



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

BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

***IN VITRO* MULTİTERAPİ İÇİN AZABODİPY İÇEREN
POLİMER NANOPARÇACIKLAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Sümeyye SEÇTİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih ALGI

AKSARAY, 2024

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 212330414 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Sümeyye SEÇTİ tarafından hazırlanan “*IN VITRO* MULTİTERAPİ İÇİN AZABODİPY İÇEREN POLİMER NANOPARÇACIKLAR” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Fatih ALGI

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.....

Üye: Prof. Dr. Meltem AŞAN ÖZÜSAĞLAM

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.....

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Cemalettin BEKPEN

Bahçeşehir Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.....

Tez Savunma Tarihi: 25/06/2024

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinallliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Sümeyye SEÇTİ

TEŞEKKÜR

Tezimi tamamlama yolculuğumda bana rehberlik eden, başarıya giden yolun azim ve disiplinle döşendiğini her fırsatta hatırlatan, hedeflerime ulaşmam için ilham veren, karşılaştığım zorluklarda dik durmamı sağlayan, yüksek lisans eğitimimin ilk gününden bu yana her adımında yanımda olan ve maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam saygıdeğer Prof. Dr. Fatih ALGI'ya en derin teşekkürlerimi sunarım. Kendisi, sadece akademik hayatımda değil, yaşamım boyunca da ilham alacağım bir rol modelidir.

Yüksek lisans öğrenim hayatım boyunca bilgi birikimleriyle yardımını esirgemeyen saygı değer hocam Prof. Dr. Melek PAMUK ALGI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde ve yüksek lisans hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen bugünlere gelmemde çok büyük emek veren ve fedakârlık yapan çok değerli sevgili babacığım Mahmut SEÇTİ'ye, sevgili anneciğim Kiraz SEÇTİ'ye, canım kardeşim Arifhan SEÇTİ'ye, saygıdeğer abilerim Mustafa Feyzullah SEÇTİ'ye ve Mehmet Hayrullah SEÇTİ'ye teşekkür eder, sonsuz saygı ve hürmetlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasını yürütürken bana her zaman destek olan ve moral veren sevgili arkadaşım Ebrar YİĞİT'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tüm yardımların, samimiyetin ve dostluğun için sana minnettarım.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden Sayın Ömer SONKAYA hocama ve Simge PEKCAN'a, laboratuvarında ve araştırmalarımında desteğini esirgemeyen, güler yüzü ve engin deneyimleriyle her zaman yanımda olan Hülya TAMER, Gülnur ŞAHİN ve Lizge TALAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Destekleri, bu süreci daha anlamlı ve verimli kılmıştır.

Hücre çalışmalarındaki katkılarından dolayı Dönay ÇUNGUR'a ve Münevver DAYAN'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans hayatım boyunca yardımlarını esirgemeyen Biyonanoteknoloji Araştırma Laboratuvarı arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde maddi destek sağlayan TÜBİTAK Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı'na (BİDEB) ve 121Z391 numaralı proje ile maddi destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

Sümeyye SEÇTİ
AKSARAY, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ	1
1.1 Fotodinamik Terapi	3
1.2 Fototermal Terapi	9
1.3 Sonodinamik Terapi	10
1.4 Kimyasal Işıma (Kemilüminesans)	11
1.5 AzaBODIPY ve Fototerapi.....	12
2. KAYNAK ÖZETLERİ	14
2.1 Fototermal Terapi	14
2.2 Fotodinamik Terapi	20
2.3 Sonodinamik Terapi	23
2.4 Fototermal Terapi ve Fotodinamik Terapi.....	24
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	29
3.1 Malzeme.....	29
3.2 3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on (4) Sentezi.....	29
3.3 3-(4- bromofenil)-1-(4-hidroksifenil)-4-nitrobütan-1-on (5) Sentezi	30
3.4 AzaBODIPY (6) Sentezi	31
3.5 (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (4M) Sentezi	32
3.6 3-(4-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)-4-nitrobütan-1-on (5M) Sentezi	32
3.7 AzaBODIPY (6M) Sentezi.....	33
3.8 AzaBODIPY (6) Sentezi	34
3.9 AzaBODIPY (1) Sentezi	35
3.10 AzaBODIPY1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀	35
3.11 Hücre Hatlarının Hazırlanması.....	36
3.12 Karanlık Toksisite Testleri.....	36
3.13 FDT Testleri	37
3.14 Molar Soğurma Katsayıları (ϵ).....	37
3.15 Floresans Kuantum Verimleri (Φ_F)	37
3.16 Fotokararlılık Testleri.....	38
3.17 $^1O_2$ Tuzak Testleri.....	38
3.18 $^1O_2$ Verimlerinin (Φ_Δ) Hesaplanması	38
3.19 Fototermal Testler	39
3.20 Spektrofotometrik Titrasyon İçin Genel Yöntem.....	39
3.21 ROT Belirteci Testleri	39
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	40
4.1 AzaBODIPY 1 Sentezi	40
4.2 AzaBODIPY 6 İçin Fotofiziksel Özellikler	53
4.3 AzaBODIPY 6M İçin Fotofiziksel Özellikler.....	55
4.4 AzaBODIPY 1 İçin Fotofiziksel Özellikler	57
4.5 AzaBODIPY 1 ile Kemilüminesans	59
4.6 AzaBODIPY 1 ile <i>In Vitro</i> Testler	60
4.7 AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ İçin Fotofiziksel Özellikler	61
4.8 Fotodinamik Testler.....	65

4.8.1 AzaBODIPY 6 ile fotodinamik testler	65
4.8.2 AzaBODIPY 6M ile fotodinamik testler.....	67
4.8.3 AzaBODIPY 1 ile fotodinamik testler	67
4.8.4 AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ ile fotodinamik testler	68
4.9 Fototermal Testler	69
4.9.1 AzaBODIPY 6 ile fototermal testler	69
4.9.2 AzaBODIPY 6M ile fototermal testler.....	71
4.9.3 AzaBODIPY 1 ile fototermal testler	72
4.9.4 AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ ile fototermal testler	73
4.10 AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ ile <i>In Vitro</i> FDT ve FTT Testleri	74
4.11 Sonodinamik Testler	76
4.12 AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ ile Multi Terapi Testleri.....	78
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR.....	88
EKLER.....	96
EK A. Şekiller İçin Alınan İzinler	96
ÖZGEÇMİŞ.....	111

YÜKSEK LİSANS TEZİ

IN VITRO MULTİTERAPİ İÇİN AZABODİPY İÇEREN POLİMER NANOPARÇACIKLAR

Sümeyye SEÇTİ

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatih ALGI

ÖZET

Bu tez çalışması kapsamında, kemilüminojenik bir multiterapi ajanı tasarlanmıştır. Bu yenilikçi tasarım, reaktif oksijen türlerine (ROT) karşı duyarlılık gösteren kemilüminesans bir birim ile terapötik özelliklere sahip, fotodinamik terapi, fototermal terapi ve sonodinamik terapi potansiyeline sahip AzaBODİPY iskeletini birleştiren yeni bir bileşiğin (1) geliştirilmesini hedeflemektedir. AzaBODİPY iskeleti, terapötik etkinliği artırması ve tedavi süreçlerinde yüksek performans göstermesi amacıyla bu platformun merkezinde yer almaktadır. Üçlü terapi, kanser hücreleri üzerinde daha yüksek bir terapötik etki sağlamayı amaçlamaktadır. Böylece, tedavi süreçlerinde etkinlik artışı ve hedeflenen hücrelerin yüksek oranda inhibe edilmesi öngörülmüştür.

Hedef AzaBODİPY 1 bileşiği bir dizi sentez basamağı sonucu elde edilmiş ve fotofiziksel özellikleri belirlenmiştir. Takip eden kimyasal testlerle hedef bileşiğin 1 kemilüminojenik, fotodinamik, fototermal ve sonodinamik etkinlikleri belirlenmiştir. Fotofiziksel özelliklerin pH'ya bağlı değişim gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, hedef bileşiğin 1 $^1\text{O}_2$ ve ClO^- ile kimyasal ışıma yaptığı ve kemilüminojenik bir $^1\text{O}_2$ ve ClO^- sensörü olarak işlev görebildiği belirlenmiştir.

Son aşamada ise, hedef AzaBODİPY 1 ile *in vitro* testler yapılabilmesi için AzaBODİPY 1'in nanoformülasyonları üzerinde durulmuştur. Yapılan *in vitro* çalışmalar nanomalzemenin sonodinamik, fotodinamik ve fototermal terapi ve bu terapilerin ikili ve/ya üçlü kombinasyonlarının kanserli hücreler üzerinde son derece etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, kanser tedavisinde kullanılabilecek sonodinamik, fotodinamik ve fototermal terapi potansiyeli yüksek yeni nesil malzemeler elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: AzaBODİPY, Sonodinamik Terapi (SDT), Fotodinamik Terapi (FDT), Fototermal Terapi (FTT), Kemilüminesans, Sensör, Organik Sentez.

Haziran, 2024; 111 sayfa

M.Sc. THESIS

POLYMER NANOPARTICLES CONTAINING AZABODIPY FOR *IN VITRO* MULTITHERAPY

Sümeyye SEÇTİ

Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biotechnology and Molecular Biology

Supervisor: Prof. Dr. Fatih ALGI

ABSTRACT

In this thesis, a chemiluminescent multitherapy agent was designed. This innovative design aims to develop a novel compound (**1**) that combines a chemiluminescent unit sensitive to reactive oxygen species (ROS) with the AzaBODIPY scaffold, which possesses therapeutic properties and potential for photodynamic therapy, photothermal therapy, and sonodynamic therapy. The AzaBODIPY scaffold is central to this platform, enhancing therapeutic efficacy and demonstrating high performance in treatment processes. The triple therapy approach aims to provide a higher therapeutic effect on cancer cells, with the expectation of increased efficacy and significant inhibition of targeted cells during treatment.

The target compound, AzaBODIPY **1**, was obtained through a series of synthesis steps, and its photophysical properties were determined. The chemiluminogenic, photodynamic, photothermal, and sonodynamic activities of the target compound were assessed through subsequent chemical tests. It was found that the photophysical properties were pH-dependent. Additionally, it was determined that the target AzaBODIPY **1** exhibits chemiluminescence in the presence of $^1\text{O}_2$ and ClO^- and function as a chemiluminogenic sensor.

In the final stage, nanoformulation of AzaBODIPY **1** was investigated for *in vitro* tests. *In vitro* studies demonstrated that the nanomaterial is highly effective in sonodynamic, photodynamic and photothermal therapies, as well as in dual and/or triple combinations of these therapies on cancer cells. Consequently, nanomaterials, which hold great promise for sonodynamic, photodynamic and photothermal therapy have been obtained for the treatment of cancer.

Keywords: AzaBODIPY, Sonodynamic Therapy (SDT), Photodynamic Therapy (PDT), Photothermal Therapy (PTT), Chemiluminescence, Sensor, Organic Synthesis.

June, 2024; 111 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. 2022 yılında Türkiye’deki kanser vaka sayısı (URL- 3’den uyarlanmıştır).	1
Şekil 1.2. Işığın dokuda çeşitli dalga boylarına göre izlediği yol (URL 4’den uyarlanmıştır uyarlanmıştır).	3
Şekil 1.3. Tedavi için Finsen tarafından tasarlanan aparat seti (URL 5).....	4
Şekil 1.4. Apoptoz, nekroz, otofaji geçiren hücrelerin morfolojisi ((Chilakamarthi ve Giribabu, 2017)’ den uyarlanmıştır).	5
Şekil 1.5. Fotodinamik terapi mekanizması şematik gösterimi (Tip1 ve Tip2) (Zhuang vd., 2020’ den uyarlanmıştır).	6
Şekil 1.6. Klinikte kullanılan bazı FDT ajanları (Allison vd., 2004).....	7
Şekil 1.7. NIR lazer kullanılarak fototermal işlem sonrasında ısı oluşumunun açıklayıcı bir mekanizmasının şematik gösterimi (((Maheshwari ve Sharma, 2022);(Gao vd., 2021)’ den uyarlanmıştır).....	10
Şekil 1.8. Kimyasal ışık yayımı (URL-6).	12
Şekil 1.9. A) Azadipirometen, B) AzaBODIPY bileşiği.....	12
Şekil 1.10. AzaBODIPY’nin moleküler yapısı ve özellikleri.....	13
Şekil 2.1. Bileşik 7’in moleküler yapısı.....	14
Şekil 2.2. Bileşik 8’in moleküler yapısı.....	14
Şekil 2.3. Bileşik 9’un moleküler yapısı.....	15
Şekil 2.4. Bileşik 10’un moleküler yapısı.....	15
Şekil 2.5. Bileşik 11’in moleküler yapısı.....	16
Şekil 2.6. Bileşik 12- 16’nın moleküler yapısı.....	16
Şekil 2.7. Bileşik 17’nin moleküler yapısı.....	17
Şekil 2.8. Bileşik 18’in moleküler yapısı.....	17
Şekil 2.9. Bileşik 19- 21’nin moleküler yapısı.....	18
Şekil 2.10. Bileşik 22’nin moleküler yapısı.....	18
Şekil 2.11. Bileşik 23’ün moleküler yapısı.....	19
Şekil 2.12. Bileşik 24’ün moleküler yapısı.....	19
Şekil 2.13. Bileşik 25’in moleküler yapısı.....	20
Şekil 2.14. Bileşik 26’nın moleküler yapısı.....	20
Şekil 2.15. Bileşik 27’nin moleküler yapısı.....	21
Şekil 2.16. Bileşik 28’in moleküler yapısı.....	21
Şekil 2.17. Bileşik 29’un moleküler yapısı.....	22
Şekil 2.18. Bileşik 30 ve 31’in moleküler yapısı.....	22
Şekil 2.19. Bileşik 32’nin moleküler yapısı.....	23
Şekil 2.20. Bileşik 33’ün moleküler yapısı.....	23
Şekil 2.21. Bileşik 34’ün moleküler yapısı.....	24
Şekil 2.22. Bileşik 35’in moleküler yapısı.....	25
Şekil 2.23. Bileşik 36’nın moleküler yapısı.....	25
Şekil 2.24. Bileşik 37’nin moleküler yapısı.....	26
Şekil 2.25. Bileşik 38’in moleküler yapısı.....	26
Şekil 2.26. Bileşik 39’un moleküler yapısı.....	27
Şekil 2.27. Bileşik 40- 42’nin moleküler yapısı.....	27
Şekil 2.28. Bileşik 43’ün moleküler yapısı.....	28
Şekil 2.29. Bileşik 44’ün moleküler yapısı.....	28
Şekil 3.1. Bileşik 4’ün sentezi.....	29
Şekil 3.2. Bileşik 5’in sentezi.....	30

Şekil 3.3. Bileşik 6'nın sentezi.....	31
Şekil 3.4. Bileşik 4M'in sentezi.....	32
Şekil 3.5. Bileşik 5M'in sentezi.....	32
Şekil 3.6. Bileşik 6M'in sentezi.....	33
Şekil 3.7. Bileşik 6'nın sentezi.	34
Şekil 3.8. Bileşik 1'in sentezi.	35
Şekil 3.9. Hedef yapı AzaBODIPY 1'in DSPE-mPEG ₂₀₀₀ ile kapsülasyonu: AzaBODIPY1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀	35
Şekil 4.1. AzaBODIPY 1 için genel sentez şeması.....	40
Şekil 4.2. Bileşik 4 sentezi.....	40
Şekil 4.3. Bileşik 4 için ¹ H NMR spektrumu (600 MHz, DMSO-d ₆).....	41
Şekil 4.4. Bileşik 4 için ¹³ C NMR spektrumu (151 MHz, DMSO-d ₆).....	41
Şekil 4.5. Bileşik 4 için HRMS kütle spektrumu.	42
Şekil 4.6. Bileşik 5 sentezi.....	42
Şekil 4.7. Bileşik 5 için ¹ H NMR spektrumu (600 MHz, DMSO-d ₆).....	43
Şekil 4.8. Bileşik 5 için ¹³ C NMR spektrumu (151 MHz, DMSO-d ₆).	43
Şekil 4.9. Bileşik 5 için HRMS kütle spektrumu.....	44
Şekil 4.10. Bileşik 6 sentezi.....	44
Şekil 4.11. AzaBODIPY 6 için ¹ H NMR spektrumu (600 MHz, CH ₃ OD).....	45
Şekil 4.12. AzaBODIPY 6 için HRMS kütle spektrumu.....	45
Şekil 4.13. AzaBODIPY 6M için genel sentez şeması.....	46
Şekil 4.14. Bileşik 4M sentezi.	46
Şekil 4.15. Bileşik 4M için ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆).	47
Şekil 4.16. Bileşik 4M için ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, DMSO-d ₆).	47
Şekil 4.17. Bileşik 4M için HRMS kütle spektrumu.	48
Şekil 4.18. Bileşik 5M sentezi.	48
Şekil 4.19. Bileşik 5M için ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆).....	49
Şekil 4.20. Bileşik 5M için ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, DMSO-d ₆).....	49
Şekil 4.21. Bileşik 5M için HRMS kütle spektrumu.	50
Şekil 4.22. Bileşik 6M sentezi.	50
Şekil 4.23. AzaBODIPY 6M için ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).	51
Şekil 4.24. AzaBODIPY 6M için ¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃).	51
Şekil 4.25. AzaBODIPY 6M için HRMS kütle spektrumu.	52
Şekil 4.26. Bileşik 6 sentezi.....	52
Şekil 4.27. Bileşik 1 sentezi.....	53
Şekil 4.28. AzaBODIPY 1 için MALDI TOF kütle spektrumu.	53
Şekil 4.29. AzaBODIPY 6 için soğurma spektrumu (3.22x10 ⁻⁵ M, CH ₃ OH, $\lambda_{\max}$ = 700 nm).	54
Şekil 4.30. AzaBODIPY 6 için floresans spektrumu (3.22x10 ⁻⁵ M, CH ₃ OH, λ_{ex} = 700 nm, $\lambda_{\max}$ = 735 nm).	54
Şekil 4.31. Beyaz ışığa maruz bırakılan AzaBODIPY 6'nın soğurma spektrumunda zamanla meydana gelen değişimler.	55
Şekil 4.32. AzaBODIPY 6M için soğurma spektrumu (3.22x10 ⁻⁵ M, CH ₂ Cl ₂ , $\lambda_{\max}$ = 700 nm).....	56
Şekil 4.33. AzaBODIPY 6M için floresans spektrumu (3.22x10 ⁻⁵ M, CH ₂ Cl ₂ , λ_{ex} = 700 nm, $\lambda_{\max}$ = 750 nm).	56
Şekil 4.34. Beyaz ışığa maruz bırakılan AzaBODIPY 6M'nin soğurma spektrumunda zamanla meydana gelen değişimler.	57
Şekil 4.35. AzaBODIPY 1 için soğurma spektrumu (1.40x10 ⁻⁵ M, DMSO, $\lambda_{\max}$ = 725 nm).....	58

Şekil 4.36. AzaBODIPY 1 için floresans spektrumu (1.40×10^{-5} M, DMSO, $\lambda_{ex} = 700$ nm, $\lambda_{max} = 760$ nm).	58
Şekil 4.37. Beyaz ışığa maruz bırakılan AzaBODIPY 1'in soğurma spektrumunda zamanla meydana gelen değişimler.	59
Şekil 4.38. AzaBODIPY 1 için çeşitli analitler 1) OH ⁻ , 2) KO ₂ , 3) tBuO ⁻ , 4) tBuOOH, 5) Na ₂ S, 6) KCN, 7) Bu ₄ NBr, 8) Bu ₄ NOH, 9) Bu ₄ NI, 10) Bu ₄ NCl, 11) Bu ₄ PF ₆ , 12) Bu ₄ NF, 13) H ₂ O ₂ , 14) NaN ₃ , 15) ¹ O ₂ , 16) Bu ₄ NOAc, 17) Bu ₄ NH ₂ PO ₄ , 18) NaNO ₂ , 19) ClO ⁻ varlığında kemilüminesans spektrumu (pH:12.0, pH:10.0 $\lambda_{max} = 420$ nm).....	60
Şekil 4.39. Çeşitli konsantrasyonlarda (0.0-75 µg mL ⁻¹) AzaBODIPY 1 ile inkübe edilen A549 hücreleri için canlılık oranları.	61
Şekil 4.40. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ (0,28 mg mL ⁻¹) için soğurma spektrumu (PBS pH:7,4, $\lambda_{max} = 732$ nm)	62
Şekil 4.41. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ (0,28 mg mL ⁻¹) için emisyon spektrumu (PBS, pH:7,4, $\lambda_{ex} = 700$ nm, $\lambda_{max} = 758$ nm).	62
Şekil 4.42. Beyaz ışığa maruz bırakılan AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ ' in soğurma spektrumunda zamanla meydana gelen değişimler.	63
Şekil 4.43. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ için parçacık boyut dağılımı.	63
Şekil 4.44. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ için zeta potansiyel analizi.....	64
Şekil 4.45. Nanomalzemenin AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ TEM görüntüsü.	64
Şekil 4.46. Çeşitli konsantrasyonlarda 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ ile inkübe edilen A) A549 ve B) L929 hücreleri için canlılık oranları.	65
Şekil 4.47. AzaBODIPY 6'nın (3.22×10^{-5} M) DPBF (3.22×10^{-5} M) ile farklı ortam ve pH'larda fotodinamik testleri; A) DMSO ($\Phi_A:0,2421$), B) DMSO + HCl (12M) (1:9, v/v) ($\Phi_A:0,368$), C) DMSO + PBS (pH:7,4) (1:9, v/v) ($\Phi_A:0,1227$), D) DMSO + NaOH (0,05 M) (1:9, v/v) ($\Phi_A:0,1113$), çözeltilerinin ışınlaması süresince kaydedilen soğurma spektrumları.	66
Şekil 4.48. AzaBODIPY 6M (3.22×10^{-5} M) ve DPBF (3.22×10^{-5} M) çözeltisinin (DMSO) ışınlaması süresince kaydedilen soğurma spektrumları.	67
Şekil 4.49. AzaBODIPY 1' in (1.40×10^{-5} M) DPBF (3.22×10^{-5} M) ile farklı ortam ve pH'larda fotodinamik testleri; A) DMSO ($\Phi_A:0,2467$), B) DMSO + HCl (12M) (1:9, v/v) ($\Phi_A:0,3794$), C) DMSO + PBS (pH:7,4) (1:9, v/v) ($\Phi_A:0,1985$), D) DMSO + NaOH (0,05 M) (1:9, v/v) ($\Phi_A:0,1639$), çözeltilerinin ışınlaması süresince kaydedilen soğurma spektrumları.	68
Şekil 4.50. 1@DSPE-mPEG ₂₀₀₀ (0.28 mg mL ⁻¹) ve DPBF (3.22×10^{-5} M) çözeltisinin PBS (%1 oranında CrEL içeren pH 7.4) ışınlaması süresince kaydedilen soğurma spektrumları.	69
Şekil 4.51. A) AzaBODIPY 6'nın (0.0-1.0 mg mL ⁻¹) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer (1.5 W cm^{-2}) ışınlaması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. B) AzaBODIPY 6'nın (0.250 mg mL ⁻¹) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer ($0.5-1.5 \text{ W cm}^{-2}$) ışınlaması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. C) AzaBODIPY 6'nın (0.250 mg mL ⁻¹) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer (1.5 W cm^{-2}) ile fototermal testlerinden elde edilen ısınma-soğuma eğrileri. D) A ve B'de verilen testlerin termal kamera görüntüleri.	70

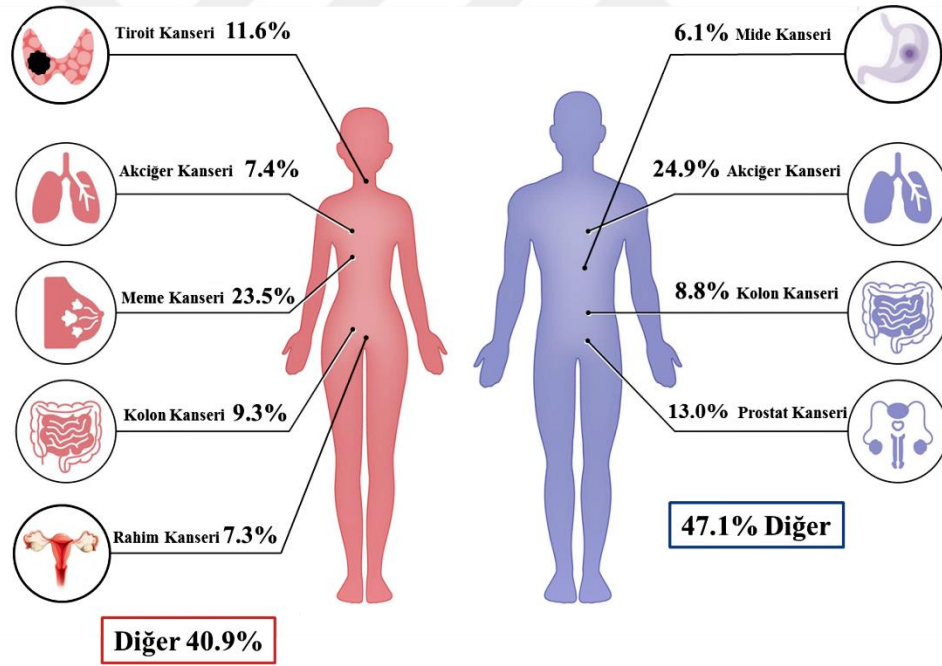
Şekil 4.52. A) AzaBODIPY 6M 'nin (0.0-1.0 mg mL ⁻¹) 808 nm lazer (1.0 W cm ⁻²) ışınlaması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. B) AzaBODIPY 6M 'nin (1.0 mg mL ⁻¹) 808 nm lazer (0.5-1.5 W cm ⁻²) ışınlaması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. C) AzaBODIPY 6M 'nin (0.75 mg mL ⁻¹) 808 nm lazer (1.5 W cm ⁻²) ile fototermal testlerinden elde edilen ısınma-soğuma eğrileri. D) A ve B'de verilen testlerin termal kamera görüntüleri.	71
Şekil 4.53. A) AzaBODIPY 1 'in (0.0-1.0 mg mL ⁻¹) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer (1.5 W cm ⁻²) ışınlaması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. B) AzaBODIPY 1 'in (1.0 mg mL ⁻¹) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer (0.5-1.5 W cm ⁻²) ışınlaması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. C) AzaBODIPY 1 'in (1.0 mg mL ⁻¹) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer (1.5 W cm ⁻²) ile fototermal testlerinden elde edilen ısınma-soğuma eğrileri. D) A ve B'de verilen testlerin termal kamera görüntüleri.	72
Şekil 4.54. A) 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ (0.0-2.0 mg mL ⁻¹) 808 nm lazer (1.5 W cm ⁻²) ışınlaması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. B) 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ (2.0 mg mL ⁻¹) 808 nm lazer (0.5-1.5 W cm ⁻²) ışınlaması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. C) 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ (2,0 mg mL ⁻¹) 808 nm lazer (1.5 W cm ⁻²) sabit tutularak yapılan fototermal testlerden elde edilen ısınma-soğuma eğrileri. D) A ve B' de verilen testler için termal kamera görüntüleri.	74
Şekil 4.55. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile <i>in vitro</i> FTT testlerinden elde edilen hücre canlılık verileri.....	75
Şekil 4.56. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile <i>in vitro</i> FDT testlerinden elde edilen hücre canlılık verileri.....	76
Şekil 4.57. AzaBODIPY 1 'in (1.40x10 ⁻⁵ M) DPBF (3.22x10 ⁻⁵ M) ile farklı ortam ve pH' larda sonodinamik testleri A) DMSO, B) DMSO + HCl (12M) (1:9, v/v), C) DMSO + PBS (pH:7,4) (1:9, v/v), D) DMSO + NaOH (0,05 M) (1:9, v/v) çözeltilerinin ultrases dalgalarıyla etkileşimi süresince kaydedilen soğurma spektrumları.	77
Şekil 4.58. 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ 'nin (0.28 mg mL ⁻¹) ve DPBF (3.22x10 ⁻⁵ M) çözeltilisinin PBS (%1 oranında CrEL içeren pH 7.4) ultrases dalgalarıyla etkileşimi süresince kaydedilen soğurma spektrumları.....	78
Şekil 4.59. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile <i>in vitro</i> dual fototerapi (FDT ve FTT) testlerinden elde edilen hücre canlılık verileri.	79
Şekil 4.60. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile <i>in vitro</i> üçlü terapi (FDT, FTT ve SDT) testlerinden elde edilen hücre canlılık verileri.....	80
Şekil 5.1. AzaBODIPY 1 Genel Sentez Şeması.....	82
Şekil 5.2. AzaBODIPY 6M Genel Sentez Şeması.....	83
Şekil 5.3. Sentezlenen AzaBODIPY 6 ve AzaBODIPY 1 bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri.	84
Şekil 5.4. Multi terapi (FDT, FTT ve SDT) şematik gösterimi (Yue vd., 2019; URL- 4'den uyarlanmıştır).	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

DPBF	1,3-Difenilizobenzofuran
DMSO	Dimetil Sülfoksit
FDT	Fotodinamik Terapi
FTT	Fototermal Terapi
SDT	Sonodinamik Terapi
FD	Foto Duyarlaştırıcı
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
HRMS	Yüksek Çözünürlüklü-Kütle Spektrometresi
MALDİ-TOF MS	Matriks ile Desteklenmiş Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi
MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
PBS	Fosfat Tampon Çözeltilisi
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskobu
UV-VIS	Morötesi ve Görünür Işık Soğurma Spektroskopisi
¹³C NMR	Karbon Çekirdek Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹H NMR	Hidrojen Çekirdek Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹O₂	Singlet oksijen
°C	Santigrat derece
λ	Dalga boyu
λ_{max}	Maksimum soğurma dalga boyu
λ_{exc}	Uyarma dalga boyu

1. GİRİŞ

Kanser, modern tıbbın karşı karşıya olduğu en karmaşık ve zorlu sağlık sorunlarından biridir. Hücrelerin kontrolsüz ve anormal bir şekilde büyümesiyle karakterize edilen bu hastalık, vücudun hemen her organında ve dokusunda ortaya çıkabilme potansiyeline sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, kanser dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olup, 2020 yılında yaklaşık 10 milyon insanın ölümüne sebep olmuştur (URL-1). Kanser, sadece biyolojik bir fenomen olarak değil, aynı zamanda toplumsal, ekonomik ve psikolojik boyutlarıyla da küresel bir sağlık krizi olarak kabul edilmektedir. Türkiye'de de kanser vakalarının durumu da bu küresel eğilimle paralellik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve GLOBOCAN verilerine göre, 2022 yılında Türkiye'de yaklaşık 240.013 kişiye kanser teşhisi konmuştur ve bu hastalığa bağlı olarak 129.672 kişi hayatını kaybetmiştir (URL-2).



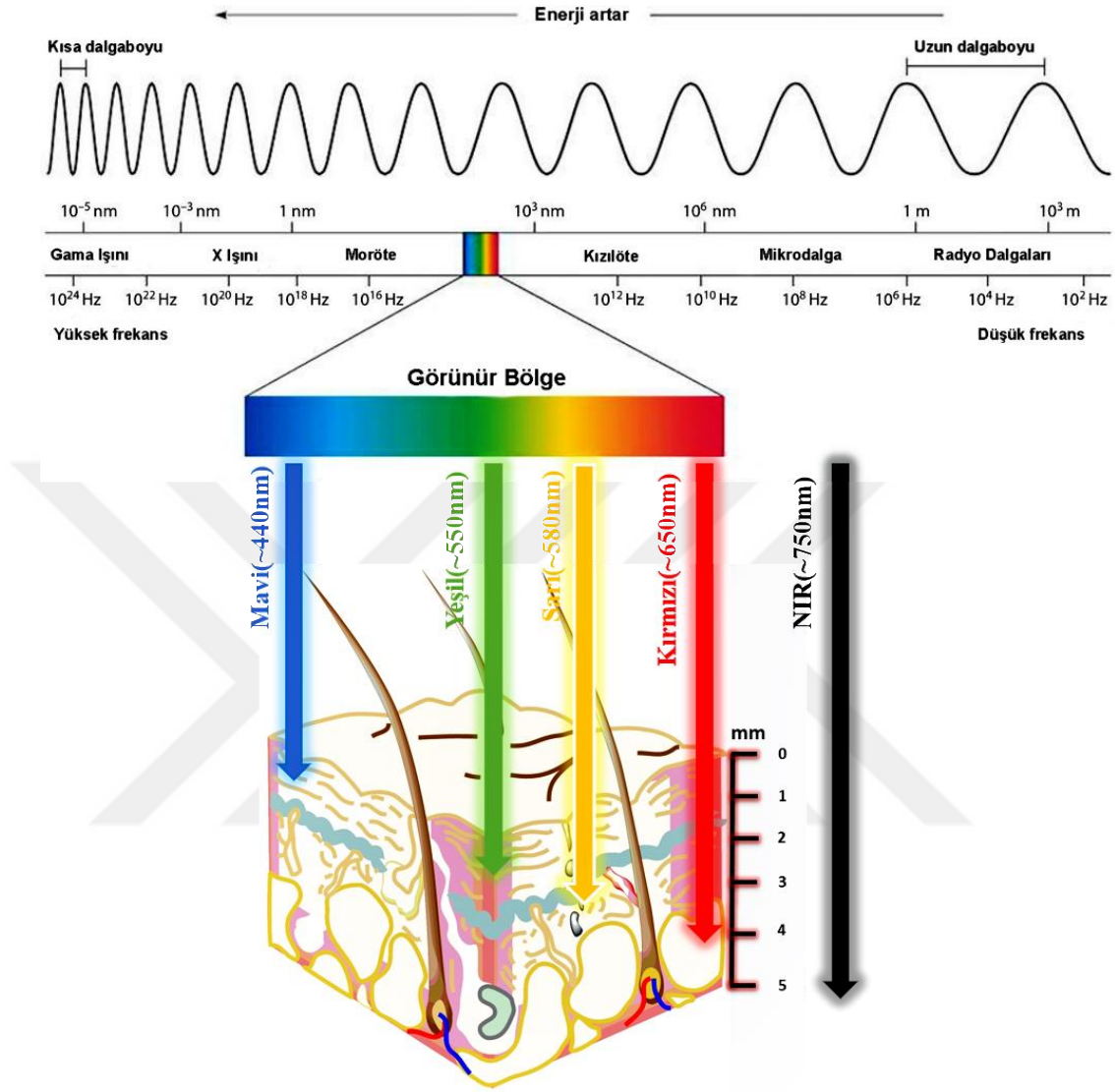
Şekil 1.1. 2022 yılında Türkiye'deki kanser vaka sayısı (URL- 3'den uyarlanmıştır).

Gelişmiş tanı yöntemleri ve tedavi seçeneklerindeki ilerlemelere rağmen, kanserin yaygınlığı ve mortalitesi dünya genelinde artış göstermektedir (Siegel vd., 2018). Bu durum, kanser araştırmalarının ve yenilikçi tedavi yaklaşımlarının önemini daha da artırmaktadır.

Geleneksel kanser tedavileri arasında ameliyat, radyoterapi ve kemoterapi yer alır. Ancak birçok kanser bu yöntemlerle tedavi edilememektedir (Dal Maso vd., 2020). Ayrıca geleneksel tedavilerin ciddi akut ve kronik yan etkileri olabilmekte ve hastaların yaşam kalitesinin düşmesine neden olabilmektedir (Albano vd., 2021). Kanser tedavisi için yeni yöntemlere ve kombinasyonlara ihtiyaç olduğu açıktır. Özellikle fotodinamik terapi (FDT) ve fototermal terapi (FTT) gibi modern tedavi yöntemleri, kanser tedavisinde umut verici gelişmeler olarak öne çıkmaktadır. Hem FTT hem de FDT, kanser hücrelerine zarar vermek için ışık enerjisini kullanır, ancak mekanizmaları farklıdır (Zhou vd., 2020). FDT, ışığa duyarlı moleküllerin uygulanmasını ve ardından etkilenen bölgenin spesifik ışıkla aydınlatılmasını içeren klinik bir kanser tedavi yöntemidir (Pivetta vd., 2021). Işık, reaktif oksijen türleri (ROS) üreten duyarlılaştırıcıları aktive ederek hücre ölümüne ve doku tahribatına yol açar. Hücrelerdeki proteinler ve lipitler tahrip olduğunda, bu süreç sonunda hücre ölümü meydana gelir (Toksoy vd., 2023). FDT, çevredeki sağlıklı dokuya verilen zararı en aza indirirken kanseri etkili bir şekilde tedavi edebilir (Cheng vd., 2014). Buna karşılık FTT, ışık enerjisini ısıya dönüştürmek için fototermal ajanlar (FTA'lar) kullanır ve bu da kanser hücrelerinin doğrudan yok edilmesini sağlar (Cheng vd., 2014).

Tedavi etkinliğine ilişkin olarak öncelikli husus, FTA'nın yakın kızıl ötesi (NIR) bölgesindeki soğurmasıdır. Bunun nedeni, NIR dalga boylarının insan vücudundaki nüfuz derinliğinin değişmesidir. Derin yerleşimli katı tümörler için, FTA'yı aktive etmek ve etkilerini ortaya çıkarmak için NIR'in tümör bölgesine nüfuz etmesi çok önemlidir. Şu anda insan vücudundaki NIR nüfuz derinliği görünür ışıktan yüksektir. NIR'in nüfuzu öncelikle dalga boyuna/frekansa bağlıdır; daha uzun dalga boyları daha derinlere nüfuz eder. Yüksek frekanslı NIR aynı zamanda lazerin çevredeki sağlıklı dokulara zarar verme riskini de artırır (Kaub ve Schmitz, 2023). NIR dalga boyu aralığı temel olarak 650 ila 950 nm arasındaki ilk biyolojik pencere olan NIR-I'i içermektedir; NIR-II, 1000 ila 1700 nm arasındaki ikinci biyolojik pencere; NIR-III, 1600 ila 1870 nm arası ve NIR-IV, 2100'den 2300 nm'ye kadar. FTA'ların çoğu şu anda NIR-I'de yoğunlaşmıştır; NIR-II ise daha derin penetrasyon sunar ve biyolojik görüntüleme, hastalık tanısı ve diğer alanlarda kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır (Su vd., 2021);(Azari vd., 2022). Bununla birlikte, penetrasyon derinliği farklı

dokular arasında farklılık gösterir ve tümörün konumuna göre en uygun NIR dalga boyunun ve karşılık gelen FTA'nın seçilmesini gerektirir.

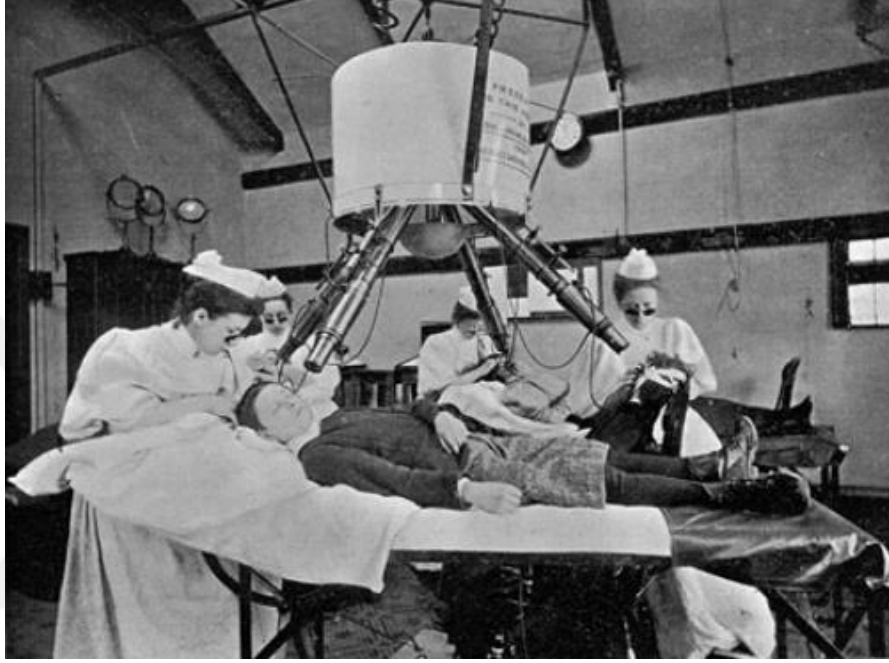


Şekil 1.2. Işığın dokuda çeşitli dalga boylarına göre izlediği yol (URL 4'den uyarlanmıştır).

1.1 Fotodinamik Terapi

Fotodinamik terapi (FDT), invazif olmayan yapısı, yüksek etkinliği ve minimal yan etkileri nedeniyle geleneksel kanser tedavilerine umut verici bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (Zeng vd., 2024). Buna nazaran fotodinamik terapi (FDT) yeni bir terapötik kavram değildir. Işık üç bin yıldan fazla bir süredir terapi olarak kullanılmaktadır. Eski Mısır, Hint ve Çin uygarlıkları, sedef hastalığı, raşitizm, vitiligo ve cilt kanseri gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek için ışığı kullanmışlardır.

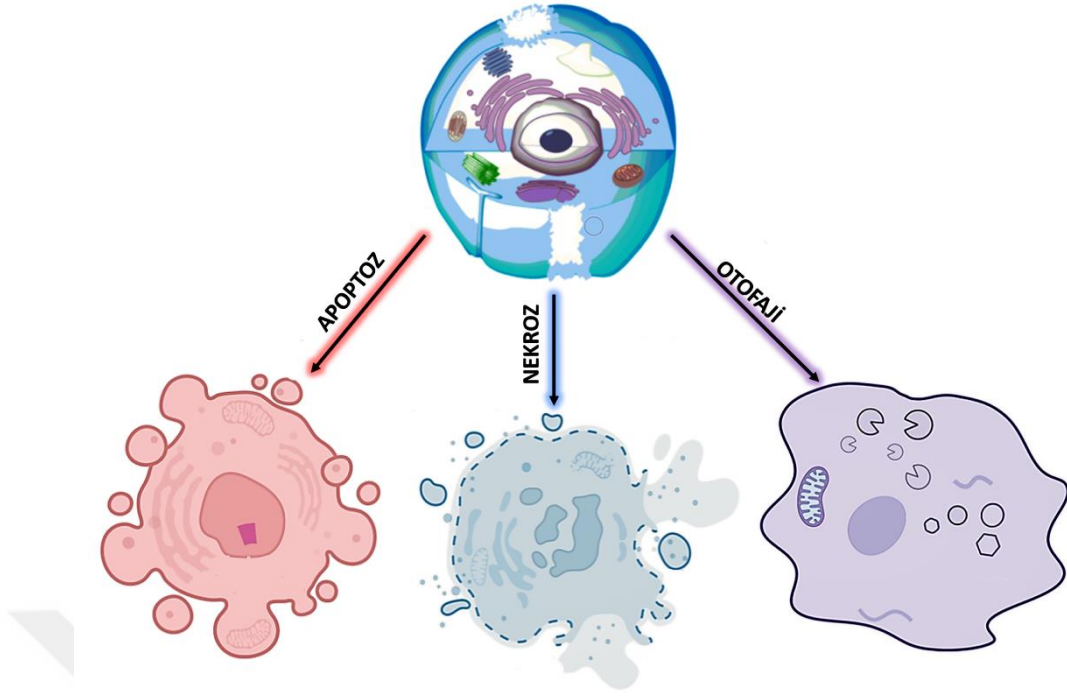
On dokuzuncu yüzyılın sonunda Danimarka'da Niels Finsen, hastalıkları tedavi etmek için 'fototerapi' yi veya ışık kullanımını daha da geliştirdi. Kırmızı ışığa maruz kalmanın çiçek hastalığı püstüllerinin oluşumunu ve akıntısını önlediğini ve bu hastalığın tedavisinde kullanılabileceğini buldu. Bu, modern ışık terapisinin başlangıcıydı ve 1903'te Finsen, keşiflerinden dolayı Nobel Ödülü'ne layık görüldü (Masiera, 2019).



Şekil 1.3. Tedavi için Finsen tarafından tasarlanan aparat seti (URL 5).

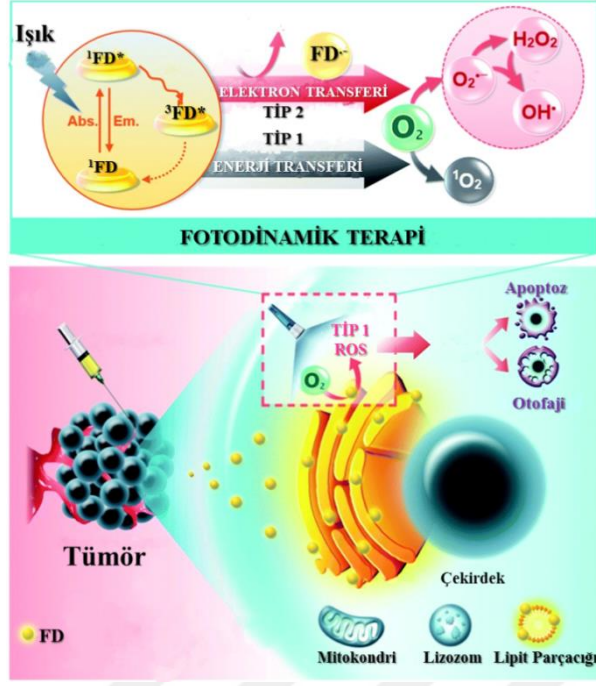
FDT'nin gelişimi 1900 yılında bir Alman tıp öğrencisinin akrinin ve ışığın paramesyum üzerindeki fotodinamik etkisini keşfetmesiyle başladı (Kübler, 2005). Reaktiflerin ve ışığın kombinasyonlarını test etmeye yönelik deneyler, modern fotodinamik tedaviye (FDT) yol açtı.

FDT 3 temel bileşenden oluşur: ışığa duyarlı bir ilaç, ışık ve oksijen (Dougherty vd., 1998); (Dolmans vd., 2003). Fotoduyarlastırıcı, ışığa maruz kaldığında ortamda bulunan moleküler oksijeni reaktif oksijen türlerine dönüştürür (Degirmenci vd., 2021). Bunların hiçbiri tek başına toksik değildir ancak birlikte, reaktif oksijen türlerinin üretilmesiyle sonuçlanan bir fotokimyasal reaksiyonu başlatırlar. İkincisi hızla apoptoz veya nekroz yoluyla hücre ölümüne yol açan önemli toksisiteye neden olabilirler (Agostinis vd., 2011).



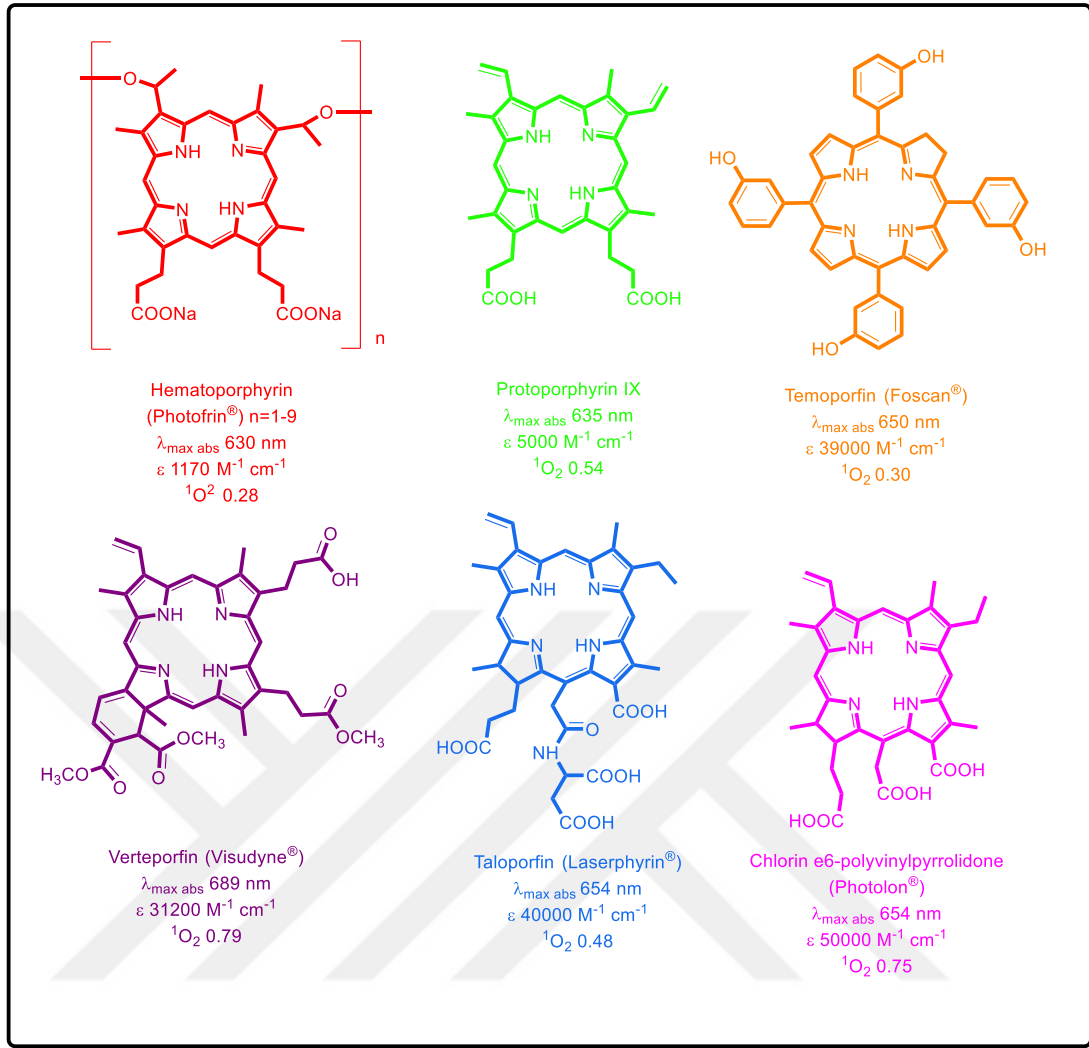
Şekil 1.4. Apoptoz, nekroz, otofaji geçiren hücrelerin morfolojisi ((Chilakamarthi ve Giribabu, 2017)’ den uyarlanmıştır).

Fotofiziksel etki mekanizması olarak, fotoduyarlaştırıcılar temel durumdan uyarılmış singlet hale geçer. Fotoduyarlaştırıcılar, daha sonra sistemler arası geçiş süreciyle uyarılmış triplet duruma geçebilir. Bu uyarılmış durum, lüminesans yayarak temel hale geri dönebilir veya tip I ya da tip II mekanizması ile biyolojik çevre ile etkileşime girerek reaksiyonlar başlatabilir (Dougherty vd., 1998). FDT sırasında biyolojik ortamda, uyarılmış triplet durum ya hücresel substratlarla doğrudan elektron transferi yoluyla reaksiyona girer ve sonunda oksijenli reaktif türler üretir (Tip I reaksiyon), ya da enerjiyi moleküler oksijene aktararak yüksek düzeyde reaktif singlet oksijen ($^1O_2$) oluşumuna neden olur (Tip II reaksiyonu). Singlet oksijen, hücre ve nükleer membranların ana bileşenleri olan doymamış lipidlerle, proteinlerin α amino asitleri (triptofan, histidin, metiyonin) gibi biyolojik moleküllerle reaksiyona girdiğinden en zarar verici tür olarak kabul edilir. Başka bir deyişle, FDT'deki hücre ölümüne iki tür fotokimyasal reaksiyon aracılık eder (Chilakamarthi ve Giribabu, 2017).



Şekil 1.5. Fotodinamik terapi mekanizması şematik gösterimi (Tip1 ve Tip2) ((Zhuang vd., 2020)'den uyarlanmıştır).

Fotoduyarlayıcılar genellikle porfirinler ve porfirin olmayanlar olarak sınıflandırılır. Yıllar içinde, ideal bir ilaç bulmak amacıyla araştırılan bileşikler değişmiştir. Porfirin bazlı fotoduyarlayıcılar ise genellikle birinci, ikinci ve üçüncü nesil olarak sınıflandırılır. Birinci nesil ajan olan hematoporfirin (Hp), 1841 yılında kanın yapısı üzerine yapılan araştırmalar sırasında hemoglobinden izole edilmiştir. Ne yazık ki, bu ilk fotoduyarlayıcı birkaç sınırlama göstermiştir ve bu da daha iyi özelliklere ve daha düşük toksik yan etkilere sahip olan ikinci nesil fotoduyarlayıcıların araştırılmasına yol açmıştır. İkinci nesil fotoduyarlayıcılar, doku penetrasyonunun optimal olduğu 650-800 nm aralığında daha yüksek absorpsiyon gösterir ve kırmızı bölgede birinci nesil bileşiklerden daha yüksek soğurma katsayılarına sahiptir. Bu bileşiklerin dokuda birikmesi zordur, bu nedenle tedavi ilacın verildiği gün içinde gerçekleştirilebilir. Ayrıca, ikinci nesil fotoduyarlayıcılar daha düşük toksisite gösterir, ancak çoğu hâlâ çok hidrofobiktir ve tümör seçiciliği göstermezler.



Şekil 1.6. Klinikte kullanılan bazı FDT ajanları (Allison vd., 2004).

Ancak, bu ajanlar etkin bir şekilde ¹O₂ oluşturabilirken, çabuk ağarmaları FDT'nin etkinliğini düşürmektedir. Klinik olarak onaylanmış porfirin ve klorin tabanlı FDT ajanlarının sentez ve saflaştırma işlemleri oldukça zordur. Bununla birlikte, fizyolojik ve fotofiziksel özelliklerini geliştirmek de zor olabilir. Oksijen, FDT için temel bir bileşendir ve bu nedenle etkili bir FDT için ışık kaynağı ve fotoduyarlaştırıcı üzerinde yoğunlaşmak gerekmektedir. FDT'de etkili ROS üretiminin önemli bir bileşeni, uygun optik ve fotofiziksel özelliklere sahip fotoduyarlaştırıcıdır. İdeal bir duyarlaştırıcının sahip olması gereken birçok özellik vardır (Paszko vd., 2011):

- Doku penetrasyonunun oldukça yüksek olduğu 650 nm ile 850 nm arasında yüksek absorpsiyon (Plaetzer vd., 2009),
- Fotokimyasal reaksiyon için yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip olmalı,
- Kararlı bileşime sahip tek ve saf bir bileşik olmalı,
- Suda çözünür olmalı ve agregat oluşturmamalıdır,
- Hedef dokuya karşı seçici olmalı, güvenli olmalı, yani mutajenik, kanserojen veya alerjik etkiler gibi yan etkilere yol açmamalı,
- Terapötik dozlarda toksik olmamalı ve normal sağlıklı hücrelere zarar vermemelidir,
- Fotosensitiviteyi en aza indirmek için uygulama sonrası metabolizma ve atılımın mümkün olduğu kadar hızlı olması gerekir.
- Ucuz, sentezlenmesi kolay ve ticari olarak temin edilebilir olmalıdır.

FDT, geleneksel kanser tedavilerine göre çeşitli avantajlar sunmaktadır. Birincisi, tedaviye daha az invaziv bir yaklaşım sağlar. İkincisi, yan etkilerin azalması ve direnç mekanizmalarının bulunmaması nedeniyle FDT gerektiği kadar tekrarlanabilir. Üçüncüsü, FDT diğer tedavi yöntemlerini korurken etkinliğini artırarak çeşitli diğer kanser tedavileriyle kolayca sinerji oluşturur. Dördüncüsü, FDT sıklıkla çok az veya hiç yara izi bırakmaz. Son olarak, FDT daha kısa tedavi süreleri sunarak hastanın konforunu bozmaz. Sonuç olarak FDT, çekici ve umut verici bir kanser tedavi yöntemidir (Kim ve Chang, 2023).

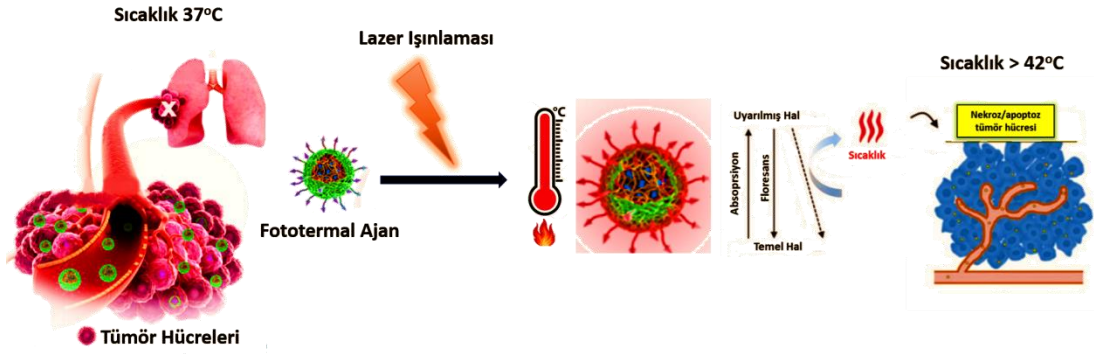
Bu amaçla yapılan araştırmalarda, doku ışık geçirgenliğinin yüksek olduğu uzak kırmızı ve/veya yakın kızıl ötesi (NIR) bölgede absorpsiyon yapabilen ftalosiyanin, siyanin, BODIPY türevleri ve AzaBODIPY gibi boyalar ön plana çıkmaktadır. Ancak ftalosiyanin ve siyanin gibi boyaların sentez ve saflaştırma işlemlerinin zor ve verimsiz olması, yüksek karanlık toksisite göstermeleri, terapötik pencerede düşük absorpsiyon sergilemeleri ve (fizyolojik ve/veya foto) kararlılıklarının düşük olması gibi önemli dezavantajları bulunmaktadır. AzaBODIPY, BODIPY'nin aza türevleri olarak mezokarbon atomunun azotla değiştirilmesiyle elde edilir. Bu yapısal değişiklik, yüksek absorpsiyon katsayısı ve kırmızıya kaymış absorpsiyon özellikleri kazandırır. Bu özellikler, NIR (650-900 nm) bölgesinde etkili absorpsiyon sağlar ve

fotodinamik terapi (FDT) için uygundur (Hu vd., 2024). Bu nedenle, bu tez kapsamında AzaBODIPY boyaları seçilmiştir.

1.2 Fototermal Terapi

Fototermal terapi (FTT), enerjik fotonların ısıya dönüştürüldüğü ve daha sonra klinik olarak hipertermi olarak bilinen bir süreç yoluyla hedef hücrenin yok olmasına neden olan terapötik bir yöntemdir. FDT ve FTT arasındaki en büyük farklardan biri, FTT'nin tümör hücrelerini veya dokuları oksijen olmadan inhibe edebilmesidir. FTT'de NIR (yakın kızılötesi) ve görünür ışık kullanılabilir (Ding vd., 2022).

Fototermal terapi (FTT), yüksek seçiciliği, invaziv olmaması, göz ardı edilebilir ilaç direnci, oksijen bağımsızlığı ve minimal yan etkileri nedeniyle ilgi görmektedir. Fototermal terapi (FTT), kanser hücrelerini öldürmek amacıyla ışığı ısıya dönüştürmek için fototermal ajanları (FTA'lar) kullanır (Yang vd., 2022). Çoğu FTA, derin penetrasyonları ve biyolojik dokulardaki zayıf soğurmaları nedeniyle NIR ışığı tarafından tetiklenir. Şimdiye kadar fototermal tedavi için inorganik malzemeler, polimerler ve organik küçük moleküllü fototermal ajanlar dâhil olmak üzere çeşitli FTA türleri geliştirilmiştir (Lv vd., 2020). Her ne kadar geçiş metali nanopartikülleri, altın nanopartikülleri gibi inorganik nanomateryaller tatmin edici fototermal dönüşüm verimlilikleri (FDE) ve mükemmel foto-stabiliteler göstermiş olsa da, deneysel uygulamadan klinik uygulamaya dönüşümler, zayıf biyobozunurluk ve potansiyel uzun vadeli toksisite nedeniyle engellenmiştir (Jung vd., 2018).



Şekil 1.7. NIR lazer kullanılarak fototerml işlem sonrasında ısı oluşumunun açıklayıcı bir mekanizmasının şematik gösterimi ((Maheshwari ve Sharma, 2022);(Gao vd., 2021)' den uyarlanmıştır).

Yakın kızılötesi (NIR) fonksiyonel boyalar, biyomedikal uygulamalarda benzersiz avantajlar göstermiştir, çünkü biyolojik dokulara nüfus etme konusundaki güçlü yetenekleri ile dikkat çekmektedir (Cao vd., 2024). Son yıllarda, azaborondipirrometen (AzaBODIPY), güçlü NIR soğurması, yüksek soğurma katsayısı ve mükemmel fotostabilitesi ile bilinir, bu özellikleri onun dikkate değer fototerml dönüşüm verimliliğine katkıda bulunur. AzaBODIPY, ışığı etkili bir şekilde soğurarak ısıya dönüştüren verimli bir molekül olarak hareket eder, bu da kanser hücrelerini hedeflemek ve yok etmek için kullanışlıdır (Pinjari vd., 2024). Bu nedenle bu tez kapsamında AzaBODIPY boyaları tercih edilmiştir.

1.3 Sonodinamik Terapi

Fotodinamik terapi (FDT), ışığın hedef dokulara ulaştırılmasını gerektirir; ancak, derin dokularda yer alan tümörlerin konumu nedeniyle bu her zaman mümkün olmayabilir. Sonodinamik terapi (SDT), fotodinamik terapiden (FDT) türetilen yeni ve umut verici noninvazif bir yaklaşım olarak geliştirilmiştir. Umemura ve çalışma arkadaşları, fotosensitif bir ajanın ultrases ile aktive edilebileceğini göstermiştir. Bu ajanın düşük şiddetli ultrases ile uyarıldıktan sonra benzer terapötik etkiler gözlemlenmiştir ve bu alternatif tedavi yöntemi "Sonodinamik Terapi" (SDT) olarak adlandırılmıştır ((Yumita vd., 1990);(Yumita vd., 1996); (Umemura vd., 1996); (Umemura vd., 1990) ; (Umemura vd., 1999)).

Sonodinamik tedavinin en önemli avantajı, biyolojik dokulara fotondan daha iyi nüfuz edebilen düşük frekanslı ultrasesin kullanılmasıdır. Bu özellik, SDT'yi derin dokularda bulunan tümörlerin tedavisinde etkili bir yöntem haline getirmektedir (Chen vd., 2024).

Sonodinamik terapi (SDT), düşük yoğunluklu ultrases ve duyarlılaştırıcı olarak bilinen özel kimyasal ajanların bir kombinasyonunu içeren yeni bir yaklaşımdır. SDT'nin sonodinamik verimliliği temel olarak düşük yoğunluklu ultrases, moleküler oksijen ve sonosensitizer eşzamanlı kombinasyonu yoluyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesine dayanır (Wan vd., 2016). Bu yöntem, ses dalgalarının (ultrason) ve sonosensitizer adı verilen kimyasal ajanların sinerjik etkisini kullanarak kanser hücrelerini hedef alır ve yok eder. SDT'nin temel prensibi, sonosensitizerların ultrases enerjisi ile aktive edilerek reaktif oksijen türleri (ROT) üretmesi üzerine kuruludur. Bu ROT'lar kanser hücrelerinin DNA'sına, proteinlerine ve hücre zarlarına zarar vererek hücre ölümünü tetikler.

SDT'nin birçok avantajı bulunmaktadır. Sonosensitizerların kanser hücrelerinde birikmesi, sağlıklı hücrelerin zarar görme riskini azaltır ve tedavinin etkinliğini artırır. Ayrıca, ultrases enerjisi noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle hastalar için daha az yan etki ve daha hızlı iyileşme süresi sağlar.

SDT, kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi gibi diğer kanser tedavi yöntemleri ile kombine edilerek daha etkili sonuçlar verebilir (Wang vd., 2024). Ancak, uygun sonosensitizerların belirlenmesi ve ultrases dalgalarının doğru bir şekilde hedeflenmesi gibi zorluklar bulunmaktadır. Yanlış hedefleme, sağlıklı dokulara zarar verebilir veya tedavinin etkinliğini azaltabilir (Zhou vd., 2020).

1.4 Kimyasal Işıma (Kemilüminesans)

Kimyasal reaksiyonla ışık üretimi olan kemilüminesans (KL), yüksek hassasiyeti, yüksek lüminesans verimliliği ve basit cihazlarla çalışabilmesi nedeniyle analitik ve biyoteknolojik uygulamalarda, farmasötik analizlerde ve tanı araçlarında kullanılabilmesi nedeniyle yoğun araştırmaların konusu olmuştur. KL'yi indükleyen en yaygın organik bileşikler oksalat esterleri, dioksetanlar ve luminol türevleridir (Atılğan vd., 2009).

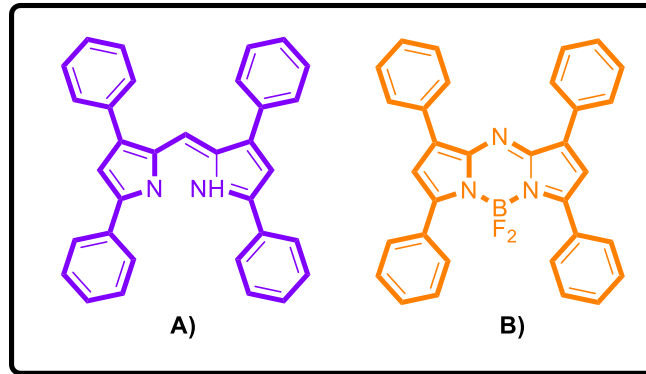
Bunlar arasında, bazik hidrojen peroksit ile muamele edildiğinde KL'yi indükleyen luminol türevleri, analitik kimya, biyoteknoloji, malzeme bilimi ve adli tıp uygulamalarında birçok kullanım alanı bulmuştur ((Asil vd., 2009);(Pamuk Algi vd., 2017) ; (Degirmenci ve Algi, 2017)).



Şekil 1.8. Kimyasal ışık yayımı (URL-6).

1.5 AzaBODIPY ve Fototerapi

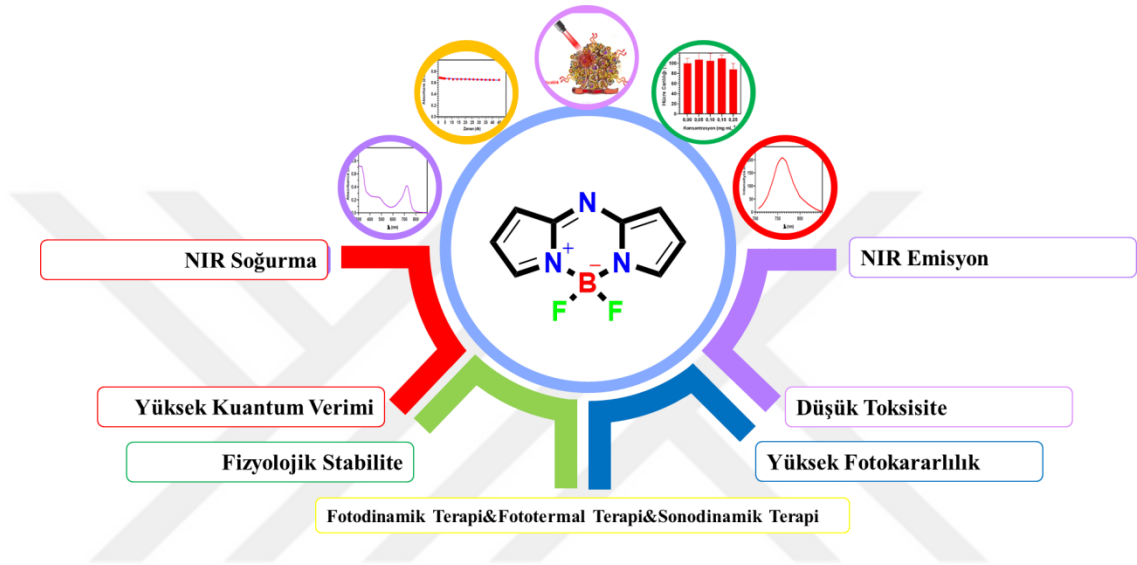
Azadirometen bileşikler ilk defa 1940'larda sentezlenmiştir (Rogers, 1943) (Şekil 1.9 A). AzaBODIPY bileşikler ise ilk kez 1990'ların başlarında yayınlanmıştır (Allik vd., 1994) (Şekil 1.9 B). 2002 yılında O'Shea ve grubunun AzaBODIPY üzerine yaptığı çalışmalar neticesinde bu boyar maddelere olan ilgi artmıştır (Killoran vd., 2002).



Şekil 1.9. A) Azadirometen, B) AzaBODIPY bileşiği.

AzaBODIPY bileşikler; güçlü soğurma, yüksek kuantum verimi, keskin floresans yapmaya eğilimli moleküllerdir. Bulundukları ortamın pH ve polaritesinden çok etkilenmeyen, fizyolojik koşullara karşı oldukça kararlı ve bunun yanı sıra yapılarında yapılacak ufak değişiklikler ile floresans özellikleri kolay bir şekilde

değiştirilebilmektedir (Zhang vd., 2024). AzaBODIPY'lerin çeşitli alanlarda kullanımının genişleyeceği umulmaktadır. Bu alanlar arasında kemosensörler, görüntüleme ajanları, güneş enerjisi malzemeleri, fotokataliz, dönüştürme malzemeleri, lazerler gibi biyomedikal uygulamalar, optoelektronik ve teranostik ajanlar bulunmaktadır. AzaBODIPY'lerin eşzamanlı algılama, görüntüleme veya terapötik özelliklerin kombinasyonu ile daha faydalı platformlar haline gelebileceği öngörülmektedir (Sonkaya vd., 2023).



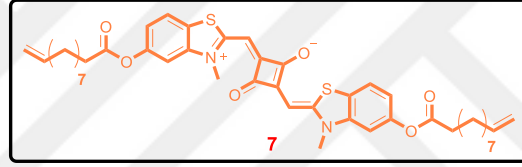
Şekil 1.10. AzaBODIPY'nin moleküler yapısı ve özellikleri.

AzaBODIPY boyaları, çok yönlü yapısal mimarileri, yüksek fotostabiliteleri, mükemmel fotofiziksel özellikleri ve biyotıp ve malzeme bilimindeki uygulamaları nedeniyle büyük ilgi görmüştür (Kaur vd., 2024). AzaBODIPY boyalarına hidrofilik grupların eklenmesi, bu boyaların suda çözünürlüğünü artırırken yüksek floresans verimliliğini korumasını sağlamıştır. Bu özellikleri sayesinde azaBODIPY boyaları, kimyasal sensörler, biyomakromolekül etiketleme, biyogörüntüleme ve fotodinamik terapi gibi sulu sistemlerde çeşitli biyomedikal uygulamalarda başarıyla kullanılmaktadır (Fan vd., 2014). Fonksiyonel boya molekülleri olarak azaborondipirometenler (AzaBODIPY'ler), uzak kırmızıdan yakın kızılötesine (NIR) absorpsiyon/soğurma, yüksek molar soğurma katsayısı ve nispeten fotokararlılıkları gibi mükemmel özelliklerinden dolayı ilgi çekmektedir (Sun vd., 2024).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

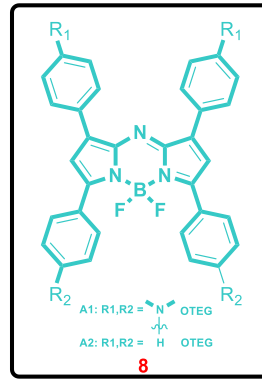
2.1 Fototermal Terapi

Algı ve ekibi, bileşik 7 skuarin yapısının çapraz bağlayıcı özelliğini kullanarak polimerik hidrojel sentezlemişlerdir. Bileşik 7'nin 808 nm'de fototermal terapi (FTT) etkinliği, in vitro deneylerde %70'ten fazla hücre ölümüne neden olarak hipotermi yeteneğini doğrulamıştır. FTT etkinliğini test etmek için, akrilamid monomeri kullanarak 7@PAAm hidrojelini sentezlemişlerdir ve bu hidrojele kemoterapi ilacı MTX yükleyerek ilaç salınım mekanizmasını başarıyla göstermişlerdir. Bu çalışma, skuarin çapraz bağlayıcı mühendisliği ile üretilen polimerik hidrojellerin biyomedikal uygulamalarda umut vaat ettiğini ortaya koymuştur (Pamuk Algi ve Sarıgöl, 2023).



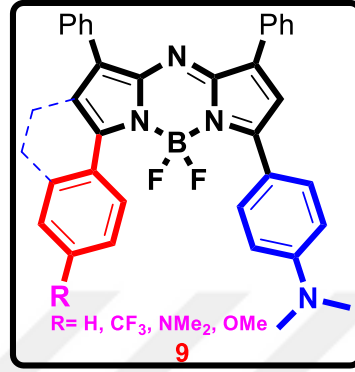
Şekil 2.1. Bileşik 7'in moleküler yapısı.

Xu ve ekibi fotoindüklenmiş elektron transferi (PeT) mekanizmasını kullanarak NIR bölgesinde yüksek fototermal dönüşüm verimliliği sağlayan bir AzaBODIPY temelli NIR boya bileşik 8 sentezlemişlerdir. DSPE-mPEG₅₀₀₀ ile kapsüllenen nanopartiküller, tümörde uzun süre kalıcılık göstermiş ve düşük dozda bile etkili FTT sağladığı bildirilmiştir (Xu vd., 2018).



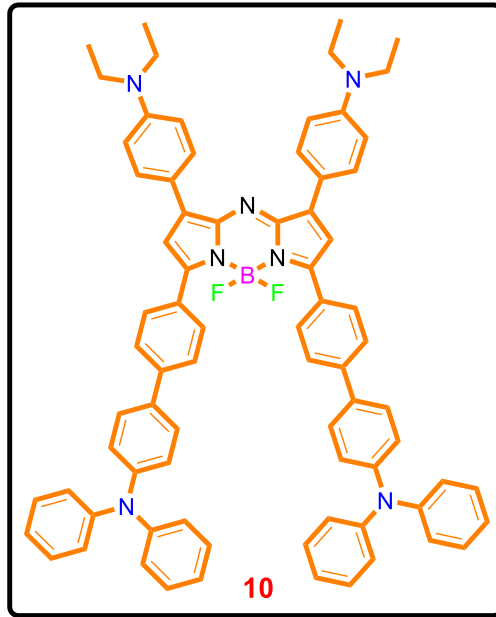
Şekil 2.2. Bileşik 8'in moleküler yapısı.

Li ve ekibi fototermal terapi ajanı olan AzaBODIPY bileşik 9'u sentezlemişlerdir. Çözünürlüğü ve biyouyumluluğu arttırmak için bileşik 9 DSPE-PEG₂₀₀₀ ile kapsüllenmiştir. Bu nanoparçacıklar, fototermal dönüşüm verimleri %49, %49 ve %50 olarak hesaplanmıştır ve kanser hücrelerini yok edebildiği bildirilmiştir (Li vd., 2022).



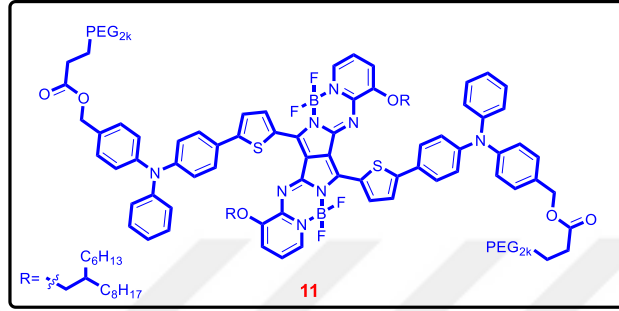
Şekil 2.3. Bileşik 9'un moleküler yapısı.

Yang ve ekibi, AzaBODIPY bileşik 10'u sentezlemişlerdir. Bileşik 10 suda çözünürlük sağlamak için DSPE-PEG₂₀₀₀ ile kapsüllenmiştir. Nanopartikülleri derin doku penetrasyonu iyi fototermal özellikler sergilemiştir. Hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalar, nanopartiküllerinin, NIR-II floresans görüntüleme ve ihmal edilebilir yan etkilerle tümör büyümesinin inhibisyonu için kullanılabileceğini doğrulamıştır (Yang vd., 2022).



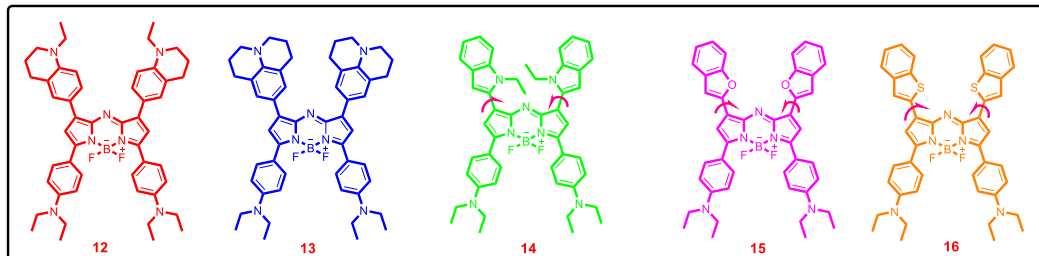
Şekil 2.4. Bileşik 10'un moleküler yapısı.

Bian vd, tümör tedavisinde nanoplatformların geliştirilmesini amaçlamışlar ve pH-duyarlı AzaBODIPY esaslı bileşik **11**'i sentezlenmiştir. Bileşik **11**, dengeli bir NIR-II floresans ve fototermal etki sunmuştur. DSPE-PEG₂₀₀₀ ve DMXAA (vasküler bozucu ajan) ile birleştirilerek bileşik **11**'in nanopartikülleri oluşturulmuştur. Asitli tümör ortamında ester bağlarının parçalanması, DMXAA'nın serbest bırakılmasını ve tümör vasküler bozulma sürecinin izlenmesini sağlamıştır (Bian vd., 2023).



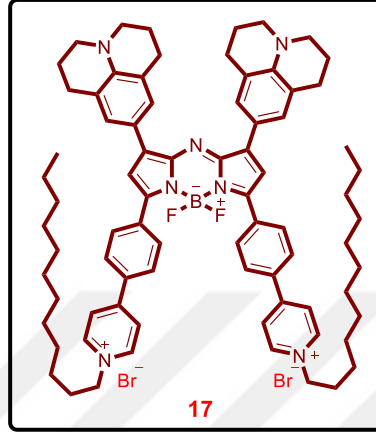
Şekil 2.5. Bileşik **11**'in moleküler yapısı.

Xu ve diğerleri 2021 yılında yapmış oldukları çalışmada AzaBODIPY boyalarından (bileşik **12-16**) türetilen ve DSPE-mPEG₅₀₀₀ ile nanaparçacık haline getirilen (Şekil 2.6) NIR-II malzemeleri incelenmişlerdir. Özellikle, NIR998, yüksek fototermal dönüşüm performansına sahip olduğu belirtilmiştir. Bu nanaparçacıklar, lipozomlarla kapsüllenmiştir ve diğer fototermal ajanlara göre daha iyi stabilite ve dönüşüm yeteneği göstermişlerdir. Özellikle, NIR-II bölgesinde güçlü bir soğurma gösteren AzaBODIPY türevleri, fototermal görüntüleme ve kanser tedavisi gibi alanlarda önemli potansiyele sahiptir. Bu bulgular, AzaBODIPY temelli malzemelerin potansiyel fototermal ajanlar olarak biyolojik uygulamalarda kullanılabileceğini göstermektedir (Xu vd., 2021).



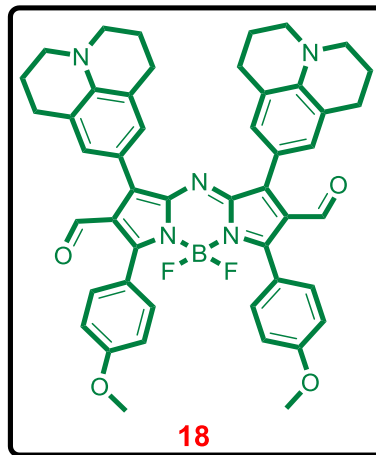
Şekil 2.6. Bileşik **12- 16**'nın moleküler yapısı.

Shi ve ekibi, derin yerleşik tümörlerin etkili fototerapisi için AzaBODIPY tabanlı fototermal ajanı **17**'yi sentezlemişlerdir. Suda çözünür nanopartiküller oluşturmak üzere bir amfifilik matris DSPE-PEG₅₀₀₀ ile kapsüllemişlerdir. Bileşik **17**'nin NIR-II bölgesi de (~1,064 nm) güçlü soğurma yaptığını ve %75'lik ultrayüksek fototermal dönüşüm verimliliğine ulaştığını bildirmişlerdir (Shi vd., 2023).



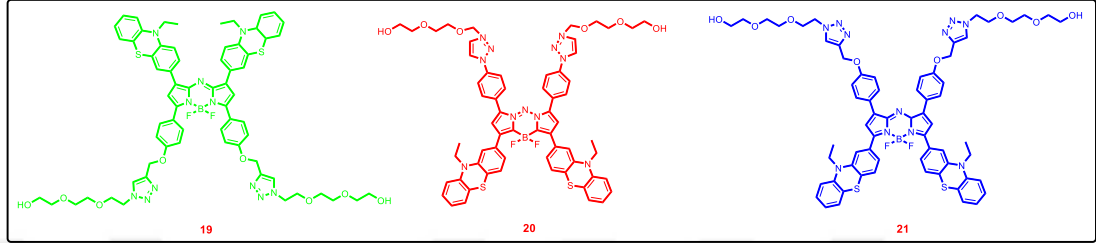
Şekil 2.7. Bileşik **17**'nin moleküler yapısı.

Fang ve arkadaşları, AzaBODIPY **18** ve F127 ile kapsüllenmiş bir nanokompozit geliştirilmiştir. Bu nanokompozit, AzaBODIPY ve termal duyarlı nitrik oksit (NO) vericisini birleştirerek NIR-II bölgede soğurma yapmaktadır. AzaBODIPY, yüksek fototermal dönüşüm verimi ve tümör işaretleme için uygun NIR-II soğurma sağlarken, NO ve düşük sıcaklık FTT'nin osteosarkoma üzerindeki sinerjik etkisi gösterdiği belirlenmiştir (Fang vd., 2023).



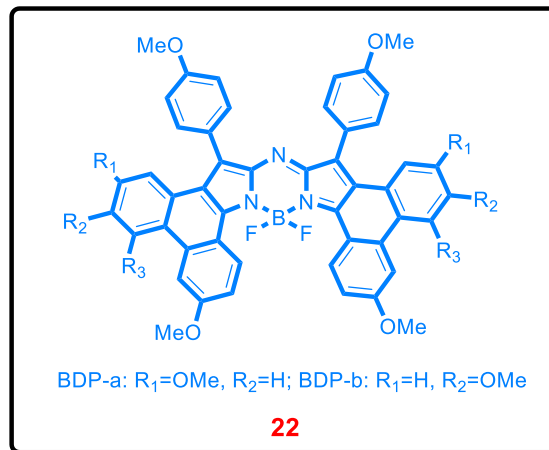
Şekil 2.8. Bileşik **18**'in moleküler yapısı.

Dong ve ekibi, fototermal terapi için üç yeni AzaBODIPY türevi bileşik **19-21** rapor etmişlerdir. Fenotiyazin kullanılarak bu türevlerin fototermal dönüşüm yetenekleri artırılmış ve soğurma bandı kırmızıya kaydırılmıştır. Etilen glikol üniteleri ile DSPE-PEG₅₀₀₀ ile kapsülленerek hidrofiliklik ve biyoyumlulukları artırılmıştır. Elde edilen nanoparçacıklar yüksek fototermal dönüşüm verimliliği ve fotostabilite sergilemiştir. Nanoparçacıklar kanser hücrelerini yok edebilmektedir (Dong vd., 2023).



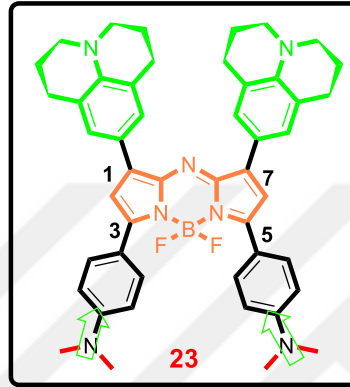
Şekil 2.9. Bileşik **19- 21**'nin moleküler yapısı.

Gug ve ekibi, ultradüşük lazer güç yoğunluğunda fototermal terapinin (FTT) gerçekleştirilmesi üzerinde durmuşlardır. Bu amaçla, fototermal ajanların yüksek fototermal dönüşüm verimliliği ve yakın kızılötesi (NIR) bölgede soğurma yapması gereklidir. AzaBODIPY boyalarının moleküler yüzey elektrostatik potansiyelini manipüle ederek ve F127 polimeri ile kapsülleyerek, ultradüşük güç yoğunluğunda etkili bir tümör tedavisi için değerli bir fototerapötik nano platformun geliştirilmesi için AzaBODIPY **22** sentezlenmiştir (Guo vd., 2024).



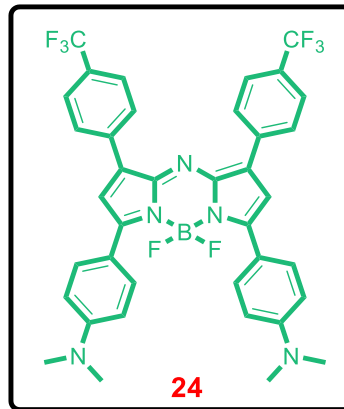
Şekil 2.10. Bileşik **22**'nin moleküler yapısı.

Cao ve ekibi, biyolojik dokuları derinlemesine penetre edebilme yeteneği nedeniyle biyomedikal uygulamalarda önemli olan yakın kızılötesi-II (NIR-II) boya ları üzerine odaklanmıştır. Bu bağlamda, NIR-II AzaBODIPY **23**'ün biyouyumluluğunu ve suda çözünürlüğünü artırmak için DSPE-PEG₂₀₀₀ ile kapsülleyerek nanoparçacıklar geliştirilmiştir. Fototermal etkisinin konsantrasyon ve ışık gücü yoğunluğu ile pozitif bir ilişkisi olduğu, bu da ısı üretiminin kontrol edilebileceğini göstermiştir (Cao vd., 2024).



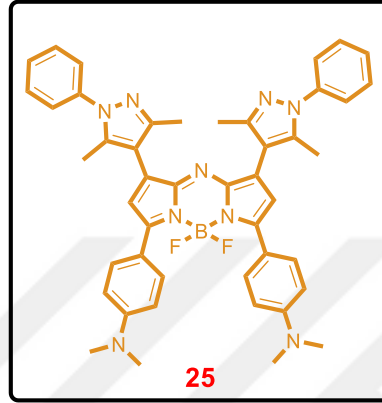
Şekil 2.11. Bileşik **23**'ün moleküler yapısı.

Chansaenpak ve ekibi AzaBODIPY çerçevesine dayalı yeni bir fototermal ajan olan bileşik **24**'ü sentezlemişlerdir. Bu ajan, yakın kızılötesi bölgede geniş bir soğurmaya sahiptir ve düşük polar çözücülerde önemli NIR sinyalleri ürettiği rapor edilmiştir. DSPE-PEG ile nanoparçacık haline getirilerek, iyi fotostabilite ve fototermal yetenek göstermiştir. Bileşik **24** nanoparçacıkları, meme kanseri hücrelerinde etkili bir fototermal terapi sağlamaktadır ve tümör büyümesini ve metastazları önler (Chansaenpak vd., 2024).



Şekil 2.12. Bileşik **24**'ün moleküler yapısı.

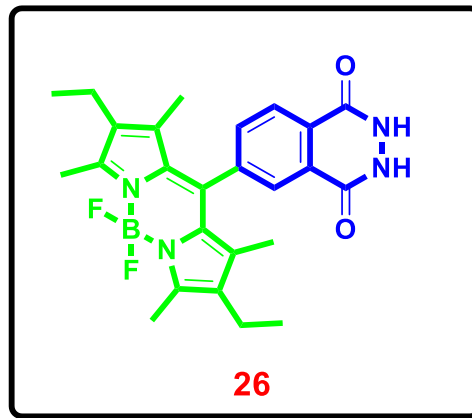
Pewklang ve ekibi, pirazol ile AzaBODIPY birleştirilerek yeni bir fototermal ajan **25** geliştirmiştir. Bileşik **25**, yüksek fotostabiliteye ve etkili fototermal dönüşüm verimliliğine sahiptir. Kanser hücrelerine hızlı bir şekilde nüfuz edebilen bileşik **25**, *in vitro* koşullarda kanser hücrelerini etkin bir şekilde yok ettiği rapor edilmiştir. Ayrıca, bileşik **25**, gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etkinlik göstermiştir (Pewklang vd., 2024).



Şekil 2.13. Bileşik **25**'in moleküler yapısı.

2.2 Fotodinamik Terapi

Değirmenci vd., (2021) BODIPY ve 2,3-dihidroftalazin-1,4-dion birimlerinden oluşan konjugatı incelemişlerdir. Fotofiziksel özellikleri, kemilüminesans tepkileri ve singlet oksijen üretimi açısından karşılaştırmışlardır ve çarpıcı bir şekilde, sonuçlar BODIPY'nin 2,3-dihidroftalazin-1,4-dion iskelesi ile dekorasyonunun singlet oksijen üretimini arttırdığını göstermiştir (Degirmenci vd., 2021).



Şekil 2.14. Bileşik **26**'nın moleküler yapısı.

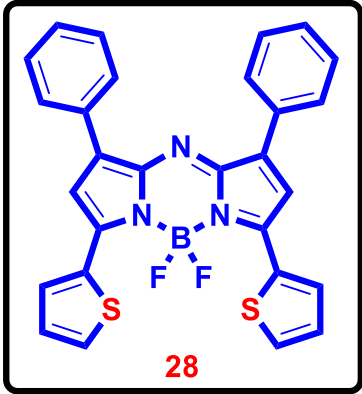
 **27**

Şekil 2.15. Bileşik **27**'nin moleküler yapısı.

Yan ve ekibi, AzaBODIPY **28** tabanlı poli(etilen glikol) ve folik asit (FA DSPE PEG₂₀₀₀) malzemeler sentezlemişlerdir. Bileşik **28** eşzamanlı olarak

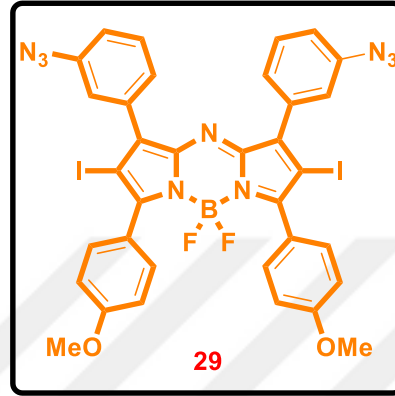
Şekil 2.15. Bileşik 27'nin moleküler yapısı.

uygulamalar için umut verici olduğu rapor edilmiştir (Yan vd., 2016).



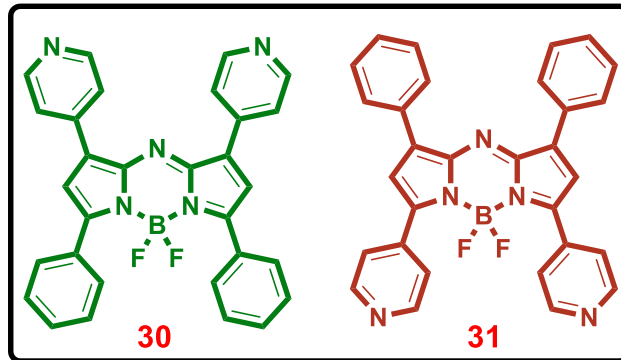
Şekil 2.16. Bileşik 28'in moleküler yapısı.

Treekoon ve arkadaşları, amfifilik poli(etilen glikol)-blok-poli(ϵ -kaprolakton) polimeri (PEG-b-PCL) kullanılarak AzaBODIPY temelli bileşik **29**'u kapsülleyerek nanopartiküller sentezlemişlerdir. Elde edilen nanopartiküller hücrelerdeki hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) tespiti ve NIR ışığına maruz kaldıktan sonra yapılan canlı/ölü hücre canlılık/sitotoksikite testi, nanopartiküllerin fotodinamik terapi (FDT) etkinliğini kanıtlamıştır (Treekoon vd., 2021)



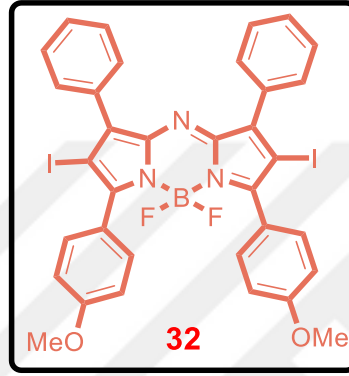
Şekil 2.17. Bileşik **29**'un moleküler yapısı.

Liu ve ekibi AzaBODIPY türevleri **30-31**'i fotodinamik tedavi (FDT) için organik nano-fotoduyarlastırıcılar tasarladılar. Bu çalışmada, ağır atom içermeyen AzaBODIPY boyalarının (bileşik **30** ve bileşik **31**) agregasyonu ile yüksek tekli oksijen ($^1\text{O}_2$) üretim verimliliği (0.85–0.89'a kadar) elde edilmiştir. X-ışını kristalografisi ve teorik hesaplamalar, elektrostatik etkileşimlerin uyarılmış durum özelliklerini dönüştürerek sistemlerarası geçişini artırdığını göstermiştir (Liu vd., 2023).



Şekil 2.18. Bileşik **30** ve **31**'in moleküler yapısı.

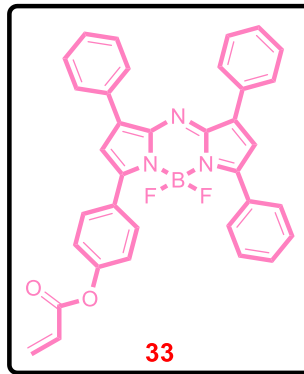
Kampaengsri ve ekibi fotodinamik tedavi (FDT) ve kanabidiol (CBD) sinerjistik kanser tedavisini araştırmışlardır. Bu çalışmada, CBD yağı, AzaBODIPY tabanlı bileşik **32**'yi enkapsüle ederek lipid bazlı nanopartiküller oluşturmuştur. *In vitro* deneylerde, bileşik **32** ve NIR ışıkla ışınlanan HepG₂ hücrelerinde %68 apoptoz indüklenmiş ve antioksidan savunma genlerinin ekspresyonu azaldığı rapor edilmiştir. Bu birleşim, FDT ve CBD'nin birleştirilmesiyle hücresel hasarın artırılabilirliğini ve karaciğer kanseri tedavisi için umut verici bir yaklaşım sunduğunu göstermektedir (Kampaengsri vd., 2024).



Şekil 2.19. Bileşik **32**'nin moleküler yapısı.

2.3 Sonodinamik Terapi

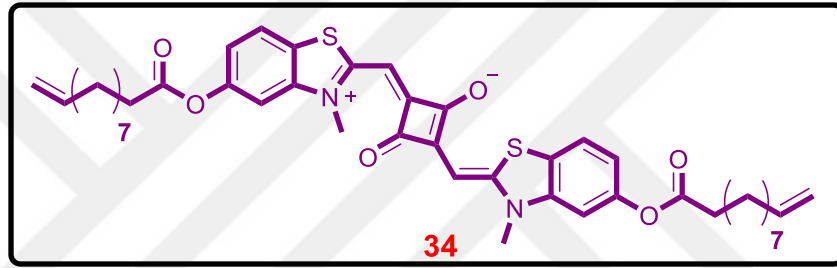
AzaBODIPY ve Sonodinamik Terapi (SDT) üzerine literatürde oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Mevcut literatürde, bu konuyla ilgili yalnızca tek bir çalışma yer almaktadır. Bu çalışma, You ve ekibi, AzaBODIPY **33**'ü DSPE-PEG₂₀₀₀ polimeri ile kapsülleyerek nanopartiküller elde etmiş ve bu nanopartiküllerin sonodinamik tedaviyi teşvik ederek kanser hücresi ölümünü gerçekleştirdiği ve tümör büyümesini baskıladığı belirlenmiştir (You vd., 2022).



Şekil 2.20. Bileşik **33**'ün moleküler yapısı.

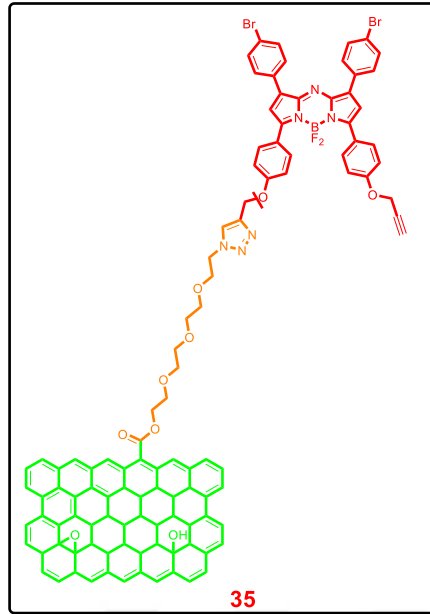
2.4 Fototermal Terapi ve Fotodinamik Terapi

Pamuk Algi ve ekibi, skuarin **34** ve Pluronic F127 temelli nanopartiküller sentezleyip karakterize etmişlerdir. Fototermal ve fotodinamik özelliklere sahip bu nanopartiküller, ışığa duyarlı skuarin bileşiği kullanılarak insan melanom hücrelerinde (SK-MEL 30/An1) test edilmiştir. Bileşik biyoyumlu olup, kırmızı ışık altında fotodinamik terapi ve 808 nm dalga boyunda 1,0 W/cm² yoğunlukta fototermal terapi uygulanmıştır. Bu iki tedavi birleştirildiğinde, hücrelerin %57'si öldürülmüştür. Sonuç olarak, bu nanopartiküllerin melanom hücrelerinde dual terapide kullanılabilecek potansiyel ajanlar olduğu öne sürülmüştür (Pamuk Algi ve Sarıgöl, 2024).



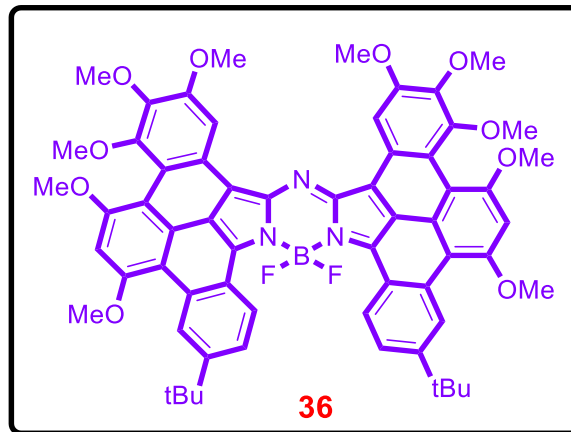
Şekil 2.21. Bileşik **34**'ün moleküler yapısı.

Soylukan tez çalışmasında fotoduyarlastırıcı olarak AzaBODIPY boyasının kullanıldığı nano indirgenmiş grafen oksit tabanlı yeni bir nanoteranostik ajanın AzaBODIPY@NrGO **35** tasarımı, sentez ve karakterizasyonu yapılmıştır. Nano indirgenmiş grafen oksit (NrGO) ve AzaBODIPY fotoduyarlastırıcı boya kovalent olarak bağlanıp elde edilen nano teranostik ajanın hem fotodinamik terapi hem de fototermal terapi yaptığı rapor edilmiştir (Soylukan, 2020).

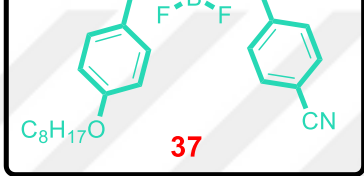


Şekil 2.22. Bileşik **35**'in moleküler yapısı.

Zhang ve ekibi, yeni bir hidrofobik AzaBODIPY **36** ile Pluronic F127 ve PTX birleştirilmiştir. Bu miseller, özellikle 878 nm'de güçlü bir NIR absorpsiyonu ve belirgin bir NIR-II floresans sergilemektedir. Bu özellikleri, onları gerçek zamanlı lenf nodlarını ve tümörleri izlemek için kullanılan bimodal nano-prob olarak değerli kılmaktadır. Ayrıca, 1064 nm lazer altında, tümör büyümesini sinerjik olarak bastırmada etkili oldukları göstermişlerdir (Zhang vd., 2020).

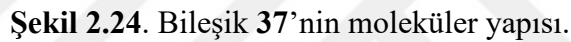


Şekil 2.23. Bileşik **36**'nın moleküler yapısı.

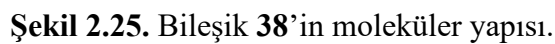


Şekil 2.24. Bileşik **37**'nin moleküler yapısı.

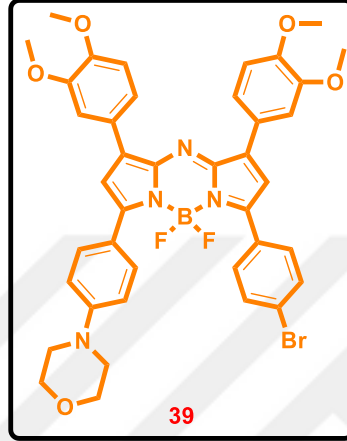
Chen ve ekibi, fotoduyarlastırıcı AzaBODIPY **38**'i tasarlamış ve se Bileşik **38**, polimer matrisi ile kapsüllenerek, hidrofilik nano edilmiştir. Bu nanopartiküller, ışınlama altında yüksek ROS üretir verimlilik sergilemiştir. pH-duyarlı fotodinamik, fototermal ve ker tedavisi sayesinde, nanoparçacıklar tümör büyümesini daha et engellediği bildirilmiştir (Chen vd., 2018).



The chemical structure of compound 38 is a bis-imidazole boron difluoride complex. It features a central boron atom (B) bonded to two fluorine atoms (F) in a bridged configuration. The boron atom is also coordinated to two nitrogen atoms (N) of two imidazole rings. Each imidazole ring is substituted with a 3,4,5-trimethoxyphenyl group (OMe groups at positions 3, 4, and 5) and a 4-cyanophenyl group (CN group at position 4). The structure is labeled with the number 38 in red.

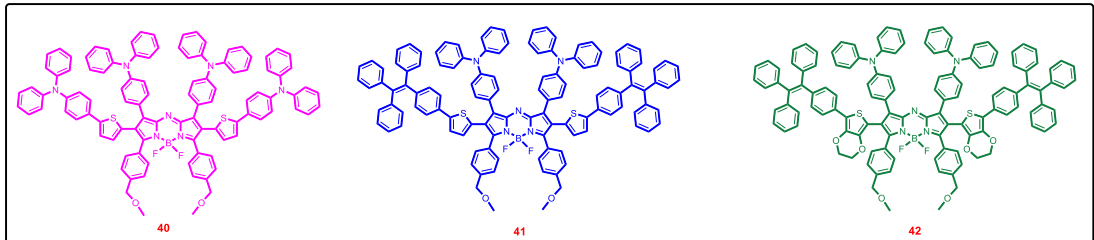


Tang ve ekibi, morfolin içeren ve 730 nm'de maksimum soğurma gösteren bir AzaBODIPY türevi fotoduyarlaştırıcı **39** sentezlenmiştir. Bileşik **39**'un amfifilik polimer DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile kapsüllenen nanopartikülleri, tümör hücrelerinin asidik lizozomlarında birikerek 730 nm lazerle ışınlığında yüksek fototerapi etkinliği göstermiştir. *In vivo* çalışmalar, belirgin bir FDT/FTT sinerjik terapötik etkinlik sağladığını kanıtlamıştır (Tang vd., 2019).



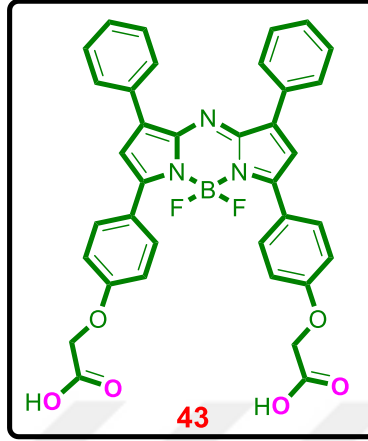
Şekil 2.26. Bileşik **39**'un moleküler yapısı.

Zhang ve ekibi, kanser tedavisinde kullanılabilecek potansiyel fototerapi ajanlarını araştırmıştır. Trifenilamin (TFA) veya tetrafeniletan (TFE) ile konjuge edilmiş üç AzaBODIPY **40-42** (Şekil 2.29) sentezlenmiştir. Bu moleküllerin amfifil polimer DSPE-PEG₂₀₀₀ ile birleştirilmesiyle üç farklı nanopartikül elde edilmiştir. Tek bir lazer (808 nm) ile hem ısı hem de reaktif oksijen türleri (ROS) üretebilme kapasitesine sahip olan bu nanopartiküllerin hücre deneyleri, iyi biyoyumluluk ve yüksek fotodinamik/fototermal sinerjik etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Zhang vd., 2024).



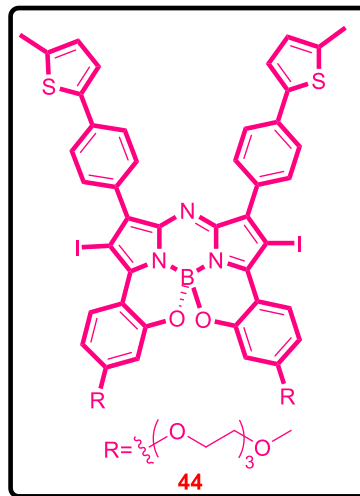
Şekil 2.27. Bileşik **40- 42**'nin moleküler yapısı.

Jin ve ekibi, AzaBODIPY **43** esaslı nanoparçacıklar geliştirmiştir. Bileşik **43** fototermal terapi (FTT) ve fotodinamik terapi (FDT) ile birleştirilmiş kemodinamik terapi (KDT) ile mükemmel anti-tümör etkinliği elde edilmiştir (Jin vd., 2024).



Şekil 2.28. Bileşik **43**'ün moleküler yapısı.

Ağır atom etkisi fotodinamik etkinliği artırırken, floresans sönmüleme ve düşük fototermal dönüşüm verimliliği endişeleri yaratır. Chen ve ekibi, AzaBODIPY'ye iyot atomları ekleyip DSPE-PEG₂₀₀₀ ile kapsülleyerek tekli oksijen kuantum verimi (%64.9), floresans emisyonu ($\Phi = \%0.94$) ve fototermal dönüşüm yeteneği (%33.8) olan bileşik **44**'ü sentezlemişlerdir. Bu yaklaşım, π -konjugasyon yapısını artırarak ve moleküller arası π - π yığılmasını zayıflatarak sinerjik bir fototerapi performansı sergilediği bildirilmiştir (Chen vd., 2024).



Şekil 2.29. Bileşik **44**'ün moleküler yapısı.

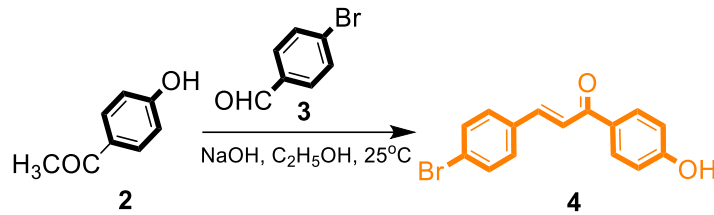
3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Malzeme

Aldich ve Merck firmalarından alınan malzeme ve çözücüler literatürde bilinen yöntemle saflaştırılmıştır (Morrison, 1972).

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK), Merck 0,2 mm silika jel 60 F254 Analitik Alüminyum Plakalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Soğurma spektrumları Varian Cary 50 model UV-Vis emisyon ve floresans ölçümleri ise Varian Cary Eclipse Fluorescence spektrofotometre cihazlarıyla kaydedilmiştir. ¹H NMR (600, 400 veya 300 MHz) ve ¹³C NMR (151, 100 veya 75 MHz) spektrumları Bruker marka FT-NMR cihazları ile kaydedildi. Kütle analizleri ise Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometresi (LC-MS) ThermoScientific marka TSQ Quantum Access Max model, Agilent 6530 Accurate-Mass Yüksek çözünürlüklü-Kütle Spektrometresi (HRMS) ve Bruker microflex LT MALDI-TOF MS cihazları ile kaydedilmiştir. FT-IR analizleri FT-IR (ATR) spektrumları Perkin Elmer marka Spectrum 100 model spektrofotometre ve Bruker marka Vertex 70 model FT-IR (ATR) Numunelerin TEM analizleri FEI TALOS F200S TEM 200 kV model cihaz ile kaydedilmiştir.

3.2 3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on (4) Sentezi

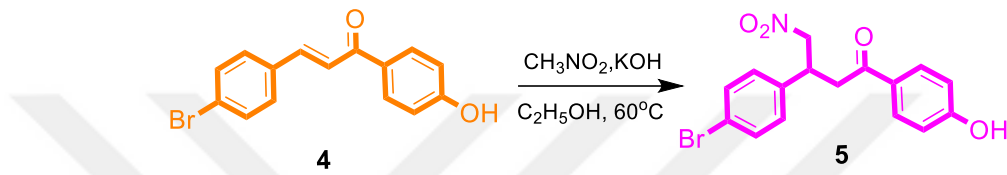


Şekil 3.1. Bileşik 4'ün sentezi.

4-hidroksiasetofenon (2) (662 mg, 4,86 mmol) C₂H₅OH (20 ml) içerisinde çözüldü. Üzerine önce NaOH (1230 mg, 32,42 mmol) sonra 4-Bromobenzaldehyt (3) (1000 mg, 5,404 mmol) damla ilave edildi. Karışım 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından ortama HCl ilave edilerek ürün çöktürüldü. Oluşan katı süzüldü, su ile yıkandı. Sarı katı, % 85 verim, e.n.: 127-132 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): δ 10.42 (bs, 1H), 8.06 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J=15.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=16.0 Hz, 2H), 7.64-7.61 (m, 3H), 6.88 (d, J=9.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 151 MHz) δ

187.45, 162.73, 141.75, 134.64, 132.26, 131.69, 131.32, 131.04, 128.98, 123.38, 115.84. HRMS $C_{15}H_{11}BrO_2$ için hesaplanan: 301.99424 $[M]^+$; ölçülen: 302.99992 $[M+H]^+$. FTIR (cm^{-1}): 3166, 3091, 3023, 2972, 2925, 2850, 2725, 2669, 2552, 2286, 2231, 2100, 1897, 1822, 1678, 1600, 1585, 1512, 1485, 1426, 1400, 1358, 1319, 1277, 1228, 1165, 1127, 1109, 1069, 1030, 1007, 932, 848, 833, 805, 752, 696, 680, 663, 638, 627, 593, 546, 506, 463, 412.

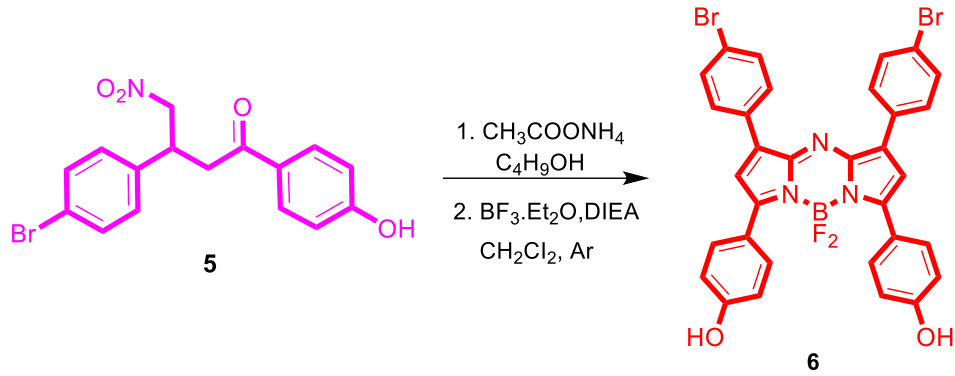
3.3 3-(4- bromofenil)-1-(4-hidroksifenil)-4-nitrobütan-1-on (5) Sentezi



Şekil 3.2. Bileşik 5'in sentezi.

25 mL'lik bir balon içerisine bileşik 4 (180 mg, 0.536 mmol) alındı ve C_2H_5OH (20 ml) içerisinde çözüldü. Üzerine nitrometan (0,575 ml) ve KOH (90,38 mg, 1,61 mmol) ilave edildi. Karışım 24 saat 80 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın çözücüsü döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı. Etil asetat ve saf su ile çekme (3x50 mL) yapıldı. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. % 70 verim, viskoz sıvı. ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz): δ 10.37 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 12.0-5.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 13.0-10.0 Hz, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.43 (d, J =17.0-7.5 Hz, 1H), 3.34 (d, J =17.6-6.6 Hz, 1H). ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 151 MHz): δ 195.64, 162.69, 140.10, 131.73, 130.95, 130.58, 128.40, 120.74, 115.67, 79.87, 40.76, 39.31. HRMS $C_{16}H_{14}BrNO_4$ için hesaplanan: 363.0106 $[M]^+$; ölçülen: 387.9977 $[M+Na]^+$. FTIR (cm^{-1}): 3339, 2967, 2917, 2452, 2286, 1903, 1662, 1600, 1582, 1547, 1514, 1488, 1435, 1413, 1375, 1324, 1272, 1223, 1206, 1166, 1109, 1074, 1010, 978, 916, 884, 823, 759, 729, 713, 685, 636, 587, 545, 449.

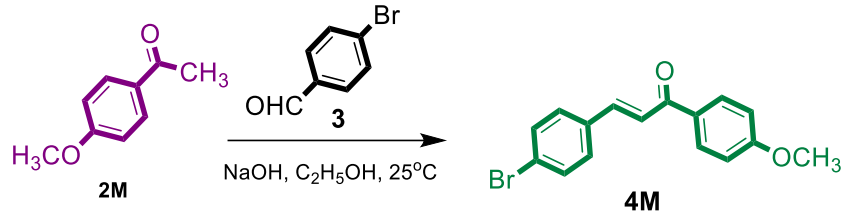
3.4 AzaBODIPY (6) Sentezi



Şekil 3.3. Bileşik 6'nın sentezi.

3-(4-bromofenil)-1-(4-hidroksifenil)-4-nitrobütan-1-on (5) (401 mg, 1 mmol) tek boyunlu 25 mL bir balona alınarak 10 ml bütanol ile çözüldü. Üzerine $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$ (1.53 g, 19 mmol) ilave edilerek 118 °C'de 24 saat süreyle etkileştirildi. 24 saat sonunda başlangıç bileşiklerinin tükendiği İTK ile kontrol edildikten sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen mavi katı ürün su ve etanol ile yıkandı. Elde edilen mavi katı üründen 30 mg alınarak inert atmosfer altında 5 mL kuru diklorometanda çözüldü. Üzerine kuru N, N-Diisopropylethylamine (53,3 μL , 0,4 mmol) eklendi ve karışım buz banyosu yardımı ile 0 °C'ye soğutuldu. Karışıma $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (158,62 μL , 1,125 mmol) damla damla eklendi ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Diklorometan ve su (3x50 mL) ile yapılan çekme işleminin ardından (9:1, diklorometan/metanol ile) silika jel üzerinden kolon kromatografisi yapıldı. Mavi katı, %35 verim, e.n.: 270-273 °C ^1H NMR (CH_3OD , 600 MHz): δ 8.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 2H). HRMS $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{BBBr}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ için hesaplanan: 684.99834 $[\text{M}]^+$; ölçülen: 685.9932 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

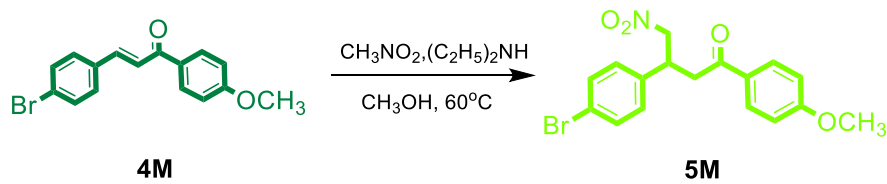
3.5 (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (4M) Sentezi



Şekil 3.4. Bileşik 4M'in sentezi.

4-metoksiasetofenon (2M) (300 mg, 2 mmol) C₂H₅OH (10 ml) içerisinde çözüldü. Üzerine önce NaOH (119 mg, 3 mmol) sonra 4-Bromobenzaldehit (3) (370 mg, 2 mmol) damla damla ilave edildi. Karışım 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan katı süzüldü, soğuk su ile yıkandı. Sarı katı elde edildi, %82 verim, e.n.: 159-161 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.18 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 8.01 (d, J=15.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.87(s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 187.70, 163.90, 142.30, 134.50, 132.30, 131.40, 130.70, 124.30, 123.20, 114.50, 56.00. HRMS C₁₆H₁₃BrO₂ için hesaplanan: 316.00898 [M]⁺; ölçülen: 317.01715 [M+H]⁺. FTIR ATR (cm⁻¹): 3013, 2971, 2939, 2839, 1655, 1601, 1575, 1558, 1509, 1480, 1452, 1414, 1399, 1366, 1311, 1253, 1219, 1172, 1111, 1072, 1018, 1034, 1005, 977, 954, 810, 769, 745, 711, 673, 638.

3.6 3-(4-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)-4-nitrobütan-1-on (5M) Sentezi

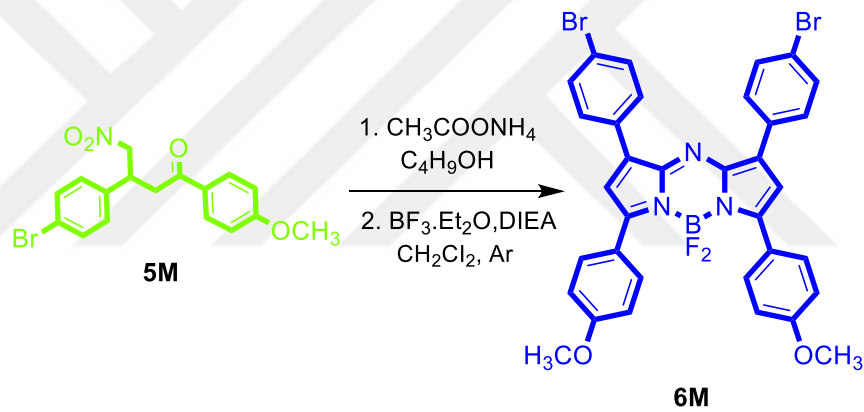


Şekil 3.5. Bileşik 5M'in sentezi.

50 ml'lik bir balon içerisine bileşik 4M (134 mg, 0.422 mmol) alındı ve C₂H₅OH (20 ml) içerisinde çözüldü. Üzerine nitrometan (0.248 mL) ve dietilamin (0.467 mL) ilave edildi. Karışım 24 saat 70 °C' de geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışımın çözücüsü döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı. Diklorometan ve HCl ile çekme (3x50 mL) yapıldı. Organik faz

MgSO₄ üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. %80 verim, renkli viskoz sıvı. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.90 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.00- 4.96 (m, 1H), 4.85 (t, J=11.2 Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.54- 3.43 (m, 2H). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ 196.10, 163.70, 140.00, 131.70, 130.70, 130.60, 129.70, 120.80, 114.30, 79.80, 56.00, 40.90, 39.20. HRMS C₁₇H₁₆BrNO₄ için hesaplanan: 377.02627 [M]⁺; ölçülen: 378.03331 [M+H]⁺. FTIR ATR (cm⁻¹): 2969, 2903, 2837, 1907, 1771, 1733, 1716, 1669, 1652, 1635, 1597, 1574, 1548, 1507, 1488, 1456, 1418, 1374, 1307, 1258, 1231, 1167, 1108, 1073, 1028, 1009, 976, 913, 883, 825, 733, 712, 668, 633.

3.7 AzaBODIPY (6M) Sentezi

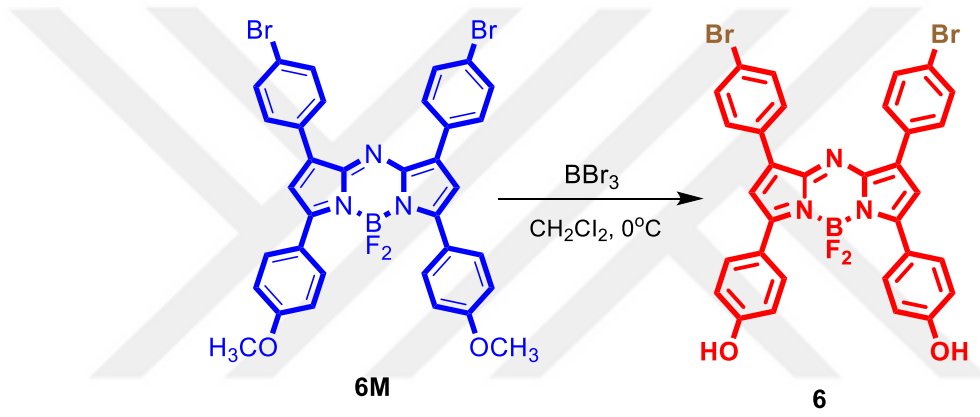


Şekil 3.6. Bileşik 6M'in sentezi.

3-(4-bromofenil)-1-(4-metoksifenil)-4-nitrobutan-1-on (**5M**) (414 mg, 1 mmol) tek boyunlu 50 mL bir balona alınarak 25 mL bütanol ile çözüldü. Üzerine CH₃CO₂NH₄ (3.37 g, 43 mmol) ilave edilerek 118 °C'de 24 saat süreyle etkileştirildi. 24 saat sonunda başlangıç bileşiklerinin tükendiği İTK ile kontrol edildikten sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Elde edilen mavi katı ürün su ve etanol ile yıkandı. Elde edilen mavi katı üründen 73 mg alınarak inert atmosfer altında 20 mL kuru diklorometanda çözüldü. Üzerine kuru N, N-Diisopropylethylamine (195µL, 1.093 mmol) eklendi ve karışım buz banyosu yardımı ile 0 °C' ye soğutuldu. Karışıma BF₃.Et₂O (409 µL, 3.281 mmol) damla damla eklendi ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Diklorometan ve su (3x50 ml) ile yapılan çekme işlemi yapıldı. %88 verim, metalik kırmızı katı elde edildi. ¹H

NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.09 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.04- 7.01 (m, 3H), 3.91(s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 162.10, 158.20, 145.10, 141.60, 131.80, 131.70, 131.28, 130.50, 123.88, 118.70, 114.30, 55.40. HRMS C₃₄H₂₄BBBr₂F₂N₃O₂ için hesaplanan: 715.02759 [M]⁺; ölçülen: 716.03913 [M+H]⁺. FTIR ATR (cm⁻¹): 2923, 2853, 1652, 1600, 1558, 1496, 1471, 1430, 1392, 1305, 1265, 1179, 1088, 1127, 1067, 1027, 1007, 978, 941, 861, 819, 805, 760, 747, 702, 668, 633, 625, 616.

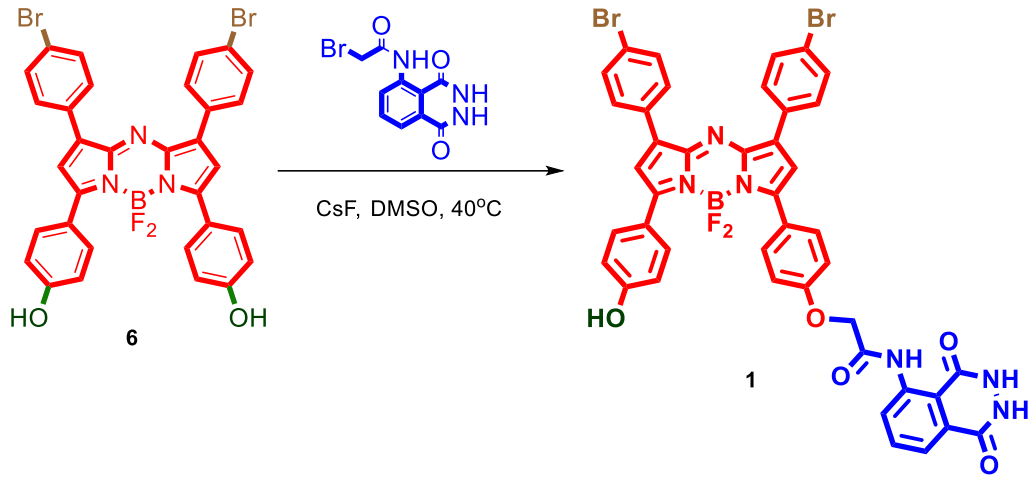
3.8 AzaBODIPY (6) Sentezi



Şekil 3.7. Bileşik 6'nın sentezi.

AzaBODIPY **6M** (80 mg, 0.092 mmol) inert atmosfer altında kuru diklorometan (20 mL) içerisinde çözüldü ve buz banyosu yardımıyla 0 °C'ye soğutuldu. Karışıma BBr₃ (500 µL, 0.5 mmol) damla damla ilave edildi ve reaksiyon aynı sıcaklıkta 1 saat karıştırıldı. Oda sıcaklığına gelen karışım İTK ile **6M** bitene kadar takip edildi. Karışım su ile yıkandı (3x50 ml). Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (7:3, hekzan/etilasetat), %30 verim, koyu yeşil renk katı elde edildi.

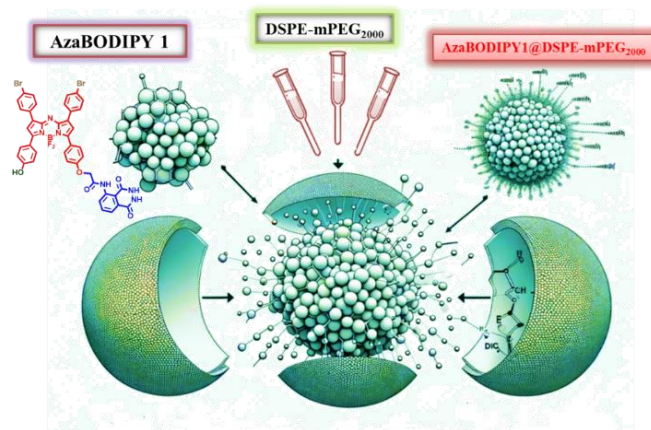
3.9 AzaBODIPY (1) Sentezi



Şekil 3.8. Bileşik 1'in sentezi.

AzaBODIPY 6 (10 mg, 0.014 mmol) DMSO (0,5 mL) ile çözüldü. Karışıma argon atmosferi altında önce CsF (10.93 mg, 0.073 mmol) sonra kemilüminesans ünitesi (3.94 mg, 0.013 mmol) damla damla ilave edildi. Karışım 20 dakika boyunca 40 °C'de karıştırıldıktan sonra reaksiyon sonlandırıldı ve üzerine doymuş amonyum klorür çözeltisi eklendi. Çöken yeşil katı yıkandı ve vakum altında kurutuldu: %39 verim. MALDI-TOFF MS $C_{42}H_{27}BB_r_2F_2N_6O_5$ için hesaplanan: 904.329 $[M]^+$; ölçülen: 904.020 $[M]^+$, 927.549 $[M+Na]^+$.

3.10 AzaBODIPY1@DSPE-mPEG₂₀₀₀



Şekil 3.9. Hedef yapı AzaBODIPY 1'in DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile kapsülasyonu: AzaBODIPY1@DSPE-mPEG₂₀₀₀.

AzaBODIPY 1 (1 mg, 0.0011 mmol) ve DSPE-mPEG₂₀₀₀ (5 mg, 0.0017 mmol) 1 mL DMSO ile çözüldü. Karışım 2,5 mL deiyonize su içerisine damla damla eklendi. Karanlıkta oda sıcaklığında bir gün boyunca karıştırıldıktan sonra diyaliz edilerek saflaştırılan ürün liyofilize edildi.

3.11 Hücre Hatlarının Hazırlanması

Hücre hazırlama işlemleri steril bir ortamda laminar akım dolabında gerçekleştirilmiştir, bu süreç literatürde tanımlanan prosedürlerle uyumludur (Bonifacino vd., 2001). Çalışmada A549 ve L929 (ATCC® CRL-6364™) (fibroblast) hücre hatları kullanılmıştır. Bu hücreler, ticari kaynaklardan (ATCC® veya ŞAP Enstitüsü gibi kuruluşlar aracılığıyla) tedarik edilmiş ve hücre kültür kaplarında türlerine özgü besiyeri içeren ortamlarda 37°C ve %5 CO₂'de inkübe edilmiştir. Hücrelerin konfluens oranı %70-80'e ulaştığında, tripsinizasyon işlemleri gerçekleştirilerek pasajlar elde edilmiştir. Analizlere dayanarak belirlenen kuyucuklu plakalara uygun hücre yoğunluklarında ekim yapılarak hücreler deneylere hazır hale getirilmiştir.

3.12 Karanlık Toksisite Testleri

Hücreler 96 kuyucuklu plakalara ekilerek logaritmik evreye geldiklerinde belirlenen derişim aralıklarında malzemelerle inkübe edilmiş ve testlere göre kırmızı ışığa (FDT), ultra ses dalgalarına (SDT), kırmızı ışık ve ultrases dalgalarına (SFDT) eş zamanlı olarak ve 808 nm lazere maruz bırakılarak ışınlanmıştır. İşlem sonunda hücreler tekrar inkübasyona bırakılmıştır (24 saat). İnkübasyon süresi sonunda (24 saat) besiyeri ortamdan uzaklaştırılmış ve kuyucuklara taze besiyeri konularak ve üzerine MTT solüsyonundan (20 µL) eklendi. Üç saat 37 °C'de inkübasyon sonunda besiyeri uzaklaştırıldı ve DMSO eklendi. Mikroplaka okuyucuda absorbans değerleri okunarak yüzde canlılık hesaplandı. Hücre canlılığı $R_v = ((A_1 - A_0) / (A_2 - A_0)) \times 100\%$ formülü ile hesaplandı. R_v hücre canlılığı, A_0 blank kontrol grubunun soğurması, A_1 deneysel grubun soğurması, A_2 kontrol grubunun soğurması (Siddiqa vd., 2019); (Xie vd., 2021)

3.13 FDT Testleri

Fotodinamik terapi etkinliğinin en önemli göstergelerinden biri Reaktif Oksijen Türleri (ROT) üretimidir. Sentezlenen AzaBODIPY 12, AzaBODIPY 12M, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'in ROT üretebilme kapasitesini tespit etmek amacıyla, literatürde yaygın olarak kullanılan tuzak moleküllerden 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) seçilmiştir. FDT etkinliklerini belirlemek amacıyla, AzaBODIPY 12, AzaBODIPY 12M ve AzaBODIPY 1 içeren çözeltiler çeşitli zaman dilimlerinde ışığa maruz bırakılmış ve bu süreçte çözeltilerin absorbans spektrumları kaydedilmiştir. Spektrumlarda meydana gelen değişiklikler, fotoduyarlayıcı etkinliklerin belirlenmesinde kullanılmıştır.

3.14 Molar Soğurma Katsayıları (ϵ)

AzaBODIPY 12, AzaBODIPY 12M, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ beş farklı derişimde (10^{-2} M, 10^{-3} M, 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M) hazırlanan çözeltilerinin soğurma spektrumları kaydedildi. Elde edilen veriler üzerinden Beer-Lambert formülüne göre yapılan hesaplamalar sonucunda ortalama ϵ değerleri belirlendi.

3.15 Floresans Kuantum Verimleri (Φ_F)

AzaBODIPY 12, AzaBODIPY 12M, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ floresans kuantum verimleri çinko ftalosiyanın standart alınarak şu formüle göre hesaplandı (Ogunsipe vd., 2004).

$$\Phi_x(\lambda) = \Phi_{st}(\lambda) \times F_x/F_{st} \times A_{st}(\lambda)/A_x(\lambda) \times n_x^2/n_{st}^2$$

Burada Φ_F floresan kuantum verimi, A: uyarma dalga boyuna karşılık gelen absorbans, F: düzeltilmiş emisyon dalga fonksiyonu altında kalan alan, n: çözücünün refraktif indeksi, st: standart ve x: numunedir.

3.16 Fotokararlılık Testleri

1.10^{-3} M konsantrasyonunda hazırlanan AzaBODIPY 12, AzaBODIPY 12M, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ stok çözeltileri beyaz ışık altında bırakıldı ve belirli zaman aralıklarında absorbans spektrumları kaydedildi. Absorbans spektrumlarında gözlenen değişiklikler, AzaBODIPY 12, AzaBODIPY 12M, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'in fotokararlılıklarını belirlemek için kullanıldı. Elde edilen sonuçlar, bu bileşiklerin fotokararlılık sergilediklerini ortaya koydu.

3.17 ¹O₂ Tuzak Testleri

Belirlenen derişimde hazırlanan bileşiklerin çözeltilerine tuzak molekül (DPBF) ilave edilmiştir. Çözeltinin başlangıçta karanlık ortamda soğurma spektrumları kaydedilmiş ve sonra çözelti kırmızı ışığa (FDT), ultra ses dalgalarına (SDT) veya kırmızı ışık ve ultrases dalgalarına (SFDT) eş zamanlı olarak maruz bırakılarak verilen sürelerde soğurma spektrumları ölçülmüştür. Spektrumda meydana gelen değişiklikler kaydedilerek terapötik etkinlikleri belirlenmiştir.

3.18 ¹O₂ Verimlerinin (Φ_{Δ}) Hesaplanması

¹O₂ kuantum verimi (Φ_{Δ}) hesaplamalarında standart olarak metilen mavisi (MB, (Φ_{Δ} : 0.52) kullanıldı ve AzaBODIPY 12, AzaBODIPY 12M, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ (Φ_{Δ}) değerleri, aşağıda verilen denklem kullanılarak literatüre göre bağıl yöntemle hesaplandı (Arunkumar vd., 2007) ; (Ramaiah vd., 1997).

$$\Phi_{\Delta(x)} = \Phi_{\Delta(st)} \times (S_x/S_{st}) \times (F_{std}/F_x)$$

Burada Φ_{Δ} singlet oksijen kuantum verimini, S: DPBF soğurma spektrumunda zamana bağılı meydana gelen azalma grafiğinden elde edilen eğimleri, uyarma dalga boyuna karşılık gelen absorbansı, F: 1.10^{-A} (A uyarma dalgaboyundaki absorbans)

olarak ifade edilen soğurma düzeltme faktörünü, s: standardı ve x: numuneyi temsil etmektedir.

3.19 Fototermal Testler

Bileşiklerin belirtilen derişimlerde hazırlanan çözeltileri 808 nm lazer ışınlanmış ve zamanla sıcaklıkta meydana gelen değişimler gerçek zamanlı olarak termal kamera yardımı ile görüntülenip kaydedilmiştir.

3.20 Spektrofotometrik Titrasyon İçin Genel Yöntem

Titrasyon deneyleri, 25 °C’de çözücü içerisinde yapılmıştır. Tüm deneylerde bileşiklerin derişimleri sabit tutularak, analit çözeltilerinin (H^+ , OH^- , ROT vd.) belirli sitokiyometrik oranlarda eklenmesi sonucu değişim gözlenmeyen orana kadar devam edilmiştir. Bileşiklerin ROT seçiciliklerinin belirlenmesi için PBS, fosfat, karbonat-bikarbonat gibi tampon çözeltilerin yanı sıra bazik ortamlar kullanılmıştır. Bileşikler DMSO gibi organik çözücü ve/ya Cremophor EL (CrEL, %0.5-5.0) gibi taşıyıcılar içeren tampon çözelti içinde çözülmüştür.

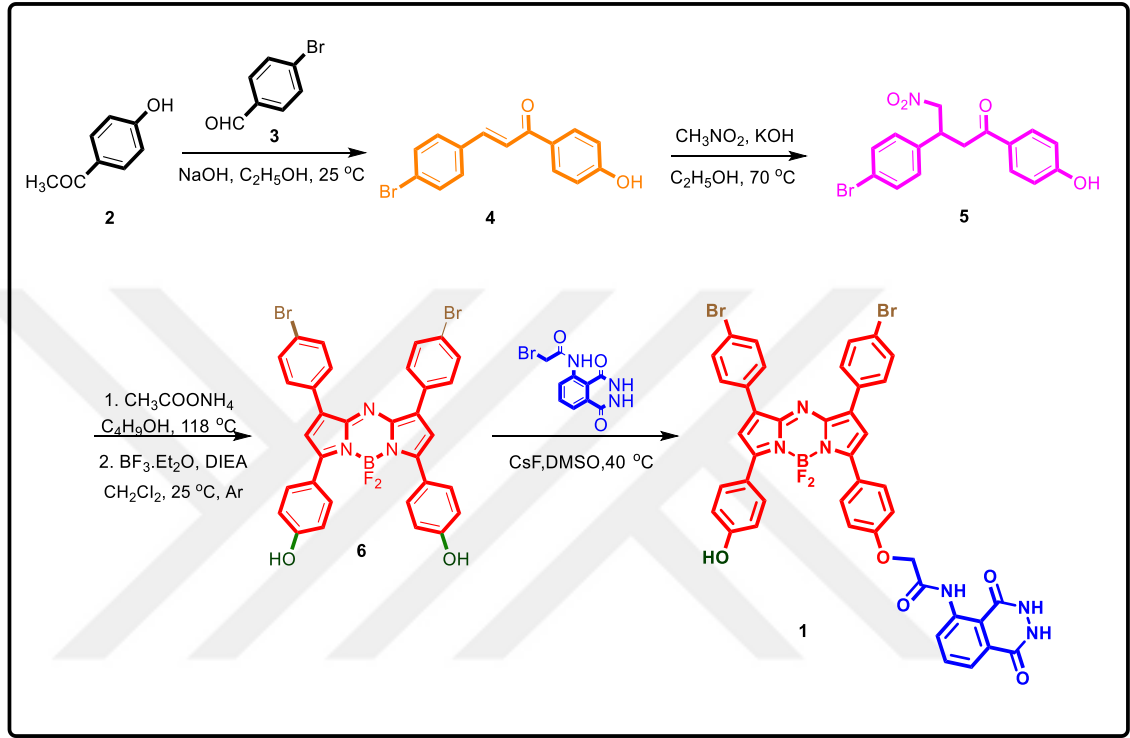
3.21 ROT Belirteci Testleri

PBS, karbonat-bikarbonat vb tamponlar içerisinde çözülen hedef yapılar üzerine ROT vd. analitler ayrı ayrı ilave edilerek bilinen spektroskopik yöntemlerle yapılmıştır. Hidrojen peroksit (%30), t-butil hidroperoksit (TBHP, %70), sodyumhipoklorit (%5), KO_2 gibi ROT ticari olup satın alınarak direk kullanılmıştır. Hidroksil radikali ($\cdot OH$) ve t-butoksi radikali ($\cdot OtBu$); sırasıyla H_2O_2 ve TBHP’nin Fe^{2+} ile; $^1O_2$ ise H_2O_2 ile NaOCl’nin tepkimelerinden elde edilmiştir. Diğer tüm analitler ticari olarak temin edilmiş olup belirtilen derişimlerde çözeltileri hazırlanarak direk kullanılmıştır.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

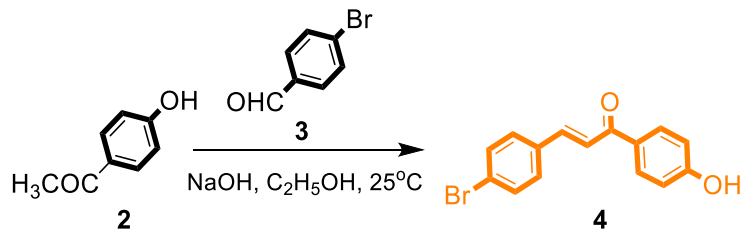
4.1 AzaBODIPY 1 Sentezi

AzaBODIPY 1 sentezi için aşağıda verilen 4 kademeli sentez yolağı geliştirilmiştir.

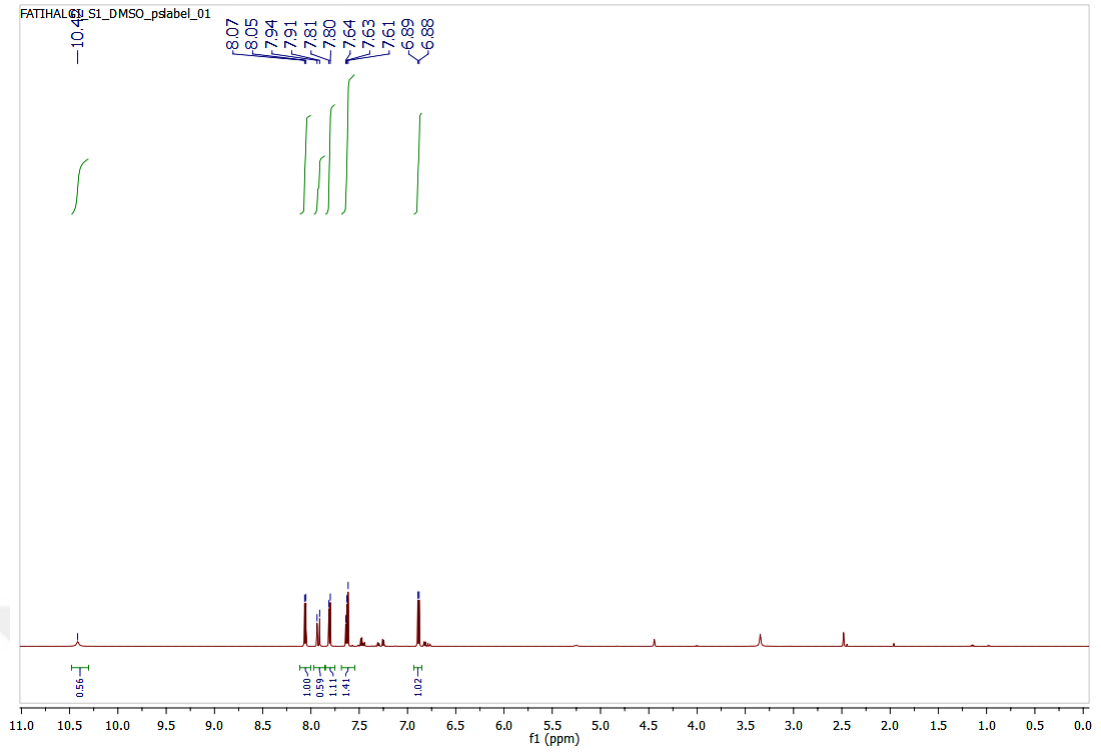


Şekil 4.1. AzaBODIPY 1 için genel sentez şeması.

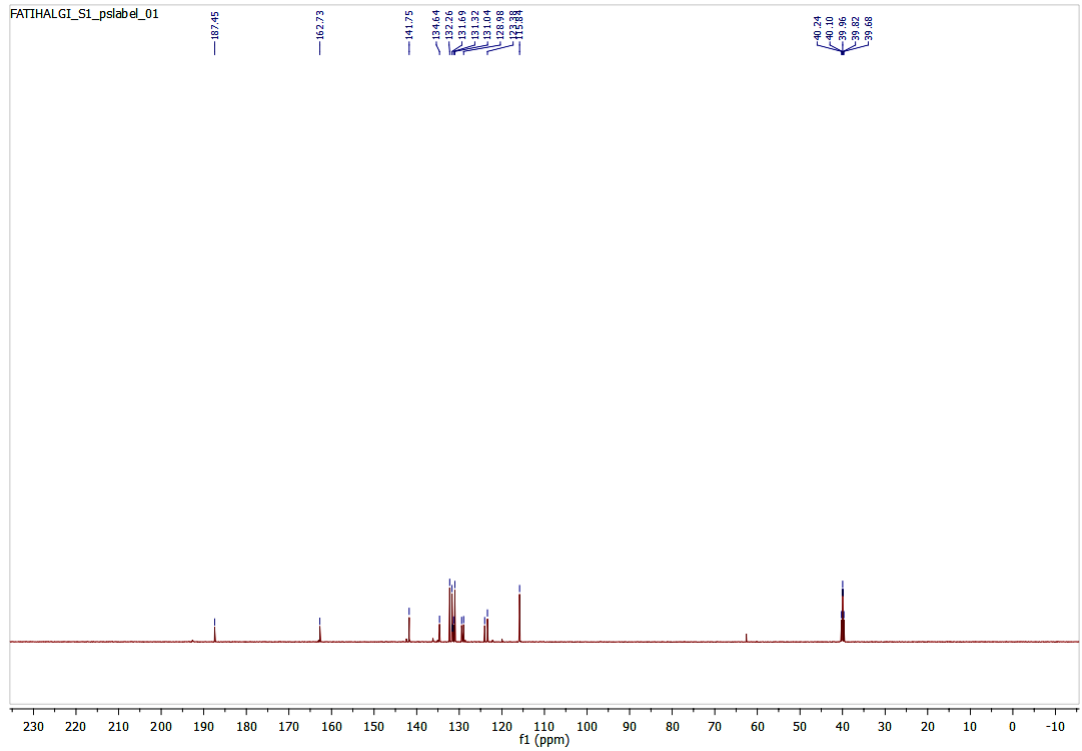
İlk basamakta, 4-hidroksiasetofenon (2) etanol içerisinde önce NaOH ve sonra 4-Bromobenzaldehyt (3) ile oda sıcaklığında etkileştirildi. 24 saat süren tepkime sonunda ortama HCl ilave edilerek sarı renkli katı ürün 4 elde edildi (Şekil 4.2). Bileşiğin 4 yapısı ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektrumları (Şekil 4.3-4.5) ile doğrulandı.



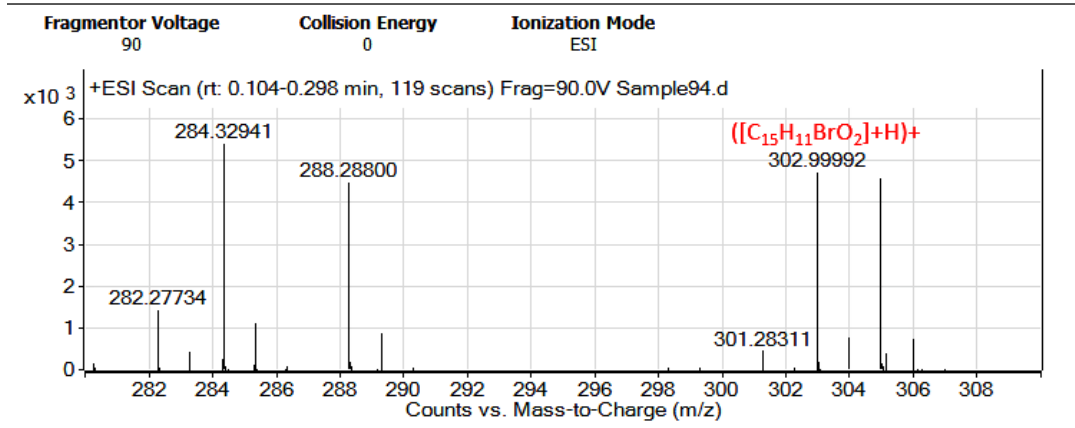
Şekil 4.2. Bileşik 4 sentezi.



Şekil 4.3. Bileşik 4 için ^1H NMR spektrumu (600 MHz, DMSO-d_6).

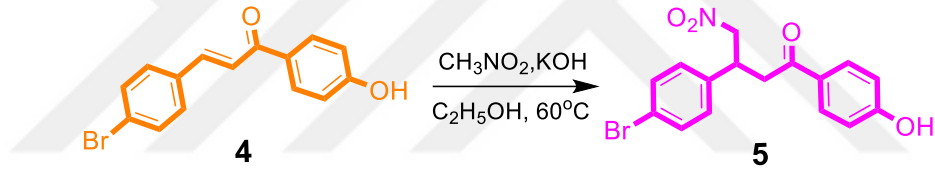


Şekil 4.4. Bileşik 4 için ^{13}C NMR spektrumu (151 MHz, DMSO-d_6).



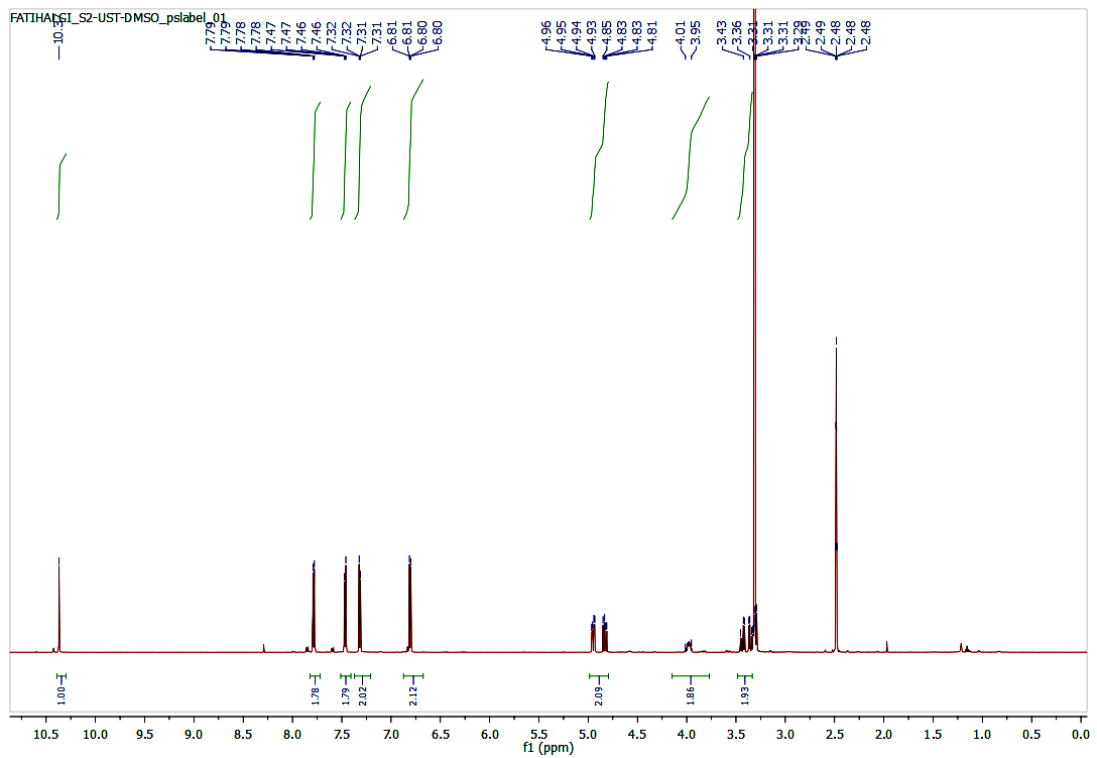
Şekil 4.5. Bileşik 4 için HRMS kütle spektrumu.

Daha sonra bileşik 4 KOH varlığında nitrometan ile kondenze edilerek 5 elde edilmiştir (Şekil 4.6). Bileşik 5 ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları (Şekil 4.7-4.9) ile karakterize edilmiştir.

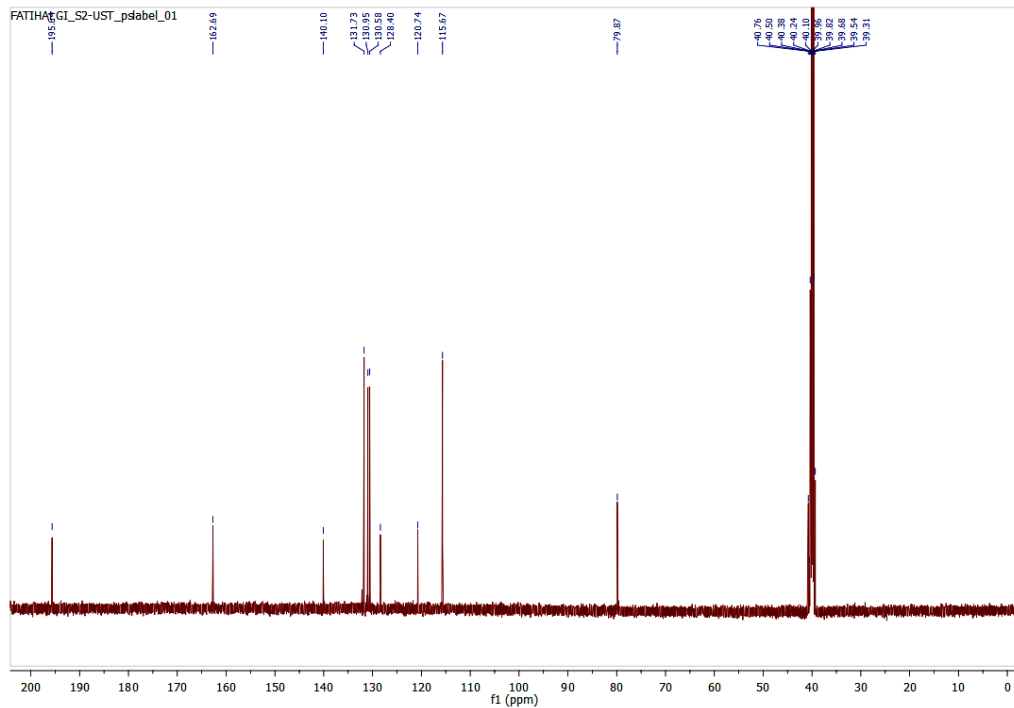


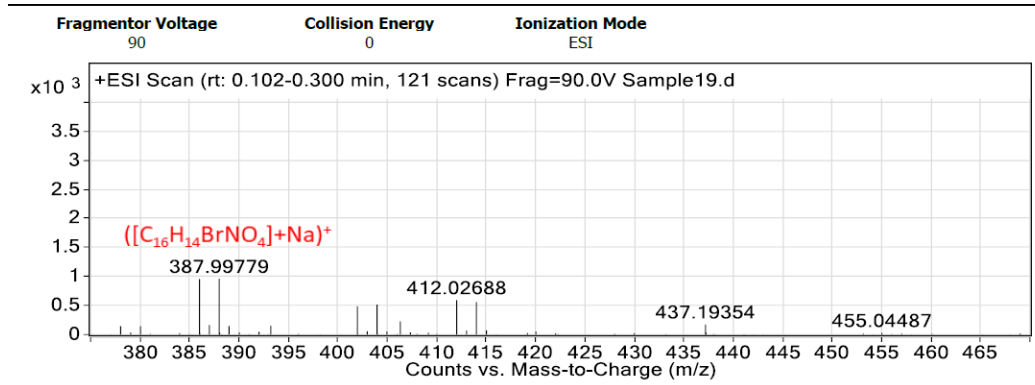
Şekil 4.6. Bileşik 5 sentezi.

Yapıdaki 5 fenolik protonun 10.37 (s, 1H) ppm, aromatik protonların 7.79 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2H) ve 6.81 (d, J=8.8 Hz, 2H) ppm, alifatik protonların ise 4.95 (d, J=12.0-5.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J=13.0-10.0 Hz, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.43 (d, J=17.0-7.5 Hz, 1H) ve 3.34 (d, J=17.6-6.6 Hz, 1H) ppm de sinyal verdiği not edilmiştir (Şekil 4.7).



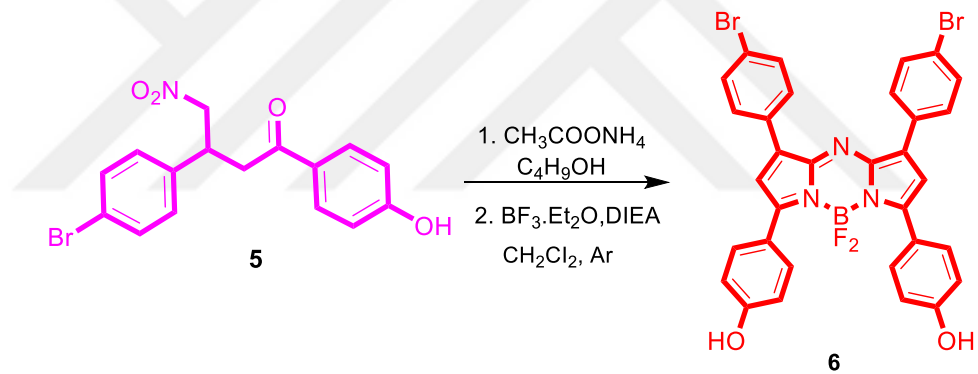
12 sinyalden oluşan ^{13}C NMR (Şekil 4.8) ve kütle (Şekil 4.9) spektrumları yapı ile uyumludur.





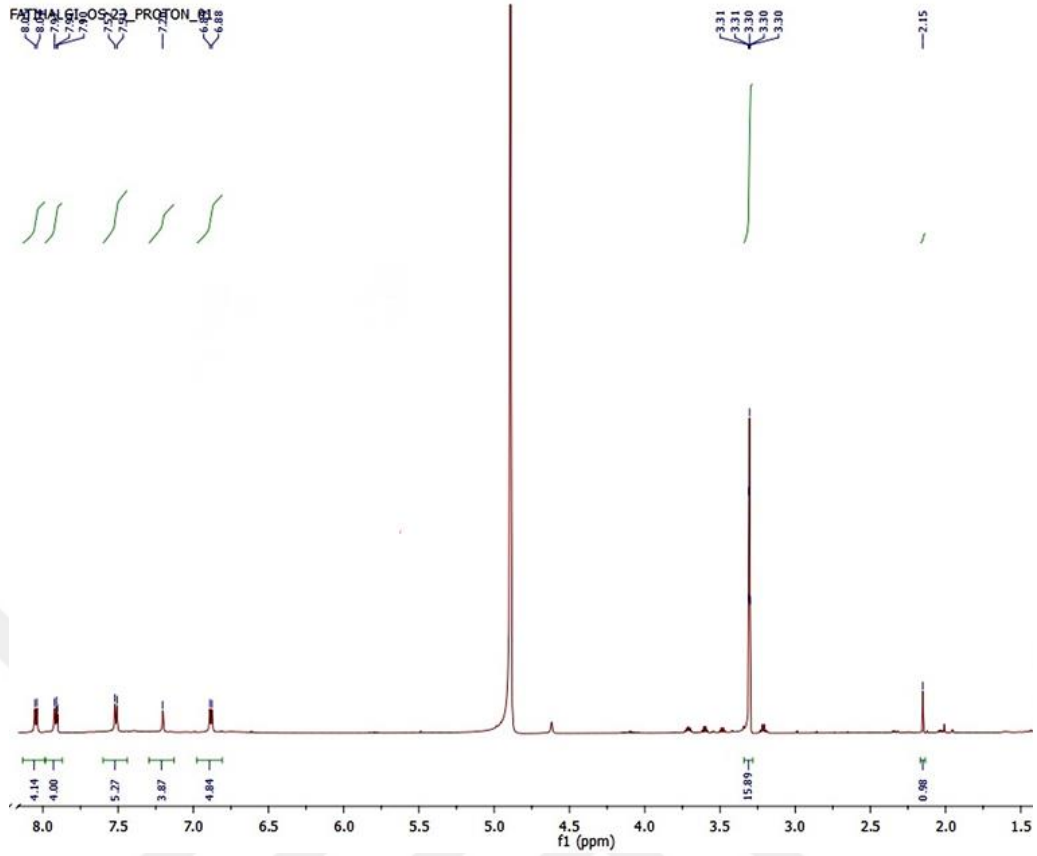
Şekil 4.9. Bileşik 5 için HRMS kütle spektrumu.

AzaBODIPY iskeletinin 6 sentezi için bileşik 5 önce bütanol içerisinde amonyum asetat ile ardından N, N-Diizopropiletilamin (DIEA) varlığında $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile muamele edilmiştir. Kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma işlemleri sonucunda AzaBODIPY 6 elde edilmiştir (Şekil 4.10).



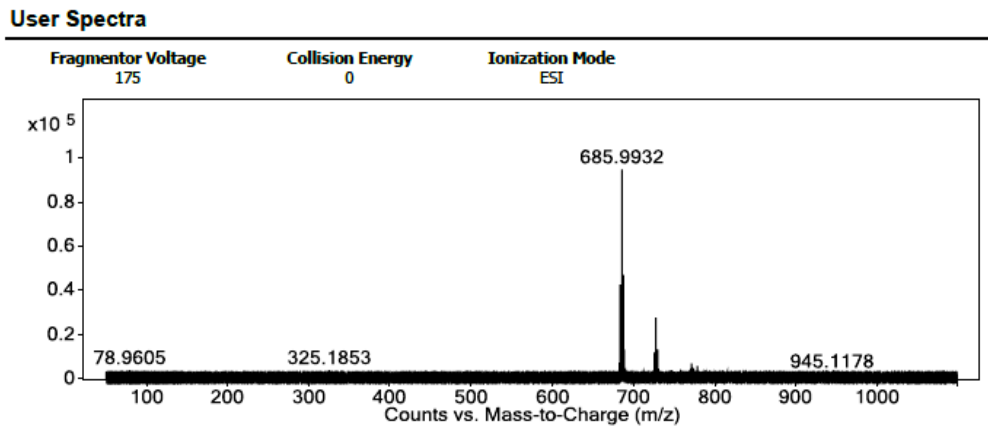
Şekil 4.10. Bileşik 6 sentezi.

AzaBODIPY 6 için kaydedilen ^1H NMR spektrumu incelendiğinde aromatik protonların 8.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H) ve 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 2H) ppm de sinyal verdiği gözlenmiştir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. AzaBODIPY 6 için ^1H NMR spektrumu (600 MHz, CH_3OD).

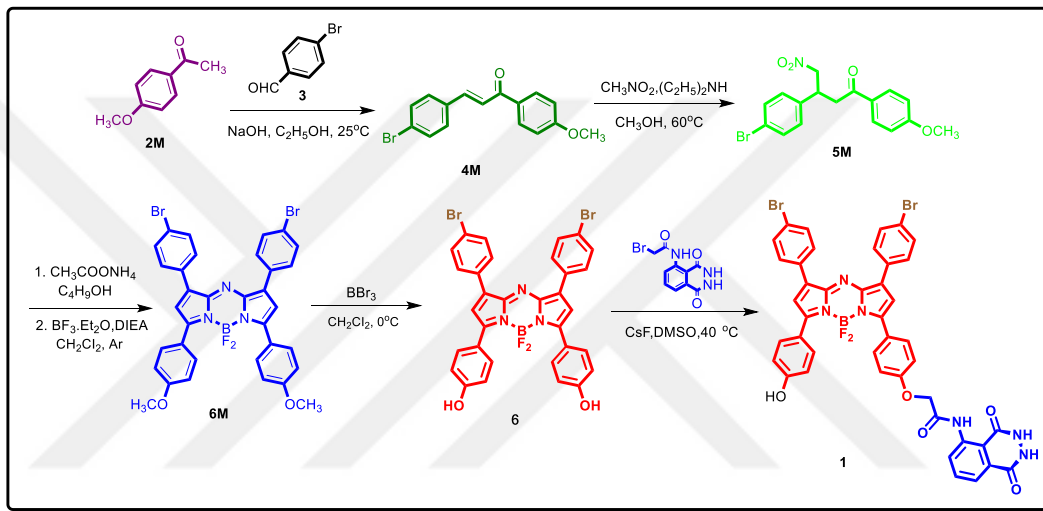
AzaBODIPY 6 için kaydedilen HRMS kütle spektrumu (Şekil 4.12) yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.12. AzaBODIPY 6 için HRMS kütle spektrumu.

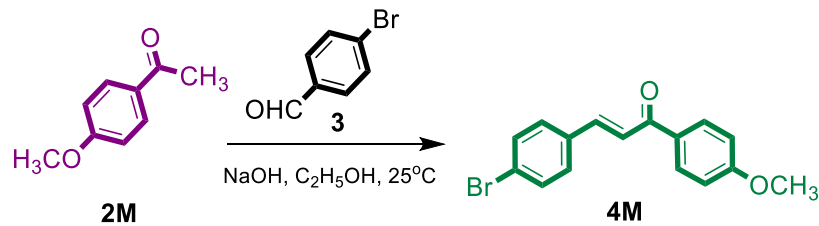
Yapılan ayrıntılı çalışmalar neticesinde AzaBODIPY **6** veriminin beklenenden çok daha düşük bir seviyede gerçekleştiği tespit edilmiştir (verim %4). AzaBODIPY **6**'ya dönüşümün (muhtemelen çözünürlük sorunları nedeniyle) çok düşük seviyede kaldığı gözlenmiştir.

Hedef bileşiğin **1** sentezinde yaşanan bu problemlerin bertaraf edilmesi için aşağıda verilen beş basamaklı yeni bir sentez yolağı tasarlanmış ve bu doğrultuda çalışmalar yapılmıştır. Tasarlanan yolakta metoksi gruplarının yapılara sentezin en başında yüklenmesi ve son aşamalarda hidroksi gruplarına çevrilmesi planlanmıştır.

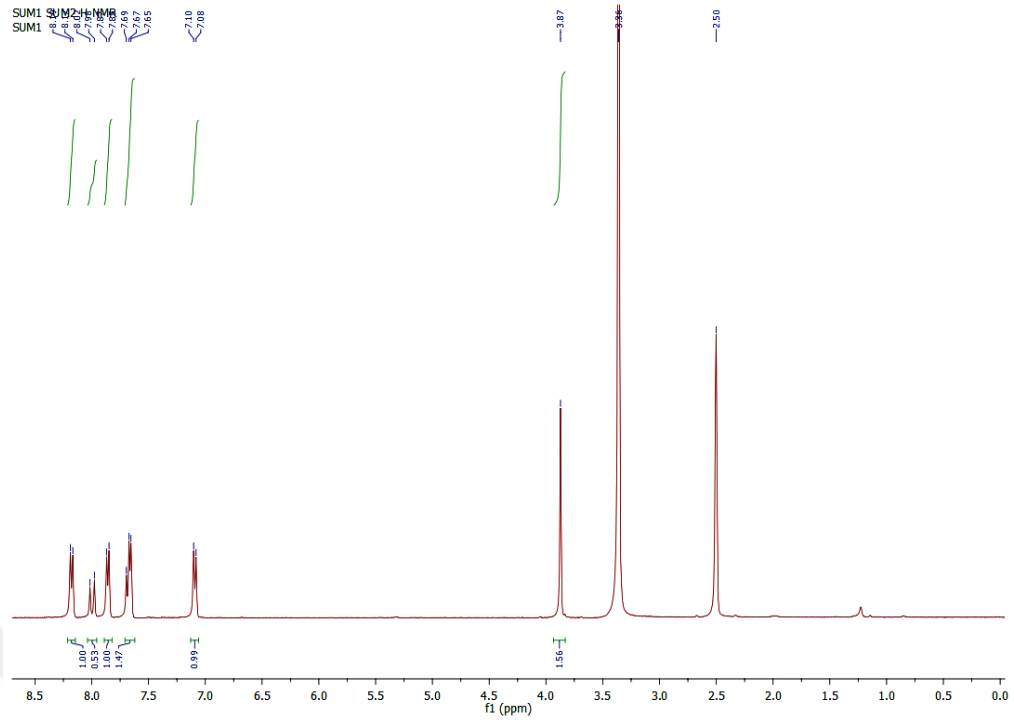


Şekil 4.13. AzaBODIPY **6M** için genel sentez şeması.

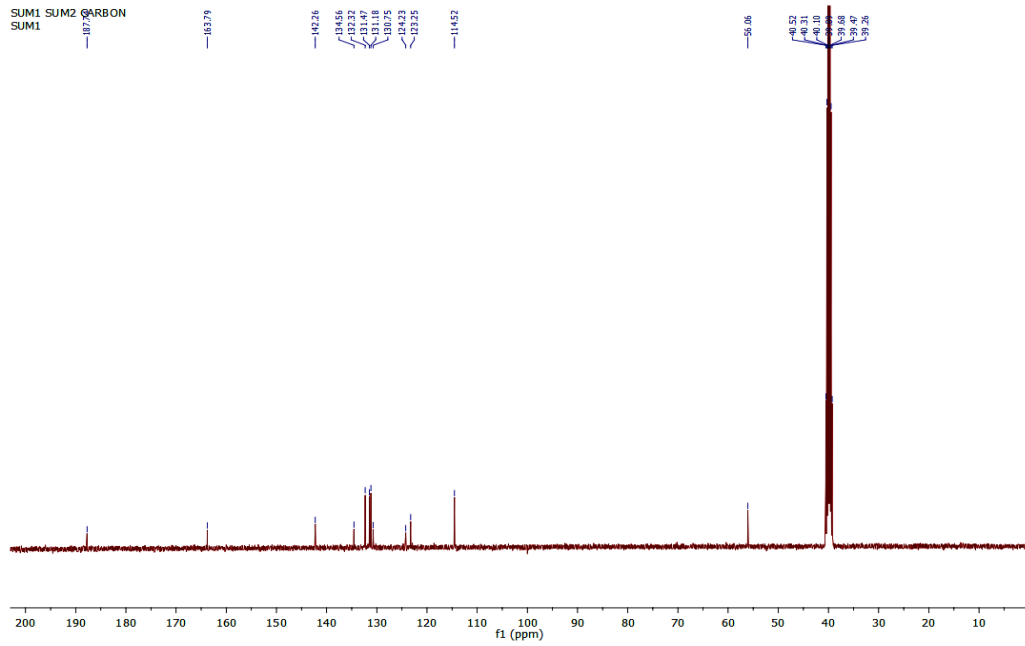
İlk basamakta, 4-metoksiasetofenon (**2M**) etanol içerisinde NaOH varlığında 4-Bromobenzaldehit (**3**) ile oda sıcaklığında etkileştirildi. 24 saat süren tepkime sonunda sarı renkli katı ürün **4M** elde edildi (Şekil 4.14). Bileşiğin **4M** yapısı ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS kütle spektrumları (Şekil Şekil 4.15-4.17) ile doğrulandı.



Şekil 4.14. Bileşik **4M** sentezi.

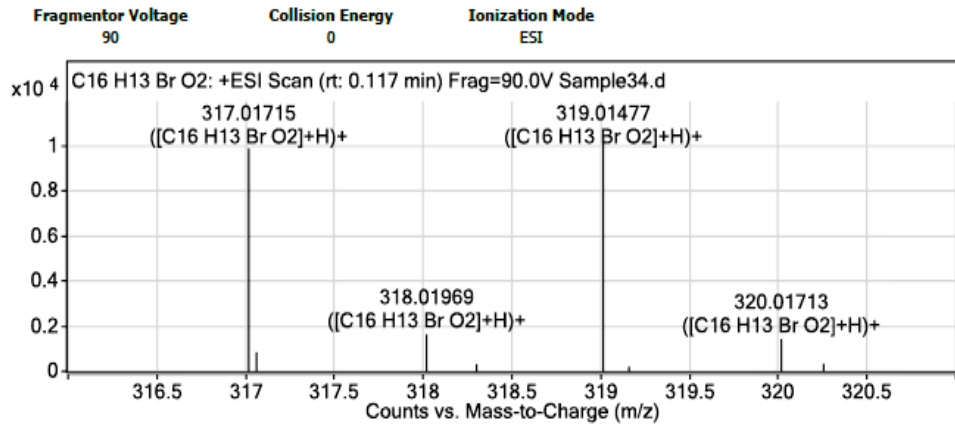


Şekil 4.15. Bileşik 4M için ^1H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).



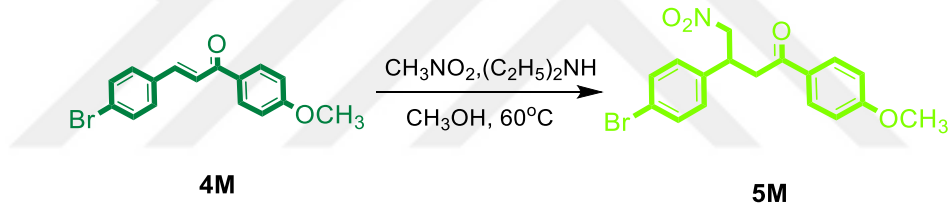
Şekil 4.16. Bileşik 4M için ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).

User Spectra



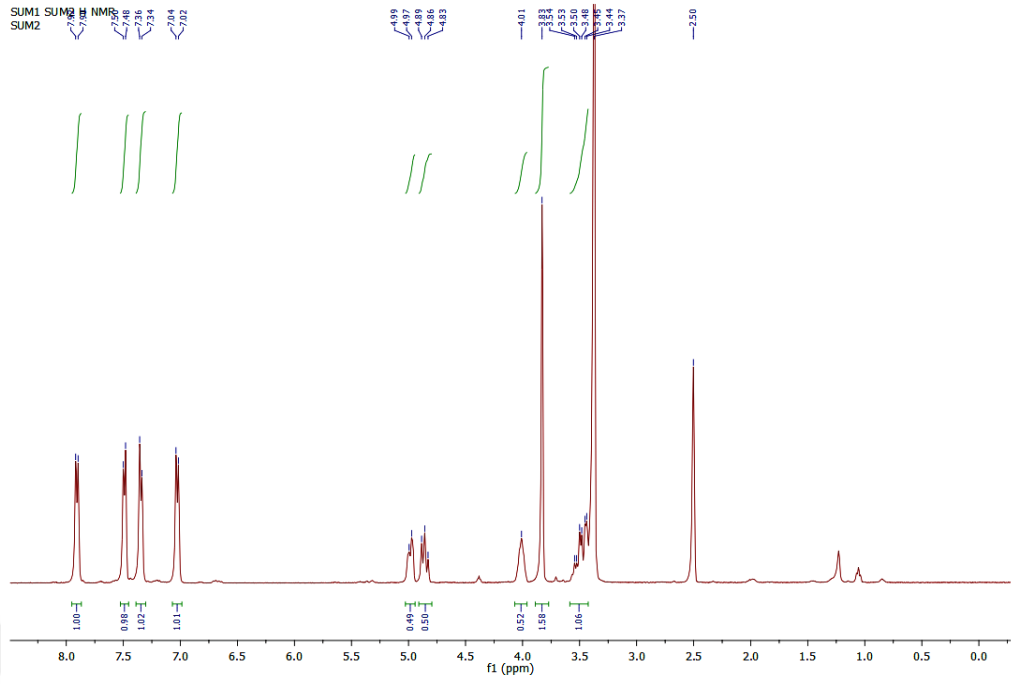
Şekil 4.17. Bileşik 4M için HRMS kütle spektrumu.

Daha sonra bileşik 4M dietilamin varlığında nitrometan ile kondenze edilerek 5M elde edilmiştir (Şekil 4.18). Bileşik 5M ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektrumları (Şekil 4.19-4.21) ile karakterize edilmiştir.



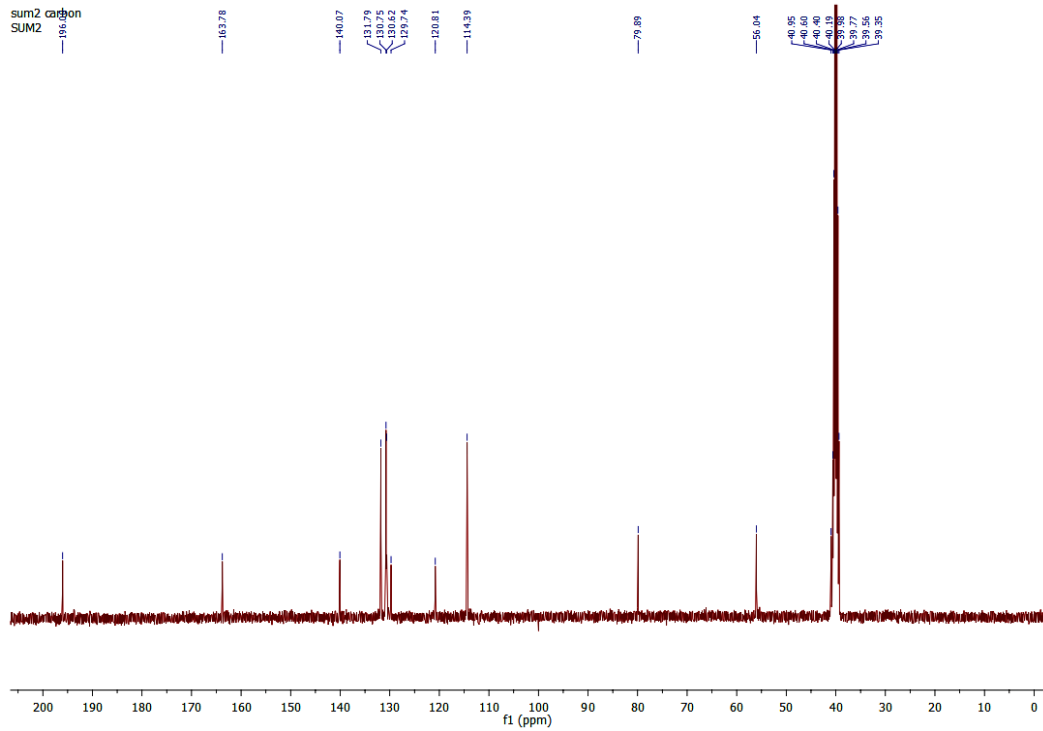
Şekil 4.18. Bileşik 5M sentezi.

5M yapısındaki olefinik protonların beklendiği üzere doymuş protonlara dönüşmesi ve ¹H NMR spektrumunda (Şekil 4.19) 4 farklı aromatik proton sinyalinin gözlenmiş olması beklenen dönüşümün gerçekleştiğini göstermektedir.



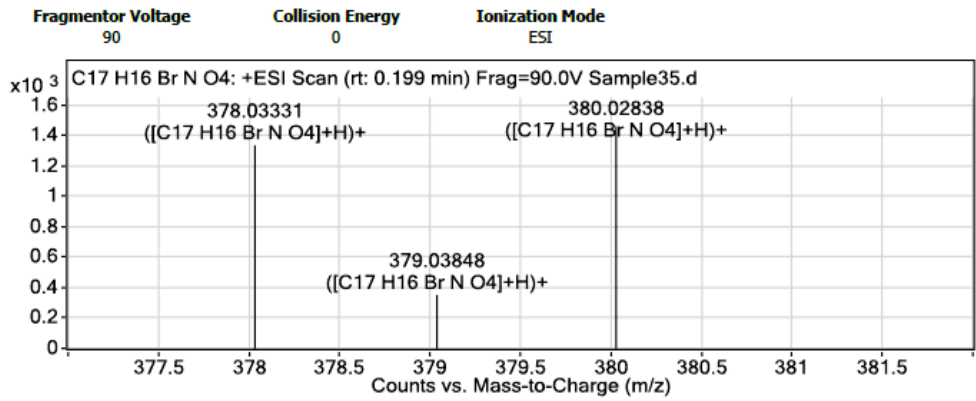
Şekil 4.19. Bileşik 5M için ^1H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).

13 sinyalden oluşan ^{13}C NMR (Şekil 4.20) ile HRMS kütle (Şekil 4.21) spektrumları yapı ile uyumludur.



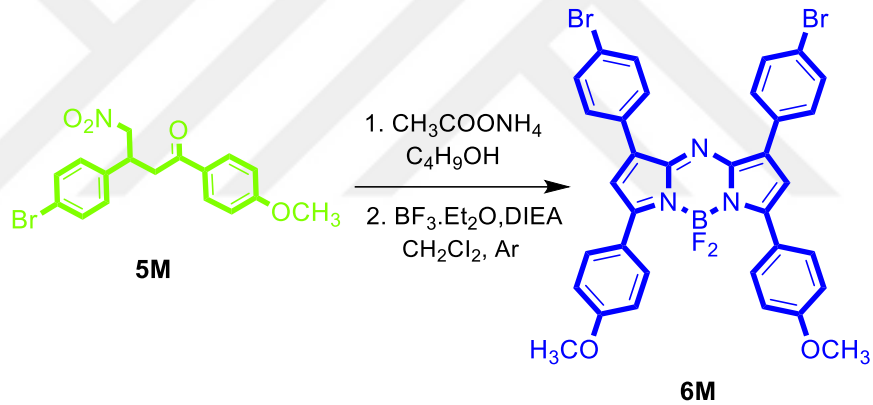
Şekil 4.20. Bileşik 5M için ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).

User Spectra



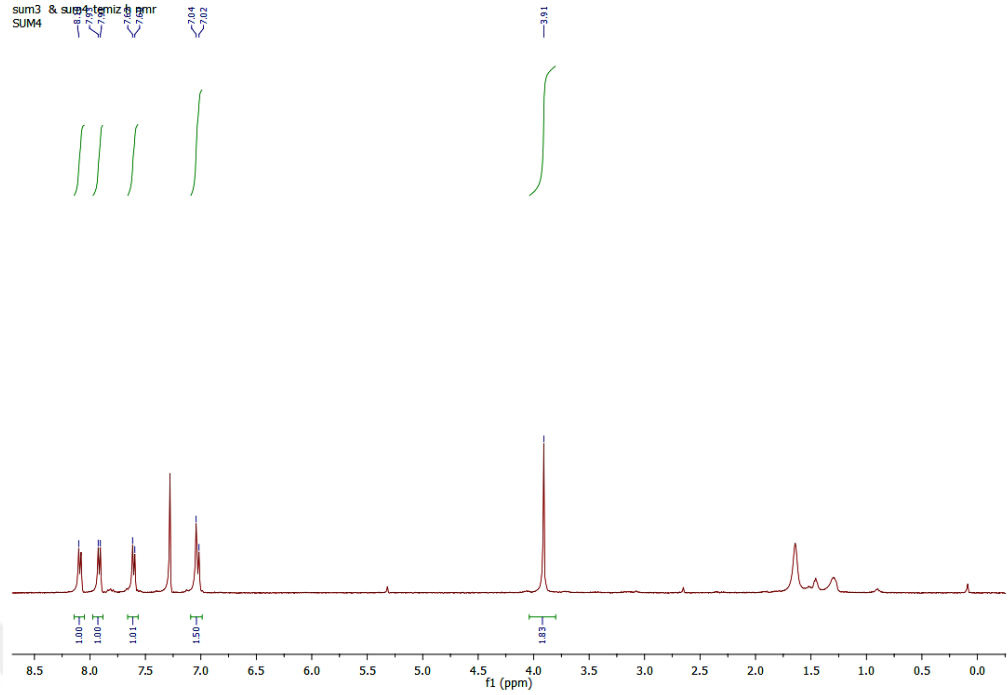
Şekil 4.21. Bileşik 5M için HRMS kütle spektrumu.

AzaBODIPY iskeletinin 6M sentezi için bileşik 5M önce bütanol içerisinde amonyum asetat ile ardından N, N-diizopropiletilamin varlığında $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile muamele edilmiştir. Yapılan saflaştırma işlemleri sonucunda AzaBODIPY 6M elde edilmiştir (Şekil 4.22).



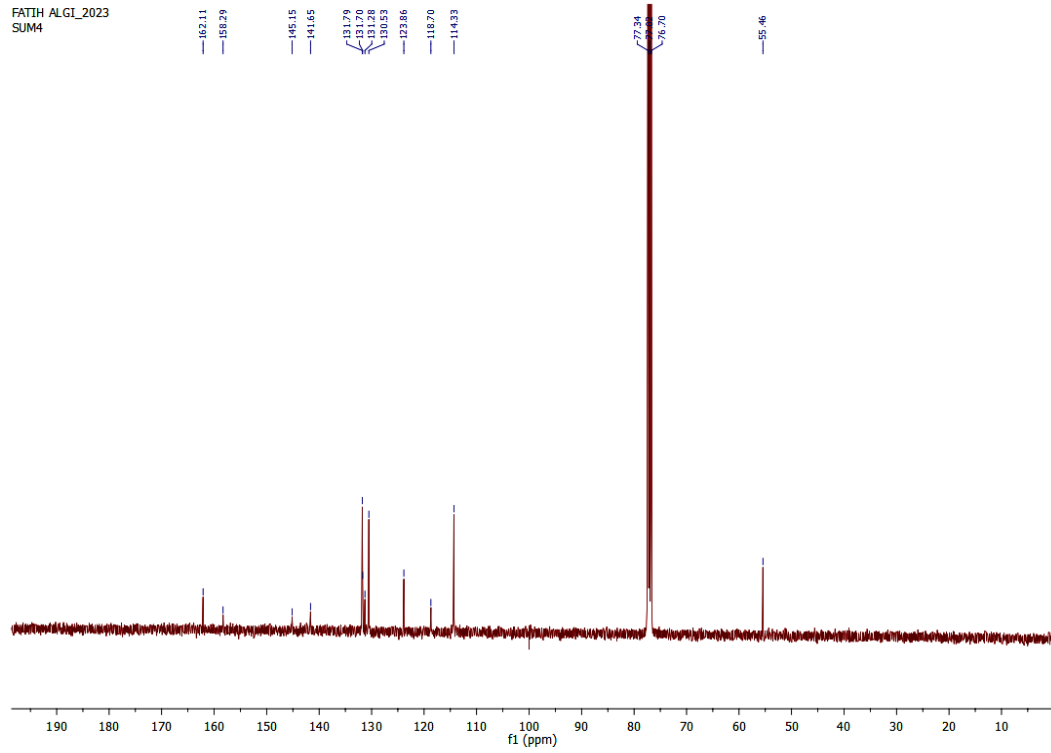
Şekil 4.22. Bileşik 6M sentezi.

AzaBODIPY 6M için kaydedilen ^1H NMR spektrumu incelendiğinde aromatik protonların 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) ve 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) ppm de ikili ve 7.04-7.01 (m, 3H) ppm aralığında çoklu pikler metoksi gruplarının ise 3.91 (s, 3H) ppm de tekli pik verdiği gözlenmiştir (Şekil 4.23).



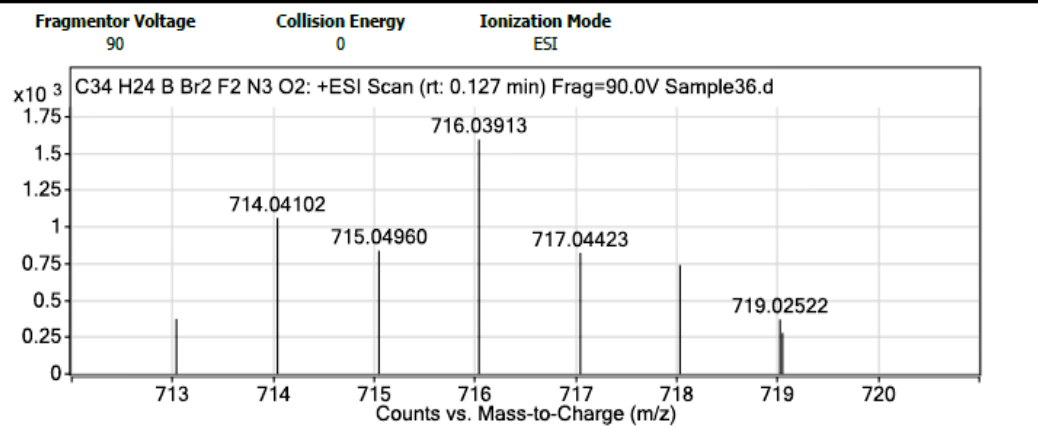
Şekil 4.23. AzaBODIPY **6M** için ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3).

AzaBODIPY **6M** için kaydedilen ^{13}C NMR spektrumunda 11 aromatik ve bir sp^3 karbon olmak üzere toplam 12 karbon sinyali gözlenmiştir (Şekil 4.24).



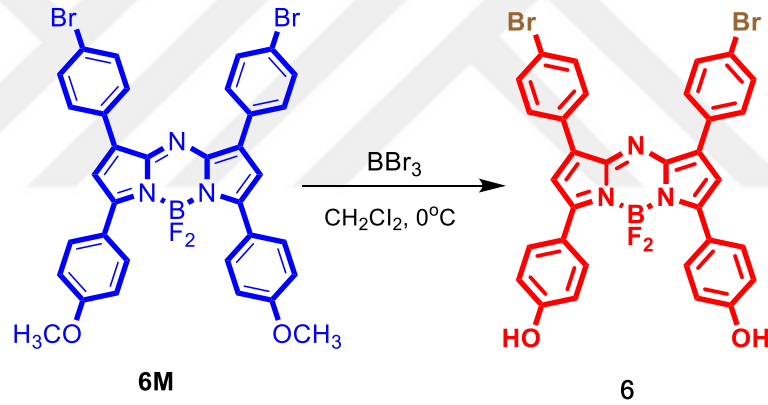
Şekil 4.24. AzaBODIPY **6M** için ^{13}C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3).

AzaBODIPY **6M** için kaydedilen HRMS kütle spektrumu (Şekil 4.25) yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.25. AzaBODIPY **6M** için HRMS kütle spektrumu.

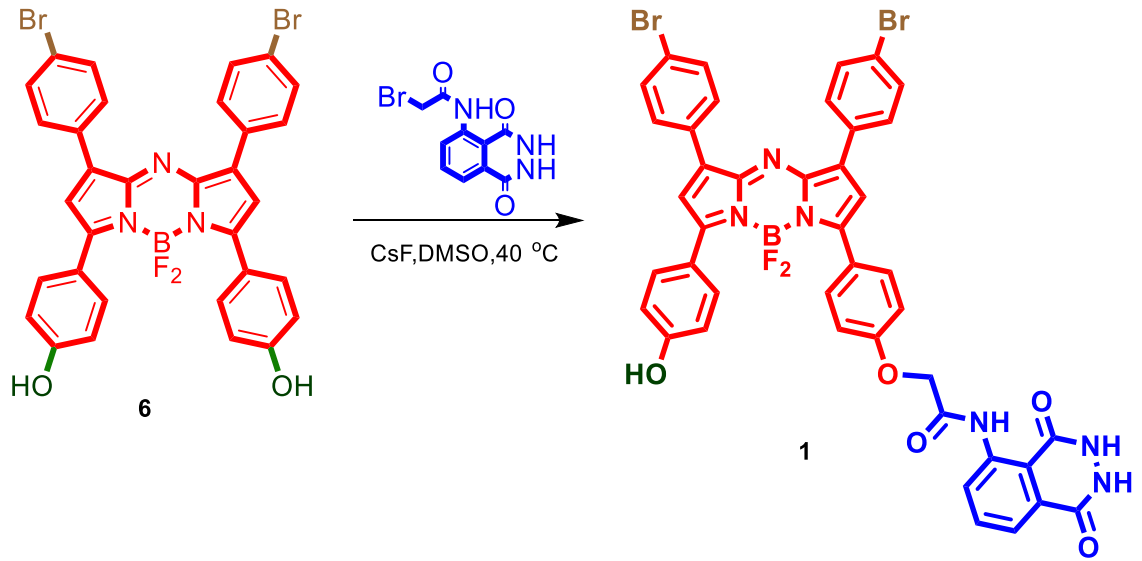
Metoksi gruplarının yapıdan uzaklaştırılması için **6M** BBr_3 ile muamele edilmiş ve AzaBODIPY **6** elde edilmiştir (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. Bileşik **6** sentezi.

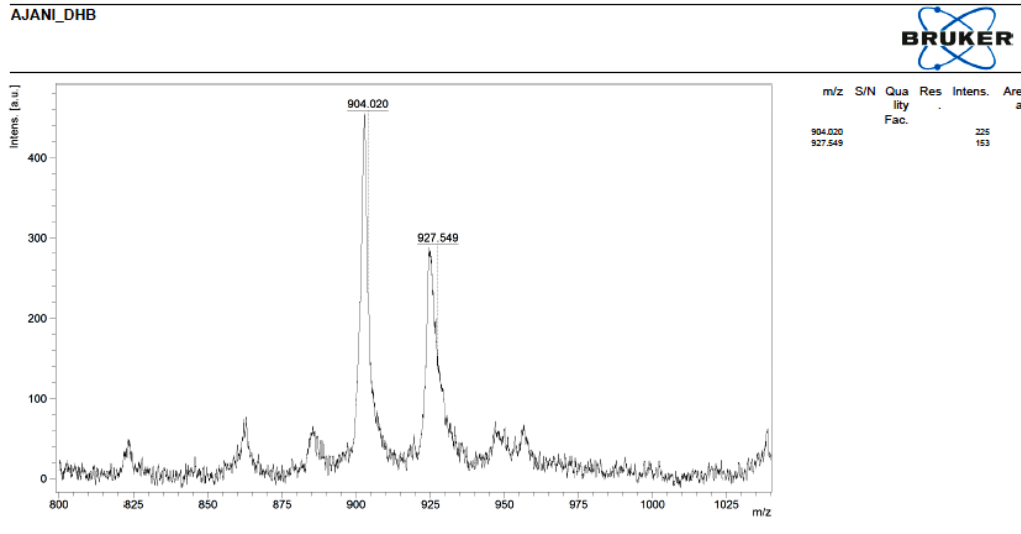
Elde edilen AzaBODIPY **6** ^1H NMR ve kütle spektrumları (Şekil 4.11-4.12) ile karakterize edilmiştir.

Hedef bileşiğin **1** sentezi için AzaBODIPY **6** ile kemilüminesans ünitesi CsF varlığında DMSO içerisinde 40°C 'de tepkimeye sokulmuştur. 20 dakika süren tepkime sonunda AzaBODIPY **1** yeşil renkli katı ürün olarak edilmiştir (Şekil 4.27). Bileşik **1** kütle spektrumu (Şekil 4.28) ile karakterize edilmiştir.



Şekil 4.27. Bileşik 1 sentezi.

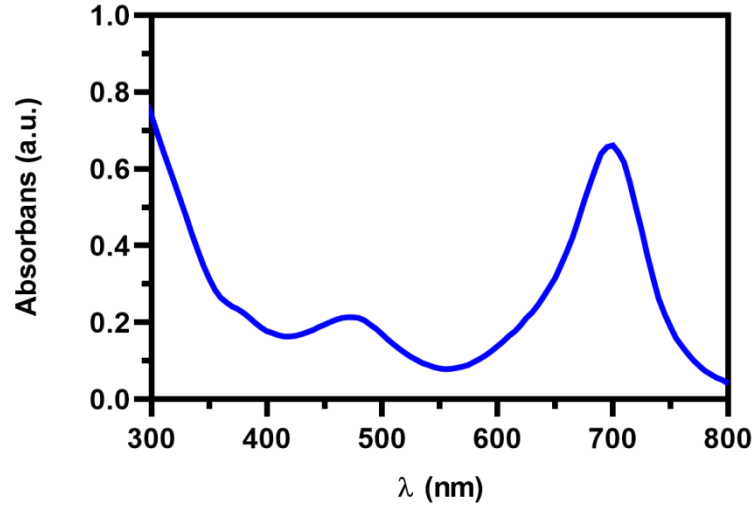
AzaBODIPY 1 için kaydedilen MALDI TOF kütle spektrumunda (Şekil 4.28) 904.020 ve 927.549’da gözlenen M^+ ve $[M+Na]^+$ pikleri yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.28. AzaBODIPY 1 için MALDI TOF kütle spektrumu.

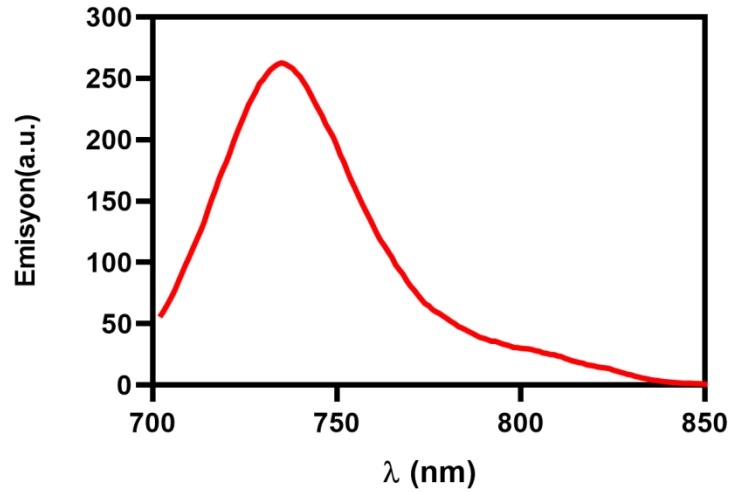
4.2 AzaBODIPY 6 İçin Fotofiziksel Özellikler

AzaBODIPY 6’nın soğurma spektrumu Şekil 4.29’da verilmiştir. Soğurma dalga boyu maksimum değerinin ($\lambda_{\max}$) 700 nm olduğu ($\epsilon = 42050 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) görülmektedir.



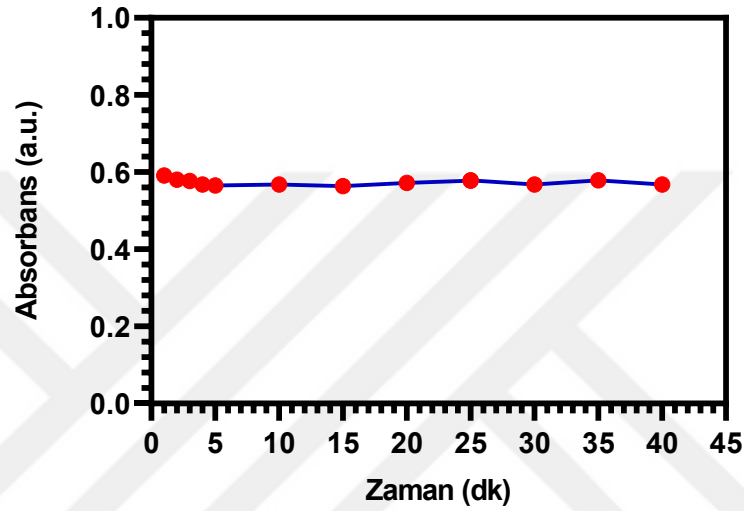
Şekil 4.29. AzaBODIPY 6 için soğurma spektrumu (3.22×10^{-5} M, CH_3OH , $\lambda_{\text{max}} = 700$ nm).

Bileşiğin 6 floresans özellik gösterdiği ve 700 nm’de uyarıldığında maksimum emisyon dalga boyunun (λ_{max}) 735 nm olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.30). AzaBODIPY türevlerinin floresansının bağıl kuantum verimleri literatüre göre kuantum etkinliği 0.20 olan çinko ftalosiyanın referans alınarak ölçülmüştür (Ogunsipe vd., 2004). Elde edilen veriler AzaBODIPY 6 bileşiğinin floresans kuantum veriminin (Φ_F) 0.016 olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.30. AzaBODIPY 6 için floresans spektrumu (3.22×10^{-5} M, CH_3OH , $\lambda_{\text{max}} = 700$ nm, $\lambda_{\text{max}} = 735$ nm).

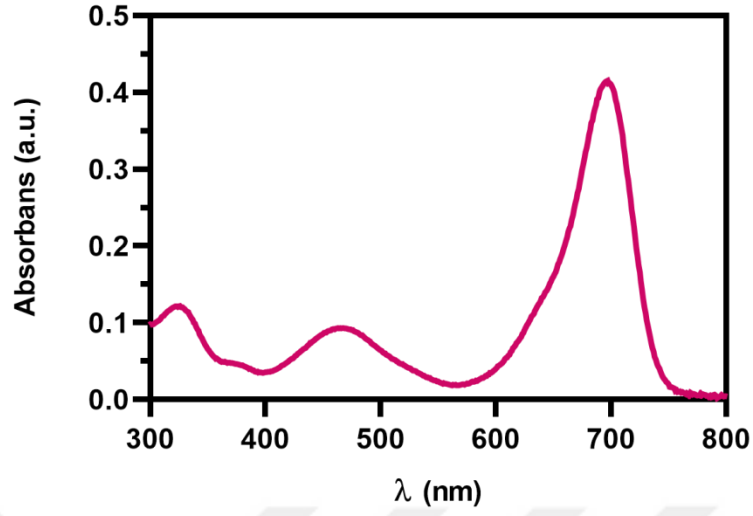
AzaBODIPY'lerin foto kararlılıklarının belirlenmesi için stok çözeltileri beyaz ışığa maruz bırakılmış ve zaman içerisinde soğurma spektrumunda meydana gelen değişimler kaydedilmiştir. Elde edilen veriler AzaBODIPY 6'nın soğurma şiddetinde %4 oranında bir azalma olduğunu göstermiştir (Şekil 4.31). Bu durum AzaBODIPY 6'nın kayda değer ölçüde foto kararlı olduğunu göstermektedir. Zira birçok ticari boya ışığa maruz bırakıldığında oldukça kısa süreler içerisinde hızla ağarabilmektedir.



Şekil 4.31. Beyaz ışığa maruz bırakılan AzaBODIPY 6'nın soğurma spektrumunda zamanla meydana gelen değişimler.

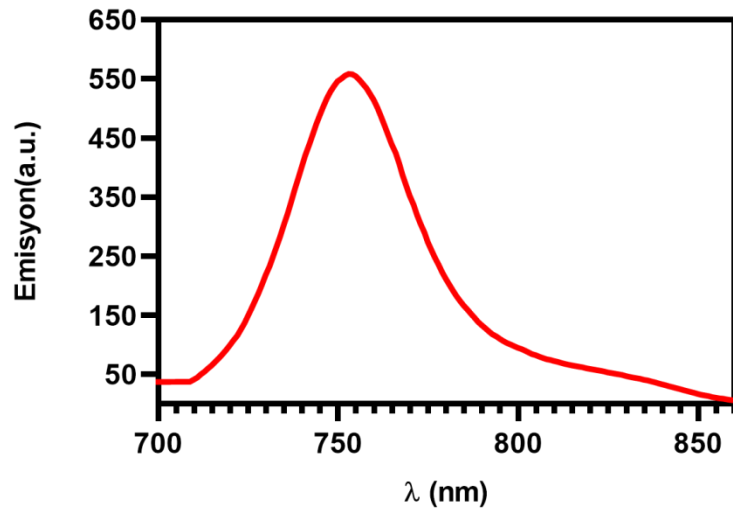
4.3 AzaBODIPY 6M İçin Fotofiziksel Özellikler

AzaBODIPY 6M'nin soğurma spektrumu Şekil 4.32'de verilmiştir. Soğurma dalga boyu maksimum değerinin ($\lambda_{\max}$) 700 nm olduğu ($\epsilon = 120008 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) görülmektedir.



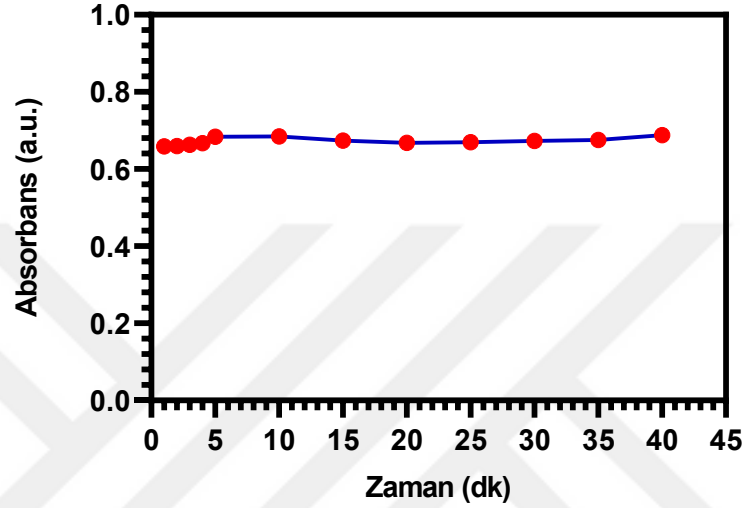
Şekil 4.32. AzaBODIPY **6M** için soğurma spektrumu (3.22×10^{-5} M, CH_2Cl_2 , $\lambda_{\text{max}} = 700$ nm).

Bileşiğin **6M** floresans özellik gösterdiği ve 700 nm’de uyarıldığında maksimum emisyon dalga boyunun (λ_{max}) 750 nm olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.33). AzaBODIPY **6M**’nin floresans kuantum verimi (Φ_F) 0.131 olarak not edilmiştir.



Şekil 4.33. AzaBODIPY **6M** için floresans spektrumu (3.22×10^{-5} M, CH_2Cl_2 , $\lambda_{\text{ex}} = 700$ nm, $\lambda_{\text{max}} = 750$ nm).

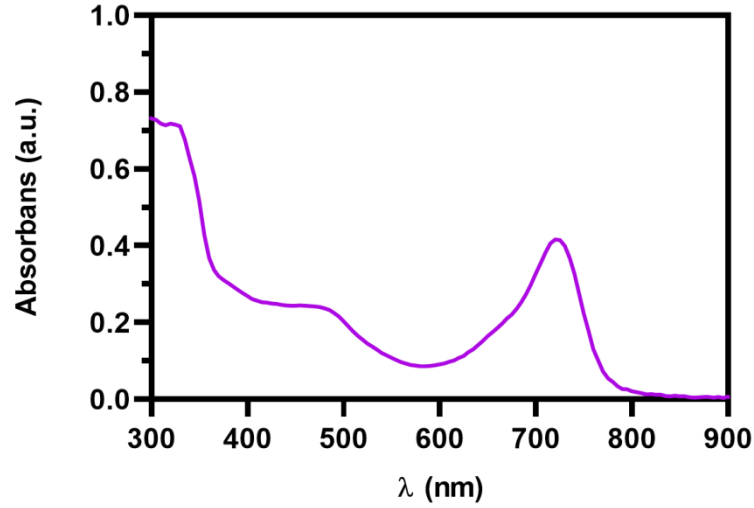
AzaBODIPY **6M** bileşiğinin foto kararlılığının belirlenmesi için stok çözeltileri beyaz ışığa maruz bırakılmış ve zaman içerisinde soğurma spektrumunda meydana gelen değişimler kaydedilmiştir. Elde edilen veriler AzaBODIPY **6M**'nin soğurma şiddetinde %4,51 oranında bir değişim olduğunu göstermektedir (Şekil 4.34). Bu durum AzaBODIPY **6M**'nin kayda değer ölçüde foto kararlı olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.34. Beyaz ışığa maruz bırakılan AzaBODIPY **6M**'nin soğurma spektrumunda zamanla meydana gelen değişimler.

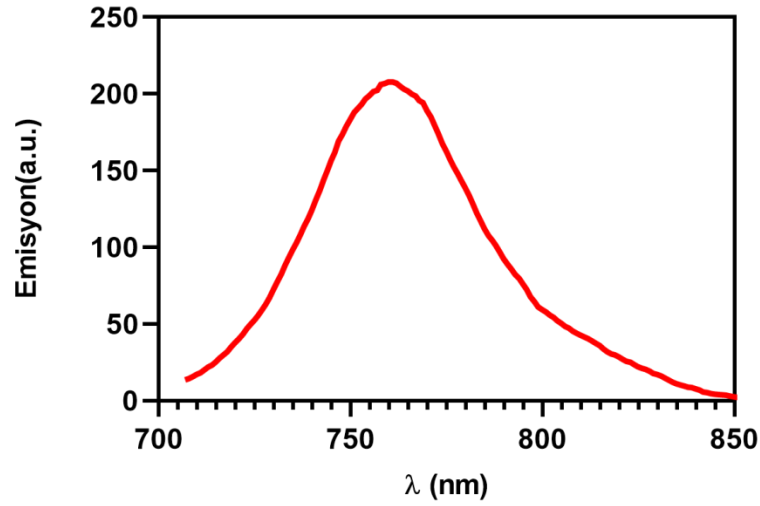
4.4 AzaBODIPY 1 İçin Fotofiziksel Özellikler

AzaBODIPY **1** için soğurma spektrumu Şekil 4.35'de verilmiştir. Soğurma dalga boyu maksimum değerinin ($\lambda_{\max}$) 725 nm olduğu ($\epsilon = 31754 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) görülmektedir.



Şekil 4.35. AzaBODIPY 1 için soğurma spektrumu (1.40×10^{-5} M, DMSO, $\lambda_{\max} = 725$ nm).

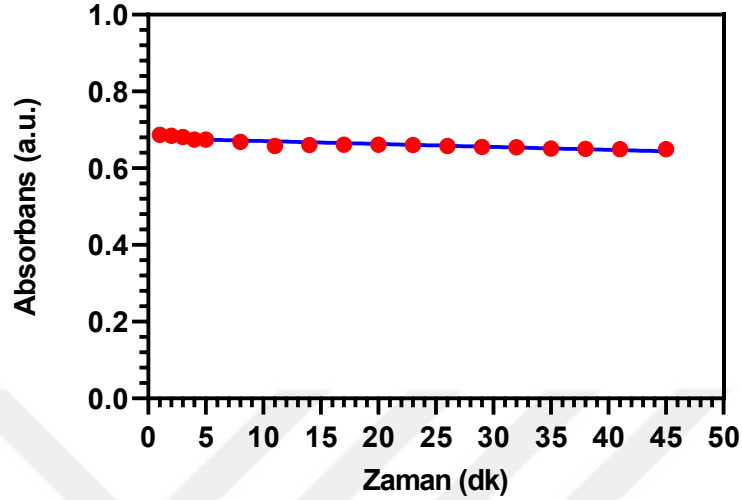
AzaBODIPY 1 floresans özellik gösterdiği (Şekil 4.36) ve 700 nm’de uyarıldığında maksimum emisyon dalga boyunun ($\lambda_{\max}$) 760 nm olduğu belirlenmiştir. AzaBODIPY 1 bileşiğinin floresans kuantum veriminin (Φ_F) 0,233 olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.36. AzaBODIPY 1 için floresans spektrumu (1.40×10^{-5} M, DMSO, $\lambda_{\text{ex}} = 700$ nm, $\lambda_{\max} = 760$ nm).

AzaBODIPY 1 bileşiğinin foto kararlılığının belirlenmesi için stok çözeltisi beyaz ışığa maruz bırakılmış ve zaman içerisinde soğurma spektrumunda meydana gelen

değişimler kaydedilmiştir. Elde edilen veriler AzaBODIPY 1'in soğurma şiddetinde ortalama %5,77 oranında bir değişim olduğunu göstermektedir (Şekil 4.37). Bu durum AzaBODIPY 1'in kayda değer ölçüde foto kararlı olduğunu göstermektedir.



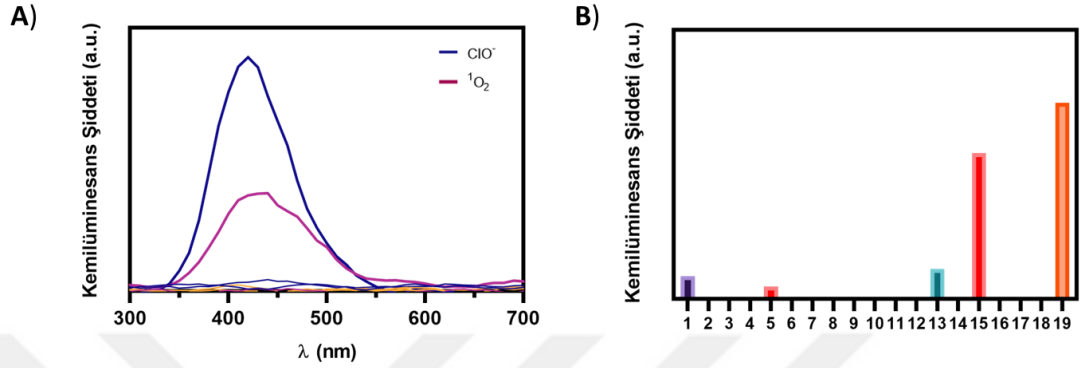
Şekil 4.37. Beyaz ışığa maruz bırakılan AzaBODIPY 1'in soğurma spektrumunda zamanla meydana gelen değişimler.

4. 5 AzaBODIPY 1 ile Kemilüminesans

Hedef bileşiğin 1 çeşitli analitlere karşı duyarlılığı, analit derişimlerine bağı olarak fotofiziksel özelliklerinde meydana gelen değişiklikler spektrofotometrik titrasyon yöntemi ile kaydedilerek belirlenmiştir. Yapının kemilüminesans ünitesi içermesi nedeniyle reaktif oksijen türlerine (ROT) duyarlı olacağı ve kimyasal ışımanın ROT ile tetiklenebileceği öngörülmüştü. Bu nedenle, hedef bileşiğin 1'in ROT ve diğer önemli analit türlerine karşı seçicilik gösterip göstermediği ve ROT belirteci olarak işlev görüp göremeyeceği test edilmiştir.

Hedef bileşiğin 1, çeşitli ROT ve analitler varlığında kimyasal ışıması iki farklı ortamda incelenmiştir. İlk önce bazik ortamda (pH:12.0) çeşitli analitler kullanılarak yapılan testlerde, bileşiğin 1'in OH, KO₂, tBuO[•], tBuOOH, Na₂S, KCN, Bu₄NBr, Bu₄NOH, Bu₄NI, Bu₄NCl, Bu₄PF₆, Bu₄NF, H₂O₂, NaN₃, ¹O₂, Bu₄NOAc, Bu₄NH₂PO₄, NaNO₂, ClO⁻ gibi biyolojik olarak önemli ROT ve/veya iyonlar ile etkileşime girmediği gözlemlenmiştir (Şekil 4.38). Ancak, bileşik 1'in hipoklorit iyonuna (ClO⁻) karşı oldukça seçici bir şekilde kimyasal ışıma tepkimesi verdiği belirlenmiştir (Şekil 4.38). Diğer taraftan ortam pH'ı (pH:10.0) düşürüldüğünde

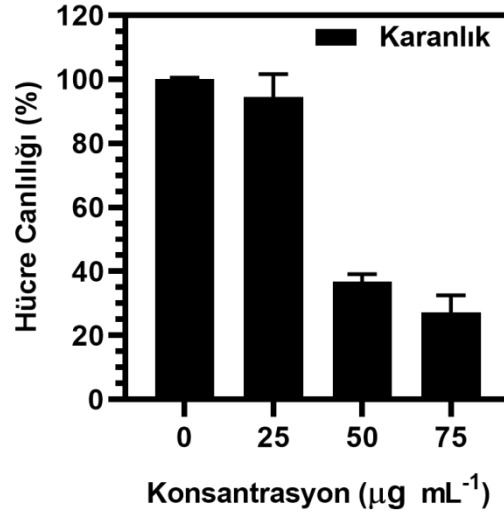
yapılan testlerde ise hedef bileşik **1**'in singlet oksijine ($^1\text{O}_2$) duyarlı olduğu kanıtlanmıştır. Bu sonuçlar, bileşiğin **1**'in kemilüminojenik olarak ClO^- ve $^1\text{O}_2$ tespiti yapabilecek bir belirteç olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.38. AzaBODIPY **1** için çeşitli analitler 1) OH, 2) KO_2 , 3) tBuO^- , 4) tBuOOH , 5) Na_2S , 6) KCN , 7) Bu_4NBr , 8) Bu_4NOH , 9) Bu_4NI , 10) Bu_4NCl , 11) Bu_4PF_6 , 12) Bu_4NF , 13) H_2O_2 , 14) NaN_3 , 15) $^1\text{O}_2$, 16) Bu_4NOAc , 17) $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$, 18) NaNO_2 , 19) ClO^- varlığında kemilüminesans spektrumu (pH:12.0, pH:10.0 $\lambda_{\text{max}} = 420 \text{ nm}$).

4.6 AzaBODIPY **1** ile *In Vitro* Testler

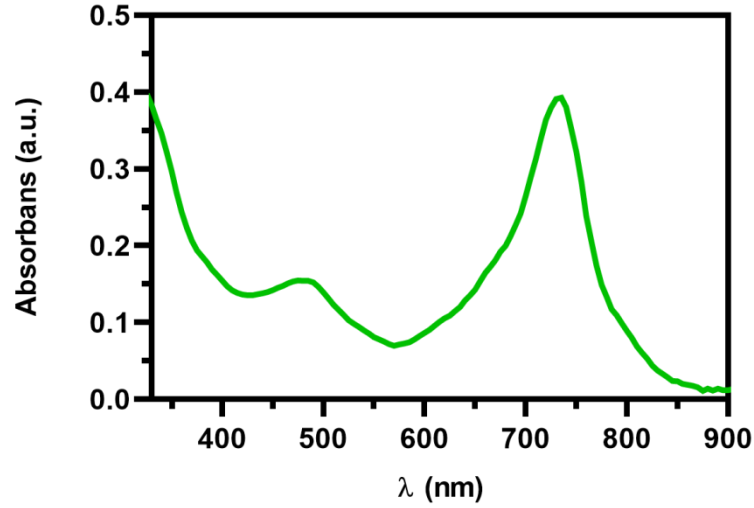
Literatürde tanımlanan yöntemler doğrultusunda *in vitro* çalışmalarda kullanılacak hücre hatları hazırlanmıştır. Daha sonra, hedef bileşiğin **1** karanlık toksisitesinin ve biyoyumluluğunun belirlenmesi üzerinde durulmuştur. Bu amaçla, A549 akciğer kanseri hücreleri tercih edilmiştir. A549 hücreleri, farklı konsantrasyonlarda (0, 25, 50 ve 75 $\mu\text{g/mL}$) AzaBODIPY **1** ile inkübe edilmiştir. AzaBODIPY **1**'in hücre canlılığı üzerindeki etkisi, MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) protokolü izlenerek değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler Şekil 4.39' da sunulmuştur. *In vitro* testler, AzaBODIPY **1**'in yüksek karanlık toksisitesine sahip olduğunu göstermektedir; bu durumun, muhtemelen bileşiğin çözünürlük sorunlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 4.39. Çeşitli konsantrasyonlarda (0.0-75 µg mL⁻¹) AzaBODIPY 1 ile inkübe edilen A549 hücreleri için canlılık oranları.

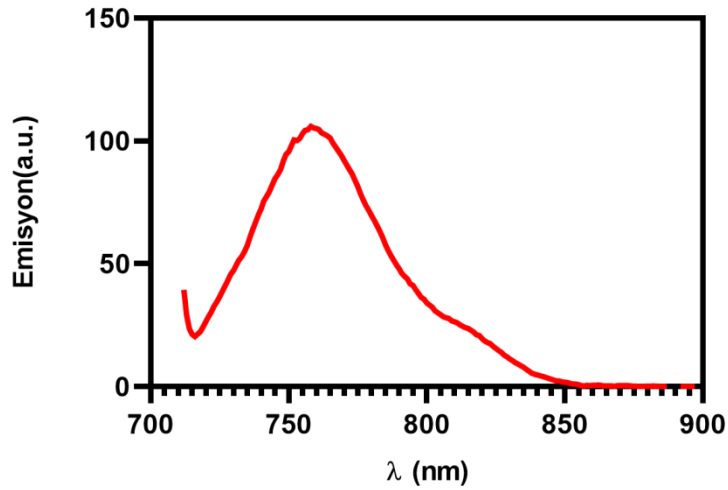
4.7 AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ İçin Fotofiziksel Özellikler

Hedef bileşik 1'in sentezlenmesinin ardından, *in vitro* testlerde karşılaşılan çözünürlük ve/veya karanlık toksisite gibi sorunlar nedeniyle AzaBODIPY 1'in nanoformülasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır. AzaBODIPY'lerin artmış geçirgenlik ve alıkonma (EPR) etkisi sayesinde tümör dokularını pasif olarak hedefleyebilmesi için DSPE-mPEG ile formüle edilmesi ve bu formülasyonla başarılı sonuçlar elde edilmesi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda, AzaBODIPY 1 ve DSPE-mPEG₂₀₀₀ etkileştirilerek AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ nanoparçacıkları sentezlenmiştir. Bu nanomalzeme, soğurma ve floresans spektrumları, dinamik ışık saçılımı (DLS), zeta potansiyeli ve taramalı elektron mikroskobu (TEM) analizleri kullanılarak karakterize edilmiştir. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin soğurma spektrumları Şekil 4.40'da sunulmuştur. Malzemenin soğurma dalga boyu maksimum değerinin (λ_{max}) 732 nm olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 4.40. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ (0,28 mg mL⁻¹) için soğurma spektrumu (PBS pH:7,4, λ_{max} = 732 nm)

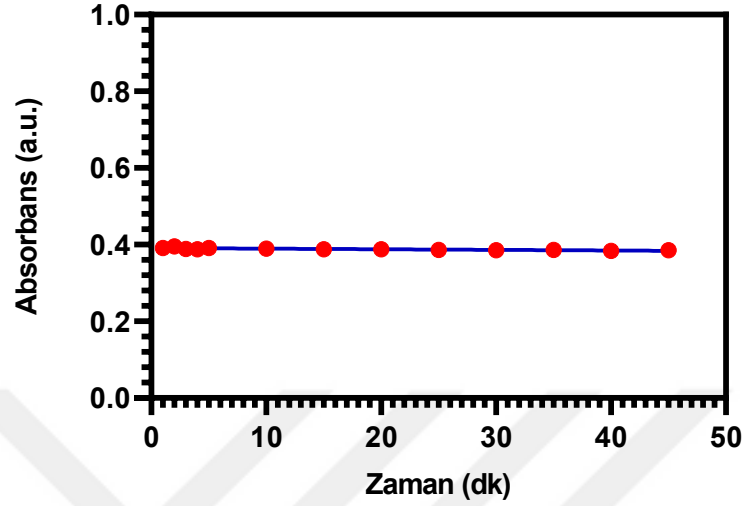
AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ floresans özellik gösterdiği (Şekil 4.41) ve 700 nm'de uyarıldığında maksimum emisyon dalga boyunun (λ_{max}) 758 nm olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.41. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ (0,28 mg mL⁻¹) için emisyon spektrumu (PBS, pH:7,4, λ_{ex} = 700 nm, λ_{max} = 758 nm).

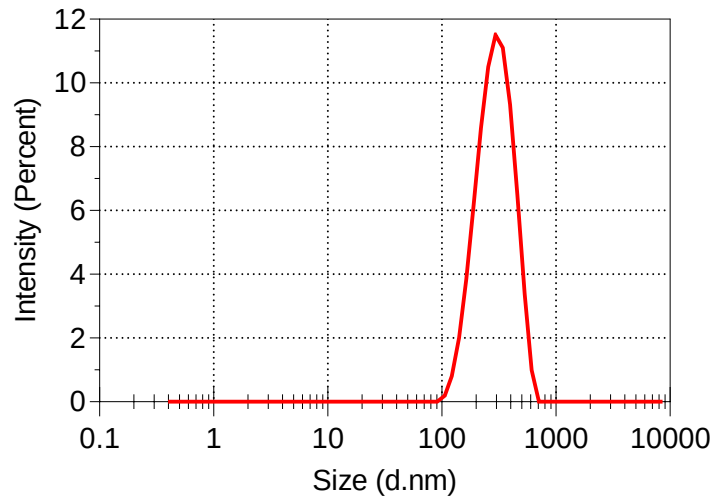
AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ bileşiğinin foto kararlılığının belirlenmesi için stok çözeltisi beyaz ışığa maruz bırakılmış ve zaman içerisinde soğurma spektrumunda meydana gelen değişimler kaydedilmiştir. Elde edilen veriler

AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ' in soğurma şiddetinde ortalama %1,32 oranında bir değişim olduğunu göstermektedir (Şekil 4.42). Bu durum AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ 'in kayda değer ölçüde foto kararlı olduğunu göstermektedir.

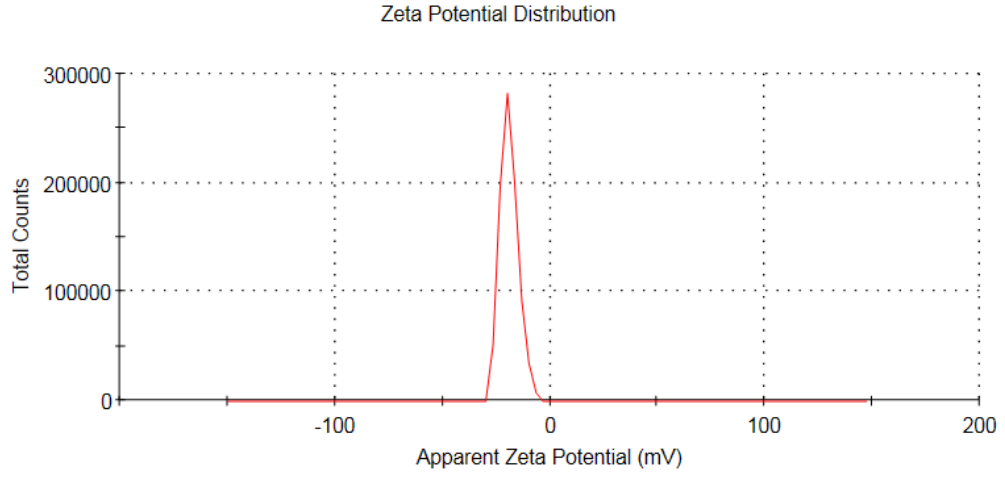


Şekil 4.42. Beyaz ışığa maruz bırakılan AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'in soğurma spektrumunda zamanla meydana gelen değişimler.

DLS analizleri nanomalzemenin hidrodinamik çapının ortalama 307,6 nm civarında ve polidispersite indeksin olduğunu 0,474 göstermektedir (Şekil 4.43). Parçacıkların zeta potansiyelleri -18,9 mV olarak kaydedilmiştir (Şekil 4.44).

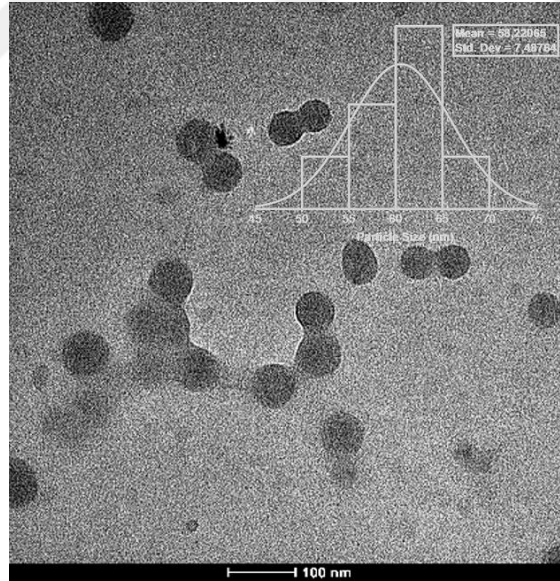


Şekil 4.43. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ için parçacık boyut dağılımı.



Şekil 4.44. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ için zeta potansiyel analizi.

Nanomalzemenin AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ yapısının TEM analizi yapılmıştır. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ nanoparçacık boyutunun ortalama 58,22065 nm civarında (standart sapmasının ise 7,48764) olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.45).

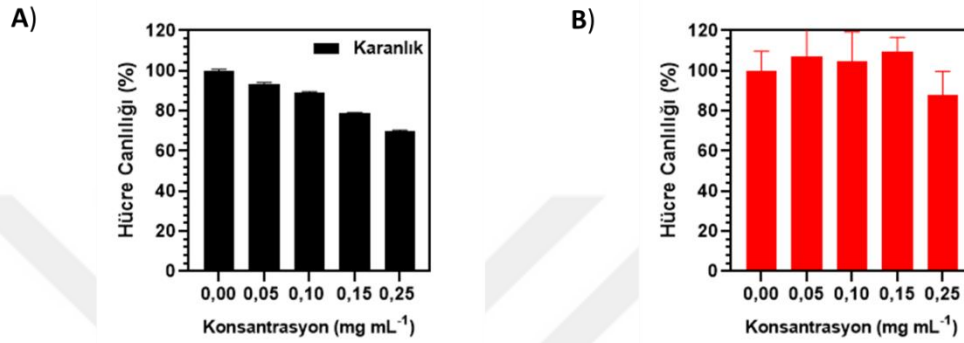


Şekil 4.45. Nanomalzemenin AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ TEM görüntüsü.

AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ karanlık toksisitesinin ve dolayısıyla biyoyumumluluğunun belirlenmesi üzerinde durulmuştur. Bunun için A549 akciğer kanser hücreleri kullanılmıştır. A549 ve L929 hücreleri değişik konsantrasyonlarda AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile inkübe edilmiştir.

AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ hücre canlılık oranına etkisi MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) protokolü izlenerek belirlenmiştir. Elde edilen veriler Şekil 4.46'da verilmiştir.

Özetle, 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ toksik etki göstermediği ve hücrelerin en az %70 oranlarında canlılıklarını korudukları tespit edilmiştir. Bu veriler 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ biyouyumlu olduğuna işaret etmektedir.



Şekil 4.46. Çeşitli konsantrasyonlarda 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile inkübe edilen A) A549 ve B) L929 hücreleri için canlılık oranları.

4.8 Fotodinamik Testler

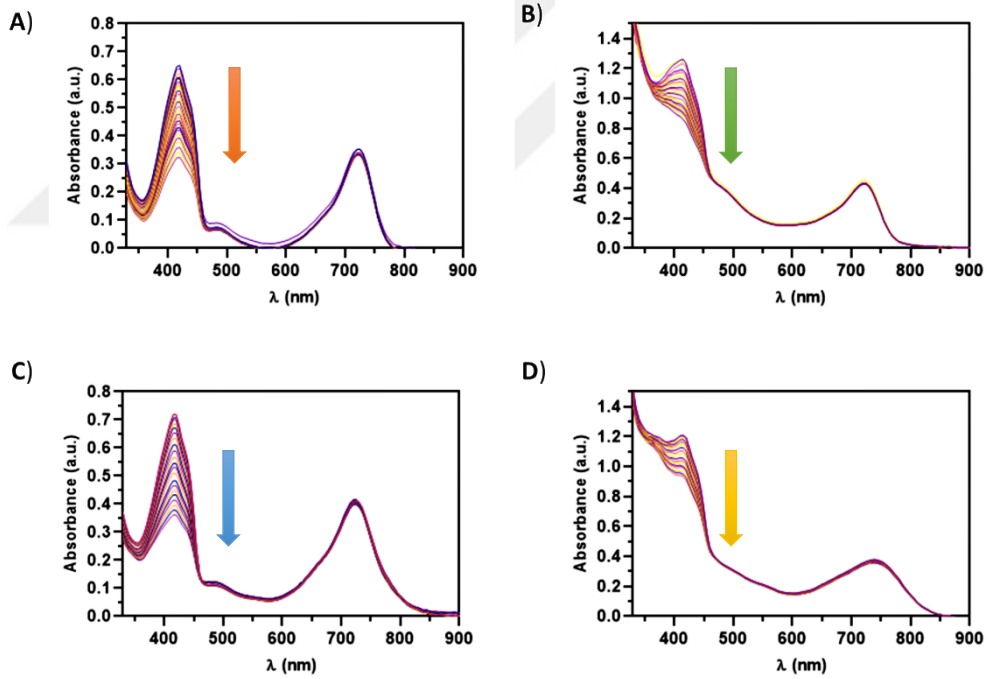
Fotodinamik terapi etkinliğinin önemli bir göstergesi singlet oksijen (¹O₂) üretimidir. Sentezlenen AzaBODIPY'lerin ¹O₂ üretilip üretilmediğini belirleyebilmek için literatürde ¹O₂ tuzak molekülü olarak yaygın bir şekilde kullanılan 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) seçilmiştir. DPBF ortamda ¹O₂ bulunması halinde hemen tepkimeye girer ve ilgili endoperoksit çevrilir. Oluşan bu endoperoksit oda sıcaklığında bozularak diketona dönüşür. Bu tepkimede DPBF soğurma spektrumu izlenmek suretiyle ortamda ¹O₂ oluşup oluşmadığı kolayca anlaşılmaktadır. Zira ¹O₂ oluşukça ortamdaki DPBF (ve soğurma şiddeti, $\lambda_{\text{max}} = 410-420$ nm) orantılı bir şekilde azalacaktır.

4.8.1 AzaBODIPY 6 ile fotodinamik testler

AzaBODIPY 6'nın sentezi ve karakterizasyonunu takiben, bu bileşiğin fotodinamik etkinliğini belirlemek amacıyla deneyler gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, karanlık bir ortamda DPBF eklenmiş çözelti hazırlanmıştır. Ardından, bu çözelti belirli aralıklarla

$\lambda \geq 540$ nm dalga boyunda ışığa maruz bırakılarak soğurma spektrumları kaydedilmiştir. Elde edilen veriler, DPBF'nin maksimum soğurma şiddetinin ($\lambda_{\max} = 419$ nm) zamanla azaldığını göstermiştir (Şekil 4.47 A). Bu bulgular, AzaBODIPY 6'nın singlet oksijen ($^1O_2$) üretebildiğini ve dolayısıyla fotodinamik özelliklere sahip olduğunu kanıtlamaktadır.

AzaBODIPY 6'nın singlet oksijen verimi (Φ_Δ), literatür de belirtilen yöntemlerle ve metilen mavisi ($\Phi_\Delta: 0.52$) referans alınarak hesaplanmış ve 0.24 olarak bulunmuştur. Ayrıca, AzaBODIPY 6'nın farklı pH seviyelerine sahip ortamlarda asidik (HCl) (Şekil 4.47 B), nötr (PBS) (Şekil 4.47 C) ve bazik (NaOH) (Şekil 4.47 D) de fotodinamik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, AzaBODIPY 6'nın çeşitli koşullar altında fotodinamik etkinliğini koruduğunu ve potansiyel bir fotodinamik terapi ajanı olabileceğini göstermektedir.

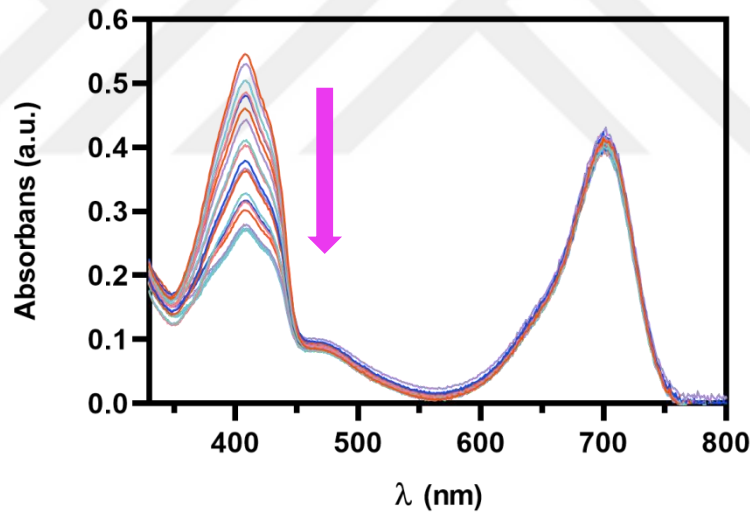


Şekil 4.47. AzaBODIPY 6'nın (3.22×10^{-5} M) DPBF (3.22×10^{-5} M) ile farklı ortam ve pH'larda fotodinamik testleri; **A)** DMSO ($\Phi_\Delta: 0.2421$), **B)** DMSO + HCl (12M) (1:9, v/v) ($\Phi_\Delta: 0.368$), **C)** DMSO + PBS (pH:7,4) (1:9, v/v) ($\Phi_\Delta: 0.1227$), **D)** DMSO + NaOH (0,05 M) (1:9, v/v) ($\Phi_\Delta: 0.1113$), çözeltilerinin ışınlanması süresince kaydedilen soğurma spektrumları.

4.8.2 AzaBODIPY 6M ile fotodinamik testler

AzaBODIPY 6M'nin sentezi ve karakterizasyonu tamamlandıktan sonra, bu bileşiğin fotodinamik etkinliğini belirlemek amacıyla karanlık bir ortamda DPBF çözeltisi eklenmiştir. Bu karışım, belirli zaman aralıklarında $\lambda \geq 540$ nm dalga boyunda ışığa maruz bırakılarak absorpsiyon spektrumları kaydedilmiştir. Elde edilen veriler, DPBF'nin absorpsiyon yoğunluğunun ($\lambda_{\max} = 419$ nm) zamanla azaldığını göstermektedir (Şekil 4.48). Bu bulgular, AzaBODIPY 6M'nin singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) üretebildiğini ve dolayısıyla fotodinamik özellikler sergilediğini kanıtlamaktadır.

AzaBODIPY 6M'nin singlet oksijen verimi (Φ_Δ), literatür de belirtilen yöntemler kullanılarak ve metilen mavisi ($\Phi_\Delta: 0.52$) referans alınarak hesaplanmış ve 0.044 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, AzaBODIPY 6M'nin $^1\text{O}_2$ üretme kapasitesini ve fotodinamik terapi potansiyelini ortaya koymaktadır.



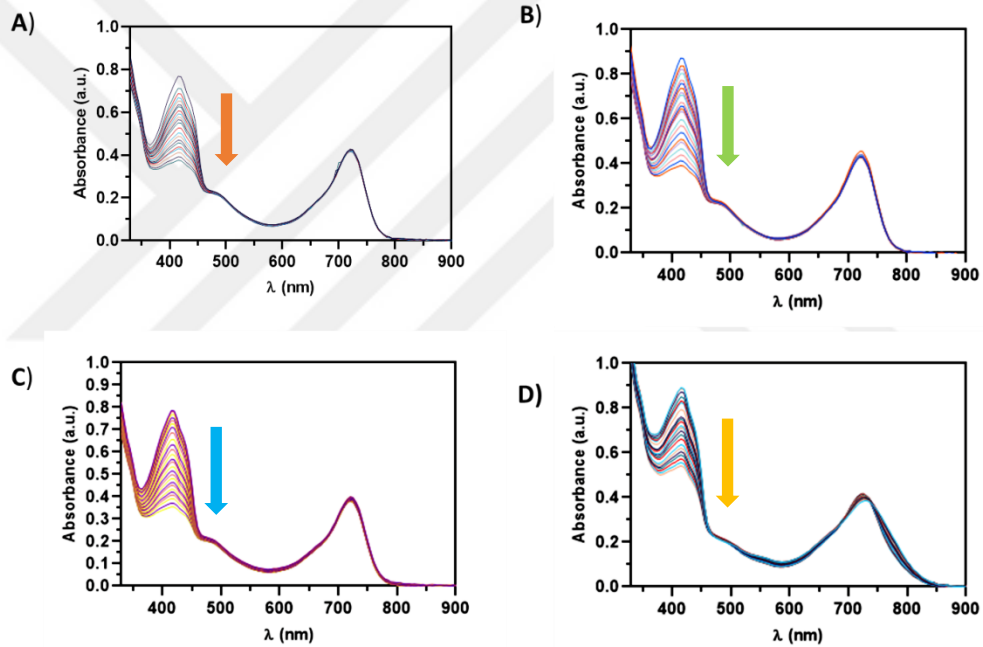
Şekil 4.48. AzaBODIPY 6M (3.22×10^{-5} M) ve DPBF (3.22×10^{-5} M) çözeltisinin (DMSO) ışınlanması süresince kaydedilen soğurma spektrumları.

4.8.3 AzaBODIPY 1 ile fotodinamik testler

AzaBODIPY 1'in sentezi ve karakterizasyonu tamamlandıktan sonra, bu bileşiğin fotodinamik etkinliğini değerlendirmek amacıyla DMSO çözeltisine karanlık bir ortamda DPBF eklenmiştir. Bu karışım, belirli zaman aralıkların da 630 nm dalga boyunda kırmızı ışığa maruz bırakılarak absorpsiyon spektrumları kaydedilmiştir.

Sonuçlar, DPBF'nin absorpsiyon yoğunluğunun ($\lambda_{\max} = 419 \text{ nm}$) zamanla azaldığını göstermektedir (Şekil 4.49 A). Bu durum, AzaBODIPY 1'in singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) üretebildiğini ve dolayısıyla fotodinamik özelliklere sahip olduğunu kanıtlamaktadır.

AzaBODIPY 1'in singlet oksijen verimi (Φ_Δ), literatürde belirtilen yöntemler kullanılarak ve metilen mavisi ($\Phi_\Delta: 0.52$) referans alınarak hesaplanmış ve 0.2467 olarak bulunmuştur. Ayrıca, bu bileşiğin asidik (HCl) (Şekil 4.49 B), nötr (PBS) (Şekil 4.49 C) ve bazik (NaOH) (Şekil 4.49 D) ortamlarda da fotodinamik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular, AzaBODIPY 1'in farklı pH koşullarında fotodinamik etkinliğini koruduğunu ve potansiyel bir fotodinamik terapi ajanı olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

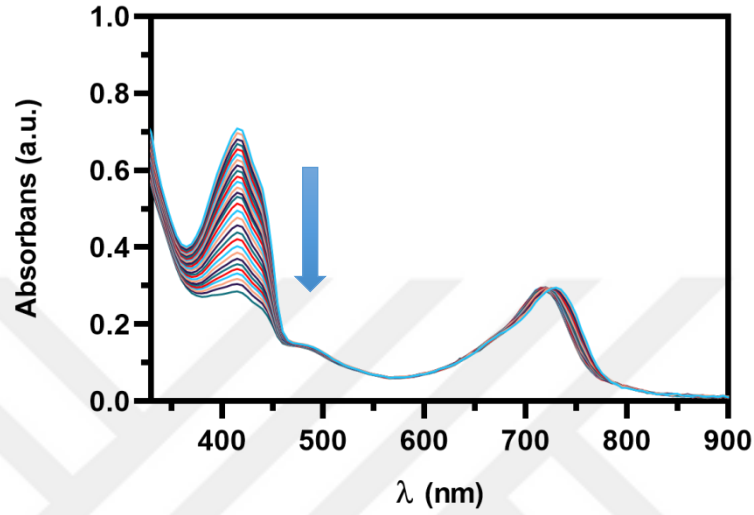


Şekil 4.49. AzaBODIPY 1'in ($1.40 \times 10^{-5} \text{ M}$) DPBF ($3.22 \times 10^{-5} \text{ M}$) ile farklı ortam ve pH'larda fotodinamik testleri; **A)** DMSO ($\Phi_\Delta: 0.2467$), **B)** DMSO + HCl (12M) (1:9, v/v) ($\Phi_\Delta: 0.3794$), **C)** DMSO + PBS (pH:7,4) (1:9, v/v) ($\Phi_\Delta: 0.1985$), **D)** DMSO + NaOH (0,05 M) (1:9, v/v) ($\Phi_\Delta: 0.1639$), çözeltilerinin ışınlanması süresince kaydedilen soğurma spektrumları.

4.8.4 AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile fotodinamik testler

Sentezlenen 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ nanomalzemesinin fotodinamik etkinliği test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, DPBF bileşiğinin absorpsiyon yoğunluğunun ($\lambda_{\max} = 419 \text{ nm}$) zamanla azaldığını göstermektedir (Şekil 4.50). Bu bulgular, 1@DSPE-

mPEG₂₀₀₀ nanomalzemesinin singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) üretebildiğini ve dolayısıyla istenilen fotodinamik özellikleri sergilediğini kanıtlamaktadır. **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀** nanomalzemesinin $^1\text{O}_2$ verimi (Φ_Δ), standart olarak metilen mavisi (Φ_Δ : 0.52) kullanılarak literatürde bilinen yöntemlerle hesaplanmış ve 0.6541 olarak bulunmuştur.

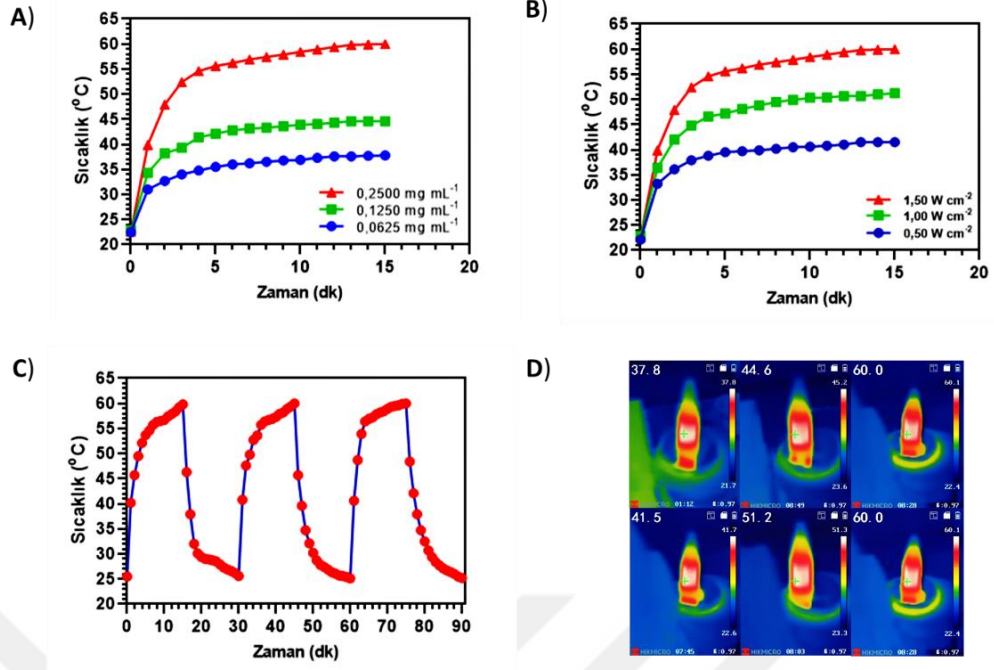


Şekil 4.50. **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀** (0.28 mg mL⁻¹) ve DPBF (3.22x10⁻⁵ M) çözeltisinin PBS (%1 oranında CrEL içeren pH 7.4) ışınlanması süresince kaydedilen soğurma spektrumları.

4.9 Fototermal Testler

4.9.1 AzaBODIPY 6 ile fototermal testler

Fototermal testler için öncelikle AzaBODIPY **6**'nın farklı konsantrasyonlarda (0.0-1.0 mg/mL) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) çözeltileri hazırlanmış ve 808 nm lazer ile ışınlanmıştır. Işınlama sırasında ortamın sıcaklığında meydana gelen değişiklikler, termal kamera (HIK MICRO E1L) ile gerçek zamanlı olarak kaydedilmiştir. AzaBODIPY **6** için elde edilen veriler Şekil 4.51'de sunulmuştur.



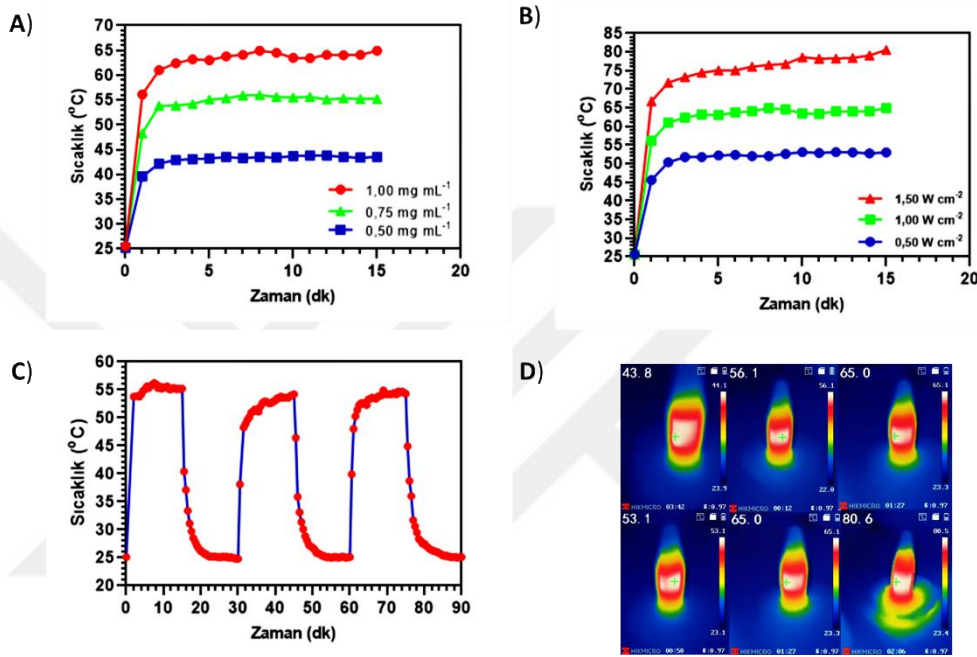
Şekil 4.51. A) AzaBODIPY 6'nın (0.0-1.0 mg mL⁻¹) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer (1.5 W cm⁻²) ışınlanması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. **B)** AzaBODIPY 6'nın (0.250 mg mL⁻¹) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer (0.5-1.5 W cm⁻²) ışınlanması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. **C)** AzaBODIPY 6'nın (0.250 mg mL⁻¹) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer (1.5 W cm⁻²) ile fototermal testlerinden elde edilen ısınma-soğuma eğrileri. **D)** A ve B'de verilen testlerin termal kamera görüntüleri.

Elde edilen veriler, AzaBODIPY 6'nın konsantrasyonuna (0.0-1.0 mg mL⁻¹) bağlı olarak, birkaç dakika içinde ortam sıcaklığını 60 °C'ye kadar yükseltebildiğini göstermektedir (Şekil 4.51 A). Kontrol deneylerinde, AzaBODIPY 6'nın bulunmadığı (0.0 mg mL⁻¹) koşullarda, sıcaklığın 25 °C'yi geçmediği belirlenmiştir. Bu sonuçlar, AzaBODIPY 6'nın fototermal özelliklere sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca, sabit konsantrasyonda gerçekleştirilen fototermal testlerde, ortam sıcaklığının lazer gücü ile orantılı olarak arttığı gözlemlenmiştir (Şekil 4.51 B).

Son olarak, AzaBODIPY 6'nın fototermal kararlılığı değerlendirilmiştir. Sabit madde miktarı (0.250 mg mL⁻¹) ve lazer gücü (1.5 W cm⁻²) ile yapılan fototermal testlerde elde edilen ısınma-soğuma eğrileri, AzaBODIPY 6'nın yüksek bir kararlılığa sahip olduğunu göstermektedir (Şekil 4.51 C). Bu bulgular, AzaBODIPY 6'nın etkili bir fototermal ajan olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

4.9.2 AzaBODIPY 6M ile fototermal testler

Fototermal testler için, AzaBODIPY 6M'nin farklı konsantrasyonlarda (0.0-1.0 mg mL⁻¹) çözeltileri hazırlanmış ve 808 nm lazer ile ısıtılmıştır. Isınlanma sırasında ortam sıcaklığında meydana gelen değişiklikler, termal kamera (HIK MICRO E1L) kullanılarak gerçek zamanlı olarak kaydedilmiştir. AzaBODIPY 6M için elde edilen veriler Şekil 4.52'de gösterilmiştir.



Şekil 4.52. A) AzaBODIPY 6M'nin (0.0-1.0 mg mL⁻¹) 808 nm lazer (1.0 W cm⁻²) ısıtılması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. B) AzaBODIPY 6M'nin (1.0 mg mL⁻¹) 808 nm lazer (0.5-1.5 W cm⁻²) ısıtılması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. C) AzaBODIPY 6M'nin (0.75 mg mL⁻¹) 808 nm lazer (1.5 W cm⁻²) ile fototermal testlerinden elde edilen ısınma-soğuma eğrileri. D) A ve B'de verilen testlerin termal kamera görüntüleri.

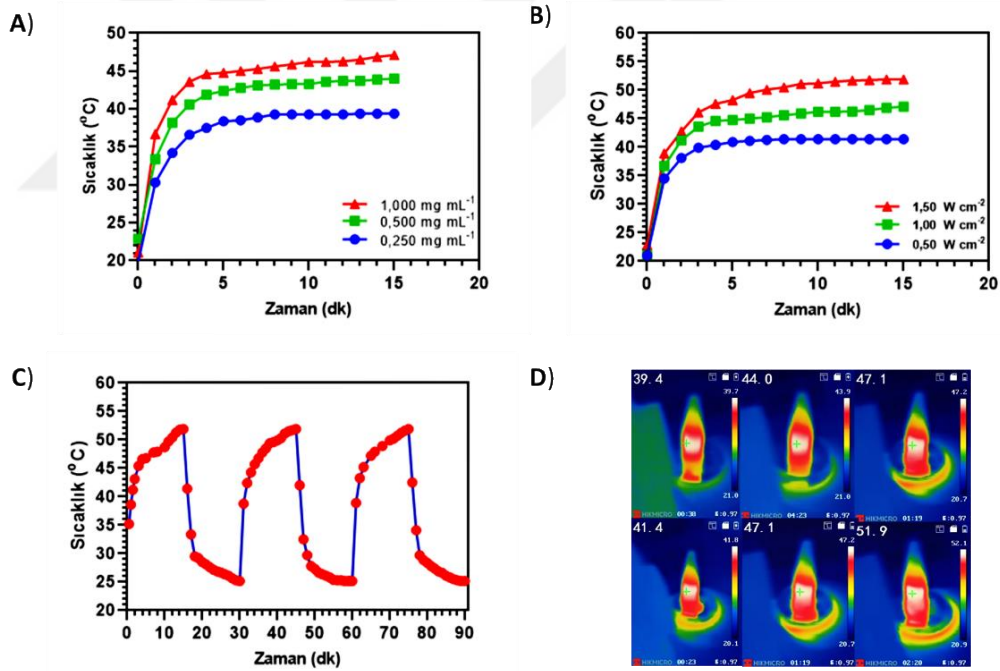
Elde edilen veriler, AzaBODIPY 6M'nin konsantrasyonuna (0.0-1.0 mg mL⁻¹) bağlı olarak ortam sıcaklığını birkaç dakika içinde 43.8 °C ile 65 °C arasında artırabildiğini göstermektedir (Şekil 4.52 A). Kontrol deneylerinde, AzaBODIPY 6M'nin bulunmadığı (0.0 mg mL⁻¹) koşullarda sıcaklığın 25.0 °C'yi geçmediği belirlenmiştir. Bu sonuçlar, AzaBODIPY 6M'nin fototermal özelliklere sahip olduğunu kanıtlamaktadır.

Ayrıca, sabit konsantrasyonla yapılan fototermal testlerde, ortam sıcaklığının lazer gücüyle orantılı olarak arttığı gözlemlenmiştir (Şekil 4.52 B). Son olarak,

AzaBODIPY **6M**'nin fototermal kararlılığı test edilmiştir. Sabit madde miktarı (0.75 mg mL^{-1}) ve lazer gücü (1.0 W cm^{-2}) kullanılarak yapılan fototermal testlerden elde edilen ısınma-soğuma eğrileri, AzaBODIPY **6M**'nin oldukça kararlı olduğunu göstermektedir (Şekil 4.52 C). Bu bulgular, AzaBODIPY **6M**'nin etkili ve kararlı bir fototermal ajan olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

4.9.3 AzaBODIPY 1 ile fototermal testler

Fototermal testler için, AzaBODIPY **1**'in farklı konsantrasyonlarda ($0.0\text{-}1.0 \text{ mg mL}^{-1}$) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) çözeltileri hazırlanmış ve 808 nm lazer ile ışınlanmıştır. Işınlama sırasında ortam sıcaklığındaki değişimler, termal kamera (HIK MICRO E1L) kullanılarak gerçek zamanlı olarak kaydedilmiştir. AzaBODIPY **1** için elde edilen veriler Şekil 4.53'te gösterilmiştir.



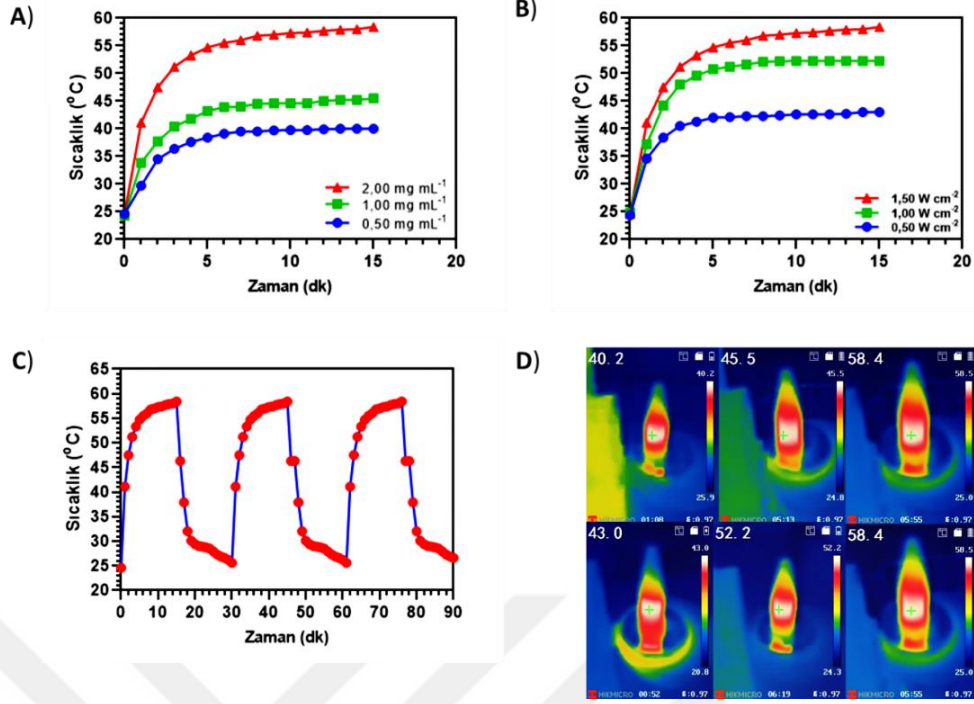
Şekil 4.53. A) AzaBODIPY **1**'in ($0.0\text{-}1.0 \text{ mg mL}^{-1}$) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer (1.5 W cm^{-2}) ışınlanması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. B) AzaBODIPY **1**'in (1.0 mg mL^{-1}) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer ($0.5\text{-}1.5 \text{ W cm}^{-2}$) ışınlanması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. C) AzaBODIPY **1**'in (1.0 mg mL^{-1}) PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında 808 nm lazer (1.5 W cm^{-2}) ile fototermal testlerinden elde edilen ısınma-soğuma eğrileri. D) A ve B'de verilen testlerin termal kamera görüntüleri.

Elde edilen verilere göre, AzaBODIPY 1'in konsantrasyonu ($0.0-1.0 \text{ mg mL}^{-1}$) ile orantılı olarak ortam sıcaklığını kısa sürede (birkaç dakika içinde) $47.1 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar artırabildiği görülmüştür (Şekil 4.53 A). Kontrol deneylerinde, AzaBODIPY 1'in bulunmadığı ortamda (0.0 mg mL^{-1}) sıcaklığın $25.0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 'yi geçmediği tespit edilmiştir. Bu bulgular, AzaBODIPY 1'in fototermal özellikler sergilediğini açıkça ortaya koymaktadır.

Ayrıca, sabit konsantrasyonla yapılan fototermal testlerde, ortam sıcaklığının lazer gücüyle doğru orantılı olarak arttığı gözlemlenmiştir (Şekil 4.53 B). Son olarak, AzaBODIPY 1'in fototermal kararlılığı test edilmiştir. Sabit madde miktarı (1.0 mg mL^{-1}) ve lazer gücü (1.5 W cm^{-2}) kullanılarak yapılan fototermal testlerden elde edilen ısınma-soğuma eğrileri, AzaBODIPY 1'in oldukça kararlı olduğunu göstermektedir (Şekil 4.55 C). Bu sonuçlar, AzaBODIPY 1'in etkili ve kararlı bir fototermal ajan olarak kullanılma potansiyelini vurgulamaktadır.

4.9.4 AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile fototermal testler

Fototermal testler için 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'in farklı konsantrasyonlarında ($0.0-2.0 \text{ mg mL}^{-1}$) çözeltileri hazırlandı ve 808 nm lazer ile ısınladı. Işınlanma sırasında ortam sıcaklığındaki değişimler, gerçek zamanlı olarak termal kamera (HIK MICRO E1L) kullanılarak kaydedildi. Elde edilen veriler, 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile ilgili olarak Şekil 4.54'te gösterilmiştir.



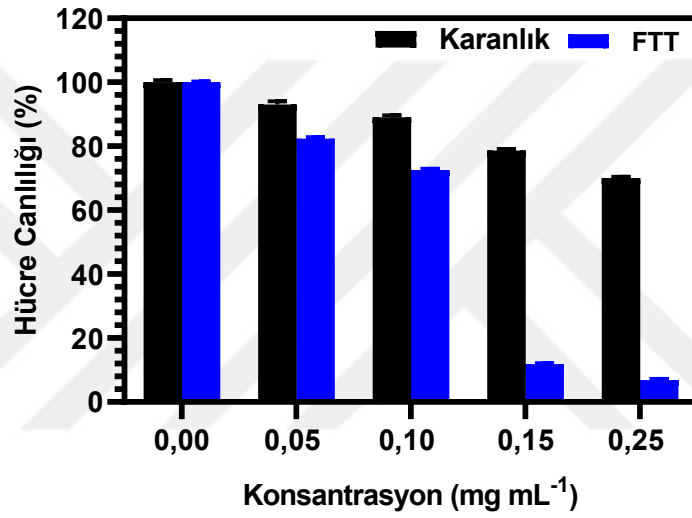
Şekil 4.54. A) **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀** (0.0-2.0 mg mL⁻¹) 808 nm lazer (1.5 W cm⁻²) ışınlanması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. B) **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀** (2.0 mg mL⁻¹) 808 nm lazer (0.5-1.5 W cm⁻²) ışınlanması süresince meydana gelen sıcaklık değişimleri. C) **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀** (2,0 mg mL⁻¹) 808 nm lazer (1.5 W cm⁻²) sabit tutularak yapılan fototermal testlerden elde edilen ısınma-soğuma eğrileri. D) A ve B' de verilen testler için termal kamera görüntüleri.

Elde edilen verilere göre, **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin madde miktarı (0.0-2.0 mg mL⁻¹) ile orantılı olarak ortam sıcaklığını 40.2 °C ile 58.4 °C arasında arttırabildiği görülmüştür (Şekil 4.54 A). Bu bulgular, **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin PBS ortamında fototermal özellik gösterdiğini desteklemektedir. Ayrıca, sabit bir derişimde yapılan fototermal testlerde, ortam sıcaklığının lazer gücüyle doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir (Şekil 4.54 B). Son olarak, **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin fototermal kararlılığı test edilmiştir. **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin kararlılığını göstermek için madde miktarı (2.0 mg mL⁻¹) ve lazer gücü (1.5 W cm⁻²) sabit tutularak yapılan fototermal testlerden elde edilen ısınma-soğuma eğrileri, **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin kararlı olduğunu göstermektedir (Şekil 4.54 C).

4.10 AzaBODIPY **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀** ile *In Vitro* FDT ve FTT Testleri

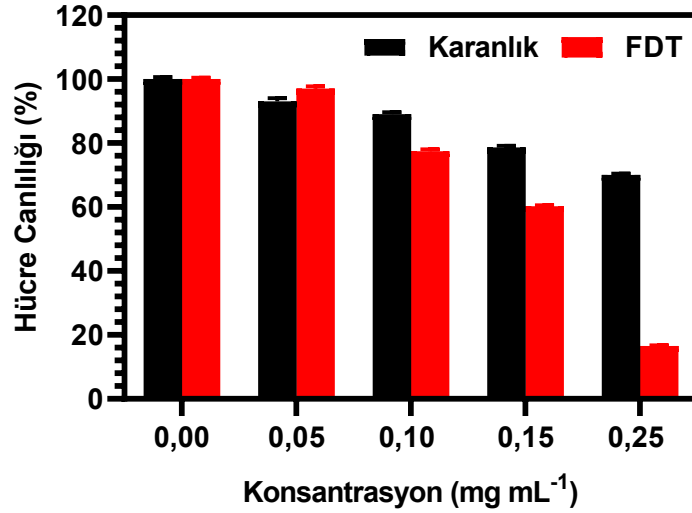
AzaBODIPY **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin *in vitro* Fotodinamik Terapi (FDT) ve Fototermal Terapi (FTT) etkinliğini değerlendirmek amacıyla, farklı

konsantrasyonlarda ($0.0-0.25 \text{ mg mL}^{-1}$) AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ içeren test grupları A549 akciğer kanseri hücreleri ile inkübe edilmiştir. Test grupları 808 nm lazerle (1.0 W cm^{-2}) ışınlanmış (Şekil 4.55, mavi çubuklar), kontrol grupları ise karanlıkta bırakılmıştır (Şekil 4.55, siyah çubuklar). AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin fototermal etkinliği, MTT testleri ile belirlenen hücre canlılık oranları karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar, AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin 0.15 ve 0.25 mg mL^{-1} konsantrasyonlarında hücre canlılığını sırasıyla %89 ve %93 oranında azalttığını göstermiştir. Bu bulgular, AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin etkili bir Fototermal Terapi (FTT) ajanı olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 4.55. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile *in vitro* FTT testlerinden elde edilen hücre canlılık verileri.

AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin *in vitro* Fotodinamik Terapi (FDT) etkinliğini değerlendirmek amacıyla A549 akciğer kanseri hücreleri kullanılarak deneyler yapılmıştır. Çeşitli konsantrasyonlardaki ($0.0-0.25 \text{ mg mL}^{-1}$) AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ içeren hücreler, kırmızı ışıkla aydınlatıldığında (Şekil 4.56, kırmızı çubuklar) fotodinamik özellik göstermiştir. Kontrol grupları ise karanlıkta bırakılmıştır (Şekil 4.56, siyah çubuklar). Fotodinamik etkinlik, MTT testleri ile hücre canlılık oranlarının karşılaştırılmasıyla değerlendirilmiştir. Sonuçlar, AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin konsantrasyona bağlı olarak fotodinamik etkinliğinin arttığını ve 0.25 mg mL^{-1} konsantrasyonunda hücre canlılığını %83 oranında azalttığını göstermiştir. Bu bulgular, AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin etkili bir Fotodinamik Terapi (FDT) ajanı olduğunu doğrulamaktadır.

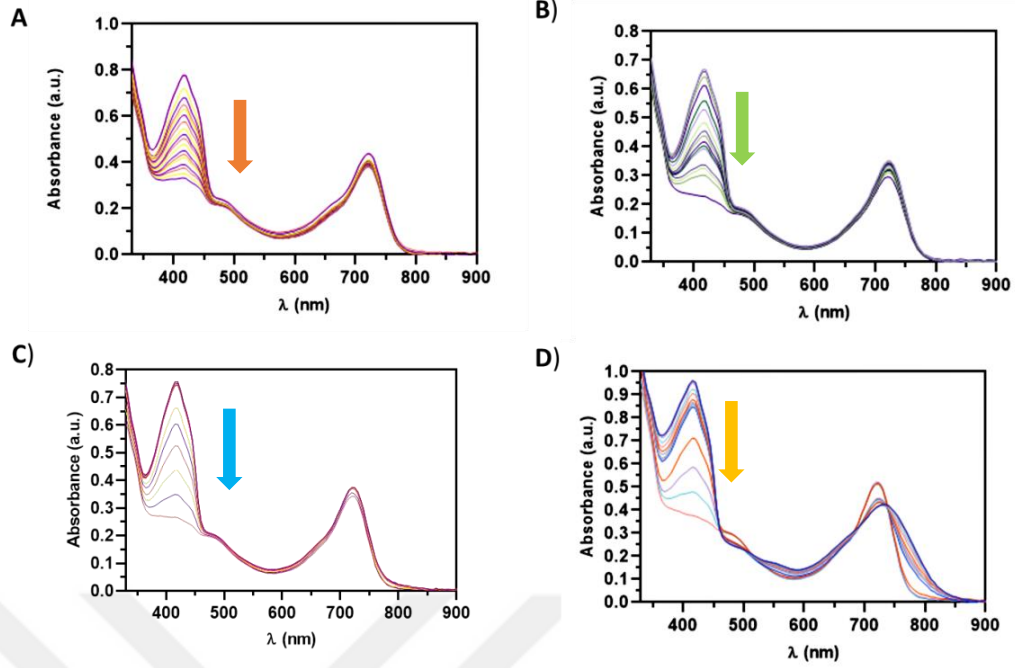


Şekil 4.56. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile *in vitro* FDT testlerinden elde edilen hücre canlılık verileri.

4.11 Sonodinamik Testler

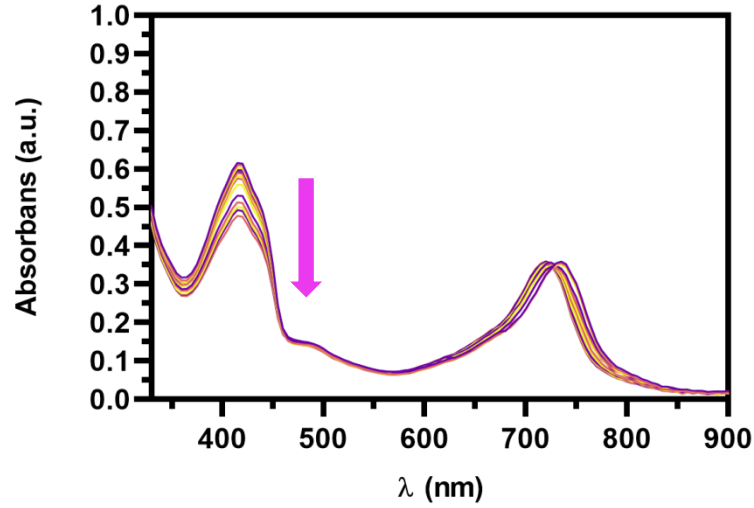
Elde edilen malzemelerin sonodinamik terapi (SDT) etkinlikleri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. SDT, düşük yoğunluklu ultrases dalgalarının, sonoduyarlaştırıcı (SD) adı verilen bir malzeme ile etkileşime girmesi sonucu başlayan ve lokal olarak sitotoksikite gösteren bir sonokimyasal reaksiyona dayanır. Bu yöntemde, ultrasesin neden olduğu mekanik stres ve reaktif oksijen türlerinin (ROT'lar) sitotoksik etkileri, SDT'nin etki mekanizmasında kritik bir rol oynar. Tezin bu aşamasında, elde edilen malzemelerin SDT özellikleri detaylı bir şekilde analiz edilmiştir. Bu analizler, malzemelerin SDT potansiyelini ve terapötik etkinliğini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

AzaBODIPY 1'in sonodinamik etkinliğini belirlemek için, bileşik DPBF varlığında ultrases dalgalarına maruz bırakılarak çeşitli zaman aralıklarında soğurma spektrumları kaydedilmiştir. Elde edilen veriler, DPBF bileşiğine ait soğurma şiddetinin ($\lambda_{\text{max}} = 419 \text{ nm}$) zamanla azaldığını göstermektedir (Şekil 4.57 A). Bu bulgular, AzaBODIPY 1'in reaktif oksijen türleri (ROT) oluşturabildiğini ve dolayısıyla istenilen sonodinamik özellikleri sergilediğini kanıtlamaktadır. Hedef bileşiğin 1, farklı pH seviyelerine sahip ortamlarda da asit (HCl) (Şekil 4.57 B), PBS (Şekil 4.57 C) ve baz (NaOH) (Şekil 4.57 D) sonodinamik aktivite gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 4.57. AzaBODIPY 1'in (1.40×10^{-5} M) DPBF (3.22×10^{-5} M) ile farklı ortam ve pH' larda sonodinamik testleri **A)** DMSO, **B)** DMSO + HCl (12M) (1:9, v/v), **C)** DMSO + PBS (pH:7,4) (1:9, v/v), **D)** DMSO + NaOH (0,05 M) (1:9, v/v) çözeltilerinin ultrases dalgalarıyla etkileşimi süresince kaydedilen soğurma spektrumları.

Nanomalzemenin **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin sonodinamik etkinliğini belirlemek için PBS (pH 7,4) çözeltisine karanlık ortamda DPBF ilave edilmiştir. Daha sonra bu çözelti ultrases dalgalarına maruz bırakılmış ve çeşitli zaman aralıklarında soğurma spektrumları kaydedilmiştir. Elde edilen veriler, DPBF bileşiğine ait soğurma şiddetinin ($\lambda_{\max} = 419$ nm) zamanla azaldığını göstermektedir (Şekil 4.58). Bu bulgular, **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin de reaktif oksijen türleri (ROT) oluşturabildiğini ve dolayısıyla sonodinamik özellikler sergilediğini kanıtlamaktadır.

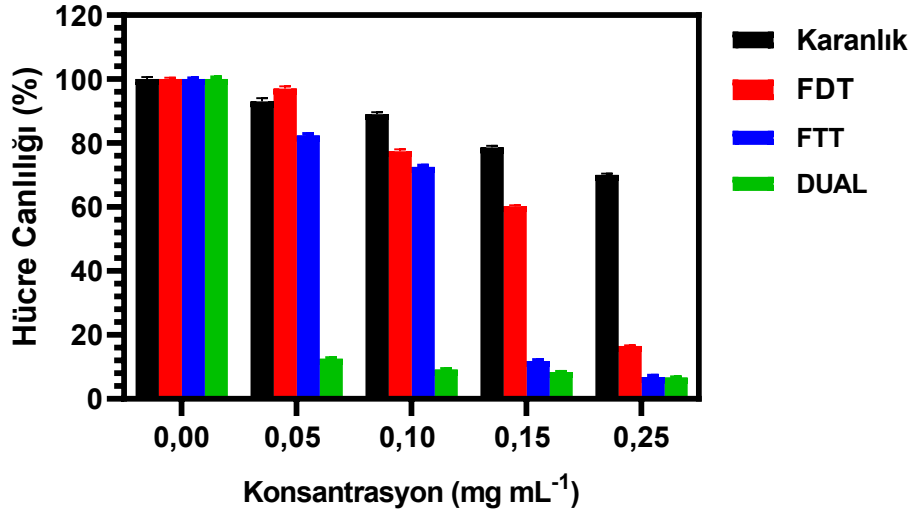


Şekil 4.58. **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin (0.28 mg mL^{-1}) ve DPBF ($3.22 \times 10^{-5} \text{ M}$) çözeltisinin PBS (%1 oranında CrEL içeren pH 7.4) ultrases dalgalarıyla etkileşimi süresince kaydedilen soğurma spektrumları.

SDT testlerinden elde edilen olumlu sonuçlar, AzaBODIPY 1'in üçlü testlerde de olumlu sonuçlar verebileceğini işaret etmiştir. Üçlü Terapi (FDT, FTT ve SDT), ışık, ısı ve ultrases dalgalarının birlikte kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Üçlü terapi, kanserli hücreler üzerinde mekanik, sonokimyasal ve fotokimyasal etki gösterebilir ve terapi etkinliğini belirgin bir şekilde artırabilir.

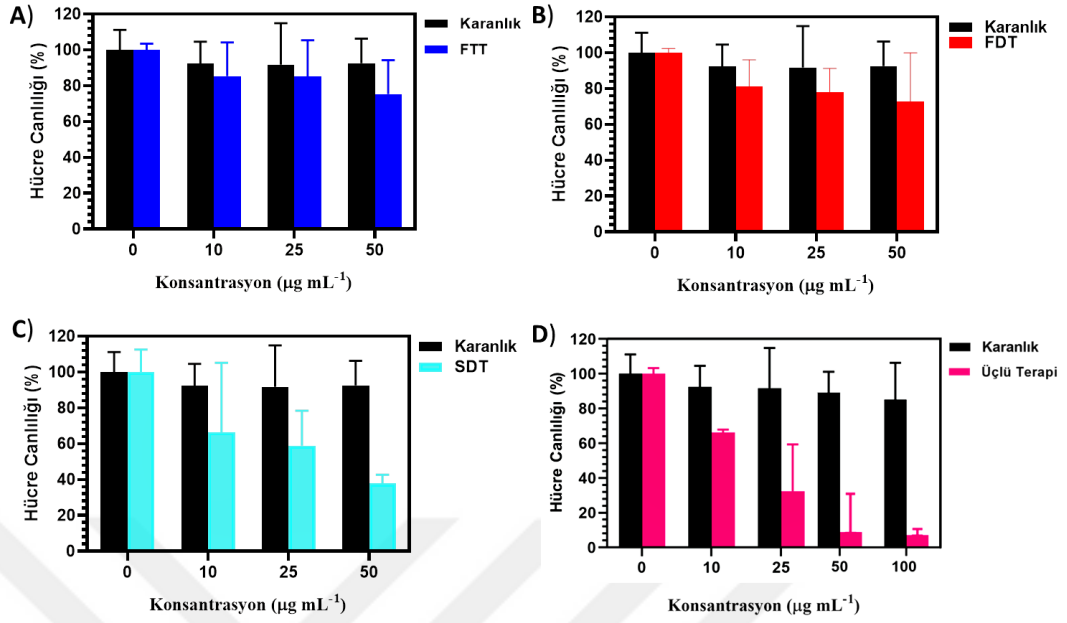
4.12 AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile Multi Terapi Testleri

Nanomalzeme **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin *in vitro* dual fototerapi (FDT ve FTT) etkinliği, A549 akciğer kanser hücreleri kullanılarak test edilmiştir. Bu testlerde, farklı konsantrasyonlardaki ($0.0-0.25 \text{ mg mL}^{-1}$) **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀** içeren hücreler önce kırmızı ışıkla aydınlatılmış, ardından 808 nm lazerle (1.0 W cm^{-2}) ışınlanmıştır (Şekil 4.59, mavi çubuklar). Bu kombinasyonun, nanomalzemenin dual fototerapi özelliklerini etkin bir şekilde ortaya çıkaracağı varsayılmıştır. Kontrol grupları ise karanlıkta bırakılmış ve herhangi bir ışık uygulanmamıştır (Şekil 4.59, siyah çubuklar), böylece inaktif kalmışlardır. **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin dual fototerapi etkinliği, MTT testleri ile hücre canlılık oranlarının karşılaştırılmasıyla değerlendirilmiştir. Sonuçlar, **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin konsantrasyona bağlı olarak sinerjik fototerapi etkinliğinin arttığını ve 0.25 mg mL^{-1} konsantrasyonunda hücre canlılığını %93 oranında azalttığını göstermiştir. Bu bulgular, **1@DSPE-mPEG₂₀₀₀**'nin etkili bir sinerjik fototerapi ajanı olduğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 4.59. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile *in vitro* dual fototerapi (FDT ve FTT) testlerinden elde edilen hücre canlılık verileri.

Bu aşamada, nanomalzeme 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin *in vitro* üçlü terapi (FDT, FTT ve SDT) etkinliği test edilmiştir. A549 akciğer kanser hücreleri, farklı konsantrasyonlarda (0-100 µg mL⁻¹) 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile inkübe edilmiş ve ardından kırmızı ışık, 808 nm lazer (1.0 W cm⁻²) ve ultrases dalgalarına maruz bırakılmıştır (Şekil 4.60 D). 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin üçlü terapi etkinliği, MTT testleri ile hücre canlılık oranlarının karşılaştırılmasıyla değerlendirilmiştir. Sonuçlar, nanomalzemenin 100 µg mL⁻¹ konsantrasyonunda hücre canlılığını %93'e kadar düşürebildiğini göstermiştir. Bu, üçlü terapinin sinerjik etkisi sayesinde kanserli hücrelerin daha az miktarda madde ile etkili bir şekilde inhibe edilebildiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin güçlü ve etkin bir multiterapi ajanı olduğunu kanıtlamakta ve gelecekte kanser tedavisinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.



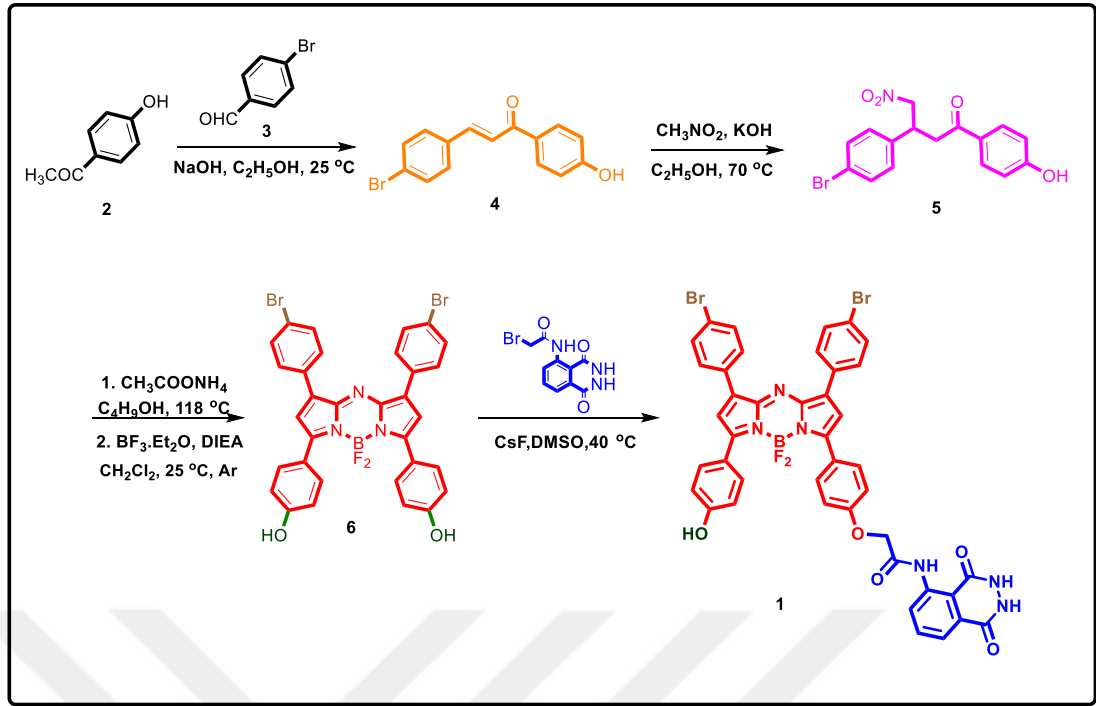
Şekil 4.60. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile *in vitro* üçlü terapi (FDT, FTT ve SDT) testlerinden elde edilen hücre canlılık verileri.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Fotodinamik ve fototermal terapide kullanılan birçok boya, çeşitli eksikliklere sahiptir. Bu boyalar genellikle düşük molar soğurmaya sahip olup, güçlü soğurma yapamadıkları için tedavi etkinliği düşmektedir. Ayrıca, pek çok boya görünür bölgede soğurma yaptığından derin dokulara nüfuz edemez. Düşük kuantum verimleri, bu boyaların yeterli miktarda reaktif oksijen türü (ROS) üretemediğini göstermektedir. Fotostabilite sorunları, ışık altında hızla bozunarak etkinliklerini kaybetmelerine yol açar ve uzun süreli tedavilerde problem yaratır. Ek olarak, yüksek toksisite ve düşük biyouyumluluk, bu boyaların hücrelere ve dokulara zarar verme potansiyelini artırır, bu da tedavi sırasında ve sonrasında ciddi yan etkilere yol açabilir.

AzaBODIPY, fotodinamik ve fototermal terapide diğer boyaların eksikliklerini giderebilecek üstün özelliklere sahiptir. Yüksek molar absorptivitesi sayesinde güçlü soğurma yapar ve bu da tedavi etkinliğini artırır. NIR bölgesinde soğurma yapabilmesi, derin dokulardaki tümörlere ulaşmayı mümkün kılar. Yüksek kuantum ve fototermal dönüşüm verimi, daha fazla reaktif oksijen türü (ROS) oluşumuna ve sıcaklık artışına olanak sağlayarak hem fotodinamik hem de fototermal terapi etkinliğini artırır. Ayrıca, AzaBODIPY'nin yüksek fotostabilitesi, uzun süreli ışık maruziyetinde bile etkinliğini korumasını sağlar. Biyouyumluluğu ve düşük toksisitesi, hastaların tedavi sırasında ve sonrasında daha az yan etki görmesini sağlayarak güvenli bir tedavi sunabilir. Bu özellikler, AzaBODIPY'yi kanser tedavisi için ideal bir ajan yapmaktadır.

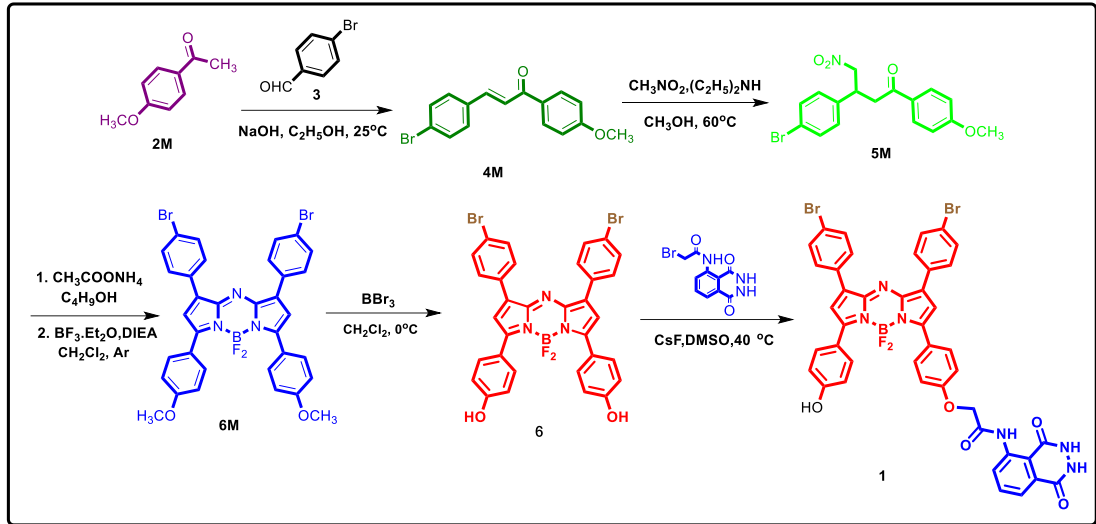
Bu tez kapsamında, kemilüminojenik terapi ajanlarına erişim sağlayabilecek jenerik bir platformun rasyonel tasarımı yapılmıştır. Bu tasarım, bir yanda reaktif oksijen türlerine (ROT) karşı duyarlılık sergileyen kemilüminesans bir üniteyi bir diğer yanda ise üstün terapötik özelliklere sahip AzaBODIPY iskeletini içeren yeni bir bileşik (1) sunmaktadır.



Şekil 5.1. AzaBODIPY 1 Genel Sentez Şeması.

AzaBODIPY 1 sentezi Şekil 5.1’de gösterildiği gibi planlanmıştır. İlk olarak 4-hidroksiasetofenonun (2) etanol içerisinde önce NaOH ve sonra 4-Bromobenzaldehit (3) ile oda sıcaklığında etkileştirilmesi sonucu bileşik 4 elde edilmiştir. Bileşik 4 nitrometan ile kondenze edilmek suretiyle bileşik 5 elde edilmiştir. Bileşik 6 ise iki aşamada elde edilmiştir. Birinci basamakta nitrolanmış bileşik 5 amonyum asetat varlığında aza-dipirometene çevrilmiştir. İkinci aşamada ise Azadipirometen diizopropiletilamin (DIPEA) varlığında inert ortamda bor triflorür eterat (BF₃OEt₂) ile etkileştirilerek AzaBODIPY 6’ya çevrilmiştir.

Yapılan detaylı çalışmaların sonucunda, AzaBODIPY 6’nın beklenenden çok daha düşük bir verimle sentezlendiği belirlenmiştir (%4 verim). AzaBODIPY 6’ya dönüşümün (muhtemelen çözünürlük sorunları nedeniyle) oldukça düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir. Bu sorunları çözmek amacıyla, hedef bileşiğin sentezinde beş basamaklı yeni bir sentez yolağı tasarlanmış ve bu yönde çalışmalar yapılmıştır. Tasarlanan yolakta, fenolik OH’lar yerine -OCH₃ süstitüentleri ile kullanılarak sonuca gidilmiştir.



Şekil 5.2. AzaBODIPY 6M Genel Sentez Şeması.

AzaBODIPY **1** Şekil 5.2’de gösterildiği gibi yeni tasarlanan sentez yolağında beş farklı kademede sentezlenmiştir. İlk olarak 4-metoksiasetofenonun (**2M**) etanol içerisinde önce NaOH ve sonra 4-Bromobenzaldehit (**3**) ile oda sıcaklığında etkileştirilmesi sonucu bileşik **4M** elde edilmiştir. Bileşik **4M** dietilamin varlığında nitrometan ile kondenze edilmek suretiyle bileşik **5M** elde edilmiştir. Bileşik **6M** ise iki aşamada elde edilmiştir. Birinci basamakta nitrolanmış bileşik **5M** amonyum asetat varlığında aza-dipirometenligantları elde edilmiştir. İkinci aşamada ise Azadipirometen bileşiği diizopropiletilamin (DIPEA) kullanılarak inert ortamda ve bor triflorür eterat (BF_3OEt_2) içeren bir çözücü kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen AzaBODIPY **6M** yapısı spektroskopik yöntemlerle doğrulanmıştır (^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS). AzaBODIPY **6M**’nin fotofiziksel özellikleri ise soğurma ve emisyon spektrumları ile incelenmiştir. Daha sonra metoksi gruplarının yapıdan uzaklaştırılması için **6M** BBr_3 ile muamele edilmiş ve AzaBODIPY **6** elde edilmiştir.

Hedef bileşiğin **1** sentezi için AzaBODIPY **6** ile kemilüminesans ünitesi CsF varlığında DMSO içerisinde 40°C ’de tepkimeye sokulup 20 dakika süren tepkime sonunda AzaBODIPY **1** yeşil renkli katı ürün olarak edilmiştir. Bileşik **1**’in fotofiziksel özellikleri ise soğurma ve emisyon spektrumları kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşik **1**, çözünürlük sorunu nedeniyle fizyolojik ortamda toksik etki gösterdiğinden, ortaya çıkan toksisite sorunlarını gidermek amacıyla, amfifilik polimerler kullanılarak nanoformülasyon yöntemi tercih edilmiş ve AzaBODIPY **1@DSPE-mPEG2000** nanoparçacıkları sentezlenmiştir. Bu nanomalzemeler,

absorpsiyon spektrumu, dinamik ışık saçılımı (DLS), zeta potansiyeli ve taramalı elektron mikroskopu (TEM) analizleri ile karakterize edilmiştir. TEM ve boyut analizleri ile AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin ortalama parçacık boyutunun 58 nm olduğunu ortaya koymuştur. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin nano boyutlarda olması, artmış geçirgenlik ve alıkonma etkisi (EPR) etkisiyle kanserli hücreleri pasif olarak hedefleyebileceğini göstermektedir.

Soğurma ölçümleri sonucunda AzaBODIPY 6, AzaBODIPY 6M, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'in fototerapötik pencerenin 650-800 nm aralığında olduğu belirlenmiştir. Bu özellik, fotodinamik terapi (FDT) ajanı olarak kullanılma potansiyelini göstermektedir. Sentezi gerçekleştirilen ve yakın kızıl ötesi bölgede soğurma ve emisyon yaptığı belirlenen AzaBODIPY 6, AzaBODIPY 6M, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ için kimyasal testler kullanılarak fotodinamik ve fototermal etkinlikler incelenmiştir.

Bileşik Adı	¹ O ₂ Kuantum Verimi (ΦΔ)			
	Nötr (DMSO)	DMSO +HCl (12M)	DMSO +NaOH (0,05M)	DMSO +PBS (1 mL DMSO: 9 mL PBS)
AzaBODIPY 6	0,2421	0,368	0,1113	0,1227
AzaBODIPY 1	0,2467	0,3794	0,1639	0,1985

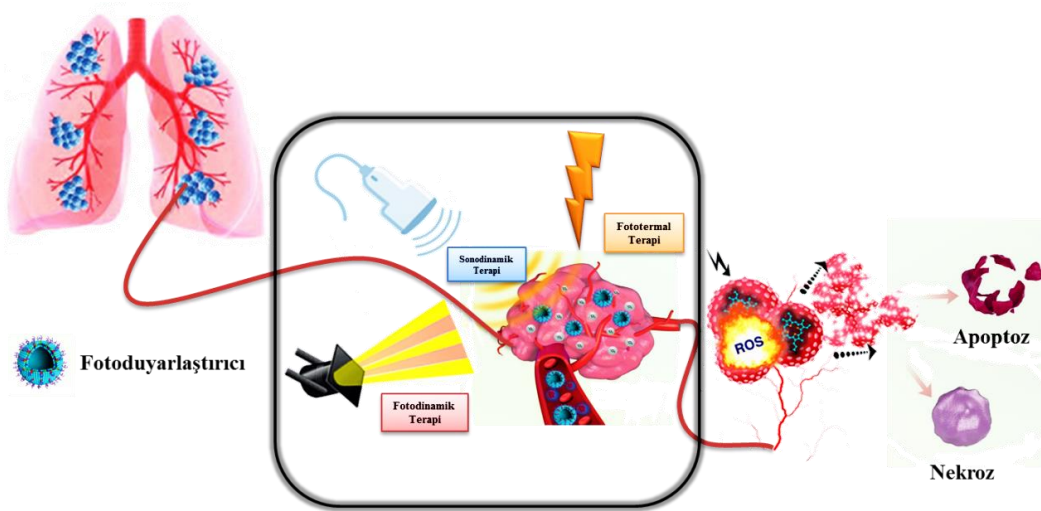
Şekil 5.3. Sentezlenen AzaBODIPY 6 ve AzaBODIPY 1 bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri.

Farklı ortamlardaki AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 6'nın singlet oksijen (¹O₂) kuantum verimlerinde (Şekil 5.3), her ortamda AzaBODIPY 1'in daha yüksek singlet oksijen (¹O₂) kuantum verimlerine sahip olduğu görülmüştür. Bu durum, AzaBODIPY 1'in, kanser tedavisinde potansiyel olarak daha etkili bir fotoduyarlaştırıcı ajan olduğunu düşündürmektedir.

Malzemeler FTT testlerinde, DMSO’da çözülmüş AzaBODIPY 6, AzaBODIPY 6M ve AzaBODIPY 1; PBS’de çözülmüş AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ 808 nm dalga boyundaki lazerle uyarılmış ve termal kamera ile 20 dakika boyunca sıcaklık artışı izlenmiştir. 10 dakika içinde sıcaklık 25 °C’den 50,4 °C’ye yükselmiştir. Bu bulgular, AzaBODIPY 6, AzaBODIPY 6M, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀’in etkili bir FTT ajanı olabileceğini göstermektedir.

AzaBODIPY 1, yakın kızılötesi bölgede güçlü absorpsiyon ve emisyon özellikleri sergilemiş ve yüksek fotokararlılık göstermiştir. AzaBODIPY 1, içerdiği dihidroftalazindion üniteleri nedeniyle reaktif oksijen türlerine (ROT) duyarlılık göstermesi ve ışımalarının ROT tarafından tetiklenmesi beklenmekteydi. Hedef bileşiğin 1 ROT’a karşı seçici olup olmadığını ve ROT belirteci olarak işlev görüp görmediğini belirlemek için kemilüminesans testleri yapılmıştır. Elde edilen veriler, AzaBODIPY 1’in bazik ortamda H₂O₂ ile kimyasal ışımaya yaptığını ve H₂O₂ belirteci olarak işlev görebildiğini kanıtlamaktadır.

Sonraki aşamada, bileşik 1 ve AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ ile fotodinamik, fototermal ve sonodinamik (SD) testler yapılmıştır. Elde edilen malzemeler, fotodinamik terapi (FDT), fototermal terapi (FTT), sonodinamik terapi (SDT) ve üçlü terapi (FDT, FTT ve SDT) potansiyelleri açısından incelendiğinde yüksek etkinlik gösterdikleri belirlenmiştir. Yapılan *in vitro* üçlü terapi testlerinde, bu malzemeler kanserli hücreleri inhibe etmiştir.



Şekil 5.4. Multi terapi (FDT, FTT ve SDT) şematik gösterimi (Yue vd., 2019; URL-4’den uyarlanmıştır).

A549 kanser hücre hattı üzerinde yapılan çalışmalarda, farklı konsantrasyonlarda AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀' in ışık kaynağı olmadan toksik olmadığını, ancak ışıkla uyarıldığında kanser hücrelerini öldürdüğünü gösteren bulgular elde edilmiştir. Ayrıca, L929 fibroblast hücreleri ile yapılan deneylerde, AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'in sitotoksik olmadığı ve biyouyumlu olduğu belirlenmiştir.

Bu tez çalışması, AzaBODIPY yapısı üzerine odaklanarak, elde edilen nanomalzemenin (AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀) olağanüstü özellikleri sayesinde fotodinamik terapi (FDT), fototermal terapi (FTT), sonodinamik terapi (SDT) yanı sıra bunların ikili ve/ya üçlü terapi (FDT+FTT+SDT) gibi farklı kombinasyonlarını eş zamanlı olarak sergileyebilmektedir. AzaBODIPY iskeletli nanomalzemenin bu üçlü terapi yeteneği, literatürde daha önce rapor edilmemiş bir bulgu olarak, alanında önemli bir kilometre taşı niteliğindedir. Bu tez çalışması, literatürde bir ilki gerçekleştirmiştir: AzaBODIPY temelli nanorparçacıklar sinerjik üçlü terapi yapabilmekte ve oldukça düşük miktarda malzeme ile dahi etkili sonuçlar alınabilmektedir. AzaBODIPY 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀'nin çoklu terapi yeteneklerine sahip olması FDT, FTT, SDT ve üçlü terapi (FDT+FTT+SDT) gibi terapi yöntemlerinin eş zamanlı uygulanabilmesi, kanser tedavisi gibi karmaşık hastalıkların tedavisinde büyük bir potansiyel sunmaktadır. Örneğin, FDT, kanser hücrelerini hedef alarak ışığa maruz bırakıldığında hücre ölümüne neden olabilir. FTT ise, malzemenin ışığa maruz bırakılmasıyla hücrelerin ısınmasını sağlayarak kanser hücrelerini yok edebilir. SDT, ses dalgalarının kullanılmasıyla kanser hücrelerini hedef alırken, Üçlü terapi (FDT+FTT+SDT) ise ışık, ısı ve ses dalgalarının birleşimiyle daha etkili bir tedavi sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen verilerden de açıkça görülmektedir ki 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ *in vitro* testlerinde; fototermal testinde 50 µg mL⁻¹ derişiminde hücre canlılığının %25, fotodinamik testinde 50 µg mL⁻¹ derişiminde hücre canlılığının %28 ve sonodinamik testinde 50 µg mL⁻¹ derişiminde hücre canlılığının %63 oranında azalttığı tespit edilerek her bir tedavi yöntemi tek başına yüksek oranda hücre ölümüne sebep olmasına rağmen, 1@DSPE-mPEG₂₀₀₀ 25 µg mL⁻¹ derişiminde bile hücre canlılığını %68'e kadar düşürebildiğini ve kanserli hücrelerin daha az miktarda madde ile inhibe edilebildiği kanıtlamaktadır. Sonuçlar, üçlü terapinin diğer tedavi yöntemlerine kıyasla daha etkili olduğunu ortaya koymakta, daha az madde ile daha yüksek bir

terapötik etki sağladığını vurgulamaktadır. Üçlü terapinin bu artırılmış etkinliği ve gücü, onu kanser tedavisinde özellikle umut verici bir strateji haline getirmektedir.

Bu çalışmanın sonuçları, ilerideki tıbbi uygulamalarda çoklu terapi yöntemlerinin kullanımını teşvik etmektedir. Ayrıca, AzaBODIPY boyasının bu yöntemlerdeki rolü, ilaç geliştirme ve kanser tedavisi gibi alanlarda multidisipliner araştırmalar için önemli bir yol gösterici olabilir.



KAYNAKLAR

- Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K.A., Foster, T.H., Girotti, A.W., Gollnick, S.O., Hahn, S.M., Hamblin, M.R., Juzeniene, A. ve Kessel, D., 2011. Photodynamic therapy of cancer: an update, *CA: a cancer journal for clinicians*, 61, 4, 250-281.
- Albano, D., Benenati, M., Bruno, A., Bruno, F., Calandri, M., Caruso, D., Cozzi, D., De Robertis, R., Gentili, F. ve Grazzini, I., 2021. Imaging side effects and complications of chemotherapy and radiation therapy: a pictorial review from head to toe, *Insights into Imaging*, 12, 1, 76.
- Allik, T.H., Hermes, R.E., Sathyamoorthi, G. ve Boyer, J.H., Year. Spectroscopy and laser performance of new BF₂-complex dyes in solution, *Visible and UV Lasers*, 240-248.
- Allison, R.R., Downie, G.H., Cuenca, R., Hu, X.-H., Childs, C.J. ve Sibata, C.H., 2004. Photosensitizers in clinical PDT, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 1, 1, 27-42.
- Arunkumar, E., Sudeep, P.K., Kamat, P.V., Noll, B.C. ve Smith, B.D., 2007. Singlet oxygen generation using iodinated squaraine and squaraine-rotaxane dyes, *New Journal of Chemistry*, 31, 5, 677-683.
- Asil, D., Cihaner, A. ve Önal, A.M., 2009. A glow in the dark: synthesis and electropolymerization of a novel chemiluminescent terthienyl system, *Chemical communications*, 3, 307-309.
- Atılğan, N., Algı, F., Önal, A.M. ve Cihaner, A., 2009. Synthesis and properties of a novel redox driven chemiluminescent material built on a terthienyl system, *Tetrahedron*, 65, 29-30, 5776-5781.
- Azari, F., Zhang, K., Kennedy, G.T., Chang, A., Nadeem, B., Delikatny, E.J. ve Singhal, S., 2022. Precision surgery guided by intraoperative molecular imaging, *Journal of Nuclear Medicine*, 63, 11, 1620-1627.
- Bian, S., Zheng, X., Liu, W., Gao, Z., Wan, Y., Li, J., Ren, H., Zhang, W., Lee, C.-S. ve Wang, P., 2023. pH-Responsive NIR-II phototheranostic agents for in situ tumor vascular monitoring and combined anti-vascular/photothermal therapy, *Biomaterials*, 303, 122380.
- Current protocols in cell biology, 2001. John Wiley & Sons, Inc., Erişim. Erişim adresi, <https://currentprotocols.onlinelibrary.wiley.com/journal/19342616>.
- Cao, L., Li, Y., Zhang, D., Yue, S., Shang, R., Jiang, X.-D. ve Du, J., 2024. Engineering aggregates of julolidine-substituted aza-BODIPY nanoparticles for NIR-II photothermal therapy, *Chinese Chemical Letters*, 109735.
- Chansaenpak, K., Yong, G.Y., Prajit, A., Hiranmartsuwan, P., Selvapaandian, S., Ouengwanarat, B., Khrootkaew, T., Pinyou, P., Kue, C.S. ve Kamkaew, A.,

2024. Aza-BODIPY-based polymeric nanoparticles for photothermal cancer therapy in a chicken egg tumor model, *Nanoscale Advances*, 6, 2, 406-417.
- Chen, D., Tang, Q., Zou, J., Yang, X., Huang, W., Zhang, Q., Shao, J. ve Dong, X., 2018. Ph Responsive PEG–Doxorubicin Encapsulated AzaBODIPY Nanotheranostic Agent for Imaging Guided Synergistic Cancer Therapy, *Advanced healthcare materials*, 7, 7, 1701272.
- Chen, J., Zhou, Q. ve Cao, W., 2024. Multifunctional Porphyrin Based Sonosensitizers for Sonodynamic Therapy, *Advanced Functional Materials*, 2405844.
- Chen, L., Wang, Y., Shi, T., Ma, T., Li, Y., Qiu, H., Yin, S. ve Gu, M., 2024. Versatile phototheranostic system: Aza-BODIPY-based nanoparticles with B, O-chelated core and diiodine, *Dyes and Pigments*, 221, 111786.
- Cheng, L., Wang, C., Feng, L., Yang, K. ve Liu, Z., 2014. Functional nanomaterials for phototherapies of cancer, *Chemical reviews*, 114, 21, 10869-10939.
- Chilakamarthi, U. ve Giribabu, L., 2017. Photodynamic therapy: past, present and future, *The Chemical Record*, 17, 8, 775-802.
- Dal Maso, L., Panato, C., Tavilla, A., Guzzinati, S., Serraino, D., Mallone, S., Botta, L., Boussari, O., Capocaccia, R. ve Colonna, M., 2020. Cancer cure for 32 cancer types: results from the EURO CARE-5 study, *International Journal of Epidemiology*, 49, 5, 1517-1525.
- Degirmenci, A. ve Algi, F., 2017. Synthesis, chemiluminescence and energy transfer efficiency of 2, 3-dihydrophthalazine-1, 4-dione and BODIPY dyad, *Dyes and Pigments*, 140, 92-99.
- Degirmenci, A., Sonkaya, O., Soylukan, C., Karaduman, T. ve Algi, F., 2021. BODIPY and 2, 3-dihydrophthalazine-1, 4-dione conjugates as heavy atom-free chemiluminogenic photosensitizers, *ACS Applied Bio Materials*, 4, 6, 5090-5098.
- Ding, Z., Gu, Y., Zheng, C., Gu, Y., Yang, J., Li, D., Xu, Y. ve Wang, P., 2022. Organic small molecule-based photothermal agents for cancer therapy: Design strategies from single-molecule optimization to synergistic enhancement, *Coordination Chemistry Reviews*, 464, 214564.
- Dolmans, D.E., Fukumura, D. ve Jain, R.K., 2003. Photodynamic therapy for cancer, *Nature reviews cancer*, 3, 5, 380-387.
- Dong, L., Li, H., Tian, Y. ve Niu, L.-Y., 2023. Novel phenothiazine-based amphiphilic Aza-BODIPYs for high-efficient photothermal therapy, *Dyes and Pigments*, 217, 111369.

- Dougherty, T.J., Gomer, C.J., Henderson, B.W., Jori, G., Kessel, D., Korbelik, M., Moan, J. ve Peng, Q., 1998. Photodynamic therapy, *Journal of National Cancer Institute*, 90, 12, 889-905.
- Fan, G., Yang, L. ve Chen, Z., 2014. Water-soluble BODIPY and aza-BODIPY dyes: synthetic progress and applications, *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, 8, 405-417.
- Fang, Z., Zhang, J., Shi, Z., Wang, L., Liu, Y., Wang, J., Jiang, J., Yang, D., Bai, H. ve Peng, B., 2023. A Gas/phototheranostic Nanocomposite Integrates NIR-II Peak Absorbing AzaBODIPY with Thermal Sensitive Nitric Oxide Donor for Atraumatic Osteosarcoma Therapy, *Advanced Materials*, 35, 35, 2301901.
- Gao, D., Chen, T., Chen, S., Ren, X., Han, Y., Li, Y., Wang, Y., Guo, X., Wang, H. ve Chen, X., 2021. Targeting hypoxic tumors with hybrid nanobullets for oxygen-independent synergistic photothermal and thermodynamic therapy, *Nano-Micro Letters*, 13, 1-21.
- Guo, X., Sheng, W., Pan, H., Guo, L., Zuo, H., Wu, Z., Ling, S., Jiang, X., Chen, Z. ve Jiao, L., 2024. Tuning Shortwave Infrared J aggregates of Aromatic Ring Fused AzaBODIPYs by Peripheral Substituents for Combined Photothermal and Photodynamic Therapies at Ultralow Laser Power, *Angewandte Chemie*, 136, 11, e202319875.
- Hu, M., Dong, X. ve Zhao, W., 2024. Lysosome-targeted Aza-BODIPY photosensitizers for anti-cancer photodynamic therapy, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 99, 117583.
- Jin, W., Chen, Z., Wang, Y., Li, J., Li, J., Pei, Y. ve Pei, Z., 2024. Nano metal-photosensitizer based on Aza-BODIPY-Cu complex for CDT-enhanced dual phototherapy, *Chinese Chemical Letters*, 35, 7, 109328.
- Jung, H.S., Verwilt, P., Sharma, A., Shin, J., Sessler, J.L. ve Kim, J.S., 2018. Organic molecule-based photothermal agents: an expanding photothermal therapy universe, *Chemical Society Reviews*, 47, 7, 2280-2297.
- Kampaengsri, S., Muangsopa, P., Pangjantuk, A., Chansaenpak, K., Lai, R.-Y., Noisa, P. ve Kamkaew, A., 2024. Cannabidiol and Aza-BODIPY Coencapsulation for Photodynamic Therapy Enhancement in Liver Cancer Cells, *ACS Applied Bio Materials*.
- Kaub, L. ve Schmitz, C., 2023. Comparison of the penetration depth of 905 nm and 1064 nm laser light in surface layers of biological tissue ex vivo, *Biomedicines*, 11, 5, 1355.
- Kaur, M., Janaagal, A., Balsukuri, N. ve Gupta, I., 2024. Evolution of Aza-BODIPY dyes-A hot topic, *Coordination Chemistry Reviews*, 498, 215428.
- Killoran, J., Allen, L., Gallagher, J.F., Gallagher, W.M., Donal, F., 2002. Synthesis of BF₂ chelates of tetraarylazadipyrrromethenes and evidence for their

- photodynamic therapeutic behaviour, *Chemical Communications*, 17, 1862-1863.
- Kim, T.E. ve Chang, J.-E., 2023. Recent studies in photodynamic therapy for cancer treatment: From basic research to clinical trials, *Pharmaceutics*, 15, 9, 2257.
- Kübler, A.C., 2005. Photodynamic therapy, *Medical Laser Application*, 20, 1, 37-45.
- Li, J., Wang, J., Zhang, D., Cui, T., Xu, Z. ve Jiang, X.-D., 2022. Synthesis, structure and photochemical properties of asymmetric NMe₂-bearing aza-BODIPYs as novel photothermal agents, *Dyes and Pigments*, 199, 110092.
- Liu, Y.-c., Zhang, Y., Liu, G.-j. ve Xing, G.-w., 2023. J-and H-aggregates of heavy-atom-free Aza-BODIPY dyes with high ¹O₂ generation efficiency and photodynamic therapy potential, *Dyes and Pigments*, 208, 110813.
- Ly, S., Miao, Y., Liu, D. ve Song, F., 2020. Recent development of photothermal agents (PTAs) based on small organic molecular dyes, *RSC Medicinal Chemistry*, 21, 15, 2098-2110.
- Maheshwari, N. ve Sharma, M.C., 2022. Laser empowered 'chemo-free' phytotherapy: newer approach in anticancer therapeutics delivery, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 75, 103709.
- Masiera, N., 2019. Porphycenes in photodynamic therapy of cancer cells and photodynamic inactivation of bacteria.
- Morrison, R.T., 1972. *Organic chemistry*, Pearson Education India.
- Ogunsipe, A., Chen, J.-Y. ve Nyokong, T., 2004. Photophysical and photochemical studies of zinc (II) phthalocyanine derivatives—effects of substituents and solvents, *New Journal of Chemistry*, 28, 7, 822-827.
- Pamuk Algi, M., Oztas, Z., Tirkeş, S., Cihaner, A. ve Algi, F., 2017. Atomistic engineering of chemiluminogens: synthesis, properties and polymerization of 2, 3-dihydro-pyrrolo [3, 4-d] pyridazine-1, 4-dione scaffolds, *Journal of fluorescence*, 27, 509-519.
- Pamuk Algi, M. ve Sarıgöl, R., 2023. Cross-linker engineering of hydrogel enables photothermal therapy and controlled drug release, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 89, 104993.
- Pamuk Algi, M. ve Sarıgöl, R., 2024. Squaraine-containing polymeric nanoparticles enable photodynamic and photothermal therapy of cancer cells, *Dyes and Pigments*, 226, 112138.
- Paszko, E., Ehrhardt, C., Senge, M.O., Kelleher, D.P. ve Reynolds, J.V., 2011. Nanodrug applications in photodynamic therapy, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 8, 1, 14-29.

- Pewklang, T., Saiyasombat, W., Chueakwon, P., Ouengwanarat, B., Chansaenpak, K., Kampaengsri, S., Lai, R.Y. ve Kamkaew, A., 2024. Revolutionary Pyrazole based AzaBODIPY: Harnessing Photothermal Power Against Cancer Cells and Bacteria, *RSC Medicinal Chemistry*, 25, 3, e202300653.
- Pinjari, D., Patil, Y. ve Misra, R., 2024. Near Infrared Absorbing AzaBODIPY Dyes for Optoelectronic Applications, *Chemistry–An Asian Journal*, e202400167.
- Pivetta, T.P., Botteon, C.E., Ribeiro, P.A., Marcato, P.D. ve Raposo, M., 2021. Nanoparticle systems for cancer phototherapy: An overview, *Nanomaterials*, 11, 11, 3132.
- Plaetzer, K., Krammer, B., Berlanda, J., Berr, F. ve Kiesslich, T., 2009. Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects, *Lasers in medical science*, 24, 259-268.
- Ramaiah, D., Joy, A., Chandrasekhar, N., Eldho, N.V., Das, S. ve George, M.V., 1997. Halogenated squaraine dyes as potential photochemotherapeutic agents. Synthesis and study of photophysical properties and quantum efficiencies of singlet oxygen generation, *Photochemistry and photobiology*, 65, 5, 783-790.
- Rogers, M.A.T., 1943. 156. 2: 4-Diarylpyrroles. Part I. Synthesis of 2: 4-diarylpyrroles and 2: 2': 4: 4'-tetra-arylazadipyrromethines, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 590-596.
- Ruan, X., Wei, M., He, X., Wang, L., Yang, D., Cai, Y., Shao, J. ve Dong, X., 2023. Asymmetric aza-BODIPY photosensitizer for photoacoustic/photothermal imaging-guided synergistic photodynamic/photothermal therapy, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 231, 113547.
- Shi, Z., Bai, H., Wu, J., Miao, X., Gao, J., Xu, X., Liu, Y., Jiang, J., Yang, J. ve Zhang, J., 2023. Acceptor engineering produces ultrafast nonradiative decay in NIR-II aza-BODIPY nanoparticles for efficient osteosarcoma photothermal therapy via concurrent apoptosis and pyroptosis, *Research*, 6, 0169.
- Siddiq, A.J., Shrivastava, N.K., Mohsin, M.A., Abidi, M.H., Shaikh, T.A. ve El-Meligi, M.A., 2019. Preparation of letrozole dispersed pHEMA/AAm-g-LDPE drug release system: In-vitro release kinetics for the treatment of endometriosis, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 179, 445-452.
- Siegel, R.L., Miller, K.D. ve Jemal, A., 2018. Cancer statistics, 2018, *CA: a cancer journal for clinicians*, 68, 1, 7-30.
- Sonkaya, Ö., Soyulkan, C., Pamuk Algi, M. ve Algi, F., 2023. Aza-BODIPY-Based Fluorescent and Colorimetric Sensors and Probes, *Current Organic Synthesis*, 20, 1, 20-60.
- Soyulkan, C., 2020. Azabodipy ve indirgenmiş grafen oksit tabanlı yeni bir nanoteranostik: tasarım ve sentez, Yüksek Lisans Tezi, Aksaray Üniversitesi., Fen Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.

- Su, Y., Yu, B., Wang, S., Cong, H. ve Shen, Y., 2021. NIR-II bioimaging of small organic molecule, *Biomaterials*, 271, 120717.
- Sun, Y.-n., Dong, C., Zhang, D., Tang, J., Lv, M., Sun, C., Shang, R., Zhao, J., Jiang, X.-D. ve Du, J., 2024. tert-Butyl substituted aza-BODIPY-based bromides for phototherapy, *Dyes and Pigments*, 228, 112213.
- Tang, Y., Xue, L., Yu, Q., Chen, D., Cheng, Z., Wang, W., Shao, J. ve Dong, X., 2019. Smart Aza-BODIPY photosensitizer for tumor microenvironment-enhanced cancer phototherapy, *ACS Applied Bio Materials*, 2, 12, 5888-5897.
- Toksoy, A., Pekcan, S., Susam, A., Erkan, D.S., Algi, M.P. ve Algi, F., 2023. A generic platform for self-illuminating unimolecular systems enabling photodynamic therapy, *Dyes and Pigments*, 219, 111577.
- Toksoy, A., Sonkaya, Ö., Erkan, D.S., Gulen, R.B., Algi, M.P. ve Algi, F., 2022. Norsquaraine endowed with anticancer and antibacterial activities, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 40, 103110.
- Treekoon, J., Chansaenpak, K., Tumcharern, G., Zain, Z.S.Z., Lee, H.B., Kue, C.S. ve Kamkaew, A., 2021. Aza-BODIPY encapsulated polymeric nanoparticles as an effective nanodelivery system for photodynamic cancer treatment, *Materials Chemistry Frontiers*, 5, 5, 2283-2293.
- Umemura, K., Yumita, N., Nishigaki, R., Umemura, S.-i., 1996. Sonodynamically induced antitumor effect of pheophorbide a, *Cancer letters*, 102, 1-2, 151-157.
- Umemura, S.-i., Yumita, N., Umemura, K. ve Nishigaki, R., 1999. Sonodynamically induced effect of rose bengal on isolated sarcoma 180 cells, *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 43, 389-393.
- Umemura, S.i., Yumita, N., Nishigaki, R. ve Umemura, K., 1990. Mechanism of cell damage by ultrasound in combination with hematoporphyrin, *Japanese Journal of Cancer Research*, 81, 9, 962-966.
- Wan, G.-Y., Liu, Y., Chen, B.-W., Liu, Y.-Y., Wang, Y.-S. ve Zhang, N., 2016. Recent advances of sonodynamic therapy in cancer treatment, *Cancer biology & medicine*, 13, 3, 325.
- Wang, P., Chen, J., Zhong, R., Xia, Y., Wu, Z., Zhang, C. ve Yao, H., 2024. Recent advances of ultrasound-responsive nanosystems in tumor immunotherapy, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 114246.
- Xie, Y.-Y., Zhang, Y.-W., Liu, X.-Z., Ma, X.-F., Qin, X.-T., Jia, S.-R. ve Zhong, C., 2021. Aggregation-induced emission-active amino acid/berberine hydrogels with enhanced photodynamic antibacterial and anti-biofilm activity, *Chemical Engineering Journal*, 413, 127542.
- Xu, Y., Feng, T., Yang, T., Wei, H., Yang, H., Li, G., Zhao, M., Liu, S., Huang, W. ve Zhao, Q., 2018. Utilizing intramolecular photoinduced electron transfer to

- enhance photothermal tumor treatment of aza-BODIPY-based near-infrared nanoparticles, *ACS applied materials & interfaces*, 10, 19, 16299-16307.
- Xu, Y., Wang, S., Chen, Z., Hu, R., Li, S., Zhao, Y., Liu, L. ve Qu, J., 2021. Highly stable organic photothermal agent based on near-infrared-II fluorophores for tumor treatment, *Journal of Nanobiotechnology*, 19, 1-14.
- Yan, Y., Tian, J., Hu, F., Wang, X. ve Shen, Z., 2016. A near IR photosensitizer based on self-assembled CdSe quantum dot-aza-BODIPY conjugate coated with poly (ethylene glycol) and folic acid for concurrent fluorescence imaging and photodynamic therapy, *RSC advances*, 6, 115, 113991-113996.
- Yang, K., Zhao, S., Li, B., Wang, B., Lan, M. ve Song, X., 2022. Low temperature photothermal therapy: Advances and perspectives, *Coordination Chemistry Reviews*, 454, 214330.
- Yang, N., Song, S., Liu, C., Ren, J., Wang, X., Zhu, S. ve Yu, C., 2022. An aza-BODIPY-based NIR-II luminogen enables efficient phototheranostics, *Biomaterials Science*, 10, 17, 4815-4821.
- You, C., Li, X., Wang, D., Chen, H., Liang, L., Chen, Y., Zhao, Y. ve Xiang, H., 2022. Self Assembled AzaBoronDipyrromethene for Ferroptosis Boosted Sonodynamic Therapy, *Angewandte Chemie International Edition*, 61, 41, e202210174.
- Yumita, N., Nishigaki, R., Umemura, K. ve Umemura, S.i., 1990. Synergistic effect of ultrasound and hematoporphyrin on sarcoma 180, *Japanese Journal of Cancer Research*, 81, 3, 304-308.
- Yumita, N., Sasaki, K., Umemura, S.i. ve Nishigaki, R., 1996. Sonodynamically induced antitumor effect of a gallium porphyrin complex, *ATX 70*, *Japanese journal of cancer research*, 87, 3, 310-316.
- Zeng, S., Chen, J., Gao, R., Chen, R., Xue, Q., Ren, Y., Liu, L., Tang, C., Hu, H. ve Zeng, N., 2024. NIR II Photoacoustic Imaging Guided Oxygen Delivery and Controlled Release Improves Photodynamic Therapy for Hepatocellular Carcinoma, *Advanced Materials*, 36, 4, 2308780.
- Zhang, D., Liu, L., Zhang, X., Lu, J. ve Jiang, X.-D., 2024. Rational design of photofunctional dyes BODIPYs/aza-BODIPYs and applications for photocatalysis, photoelectric conversion and thermochromic materials, *Resources Chemicals and Materials*.
- Zhang, H., Sha, Q., Li, G., Xiong, L., Luo, M. ve Wu, F., 2024. Organic nanoparticles based on aza-boron dipyrromethene derivatives for combined photothermal and photodynamic cancer therapy, *Materials Today Chemistry*, 37, 102018.
- Zhang, Y., Tao, H., Li, Q., Sheng, W., Xu, Y., Hao, E., Chen, M., Liu, Z. ve Feng, L., 2020. Surfactant-stripped J-aggregates of azaBODIPY derivatives: All-in-one

phototheranostics in the second near infrared window, Journal of Controlled Release, 326, 256-264.

Zhou, S., Li, D., Lee, C. ve Xie, J., 2020. Nanoparticle phototherapy in the era of cancer immunotherapy, Trends in chemistry, 2, 12, 1082-1095.

Zhuang, Z., Dai, J., Yu, M., Li, J., Shen, P., Hu, R., Lou, X., Zhao, Z. ve Tang, B.Z., 2020. Type I photosensitizers based on phosphindole oxide for photodynamic therapy: apoptosis and autophagy induced by endoplasmic reticulum stress, Chemical Science, 11, 13, 3405-3417.

URL-1<<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>, Erişim Tarihi: 20.05.2024

URL-2<<https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/792-turkiye-fact-sheet.pdf>>, Erişim Tarihi: 20.05.2024

URL-3<<https://www.gleneagles.com.sg/conditions-treatments/cancer-care>>, Erişim Tarihi: 20.05.2024

URL-4<<https://wiki-turk.com/sar-degeri/eletromanyetik-spektrum/>>, Erişim Tarihi: 20.05.2024

URL5-<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Set_of_apparatus_devised_by_N.R._Finsen_for_treating_lupus_Wellcome_L0001449.jpeg>, Erişim Tarihi: 20.05.2024

URL-6<<https://www.fotocommunity.de/photo/chemolumineszenz-mit-luminol-3-stefan-frankenhold/28262791>>, Erişim Tarihi: 20.05.2024

EKLER

EK A. Şekiller İçin Alınan İzinler

EK A.1 Şekil 1.4 İçin Alınan İzin.



Order Number: 1497056

Order Date: 22 Jun 2024

Payment Information

Sümeyye Seçti
sumeyye.secti@asu.edu.tr
Payment method: Invoice

Billing Address:
Mrs. Sümeyye Seçti
Aksaray Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Merkezi Kat1
No 205A Merkez AKSARAY
68100
Aksaray, 68100
Turkey
+90 (507)7371720
sumeyye.secti@asu.edu.tr

Customer Location:
Mrs. Sümeyye Seçti
Aksaray Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Merkezi Kat1
No 205A Merkez AKSARAY
68100
Aksaray, 68100
Turkey

Order Details

1. Chemical record : an official publication of the Chemical Society of Japan ... [et al.]

Article: Photodynamic Therapy: Past, Present and Future.

Billing Status:
Open

Order License ID	1497056-1	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order detail status	Completed	Publisher	JOHN WILEY & SONS INC.
ISSN	1527-8999	Portion	Image/photo/illustration
			0.00 USD
			Republication Permission

LICENSED CONTENT

Publication Title	Chemical record : an official publication of the Chemical Society of Japan ... [et al.]	Rights holder	John Wiley & Sons - Books
Article Title	Photodynamic Therapy: Past, Present and Future.	Publication Type	Journal
Author / Editor	Japan Chemical Journal Forum., Nihon Kagakkai.	Start Page	775
Date	01/01/2001	End Page	802
Language	English	Issue	8
Country	United States of America	Volume	17

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Author of requested content	Minor Editing Privileges?	Yes
Duration of Use	Life of current and all future editions	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	USD
Rights Requested	Main product and any product related to main product		

NEW WORK DETAILS

		Manage Account	
Title	IN VITRO MULTİTERAPİ İÇİN AZABODİPY İÇEREN POLİMER NANOPARÇACIKLAR	Institution Name	Aksaray Üniversitesi
		Expected Presentation Date	2024-06-25
Instructor Name	Prof. Dr. Fatih ALGI		
ADDITIONAL DETAILS			
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Sümeyye SEÇTİ / Aksaray Üniversitesi		
REQUESTED CONTENT DETAILS			
Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Photodynamic Therapy, page 5	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Photodynamic Therapy: Past, Present and Future.
Editor of Portion(s)	Chilakamarthi, Ushasri; Giribabu, Lingamallu	Author of Portion(s)	Chilakamarthi, Ushasri; Giribabu, Lingamallu
Volume / Edition	17	Publication Date of Portion	2017-08-01
Page or Page Range of Portion	775-802		
John Wiley & Sons - Books Terms and Conditions			
No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley material. This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process. In no instance may the total amount of Wiley Materials used in any Main Product, Compilation or Collective work comprise more than 5% (if figures/tables) or 15% (if full articles/chapters) of the (entirety of the) Main Product, Compilation or Collective Work. Some titles may be available under an Open Access license. It is the Licensors' responsibility to identify the type of Open Access license on which the requested material was published, and comply fully with the terms of that license for the type of use specified Further details can be found on Wiley Online Library http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html.			
Total Items: 1		Subtotal:	0.00 USD
		Order Total:	0.00 USD

EK A.2 Şekil 1.5 İçin Alınan İzin.



Order Number: 1497130
Order Date: 22 Jun 2024

Payment Information

Sümeyye Seçti
sumeyye.secti@asu.edu.tr
Payment method: Invoice

Billing Address:
Mrs. Sümeyye Seçti
Aksaray Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Merkezi Kat1
No 205A Merkez AKSARAY
68100
Aksaray, 68100
Turkey

+90 (507) 7371720
sumeyye.secti@asu.edu.tr

Customer Location:
Mrs. Sümeyye Seçti
Aksaray Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Merkezi Kat1
No 205A Merkez AKSARAY
68100
Aksaray, 68100
Turkey

Order Details

1. Chemical science

Article: Type I photosensitizers based on phosphindole oxide for photodynamic therapy: apoptosis and autophagy induced by endoplasmic reticulum stress

Billing Status:
Open

Order License ID	1497130-1	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order detail status	Completed	Publisher	Royal Society of Chemistry
ISSN	2041-6539	Portion	Image/photo/illustration
			0.00 USD
			Republication Permission

LICENSED CONTENT

Publication Title	Chemical science	Publication Type	e-Journal
Article Title	Type I photosensitizers based on phosphindole oxide for photodynamic therapy: apoptosis and autophagy induced by endoplasmic reticulum stress	Start Page	3405
		End Page	3417
		Issue	13
		Volume	11
		URL	http://www.rsc.org/Publishing/Journals/SC/Indexed.asp
Author / Editor	Royal Society of Chemistry (Great Britain)		
Date	01/01/2010		
Language	English		
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland		
Rightholder	Royal Society of Chemistry		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Author of requested content	Minor Editing Privileges?	Yes
Duration of Use	Life of current edition	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	USD

Rights Requested Main product and any product related to main product

NEW WORK DETAILS

Title	IN VITRO MULTİTERAPİ İÇİN AZABODİPY İÇEREN POLİMER NANOPARÇACIKLAR	Institution Name	Aksaray Üniversitesi
		Expected Presentation Date	2024-06-25
Instructor Name	Prof. Dr. Fatih ALGI		

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Sümeyye SEÇTİ/Aksaray Üniversitesi
---	------------------------------------

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Photodynamic therapy, page 6	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Type I photosensitizers based on phosphindole oxide for photodynamic therapy: apoptosis and autophagy induced by endoplasmic reticulum stress
Editor of Portion(s)	Zhuang, Zeyan; Dai, Jun; Yu, Maoxing; Li, Jianqing; Shen, Pingchuan; Hu, Rong; Lou, Xiaoding; Zhao, Zujin; Tang, Ben Zhong	Author of Portion(s)	Zhuang, Zeyan; Dai, Jun; Yu, Maoxing; Li, Jianqing; Shen, Pingchuan; Hu, Rong; Lou, Xiaoding; Zhao, Zujin; Tang, Ben Zhong
Volume / Edition	11		
Page or Page Range of Portion	3405-3417	Issue, if Republishing an Article From a Serial	13
		Publication Date of Portion	2020-04-07

Total Items: 1

Subtotal: 0.00 USD

Order Total: 0.00 USD

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) Definitions. For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) Description of Service. CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) Applicability of Terms. The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User

EK A.3 Şekil 1.7 İçin Alınan İzin.



Order Number: 1497132
Order Date: 22 Jun 2024

Payment Information

Sümeyye Seçti
sumeyye.secti@asu.edu.tr
Payment method: Invoice

Billing Address:
Mrs. Sümeyye Seçti
Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Merkezi Kat1
No 205A Merkez AKSARAY
68100
Aksaray, 68100
Turkey

+90 (507)7371720
sumeyye.secti@asu.edu.tr

Customer Location:
Mrs. Sümeyye Seçti
Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Merkezi Kat1
No 205A Merkez AKSARAY
68100
Aksaray, 68100
Turkey

Order Details

1. Journal of drug delivery science and technology

Article: Laser empowered 'chemo-free' phototherapy: Newer approach in anticancer therapeutics delivery

Billing Status:
Open

Order License ID	1497132-1	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order detail status	Completed	Publisher	EDITIONS DE SANTE
ISSN	1773-2247	Portion	Image/photo/illustration
			0.00 USD
			Republication Permission

Instructor Name Prof. Dr. Fatih ALGI

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person Sümeyye
 / Organization to SEÇTİ/Aksaray
 Appear on the License Üniversitesi

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Section 1.2 Photothermal Therapy, page 10	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Laser empowered 'chemo-free' phytotherapy: Newer approach in anticancer therapeutics delivery
Editor of Portion(s)	Maheshwari, Neha; Sharma, Mukesh C.	Author of Portion(s)	Maheshwari, Neha; Sharma, Mukesh C.
Volume / Edition	75	Publication Date of Portion	2022-09-01
Page or Page Range of Portion	103709		

Elsevier Science & Technology Journals Terms and Conditions

Elsevier publishes Open Access articles in both its Open Access journals and via its Open Access articles option in subscription journals, for which an author selects a user license permitting certain types of reuse without permission. Before proceeding please check if the article is Open Access on <http://www.sciencedirect.com> and refer to the user license for the individual article. Any reuse not included in the user license terms will require permission. You must always fully and appropriately credit the author and source. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in the Elsevier publication for which you are seeking permission, with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder. Please contact permissions@elsevier.com with any queries.

Total Items: 1

Subtotal: 0.00 USD

Order Total: 0.00 USD

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc.

Order Confirmation

Thank you, your order has been placed. An email confirmation has been sent to you. Your order license details and printable licenses will be available within 24 hours. Please access Manage Account for final order details.

This is not an invoice. Please go to manage account to access your order history and invoices.

CUSTOMER INFORMATION

Payment by invoice: You can cancel your order until the invoice is generated by contacting customer service.

Billing Address

Mrs. Sümeyye Seçti
Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Merkezi Kat1 No 205A Merkez AKSARAY
68100
Aksaray, 68100
Turkey
+90 (507)7371720
sumeyye.secti@asu.edu.tr

Customer Location

Mrs. Sümeyye Seçti
Aksaray Üniversitesi Bilimsel Araştırma Merkezi Kat1 No 205A Merkez AKSARAY
68100
Aksaray, 68100
Turkey

PO Number (optional)

N/A

Payment options

Invoice

PENDING ORDER CONFIRMATION

Confirmation Number: Pending

Order Date: 24-Jun-2024

1. Nano-micro letters

0.00 USD

Article: Targeting Hypoxic Tumors with Hybrid Nanobullets for Oxygen-Independent Synergistic Photothermal and Thermodynamic Therapy

Order License ID	Pending	Publisher	OAHOST
ISSN	2150-5551	Portion	Image/photo/illustration
Type of Use	Republish in a thesis/dissertation		

LICENSED CONTENT

Publication Title	Nano-micro letters	Rightsholder	Springer Nature BV
Article Title	Targeting Hypoxic Tumors with Hybrid Nanobullets for Oxygen-Independent Synergistic Photothermal and Thermodynamic Therapy	Publication Type	Journal
		Start Page	99
		Issue	1
Author / Editor	Open Access House of Science and Technology.	Volume	13
		URL	http://www.nmletters.org/
Date	01/01/2009		
Language	English		
Country	United States of America		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Author of requested content	Minor Editing Privileges?	Yes
Duration of Use	Life of current and all future editions	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	USD

Rights Requested

Main product and any product
related to main product

NEW WORK DETAILS

Title	IN VITRO MULTİTERAPİ İÇİN AZABODİPY İÇEREN POLİMER NANOPARÇACIKLAR	Institution Name	Aksaray Üniversitesi
Instructor Name	Prof. Dr. Fatih ALGI	Expected Presentation Date	2024-06-25

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Sümeyye SEÇTİ/Aksaray Üniversitesi
---	------------------------------------

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Section 1.2, Photothermal Therapy, page 10	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Targeting Hypoxic Tumors with Hybrid Nanobullets for Oxygen- Independent Synergistic Photothermal and Thermodynamic Therapy
Editor of Portion(s)	Gao, Di; Chen, Ting; Chen, Shuojia; Ren, Xuechun; Han, Yulong; Li, Yiwei; Wang, Ying; Guo, Xiaoqing; Wang, Hao; Chen, Xing; Guo, Ming; Zhang, Yu Shrike; Hong, Guosong; Zhang, Xingcai; Tian, Zhongmin; Yang, Zhe	Author of Portion(s)	Gao, Di; Chen, Ting; Chen, Shuojia; Ren, Xuechun; Han, Yulong; Li, Yiwei; Wang, Ying; Guo, Xiaoqing; Wang, Hao; Chen, Xing; Guo, Ming; Zhang, Yu Shrike; Hong, Guosong; Zhang, Xingcai; Tian, Zhongmin; Yang, Zhe
Volume / Edition	13	Publication Date of Portion	2021-12-01
Page or Page Range of Portion	99		

Total Items: 1

Total Due: 0.00 USD

EK A.4 Şekil 5.4 İçin Alınan İzin



<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

1/7

15.06.2024 14:05

CC BY 4.0 Deed | Attribution 4.0 International | Creative Commons

Deed

Canonical URL : <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

[See the legal code](#)

You are free to:

Share — copy and redistribute the material in any medium or format for any purpose, even commercially.

Adapt — remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially.

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

2/7

The licensor cannot revoke these freedoms as long as you follow the license terms.

Under the following terms:

Attribution — You must give **appropriate credit**, provide a link to the license, and **indicate if changes were made**. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use.

No additional restrictions — You may not apply legal terms or **technological measures** that legally restrict others from doing anything the license permits.

Notices:

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

3/7

You do not have to comply with the license for elements of the material in the public domain or where your use is permitted by an applicable **exception or limitation**.

No warranties are given. The license may not give you all of the permissions necessary for your intended use. For example, other rights such as **publicity, privacy, or moral rights** may limit how you use the material.

Notice

This deed highlights only some of the key features and terms of the actual license. It is not a license and has no legal value. You should carefully review all of the terms and conditions of the actual license before using the licensed material.

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

4/7

Creative Commons is not a law firm and does not provide legal services. Distributing, displaying, or linking to this deed or the license that it summarizes does not create a lawyer-client or any other relationship.

Creative Commons is the nonprofit behind the open licenses and other legal tools that allow creators to share their work. Our legal tools are free to use.

- [Learn more about our work](#)
- [Learn more about CC Licensing](#)
- [Support our work](#)
- [Use the license for your own material.](#)
- [Licenses List](#)
- [Public Domain List](#)

Footnotes

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

5/7

15.06.2024 14:05

CC BY 4.0 Deed | Attribution 4.0 International | Creative Commons

appropriate credit — If supplied, you must provide the name of the creator and attribution parties, a copyright notice, a license notice, a disclaimer notice, and a link to the material. CC licenses prior to Version 4.0 also require you to provide the title of the material if supplied, and may have other slight differences.

- [More info](#)

indicate if changes were made — In 4.0, you must indicate if you modified the material and retain an indication of previous modifications. In 3.0 and earlier license versions, the indication of changes is only required if you create a derivative.

- [Marking guide](#)
- [More info](#)

technological measures — The license prohibits application of effective technological measures, defined with reference to Article 11 of the WIPO Copyright Treaty.

- [More info](#)

exception or limitation — The rights of users under exceptions and limitations, such as fair use and fair dealing, are not affected by the CC licenses.

- [More info](#)

publicity, privacy, or moral rights — You may need to get additional permissions before using the material as you intend.

- [More info](#)

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

6/7

Checkpoint blockade and nanosonosensitizer-augmented noninvasive sonodynamic therapy combination reduces tumour growth and metastases in mice

SPRINGER NATURE

Author: Wenwen Yue et al

Publication: Nature Communications

Publisher: Springer Nature

Date: May 2, 2019

Copyright © 2019, The Author(s)

Creative Commons

This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY](#) license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

You are not required to obtain permission to reuse this article.

To request permission for a type of use not listed, please contact [Springer Nature](#)



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Sümeyye SEÇTİ

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Çukurova Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği
Bölümü, 2015-2020
Aksaray Üniversitesi Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık
Bölümü, 2020-2024
Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Moleküler
Biyoloji Anabilim Dalı, 2021-2024

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Projeler

1. TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Programları Başkanlığı (BİDEB)
Bursiyer
2. 121Z391, Kemilüminojenik Teranostikler, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik
Araştırma Kurumu (TÜBİTAK, Proje No.121Z391) 15.09.2021-
15.09.2023 Bursiyer

Kongrelerde Sunulan Bildiriler

1. **Sümeyye SEÇTİ**, ALGI FATİH, PAMUK ALGI MELEK (2023).
Synthesis of a Chemiluminogenic Phototherapy Agent. 11. Drug
Chemistry Congress, Turkish Chemists Society, Kemer, Antalya, 9-12
March, (Yayın No:8352961)