



T. C.

**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BODIPY TÜREVİ BİR FOTODUYARLAŞTIRICININ
SENTEZİ VE FARKLI ÇÖZGEN ORTAMLARINDA
SİNGLET OKSİJEN KUANTUM VERİMLERİNİN
BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Zeynep YILMAZER

(20179252002)

Nanoteknoloji Mühendisliği Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. FAZLI SÖZMEN

SİVAS

MART 2019

Zeynep YILMAZER'in hazırladığı ve **“BODIPY TÜREVİ BİR FOTODUYARLAŞTIRICININ SENTEZİ VE FARKLI ÇÖZGEN ORTAMLARINDA SİNGLET OKSİJEN KUANTUM VERİMLERİNİN BELİRLENMESİ ”** adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **NANOTEKNOLOJİ MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI** 'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı	Doç. Dr. Fazlı SÖZMEN Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi. Safacan KÖLEMEN Koç Üniversitesi
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Ebru YABAŞ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. İsmail ÇELİK
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.08.2014 tarihli ve 7 sayılı kararı ile kabul edilen Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmıştır.





Bütün hakları saklıdır.

Kaynak göstermek koşuluyla alıntı ve gönderme yapılabilir.

© Zeynep YILMAZER, 2019



Çalışma sırasında bana destek olan aileme ve tüm arkadaşlarıma...

ETİK

Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- ✓ Bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere, bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- ✓ Bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Tezin herhangi bir bölümünü, Cumhuriyet Üniversitesi veya bir başka üniversitede, bir başka tez çalışması olarak sunmadığımı; beyan ederim.

15.02.2019

Zeynep YILMAZER

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıŐması sűresince her tűrlű maddi manevi yardımı esirgemeyen annem AyŐe YILMAZER'e, babam İsmail YILMAZER'e ve kardeŐim Semih YILMAZER'e teŐekkűr ederim.

Bilgi ve deneyimlerinden sűrekli yararlandıĐım, tezin her aŐamasında yardımlarını esirgemeyen danıŐman hocam Doç. Dr. Fazlı SÖZMEN'e ve yűksek lisans arkadaŐlarım Bekir KORKMAZ, Merve KŪŪKOFLAZ ve TuĐçe ÇAĐLAYAN'a çok teŐekkűr ederim.



ÖZET

BODIPY TÜREVİ BİR FOTODUYARLAŞTIRICININ SENTEZİ VE FARKLI ÇÖZGEN ORTAMLARINDA SINGLET OKSİJEN KUANTUM VERİMLERİNİN BELİRLENMESİ

Zeynep YILMAZER

Yüksek Lisans Tezi

Nanoteknoloji Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Fazlı SÖZMEN

2019, 52+xvi sayfa

Fotodinamik terapi (PDT) kötü huylu ve kötü huylu olmayan (yaşa bağlı maküler dejenerasyo-AMD, sedef hastalığı vb.) tümörler gibi çeşitli hastalıkları tedavi edici bir yöntem olarak son derece ilgi çekmektedir. PDT temelde üç tane toksik olmayan komponentin varlığına ihtiyaç duyar. Bunlar oksijen, fotoduyarlaştırıcı ve son derece reaktif singlet oksijen üretimini başlatan ışıktır. Oluşan singlet oksijen ve diğer reaktif oksijen türleri (ROS) hücre ölümüne neden olur. BODIPY bileşikleri PDT’de fotoduyarlaştırıcı olarak sıklıkla kullanılırlar. Bu çalışmada diiyotlu bir BODIPY türevi **IBOD** (5 numaralı bileşik), fotodinamik terapide kullanılmak üzere bir fotoduyarlaştırıcı olarak sentezlenmiştir. Daha sonra bu fotoduyarlaştırıcının farklı çözücü ortamlarındaki singlet oksijen kuantum verimleri ($\Phi\Delta$) hesaplanmıştır. Çözücü olarak diklorometan (DCM), dimetil sülfoksit (DMSO) ve etanol kullanılmıştır. Singlet oksijen tuzak molekülü olarak ise 1,3-difenillisobenzofuran (DPBF) kullanılmıştır. Singlet oksijen kuantum verimlerini hesaplamak için referans molekül olarak ise metilen mavisi kullanılmıştır. Hedef molekülün (**IBOD**), @550 nm’den uyarılması sonucu oluşan singlet oksijen, DPBF’nin kullanılan çözücü içerisindeki maksimum absorbanstaki düşüş izlenerek takip edilmiştir. Aynı çözücülerde metilen mavisinin @660 nm’den uyarılması sonucu oluşan singlet oksijen de DPBF tuzak molekülün maksimum absorbanstaki düşüş takip edilerek belirlenmiştir. Bu şekilde DCM’de, DMSO’da ve etanolde, **IBOD**’un singlet oksijen kuantum verimleri sırasıyla 1.09, 1.40 ve 0.20 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar farklı fotoduyarlaştırıcı tasarımları ve bunların farklı ortamlardaki singlet oksijen kuantum verimleri ile ilgili çalışmalara ilham olacaktır.

Anahtar kelimeler: Fotodimamik terapi, fotoduyarlaştırıcı, BODIPY



ABSTRACT

SYNTHESIS OF A BODIPY-DERIVED PHOTSENSITIZER AND DETERMINATION OF SINGLET OXYGEN QUANTUM YIELDS IN DIFFERENT SOLVENT MEDIUMS

Zeynep YILMAZER

Master of Science Thesis

Department of Nanotechnology Engineering

Supervisor: Doç. Dr. Fazlı SÖZMEN

2019, 52+xvi pages

Photodynamic therapy (PDT) is of great interest as a therapeutic method for treating various diseases, such as malignant and non-malignant (age-related macular degeneration-AMD, psoriasis, etc.) tumors. The PDT basically requires the presence of three non-toxic components. They are oxygen, photosensitizer (PS) and highly reactive singlet oxygen. The resulting singlet oxygen and other reactive oxygen species (ROS) cause cell death. BODIPY compounds are commonly used as photosensitizers in PDT. In this study, a di-iodinated BODIPY derivative **IBOD** (compound number **5**) was synthesized as a photosensitizer for use in photodynamic therapy. Then, the singlet oxygen quantum yields ($\Phi\Delta$) of this photosensitizer in different solvent media were calculated. Dichloromethane (DCM), dimethyl sulfoxide (DMSO) and ethanol were used as the solvent. 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF) was used as singlet oxygen trap molecule. To calculate the singlet oxygen quantum yields, methylene blue was used as the reference molecule. The Singlet oxygen, forming from the excitation of the target molecule (**IBOD**) at @550 nm, was monitored with the decrease of DPBF's maximum absorbance in used solvents. The Singlet oxygen, forming from the excitation of the methylene blue at @660 nm was also monitored with the decrease of DPBF's maximum absorbance in same solvents. Thus, singlet oxygen quantum yields of the **IBOD** in DCM, DMSO and ethanol were calculated as 1.09, 1.40 and 0.20, respectively. The results obtained from this study, will inspire the different photo-sensitizer designs and their studies on singlet oxygen quantum yields in different mediums.

Key Words: Photodynamic therapy, photosensitizer, BODIPY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
İÇİNDEKİLER	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
GİRİŞ	1
1. FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT)	6
1.1. Fotodinamik Terapinin Tanımı	6
1.2. Fotodinamik Terapinin Tarihçesi	7
1.3. Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması.....	9
1.5. Fotodinamik Terapinin Temel Unsurları.....	12
1.5.1. Singlet Oksijen	12
1.5.2. Fotodinamik Terapide Kullanılan Işık Kaynakları.....	13
1.6. Fotosensitizerin Tümör Hücrelerine Girişi ve Hücre İçi Lokalizasyonu	15
1.7. Fotodinamik Terapi ve Hücre Ölümü	16
1.7.1. Fotodinamik Terapide Nekrozis Yolu ile Hücre Ölümü	17
1.7.2. Fotodinamik Terapide Apoptozis ile Hücre Ölümü	17
2. BODIPY	19
2.1. BODIPY Bileşiklerinin Tanımı.....	19
2.2. BODIPY Bileşiklerinin Sentezi.....	20
2.3. BODIPY Bileşiklerinin Kimyası.....	20
2.4. Fotoduyarlaştırıcı Olarak BODIPY Bileşikleri	22

3. FOTOKİMYASAL ÖZELLİKLER	24
3.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ)	24
4. MATERYAL VE METOD	25
4.1. Deneyin Yapılışı.....	26
4.1.1. 4-(Hidroksimetil)benzaldehit Sentezi (2):.....	26
4.1.2. Hidroksil BODIPY Türevinin Sentezi (4):.....	28
4.1.3. Hidroksil BODIPY Türevinin İyotlanması (5, IBOD):.....	29
4.1.4. Fotoduyarlayıcının (IBOD) Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Ölçümü:	30
4.1.5. Metilen Mavisinin Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Ölçümü: ..	30
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR	32
5.1. Fotoduyarlayıcı IBOD'un Farklı Çözgen Ortamlarında Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Hesaplanması:	32
5.2. IBOD'un DMSO'daki Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi:	35
5.3. IBOD'un Etanoldeki Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi:..	37
5.4. Metilen Mavisinin (MB) DCM'de Yapılan Ölçümleri:	39
5.5. Metilen Mavisinin (MB) DMSO'da Yapılan Ölçümleri:.....	41
5.5. Metilen Mavisinin (MB) Etanolde Yapılan Ölçümleri:	42
6. SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Singlet oksijen (1O_2) üretimi için Jablonski diyagramı.....	3
Şekil 2. Değişik BODIPY türevlerinin emisyon grafikleri.....	4
Şekil 3. BODIPY (4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) çekirdeğinin yapısı ve numaralandırılması.....	5
Şekil 4. Işık ile tedavi uygulamaları (Bonnett, R., 2000).	6
Şekil 5. F. Meyer-Betz hematoporfirinin deneyinin etkileri (Meyer-Betz,1913).....	8
Şekil 6. Tip I ve Tip II Mekanizmasının şematik gösterimi (Türkşanlı, M.,2011)....	10
Şekil 7. Hematoporfirinin kimyasal yapısı	11
Şekil 8. Porfimer sodyumun (Fotofirin) kimyasal yapısı	11
Şekil 9. Triplet ve singlet oksijen elektron dağılımını gösteren moleküler orbital diyagramları.	13
Şekil 10. Ark lambası (Görgülü, A., 2008).....	14
Şekil 11. Akkor lamba (Görgülü, A., 2008)	14
Şekil 12. LED'in kısımları (Görgülü, A., 2008).	14
Şekil 13. Hücrede bulunan organellerin gösterimi. Hidrofobik karakter taşıyan fotoduyarlaştırıcılar tümörlü doku hücrelerine direkt etki edebilme özelliği sergilerler fakat hidrofilik fotoduyarlaştırıcıların indirekt etki etmeleri söz konusudur. Hücrenin gerek duyduğu oksijen ve diğer gerekli besinlerin alınmasını kan damarlarına zarar vererek fotodinamik etki gösterebilmektedirler (Luksiene Z.,2003)	16
Şekil 14. Nekrozis ve apoptozis ile ölmüş hücrelerin elektron mikroskobunda görünümü. (a) Kültür ortamında nekrozisle ölmüş, parçalanmış hücre. (b) Kültür ortamında apoptozisle ölmüş bir hücre (Ohen L., Schwartz S., 1966)	17
Şekil 15. BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı	19
Şekil 16. BODIPY bileşiğinin genel sentez şeması.....	20
Şekil 17. Çeşitli prob ve iyon algılama ajanı olarak kullanılan BODIPY bileşikleri	21
Şekil 18. BODIPY çekirdeğinde 2,6 pozisyonunda elektrofilik substitüsyon tepkimesi.....	21
Şekil 19. BODIPY çekirdeğinde bor merkezinde modifikasyon şeması.	22
Şekil 20. Suda çözünebilir distiril-BODIPY bileşiklerinin kimyasal yapısı.	23
Şekil 21. 2 Numaralı bileşiğin 1H -NMR spektrumu.....	27
Şekil 22. 2 Numaralı bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu.....	27
Şekil 23. 4 Numaralı bileşiğin 1H -NMR spektrumu.....	28

Şekil 24. 5 Numaralı bileşiğin (IBOD) ¹ H-NMR spektrumu	29
Şekil 25. 5 Numaralı bileşiğin (IBOD) ¹³ C-NMR spektrumu.....	30
Şekil 26. Singlet oksijenin 1,3-Dipenilizobenzofuran ile reaksiyonu.....	33
Şekil 27. Hedef molekül IBOD 'un DCM'deki absorbands spektrumu.....	33
Şekil 28. Tuzak molekül DPBF'in diklorometanda hedef molekül IBOD varlığında (3,49x10 ⁻⁶ M) her 5 saniye @550 nm'den uyarılma sonrasında maksimum absorbandsındaki düşüş grafiği	34
Şekil 29. DPBF'in IBOD varlığında DCM'de maksimum absorbandsının zamana göre değişim grafiği	35
Şekil 30. Hedef molekül IBOD 'un DMSO'daki absorbands spektrumu.	36
Şekil 31. Tuzak molekül DPBF'in DMSO'daki hedef molekül IBOD varlığında (1,75x10 ⁻⁶ M) her 5 saniye @550 nm'den uyarılma sonrasındaki absorbandsındaki düşüş grafiği	36
Şekil 32. DPBF'in IBOD varlığında DMSO'daki maksimum absorbandsının zamana göre değişim grafiği	37
Şekil 33. Hedef molekül IBOD 'un etanol'deki absorbands spektrumu.....	38
Şekil 34. Tuzak molekül DPBF'in etanol'deki hedef molekül IBOD varlığında (3,49x10 ⁻⁶ M) her 5 saniye @550 nm'den uyarılma sonrasındaki absorbandsındaki düşüş grafiği.....	38
Şekil 35. DPBF'in IBOD varlığında etanolde maksimum absorbandsının zamana göre değişim grafiği	39
Şekil 36. Tuzak molekül DPBF'in DCM'deki referans bileşik metilen mavisi varlığında (3,49x10 ⁻⁶ M) her 5 saniye @660 nm'den uyarılma sonrasındaki absorbandsındaki düşüş grafiği.....	40
Şekil 37. DPBF'in DCM'de MB varlığında maksimum absorbandsının zamana göre değişim grafiği	41
Şekil 38. Tuzak molekül DPBF'in DMSO'daki referans bileşik metilen mavisi varlığında (1,75x10 ⁻⁶ M) her 5 saniye @660 nm'den uyarılma sonrasındaki absorbandsındaki düşüş grafiği.....	41
Şekil 39. DPBF'in DMSO'da MB varlığında maksimum absorbandsının zamana göre değişim grafiği	42

- Şekil 40.** Tuzak molekül DPBF'in Etanoldeki referans bileşik metilen mavisi varlığında ($1,75 \times 10^{-6}$ M) her 5 saniye @660 nm'den uyarılma sonrasındaki absorbansındaki düşüş grafiği 43
- Şekil 41.** DPBF'in etanolde MB varlığında maksimum absorbansının zamana göre değişim grafiği 43



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Kullanılan kimyasalların özellikleri	25
---	----



KISALTMALAR DİZİNİ

BODIPY : 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen

DMSO : Dimetil sülfoksit

IBOD : 5 Numaralı hedef molekül

PDT : Fotodinamik terapi

DCM : Diklorometan

TLC : İnce tabaka kromatografisi

MB : Metilen mavisi

PS : Fotoduyarlaştırıcı



GİRİŞ

Fotodinamik terapi (PDT) kötü huylu (baş ve boyun, beyin, ürolojik, dermatolojik, gastrointestinal, jinekolojik kanserler) ve kötü huylu olmayan (yaşa bağlı maküler dejenerasyo-AMD, sedef hastalığı vb.) tümörler gibi özellikle kanser gibi çeşitli hastalıkları tedavi edici bir yöntem olarak son derece ilgi çekmektedir (Dolmans ve ark. 2003; Spikes 1985; Huang 2005). Tedavi edici aksiyon, singlet oksijen (1O_2) oluşumu ile sonuçlanan fotokimyasal bir reaksiyonla ile ilgilidir. Stotoksik singlet oksijen hedeflenen hücreye yüklenen fotoduyarlaştırıcının (PS) ışınlanması ile üretilir. Bu ışınlanma kanser hücrelerindeki moleküler oksijene bir enerji transferine neden olur (Sharman ve ark. 1999). Bu nedenle, PDT temelde üç tane toksik olmayan komponentin varlığına ihtiyaç duyar. Bunlar oksijen, fotoduyarlaştırıcı ve son derece reaktif singlet oksijen üretimini başlatan ışıktır. Sonraki ürün singlet oksijen ve diğer reaktif oksijen türleri (ROS) hücre ölümüne neden olur. PDT’de hücre ölümü iki farklı yolla olur bunlar apoptosis ve necrosisdir. PDT non-invaziv bir tedavi metodudur ve bu tedavi edici yöntem ile hastalar birçok kez tedavi edilebilirler (Verlag 2003; Kubler 2005).

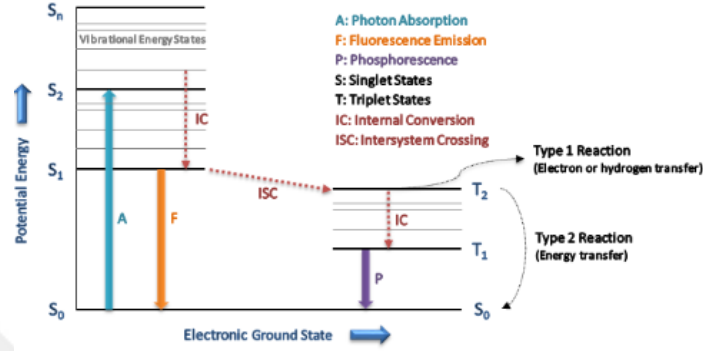
PDT üç temel komponent içerir. Bunlar daha önce de bahsedildiği gibi bir fotoduyarlaştırıcı, görünür ışık ve moleküler oksijendir (3O_2). Tedavi edici aksiyonun verimi direkt olarak fotoduyarlaştırıcının özelliği ile ilgilidir. Kolay üretim prosesi, düşük maliyet ve iyi bir kararlılık fotoduyarlaştırıcıyı PDT için ideal bir ajan yapar. Tedavi edici pencere (therapeutic window) olarak adlandırılan 600-900 nm arasındaki dalga boylarındaki yüksek absorpsiyon piki ve bu aralık fotoduyarlaştırıcının verimi için kritik bir aralıktır. Örneğin 400 nm mavi ışık yüzeydeki deri lezyonlarını ışınlamada kullanılabilir. Ancak lezyon boyunca sadece 1 mm nüfus edebilir (Brancaleon ve Moseley 2002). Dahası gelen ışığın 900 nm’den daha uzun dalga boyları enerji transferi ile stotoksik singlet oksijen üretmek için yeterli enerjiye sahip değildir. Ayrıca bu tedavi edici aralıkta gelen ışığın doku boyunca nüfusu oldukça iyidir (Juzeniene ve ark. 2006). Fotoduyarlaştırıcının kendisi karanlıkta toksik olmamalıdır. Bu da karanlık toksisiteyi ifade eder. Diğer bir toksisite ile ilgili özellik düşük sistemik toksisitedir ve tümör dokularda daha uzun alıkonma zamanı ve vücuttan hızlı boşaltımdır. Bir fotoduyarlaştırıcıdan istenen

diğer bir gerekli özellik singlet oksijenin verimini direkt etkileyen şiddetli fotokimyasal reaktivitedir.

PDT için ikinci gereksinim ışık kaynağıdır. Bu tedavi edici yöntemde ışık hem fotokimyasal reaksiyonu başlatmak için hem de PDT verimi için önemli bir komponenttir. Tedavi edici pencere (600 – 900 nm) daha önce tartışıldığı gibi ışığın doku boyunca nüfusu için en etkili aralıktır. Bu nedenle mavi ışık doku boyunca kolaylıkla ilerleyemez iken kırmızı ışık daha derinlere nüfus edebilir (Juzeniene ve ark. 2006). Daha uzun dalga boyları daha derinlere nüfus edilebilmelerine rağmen singlet oksijen üretebilecek yeterli enerjiye sahip değildirler. PDT için fotoduyarlatıcının absorpsiyon spektrumu ve hastalığın tipine bağlı olarak birçok ışık kaynağı mevcuttur. Argon pompalı boya lazerler ve ışık yayan diyotlar (LED) en çok kullanılan PDT kaynaklarıdır. Işınlama periyodu boyunca PDT'nin verimi toplam ışık miktarına, ışık salımı ve ışığa maruz kalınan süreye bağlıdır (Agostinis ve ark. 2011). Sonucu önemli komponent moleküler oksijendir (3O_2). PS'nin ışınlanmasından sonra sitotoksik singlet oksijen üretmek için gereklidir.

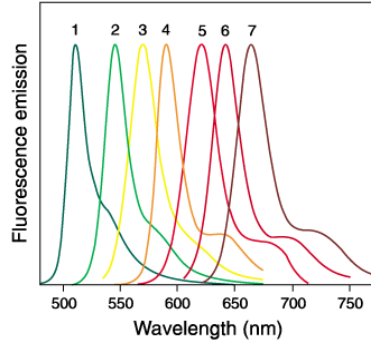
Fotoduyarlatıcılar genellikle iki elektronlu temel halde bulunurlar. PDT'de fotoduyarlatıcının ışığı absorplaması ile fotoduyarlatıcının temel haldeki bir elektronu singlet uyarılmış halin daha yüksek enerjili orbitaline geçer. Bu noktada uyarılmış fotoduyarlatıcı son derece kararsızdır ve iki olası yol ile temel hale geçer. Bunlardan birinde ışımaya yaparak temel hale döner. Alternatif olarak singlet uyarılmış halden daha karalı olan triplet uyarılmış hale sistemler arası geçiş ile (inter system crossing (ISC)) geçer. Eğer fotoduyarlatıcı geçiş metal kompleksleri (Pt, Ru, Ir, Os) veya ağır atomlar (iyot, brom gibi) veya moleküler arası spin dönüştürücüler (C_{60}) içeriyorsa ISC'nin olasılığı artar (Zhao ve ark. 2003; Turro ve ark. 2009). ISC gerçekleştikten sonra ve fotoduyarlatıcı uyarılmış triplet hale geçtikten sonra da bu uyarılmış triplet halde bulunan fotoduyarlatıcı için de iki olası reaksiyon yolu vardır. İlkinde, aktive edilen fotoduyarlatıcı hücre membranında bulunan organik molekülle reaksiyona girer ve elektronunu bu moleküle transfer eder ve bir radikal oluşur. Daha sonra kararsız radikaller moleküler oksijen (3O_2) ile reaksiyona girerek reaktif singlet oksijeni (1O_2) oluşturur. İkinci reaksiyonda, uyarılmış fotoduyarlatıcı enerjisini direkt olarak moleküler oksijene (3O_2) transfer ederek reaktif singlet oksijen (1O_2) oluşumunu sağlar (şekil 1) (Turro ve ark. 2009; Lakowicz 1999). Unutulmamalıdır ki her iki reaksiyonda moleküler oksijene

bağlıdır. Yani hypoxia (oksijen eksikliği) tümör dokularda singlet oksijen verimini etkileyebilmektedir. Son derece reaktif olan singlet oksijen son derece kısa yaşam süresine sahiptir. Yaklaşık 10 – 320 ns. Ayrıca sulu ortamda difüzyonu 10 nm ile 55 nm arasındadır. Reaktif singlet oksijen varlığı ile fotokimyasal hasar hücre ve singlet oksijen birbirlerine yeterince yakın ise gerçekleşir.



Şekil 1. Singlet oksijen (¹O₂) üretimi için Jablonski diyagramı

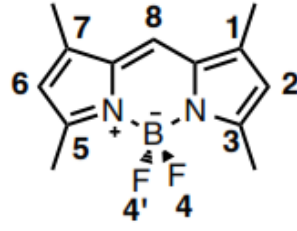
BODIPY bileşikleri PDT’de fotoduyarlastırıcı olarak sıklıkla kullanılırlar. Bu çalışmada da fotoduyarlastırıcı olarak bir BODIPY türevi (5) sentezlenecektir. İlk olarak 1968 yılında keşfedilen BODIPY (4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) boyalar, Yüksek floresans kuantum verimine ve dar emisyon bandına sahip olmaları, termal ve foto kararlılıkları, iyi çözünürlükleri ve çeşitli pozisyonlardan kolay fonksiyonlandırılabilirlikleri gibi önemli özelliklerinden dolayı günümüzde floresans organik boyalar arasında önemi hızla artan bileşiklerdir ve bu özellikleri, BODIPY bileşiklerini diğer boya bileşiklerinden üstün kılmaktadır. BODIPY boyaların en önemli özelliklerinden biri de, moleküler omurgayı değiştirerek, optik özelliklerinin değiştirilebilmesidir (Ulrich ve ark. 2008; Aurore ve Kevin 2007; Bozdemir ve ark. 2010). Bu maddeler benzerlerine göre oldukça kararlı bileşikler oldukları için çevredeki pH ve polarite değişimlerinde ve fizyolojik koşullarda kolayca bozunmazlar (Aurore ve Kevin 2007). BODIPY türevlerinin elektromanyetik spektrumun değişik bölgelerinde emisyon yapabilmeleri, farklı BODIPY türevlerinin görünür bölgede büyük ölçüde taranabilmesini mümkün kılmakta ve bu da kullanım alanının oldukça genişlemesine neden olmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Değişik BODIPY türevlerinin emisyon grafikleri

BODIPY bileşiklerinin sahip olduğu üstün her bir özellik uygulama alanlarında farklılıklara yol açmaktadır. Örneğin, BODIPY bileşikleri, süstitüe olan gruplara bağlı olarak kemosensör, lazer boya, fotodinamik ajan ve güneş pili uygulamalarında etkin bir şekilde kullanılmaktadır (Coskun ve Akkaya 2005; Arbeloa ve ark. 1999; Atılgan ve ark. 2006; Erten ve ark. 2008) Bunlara ek olarak, BODIPY türevleri bilinen iyi spektral özellikleri nedeniyle enerji transferi gerçekleştiren ve ışık hasat edebilen çeşitli sistemlerin sentezinde de yaygın biçimde kullanılmaktadır (Bozdemir ve ark. 2010). BODIPY bileşiklerinin yaygın olarak kullanılmasının önemli nedenlerinden birisi de reaktiflerin özelliklerine ve reaksiyon şartlarına bağlı olarak BODIPY iskeletinin çeşitli pozisyonlardan ve kolaylıkla çeşitlendirilebilmesidir (Aurore ve Kevin 2007). Böylece, hedef bileşik istenilen uygulama alanına göre modifiye edilebilmektedir. BODIPY kimyasının bu özelliği de bu bileşiğin farklı uygulama alanlarında geniş bir yelpazeye sahip olmasına olanak sağlamaktadır. BODIPY çekirdeğinin -2 ve -6 pozisyonları, elektrofilik süstitüsyon reaksiyonu verme eğilimindedir (Şekil 3). BODIPY çekirdeğinin 3 ve 5 pozisyonlarında klor atomu gibi kolay ayrılabilen gruplar bulunduğu, bu gruplar amino, alkoksi veya tiyoalkoksi grupları ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu verirler. Bu elektron verici grupların 3- ve 5- pozisyonlarına bağlanması, BODIPY çekirdeğinde absorpsiyon ve emisyon dalga boyunda önemli değişikliklere (kırmızıya kayma) neden olur (Baruah ve ark. 2005). Akkaya ve araştırma grubu tarafından yapılan bir çalışmada suda çözünebilir BODIPY temelli biyolojikçe aktif tiyollere duyarlı boya geliştirilmiştir. BODIPY bileşiği hem meso konumundan hemde -3 ve -5 pozisyonlarından türevlendirilerek, hedef bileşiklerin suda çözünürlüğü sağlanmış ve

bu türevlendirmeler sonucunda uzun dalga boyunda biyolojikçe aktif tiyollerle aktifleşebilen boyaların sentezi gerçekleştirilmiştir (Isik ve ark. 2013).

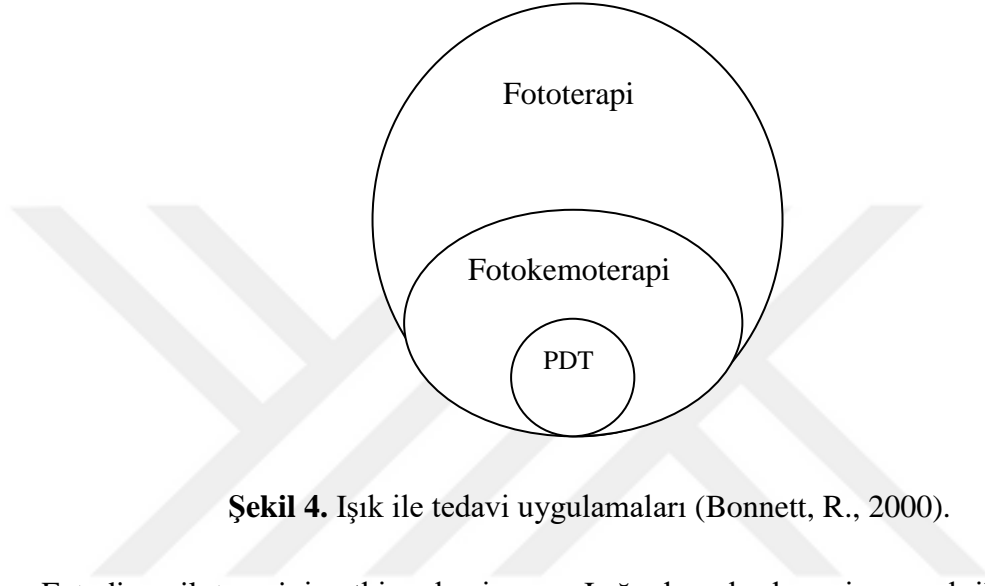


Şekil 3. BODIPY (4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen) çekirdeğinin yapısı ve numaralandırılması

1. FOTODİNAMİK TERAPİ (PDT)

1.1. Fotodinamik Terapinin Tanımı

Ultraviyole (UV) bölge, görünür bölge veya görünür bölgeye yakın ışığın kullanıldığı tüm tedavi uygulamaları fototerapidir. Işığa duyarlı bir ajanın kullanıldığı fototerapi uygulamaları için fotokemoterapi terimi kullanılmaktadır. Fotodinamik terapi fotokemoterapinin bir alt dalıdır (Bonnett, R., 2000).



Şekil 4. Işık ile tedavi uygulamaları (Bonnett, R., 2000).

Fotodinamik terapinin etki mekanizması; Işığa duyarlı olan ajanın ışık ile aktif hale gelmesi ve aktive olan bu ajanın singlet oksijen oluşturarak hücre tahribat yaratmasına dayanır (Bırol, A. ve Kundakçı, B.,2000).

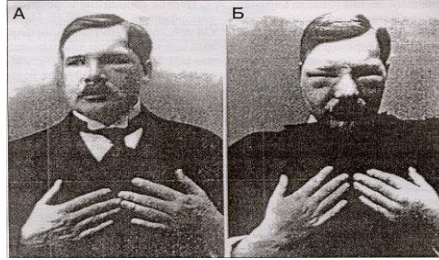
PDT yöntemi günümüzde kullanılan diğer tedavi yöntemleriyle kıyaslandığında daha az zararlı ve etkili bir kanser tedavi yöntemidir. Dünyada da kanser tedavisinde yaygın olarak üç yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler ameliyat, kemoterapi, ve radyoterapidir. Kanserli dokunun tümü veya bir kısmı ameliyatla alınabilir, ameliyat geçiren kişilerin iyileşmeleri haftalar hatta aylar sürebilir. Ayrıca ameliyat sonrası hastaya gerekli görülürse kemoterapi veya radyoterapi uygulanır. Kemoterapide normal hücrelere oluşabilecek en az zararı vererek, kanserli hücreleri öldürebilen ilaçlı tedavi yöntemidir. Bu yöntemin mide bulantısı, kusma, saç dökülmesi, halsizlik gibi birçok yan etkisinin olduğu bilinmektedir. Radyoterapi ise x-ışınıyla tedavi yöntemidir. Vücudun içinden veya dışından ışınlama olarak ikiye ayrılır. Dıştan tedavide, x ışınları bir makineden doğrudan kanserli organ veya çevresindeki dokuya yönlendirilir. İçten tedavide ise, içine radyoaktif madde konulan kapsüller kişinin

vücut boşluğuna, tümörün üzerine ya da çevresine yerleştirilir. Radyoterapide ise yan etki olarak yorgunluk, deride kızarıklık ya da yanma hissi, mide bulantısı, kusma ve ishal görülebilir. Bahsedilen kanser tedavi yöntemlerine alternatif olabilecek bir diğer yöntem ise fotodinamik terapidir. Fotodinamik terapi yönteminde ışığa duyarlı madde olan fotoduyarlaştırıcının hastaya verilmesi ile tümörlü dokuda birikmesi sağlanır ve bu birikme sonrasında fotoduyarlaştırıcının absorpsiyon yaptığı dalga boyuna sahip ışık ile uyarılarak enerjisini ortamda bulunan oksijene verir ve oksijen molekülünü aktif hale getirerek tümörün yok edilmesi sağlanır. Işığa duyarlı bu maddelere tasarım aşamasında hedefleme özelliği kazandırıldığında normal dokuya kıyasla tümörlü dokuda birikme ve muhafaza edilebilme eğilimleri çok daha fazladır (Pushpan S. K., Venkatraman S.,ark.,2002). Vücutta kanser hücreleri tarafından tehdit edilen ve hasara uğratılan bölge için kullanılacak olan fotoduyarlaştırıcı, onu aktive eden ışık ve fotoduyarlaştırıcı ajanın uygulanış şekline göre değişiklik gösterir. Uygulanış şekillerine göre direkt olarak deriye uygulanan ajan veya bazı durumlarda kana enjekte edilebilir. Bu durumda fotoduyarlaştırıcı ajanın türü, ışık kaynağı ve uygulanan tedavi şekline bağlı olarak tedavinin etkinliği de değişir (Spikes J. D.,1997). Tedavide kullanılan fotoduyarlaştırıcı ajanın kanser hücrelerine alınmasından sonra ajanın absorbe edebileceği dalga boyuna sahip ışık yalnızca kanserli bölgeye uygulanır. Kanser hücrelerini besleyen kan damarlarının tahrip edilmesi ve bu tahrip edilme durumuna bağlı olarak bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine karşı atağa geçmesi sağlanır. Bu durum fotodinamik terapi (PDT) tedavi yöntemidir.

1.2. Fotodinamik Terapinin Tarihçesi

Işık; eski çağlardan beri tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Fakat tıpta ve cerrahide sadece geçen yüz yılın başından beri kullanılmaya başlanmıştır. Antik Mısır, Çin ve Hindistan gibi medeniyetler vitiligo ve kanser gibi bazı cilt hastalıklarını tedavi etmek için ışıktan yararlanmışlardır (Spikers, J.D.,1985). Antik Yunan medeniyetinde ise ışık tüm vücut hastalıkları için kullanılmıştır. Bu terapi yolu ünlü Yunan hekim Herodot tarafından “heliotherapy” olarak adlandırılmıştır (Reed, M., Ackroyd, R.,ark.,2001). 19. yüz yılın başlarında Danimarkalı fizikçi Niels Finsen kırmızı ışık kullanarak çiçek hastalığını tedavi etti ve deri tüberkülozu tedavisi için ultraviyole ışık kullanarak geliştirdiği karbon ark fototerapisi sayesinde 1903 yılında

Nobel ödülünü kazanmıştır (Pushpan S. K., Venkatraman S.,ark.,2002). 1900 yılında kimyasalın ışık ile uyarılmasıyla sitotoksisitenin oluştuğu; *paramacium Infusoria* üzerine akrinin etkilerini çalışan Profesör Herman von Tappeniner'ın öğrencisi olan Oscar Raab tarafından ilk kez rapor edildi. Onun bu çalışmaları floresan boya ların gelecekte tıbbi uygulamalarda kullanılacağı sonucunu ortaya çıkarmıştır. Daha sonraları ise dermatolog A. Jensionek ve Herman von Tappeiner kimyasal eozin ve güneş ışığı kombinasyonunun cilt kanserini tedavi ettiğini bildirmişlerdir (Pushpan S. K.,ark.,2002;Kessel, D.,ark.,2004). 1907 yılında Tappeiner ve Jodlbauer fotoduyarlastırıcı reaksiyonların oksijene ihtiyaç duyduğunu ortaya koydu ve bu olguyu tanımlamak için "Fotodinamik eylem" terimini icat ettiler (Pushpan S. K.,ark.,2002; Spikes J. D.,1997). Fotodinamik terapide ki kimyasal birleşiklerden günümüzde en çok araştırılanı porfirinler, 1913 yılının başlarında ilk olarak Friedrich Meyer-Betz tarafından araştırılmıştır (Kufe, D. ,ark.,2003;Kessel, D.,ark.,2004). F. Meyer-Betz hematoporfirinini oluşturduğu etkileri ilk olarak kendi üzerinde denemiştir. 1912 yılında Betz ilk denemesinde 0,2 gr hematoporfirini damar yoluyla kendine enjekte etmiş ve aktif olana kadar güneş ışınına maruz kalmıştır. Bunun sonucunda ışınlar ödem ve lekelere sebep olmuştur. Bu deneme ve daha sonra ki çalışmalarla beraber hematoporfirinini çeşitli dokular için aktif bir fotoduyarlastırıcı olduğu ortaya konmuştur (Meyer-Betz,1913).



Şekil 5. F. Meyer-Betz hematoporfirinini deneyinin etkileri (Meyer-Betz,1913)

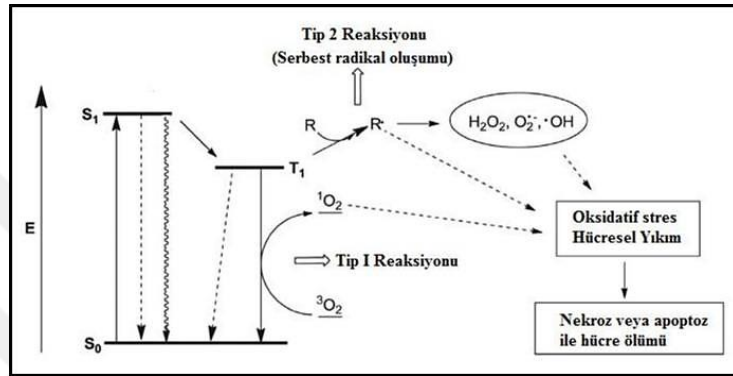
1924 yılında Albert Policard laboratuvar farelerinin üzerinde yaptığı deneyle kanserli hücrelerin diğer hücrelerden daha floresans olduğunu öne sürmüştür (Policard, A.,1924). 1948 yılında F. H. J. Figge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar sonucunda porfirinin yüksek oranda ve hızlı bir şekilde hücre bölünmesi sağladığı ve bu yüzden porfirinin kanser tedavisinde kullanılabilir olabileceği düşünüldü (Figge, F.H.J., 1948).

1666 yılında Sir Isaac Newton' un prizma ile güneş ışığının farklı renklere ayrıldığını keşfetti. 1678 yılında Christian Huygens ise yaptığı çalışmalarda ışığın dalga özelliğini fark etti. 1800 lü yılların sonuna doğru yapılan çalışmalarda bilim adamları güneş ışığının mor ötesi ve kızıl ötesi olarak çıplak gözle görülmeyen kısımları olduğunu keşfettiler. Sonrasında ise mor ötesi ışığın bakteriler ve bazı mikroorganizmalar üzerine ölümcül etkiler oluşturduğu bulundu ve böylece güneş ışığı ve insan rahatsızlıkları arasındaki ilk bağlantıya dair ipuçlarına ulaşılmış oldu (Kessel, D., 2004). Fotodinamik terapi, porfirin türevlerinin geliştirilmesi sayesinde hızlıca gelişmiştir. S. Schwartz'ın ilk hematoporfirin türevini sentezlemesinden sonra 1960 yılında R. L. Lipson tümörlerin teşhisinde kullanmıştır (Lipson, R.L.,ark.,1961). 1987 yılında ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin Fotofrin (PH) isimli ilacın klinik uygulamalarına onay vermesi ile birçok kanserin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Kufe, D.2003).

1.3. Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması

Fotodinamik tedavi, ışık enerjisini toksik olmayan ışığa duyarlı bir madde vasıtasıyla kimyasal enerjiye dönüştürmesi ve bu kimyasal enerjinin hedef dokuya aktarılmasıyla dokuda oluşabilecek olumsuz değişimlerin tedavi amaçlı kullanılması işlemidir. Fotodinamik tedavide ışığa duyarlı maddenin vücuda verilmesi ve hedef bölgede fotokimyasal etki ortaya koymasına ve bu maddenin aktifleştirilmesine dayanır. Temelde iki belirleyici özelliği bulunmaktadır: bunlardan bir tanesi vücuda verilen ışığa duyarlı maddenin hedef bölgede toplanması bir diğeri ise bu maddenin aktif hale gelmesini sağlayan ışığın sadece istenilen bölgeye uygulanmasıdır. Fotodinamik terapinin gerçekleştirilebilmesi için bir fotoduyarlaştırıcı, bir ışık kaynağı ve oksijen gereklidir. Fotodinamik terapi yönteminde kanser hastasına düzenli bir şekilde ışığa duyarlı madde verilir ardından bu maddeye uygun dalga boyunda ki ışık kaynağının ışımaya yapması sağlanır ve bu sayede ışığa duyarlı maddenin uyarılarak moleküler oksijeni yüksek reaktif oksijen oluşturmasına ve oluşan reaktif oksijenin ise proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi hedefleri okside ederek nekroz ya da apoptoz ile hücre ölümüne yol açması sağlanır (Bozkulak, Ö.,2010). Fotodinamik terapinin etki mekanizması, Şekil 1' de gösterildiği gibi temel halde olan ışığa duyarlı madde, soğurabileceği dalga boyuna sahip ışık ile uyarılarak yüksek enerjideki triplet haline geçer. Daha uzun yarılanma ömrüne sahip olan triplet

hali, aktif hale gelen fotoduyarlatırıcının çevresinde ki moleküllerle (oksijen gibi) etkileşmesini sağlar. Işık ile uyarılarak triplet hale geçen fotoduyarlatırıcılar biyomoleküllerle etkileşmek için tip I ve tip II reaksiyonları olmak üzere iki farklı yol izler (Bozkulak, Ö.,2010;Sternberg E.,ark., 1998;Moan J.,ark.,2003). Tip I reaksiyonları olarak tanımlanan mekanizmada, ROS (Reaktif Oksijen Türleri) oluşumunu sağlayan elektron transfer reaksiyonları meydana gelir. Tip II reaksiyonlarında ise singlet oksijen (1O_2) oluşumuna sebebiyet veren enerji transfer reaksiyonlarıdır (Gilbert, A., ark.,1991).

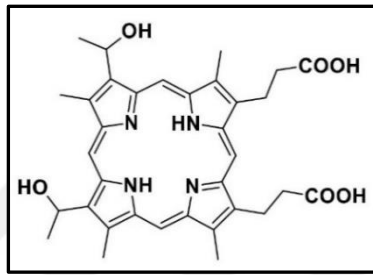


Şekil 6. Tip I ve Tip II Mekanizmasının şematik gösterimi (Türkşanlı, M.,2011)

Fotodinamik terapide kullanılan ışık dokularda termal, kimyasal ve mekanik etkilerle yıkıma sebep olabilir. Fotodinamik terapi, fotokimyasal olayların yarattığı etkilerden yararlanılan bir yıkım sürecidir. Hedef bölgeye uygulanan fotoduyarlatırıcının ışık ile uyarılması sonucunda bir takım enerji dağılımları meydana gelir ve bunun sonucunda ise enerji seviyesi yükselir. Işık enerjisini emen madde temel halden (S₀) uyarılmış tekil hale geçer (S₁) daha sonra ise moleküler elektron seviyelerinde ki çaprazlanmalar sonucu uyarılmış tekil halde (S₁) ki madde uyarılmış üçlü hale geçer (T₁). T₁ halinde bulunun fotoduyarlatırıcı tip I mekanizmasıyla serbest radikaller oluşturur veya enerjisini moleküler oksijene aktararak tip II mekanizmasıyla singlet oksijen oluşturur (Öztürk, A.T.,2009). Fotoduyarlatırıcılar kimyasal olarak saf olmalı, seçici olarak dokuda yoğunlaşmalı, kısa zamanda dokuda yüksek konsantrasyona ulaşmalı, normal dokulardan uzaklaşabilmeli, karanlıkta toksik etkisi olmamalı ve yüksek verimle singlet oksijen oluşturmalıdır (Luksiene, Z.,2003). Kanser tedavisinde kullanılan ilk nesil fotoduyarlatırıcı Hematoporfirin türevi olan Fotofrin'dir. Klinik ve deneysel çalışmalarda en çok çalışılan fotoalgılayıcılar

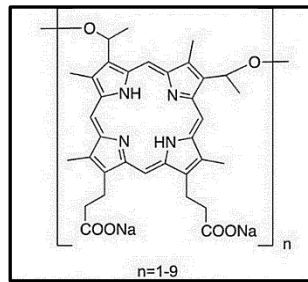
porfirinler ve hematoporfirindir. Bu iki fotoalgılayıcı birinci nesil fotoalgılayıcıları temsil ederler. Porfirin, FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış kanser tedavisinde kullanılan tek fotoalgılayıcıdır (Spikes J. D., 1997). Birinci nesil fotoalgılayıcıların kısıtlı karakterinin üstesinden gelmek için ikinci nesil fotoalgılayıcılar geliştirilmiştir (Saczko, J., 2004). Fotoalgılayıcıların 600 nm üstündeki bandları etkin bir PDT için önemli faktördür.

1900 yılında Rabb'ın fotodinamik etkiyi fark etmesinin ardından Schwartz kimyasal yapısı Şekil 7' de gösterilen hematoporfirin türevini (HPD) elde etmiş ve vücuda verildiğinde tümörlü dokularda biriktiğini farketmiştir (Tunçer, S., 2007).



Şekil 7. Hematoporfirinin kimyasal yapısı

Birinci kuşak bir ışığa duyarlı ilaç olan ve şekil 8' de kimyasal yapısı verilen porfimer sodyum, 630 nm dalga boyunda sınırlı bir doku penetrasyonu sağlar. Kanser türlerinin tedavisi için çalışmaları devam eden porfimer sodyum, fotodinamik tedavinin ilerlemesini sağlayan madde olup ikinci kuşak ışığa duyarlı ilaçların geliştirilmesini öncülük etmiştir (Tunçer, S., 2007).



Şekil 8. Porfimer sodyumun (Fotofirin) kimyasal yapısı

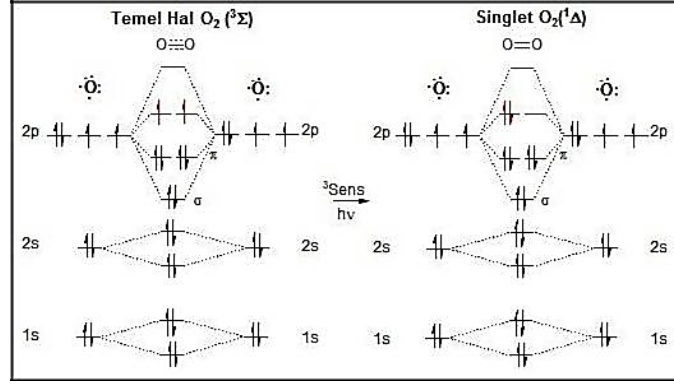
Birinci nesil fotosensitizerlar sınırlı özellikleri olmasından dolayı ikinci kuşak ışığa duyarlı ilaçlar üzerinde çalışmaya yönelenmiştir. Bu amaçla daha güvenli ve etkili bir fotodinamik tedavi sağlamak için, daha düşük yarılanma ömrüne sahip olan ve bu sayede daha az yan etkiye neden olan, daha yüksek dalga boylarında da ışığı absorbe

edebilen ve aktive olduğunda oluşacak oksijene bağlı reaksiyonların daha kuvvetli olduğu ilaçları elde edebilen fotoduyarlaştırıcılar üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Sahip oldukları kimyasal yapılarındaki farklılıklardan dolayı ikinci nesil fotoduyarlaştırıcıları polar ya da apolar çevredeki davranışlarına göre lipofilik, hidrofilik ve amfifilik olmak üzere üç sınıfa ayırmak mümkündür. Hücre içine alınma işlemi üç farklı şekilde olur. İlk olarak hidrofilik özelliğe sahip moleküller hücre içine pinositoz veya endositoz yoluyla alınır. İkincisi difüzyon yoluyla alınması. Üçüncü ise hidrofobik özelliğe sahip moleküllerin kanda lipoproteinlere bağlı olarak taşınarak reseptor bağımlı endositoz yoluyla hücre içine alınmasıdır. Kanser tedavi yöntemlerinin en büyük dezavantajı kanserli hücrelerin yanında sağlıklı hücrelerin de zarar görmesidir. Bu yüzden uygulanan ilacın hedefe yönlendirilmesi sağlıklı hücrelerin daha az veya hiç zarar görmemesini sağlar. Fotoduyarlaştırıcı ikinci nesile göre tümörlü dokuya transferi konusunda gelişmiş özelliklere sahip olacak şekilde tasarlanır (Sharman W. M., 1999). Fotodinamik terapi yönteminde hedefleme yapılmasının en büyük avantajı, ışık ile uyarılma neticesinde oluşan singlet oksijenin ömrünün nanosaniye mertebesinde olmasından dolayı hedef dokuya ne kadar yakın bölgede oluşursa dokuya o kadar hasar vermesinden kaynaklanır. Tümörlü hücrelerin bulunduğu dokunun bilinen özelliklerinden faydalanarak fotoduyarlaştırıcının buraya taşınmasını sağlayan fonksiyonel gruplar, hedefli tedavinin ve üçüncü nesil ışığa duyarlı maddelerin etkinliğini sağlayan en temel prensiptir (Hudson R., akr., 2005).

1.5. Fotodinamik Terapinin Temel Unsurları

1.5.1. Singlet Oksijen

Fotodinamik terapide oksijenin önemi singlet oksijen formuna geçişinden kaynaklanır. Şekil 9'da gösterildiği gibi oksijen temel halde iken dış anti-bağ orbitallerinde ayrı ayrı eşleşmemiş iki elektron bulunmaktadır. Bu dış elektronlardan bir tanesinin dönüş yönünün değiştirilmesi ile oluşan singlet oksijen yüksek derecede reaktiftir. Singlet oksijen sahip olduğu yüksek reaktivite sebebiyle diğer moleküllerle etkileşime girerek sahip olduğu enerjiyi transfer eder (Görgülü, A., 2008).



Şekil 9. Triplet ve singlet oksijen elektron dağılımını gösteren moleküler orbital diyagramları.

Ayrıca klinik öncesi fotodinamik terapi uygulamalarında fotodinamik terapinin başarısında oksijenin yanında ışık gücünün de önemli olduğunu ortaya konulmuştur. Tümörlü hücrede üretilen singlet oksijen fotodinamik terapinin etkinliğini gösteren bir parametredir, bu da PDT aktivitesinin doku ortamında bulunan moleküler oksijenin miktarına bağlı olarak değiştiğini göstermektedir (Moan J. and Peng Q.,2003).

1.5.2. Fotodinamik Terapide Kullanılan Işık Kaynakları

Işık kaynakları, fotodinamik terapi için önemli bir unsurdur. Fotoduyarlaştırıcı ışığı absorblar ve uyarılmış fotoduyarlaştırıcı oksijeni çeşitli yollarla aktif hale getirir (Görgülü, A., 2008). Fotodinamik terapi uygulamaları için ışık, ışık kaynakları ve tedavi parametreleri uygun kombinasyonlarda tasarlanmalıdır (Koenig, K., 2000). Fotodinamik terapide, görünür bölge ve yakın kızıl ötesi bölgede ki ışık kaynakları kullanılır. Kullanılan ışığın dalga boyu ise kullanılan ışığa duyarlı maddeye göre değişir (Dougherty T. J,ark., 1998). 800 nm'nin üzerinde ise, ışık fotonlarının enerjisi dalga boyuyla ters orantılı olduğundan, singlet oksijen oluşumuna yetecek foton enerjisi meydana gelmez (Wilson, B., 2003). Her gün gözlemlediğimiz güneş hayatın devamlılığı için çok önemlidir. Biyosferde en önemli olay fotosentezdir. Fotosentez klorofil pigmentinin ışık enerjisini kullanarak organik birleşikler üretmesidir. Ayrıca fotodinamik terapi yönteminde ilk yapılan çalışmalarda güneş ışığının önemli bir ışık kaynağı olduğu görülmüştür (Görgülü, A., 2008). Fotoduyarlaştırıcının aktif hale getirilmesinde geleneksel ark lambaları kullanılabilir. Ucuz ve kullanımı kolaydır

fakat bunlar geniş spektrumlu ışık kaynaklarıdır. Ancak bu lambalarda ışık iletim liflerinin bağlanması sırasında güç kaybı olabilir, bu yüzden klinik ark lambalarını kullanmak verimli değildir (Türkşanlı, M., 2011). Civa ark lambalarının da fotot tedavi uygulamaları vardır.



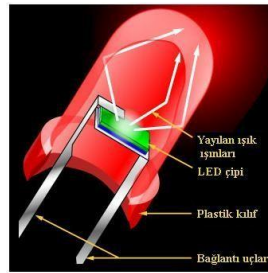
Şekil 10. Ark lambası (Görgülü, A., 2008).

Akkor lambalar ucuzdur ve fotodinamik terapide daha önce kullanılmıştır (şekil 11).



Şekil 11. Akkor lamba (Görgülü, A., 2008).

Geniş bir dalga boyu aralığında kullanılabilen LED'ler yarı iletkenlerdir. Yüksek ışık gücüne sahip değillerdir ancak ucuz ve küçüktürler (Stepp, H., 2003). LED'in hangi renkte ışık yayması isteniyorsa galyum, arsenit, alüminyum, fosfat, indiyum, nitrit gibi kimyasal malzemelerden uygun oranda yarı iletken malzemeyle katkı yapılır. Bundan dolayı LEDlerin istenilen renkte ışın vermesi sağlanır. Böylece fotodinamik terapide LED'ler de kullanılmıştır (Şekil 12) (Görgülü, A., 2008).

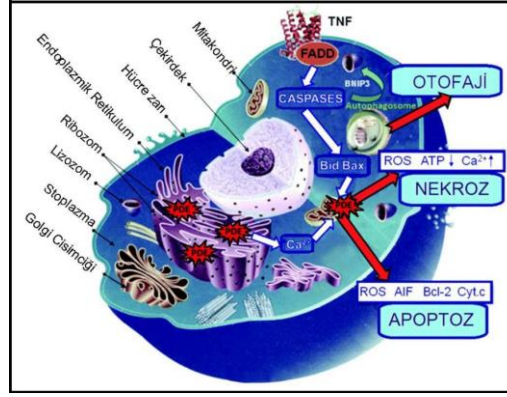


Şekil 12. LED'in kısımları (Görgülü, A., 2008).

Lazerler, ışık ışınlarını fokusu kolaylaştıran az bir sapma ile tek bir renkte ve senkronize ışık dalgaları halinde yayarlar. Sabit bir dalga boyunda ve doğrusal ışık veren lazerler, ışığın odaklanmasını sağladığından fiber temelli uygulamalar için avantajlıdır (Görgülü, A., 2008). Fotodinamik terapide optik fiberlerin çalışması, endoskopik iç tümörlerin tedavisine ve dokular arasındaki tümör dokusuna ışık kaynağının yerleştirilmesine olanak sağlar. Lazer ışığının yüksek gücü fotodinamik terapide ufak bir önem taşımaktadır çünkü ışık doku kesimi için değil ışığa duyarlı maddeyi aktif hale getirmek için kullanılır.

1.6. Fotosensitizerin Tümör Hücrelerine Girişi ve Hücre İçi Lokalizasyonu

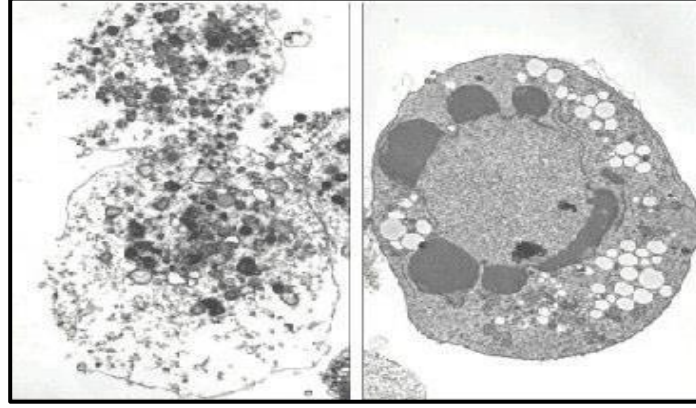
Fotodinamik terapinin hedef noktalarını Şekil 13'de görüldüğü gibi tümör hücrelerinde bulunan, mitokondri, plazma membranı, lizozomlar ve endoplazmik retikulum oluşturur. Fotoduyarlaştırıcının tümörlü hücrede birikimini ve konumlanmasını belirleyen belli başlı faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler fotoduyarlaştırıcının lipofilik özellikleri ve birikme derecesi sayılabilir (Luksiene Z.,2003). Hidrofobik fotoduyarlaştırıcılar yüksek ve düşük yoğunluktaki lipoproteinlerle güçlü bağ yapabilme yeteneği sebebiyle, intravenöz yolla dolaşıma verilmesi sonucu tümörlü dokuda seçicilik özelliği gösterir. Lipofilik fotoduyarlaştırıcı ise kanser hücrelerin yüksek sayıda düşük yoğunluklu yağ (Low Density Lipoprotein-LDL) membran reseptörlerine sahip olmaları sebebiyle birikirler. Bu fotoduyarlaştırıcıların endositoz yoluyla hücreye girmesiyle, tümör hücrelerinde lipofilik karakterde olan plazma, mitokondri, endoplazmik retikulum, çekirdek ve lizozom membranlarında birikirler. Intravenöz yolla hücreye alınan hidrofilik fotoduyarlaştırıcılar ise albumin ve diğer serum proteinlerince taşındıktan sonra interstitial boşluk ve tümör dokudaki vasküler stromada birikme eğilimi göstermektedirler (Luksiene Z.,2003).



Şekil 13. Hücrede bulunan organellerin gösterimi. Hidrofobik karakter taşıyan fotoduyarlaştırıcılar tümörlü doku hücrelerine direkt etki edebilme özelliği sergilerler fakat hidrofilik fotoduyarlaştırıcıların indirekt etki etmeleri söz konusudur. Hücrenin gerek duyduğu oksijen ve diğer gerekli besinlerin alınmasını kan damarlarına zarar vererek fotodinamik etki gösterebilmektedirler (Luksiene Z.,2003).

1.7. Fotodinamik Terapi ve Hücre Ölümü

Fotodinamik terapide esas olan istenmeyen ökaryotik hücreleri öldürmektir (Kennedy J. C., Pottier R. H., 1992). Fotodinamik terapide hücre ölümü tümörlü bölgede ki damarlara ve bağışıklık sisteminin harekete geçirilmesine bağlıdır. Fotodinamik terapide kullanılacak olan fotoduyarlaştırıcının çeşidi, yoğunluğu, kullanılan ışık miktarı, dalga boyu, hücrenin özellikleri, dokudaki oksijen miktarı, hücrenin genetik özellikleri önemlidir (Luksiene Z.,2003). Fotodinamik terapide tümöre verilen hasar üç yolla gerçekleşir; Tümör hücrelerine doğrudan hasar verilmesi, vasküler sistem ve çevresindeki endotel hücreleri öldürüp tümörün kan desteğinin kesilmesi ve tümörün makrofaj destekli infiltrasyonu şeklindedir (Kennedy J. C., Pottier R. H., 1992). Fotodinamik terapide hücre ölümü apoptozis, nekrozis veya her ikisinin aynı anda gerçekleşmesiyle gerçekleşir (Yang C. H., 2003).



(a)

(b)

Şekil 14. Nekrozis ve apoptozis ile ölmüş hücrelerin elektron mikroskopunda görünümü. (a) Kültür ortamında nekrozisle ölmüş, parçalanmış hücre. (b) Kültür ortamında apoptozisle ölmüş bir hücre (Ohen L., Schwartz S., 1966)

1.7.1. Fotodinamik Terapide Nekrozis Yolu ile Hücre Ölümü

Hücre ölümünün nasıl olduğunu gösteren çalışmalar 1920 yılında ışık mikroskopunun bulunması ve nekrozisin tanımlanmasıyla başlamıştır (Karrer S., ark.,2001). Nekrozis de hücre şişer, hücre sınırları düzensiz hale gelir ve bunların sonucu olarak hücrenin bütünlüğü bozulur ve hücre membranının yıkılmasının ardından stoplazmik atıklar doku boşluklarına akar (Luksiene Z.,2003). Fotodinamik terapi uygulamalarında yüksek enerjili ışığın kullanılması, mitokondri etrafında lokalize olan fotoduyarlaştırıcı kullanımı, yüksek miktarda fotoduyarlaştırıcı kullanımı ve hücrenin glikoz yetersizliği çekmesi durumunda genellikle nekroze bağlı hücre ölümü gerçekleşir (Tuncel S.,ark.,2013).

1.7.2. Fotodinamik Terapide Apoptozis ile Hücre Ölümü

1972 yılında nekrozdan daha farklı bir hücre ölümü gözlemlenmiştir ve buna yaprakların ağaç dallarından ayrılmasına benzediği için “apoptoz” adı verilmiştir. Apoptoz nekrozdan birçok özellik bakımından farklıdır. Saniyede bir milyon hücre apoptoz ile yok edilebilir ve bunun yerine yenileri yapılır. Bu nedenle hücre yıkımı ve yapımı dengeli bir şekilde gerçekleşir. Fotodinamik terapi sonrasında mitokondride oluşan aktif oksijenin apoptozis tetikleyicisi olduğu bilinir (Saczo J.,2004). Apoptozis mekanizmasının fotodinamik terapi ile tetiklenmesi ile

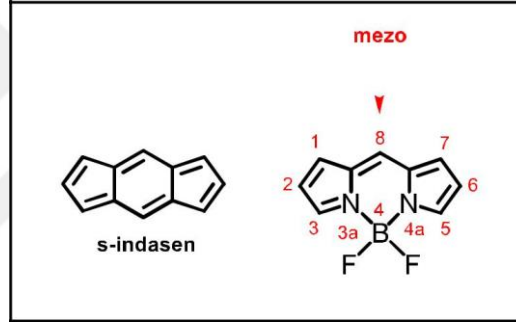
fotodinamik terapi tarafından oluşturulan reaktif oksijen türleri mitokondriyal membranda ki porların açılmasına neden olur. Böylece osmatik etkiye bağı olarak mitokondriye su girişı olur ve mitokondri şişer. Mitokondrinin şişmesine bağı olarak mitokondriyal membranın bozulmasına ve cyt-c, AIF ve prokaspazlar gibi apoptotik moleküllerin sitoplazmaya salınmasına neden olur. Bu da hücrede apoptozisin oluşmasına neden olur (Saczko J.,2004).



2. BODIPY

2.1. BODIPY Bileşiklerinin Tanımı

İsimleri BODIPY (Boron dipirometen) olarak kısaltılan ve bilinen, 4,4-difloro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indasen bileşikleri (Şekil 15), özellikle son yirmi yılda, sahip oldukları yüksek floresans özellikleri nedeniyle biyokimyagerler ve biyologlar tarafından biyomoleküllerin vücut içerisinde görüntülenmesinde etiketleme reaktifi (ajanı) olarak kullanılmaya başlanılmışlardır. Aslında ilk olarak 1968 yılında Treibs ve Kreuzer tarafından keşfedilmesine rağmen 80'li yıllara kadar yeterince ilgi uyandırmamışlardır (Treibs A., Kreuzer F.-H.,1968). Bu boyaların biyolojik etiketleme yöntemindeki kullanımının fark edilmesiyle yeni BODIPY tabanlı boyalar tasarlanmış ve biyomoleküller için etiketleme ajanı olarak literatürde yer almıştır (Monsma F. J.,1989).

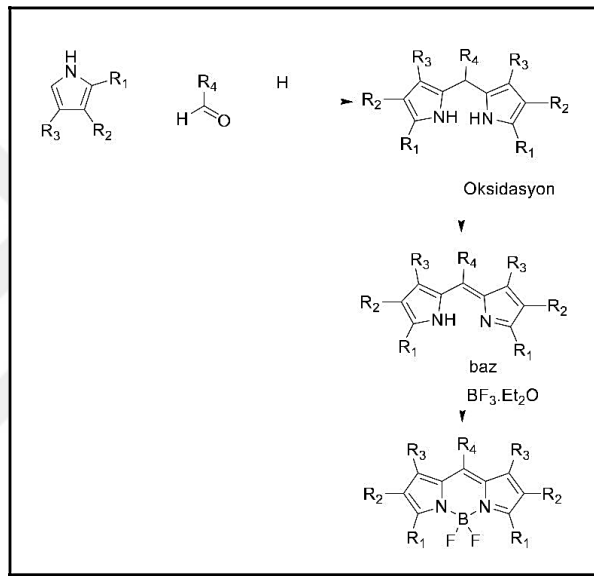


Şekil 15. BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı

BODIPY bileşikleri geniş absorpsiyon katsayısı ve yüksek floresan kuantum verimi gibi bir çok uygulama alanı için gerekli olan özelliklere sahip olmalarının dışında iyi çözünürlük, yüksek kimyasal kararlılık, mükemmel termal ve fotokimyasal kararlılığa sahiptirler. Ayrıca bu bileşiklerin pH değişikliği gibi çevresel değişikliklere ve oksijen içeren ortamlara karşı oldukça dayanıklı oldukları gözlenmiştir (Goze C.,ark., 2006). En önemlisi bu bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon özellikleri BODIPY çekirdeğinde yapılacak modifikasyonlar vasıtasıyla değiştirilebilir ve bu değişim absorpsiyon ve emisyon bölgelerinin daha uzun dalga boyuna kaymasına sebep olur (Loudet A., Burgess K.,2007).

2.2. BODIPY Bileşiklerinin Sentezi

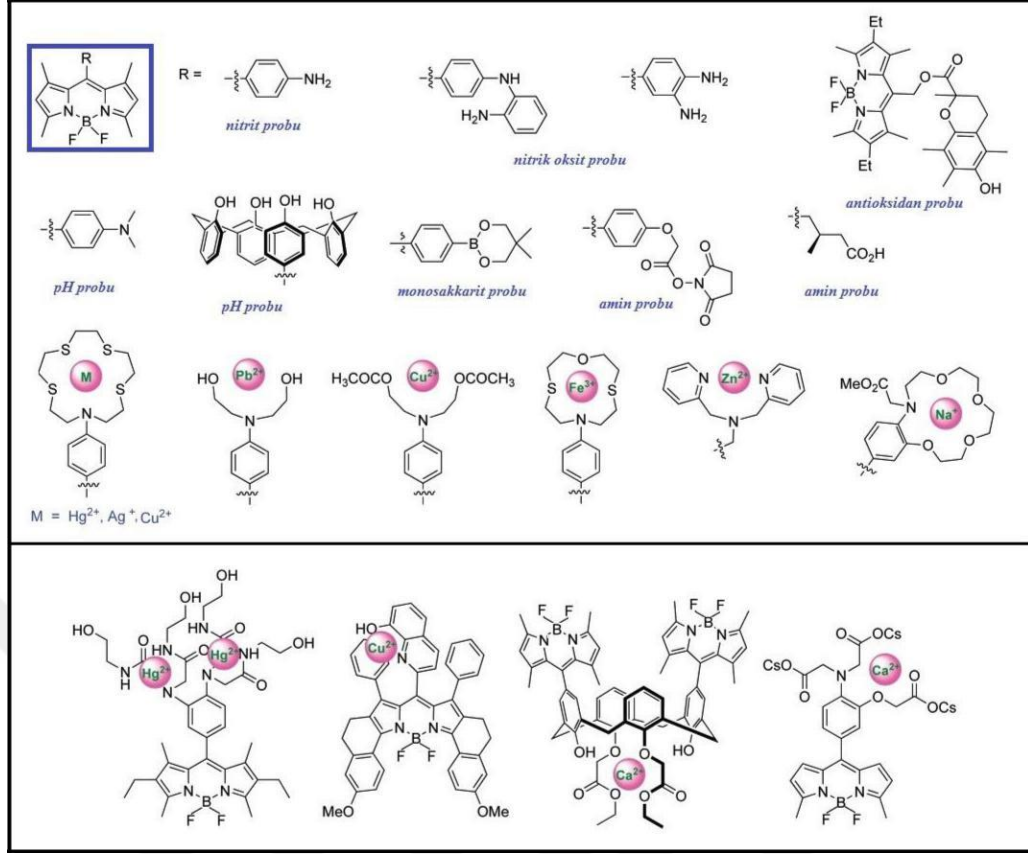
BODIPY çekirdeğinin sentezi daha çok porfirin sentezinde kullanılan Şekil 16’da görüldüğü gibi pirolün kondenzasyon reaksiyonu ile oluşturulur. Temelde BODIPY bileşiği üç ana birimden oluşmaktadır, iki pirol birimi birbirine metin köprüsü ile bağlanmıştır. Bu metin köprüsünü oluşturmak için yüksek derecede elektrofilik karbonil bileşiği (aldehit, açıl klorür, asit anhidrit gibi) kullanılır. Daha sonra diklorodisiyanobenzokinon (DDQ) yada p-kloronil gibi oksidasyon reaktifleriyle muamele edilir. Sentetik prosedür Et₃N gibi bir tersiyer amin ve BF₃.OEt₂’ in eklenmesiyle prosedür tamamlanmış olur (Goze C.,ark., 2006).



Şekil 16. BODIPY bileşiğinin genel sentez şeması

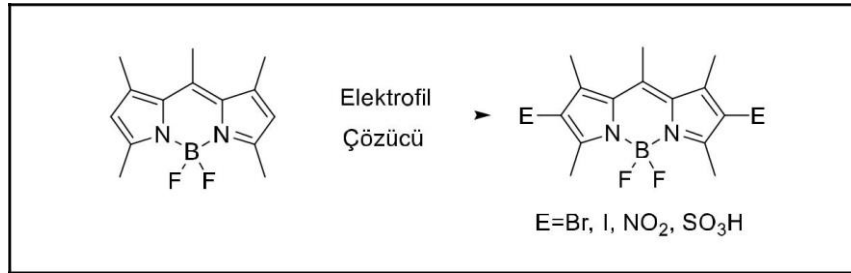
2.3. BODIPY Bileşiklerinin Kimyası

BODIPY çekirdeğinin sentezinde kullanılan iki pirol ile metin köprüsü yapacak olan elektrofilik karbonil bileşiğinin türüne göre aynı zamanda oluşacak olan BODIPY bileşiğinin 8 (mezo) pozisyonunda süstitüsyon da yapılmış olur. Böylece mezo pozisyonunda farklı bir reaksiyona olanak sağlayacak olan grup (-OH, Br, I, NH₂, NO₂, N₃) ihtiva eden BODIPY bileşiği elde edilmiş olur. Bunun yanında 8 pozisyonunda yapılan modifikasyonlar ile Şekil 17’de örnekleri verilen BODIPY bileşiklerine prob ve iyon algılama özellikleri kazandırılmıştır (Loudet A., Burgess K.,2007).



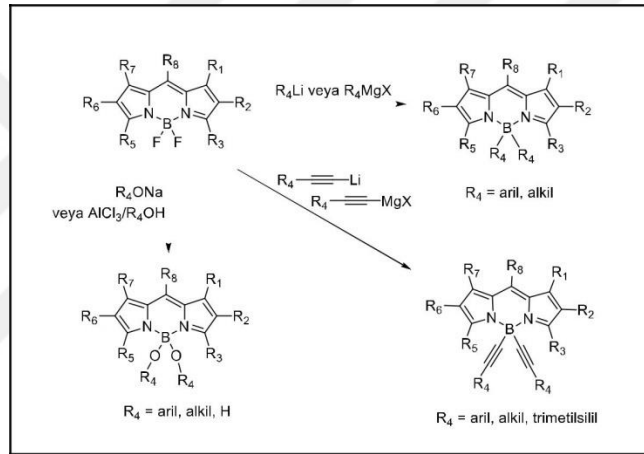
Şekil 17. Çeşitli prob ve iyon algılama ajanı olarak kullanılan BODIPY bileşikleri

BODIPY bileşimini ilk keşfeden Treibs ve Kreuzer, BODIPY'nin klorosülfonik asit varlığında 2 ve 6 pozisyonlarında kolaylıkla elektrofilik süstitüsyon tepkimesi verebileceğini ortaya çıkarmışlardır (Treibs A., Kreuzer F.-H.,1968). Bu çalışmalar daha sonraki yıllarda suda çözünebilir BODIPY bileşiklerinin sentezlenmesine olanak tanımıştır (Boyer J. H.,1993). BODIPY bileşiklerinin daha ileri sentez aşamalarından sonra nitro, brom ve Sonogashira tepkimesine olanak tanıyacak iyot grubu içeren türevleri elde edilmiştir (Yogo T., 2005).



Şekil 18. BODIPY çekirdeğinde 2,6 pozisyonunda elektrofilik süstitüsyon tepkimesi

BODIPY bileşikleri 3,5-pozisyonunda nükleofilik karaktere sahip olan metil grupları ihtiva etmektedir. Bu metil grupları kolaylıkla deprotenize olabilmekte ve elektronca zengin atomatik aldehit grubu yapıya katılarak stiril grubunu oluşturmaktadırlar. 8-yada 2,6- pozisyonunda yapılan modifikasyonlar absorbands ve floresans dalga boylarını çok fazla arttırmamalarına rağmen, 3,5-pozisyonunda yapılan modifikasyonlar π -elektron konjugasyonunu arttırdığı için batokromik etki ile dalga boylarının artışına sebep olmaktadır (Ulrich G., Ziessel R., Harriman A., 2008). BODIPY çekirdeğine yapılan önemli modifikasyonlardan biri de bor merkezine yapılan süstitüsyonlardır. Ziessel ve çalışma arkadaşları Şekil 19’da görüldüğü gibi bor atomuna bağlı florların aril, etinil aril ve etinil gruplarıyla değiştirilebildiğini yaptıkları çalışmalarla göstermişlerdir (Ulrich G.,ark.,2005).

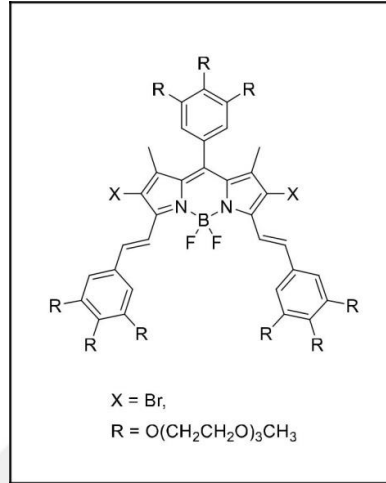


Şekil 19. BODIPY çekirdeğinde bor merkezinde modifikasyon şeması.

2.4. Fotoduyarlaştırıcı Olarak BODIPY Bileşikleri

Geçtiğimiz son yirmi yılda BODIPY bileşikleri, fotodinamik terapinin yeni bir sınıfını oluşturdular. BODIPY bileşikleri sahip oldukları yüksek absorpsiyon katsayısı, çevresel duyarlılık, fotobozunmaya karşı direnç, düşük karanlıkta toksisite gibi özelliklerinden dolayı ideal fotoduyarlaştırıcı karakteri gösterirler ancak ticari manada üretimi gerçekleştirilememiştir. 2005 yılında yapılan bir çalışmada halojen içermeyen BODIPY bileşiği yüksek floresans kuantum verimine ve düşük singlet oksijen kuantum verimine sahipken, yapıya iyot ilave edildiğinde ağır atom etkisinden dolayı floresan kuantum verimi düşmekte ve singlet oksijen kuantum veriminde büyük artış gözlenmiştir (Yogo T.,ark.,2005). Diğer bir çalışmada kimyasal yapısı Şekil 20’de gösterilen stiril-BODIPY bileşiği sentezlenmiş ve bu

bileşiğe suda çözünebilirlik özelliği kazandırmak için oligoetilen glikol grupları ilave edilmiştir. Yapıda brom bulunduran bileşiğin 200 nM IC₅₀ değerine (eksitasyon 625 nm) sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca floresans mikroskobu aracılığıyla hücre zarına zarar verdiği belirlenmiştir (Atilgan S., ark.,2006).



Şekil 20. Suda çözünebilir distiril-BODIPY bileşiklerinin kimyasal yapısı.

Suda çözünebilir distiril-BODIPY bileşiğine örnek olarak Wang ve çalışma arkadaşlarının sentezledikleri bileşikler de verilebilir (Wang J., 2012). Kimyasal yapıları verilen 2,6- pozisyonlarında ağır atom olarak brom ve iyot bulunduran, 3,5- pozisyonlarında ise pridil-stiril grubu bulunan bileşikler görölmektedir. Yaklaşık 620 nm'de absorbans veren bu moleküller, metil iyodür ile kuaterner hale getirildikten sonra yaklaşık 30 nm kırmızıya kayma göstermişlerdir. Bunun yanında kuaternerleştirme öncesi singlet oksijen oluşması gözlenmez iken kuaternerleştirme sonrası bromlu olanda 0.10, iyotlu olanda ise 0.22 singlet oksiyen kuantum verimine sahip oldukları tespit edilmiştir.

3. FOTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

3.1. Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ)

Singlet oksijen oluşumu, moleküler oksijenin veya oksijenli organik molekülün direk ışıkla uyarımı ile oluşur fakat düşük verime sahip olduğundan uygulamaya yönelik kullanımı zordur. Bu sebeple çeşitli fotoduyarlatıcılar kullanılarak oluşturulan singlet oksijen daha yüksek verimle elde edilebilir. Singlet oksijen kuantum verimi (Φ) teorik olarak, oluşan singlet oksijen mol sayısının, absorplanan fotonun mol sayısına oranı olarak tanımlanır iken pratikte ise oluşan singlet oksijenin bir sönmüleyici vasıtasıyla tüketilmesi ile belirlenir. Ftalosiyanın gibi fotoduyarlatıcıların singlet oksijen kuantum verimi hesaplanmasında genellikle sönmüleyici olarak 417 nm'de absorpsiyona sahip olan 1,3-difenilisobenzofuran (DPBF) bileşiği kullanılmaktadır. (Ulrich G., Ziessel R., Harriman A.,2008).

4. MATERYAL VE METOD

Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri Çizelge 1’de verilmiştir. Ayrıca tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ ’ları Jeol (400 MHz) marka NMR spektrometresi kullanılarak alınmıştır. Yine UV-Vis spektrumları SHIMADZU UV-1800 spektrofotometresi yardımıyla alınmıştır. Ayrıca kullanılan LED’lerin (550 nm ve 660 nm) birim alandaki gücünü ölçmek için Edmund Optics Deluxe Power Meter kullanılmıştır.

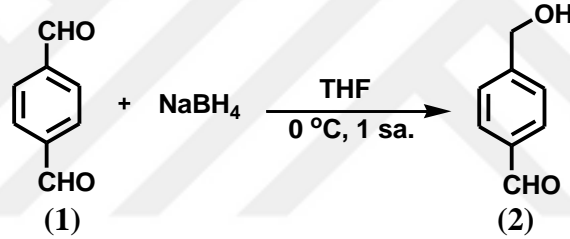
Çizelge 1. Kullanılan kimyasalların özellikleri

Materyal Adı	Kimyasal Formülü	Molekül Ağırlığı, g/mol
Terafitalaldehit	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CHO})_2$	134,13
Sodyum bor hidrür	NaBH_4	37,83
DCM	CH_2Cl_2	84,93
Etanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	46,07
Hekzan	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	86,18
Etil Asetat	$\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$	88,11
2,4 Dimetil Piyrol	$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}$	95,14
Trietilamin	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	101,19
Metanol	CH_3OH	32,04
Susuz Magnezyum Sülfat	MgSO_4	120,37
Bortriflorürün Dietileter Kompleksi	$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{BF}_3\text{O}$	141,93

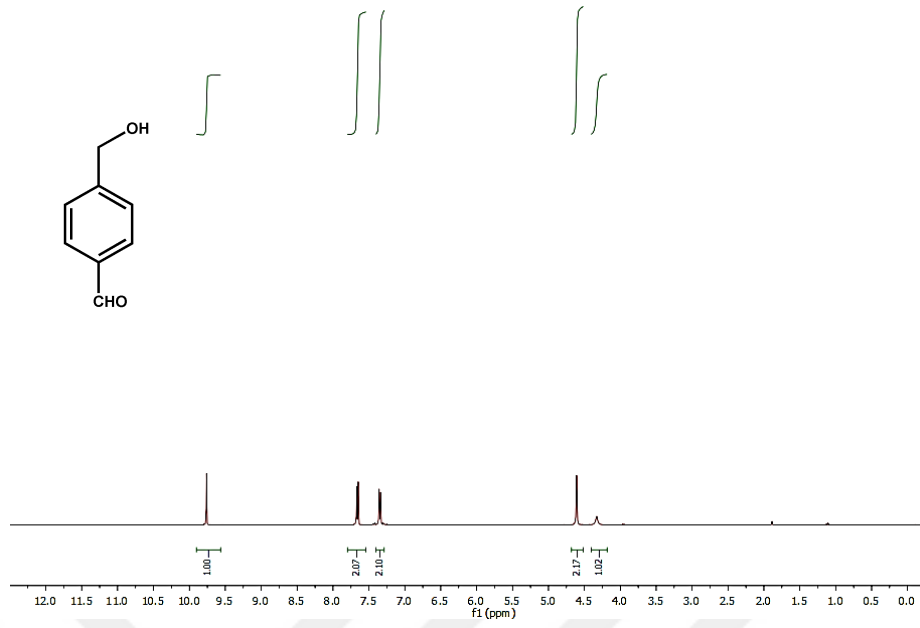
İyot	I ₂	253,81
İyodik Asidin	HIO ₃	175,91
Metilen Mavisi	C ₁₆ H ₁₈ ClN ₃ S	319,85
1,3- difenil isobenzofuran	DPBF	270,32
Dimetil sülfoksit	DMSO	78,13
Sodyum Tiyosülfat	Na ₂ S ₂ O ₃	158,11

4.1. Deneyin Yapılışı

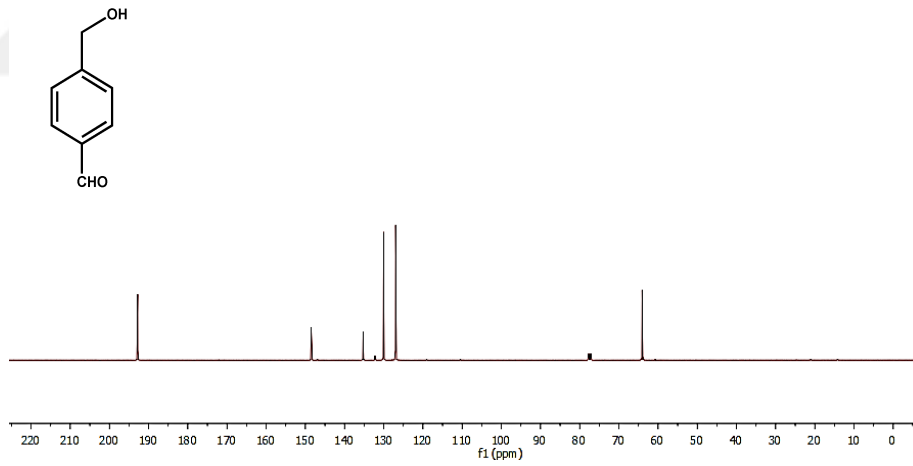
4.1.1. 4-(Hidroksimetil)benzaldehit Sentezi (2):



Reaksiyon balonunu içerisine öncelikle 2,125 g (15.84 mmol) tereftalaldehit ve 0,106 g (2.80 mmol) NaBH₄ eklendi bu karışım üzerine 45 ml DCM ve 20 ml etanol eklendi ve bu karışım 0 °C'de 2 dk. karıştırıldı. Reaksiyon balonunda ki bu karışım üzerine 0,053 g (1.40 mmol) NaBH₄ eklendi ve 2 dk. daha karıştırıldıktan sonra 0,0265 g (0.70 mmol) NaBH₄ daha ilave edildi. Reaksiyonun durumu TLC ile 2:1 hekzan-etil asetat çözücü karışımı kullanılarak izlendi. Tereftalaldehit miktarı bittiği anlaşılınca reaksiyona son verildi. Daha sonra çözücü vakum altında uzaklaştırıldı ve kalıntı etil asetat (70 mL), iki kere saf su ile bir kere de doymuş tuzlu su ile ekstrakte edildi ve bu işlem sonrasında Na₂SO₄ üzerinde organik faz kurutuldu. Etil asetat vakum altında uçurulduktan sonra kalıntı silika jel kolonda 2:1 hekzan/etilasetat çözücü sistemi ile saflaştırıldı (% 65). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δH: 9.76 (2H, s, J = 8.0 Hz, CHO), 7.66 (2H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.35 (2H, d, J = 8.0 Hz, ArH), 4.61 (2H, s, CH₂), 4.33 (1H, s, OH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δC: 192.78, 148.51, 135.28, 130.05, 126.97, 64.07.

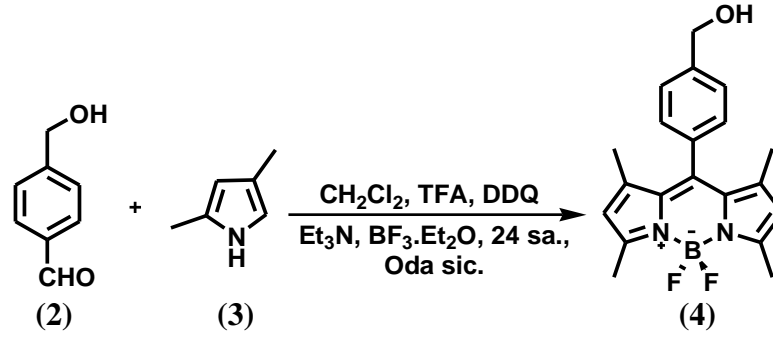


Şekil 21. 2 Numaralı bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.

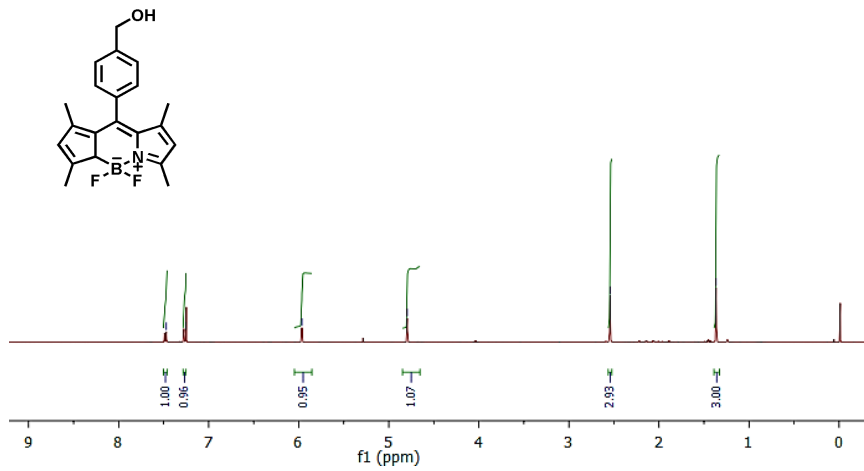


Şekil 22. 2 Numaralı bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.

4.1.2. Hidroksil BODIPY Türevinin Sentezi (4):

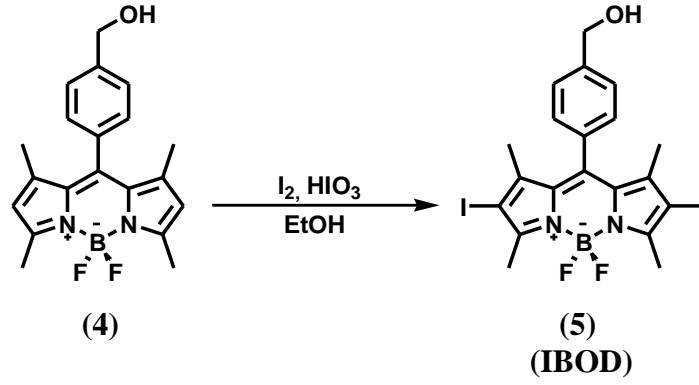


1 L'lik dibi yuvarlak bir reaksiyon balonuna konan 400 mL DCM'den argon gazı geçirildikten sonra 4-(Hidroksimetil)benzaldehit (2) (9.56 mmol, 4 g) ve 2,4-dimetil pirol (3) (21.06 mmol, 2 g) ilave edilmiştir. Karışıma bir, iki damla TFA (Trifloroasetik asit) ilave edildikten sonra çözelti oda sıcaklığında azot atmosferi altında bir gün süreyle karıştırılmıştır. DDQ (9.56 mmol, 2.17 g) 100 mL DCM'de çözülerek reaksiyon ortamına ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı 30 dakika daha karıştırılmıştır. Daha sonra 6 mL trietilamin (Et_3N) ve 3 mL bortriflorürün dietileter kompleksi ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) eklenip, 30 dakika daha karıştırılmaya devam edilmiştir. Reaksiyon karışımı üç kez su ile yıkandıktan sonra (3 x 10 mL), birleştirilen organik fazlar susuz Na_2SO_4 üzerinde kurutulmuştur. Çözgen, evaporatörde uçurulduktan sonra, ürün (4) %1'lik metanol : DCM çözücü sistemi kullanılarak silikajel kolonda saflaştırılmıştır (% 35). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δH : 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.25 (2H, d, $J = 12.0$ Hz, ArH), 5.97 (2H, s, ArH), 4.40 (2H, s, CH_2), 2.54 (6H, s, CH_3), 1.37 (6H, s, CH_3).

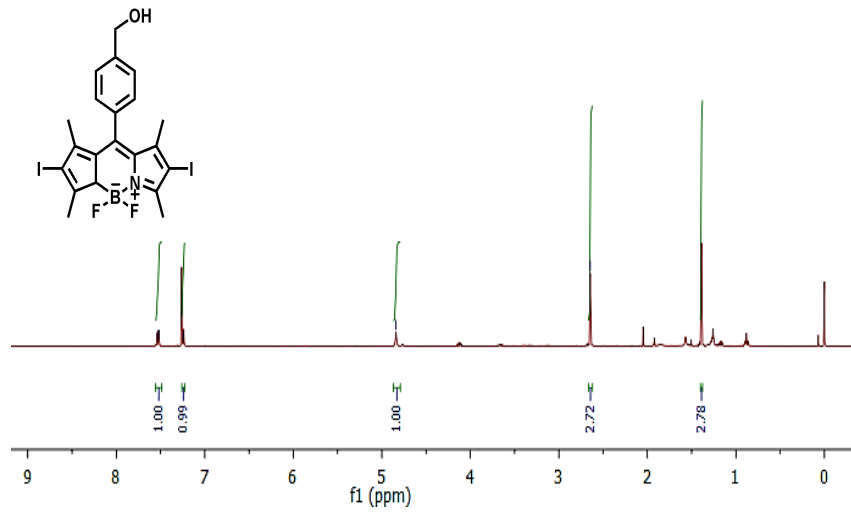


Şekil 23. 4 Numaralı bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

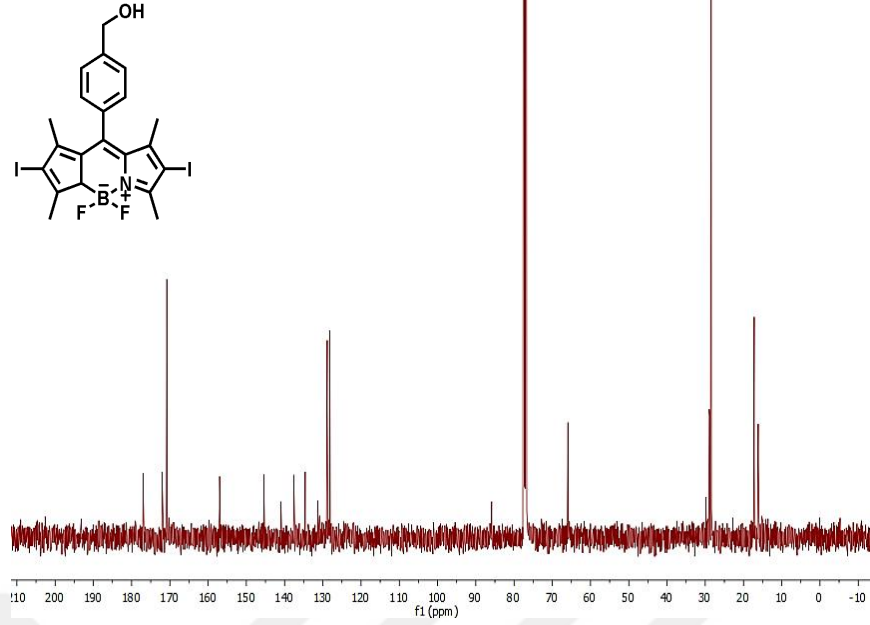
4.1.3. Hidroksil BODIPY Türevinin İyotlanması (5, IBOD):



(4) nolu bileşik (2.37 mmol, 1.5 g) 200 mL etil alkolde çözülüp üzerine iyot (I_2 , 1.89 mmol, 0.48 g) ilave edildikten sonra oluşan çözeltiye, iyodik asidin (HIO_3) (1.89 mmol, 0.33 g) 2 mL sudaki çözeltisi eklendi ve reaksiyon karışımı oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun durumu TLC ile 2:1 hekzan-etil asetat çözücü sistemi ile izlendi. Reaksiyon ortamında başlangıç maddelerinin kalmadığı TLC ile anlaşıldıktan sonra bu karışıma sodyum tiosülfatın ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) sudaki doymun çözeltisi eklenip, DCM ile ekstrakte edildi. DCM evaporatörde uçurulduktan sonra ürün (5) 2:1 hekzan-etil asetat çözgen sistemi kullanılarak silikajel kolonda saflaştırıldı (%40). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δH : 7.52 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.24 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 4.84 (2H, s, CH_2), 2.72 (6H, s, CH_3), 2.78 (6H, s, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δC : 177.02, 172.04, 170.79, 156.99, 145.42, 140.94, 137.59, 134.61, 131.32, 128.85, 128.15, 85.85, 65.91, 28.79, 28.46, 17.20, 16.15.



Şekil 24. 5 Numaralı bileşiğin (IBOD) $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 25. 5 Numaralı bileşiğin (IBOD) ^{13}C -NMR spektrumu

4.1.4. Fotoduyarlaştırıcının (IBOD) Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Ölçümü:

Bu çalışmada sentezlenen diiyotlu bir BODIPY türevi olan **IBOD**'un (5 numaralı bileşik), singlet oksijen kuantum verimi üç farklı çözücüde ölçülmüştür. Bu çözücüler DCM, DMSO ve etanoldür. **IBOD**'un DCM'de alınan ölçümleri şu şekilde yapılmıştır. Öncelikle **IBOD**'un DCM'deki 350-700 nm dalga boyu aralığındaki absorptansı ölçülmüştür. Daha sonra UV kuvetine, **IBOD**'un konsantrasyonu $3,49 \times 10^{-6}$ M olacak şekilde, içerisinde oksijen gazı geçirilmiş DCM'de **IBOD** ve singlet oksijen tuzak molekülü DPBF ilave edilmiştir. DPBF absorptansı yaklaşık ~1 olacak şekilde ayarlanmıştır. Daha sonra UV kuveti @550 nm dalgaboyundaki LED ışığı ile 10 cm mesafeden ışıklandırılmıştır. Her 5 sn'de bir UV-Vis spektrofotometresinden absorptansı ölçülerek DPBF'nin absorptansındaki düşüş izlenmiştir. Aynı işlem DMSO ve Etanol çözücülerinde de tekrarlanmıştır.

4.1.5. Metilen Mavisinin Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Ölçümü:

Referans bileşik olarak kullanılan metilen mavisininde (MB) singletoksijen kuantum verimleri aynı şartlarda ölçülmüştür. Bu amaçla metilen mavisinin singlet oksijen kuantum verimleri de DCM, DMSO ve etanolde ölçülmüştür. MB'nin DCM'de

alınan ölçümleri şu şekilde yapılmıştır. Öncelikle MB'nin DCM'deki 350-700 nm dalga boyu aralığındaki absorptansı ölçülmüştür. Daha sonra UV küvetine, MB'nin konsantrasyonu $3,49 \times 10^{-6}$ M olacak şekilde, içerisinde oksijen gazı geçirilmiş DCM'de MB ve singlet oksijen tuzak molekülü DPBF ilave edilmiştir. DPBF absorptansı yaklaşık ~ 1 olacak şekilde ayarlanmıştır. Daha sonra UV küveti @660 nm dalgaboyundaki LED ışığı ile 10 cm mesafeden ışıklandırılmıştır. Her 5 sn'de bir UV-Vis spektrofotometresinden absorptansı ölçülerek DPBF'nin absorptansındaki düşüş izlenmiştir. Aynı işlem DMSO ve Etanol çözücülerinde de tekrarlanmıştır. Sadece DMSO ve etanolde MB'nin konsantrasyonu $1,75 \times 10^{-6}$ M olacak şekilde ayarlanmıştır.



5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

5.1. Fotoduyarlaştırıcı IBOD'un Farklı Çözgen Ortamlarında Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Hesaplanması:

Singlet oksijen kuantum veriminin hesaplanması için kullanılan formül aşağıda verilmiştir.

$$\Phi(\text{IBOD}) = \Phi(\text{ref}) \times \frac{m(\text{IBOD})}{m(\text{ref})} \times \frac{F(\text{ref})}{F(\text{IBOD})} \times \frac{PF(\text{ref})}{PF(\text{IBOD})}$$

Φ : Singlet oksijen kuantum verimi

m: Tuzak molekül DPBF'nin ışınlanma süresi boyunca absorptans değişimindeki farkın eğimi

F: Absorpsiyon düzeltme faktörü, $F = 1 - 10^{-OD}$ (OD ışınlanma dalgaboyu)

PF: Absorplanan foton akısı (absorbed photon flux) birim alana her bir saniyede gelen foton sayısı olarak bilinir ve aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$H \left(\frac{W}{m^2} \right) = PF \times \frac{hc}{\lambda} (I)$$

H: Birim alandaki güçtür ve kullanılan LED lambaların birim alandaki gücünü ölçmek için Edmund Optics Deluxe Power Meter kullanılmıştır. 550 nm ve 660 nm dalga boylarındaki LED lambalar için ölçülen **H** değerleri sırasıyla 6.5 mW/cm² ve 5.5 mW/cm² dir. Bu ölçülen güçteki ve ilgili dalga boyundaki foton sayısı da internetten hesaplanmıştır. <URL-2>

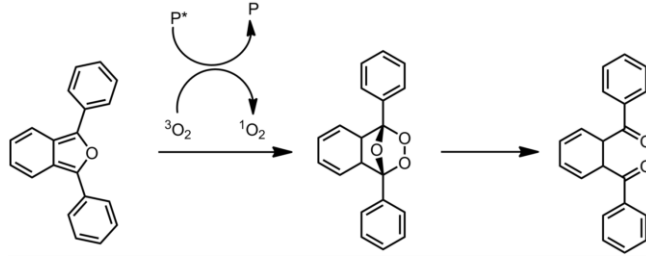
h: Planck sabiti

c: ışık hızı

λ : dalga boyu

$\Phi(\text{ref})$ değeri 550-700 nm aralığında güçlü bir absorptansı olan metilen mavisinin singlet oksijen kuantum verimi DCM için 0,57 (KÖLEMEN S.2014), DMSO için 0,52 <URL1> ve Etanol için 0,52 <URL-1> olarak alınmıştır.

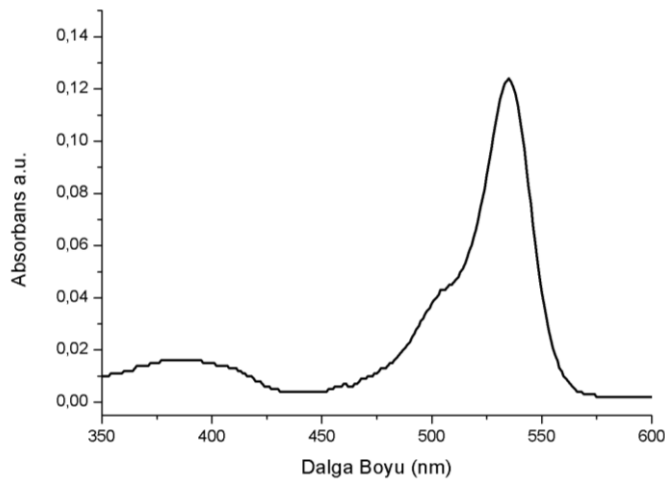
Bu çalışmada ışınlanma sonrasında oluşan singlet oksijeni takip etmek amacıyla DPBF bileşiği kullanılmıştır. Bu bileşik singlet oksijen varlığında singlet oksijen ile aşağıdaki gibi reaksiyona girmektedir. Bu reaksiyon sonucu DPBF'nin maksimum absorptansı (DCM'de 414 nm) azalmaktadır.



Şekil 26. Singlet oksijenin 1,3-Dipenilizobenzofuran ile reaksiyonu

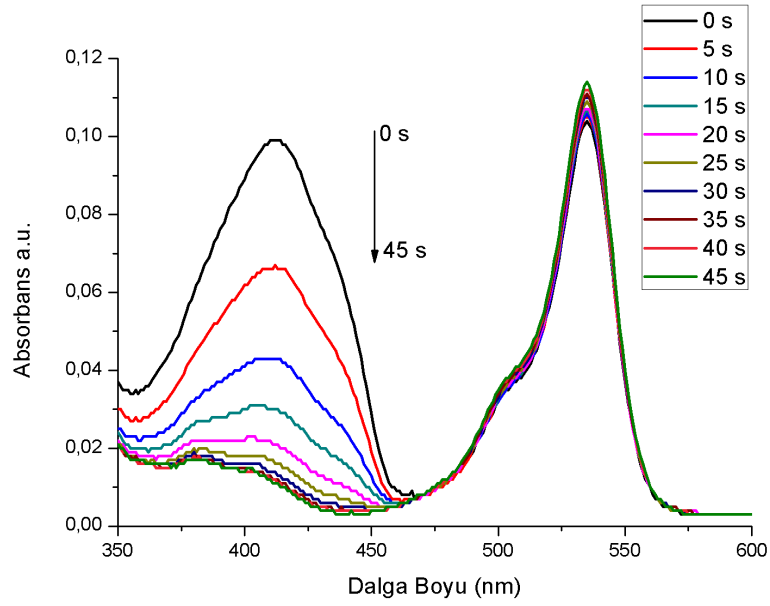
5.2. IBOD'un DCM'deki Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi:

Öncelikle **IBOD**'un DCM'deki absorptansı ölçülmüştür (Şekil 27) ve maksimum absorptans dalgalıyoyu 532 nm olarak belirlenmiştir. Ancak **IBOD**'un 550 nm dalgalı boyunda da güçlü bir absorptansının olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle ölçümlerde elde mevcut olan 550 nm'lik LED lamba kullanılmıştır.



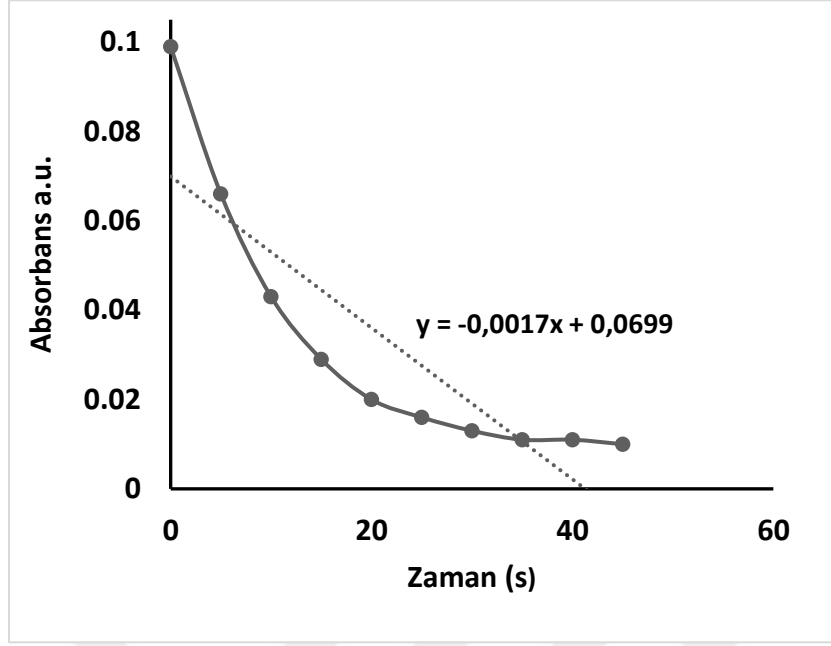
Şekil 27. Hedef molekül **IBOD**'un DCM'deki absorptans spektrumu.

$3,49 \times 10^{-6}$ M **IBOD** varlığında @550 nm dalgalı boyly LED lamba ile 10 cm'den her 5 saniyede bir yapılan ölçümlerin sonucunda DPBF'nin absorptansında ciddi bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş singlet oksijen oluşumundan kaynaklanmaktadır. Düşüş nerdeyse 40. Saniyede tamamlanmıştır (Şekil 28).



Şekil 28. Tuzak molekül DPBF'in diklorometanda hedef molekül **IBOD** varlığında ($3,49 \times 10^{-6}$ M) her 5 saniye @550 nm'den uyarılma sonrasında maksimum absorbansındaki düşüş grafiği

DPBF'in 414 nm'deki maksimum absorbansının, her 5 sn'de bir @550 dalgaboylu LED lamba ile ışıklandırıldıktan sonra singlet oksijen oluşumuna bağlı olarak zamana göre azalışı da Şekil 29'da verilmiştir. Bu grafiğin eğimi yukarıdaki eşitlikteki m değeri (tuzak molekül DPBF'in ışınlanma süresi boyunca absorbans değişimindeki farkın eğimi) olarak kullanılmıştır.

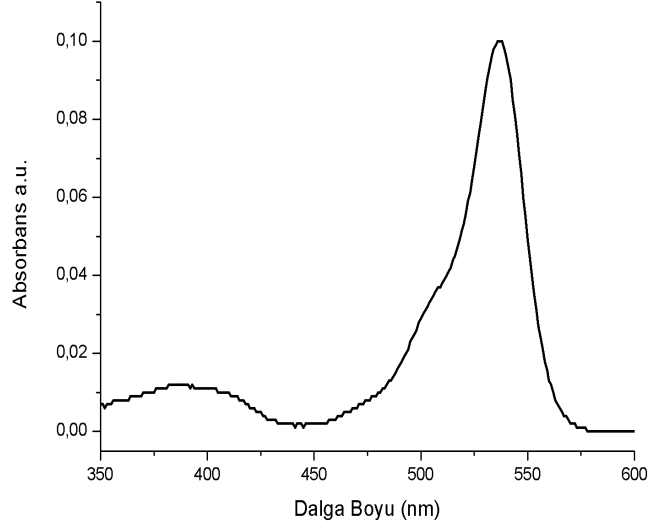


Şekil 29. DPBF'in **IBOD** varlığında DCM'de maksimum absorbansının zamana göre değişim grafiği

Buna göre hedef molekül **IBOD**'un DCM'deki singlet oksijende kuantum verimi yukarıdaki eşitlikten 1.09 olarak hesaplanmıştır.

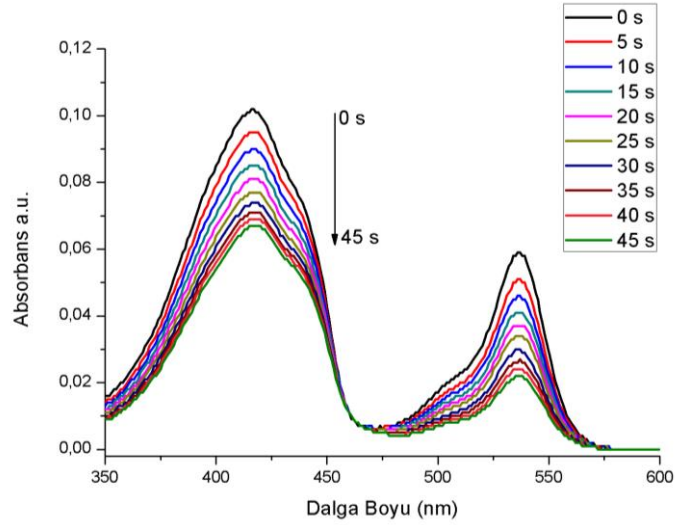
5.2. **IBOD**'un DMSO'daki Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi:

IBOD'un DMSO'daki singlet oksijen kuantum verimlerinin hesaplanması için öncelikle **IBOD**'un DMSO'daki absorbansı ölçülmüştür (Şekil 30) ve maksimum absorbans dalgaboyu 536 nm olarak belirlenmiştir. Ancak **IBOD**'un 550 nm dalga boyunda da güçlü bir absorbansının olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle ölçümlerde yine elde mevcut olan 550 nm'lik LED lamba kullanılmıştır.



Şekil 30. Hedef molekül **IBOD**'un DMSO'daki absorbans spektrumu.

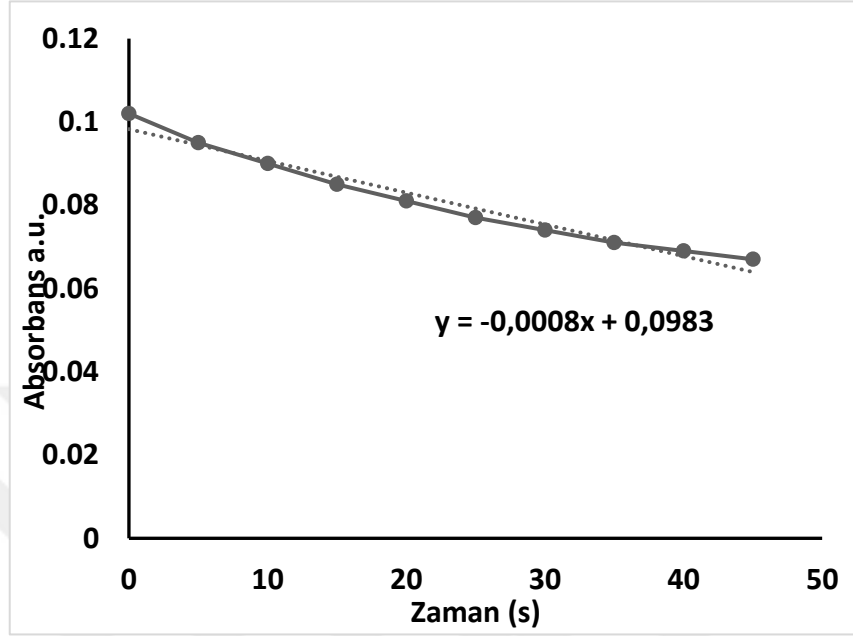
$3,49 \times 10^{-6}$ M **IBOD** varlığında @550 nm dalga boylu LED lamba ile 10 cm'den her 5 saniyede bir yapılan ölçümlerin sonucunda yine DPBF'in absorbansında bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş singlet oksijen oluşumundan kaynaklanmaktadır (Şekil 31).



Şekil 31. Tuzak molekül DPBF'in DMSO'daki hedef molekül **IBOD** varlığında ($1,75 \times 10^{-6}$ M) her 5 saniye @550 nm'den uyarılma sonrasındaki absorbansındaki düşüş grafiği

Yukarıdaki spekturumdan DMSO'da DPBF'in maksimum absorbans dalga boyu 417 nm olarak belirlenmiştir. Buna göre DPBF'in 417 nm'deki maksimum absorbansının, her 5 sn'de bir @550 dalgaboylu LED lamba ile ışıklandırıldıktan sonra singlet

oksijen oluşumuna bağlı olarak zamana göre azalışı da Şekil 32’ de verilmiştir. Bu grafiğin eğimi de yukarıdaki eşitlikteki m değeri (tuzak molekül DPBF’in ışınlanma süresi boyunca absorbans değişimindeki farkın eğimi) olarak kullanılmıştır.

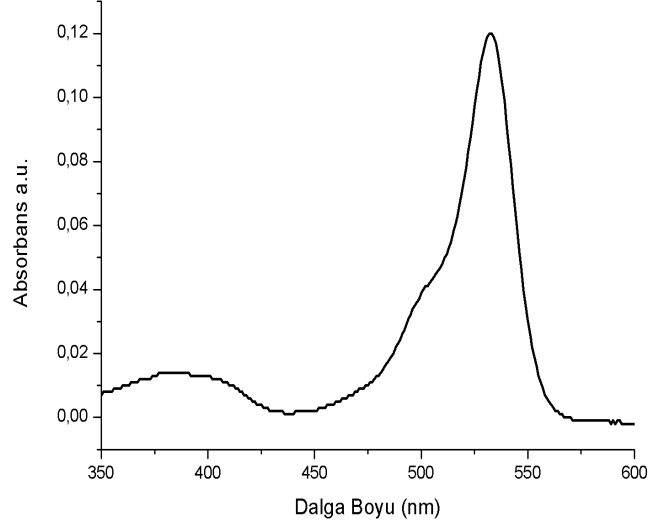


Şekil 32. DPBF’in **IBOD** varlığında DMSO’daki maksimum absorbansının zamana göre değişim grafiği

Buna göre hedef molekül **IBOD**’un DMSO’daki singlet oksijende kuantum verimi yukarıdaki eşitlikten 1.40 olarak hesaplanmıştır.

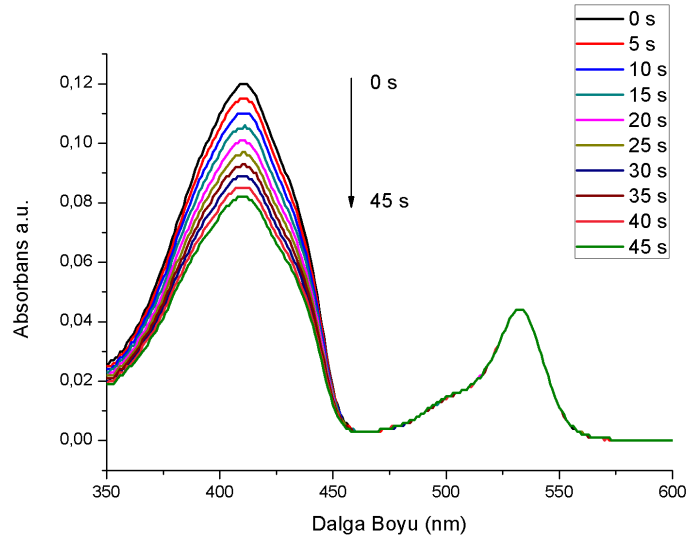
5.3. **IBOD**’un Etanoldeki Singlet Oksijen Kuantum Verimlerinin Belirlenmesi:

IBOD’un etanoldeki singlet oksijen kuantum verimlerinin hesaplanması için de öncelikle yine **IBOD**’un etanoldeki absorbansı ölçülmüştür (Şekil 33) ve maksimum absorbans dalgaboyu 532 nm olarak belirlenmiştir. Ancak yine **IBOD**’un 550 nm dalga boyunda da güçlü bir absorbansının olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle ölçümlerde yine elde mevcut olan 550 nm’lik LED lamba kullanılmıştır.



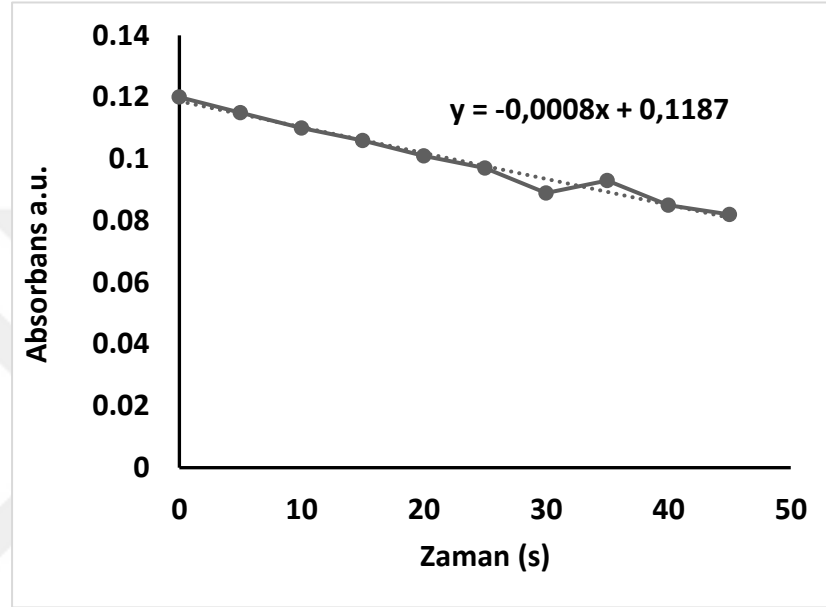
Şekil 33. Hedef molekül **IBOD**'un etanol'deki absorbans spektrumu.

$3,49 \times 10^{-6}$ M **IBOD** varlığında @550 nm dalga boylu LED lamba ile 10 cm'den her 5 saniyede bir yapılan ölçümlerin sonucunda yine DPBF'in absorbansında bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş yine singlet oksijen oluşumundan kaynaklanmaktadır (Şekil 34).



Şekil 34. Tuzak molekül DPBF'in etanol'deki hedef molekül **IBOD** varlığında ($3,49 \times 10^{-6}$ M) her 5 saniye @550 nm'den uyarılma sonrasındaki absorbansındaki düşüş grafiği.

Yukarıdaki spekturumdan etanolde DPBF'in maksimum absorbans dalga boyu 411 nm olarak belirlenmiştir. Buna göre DPBF'in 411 nm'deki maksimum absorbansının, her 5 sn'de bir @550 dalgaboylu LED lamba ile ışıklandırıldıktan sonra singlet oksijen oluşumuna bağlı olarak zamana göre azalışı da Şekil 35'de verilmiştir. Bu grafiğin eğimi de yukarıdaki eşitlikteki m değeri (tuzak molekül DPBF'in ışınlanma süresi boyunca absorbans değişimindeki farkın eğimi) olarak kullanılmıştır.



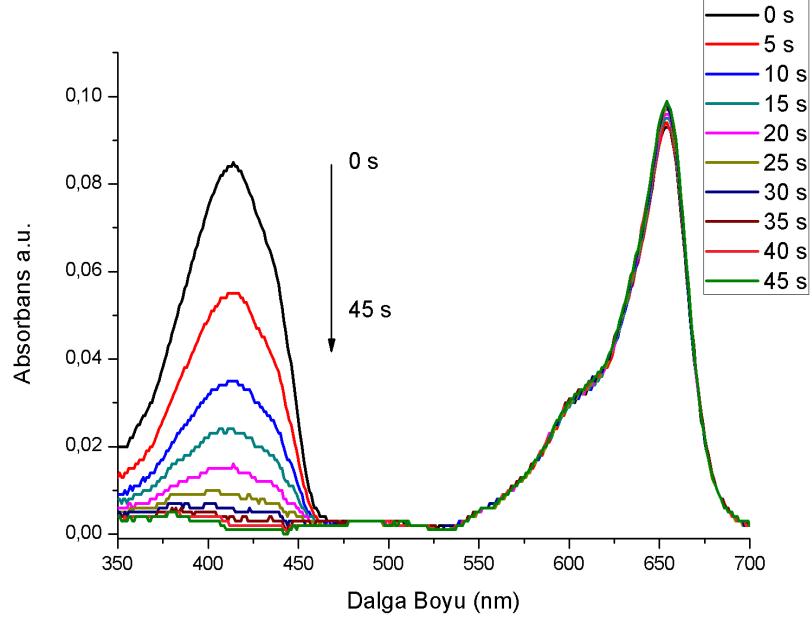
Şekil 35. DPBF'in **IBOD** varlığında etanolde maksimum absorbansının zamana göre değişim grafiği

Buna göre hedef molekül **IBOD**'un etanolde singlet oksijende kuantum verimi yukarıdaki eşitlikten 0.20 olarak hesaplanmıştır.

5.4. Metilen Mavisinin (MB) DCM'de Yapılan Ölçümleri:

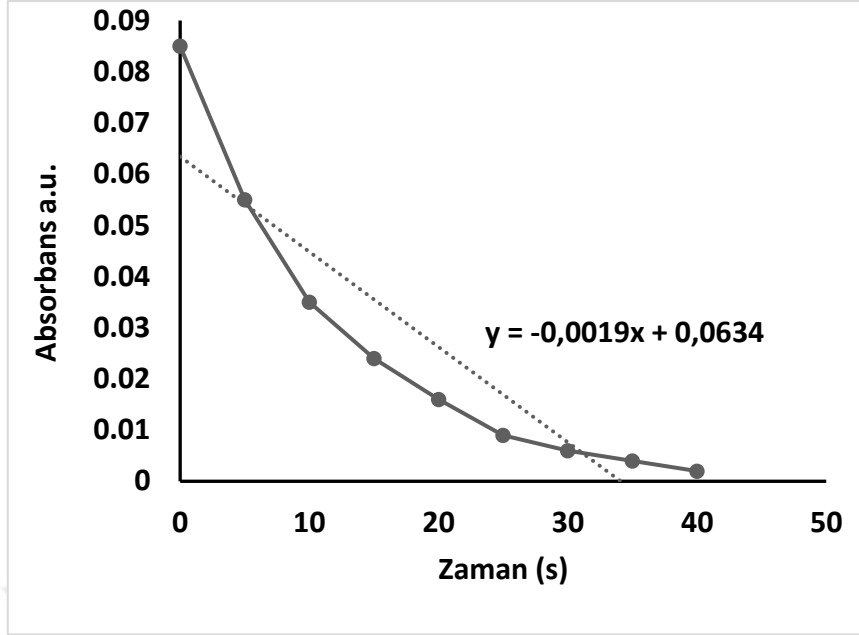
Bu çalışmada **IBOD**'un singlet oksijen kuantum verimlerinin hesaplanması için MB referans bileşik olarak kullanılmıştır. Bu nedenle **IBOD** için yapılan ölçümler aynı çözücülerde MB için de yapılmıştır.

Bu amaçla $3,49 \times 10^{-6}$ M MB varlığında DCM'de @660 nm dalga boylu LED lamba ile 10 cm'den her 5 saniyede bir yapılan ölçümlerin sonucunda yine DPBF'in absorbansında bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş singlet oksijen oluşumundan kaynaklanmaktadır (Şekil 36).



Şekil 36. Tuzak molekül DPBF'in DCM'deki referans bileşik metilen mavisi varlığında ($3,49 \times 10^{-6}$ M) her 5 saniye @660 nm'den uyarılma sonrasındaki absorbansındaki düşüş grafiği

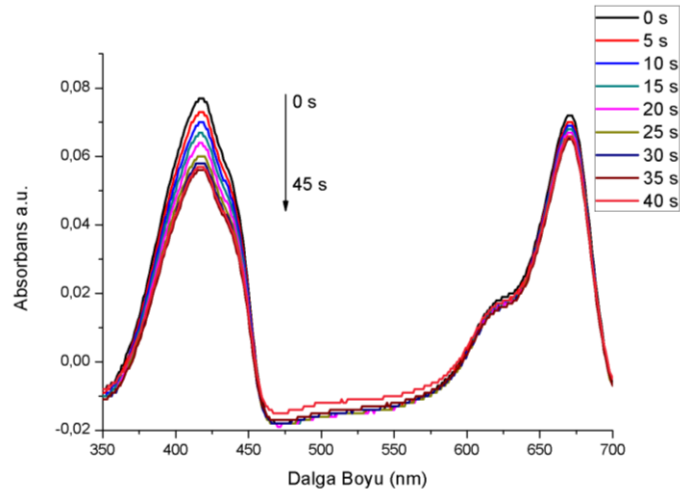
DPBF'in DCM'de 414 nm'deki maksimum absorbansının, her 5 sn'de bir @660 nm dalga boylu LED lamba ile ışıklandırıldıktan sonra singlet oksijen oluşumuna bağlı olarak zamana göre azalışı da Şekil 37'de verilmiştir. Bu grafiğin eğimi de yukarıdaki eşitlikteki m değeri (tuzak molekül DPBF'in ışınlanma süresi boyunca absorbans değişimindeki farkın eğimi) olarak kullanılmıştır.



Şekil 37. DPBF'in DCM'de MB varlığında maksimum absorpsiyonunun zamana göre değişim grafiği

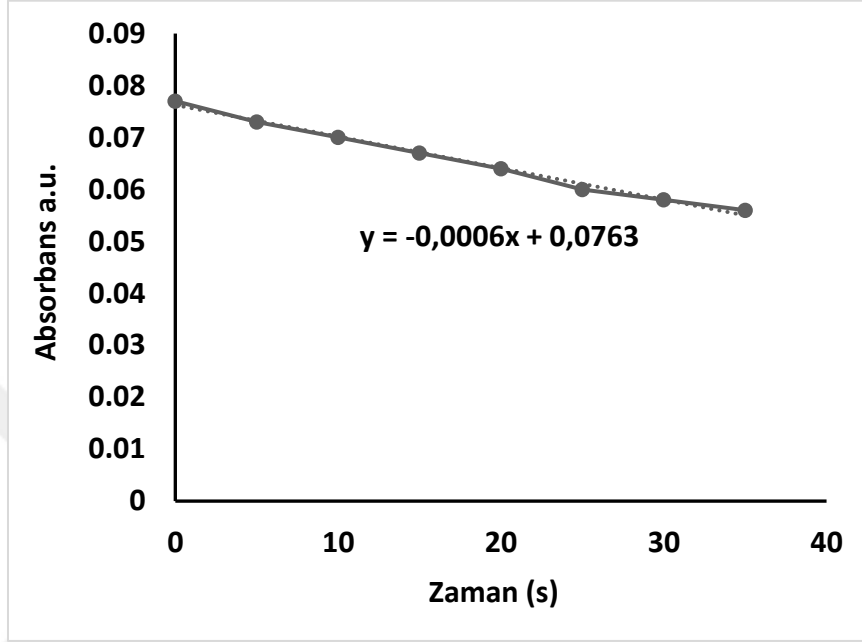
5.5. Metilen Mavisinin (MB) DMSO'da Yapılan Ölçümleri:

$1,75 \times 10^{-6}$ M MB varlığında DMSO'da @660 nm dalga boylu LED lamba ile 10 cm'den her 5 saniyede bir yapılan ölçümlerin sonucunda yine DPBF'in absorpsiyonunda bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş de singlet oksijen oluşumundan kaynaklanmaktadır (Şekil 38).



Şekil 38. Tuzak molekül DPBF'in DMSO'daki referans bileşik metilen mavisini varlığında ($1,75 \times 10^{-6}$ M) her 5 saniye @660 nm'den uyarılma sonrasındaki absorpsiyonundaki düşüş grafiği

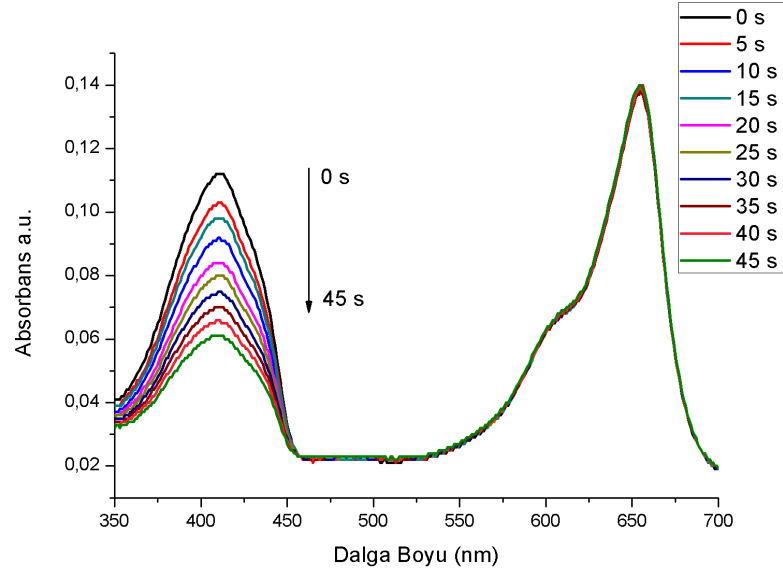
DPBF'ın DMSO'da 417 nm'deki maksimum absorbansının, her 5 sn'de bir @660 nm dalga boylu LED lamba ile ışıktandırıldıktan sonra singlet oksijen oluşumuna bağlı olarak zamana göre azalışı da Şekil 39'da verilmiştir. Bu grafiğin eğimi de yukarıdaki eşitlikteki m değeri (tuzak molekül DPBF'ın ışıktan süresi boyunca absorbans değişimindeki farkın eğimi) olarak kullanılmıştır.



Şekil 39. DPBF'ın DMSO'da MB varlığında maksimum absorbansının zamana göre değişim grafiği

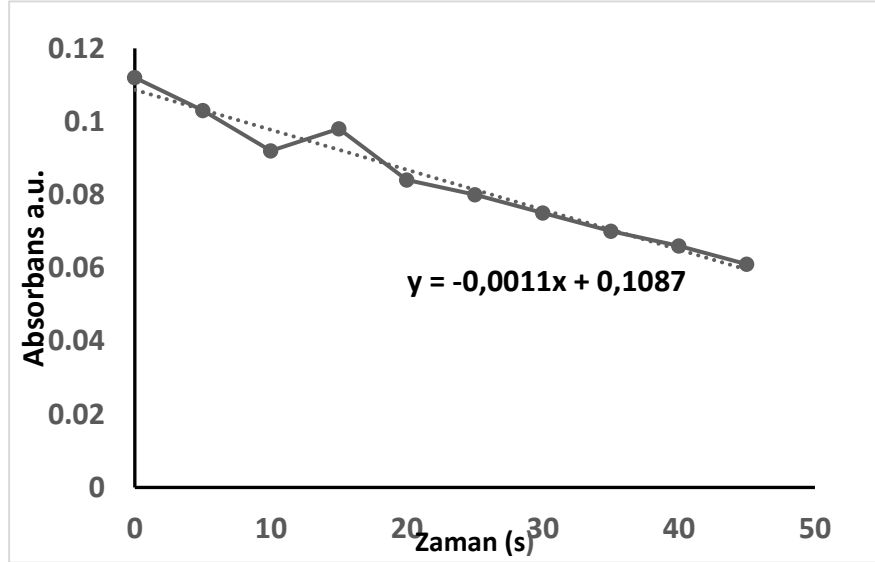
5.5. Metilen Mavisinin (MB) Etanolde Yapılan Ölçümleri:

$1,75 \times 10^{-6}$ M MB varlığında etanolde @660 nm dalga boylu LED lamba ile 10 cm'den her 5 saniyede bir yapılan ölçümlerin sonucunda yine DPBF'ın absorbansında bir düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş de singlet oksijen oluşumundan kaynaklanmaktadır (Şekil 40).



Şekil 40. Tuzak molekül DPBF'in Etanoldeki referans bileşik metilen mavisi varlığında ($1,75 \times 10^{-6}$ M) her 5 saniye @660 nm'den uyarılma sonrasındaki absorbansındaki düşüş grafiği

DPBF'in etanolde 411 nm'deki maksimum absorbansının, her 5 sn'de bir @660 nm dalga boylu LED lamba ile ışıklandırıldıktan sonra singlet oksijen oluşumuna bağlı olarak zamana göre azalışı da Şekil 41' de verilmiştir. Bu grafiğin eğimi de yukarıdaki eşitlikteki m değeri (tuzak molekül DPBF'in ışınlanma süresi boyunca absorbans değişimindeki farkın eğimi) olarak kullanılmıştır.



Şekil 41. DPBF'in etanolde MB varlığında maksimum absorbansının zamana göre değişim grafiği

Buna göre **IBOD**'un DCM, DMSO ve etanolde singlet oksijen kuantum verimleri sırasıyla 1.09, 1.40 ve 0.20 olarak hesaplanmıştır. Bu hesaplamalarda MB için singlet oksijen kuantum verimleri yukarıda da belirtildiği gibi DCM için 0.57, DMSO ve etanol için ise 0.52 olarak alınmıştır. Bu sonuçlara göre **IBOD**'un DCM ve DMSO'da MB'dan çok daha iyi verimle singlet oksijen ürettiği anlaşılmaktadır. Etanolde ise **IBOD**'un MB'ye göre çok daha düşük verimle singlet oksijen ürettiğini görmekteyiz. **IBOD**'un yapısına baktığımızda uçtaki hidroksil grubu nedeniyle hidrojen bağı yapabildiğini görüyoruz. Kullandığımız çözücülerini incelediğimizde de bu çözücülerden DMSO son derece polar aprotik bir çözücü olduğunu ve kendi içinde hidrojen bağı yapmadığını biliyoruz. Ancak DMSO'nun oksijenleri üzerindeki serbest elektron çiftleri **IBOD**'un –OH grubundaki hidrojen ile etkileşime girebilir. Yine DCM'de bulunan klor atomları üzerindeki serbest elektron çiftleri de –OH grubundaki hidrojen ile etkileşime girebilirler. Ancak bu iki çözücü polarite açısından farklıdır ve sonuç olarak **IBOD**'un singlet oksijen kuantum verimleri de değişiklik göstermiştir. Etanol'de durum biraz daha farklı olabilir. Etanol güçlü hidrojen bağlarını hem kendi içinde hem de hidrojen bağı yapabilen başka moleküllerle de yapabilen son derece polar protik bir çözücüdür. Sonuç olarak **IBOD**'un etanolde diğerlerinden daha düşük bir singlet oksijen kuantum verimine sahip olması muhtemelen etanolün bu özelliklerinden ileri gelmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada diiyotlu bir BODIPY türevi **IBOD** (5 numaralı bileşik), fotodinamik terapide kullanılmak üzere bir fotoduyarlaştırıcı olarak sentezlenmiştir. Daha sonra bu fotoduyarlaştırıcının farklı çözücü ortamlarındaki singlet oksijen kuantum verimleri ($\Phi\Delta$) hesaplanmıştır. Çözücü olarak diklorometan (DCM), dimetil sülfoksit (DMSO) ve etanol kullanılmıştır. Singlet oksijen tuzak molekülü olarak ise 1,3-difenillisobenzofuran (DPBF) kullanılmıştır. Singlet oksijen kuantum verimlerini hesaplamak için referans molekül olarak ise metilen mavisi kullanılmıştır. Referans bileşiğin singlet oksijen kuantum verimleri literatürden alınmıştır. Öncelikle sentezlenen hedef molekül **IBOD**'un bu çözücülerdeki maksimum absorbanları belirlenmiştir. Daha sonra DCM'de **IBOD** ve DPBF bir arada UV küvetinde @550 nm ışık ile 10 cm mesafeden ışıklandırılmışlar ve her 5 sn'de bir 350-700 nm arasında absorban değerleri ölçülmüştür. **IBOD**'un, @550 nm'den uyarılması sonucu oluşan singlet oksijen, DPBF'in DCM'deki maksimum absorbanındaki düşüş izlenerek takip edilmiştir. Aynı işlemler DMSO ve etanolde de gerçekleştirilmiştir ve yukarıda verilen eşitliğe göre **IBOD**'un singlet oksijen kuantum verimleri hesaplanmıştır. **IBOD**'un singlet oksijen kuantum verimlerinin hesaplanması için MB referans bileşik olarak kullanılmıştır. Bu nedenle de **IBOD** için yapılan ölçümler aynı çözücülerde MB için de yapılmıştır. Aynı şekilde, aynı çözücülerde metilen mavisinin @660 nm'den uyarılması sonucu oluşan singlet oksijen de DPBF tuzak molekülün maksimum absorbanındaki düşüş takip edilerek belirlenmiştir.

Buna göre **IBOD**'un DCM, DMSO ve etanolde singlet oksijen kuantum verimleri sırasıyla 1.09, 1.40 ve 0.20 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar farklı fotoduyarlaştırıcı tasarımları ve bunların farklı ortamlardaki singlet oksijen kuantum verimleri ile ilgili çalışmalara ilham olacaktır.

KAYNAKLAR

- Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K. A., Foster, T. H., Girotti, A. W., Gollnick, S.O. , Hahn, S. M., Hamblin, M. R., Juzeniene, A., Kessel, D., Korbelik, M., Moan, J., Mroz, P., Nowis, D., Piette, J., Wilson, B. C., Golab, J. (2011). “*Photodynamic Therapy of Cancer : An Update*”, *American Cancer Society*, 61, 250–281.
- Arbeloa, T. L., Arbeloa, F. L., Arbeloa, I. L., Garcia-Moreno, I., Costela, A., Sastre,R., Amat-Guerri, F. (1999). Correlations Between Photophysics and Lasing Properties of Dipyrromethene-BF₂ Dyes in Solution. *Chem. Phys. Lett.*, 299, 315-321.
- Atilgan S., Ekmekci Z., Dogan A. L., Guc D., Akkaya E. U., (2006), “Water soluble distyryl-boradiazaindacenes as efficient photosensitizers for photodynamic therapy”, *Chemical Communications*, 4398-4400.
- Aurore, L. ve Kevin, B. (2007). “BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties”, *Chemical Reviews*, 107, 4891–4932.
- Baruah, M., Qin, W., Vallee, R. A. L., Beljonne, D., Rohand, T., Dehaen, W., Boens, N. (2005). “A Highly Potassium-Selective Ratiometric Fluorescent Indicator Based on BODIPY Azacrown Ether Excitable with Visible Light”, *Organic Letters*, 7, 4377-4380.
- Brancalion, L. ve Moseley, H. (2002). “Laser and Non-laser Light Sources for Photodynamic Therapy”, *Lasers in Medical Sciences*, 17, 173–186.
- Biol, A. ve Kundakçı, B., (2000). “Photodynamic Therapy”, *Türkiye Klinikleri Dermatoloji*, 10, 222-228.
- Bonnett, R., ,(2000) “*Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*”, Gordon and Breach Science Publishing.
- Boyer J. H., Haag A. M., Sathyamoorthi G., Soong M. L., Thangaraj K., (1993), “Laser active cyanopyrromethene-BF₂ complexes”, *Heteroatom Chemistry*, 4, 39-49.
- Bozdemir, O. A., Yilmaz, M. D., Buyukcakir, O., Siemiarzuk, A., Tutas, M., Akkaya, E. U. (2010). “Convergent synthesis and light harvesting properties of dendritic boradiazaindacene (BODIPY) appended perylenediimide dyes”, *New Journal of Chemistry*, 34, 151-155.

- Bozkulak, Ö.**, (2010) “Photofrin and indocyanine green-mediated photodynamic therapy in cancer treatment”, Ph.D Thesis, *Boğaziçi University*, İstanbul.
- Coskun, A., Akkaya, E.U.**, (2005). “Ion sensing coupled to resonance energy transfer: a highly selective and sensitive ratiometric fluorescent chemosensor for Ag(I) by a modular approach”, *Journal of the American Chemical Society*, 127, 10464-10465.
- Dolmans, D. E., Fukumura, D., Jain, R. K.** (2003). “Photodynamic therapy for cancer”, *Nature Reviews Cancer*, 3, 380–387.
- Dougherty T. J, Gomer C. J., Henderson B. W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., et al.**, (1998). *Natl. Cancer. Inst.*, 90, 889-905
- Erten-Ela, S., Yılmaz, M. D., İçli, B., Dede, Y., İçli, S., Akkaya, E. U.** (2008). “A Panchromatic Boradiazaindacene (BODIPY) Sensitizer for Dye-Sensitized Solar Cells”. *Org. Lett.*, 10(15), 3299-3302.
- Figge, F.H.J., Weiland, G.S. and Manganiello, O.J.**, (1948). “Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins”, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 68, 640- 641,
- Gilbert, A. and Baggott, J.**, (1991). *Essentials of Molecular Photochemistry*, 501-525,
- Goze C., Ulrich G., Mallon L. J., Allen B. D., Harriman A., Ziessel R.**, (2006), “Synthesis and photophysical properties of borondipyrromethene dyes bearing aryl substituents at the boron center”, *Journal of the American Chemical Society*, 128, 10231-10239.
- Görgülü, A.**, (2008). “Boradiazaindasen Türevi Yeni Fotodinamik Terapi Reaktifinin Tasarım, Sentez ve Karakterizasyonu”, Doktora Tezi, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*, Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir
- Huang, Z. A.** (2005). “Review of progress in clinical photodynamic therapy”, *Technology in Cancer Research & Treatment*, 4, 283–293.
- Hudson R., Carcenac M., Smith K., Madden L., Clarke O. J., Pèlerin A., Greenman J., Boyle R. W.**, (2005), “The development and characterisation of porphyrin isothiocyanate–monoclonal antIBODY conjugates for photoimmunotherapy”, *British Journal of Cancer*, 92(8), 1442-1449.

- Isik, M., Ozdemir, T., Turan, I. S., Kolemen, S., Akkaya, E. U.** (2013). “Chromogenic and Fluorogenic Sensing of Biological Thiols in Aqueous Solutions Using BODIPY-Based Reagents”, *Organic Letters*, 15 (1), 216–219.
- Juzeniene, A., Nielsen, K. P., Moan, J.** (2006). “Biophysical aspects of photodynamic therapy”, *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 25, 7–28.
- Karrer S., Szeimies R. M., Hohenleutner U., Landthaler M.,** (2001), “Role of lasers and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy.” *American Journal of Clinical Dermatology*, 2, (4), 229-237.
- Kennedy J. C., Pottier R. H.,** (1992), “New trends in photobiology: Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy”, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 14, (4), 275-292.
- Kessel, D.,** “Photodynamic therapy: from the beginning”, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 1, 3-5,(2004).
- Koenig, K.,** (2000). “Multiphoton microscopy in life sciences”, *Microsc*, 2, 83-104,
- KÖLEMEN S.** (2014), “Fluorescence Detection Of Biological Thiols And Axially Chiral Bodipy Derivatives & Alternative Methodologies For Singlet Oxygen Generation For Photodynamic Action” Bilkent Üniversitesi Malzeme Bilimi Ve Nanoteknoloji, Doktora Tezi
- Kubler, A. C.** (2005). “Photodynamic therapy”, *Medical Laser Application*, 20, 37–45.
- Kufe, D. W., Pollock R. E., Weichselbaum R. R., Bast R. C., and Gansler T. S.,** (2003). “Cancer Medicine”, USA: BC Decker Inc., 6
- Lakowicz, J. R.** (1999). “Principles of Fluorescence Spectroscopy”, Academic/Plenum.
- Lipson, R.L., Baldes, E.J. and Olsen, A.M.,** (1961). “The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection”, *Nat. Cancer Inst.*, 26, 1-8.
- Loudet A., Burgess K.,** (2007), “BODIPY dyes and their derivatives: Syntheses and spectroscopic properties”, *Chemical Reviews*, 107, 4891-4932.
- Luksiene Z.,** (2003), “Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment”, *Medicina (Kaunas)*, 39(12), 1137-1150

- Meyer-Betz, F.**, (1913). “Untersuchung über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs”, *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 112, 476-503.
- Moan J. and Peng Q.**, (2003). “An outline history of PDT. Photodynamic Therapy Patrice”, Hong Kong: Sun Fung Offset Binding Co. Ltd.
- Monsma F. J., Barton A. C., Kang, H. C., Brassard D. L., Haughland R. P., Sibley D. R.**, (1989), “Characterization of novel fluorescent ligands with high affinity for D1 and D2 dopaminergic receptors”, *Journal of Neurochemistry*, 52, 1641-1644.
- Ohen L., Schwartz S.**, (1966), “Modification of radiosensitivity by porphyrins. II Transplanted rhabdomyosarcoma in mice”, *Cancer Research*, 26, 1769-1773.
- Öztürk, A.T.**, (2009). “Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisinde intravitreal pegaptanib sodyum uygulaması ile fotodinamik terapi ve düşük doz fotodinamik terapi kombinasyonlarının karşılaştırılması”, Uzmanlık Tezi, *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir*
- Policard, A.**, (1924). “*Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examines a la lumiere de Wood*”, *CR Soc. Biol.*, 91, 1423-1424.
- Pushpan S. K., Venkatraman S., Anand V.G., Sankar J., Parmeswaran D., Ganesan S.**, et al., (2002). *Curr. Med. Chem.*, 2, 187-207
- Reed, M., Ackroyd, R., Kelty, C. and Brown, N.**, (2001). “Photochem”, *Photobiol*, 74, 656.
- Saczko J., Kulbacka J., Chwilkowska A., Lugowski M., Banas T.**, (2004), “Levels of lipid peroxidation in A549 cells after PDT in vitro”, *Rocz Akad Medicinal Bialymst Journal*, 49 Suppl 1, 82-84.
- Sharman, W. M., Allen, C. M., Lier, J. E.** (1999). “Photodynamic therapeutics : basic principles and clinical applications”, *Drug Discovery Today*, 4, 507–517.
- Spikes J. D.**, (1997). “Photochem”, *Photobiol.*, 65, 142-147
- Spikes, J. D.** (1985). “Primary Photoprocesses in Biology and Medicine”, Plenum Press, New York.
- Stepp, H.**, (2003). “Principles of clinical photodynamic therapy”, *ACTA Endoscopia*, 33
- Sternberg E. D., Dolphin D. and Brückner C.**, (1998). *Tet. Let.*, 54, 4151-4202.

- Treibs A., Kreuzer F.-H.,** (1968), “Difluorboryl-Komplexe von di- und tripyrrylmethenen”, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 718, 208-223.
- Tuncel S., Trivella A., Atilla D., Bennis K., Savoie H., Albrieux F., Delort L., Billard H., Dubois V., Ahsen V., Caldefie-Chézet F., Richard C., Boyle R. W., Ducki S., Dumoulin F.,** (2013), “Assessing the dual activity of a chalcone–phthalocyanine conjugate: Design, synthesis, and antivasular and photodynamic properties”, *Molecular Pharmaceutics*, 10(10), 3706-3716.
- Tunçer, S.,** (2007). “Yeni sentezlenmiş ışığa duyarlı maddeler (fotosensitayzırlar) kullanarak uygulanan fotodinamik terapinin serviks epitelyal karsinoma ve mezotelyoma hücrelerine etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Gebze İleri teknoloji Enstitüsü Fen Bilimleri Enstitüsü*, Biyoloji Anabilim Dalı, Gebze.
- Turro, N. J., Ramamurthy, V., Scaiano, J. C.** (2009). “Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction”, University Science Books, Sausalito.
- Türkşanlı, M.,** (2011). “Covalently functionalized msns as potential photosensitizing agents for PDT”, Master Thesis, *Bilkent University*, Ankara
- Ulrich G., Goze C., Guardigli M., Roda A., Ziessel R.,** (2005), “Pyromethene dialkynyl borane complexes for “Cascatelle” energy transfer and protein labeling”, *Angewandte Chemie International Edition*, 117, 3760-3764.,
- Ulrich G., Ziessel R., Harriman A.** (2008). “The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed”, *Angewandte Chemie International Edition*, 47, 1184–1201.
- Url-1: <<https://ursabioscience.com/technology/singlet-oxygen-sensitizer> >
- Url-2: < http://www.calctool.org/CALC/chem/photochemistry/power_photons >
- Verlag, F.** (2003). “The Modes of Cell Death Induced by PDT: An Overview”, *Medical Laser Application*, 19, 7–19.
- Wang J., Hou Y., Lei W., Zhou Q., Li C., Zhang B., Wang X.,** (2012), “DNA photocleavage by a cationic BODIPY dye through both singlet oxygen and hydroxyl radical: New insight into the photodynamic mechanism of BODIPYs”, *ChemPhysChem*, 13, 1-10
- Wilson, B.,** (2003). “Photodynamic Therapy. Technologies and Biophysical Techniques for PDT. Photodynamic Therapy Patrice”, Hong Kong: Sun Fung Offset Binding Co. Ltd.

- Yang C. H., Lee J. C., Chen C. H., Hui C. Y., Hong H. S., Kuo H. W.,** (2003), “Photodynamic therapy for bowenoid papulosis using a novel incoherent light-emitting diode device”, *British Journal of Dermatology*, 149(6), 1297-1299.
- Yogo T., Urano Y., Ishitsuka Y., Maniwa F., Nagano T.,** (2005), “Highly efficient and photostable photosensitizer based on BODIPY chromophore”, *Journal of the American Chemical Society*, 127, 12162 – 12163.
- Zhao, J., Wu, W., Sun, J., Guo, S.** (2013). “Triplet photosensitizers: from molecular design for applications”, *Chemical Society Reviews*, 42, 5323–5351.



ÖZGEÇMİŞ



Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Zeynep YILMAZER
Doğum Yeri ve Tarihi	KOCAELİ, 20.02.1991
Medeni Hali	Bekâr
Yabancı Dil	İngilizce
E-posta Adresi	zeynepyilmazer72@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Körfez Atatürk Anadolu Lisesi,2009
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, Kimya Mühendisliği, 2016
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, İş Sağlığı ve Güvenliği, (Tezsiz) 2019
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, Nanoteknoloji Mühendisliği, (Tezli) 2019