



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

**BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**KOMBİNE TERAPİLER İÇİN ELVERİŞLİ AZABODİPY
NANOPARÇACIKLAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hülya TAMER

DANIŞMAN

Prof. Dr. Fatih ALGI

AKSARAY, 2024

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 212330418 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Hülya TAMER tarafından hazırlanan “**KOMBİNE TERAPİLER İÇİN ELVERİŞLİ AZABODİPY 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: 22/11/2024

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

Prof. Dr. Fazliye KARABÖRK

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.

Hülya TAMER

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim ile tez çalışmalarımın hazırlanmasında ve tamamlanmasında her daim bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, birçok konuda yol gösteren, çalışmalarımı beni yönlendiren, bilimsel rehberliği, maddi ve manevi sürekli desteği ve değerli geri bildirimleri için kıymetli saygı değer danışmanım Prof. Dr. Fatih ALGI'ya en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans öğrenim hayatımda ve yapmış olduğum çalışmalarında bilgi ve tecrübeleri ile yolumu aydınlatan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen kıymetli saygı değer hocam Prof. Dr. Melek PAMUK ALGI'ya en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Öncelikle hayatımın her döneminde almış olduğum kararlarda beni her daim destekleyen ve maddi manevi desteğini esirgemeyen beni bugünlere getiren annem Nazlı TAMER'e ve babam Sefa TAMER'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Ablam Burcu TAMER'e ve abim Burhan Tamer'e bana sürekli teşvik ve cesaret vererek her daim yanımda oldukları için, kardeşlerim Zehra TAMER ve Ela TAMER'e gösterdikleri anlayış için çok teşekkür ederim.

Yapmış olduğum çalışmalarında tecrübelerini ve bilgilerini bana aktaran, rehberlik eden Sayın Esmâ SOYLUKAN'a, Sayın Ömer SONKAYA hocama, Sayın Dilek Sadife ERKAN'a, bu süreç boyunca gösterdikleri sabır, destek, moral ve deneyimleriyle yanımda olan Sümeyye SEÇTİ, Gülnur ŞAHİN, Lizge TALAN'a teşekkür ederim.

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

Tezimin gerçekleşmesi için sağladıkları finansal destek ve burs desteği için 121Z391 numaralı proje ile Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

Hülya TAMER
AKSARAY, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
1.1 Kanser.....	1
1.2 Fotodinamik Terapi	4
1.2.1 Fotodinamik terapide kullanılan klinik ajanlar.....	7
1.3 Fototermal Terapi	9
1.4 Sonodinamik Terapi	11
1.5 Kimyasal Işıma (Kemilüminesans)	13
1.6 AzaBODIPY	14
2. KAYNAK ÖZETLERİ	17
2.1 AzaBODIPY	17
2.1.1 Fotodinamik terapi.....	17
2.1.2 Fototermal terapi.....	19
2.1.3 Sonodinamik terapi.....	22
2.1.4 Fotodinamik terapi ve fototermal terapi	23
2.2 Kemilüminesans	32
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	35
3.1 Materyal.....	35
3.2 3-bromo-4-(prop-2-in-1-iloksi) benzaldehit (4) Sentezi	35
3.3 (E)-3-(3-bromo-4-(prop-2-in-1-iloksi) fenil)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on (6) Sentezi.....	36
3.4 3-(3-brom-4-(prop-2-in-1-iloksi) fenil)-1-(4-hidroksifenil)-4-nitrobutan-1-on (7) Sentezi	37
3.5 AzaBODIPY (8) Sentezi	38
3.6 (E)-3-(3-bromo-4-(prop-2-ni-1-iloksi) fenil)-1-(4-metoksifenil) prop-2-en-1-on (6M) Sentezi	39
3.7 3-(3-bromo-4-(prop-2-ni-1-iloksi) fenil)-1-(4-metoksifenil)-4-nitrobutan-1-on (7M) Sentezi	39
3.8 AzaBODIPY (8M) Sentezi.....	40
3.9 AzaBODIPY (8) Sentezi	41
3.10 AzaBODIPY (1) Sentezi	42
3.11 AzaBODIPY 1@Pluronic F127 Kapsülasyonu.....	43
3.12 Molar Soğurma Katsayısının Hesaplanması (ϵ).....	43
3.13 Floresans Kuantum Verimlerinin Hesaplanması (Φ_F).....	43
3.14 Foto Kararlılık Testleri	44
3.15 Spektrofotometrik Titrasyon İçin Genel Yöntem.....	44
3.16 ROT Sinyal Testleri.....	44
3.17 Hücre Kültürlerinin Oluşturulması.....	44
3.18 Hücre Canlılık Oranı Tespiti	45
3.19 $^1O_2$ Tuzak Testleri	45
3.20 $^1O_2$ Verimlerinin (Φ_Δ) Hesaplanması	46
3.21 Fototermal Testler	46

3.22 Fotodinamik Testler	46
3.23 Sonodinamik Testler.....	46
4. BULGULAR ve TARTIŞMA.....	47
4.1 AzaBODIPY 1 Sentezi	47
4.3 AzaBODIPY 8M'nin Fotofiziksel Özellikleri	64
4.4 AzaBODIPY 1'in Fotofiziksel Özellikleri	65
4.5 AzaBODIPY 1 Kemilüminesans Özellikleri.....	67
4.6 AzaBODIPY 1 <i>In Vitro</i> Testler	68
4.7 AzaBODIPY 1@F127 İçin Fotofiziksel Özellikler	69
4.8 Fotodinamik Testler	72
4.8.1 AzaBODIPY 1 fotodinamik testler.....	73
4.8.2 AzaBODIPY 1@F127 fotodinamik testler.....	74
4.9 Fototermal Testler	75
4.9.1 AzaBODIPY 1 fototermal testler.....	76
4.9.2 AzaBODIPY 1@F127 fototermal testler.....	77
4.10 AzaBODIPY 1@F127 ile <i>In Vitro</i> FDT ve FTT Testleri.....	79
4.11 Sonodinamik Testler.....	80
4.11.1 AzaBODIPY 1 sonodinamik testler.....	80
4.11.2 AzaBODIPY 1@F127 sonodinamik testler.....	81
4.12 Sonofotodinamik Testler	82
4.12.1 AzaBODIPY 1 sonofotodinamik testler	82
4.12.2 AzaBODIPY 1@F127 ile sonofotodinamik testler	83
4.13 AzaBODIPY 1@F127 ile Multi Terapi Testleri	84
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	87
KAYNAKLAR	92
ÖZGEÇMİŞ.....	100

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KOMBİNE TERAPİLER İÇİN ELVERİŞLİ AZABODIPY NANOPARÇACIKLAR

Hülya TAMER

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatih ALGI

ÖZET

Kanser, dünya çapında ölüm oranlarını artıran ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Modern tedavi yaklaşımları, kanser hücrelerinin etkili bir şekilde hedeflenmesi ve yok edilmesini amaçlamaktadır. Bu çalışma, reaktif oksijen türlerine (ROT) karşı duyarlılık gösteren kemilüminojenik özelliklere sahip bir malzemenin fotodinamik terapi (FDT), fototermal terapi (FTT) ve sonodinamik terapi (SDT) testlerinin kombine olarak uygulanmasını içermektedir.

Öncelikle, bileşik 4, bileşik 6 ve bileşik 7 sentezlenmiş ve spektroskopik karakterizasyonları yapılmıştır. Ardından bileşik 8 ile bileşik 9 klik tepkimesine tabi tutularak AzaBODIPY 1 bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bileşiğin 1 yapısı ve özellikleri ayrıntılı analizlerle incelenerek soğurma, pH duyarlılığı ve kemilüminesans özellikleri belirlenmiştir. AzaBODIPY 1 bileşiğinin ROT üretme ve terapötik uygulamalar için elverişli olup olmadığını belirlemeye yönelik kapsamlı çalışmalar yapılmıştır.

Son aşamada, AzaBODIPY 1 bileşiğinin *in vitro* testleri için nanoformülasyonları üzerinde çalışılmış ve bu amaçla Pluronic F127 polimeri kullanılmıştır. Nanoformülasyonlar, bileşiğin biyolojik sistemlerde daha iyi çözünmesini ve hastalıklı dokularda yığılmasını sağlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, AzaBODIPY 1'in FDT, FTT ve SDT uygulamalarının kanserli hücreler üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, AzaBODIPY 1 nanoformülasyonları ile yapılan *in vitro* FDT, FTT, SDT ve kombine terapiler kanser hücrelerinin inhibe edildiğini ortaya koymaktadır. Bu durum AzaBODIPY 1 ile çok yönlü tedavi stratejilerinin geliştirilebileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: AzaBODIPY, kemilüminesans, *in vitro*, fotodinamik terapi (FDT), fototermal terapi (FTT), sonodinamik terapi (SDT), sonofotodinamik terapi (SFDT), kombine terapi.

Kasım, 2024; 100 Sayfa

M.Sc. THESIS

AZABODIPY NANOPARTICLES SUITABLE FOR COMBINED THERAPIES

Hülya TAMER

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

Supervisor: Prof. Dr. Fatih ALGI

ABSTRACT

Cancer is a serious health problem that increases mortality rates worldwide. Modern treatment approaches aim to effectively target and eliminate cancer cells. This study involves the combined application of photodynamic therapy (PDT), photothermal therapy (PTT), and sonodynamic therapy (SDT) tests on a material with chemiluminescent properties that show sensitivity to reactive oxygen species (ROS).

First of all, compounds **4**, **6**, and **7** have been synthesized and characterized. Subsequently, the synthesis of AzaBODIPY **1** was carried out by subjecting **8** and **9** to a click reaction. The structure and properties of AzaBODIPY **1** have been analyzed in detail to reveal the absorption, pH sensitivity, and chemiluminescence properties. Comprehensive studies have been conducted to determine whether the AzaBODIPY **1** compound is suitable for producing ROT and therapeutic applications.

In the final stage, nanoformulations of AzaBODIPY **1** and Pluronic F127 were studied for *in vitro* tests. Nanofomulations have been carried out to ensure better solubility and passive targeting of diseased tissues in biological systems. *In vitro* studies have shown that AzaBODIPY **1** is effective in PDT, PTT, SDT, and combined therapies towards cancerous cells. This study proves that versatile and effective combined treatment strategies for cancer can be developed with AzaBODIPY **1**.

Keywords: AzaBODIPY, chemiluminescence, *in vitro*, photodynamic therapy (PDT), photothermal therapy (PTT), sonodynamic therapy (SDT), sonophotodynamic therapy (SPDT).

November, 2024; 100 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. 2023 yılı ABD kanser vaka sayısı (URL-1).	2
Şekil 1.2. 2023 yılı ABD kanser yaşam kaybı sayısı (URL-1).	3
Şekil 1.3. FDT’de gerçekleşen Jablonski diyagramı (Özler vd., 2024).	6
Şekil 1.4. Klinik uygulamalarda kullanılan bazı FDT ajanları (Allison vd., 2004).	8
Şekil 1.5. AzaBODIPY 1’in lazer ışın işlemi sonucunda kanserli hücre ölümünün şematik gösterimi (Lee vd. (2019)’den uyarlanmıştır).	10
Şekil 1.6. Ultrases yardımı ile kanserli hücre ölümünün şematik gösterimi (URL -2)	13
Şekil 1.7. Kimyasal reaksiyon sırasında ışığın yayılması (URL-3).	14
Şekil 1.8. AzaBODIPY yapısı.	15
Şekil 1.9. AzaBODIPY tabanlı floresans algılayıcı ve belirteçler.	15
Şekil 2.1. Bileşik 10’un moleküler yapısı.	17
Şekil 2.2. Bileşik 11’in moleküler yapısı.	18
Şekil 2.3. Bileşik 12’nin moleküler yapısı.	18
Şekil 2.4. Bileşik 13’ün moleküler yapısı.	19
Şekil 2.5. Bileşik 14’ün moleküler yapısı.	19
Şekil 2.6. Bileşik 15’in moleküler yapısı.	20
Şekil 2.7. Bileşik 16’nın moleküler yapısı.	21
Şekil 2.8. Bileşik 17’nin moleküler yapısı.	21
Şekil 2.9. Bileşik 18’in moleküler yapısı.	22
Şekil 2.10. Bileşik 19’un moleküler yapısı.	23
Şekil 2.11. Bileşik 20’un moleküler yapısı.	23
Şekil 2.12. Bileşik 21’in moleküler yapısı.	24
Şekil 2.13. Bileşik 22’in moleküler yapısı.	25
Şekil 2.14. Bileşik 23’ün moleküler yapısı.	25
Şekil 2.15. Bileşik 24’ün moleküler yapısı.	26
Şekil 2.16. Bileşik 25’in moleküler yapısı.	27
Şekil 2.17. Bileşik 26’nın moleküler yapısı.	28
Şekil 2.18. Bileşik 27’nin moleküler yapısı.	28
Şekil 2.19. Bileşik 28’in moleküler yapısı.	29
Şekil 2.20. Bileşik 29’un moleküler yapısı.	29
Şekil 2. 21. Bileşik 30’un moleküler yapısı.	30
Şekil 2.22. Bileşik 31’in moleküler yapısı.	31
Şekil 2.23. Bileşik 32’nin moleküler yapısı.	31
Şekil 3.1. Bileşik 4 sentezi.	35
Şekil 3.2. Bileşik 6 sentezi.	36
Şekil 3.3. Bileşik 7 sentezi.	37
Şekil 3.4. Bileşik 8 sentezi.	38
Şekil 3.5. Bileşik 6M sentezi.	39
Şekil 3.6. Bileşik 7M sentezi.	39
Şekil 3.7. Bileşik 8M sentezi.	40
Şekil 3.8. Bileşik 8 sentezi.	41
Şekil 3.9. Bileşik 1 sentezi.	42
Şekil 3.10. AzaBODIPY 1’in Pluronic F127 ile kapsülasyonu: AzaBODIPY 1@F127.	43

Şekil 4.1. AzaBODIPY 1'in sentezine dair genel şeması.....	47
Şekil 4.2. Bileşik 4'ün sentezi.....	47
Şekil 4.3. Bileşik 4'ün ¹ H NMR spektrumu (600 MHz, CDCl ₃).....	48
Şekil 4.4. Bileşik 4'ün ¹³ C NMR spektrumu (151 MHz, CDCl ₃).....	48
Şekil 4.5. Bileşik 6'nın sentezi.	49
Şekil 4.6. Bileşik 6'nın ¹ H NMR spektrumu (600 MHz, DMSO-d ₆).....	49
Şekil 4.7. Bileşik 6'nın ¹³ C NMR spektrumu (151 MHz, DMSO-d ₆).....	50
Şekil 4.8. Bileşik 6 HRMS kütle spektrumu.....	50
Şekil 4.9. Bileşik 7'nin sentezi.	51
Şekil 4.10. Bileşik 7'nin ¹ H NMR spektrumu (600 MHz, DMSO-d ₆).....	51
Şekil 4.11. Bileşik 7'nin ¹³ C NMR spektrumu (151 MHz, DMSO-d ₆).....	52
Şekil 4.12. Bileşik 7 LC-MS kütle spektrumu.....	52
Şekil 4.13. Bileşik 8'in sentezi.	53
Şekil 4.14. AzaBODIPY 8'in ¹ H NMR spektrumu (600 MHz, DMSO-d ₆).....	53
Şekil 4.15. Bileşik 8'in ¹³ C NMR spektrumu (151 MHz, DMSO-d ₆).....	54
Şekil 4.16. Bileşik 8 MALDI TOF kütle spektrumu.	54
Şekil 4.17. AzaBODIPY 8M'nin genel sentez şeması.....	55
Şekil 4.18. Bileşik 6M'nin sentezi.....	55
Şekil 4.19. Bileşik 6M'nin ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	56
Şekil 4.20. Bileşik 6M'nin ¹³ C NMR spektrumu (101 MHz, CDCl ₃).....	56
Şekil 4.21. Bileşik 6M'nin HRMS kütle spektrumu.....	57
Şekil 4.22. Bileşik 7M'nin sentezi.....	57
Şekil 4.23. Bileşik 7M'nin ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	58
Şekil 4.24. Bileşik 7M'nin ¹³ C NMR spektrumu (101 MHz, CDCl ₃).....	58
Şekil 4.25. Bileşik 7M'nin HRMS kütle spektrumu.....	59
Şekil 4.26. Bileşik 8M'nin sentezi.....	59
Şekil 4.27. AzaBODIPY 8M'nin ¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	60
Şekil 4.28. AzaBODIPY 8M'nin HRMS kütle spektrumu.	60
Şekil 4.29. Bileşik 8'in sentezi.	61
Şekil 4.30. Bileşik 1'in sentezi.	61
Şekil 4.31. Bileşik 1 MALDI TOF MS kütle spektrumu.....	62
Şekil 4.32. AzaBODIPY 8'in absorpsiyon spektrumu (2,75x10 ⁻⁵ M, CH ₃ OH, λ _{max} = 720 nm).	63
Şekil 4.33. AzaBODIPY 8'in floresans spektrumu (3,22x10 ⁻⁵ M, CH ₃ OH, λ _{ex} = 720 nm, λ _{max} = 735 nm).	63
Şekil 4.34. Beyaz ışık ile muamele edilen AzaBODIPY 8'in absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklikler.....	64
Şekil 4.35. AzaBODIPY 8M absorpsiyon spektrumu (2,92 µg mL ⁻¹ , CH ₂ Cl ₂ , λ _{max} = 700 nm).	64
Şekil 4.36. AzaBODIPY 8M floresans spektrumu (2,92 µg mL ⁻¹ , CH ₂ Cl ₂ , λ _{ex} = 700 nm, λ _{max} = 740 nm).	65
Şekil 4.37. Beyaz ışık ile muamele edilen AzaBODIPY 8M'nin absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklikler.....	65
Şekil 4.38. AzaBODIPY 1'in absorpsiyon spektrumu (1,2 µg mL ⁻¹ , DMSO, λ _{max} = 721 nm).	66
Şekil 4.39. AzaBODIPY 1'in floresans spektrumu (1,2 µg mL ⁻¹ , DMSO, λ _{ex} = 721 nm, λ _{max} = 752 nm).	66
Şekil 4.40. Beyaz ışık ile muamele edilen AzaBODIPY 1'in absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklikler.....	67

Şekil 4.41. AzaBODIPY 1 çeşitli analitler 1) $^1\text{O}_2$ 2) KO_2 , 3) $\text{tBuO}^\cdot$, 4) tBuOOH , 5) Na_2S , 6) KCN , 7) $\text{HO}^\cdot$, 8) Bu_4NBr , 9) Bu_4NOH , 10) Bu_4NI , 11) ClO^- 12) Bu_4NCl , 13) Bu_4PF_6 , 14) Bu_4NF , 15) H_2O_2 , 16) NaN_3 , 17) Bu_4NOAc , 18) $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$, 19) NaNO_2 varlığında kemilüminesans spektrumu (pH:10.0 $\lambda_{\text{max}} = 438 \text{ nm}$).	68
Şekil 4.42. Çeşitli konsantrasyonlarda AzaBODIPY 1 ile testi yapılan A) A549 ve B) L929 hücrelerinin canlılık oranları.	69
Şekil 4.43. AzaBODIPY 1@F127'nin absorpsiyon spektrumu ($280 \mu\text{g mL}^{-1}$, PBS:7.4, $\lambda_{\text{max}} = 721 \text{ nm}$)	70
Şekil 4.44. Beyaz ışık ile muamele edilen 1@F127 absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklikler.	70
Şekil 4.45. AzaBODIPY 1@F127 nanoparçacıkların TEM görüntüleri.	71
Şekil 4.46. AzaBODIPY 1@F127'nin parçacık boyutlarının dağılım profili.	71
Şekil 4.47. AzaBODIPY 1@F127'nin zeta potansiyel analizi.	72
Şekil 4.48. A549 hücrelerinin, farklı derişimlerde ($0.0\text{-}100.0 \mu\text{g/mL}$) AzaBODIPY 1@F127 ile inkübe edilmesi sonucunda canlılık oranları.	72
Şekil 4.49. AzaBODIPY 1'in ($25,47 \mu\text{g mL}^{-1}$) DPBF ($19,60 \mu\text{g mL}^{-1}$) varlığında çeşitli ortamlar ve pH seviyelerinde fotodinamik etkinlikleri; A) DMSO, B) DMSO + HCl (12M) ($1:9$, v/v), C) DMSO + PBS (pH:7,4) ($1:9$, v/v), D) DMSO + NaOH ($0,05 \text{ M}$) ($1:9$, v/v), çözeltilerin ışınlama süresi boyunca elde edilen absorpsiyon spektrumları.	74
Şekil 4.50. AzaBODIPY 1@F127 ($245,75 \mu\text{g mL}^{-1}$), DPBF ($22,80 \mu\text{g mL}^{-1}$) ve PBS tampon (%1 oranında CrEL içeren pH 7.4) çözeltisinin ışınlama süresi boyunca kaydedilen absorpsiyon spektrumu.	75
Şekil 4.51. A) AzaBODIPY 1'in ($0.0312\text{-}0,0937 \text{ mg mL}^{-1}$) PBS tampon (%1 DMSO, pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer (0.75 W cm^{-2}) ile ışınlama sürecinde gözlemlenen ısı farklılıkları, B) AzaBODIPY 1'in ($0.0625 \text{ mg mL}^{-1}$) PBS tampon (%1 DMSO, pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer ($0.5\text{-}1.0 \text{ W cm}^{-2}$) ile ışınlama sürecinde gözlemlenen ısı farklılıkları, C) AzaBODIPY 1'in ($0.0625 \text{ mg mL}^{-1}$) PBS tampon (%1 DMSO, pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer (1.0 W cm^{-2}) ile kaydedilen ısınma-soğuma geçişleri, D) AzaBODIPY 1'in A ve B'de verilen sonuçlarının termal kamera fotoğrafları.	76
Şekil 4.52. A) AzaBODIPY 1@F127 ($0.0312\text{-}0.1250 \text{ mg mL}^{-1}$) PBS tampon (pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer (1.0 W cm^{-2}) ile ışınlama sürecinde oluşan ısı farklılıkları, B) AzaBODIPY 1@F127 (0.125 mg mL^{-1}) PBS tampon (pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer ($0.5\text{-}1.0 \text{ W cm}^{-2}$) ile ışınlama sürecinde oluşan ısı farklılıkları, C) AzaBODIPY 1@F127 (0.125 mg mL^{-1}) PBS tampon (pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer (1.0 W cm^{-2}) ile fototermal testlerinden oluşan ısınma-soğuma geçişleri, D) AzaBODIPY 1@F127'nin A ve B'de verilen sonuçlarının termal kamera fotoğrafları.	78
Şekil 4.53. AzaBODIPY 1@F127 ile A549 hücre hattı üzerinde yapılan <i>in vitro</i> FTT testlerinden meydana gelen hücre canlılık sonuçları.	79
Şekil 4.54. AzaBODIPY 1@F127 ile A549 hücre hattı üzerinde yapılan <i>in vitro</i> FDT testlerinden meydana gelen hücre canlılık sonuçları.	80

Şekil 4.55. AzaBODIPY 1 bileşiğinin (31,34 µg mL ⁻¹) DPBF (29,12 µg mL ⁻¹) ile çeşitli ortam ve pH seviyelerine sahip stoklarda sonodinamik etkinlikleri; A) PBS (%1 oranında CrEL içeren pH 7.4), 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), stoklarının ultrases dalgaları ile tepkimesi sonucunda kaydedilen absorpsiyon spektrumları.	81
Şekil 4.56. AzaBODIPY 1@F127 (0.246 mg mL ⁻¹) ve DPBF (19,60 µg mL ⁻¹) PBS tampon (%1 oranında CrEL içeren pH 7.4), çözeltisinin ultrases dalgalarıyla etkileşimi sırasında elde edilen absorpsiyon spektrumu.	82
Şekil 4.57. AzaBODIPY 1 bileşiğinin (27,69 µg mL ⁻¹) DPBF (18,98 µg mL ⁻¹) ile farklı ortam ve pH seviyelerine sahip stoklarda sonofotodinamik 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), stoklarının kırmızı ışık ve ultrases dalgalarıyla eşzamanlı ışınlanması kaydedilen absorpsiyon spektrumları.	83
Şekil 4.58. AzaBODIPY 1@F127 (0.246 mg mL ⁻¹), DPBF (22,80 µg mL ⁻¹) çözeltisinin (%1 oranında CrEL içeren PBS, pH 7.4) kırmızı ışık (630 nm) ve ultrases dalgalarıyla eş zamanlı ışınlanması süresince kaydedilen absorpsiyon spektrumları.	84
Şekil 4.59. AzaBODIPY 1@F127 (0.0-100 µg mL ⁻¹) ile A549 hücre hattı üzerinde yapılan <i>in vitro</i> dual (FDT, FTT ve FDT+FTT) terapi testlerinden meydana gelen hücre canlılık sonuçları.	85
Şekil 4.60. AzaBODIPY 1@F127 (0.0-100 µg mL ⁻¹) ile A549 hücre hattı üzerinde yapılan <i>in vitro</i> A) FTT, B) FDT, C) SDT ve D) üçlü terapi (FDT+SDT+FTT) testlerinden meydana gelen hücre canlılık sonuçları.	86
Şekil 5.1. AzaBODIPY 1'in genel sentez şeması.	87
Şekil 5.2. AzaBODIPY 8M'nin genel sentez şeması.	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

AzaBODIPY	Aza-boron-dipyrromethene
BODIPY	Boron-dipyrromethene
DLS	Dinamik Işık Saçılımı
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPBF	1,3-diphenylisobenzofuran
FA	Fotoakustik
FDT	Fotodinamik Terapi
FTA	Fototermal Ajanlar
FTT	Fototermal Terapi
HRMS	Yüksek Çözünürlüklü-Kütle Spektrometresi
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
KL	Kemilüminesans
MALDI-TOF MS	Matriks ile Desteklenmiş Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi
MRSA	Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MTT	3-4,5-Dimetil-Tiyazolil-2,5-Difeniltetrazolyum Bromür
NIR	Yakın Kızılötesi Bölge
NP	Nanoparçacık
PBS	Fosfat Tamponlu Salin
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SD	Fotoduyarlaştırıcı
SDT	Sonodinamik Terapi
SFDT	Sonofotodinamik Terapi
TEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
TiO₂	Titanyum Dioksit
US	Ultrases
¹³C NMR	Karbon Çekirdek Magnetik Rezonans Spektroskopisi
¹H NMR	Hidrojen Çekirdek Magnetik Rezonans Spektroskopisi
¹O₂	Singlet oksijen
°C	Santigrat derece
λ	Dalga boyu
λ_{max}	Maksimum dalga boyu
λ_{exc}	Uyarma dalga boyu

1. GİRİŞ

1.1 Kanser

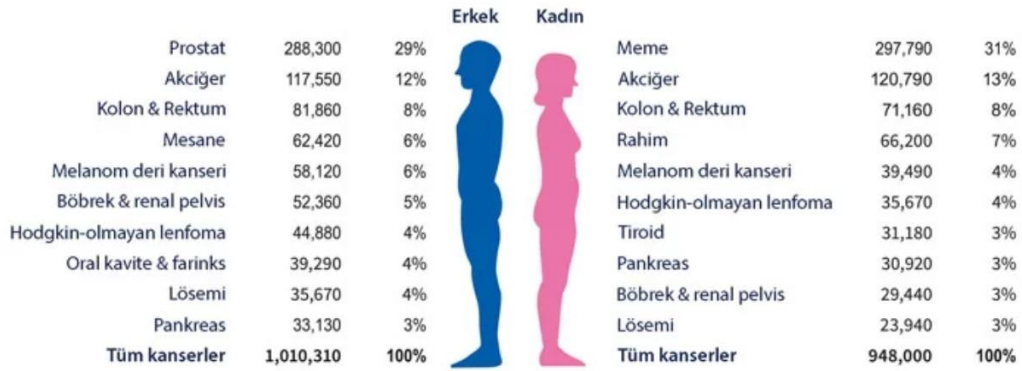
Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüyüp çoğalarak sağlıklı dokulara zarar vermesi ile karakterize edilen bir hastalıktır. Bu anormal hücreler, normal hücrelerin aksine, kontrolsüz bir şekilde çoğalır ve tümör oluşturur (Tewari vd., 2022). Kanserin, genetik ya da epigenetik bozuklukların bir sonucu olarak tek bir hücrede başlayan çok aşamalı bir süreç olduğu bilinmektedir. Bu genetik bozukluklar genellikle tümör baskılayıcı gen, onkogen veya DNA tamir genlerinde meydana gelir (Galon ve Bruni, 2020).

Kanser türleri arasında akciğer, meme, kolon, rektum ve prostat kanserleri gibi çeşitli türler bulunmaktadır (İbrahim, 2022). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, 2020 yılında yaklaşık 10 milyon insan kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir, bu da toplam ölümlerin altıda birine tekabül etmektedir. Kanserin görülme sıklığı ve ölüm oranları, coğrafi bölgelere, yaşam tarzı faktörlerine ve sosyo-ekonomik duruma göre önemli farklılıklar göstermektedir (Mattiuzzi ve Lippi, 2019). Kanser vakalarının üçte birinde, tütün kullanımı, yüksek vücut kitle indeksi, alkol tüketimi, enfeksiyonlar, düşük meyve ve sebze tüketimi ve fiziksel aktivite eksikliği gibi yaşam tarzı faktörleri önemli rol oynamaktadır (İbrahim, 2022). Örneğin, tütün kullanımı akciğer kanseri vakalarının büyük bir kısmından sorumludur ve dünya genelinde kanserden ölümlerin yaklaşık %22'sini oluşturmaktadır (Siegel vd., 2021). Sigara, özellikle akciğer kanseri başta olmak üzere, ağız, boğaz, pankreas, böbrek ve mesane gibi birçok kanser türünün gelişiminde rol oynar (Rahman vd., 2018). HPV ve hepatit virüsleri gibi viral enfeksiyonlarda, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde kanser vakalarının %30'unu oluşturmaktadır (İbrahim, 2022).

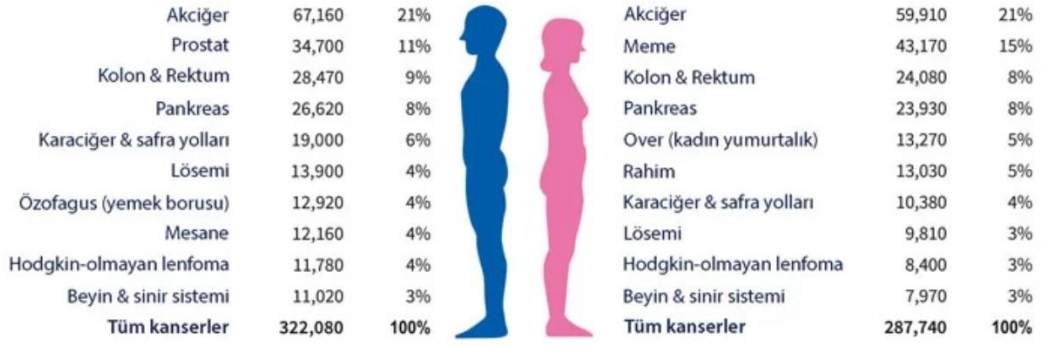
Kanserin biyolojisi ve genetiği üzerine yapılan araştırmalar, tümör tiplerini tanımlamak, tedavi gruplarını sonuçlarına göre sınıflandırmak ve kanser hücrelerini yok etmek için immünoterapi geliştirmek amacıyla moleküler tanıların kullanımını mümkün kılmıştır (Galon ve Bruni, 2020). Kanser tedavisi, kanserin türüne ve evresine bağlı olarak değişiklik gösterir. Geleneksel tedavi yöntemleri arasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormon tedavisi bulunur (Tewari vd., 2022). Bunun yanı sıra, son yıllarda hızla gelişen tedavi yöntemleri arasında fotodinamik, fototermal ve hedefe yönelik tedaviler de yer almaktadır.

2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 19.3 milyon kanser vakası tespit edilmiştir. En sık görülen kanser türleri arasında kadınlarda meme kanseri (%11.7), erkeklerde prostat kanseri (%7.3), ve her iki cinsiyette de akciğer kanseri (%11.4) bulunmaktadır. Akciğer kanseri, 2020 yılında dünya genelinde en fazla ölüme neden olan kanser türü olup, 1.8 milyon ölümlle kanser ölümlerinin %18'ini oluşturmuştur (De Silva vd., 2022).

Son yıllarda, özellikle obezite ile ilişkili kanser türlerinde artış görülmektedir. Amerika Birleşik Devleti'nde (ABD) 1995-2014 yılları arasında yapılan bir çalışma, 25-49 yaş arası genç yetişkinlerde obezite ile ilişkili altı kanser türünde (multipl miyelom, kolorektal, uterus, safra kesesi, böbrek ve pankreas kanseri) belirgin bir artış olduğunu ortaya koymuştur (Sung vd., 2019). Bu artış, genç kuşaklarda daha keskin bir şekilde görülmüş ve yıllık artış oranları böbrek kanseri için %6.23, uterus kanseri için %0.37 arasında değişmiştir. Ayrıca, 1950 civarında doğanlara kıyasla, 1985 civarında doğanlarda bu kanser türlerinin görülme riski 1.59 ila 4.91 kat daha yüksek bulunmuştur. 2023 yılında ise ABD'de akciğer kanseri erkek ve kadın bireylerde %21 ile en yüksek ölüm oranına sahip kanser türüdür (Şekil 1-2).



Şekil 1.1. 2023 yılı ABD kanser vaka sayısı (URL-1).



Şekil 1.2. 2023 yılı ABD kanser yaşam kaybı sayısı (URL-1).

Kanserle mücadelede erken teşhis ve tedavi yöntemleri büyük önem taşımaktadır. Kanser tarama programları ve erken teşhis yöntemleri sayesinde, özellikle meme ve prostat kanseri gibi bazı kanser türlerinde hayatta kalma oranları önemli ölçüde artmıştır. Örneğin, 2009-2010 yıllarında küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) için iki yıllık göreceli hayatta kalma oranı %34 iken, 2015-2016 yıllarında bu oran %42'ye yükselmiştir. Bu ilerleme, tedavi yöntemlerindeki iyileşmeler ve erken teşhis ile ilişkilendirilmektedir (Siegel vd., 2021). Ayrıca, erken teşhis ve tarama programları, kanserin erken evrelerinde tespit edilmesine ve tedavi şansının artırılmasına yardımcı olur. Bu faktörlerin dikkate alınması, kanserin önlenmesi ve kontrolü açısından büyük önem taşımaktadır. Araştırmalar, kanserin yaklaşık üçte birinin sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri ile önlenebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, toplumda farkındalığın artırılması ve sağlıklı yaşam tarzının teşvik edilmesi, kanserle mücadelede önemli bir strateji olarak benimsenmelidir.

Kanser hastalarının tedavisi için kanser türüne göre farklı tedaviler uygulanır. Hastaların durumu ve diğer etmenler tedavi yöntemlerinin kendilerine has avantajlar ve dezavantajlar doğurmasına neden olur. Kanser hastalarının tedavisi için kullanılan tedavi çeşitleri ameliyat, kemoterapi, radyoterapi, kök hücre tedavisi, hormonal tedaviler, gen tedavisi ve büyüme baskılayıcıları gibi yöntemleri içermektedir. Özellikle kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavi yöntemleri hastaların bağışıklık sistemlerini baskılayarak önemli yan etkiler ortaya çıkarabilme, tümör nüksü ve invazivlik engelleri nedeniyle dezavantaja sahiptir. Bu dezavantajların ortadan kaldırılması ve hastalığın erken teşhis ve tedavisi için teranostik ajanlara ve yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır (Chen vd., 2020).

1.2 Fotodinamik Terapi

Fotodinamik Terapi (FDT), kanser tedavisinde kullanılan modern ve minimal invaziv bir terapötik modalitedir. Bu terapi, ışıkla aktive edilen bir fotoduyarlaştırıcının kullanımı ile karakterizedir. Fotoduyarlaştırıcı, belirli bir dalga boyundaki ışık tarafından uyarıldığında, hedef dokuda ROT oluşturarak hücre ölümüne yol açar. FDT, geleneksel terapötik modalitelere göre daha büyük bir seçicilik sunar, çünkü fotoduyarlaştırıcılar genellikle tümör lezyonlarında lokalize olur ve bu lezyonların ışınlanması sağlanır (Correia vd., 2021).

FDT'nin temel prensibi, fotoduyarlaştırıcının belirli dalga boyundaki ışığı absorbe ederek enerji seviyelerini yükseltmesi ve ardından bu enerjiyi moleküler oksijen ile etkileşime girerek ROT oluşturmaktır. ROT'lar, hücre zarlarını, mitokondriyi ve diğer hücresel yapıları oksidatif hasara uğratarak hücre ölümüne neden olur (Levy, 2022).

FDT 'nin avantajları arasında minimal invaziv doğası, yüksek tedavi etkinliği ve düşük yan etki profili bulunmaktadır. Bunların yanısıra düşük maliyetli olması kısa süreli tekrarlanabilir tedavi olması FDT'yi etkili kılmaktadır. FDT, özellikle yüzeysel ve lokalize kanserlerin tedavisinde etkili olmuştur. Örneğin, cilt kanserleri, baş ve boyun kanserleri, mesane kanseri ve erken evre akciğer kanseri gibi durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Pellegrino ve Trovato, 2020). Ayrıca erken evre deri kanseri tedavisinde FDT'nin etkinliği %80-90 arasında değişen yüksek başarı oranına sahiptir (Michalak vd., 2023).

Son yıllarda, nanoteknoloji alanındaki gelişmeler, FDT'nin etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir. Nanomalzemelerle birleştirilen fotoduyarlaştırıcı, hedefe yönelik tedavi yöntemlerini iyileştirerek FDT'nin seçiciliğini artırabilir. Örneğin, karbon bazlı nanomalzemeler ve iki boyutlu nanomalzemeler gibi çeşitli nanomalzemeler, fotodinamik terapi uygulamalarında kullanılmaktadır (Chen vd., 2020).

FDT'nin bir diğer önemli uygulama alanı ise antimikrobiyal tedavilerdir. Antibiyotik direncinin giderek artması, fotodinamik terapinin bakteri enfeksiyonlarını tedavi etme potansiyelini araştırmaya yönlendirmiştir. Fotodinamik antimikrobiyal

kemoterapi (PACT) olarak bilinen bu yöntem, özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi dirençli patojenlere karşı etkili olabilir (Shi vd., 2019).

FDT, kanser tedavisinde ve diğer hastalıklarda minimal invaziv bir tedavi yöntemi olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bu terapi, ışıkla aktive edilen fotosensitizerlerin kullanımıyla hedef hücrelerde ROT oluşturarak hücre ölümüne yol açar. FDT 'nin etkinliği, fotoduyarlaştırıcıların hücrelerde birikimi, uygun dalga boyundaki ışıkla uyarılması ve ROT oluşumu ile belirlenir (Correia vd., 2021).

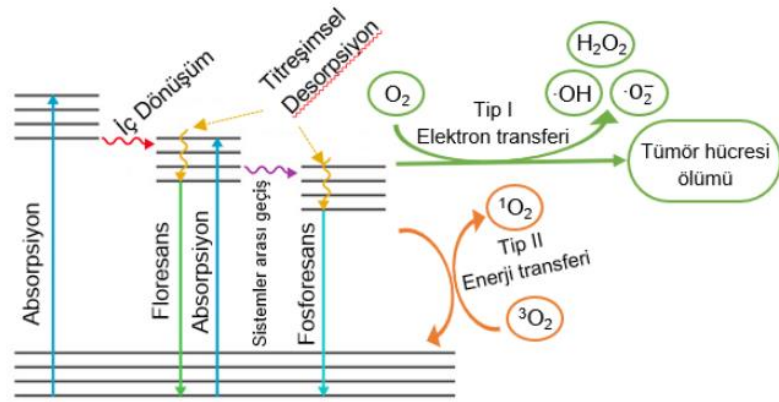
FDT'nin etkinliğini artırmak için yeni fotoduyarlaştırıcıların geliştirilmesi önemlidir. Bu alandaki çalışmalar, tümör seçiciliğini artıran ve ROT üretim verimliliğini optimize eden akıllı fotoduyarlaştırıcıların tasarımına odaklanmaktadır (McFarland vd., 2019).

FDT, kanser tedavisinde umut verici bir yaklaşım olmasının yanı sıra, klinik uygulamalarda daha yaygın bir şekilde kullanılabilmesi için bazı zorlukların üstesinden gelinmesi gerekmektedir. Özellikle, fotoduyarlaştırıcıların dokuya penetrasyon derinliği, hipoksik tümör mikroçevresi ve ışığın dokulara ulaşımı gibi sınırlamalar, bu tedavi modalitesinin etkinliğini kısıtlayan faktörlerdir. Bu zorlukları aşmak için nanoteknoloji ve foton upconversion nanoparçacıkları gibi yenilikçi teknolojiler kullanılmaktadır. Bu nanoparçacıklar, yakın kızılötesi ışığı görünür veya ultraviyole ışığa dönüştürerek fotoduyarlaştırıcıların etkinliğini artırabilir (Qiu vd., 2018). Fotoduyarlaştırıcılar genellikle tümör hücrelerinde lokalize olur ve böylece sağlıklı dokulara zarar vermeden sadece hastalıklı hücreleri hedef alır. Bu özellik, FDT'yi geleneksel kanser tedavilerine kıyasla daha seçici ve yan etkileri daha az olan bir tedavi yöntemi haline getirir. FDT'nin mekanizmaları, fotoduyarlaştırıcılar ışıkla uyarılması ve ardından oksijenle etkileşime girerek singlet oksijen ($^1O_2$) ve diğer reaktif oksijen türlerinin oluşumunu içerir. Bu reaktif türler, hücre zarlarını, proteinleri ve DNA'yı oksidatif hasara uğratarak hücre ölümüne neden olur (Gunaydin vd., 2021). FDT'nin gelecekteki yönelimleri arasında, tedavi edici etkinin artırılması için immünoterapilerle kombinasyonları ve fotoduyarlaştırıcıların genetik mühendisliği ile hedef hücrelere özgü hale getirilmesi yer almaktadır. Bu

yaklaşımlar, FDT'nin etkinliğini artırarak kanser tedavisinde daha yaygın bir şekilde kullanılmasını sağlayabilir (Lan vd., 2019).

FDT, kanser tedavisinde immünoterapilerle kombinasyon halinde kullanılarak etkinliğini artırabilir. İmmünoterapiler, vücudun bağışıklık sistemini kanser hücrelerine karşı harekete geçirirken, FDT'nin tümör hücrelerini yok etme kabiliyeti ile birleştirildiğinde, sinerjistik etkili bir tedavi yöntemi ortaya çıkabilir (Gunaydin vd., 2021).

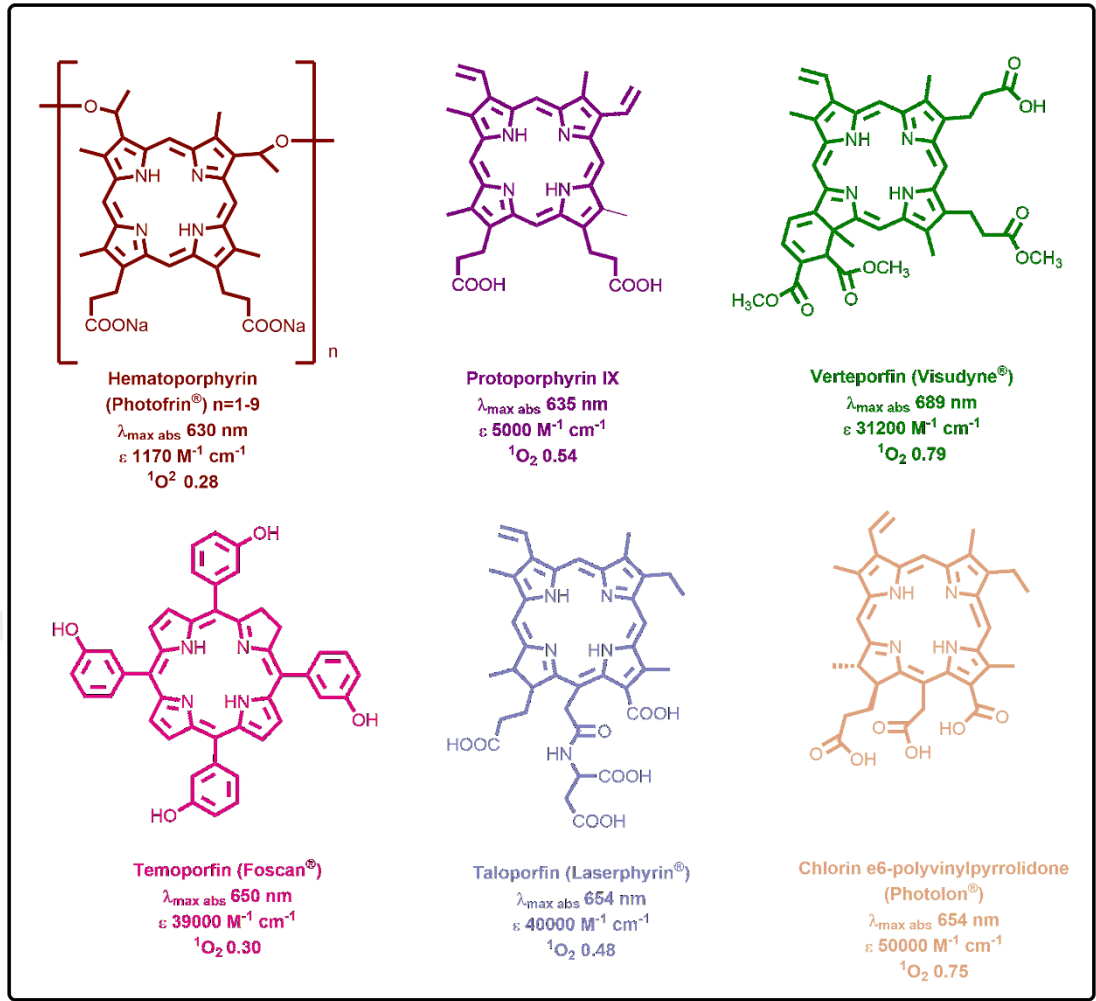
FDT etkinliği, oksijenin varlığına bağlıdır. Bu nedenle, başarılı bir FDT uygulaması için ışık kaynağı ve fotoduyarlastırıcı üzerinde yapılan çalışmalar önemlidir. Son yıllarda optik ve lazer teknolojilerinde önemli gelişmeler kaydedilmiş ve lazerler daha ekonomik hale gelmiştir. Dolayısıyla, FDT için yeni fotoduyarlastırıcıların tasarımı ve sentezi önem kazanmıştır. Bu alandaki ilerlemeler, FDT'nin gelecekte daha geniş bir hasta kitlesine uygulanabilirliğini artıracak ve kanser tedavisinde daha etkili sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.



Şekil 1.3. FDT’de gerçekleşen Jablonski diyagramı (Özler vd., 2024).

1.2.1 Fotodinamik terapide kullanılan klinik ajanlar

Photofrin ($\lambda_{\max} = 630$ nm), dünya genelinde onaylanmış ve klinikte kullanılan ilk FDT ajanlarından biridir, özellikle özofagus, akciğer ve mesane kanserlerinin tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak, düşük soğurma yapması nedeniyle güçlü ışınlarla uzun sürede ancak aktive edilebilir ve bu da komplikasyonlara yol açabilir. Ayrıca, vücuttan hızla atılamaz ve ciltte ışık hassasiyetine neden olabilir. Levulan ($\lambda_{\max} = 635$ nm), bir diğer FDT ajanıdır ve cilt kanseri tedavisinde etkilidir. Vücuttan hızla atılabilir. Ancak, soğurma spektrumu Photofrin ile benzer olduğundan doku geçirgenliği zayıftır. Foscan, baş ve boyun kanseri için kullanılan klorin bazlı bir fotoduyarlaştırıcıdır ve daha uzun dalga boylarında ($\lambda_{\max} = 650$ nm) soğurma yapar. Ancak, hidrofobik olduğundan suda çöker. Visudyne ($\lambda_{\max} = 690$ nm), daha uzun dalga boylarında soğurma yapar. Ancak, sulu ortamda topaklanabilir. Diğer klorin bazlı fotoduyarlaştırıcılara örnek olarak Laserphyrin ($\lambda_{\max} = 654$ nm) ve Photolon® ($\lambda_{\max} = 663$ nm) verilebilir. Bu ajanlar etkin bir şekilde $^1\text{O}_2$ oluştururlar, ancak hızlı foto ağarma gösterirler, bu nedenle FDT etkinlikleri düşüktür. Klinik olarak onaylı porfirin ve klorin bazlı FDT ajanlarının sentezi ve saflaştırılması zorlu olabilir ve bu ajanların fizyolojik ve fotofiziksel özelliklerini iyileştirmek de güç olabilir (Kamkaew vd., 2013).



Şekil 1.4. Klinik uygulamalarda kullanılan bazı FDT ajanları (Allison vd., 2004).

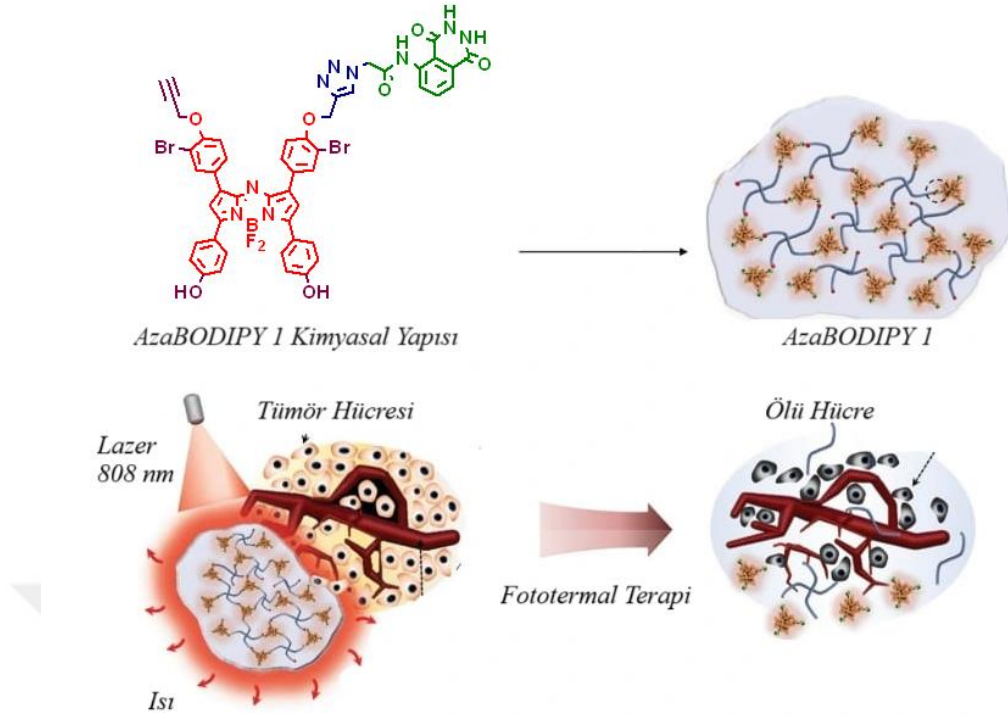
FDT'de en önemli bileşenlerden biri fotoduyarlastırıcıdır. İdeal bir fotoduyarlastırıcının sahip olması gereken özellikler şunlardır (Özçelik vd., 2023):

- ✓ Kanser hücrelerine özgü olmalı, sağlıklı dokulardan hızla atılmalı,
- ✓ Minimal yan etkilere sahip olmalı, toksik olmamalı,
- ✓ Kısa tedavi süresi olmalı,
- ✓ Fizyolojik koşullarda yüksek kimyasal ve foto-kimyasal stabiliteye sahip olmalı,
- ✓ Doku penetrasyonu için terapötik pencerede (650 ile 850 nm arasında) soğurma yapabilmeli,
- ✓ Yüksek soğurma katsayısına sahip olmalı,
- ✓ Fotoağarma kuantum verimi düşük olmalı,

Fakat, klinik olarak onaylanmış ve tüm bu niteliklere sahip bir fotoduyarlaştırıcı henüz mevcut değildir. Bu yüzden, etkili fotoduyarlaştırıcılara olan talep devam etmektedir. Araştırmalarda, doku ışığının yüksek oranda geçirgen olduğu uzak kırmızı ve/veya yakın kızılötesi (NIR) bölgelerde emilim gösterebilen siyanin, ftalosiyanin, BODIPY türevleri ve AzaBODIPY gibi boyalar ilgi çekmektedir. Bunlardan, siyanin ve ftalosiyanin boyalarının sentez ve saflaştırma süreçleri genellikle karmaşık ve düşük verimlidir. Bu boyalar ayrıca yüksek toksisiteye sahip olup, soğurma katsayıları ve kararlılıkları da sınırlıdır. Bu dezavantajlar göz önüne alınarak, bu tez çalışmasında AzaBODIPY boyaları tercih edilmiştir.

1.3 Fototermal Terapi

Fototermal Terapi (FTT), kanser tedavisinde kullanılan yenilikçi ve minimal invaziv bir yöntemdir. Bu terapi, ışık enerjisinin ısı enerjisine dönüştürülmesi prensibine dayanır ve hedef hücrelerde lokal hipertermi oluşturur. Fototermal ajanlar (FTA) kullanılarak gerçekleştirilen bu süreç, hücre zarlarının, proteinlerin ve DNA'nın denatürasyonuna yol açarak hücre ölümüne neden olur (Zhao vd., 2021). FTT, kanser tedavisinde özellikle tümörlerin termal ablasyonunu hedefler. Termal ablasyon, tümör hücrelerinin ısı ile yok edilmesini sağlar ve genellikle tümör dokusunda 42-45°C arasında bir sıcaklık oluşturur. Bu sıcaklık aralığı, kanser hücrelerinin öldürülmesi için yeterlidir ancak sağlıklı dokulara zarar vermemek için dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. FTT'nin etkinliğini artırmak için nanoteknoloji önemli bir rol oynar. Nanoparçacıklar, fototermal ajanların tümör mikro-çevresine pasif ve aktif olarak hedeflenmesine yardımcı olur. Bu nanoparçacıklar, yüzey mühendisliği ile spesifik kanser hücrelerine hedeflenebilir ve böylece tedavi etkinliği artırılabilir (Kumar vd., 2021). Nanoparçacıkların tümör bölgesinde birikmesi, tümör dokusunun hipertermik olarak tahrip edilmesini sağlar ve bu da tedavi etkinliğini önemli ölçüde artırır.



Şekil 1.5. AzaBODIPY 1'in lazerle ışınlaması sonucunda kanserli hücre ölümünün şematik gösterimi (Lee vd. (2019)'den uyarlanmıştır).

Fototermal ajanlar olarak kullanılan malzemeler genellikle altın nanoparçacıklar, karbon nanotüpler ve metal oksit nanoparçacıklar gibi yüksek fototermal dönüşüm verimliliğine sahip materyallerdir. Bu materyaller, belirli bir dalga boyundaki ışığı absorbe ederek ısı enerjisine dönüştürür ve bu da kanser hücrelerinin termal olarak ablasyonunu sağlar (Nejabat vd., 2023; Lin vd., 2024). Ancak ağır metaller uzun süre kullanıldığında yan etkiler oluşturmakta ve toksisite göstermektedir. Bu dezavantajların ortadan kaldırılması için organik boyalar tercih edilmektedir.

FTT'nin avantajları arasında minimal invaziv doğası, yüksek seçicilik ve düşük yan etki profili bulunmaktadır. Geleneksel kanser tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında, FTT'nin yan etkileri daha azdır ve sağlıklı dokulara minimum düzeyde zarar verir, gerektiğinde tekrarlanabilir, daha hızlı iyileşme ve sonuç verebilmektedir. Ayrıca, FTT'nin diğer tedavi yöntemleriyle kombinasyonu, tedavi etkinliğini artırabilir ve kanser tedavisinde daha başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir (Han ve Choi, 2021).

FTT'nin etkinliğini artırmak için yeni fototermal ajanlar ve kombine tedavi stratejileri geliştirilmektedir. Özellikle, immünoterapi, kemoterapi ve radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemleriyle kombinasyonları, FTT'nin kanser tedavisinde daha etkili olmasını sağlar. Kombine tedaviler, kanser hücrelerinin yok edilmesinde sinerjik bir etki yaratır ve tedavi etkinliğini artırır (Shi ve Sadler, 2020).

FTT, kanser tedavisinde önemli bir rol oynayan, minimal invaziv ve yüksek seçiciliğe sahip bir tedavi yöntemidir. Fototermal ajanların ve ışık kaynağının optimize edilmesi ile FTT'nin etkinliği artırılabilir ve yan etkileri azaltılabilir. Bu yan etkiler ve dezavantajların ortadan kaldırılması için günümüzde organik boyalar ön plana çıkmaktadır (Yin vd., 2021). Organik boyalar genellikle biyolojik sistemlerle daha uyumludur, NIR bölgede ışığı soğurma yeteneğine sahiptir. Bu da derin dokularda tedavinin daha etkili olmasını sağlamaktadır. Organik boyalar ışığı soğurarak ısıyı etkin bir şekilde üretebilirler. Bu da kanserli hücrelerin ölümlerine neden olabilir ve tedavinin etkinliği artırılabilir. Organik boyaların parçalanması ve vücuttan atılması daha kolaydır bu sayede tedavi sonrası iyileşme süreci hızlanmakta ve yan etkiler azalmaktadır (Weng ve Liu, 2021). Bu nedenlerden dolayı FTT 'de organik boyalar ön plana çıkmaktadır. Bu alandaki ilerlemeler, FTT'nin gelecekte daha geniş bir hasta kitlesine uygulanabilirliğini artıracak ve kanser tedavisinde daha etkili sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

1.4 Sonodinamik Terapi

Sonodinamik terapi (SDT), kanser tedavisi için etkili bir terapötik stratejidir. Bu yöntem, düşük yoğunluklu ultrases dalgalarının, sono duyarlaştırmacı (SD) olarak bilinen bir malzeme ile etkileşime girerek başlattığı sonokimyasal bir tepkimeyle kanser hücrelerine yönelik sitotoksik etki oluşturur. SDT, ultrasesin (US) kullanılmasıyla kanser hücrelerinde sitotoksik $^1O_2$ üretir. Bu sitotoksik etki, kanser hücrelerinin yok edilmesine ve tedaviye katkı sağlar. Bu nedenle, SDT, kanser tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olan ve lokal olarak sitotoksikite gösteren bir yöntemdir (Bai vd., 2023).

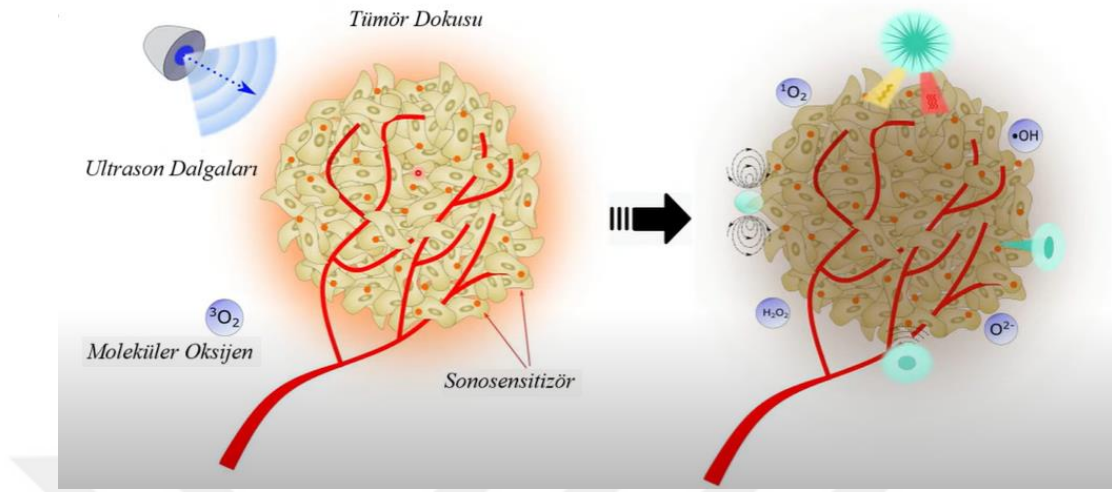
SDT'nin temel antikanser mekanizması, minimal yan etkilerle kontrol edilebilen, yüksek penetrasyon derinliğine sahip ve biyogüvenliği yüksek olan bir yöntemdir. Bu yöntem, hücrelerdeki programlanmış ölümü, yani caspase-bağımlı apoptozu

indükleyerek çalışır. Ancak, malign hücrelerde apoptozu engelleyen proteinlerin aşırı üretimi, bu yöntemin etkinliğini azaltabilir. Ayrıca, KRAS mutasyonu olan kanserler üzerinde apoptoz temelli tedaviler etkisiz olabilir. Bu nedenle, SDT'nin tedavi sonuçlarını artırmak için yeni, apoptozla ilişkili olmayan kanser ölüm mekanizmaları araştırılmalıdır (You vd., 2022).

US, karaciğer ve pankreas gibi derin organlara ve erişimi daha zor olan tümörlere ulaşabilir. Üstelik, US insanlar için işitilebilir üst sınırın (16–20 kHz) üzerinde bir mekanik ses dalgasıdır. Kullanılan frekansa bağlı olarak, US, tümör bölgesinde sonosensitizörlerin hedeflenmiş aktivasyonunu elde etmek için hassas bir şekilde odaklanabilir. Sonuç olarak, çevredeki sağlıklı organlara zarar vermeden kanser hücrelerinin seçici olarak öldürülmesi mümkün olabilir. US, klinik teşhislerde zaten kullanılmakta olup, SDT, invaziv olmayan ve maliyet etkin bir kanser tedavisi olarak umut vaat etmektedir. SDT'nin toksisite mekanizması, düşük yoğunluklu US, oksijen ve sonosensitizörlerin kombinasyonu ile ROS üretimine dayanmaktadır. Hem US hem de sonosensitizörler toksik değildir (Son vd., 2020).

SDT, ultrases dalgalarını kullanarak kanser hücrelerini hedef alır ve sağlıklı dokulara minimal zarar vererek ROS üretimini tetikler. Işıkla karşılaştırıldığında, ultrason dalgaları daha derin dokulara nüfuz edebilir, bu da SDT'nin derin tümörlerin tedavisinde kullanılmasını sağlar. Organik sonosensitizörler genellikle porfirin türevleri ve diğer yağda çözünen küçük moleküllerdir. Ancak, bu moleküller genellikle sınırlı su çözünürlüğü, düşük kararlılık ve hızlı vücut atılımı gösterir. Bu durum, tümör bölgelerinde düşük birikim ve yetersiz SDT etkinliğine yol açabilir. Ek olarak, çoğu organik sonosensitizör aynı zamanda fotosensitizörlerdir; bu nedenle, kanser tedavisi sırasında fototoksisite ve cilt hassasiyeti hala oldukça zorlu problemlerdir. Organik sonosensitizörlere kıyasla, kimyasal kararlılığı artırılmış ve fototoksitesi azaltılmış olan titanyum dioksit (TiO_2) nanoparçacıkları gibi inorganik sonosensitizörler, kansere karşı SDT'de kullanılmak üzere umut verici alternatiflerdir. Ancak, TiO_2 nanopartükülleri (NP), sonosensitizör olarak kullanıldıklarında, ROS üretimi için düşük kuantum verimliliği gösterirler. Bu nedenle, sonodinamik kanser tedavisini artırmak için yüksek verimlilik ve güvenlik sağlayan yeni sonosensitizörlerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. (Wang vd.,

2020). Verimli bir SDT için arzu edilen biyouyumlu/biyolojik olarak parçalanabilir malzemelerin geliştirilmesi gerekmektedir (Pu vd., 2021).



Şekil 1.6. Ultrases yardımı ile kanserli hücre ölümünün şematik gösterimi (URL-2).

1.5 Kimyasal Işıma (Kemilüminesans)

Kemilüminesans (KL), kimyasal reaksiyonlar sırasında elektronik olarak uyarılan bir türün ışık yayması olgusudur. Basitçe ifade etmek gerekirse, bir veya daha fazla madde bir araya geldiğinde ve kimyasal tepkimeye girdiğinde, belirli bileşenler oksidasyonla aktive edilir ve yüksek enerjili ara maddeler oluşturabilirler. Bu ara maddeler, floroforlara enerji transfer edebilirler ve ardından kendi başlarına temel durumlarına dönerek ışık emisyonu ile birlikte yeniden düzenlenebilirler. KL, ışık kaynağına gerek duymadan gerçekleşir, bu da ışık saçılması ve numune matrisinden kaynaklanan arka plan emisyonundan kaçınmayı sağlar. Bu özellik, optik sinyal okumasında yüksek sinyal-gürültü oranı ve analitin yüksek tespit edilebilirliği ile sonuçlanır. Eş zamanlı olarak ışık emisyonunun ve kimyasal reaksiyonların gerçekleşmesiyle, KL analizi anında sonuçlanır ve hızlı analiz avantajları sağlar. Bu nedenle, KL analizi en hassas ve güçlü tespit araçlarından biridir (Zhao vd., 2023).

KL analizi araştırma topluluğunda büyük ilgi görmüş olup kanser biyolojisi, algılama, gerçek zamanlı görüntüleme, hijyen kontrolü, ekosistemlerdeki kirliliği haritalama ve hatta ilaç keşfi ve geliştirme gibi çeşitli alanlarda geniş uygulama potansiyeline sahiptir (Magalhães vd., 2024, Blau vd., 2023). KL biyoanalizinde, belirli bir biyomolekülün varlığını tespit etmek için KL molekülleri kullanılır. Bu yöntem, enzimler, DNA, antijenler veya antikörler gibi biyolojik aktif moleküllerin

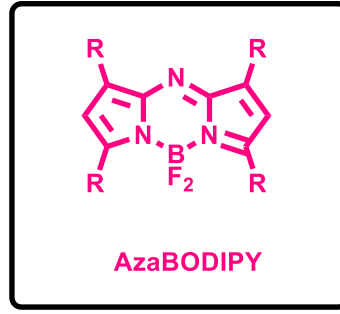
moleküler tanıma elemanı olarak kullanıldığı ve KL reaktifleri/sistemlerinin sinyal iletim maddeleri olarak işlev gördüğü bir biyomoleküler tanıma tabanlı analiz yöntemidir. Bu sayede biyolojik özgül tanıma reaksiyonları, hedef biyomolekülün konsantrasyonunu nicel KL sinyallerine dönüştürerek ölçülebilir (Zhao et al., 2023). En yaygın KL sistemleri arasında luminol, luciferin analogları, peroksi-oksalatlar, 1,2-dioksetan ve bunların türevleri yer alır. Luminol, diğer kemilüminesans türleriyle birlikte, analitik uygulamalarda kemilüminesansın birçok kullanım alanının temelini oluşturmuştur (Tsaplev vd., 2024).



Şekil 1.7. Kimyasal reaksiyon sırasında ışığın yayılması (URL-3).

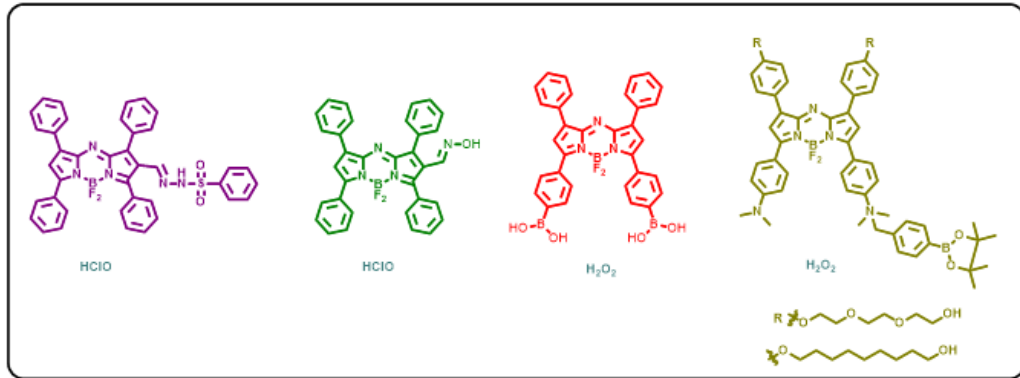
1.6 AzaBODIPY

AzaBODIPY (Aza-boron-dipirrometen), floresan görüntüleme, fotoakustik (FA) görüntüleme, sensörler, fotodinamik terapi ve fototermal terapi gibi çeşitli uygulamalarda kullanılan, ışığa duyarlı organik bileşikler sınıfına ait bir moleküldür. AzaBODIPY molekülleri, boron-dipyrromethene (BODIPY) yapısının bir türevidir, yüksek stabilite, geniş soğurma spektrumu ve güçlü floresans özelliklerine sahiptir (Feng vd., 2023).



Şekil 1.8. AzaBODIPY yapısı.

AzaBODIPY bileşikleri, genellikle organik sentez yoluyla elde edilir ve çeşitli fonksiyonel gruplarla modifiye edilebilir. Bu modifikasyonlar, moleküllerin fotofiziksel ve kimyasal özelliklerini önemli ölçüde değiştirebilir. Örneğin, mono-fonksiyonelleştirilmiş 1,3,5,7-tetraarylaAzaBODIPY'ler, farklı türevlerin karışık kondenzasyonu ve ardından bor triflorür dietil eterat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) ile kompleksleşme yoluyla sentezlenebilir. Bu tür moleküller, çeşitli enerji transferi ve floresan uygulamalarında kullanılabilir (Koch ve Ravikanth, 2019).



Şekil 1.9. AzaBODIPY tabanlı floresans algılayıcı ve belirteçler.

AzaBODIPY'lerin HClO ve H_2O_2 gibi önemli ROT'a karşı duyarlı belirteçler olduğu gösterilmiştir (Gao vd., 2018; Lu vd., 2018; Gao vd., 2019). AzaBODIPY'lerin floresans özellikleri, farklı gruplar eklenerek kontrol edilebilir. Bu bağlamda, kanser ve pH ile ilişkili bir gerçeği akılda tutmak önemlidir: tümörlerde, artan besin ve oksijen talebi nedeniyle yüksek glikolitik aktivite gözlenir. Bu durum, laktat ve H^+ salınımının artmasına ve tümör çevresinin asidik hale gelmesine yol açar. Sağlıklı dokular ile kanserli dokular arasındaki pH seviyelerinin farkı, tümörlerin ayırt edici özelliklerinden biri olarak kabul edilir. Tümör çevresinin asidik olması nedeniyle,

pH'ya duyarlı AzaBODIPY'ler kullanılarak farklı türdeki tümörlerin hedeflenmesi, tespiti ve görüntülenmesi mümkündür (Chen vd., 2016).

AzaBODIPY bileşiklerinin bir diğer önemli uygulama alanı ise biyomedikal görüntüleme ve sensörlerdir. Bu moleküller, NIR bölgede güçlü absorpsiyon ve emisyon özelliklerine sahiptir (Chen vd., 2020). AzaBODIPY bileşiklerinin bir diğer önemli kullanım alanı ise gaz sensörleridir. Karbondioksit (CO_2) gazının belirlenmesi için kullanılan AzaBODIPY bazlı floresan sensörler, yüksek molar absorpsiyon katsayıları (7.1×10^4 ve $2.1 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) ve (sırasıyla %21 ve %9) ile dikkat çeker. Bu sensörler, gazın polimerik bir membran içinde tutulması ve floresan özelliklerinin ölçülmesi yoluyla çalışır (Fernández Ramos vd., 2019).

FDT alanında, AzaBODIPY'nin kullanımı giderek artmaktadır. AzaBODIPY bazlı fotoduyarlaştırıcılar, ışııkla uyarıldığında ROT üreterek kanser hücrelerini yok edebilir. Örneğin, melanoma tedavisinde kullanılan AzaBODIPY türevleri, ışııkla aktive edilerek tümör hücrelerinde yüksek düzeyde $^1\text{O}_2$ üretir ve böylece kanser hücrelerini etkili bir şekilde hedef alır (Ng vd., 2020). Floresans görüntüleme uygulamaları için yüksek kuantum verimine sahip bileşikler aranırken, fotoakustik görüntüleme için yüksek kuantum verimi istenmeyebilir. Malzeme bilminde, seçici NIR soğurmalarından dolayı bu tür moleküller ısıya dayanıklı boyalarda ve güneş pillerinde kullanılır. Dolayısıyla, potansiyel uygulamalar için bu bileşiğin kolayca sentezlenebilir olmasının yanı sıra NIR bölgede güçlü bir soğurma ve uyarlanabilir fotofiziksel özelliklere sahip olması gereklidir.

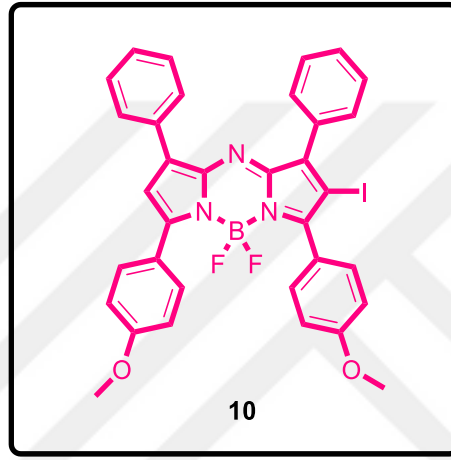
Bu araştırmada, AzaBODIPY bileşikleri, keskin emisyon bantları, yüksek hassasiyet, yüksek kuantum verimi, etkili $^1\text{O}_2$ üretimi, yüksek absorpsiyon katsayıları ve kolayca modifiye edilebilme gibi önemli avantajları nedeniyle duyarlaştırıcı olarak tercih edilmiştir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 AzaBODIPY

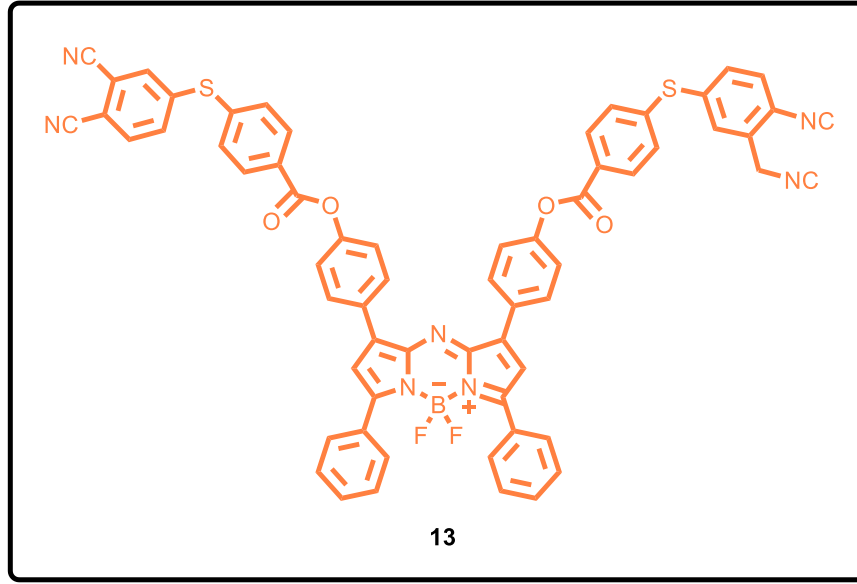
2.1.1 Fotodinamik terapi

Yu vd. (2020) p-metoksifenil içeren monoİYotlu AzaBODIPY **10**'u sentezlemişlerdir. Bileşik **10**'un FDT kabiliyeti için *in vivo* ve *in vitro* çalışmaları gerçekleştirilmiş, *in vitro* hücre çalışmaları bileşik **10**'un tümörlü hücrelerde yığılma yapabildiği, $^1\text{O}_2$ üretme kapasitesinin yüksek olduğu, düşük karanlık toksisite gösterdiği ve iyi termal/fotostabilite sunduğu ortaya konmuştur.



Şekil 2.1. Bileşik **10**'un moleküler yapısı.

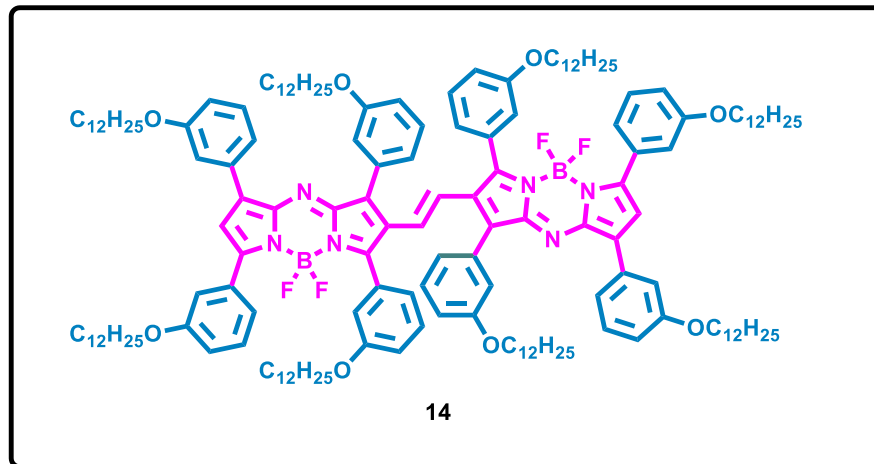
Dharmaratne vd. (2020) çeşitli spektroskopik yöntemlerle karakterize ettikleri bir dizi katyonik AzaBODIPY türevi bileşiği sentezlemişlerdir. Bileşik **11**, ışıkla uyarıldığında $^1\text{O}_2$ üretebilme yeteneğine sahip olmaları nedeniyle, antimikrobiyal FDT için potansiyel fotoduyarlastırıcı olarak işlev görebilir.



Şekil 2.4. Bileşik 13'ün moleküler yapısı.

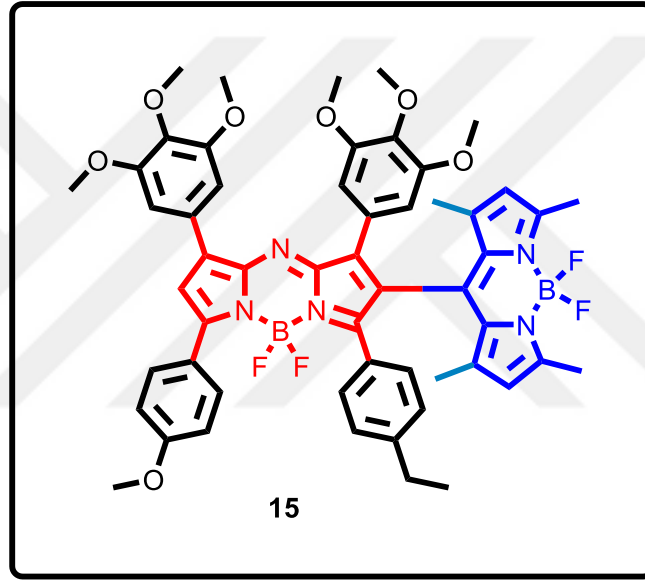
2.1.2 Fototermal terapi

Guo vd. (2022) molekül içi eksiton bölünmesine sahip eten-köprülül AzaBODIPY dimerleri kullanılarak bileşik 14'ü geliştirmişlerdir. Bileşik 14, intramoleküler eksiton bölünmesi gösterirken, F-127 polimeri içinde kapsüllenecek J-tipi agregatlı nanoparçacıklar oluşturulmuştur. Bu nanoparçacıklar soğurma ile emisyon piklerinde 936 nm ve 1003 nm'ye kadar kırmızı kayma sağlamıştır. Bileşik 14, yüksek fototermal dönüşüm verimliliğine sahiptir (%60.3) ve 915 nm lazer ışınları ile tümör ablasyonunu başarılı bir şekilde gerçekleştirmiştir. Bu çalışma, hem intra- hem de intermoleküler eksitonları modüle ederek, tümör tedavisi için yenilikçi fototermal ajanların geliştirilmesinde önemli bir yaklaşım sunmaktadır.



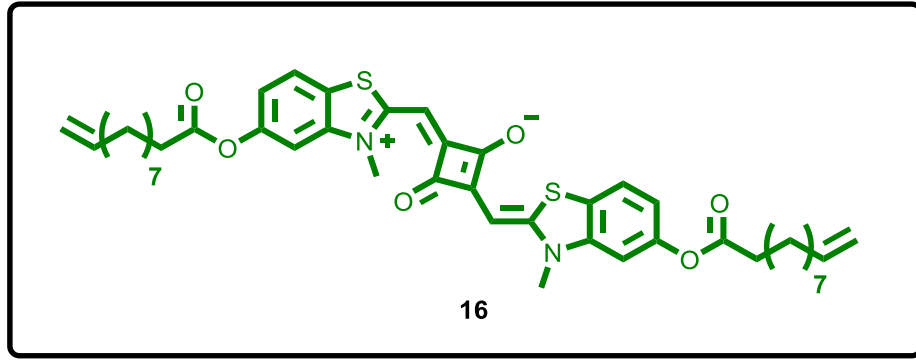
Şekil 2.5. Bileşik 14'ün moleküler yapısı.

Yang vd. (2022) fotodinamik antibakteriyel terapi için halojen içermeyen Aza-BODIPY-BODIPY türevi bileşik **15**'i sentezlenmişlerdir. NDB 'nin toluende soğurma ve emisyon pikleri sırasıyla 703 nm ve 744 nm olarak ölçülmüştür. Bileşik **15**, 730 nm lazer ışını altında ROT üretim kapasitesi, ticari indosiyanin yeşilinin (ICG) üç katı kadar yüksek tespit edilmiştir. Bileşik **15**, yüksek fototermal dönüşüm verimliliği (%39.1), iyi fotostabilite ve mükemmel biyouyumluluk özelliklerine sahiptir. İn vitro antibakteriyel testler, bileşik **15**'in ROT ve ısı üretimi sayesinde MRSA'yı etkili bir şekilde yok edebildiğini göstermiştir. Bu sonuçlar, bileşik **15**'in antibakteriyel terapi için potansiyel bir uygulama alanı sunduğunu ortaya koymuştur.



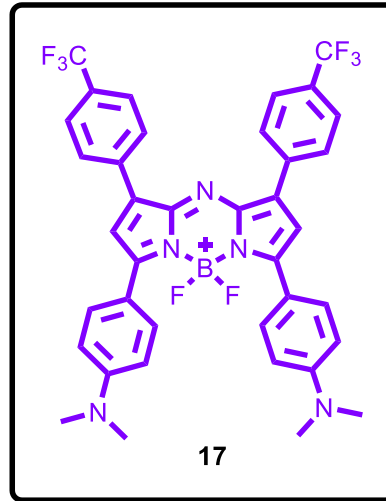
Şekil 2.6. Bileşik **15**'in moleküler yapısı.

Pamuk Algi ve Sarıgöl (2023), skuarain boyası olan bileşik **16**'yı PAAm hidrojellere kovalent olarak bağlayarak (Sq1@PAAm) çok işlevli polimerik hidrojeller elde etmişlerdir. Yapılan *in vitro* FTT çalışmaları, bileşik **16**'nın hidrojellerinin insan melanom hücre hattı üzerinde güçlü bir antikanser etkiye sahip olduğunu göstermiştir (%70'in üzerinde öldürme etkisi). Ayrıca, hidrojeller bileşik **16**'yı içeren ve metotreksat (MTX) gibi ilaçları sürdürülebilir şekilde salabilen yapılar olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma, çapraz bağlayıcı mühendisliği ile elde edilen hidrojellerin fototermal terapi ve ilaç salımı için etkili bir platform sağladığını göstermiştir.



Şekil 2.7. Bileşik 16'nın moleküler yapısı.

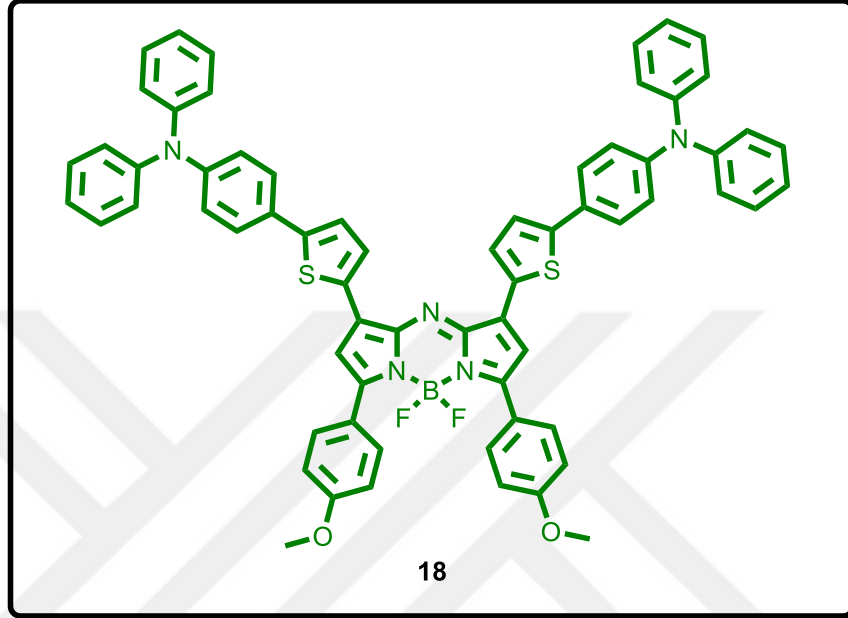
Chansaenpak vd. (2024) AzaBODIPY 17'yi sentezleyerek DSPEG ile kapsüllemişlerdir. Bileşik 17, nanoparçacıklar, üstün fotostabilite ve kolloidal stabilite özellikleri göstermiştir, *in vitro* ve *in vivo* ortamlarda biyouyumluluğa sahiptir ve yüksek fototermal etkinlik sunar, bu da onları FTT tabanlı kanser tedavisi için uygun kılmıştır. Hücre bazlı değerlendirmelerde, 20 μ M bileşik 17 içeren nanoparçacıklar ve 5 dakika süren 808 nm lazer ışınımı uygulaması, 4T1 meme kanseri hücrelerinde yaklaşık %10 canlılık oranı sağlamıştır. 4T1-tümör modelindeki ek testler, bileşik 17 nanoparçacıklarının mükemmel antitümör etkinliği, anti-anjiyogenez ve anti-metastaz özellikleri sergileyerek fototermal kanser tedavi ajanı olarak iyi bir aday olduğunu göstermiştir.



Şekil 2.8. Bileşik 17'nin moleküler yapısı.

Xie vd. (2024) trifenilamin ve tiyofen konjuge AzaBODIPY tasarlayıp bileşik 18'i sentezlemişlerdir. Bileşik 18, kopolimer P(OEGMA)₂₀-P(Asp)₁₄ ile nano-miseller oluşturduktan sonra yüksek fototermal dönüşüm verimliliği (%35) ve iyi stabilite

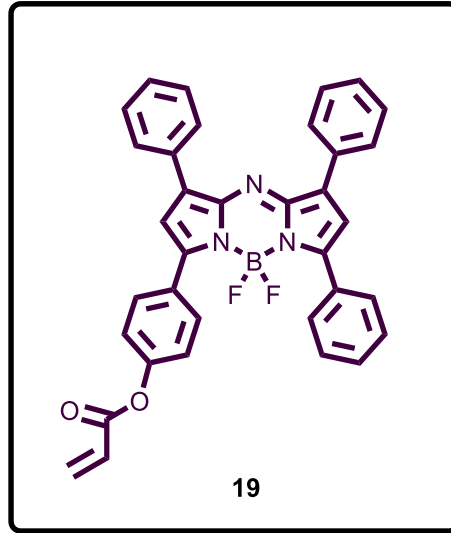
göstermiştir. Hücrelerde düşük karanlık toksisiteye sahip olan bu molekül, EPR etkisiyle tümörlerde birikmiştir. Farelerde yapılan *in vivo* FTT deneylerinde, tümörler üzerinde başarılı bir tedavi etkisi göstererek tümörleri önemli ölçüde yok etmiş ve tekrarını engellemiştir. Bu sonuçlar, bu molekül ve nanoparçacıklarının NIR-II fototeranostik uygulamalar için uygun bir platform sağladığını ortaya koymuştur.



Şekil 2.9. Bileşik 18'in moleküler yapısı.

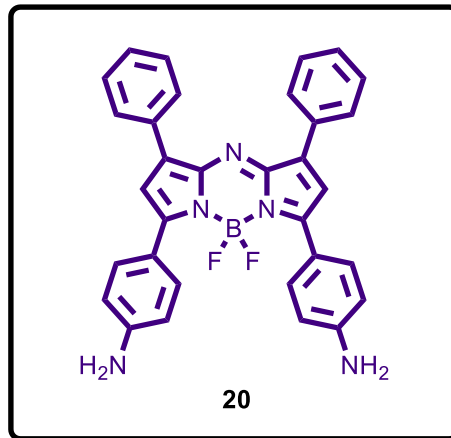
2.1.3 Sonodinamik terapi

You vd. (2022) hem ferroptoz indüktörü hem de sonoduyarlaştırıcı olarak işlev gören AzaBODY türevi **19**'un, hücre içi GSH seviyelerinde önemli azalmaya yol açtığını, tümörlerde ferroptoz ve artırılmış SDT'de etkin olduğunu göstermiştir. Bu bulgular bileşik **19**'un, ferroptoz ve SDT'nin sinerjik antitümör etkileri olduğunu kanıtlamıştır. Dolayısıyla, bu çalışma, ferroptoz indüksiyonu için umut verici antikanser ajanları olarak potansiyel bir strateji sunmaktadır.



Şekil 2.10. Bileşik 19'un moleküler yapısı.

Zhao vd. (2024) glioblastoma multiforme (GBM) tedavisi için yeni bir nanoplatform (Aza-BD@PC NPs) olan bileşik 20'yi geliştirmişlerdir. Aza-BD@PC NPs, ferroptoz destekli gaz terapisi ve SDT'yi kombine edebilmiştir. GBM hücreleri bileşik 20 ile muamele edildiğinde etkili bir sistein (Cys) tüketimi ve Cys tetiklemeli hidrojen sülfür (H_2S) salınımı sağlayarak hücre ölümünü teşvik eder ve ultrases altında yüksek miktarda singlet oksijen üretir. Sonuçlar, bu yöntemlerin GBM hücrelerinde %97,5 oranında önemli bir ölüm ve tümör büyümesinde büyük bir inhibisyon sağladığını göstermiştir.

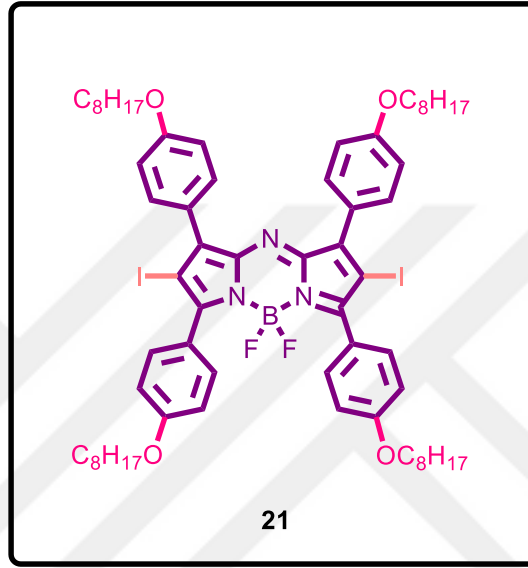


Şekil 2.11. Bileşik 20'un moleküler yapısı.

2.1.4 Fotodinamik terapi ve fototermal terapi

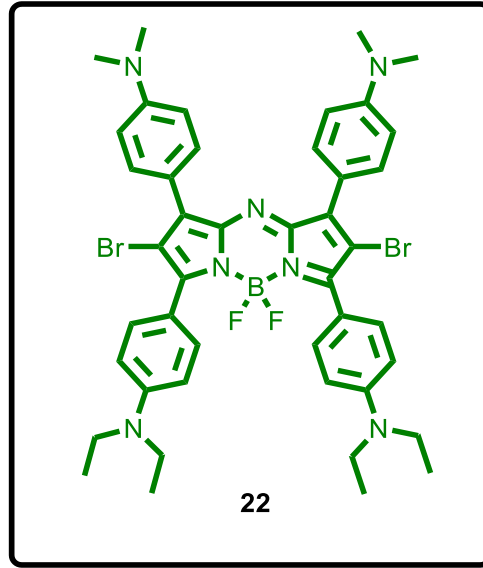
Zhao vd. (2018) iyot atomu ile ikame edilmiş AzaBODIPY boyası tasarlayıp bileşik 21'i sentezlemişlerdir. Bileşik 21, mükemmel FDT ve FTT etkiler göstermiştir. Daha

sonra, hidrofobik bileşik **21**'in hidrofilik polimer DSPE-mPEG5000 ile kaplanmasıyla mükemmel biyoyumluluğa sahip bileşik **21** NP'leri hazırlamışlardır. Bileşik **21** NP'leri, yüksek fotostabilite, mükemmel biyoyumluluk ve düşük karanlık toksisite göstermiştir. Bileşik **21** NP'lerin güçlü floresans emisyonu, *in vivo* floresans görüntüleme kılavuzluğunda tümör tedavisi için uygun hale getirmiştir. Son olarak, bileşik **21** NP'leri, Hela tümör taşıyan farelerde düşük yan etkilerle başarıyla iyileştirilmiştir ve gelecekteki klinik uygulamalar için umut vermektedir.



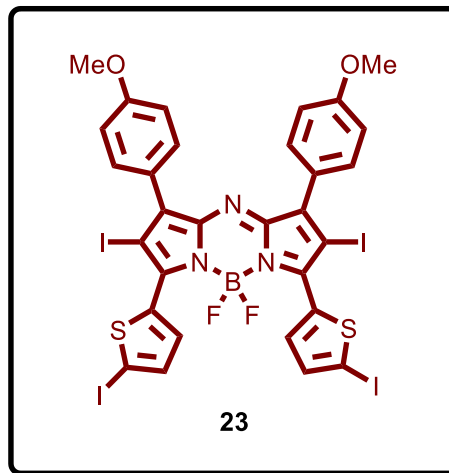
Şekil 2.12. Bileşik **21**'in moleküler yapısı.

Xu vd. (2018) AzaBODIPY boya temelli bir donör-akseptör-donor (D-A-D) tipi organik fototerapötik ajanı **22**'yi oluşturmuşlardır. Bileşik **22**, intramoleküler fotoindüklenmiş elektron transferi (IPET) mekanizmasını ve ağır atom etkilerini aynı anda kullanarak artırılmış fototermal dönüşüm verimliliği ve yüksek $^1\text{O}_2$ üretme yeteneği göstermiştir. Bileşik **22**'nin kolay bir şekilde amfifilik DSPE-mPEG₅₀₀₀ ve F108 ile kapsüllenmesinden sonra oluşan NP'ler, teranostik uygulama için ICG ile karşılaştırıldığında mükemmel fototermal stabilite ROT ve azot türlerine (RONT) direnç sergilemiştir. Bileşik **22** NP'ler, hafif koşullar altında sinerjik FTT, FDT yoluyla tümörleri etkili bir şekilde ortadan kaldıracaklarını ve nüks olmadan tam bir iyileşme sağlayabileceklerini göstermişlerdir.



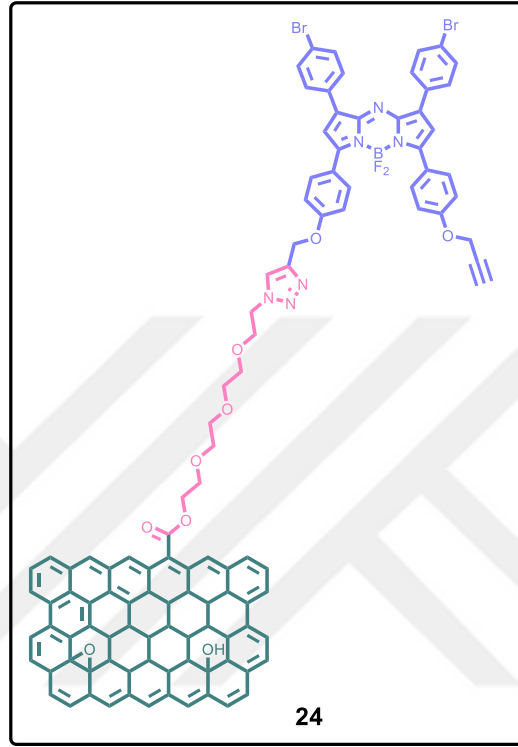
Şekil 2.13. Bileşik 22'in moleküler yapısı.

Tang vd. (2019) tümör hipoksisini gidermek için özel olarak tasarlanmış bir AzaBODIPY ile kemoterapi ajanı bir araya getirerek tümör mikroçevresine (TME) duyarlı bozunabilir bir nanoplatform olan bileşik 23'ü oluşturmuşlardır. Bileşik 23 NP'lerin in vitro sinerjistik terapötik etkileri, yüksek H₂O₂ içeriğine sahip HCT-116 hücrelerini içeren MTT testleri kullanılarak belirlenmiştir. Bileşik 23 NP, HCT-116 hücrelerini en etkili şekilde öldürme göstermiştir. Önemli bir şekilde, xenon aydınlatması altında bileşik 23 NP'lerin fototoksitesitesi, karanlıkta olanlara kıyasla önemli ölçüde iyileşmiştir. Sonuçlar, MTT testleri aracılığıyla gözlemlenen bileşik 23 NP'lerin sinerjistik kemoterapi-FDT-FTT için önemli bir tedavi etkisini ortaya koyduğunu göstermiştir.



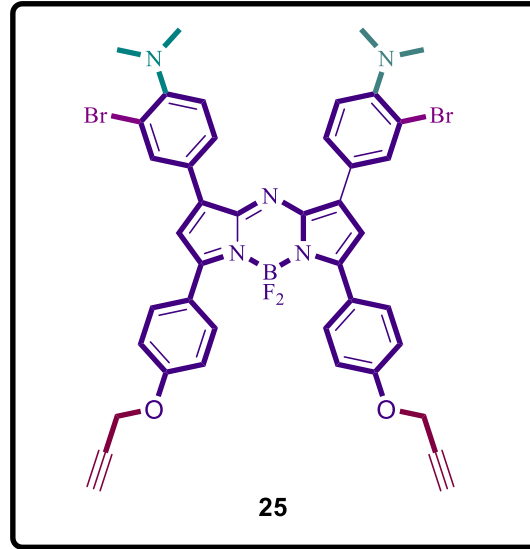
Şekil 2.14. Bileşik 23'ün moleküler yapısı.

Algı ve grubu, AzaBODIPY içeren nano indirgenmiş grafen oksit (NrGO) tabanlı yeni bir nanoteranostik ajan **24**'ün tasarımı, sentezi ve karakterizasyonunu gerçekleştirmiştir. NrGO ve AzaBODIPY fotoduyarlayıcı boyası kovalent bağlanarak hem fotodinamik hem de fototermal etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (Soylukan, 2020).



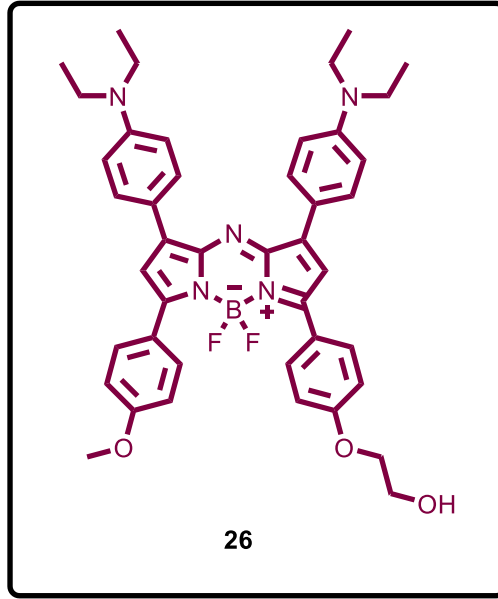
Şekil 2.15. Bileşik **24**'ün moleküler yapısı.

Soylukan (2022) yapmış olduğu tez çalışmasında pH duyarlı AzaBODIPY içeren karbon noktalar olan bileşik **25**'i sentezlemiştir. Bileşik **25**'in, FDT ve FTT uygulamalarında kullanılabilme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir.



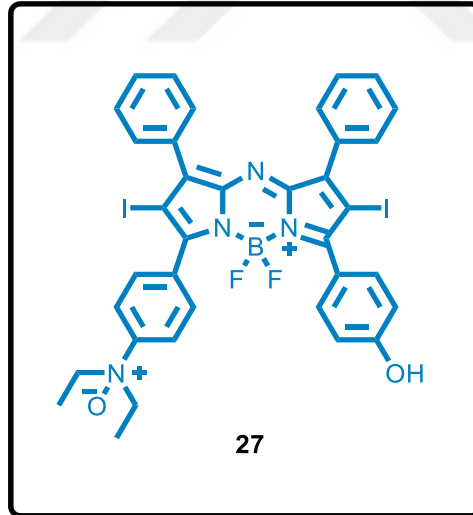
Şekil 2.16. Bileşik 25'in moleküler yapısı.

Song vd. (2022) asimetrik aza-boron-dipirrometen (ABDP) probu olan bileşik 26'yı hazırlamışlar ve FTT/FDT çift modlu antibakteriyel (ABDP NP'ler) oluşturmak için kolesterolle modifiye edilmiş polietilen glikol polimer (Chol-PEG 2000-NH₂) ile kapsüllemişlerdir. Bileşik 26, 300-850 nm'de olağanüstü geniş UV-Vis absorpsiyonu ve *S. aureus*, *Escherichia coli* ve MRSA karşı üstün bakterisidal etkiler göstermiştir. Histolojik analiz, bileşik 26 ve NIR lazer (808 nm) ışını ile tedavi edilen yaraların, bol kollajen lifleri ve daha yüksek saç folikülü sayıları sergilediğini göstermektedir. Song vd, çoklu ilaca dirençli bakteri kaynaklı enfeksiyonların tedavisi ve gelecekteki klinik uygulamalar için AzaBODIPY boyasının kullanımına umut verici bir bakış açısı sunmuştur.



Şekil 2.17. Bileşik 26'nın moleküler yapısı.

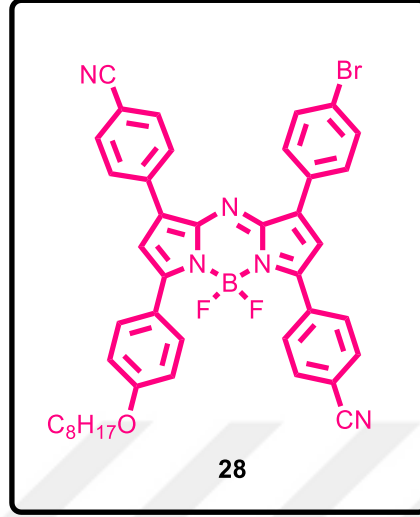
Zhao vd. (2022) FDT ve FTT için yeni bir ajan olan AzaBODIPY 27'yi geliştirmişlerdir. Bileşik 27, yüksek fotostabiliteye, $^1\text{O}_2$ üretimine ve fototermal verimliliğe sahiptir. Bileşik 27, katı tümörlerin etkili bir şekilde inhibisyonunu sağlamıştır.



Şekil 2.18. Bileşik 27'nin moleküler yapısı.

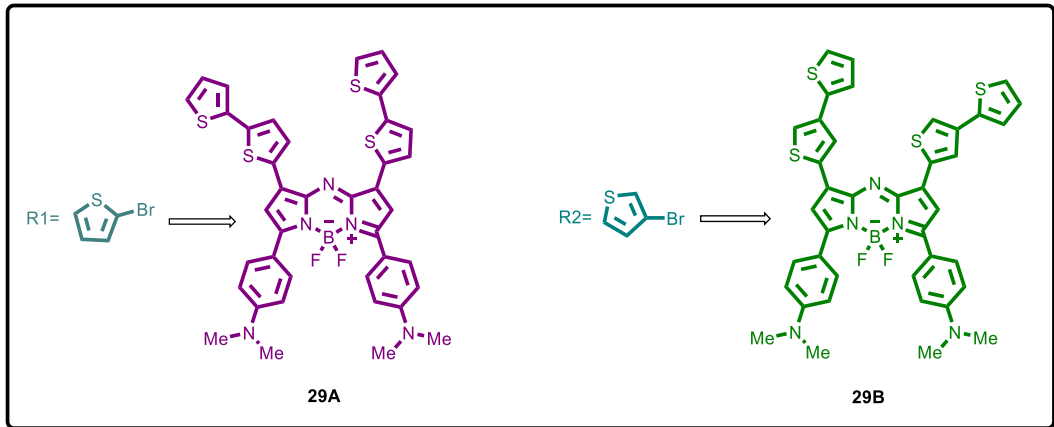
Ruan vd. (2023) periferik fenil halkasında bir brom atomu bulunan asimetrik bir AzaBODIPY tasarlayıp bileşik 28'i sentezlemişlerdir. Bileşik 28, yüksek miktarda $^1\text{O}_2$ üretmiştir. Biyouyumlu bileşik 28, F127 ile kapsüllenmiş ve 660 nm ışınlama altında %46.0 fototermal dönüşüm verimliliği sağlamıştır. Bileşik 28 NP'leri, *in vitro* ortamda etkili FTT/FDT performansı göstermiştir ve EPR etkisi ile tümör

dokularında 6 saat içinde birikmiştir. Bileşik **28** yüksek $^1\text{O}_2$ üretimi, mükemmel biyoyumluluk, etkili fototoksisite ve tek lazerle indüklenen FA görüntüleme kılavuzluğunda sinerjik FTT/FDT özellikleri göstermiştir.



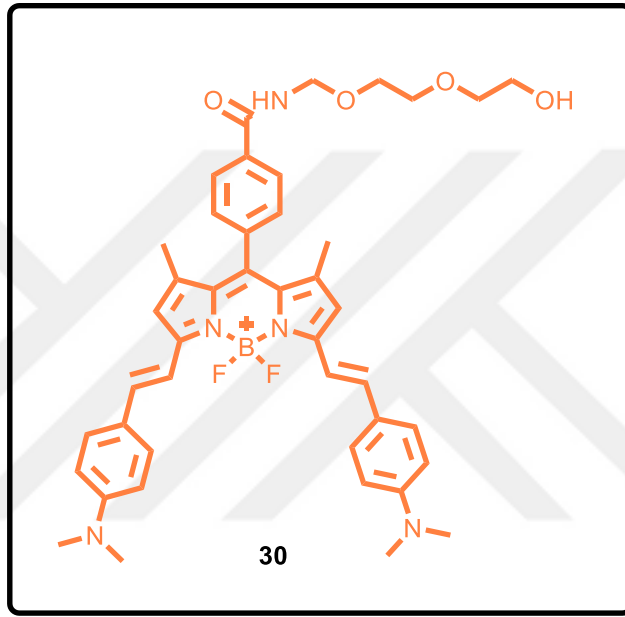
Şekil 2.19. Bileşik **28**'in moleküler yapısı.

Yong vd. (2023) bir bitiyofen içeren AzaBODIPY türevlerini **29**'u başarıyla sentezlemişlerdir (Bileşik **29A** ve Bileşik **29B**). Bileşik **29**, tek bir lazerin (808 nm) ışınması altında hem ısı hem de $^1\text{O}_2$ üretebildiğini tespit etmişlerdir. Aynı zamanda, bileşik **29A** ve bileşik **29B**'nin her ikisinin de 680-900 nm aralığında lazer altında FA sinyal üretme yeteneği olduğunu kanıtlamışlardır. Ek olarak, her ikisinin de pH=5'de $^1\text{O}_2$ üretme yetenekleri pH=7'ye göre önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca, fototoksisite deneyleri, bileşik **29**'un (Bileşik **29A**) 4T1 tümör hücrelerini öldürdüğünü göstermiştir.



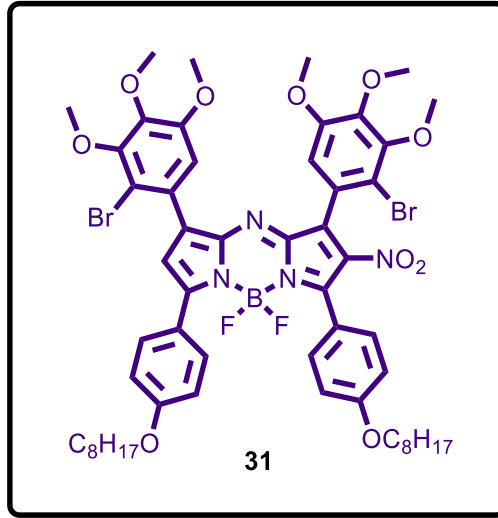
Şekil 2.20. Bileşik **29**'un moleküler yapısı.

Chen vd. (2024) NIR tetiklemeli FDT ve FTT için kararlı nanopartüküllere (NP) monte olabilen D-A-D yapısına sahip BODIPY bazlı amfifilik boya bileşik **30**'u sentezlemişlerdir. 4T1 deri altı fare modelinde bileşik **30**'un tümörleri pasif olarak hedefleme ve 808 nm lazer ışınımı altında minimum yan etkiyle tümör büyümesini önemli ölçüde engelleme kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, bileşik **30**'un çok işlevli bir NIR antikanser platformu olarak biyomedikal uygulamalarda kanser müdahalesi ve tedavisi için umut verici bir aday olduğunu vurgulamıştır.



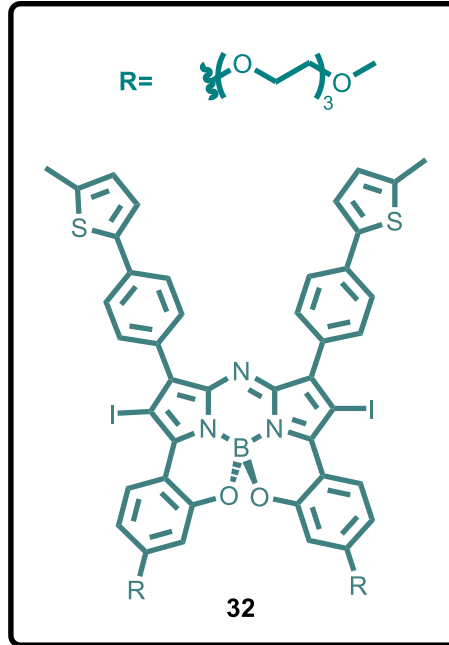
Şekil 2. 21. Bileşik **30**'un moleküler yapısı.

Wang vd. (2024) bromlanmış bir AzaBODIPY boyasını, FA görüntüleme klavuzlu sinerjik FTT ve FDT tedaviler için bileşik **31**'i sentezlemişlerdir. Bileşik **31**, Pluronic F-127 ile kapsüllenecek hidrofilik nanoparçacıklara dönüştürülmüştür. Bileşik **31** NP'leri yüksek bir $^1\text{O}_2$ kuantum verimi (%66) ve iyi bir fototermal dönüşüm verimliliği (%43) göstermiştir. *In vivo* FA görüntüleme, NP'lerin tümör bölgelerinde etkin bir şekilde biriktiğini ve maksimum FA yoğunluğunun 7 saat sonra elde edildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, 660 nm ışınlama altında tümör sıcaklığı 53.6 °C'ye kadar yükselmiştir. Hem *in vitro* hem de *in vivo* deneyler, bileşik **31** NP'lerinin mükemmel biyoyumluluk, iyi FA görüntüleme ve etkili FDT/FTT performansı sağladığını göstermiştir.



Şekil 2.22. Bileşik **31**'in moleküler yapısı.

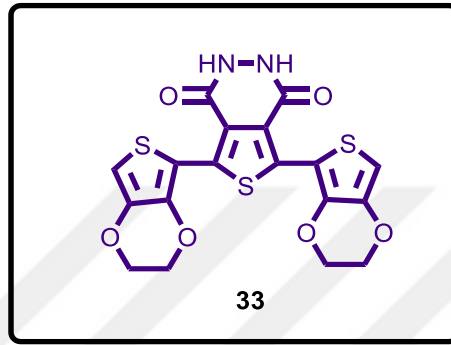
Chen vd. (2024) AzaBODIPY bazlı bir NIR boyasını DSPE-PEG₂₀₀₀ ile kapsülleyerek nanoparçacık bileşik **32**'yi sentezlemişlerdir. İyot atomları eklenmesi, ¹O₂ üretimini artırmış, floresans görüntüleme yeteneğini ve fototermal dönüşüm verimliliğini korumuştur. Bu gelişme, geleneksel ağır atom etkisinin sınırlamalarını aşmayı başarmaktadır. Bileşik **32** NP'leri çok modlu görüntüleme rehberliğinde FDT-FTT sinerjik tedavisinde yüksek performans ve biyolojik güvenlik sunmuştur. Bu çalışma, tek bir nanoplatforma dayalı etkili bir fototeranostik sistem geliştirmiştir.



Şekil 2.23. Bileşik **32**'nin moleküler yapısı.

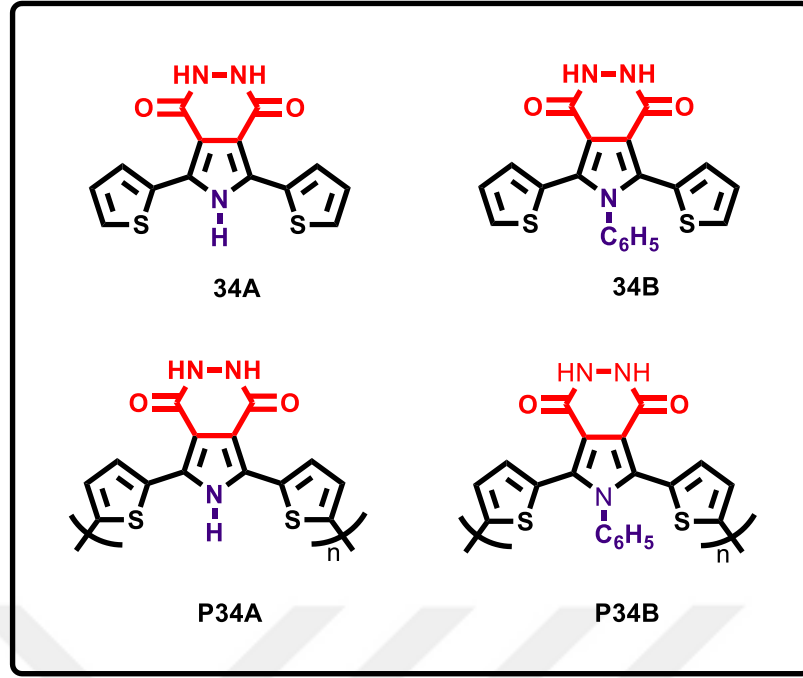
2.2 Kemilüminesans

Atılğan vd. (2009) tertiyenil tabanlı yeni bir kemilüminojenik malzeme olan bileşik **33**'ü sentezlemişlerdir. Bileşik **33**, organik çözücülerde ve bazık sulu çözeltilerde çözünabilen bir yapıya sahiptir ve H_2O_2 veya $KMnO_4$ ile tepkimeye girerek ışık yaymaktadır ($\lambda_{max}=496$ nm). Ayrıca, Fe^{3+} gibi metal iyonlarının varlığında reaksiyon hızını artırabilir, bu özelliği sayesinde hem Fe^{3+} sensörü olarak hem de adli bilimlerde kan lekelerinin tespitinde kullanılabilir.



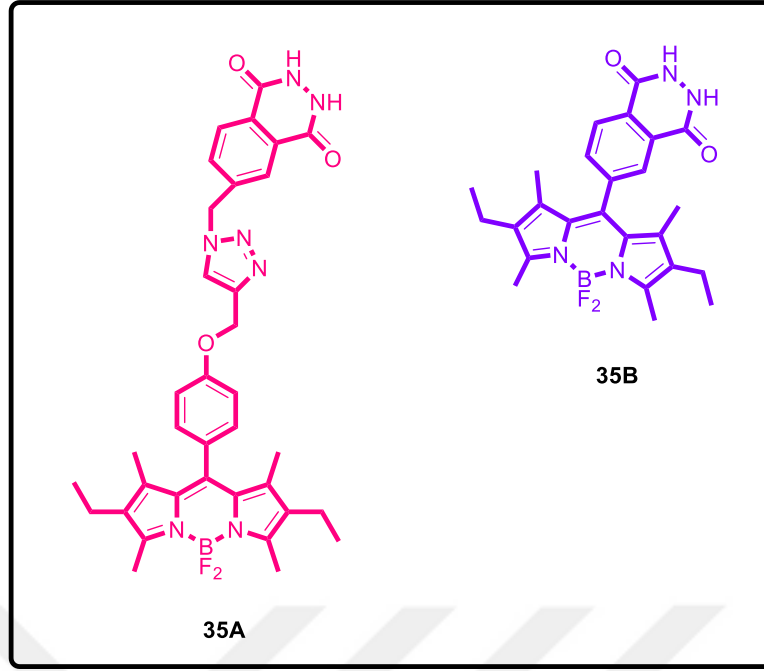
Şekil 2.24. Bileşik **33**'ün moleküler yapısı.

Pamuk Algi vd. (2017) piradizin birimleri taşıyan bileşik **34A** ve **34B**'yi sentezlemişlerdir ve elektrokimyasal olarak polimerize etmişlerdir. Bileşik **34A** ve **34B** H_2O_2 varlığında bazık ortamda mavi-yeşil ışımaya gösteren kemilüminesans özelliklere sahiptir. Bileşik **34A** ve **34B**'nin Fe^{3+} , hemin ve kan hassasiyetleri araştırılmış ve bileşik **34A**'nın, Fe^{3+} iyonuna karşı duyarlı olduğu görülmüştür. Buna karşılık bileşik **34B**, Fe^{3+} ile karşılaştırıldığında hemin ve kan üzerinde daha fazla duyarlılık göstermiştir. Bu özellikler, iz düzeyinde Fe^{3+} , hemin veya kan örneklerinin (1.0 ppm) tespit edilmesi için oldukça umut verici adaylar haline getirmektedir. Ayrıca, bileşik **34A** ve **34B**'den elektrokimyasal yöntemlerle karşılık gelen polimerler (bileşik **P36A** ve **P34B**) elde edilmiş ve bileşik **34A** ve **34B**, elektrokromik özellikler sergilediği görülmüştür.



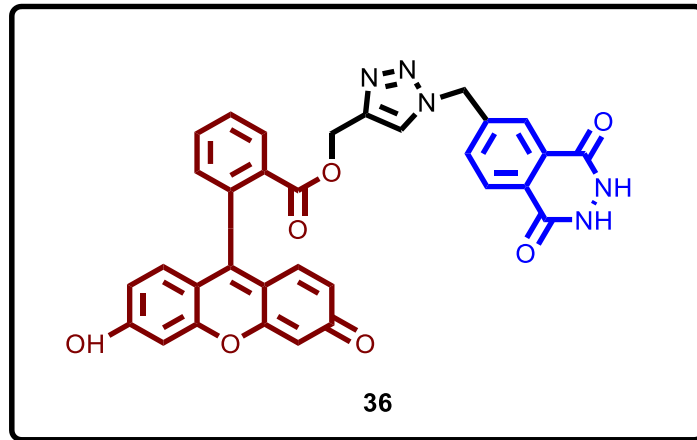
Şekil 2.25. Bileşik **34A** ve **34B** ve polimer bileşik **P34A** ve **P34B** moleküler yapısı.

Degirmenci vd. (2021) BODIPY ve 2,3-dihidroftalazin-1,4-dion yapılarından elde edilen bileşik **35A** ve **35B**'yi sentezlemişlerdir. Bileşik **35A** ve **35B**, fotofiziksel özellikleri, kemilüminesans tepkileri ve singlet oksijen üretme kapasiteleri bakımından karşılaştırılmıştır. Veriler, BODIPY'nin 2,3-dihidroftalazin-1,4-dion iskelesi ile dekore edilmesinin $^1\text{O}_2$ üretimini artırdığını ortaya koymuştur. Ayrıca, epidermoid larinks karsinomu (Hep-2) hücrelerinin bileşik **35A** ve **35B** ile tedavisi, hücre içi içselleştirmenin etkin olmadığını ve böylece Hep-2 hücrelerinin canlı hücre görüntülemesini sağladığını göstermiştir. *In vitro* sitotoksiste testleri hem bileşik **35A** hem de bileşik **35B**'nin kırmızı ışıkla aydınlatıldığında sitotoksiste oluşturduğunu ortaya koymuştur.



Şekil 2.26. Bileşik **35A** ve bileşik **35B**'nin moleküler yapısı.

Toksoy vd. (2023) kendi kendini aydınlatan ve hem fizyolojik pH'da (7.4) hem de yüksek asidik ortamlarda FDT sağlayabilen bir platform olan bileşik **36**'yı sentezlemişlerdir. Bileşik **36**, fizyolojik pH'da KO_2 ile muamele edildiğinde kemilüminesanslı tetikleyebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, $^1\text{O}_2$ üretimini artırmaktadır ve yüksek asidik ortamlarda bile etkili bir fotoduyarlastırıcı olarak işlev görebilmektedir. *In vitro* olarak, 30 dakika aydınlatıldığında bileşik **36**'nın fototoksisite gösterdiği görülmüştür. Ayrıca, bileşik **36**'nın kendi kendini aydınlatan FDT ajanı olarak kullanılabilirliği incelenmiş ve *in vitro* koşullarda kanser hücrelerinin %79'unu ortadan kaldırabildiği gözlemlenmiştir.



Şekil 2.27. Bileşik **36**'nın moleküler yapısı.

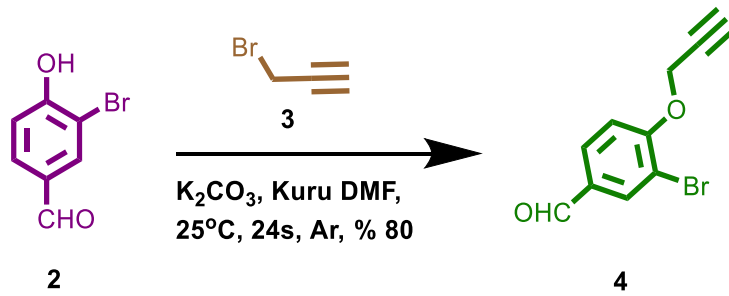
3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Materyal

Çalışmada kullanılan çözücüler ve kimyasal malzemeler, Aldrich ve Merck şirketlerinden sağlanmıştır. Çözücüler, literatürdeki standart yöntemler ile saflaştırılmıştır (Furniss, 2004).

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

3.2 3-bromo-4-(prop-2-in-1-iloksi) benzaldehit (4) Sentezi

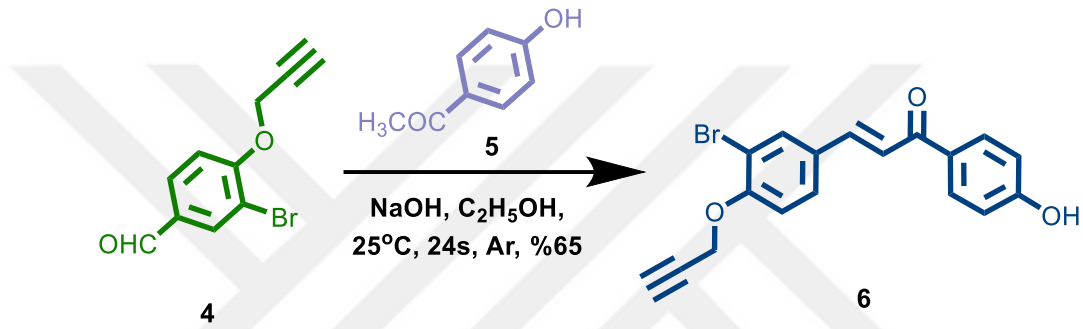


Şekil 3.1. Bileşik 4 sentezi.

3-bromo-4-hidroksi benzaldehit (2) (800 mg, 3.9 mmol) 50 mL tek boyunlu bir balon içerisine alındı ve kuru dimetilformamid (15 mL) eklenerek Argon gazı ortamda çözüldü. Sonrasında reaksiyona susuz K₂CO₃ (824 mg, 5.9 mmol) eklendi ve 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından damla damla propargil bromür (3) (0.425 mL, 4.7 mmol) ilave edildi. Reaksiyon 25°C’de 24 saat karışıktan sonra İTK

ile kontrol edildi ve başlangıç maddeleri tükenince karışıma buz eklenerek ürün çöktürüldü. Katı madde süzüldü, saf su ile yıkandı ve kurutuldu. Krem renkli katı; verim %80; e.n.: 78-80 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): 9.86 (s, 1H), 8.10 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J=8.5-1.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=2.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): 189.60, 158.56, 134.77, 133.83, 131.28, 130.82, 113.10, 76.87, 76.83, 56.91.

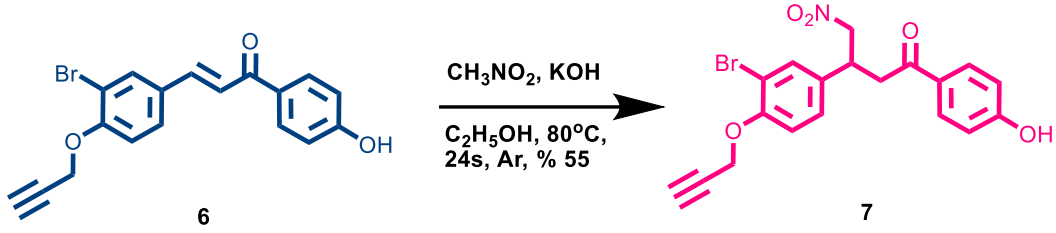
3.3 (E)-3-(3-bromo-4-(prop-2-in-1-iloksi) fenil)-1-(4-hidroksifenil) prop-2-en-1-on (6) Sentezi



Şekil 3.2. Bileşik 6 sentezi.

Ticari olarak temin edilen 5 (300 mg, 2.2 mmol) $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (20 mL) çözücüsü ile çözdürüldü. 10 dakika sonra karışıma NaOH (660 mg, 16.5 mmol) ve ardından bileşik 4 (658 mg, 2.7 mmol) eklendi. Karışım 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Hidrojen klorür (HCl, 1 N) eklenerek çöktürülen katı madde süzüldü ve soğuk saf su ile yıkama işlemi gerçekleştirildi. Sarı renkli katı, verim: %65, e.n.: 188 °C. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 1H); 8.26 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=15.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.98 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 3.41 (m, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 187.48, 162.59, 155.19, 141.47, 133.12, 131.67, 130.50, 130.17, 129.54, 121.77, 115.80, 114.48, 112.15, 79.47, 78.84, 57.00. ESI-MS $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$ için hesaplanan: 356.00481[M] $^+$; ölçülen: 357.01255 [M+H] $^+$. FTIR (cm^{-1}): 3245, 3112, 3026, 2958, 2813, 2121, 1649, 1606, 1590, 1561, 1549, 1514, 1492, 1448, 1399, 1378, 1358, 1316, 1285, 1258, 1235, 1203, 1170, 1160, 1119, 1048, 1030, 1008, 970, 931, 909, 891, 864, 841, 811, 772, 745, 712, 695, 679, 637, 617, 559, 541, 529.

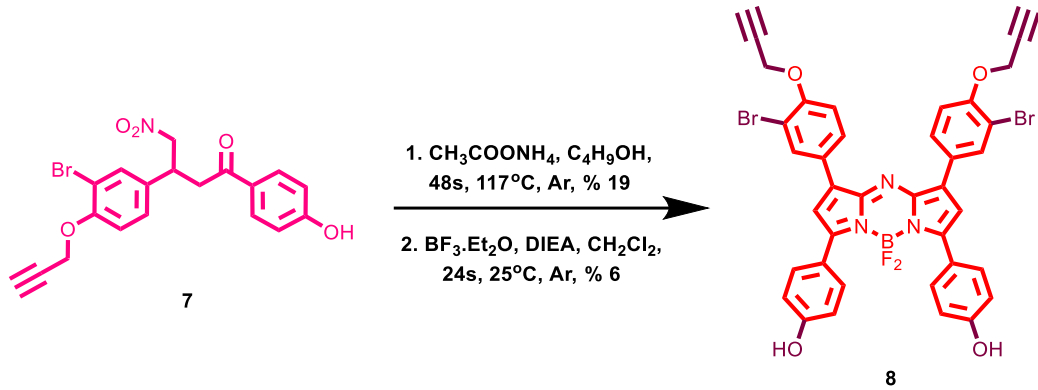
3.4 3-(3-brom-4-(prop-2-in-1-iloksi) fenil)-1-(4-hidroksifenil)-4-nitrobutan-1-on (7) Sentezi



Şekil 3.3. Bileşik 7 sentezi.

Sentezi gerçekleştirilen **6** (474 mg, 1.3 mmol), $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (20 mL) çözücüsü ile çözüldü. Ardından nitrometan (2 mL, aşırı) ve KOH (223 mg, 3.9 mmol) karışıma eklendi. Reaksiyon, 80°C de 24 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. İTK ile takip edilen reaksiyonda başlangıç maddeleri bittiğinde karışımın çözücüsü uzaklaştırıldı. Saf su ve etil asetat (3x50 mL) ile ekstraksiyon gerçekleştirildi. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu, ardından çözücü uzaklaştırıldı ve eter ile yıkandı. Kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı (7:3, hekzan/etil asetat). Kahve renkli katı, verim: %55, e.n: 183°C . ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.6-1.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.93 (dd, $J = 5.5-13.0$ Hz, 1H), 4.86-4.81 (m, 3H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 17.5-7.5$ Hz, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 195.62, 163.54, 152.84, 135.07, 132.70, 130.97, 128.79, 127.86, 115.84, 114.26, 111.25, 80.04, 79.27, 65.38, 56.70, 40.83, 38.82. ESI-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5$ için hesaplanan: 419.01[M] $^+$; ölçülen: 419.69 [M] $^+$. FTIR (cm^{-1}): 3416, 3240, 3110, 2950, 2253, 2127, 1665, 1601, 1550, 1513, 1493, 1343, 1287, 1237, 1170, 1153, 1008, 1050, 1024, 1003, 822, 760, 674, 616.

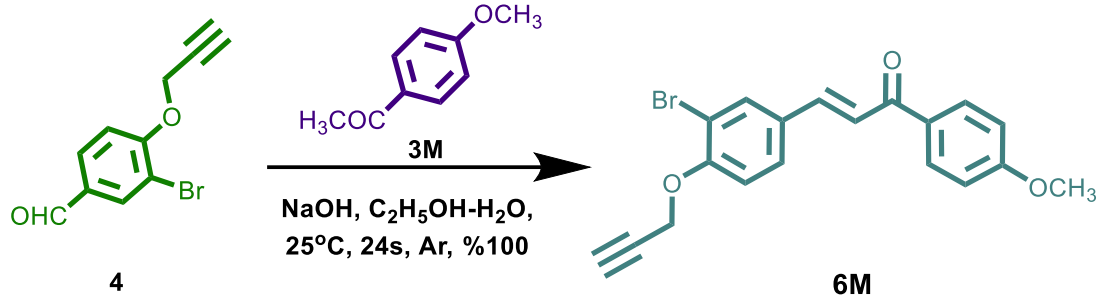
3.5 AzaBODIPY (8) Sentezi



Şekil 3.4. Bileşik 8 sentezi.

Sentezlenen 7 (385 mg, 0.9 mmol) bütanolde (20 mL) çözüldü ve üzerine $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$ (2 g, 32.2 mmol) eklendikten sonra karışım geri soğutucu altında 118°C 'de ısıtıldı. İTK ile takip edilen tepkimenin 48 saat sonra çözücüsü uzaklaştırıldı. Etil asetat ve saf su (3x50 mL) ile ekstraksiyon işlemi yapıldı. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı. Oluşan mavi katı ürün toluen ile yıkandı. Elde edilen üründen 134 mg alınarak kuru diklorometanda (15 mL) çözüldü ve inert atmosfer ortamına alındı. Karışıma önce kuru N, N-Diizopropiletilamin (DIEA) (0.703 mL, 3.9 mmol) eklendi ve karışım buz banyosu altında 0°C 'ye kadar soğutuldu. Ardından boron trifluoride diethyl etherate ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) (1.343 mL, 10.7 mmol) ilave edildi ve 25°C 'de 24 saat karıştırıldı. İTK ile kontrol edilen reaksiyonun, başlangıç maddeleri biterek ürün oluştuğu için çözücüsü uzaklaştırıldı. Karışımın diklorometan ve saf su (3x50 mL) ile ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Koyu yeşil katı, verim: %6, e.n: 138°C . ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (bs, 1H), 8.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 8.21 (dd, $J = 8.6-1.8$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.58 (s, 2H), 7.34 (d, $J = 8.79$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.75$ Hz, 4H), 5.00 (d, $J = 1.92$ Hz, 4H), 3.67 (t, $J = 2.28$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 161.34, 157.63, 154.72, 144.52, 139.77, 133.65, 132.51, 130.00, 129.74, 127.09, 122.13, 116.27, 114.78, 112.12, 79.59, 79.00, 57.11. MALDI TOF $\text{C}_{38}\text{H}_{24}\text{BBBr}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 795.24 $[\text{M}]^+$; ölçülen: 795.205 $[\text{M}+\text{H}]^+$. FTIR (cm^{-1}): 3397, 3289, 2959, 2873, 2123, 1711, 1666, 1599, 1551, 1512, 1493, 1451, 1364, 1229, 1169, 1119, 1050, 1009, 927, 884, 862, 836, 816, 768, 744, 684, 653, 633, 617, 589, 535, 519, 466, 438.

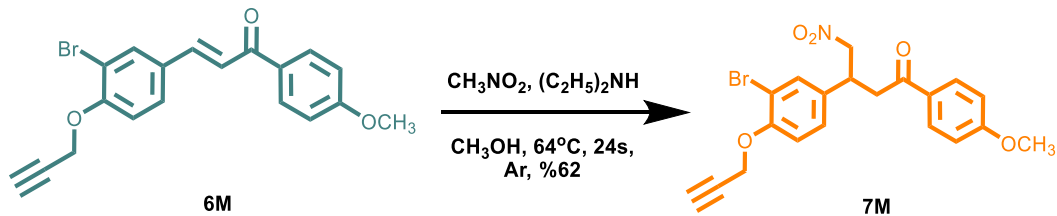
3.6 (E)-3-(3-bromo-4-(prop-2-yn-1-yloxy) fenil)-1-(4-metoksifenil) prop-2-en-1-on (6M) Sentezi



Şekil 3.5. Bileşik **6M** sentezi.

Ticari olarak temin edilen **3M** (502 mg, 1 mmol) C₂H₅OH-H₂O (30-5 mL) ile çözüldü. Ardından NaOH (200 mg, 1.5 mmol) ve bileşik **4** (800 mg, 1 mmol) karışıma eklendi ve inert atmosfer altında 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 24 saat sonunda ürün vakum pompası yardımıyla süzüldü ve soğuk saf su ile yıkandı. Beyaz katı ürün oluştu, verim %100, e.n.: 128 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.05 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.90 (bs, 1 H), 7.71 (d, J=15.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J=15.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.60 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): 188.29, 169.49, 155.42, 141.93, 132.75, 130.99, 130.81, 130.04, 129.33, 121.12, 113.87, 113.67, 112.88, 77.45, 76.74, 56.84, 55.54. HRMS C₁₉H₁₅BrO₃ için hesaplanan: 370.02 [M]⁺; ölçülen: 370.01716 [M+H]⁺.

3.7 3-(3-bromo-4-(prop-2-yn-1-yloxy) fenil)-1-(4-metoksifenil)-4-nitrobutan-1-on (7M) Sentezi

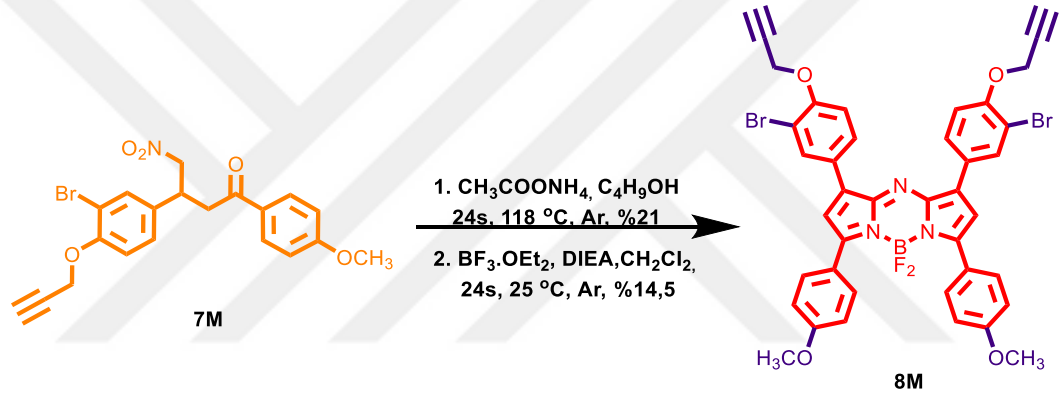


Şekil 3.6. Bileşik **7M** sentezi.

Sentezlenen **6M** (748 mg, 2 mmol) 100 mL'lik balona konularak CH₃OH (25 mL) içerisinde çözüldü. Ardından nitrometan (2.37 mL, 44 mmol) ve kuru dietilamin (4.46 mL, 44 mmol) eklendi. Reaksiyon 24 saat 64 °C'de geri soğutucu altında

ısıtıldı. İTK ile takip edilen reaksiyonda başlangıç maddeleri tükenince karışımın çözücüsü uzaklaştırılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (7:3, hekzan/etil asetat). Açık kahve viskoz madde %62 verim ile elde edildi. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.91 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=8.4-2.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J=12.6-6.3$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 4.64 (dd, $J=12.6-8.2$ Hz, 1H), 4.17 (p, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.55 (t, $J=2.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 194.96, 163.93, 153.53, 133.96, 132.33, 130.37, 129.28, 127.75, 114.19, 113.93, 112.75, 79.47, 77.77, 76.43, 56.84, 55.57, 41.06, 38.32. HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrNO}_5$ için hesaplanan: 432.27 $[\text{M}]^+$; ölçülen: 432.04409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.8 AzaBODIPY (8M) Sentezi

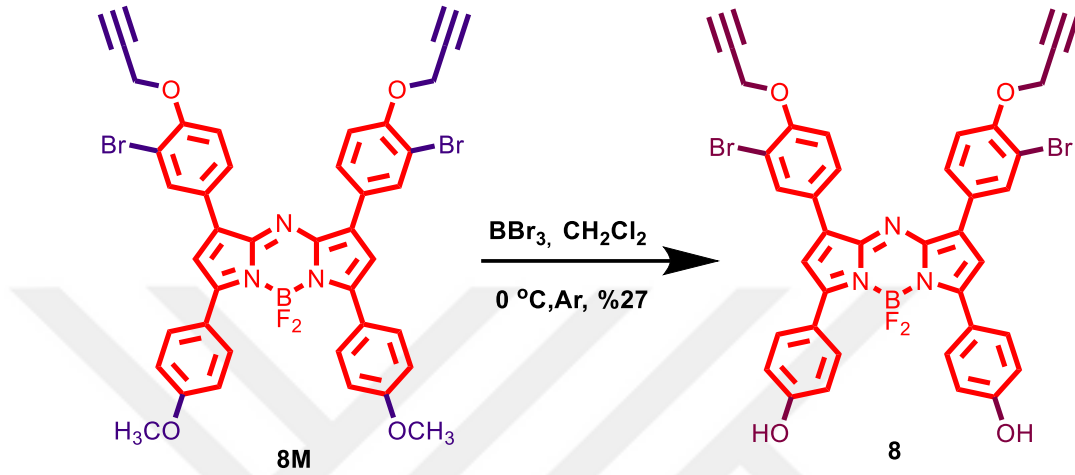


Şekil 3.7. Bileşik 8M sentezi.

Bileşik 7M (255 mg, 0.5 mmol) 50 mL'lik tek boyunlu bir balona alınarak bütanol (20 mL) ile çözüldü. Ardından $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$ (1.819 g, 23 mmol) eklenerek 118 °C'de 24 saat ısıtıldı. İTK ile izlenen reaksiyonda başlangıç maddeleri bittiğinde, karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çöken katı kısım süzüldü. Elde edilen mavi katı ürün su ve etanol ile yıkandı, daha sonra kurutuldu. Oluşan üründen 150 mg alınarak kuru diklorometan (25 mL) içerisinde çözüldü ve inert atmosfer ortamına alındı. Üzerine kuru DIEA (0.379 mL, 2.127 mmol) ilave edildi ve buz banyosu ile 0 °C'ye soğutuldu. Ardından $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.728 mL, 5.8 mmol) yavaş yavaş eklendi ve 25°C'de 24 saat karıştırıldı. İTK ile izlenen reaksiyonda başlangıç maddeleri bittiğinde diklorometan ve su (3x50 mL) ile ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Organik faz MgSO_4 ile kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Lacivert katı ürün elde edildi, verim %14,5, e.n: 153 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.29 (d, $J=2,0$ Hz,

1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.24 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6.97 (bs, 1H), 4.85 (d, J=2,3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.61 (t, J=2,3 Hz, 1H). HRMS $C_{40}H_{28}BB_r_2N_3O_4$ için hesaplanan: 823.30 $[M]^+$; ölçülen: 823.05586 $[M+H]^+$.

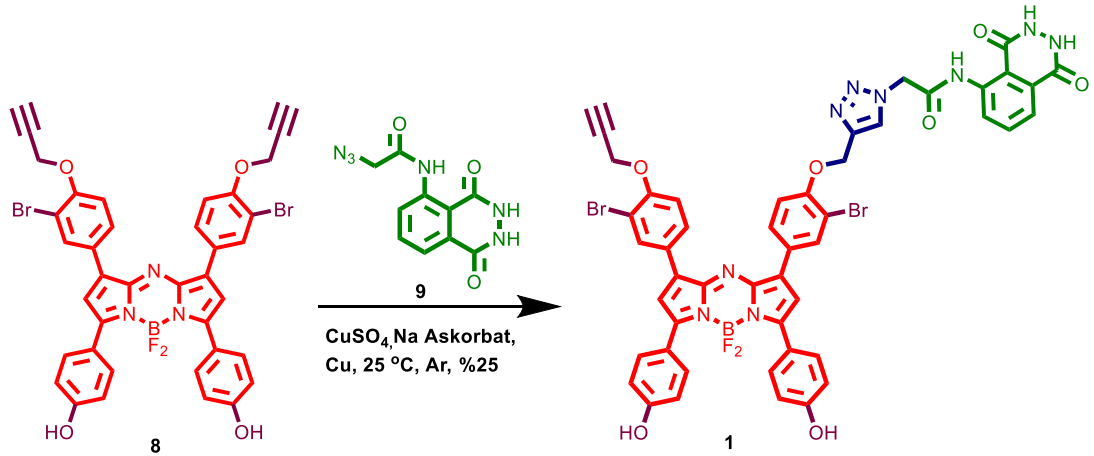
3.9 AzaBODIPY (8) Sentezi



Şekil 3.8. Bileşik **8** sentezi.

AzaBODIPY **8M** (60 mg, 0.069 mmol) kuru diklorometan (20 mL) içinde inert bir atmosferde çözüldü ve karışım buz banyosunda $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye soğutuldu. Ardından, BBr_3 (375 μL , 0.5 mmol) damla damla eklenerek reaksiyon 1 saat boyunca bu sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyonun ilerlemesi oda sıcaklığına geldikten sonra İTK ile takip edildi. Başlangıç maddeleri tükenince su ile (3x50 mL) yıkandı. Oluşan ürün, kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı (7:3, hekzan/etil asetat) ve yeşil renkli katı %27 verim ile oluştu.

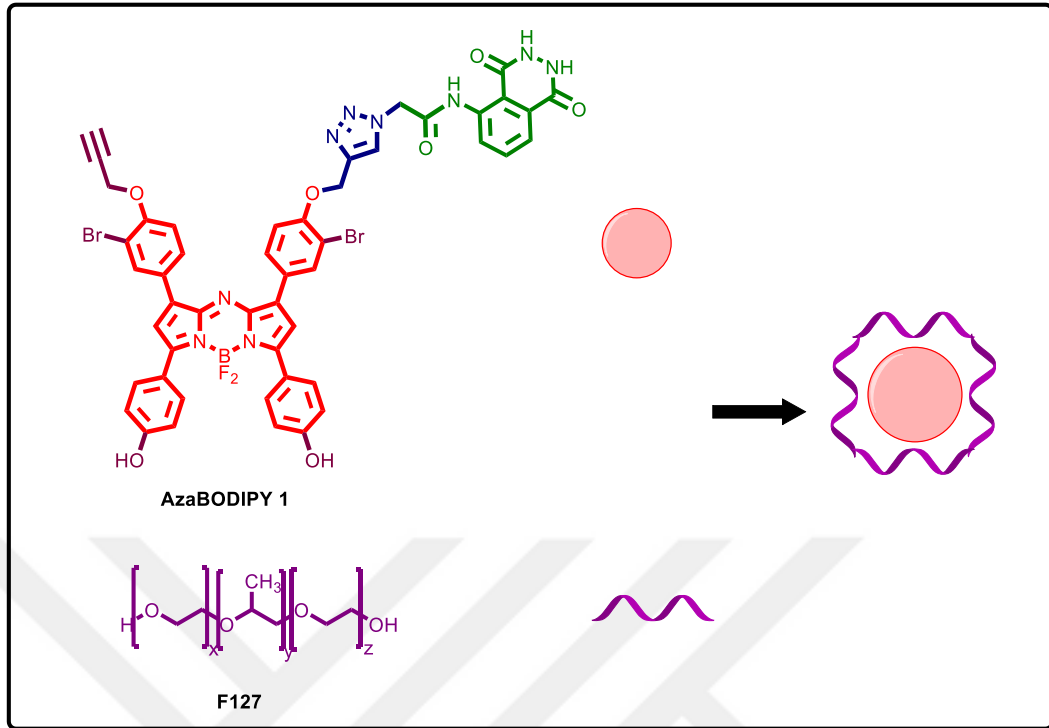
3.10 AzaBODIPY (1) Sentezi



Şekil 3.9. Bileşik 1 sentezi.

Bileşik **8** (17 mg, 0.021 mmol) ve Azid (**9**) (5 mg, 0.019 mmol) DMSO (1 mL) ile çözüldü. Üzerine 0.1 mL suda çözülmüş CuSO_4 , sodyum askorbat ve bakır tozu eklendi. Reaksiyon, argon atmosferi altında oda sıcaklığında başlangıç maddeleri bitene kadar İTK ile takip edildi. Lacivert renk katı ürün **1** %25 verim ile elde edildi. MALDI TOF MS $\text{C}_{48}\text{H}_{32}\text{BBBr}_2\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_7$ için hesaplanan: 1055.45 $[\text{M}]^+$; ölçülen: 1054.160 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$.

3.11 AzaBODIPY 1@Pluronic F127 Kapsülasyonu



Şekil 3.10. AzaBODIPY 1'in Pluronic F127 ile kapsülasyonu: AzaBODIPY 1@F127

AzaBODIPY 1 (1 mg, 0.0009 mmol) ile Pluronic F127 (1 mg, 0.0007 mmol) DMSO (1 mL) içerisinde çözüldü. Ardından deiyonize su (5 mL) içerisine yavaş yavaş eklendi. Reaksiyon, karanlıkta 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir günün sonunda 3.500 kDa diyaliz membran kullanılarak 5 saat aralıklarla dimetilsülfoksit (DMSO)-SU (1:1) ortamı değiştirilerek üçüncü gün sonunda saflaştırıldı. Daha sonra ürün liyofilize edildi.

3.12 Molar Soğurma Katsayısının Hesaplanması (ϵ)

AzaBODIPY 8, AzaBODIPY 8M, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@F127 için hazırlanan çözeltiler, farklı konsantrasyonda (10^{-2} M, 10^{-3} M, 10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M) incelenerek absorpsiyon spektrumları ölçüldü ve Beer-Lambert ($A = \epsilon CI$) yasası kullanılarak analiz edildi. Analiz sonucunda ortalama ϵ değerleri tespit edildi.

3.13 Floresans Kuantum Verimlerinin Hesaplanması (Φ_F)

AzaBODIPY 8, AzaBODIPY 8M, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@F127'nin kuantum verimleri, floresan emisyon bandına göre hesaplanmış ve çinko ftalosiyanın ($\Phi_{F(S)}: 0.20$) referans alınıp aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır (Ogunsipe vd., 2004):

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

Formülde Φ_F , floresan kuantum verimini ifade eder. Hesaplamalar, A'nın şiddetine karşılık gelen absorbansı, F'nin düzeltilmiş emisyon spektrumunun altında kalan alanı, n'nin çözücünün kırılma indisini, st'nin standart ve x'in ise numuneyi temsil ettiği formüle dayanarak yapılmıştır.

3.14 Foto Kararlılık Testleri

1.10⁻³ M derişimdeki AzaBODIPY **8**, AzaBODIPY **8M**, AzaBODIPY **1** ve AzaBODIPY **1@F127** karışımları beyaz ışığa maruz bırakılarak belirli aralıklarla absorpsiyon spektrumları ölçüldü. Bu spektrumlarda gözlemlenen değışiklikler, söz konusu bileşiklerin foto kararlılıklarını değerlendirmek için kullanıldı. Elde edilen sonuçlar, bu bileşiklerin foto kararlılık gösterdiğini belirledi.

3.15 Spektrofotometrik Titrasyon İçin Genel Yöntem

Deneyler, 25 °C'de çözücü içinde gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin konsantrasyonları sabit tutulmuş ve çözeltiler (H⁺, OH⁻, ROT vb.) uygun oranlarda eklenmiştir. Bileşiklerin ROT seçicilikleri, fosfat tamponlu salin (PBS), fosfat ve karbonat-bikarbonat gibi tampon çözeltiler ile bazik koşullar altında belirlenmiştir. Bileşikler, organik çözücü ve/ya Cremophor EL (CrEL, %0.5-5.0) taşıyıcı maddeler barındıran tampon çözelti kullanılarak çözülmüştür.

3.16 ROT Sinyal Testleri

Karbonat-bikarbonat ve PBS benzeri tampon çözeltiler içinde çözülen hedef yapılar üzerine ROT ve diğer analitler tek tek eklenmiş ve standart spektroskopik tekniklerle analiz edilmiştir. Hidrojen peroksit (H₂O₂) (%30), t-butil hidroperoksit (TBHP, %70), sodyum hipoklorit (%5) ve KO₂ gibi ROT'lar ticari olarak temin edilip doğrudan uygulanmıştır. Hidroksil radikali (·OH) ve t-butoksi radikali (·OtBu), sırasıyla H₂O₂ ve TBHP'nin Fe²⁺ ile reaksiyonları sonucunda elde edilmiştir;¹O₂ ise H₂O₂ ve NaOCl'nin tepkimeleri sonucu üretilmiştir.

3.17 Hücre Kültürlerinin Oluşturulması

Hücre kültürlerinin oluşturulması laminar akım kabininde, sterilize edilmiş koşullarda ve literatürdeki standart protokollere uygun olarak gerçekleştirilmiştir (Bonifacino vd., 2001). Hücre hattı olarak A549 akciğer kanser hücre hattı ve L929

fibroblast hücre hattı (ATCC® CRL-6364™) tercih edilmiştir. Hücreler, ticari tedarikçilerden [Amerika Hücre Bankası (ATCC®) veya ŞAP Enstitüsü] temin edilmiştir. Hücreler, hatlara özgü besiyerleri içeren kültür kaplarında %5 CO₂ ortamında, 37 °C’de inkübe edilmiştir. Hücreler, %70-80 konfluentlik oranına geldiğinde, tripsinizasyon işlemleri gerçekleştirilmiş ve hücreler pasajlanmıştır. Belirlenen analizlere göre uygun konsantrasyonda kuyucuklu plakalara hücre ekimleri yapılarak hücreler deneyler için hazırlanmıştır.

3.18 Hücre Canlılık Oranı Tespiti

Bileşiklerin hücre canlılığı üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla [3-(4,5-dimetil-tiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür] (MTT) testi uygulanmıştır. Hücreler 96 kuyucuklu plakalara ekilerek logaritmik büyüme evresine ulaştıklarında, belirlenen konsantrasyonlarda bileşiklerle inkübe edilmiştir. Daha sonra hücreler, kırmızı ışık (FDT), ultrases dalgaları (SDT), kırmızı ışık ve ultrases dalgalarının kombinasyonu (SFDT) ile 808 nm lazer ışınına maruz bırakılmıştır. İşlemin ardından hücreler 24 saat daha inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin sonunda, besiyeri ortamı uzaklaştırılmış ve kuyucuklara taze besiyeri eklenerek üzerine MTT çözeltisi (20 µl) ilave edilmiştir. Üç saat süren 37 °C inkübasyonundan sonra besiyeri uzaklaştırılmış ve DMSO eklenmiştir. Plaka okuyucusunda absorbans değerleri ölçülerek hücre canlılığı yüzdesi hesaplanmıştır. Hücre canlılığı $R_v = ((A_1 - A_0) / (A_2 - A_0)) \times 100\%$ formülü ile belirlenmiştir; burada R_v hücre canlılığı oranını, A_0 blank kontrol grubu absorbansını, A_1 deneysel grubu absorbansını ve A_2 kontrol grubu absorbansını temsil etmektedir.

3.19 ¹O₂ Tuzak Testleri

Uygun derişimlerde hazırlanan numunelere tuzak molekül olarak 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF) eklenmiştir. Daha sonra karanlık ortamda absorbsiyon spektrumları ölçülmüş ve ardından çözeltiler FDT, SDT veya her ikisine (SFDT) eş zamanlı olarak maruz bırakılmıştır. Belirli sürelerde uygulanan bu işlemler sonrasında çözeltilerin absorbsiyon spektrumları ölçülmüştür. Spektrumlarda gözlemlenen değişiklikler kaydedilmiş ve terapötik etkinlikler bu veriler doğrultusunda belirlenmiştir.

3.20 ¹O₂ Verimlerinin (Φ_Δ) Hesaplanması

Literatürde yaygın olarak kullanılan bir yöntem temel alınarak metilen mavisi (MB, Φ_Δ: 0.52) standart olarak seçilmiş ve aşağıda belirtilen formüle göre hesaplama yapılmıştır (Arunkumar vd., 2007; Ramaiah vd., 1997).

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

Formülde Φ_Δ, ¹O₂ kuantum verimini ifade eder. S, DPBF 'nin absorpsiyon spektrumunda zamanla ilişkili olarak gözlemlenen eğimlerin uyarma şiddetine karşılık gelen absorbans hesaplanır. F: 1-10^{-A} (A, uyarma dalga boyundaki absorbans değerini ifade eder) olarak tanımlanan absorpsiyon düzeltme faktörü ile gerçekleştirilir. Ayrıca, s standart bileşiği ve x ise numuneyi ifade eder.

3.21 Fototermal Testler

Belirlenen konsantrasyonlardaki bileşik çözeltileri, 808 nm lazer ile ışınlanmış; bu süreçte sıcaklık değişimleri gerçek zamanlı olarak termal kamera tarafından görüntülenmiş ve kayıt altına alınmıştır.

3.22 Fotodinamik Testler

Fotodinamik terapi etkinliğinin temel göstergelerinden biri, ROT üretim seviyesidir. Bileşiklerin ROT üretme kapasitesini belirlemek için literatürde yaygın olarak kullanılan tuzak molekülü olarak DPBF tercih edilmiştir. FDT etkinliklerini belirlemek amacıyla bileşikleri barındıran çözeltiler belirli aralıklarla ışığa maruz bırakılmış ve bu esnada absorpsiyon spektrumları ölçülmüştür. Spektrumdaki veriler, fotoduyarlayıcı aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

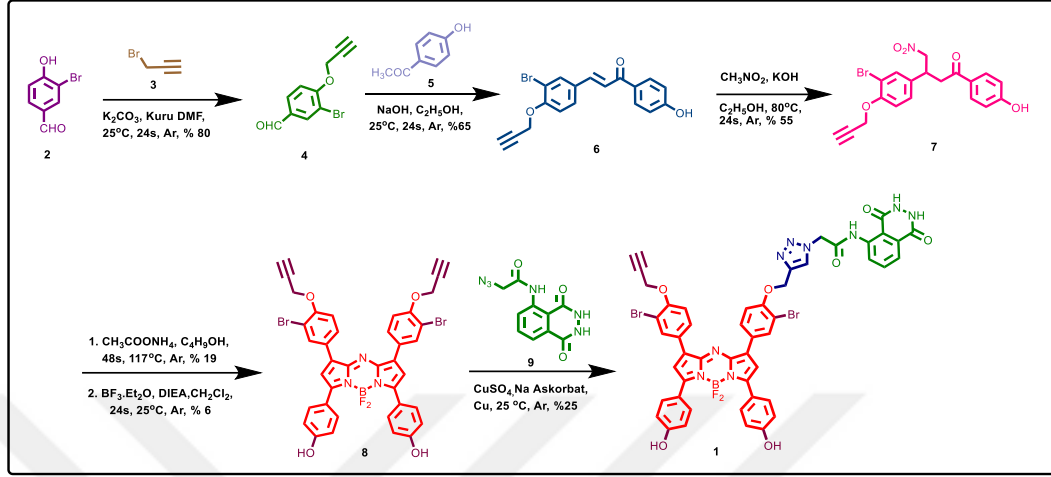
3.23 Sonodinamik Testler

Sonodinamik testler için hedef bileşiklerin çözeltileri düşük yoğunluklu ultrases dalgaları ile belirli süreler boyunca maruz bırakılır. Ultrasonik uygulama bileşiklerin ROT üretim kapasitesini artırır ve çözeltilerin absorpsiyon spektrumları kaydedilir. Spektrumdaki değişimler sonoduyarlayıcı maddenin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

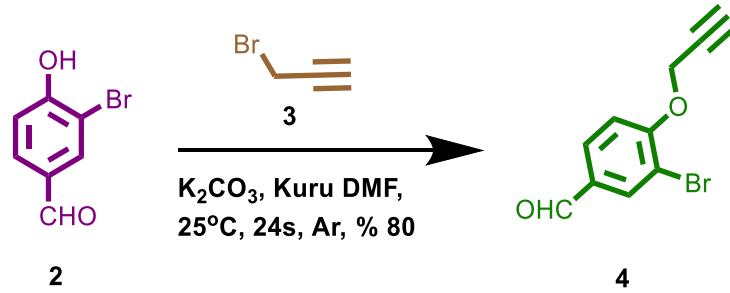
4.1 AzaBODIPY 1 Sentezi

Aşağıda belirtilen beş aşamalı yöntem, AzaBODIPY 1'in sentezi için geliştirilmiştir.

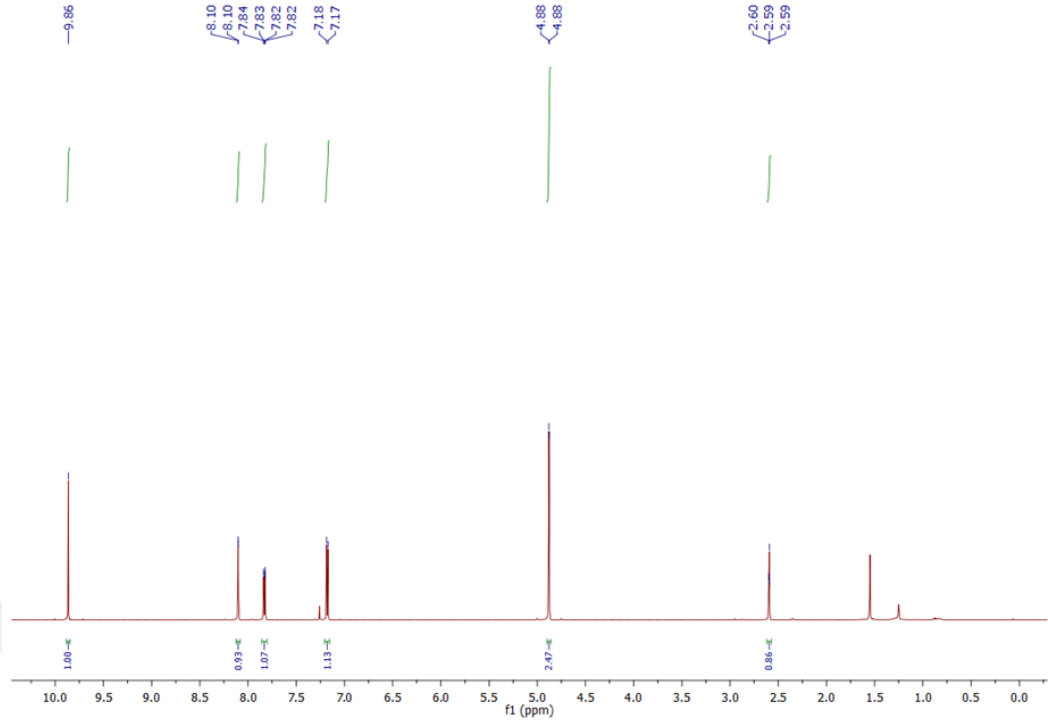


Şekil 4.1. AzaBODIPY 1'in sentezine dair genel şeması.

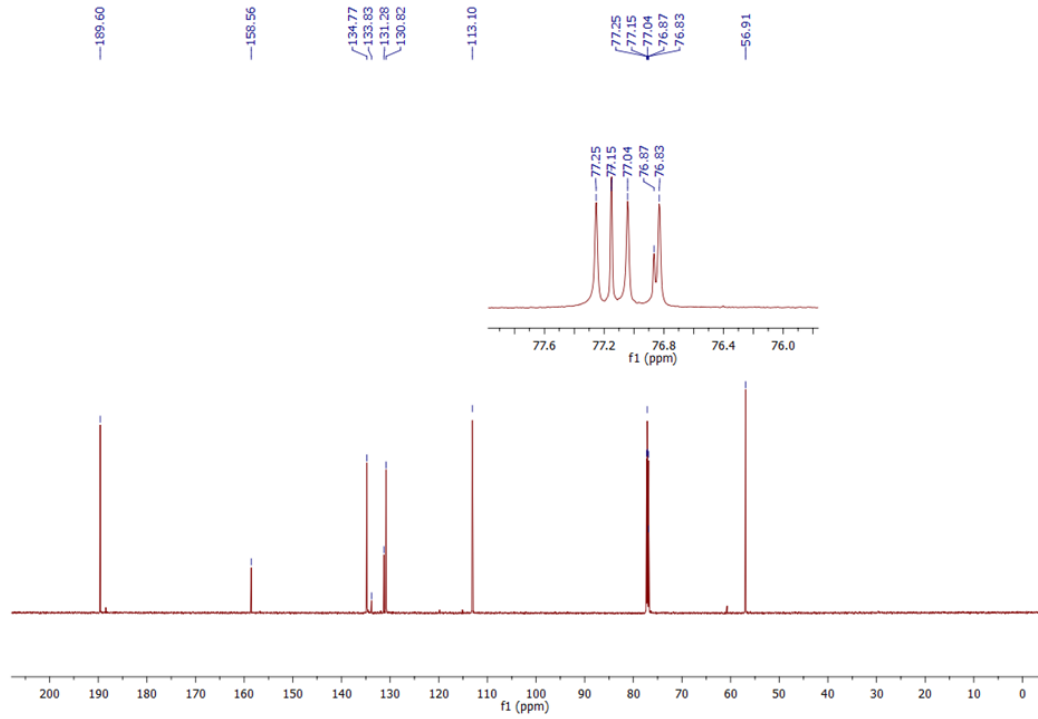
İlk kademede 3-Bromo-4-Hidroksibenzenalhit (2) K_2CO_3 varlığında propargil bromür (3) ile tepkimeye sokulmuş ve 24 saat sonunda krem renkli bileşik 4 oluşmuştur. Bileşik 4 ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları ile karakterize edilmiştir (Şekil 4.3-4.4).



Şekil 4.2. Bileşik 4'ün sentezi.



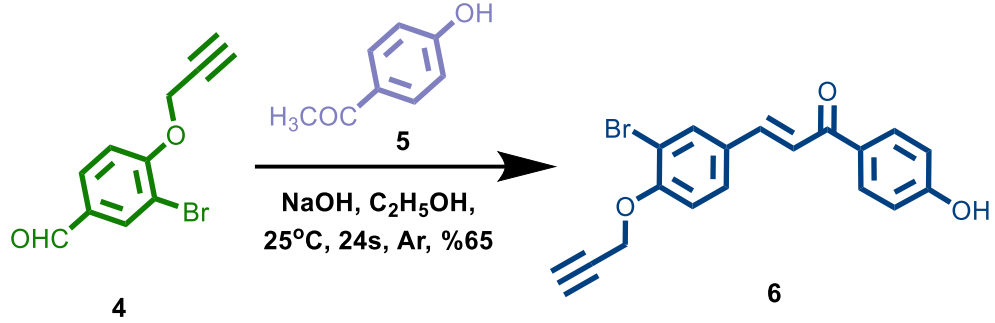
Şekil 4.3. Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu (600 MHz, CDCl_3).



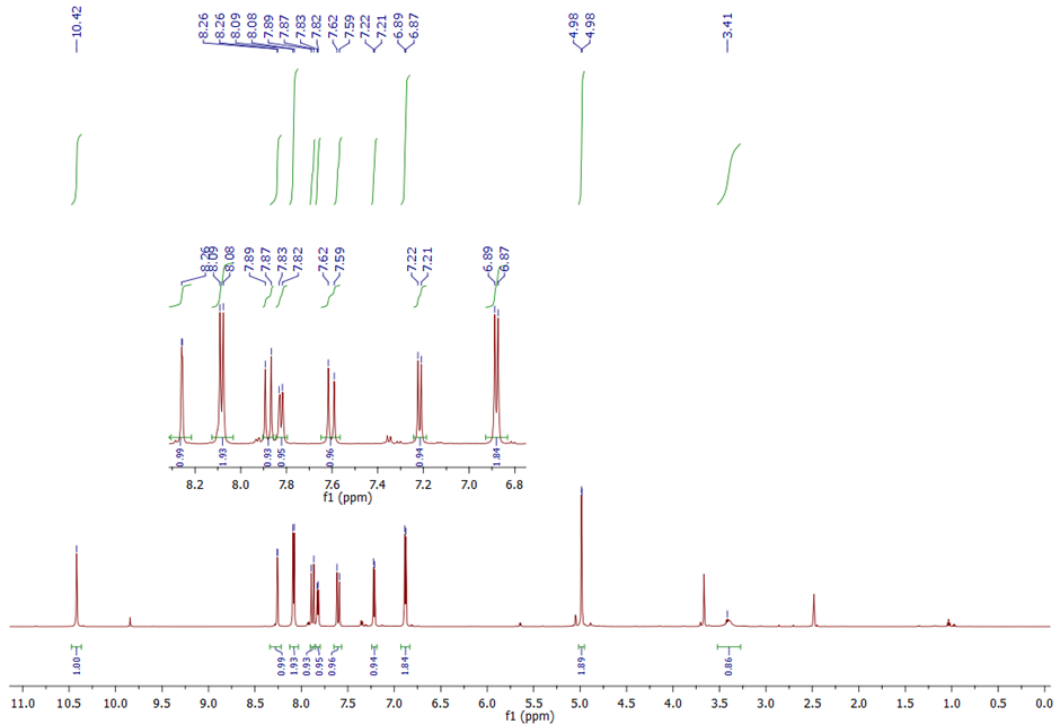
Şekil 4.4. Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu (151 MHz, CDCl_3).

Sonraki basamakta ise **4** ve **5**'in kondenzasyon tepkimesi üzerinden **6** sentezlenmiştir (Şekil 4.5). Bileşik **6** ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.6) 10.42 (s, 1H), 8.26 (d, $J=$ 1.7 Hz, 1H), 8.09 (d, $J=$ 8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, $J=$ 15.5 Hz, 1H), 7.83 (d, $J=$ 8.6 Hz,

1H), 7.61 (d, J= 15.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J= 8.6 Hz, 1H) ve 6.88 (d, J= 8.6 Hz, 2H) ppm de gözlenen 8 farklı proton sinyalinin yanı sıra 4.98 (d, J= 2.0 Hz, 2H) ve 3.41 (m, 1H) ppm de gözlenen metilenik ve asetilenik protonlar yapıyla uyumludur.

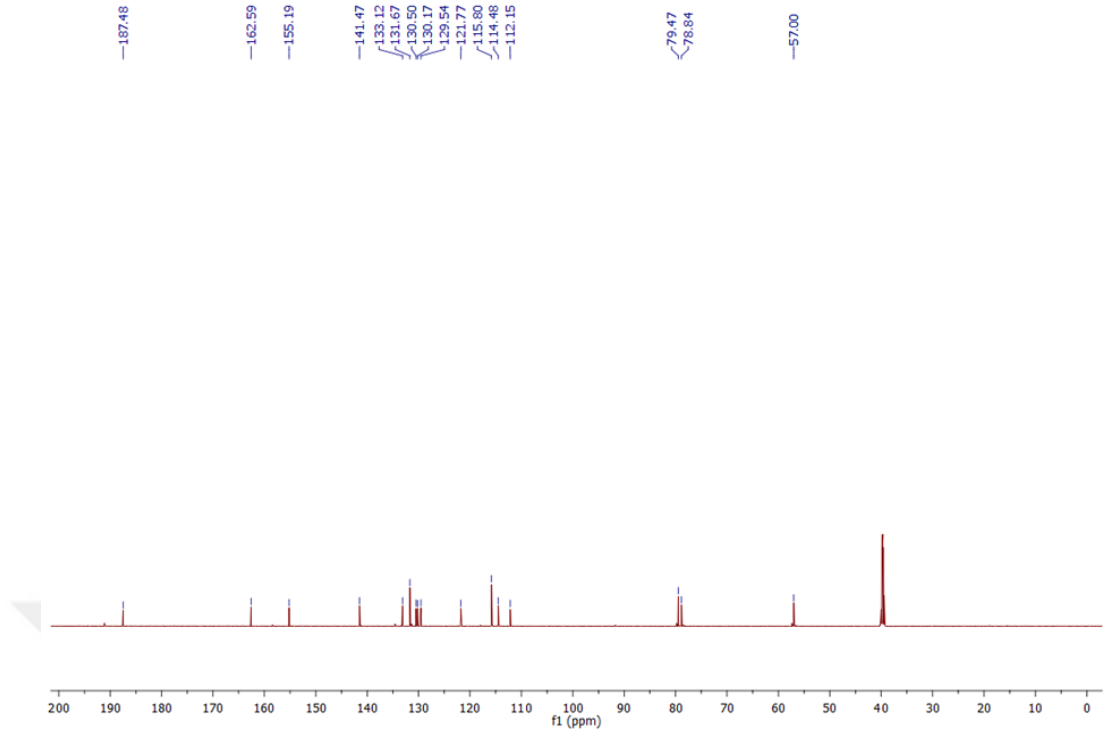


Şekil 4.5. Bileşik 6'nın sentezi.

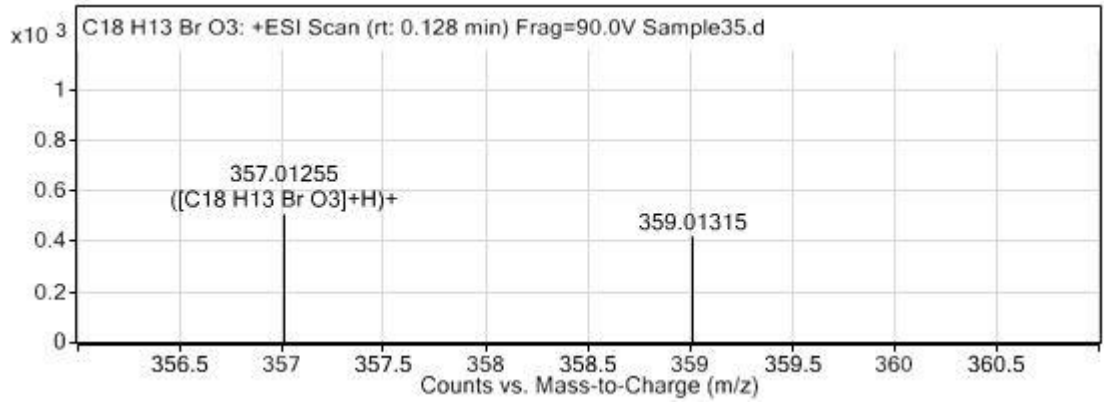


Şekil 4.6. Bileşik 6'nın ¹H NMR spektrumu (600 MHz, DMSO-d₆).

Ayrıca 13 adet sp², 2 adet sp ve 1 adet sp³ karbon olmak üzere 16 sinyalden meydana gelen ¹³C NMR (Şekil 4.7) ve kütle (Şekil 4.8) spektrumları yapıyı doğrulamaktadır.

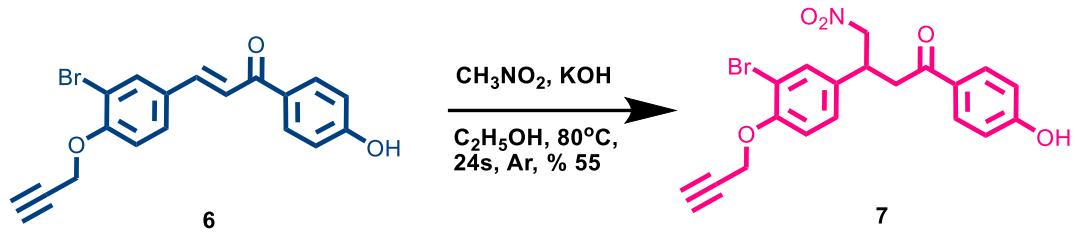


Şekil 4.7. Bileşik 6'nın ^{13}C NMR spektrumu (151 MHz, DMSO- d_6).

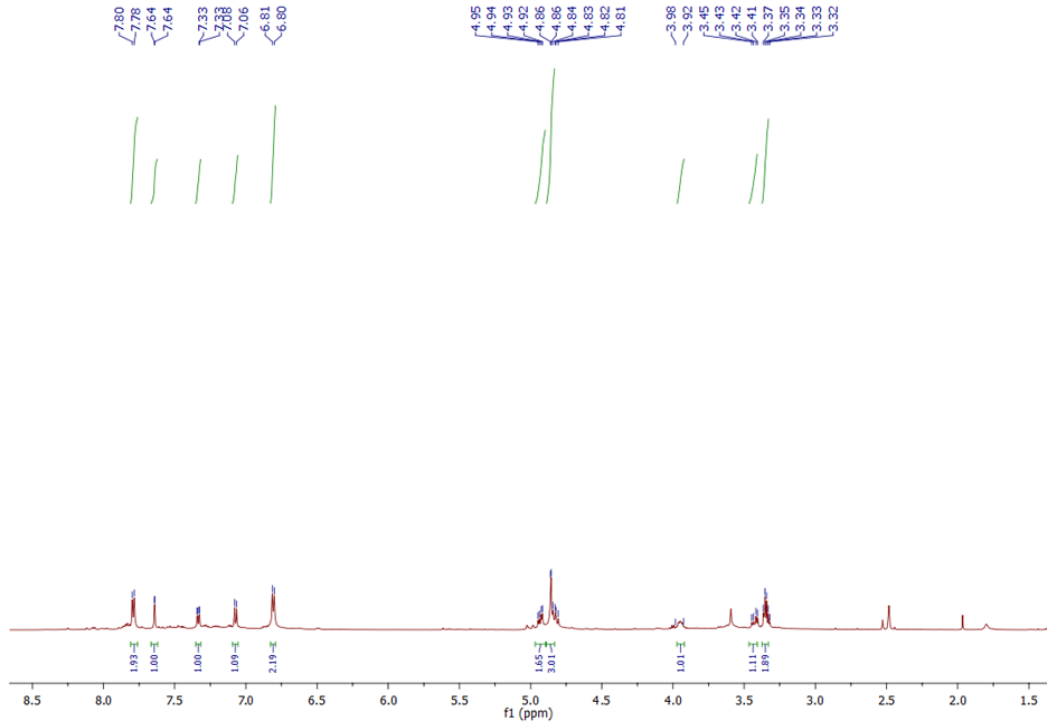


Şekil 4.8. Bileşik 6 HRMS kütle spektrumu.

Bileşik 6 KOH varlığında nitrometanla etanol içerisinde etkileştirilerek bileşik 7'ye çevrilmiştir (Şekil 4.9). Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.10) gözlenen ve 6'ya kıyasla doymuş bölgede artan proton sinyallerinin sayısı tepkimenin başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir.

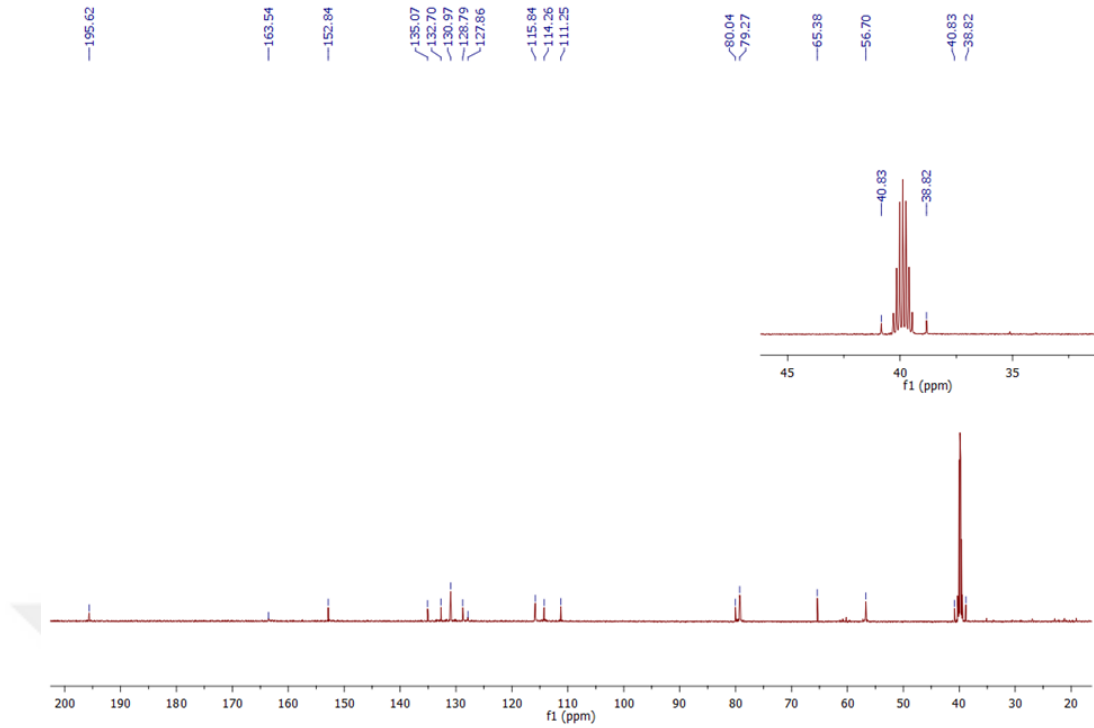


Şekil 4.9. Bileşik 7'nin sentezi.

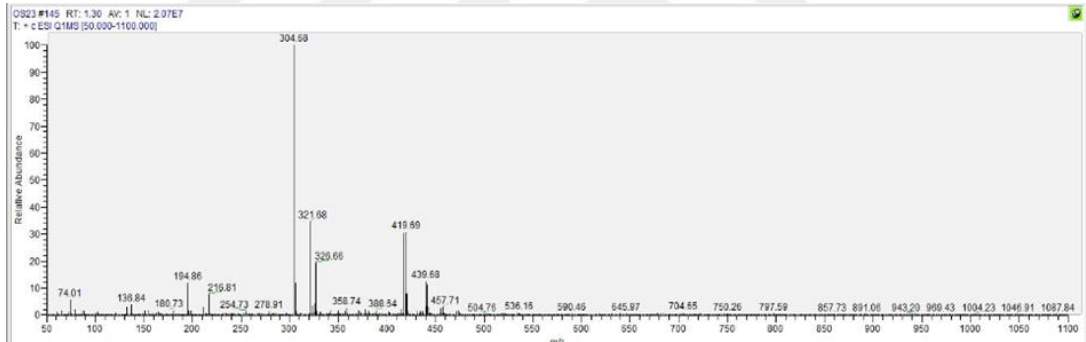


Şekil 4.10. Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu (600 MHz, DMSO-d_6).

Ayrıca 17 sinyalden oluşan ^{13}C NMR ve ölçülen kütle spektrumları bileşik 7'nin yapısını doğrulamaktadır (Şekil 4.11-4.12).

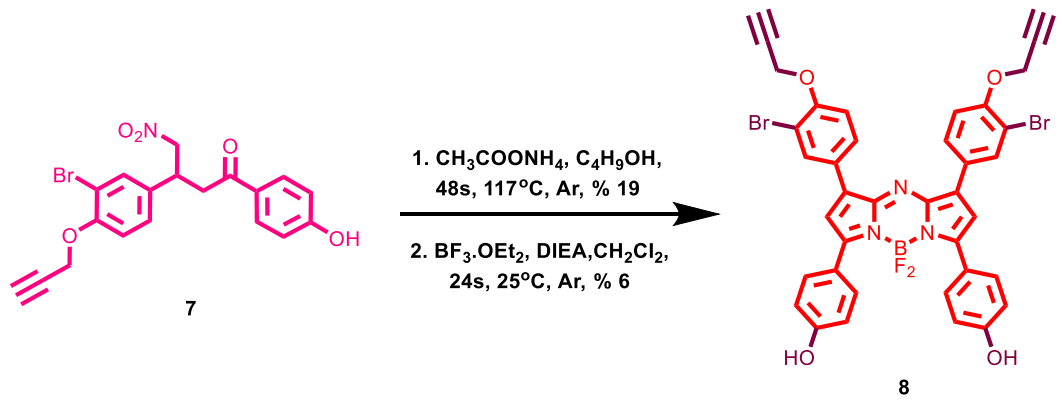


Şekil 4.11. Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu (151 MHz, DMSO- d_6).



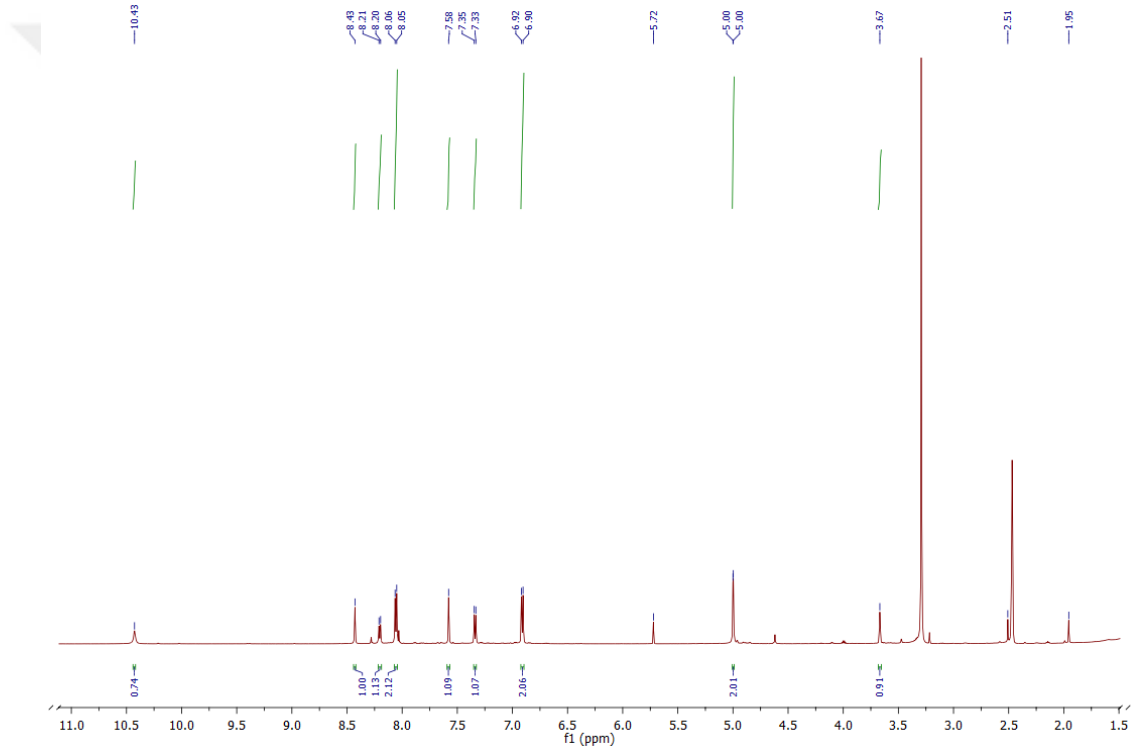
Şekil 4. 12. Bileşik 7 LC-MS kütle spektrumu.

Bileşik 7 ilk aşamada amonyum asetat ile bütanol içerisinde reaksiyona sokulmuştur. Ardından kuru diklorometan içerisinde kuru DIEA eklenmiş ve BF_3OEt_2 ile işleme tabi tutulmuş; bu süreç sonunda AzaBODIPY **8** sentezlenmiştir (Şekil 4.13).



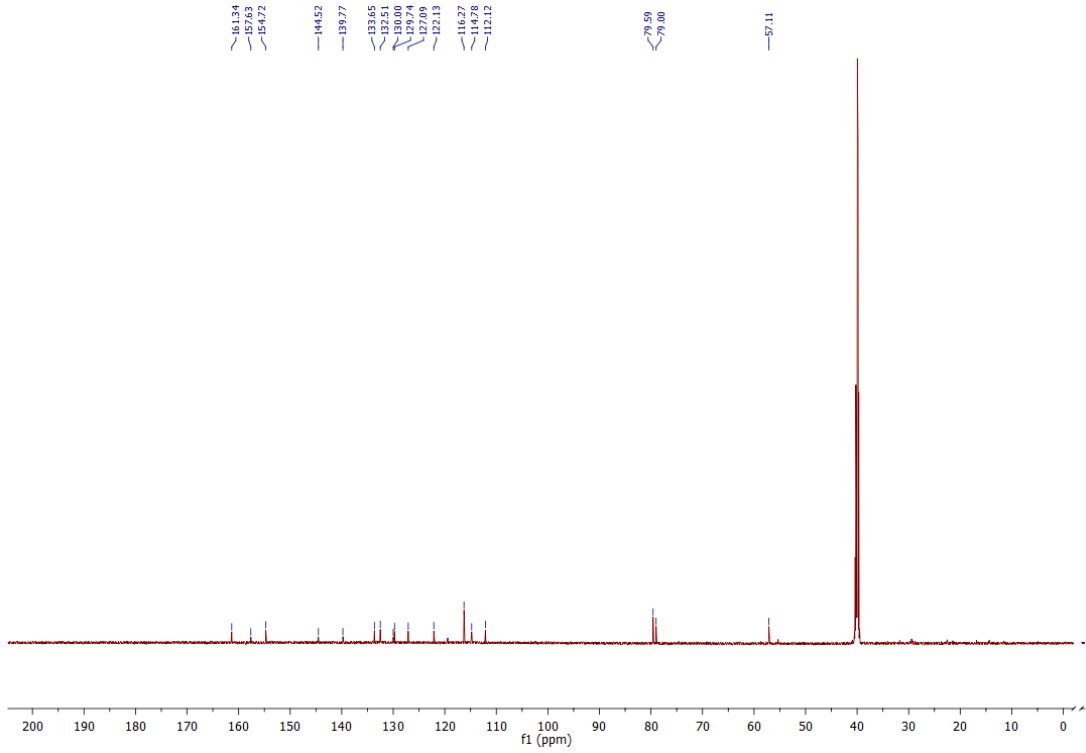
Şekil 4.13. Bileşik **8**'in sentezi.

AzaBODIPY **8** için kaydedilen ^1H NMR spektrumu aşağıda verilmiştir (Şekil 4.14).

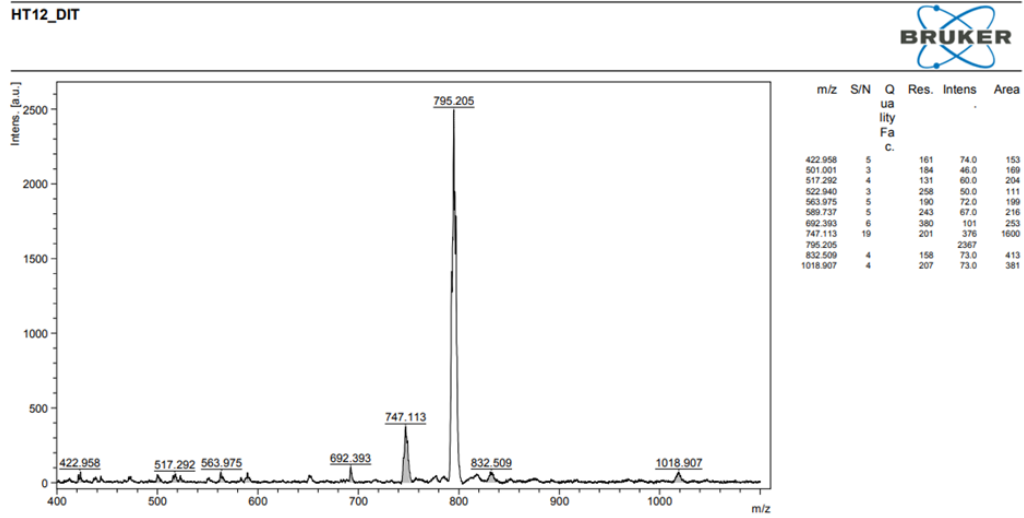


Şekil 4.14. AzaBODIPY **8**'in ^1H NMR spektrumu (600 MHz, DMSO-d_6).

AzaBODIPY **8** için kaydedilen ^{13}C NMR ve MALDI TOF kütle spektrumu yapıyı doğrular niteliktedir (Şekil 4.15-4.16).



Şekil 4.15. Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu (151 MHz, DMSO-d_6).

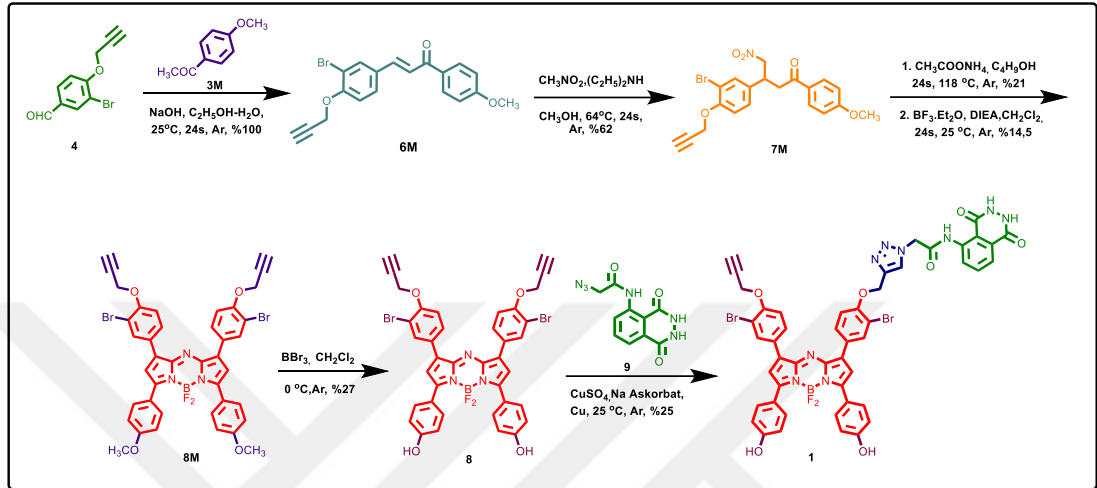


Şekil 4.16. Bileşik 8 MALDI TOF kütle spektrumu.

Yapılan ayrıntılı analizler sonucunda, AzaBODIPY 8 sentezinin veriminin beklenenin çok altında olduğu belirlenmiştir (AzaBODIPY 8 %6 verim; AzaDIPY için ise %19 verim). AzaBODIPY'in dönüşüm oranının, çözünürlük problemlerinden kaynaklı olarak çok düşük seviyede kaldığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle, hedef bileşiğin (1) sentez veriminde karşılaşılan sorunları çözmek amacıyla beş aşamalı bir

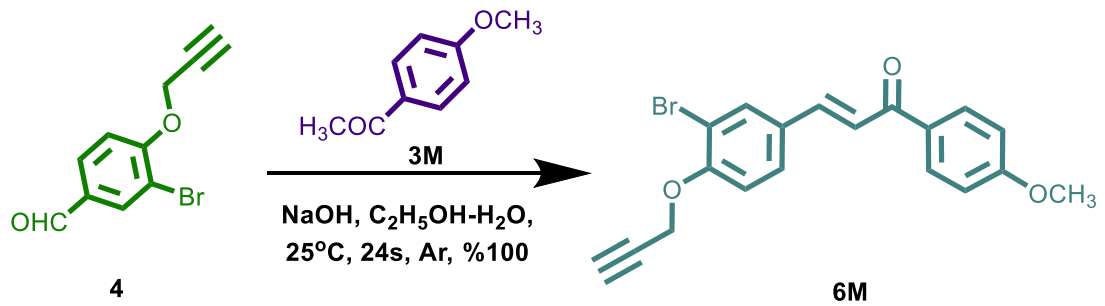
sentez yolu tasarlanmış ve çalışmalar bu doğrultuda ilerletilmiştir. Bu yeni tasarlanan yolda metoksi gruplarının sentezin başlangıcında yapılara eklenmesi ve son aşamada hidroksi gruplarına dönüştürülmesi hedeflenmiştir.

AzaBODIPY **8M** bileşiğinin sentezi için aşağıda belirtilen beş aşamalı sentez yolu tasarlanmış ve geliştirilmiştir.

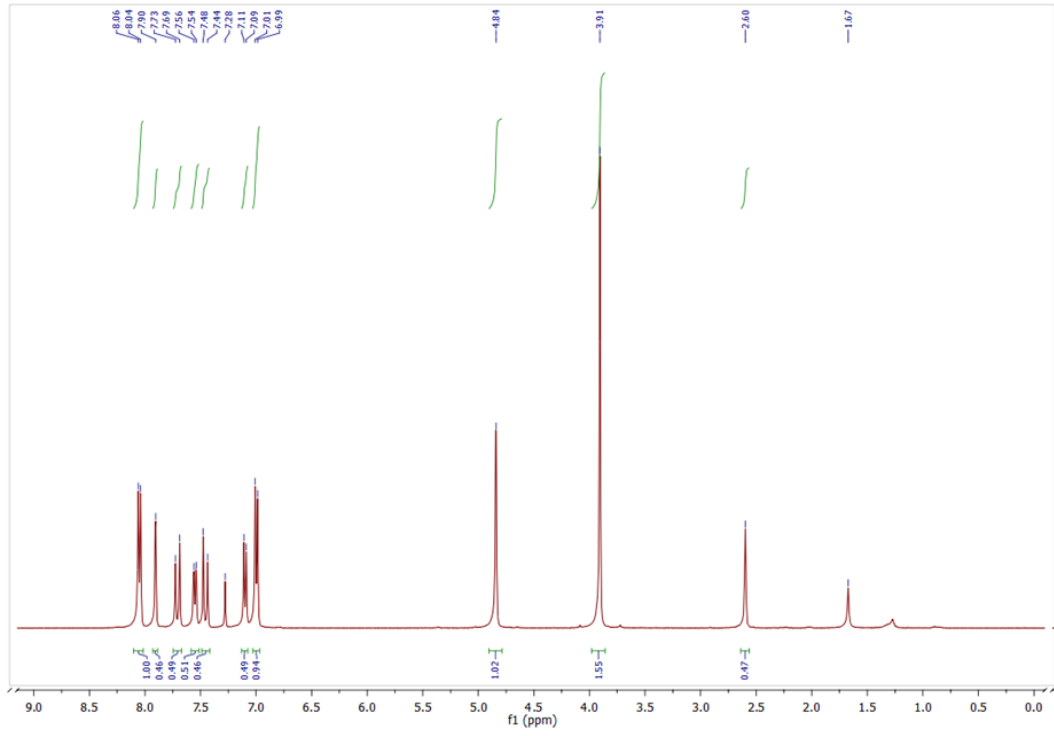


Şekil 4.17. AzaBODIPY **8M**'nin genel sentez şeması.

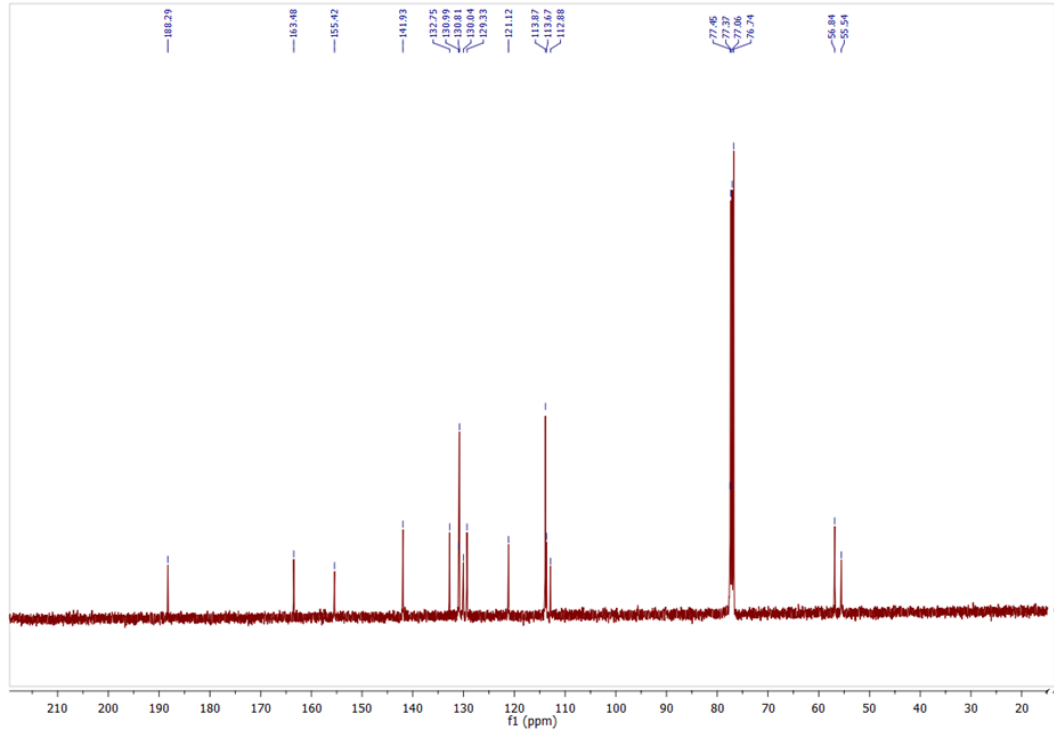
İlk aşamada, 4-metoksiasetofenon (3M) 50 mL'lik tek boyunlu balon içerisinde etanol ile çözüldü. Daha sonra reaksiyona NaOH ve bileşik **4** ilave edildi. Bileşik **6M** (Şekil 4.18) 24 saat oda sıcaklığında süren reaksiyon sonucunda sarı katı olarak sentezlenmiştir. Bileşik **6M**'nin karakterizasyonu ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS kütle spektrumları (Şekil 4.19-4.21) ile sağlanmıştır.



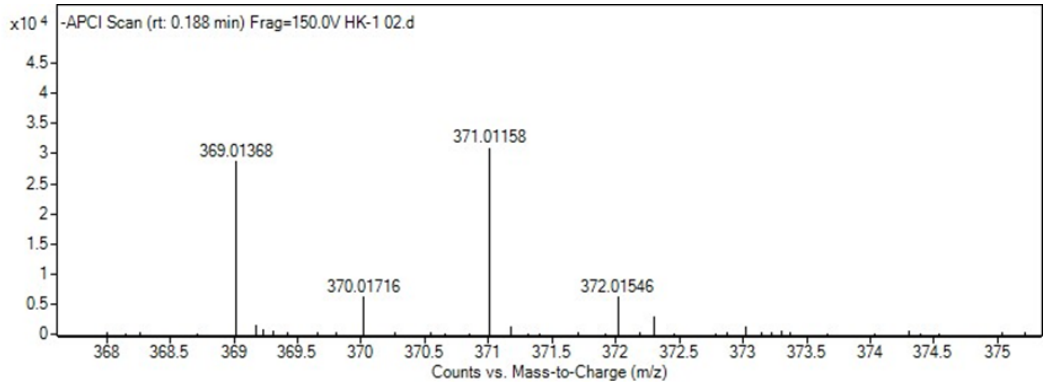
Şekil 4.18. Bileşik **6M**'nin sentezi.



Şekil 4.19. Bileşik **6M**'nin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3).

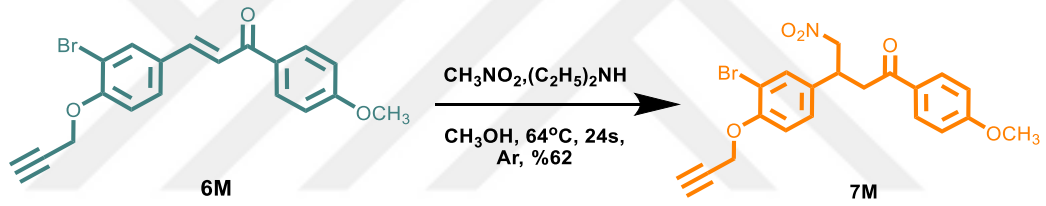


Şekil 4.20. Bileşik **6M**'nin ^{13}C NMR spektrumu (101 MHz, CDCl_3).

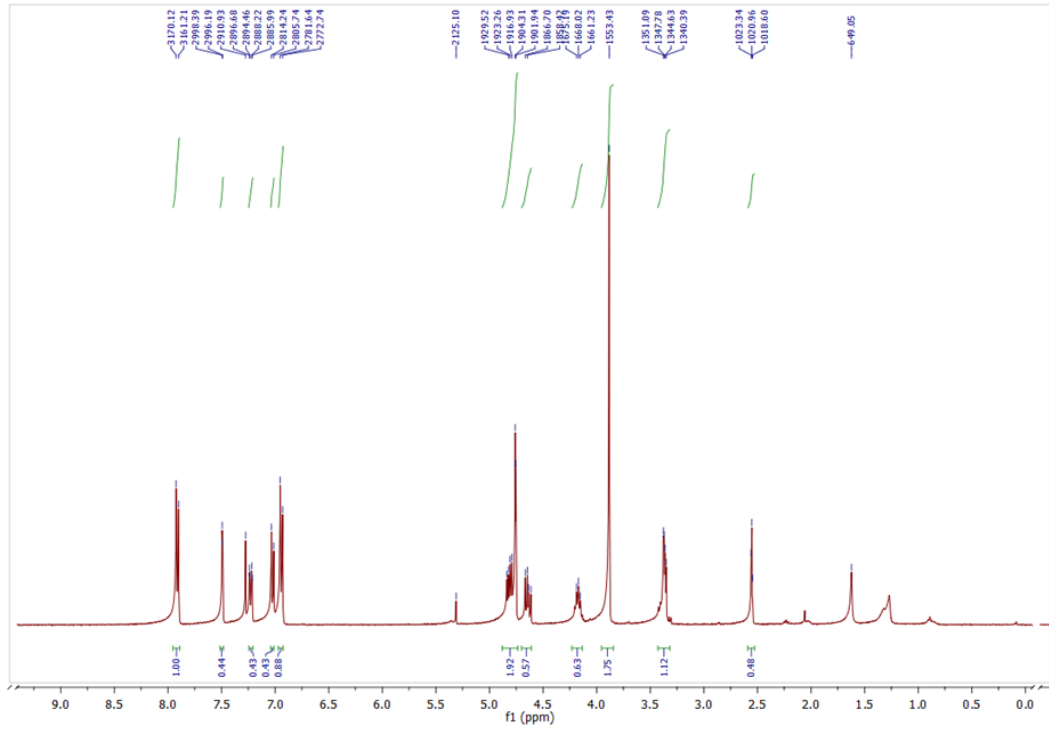


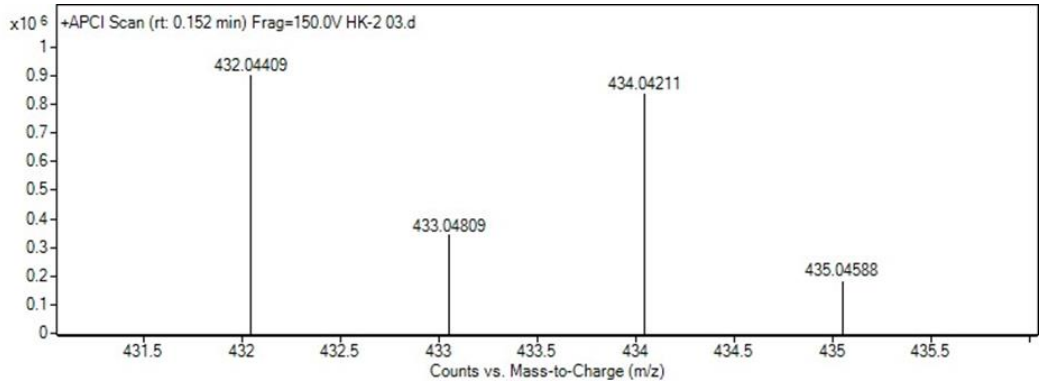
Şekil 4.21. Bileşik **6M**'nin HRMS kütle spektrumu.

Bileşik **6M** metanol içerisinde dietilamin ve nitrometan ile tepkimeye sokulmuştur. Reaksiyon 64 °C'de 24 saat sürmüş ve ürün kolon kromatografisi (7:3, hekzan/etil asetat) kullanılarak saflaştırılmıştır. Bileşik **7M**'nin yapısı (Şekil 4.22), ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrumları ile doğrulandı (Şekil 4.23-4.25).



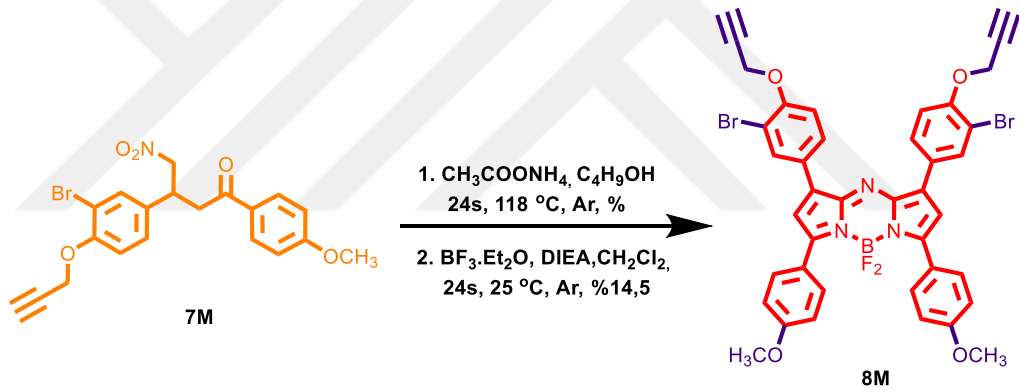
Şekil 4.22. Bileşik **7M**'nin sentezi.



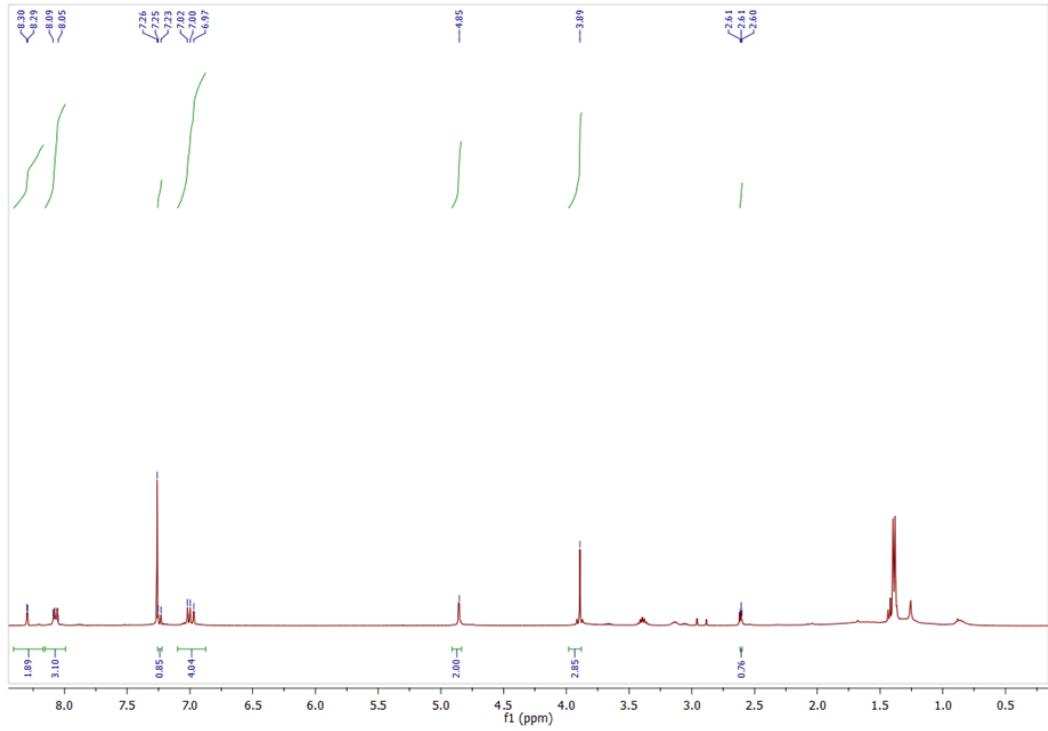


Şekil 4.25. Bileşik **7M**'nin HRMS kütle spektrumu

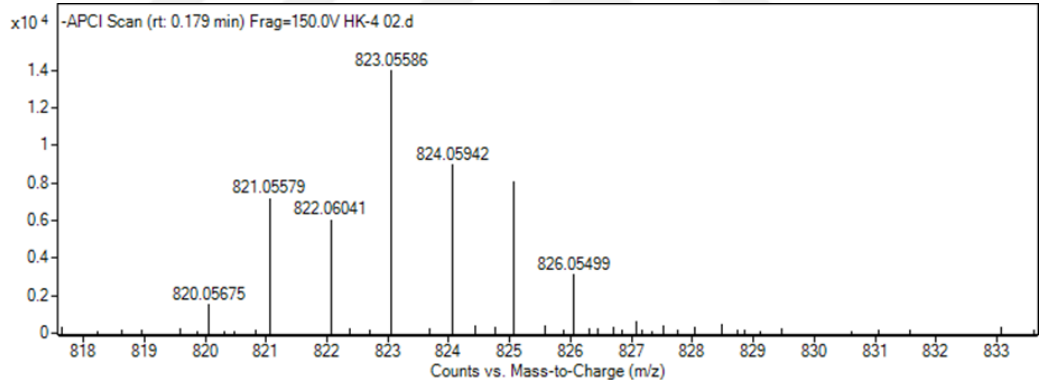
7M ilk aşamada bütanol içerisinde çözündürülüp ardından amonyum asetat ile tepkimeye sokuldu, ikinci aşamada kuru DIEA ve $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ile reaksiyona sokuldu. 24 saat süren tepkime sonucunda oluşan ürün saflaştırılarak bileşik AzaBODIPY **8M** elde edildi (Şekil 4.26). Bileşik **8M** ^1H NMR ve HRMS kütle spektrumları üzerinden karakterize edilmiştir (Şekil 4.27-4.28).



Şekil 4.26. Bileşik **8M**'nin sentezi.

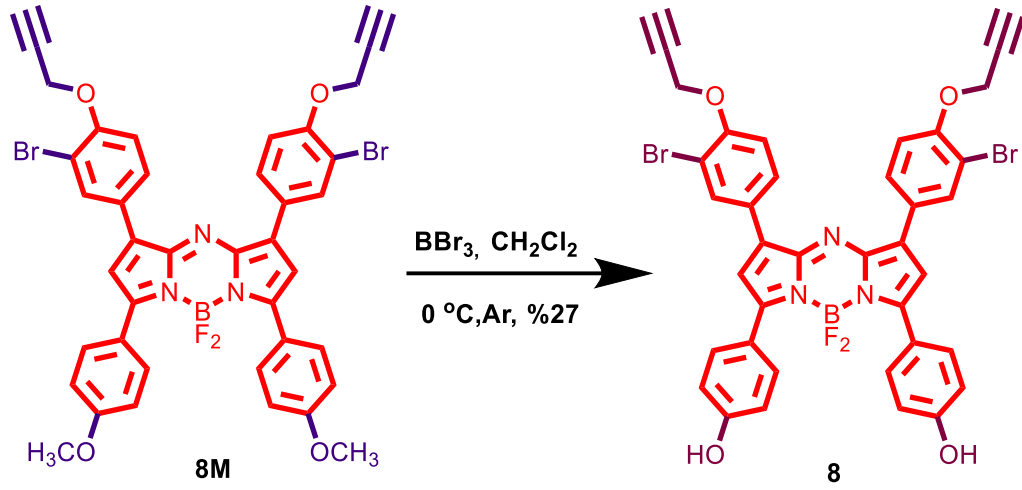


Şekil 4.27. AzaBODIPY **8M**'nin ^1H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



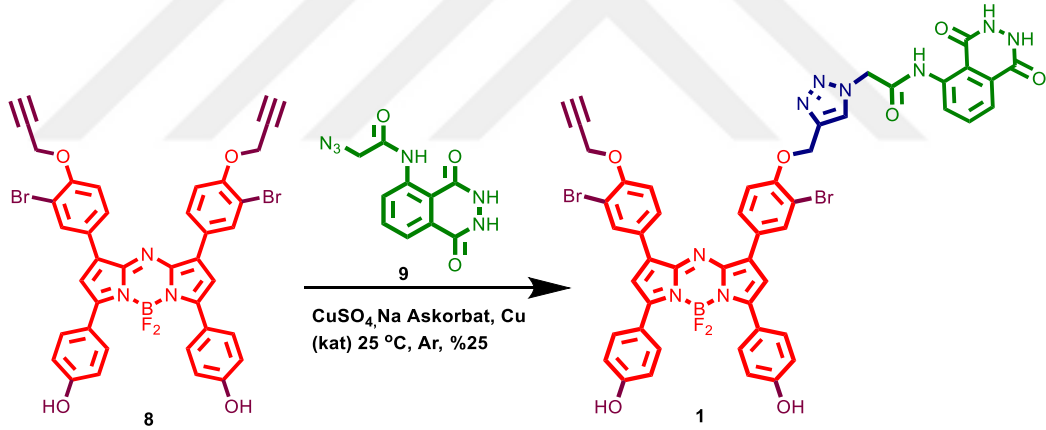
Şekil 4.28. AzaBODIPY **8M**'nin HRMS kütle spektrumu.

Metoksi gruplarının yapıdan uzaklaştırılması ve hidroksi gruplarına dönüştürülmesi amacıyla **8M** BBr_3 ile muamele yapılmış ve bu işlem sonucunda AzaBODIPY **8** elde edilmiştir (Şekil 4.29). Dönüştürülen AzaBODIPY **8**'in yapısı ^1H NMR ve kütle spektrumu (Şekil 4.14-4.15) ile doğrulanmıştır.

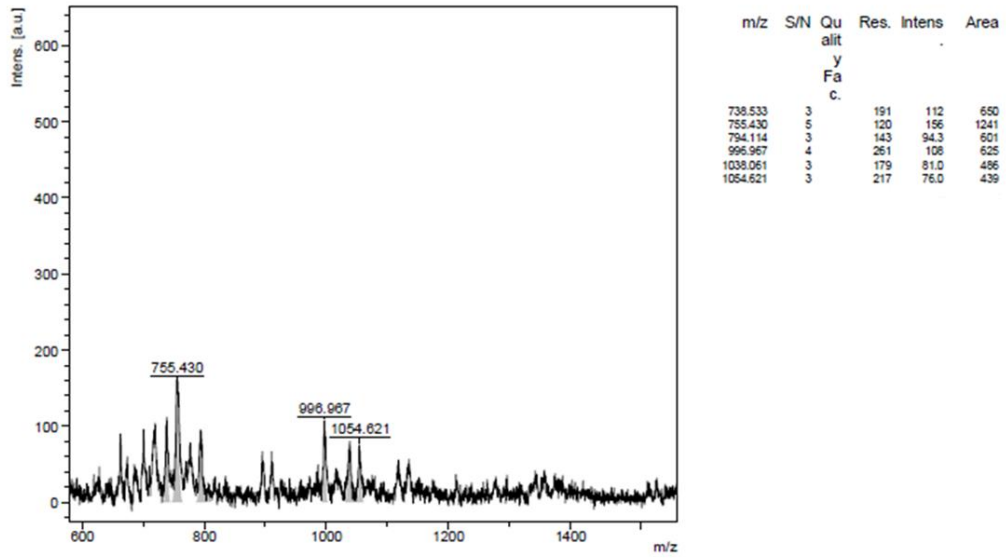


Şekil 4.29. Bileşik 8'in sentezi.

Son kademedede ise AzaBODIPY **8** ile **9**, CuSO_4 ve sodyum askorbat varlığında DMSO içerisinde klik tepkimesine tabi tutularak hedef bileşik **1** sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.30). Yapı kütle spektrumu ile karakterize edilmiştir (Şekil 4.31).



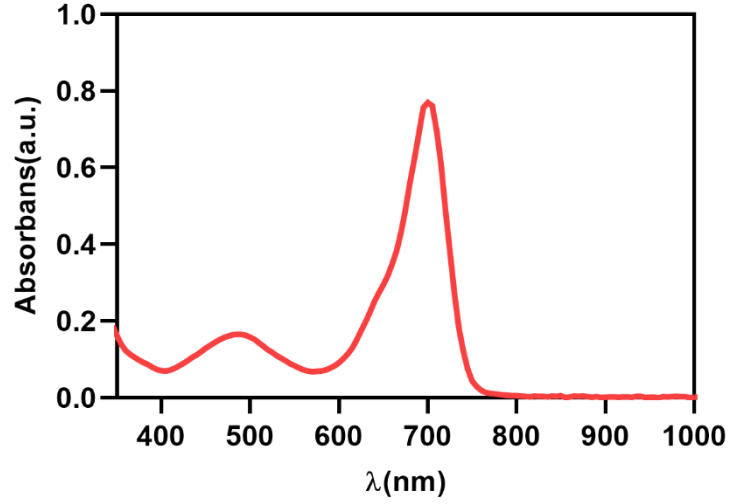
Şekil 4.30. Bileşik 1'in sentezi.



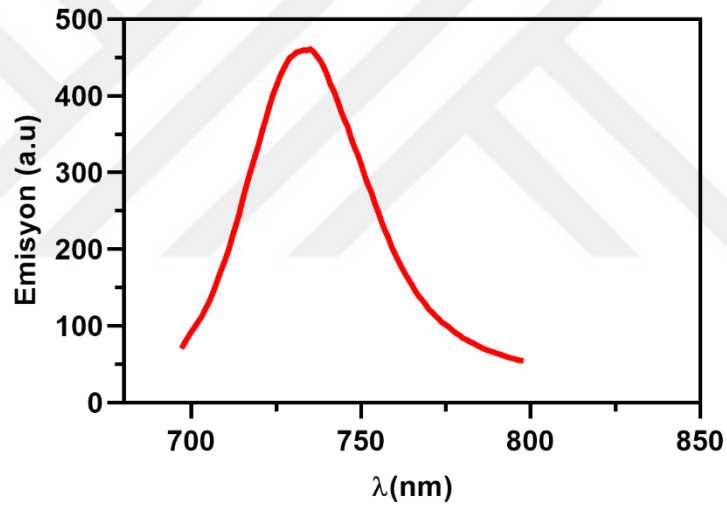
Şekil 4.31. Bileşik 1 MALDI TOF MS kütle spektrumu.

4.2 AzaBODIPY 8'in Fotofiziksel Özellikleri

AzaBODIPY 8 sentezlenip karakterizasyonu yapıldıktan sonra fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. AzaBODIPY 8'in absorpsiyon spektrumu Şekil 4.32'de verilmiştir. Absorpsiyon dalga boyu maksimum değeri ($\lambda_{\max}$) 720 nm olarak ($\epsilon = 50450 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) tespit edilmiştir. 8'in floresans özellik sergilediği ve 720 nm dalga boyunda uyarıldığında floresans dalga boyunun ($\lambda_{\max}$) 735 nm olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.33). AzaBODIPY için floresans kuantum verimi, literatürde kuantum verimi 0.20 olarak belirtilen çinko ftalosiyanın çözeltisinin emisyon spektrumu (DMSO) ile karşılaştırılarak elde edilmiştir (Ogunsipe vd., 2004). Sonuçlar AzaBODIPY 8'in floresans kuantum veriminin (Φ_F) 0.027 olduğunu ortaya koymuştur.

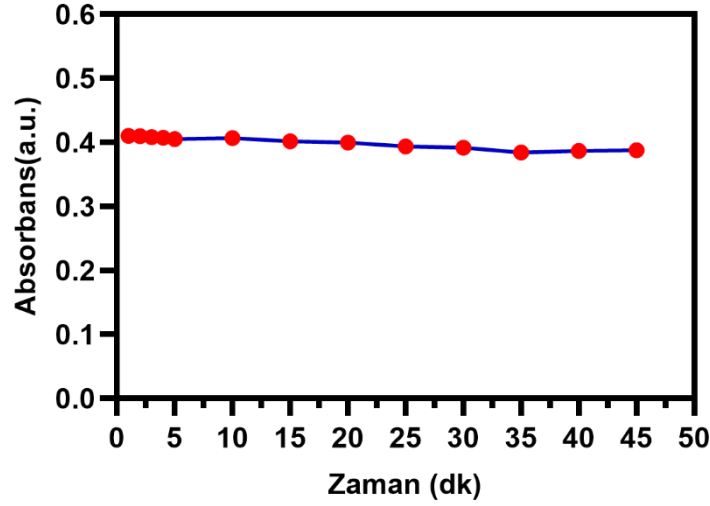


Şekil 4.32. AzaBODIPY **8**'in absorpsiyon spektrumu ($2,75 \times 10^{-5}$ M, CH₃OH, $\lambda_{\max} = 720$ nm).



Şekil 4.33. AzaBODIPY **8**'in floresans spektrumu ($3,22 \times 10^{-5}$ M, CH₃OH, $\lambda_{\text{ex}} = 720$ nm, $\lambda_{\max} = 735$ nm).

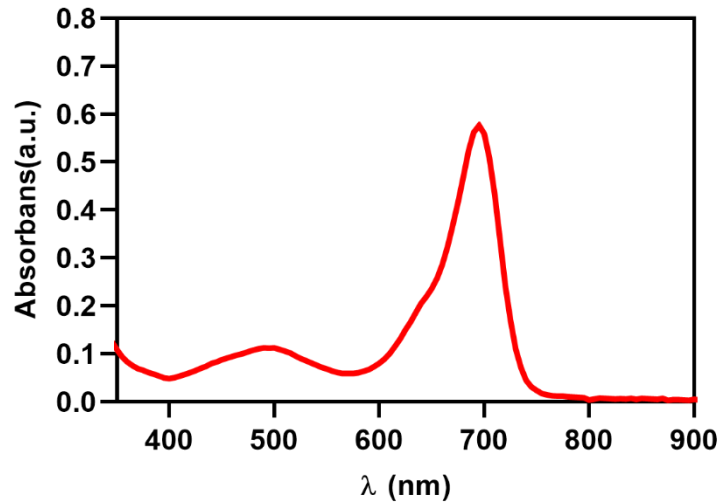
Bileşik **8**'in foto kararlılığını belirlemek için **8** beyaz ışık altında bırakılmış ve zamanla absorpsiyon spektrumundaki değişiklikler gözlemlenmiştir. Verilere göre, AzaBODIPY **8**'in absorpsiyon şiddetinde sadece %5.4'lük bir azalma gözlemlenmiştir (Şekil 4.34). Sonuçlar AzaBODIPY **8**'in foto kararlı olduğunu göstermiştir.



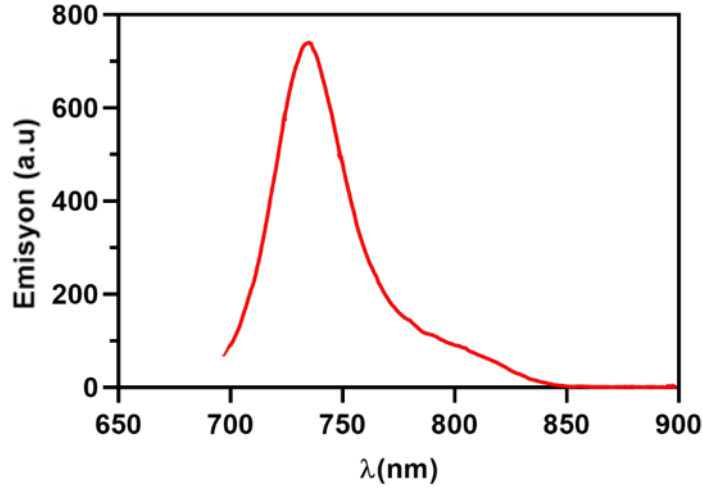
Şekil 4.34. Beyaz ışık ile muamele edilen AzaBODIPY **8**'in absorbsiyon spektrumunda oluşan değişiklikler.

4.3 AzaBODIPY **8M**'nin Fotofiziksel Özellikleri

AzaBODIPY **8M** sentezlenip yapısı doğrulandıktan sonra fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. AzaBODIPY **8M**'nin absorbsiyon spektrumu Şekil 4.35'de verilmiştir. Absorbsiyon ($\lambda_{\max}$) değeri ise 700 nm olarak ($\epsilon=140434 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) belirlenmiştir. Ayrıca, bu bileşiğin 700 nm'de uyarıldığında ($\lambda_{\max}$) floresans dalga boyunun 750 nm olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.36). AzaBODIPY **8M**'nin floresans kuantum verimi (Φ_F) 0,127 olarak bulunmuştur.

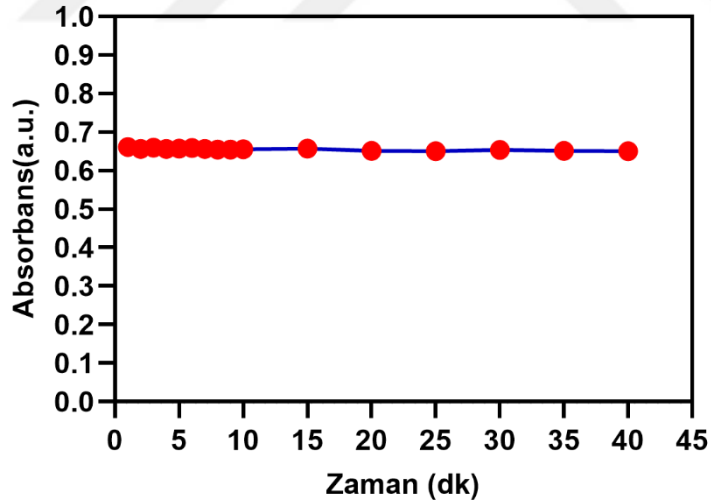


Şekil 4.35. AzaBODIPY **8M** absorbsiyon spektrumu ($2,92 \mu\text{g mL}^{-1}$, CH_2Cl_2 , $\lambda_{\max}=700 \text{ nm}$).



Şekil 4.36. AzaBODIPY **8M** floresans spektrumu ($2,92 \mu\text{g mL}^{-1}$, CH_2Cl_2 , $\lambda_{\text{ex}} = 700 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}} = 740 \text{ nm}$).

Bileşik **8M**'nin foto kararlılığını belirlemek için beyaz ışık altında bırakılmış ve zamanla absorpsiyon spektrumundaki değişiklikler kaydedilmiştir. Kaydedilen sonuçlar **8M**'nin absorpsiyon şiddetinde %1,55'lik bir azalma olduğunu göstermiş (Şekil 4.37) ve AzaBODIPY **8M**'nin foto kararlı olduğunu ortaya koymuştur.

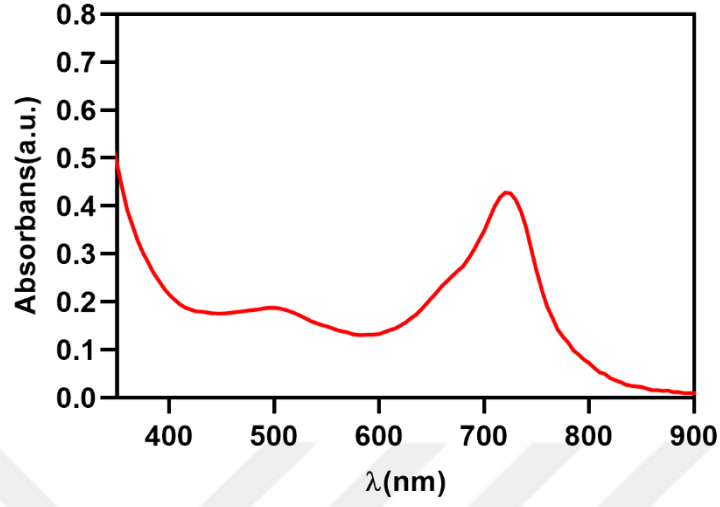


Şekil 4.37. Beyaz ışık ile muamele edilen AzaBODIPY **8M**'nin absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklikler.

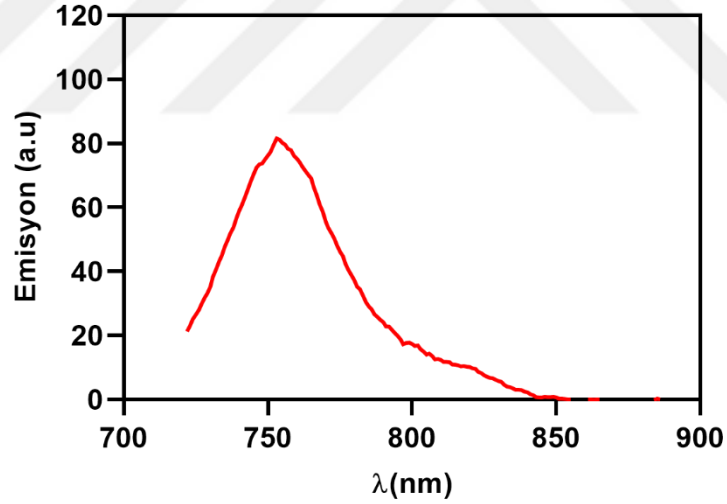
4.4 AzaBODIPY 1'in Fotofiziksel Özellikleri

AzaBODIPY **1**'in absorpsiyon spektrumu Şekil 4.38 'de gösterilmiştir. Absorpsiyon (λ_{max}) değerinin 721 nm olduğu ($\epsilon = 20756 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kaydedilmiştir. Bileşiğin

floresans özellik gösterdiği (λ_{max} :752 nm, Şekil 4.39) ve floresans kuantum veriminin (Φ_F) 0,0182 olduğunu ortaya koymuştur.

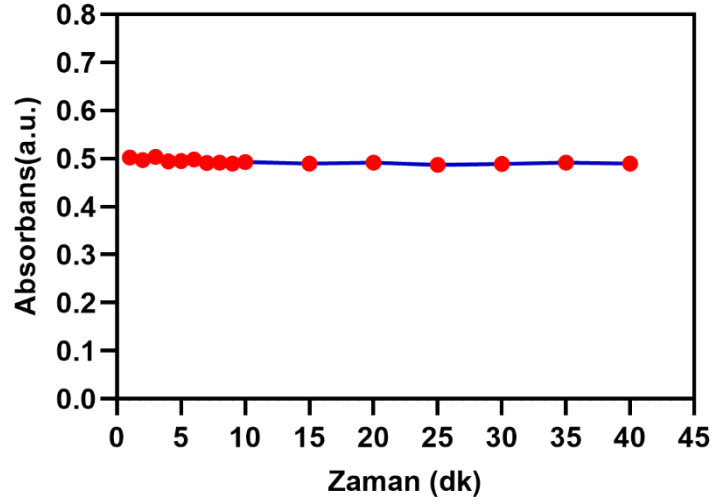


Şekil 4.38. AzaBODIPY 1'in absorpsiyon spektrumu ($1,2 \mu\text{g mL}^{-1}$, DMSO, $\lambda_{\text{max}}=721 \text{ nm}$).



Şekil 4.39. AzaBODIPY 1'in floresans spektrumu ($1,2 \mu\text{g mL}^{-1}$, DMSO, $\lambda_{\text{ex}} = 721 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}}=752 \text{ nm}$).

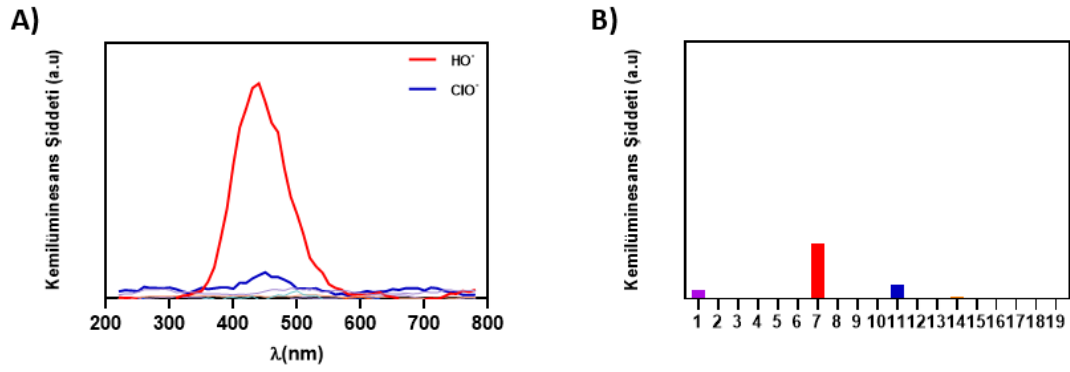
AzaBODIPY 1'in foto kararlılığını belirlemek amacıyla **1** beyaz ışık altında bırakılmış ve zamanla absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklikler kaydedilmiştir. Veriler AzaBODIPY 1'in absorpsiyon şiddetinde yalnızca %3,14'lük bir azalma olduğunu göstermiştir (Şekil 4.40). Sonuçlar AzaBODIPY 1'in foto kararlı bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 4.40. Beyaz ışık ile muamele edilen AzaBODIPY 1'in absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklikler.

4.5 AzaBODIPY 1 Kemilüminesans Özellikleri

AzaBODIPY 1 farklı ROT ve analitler varlığında bazik ortamda kimyasal ışıması üzerine yapılan incelemeler spektrofotometrik titrasyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Burada oldukça geniş bir analit havuzu alınarak yapılan testlerde bileşiğin; $^1\text{O}_2$, KO_2 , $\text{tBuO}^\bullet$, tBuOOH , Na_2S , KCN , $\text{HO}^\bullet$, Bu_4NBr , Bu_4NOH , Bu_4NI , ClO^- , Bu_4NCl , Bu_4PF_6 , Bu_4NF , H_2O_2 , NaN_3 , Bu_4NOAc , $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$, NaNO_2 gibi biyolojik olarak önemli ROT ve/veya iyonlar ile etkileştirildiği belirtilmelidir. Elde edilen veriler bileşik 1'in bu analitlerin hiçbirisi ile etkileşmediğini göstermektedir (Şekil 4.41). Öte yandan, bileşiğin 1 hidroksil radikali ($\text{HO}^\bullet$) ile kimyasal ışıma tepkimesi gerçekleştirdiği gözlenmiştir (Şekil 4.41). Ayrıca PBS ortamında katalitler kullanılmayarak kemilüminesans ışıma elde edilmiştir.

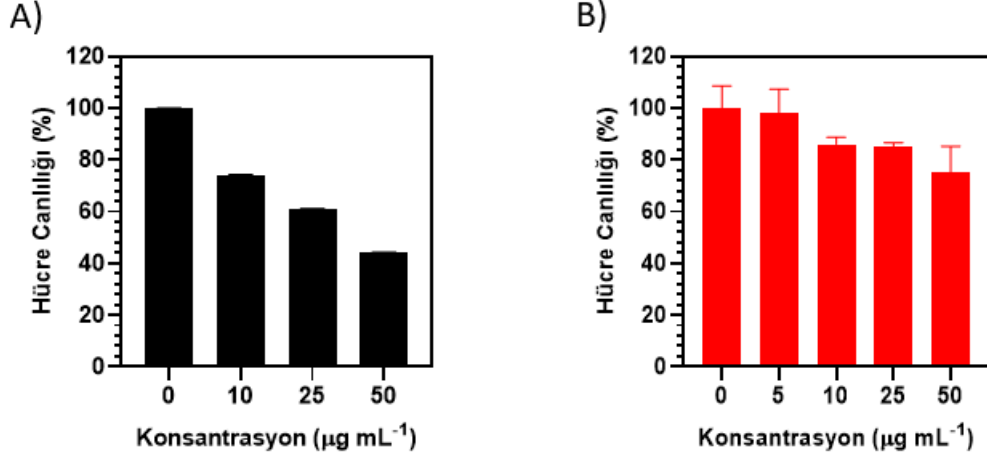


Şekil 4.41. AzaBODIPY **1** çeşitli analitler 1) $^1\text{O}_2$ 2) KO_2 , 3) $\text{tBuO}^\bullet$, 4) tBuOOH , 5) Na_2S , 6) KCN , 7) **$\text{HO}^\bullet$** , 8) Bu_4NBr , 9) Bu_4NOH , 10) Bu_4NI , 11) $\text{ClO}^\bullet$ 12) Bu_4NCl , 13) Bu_4PF_6 , 14) Bu_4NF , 15) H_2O_2 , 16) NaN_3 , 17) Bu_4NOAc , 18) $\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{PO}_4$, 19) NaNO_2 varlığında kemilüminesans spektrumu (pH:10.0 $\lambda_{\text{max}} = 438 \text{ nm}$).

Bu sonuçlar AzaBODIPY **1**'in kemilüminojenik özellik göstererek $\text{HO}^\bullet$ tespit edebilecek bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır. $\text{HO}^\bullet$ reaktivitesi en yüksek dolayısıyla ömrü en kısa bir ROT'lerden biridir. Ayrıca $\text{HO}^\bullet$ birçok patolojik ve fizyolojik durumun kontrolünde temel işlevlere sahiptir. Bu nedenle, $\text{HO}^\bullet$ gerçek zamanlı tespiti onun biyolojik rolleri ve fonksiyonlarının yanı sıra zararlı etkilerinin kapsamını ortaya çıkarmak açısından önemlidir. Bununla birlikte, uzaysal ve zamansal olarak geçici doğası nedeniyle $\text{HO}^\bullet$ için gerçek anlamda verimli ve ayırt edici kemosensörler geliştirmek zordur. AzaBODIPY **1** bu bakımdan oldukça değerlidir zira hedef bileşik **1** $\text{HO}^\bullet$ tayin ve/ya tespitinde kullanılabilecek yeni bir belirteç görevi üstlenebilmektedir.

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

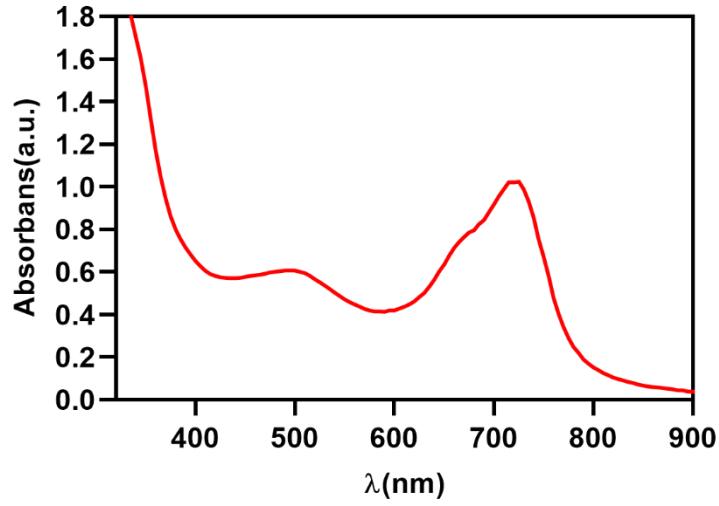
In vitro çalışmalar için kullanılan hücre hatları, literatürdeki yöntemlere uygun olarak hazırlanmıştır. AzaBODIPY **1**'in karanlık toksisitesi A549 akciğer kanser hücre hattı üzerinde ve biyoyumluluğu L929 fibroblast hücre hattı üzerinde değerlendirilmiştir. Hem A549 hem de L929 hücrelerine, çeşitli derişimlerde ($0.0\text{-}50.0 \mu\text{g mL}^{-1}$) AzaBODIPY **1** uygulanmış ve inkübe edilmiştir. AzaBODIPY **1**'in hücre canlılığı üzerindeki etkileri, MTT prosedürü ile değerlendirilmiştir (Şekil 4.42). Sonuçlar, AzaBODIPY **1**'in çözünürlük problemine bağlı olabilecek karanlık toksite gösterdiğini ortaya koymuştur.



Şekil 4.42. Çeşitli konsantrasyonlarda AzaBODIPY 1 ile testi yapılan **A)** A549 ve **B)** L929 hücrelerinin canlılık oranları.

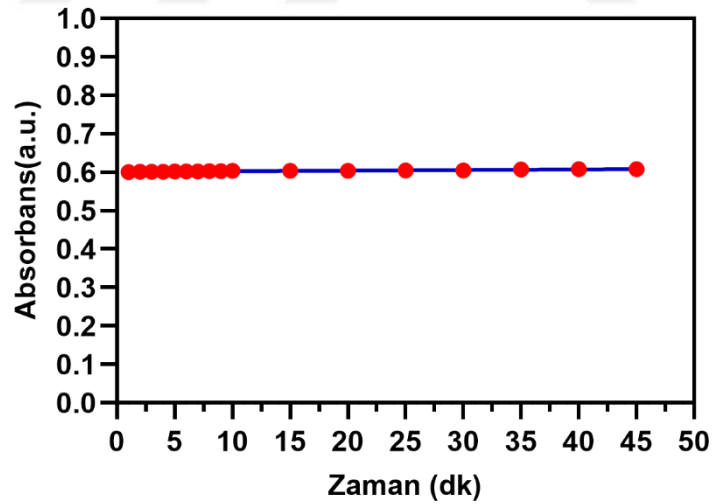
4.7 AzaBODIPY 1@F127 İçin Fotofiziksel Özellikler

AzaBODIPY 1 sentezinin ardından *in vitro* testlerde yaşanabilecek karanlık toksisite ve/ya çözünürlük sorunlarını göz önünde bulundurarak AzaBODIPY 1'in nanoformülasyonu üzerinde çalışılmıştır. Pluronic F127 hidrofobik ilaçların kapsüllenmesinde kullanılabilen FDA onaylı amfifilik bir polimerdir. Grubumuzun yaptığı çalışmalarda NIR boyaların Pluronic F127 ile nanoformülasyonu sonucu elde edilen nanoparçacıkların fototerapide başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Toksoy vd., 2022; Pamuk Algi vd., 2024). Bu veriler ışığında AzaBODIPY 1 ve Pluronic F127 etkileştirilerek nanoparçacık **1@F127** elde edilmiştir. Elde edilen nanomalzemenin yapısı absorpsiyon, taramalı elektron mikroskobu (TEM), DLS ve zeta potansiyeli ile doğrulanmıştır. AzaBODIPY 1@F127'nin absorpsiyon spektrumu Şekil 4.43'de verilmiş olup absorpsiyon dalga boyu $\lambda_{\max}$ şiddetinin 721 nm olduğu ($\epsilon=44609$) görülmektedir. TEM görüntüleri malzemenin tekdüze yuvarlak bir yapıya sahip olduğunu ve ortalama parçacık boyutunun $65,40 \pm 11,98$ nm olduğunu göstermektedir (Şekil 4.45).



Şekil 4.43. AzaBODIPY 1@F127'nin absorpsiyon spektrumu ($280 \mu\text{g mL}^{-1}$, PBS:7.4, $\lambda_{\text{max}} = 721 \text{ nm}$)

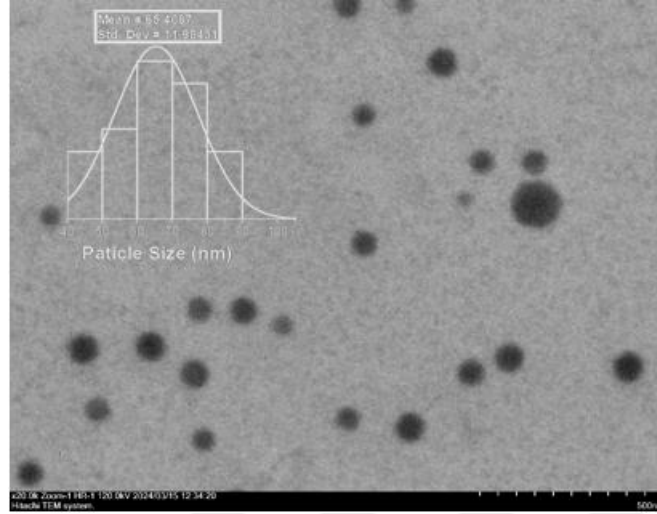
AzaBODIPY 1@F127'nin foto kararlılığının belirlemek amacıyla malzeme beyaz ışıkla etkileştirilmiş ve zamanla absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklikler kaydedilmiştir. Sonuçlar, AzaBODIPY 1@F127'nin absorpsiyon şiddetinde yalnızca %3,79 azalma olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 4.44). Bu veriler de AzaBODIPY 1@F127'nin foto kararlı bir yapıda olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.44. Beyaz ışık ile muamele edilen 1@F127 absorpsiyon spektrumunda oluşan değişiklikler.

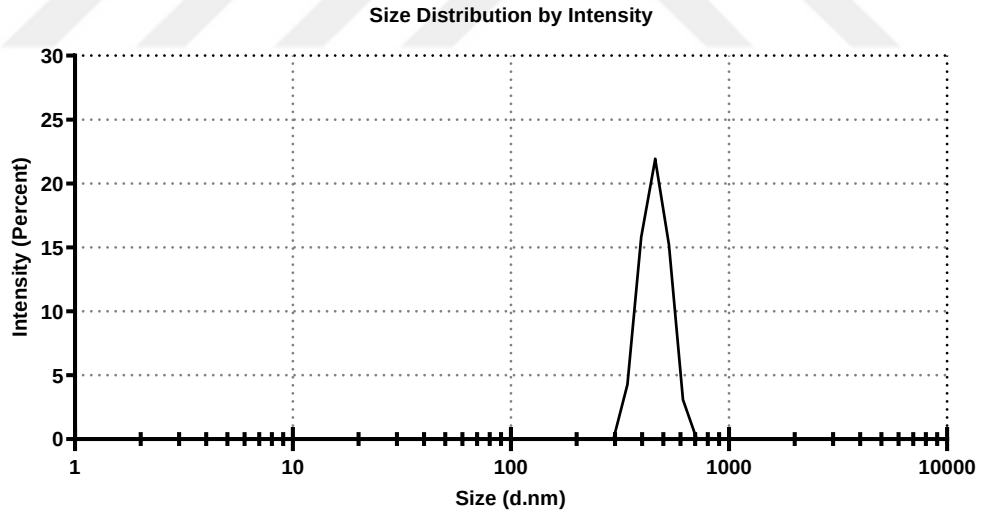
Nanomalzemenin AzaBODIPY 1@F127 morfolojisini belirlemek amacıyla TEM analizi yapılmıştır. TEM görüntüleri malzemenin tekdüze yuvarlak bir yapıya sahip

olduğunu ve ortalama parçacık boyutunun $65,40 \pm 11,98$ nm olduğunu göstermektedir (Şekil 4.45).

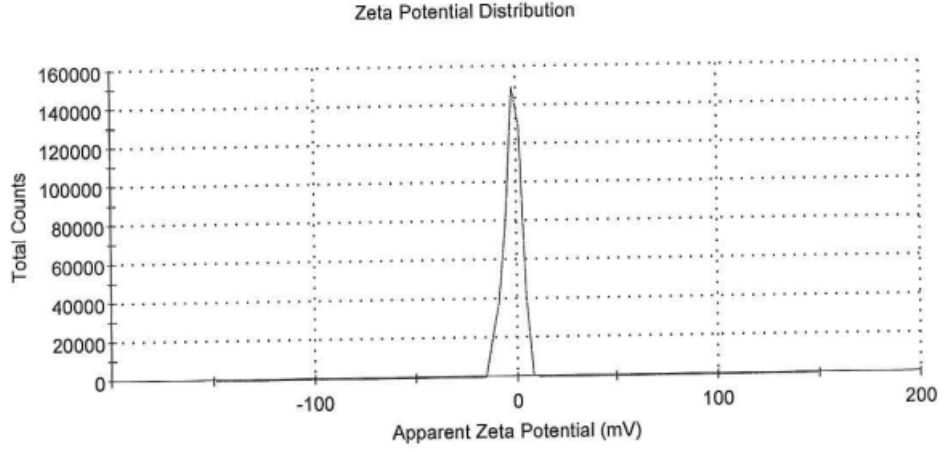


Şekil 4.45. AzaBODIPY 1@F127 nanoparçacıkların TEM görüntüleri.

DLS analizleri nanomalzemenin hidrodinamik çapının ortalama 460,3 nm civarında ve polidispersite indeksinin 0,541 olduğunu ortaya koymaktadır (Şekil 4.46). Ayrıca nanoparçacıkların zeta potansiyelleri -1.99 mV olarak ölçülmüştür (Şekil 4.47).

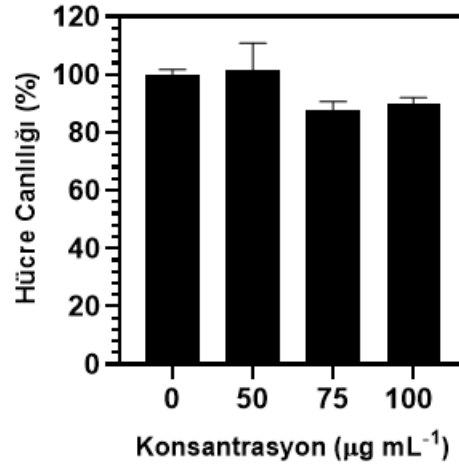


Şekil 4.46. AzaBODIPY 1@F127'nin parçacık boyutlarının dağılım profili.



Şekil 4.47. AzaBODIPY 1@F127'nin zeta potansiyel analizi.

AzaBODIPY 1@F127 'nin karanlık toksisite üzerinde yapılan araştırmalarda A549 akciğer kanser hücreleri kullanılmıştır. Hücreler çeşitli derişimlerde ($0.0-100.0 \mu\text{g mL}^{-1}$) 1@F127 ile inkübe edilmiştir. 1@F127'nin hücre canlılığı üzerindeki etkileri, MTT testi aracılığıyla değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, AzaBODIPY 1@F127'nin karanlık toksisite etki göstermediğini ve hücrelerin %87'den fazlasının canlı kaldığını göstermektedir (Şekil 4.48).



Şekil 4.48. A549 hücrelerinin, farklı derişimlerde ($0.0-100.0 \mu\text{g/mL}$) AzaBODIPY 1@F127 ile inkübe edilmesi sonucunda canlılık oranları.

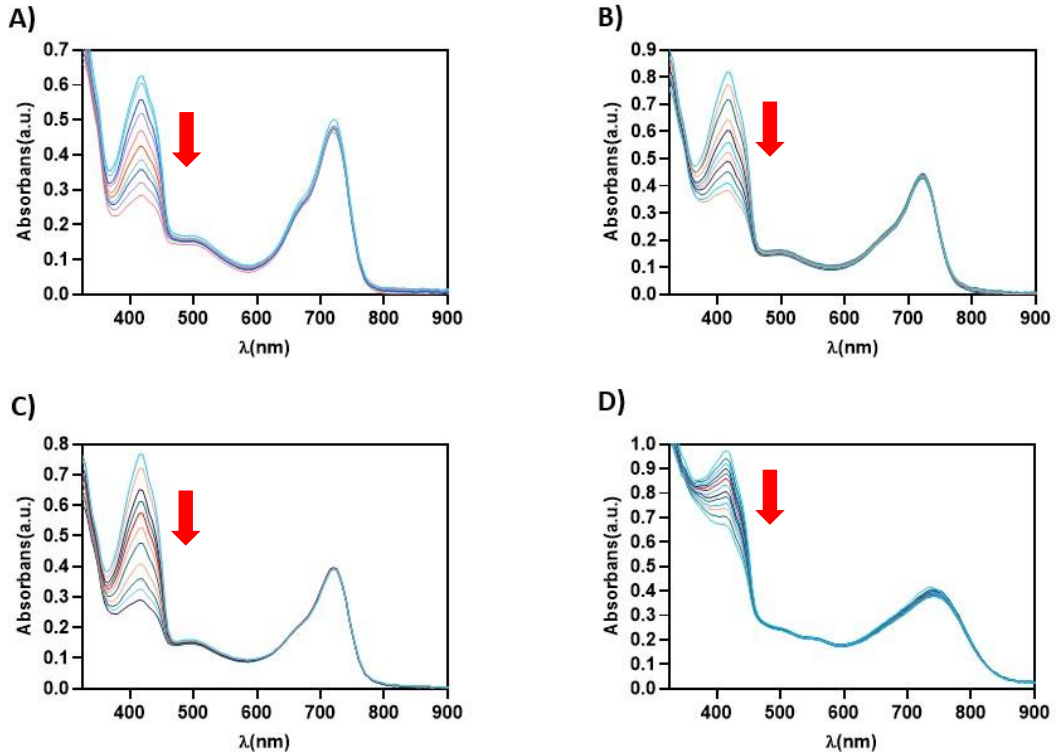
4.8 Fotodinamik Testler

FDT etkinliğini belirlemede en önemli faktör, $^1\text{O}_2$ üretimidir. Bu bağlamda, AzaBODIPY 1 ve AzaBODIPY 1@F127'nin $^1\text{O}_2$ üretim kapasitelerini değerlendirmek amacıyla, DPBF kullanılmıştır. DPBF, ortamda $^1\text{O}_2$ bulunduğunda tepkimeye girerek endoperoksit oluşturur. Oluşan endoperoksit, oda sıcaklığında

bozularak diketona dönüşür. Bu süreç, DPBF 'nin absorpsiyon spektrumunun izlenmesiyle takip edilebilir; çünkü $^1\text{O}_2$ üretildikçe DPBF 'nin konsantrasyonu ve dolayısıyla absorpsiyon şiddeti azalır. Bu değişim, DPBF'nin absorpsiyon spektrumunun ($\lambda_{\text{max}} = 410\text{-}420\text{ nm}$) ölçülmesiyle gözlemlenebilir.

4.8.1 AzaBODIPY 1 fotodinamik testler

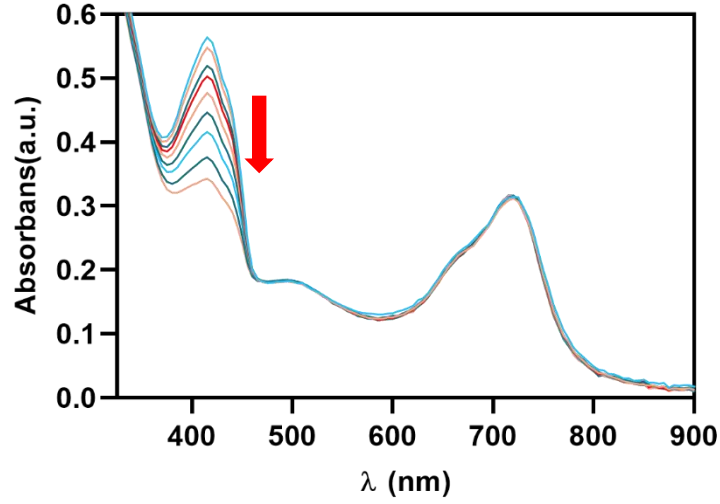
Sentez ve karakterizasyonu yapılan AzaBODIPY 1'in fotodinamik performansını belirlemek için DMSO içindeki çözeltisine karanlık koşullarda DPBF eklenmiştir. Ardından, bu çözeltinin çeşitli sürelerde kırmızı ışık ($\lambda \geq 630\text{ nm}$) altında tutulması sağlanmış ve absorpsiyon spektrumları kaydedilmiştir. Alınan veriler DPBF bileşiğinin absorpsiyon şiddetinin ($\lambda_{\text{max}} = 415\text{ nm}$) zaman içinde azaldığını ortaya koymuştur (Şekil 4.49 A). Veriler AzaBODIPY 1'in $^1\text{O}_2$ üretebildiğini, dolayısıyla beklenen fotodinamik etkinliği sağladığını kanıtlamıştır. AzaBODIPY 1'in $^1\text{O}_2$ verimi (Φ_Δ) literatürde yaygın olarak kullanılan metilen mavisi (Φ_Δ : 0.52) standardı kullanılarak hesaplanmış ve 0,51 olarak bulunmuştur. Hedef bileşik 1 asit (HCl, Şekil 4.49 B), PBS (Şekil 4.49 C) ve baz (NaOH, Şekil 4.49 D) gibi farklı pH seviyelerindeki stoklarda fotodinamik etkinlik gösterdiği belirlenmiştir.



Şekil 4.49. AzaBODIPY 1'in ($25,47 \mu\text{g mL}^{-1}$) DPBF ($19,60 \mu\text{g mL}^{-1}$) varlığında çeşitli ortamlar ve pH seviyelerinde fotodinamik etkinlikleri; 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), çözeltilerin ışınlanma süresi boyunca elde edilen absorpsiyon spektrumları.

4.8.2 AzaBODIPY 1@F127 fotodinamik testler

AzaBODIPY 1 Pluronic F127 ile etkileştirilerek nanoparçacık AzaBODIPY 1@F127 elde edilmiştir. Elde edilen AzaBODIPY 1@F127'nin fotodinamik aktivitesini değerlendirmek amacıyla, bu malzeme PBS tampon (%1 oranında CrEL içeren pH 7.4) çözeltisine karanlık bir ortamda çözülmüş DPBF eklenmiştir. Ardından çözelti kırmızı ışık ($\lambda \geq 630 \text{ nm}$) altında bırakılarak çeşitli zaman dilimlerinde absorpsiyon spektrumları ölçülmüştür. Alınan veriler, DPBF bileşiğinin absorpsiyon değerinde ($\lambda_{\text{max}}=415 \text{ nm}$) zamanla azalma olduğunu ortaya koymaktadır (Şekil 4.50). Sonuçlar AzaBODIPY 1@F127'nin $^1\text{O}_2$ üretebildiğini ve dolayısı ile arzu edildiği şekilde fotodinamik özellik gösterdiğini kanıtlamaktadır.



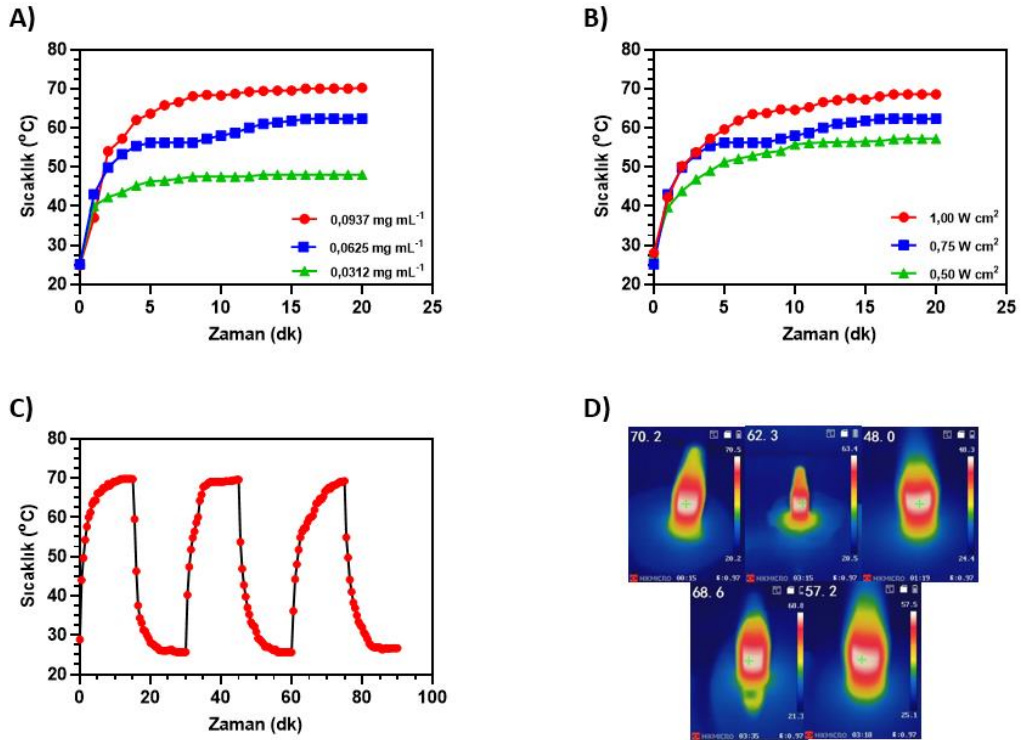
Şekil 4.50. AzaBODIPY 1@F127 ($245,75 \mu\text{g mL}^{-1}$), DPBF ($22,80 \mu\text{g mL}^{-1}$) ve PBS tampon (%1 oranında CrEL içeren pH 7.4) çözeltisinin ışınlama süresi boyunca kaydedilen absorpsiyon spektrumu.

4.9 Fotothermal Testler

Uyarılmış singlet halin enerjisi, ışığın soğurulması ile elde edilip (titreşimsel ve/ya diğer) ışımasız geçiş yolları aracılığıyla ısı enerjisine çevrilir. Eğer bu dönüşüm hızı, ısıнын dokularda yayılma hızını geçerse, ortamın sıcaklığı artar. Sıcaklık 41.5°C 'yi geçtiğinde tümör dokularına yönelik sitotoksik etkiler ortaya çıkar ve 43°C 'nin üzerindeki sıcaklıklar, vasküler yapıları bozarak tümör hücrelerinin ölümüne neden olur. Bu yöntem FTT olarak adlandırılır. FTT ajanları ışık enerjisini termal enerjiye çevirerek kanserli hücrelerin öldürülmesini sağlar. Fototerapide, FTT'nin düşük toksisite, yüksek seçicilik ve noninvazif karakteristikleri önemli avantajlar sunar. Ayrıca organik boyalar, biyoyumlulukları ve biyolojik bozuna bilirlilikleri sayesinde fototerapi uygulamalarında inorganik malzemelere göre daha çok tercih edilmektedir. NIR bölgede (700-2000 nm) aktifleştirilen fotoduyarlastırıcıların fotothermal yetenekleri de söz konusu olabilmektedir. Bir lazer, fotoduyarlastırıcı ajanın bulunduğu dokuya odaklandığında, fotonlar soğurulur ve fotonların enerjisi ısıya dönüştürülür. Sonuç olarak, doku sıcaklığı artar, bu da hücre ölümüne yol açar. NIR-I ışık 700 nm ile 1000 nm arasındaki bölgeye tekabül etmekte olup görüntüleme ve fototerapi için idealdir. Bu bilgiler ışığında elde edilen hedef bileşiğin fotothermal yeteneklerinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla FTT testleri yapılmıştır.

4.9.1 AzaBODIPY 1 fototermal testler

AzaBODIPY 1'in PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında fototermal testleri yapılmıştır. Fototermal testler için bileşiklerin farklı derişimlerde (0.0312-0,0937 mg mL⁻¹) stokları hazırlanarak 808 nm dalga boyundaki farklı lazer (0.5-1.0 W cm⁻²) ışınlarına maruz bırakılmıştır. Işınlanma sürecinde ortam ısı değışimleri, anlık termal kamera (HIK MICRO E1L) ile görüntülenmiş ve Şekil 4.51'de gösterilmiştir.



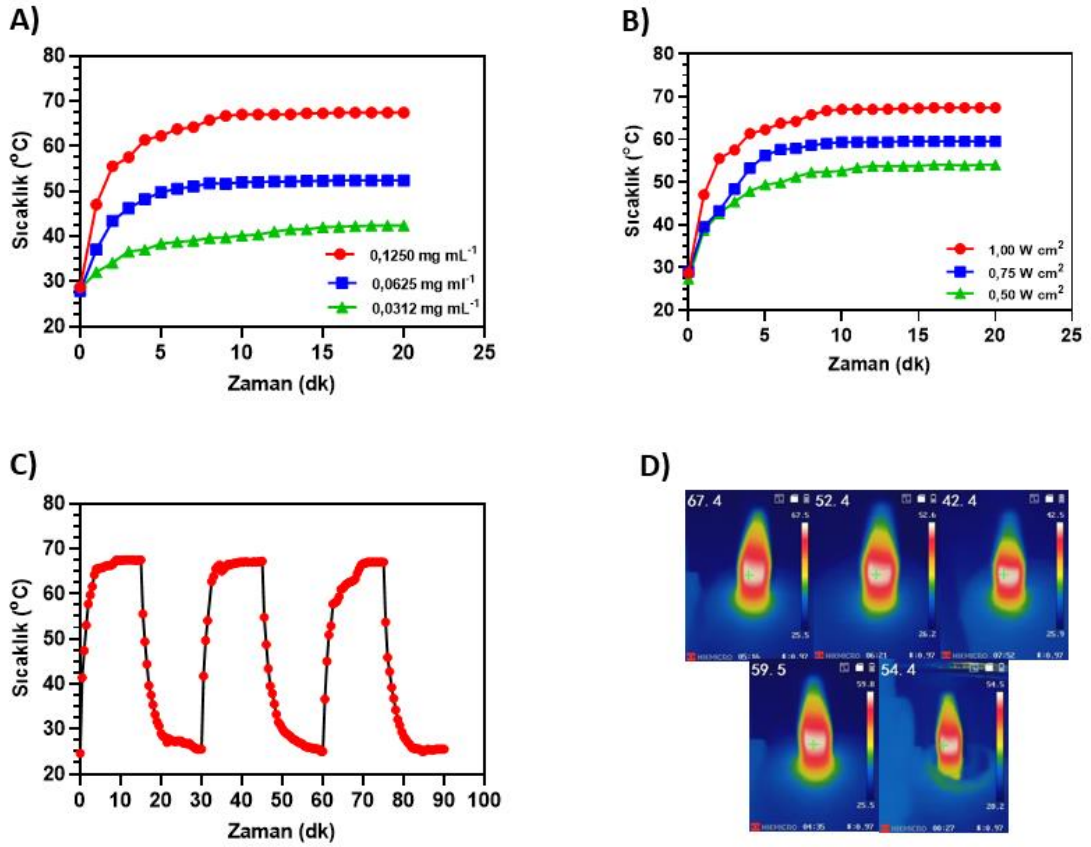
Şekil 4.51. A) AzaBODIPY 1'in (0.0312-0,0937 mg mL⁻¹) PBS tampon (%1 DMSO, pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer (0.75 W cm⁻²) ile ışınlanma sürecinde gözlemlenen ısı farklılıkları, **B)** AzaBODIPY 1'in (0.0625 mg mL⁻¹) PBS tampon (%1 DMSO, pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer (0.5-1.0 W cm⁻²) ile ışınlanma sürecinde gözlemlenen ısı farklılıkları, **C)** AzaBODIPY 1'in (0.0625 mg mL⁻¹) PBS tampon (%1 DMSO, pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer (1.0 W cm⁻²) ile kaydedilen ısınma-soğuma geçişleri, **D)** AzaBODIPY 1'in A ve B'de verilen sonuçlarının termal kamera fotoğrafları.

Yapılan testler, AzaBODIPY 1'in derişimi (0.0312-0,0937 mg mL⁻¹) ile doğrusal bir şekilde ortam ısısının 5 dakika gibi oldukça kısa bir sürede 46 °C ile 63 °C'ye kadar yükseldiğini göstermiştir. (Şekil 4.51 A). Aynı koşullarda yapılan kontrol deneylerinde, AzaBODIPY 1'in bulunmadığı (0.0 mg mL⁻¹) durumlarda ısının 27 °C'nin üstüne çıkmadığı gözlemlenmiştir. Bu veriler AzaBODIPY 1'in PBS tampon

(%1 DMSO, pH 7.4) çözeltisinde fototermal performans sergilediğini kanıtlamıştır. Sabit derişimde ($0.0625 \text{ mg mL}^{-1}$) madde kullanılarak yapılan testlerde, ortam ısısının lazer gücü ($0.5\text{-}1.0 \text{ W cm}^{-2}$) ile doğrusal olarak yükseldiği belirlenmiştir (Şekil 4.51 **B**). Ardından AzaBODIPY **1**'in PBS (%1 DMSO, pH 7.4) ortamında fototermal kararlılığına bakılmıştır. Madde miktarı ($0.0625 \text{ mg mL}^{-1}$) ve lazer gücü (1.0 W cm^{-2}) sabit tutularak gerçekleştirilen fototermal testlerden elde edilen ısınma-soğuma geçişleri AzaBODIPY **1**'in kararlı bir yapıya sahip olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 4.51 **C**).

4.9.2 AzaBODIPY 1@F127 fototermal testler

AzaBODIPY **1@F127**'nin fototermal özellikleri incelenmiştir. Fototermal testler için malzemenin değişik konsantrasyonlarda ($0.0312\text{-}0.01250 \text{ mg mL}^{-1}$) stokları hazırlanmış ve 808 nm dalga boyundaki lazer gücü ile ışınlanmıştır. Işınlama sürecinde ortamın ısı değişimleri anlık termal kamera (HIK MICRO E1L) ile görüntülenmiş ve Şekil 4.52'de gösterilmiştir.

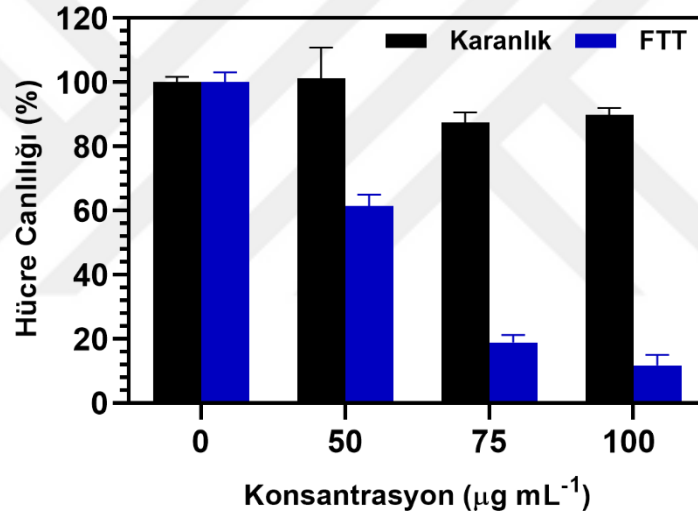


Şekil 4.52. A) AzaBODIPY 1@F127 (0.0312-0.1250 mg mL⁻¹) PBS tampon (pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer (1.0 W cm⁻²) ile ışınlama sürecinde oluşan ısı farklılıkları, **B)** AzaBODIPY 1@F127 (0.125 mg mL⁻¹) PBS tampon (pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer (0.5-1.0 W cm⁻²) ile ışınlama sürecinde oluşan ısı farklılıkları, **C)** AzaBODIPY 1@F127 (0.125 mg mL⁻¹) PBS tampon (pH 7.4) çözeltisinde 808 nm dalga boyundaki lazer (1.0 W cm⁻²) ile fototermal testlerinden oluşan ısınma-soğuma geçişleri, **D)** AzaBODIPY 1@F127'nin A ve B'de verilen sonuçlarının termal kamera fotoğrafları.

Yapılan testler AzaBODIPY 1@F127'nin derişimi (0.0312-0.1250 mg mL⁻¹) ile doğrusal bir şekilde ortam ısısının 42,4 °C ile 67,4 °C'ye kadar yükselebildiğini göstermiştir (Şekil 4.52 A). Bu veriler AzaBODIPY 1@F127'nin PBS tampon çözeltisinde fototermal özellik gösterdiğini kanıtlamaktadır. Sabit madde (0.125 mg mL⁻¹) miktarı alınarak yapılan testlerde ortamın ısısının lazer gücüne (0.5-1.0 W cm⁻²) bağlı olarak yükseldiği kaydedilmiştir (Şekil 4.52 B), daha sonra AzaBODIPY 1@F127'nin fototermal kararlılığına bakılmıştır. Madde miktarı (0.125 mg mL⁻¹) ve lazer gücü (1.0 W cm⁻²) sabit tutularak gerçekleştirilen fototermal testler sonucunda oluşan ısınma-soğuma geçişleri AzaBODIPY 1@F127'nin kararlı bir yapıda olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 4.52 C).

4.10 AzaBODIPY 1@F127 ile *In Vitro* FDT ve FTT Testleri

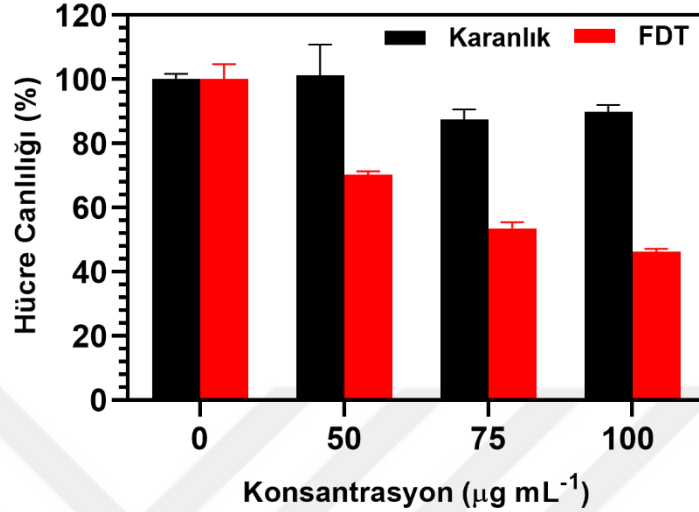
AzaBODIPY 1@F127 ile *in vitro* FDT ve FTT testleri yapılmıştır. A549 akciğer kanser hücreleri ile inkübe edilen 1@F127 (0.0-100 $\mu\text{g mL}^{-1}$) stokları, 808 nm dalga boyunda lazer (1.0 W cm^{-2}) ışığına tabi tutulmuştur (Şekil 4.53, mavi barlar). Buna karşılık, kontrol grupları (Şekil 4.53, siyah barlar) lazer uygulanmadan karanlık ortamda muhafaza edilmiştir. Nanomalzeme 1@F127'nin fototermal etkinliği, test ve kontrol gruplarındaki (Şekil 4.53, mavi ve siyah barlar) farkların MTT testi ile analiz edilmesi sonucunda belirlenmiştir. Elde edilen hücre canlılık verileri aşağıda sunulmuştur (Şekil 4.53). 1@F127 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonda hücre canlılığını %89 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, nanomalzeme 1@F127'nin etkili bir FTT ajanı olduğunu göstermiştir.



Şekil 4.53. AzaBODIPY 1@F127 ile A549 hücre hattı üzerinde yapılan *in vitro* FTT testlerinden meydana gelen hücre canlılık sonuçları.

AzaBODIPY 1@F127 ile *in vitro* FDT testleri de ayrıca yapılmıştır. A549 akciğer kanser hücreleri ile inkübe edilen 1@F127 (0.0-100 $\mu\text{g mL}^{-1}$) kırmızı ışıkla aydınlatılması (Şekil 4.54, kırmızı barlar) neticesinde fotodinamik göstermiştir. Öte yandan kontrol grupları ise kırmızı ışıkla aydınlatılmaksızın karanlıkta bırakılmış (Şekil 4.54, siyah barlar) ve nanomalzemenin 1@F127 inaktif kalması sağlanmıştır. Nanomalzemenin 1@F127 fotodinamik etkinliği uygulama ve kontrol grupları (Şekil 4.54, kırmızı ve siyah barlar) arasındaki farkların MTT testleri ile incelenmesi sonucunda belirlenmiştir. Sonuçlar Şekil 4.54'de gösterilmiştir. Nanomalzemenin

1@F127 konsantrasyonunun fotodinamik özellikleri üzerinde kademeli bir artış gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, bu nanomalzemenin **1@F127** 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ seviyesinde hücre canlılığını %54 oranında azalttığı gözlemlenmiştir.



Şekil 4.54. AzaBODIPY **1@F127** ile A549 hücre hattı üzerinde yapılan *in vitro* FDT testlerinden meydana gelen hücre canlılık sonuçları.

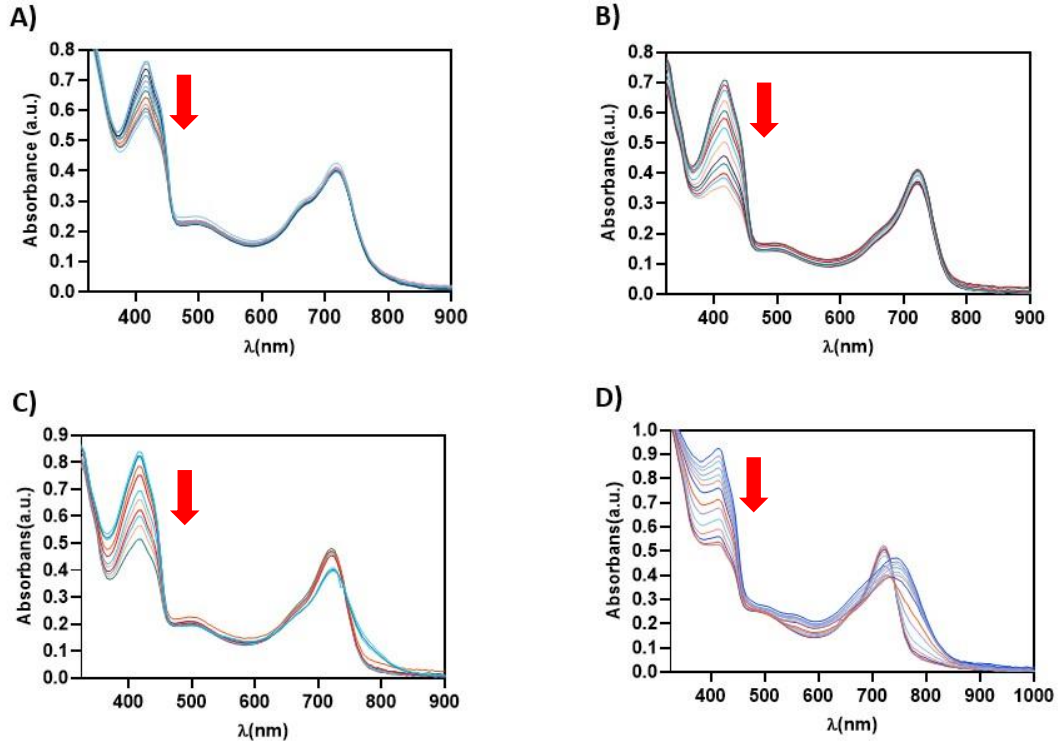
4.11 Sonodinamik Testler

AzaBODIPY **1** ve AzaBODIPY **1@F127**'nin SDT üzerindeki etkileri araştırılmıştır. SDT, düşük yoğunluklu ultrases dalgalarının, SD ile etkileşimi sonucunda meydana gelen sonokimyasal tepkimelerin, lokal olarak sitotoksosite oluşturmaya dayanır. Ultrasesin yol açtığı mekanik stres ve ROT'un hücreler üzerindeki toksik etkileri, SDT'nin etki mekanizmasında önemli bir rol oynar.

4.11.1 AzaBODIPY **1** sonodinamik testler

AzaBODIPY **1**'in sonodinamik etkinliği çeşitli ortamlarda test edilmiştir. Yapılan testlerde DPBF bileşiğine ait absorpsiyon şiddetinin ($\lambda_{\text{max}}=415 \text{ nm}$) zamanla azaldığı görülmüştür (Şekil 4.55 A). Alınan veriler AzaBODIPY **1**'in ROT üretebildiğini, dolayısı ile arzu edildiği şekilde sonodinamik özellik gösterdiğini kanıtlamaktadır. AzaBODIPY **1**'in sonodinamik etkinliğinin pH'ya bağlı değişimini karşılaştırmak için HCl, PBS ve NaOH varlığında bu bileşiklerin çözeltisine karanlık ortamda DPBF ilave edilmiştir. AzaBODIPY **1**'in ROT verimi (Φ_{Δ}) literatürde yaygın olarak kullanılan metilen mavisi (Φ_{Δ} : 0.52) standardı kullanılarak hesaplanmış ve 0,81 olarak bulunmuştur. AzaBODIPY **1**'in asit (HCl, Şekil 4.55 B), PBS (Şekil 4.55 C)

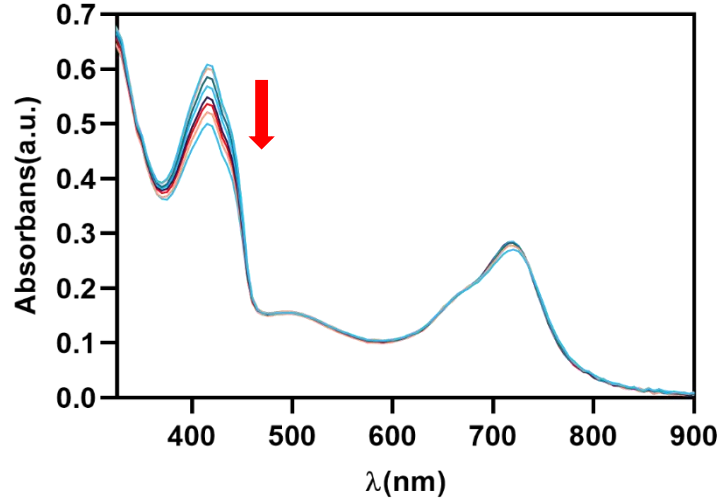
ve baz (NaOH, Şekil 4.55 **D**) gibi farklı pH seviyelerine sahip stoklarda da sonodinamik etkinlik sergilediği belirlenmiştir.



Şekil 4.55. AzaBODIPY **1** bileşiğinin ($31,34 \mu\text{g mL}^{-1}$) DPBF ($29,12 \mu\text{g mL}^{-1}$) ile çeşitli ortam ve pH seviyelerine sahip stoklarda sonodinamik etkinlikleri; **A)** PBS (%1 oranında CrEL içeren pH 7.4), **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), stoklarının ultrases dalgaları ile tepkimesi sonucunda kaydedilen absorpsiyon spektrumları.

4.11.2 AzaBODIPY 1@F127 sonodinamik testler

AzaBODIPY **1@F127**'nin sonodinamik performansını incelemek için bileşiğin PBS tampon (pH 7,4) stoğuna karanlık ortamda DPBF eklenmiştir. Ardından ultrases dalgalarına maruz bırakılan stoğun absorpsiyon spektrumları, belirli sürelerde ölçülmüştür. Sonuçlar, DPBF bileşiğinin absorpsiyon şiddetinin ($\lambda_{\text{max}} = 415 \text{ nm}$) zamanla azaldığını göstermiştir (Şekil 4.56). Alınan veriler, AzaBODIPY **1@F127**'nin ROT üretebildiğini ve sonodinamik performans sergilediğini doğrulamaktadır.



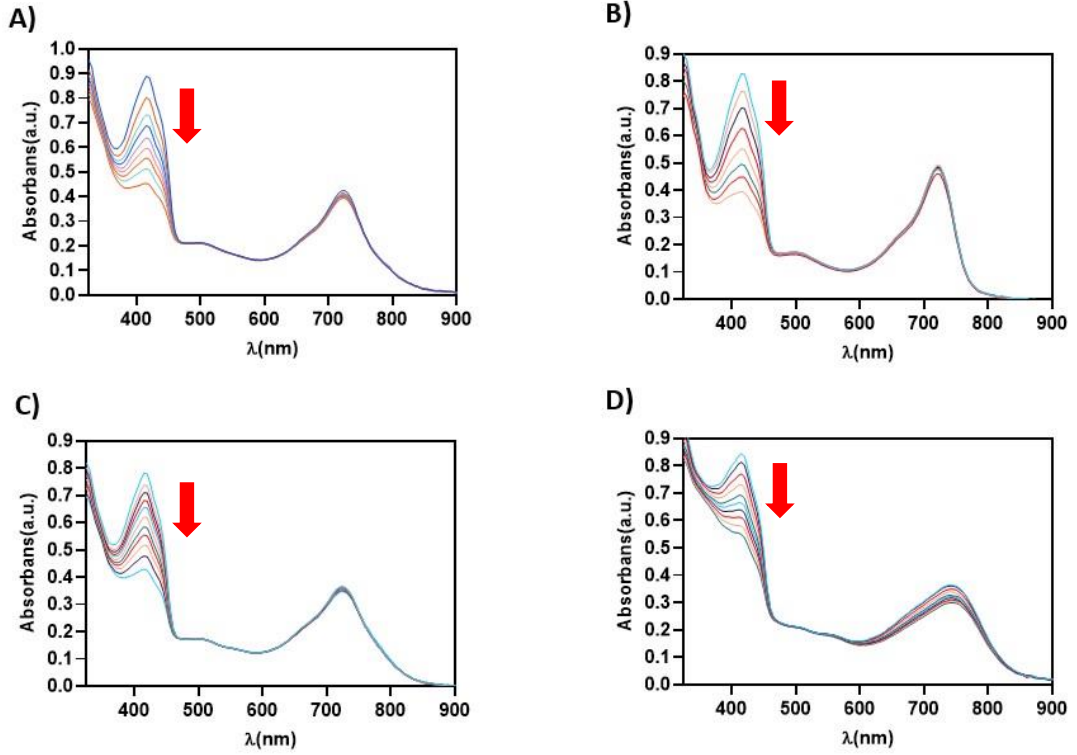
Şekil 4.56. AzaBODIPY 1@F127 (0.246 mg mL^{-1}) ve DPBF ($19,60 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) PBS tampon (%1 oranında CrEL içeren pH 7.4), çözeltisinin ultrases dalgalarıyla etkileşimi sırasında elde edilen absorpsiyon spektrumu.

4.12 Sonofotodinamik Testler

SDT testlerinden elde edilen pozitif bulgular AzaBODIPY 1'in sonofotodinamik testlerde de etkili olma potansiyelini işaret etmektedir. SFDT ışık ve ultrases dalgaları birlikte kullanılmaktadır (Sadanala vd., 2014). SFDT, kanser hücrelerine mekanik, sonokimyasal ve fotokimyasal etkiler uygulayarak terapi etkinliğini önemli ölçüde artırma potansiyeline sahiptir.

4.12.1 AzaBODIPY 1 sonofotodinamik testler

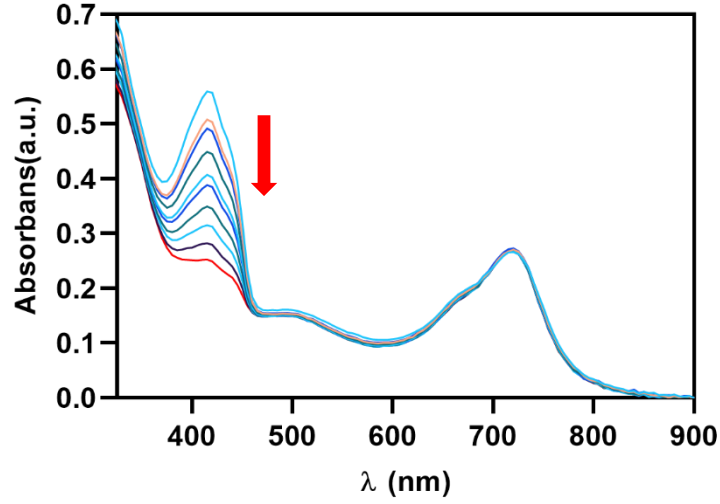
AzaBODIPY 1'in sonofotodinamik aktivitesini incelemek amacıyla, bileşiğin DMSO stoğuna karanlık bir ortamda DPBF eklenmiştir. Sonrasında, hazırlanan stok kırmızı ışığa (630 nm) ve ultrases dalgalarına eşzamanlı olarak maruz bırakılması sağlanmıştır. Bu işlemin ardından, farklı zaman aralıklarında çözeltinin absorpsiyon spektrumları ölçülmüştür. Ölçümler DPBF bileşiğine ait absorpsiyon şiddetinin ($\lambda_{\text{max}} = 415 \text{ nm}$) zamana bağlı olarak azaldığını göstermiştir (Şekil 4.57 A). Veriler AzaBODIPY 1'in ROT üretebildiğini, dolayısı ile arzu edildiği şekilde sonofotodinamik özellik gösterdiğini kanıtlamaktadır. AzaBODIPY 1'in asit (HCl, Şekil 4.57 B), PBS (Şekil 4.57 C) ve baz (NaOH, Şekil 4.57 D) gibi farklı pH seviyelerinde de sonofotodinamik etkinlik sergilediği belirlenmiştir.



Şekil 4.57. AzaBODIPY **1** bileşiğinin ($27,69 \mu\text{g mL}^{-1}$) DPBF ($18,98 \mu\text{g mL}^{-1}$) ile farklı ortam ve pH seviyelerine sahip stoklarda sonofotodinamik 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), stoklarının kırmızı ışık ve ultrases dalgalarıyla eşzamanlı ışınlanması kaydedilen absorbsiyon spektrumları.

4.12.2 AzaBODIPY 1@F127 ile sonofotodinamik testler

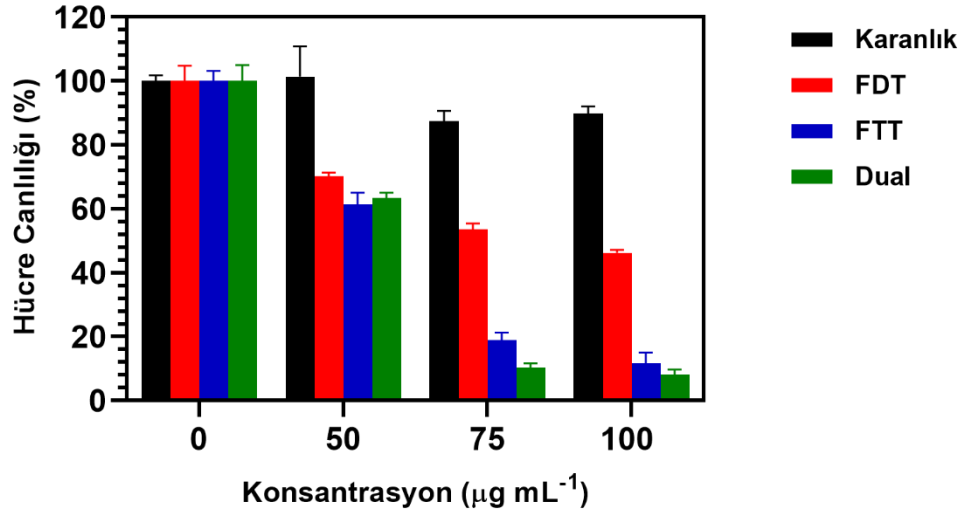
AzaBODIPY **1**'in sonofotodinamik etkinlik yaptığı kanıtlandıktan sonra AzaBODIPY **1@F127**'nin sonofotodinamik etkinliği test edilmiştir. AzaBODIPY **1@F127**'nin PBS tampon (pH:7,4) stoğuna karanlık ortamda DPBF eklenmiştir. Ardından çözelti aynı anda kırmızı ışığa (630 nm) ve ultrases dalgalarına bırakılmıştır. Bu süreç boyunca, absorbsiyon spektrumlarındaki değişimler çeşitli zaman dilimlerinde kaydedilmiştir. Değişimler, DPBF bileşiğinin ($\lambda_{\text{max}}=415 \text{ nm}$) zamanla absorbsiyon şiddetinde bir azalma yaşandığını göstermektedir (Şekil 4.58). Alınan sonuçlar AzaBODIPY **1@F127**'nin $^1\text{O}_2$ oluşturabildiğini ve arzu edildiği şekilde sonofotodinamik özellik gösterdiğini kanıtlamaktadır.



Şekil 4.58. AzaBODIPY **1@F127** (0.246 mg mL^{-1}), DPBF ($22,80 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) çözeltisinin (%1 oranında CrEL içeren PBS, pH 7.4) kırmızı ışık (630 nm) ve ultrases dalgalarıyla eş zamanlı ışınlanması süresince kaydedilen absorpsiyon spektrumları.

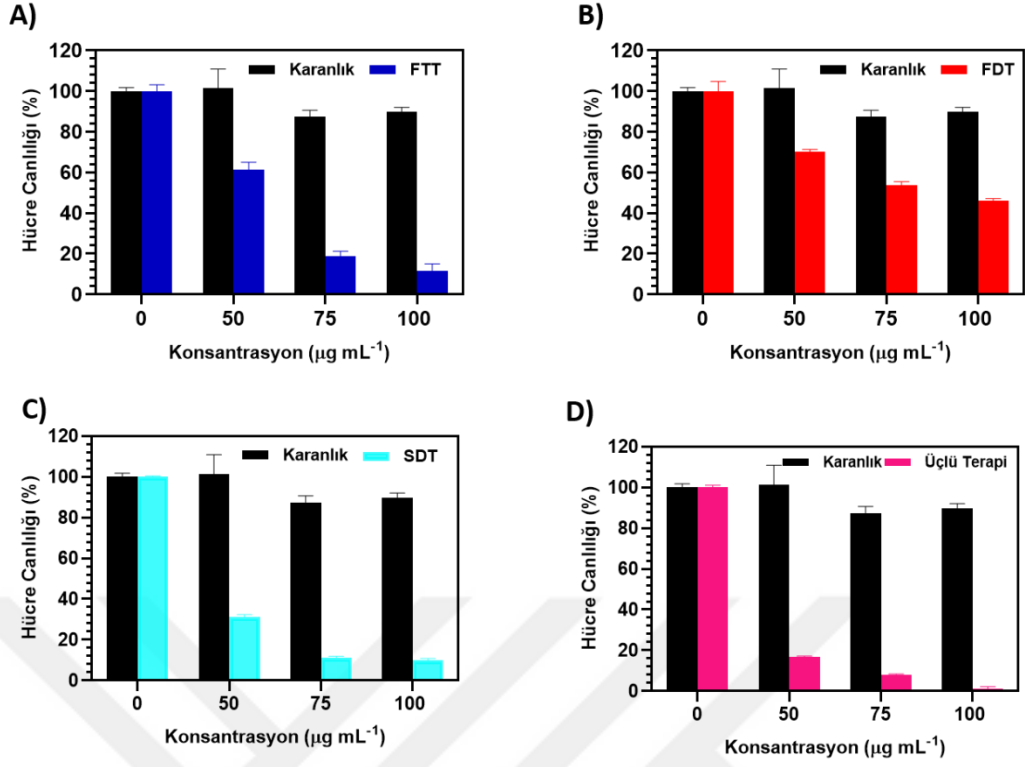
4.13 AzaBODIPY **1@F127** ile Multi Terapi Testleri

AzaBODIPY **1@F127** ile de *in vitro* dual fototerapi (FDT ve FTT) testleri yapılmıştır. Bu amaçla malzemeler A549 akciğer kanser hücreleri ile inkübe edilen farklı miktarlardaki **1@F127** ($0.0\text{-}100 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) kırmızı ışıkla aydınlatılması ve 808 nm lazer (1.0 W cm^{-2}) ile (Şekil 4.59, mavi barlar) ışınlama neticesinde aktive olarak dual fototerapi özellik göstereceği varsayılmıştır. Öte yandan kontrol grupları ise kırmızı ışıkla ve 808 nm lazer ile aydınlatılmaksızın karanlıkta bırakılmış (Şekil 4.59, siyah barlar) ve inaktif kalması sağlanmıştır. **1@F127** dual fototerapi etkinliğinin uygulama ve kontrol grupları (Şekil 4.59 yeşil barlar) arasındaki farklılıklar MTT testleri ile değerlendirilmiştir. Bu testlerin sonuçları Şekil 4.59’da verilmiştir. **1@F127** konsantrasyona bağlı olarak sinerjik fototerapi özelliklerinin artış gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle, **1@F127** $100 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonda hücre canlılığında %92 ’ye varan bir azalma sağladığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular **1@F127** etkin bir sinerjik fototerapi ajanı olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 4.59. AzaBODIPY **1@F127** ($0.0\text{-}100 \mu\text{g mL}^{-1}$) ile A549 hücre hattı üzerinde yapılan *in vitro* dual (FDT, FTT ve FDT+FTT) terapi testlerinden meydana gelen hücre canlılık sonuçları.

AzaBODIPY **1@F127**'nin *in vitro* üçlü terapi (FDT, FTT ve SDT) testleri yapılmıştır. Bu amaçla **1@F127** ($0.0\text{-}100 \mu\text{g mL}^{-1}$) ile inkübe edilen A549 akciğer kanser hücreleri kırmızı ışığa, 808 nm dalga boyundaki lazer ışınına (1.0 W cm^{-2}) ve ultrases dalgalarına tabi tutulmuştur (Şekil 4.60 **D**). Üçlü terapinin etkinliği, uygulama ve kontrol grupları arasındaki farklar MTT testleri ile değerlendirilmiştir. Bulgular Şekil 4.60'da gösterilmiştir. Nanomalzemenin $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonda hücre canlılığında %98'e varan bir azalma sağladığı gözlemlenmiştir. Bu bulgular **1@F127**'nin etkin bir multiterapi ajanı olduğunu kanıtlamaktadır.



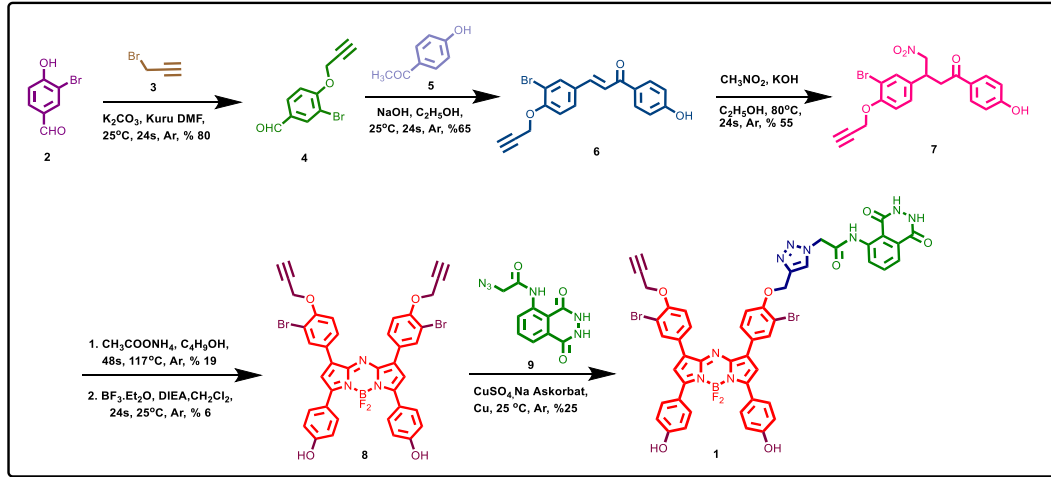
Şekil 4.60. AzaBODIPY 1@F127 ($0.0-100 \mu\text{g mL}^{-1}$) ile A549 hücre hattı üzerinde yapılan *in vitro* **A)** FTT, **B)** FDT, **C)** SDT ve **D)** üçlü terapi (FDT+SDT+FTT) testlerinden meydana gelen hücre canlılık sonuçları.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

NIR bölgesindeki yüksek doku ışık geçirgenliği sağlayabilen organik boyalar, özellikle ftalosiyanın, siyanin, BODIPY türevleri ve AzaBODIPY gibi yapılar, FDT ve FTT uygulamalarında öne çıkmaktadır. Bu boyalar arasında, AzaBODIPY türevleri sentez ve türevlenme kolaylığı, yüksek molar soğurma katsayısı ve yüksek parlaklık özellikleri ile belirgin avantajlar sunmaktadır. AzaBODIPY boyaları ayrıca, yüksek fizyolojik ve foto kararlılık sergileyerek uzun süreli ve güvenli kullanım için uygun bir seçenek oluşturur.

NIR bölgesinde etkin soğurma kapasitesi, derin dokulardaki tümörlere penetrasyonu kolaylaştırır. AzaBODIPY'nin yüksek kuantum ve fototermal dönüşüm verimliliği, daha fazla ROT üretimine ve etkili sıcaklık artışına imkân tanıyarak FDT ve FTT'nin etkinliğini artırır. Bu özellikler, AzaBODIPY'yi kanser tedavisinde etkili ve güvenli bir ajan olarak ön plana çıkarmaktadır.

Bu tez çalışmasında, kemilüminojenik teranostiklere erişim sağlayabilecek jenerik bir platformun rasyonel tasarımı yapılmıştır. Tasarımda kimyasal ışımaya ünitesi **9** ile NIR bölgede etkin bir şekilde soğurma/emisyon, FDT ve FTT yapabilen AzaBODIPY **8** rasyonel bir tasarımla bütünleştirilerek AzaBODIPY **1** yapısı tasarlanmıştır. AzaBODIPY **1** için sentez şeması Şekil 5.1'de verilmiştir.

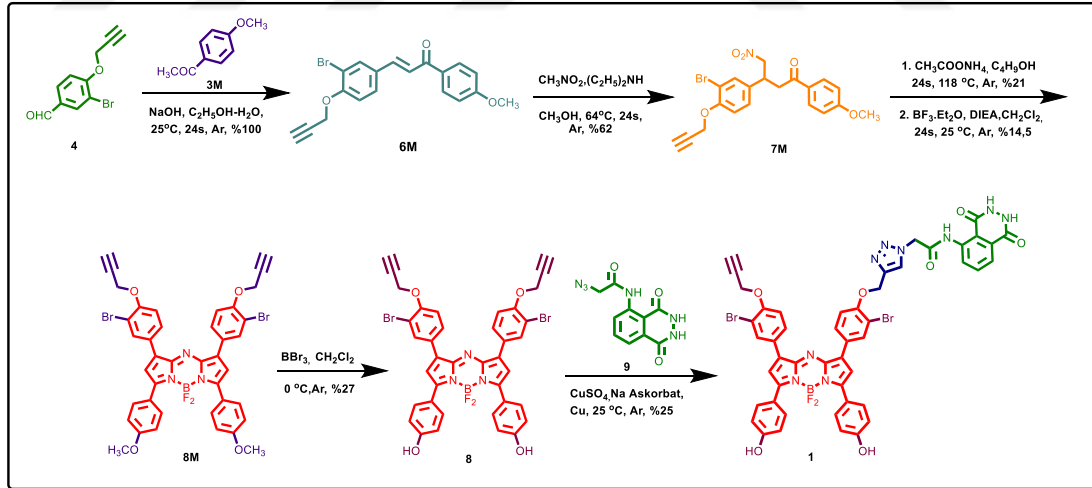


Şekil 5.1. AzaBODIPY **1**'in genel sentez şeması.

AzaBODIPY **1** bileşiği 5 kademede sentezlenmiştir ve ilk olarak 3-Bromo-4-Hidroksibenzaldehit (**2**) K₂CO₃ varlığında kuru DMF içerisinde propargil bromür (**3**) ile inert ortamda tepkimeye sokularak 24 saat sonra oda sıcaklığında bileşik **4** elde

edilmiştir. Sonraki adımda 4-hidroksiasetofenon (**5**) NaOH varlığında etanol içerisinde yarım saat Argon gazından geçirilip reaksiyona bileşik **4** eklenmiştir. 24 saat sonunda bileşik **6** elde edilmiştir. Bileşik **6** etanol içerisinde KOH ile tepkimeye sokulduktan sonra reaksiyona nitrometan ilave edilerek 80°C’de geri soğutucu altında kaynatıldı ve bileşik **7** elde edildi. Bileşik **7** ilk aşamada amonyum asetat ile bütanol içerisinde reaksiyona sokulmuş ve azadipirometen elde edilmiştir. Ardından kuru diklorometan içerisinde kuru DIEA ve BF₃OEt₂ ile muamele edilmesi sonucunda AzaBODIPY **8** sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektrometresi ile doğrulanmıştır.

Yapılan ayrıntılı incelemeler sonucunda, AzaBODIPY **8** sentezinin veriminin beklenenden çok daha düşük olduğu tespit edilmiştir (verim %6). AzaBODIPY **8** sentezindeki verimlerin çözünürlük sorunları nedeniyle oldukça düşük olduğu belirlenmiştir. Bu problemleri gidermek amacıyla, Şekil 5.2’de belirtilen beş aşamalı bir sentez yolağı geliştirilmiş ve bu tasarım doğrultusunda çalışmalar yapılmıştır. Bu yeni yolla, sentezin başlangıç aşamasında fenolik -OH gruplarının yerine -OCH₃ süstituentleri kullanılması ve nihai aşamada bu süstituentlerin hidroksil gruplarına dönüştürülmesi planlanmıştır.



Şekil 5.2. AzaBODIPY **8M**’nin genel sentez şeması.

AzaBODIPY **1** sentezi için 5 kademelik sentez yolağında ilk adım olarak 4-metoksiasetofenon (**3M**) etanol çözücüsü ile NaOH varlığında reaksiyona sokulup bileşik **4** eklenerek oda sıcaklığında, 24 saat süren tepkime sonucunda bileşik **6M** elde edilmiştir. **6M** metanol içerisinde dietilamin ve nitrometan ile 64°C’de geri soğutucu altında etkileştirilerek bileşik **7M** elde edildi. Bileşik **7M** ilk aşamada

amonyum asetat ile bütanol içerisinde tepkimeye sokularak azadipirometen elde edilmiştir. İkinci aşamada kuru diklorometan içerisinde, inert atmosfer altında azadipirometen, kuru DIEA ve BF_3OEt_2 ile muamele edilerek AzaBODIPY **8M** sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektrometresi ile karakterize edildikten sonra metoksi gruplarının yapıdan uzaklaştırılması ve hidroksi gruplarına dönüştürülmesi amacıyla **8M**, BBr_3 ile etkileştirilerek AzaBODIPY **8** elde edilmiştir. Son kademedede ise AzaBODIPY **8** ile **9** DMSO ile çözündürülerek inert atmosfer altında reaksiyona CuSO_4 ve sodyum askorbat eklenerek klik tepkimesine tabi tutulup hedef bileşik **1** sentezlenmiştir. AzaBODIPY **1**'in fotofiziksel özelliklerine bakıldığında yakın kızıl ötesi bölgede güçlü soğurma/emisyon yaptığı ve yüksek foto kararlılık sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca AzaBODIPY **1**'in içermiş olduğu dihidroftalazindion üniteleri nedeniyle ROT'a karşı seçicilik gösterip göstermediğini ve ROT belirteci olarak kullanılma potansiyelini değerlendirmek amacıyla kemilüminesans testi gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar **1**'in $\text{HO}\cdot$ ile kimyasal ışıma yaptığını ve ROT belirteci olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir.

AzaBODIPY **1**, amfifilik polimer Puluronic F127 ile kapsüllenerek AzaBODIPY **1@F127** nano parçacıkları elde edilmiştir. Elde edilen nanomalzeme, soğurma spektrumu, zeta potansiyeli, DLS ve TEM analizleri ile karakterize edilmiştir.

Hedef nanomalzeme AzaBODIPY **1** ve AzaBODIPY **8**, AzaBODIPY **8M**, AzaBODIPY **1@F127**'nin soğurma ve emisyon spektrumlarının fototerapötik pencere aralığında (650-800 nm) olduğu görülmüştür. Bununla birlikte AzaBODIPY **1**'in fotodinamik etkinlikleri DMSO, DMSO + HCl (12M), DMSO + PBS (pH:7,4) ve DMSO + NaOH (0,05 M) ortamlarında incelenmiş ve AzaBODIPY **1**'in bu ortamlarda fotodinamik özellik gösterdiği belirlenmiştir.

Sentezlenen AzaBODIPY **1** ve AzaBODIPY **1@F127** 808 nm lazerle uyarılmış ve sıcaklık artışları termal kamera ile kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre sıcaklığın 25-27°C'den 70.2-67.4°C'ye kadar yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu veriler, sentezlenen malzemelerin etkin bir FTT ajanı olabileceğine işaret etmektedir.

Hedef bileşik **1** ve **1@F127**'nin SDT ve SFDT testleri yapılmıştır. Yapılan incelemeler sonucunda malzemelerin SDT ve SFDT potansiyellerinin yüksek olduğu

belirlenmiştir. Bu bulgular, söz konusu malzemelerin ilgili terapötik alanlarda etkin bir şekilde kullanılabileceklerini ortaya koymaktadır.

AzaBODIPY **1@F127**'nin karanlık toksisitesini incelemek için A549 akciğer kanser hücre hattı kullanılmıştır. Çeşitli konsantrasyonlarda AzaBODIPY **1@F127** ile inkübe edilen hücrelerin hücre canlılığı MTT testi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, AzaBODIPY **1@F127**'nin karanlık toksisitesinin düşük olduğunu ve hücrelerin %87'den fazlasının canlı kaldığını ortaya koymuştur.

AzaBODIPY **1** bileşiğinden türetilen AzaBODIPY **1@F127**, FDT, FTT, SDT ve SFDT gibi dört farklı terapi modalitesini gerçekleştirme yeteneğine sahiptir. Ayrıca, bu malzeme, bu terapilerin ikili ve/veya üçlü kombinasyonlarını, örneğin FDT+FTT+SDT, eşzamanlı olarak uygulayabilme kapasitesine de sahiptir. AzaBODIPY **1@F127** *in vitro* testlerinde; fototermal testinde $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ madde miktarı ile hücre canlılığının %89, oranında azaldığı, fotodinamik testinde %54 oranında azaldığı ve sonodinamik testinde %91 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, her bir terapötik yöntemin tek başına yüksek oranda hücre ölümüne yol açtığını göstermektedir. Ayrıca, AzaBODIPY **1@F127**'nin üçlü terapi uygulaması (FDT+FTT+SDT) $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ derişimde hücre canlılığını %98 oranında düşürebilmiştir. Bu durum, üçlü terapinin, tekli terapilere kıyasla daha etkili bir hücre ölümü sağladığını ve daha yüksek bir tedavi etkinliği sunduğunu ortaya koymaktadır.

Kombine terapiler çeşitli mekanizmalarla kanser hücrelerini hedef alır. Bu yöntemlerin kombinasyonu, hücre ölümünü artırarak, tekli tedavilere kıyasla daha geniş bir etki spektrumu sağlar. Sonuç olarak, kanser hücrelerinin daha etkili bir şekilde yok edilmesini sağlar. Kanser hücreleri genellikle bir tedaviye karşı direnç geliştirebilir. Üçlü terapi, farklı mekanizmalarla hücre ölümünü indüklediğinden, hücrelerin bu kombinasyon karşısında direnç geliştirmesi daha zordur. Bu durum, tedaviye karşı gelişen direnç mekanizmalarının etkisini azaltabilir. Daha etkili bir hücre ölümü, tümörün boyutunu ve yükünü azaltabilir. Bu, metastaz yapma ve tümör nüksü risklerini düşürebilir, dolayısıyla hastalığın ilerlemesini kontrol altında tutabilir. Kombine terapiler, hedefe yönelik ve seçici bir şekilde çalışabilir. Bu, sağlıklı dokulara verilen zararı minimize edebilir ve tedavinin yan etkilerini azaltabilir. Özellikle, kanser tedavisinin toksik etkilerini en aza indirmek, hastaların

yaşam kalitesini iyileştirebilir. Üçlü terapinin etkinliği, tedavi sürecinin daha hızlı bir şekilde sonuçlanmasına yardımcı olabilir. Bu, tedavi süresinin kısalması ve dolayısıyla hastanın tedaviye yanıtını hızlandırabilir. Bu katkılar, genel olarak kanser tedavisinin daha etkili, güvenli ve sürdürülebilir hale gelmesine yardımcı olabilir.

Bu tez kapsamında elde edilen AzaBODIPY **1@F127** FDT, FTT, SDT ve SFDT gibi çeşitli terapötik aktiviteleri birlikte gösterebilen nadir bir malzemedir. Literatürde bu tür çoklu fonksiyonellik sergileyen malzemelere nadiren rastlanmaktadır. Bu nedenle, AzaBODIPY **1@F127**, AzaBODIPY türevleri arasında büyük bir öneme sahiptir ve çoklu terapi stratejilerinin uygulanabilirliğini artırarak kanser tedavisinde yenilikçi çözümler sunma potansiyeline sahiptir.



KAYNAKLAR

- 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.
- 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.
- Bai, X., Yang, Y., Zheng, W., Huang, Y., Xu, F. ve Bao, Z., 2023. Synergistic photothermal antibacterial therapy enabled by multifunctional nanomaterials: Progress and perspectives, Materials Chemistry Frontiers, 7, 3, 355-380.
- Blau, R., Shelef, O., Shabat, D. ve Satchi-Fainaro, R., 2023. Chemiluminescent probes in cancer biology, Nature Reviews Bioengineering, 1, 9, 648-664.
- Bonifacino, J., Dasso, M., Harford, J., Lippincott-Schwartz, J. ve Yamada, K., 2001. Current protocols in cell biology, John Wiley & Sons, Inc, 1, 02125919
- Brenner, D. R., Friedenreich, C. M., Ruan, Y., Poirier, A. E., Walter, S. D., King, W. D. ve ComPARE Study Team, 2019. The burden of cancer attributable to modifiable risk factors in Canada: Methods overview, Preventive Medicine, 122, 3-8.
- 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., Zhong, Z., Ma, Q., Shao, J., Huang, W. ve Dong, X., 2020. Aza-BODIPY-based nanomedicines in cancer phototheranostics, ACS Applied Materials & Interfaces, 12, 24, 26914-26925.
- Chen, G., Xiong, M., Jiang, C., Zhao, Y., Chen, L., Ju, Y., Jiang, J., Xu, Z., Pan, J., Li, X. ve Wang, K., 2024. Novel BODIPY-based nano-biomaterials with enhanced DAD structure for NIR-triggered photodynamic and photothermal therapy, Bioorganic Chemistry, 107494.
- Chen, J., Liu, W., Zhuang, X., Liu, L. ve Fu, Y., 2020. Carbon-based nanomaterials for photodynamic therapy: A review, Chemical Engineering Journal, 388, 124212.
- 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.

- Chen, Q., Liu, X., Zeng, J., Cheng, Z. ve Liu, Z., 2016. Albumin-NIR dye self-assembled nanoparticles for photoacoustic pH imaging and pH-responsive photothermal therapy effective for large tumors, *Biomaterials*, 98, 23-30.
- Correia, J. H., Rodrigues, R., Santos, S., Carvalho, F. S. ve Oliveira, P. A., 2021. Photodynamic therapy review: Principles, photosensitizers, applications, and future directions, *Pharmaceuticals*, 14, 8, 781.
- De Silva, F. ve Alcorn, J., 2022. A tale of two cancers: A current concise overview of breast and prostate cancer, *Cancers*, 14, 12, 2954.
- 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.
- Deo, M. N., Thorpe, A., Patel, H. J. ve Newhouse, M. M., 2021. Population genetics and demographic history of the critically endangered Ridgway's Rail (*Rallus obsoletus*), *Conservation Genetics*, 22, 5, 825-837.
- 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.
- Feng, R., Mori, T., Yasuda, T., Furuta, H. ve Shimizu, S., 2023. Panchromatic small-molecule organic solar cells based on a pyrrolopyrrole aza-BODIPY with a small energy loss, *Dyes and Pigments*, 210, 111020.
- Fernández-Ramos, A., Olivieri, G. ve Martínez-Máñez, R., 2019. AzaBODIPY-based fluorescent sensors for carbon dioxide, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 291, 127-135.
- Fernando, R., Pejić, S., Thomsen, A., Wang, C. ve Sauvé, G., 2019. Azadipyromethene-based near-IR dyes with styryl substituents at the pyrrolic positions for organic photovoltaic applications, *Dyes and Pigments*, 168, 257-263.
- Furniss, B. S., 2004. Practical organic chemistry, Pearson Education India.
- Galon, J. ve Bruni, D., 2020. Tumor immunology and tumor evolution: intertwined histories, *Immunity*, 52, 1, 55-81.
- Gao, Y., Pan, Y., Chi, Y., He, Y., Chen, H. ve Nemykin, V. N., 2019. A "reactive" turn-on fluorescence probe for hypochlorous acid and its bioimaging application, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 206, 190-196.
- Gao, Y., Pan, Y., He, Y., Chen, H. ve Nemykin, V. N., 2018. A fast-response, red emission aza-BODIPY-hydrazone-based chemodosimeter for selective detection of HClO, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 269, 151-157.

- Gawale, Y. ve Sekar, N., 2018. Investigating the excited state optical properties and origin of large stokes shift in Benz [c, d] indole N-Heteroarene BF₂ dyes with ab initio tools, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 178, 472-480.
- Gunaydin, H., Gedik, M. E. ve Guktepe, B. H., 2021. Recent advances in photodynamic therapy applications of metal-based photosensitizers, *Coordination Chemistry Reviews*, 432, 213742.
- Guo, X., Yang, J., Li, M., Zhang, F., Bu, W., Li, H., Wu, Q., Yin, D., Liao, L. ve Hao, E., 2022. Unique double intramolecular and intermolecular exciton coupling in ethene-bridged aza-BODIPY dimers for high-efficiency near-infrared photothermal conversion and therapy, *Angewandte Chemie International Edition*, 61, 44, e202211081.
- Han, H. S. ve Choi, K. Y., 2021. Advances in nanomaterial-mediated photothermal cancer therapies: toward clinical applications, *Biomedicines*, 9, 3, 305.
- Ibrahim, S. R., 2022. Cancer epidemiology and risk factors: a review, *International Journal of Epidemiology*, 51, 2, 340-351.
- Islami, F., Goding Sauer, A., Miller, K. D., Siegel, R. L., Fedewa, S. A., Jacobs, E. J. ve Jemal, A., 2018. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68, 1, 31-54.
- Kamkaew, A., Lim, S. H., Lee, H. B., Kiew, L. V., Chung, L. Y. ve Burgess, K., 2013. BODIPY dyes in photodynamic therapy, *Chemical Society Reviews*, 42, 1, 77-88.
- Koch, J. M. ve Ravikanth, M., 2019. Synthesis and photophysical properties of mono-functionalized aza-BODIPYs via sequential functional group transformations, *Journal of Organic Chemistry*, 84, 8, 5073-5083.
- Kumar, R., Shin, W. S., Sunwoo, K. ve Kim, J., 2021. Recent advancements in nanomaterial-based photothermal therapies for cancer treatment. *Journal of Materials Chemistry B*, 9, 18, 4082-4093.
- Lan, M., Zhao, S., Liu, W., Lee, R. X., Zhang, W. Wang, P., 2019. Photosensitizers for photodynamic therapy, *Advanced Healthcare Materials*, 8, 13, 1900132.
- Lee, C., Lim, K., Kim, S. S., Lee, E. S., Oh, K. T., Choi, H. G. ve Youn, Y. S., 2019. Near infrared light-responsive heat-emitting hemoglobin hydrogels for photothermal cancer therapy, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 176, 156-166.
- Levy, L. L., 2022. Photodynamic therapy: principles, mechanisms, and applications. *Advances in Photochemistry*, 54, 1, 112-132.
- Lin, Z., Nie, F., Hou, J., Guo, X., Gong, X., Zhang, L. ve Guo, Y., 2024. Development of pH-responsive porphyrin-coated gold nanorods for tumor

- photothermal and immunotherapy, *International Journal of Biological Macromolecules*, 275, 133460.
- Lu, X., Zhao, M., Chen, P., Fan, Q., Wang, W. ve Huang, W., 2018. Enhancing hydrophilicity of photoacoustic probes for effective ratiometric imaging of hydrogen peroxide, *Journal of Materials Chemistry B*, 6, 27, 4531-4538.
- Magalhães, C. M., Esteves da Silva, J. C. ve Pinto da Silva, L., 2024. Investigation of the Chemiluminescent Reaction of a Fluorinated Analog of Marine Coelenterazine, *Materials*, 17, 4, 868.
- Matthews, H. K., Bertoli, C. ve de Bruin, R. A., 2021. Cell cycle control in cancer, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22, 9, 473-491.
- Mattiuzzi, C. ve Lippi, G., 2019. Current cancer epidemiology, *Journal of Epidemiology and Global Health*, 9, 4, 217-222.
- McFarland, S. A., Mandel, A. ve Aubry, A., 2019. Metal-based photosensitizers for photodynamic therapy: from simple complexes to multimodal theranostics, *Chemical Reviews*, 119, 14, 7279-7320.
- Michalak, E. M., Cantley, L. C. ve Thompson, C. B., 2023. Targeting metabolic vulnerabilities in cancer, *Nature Reviews Drug Discovery*, 22, 1, 38-58.
- Nejabat, M., Samie, A., Ramezani, M., Alibolandi, M., Abnous, K. ve Taghdisi, S. M., 2023. An overview on gold nanorods as versatile nanoparticles in cancer therapy, *Journal of Controlled Release*, 354, 221-242.
- Ng, Q. H., Cheong, W. S. ve Tan, Y. Y., 2020. AzaBODIPY-based photosensitizers for melanoma treatment, *Chemical Communications*, 56, 18, 2668-2671.
- 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.
- Özçelik, Ş., Yurttas, A. G., Kahveci, M. U., Sevim, A. M. ve Gül, A., 2023. Aza-BODIPY photosensitizer substituted with phthalonitrile groups: Synthesis, photophysical properties and in vitro tests for breast cancer, *Journal of Molecular Structure*, 1271, 134019.
- Özler, M. E., Bozkurt, Y. ve Sözmen, F., 2024. BODIPY-Lipit Bileşiğinden Yeni Lipozomların Sentezi ve PDT Özelliklerinin Araştırılması, *Düzce Üniversitesi Teknik Bilimler Dergisi*, 2, 1, 24-35.
- 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.

- 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.
- Pellegrino, T. ve Trovato, F. M., 2020. Nanotechnology in photodynamic therapy for cancer: developments and prospects, *Nanomaterials*, 10, 12, 2491.
- Pu, Y., Yin, H., Dong, C., Xiang, H., Wu, W., Zhou, B., Du, D., Chen, Y. ve Xu, H., 2021. Sono-controllable and ROS-sensitive CRISPR-Cas9 genome editing for augmented/synergistic ultrasound tumor nanotherapy, *Advanced Materials*, 33, 45, 2104641.
- Qiu, M., Wang, D., Liang, W., Liu, L., Zhang, Y., Chen, X. ve Chen, H., 2018. Novel concept of the smart NIR light-responsive therapy, *Advanced Materials*, 30, 4, 1705716.
- Rahman, M. S., Islam, M. R. ve Rahman, M. A., 2018. Effects of smoking on the cancer patients: a review, *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14, 6, 1229-1235.
- 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.
- Ruan, X., Wei, M., He, X., Wang, L., Yang, D., Cai, Y. ve Dong, X., 2023. Asymmetric aza-BODIPY photosensitizer for photoacoustic/photothermal imaging-guided synergistic photodynamic/photothermal therapy, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 231, 113547.
- Sadanala, K. C., Chaturvedi, P. K., Seo, Y. M., Kim, J. M., Jo, Y. S., Lee, Y. K. ve Ahn, W. S., 2014. Sono-photodynamic combination therapy: a review on sensitizers, *Anticancer Research*, 34, 9, 4657-4664.
- Shi, H. ve Sadler, P. J., 2020. How promising is phototherapy for cancer? *British Journal of Cancer*, 123, 9, 871-873.
- Shi, J., Ma, X. ve Hou, X. 2019. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) for MRSA infections, *Chemical Society Reviews*, 48, 22, 1486-1495.
- Siegel, R. L., Miller, K. D. ve Jemal, A., 2021. Cancer statistics, 2021, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 1, 7-33.
- Singh, S., Meador, W. E., Pramanik, A., Ray, P., Delcamp, J. H. ve Zhao, Y., 2023. An indolizine squaraine-based water-soluble NIR dye for fluorescence imaging of multidrug-resistant bacteria and antibacterial/antibiofilm activity using the photothermal effect, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 240, 112652.

- Son, S., Kim, J. H., Wang, X., Zhang, C., Yoon, S. A., Shin, J. ve Kim, J. S., 2020. Multifunctional sonosensitizers in sonodynamic cancer therapy, *Chemical Society Reviews*, 49,11, 3244-3261.
- Song, S., Xu, G., Yang, N., Shahzad, S. A., Lv, J., Shen, X. ve Yu, C., 2022. Aza-BODIPY nanoparticles for near-infrared triggered synergistic photothermal and photodynamic antibacterial therapy, *Journal of Materials Science*, 57, 45, 21206-21218.
- Soylukan, C., 2020. Azabodıpy ve indirgenmiş grafen oksit tabanlı yeni bir nanoteranostik: tasarım ve sentez, Yüksek Lisans tezi, Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.
- Soylukan, H. E., 2022. pH duyarlı yeni bir çoklu terapi ajanı, Yüksek Lisans tezi, Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aksaray.
- Sung, H., Siegel, R. L. ve Rosenberg, P. S., 2019. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *The Lancet Public Health*, 4, 3, e137-e147.
- Tang, Q., Cheng, Z., Yang, N., Li, Q., Wang, P., Chen, D. ve Dong, X., 2019. Hydrangea-structured tumor microenvironment responsive degradable nanoplatform for hypoxic tumor multimodal imaging and therapy, *Biomaterials*, 205, 1-10.
- Tewari, M., Madhavan, N. ve Seth, P., 2022. Advances in cancer diagnosis and therapy, *Advances in Cancer Research*, 154, 321-365.
- 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.
- Tsaplev, Y. B. ve Trofimov, A. V., 2024. Efficient chemiluminescence of luminol in the presence of hemin without added hydrogen peroxide. *Photochemistry and Photobiology*, 00, 1-10.
- Wang, L., Mei, A., Li, N., Ruan, X., Sun, X., Cai, Y., Shao, J. ve Dong, X., 2024. Aza-BODIPY dye with unexpected bromination and high singlet oxygen quantum yield for photoacoustic imaging-guided synergetic photodynamic/photothermal therapy, *Chinese Chemical Letters*, 35, 6, 108974.
- Wang, X., Zhong, X., Bai, L., Xu, J., Gong, F., Dong, Z., Yang, Z., Zeng, Z., Liu, Z. ve Cheng, L., 2020. Ultrafine titanium monoxide (TiO_{1+x}) nanorods for enhanced sonodynamic therapy, *Journal of the American Chemical Society*, 142, 14, 6527-6537.

- Weng, X. L. ve Liu, J. Y., 2021. Strategies for maximizing photothermal conversion efficiency based on organic dyes, *Drug Discovery Today*, 26, 8, 2045-2052.
- Xie, K., Yin, D. ve Yan, L., 2024. Synthesis of DA-type Groups modified Aza-Bodipy Fluorescent Dye Encapsulated by Amphiphilic Polypeptide Nanoparticles for NIR-II Phototheranostics, *Talanta*, 126633.
- Xu, Y., Zhao, M., Zou, L., Wu, L., Xie, M., Yang, T., Liu, S. ve Zhao, Q., 2018, Highly stable and multifunctional Aza-BODIPY-based phototherapeutic agent for anticancer treatment, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10, 51, 44324-44335.
- Yang, D., Sun, L., Xue, L., Wang, X., Hu, Y., Shao, J., Fu, L. ve Dong, X., 2022. Orthogonal Aza-BODIPY–BODIPY dyad as heavy-atom free photosensitizer for photo-initiated antibacterial therapy, *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 15, 01, 2250004.
- Yin, C., Li, X., Wang, Y., Liang, Y., Zhou, S., Zhao, P., Lee C. S., Fan, Q. ve Huang, W., 2021. Organic semiconducting macromolecular dyes for NIR-II photoacoustic imaging and photothermal therapy, *Advanced Functional Materials*, 31, 37, 2104650.
- Yong, Z., Wen, B., Dou, Q., Guo, H., Hu, C., Bi, J., Zhang, M., Zhao, J., Lin, Y., Wang, J. ve Cheng, H. B., 2023. Design, synthesis, and characterization of pH-responsive near infrared bithiophene Aza-BODIPY, *Dyes and Pigments*, 219, 111614.
- You, C., Li, X., Wang, D., Chen, H., Liang, L., Chen, Y., Zhao, Y. ve Xiang, H., 2022. Self-Assembled Aza-Boron-Dipyrromethene for Ferroptosis-Boosted Sonodynamic Therapy, *Angewandte Chemie International Edition*, 61, 41, e202210174.
- Yu, Z., Zhou, J., Ji, X., Lin, G., Xu, S., Dong, X. ve Zhao, W., 2020. Discovery of a monoiodo aza-BODIPY near-infrared photosensitizer: in vitro and in vivo evaluation for photodynamic therapy, *Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 17, 9950-9964.
- Zhao, J., Bian, E., Zhang, R., Xu, T., Nie, Y., Wang, L. ve Wu, D., 2024. Self-Assembled Aza-Boron-Dipyrromethene-Based H₂S Prodrug for Synergistic Ferroptosis-Enabled Gas and Sonodynamic Tumor Therapies, *Advanced Science*, 2309542.
- Zhao, L., Xu, J., Xiong, L., Wang, S., Yu, C., Lv, J. ve Lin, J. M., 2023. Recent development of chemiluminescence for bioanalysis, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 117213.
- Zhao, M., Xu, Y., Xie, M., Zou, L., Wang, Z., Liu, S. ve Zhao, Q., 2018. Halogenated Aza-BODIPY for imaging-guided synergistic photodynamic and photothermal tumor therapy, *Advanced Healthcare Materials*, 7, 18, 1800606.

Zhao, M., Zeng, Q., Li, X., Xing, D. ve Zhang, T., 2022. Aza-BODIPY-based phototheranostic nanoagent for tissue oxygen auto-adaptive photodynamic/photothermal complementary therapy, Nano Research, 15, 1, 716-727.

URL-1.<<https://www.drozdogan.com/kansere-bagli-yasam-kayiplari-33-azaldi-abd-kanser-istatistikleri-2023/>>Erişim Tarihi: 26.11.2024.

URL-2.<<https://www.youtube.com/watch?app=desktop&v=n1QCZtOESlQ>>Erişim Tarihi: 26.11.2024.

URL-3.<<https://professoralucianekawa.blogspot.com/2013/12/o-luminol.html>>Erişim Tarihi: 26.11.2024.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Hülya TAMER

EĞİTİM BİLGİLERİ

Önlisans : Atatürk Üniversitesi Laborant ve Veteriner Sağlık Bölümü, 2019-2021

Lisans : Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Bölümü, 2017-2021

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, 2021-2024

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Projeler

1. 121Z391, Kemilüminojenik Teranostikler, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK, Proje No.121Z391) 01.03.2022- 31.12.2023 Bursiyer
2. 123R074, Krokoninlerle Çapraz Bağlayıcı Mühendisliği: Fototermal Antibakteriyel Hidrojeller, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK, Proje No. 123R074) 01.02.2024- 31.10.2024 Bursiyer

Kongrelerde Sunulan Bildiri

1. TAMER HÜLYA, SONKAYA ÖMER, PAMUK ALGI MELEK, ALGI FATİH (2023). AzaBODIPY-Based Imaging Agent. 11. Drug Chemistry Congress, Turkish Chemists Society, Kemer, Antalya, 9-12 March, S,80, Yayın No: 8352981