖZELLİKLERİ.....	17
4. ELEKTRON YAPISI BAKIMINDAN CİS-PLATİN.....	17
4.1. HOMO.....	19
4.2. LUMO.....	20
4.3. Diğer Platin Grubu Elementleri ile Karşılaştırılması.....	22
5. SONUÇ-TARTIŞMA.....	26
KAYNAKLAR.....	29
ÖZGEÇMİŞ.....	33

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 4.1</b> : Cis-Platinin HF, DFT ile hesaplanan HOMO, LUMO ve Eg değerleri.....	22
--	----



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Periyodik Cetvelde Geçiş Metallerinin Gösterimi.....	9
Şekil 1.2: Platin Elementi .....	9
Şekil 2.1: Periyodik Tablo ve Pt Elementinin Gösterimi.....	11
Şekil 2.2 : Pt elementi Atom numarası ve ağırlığı.....	12
Şekil 2.3: Cisplatin içeren hücrelerde transfer işlemi.....	14
Şekil 2.4:Cisplatin ve DNA arasındaki bağ biçimleri.....	15
Şekil 2.5 :Cisplatin, apoptoz (solda), nekrotik (sağda) nedeniyle hücre ölümü türleri.....	16
Şekil 3.1: Cis- Platinin molekül yapısı.....	17
Şekil 4.1:HF ve DFT yöntemlerinin iki boyutlu gösterimi.....	18
Şekil 4.2: Cis-Platin HOMO Geometrik Optimizasyonu.....	19
Şekil 4.3: Cis-Platin LUMO Geometrik Optimizasyonu.....	20
Şekil 4.4: HF yöntemiyle çizilen Cis- Platin Yapısının HOMO ve LUMO birlikte Gösterimi.....	21
Şekil 4.5: DFT yöntemiyle çizilen Cis- Platin Yapısının HOMO ve LUMO birlikte gösterimi.....	21
Şekil 4.6: Cis-platinin Gauss programında üç boyutlu çizimi.....	23
Şekil 4.7: Carbo-platinin Gauss programında üç boyutlu çizimi.....	23
Şekil 4.8: Oksaliplatinin Gauss programında üç boyutlu çizimi.....	24
Şekil 4.9: Neoplatinin Gauss programında üç boyutlu çizimi.....	24
Şekil 4.10: Platin Elementi Analogları; Cisplatin(a), Carboplatin(b), Oksaliplatin(c) ve Neoplatin(d) Molekül yapısı .....	25
Şekil 5.1:HF yöntemiyle çizilen Cis- Platin Yapısının HOMO ve LUMO Değerlerinin Mesh yöntemi ile gösterimi.....	26
Şekil 5.2:DFT yöntemiyle çizilen Cis- Platin Yapısının HOMO ve LUMO Değerlerinin Mesh yöntemi ile gösterimi.....	27
Şekil 5.3: Cis- Platin Yapısının DFT ve HF değerleri için yapılan çalışmaların genel Özeti.....	28

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

<b>HOMO</b>	:En Yüksek Yerleşik Moleküler Orbital (Highest Occupied Molecular Orbital)
<b>LUMO</b>	:En Düşük Boş Moleküler Orbital (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
<b>HF</b>	:Hartree-Fock Metodu
<b>DFT</b>	:Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (Density Functional Theory)
<b>E<sub>g</sub></b>	:Enerji
<b>DNA</b>	:Deoksiribo Nükleik Asit
<b>°C</b>	:Sıcaklık Birimi (Celcius)
<b>K</b>	:Mutlak sıcaklık Birimi ( Kelvin)
<b>pm</b>	:Pikometre ( $1 \times 10^{-12}$ m)
<b>kJ</b>	:Kilo joule
<b>J</b>	:Joule
<b>Mol</b>	:Madde miktarı
<b>cc(cm<sup>3</sup>)</b>	:Cubic Centimeter ( Santimetre küp)
<b>Å<sup>0</sup></b>	:Ångström ( $10^{-10}$ )
<b>UV-Vis</b>	:Ultraviyole ve görünür ışık



## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### **Cis-Platin Ve Carbo-Platin Arasındaki Eps Farkının Gaussian İle Hesabı**

Hatice AKÇAM

İnönü Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Fizik Anabilim Dalı

25+viii sayfa

2021

Danışman: Prof. Dr. Ali BAYRİ

Yapmış olduğumuz bu çalışma platin elementi analogları olan ve kemoterapi sürecinde kullanılan cis-platin, carbo-platin, oxaliplatin ve neoplatinin moleküler yapılarının üç boyutlu çizimlerini kuantum kimyası temelli çalışan gaussian paket programında yaptık. HOMO ve LUMO moleküler orbital değerlerini kullanarak enerji diyagramını oluşturduk ve elde ettiğimiz bu yapıları gaussian paket programında bulunan iki temel metot olan DFT (Yoğunluk fonksiyonel teori) ve HF (Hartree-Fock) metotları ile hesapladık. Bunun sonucunda Eg değerlerine ulaştık. Bulunan Eg değerinin düşük olmasının moleküler yapının daha kararlı bir özelliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bizlerde kanser tedavisinde kullanılan cis-platinin daha kararlı yapıya sahip olduğu sonucuna ulaştık.

**Anahtar Kelimeler:** Cis-platin, Carbo-platin, Eg, Gaussian, DFT, HF

## ABSTRACT

Master Thesis

### **Cis-Platinum And Carbo-Platinum Eps Difference Between Account with Gaussian**

Hatice AKÇAM

Inonu University  
Graduate School of Nature and Applied Sciences  
Department of Physics

25+viii sayfa

2021

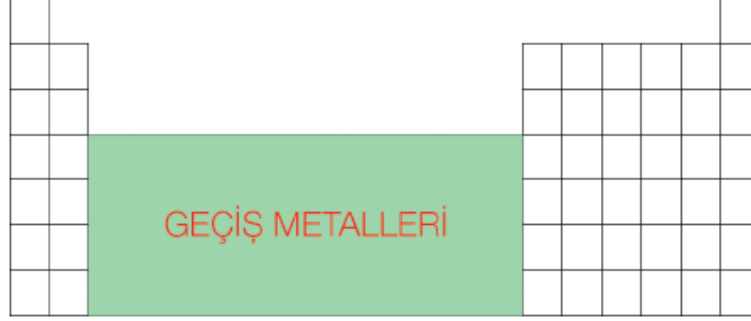
Supervisor: Prof. Dr. Ali BAYRİ

The demonstration that has been done has realized the gaussian goal, which is based on the design of the effects of cis-platin, neoplatinum, which is the element analogues and used in use, and the calculation of the effectaxali representation. We created the LUMO death orbital completed scheme using HOMO and LOMO, which are the two basic methods in the problematic gaussian packet structure. Calculated by DFT(Density functional) and HF(Fock) methods. So far.Eg goals are achievable. Since the Eg found is available, it is seen in more detail. It is reached because cis-platinum, which is used in cancer treatment in us, is more complete.

**Keywords:** Cis-platinum, Carbo-platinum, Eg, Gaussian, DFT, HF

## 1. GİRİŞ

Periyodik cetvelde B grubu elementleri geçiş metalleri olarak adlandırılır. Periyodik cetvelde 4.periyottan itibaren başlar (Şekil 1.1).



Şekil 1.1: Periyodik Cetvelde Geçiş Metallerinin Gösterimi

\*Geçiş metallerinin en önemli özelliklerinden biri de bileşiklerinde genelliklebirden fazla pozitif yükseltgenme değerleri almalarıdır. Örneğin platin elementi+2,+4 yükseltgenme sayılarını alabilir.

\*Isı ve elektrik iletkenlikleri, yoğunlukları, sertlikleri, erime ve kaynamanoktaları yüksektir.

\* Katı hâldeki çözelti ve bileşikleri renklidir.

\* 25 °C'de (oda koşullarında) cıva hariç hepsi katıdır.

\* Genellikle ağır metaller olarak bilinir. [1]

Geçiş metalleri elementlerinden olan Platin(Pt) elementi,değerli metal elementleri içerisinde en çok kullanılan geçiş metalidir.Türkiye'de rezervi bulunmayan Platin elementi, birçok alanda kullanılmaktadır. Örneğin sağlıkta, kuyumculukta, otomotiv ve kimya sektörü gibi çok fazla kullanım alanına sahiptir.(Şekil 1.2)



Şekil 1.2: Platin Elementi

### **1.1.Platin Elementinin Kanser Tedavisinde Kullanılmasının Sebepleri**

- Platin elementi yüksek sıcaklıklara ve korozyona karşı dayanıklı olması,kimyasal tepkimelerde genellikle değişime uğramaması nedeniyle birçok kullanım alanına sahiptir.
- Platin reaktif bir metal olmadığı için herhangi bir sağlık problemine sebep olmadığından dolayı sağlık alanında tercih edilmektedir.
- Platin elementi ,kararlı elektriksel özelliğe sahiptir.
- Platin elementinin manyetik özelliği çok azdır.

Platin bileşikleri cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, neoplatine DNA yapısına etki etme özelliği gösterdiğinden ötürü kanser tedavisinde tercih edilmektedir.

## 2. PLATIN ELEMENTİ

Platin elementi, periyodik tabloda 8B grubunda yer alan ve “Pt” sembolü ile gösterilen bir geçiş metali elementidir. İlk önce 16. yüzyılların başlarında Amerika’da bulunmuştur. Platin elementinin bilimsel olarak ilk araştırması 1741’de Watson tarafından yapılmıştır. Platin elementi üzerinde yapılan çalışmalarda rutenyum (44Ru), rodyum (45Rh), palladyum (46Pd), osmiyum (76Os) ve iridyum (77Ir) elementleri de bulunmuştur. Platin elementi ile benzer fiziksel ve kimyasal özellik gösterdiklerinden dolayı bu elementlerle birlikte “Platin Grubu Elementleri” olarak isimlendirilmiştir. Platin Grubu Elementleri, yüksek sıcaklıklarda ve kimyasal tepkimelerde hiçbir değişmeye uğramaması (katalitik) özelliği nedeniyle kimya, petrol, otomotiv, kuyumculuk vb. endüstriyel alanlarda kullanıldığı gibi; bunun yanında korozyona karşı dirençli özelliği nedeniyle tıpta, dişçilikte sağlık alanlarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. [2-3] (Şekil 2.1)

**Periodic Table of the Elements**

The periodic table shows the following elements in the 8th period (row 7):

78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89-103
Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn			
Platinum	Gold	Mercury	Thallium	Lead	Bismuth	Polonium	Astatine	Radon			

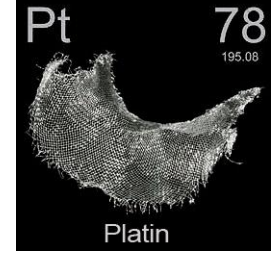
The legend at the bottom identifies the following categories:

- Alkali Metal
- Toprak Alkali Metal
- Geçiş Metalleri
- Metal
- Yarı Metaller
- Ametaller
- Halojenler
- Asal Gazlar
- Lantanitler
- Aktinidler

Şekil 2.1: Periyodik Tablo ve Pt Elementinin Gösterimi

## 2.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Birçok alanda kullanılan platin grubu elementlerinden biri olan platin, oldukça ağır, değerli, gümüş-beyaz renkli bir metal olup yumuşak olduğu için şekil verilebilir yapıdadır. Platin elementine ait element özellikleri aşağıda verilmiştir: [2-3] (Şekil 2.2)



- **Element sınıflandırması:** Geçiş metali
- **Atom numarası:** 78
- **Atom ağırlığı:** 195.09
- **Yoğunluğu (g/cc):** 21.45
- **Erime noktası:** 1.769°C (2.045 K)
- **Kaynama noktası:** 3.827°C (4.100 K)
- **Görünümü:** Çok ağır, yumuşak, gümüşü beyaz metal
- **Atom yarıçapı (pm):** 139
- **Atom hacmi (cc/mol):** 9.10
- **Kovalent yarıçapı (pm):** 130
- **İyonik yarıçapı:** 65 (+4e) 80 (+2e)
- **Özgül ısısı (20°C J/g mol):** 0.133
- **Füzyon Isısı (kJ/mol):** 21.76
- **Buharlaşma sıcaklığı (kJ/mol):** 470
- **Debye sıcaklığı (K):** 230
- **Pauling negatiflik numarası:** 2.28
- **İlk iyonlaşma enerjisi (kJ/mol):** 868.1
- **Yükseltgenme basamakları:** 4, 2, 0
- **Örgü Yapısı:** Kübik
- **Örgü sabiti (Å):** 3.920

Şekil 2.2 : Pt elementi Atom numarası ve ağırlığı

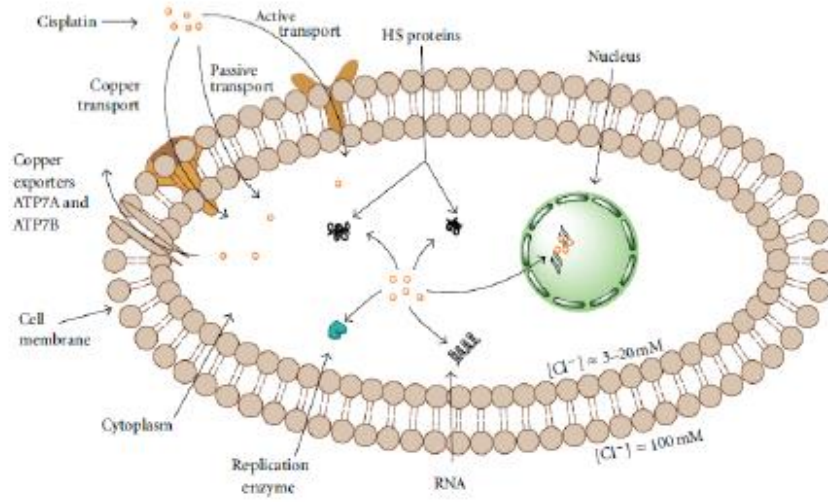
## 2.2. Kullanım alanları

Bir canlının yaşamsal kodlarını bünyesinde barındıran ve uygun şartlarda hayatını sürdürme kabiliyetine sahip temel yapı ve davranış birimi hücre olarak ifade edilmektedir. Canlılar hücre yapılarına göre tek hücreli ve çok hücreli canlılar olmak üzere iki sınıfa ayrılabilir. Çok hücreli canlılardan olan insan ise hücre bölünmesi sayesinde neslini devam ettirmekte ve ayrıca hücre bölünmesi sayesinde düzenli onarım faaliyetlerinden ötürü metabolizmanın sistematik çalışması ile sağlıklı bir yaşam sürmektedir. İnsanın sağlıklı bir metabolizmaya sahip olmasının ön koşulu hücre bölünmesinin düzenli ve dengeli olmasına bağlıdır. Fakat hücre bölünmeleri düzenli ve dengeli gerçekleşmez ise kontrolsüz hücre bölünmeleri ve çoğalmaları sonucunda metabolizma alarm vermektedir. Kontrolsüz bölünmeye bağlı olarak vücutta hızlı büyüyen ve çoğalan fazla hücreler oluşmakta bu hücrelere ise kanserli hücreler denilmektedir.[4]

Kanserli hücreler metabolizma için yüküdür, bu hücreler kontrol dışı hareket ettiklerinden normal hücrelerin çalışmasına olumsuz yönde etkilediklerinden vücudun kimyasının bozulmasına neden olmaktadır. Bu durum metabolizmanın birçok yaşamsal faaliyeti gerçekleştirmesine engel olmaktadır. Bu nedenle vücuttaki kanserli hücrelerin kontrol altına alınması gerekmektedir. Bu amaçla kanserli hücreleri öldürerek, yayılmalarına engel olan ve büyümelerini yavaşlatan bir tedavi yöntemi olarak kemoterapi uygulanmaktadır.[5]

Kemoterapi uygulamalarında ise platin içerikli kimyasal yapılar kullanılmaktadır. Pt elementi yüksek sıcaklıklara dayanıklı olması ve kimyasal tepkimelerde hiçbir değişime uğramaması nedeniyle birçok kullanım alanına sahiptir. Pt reaktif bir metal olmadığından herhangi bir sağlık problemi oluşturmadığından ötürü sağlık alanında tercih edilmektedir.[6]

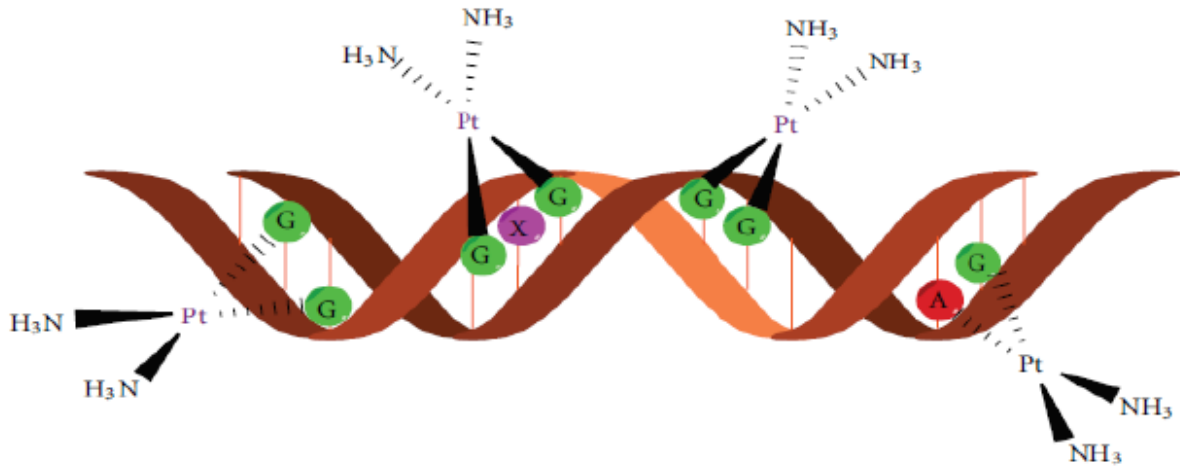
Pt bileşikleri DNA yapısına nüfuz etme özelliği gösterdiğinden ötürü kanser tedavisinde tercih edilmektedirler.[7] (**Şekil 2.3**)



**Şekil 2.3:** Cisplatin içeren hücrelerde transfer işlemi

Biz çalışmamızda platin analogları olan ve kemoterapi sürecinde kullanılan moleküler yapıların üç boyutlu çizimlerini kuantum kimyası temelli çalışan gaussian paket programında yaptık. Elde ettiğimiz bu yapıları gaussian paket programında bulunan iki temel metot DFT(Yoğunluk fonksiyonel teori) ve HF( Hattie- Fock) metodu ile hesapladık. Pt elementinden türetilen dört farklı yapıyı iki farklı yöntem ile modelleyip inceledik. Ulaştığımız sonuçları birbiriyle kıyasladık. Öncelikle kanser tedavisinde ilk olarak kullanılan cis-platin moleküller yapısını inceledik. Bu yapı kanserli hücrelerle çok iyi mücadele edip yok etmesine rağmen bünyesinde barındırdığı amonyak moleküllerinden ötürü böbrekte tahribata neden olduğundan daha sonraki süreçlerde carbo- platin kullanılmaya başlanmıştır.[8] İkinci olarak Carbo-platin moleküler yapısını ele aldık. Bu yapı bünyesinde daha çok karbon grubu ve oksijen barındırdığından ötürü böbreğe cis-platin yapısında daha az zarar verdiğinden kullanılmaya başlanmıştır.[9] İlerleyen süreçlerde oxaliplatin ve neoplatinyum analogları vücuda daha az zarar verdiğinden tercih edilmeye başlanmıştır. (Şekil 2.4)





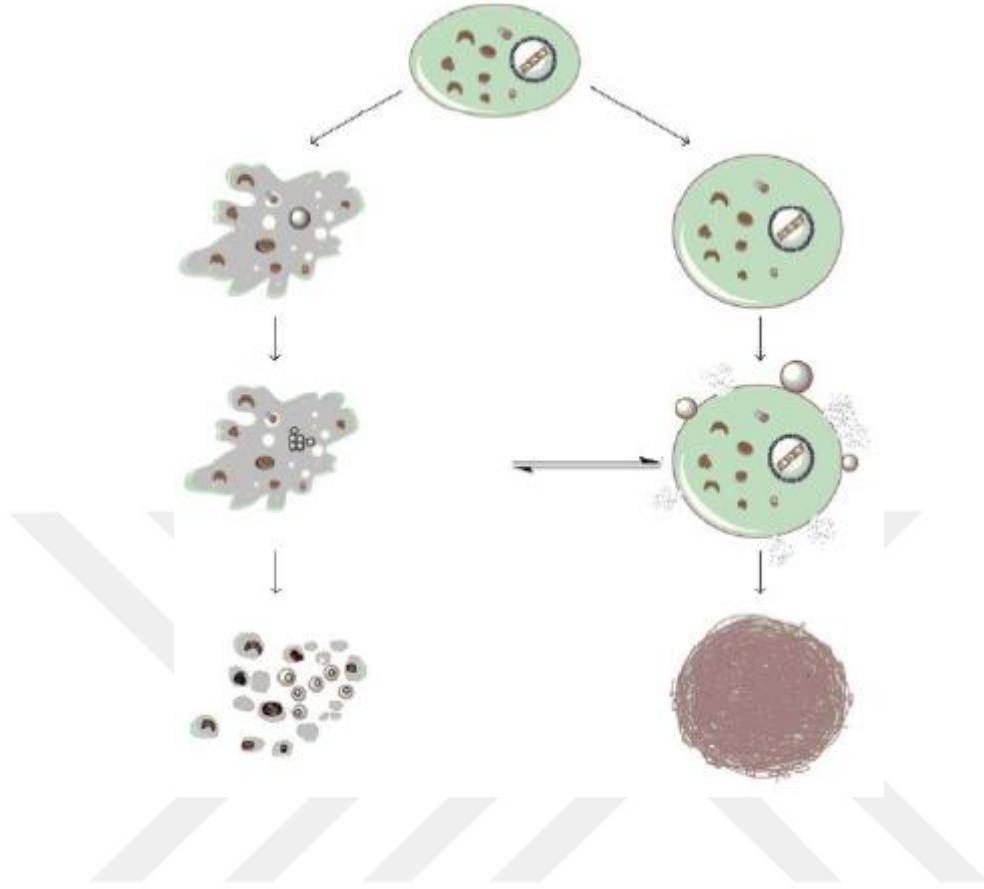
Şekil 2.4: Cisplatin ve DNA arasındaki bağ biçimleri

Tüm bu Pt analogları DNA yapısına etki ederek guanin ile etkileşime girmektedir.[10] Bu dört Pt analog yapılarının guanin ile etkileşimlerine bakmak için gaussian programında çizimleri oluşturuldu. Oluşturulan tüm yapıların geometrik optimizasyonları yapıldı. Optimizasyon sonucu oluşan moleküllerin toplam enerji değerleri, en yüksek dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük boş moleküler orbital (LUMO) değerlerinin hesaplamaması yapıldı. Ayrıca yapıların moleküler elektriksel potansiyel yüzeylerine(EPS) elde edildi. Tüm bunlardan bağımsız olarak tek bir moleküller yapı olarak guanin yapısı da incelendi.

Sonuç Platinum analoglarından Eg değeri en küçük olan analog cis-platin daha kararlı bir yapıya sahiptir. Çünkü Eg bir yapının kimyasal kararlığının göstergesidir. Eg değerinin azalması yapıyı daha kararlı kılmakta ve yapı içersindeki reaksiyonlar daha kolay gerçekleşmektedir.

Dört analog arasında en kararlı yapıya sahip olmasına rağmen cis-platin vücuda en fazla zarar veren analogtur. Daha öncede belirttiğimiz gibi vücudun tümünde kanserli hücrelerle savaşmada cis-platin başarılı olabileceken, vücudun belirli bölgelerinde toplanmış kanserli hücrelerde savaşta diğer analoglar daha başarılı olabilecektir. (Şekil 2.5)

Bu yüzden de Cis-platin diğer analoglara rağmen daha tesirli ve etkili olmasının yanında vücuda verdiği tahribat daha fazladır.



**Şekil 2.5 :** Cisplatin, apoptoz (solda), nekrotik (sağda) nedeniyle hücre ölümü türleri

Bundan ötürü kanser tedavisinin ilk aşamasında tercih edilebilir fakat ilerleyen süreçlerde bunun yerine analoglarının tercih edilmesi daha sağlıklı olacaktır. Hatta bütün analoglar gözden geçirildiğinde gaussian programından elde ettiğimiz değerleri yorumlarsak şu sonuca varabiliriz. Moleküler yapısında oksijence daha zengin olan carbo-platin, oxaliplatin ve neoplatin analogları vücuda daha az zarar vermektedir. Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz. Amonyak içeriği daha az olan ve bünyesinde daha çok oksijen barındıran bir pt analogu oluşturabilirsek kanser ile mücadelemiz daha kolay olacaktır.

### 3. CIS-PLATININ KİMYASAL YAPISI VE ÖZELLİKLERİ



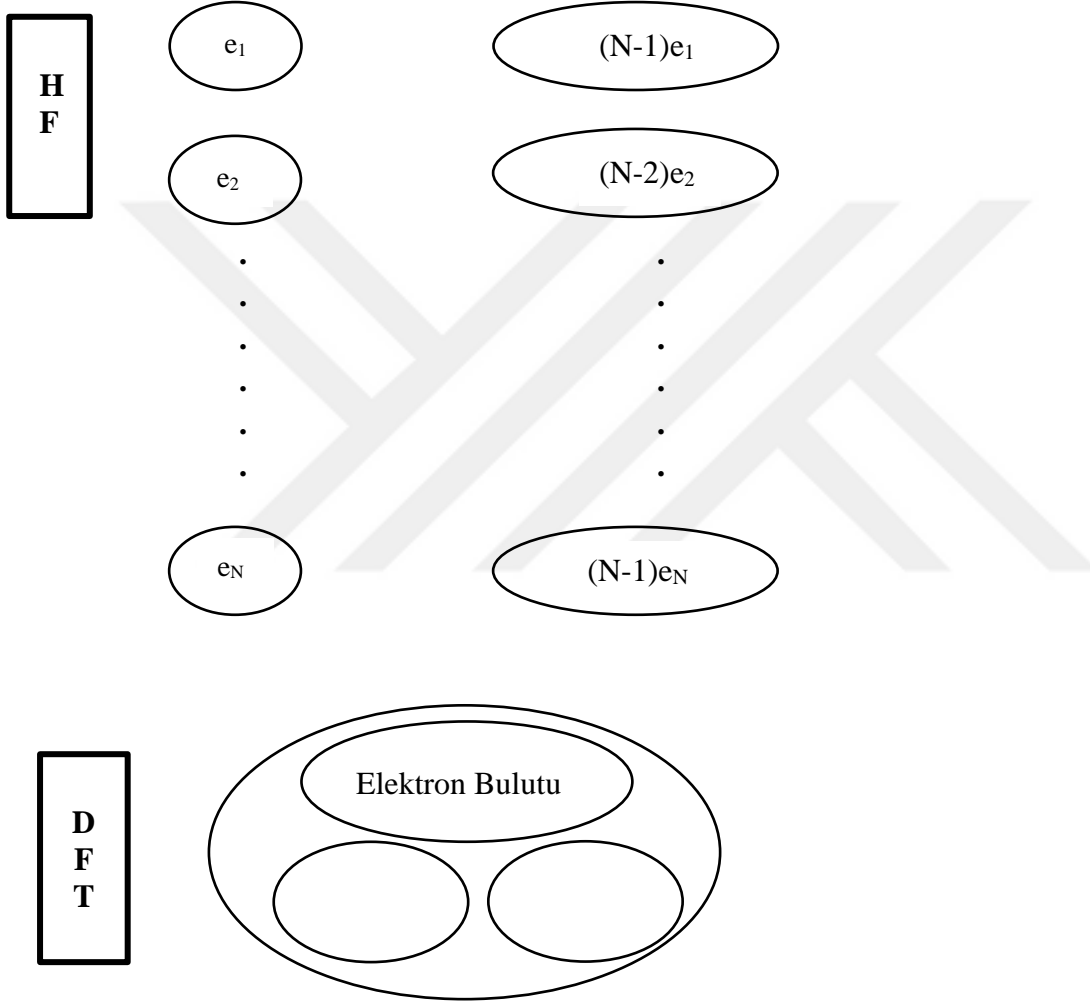
Şekil 3.1:Cis- Platinin molekül yapısı

Cis-platin (cis-diamindikloroplatin [II]), başlangıçta Escherichiacoli'nin filamentöz (ipliksi) büyümesini ve bölünmesini engelleyen doğal platin bileşiklerinin şans eseri gözlemlenmesiyle keşfedilen bir inorganik metal bileşiktir. (Şekil 3.1)

Cis-platin küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, özofagus (yemek borusu) ve mide kanseri, kolanjiyokarsinom (safra yolu tümörü), baş ve boyun kanserleri, genitoüriner (üremesistemi) kanserler, özellikle testis, over ve mesane kanserleri dahil solid (kist) tümörlerin geniş bir kısmında majör antitümör aktiviteye sahiptir. Kombine rejimlerde kullanıldığında, cis-platin bazlı tedavi nonseminom testis kanserine yol açmıştır. Cisplatin ve diğer platin analogları geniş ölçüde böbrekler tarafından temizlenir ve idrar yoluyla dışarı atımı gerçekleşir. Bu yüzden böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılması gerekir. [11,12,13]

#### 4. ELEKTRON YAPISI BAKIMINDAN CİS-PLATİN

HF (Hartree-Fock ) yöntemi, çok elektronlu sistemlerin temel durum dalga fonksiyonunu ve enerjisini belirlemek için kullanılan yaklaşık bir yöntemdir.(Şekil 4.1)



Şekil 4.1: HF ve DFT yöntemlerinin iki boyutlu gösterimi

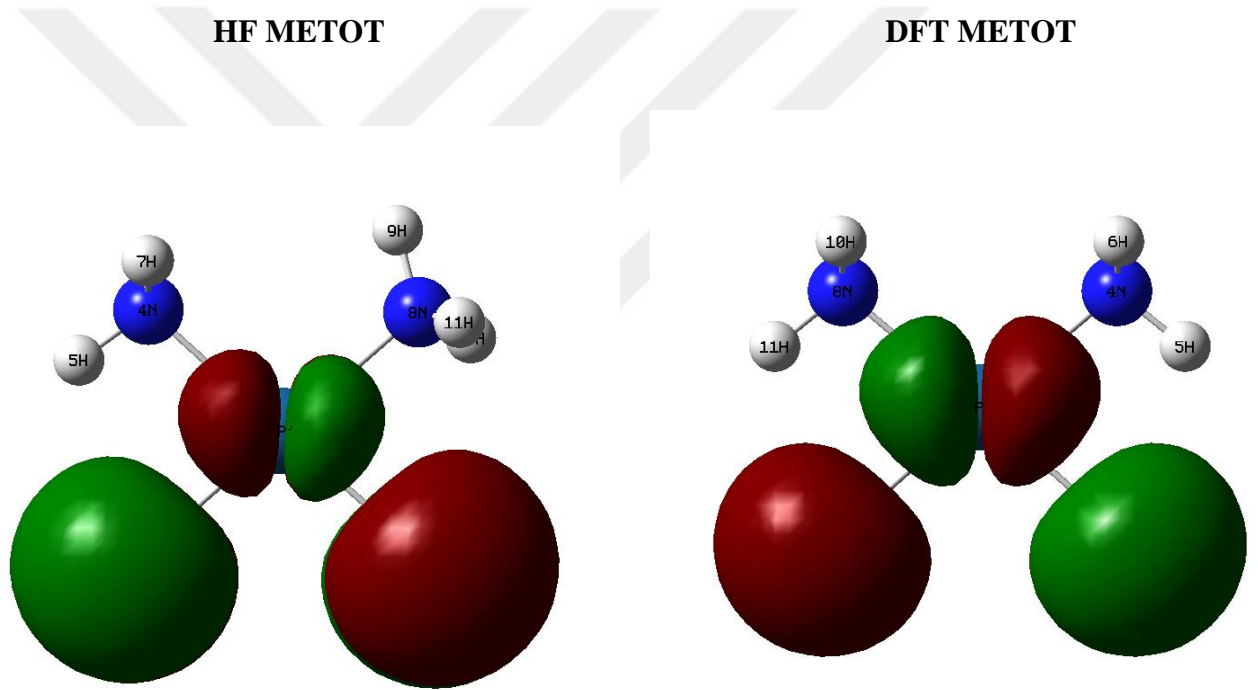
Her elektron yapıda bulunan diğer elektronların ortalama potansiyelindeki etkileşimi ele alınır.

DFT (Yoğunluk fonksiyonel teori) yöntemi, Slater ve Thomas-Fermi-Dirac in kuantum kimyasındaki çalışmalarından ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda da kuantum mekaniğine dayanan bir yöntemdir. Moleküler yapıların hesaplanması için son yıllarda oldukça fazla tercih edilen bir yöntemdir.

DFT yöntemi daha düşük hesaplama süresi gerektirir. Yöntem özellikle geçiş metal komplekslerin moleküler özelliklerinin hesaplanmasında Hartree-Fock (HF) yönteminden daha uyumlu sonuçlar verir.[14]

#### 4.1. HOMO

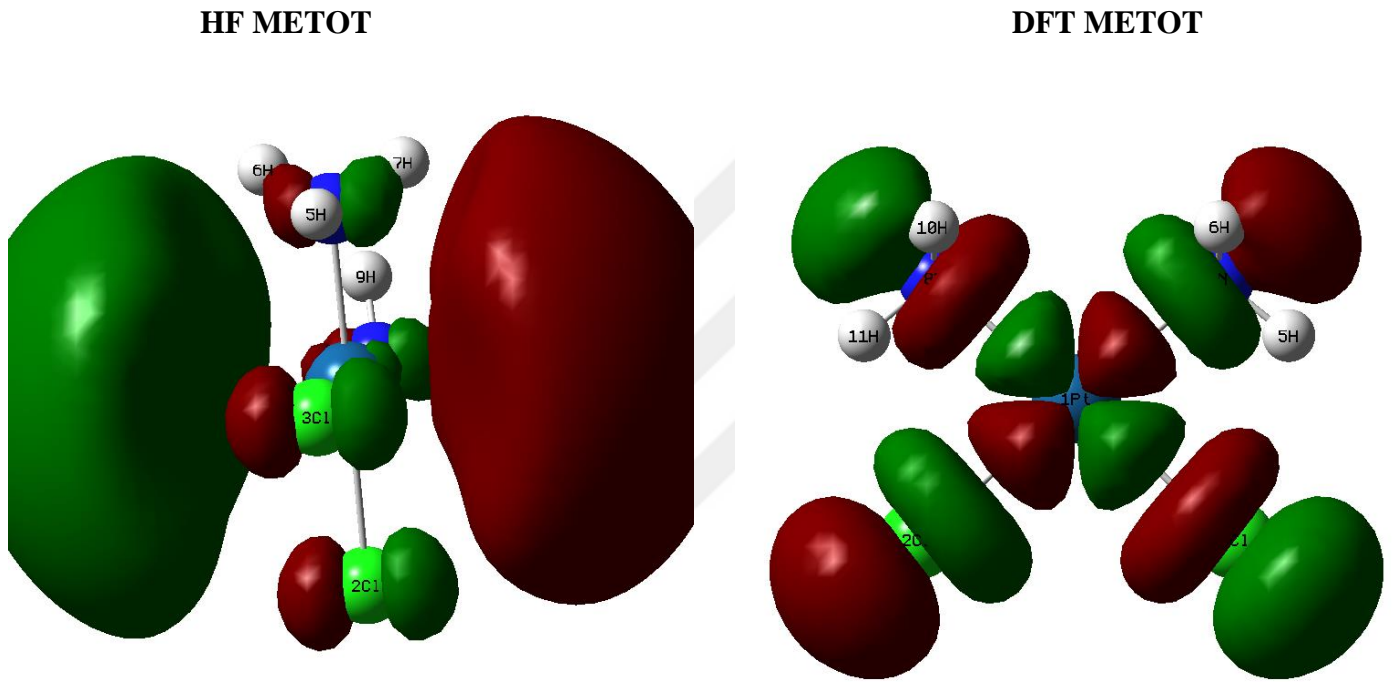
HOMO, en yüksek enerjili dolu moleküler orbital demektir. Moleküllerin, moleküler orbitallerin hesaplanmasında enerji diyagramını açıklamak için kullanılır.



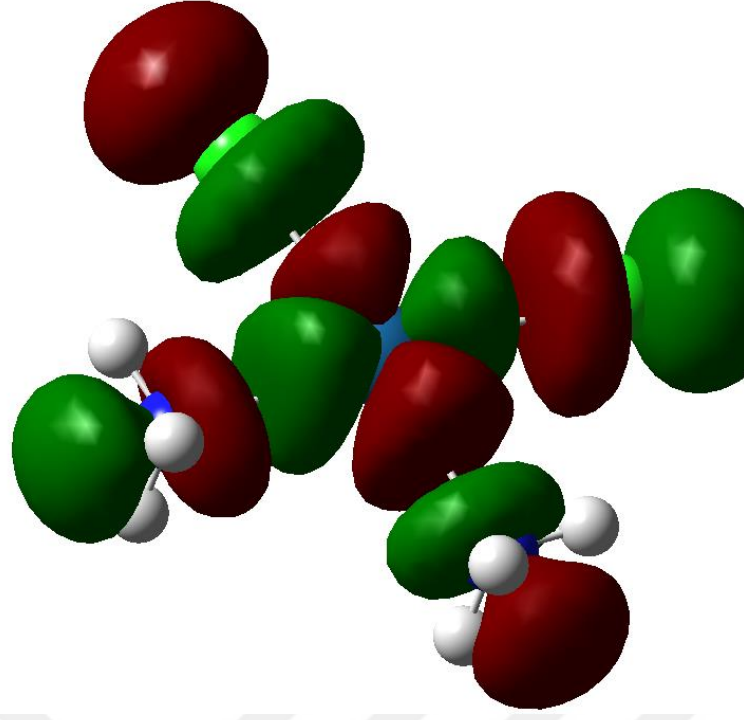
Şekil 4.2: Cis-Platin HOMO Geometrik Optimizasyonu

## 4.2.LUMO

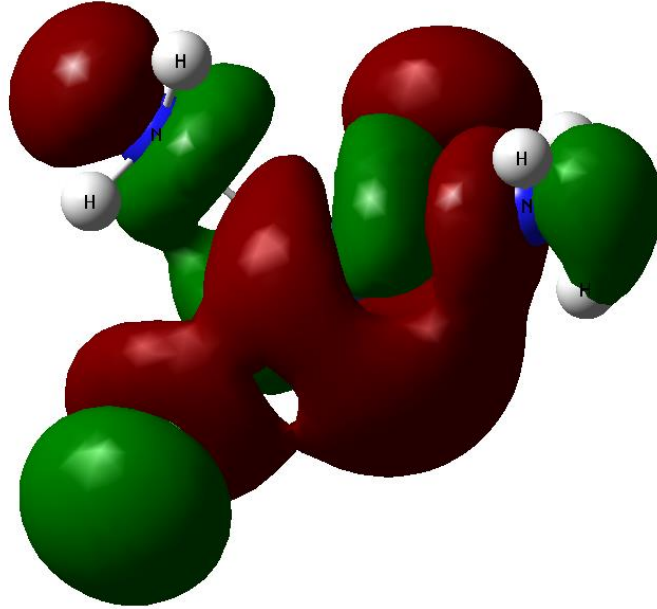
LUMO, en düşük enerjili boş moleküler orbitaldir. HOMO değeri ile hesaplanması sonucu incelenmesi yapılan moleküllerin moleküler orbitallerinin enerji diyagramına kolaylıkla aktarımı sağlanır. Enerji diyagramından HOMO, LUMO orbitalleri de dahil bütün orbitallerin enerjileri ve kontur diyagramları elde edilir.



Şekil 4.3: Cis-Platin LUMO Geometrik Optimizasyonu



Şekil 4.4: HF yöntemiyle çizilen Cis- Platin Yapısının HOMO ve LUMO birlikte gösterimi



Şekil 4.5: DFT yöntemiyle çizilen Cis- Platin Yapısının HOMO ve LUMO birlikte gösterimi

**Tablo 4.1:** Cis-Platinin HF,DFT ile hesaplanan HOMO,LUMO ve Eg değerleri

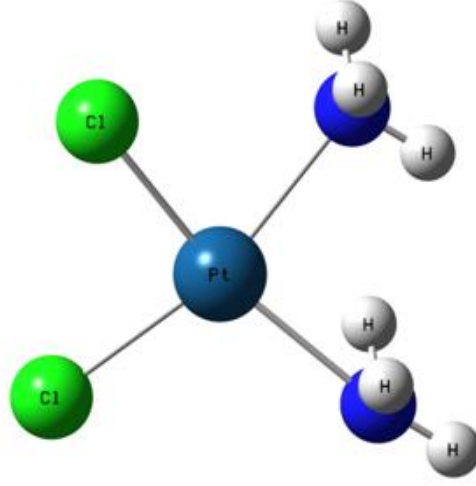
	HF	DFT
HOMO, eV	<b>6,14 eV</b>	<b>7,45 eV</b>
LUMO, eV	<b>1,60 eV</b>	<b>1,30 eV</b>
Eg, eV	<b>4,54 eV</b>	<b>6,15 eV</b>

### 4.3. Diğer Platin grubu elementleri ile karşılaştırılması

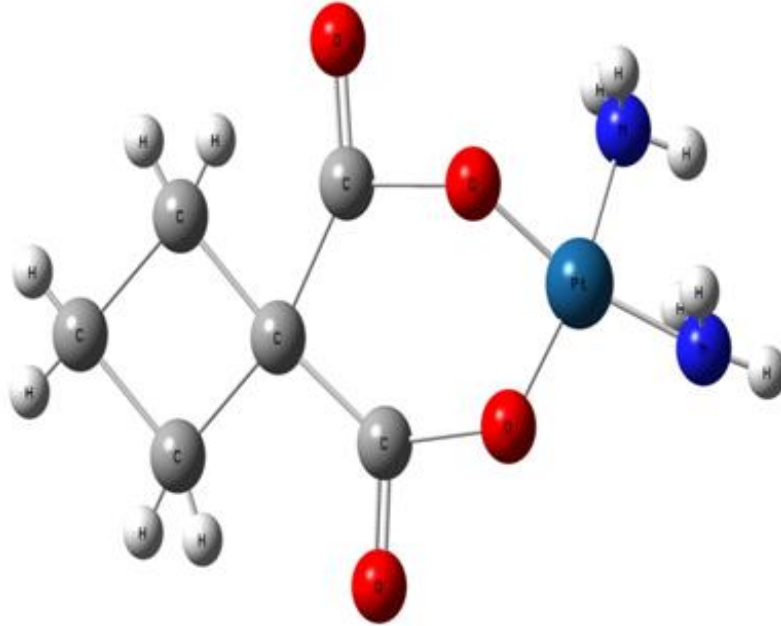
Gaussian moleküllerin üç boyutlu çizimi için kullanılan bir programdır. Yaptığımız çalışmada yapılan tüm hesaplama yöntemlerin tamamını içermektedir. Kuantum kimyasını merkeze alan bu program moleküler yapıyla alakalı birçok hesaplamaların yapıldığı gözlenmektedir. Moleküler yapıların geometrik optimizasyonunun iyi şekilde göstermektedir. Aynı zamanda Gaussian programıyla moleküllerin dalga fonksiyonun kararlı olup olmadığı hakkında bilgi vermektedir. Moleküler yapıya ait olan HOMO(en yüksek enerjili dolu moleküler orbital) ile LUMO(en düşük enerjili boş moleküler orbital) değerlerine de ulaşmayı sağlar.

Gaussian programı ile çizilen molekül yapısının giriş-çıkış dosyalarını görsel olarak bizlere sunan bir arayüz programıdır Bu program yaptığımız çalışmada moleküllerin üç boyutlu gösterimi, molekülleri istediğimiz açı ve yönde döndürmemizi, istenilen gibi ötelememizi,molekül yapısına atom veya solvent eklenmesini/çıkarılmasını, çizilen molekül yapısının tamamen silinmesini vb. buna benzer işlemlerin yapılmasını sağlayan bir programdır.

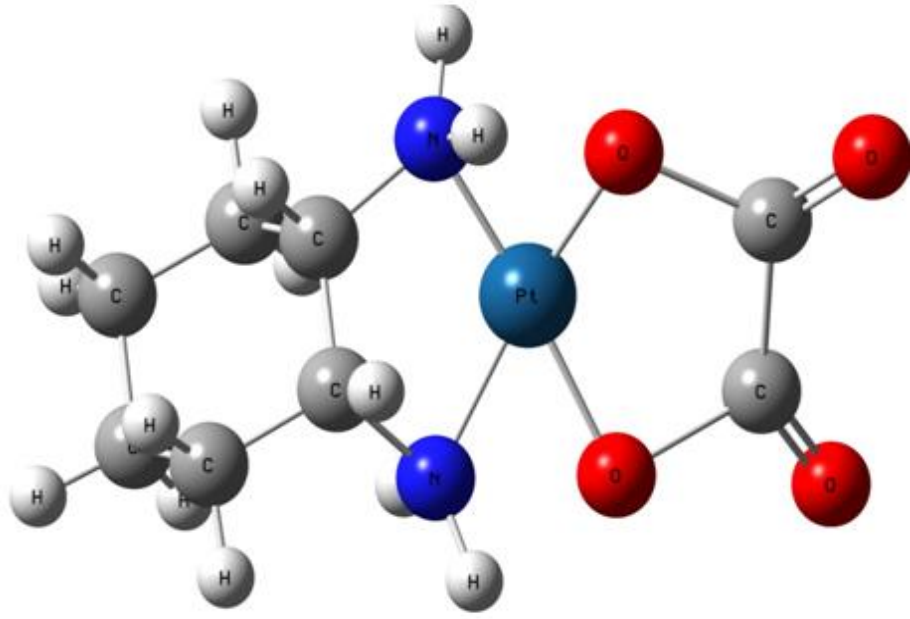




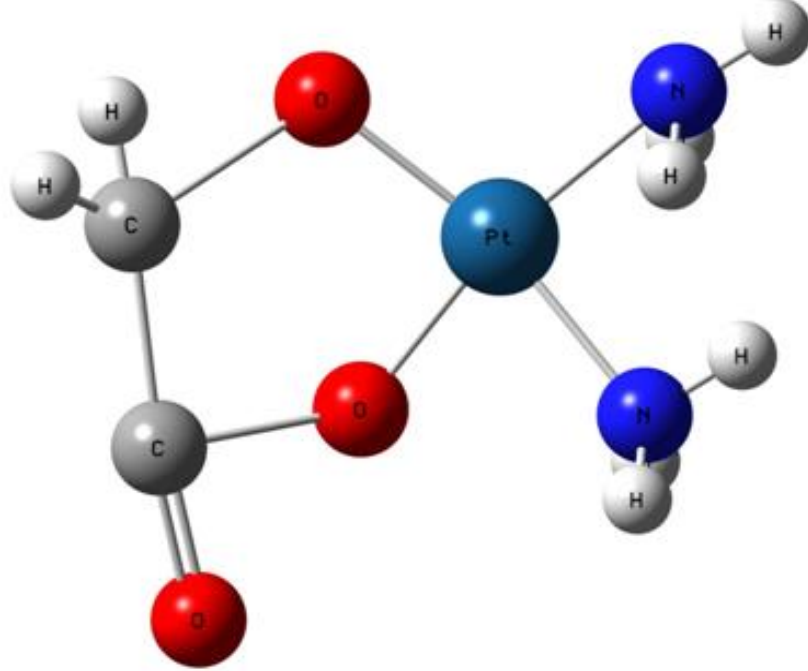
Şekil 4.6: Cis-platinin Gaussview programında üç boyutlu çizimi



Şekil 4.7: Carbo-platinin Gaussview programında üç boyutlu çizimi



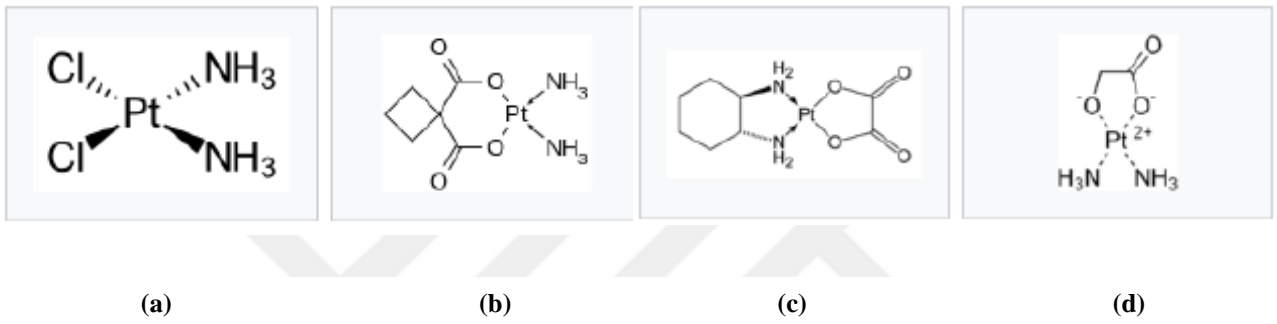
Şekil 4.8: Oksaliplatinin Gaussview programında üç boyutlu çizimi



Şekil 4.9: Neoplatinin Gaussview programında üç boyutlu çizimi

Günümüzde platin analoglarından bilinen üç tanesi klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Bunlar; cisplatin, carboplatin ve oxaliplatin'dir. Platin elementi analogları hem sitoplazmik hem de nükleer proteinlere bağlanarak hücreye toksik şekilde etki eden hücreyi öldüren veya fonksiyonunu durduran maddelerin ve antitümör etkilerine katkı sağlayabilecekleri gösterilmiştir. Platin bileşiklerinin alkilleyici ajanlar, fluoropirimidinler ve taksanların dahil olduğu diğer bazı antikanser ilaçlar ile sinerji oluşturdukları da görülür. [15,16]

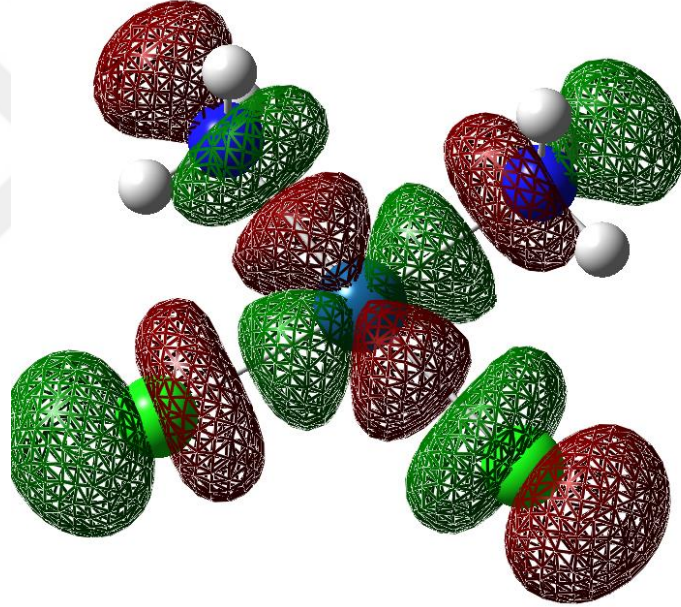
Aşağıda platin analoglarının molekül yapısı verilmiştir: (Şekil 4.3.5)



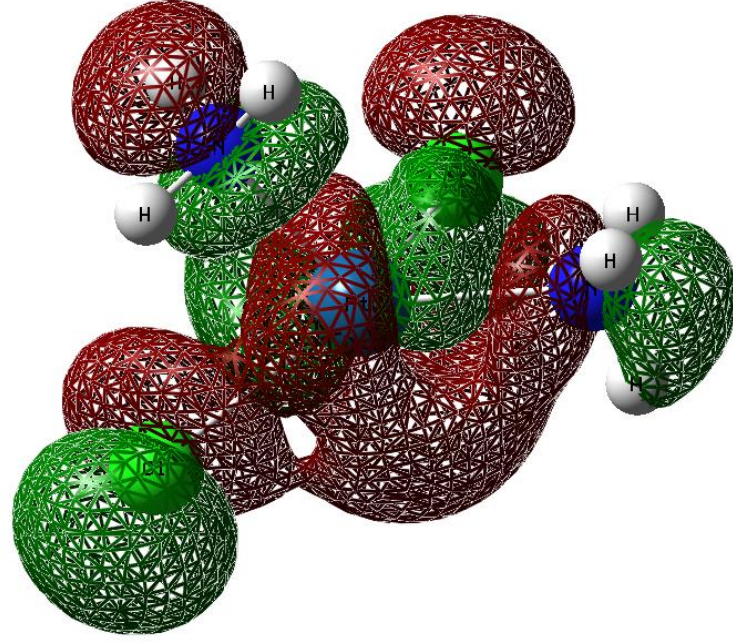
**Şekil 4.10:** Platin Elementi Analogları; Cisplatin(a), Carboplatin(b), Oxaliplatin(c) ve Neoplatin(d) Molekül yapısı

## 5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmamızda Gaussian ve Gaussview programları kullanılarak cis-platin, carbo-platin, oksaliplatin ve neoplatin yapılarının üç boyutlu çizimi yapılmıştır. Bu çizimlerden cis-platin yapısının HF ve DFT yöntemleri kullanılarak HOMO ve LUMO değerleri hesaplanmış, konu içerisinde bunların çizimleri verilmiştir. Ayrıca elektron dağılımını gösteren mesh gösterimiyle hem HOMO hemde LUMO değerleri birlikte gösterilmiştir. (Şekil 5.1)(Şekil 5.2)



**Şekil 5.1:** HF yöntemiyle çizilen Cis- Platin Yapısının HOMO ve LUMO Değerlerinin Mesh yöntemi ile gösterimi



**Şekil 5.2:** DFT yöntemiyle çizilen Cis- Platin Yapısının HOMO ve LUMO Değerlerinin Mesh yöntemi ile gösterimi

Bizler yaptığımız bu çalışma da DFT ve HF yöntemlerini kullanarak platin elementi analoglarından Cis-Platin ve Carbo-platinin HOMO ve LUMO değerlerini hesapladık.Yapılan çalışma da HOMO-LUMO farkı sonucunda elde edilen Eg değeri Cis-platin HF için 4,54 eV, DFT için ise 6,15 eV çıkmıştır. Cis-platinin Eg değeri daha küçük olduğu için Cis-platin daha kararlı bir yapıya sahiptir.

Title Card Required		
File Name	cispdft	
File Type	.chk	
Calculation Type	FOPT	
Calculation Method	RB3LYP	
Basis Set	TD-FC	
Charge	0	
Spin	Singlet	
Total Energy	-262.18189374	a.u.
RMS Gradient Norm	0.03120537	a.u.
Imaginary Freq		
Dipole Moment	7.7552	Debye
Point Group		

Title Card Required		
File Name	cispthf	
File Type	.chk	
Calculation Type	FOPT	
Calculation Method	RTD-FC	
Basis Set	LANL2DZ	
Charge	0	
Spin	Singlet	
Total Energy	-260.08845355	a.u.
RMS Gradient Norm	0.00003216	a.u.
Imaginary Freq		
Dipole Moment	13.4060	Debye
Point Group		

**Şekil 5.3:** Cis- Platin Yapısının DFT ve HF değerleri için yapılan çalışmaların genel özeti

Yapılan araştırmalardan ve elde edilen hesaplamalardan cis-platin yapısının oldukça kararlı bir yapıya sahip olduğunu doğrulamış olduk. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçlarının içerisinde yer alan Cis-platin oldukça etkili bir özelliğe sahiptir. Bu yüzden de kanser tedavisinde ilk önce cis-platin içerikli ilaçlar kullanılır. Cis-platinin etki alanı fazla olduğu kadar insan vücudunda bıraktığı hasar da oldukça fazladır. Özellikle böbreklerde tahribata sebep olmaktadır.

Sonuç olarak kanser hastaları tedavi edilirken başlangıçta hastalığı yavaşlatmak için cis-platin kullanılabilir. Daha sonra carbo-platin, oksaliplatin ve neoplatin kullanılabilir. Kanser tedavisinde platin içerikli yapıların kullanılmasının sebebi ise doğrudan DNA'nın yapısına katılmasıdır.

## KAYNAKLAR

[1] **Ertekin A. Birol, Kurt A. , Demirbaş O., Erkuş S.** (2018)

MEB Yayınları, Ortaöğretim Fen Lisesi Kimya 9 Ders Kitabı, s. 85-86, Ankara

[2] **Akbulut M.** (2009). “*Güneybatı Anadolu Kromit Yataklarının Platin Grubu Element (Pge) Potansiyelleri*”, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir

[3] **Tuncay A., Kuşçu M.,** “*Platin Grubu Metal Ve Minerallerin Jeolojisi Ve Ekonomisi (Geology and Economy of Platinum-group Metals und Minerals)*”, Isparta.

[4] **Kantarıcı G. ,Özgüney I. ,Sozer S.,Karasulu H.Y, Güneri T., Ertan G.** (2006). Transdermal Delivery of Diclofenac Sodium Through Rat Skin From Various Formulations, April 10,7 (4) Article 88

[5] **Sutopo H.** (2006). Reactions of Cisplatin Hydrolytes with Thiols. 3: Reactions of cis-[Pt(15NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> with Glutathione, MAKARA of Science Series, April, 10 (1)

[6] **Johnstone J.F, Allen Craig D, Franklin Jerry F, Frelich Lee E, Harvey Brian J, Higuera Philip E, Mack Michelle C, Meentemeyer Ross K, Metz Margaret R, Perry George LW** (2016). Tania Schoennagel, Monica G Turner, Changing disturbance regimes, ecological memory, and forest resilience, 01 September, Citations: 366

[7] **McKeage M J, Pawel J Von, Reck M, Jameson M B, Rosenthal M A, Sullivan R, Gibbs D, Mainwaring P N, Serke M, Lafitte J-J, Chouaid C, Freitag L & Quoix E,** (2008). Randomised phase II study of ASA404 combined with carboplatin and paclitaxel in previously untreated advanced non-small cell lung cancer, pages 2006–2012 British Journal of Cancer volume 99

[8] **Hambley T.W.** (1997), The influence of structure on the activity and toxicity of Pt anti-cancer drugs Author links open overlay panel, Volume 166, November, Pages 181-223

[9] **Colley J., Azzopardi D., Dallosso A.R., Eliason K., Hendrickson B.C., Jones N., Rawstorne E., Moskvina V., Frye C., Sampson J.R., Wenstrup R., Scholl T. and Cheadle J.P.,** Multiple Rare Nonsynonymous Variants in the Adenomatous Polyposis Coli Gene Predispose to Colorectal Adenomas

[10] **Lippard S.J. , Jung Y.** (2006) RNA polymerase II blockage by cisplatin-damaged DNA. Stability and polyubiquitylation of stalled polymerase, February , Journal of Biological Chemistry 281(3):1361-70

[11] **Erkut M. A., Kuku İ., Kaya E., Aydoğdu İ.** (2009). “Kanser Kemoterapisi ve Böbrek”, *İnönü Üni. Tıp Fak. Dergisi*, sayı:16, s.63-68

- [12] **Çetintaş V., Eroğlu Z** (2013).Cisplatin Direncinde Etkili Moleküler Mekanizlamalar, SDÜ Tıp Fak. Dersgisi, sayı:20/2, s.72-79,
- [13] <https://tr.wikipedia.org/wiki/Sisplatin>. (İndirilme Tarihi:28/01/2021).
- [14] **Taştan M.** (2020) Kanser Tedavisinde İlaç Olarak Kullanılan Platin Temelli Kompleksler Üzerine Kuantum Kimyasal Hesaplamalar, Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü, ,s.21-28
- [15] **Lokich J.**, (2001).“What Is The “Best” Platinum: Cisplatin, Carboplatin or Oxaliplatin?”, *Canser Investigation*, sayı:19/7, s.756-760.
- [16] **Chu E., MD, & Sartorelli A. C.** (2014). “Kanser Kemoterapisi” ( çev:Zeliha Yazıcı), *Temel ve Klinik Farmakoloji*, s.949-975, Ocak.
- [17] **Gurney H.** (2002). “How To Calculate The Dose Of Chemotherapy”, *British Journal of Canser*, sayı: 86/8, s.297-302, Mayıs.
- [18] **Madias N.E. , Harrington J.T.** (1978). “Platinum Nephrotoxicity”, *The American Journal of Medicine*, Boston.
- [19]**Ayhan M.**, (2020). Eu+3 Komplekslerinin Değişik Geometrilerde Magnetik Davranışlarının İncelenmesi, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Bölümü, s.58-62
- [20] **Bayri A, Altın S, Öz E, Altundağ S, Roisnel T, Dorcet V, Bruneau C, Özdemir İ,Yaşar S.** (2019) Investigation of hybrid-capacitor properties of ruthenium complexes. *Internayional journal of Energy Research*. 43: 6840–6851.
- [21] **Bayri A, Altın S, Öz E, Altundağ S, Roisnel T, Dorcet V, Bruneau C, Özdemir İ,Yaşar S, Akkoç M, Karaca E Ö, Gürbüz N, Çelik Ö.** (2017). Ring-expanded iridium and rhodium N-heterocyclic carbene complexes: a comparative DFT study of heterocycle ring size and metal center diversity. *Journal of Coordination Chemistry*. 70: 1270–1284.
- [22] **Ayhan M.**, (2021).Research &Reviews and science and mathematics, s.105-117
- [23] **Hotta K., Matsuo K., Ueoka H., Kiura K., Tabata M., Tanimoto M.** (2004). “Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer.”*American Society of Clinical, Oncology J Clin Oncol* 22: 3852-3859
- [24]**Bayri A, Bruneau C, Özdemir İ,Yaşar S, Akkoç M,Öz E, Demirel S, Dorcet V, Altın S.** (2019). Cationic versus anionic Pt-N-heterocyclic Carbene complex: The performance analysis of a hybrid-capacitor, DFT calculation and electrochemical properties. *Polyhedron The International Journal for Research in Inorganic Chemistry.*; 157: 434.



- [25] **Ho G. Y., Woodward N. Coward Jermaine I.G.** (2016). " *Cisplatin Versus Carboplatin: Comparative Review Of Therapeutic Management In Solid Malignancies*" Volume 102, June, Pages 37-46
- [26] **Eren E., Ata A., Arıcan A.** (2012). " Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Ve Nefrotoksisite", *Deü Tıp Fakültesi Dergisi*, cilt:26, sayı:3,s.229-235, İzmir
- [27] **Güney E.**, (2011.) *Piridin Bazlı N-Heterosiklik Ligantlar İçeren Palladyum(II) ve Platin (II, Sakkarinat Komplekslerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Özellikleri*", Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa
- [28] <https://bilimgenc.tubitak.gov.tr/platin>. (İndirilme Tarihi: 27/01/2021).
- [29] **Bayrı A., Altın S., Demirel S., Oz E., Altın E., Hetherington C. and Avcı S.**, (2020). Synthesis of Na<sub>2</sub>Ti<sub>3</sub>O<sub>7</sub> nanorods by a V-assisted route and investigation of their battery performance, 10.1039/C9CE01955C (Paper) CrystEngComm, 22, 2483-2490
- [30] **Türkay R., Bakır B., Tuğcu V., Binbay M., Özden E., Erbin A., Özgör F.** (2018). Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
- [31] **Pir H.Gümüş, Atalay Y., Günay N., Avcı D., Başoğlu A.** (2011). A Theoretical Study On 5 Chloro 8 Hydroxyquinolinium Nitrate, *Balkan Physics Letters*, cilt.19, ss.350-361
- [32] **Tezer A., Kefeli A., Yeniova A. Ö., Nazlıgül Y. , Küçükazman M., Saçıkara M., Asiltürk Z.,Şimşek G.** (2011). Importance of ulcer size and localization observed at endoscopy in differential diagnosis of gastric ulcers, 2 (3): 273-276
- [33] **Güler G., Sarı E., Hayran M., Güllü I., Altundağ K., Özışık Y.** (2011). Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions of patients with breast cancer, *Medical Oncology* volume 28, pages57–63
- [34] **Uysal A.,Oktem G., Sercan O., Güven U.,Uslu R. , Göksel G.,Ayla S.,Bilir A.**, (2014). Cancer stem cell differentiation: TGFβ1 and versican may trigger molecules for the organization of tumor spheroids, June 12, Pages: 641-649
- [35] **H. Özbek,M. Kösem,E. Erdoğan,İ. Bayram, A. Durmuş,İ. Dilek**, (2003). "Karboplatine Bağlı Olan Organ Oksisitelfrinde Pentoksifilin, C Vitamini ve E Vitamininin Etkisi", *Ege Tıp Dergisi*, sayı:42, s.143-148
- [36] **Setiawan T.**Platinum (Pt) Sebagai Anti Kanker
- [37] **Santiago G´omez-Ruiz,1 DanijelaMaksimovi´c-Ivani´c,2 SanjaMijatovi´c,2 and Goran N. Kalu´derovi´c3**, 2012, Review Article On the Discovery, Biological Effects, and

Use of Cisplatin andMetalloenes in Anticancer Chemotherapy, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, Volume 2012, Article ID 140284, 14 pages, doi:10.1155/2012/140284

[38]Zeyrek C.T, Ünver H., Gozelle M., Dilek N., Gümüş F, (2017). Synthesis, Crystal Structure, Spectroscopic and Density Functional Modelling Studies of The 2-Isopropylbenzimidazolium Tetrachloroplatinate(II) Monohydrate, *Journal of Science, Gazi University*, GU J Sci 30(1): 139-159

[39] Allen C.M., Lopes F., Mitchell R.T., Spears N.(2020). "Comparative gonadotoxicity of the chemotherapy drugs cisplatin and carboplatin on prepubertal mouse gonads", *Molecular Human Reproduction*, Volume 26, Issue 3, March, Pages 129–140

[40] Mamil M. (2006). "*TürkiyeKromit Yataklarının Platin Grubu Metaller Açısından Değerlendirilmesinin Araştırılması*", İstanbul Teknik Üniversitesi Fen BilimleriEnstitüsü, İstanbul

## **ÖZGEÇMİŞ**

**Adı Soyadı**

**:Hatice AKÇAM**

## **ÖĞRENİM DURUMU:**

**Lisans** : 2016, İnönü Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, İlköğretim Bölümü,Fen Bilgisi Öğretmenliği

