T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SONO-FOTODİNAMİK UYGULAMALARINA YÖNELİK YENİ SONO-FOTO DUYARLAŞTIRICI SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

Kaan GÜNEŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Anorganik Kimya Programı

Danışman

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

Temmuz, 2024

T.C.

YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SONO-FOTODİNAMİK UYGULAMALARINA YÖNELİK YENİ SONO-FOTO DUYARLAŞTIRICI SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİ

Kaan GÜNEŞ tarafından hazırlanan tez çalışması 02.07.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Anorganik Kimya Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Prof. Dr.İbrahim ERDEN, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi _____

Dr.ÖĞR.ÜYE. Seda ERDÖNMEZ, Üye
İstanbul Gelişim Üniversitesi _____

Danışmanım Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ sorumluluğunda tarafımca hazırlanan SFDT Uygulamalarına Yönelik Yeni SONO-FOTO Sensitizer Sentezi başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Kaan GÜNEŞ

İmza

Annem, Babam ve Ferhan Kara'ya…

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, her konuda desteğini hissettiren, akademik yolculuğumda beni cesaretlendirip bana güven veren çok değerli danışmanım Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ'a, yardımlarından dolayı Sena ALEGÖZ'e

Her zaman bana güvenen ve beni destekleyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGE LİSTESİ vii
KISALTMA LİSTESİ viii
ŞEKİL LİSTESİ x
ÖZET xiv
ABSTRACT xv
1 GİRİŞ 1
1.1 Literatür Özeti 1
1.2 Tezin Amacı 2
1.3 Hipotez 3
2 FTALOSİYANİN 4
2.1 Ftalosyaninlerin Tarihi 4
2.2 Ftalosiyaninler 5
2.3 Ftalosiyanin Adlandırılması 6
2.4 Ftalosiyaninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri 7
2.5 Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri 8
2.6 Sübstitüe Olmayan Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri 9
2.6.1 Metalsiz Ftalosiyanin Sentez Yöntemi 9
2.6.2 Metalli Ftalosiyanin Sentez Yöntemi 10
2.7 Ftalosiyaninlerin Saflaştırma Yöntemleri 10
2.8 Ftalosiyaninlerin Kullanım Alanları 11
3 SONO-FOTO DİNAMİK TERAPİ 13
3.1 Fotodinamik Terapi (FDT) 13
3.2 Fotokimyasal Reaksiyonlar 14
3.2.1 Tip 1 Ve Tip2 Reaksiyonlar 14
3.2.2 Floresans 15
3.2.3 Floresans Kuantum Verimi(ϕ_f) 16
3.2.4 Singlet Oksijen ($^1O_2$) 17
3.2.5 Singlet Oksijen Kuantum Verimi ($^1O_2$) 18
3.2.6 Fotodegredasyon (Fotobozunma) 18
3.2.7 Fotodegredasyon (Fotobozunma) Kuantum Verimi(Φ_d) 19
3.3 Fotosensitizerler 20

3.4 Sono Dinamik Terapi (SDT) 21
3.5 Sono – Fotodinamik Terapi (SFDT) 23
3.6 Kanser Hücresi Hedefleme 24
4 DENEYSEL KISIM **28**
4.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler Ve Cihazlar 28
4.2 Sentezlenen Ftalosiyaninler Ve Karekterizasyonları 28
4.2.1 4-[(4-Florofenil)Sulfanil]Benzen-1,2-Dikarbonitril(4F4N) Sentezi 28
4.2.2 3-[(4-Florofenil)Sulfanil]Benzen-1,2 Dikarbonitril(4F3N) Sentezi 30
4.2.3 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – Tetrakis – (4-(4-Florobenzen)-1-Tiyol Çinkoftalosiyanin (4F4NZnPc) Sentezi 33
4.2.4 1(4), 8(11), 15(18), 22(23) – Tetrakis – (4-(4-Florobenzen)-1-Tiyol Çinko Ftalosiyanin (4F3NZnPc) Sentezi 35
4.3 Sentezlenen Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotofiziksel Ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi 37
4.3.1 Sentezlenen Ftalosiyanin Bileşiklerinin Agregasyon Ölçümleri 37
4.3.2 Floresans Kuantum Verimleri(ϕ_f) 41
4.3.3 Singlet Oksijen Kuantum Verimi(ϕ_δ) 46
4.3.4 Fotobozunma Kuantum Verimi(ϕ_d) 56
5 SONUÇ **59**
KAYNAKÇA **62**
TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR **68**

SİMGE LİSTESİ

A	Absorbans değeri,
N_A	Avagadro sabiti
η	Çözücü refraktif indisi
λ_{Ex}	Eksitasyon dalga boyu
λ_{Em}	Emisyon dalga boyu
F	Emisyon eğrisi altında kalan alan
λ_{max}	En büyük dalga boyu
ϕ_F	Floresans kuantum verimi
P_M	Floresans polarizasyonu
$F_M(\bar{\upsilon})$	Floresans spektrumu
τ_M	Floresans ömrü
Φ_d	Fotobozunma kuantum verimi
ν	Işığın frekansı
C_0	Işık uygulamadan önceki konsantrasyonu
C_t	Işık uygulandıktan sonraki konsantrasyonu
k_{FM}	Işın geçişi olasılığı
S	Işınlama için kullanılan spektrofotometrik küvetin alanı
t	Işınlama zamanı
k_{IM}	Işınsız geçiş olasılığı
E	Kuantum enerjisi
V	Kullanılan hacim
R	Madde ve söndürücü ile hazırlanan çözeltinin ışıkla etkileşiminden sonra absorbans değişimi
I_{abs}	Maddenin soğurduğu ışık miktarı
ε	Molar ekstinksiyon katsayısı
S_n	n. seviye singlet hal
°C	Santigrad derece
$^1O_2$	Singlet oksijen
ϕ_Δ	Singlet oksijen kuantum verimi
Δ_{Stokes}	Stokes kayması
h	Planck sabiti
S_0	Temel hal

KISALTMA LİSTESİ

CuPc	Bakır ftalosiyaninin
DBN	1,8-diazabisiklo(4,3,0)-non-5-en
DBU	1,8-diaza-bisiklo[5.4.0]undek-7-en
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
DPBF	1,3-Difenilizobenzofuran
FDT	Fotodinamik terapi
FT-IR	Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi
GAF	General aniline and film
H_2Pc	Metalsiz ftalosiyanin
H_2SO_4	Sülfirik asit
HCl	Hidroklorik asit
HOMO	En yüksek dolu molekül orbtali
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IC	İç dönüşüm
ISC	İntersistem geçiş
LUMO	En düşük boş molekül orbitali
MALDI-TOF	Matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı
MPc	Metalli ftalosiyanin
MPc	Metalloftalosiyanin
MS	Kütle spektrometresi
NH_3	Amonyak
NLO	Nonlinear optik
NMR	Nükleer mayetik rezonans
np	Periferik olmayan
p	Periferik
Pc	Ftalosiyanin
ROS	Reaktif oksijen türleri
SDT	Ses-duyarlı tedavi
SFDT	Ultrases ve fotodinamik terapi
THF	Tetrahidrofuran

TLC	İnce tabaka kromatografisi
UV-Vis	Ultraviyole görünür bölge
ZnPc	Çinkoftalosiyanin

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.2 Ftalosiyaninlerin adlandırılması 6
Şekil 2.3 Ftalosiyaninlerin numarandırılması 7
Şekil 2.4 Ftalosiyaninlerin sentez aşamaları için başlangıç maddeleri 8
Şekil 2.5 Metalsiz ftalosiyaninlerin sentez yöntemi 9
Şekil 2.6 Metalli ftalosiyaninlerin sentez yöntemi 10
Şekil 3.1 Tip 1 ve Tip 2 ROS oluşumu 15
Şekil 3.2 Jablonski diyagramı, elektronlarının uyarılabileceği bir molekül içindeki enerji seviyeleri 16
Şekil 3.3 Jablonski Diyagramında singlet oksijen enerji transferi 18
Şekil 3.4 Fotosensitizer etki aşamaları 21
Şekil 3.5 Kimyasal yapılarına göre organik sonosenzitizörler ve SDT tabanlı kombinasyon tedavisi 22
Şekil 3.6 SFDT şematik gösterimi 24
Şekil 3.7 Apoptozis, nekrozis ve otofaji morfolojik mekanizmaları. 25
Şekil 4.1 4F4N bileşiğinin sentez şeması 28
Şekil 4.2 4F4N bileşiğinin FT-IR spektrumu 29
Şekil 4.3 4F4N bileşiğinin kütle spektrumu 29
Şekil 4.4 4F4N bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 30
Şekil 4.5 4F3N bileşiğinin sentez şeması 31
Şekil 4.6 4F3N bileşiğinin FT-IR spektrumu 31
Şekil 4.7 4F3N bileşiğinin kütle spektrumu 31
Şekil 4.8 4F3N bileşiğinin ^{1}H-NMR spektrumu 32
Şekil 4.9 4F4NZnPc bileşiğinin sentez şeması 33
Şekil 4.10 4F4NZnPc bileşiğinin FT-IR spektrumu 33
Şekil 4.11 4F4NZnPc bileşiğinin kütle spektrumu 34
Şekil 4.12 4F4NZnPc bileşiğinin ^{1}H-NMR kütle spektrumu 34
Şekil 4.13 4F3NZnPc bileşiğinin sentez şeması 35
Şekil 4.14 4F3NZnPc bileşiğinin FT-IR spektrumu 36
Şekil 4.15 4F3NZnPc bileşiğinin kütle spektrumu 36
Şekil 4.16 4F3NZnPc bileşiğinin ^{1}H-NMR kütle spektrumu 37
Şekil 4.17 4F4NZnPc bileşiğinin DMSO çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları 38

Şekil 4.18 4F4NZnPc bileşiğinin DMF çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları 38

Şekil 4.19 4F4NZnPc bileşiğinin THF çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları 39

Şekil 4.20 4F3NZnPc bileşiğinin DMSO çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları 39

Şekil 4.21 4F3NZnPc bileşiğinin DMF çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları 40

Şekil 4.22 4F3NZnPc bileşiğinin THF çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-vis spektrumları 40

Şekil 4.23 4F4NZnPc DMSO içerisindeki absorbsiyon (691nm), eksitasyon (691nm) ve emisyon (705nm) spektrumları 42

Şekil 4.24 4F4NZnPc DMF içerisindeki absorbsiyon (687nm), eksitasyon (688nm) ve emisyon (700nm) spektrumları 42

Şekil 4.25 4F4NZnPc THF içerisindeki absorbsiyon (685nm), eksitasyon (686nm) ve emisyon (696nm) spektrumları 43

Şekil 4.26 4F3NZnPc DMSO içerisindeki absorbsiyon (712nm), eksitasyon (714nm) ve emisyon (727nm) spektrumları 44

Şekil 4.27 4F3NZnPc DMF içerisindeki absorbsiyon (706nm), eksitasyon (709m) ve emisyon (720nm) spektrumları 44

Şekil 4.28 4F3NZnPc THF içerisindeki absorbsiyon (706nm), eksitasyon (707nm) ve emisyon (717nm) spektrumları 45

Şekil 4.29 4F4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki FDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....47

Şekil 4.30 4F4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki SDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....47

Şekil 4.31 4F4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki SFDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....48

Şekil 4.32 4F4NZnPc bileşiğinin DMF içerisindeki FDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....48

Şekil 4.33 4F4NZnPc bileşiğinin DMF içerisindeki SDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....49

Şekil 4.34 4F4NZnPc bileşiğinin DMF içerisindeki SFDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....49

Şekil 4.35 4F4NZnPc bileşiğinin THF içerisindeki FDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....50

Şekil 4.36 4F4NZnPc bileşiğinin THF içerisindeki SDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....50

Şekil 4.37 4F4NZnPc bileşiğinin THF içerisindeki SFDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....51

Şekil 4.38 4F3NZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki FDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....52

Şekil 4.39 4F3NZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki SDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....52

Şekil 4.40 4F3NZnPc bileşiğinin DMSO içerisindeki SFDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....53

Şekil 4.41 4F3NZnPc bileşiğinin DMF içerisindeki FDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....53

Şekil 4.42 4F3NZnPc bileşiğinin DMF içerisindeki SDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....54

Şekil 4.43 4F3NZnPc bileşiğinin DMF içerisindeki SFDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....54

Şekil 4.44 4F3NZnPc bileşiğinin THF içerisindeki FDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....55

Şekil 4.45 4F3NZnPc bileşiğinin THF içerisindeki SDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....55

Şekil 4.46 4F3NZnPc bileşiğinin THF içerisindeki SFDT singlet oksijen kuantum verimi ölçümüne ait UV-Vis spektrumundaki değişim.....56

Şekil 4.47 4F4NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.57

Şekil 4.48 4F4NZnPc bileşiğinin DMF içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.57

Şekil 4.49 4F4NZnPc bileşiğinin THF içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.58

Şekil 4.50 4F3NZnPc bileşiğinin DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.58

Şekil 4.51 4F3NZnPc bileşiğinin DMF içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.59

Şekil 4.51 4F3NZnPc bileşiğinin THF içerisinde fotobozunma kuantum verimi ölçümü esnasında UV-vis spektrumunda gözlenen değişim.59

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1 Sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin farklı çözücüler içerisindeki absorbsiyon, eksitasyon, emisyon ve stokes kayma değerleri 44

Tablo 4.2 Sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin Φ_F, Φ_d, ve Φ_Δ değerleri..... 58

ÖZET

Sono-Fotodinamik Uygulamalarina Yönelik Yeni Sono-Foto Duyarlaştirici Sentezi Ve Özellikleri

Kaan GÜNEŞ

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

Bu tez kapsamının SFDT (Ultrases ve Fotodinamik Terapi) uygulamaları için tasarlanmış yeni bir sensitizer adayı olan periferik tetrakis-(4-florotiyoçinkoftalosiyanin (II)) (**4F4NZnPc**), periferik olmayan tetrakis-(4-florotiyoçinkoftalosiyanin (II)) (**4F3NZnPc**) bileşiklerinin sentezi, çözünürlük özellikleri, singlet oksijen kuantum verimi, fotodegradasyon kuantum verimi gibi çeşitli fotofizikokimyasal özellikleri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu sensitizerlerin karakterizasyonu ise çeşitli spestroskopik teknikler kullanılarak açıklanmıştır. Elde edilen fotobozunma sonuçları, bu sensitizerin ses ve ışıkla aktive edilebilir özelliklerini ortaya koymakta ve potansiyel SFDT uygulamalarındaki etkisini vurgulamaktadır. Bu çalışma, yeni nesil terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için önemli bir adım olabilir. Çalışmada ayrıca, iki ftalonitril bileşiğinden türetilen çinko ftalosiyanin bileşiklerinin fotofiziksel özellikleri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çinko ftalosiyanin, fotofiziksel özellikler, singlet oksijen, FDT, sonokimya, SFDT

ABSTRACT

Synthesis and Properties of Sono-Photo Sensitizer for Sono-Photodynamic Applications

Kaan GÜNEŞ

Department of Chemistry

Master's Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Ali ERDOĞMUŞ

The synthesis, solubility properties, singlet oxygen quantum yield, photodegradation quantum yield, and various photophysical properties of a newly designed sensitizer candidate, peripheral tetrakis-(4-fluoro zinc phthalocyanine (II)) (**4F4NZnPc**), intended for SPDT (Sonodynamic and Photodynamic Therapy) applications, as well as non-peripheral tetrakis-(4-fluoro zinc phthalocyanine (II)) (**4F3NZnPc**) compounds have been extensively investigated. The characterization of these sensitizers has been elucidated using various spectroscopic techniques. The obtained photobleaching results highlight the light and sound activatable properties of this sensitizer and emphasize its potential impact in SPDT applications. This study could be a significant step towards the development of next-generation therapeutic approaches. Additionally, the photophysical properties of zinc phthalocyanine compounds derived from two phthalonitrile compounds are discussed in this study.

Keywords: Zinc phthalocyanine, photophysical properties, singlet oxygen, PDT, sonochemistry, SPDT

YILDIZ TECHNICAL UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF SCIENCE AND ENGINEERING

1
GİRİŞ

1.1 Literatür Özeti

Ftalosiyaninler (Pc), benzersiz kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip bileşiklerdir. Bu bileşikler, kararlı ve çok yönlü aromatik makrosikliklerdir ve koordinasyon merkezine bir çok metalik ve metal olmayan iyonu bağlanma yeteneğine sahiptirler. Bu özellikler, optik ve elektronik uygulamalar için büyük bir potansiyel sunmaktadır. Pc'ler, yeni alanlarda kullanılmak üzere periferal ve periferal olmayan konumlarda kolayca türevlendirelebilmektedir. Pc bileşikleri, dört benzen halkası nedeniyle düşük çözünürlük ve çözeltide agregasyon eğilimi göstermektedir. Bu kısıtlamalar, benzen halkalarındaki fonksiyonel grupların periferik ve periferik olmayan konumlara entegre edilerek aşılabilmektedir. Bu gruplar ve Pc üzerindeki konum değişiklikleri, çözünürlük ve spektroskopik özellikler üzerinde olumlu etkilere sahip olabilir. Pc iskeletindeki periferik olmayan konumlar bazı avantajlar sunmaktadır. Pc'lerin optik ve kimyasal özellikleri, periferik veya periferik olmayan konumlardaki grupların kimyasal yapısına ve merkezdeki metal atomunun türüne bağlı olarak çeşitlilik gösterebilmektedir. Bu bileşikler, elektrofotografi, fotovoltaik sistemler, yarıiletken cihazlar, moleküler elektronik, elektrokromik ekranlar, gaz sensörleri, doğrusal olmayan optik, kanser tedavisi gibi birçok teknolojik alanda araştırılmaktadır. Son dönemde, Pc'lerin kanser tedavisinde fotodinamik terapi (FDT) için fotosensitizer olarak kullanımı üzerine ilgi artmıştır. Işık-Duyarlı Tedavi (FDT), fotosensitizer olarak adlandırılan ışığa duyarlı moleküllerin kullanımına dayanmaktadır. FDT, fotosensitizer, ışık kaynağı ve doku oksijeni gibi üç temel bileşeni içeren bir fototerapi yöntemidir. Bu bileşenler bir araya geldiğinde, hedeflenen hücrelere karşı toksik etki gösterirler. Işık kaynağının dalga boyu, fotosensitizeri uyarmak için uygun olmalıdır, böylece reaktif oksijen türleri (ROS) üretilebilmektedir. Ses-Duyarlı Tedavi (SDT), kanser tedavisine alternatif bir yaklaşım sunmaktadır. Ultrason ve sonoduyarlı maddeler kullanarak kanseri hedefler. SDT, kanseri tedavi etmek için ultrasesle etkileşen sonoduyarlı bir bileşiği kullanır. SDT'nin düşük toksisitesi, FDT'ye benzer. Ultrases, dokuya etkili bir şekilde nüfuz edebilir ve tümör hücrelerinin ölümüne yol açan singlet oksijen

üretmek üzere sonoduyarlı maddeleri aktive edebilmektedir. Bu, sınırlı doku penetrasyonuyla sınırlı olan FDT'ye kıyasla bir avantaj sunmaktadır. Pc bileşikleri, hem fotosensitif hem de sonoduyarlı maddeler olarak kullanılmaktadır. Bu bileşikler, kanser tedavisi için umut vaadeden terapötik ajanlar olarak dikkat çeker. SDT, FDT'ye göre daha derin dokuların tedavisine izin veren ultrasonun özellikleri nedeniyle avantajlıdır. Hedef odaklı ultrason, tümör hedeflemesini artırabilir ve çevresindeki sağlıklı dokuların zarar görmesini en aza indirebilir. Sono-Fotodinamik Terapi (SFDT), güvenli, toksik olmayan ve invaziv olmayan bir hibrit yöntem olarak kanser hücrelerinin etkisiz hale getirilmesinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda bağışıklık koruyucu işlevleri artırıcı etkileri de bulunmaktadır. Bu tedavi stratejisi, belirli bir dalga boyutundaki ışık ve belli bir frekansta ses dalgalarını kullanarak, tümör hücrelerine seçicilikle etki eden ışık ve sese duyarlı bir materyali aktive etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu sayede tümör hücrelerinin parçalanması hedeflenmektedir. SFDT, ayrıca kanser hücrelerinin beslenmesi için kritik olan anjiyogenezin (kan damarlarının oluşumu) engellenmesine de yardımcı olabilmektedir. Tüm vücuda yönlendirilen ışık ve ses dalgaları sayesinde, belirli bir zaman aralığında tüm kanser hücreleri veya önkanserli hücreler etkilenebilmektedir. Bu da vücudun herhangi bir yerinde kanserle mücadeleyi ve yayılmasını önlemeyi amaçlamaktadır. Konuyla ilgili detaylı bilgiler diğer bölümlerde verilmiştir.

1.2 Tezin Amacı

Bu araştırma, yeni Pc bileşiklerinin özelliklerini ve potansiyel uygulamalarını incelemeyi hedeflemektedir. Pc'lerin kimyasal ve fiziksel özellikleri, aromatik makrosiklik bileşiklerin metal iyonlarıyla etkileşim yeteneği ve bu bileşiklerin optik ile elektronik özelliklerinin etkileri üzerine odaklanacaktır. Ayrıca, bu bileşiklerin kanser tedavisinde fotosensitizer ve sonoduyarlı ajan olarak kullanım olanakları değerlendirilecektir. Çalışma aynı zamanda, Pc'lerin moleküler tasarımını, fonksiyonel grupların periferik ve periferik olmayan pozisyonlara yerleştirilmesi ile çözünürlük ve agregasyon sorunlarını çözmeyi amaçlayan stratejileri de içerecektir. Bu çerçevede, bu araştırma, Pc'lerin çeşitli teknolojik uygulamalardaki potansiyelini daha iyi anlamayı ve kanser tedavisi alanında yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçlayan bir perspektifle yürütülmektedir.

1.3 Hipotez

Ftalosiyaninler, aromatik makrosiklik bileşikler olarak bilinir ve metal iyonlarıyla etkileşim yetenekleri ve optik-elektronik özellikleri nedeniyle çeşitli uygulama alanlarına sahiptir. Bu çalışma, Pc bileşiklerinin fotodinamik terapi ve sono-fotodinamik terapi yöntemleri tek tek ve kombinasyonları ile kanser tedavisindeki potansiyelini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Pc bileşiklerinin kanser tedavisi alanında umut vadeden yöntem olan SFDT için kullanılabileceğini destekleyecek deneysel verileri sunmayı amaçlamaktadır. Pc bileşiklerinin kanser hücrelerine seçici toksisite sağlama potansiyeli, gelecekteki terapötik yaklaşımları şekillendirmede önemli bir rol oynayabilir.

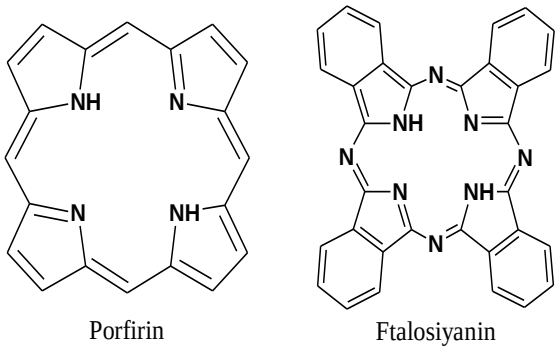
2
FTALOSİYANİN

2.1 Ftalosyaninlerin Tarihçesi

1907'de A.V. Braun ve J. Tcherniac, ortocyanobenzamid sentezi esnasında yan ürün olarak mavi bir bileşik oluştuğunu keşfetmiştir. Daha sonra bu bileşiğin metal içermeyen Pc olduğu anlaşılmıştır. 1927' de H.de Diesbach ve E. vonder Weid, bakır ihtiva eden ilk Pc üretmiştir. İskoç Boyaları Ltd. (daha sonra ICI), 1928'de erimiş ftalik anhidrit ve amonyaktan oluşan ftalimid içinde demir ftalosiyanin oluştuğunu fark etmiştir. Bu keşif ticari değer taşımış ve 1929'da bakır ftalosiyaninin (CuPc) patenti alınmıştır. CuPc'nin X-ışını yapısı 1930'ların başında belirlenmiş ve 1935'te ticari olarak satılmaya başlanmıştır. Aynı dönemlerde IG Farbenindustrie, DuPont gibi diğer şirketler de bakır ftalosiyanini üretmiştir. İlk klorlu ftalosiyanin 1930'ların ortalarında hazırlanmış ve 1959'da GAF (General Aniline and Film) tarafından ilk bromokloroftalosiyanin ticarileştirilmiştir [1,2]. Ftalosiyanin sentezi, 1990'ların başında Reginald P. Linstead tarafından ilk kez bildirilmiş ve kendisi aynı zamanda "ftalosiyanin" terimini ilk kullanan kişi olarak öne çıkmıştır. Bu terim, temeli ftalik asit türeviden gelen "ftalo" kelimesi ile Yunanca'da mavi anlamına gelen "cyanine" kelimesinin birleşimiyle oluşturulmuştur. Ftalosiyanin türevleri, geniş bir yelpazede boyar maddeler olarak kullanılmıştır. Organik kökenli tüm pigmentlerin yaklaşık dörtte biri ftalosiyanin türevleriyle ilişkilidir. Bu boyalar, görünür spektrumun kırmızı ve yakın kızıl bölgesinde yoğun bir şekilde absorbsiyon gösterir, bu da onlara belirgin mavi veya yeşil tonlu renklerini kazandırmıştır. Ftalosiyanin molekülünün yapısında yapılacak değişiklikler veya merkezi metal ve aksiyal ligandların varyasyonlarıyla, ftalosiyanin uygulamalarında özgünlük sağlanabilmiştir. Pc'ler, yüksek teknoloji alanında optik veri depolama ve tekrar yazılabilir optik medyalarda da kullanım potansiyeli taşırken, aynı zamanda fotodinamik tedavi için malign tümörlerin tedavisinde fotosensitizer olarak etkileyici bir rol üstlenir [3].

2.2 Ftalosiyaninler

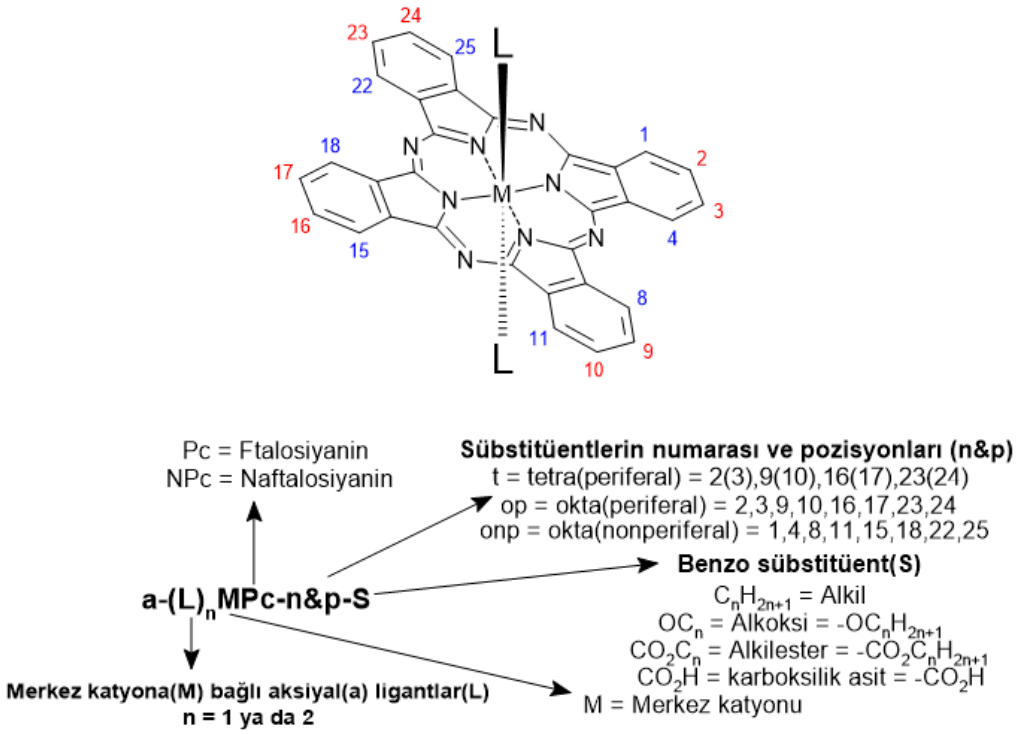
Pc'ler ve onların türevleri, özellikle boyar maddeler, renk verici maddeler ve pigmentler olarak nitelendirilen özellikleri üzerine uzun yıllar boyunca ayrıntılı bir şekilde araştırılmışlardır. Geçmiş 20 yıl içinde, özellikle malzeme bilimi alanında ilgi uyandıran benzersiz ve geleneksel olmayan fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip Pc'ler ve bunların çeşitli türevleri üzerine yeniden yoğun bir ilgi gözlenmektedir. Bu nedenle, temel araştırmaların ötesinde, Pc'ler son zamanlarda fotovoltaik (güneş enerjisi üretimi), elektrokromizm (renk değiştirme özelliği), optik veri depolama, lazer boyaları, sıvı kristaller, kimyasal sensörler ve FDT amaçlı fotosensitizerler gibi uygulamalı alanlara yönelik genişlemiştir [4]. Makrosiklik moleküller gibi, neredeyse iki boyutlu π - konjuge bir sistem örneği olan Pc'ler, nonlinear optiklerin (NLO) incelenmesi için ilginç örnekler sunmaktadır. Pc'lerin özellikleri, merkezi metal atomunun varlığına ve özelliğine de bağlıdır. Bununla birlikte, çoğu Pc'in ortak bir özelliğide kimyasal ve termal stabilitesidir [5]. Makrosiklik yapılı Pc moleküllerine çeşitli sübstitüentlerin katılması pratik bir yaklaşımdır. Makrosiklik halkaların içine 70'ten fazla metal atomunun entegrasyonuyla çeşitli metalli ftalosiyanin (MPc) türevleri üretmek de mümkündür. Benzer şekilde, bir veya daha fazla izoindol ünitesinin diğer heterosiklik ünitelere formal sübstitüsyonu yoluyla da Pc benzeri bileşikler sentezlenebilir [6]. Pc, dört isoindol biriminin aza nitrojen atomlarıyla bağlanmış halka sistemi içerdiğini göstermişler. Bu nedenle, doğal olarak bulunan porfirinlere yakından ilişkilidir, ancak köşe bağları yerine aza bağları içermektedir. Bu kompleksler genellikle mor, mavi veya yeşil tonda renkli bileşiklerdir [7] (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Porfirin ve Ftalosiyanin yapısı

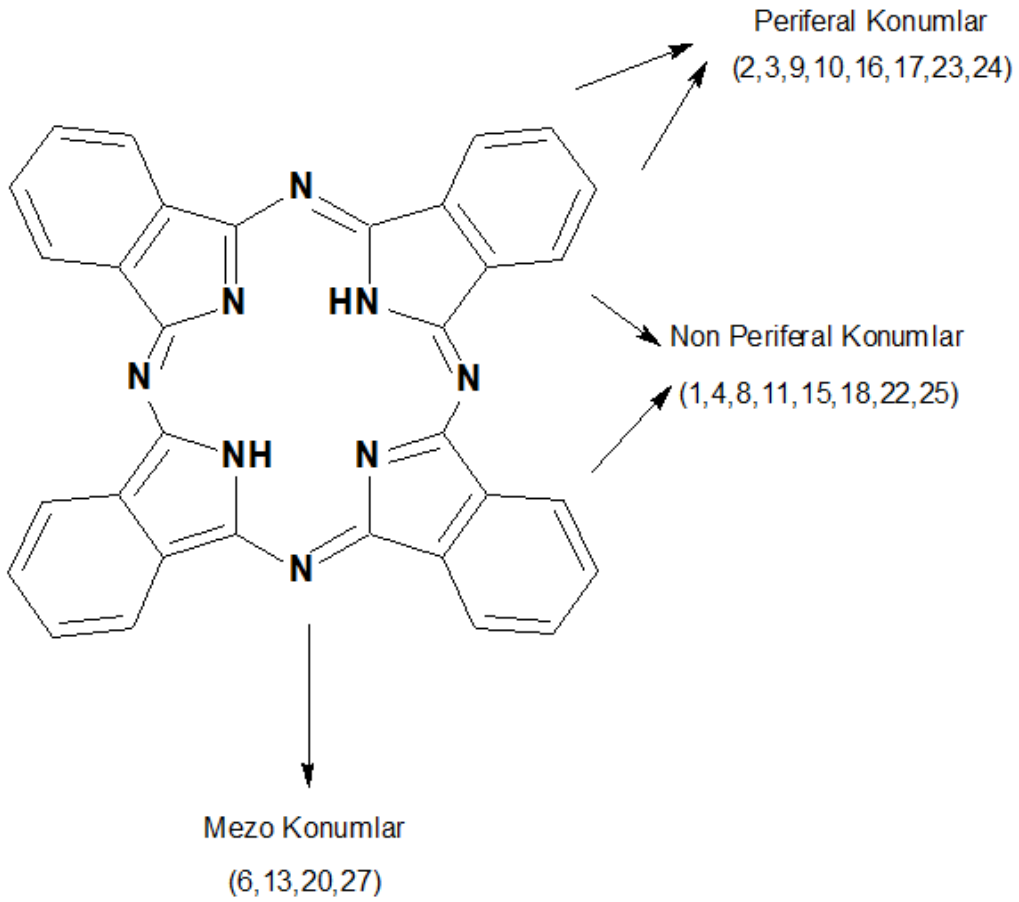
2.3 Ftalosiyanin Adlandırılması

Pc üniteleri üzerinde makrosiklik substitüsyon için 16 adet uygun konum bulunmaktadır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Ftalosiyaninlerin adlandırılması

2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 numaralı karbon atomları çevresel 'p' (periferik) pozisyonları temsil ederken, 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 sayılı karbon atomları ise çevresel olmayan 'np' (non-periferik) pozisyonları olarak tanımlanmaktadır [8] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Ftalosiyaninlerin numarandırılması

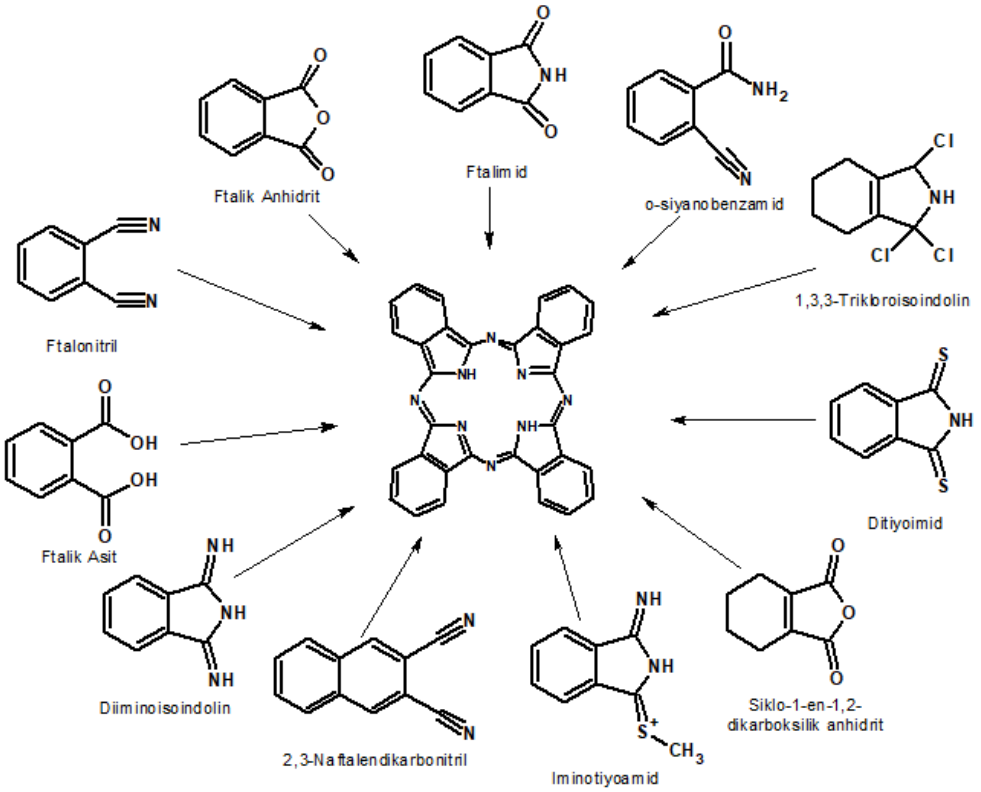
2.4 Ftalosiyanin Özellikleri

Pc'lerin kimyasal esnekliği, ilgili birçok yeni moleküler dizaynına olanak sağlar. Bu nedenle, fiziksel, kimyasal, elektronik ve optik özelliklerin özelleştirilmesi ve işlenebilirliğin artırılması mümkün hale gelmektedir. Buna dayanarak, Pc'lerin periferik pozisyonları büyük gruplar veya hidrokarbon zincirleri ile substitüe edilerek çözünürlüklerinin artırılması sağlanmaktadır [9]. Bu makrosiklikler, kimyasal sentez yoluyla elde edilirler. MPc'ler, merkezi metal iyonu etrafında nitrojen köprüleri ile birbirine bağlı dört izoindol halkasından oluşmaktadır. Pc'ler, önemli özellikleri nedeniyle büyük ilgi çekerler. Pc'ler, hidrofobik özelliklere sahip büyük yapıları ve p-bağlı yığınlaşma etkileşimleri nedeniyle birçok çözücüde agregatlar oluşturma eğilimindedir. Serbest durumda ve nanotaşıyıcı dahil edildikten sonra oluşan agregatlar, uyarılmış durumunun sönümlemesi nedeniyle reaktif oksijen üretim etkinliğinde daha zayıf bir etki göstermektedirler. Pc'lerin fizikokimyasal özellikleri, merkezi boşluğundaki metal iyonunun tipini değiştirerek veya periferik (p), periferik olmayan (np) veya aksiyal konumlara ek atomlar dahil

ederek değiştirilebilmektedir [10,11]. Pc bileşiklerinin çoğunun belirgin bir erime noktası bulunmamaktadır. Bu tür bileşikler, genellikle 400 ile 500 °C aralığında hava ortamında dikkate değer bir bozunma göstermezler. Özellikle vakum koşullarında, metal komplekslerinin büyük bir kısmı 900 °C sıcaklığın ötesine geçmeden bozunmadan kararlılık gösterebilmektedir [12].

2.5 Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri

Başlangıç malzemesi seçimine bağlı olarak, sentez yöntemleri çeşitlilik arz edebilmektedir. Bununla birlikte, genel sentez yönteminden bahsedilebilir. Pc bileşikleri, orto-dikarboksilik asit türevleri olarak ftalonitril, ftalik asit, ftalik anhidrit, ftalimid, diiminoizoindolin gibi yapılar kullanılarak sentezlenmektedir [8] (Şekil 2.4).

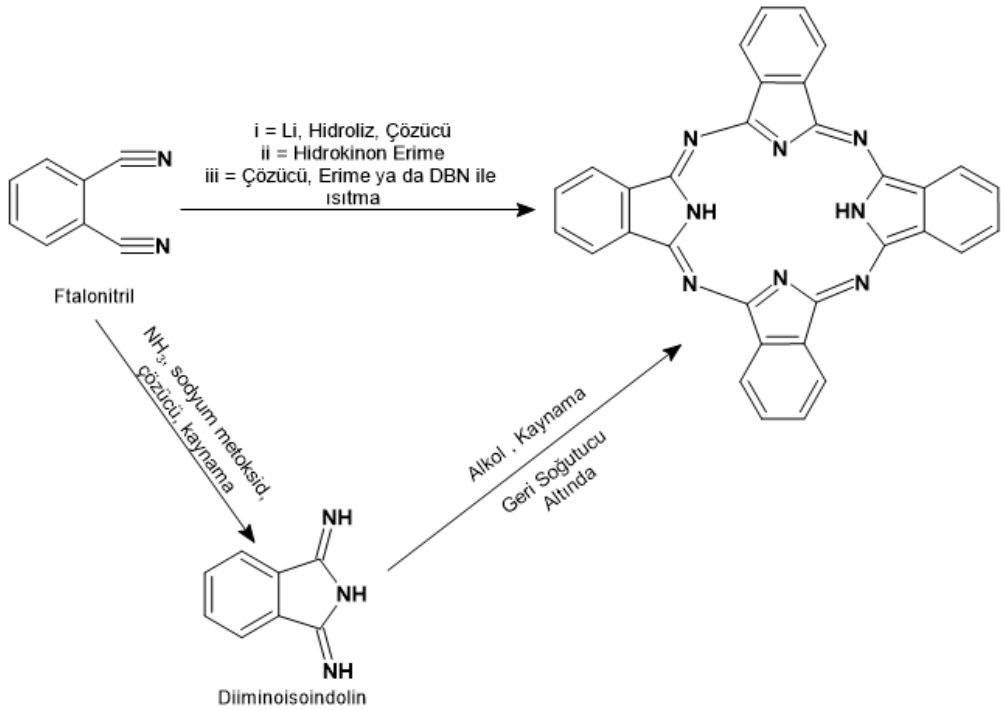


Şekil 2.4 Ftalosiyaninlerin sentez aşamaları için başlangıç maddeleri

2.6 Sübstitüe Olmayan Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri

2.6.1 Metalsiz Ftalosiyanin Sentez Yöntemi

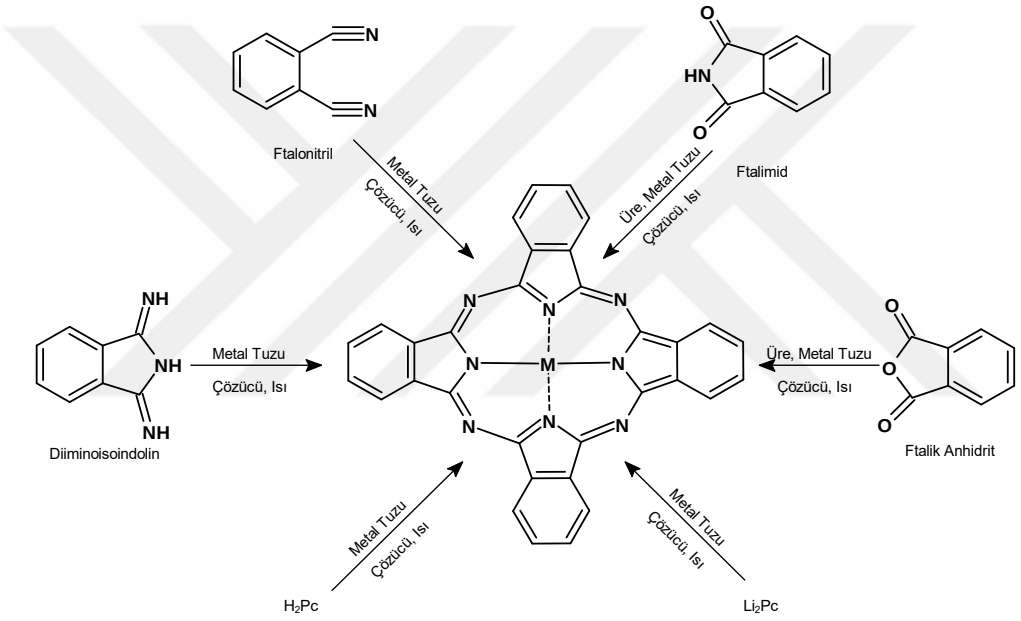
Metalsiz Pc'lerin üretimi, alkali ve toprak alkali metaller kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu tür alkali ve toprak alkali Pc bileşikleri, asitlere karşı hassastırlar ve asitlerle etkileşime geçerek proton değişimine neden olmaktadırlar. Asit işlemine tabi tutulduklarında, metal iyonları ayrılır ve yerlerine protonlar geçer. Ayrıca, lityum veya sodyum alkoksidleri kullanıldığında, asit veya suyla kolayca reaksiyona girerek serbest bazları oluşturabilmektedirler. Metalsiz Pc'lerin sentezi, ftalonitrilin siklotetramerleşme reaksiyonu ile çözücü kullanılarak veya çözücü olmadan gerçekleştirilmektedir. Bu reaksiyon genellikle hidrojen verici solvent olan 1-pentan-ol veya 2-(dimetilamino)etanol benzeri çözücülerle birlikte gerçekleştirilmektedir. Ürün verimini artırmak için susuz amonyak (NH_3), 1,8-Diazabisiklo(4,3,0)-non-5-en (DBN) veya 1,8-diaza-bisiklo[5,4,0]undek-7-en (DBU) gibi bazik katalizörler kullanılmaktadır; bu maddeler özellikle ftalonitrilin eriyik fazda veya çözücü içinde siklotetramerleşme reaksiyonlarında etkili rol oynamaktadır [8,13,14] (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Metalsiz ftalosiyaninlerin sentez yöntemi

2.6.2 Metallo Ftalosiyanin Sentez Yöntemi

Pc moleküllerinin merkezi boşluğundaki hidrojen atomlarının yerini alan metal tuzlarıyla yaptıkları kompleksler, genellikle metalloftalosiyaninler (MPc'ler) olarak adlandırılmaktadır. Bu komplekslerin özellikleri, metal merkezinin büyüklüğü ve konumu ile ilgili olarak belirlenir. MPc'lerin yapısal düzeni, aromatik Pc ligandının ortalama düzlemine göre şekillenir ve bu nedenle çeşitli konformasyonlar gösterir [15]. Yüksek reaktiviteleri ve aromatik halkada değişiklik ve substitüsyon kolaylığı olasılıkları nedeniyle birçok farklı ftalonitril türevinin oluşmasına imkan tanımaktadır. Bu başlangıç maddeleri, ilgili Pc bileşiklerinin nispeten yüksek verimle elde edilmesini sağlamaktadır [16] (Şekil 2.6).



Şekil 2.6 Metalli ftalosiyaninlerin sentez yöntemi

2.7 Ftalosiyaninlerin Saflaştırma Yöntemleri

Substitüesiz Pc'ler ile metal türevlerinin çözünürlükleri oldukça düşük olduğundan, bu bileşikler farklı yöntemlerle saflaştırılabilmektedir [17].

Substitüesiz Pc'lerin saflaştırma yöntemleri:

- Süblimasyon,
- Çözünmeyen safsızlıkların giderilmesi için farklı solventler kullanılarak ekstraksiyon işlemi ile saflaştırma,
- Konsantre sülfirik asitli (H_2SO_4) çözeltilerine su veya buz ekleyerek çöktürülmesi,

- Kromatografi

Substitüe içeren Pc'ler çözünürlüğe bağlı olarak su veya farklı organik çözücülerle saflaştırılabilirler. Substitüe gruplar arasındaki potansiyel dipol etkileşimleri nedeniyle bu bileşikler genellikle asitlere karşı direnç göstermezler. Organik yapıların saflaştırılmasında bu saflaştırma yöntemleri yaygın olarak kullanılmazken, Pc yapıları, yüksek sıcaklıklara (550 °C ve üzeri) [18] ve güçlü asitlerde bozunmadıklarından bu yöntemler bu bileşikler için uygundur. Bazı çözünebilir metal türevlerine sahip Pc'ler ekstraksiyon ve kristallendirme yoluyla saflaştırılabilirken, çözünmeyen metal türevleri için ise bu yöntemler tercih edilmez [19].

Sübstitüe Pc'lerin saflaştırılma aşamaları:

- Amino sübstitüe ftalosiyaninlerin derişik hidroklorik asitte (HCl) çözündükten sonra sulu bazik ortamda çöktürülmesi.
- Derişik sülfürik asitte (H_2SO_4) çözündükten sonra, çözeltiye soğuk su veya buz ilavesiyle çökelti oluşturulması.
- Normal, hızlı ve vakumlu kolon kromatografisi uygulaması için alümina veya silika jel gibi dolgu maddelerinin kullanılması.
- Düşük çözünürlüğe sahip Pc'lerin, farklı çözücülerle yıkayarak safsızlıklarından arındırılması.
- Jel permasyon kromatografisi yöntemi.
- Yüksek çözünürlüğe sahip Pc'lerin, çözünmeyen safsızlıklardan ayrılması için ekstraksiyon işlemi.
- Süblimasyon tekniklerinin kullanımı.
- Diğer kromatografik yöntemler [20].

2.8 Ftalosiyaninlerin Kullanım Alanları

Pc'ler ve türevleri, özgün fiziksel, kimyasal, biyolojik ve spektral özellikleri sayesinde giderek artan bir ilgi görmektedir. Bu özellikler, onları endüstriyel ve tıbbi birçok uygulama için uygun adaylar haline getirmektedir. Özellikle, doğrusal olmayan kimyasal sensörlerde, veri depolama sistemlerinde, optik cihazlarda, sıvı kristal yük taşıyıcılarında ve FDT için ikinci nesil fotosensitizerlerde kullanımları görülmektedir [21]. Pc'lerin temel kullanımı; yoğun renkleri, ısı, asit ve alkaliye karşı sağlam dayanıklılıkları sayesinde pigment olarak tercih edilmelidir. Ayrıca,

su ve organik çözücülerde çözünmezler, bu da onları baskı mürekkebi, kaplamalar ve plastik gibi alanlarda uygun adaylar haline getirir. Pc'ler, elektronik yapıları ve redoks özellikleri ile elektro ve fotokatalitik reaktiviteleri sayesinde birçok farklı uygulama alanında ilgi çekicidir. Pc'in renk içermeyen uygulamaları da mevcuttur. Pc'lerin potansiyel kullanımları arasında sanayi katalizörleri yer alır; örneğin, merkaptanların oksidasyonu veya petroldeki kükürt bileşikleri nedeniyle kirlenmiş alanlarda temizlik için kullanılmaktadır. Siklohekzanın oksidasyonu için ise demir perkloroftalosiyanin kullanılarak oksidasyon işlemi gerçekleştirilmektedir [22]. Pc türevlerinin ince filmleri, buhar fazı çöktürme, spin kaplama ve monokatman transferi yöntemleriyle hazırlanabilmektedir. İnce film Pc üretimi; görüntüleme, kimyasal sensörler ve fotoiletken cihazlar gibi alanlarda potansiyel değer sunar. Yüksek sıcaklıklarda, bazı Pc türevleri sıvı kristal davranışı sergiler. Bir diğer uygulama alanı ise optik veri depolamadır (bilgisayar kaydedilebilir DVD'ler). Tarımda Pc; bitki büyümesini kontrol etmek için kullanılmaktadır. Araç ön camlarında, Pc bileşikleri yakın kızılötesi radyasyonu absorbe edebildiği için camda ısı yalıtımı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, Pc'ler fotovoltaik ve elektrokromik özellikleri nedeniyle ilgi çekmektedir. Pc'lerin potansiyel kullanımları arasında ultra hızlı tepki süresi ve kolay işlenebilirlikleri sayesinde nonlineer optic (NLO) materyaller bulunur. Tıbbi uygulamalar arasında, bazı Pc türevleri tümör tedavisi ve diğer tıbbi uygulamalar için fotodinamik reaktifler olarak kullanılmaktadır [23].

3
SONO-FOTO DİNAMİK TERAPİ

3.1 Fotodinamik Terapi

Işığın insan hastalıklarının tedavisinde bir araç olarak kullanımı, tarihsel olarak oldukça köklü bir geçmişe sahiptir ve antik çağlara kadar uzanmaktadır [24]. Işığın cerrahide terapötik bir araç olarak kullanımı, lazerlerin fotokoagülasyonun rutin bir bileşeni olarak ve kanserin FDT için giderek artan bir öneme sahip olmasıyla beraber artmaktadır. Fotodinamik terapi, fotosensitizer olarak adlandırılan ışığa duyarlı moleküllerin kullanımına dayanmaktadır. Fotodinamik terap, fotosensitizer, ışık kaynağı ve doku oksijeni gibi üç temel bileşeni içeren bir fototerapi yöntemidir. Bu bileşenler bir araya geldiğinde, hedeflenen hücrelere karşı toksik etki gösterirler. Işık kaynağının dalga boyu, fotosensitizeri uyarmak için uygun olmalıdır, böylece reaktif oksijen türleri (ROS) üretilebilmektedir. Fotoaktivasyon, singlet oksijen oluşturur, bu da hücre hasarına ve ölümü tetikleyebilen peroksidatif tepkimelere yol açar. FDT'nin temel mekanizması, fotosensitizerlerin kanser dokusunda seçicilikle birikmesi ile ilişkilidir [25]. Fotodinamik terapi, 100 yıldan fazla bir süre önce keşfedildi ve o zamandan bu yana kanser ve enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çeşitli malign olmayan hastalıklar için iyi çalışılmış bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. FDT, görünür ışığın absorbsiynuyla başlangıçta uyarılmış singlet durumu oluşturan ve ardından uzun ömürlü uyarılmış triplet durumuna geçişi içeren, toksik olmayan maddeler olan fotosensitizerler kullanır [25,26]. FDT'nin temel öğelerinden olan fotosensitizerler, hücre içinde ışık enerjisini kimyasal enerjiye dönüştüren kritik araçlardır. Bu mekanizma, ışık ve oksijenin etkileşimi sonucu meydana gelen serbest radikallerin veya singlet oksijenin hücre içinde başlattığı reaksiyonlara dayanır ve bu reaksiyonlar nekroz, apoptoz veya otofaji gibi çeşitli hücresel tepkilere yol açabilir. Fotosensitizer, özellikle ışığın dalga boyu 600-800 nm arasında seçilmelidir, çünkü bu dalga boyu fotosensitizerin etkinliğini maksimize eder. Ek olarak, fotosensitizerin oksijenle etkileştiğinde yalnızca toksik bir etki yaratmaması önemlidir. Tüm bu reaksiyonların sonucunda, hedeflenen hücrenin ölümünü hedefleyen sitotoksisite meydana gelir [27,28]. Bu ROS'lar,

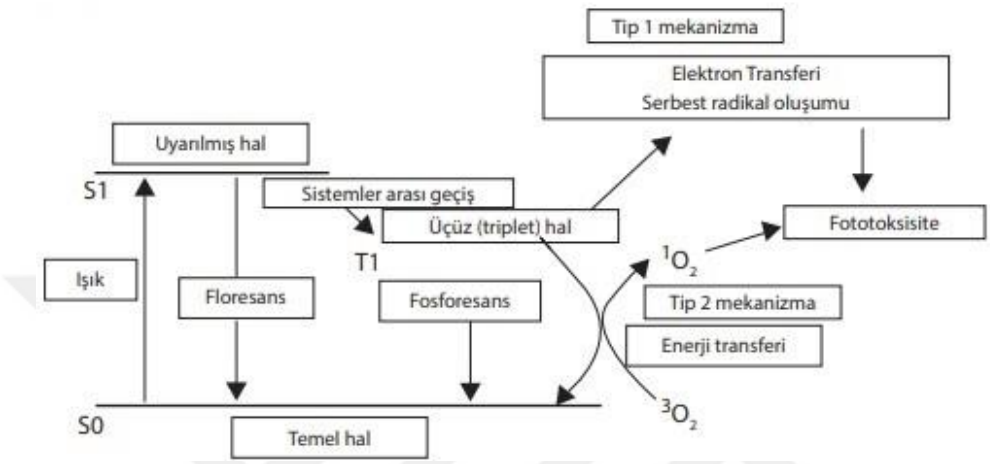
FDT sırasında iki tür reaksiyonla oluşturulur. Tip I reaksiyonu, fotosensitizerden doğrudan elektron/hidrojen transferini içerir ve iyonlar oluşturur veya serbest radikaller oluşturmak için substrat moleküllerden elektron/hidrojen çekilmesini içerir. Tip II reaksiyonu ise elektronik olarak uyarılmış ve yüksek reaktif özellikteki oksijenin singlet hali olan singlet oksijenini üretir. Singlet oksijen, kanserin FDT'sinde sitotoksik etkisi olan bir reaktif türdür. Aynı zamanda, çoğu ökaryotik hücrede endojen olarak üretildiği bilinir ve apoptotik yanıt da dahil olmak üzere bir dizi biyokimyasal süreçte görev almaktadır [29].

3.2 Fotokimyasal Reaksiyonlar

3.2.1 Tip 1 ve Tip2 Reaksiyonlar

Tip I fotosensitize edilmiş süreçleri geliştirmek, geleneksel fotodinamik terapinin eksikliklerini hipoksik tümörlerde gidermek için etkili bir strateji olarak kabul edilmektedir. Ancak, reaktif oksijen türlerinin Tip I süreciyle üretildiği fotosensitizerlerin tasarlanması hala bir zorluk teşkil etmektedir. Tip II fotosensitize edilmiş süreçlerin enerji verimliliği, singlet oksijen kuantum verimi (ϕ_Δ) ile ilişkilidir. Bu verimi ölçmek için bir dizi yöntem mevcuttur. Bu yöntemler arasında singlet oksijenin "mondrool" luminesansı (λ_Δ) (1270 nm), fototermal yöntemler, duyarlılaştırılmış fotokimyasal oksidasyon sırasında oksijen tüketimi ve foto-kimyasal ürünlerin kuantum verimleri bulunmaktadır [30,31]. Tip 1 reaksiyonlarda fotosensitizer, çevredeki moleküllerle veya hücre zarıyla etkileşerek veya enerjisini bir proton veya elektron transferi aracılığıyla kullanarak reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılan hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikali gibi bileşikleri üretebilmektedir [27]. Tip 1 ve Tip 2 foto-kimyasal mekanizmalar, fotosensitizer' in uygun kuantum enerjisine (dalga boyu) sahip ışık fotonunu absorbe etmesi sonucunda gerçekleşir [32]. Bu absorpsiyon, bir elektronun daha yüksek enerjili bir yörüngeye (HOMO'dan LUMO'ya) uyarılmasına yol açar. Bu süreç aynı zamanda Jablonski diyagramı ile de açıklanmıştır. Fotosensitizerlerin bu singlet uyarılmış hali, eşleşmemiş ve paralel olmayan elektronlara sahip olduğundan oldukça kararsızdır. Bu durumda, fazla enerjiyi ışık emisyonu (florasan) veya ısı üretimi (iç dönüşüm) yoluyla kaybeder. Ancak, uyarılmış singlet fotosensitizer, ''intersistem geçiş"(ISC) olarak adlandırılan bir süreç geçirebilir. Bu süreçte, spini ters çevrilmiş bir elektron içeren daha kararlı bir üçlü uyarılmış hale dönüşür. Bu uzun ömürlü triplet hal, foto-kimyasal işlemlerini yürütmek için

yeterince uzun süre varlığını sürdürebilmektedir. Fotosensitizer üçlü halinin dahil olduğu yaygın bir tepki, Tip 2 foto-kimyasal yol olarak adlandırılmaktadır. Bu yol, enerji transferini içerir; bu transfer sonucunda moleküler oksijenin temel haline (aynı zamanda bir triplet hale) dönüşür ve temel singlet haldeki fotosensitizerin, uyarılmış $^1O_2$ halini oluşturur [33,34] (Şekil 3.1).

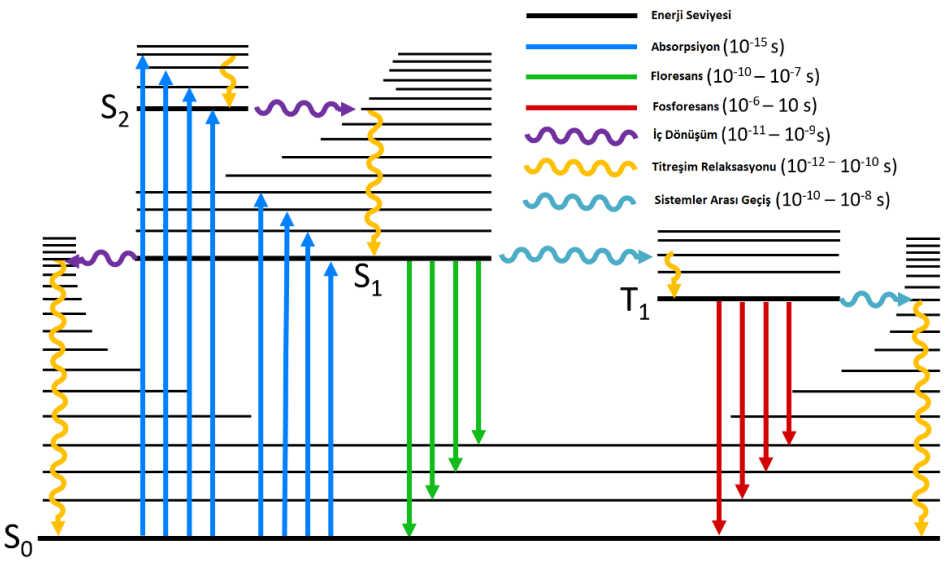


Şekil 3.1 Tip 1 ve Tip 2 ROS oluşumu

3.2.2 Floresans

Floresans, bir bileşiğin ışıkla uyarıldığında ortaya çıkan bir fenomendir. Bu fenomende, molekülün ilk uyarılmış singlet halinden ışıma yapması gerçekleşmektedir. Singlet uyarılmış halden temel singlet durumuna dönerken, elektronların zıt spin yönelimli olmaları koşulu olmadan yer değiştirebilmesi mümkündür. Ancak triplet durumunda, bu değişim zorunlu hale gelir çünkü Pauli dışlama ilkesi aynı spin yönelimine sahip iki elektronun aynı anda bulunmasını engeller. Triplet durumunda elektronlar eşlenmemiş durumda bulunur, yani aynı spin yönelimine sahip olurlar. Triplet seviyesinden kaynaklanan ışımalar fosforesans olarak adlandırılır [35,36]. Titreşimsiz geçişlerin çeşitli türleri mevcuttur. Bunlar arasında titreşimsel rahatlama, içsel dönüşüm, ara seviye geçişi gibi çeşitler yer alır. Her enerji seviyesine (T_1, S_0, S_2 gibi.) ait elektronun çeşitli titreşimsel seviyeleri bulunur. Titreşimsel rahatlama, elektronun temel titreşim seviyesinde bulunan durumunu işgal etmesine yol açar. Jablonski diyagramında, ele alınan durum S_2'dir [37]. Belirli bir dalga boyundaki ışık, bir elektronla etkileşime girerek onu daha yüksek bir enerji seviyesine taşır. İlgili diyagramda, emilim

sonucunda elektron S_2 orbitaline geçer. "S" burada bir singlet durumunu ifade eder, yani elektron uyarılma sırasında spinini değiştirmez [38] (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Jablonski diyagramı, elektronlarının uyarılabileceği bir molekül içindeki enerji seviyeleri

3.2.3 Floresans Kuantum Verimi (ϕ_F)

Floresan bir molekülün davranışını son derece seyreltilmiş (~ 10^{-6} M) çözücülerde açıklayan dört moleküler fluoresans parametresi mevcuttur:

- Fluoresans spektrumu F_M ($\bar{\upsilon}$)
- Fluoresans polarizasyonu P_M
- Işın geçişi olasılığı k_{FM}
- Işınsız geçiş olasılığı k_{IM}

Bu parametreler ve sıcaklık ile çözücü bağımlılıkları, fotofizikçiler ve foto-kimyagerler için temel ilgi alanları arasında yer almaktadır. F_M ($\bar{\upsilon}$) ve P_M doğrudan belirlenebilirken, k_{FM} ve k_{IM} yalnızca ikincil parametrelerin ölçümleri ile dolaylı olarak elde edilebilir.

- Fluoresans ömrü (τ_M)
- Fluoresans kuantum verimi (ϕ_F),

Bu bağlamda;

$k_{FM} = q_{FM} / \tau_M$

$k_{IM} = (1 - q_{FM}) \tau_M$

şeklinde hesaplanır [39,40].

F_M ($\bar{\upsilon}$) ve τ^T'nin hassas bir şekilde belirlenmesi için yöntemler mevcuttur. Genellikle $\phi^T{}_F$'nin belirlenmesi için referans bir çözelti R ile karşılaştırma yöntemi kullanılır, ancak birkaç kalorimetrik ve diğer mutlak belirlemeler yapılmıştır.

$$\Phi_F = \Phi_{F_{Std}} \frac{F * A_{Std} * \eta^2}{F_{Std} * A * \eta^2_{Std}}$$ [39].

Burada;

ϕ_F : Floresans kuantum verimi,

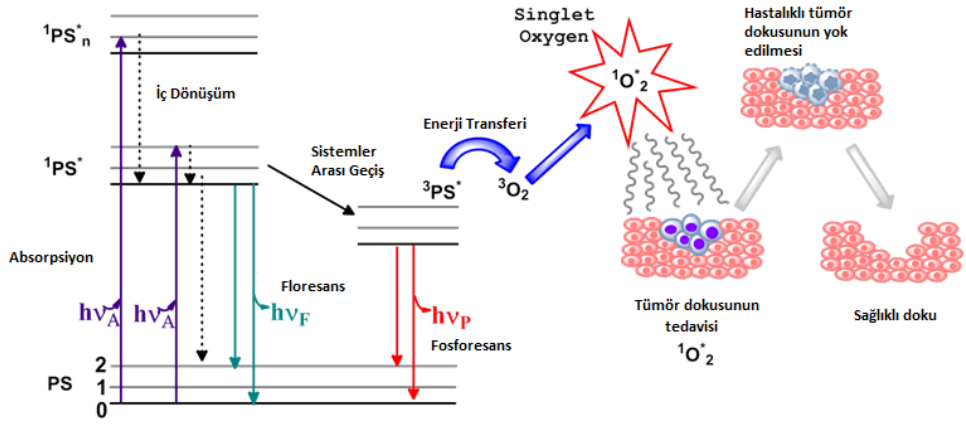
F : Emisyon eğrisi altındaki alan,

A : Absorbans,

η : Çözücü refraktif indisini ifade etmektedir.

3.2.4 Singlet Oksijen ($^1O_2$)

1924 yılında keşfedilmesine rağmen, singlet moleküler oksijen, Khan ve Kasha'nın hipoklorit-peroksit reaksiyonunun kemülüminesansını serbest bırakılan singlet oksijen tarafından neden olduğunu yorumladıktan sonra 1963'ten sonraki dönemde yoğun bir laboratuvar çalışmasının odağı haline geldi. Bu tarihten itibaren, bu enerji açısından zengin moleküler oksijen formunun fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri büyük ilgi görmüştür [41]. Özellikle singlet oksijenin fotosensitizer üretimi, fotooksidasyon, DNA hasarı, kanser için, FDT ve polimer bilimi gibi bir dizi alanda önemli bir rol oynamaktadır [41,42]. Singlet oksijen, bir dizi farklı yöntemle üretilebilir, ancak en uygun yöntem, belirli bir molekülün uyarılmış durumundan elektronik enerji transferi içeren bir işlem olarak adlandırılan bir yöntemdir (Şekil 3.3). Uyarılmış elektronik durumlar, UV-görünür ışık emilimi sırasında kolayca oluşturulabilir. Çünkü dünyamız ışık, oksijen ve verimli sensitize edicilere sahip moleküllerle dolu olduğu için, bu singlet oksijen üretim yöntemi son derece önemlidir. Ancak, daha "kontrollü" ışık kaynaklarının (yani lazerler, lambalar) kullanılması, sadece mekanistik çalışmaları kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda belirli uygulamaları da daha kabul edilebilir hale getirir [42-44].



Şekil 3.3 Jablonski Diyagramında singlet oksijen enerji transferi

3.2.5 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ)

Oluşan singlet oksijenin ve emilen fotonların sayısal oranını belirleyen kuantum verimi, bir matematiksel denkleme dayanarak hesaplanır [45]. Singlet oksijen kuantum verimi (Φ_Δ), bir sensitize edici tarafından emilen her bir foton için üretilen $^1O_2$'nin mol sayısını temsil eder [46].

$$\phi_\Delta = \frac{\text{Oluşan } {}^1O_2 \text{ mol sayısı}}{\text{Absorbe edilen foton mol sayısı}}$$

Bir sensitize edicinin singlet oksijen kuantum verimi, sistemin foto-fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak ifade edilebilir [47].

$$\phi_\Delta = \phi_\Delta^{Std} \frac{R * I_{abs}^{Std}}{R^{Std} * I_{abs}}$$

Φ_Δ : Singlet oksijen kuantum verimi

R : Madde ve söndürücü ile hazırlanan çözeltinin absorbans değişimi

I_{abs} : Maddenin absorbladığı ışık miktarı

3.2.6 Fotobozunma (Fotodegredasyon)

Çözünmüş organik maddeler, yoğun bir şekilde fotondan enerji soğurduklarında ve potansiyel bir fotosensitizer olarak işlev gördüklerinde, sulu ortamda singlet oksijen, süperoksit iyonları, hidroperoksil radikalleri, hidroksil radikalleri ve peroksit organik radikalleri gibi reaktif türleri oluşabilir. Bu koşullar altında,

fotodegredasyon süreçleri, doğrudan fotoliz ve reaktif türlerle reaksiyonları içerebilir. Bu reaksiyonların kinetiği ve mekanizması, ışığın dalga boyu, çözeltinin pH değeri, çözünmüş oksijen konsantrasyonu ve sensitizerlerin varlığı gibi deneysel koşullara büyük ölçüde bağlıdır [48]. Fotokimyasal bir reaksiyon olan fotobozunma, ışık enerjisinin uyarladığı ışığa duyarlı moleküller arasında biriken enerjinin çeşitli bozunma mekanizmalarına neden olmasıyla karakterizedir. Bu mekanizmalar, dehidrojenasyon ve depolimerizasyon gibi karmaşık parçalanma süreçlerini içermektedir. Bu enerji değeri, ünlü Alman fizikçi Max Planck tarafından geliştirilen formül kullanılarak hesaplanmaktadır.

$E = h\nu$

Burada ;

E : Kuantum enerjisi,

h : Planck sabiti,

ν : Işığın frekansını ifade etmektedir.

Fotobozunma, fotoaktif moleküllerin etkileşimi sırasında meydana gelen bu enerji değişikliklerini inceleyerek, kimyasal ve fiziksel sistemlerin davranışını anlamamıza yardımcı olur [49,50].

3.2.7 Fotobozunma Kuantum Verimi(Φ_d)

Fotodegradasyon, ışık radyasyonunun etkisiyle gerçekleşen bir kimyasal bozunma reaksiyonudur ve fotodegradasyon reaksiyonunun en önemli parametrelerinden biri fotokatalizörün kararlılığıdır. Bileşiğin fotodegradasyon hızı, bileşiğin kimyasal yapısı, ışık yoğunluğu, pH, sıcaklık, katalizör konsantrasyonu gibi birçok faktöre bağlıdır. Fotokatalizörün fotostabilitesini belirlemek için fotodegradasyon kuantum verimi (Φ_d) hesaplaması kullanılır. Işık radyasyonu süresince Q bandının zamanla azalması, ftalosiyaninlerin bozunmasını gösterir. Bu çalışmada, Φ_d değerleri DMSO, DMF ve THF'te ölçülmüştür.

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t}$$

Bu formülde;

Φ_d : Numunenin fotobozunma kuantum verimi.

C_0 : Numunenin ışık uygulamadan önceki konsantrasyonu.

C_t : Numunenin ışık uygulandıktan sonraki konsantrasyonu.

V : Kullanılan hacim.

N_A : Avagadro sabiti.

t : Işınlama zamanı.

S : Işınlama için kullanılan spektrofotometrik küvetin alanı.

I_{abs} : Kullanılan ışık gücü.

Literatür incelendiğinde, çinko(II) ftalosiyaninlerin Φ_d değerinin geniş bir aralıkta değiştiği görülmüştür. Kimyasal olarak kararlı sübstitüentler taşıyan ftalosiyanin Zn(II) komplekslerinin fotodegradasyon değeri düşükken, kimyasal olarak aktif bölgeler içeren sübstitüe gruplu ftalosiyaninlerin Φ_d değerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, fotodegradasyon reaksiyonunun substitüenlerden başladığını gösterebilir. Bu bakımdan, kimyasal olarak stabil substitüenlere sahip ftalosiyanin Zn(II) komplekslerinin, daha önce sentezlenen ftalosiyaninlere göre daha kararlı olduğu söylenebilir [51].

3.3 Fotosensitizerler

Fotodinamik terapideki fotosensitizerler, ışık enerjisinin Tip II kimyasal bir tepkiye dönüştürülmesine olanak sağlayan ve iletken kanallar olarak işlev gören yapıları temsil ederler [52]. Etkili bir fotosensitizerin temel özellikleri şunlardır:

- İdeal bir fotosensitizer, mümkünse saf ve kararlı bir yapıya sahip olmalıdır. Fotosensitizer, ışık olmadığında zararlı etkilere neden olmamalıdır.
- Hedef dokuda, özellikle tümör gibi, selektif bir biçimde birikmeli ve vücuttan hızla eliminasyon edilmelidir; bu, genel deri fotosensitizasyonunu önlemek için gereklidir.

- Terapötik etki, mümkün olduğunca nüfuz etmelidir ve kullanılan ışık, sağlıklı dokuların fotosensitizasyonuna neden olmamak için yeterince uzun dalga boylarında olmalıdır.
- Fotosensitizerin absorpsiyon dalga boyu arttıkça fotostabilitesi artma eğilimindedir. Tercihen, fotosensitizer 400-600 nm aralığındaki ışığı çok fazla emmemelidir, böylece güneş ışığının neden olduğu genel fotosensitizasyon riski minimumda tutulur [53].

FDT iki basamaklı bir işlemdir. Birinci basamak fotosensitizerin intravenöz infüzyon şeklinde hastaya verilmesidir. İkinci basamak uygun dalga boyundaki lazer ışığını uygulanmasıdır (Şekil 3.4).

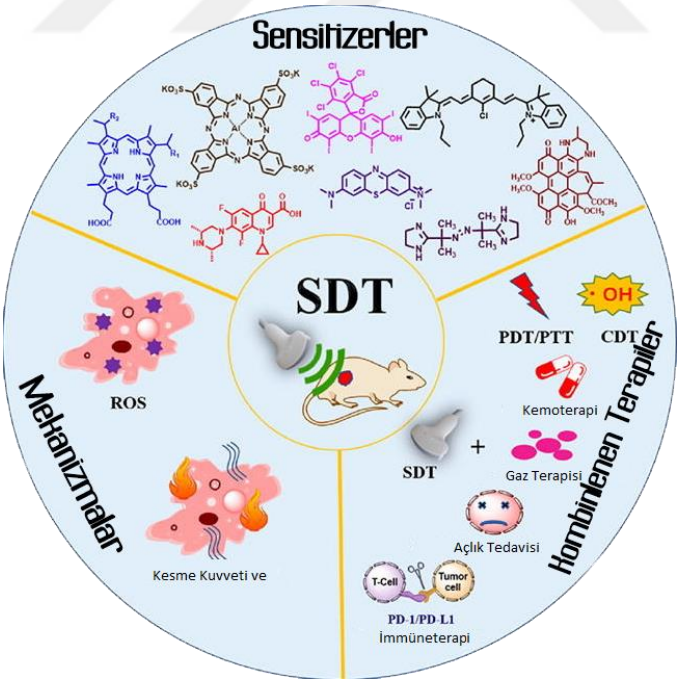


Şekil 3.4 Fotosensitizer etki aşamaları

3.4 Sono Dinamik Terapi (SDT)

Kanser tedavisi için fotoaktivasyonun hızlı gelişimi, etkili bir foto-terapötik strateji sunar. Ancak, geleneksel fotodinamik veya fototermal tedavi yöntemleri, doku içi derinlikteki kritik bir sorun olan düşük *in vivo* penetrasyon derinliği sorunu ile başa çıkmakta zorlanır. Bu zorluğu aşmak için kullanılan non-invaziv bir terapötik yaklaşım olarak, sono-dinamik terapi (SDT) önemli bir potansiyele sahiptir [54,55]. Sonodinamik Tedavi (SDT), katı tümörlerin cerrahi müdahale gerektirmeyen bir şekilde yok edilmesi olanağını sunan yenilikçi bir yöntemi temsil eder. Bu strateji, hedeflenen dokuların toksik olmayan bir duyarlaştırıcı kimyasal madde ile duyarlaştırılmasını ve ardından bu duyarlaştırılmış dokuların düşük yoğunluktaki ultrason dalgalarına maruz bırakılmasını içerir. İlk bakışta her iki bileşen de (duyarlaştırma ve ultrason maruziyeti) zararsızdır ve sitotoksik olaylar, bu iki unsur birleştiğinde gerçekleşir. Ultrasesin dokuya derinlemesine nüfuz edebilme yeteneği sayesinde, bu yaklaşım, duyarlaştırılmış dokularda sitotoksik etki sağlamak için

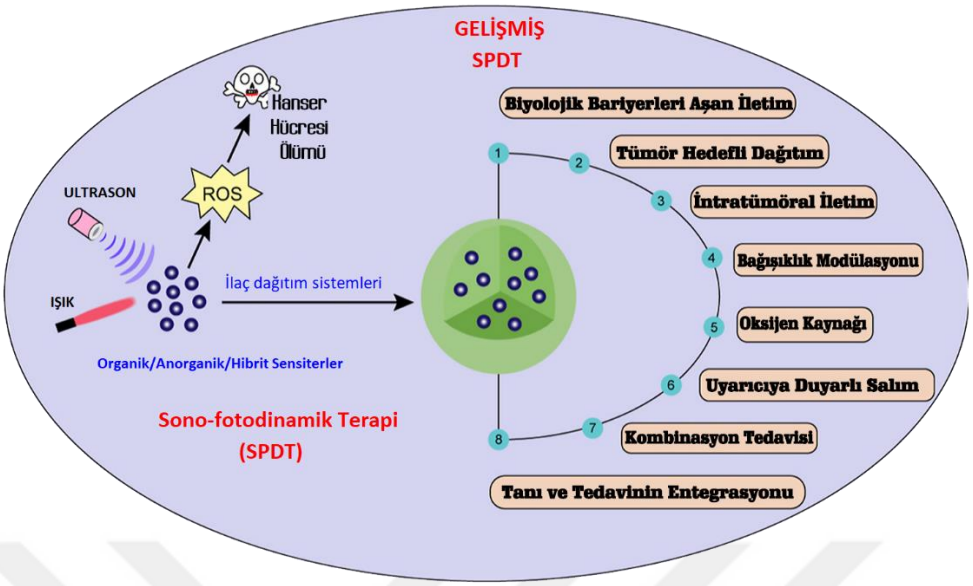
ışığın daha sınırlı penetrasyonuna dayalı olan FDT gibi benzer alternatif yöntemlere göre avantajlar sunar [56]. FDT'de ROS üretim mekanizması iyi anlaşılırken, SDT'de daha az bilinmektedir. ROS üretimini açıklamak için ultrasesin ve duyarlılaştırıcıların nasıl etkileştiğini anlayabilmek için öncelikle ultrasesin sıvılara ve dokulara etkilerini anlamak gereklidir. Ultrasesin sulu ortamlarla etkileşimi, kavite olarak adlandırılan özel bir olguyu ortaya çıkarır. Bu süreç, gaz dolu kabarcıkların nükleasyon, büyüme ve uygun ultrases koşulları altında patlayıcı bir çöküş içerir [57]. FDT gibi, SDT'de, düşük yoğunluklu veya doz kontrollü termal modu kısa süreli ultrason (US) maruziyeti altında, bir sonosenzitizerin varlığında ultrasonik dalgaların enerjisini kimyasal enerjiye dönüştürerek reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. Elde edilen sitotoksik ROS, tümör hücrelerine geri dönüşü olmayan bir hasara neden olarak mitokondriyal membran potansiyelinin azalması, kromatin kondenzasyonu ve DNA parçalanması gibi yöntemlerle etki eder. SDT, geleneksel tedavilere kıyasla yan etkileri önemli ölçüde azaltarak yakın sağlıklı hücrelere düşük toksisitede zarar vermektedir. SDT, ultrasonun benzersiz yüksek doku penetrasyon derinliği ve güvenilirliği nedeniyle derin tümör tedavisi için büyük potansiyele sahiptir [58] (Şekil 3.5).



Şekil 3.5 Kimyasal yapılarına göre organik sonosenzitizörler ve SDT tabanlı kombinasyon tedavisi [59].

3.5 Sono – Fotodinamik Terapi (SFDT)

Kanser, hücresel sinyal yollarının farklı aşamalarda düzensizleşmesiyle karakterize edilmektedir. Günümüzde kullanılan çoğu kanser tedavisi, tek bir hedefin düzeltilmesini içermektedir. Tümör hedefleme ilaç teslimat sistemleri, bir tümör tespit bileşeni ve bir sitotoksik maddeyi, doğrudan veya uygun bir bağlayıcı aracılığıyla birleştirerek oluşturmaktadır. FDT araştırmasının mevcut amaçlarından biri, normal hücre hasarının neden olduğu istenmeyen yan etkilerin riskini ve yayılmasını azaltmak için tümör hücrelerinin seçici olarak hedeflenmesini artırmaktır. Bu yöntem, kanseri ultrases ve sono-duyarlı ajanlar kullanarak tedavi eder [60]. Hem FDT hem de SDT'nin sürekli olarak geliştirilmesi ve iyileştirilmesi sonucunda Sono-Fotodinamik Terapi (SFDT) geliştirilmiştir. SFDT, fotosensitize edici maddenin etkinleştirilmesi için ışık ve ultrasesin birleştirilmesiyle hem foto-kimyasal hem de sono-kimyasal aktivitelerin üretilmesini amaçlayan bir yöntemdir. Bu konuyla ilgili çok az rapor bulunmakta ve kanserin SFDT'ye nasıl yanıt verdiği hakkında sınırlı bilgi bulunsa da, bu kombinasyon tedavinin tek başına yapılan herhangi bir monoterapiden daha etkili bir antikanser etki gösterdiği görülmüştür [61,62]. SFDT, tümörleri hedef almak için ışık ve ses enerjilerini kullanarak bir sono-fotosensitize ediciyi aktive eden, kansere karşı yeni bir terapötik yaklaşımı temsil eden bir yöntemdir. SFDT, sensitize edici konsantrasyonunu azaltarak ve sensitize edicilerin yan etkilerini minimize ederek, SDT ve FDT tekniklerinin birleşimi ile uygulanabilmektedir. Bu yaklaşım, her iki tedavi tekniğinin ayrı ayrı uygulanmasından daha etkili antitümör etkilere sahip olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir [63]. Sono-foto kimyasal çalışma, yüksek miktarda singlet oksijen üretmek için tercih edilen bir alternatif yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, belirli bir dalga boyundaki ışık ve belirli bir frekansta ses kullanarak, seçici olarak tümör hücrelerine bağlanan ışık ve sese duyarlı bir materyalin aktivasyonu yoluyla hücrelerin parçalanmasını hedefleyen bir tedavi protokolünü içermektedir [64]. SDT ve FDT duyarlaştırıcıları tarafından desteklenen nanoterapötikler, antitümör etkileri artırmak için önerilmektedir. Bu nanoterapötikler, tümör hücrelerine yönelik hedefli bir tedavi sağlayarak güçlü bir şekilde SDT ve FDT'yi etkinleştirme kapasitesine sahiptirler ve böylece terapötik sonuçları geliştirebilirler. Bu yaklaşımın kanser tedavisinde potansiyel bir strateji olarak değerlendirilmesi gerekmektedir [65,66] (Şekil 3.6).



Şekil 3.6 SFDT şematik gösterimi [67].

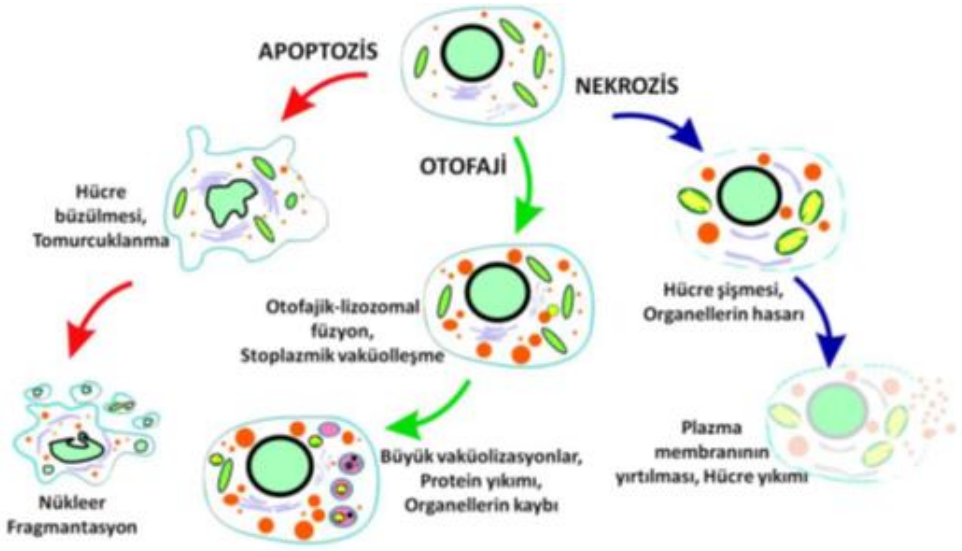
3.6 Kanser Hücresi Hedefleme

Hedeflenmemiş kanser tedavileri, sağlıklı doku ve organlarda istenmeyen hasarlara yol açarak tümörlü hücrelerle birlikte çevresel zarara sebep olabilir. Ancak, doğru hedeflenmiş bir Fotodinamik Tedavi, özellikle tümörlü hücrelere minimal etkiyle sağlıklı hücrelere zarar verme potansiyeli sunar. Bu yöntem, öldürücü etkisini yaklaşık olarak milyarda bir oranında bir zamanda göstererek, çevredeki sağlıklı hücrelere zarar vermeden çalışmayı vaat etmektedir [68]. Fotosensitizerlerin tümör dokusunda sağlıklı dokudan daha fazla birikme eğilimi göstermesi, bu dokular arasındaki yapısal farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Tümör dokularının daha büyük hacme sahip olmaları, içerdikleri lipoprotein reseptörü, makrofaj ve kolojen miktarının fazlalığı, hücre dışı pH değerlerinin ve lenf drenajlarının düşüklüğü, kılcal damarlarda mevcut mikro çatlakların artması gibi etkenler bu farklılıklar arasındadır [69,70]. Fotosensitizerlerin tümör hücrelerine özgü hedeflenmeleri ve selektif olarak hücre zarından geçebilmeleri için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. FDT'nin etkinliği, dışsal faktörlere (fotosensitizer birikimi, uyarılma süresi, ışınlama süresi gibi) ve içsel faktörlere (tümör hücresinin genetik yapısı, metabolik özellikleri, döngü fazı, serbest oksijen miktarı gibi) bağlıdır [71]. FDT'nin en büyük avantajlarından biri, sağlıklı hücrelere minimum zarar vermesi ve sadece tümörlü hücreleri hedef almasıdır. Ancak, fotosensitizerin hücre içinde doğru

konumlanmaması durumunda, kısa ömürü ve düşük difüzyon mesafesi gibi özellikleri dezavantaja dönüşebilir. Etkin sonuçlar elde edebilmek için, ışığa duyarlı moleküllerin hücrenin çekirdeği, mitokondri veya plazma membranı gibi kritik organellere yakın olması gereklidir [19]. Su itici özelliğe sahip fotosensitizerler, hücre içine nüfuz ederek organel hasarına neden olabilirken, hidrofilik olanlar hücre dışında etkili olup membran hasarına yol açabilirler. [72]. Hedefleme mekanizmalarında sıklıkla kullanılan taşıyıcılar arasında antikorlar, kan plazma proteinleri, peptitler ve küçük ligandlar bulunmaktadır. Örneğin, antikorlar hasta hücreler tarafından salgılanan ancak sağlıklı hücrelerde bulunmayan antijenleri hedefleyerek fotosensitizerlere bağlanabilirler [73]. Kan plazma proteinleri ise fotosensitizerlere bağlanarak hastalıklı hücrelere taşıma yapabilirler [74]. Tıbbi görüntüleme amacıyla kullanılan peptitler ise iyi hedefleyici özellik gösterebilirler [75]. Bazı patolojik dokular, sağlıklı dokularda bulunmayan reseptörler üreterek küçük ligandları hücre içine alabilirler, bunun sonucunda hedef PS'nin taşınmasında önemli bir rol oynar [76].

3.7 Hücre Ölümü

Yaşamn devamı için, yaşlanma veya çeşitli iç ve dış etkenlerin neden olduğu hücresel hasarların düzeltilmesi gerekmektedir. Fotodinamik tedavi, Sonodinamik tedavi (SDT) ve sono-fotodinamik tedavi (SFDT) gibi yöntemlerde, bu hasar genellikle nekrozis, apoptozis ve otofaji gibi üç temel morfolojik mekanizma aracılığıyla onarılır. Bunun yanı sıra, pironekrozis, onkozis, piroptozis, gibi birçok çeşitli özel mekanizmalar da tanımlanmıştır [77]. Şekil 3.7'de, bilinen hücre ölüm mekanizmasının üç temel şematik bir gösterimi yer almaktadır.



Şekil 3.7 Apoptozis, nekrozis ve otofaji morfolojik mekanizmaları

FDT, SDT ve SFDT'nin kanserli hücreyi $^1O_2$ ile imha etme mekanizmaları, esas olarak doğal antikor sisteminin aktive edilmesi, kanserli dokuyu besleyen damar yollarının kapatılması ve kanserli hücrelerin doğrudan öldürülmesi olarak gerçekleşir. Hangi yöntemin tercih edileceği, kanserli dokunun özelliklerine ve fotosensitizerin uygulanması ile ışınlama arasındaki süreye bağlı olarak belirlenir [77].

3.7.1 Apoptoz

Programlı hücre ölümü veya apoptozis, çok hücreli organizmaların gelişim ve sürdürülebilirliğinde önemli bir fizyolojik süreçtir. Gelişim sürecinde, birçok hücre aşırı miktarda üretilir ve apoptozis yoluyla fazla hücrelerin kontrolsüz büyümesi önlenir. Bu sayede birçok organ ve dokunun doğru şekilde oluşumu sağlanır. Apoptozis, doku ve organ gelişiminde, vücudun dengesinin korunmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca, vücutta ihtiyaç duyulmayan, işlevleri bozulmuş, fazla üretilmiş, yaşlanmış, düzensiz gelişmiş veya DNA hasarı olan hücreler, çevreye zarar vermeden düzenli bir şekilde programlanmış yani düzenli bir şekilde ölürler. Hücreler, içsel ve dışsal sinyallere yanıt olarak etkinleşen bu fizyolojik mekanizmayı kontrol edebilen aktif bir süreçtir. Çevresel sinyallere tepki olarak, hücreler öncelikle DNA hasarlarını onarmaya çalışır ve onarılamazsa apoptozis sürecine girer. Bu sayede, hasarlı hücrelerin çoğalması engellenir ve tümör gibi anormal gelişimlerin önüne geçilir [78].

3.7.2 Otofaji

Otofaji terimi, kelime anlamı olarak hücrenin açlık durumunda iç yapısını parçalayarak besin elde ettiğini ifade etmek için kullanılmıştır. Otofaji, hücre içi makromoleküllerin ve organellerin bir membran kesecik içine alınıp lizozomlara yönlendirilerek burada parçalanmasını sağlayan bir hücresel mekanizmadır. İlk parçalanan proteinler genellikle ubikitin-proteozom sistemi tarafından sentezlenirken, daha geç parçalanan proteinler ve hücre içi organeller otofaji sistemi tarafından parçalanır ve böylece meydana gelen yapı taşları, özellikle aminoasitler, hücre içindeki işlevler için geri kazanılır [79].

3.7.3 Nekrozis

Apoptoz sürecinde, morfolojik ve biyokimyasal olaylar dikkat çekici bir şekilde düzenlenirken, nekroz ise görünüşte düzensiz veya tesadüfi bir hücre ölümü şekli olarak kabul edilmiştir. Morfolojik olarak, nekroz apoptozdan oldukça farklıdır. Apoptoz sırasında hücreler önce büzülür, çekirdekler yoğunlaşır ve daha sonra iyi belirlenmiş apoptotik cisimcikler halinde parçalanırken, nekroz sırasında hücreler önce şişer (onkoz), ardından plazma zarı çöker ve hücreler hızla parçalanır. Bu durum, hücrelerde bir intihar programı spektrumu olduğunu ve klasik nekroz ile apoptozun spektrumunun uç noktalarını temsil ettiğini göstermektedir. Ayrıca, son on yılda nekrotik hücre ölümü daha fazla dikkat çekmiş ve artık birçok araştırmacı tarafından apoptoz (tip I programlı hücre ölümü (PCD)) ve otofaji (tip II programlı hücre ölümü (PCD)) ile birlikte programlanmış hücre ölümünün (PCD) spesifik bir formu olan nekrozis (tip III programlı hücre ölümü (PCD)) olarak kabul edilmektedir [80].

4
DENEYSEL KISIM

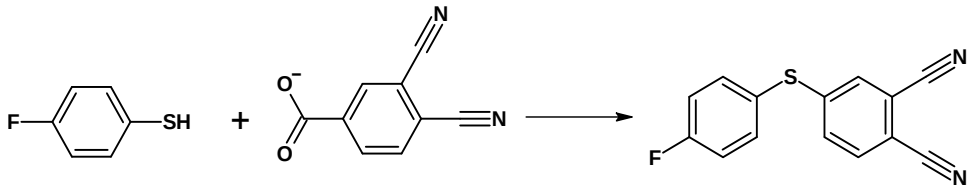
4.1 Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

Kullanılan kimyasallar; 4-Florotiyofenol, 3-Nitrofthalonitril, 4-Nitrofthalonitril, DMSO, Potasyum Karbonat, Çinkoasetat dihidrat, DMF, DBU, Metanol, Etanol, Hekzan, Kloroform, THF, Merck'den satın alınmıştır. FDT ölçümlerinde kullanılan DPBF (1,3-Difenilizobenzofuran) Sigma Aldrich'den alınmıştır. Maddelerimiz literatürden yararlanılarak sentezlenmiştir [81]. Sentezlenen maddelerin ince tabaka kromatografisi (TLC) için alüminyum plaka (20x20 cm) ve kolon kromatografisi için silica jel 60 (0.04-0.063 mm) kullanılmıştır. ^{1}H-NMR spektrumları için kullanılan cihaz Varian 500 MHz spektrometre cihazı, ^{1}H-NMR ölçümleri için çözücü olarak DMSO-d6 ve $CDCl_3$ kullanılmıştır. Absorpsiyon ölçümleri için Shimadzu 2001 UV-Vis cihazı ile kuvartz küvetler kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Floresans ölçümleri için kullanılan cihaz Varian Eclipse'dir. Kütle ölçümleri için Bruker Daltonics MS ve FT-IR ölçümleri içinse Perkin Elmer cihazları kullanılmıştır.

FDT ölçümlerinde kullanılan ışık olarak 300 Watt'lık halojen lambadır. UV ve kızılötesi ışınların engellenmesi için 600 nanometre dalga boyuna sahip bir filtre kullanılmıştır. Ayrıca, su filtresi ve Pc'leri uyarmak için 700 nanometre dalga boyuna sahip ışığı geçirebilen bir filtre de kullanılmıştır.

4.2 Sentezlenen Ftalosiyaninler ve Karekterizasyonları

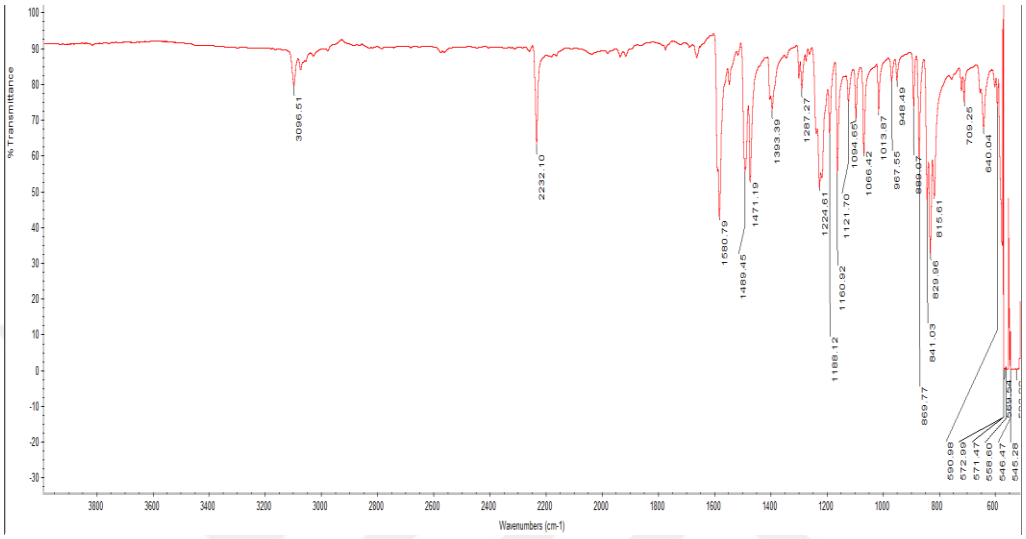
4.2.1 4-[(4-florofenil)sulfanil]benzen-1,2-dikarbonitril(4F4N) senztezi



Şekil 4.1 4F4N maddesinin sentez şeması

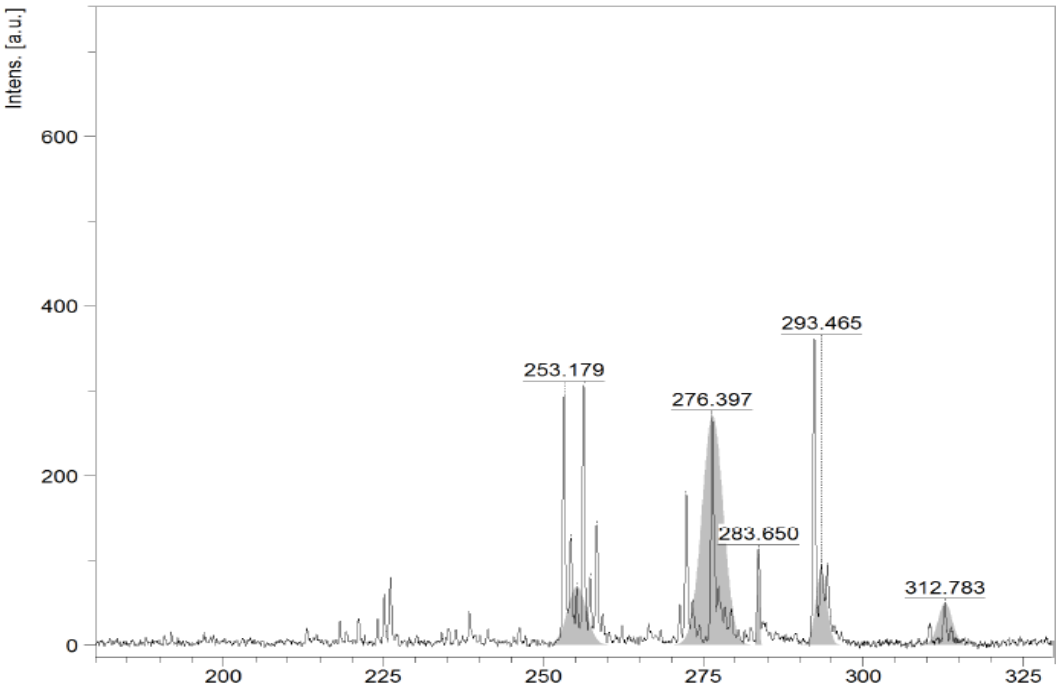
4-Nitroftalonitril (0,813 g, 4,69 mmol) 25 ml DMSO içersinde çözülüp, 4-florotiyofenol (0.5 mL, 4,69x mmol) ve potasyum karbonat (1.629 g, 4,69 mmol)

ilave edildi. Hazırlanan karışım argon gazı atmosferinde, oda koşullarında 24 saat karışmaya bırakıldı. Sentezlenen madde TLC ile kontrol edildikten sonra 400 mL saf soğuk suda çöktürüldü. Çöktürülen madde santrifüj edildi. Santrifüj uygulanan madde 150 mL metanolde ısıtılarak çözüldü ve kristallenmeye bırakıldı. Verim = %83. Kapalı formül = $C_{14}H_7FN_2S$ (Şekil 4.1).



Şekil 4.2 4F4N maddesinin FT-IR spektrumu

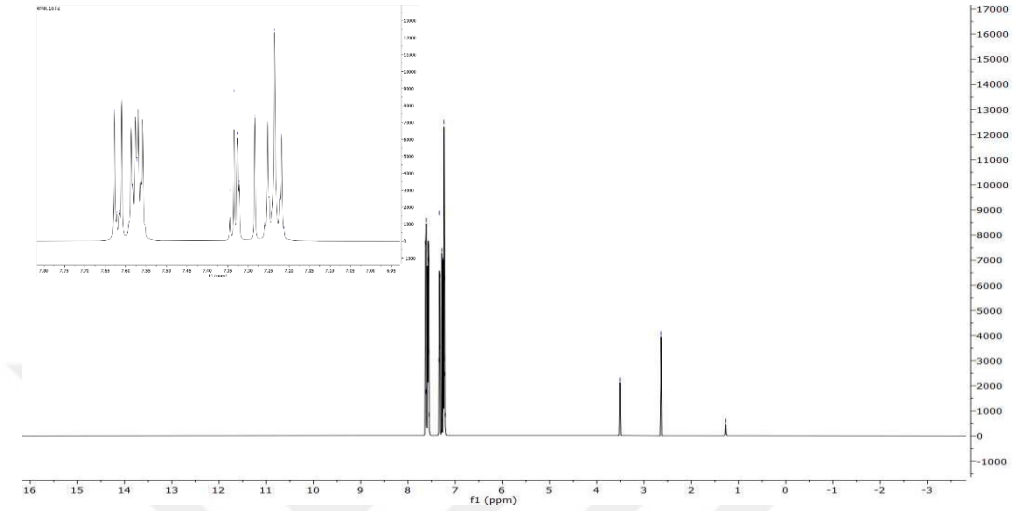
FT-IR Spektrumu : 3096 (Ar-CH), 2232 (nitril), 1500-16000 (Ar - C=C), 1224 (C-F) piklerinin görülmesi sentezlenen madde ile eşleşmektedir (Şekil 4.2).



Şekil 4.3 4F4N maddesinin kütle spektrumu

Kütle (MALDI-TOF-MS) Spektrumu: **4F4N** maddesinin kütle spektrumu matriks olarak 2,5-dihidroksibenzoik asit (DHB) ile alınmıştır (Şekil 4.3).

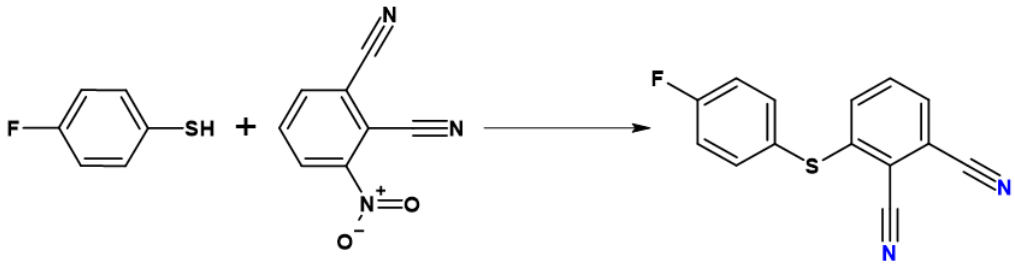
$C_{14}H_7FN_2S$ için hesaplanan 254, bulunan $[M-H]^-$, 276.397 [M+Na], 283.650 [M+Si+H], 293.465 [M+K], 312.783.



Şekil 4.4 4F4N maddesinin ^{1}H-NMR spektrumu

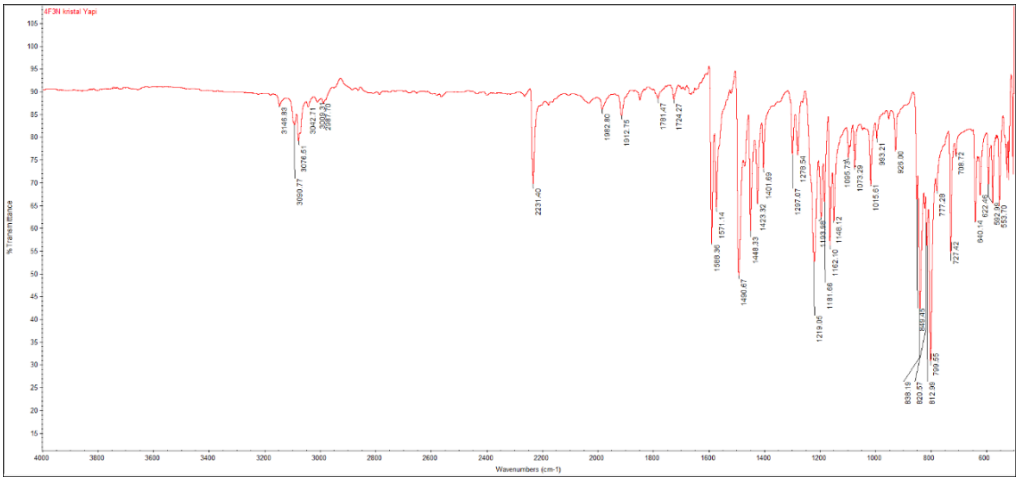
^{1}H-NMR spektrumu (500 Mhz, $CDCl_3$, δ ppm): Yapıya ait protonlar 7.631-7.55 (Ar-H), 7.34-7.21 (Ar-H) olarak görülmüş olup, pik değerleri uyumludur (Şekil 4.4).

4.2.2 3-[(4-florofenil)sulfanil]benzen-1,2 dikarbonitril(4F3N) Senztezi



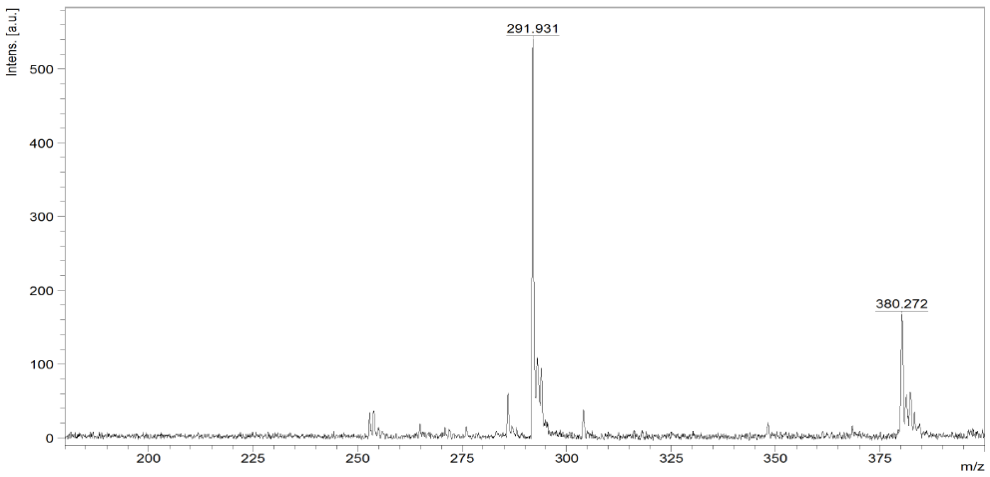
Şekil 4.5 4F3N maddesinin sentez şeması

3-Nitroftalonitril (0,815 g, 4,69 mmol) 25 ml DMSO içersinde çözülüp, 4-florotiyofenol (0.5 mL, 4,69 mmol) ve potasyum karbonat (1.625 g, 4,69 mmol) ilave edildi. Hazırlanan karışım argon gazı atmosferinde, oda koşullarında 24 saat karışmaya bırakıldı. Sentezlenen madde TLC ile kontrol edildikten sonra 400 mL saf soğuk suda çöktürüldü. Çöktürülen madde santrifüj edildi. Santrifüj uygulanan madde 150 mL metanolde ısıtılarak çözüldü ve kristallenmeye bırakıldı. Verim = %76. Kapalı formül = $C_{14}H_7FN_2S$ (Şekil 4.5).



Şekil 4.6 4F3N bileşiğinin FT-IR spektrumu

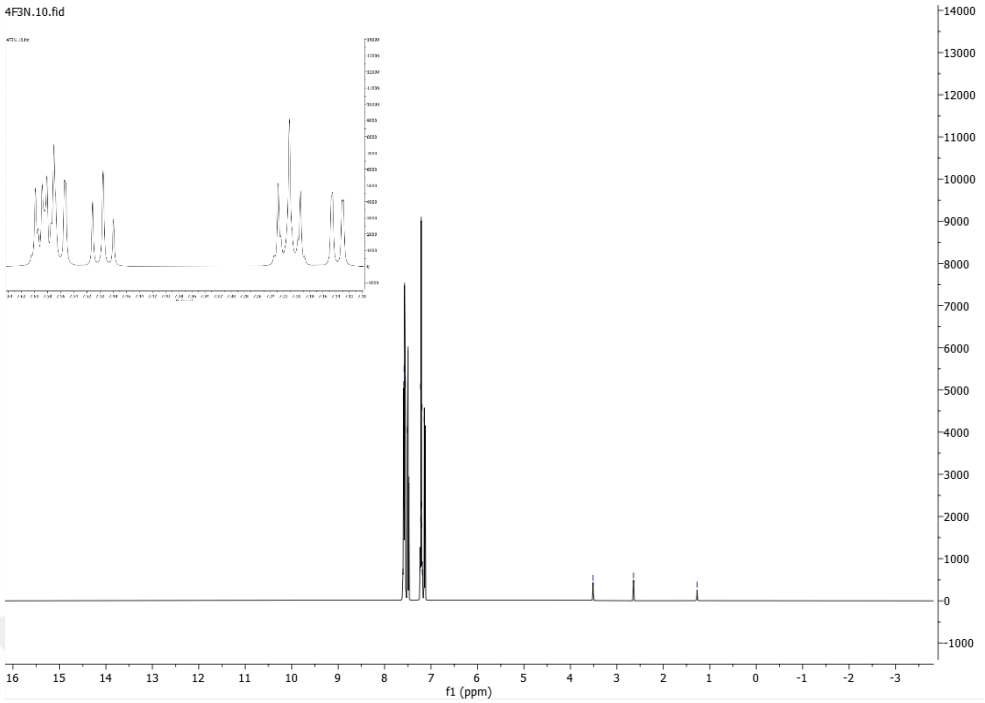
FT-IR Spektrumu: 3090 (Ar-CH), 2231 (nitril), 1500-16000 (Ar - C=C), 1219 (C-F) piklerinin görülmesi sentezlenen madde ile eşleşmektedir (Şekil 4.6).



Şekil 4.7 4F3N maddesinin kütle spektrumu

Kütle (MALDI-TOF-MS) Spektrumu: **4F3N** maddesinin kütle spektrumu matriks olarak DHB ile alınmıştır (Şekil 4.7).

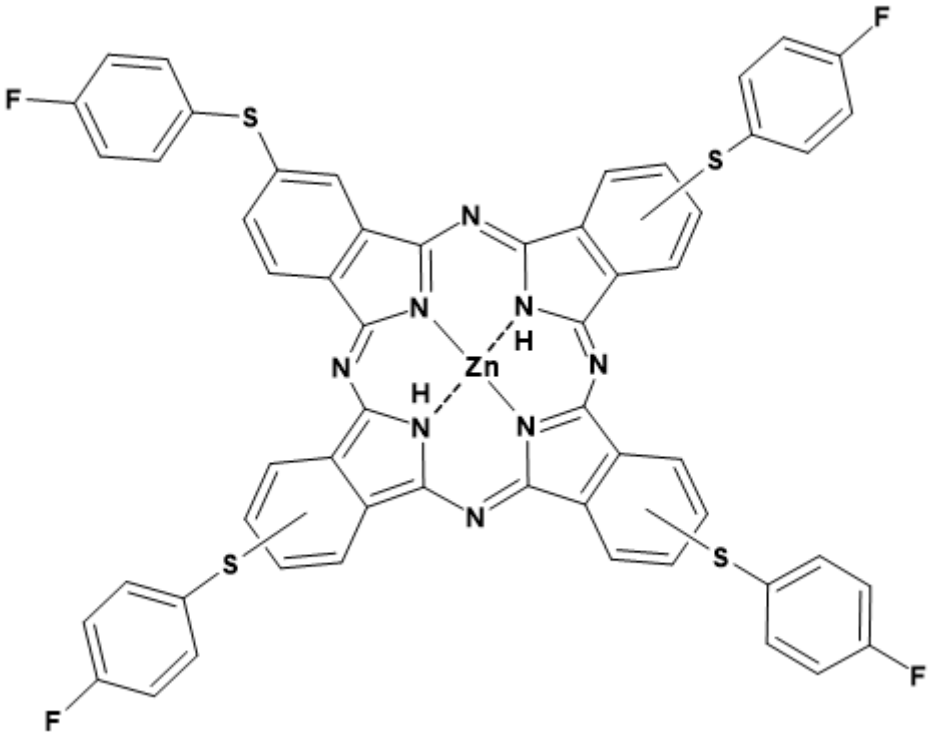
$C_{14}H_7FN_2S$ için hesaplanan 254, bulunan $[M-H]^-$, 292 [M+K].



Şekil 4.8 4F3N maddesinin ^{1}H-NMR spektrumu

^{1}H-NMR spektrumu (500 Mhz, $CDCl_3$, δ ppm): Yapıya ait protonlar 7.62–7.53(Ar-H), 7.50(Ar-H), 7.25–7.17 (Ar-H), 7.14 (Ar-H), 7.28 ($CDCl_3$), 1.60(H_2O) olarak bulunmuş olup, pik değerleri uyumludur (Şekil 4.8).

4.2.3 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – Tetrakis – (4-(4-florobenzen)-1-tiyol çinkoftalosiyanin (4F4NZnPc) senztezi



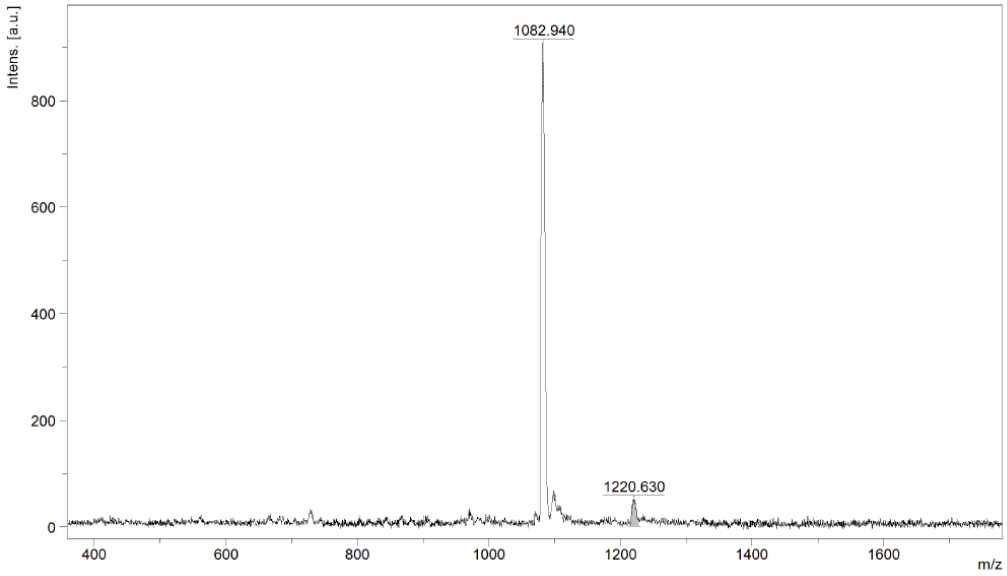
Şekil 4.9 4F4NZnPc bileşiğinin sentez şeması

Şilifli cam tüp içerisinde, **4F4N** bileşiğinden (0,104 g, 0,393 mmol), 2,5 mL DMF içersinde çözülüp, çinkoasetatdihidrat (0,0874 g, 0,393 mmol), 4 damla DBU ilave edildi. Hazırlanan karışım argon gazı atmosferinde, 140 °C yağ banyosunda 24 saat karışmaya bırakıldı. Sentezlenen madde TLC ile kontrol edildikten oda sıcaklığına gelmesi beklendi ve saf suda çöktürüldü. Çöktürülen madde santrifüj edildi. Santrifüj uygulanan madde 20 mL metanol, etanol ve hekzan ile yıkama yapıldı. Verim = %36. Kapalı formül = $C_{56}H_{28}F_4N_8S_4Zn$ (Şekil 4.9).



Şekil 4.10 4F4NZnPc bileşiğinin FT-IR spektrumu

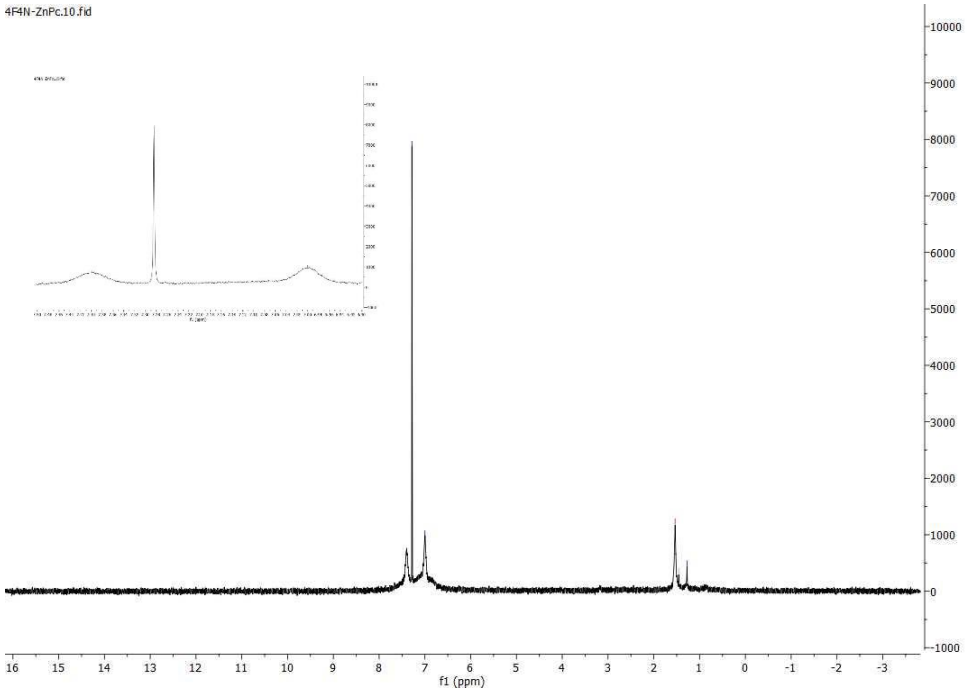
FT-IR Spektrumu: 3063 (Ar-CH), 1588 (Ar C=C), 1223-1304 (C-N) piklerinin görülmesi sentezlenen madde ile eşleşmektedir (Şekil 4.10).



Şekil 4.11 4F4NZnPc maddesinin kütle spektrumu

Kütle (MALDI-TOF-MS) Spektrumu: **4F4NZnPc** maddesinin kütle spektrumu matriks olarak digital ion trap (DIT) ile alınmıştır (Şekil 4.11).

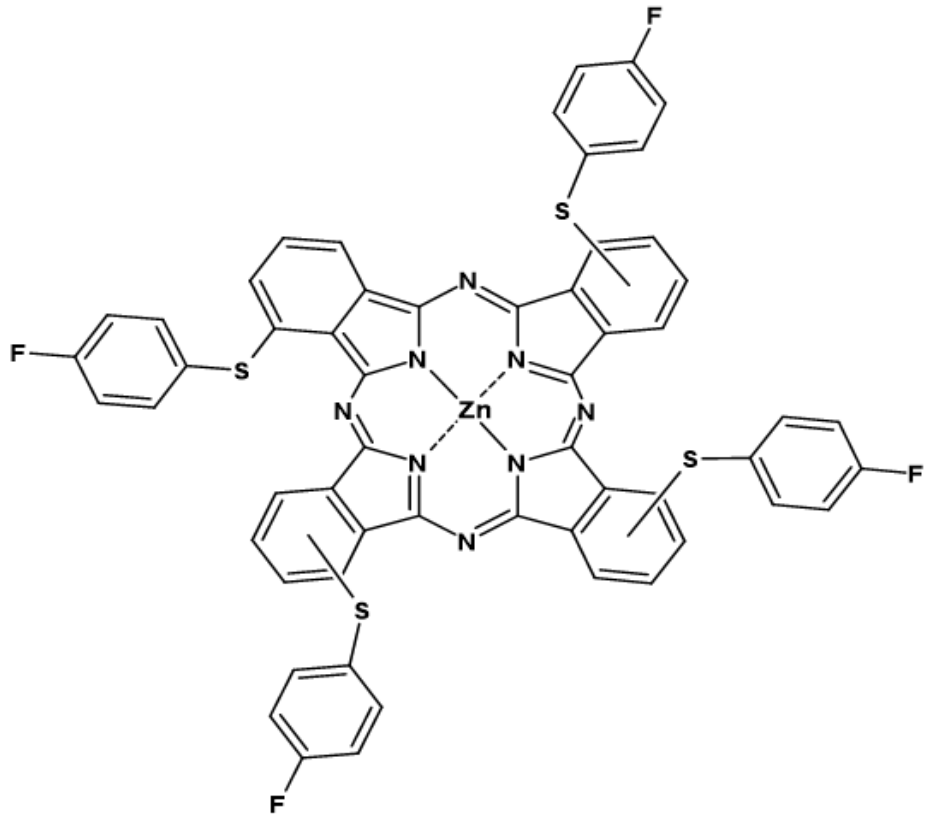
$C_{56}H_{28}F_4N_8S_4Zn$ için heasplanan 1082, bulunan, 1082.



Şekil 4.12 4F4NZnPc maddesinin ^{1}H-NMR kütle spektrumu

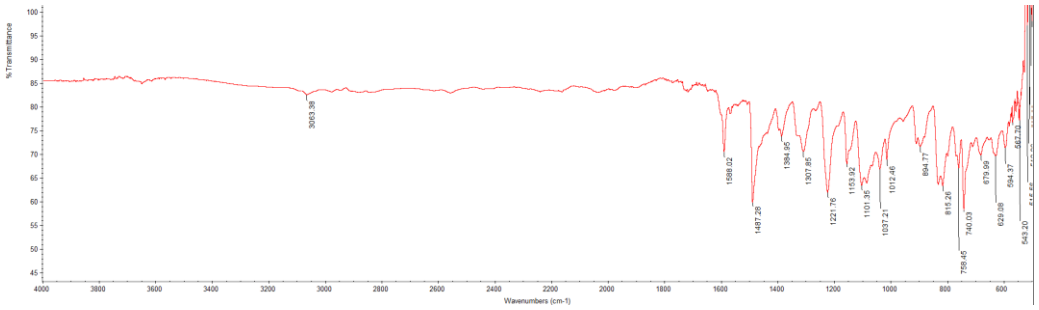
^{1}H-NMR spektrumu (500 Mhz, $CDCl_3$, δ ppm): Yapıya ait protonlar 7.40($CDCl_3$), 7.28 (Ar-H), 7.00 (Ar-H), 1.53 (H_2O), 1.28 (Ar-H) olarak bulunmuş olup, pik değerleri uyumludur (Şekil 4.12).

4.2.4 1(4), 8(11), 15(18), 22(23) – Tetrakis – (4-(4-florobenzen)-1-tiyol çinko ftalosiyanin (4F3NZnPc) senztezi



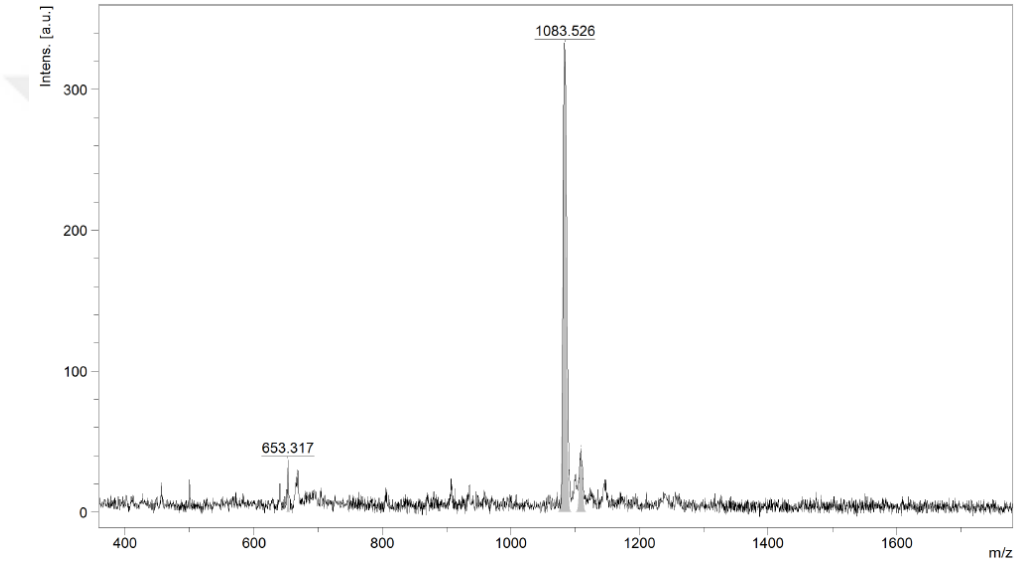
Şekil 4.13 4F3NZnPc maddesinin sentez şeması

Şilifli cam tüp içerisinde, **4F3N** bileşiğinden (0,101 g, 0,376 mmol), 5 mL DMF içersinde çözülüp, çinkoasetatdihidrat (81,8 g, 0,372 mmol), 4 damla DBU ilave edildi. Hazırlanan karışım argon gazı atmosferinde, 145 ºC yağ banyosunda 24 saat karışmaya bırakıldı. Sentezlenen madde TLC ile kontrol edildikten oda sıcaklığına gelmesi beklendi ve saf suda çöktürüldü. Çöktürülen madde santrifüj edildi. Santrifüj uygulanan madde 20 mL metanol, etanol ve hekzan ile yıkama yapıldı. Verim =%30. Kapalı formül = $C_{56}H_{28}F_4N_8S_4Zn$ (Şekil 4.13).



Şekil 4.14 4F3NZnPc bileşiğinin FT-IR spektrumu

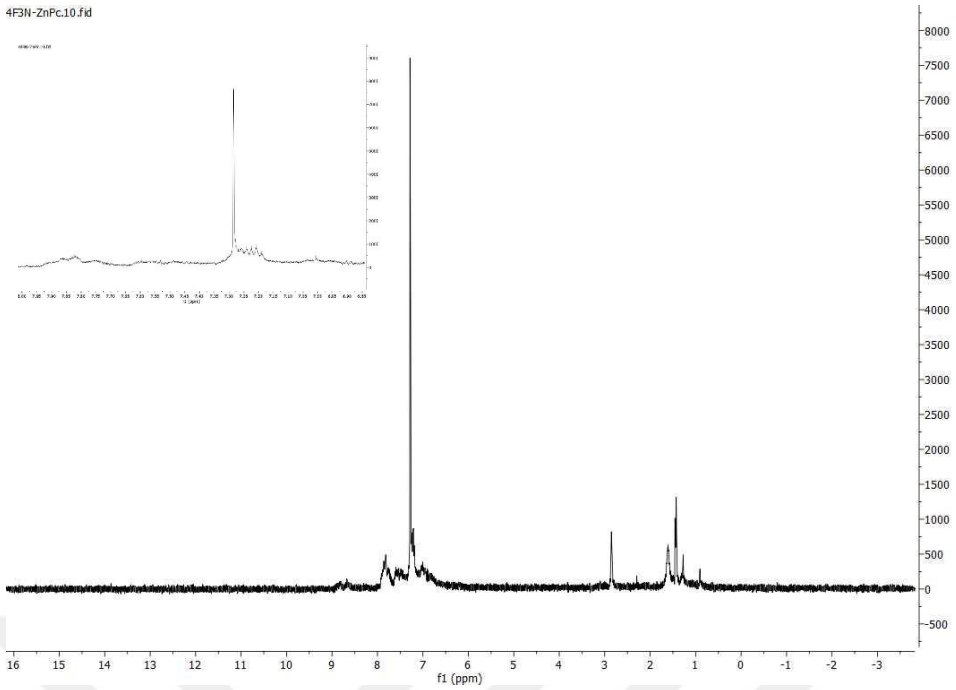
FT-IR Spektrumu: 3063 (Ar-CH), 1588 (Ar C=C), 1221-1307 (C-N) piklerinin görülmesi sentezlenen yapı ile eşleşmektedir (Şekil 4.14).



Şekil 4.15 4F3NZnPc maddesinin kütle spektrumu

Kütle (MALDI-TOF-MS) Spektrumu: **4F3NZnPc** maddesinin kütle spektrumu matriks olarak DHB ile alınmıştır (Şekil 4.15).

$C_{56}H_{28}F_4N_8S_4Zn$ için heasplanan 1082, bulunan, [M+H] 1083.



Şekil 4.16 4F3NZnPc maddesinin ^{1}H-NMR kütle spektrumu

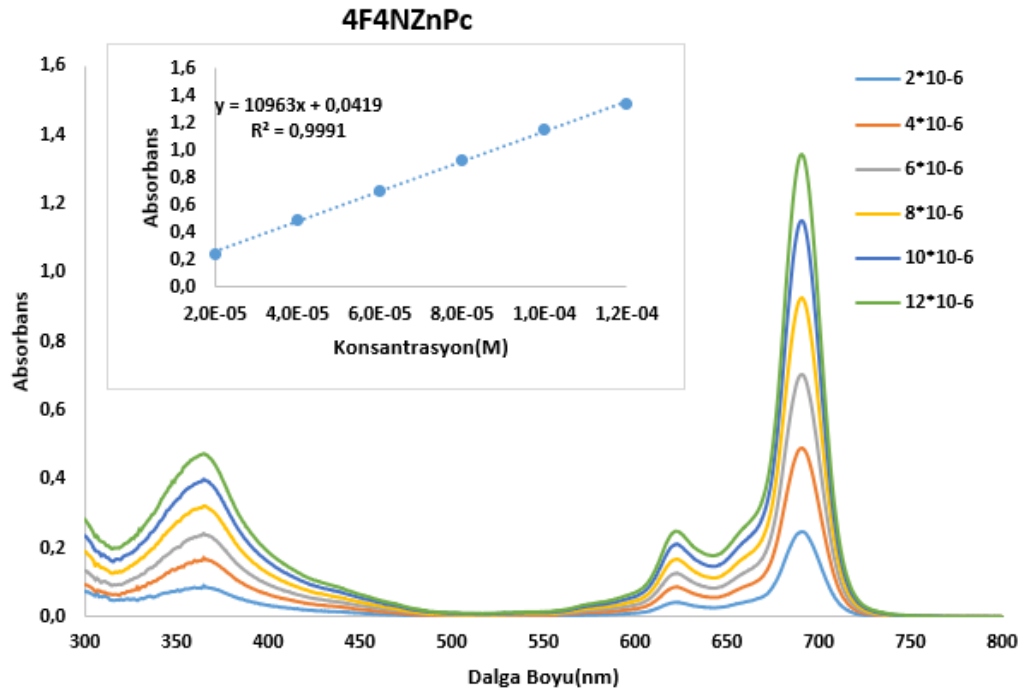
^{1}H-NMR spektrumu (500 Mhz, $CDCl_3$, δ ppm): Bileşiğe ait protonlar 7.82 (Ar-CH), 7.28 ($CDCl_3$), 7.01 (Ar-H), 2.85 (Ar-CH), 1.61 (H_2O), 1.43 (Ar-CH), 1.28(Ar-CH) olarak bulunmuş olup, pik değerleri uyumludur (Şekil 4.16).

4.3 Sentezlenen Ftalosiyanin Bileşiklerinin Fotokimyasal ve Fotofiziksel Özelliklerinin İncelenmesi

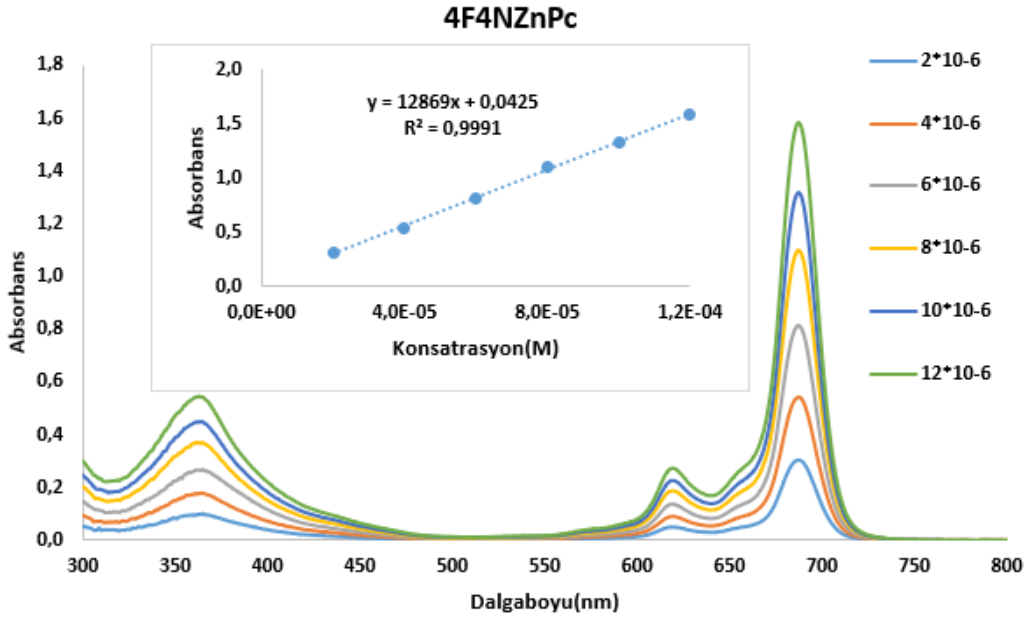
Sentezlenen çinko Pc türevlerinin, FDT, SDT ve SFDT proseslerinde etkinliklerini belirlemek için UV-Vis ve Floresans Spektrofotometre cihazlarıyla maddelerin özellikleri detaylı bir şekilde incelenmiştir.

4.3.1 Sentezlenen Ftalosiyanin Bileşiklerinin Agregasyon Ölçümleri

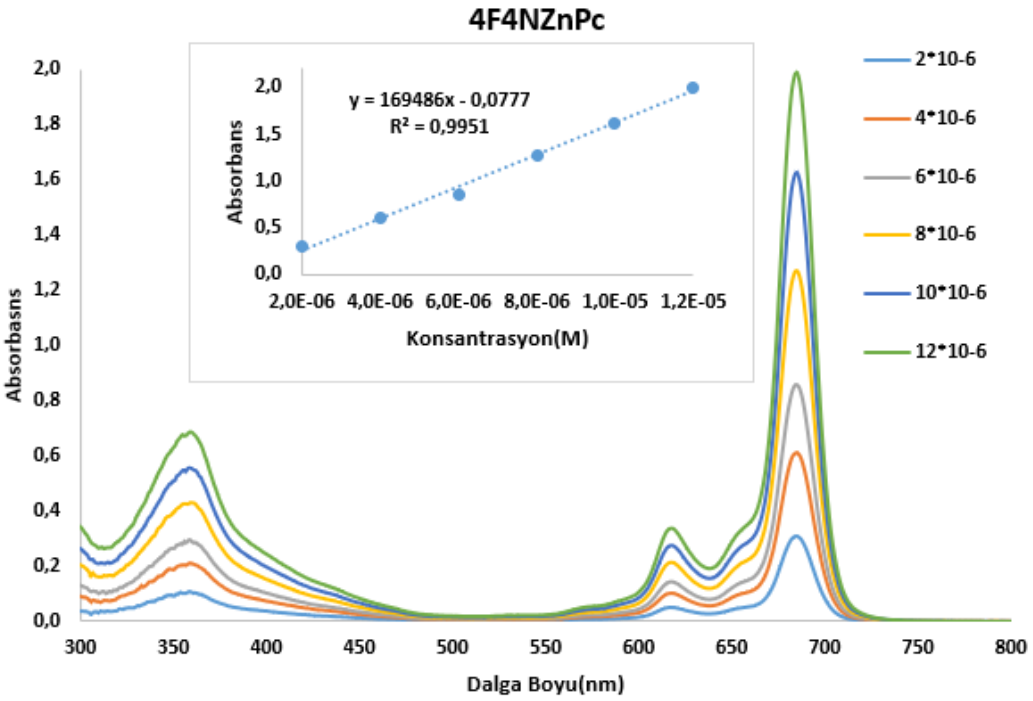
Ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları, çözücü türüne ve konsantrasyonuna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yüksek konsantrasyonlarda veya protik çözücülerle yapılan ölçümlerde, moleküller arası etkileşimler sonucunda agregasyon oluşabilir. Elektron veren grupların veya büyük hacimli sübstitüentlerin kullanılması, Q bantlarında bir kırmızıya kaymaya veya agregasyonun önlenmesine yol açabilir. Bu çalışmada, sentezlenen **4F4NZnPc** ve **4F3NZnPc** bileşiklerinin DMSO, DMF ve THF gibi çözücülerde farklı derişimlerdeki çözeltilerinin UV-vis absorpsiyon spektrumları ölçülerek agregasyon özellikleri incelenmiştir (Şekil 4.17-Şekil 4.22).



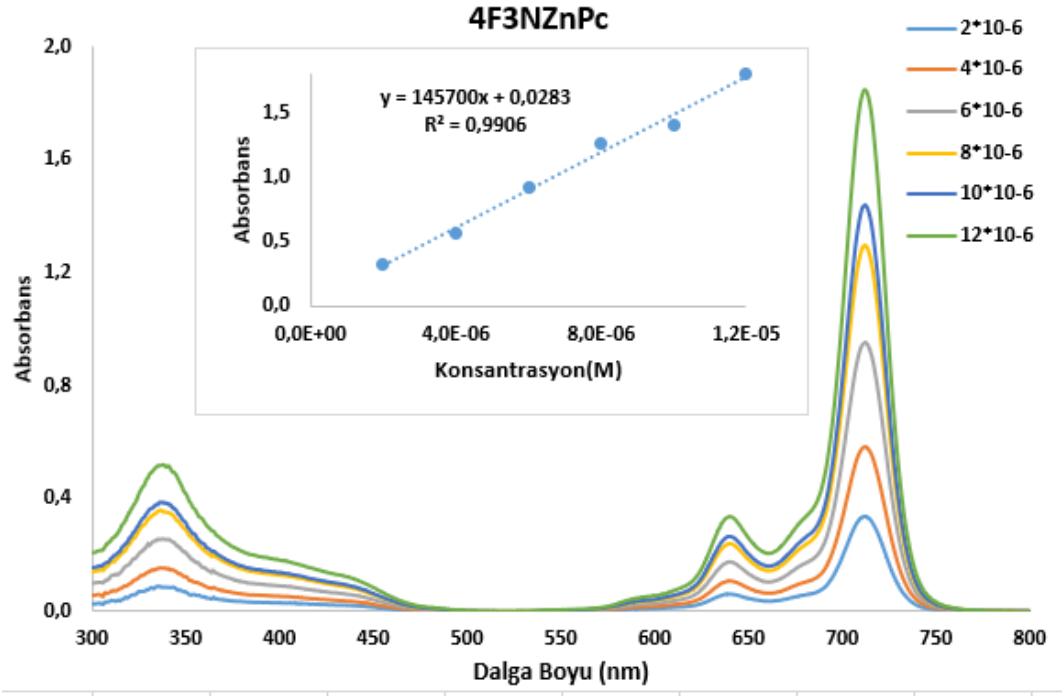
Şekil 4.17 4F4NZnPc bileşiğinin DMSO çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-Vis spektrumları



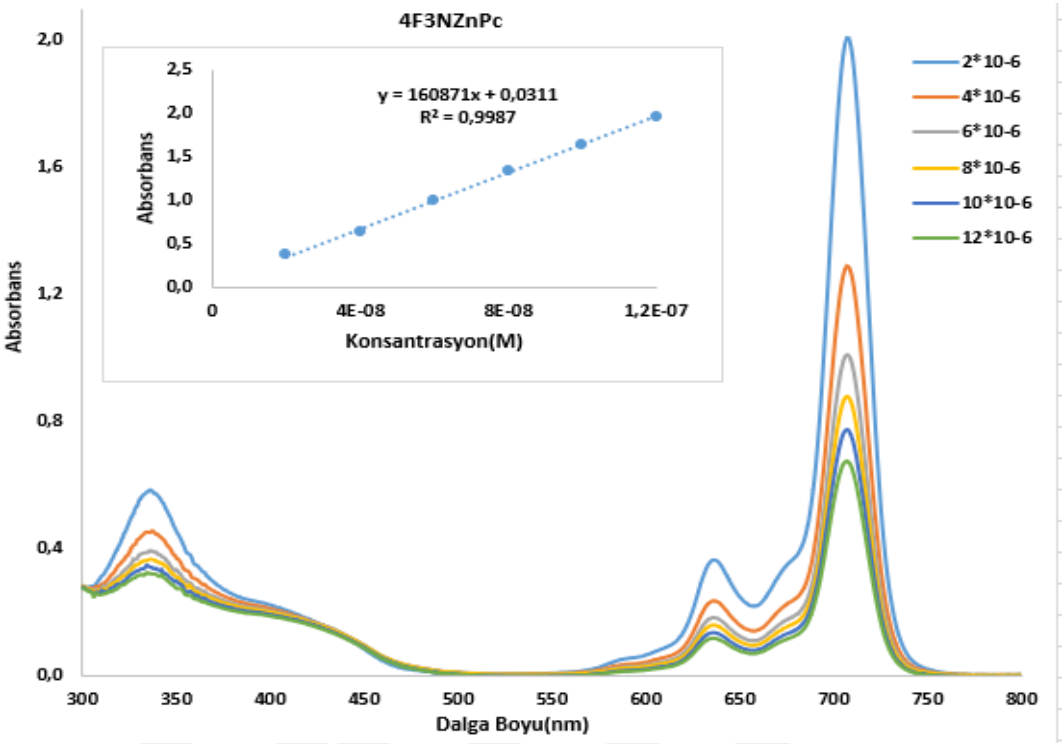
Şekil 4.18 4F4NZnPc bileşiğinin DMF çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-Vis spektrumları



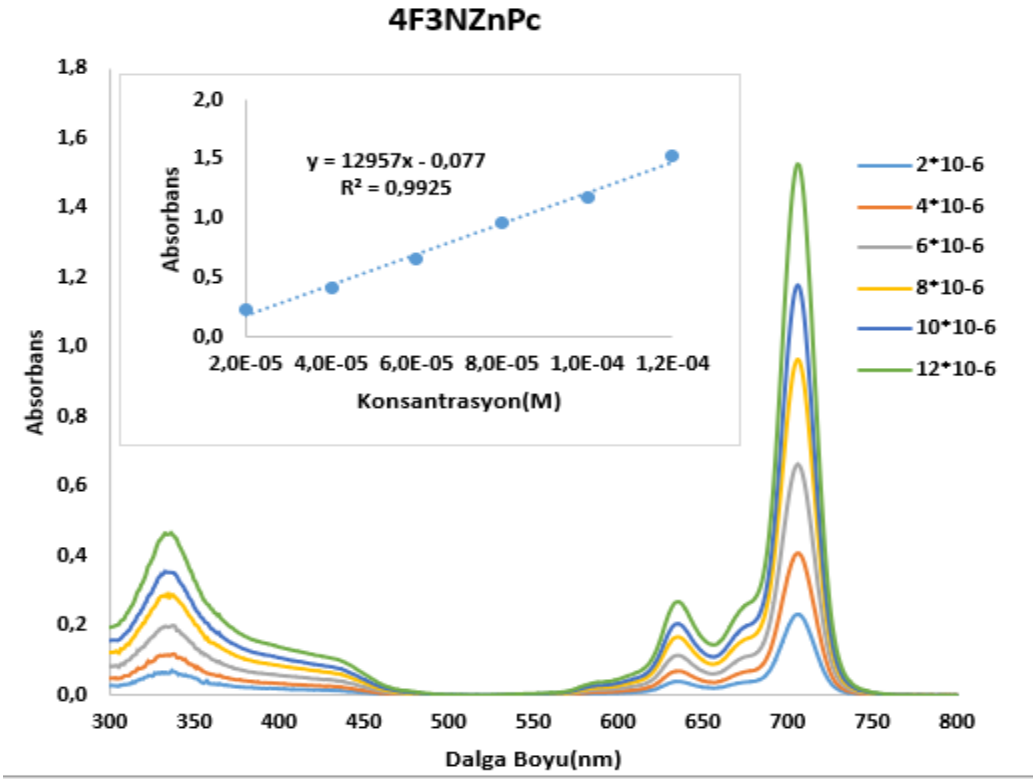
Şekil 4.19 4F4NZnPc bileşiğinin THF çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-Vis spektrumları



Şekil 4.20 4F3NZnPc bileşiğinin DMSO çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-Vis spektrumları



Şekil 4.21 4F3NZnPc bileşiğinin DMF çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-Vis spektrumları



Şekil 4.22 4F3NZnPc bileşiğinin THF çözüsüyle hazırlanan farklı derişimlerine ait UV-Vis spektrumları

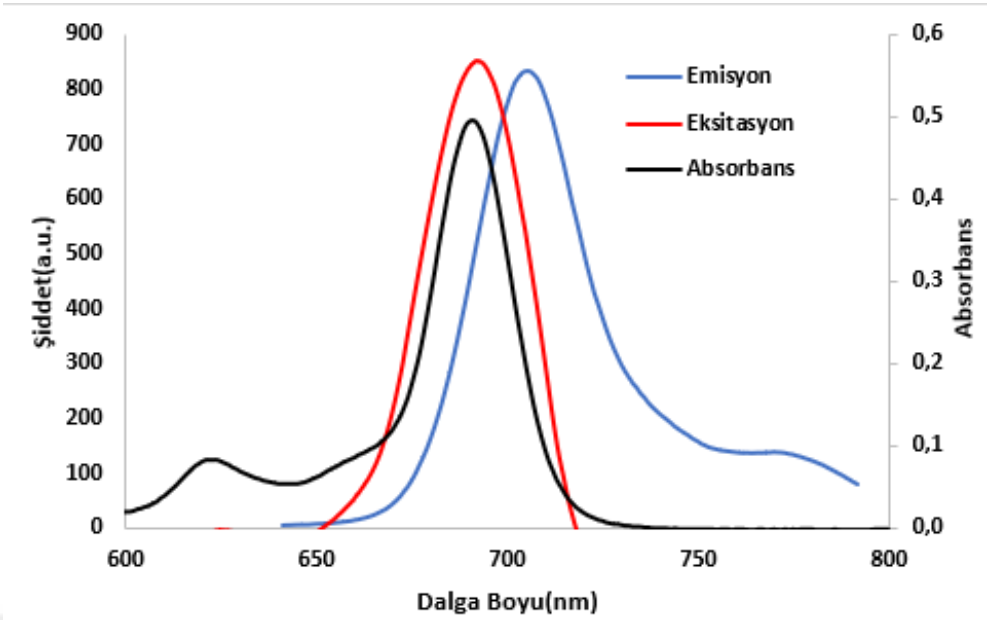
UV-Vis spektrumlarının incelenmesi sonucunda, artan derişimlerde absorpsiyon düzeyinde herhangi bir azalma veya dalga boylarında kayma gözlenmemiştir. Bir bileşiğin belirli bir dalga boyunda ışığı absorbe etme kapasitesi molar absorpsiyon katsayısı (ε) olarak adlandırılır. Bu çalışmada, sentezlenen bileşikler için molar absorpsiyon katsayıları, derişime bağlı absorpsiyon değişim grafiğinden hesaplanmış ve bu grafiklerin Lambert-Beer yasasına uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Bu verilere dayanarak, **4F4NZnPc** ve **4F3NZnPc** bileşiklerinin DMSO, DMF ve THF çözücülerinde incelenen konsantrasyon aralığında agregasyona uğramadıkları sonucuna varılmıştır.

4.3.2 Floresans kuantum verimleri (ϕ_F)

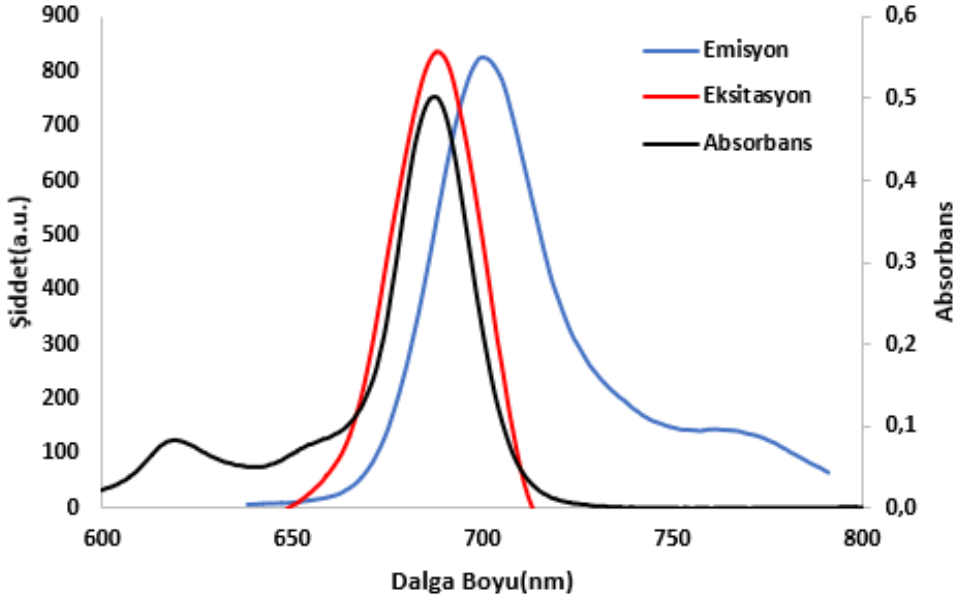
Sentezlenen ftalosiyanin bileşikleri ile standart ZnPc bileşiğinin, DMSO, DMF ve THF içindeki çözeltileriyle floresans özellikleri, yaklaşık 0.5 absorbans biriminde ölçülmüştür. Elde edilen veriler grafiklerle görselleştirilmiş ve kuantum verimleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamaların sonucunda elde edilen bileşiklerin floresans kuantum verimleri, Tablo 4.1'de toplu olarak sunulmuştur.

4.3.2.1 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – Tetrakis – (4-(4-florobenzen)-1-tiyol çinkoftalosiyanin (4F4NZnPc)

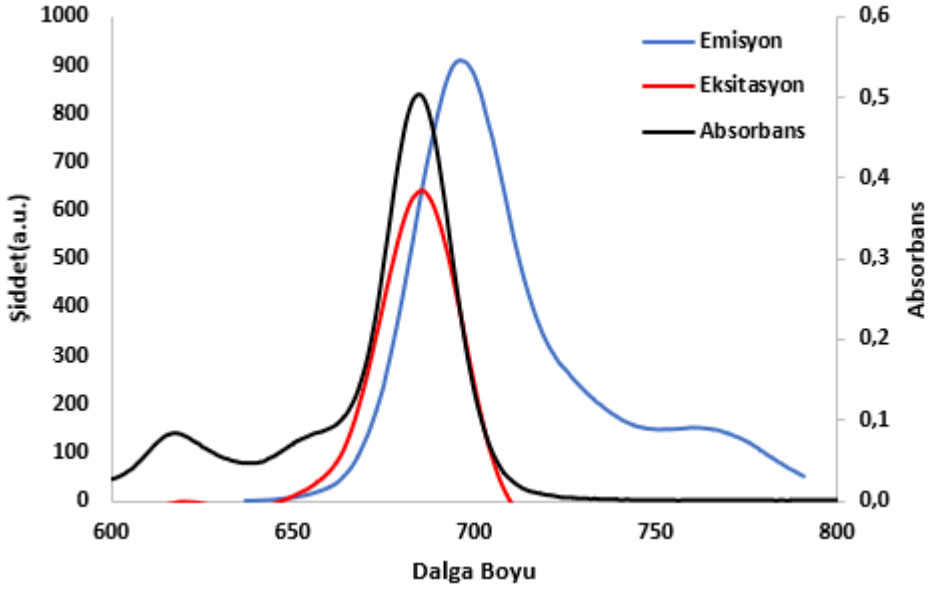
4F4NZnPc bileşiğinin DMSO, DMF ve THF içindeki floresans kuantum verimleri ϕ_F =0.1, 0.1, 0.09 olarak hesaplanmıştır. Standart olarak kullanılan ZnPc DMSO, DMF ve THF içindeki ϕ_F değerinleri sırasıyla 0.20, 0.20 ve 0.23 değerlerinden düşüktür. Bu veriler sonucunda **4F4NZnPc** kompleksinin floresans kuantum veriminin standarttan az olduğu gözlemlenmiştir. Çözücü etkileri açısından değerlendirdiğimizde de en yüksek DMSO ve en düşük THF olduğu görülmektedir. Maddenin absorbsiyon, emisyon, eksitasyon değerleri Tablo 4.1'de ve floresans spektrumları Şekil 4.23-4.25'te verilmiştir.



Şekil 4.23 4F4NZnPc çözücü DMSO; absorbsiyon (691 nm), eksitasyon (691 nm) ve emisyon (705 nm) spektrumları



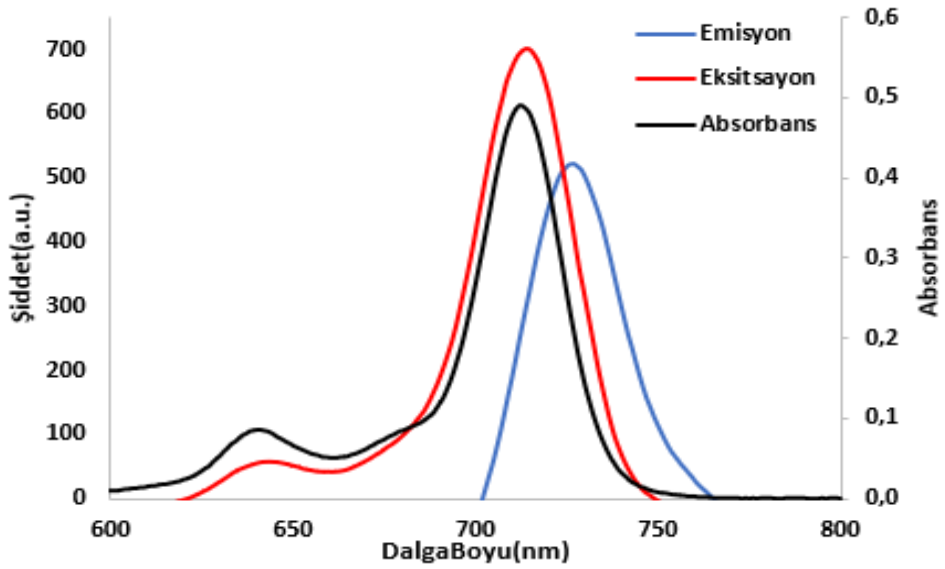
Şekil 4.24 4F4NZnPc çözücü DMF; absorbsiyon (687 nm), eksitasyon (688 nm) ve emisyon (700 nm) spektrumları



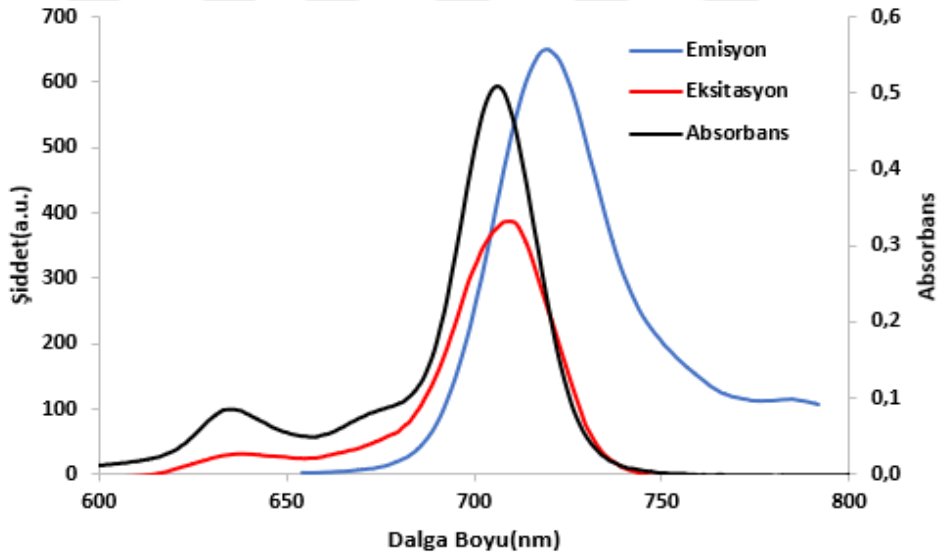
Şekil 4.25 4F4NZnPc çözücü; THF absorbsiyon (685 nm), eksitasyon (686 nm) ve emisyon (696 nm) spektrumları

4.3.2.2 1(4), 8(11), 15(18), 22(23) – Tetrakis – (4-(4-florobenzen)-1-tiyol çinko ftalosiyanin (4F3NZnPc)

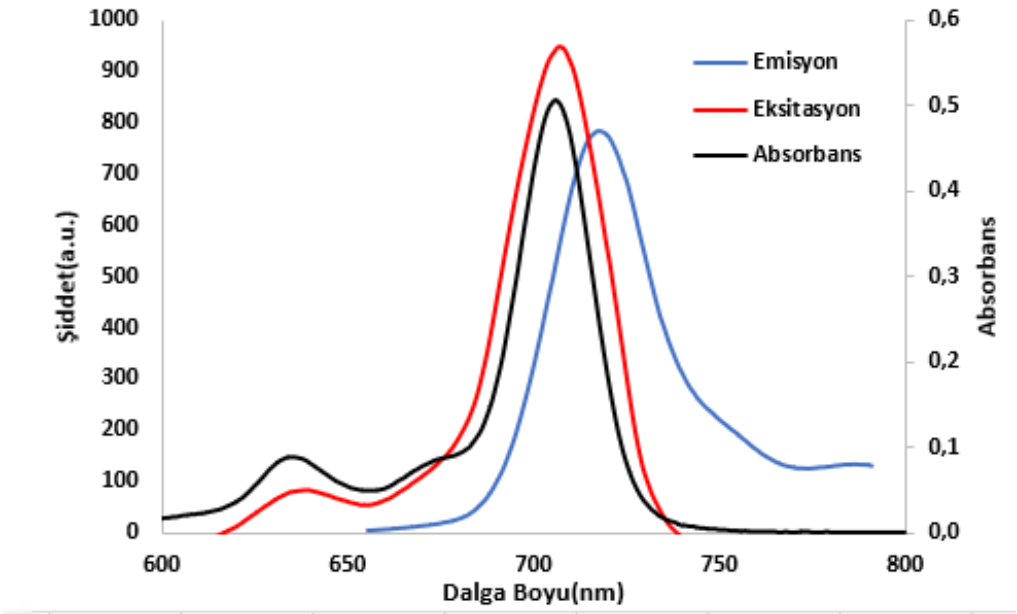
4F3NZnPc bileşiğinin DMSO, DMF ve THF içindeki floresans kuantum verimleri ϕ_F =0.02, 0.08, 0.09 olarak hesaplanmıştır. Standart olarak kullanılan ZnPc DMSO, DMF ve THF içindeki ϕ_F değerinleri sırasıyla 0.20, 0.20 ve 0.23 değerlerinden düşüktür. Bu veriler sonucunda **4F3NZnPc** kompleksinin floresans kuantum veriminin standarttan az olduğu gözlemlenmiştir. Çözücü etkileri açısından değerlendirdiğimizde de en yüksek THF ve en düşük DMSO olduğu görülmektedir. Maddenin absorbsiyon, emisyon, eksitasyon değerleri Tablo 4.1'de ve floresans spektrumları Şekil 4.26-4.28'de verilmiştir.



Şekil 4.26 4F3NZnPc çözücü DMSO; absorbsiyon (712 nm), eksitasyon (714 nm) ve emisyon (727 nm) spektrumları



Şekil 4.27 4F3NZnPc çözücü DMF; absorbsiyon (706 nm), eksitasyon (709 nm) ve emisyon (720 nm) spektrumları



Şekil 4.28 4F3NZnPc çözücü THF; absorbsiyon (706 nm), eksitasyon (707 nm) ve emisyon (717 nm) spektrumları

Tablo 4.1. Sentezlenen Pc yapılarının farklı çözücülerdeki absorbsiyon, emisyon, eksitasyon, stokes kayma ve floresans kuantum verim değerleri

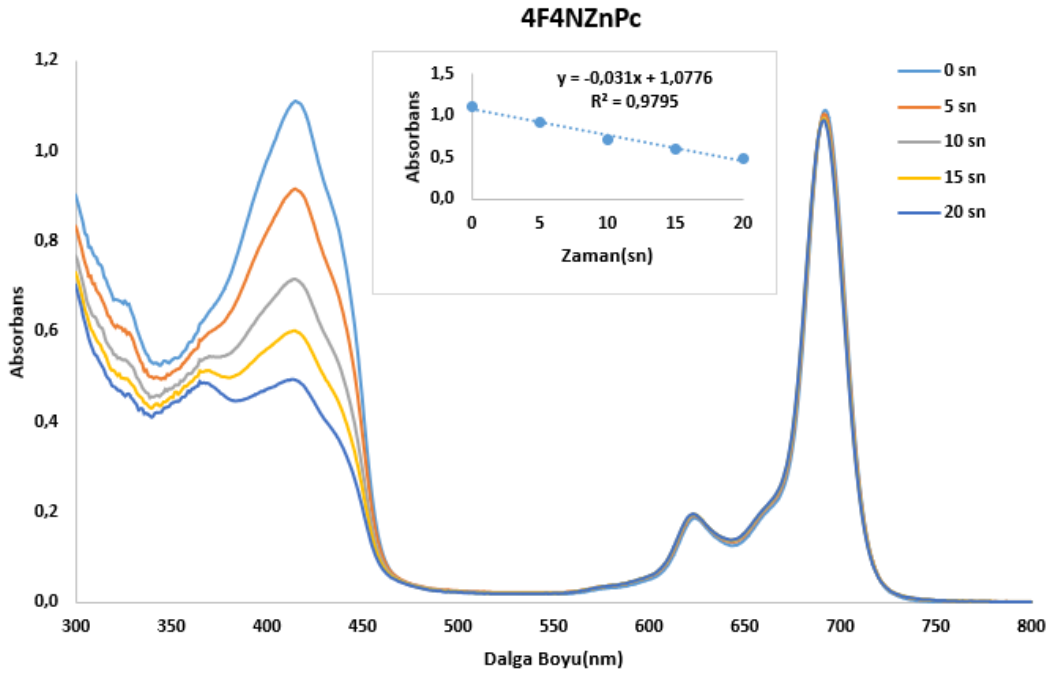
	Solvent	**Q-Band λ_{max} (nm)**	**Emisyon λ_{Em} (nm)**	**Eksitasyon λ_{Ex}, (nm)**	**Stokes Kayması Δ_{Stokes} (nm)**	**Φ_F**
4F3NZnPc	**DMSO**	712	727	714	15	0.02
	DMF	706	720	709	14	0.08
	THF	706	717	707	11	0.09
4F4NZnPc	**DMSO**	691	705	691	14	0.1
	DMF	687	700	688	13	0.1
	THF	685	696	686	11	0.09

4.3.3 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (ϕ_Δ)

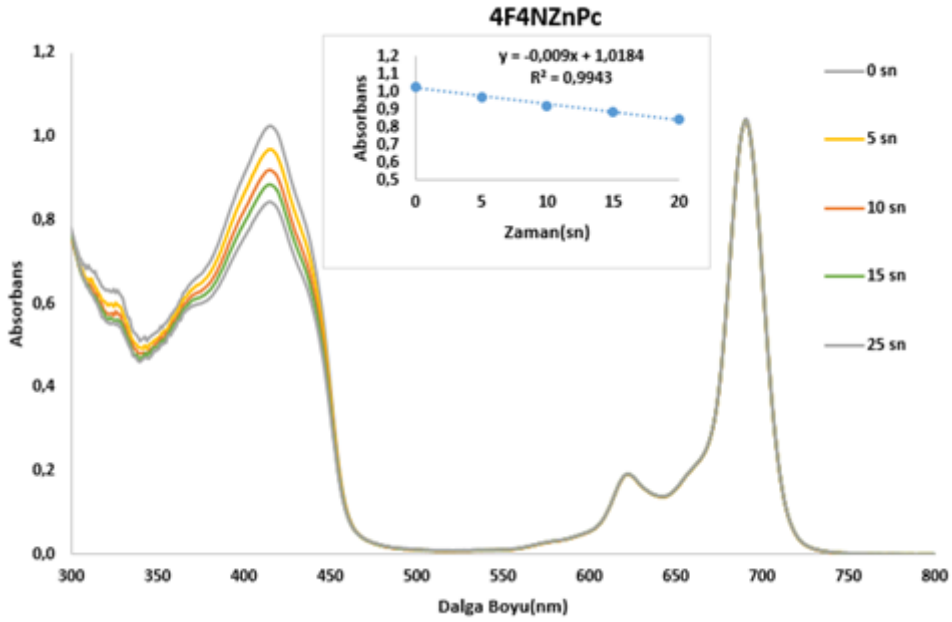
Sentezlenen Pc maddelerinin, standart ZnPc maddesinin DMF, DMSO ve THF ile yapılan çözeltilerine singlet oksijen söndürücü 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF), eklenerek singlet oksijen kuantum verimleri hesaplanmıştır. Hesaplamalar için hazırlanan her bir çözleti, ışık şiddeti 7.15 x 1015 foton/s.cm^2 olan ışıkla etkileşime sokularak, DPBF bileşiğinin 413 nm'deki absorbsiyon değişimleri elde edilmiştir. DPBF bileşiği ışığa karşı duyarlı olduğundan, tüm çözeltiler ve ölçümler karanlık odada yapılmıştır. Sentezlenen maddelere ait singlet oksijen kuantum verimleri Tablo 4.2'de sunulmuştur.

4.3.3.1 2(3), 9(10), 16(17), 23(24) – Tetrakis – (4-(4-florobenzen)-1-tiyol çinkoftalosiyanin (4F4NZnPc)

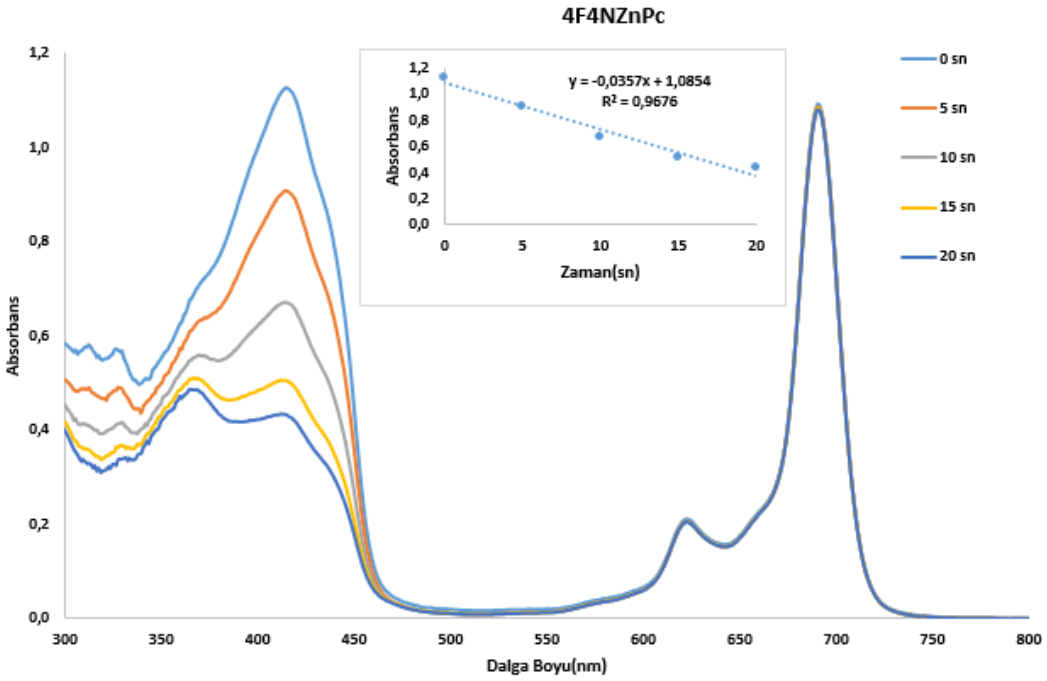
4F4NZnPc bileşiğinin FDT ve SFDT için singlet oksijen kuantum verimleri; DMSO içinde $\Phi_{\Delta FDT}$ = 0.87, $\Phi_{\Delta SFDT}$ = 1.27, DMF içinde $\Phi_{\Delta FDT}$ =0.66, $\Phi_{\Delta SFDT}$ = 0.88, THF içinde $\Phi_{\Delta FDT}$ =0.54 $\Phi_{\Delta SFDT}$ = 1.10 olarak bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar, kullanılan tüm çözücülerde standart ZnPc bileşiğinden daha yüksek çıkmıştır. Çözücüler açısından değerlendirildiğinde $\Phi_{\Delta FDT}$ için en yüksek verim DMSO'da, en düşük verim THF'de, $\Phi_{\Delta SFDT}$ için en yüksek verim DMSO'da, en düşük verim ise DMF'de olduğu görüldü. **4F4NZnPc** maddesine ait singlet oksijen spektrumları Şekil 4.29-4.37'de verilmiştir.



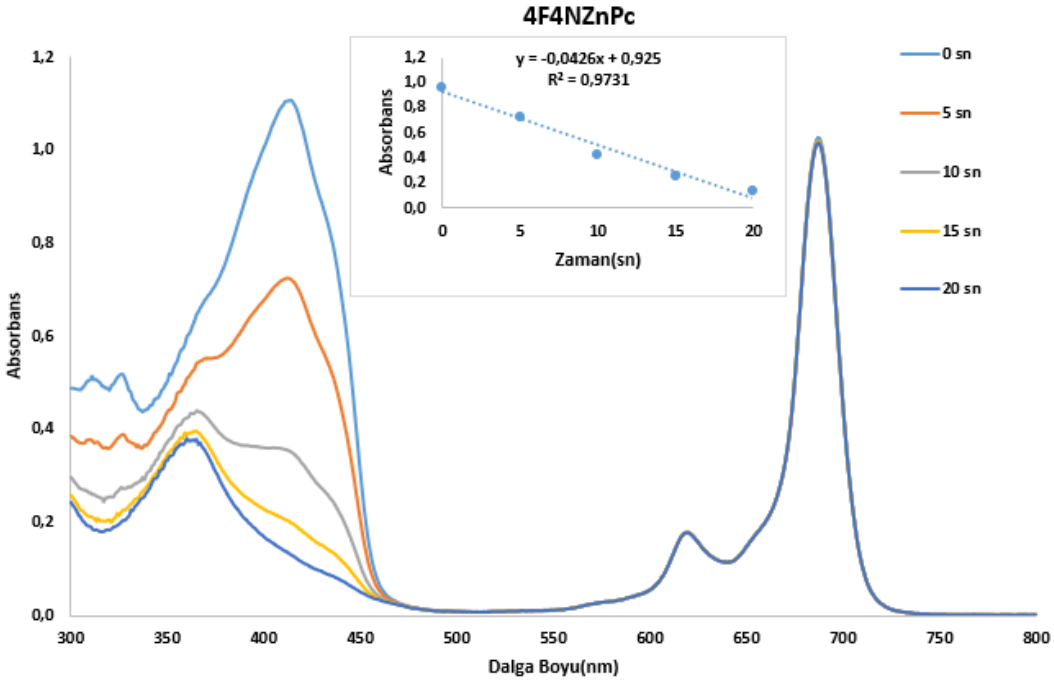
Şekil 4.29 4F4NZnPc maddesinin DMSO içerisinde FDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



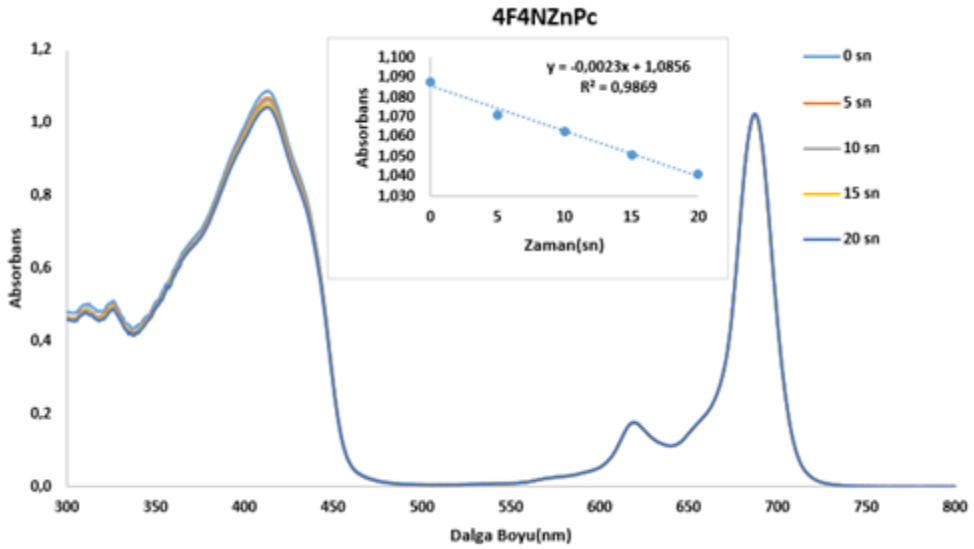
Şekil 4.30 4F4NZnPc maddesinin DMSO içerisinde SDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



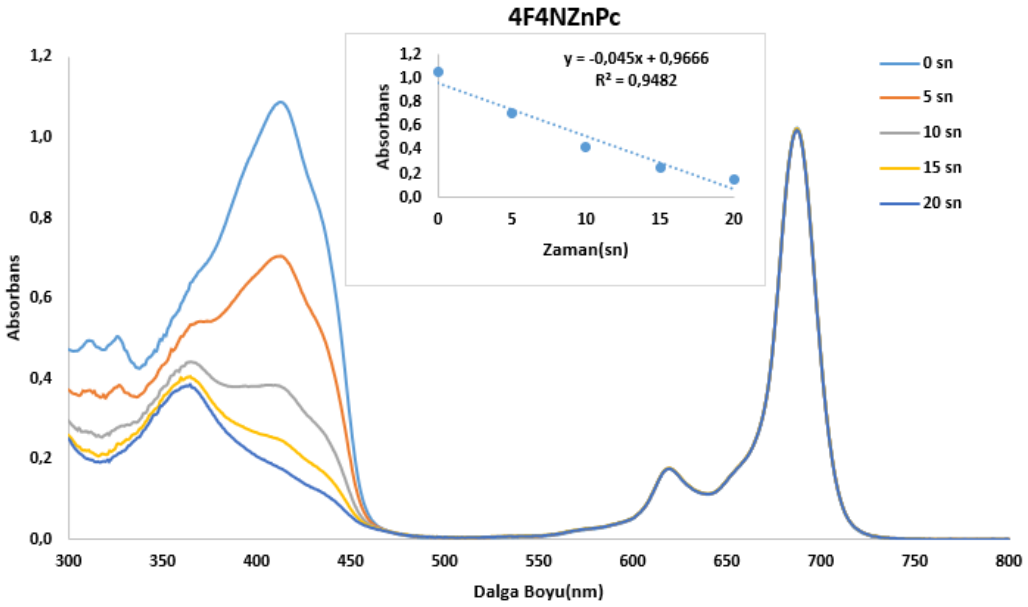
Şekil 4.31 4F4NZnPc maddesinin DMSO içerisinde SFDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



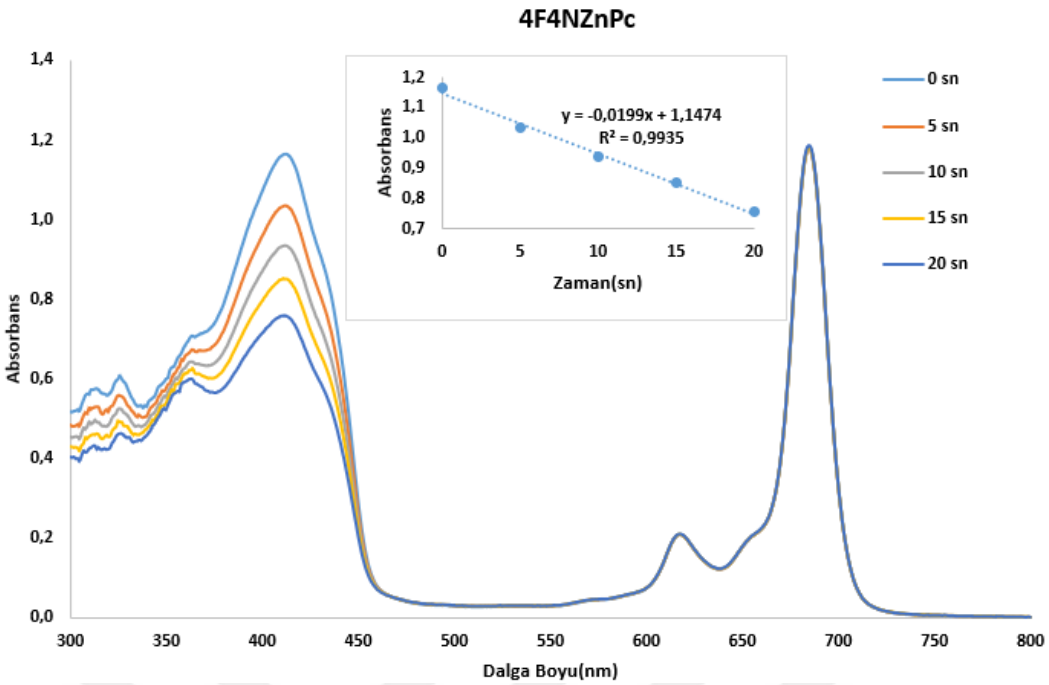
Şekil 4.32 4F4NZnPc maddesinin DMF içerisinde FDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



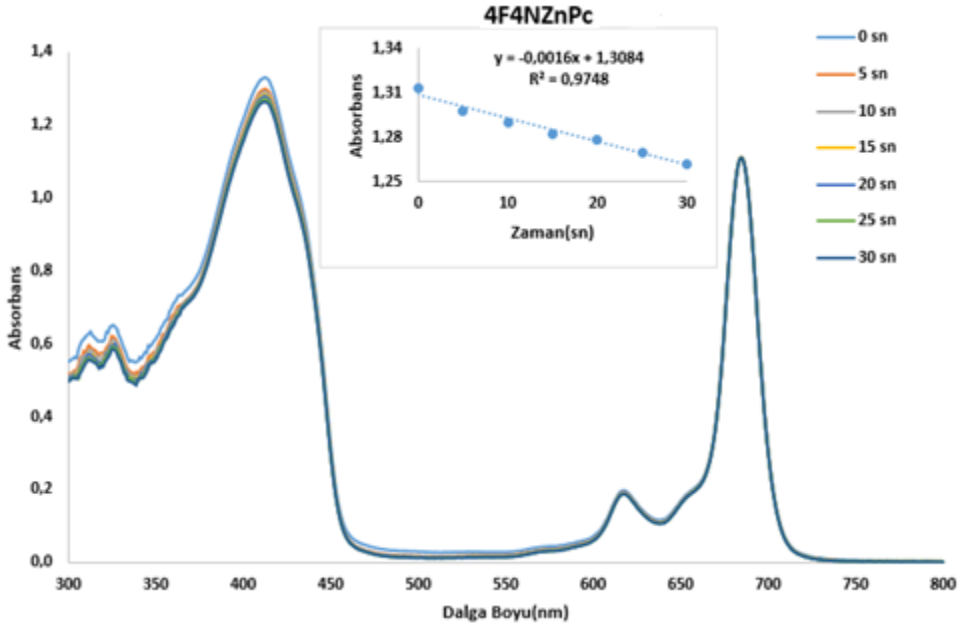
Şekil 4.33 4F4NZnPc maddesinin DMF içerisinde SDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



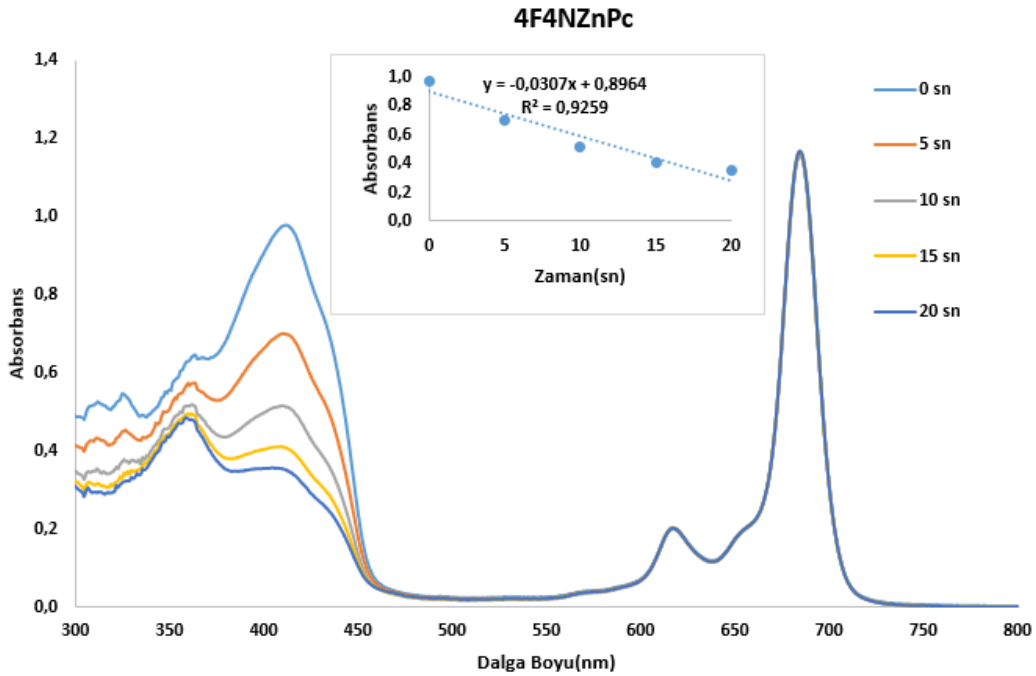
Şekil 4.34 4F4NZnPc maddesinin DMF içerisinde SFDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



Şekil 4.35 4F4NZnPc maddesinin THF içerisinde FDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



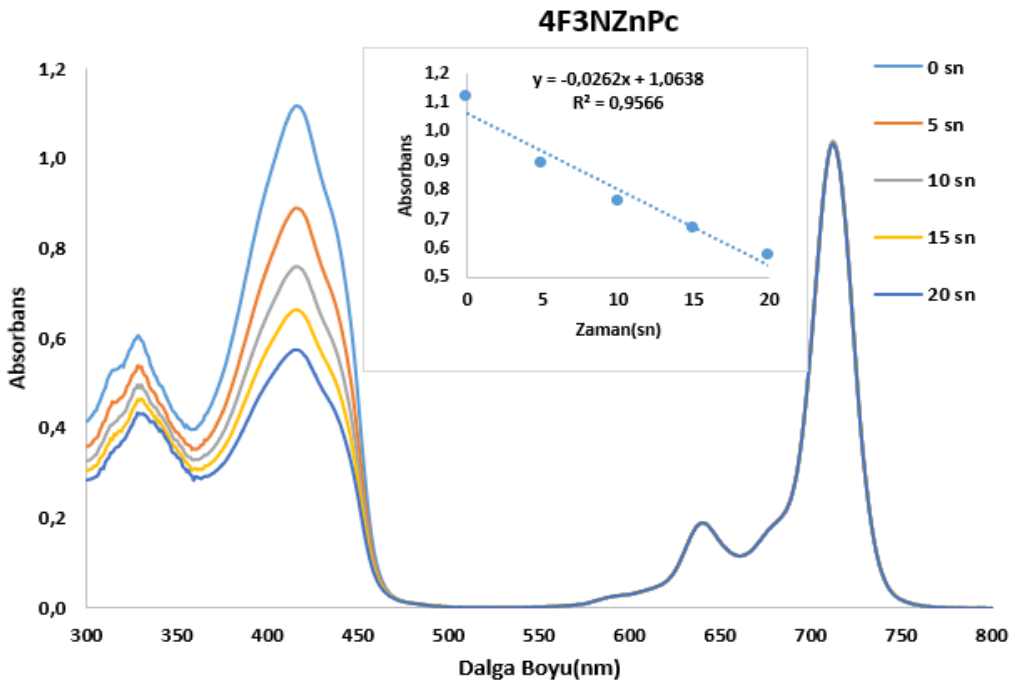
Şekil 4.36 4F4NZnPc maddesinin THF içerisinde SDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



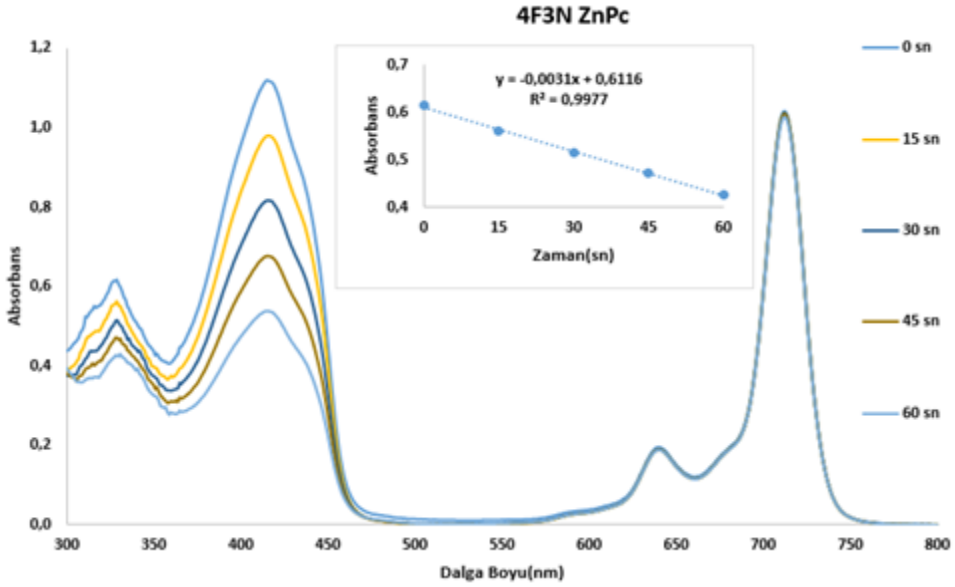
Şekil 4.37 4F4NZnPc maddesinin THF içerisinde SFDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim

4.3.3.2 1(4), 8(11), 15(18), 22(23) – Tetrakis – (4-(4-florobenzen)-1-tiyol çinko ftalosiyanin (4F3NZnPc)

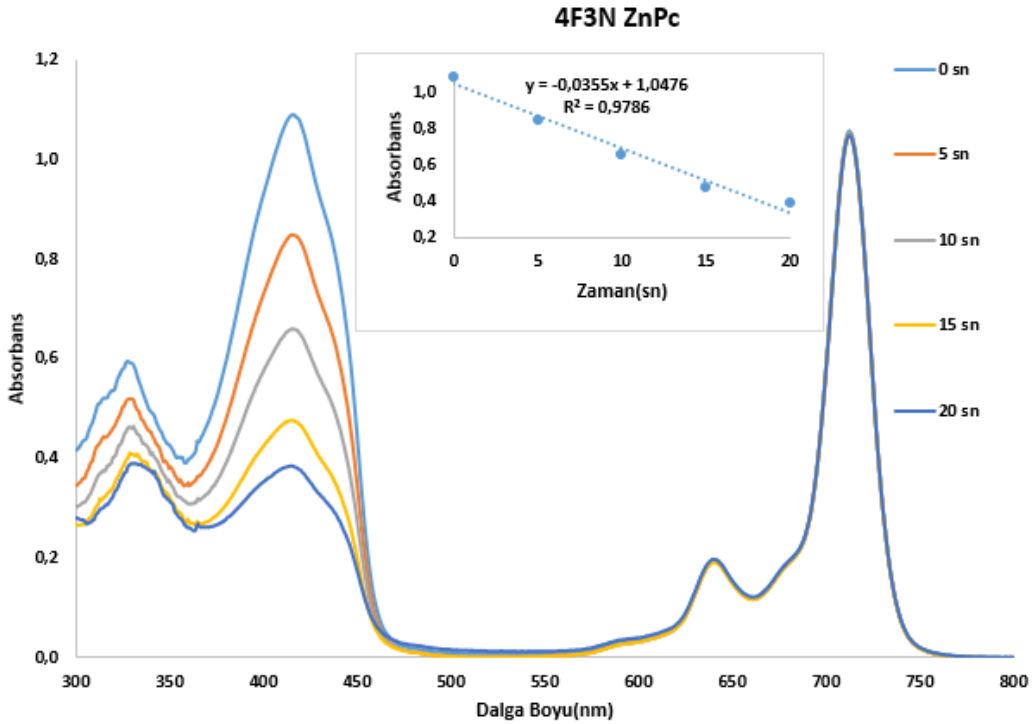
4F3NZnPc bileşiğinin FDT ve SFDT için singlet oksijen kuantum verimleri; DMSO içinde $\Phi_{\Delta FDT}$ = 0.67, $\Phi_{\Delta SFDT}$ = 1.34, DMF içinde $\Phi_{\Delta FDT}$ =0.70, $\Phi_{\Delta SFDT}$ = 1.05, THF içinde $\Phi_{\Delta FDT}$ =0.54 $\Phi_{\Delta SFDT}$ = 0.91'dir. Bu sonuçlar, kullanılan tüm çözücülerde standart ZnPc bileşiğinden daha yüksek çıkmıştır. Çözücüler açısından değerlendirildiğinde $\Phi_{\Delta FDT}$ için en yüksek verimin DMF'de, en düşük verimin THF'de, $\Phi_{\Delta SFDT}$ için ise en yüksek verimin DMSO'da, en düşük verimin THF'de olduğu görüldü. **4F3NZnPc** bileşiğine ait singlet oksijen spektrumları Şekil 4.38-4.46'da verilmiştir.



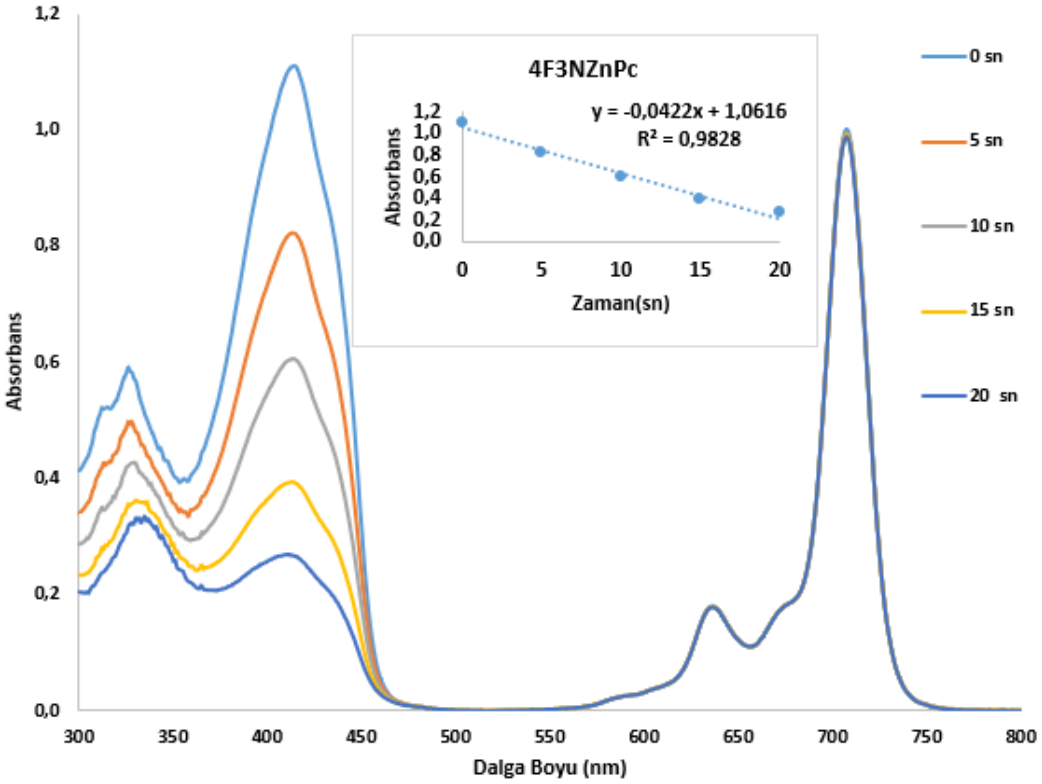
Şekil 4.38 4F3NZnPc maddesinin DMSO içerisinde FDT singlet oksijen kuantum verimi ait UV-Vis spektrumundaki değişim



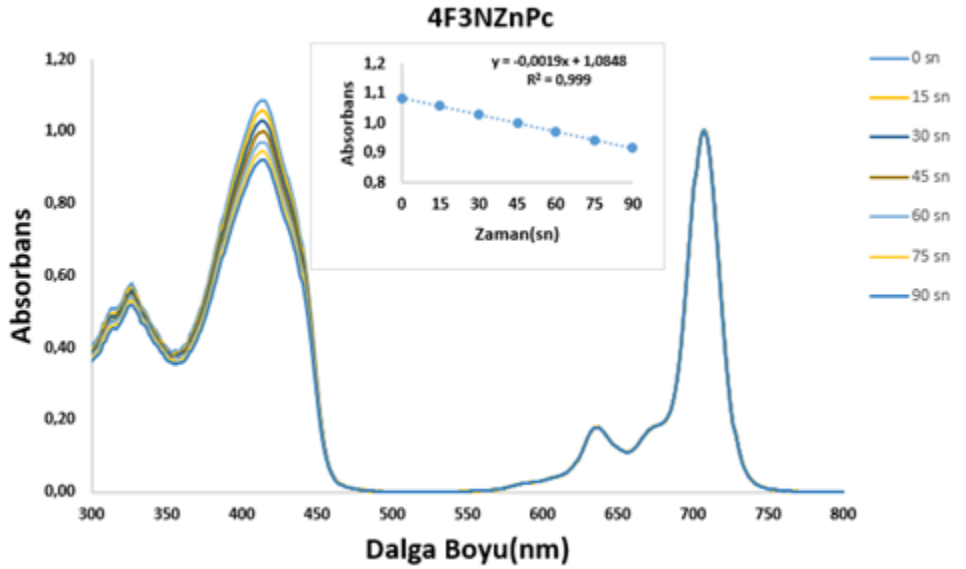
Şekil 4.39 4F3NZnPc maddesinin DMSO içerisinde SDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



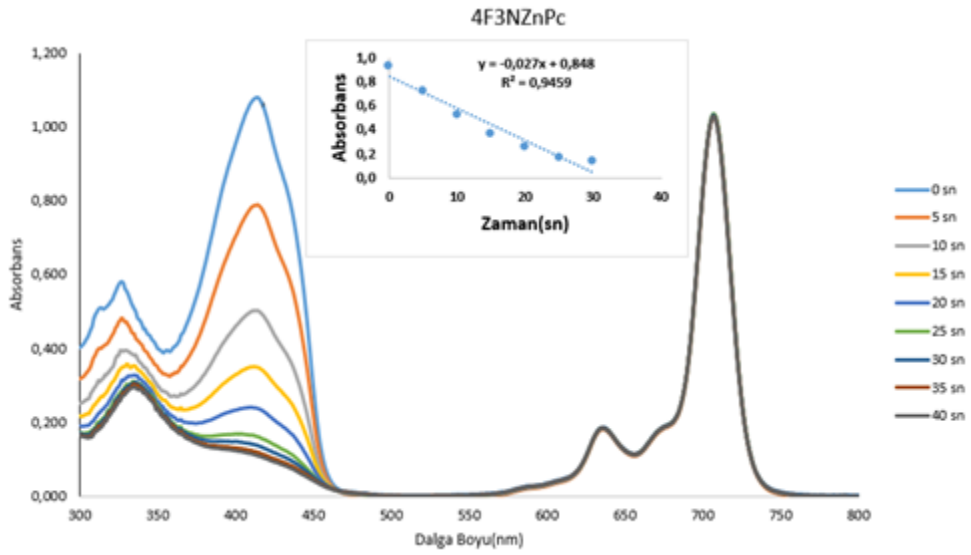
Şekil 4.40 4F3NZnPc maddesinin DMSO içerisinde SFDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



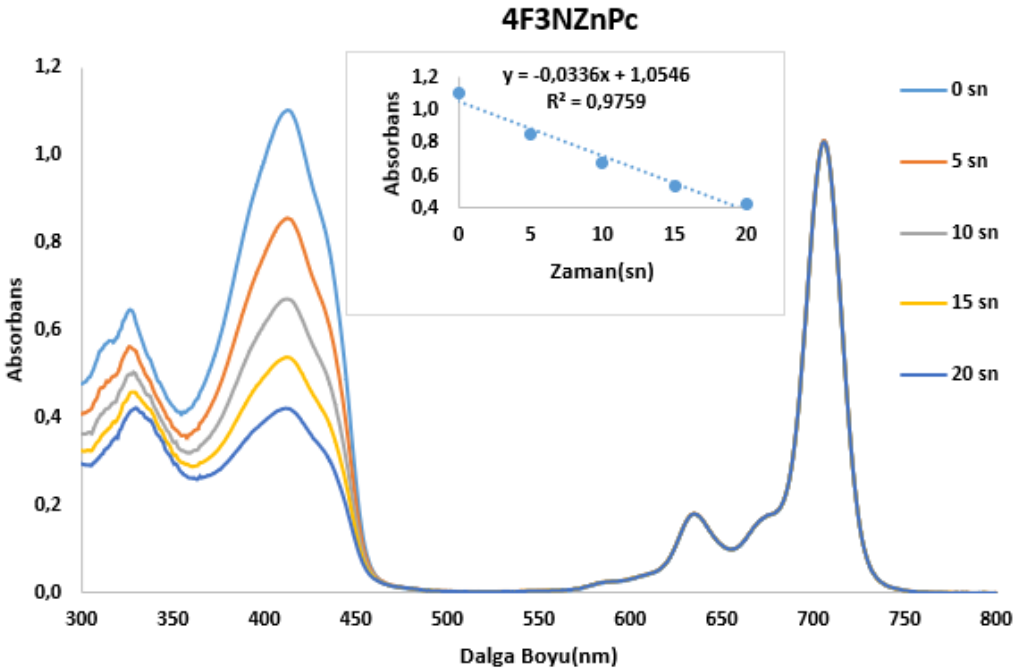
Şekil 4.41 4F3NZnPc maddesinin DMF içerisinde FDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



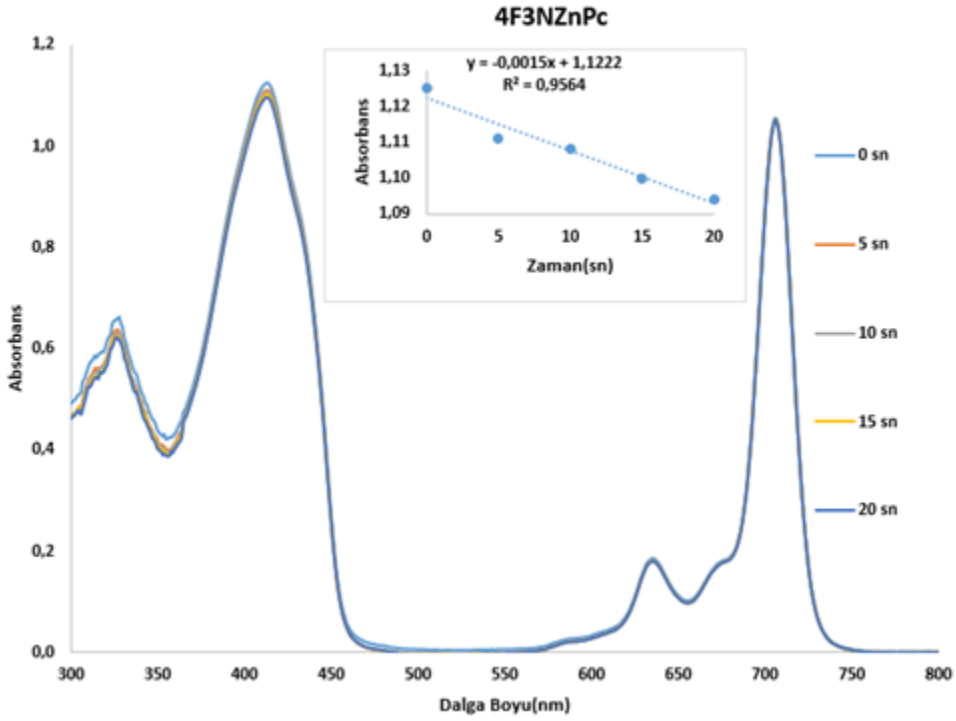
Şekil 4.42 4F3NZnPc maddesinin DMF içerisinde SDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



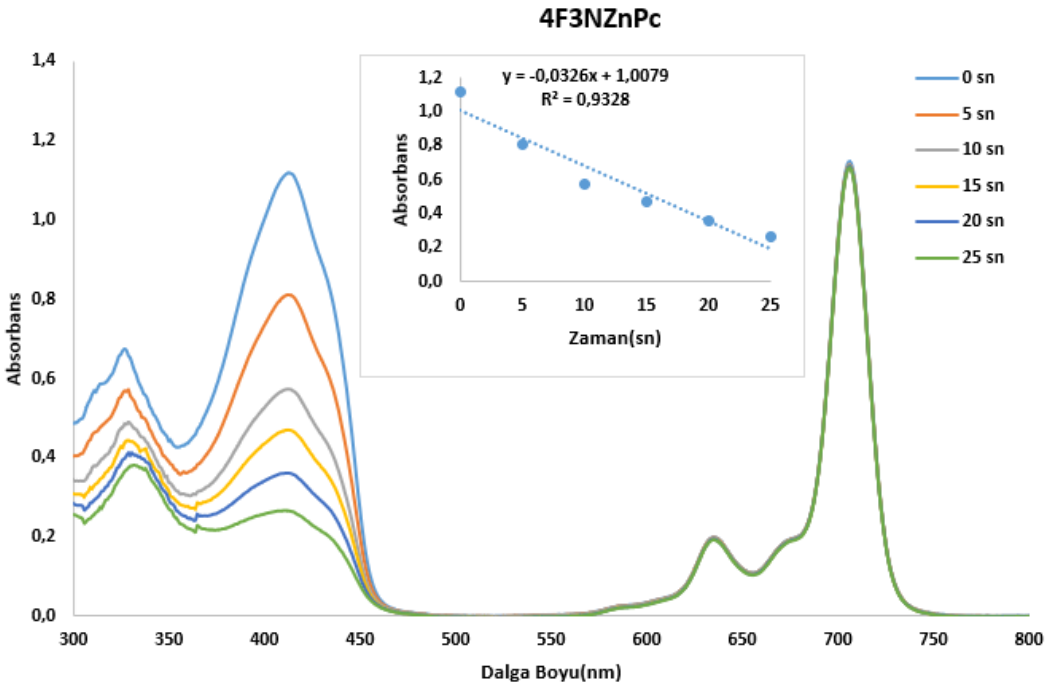
Şekil 4.43 4F3NZnPc maddesinin DMF içerisinde SFDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



Şekil 4.44 4F3NZnPc maddesinin THF içerisinde FDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



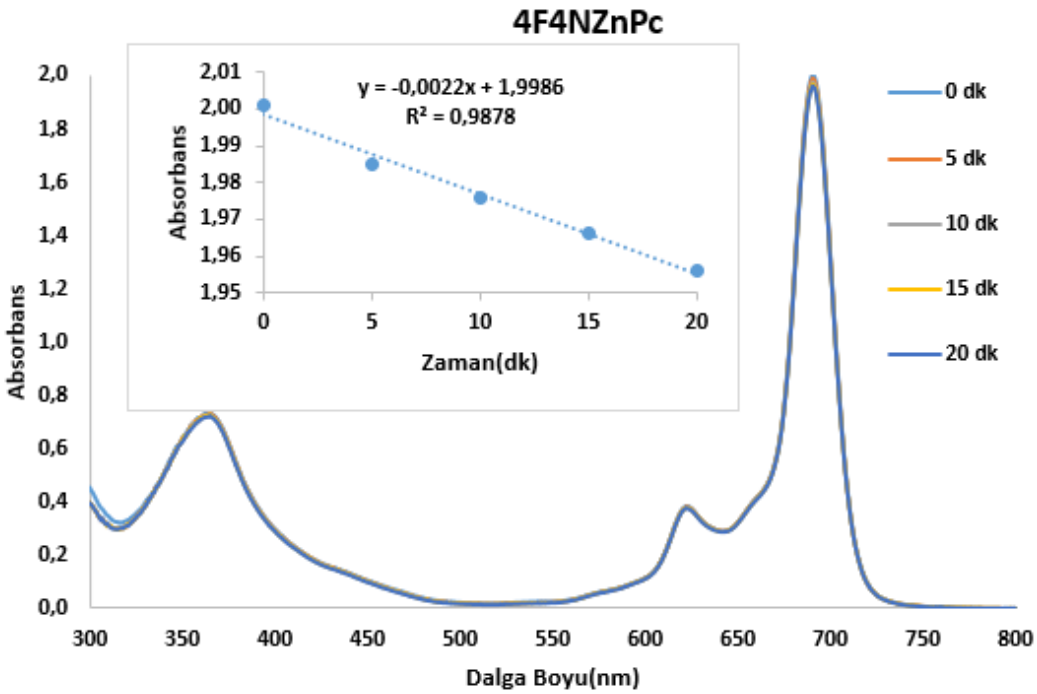
Şekil 4.45 4F3NZnPc maddesinin THF içerisinde SDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim



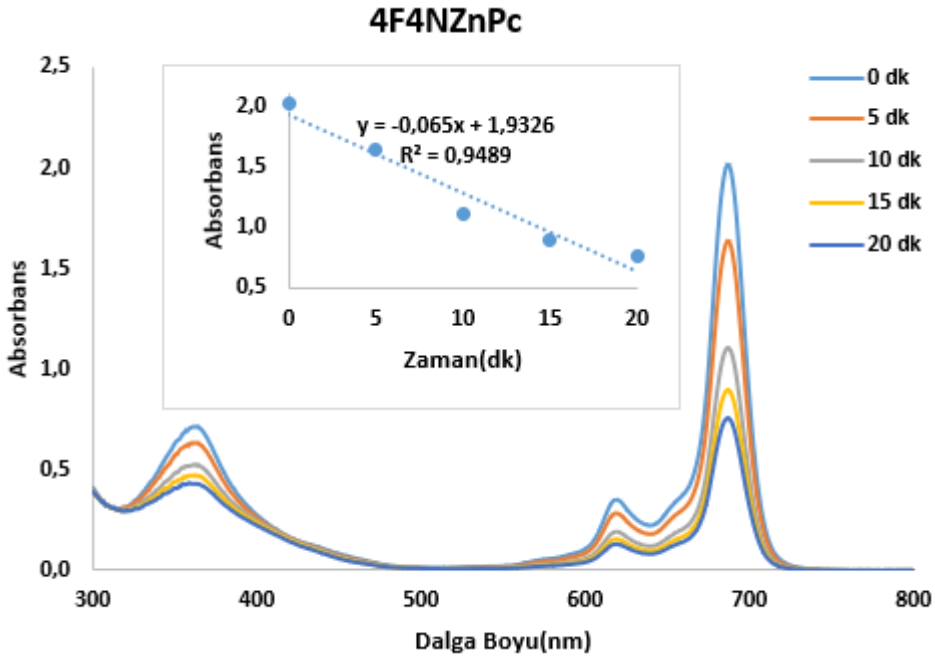
Şekil 4.46 4F3NZnPc maddesinin THF içerisinde SFDT singlet oksijen kuantum verimine ait UV-Vis spektrumundaki değişim

4.3.4 Fotobozunma Kuantum Verimi (ϕ_d)

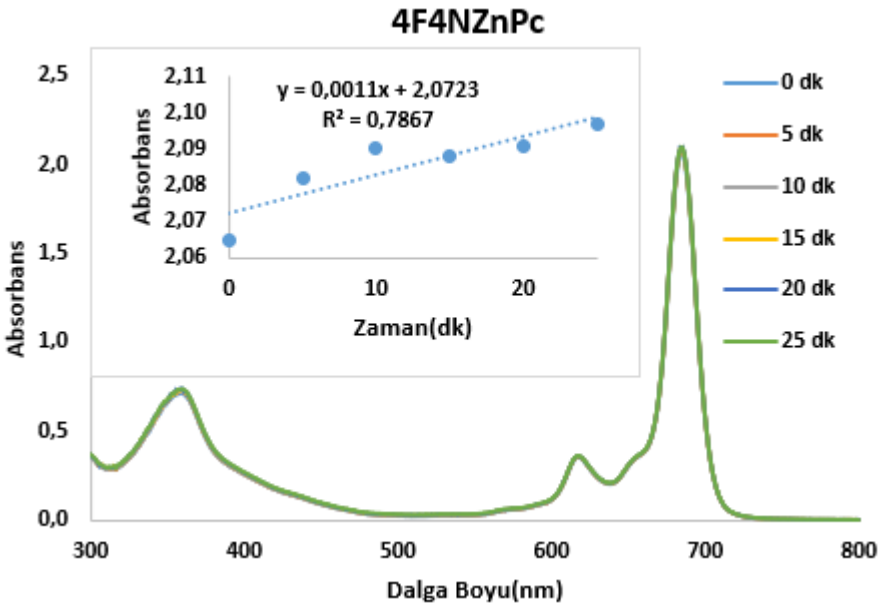
Fotobozunma, ftalosiyanin moleküllerinin ışığa maruz kaldığında bozunması sürecini ifade eder ve ftalosiyaninlerin kararlılığını değerlendirmek için önemli bir gösterge olarak kabul edilir. Bu özellik, moleküllerin fotokatalizör olarak kullanılması amaçlandığında dikkate alınması gereken bir faktördür. **4F4NZnPc** ve **4F3NZnPc** DMSO, DMF ve THF çözeltilerinde, 670 nm'lik bir filtre ile filtrelenmiş ışığa maruz bırakılan çözeltilerde fotobozunma kuantum verimi (Φ_d) belirlendi. Bu süreçte UV-Vis absorpsiyon spektrumları alınarak, absorpsiyon bandlarında meydana gelen değişiklikler incelendi (Şekil 4.47-Şekil 4.52).



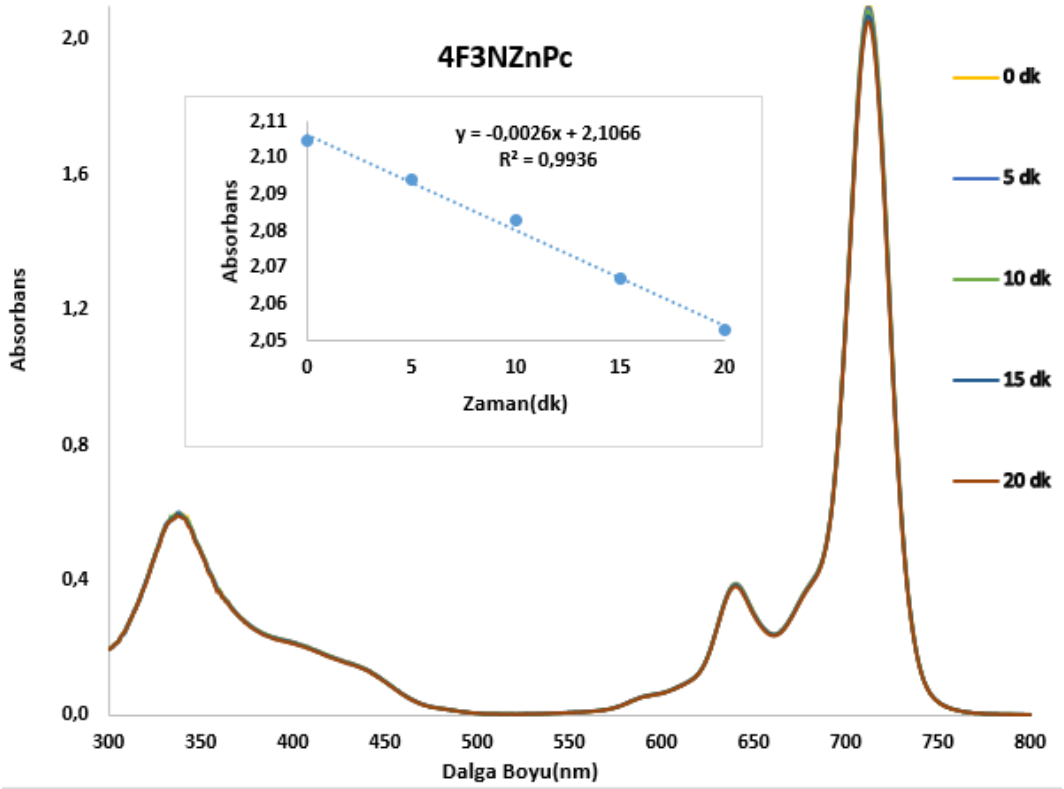
Şekil 4.47 4F4NZnPc maddesinin DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim



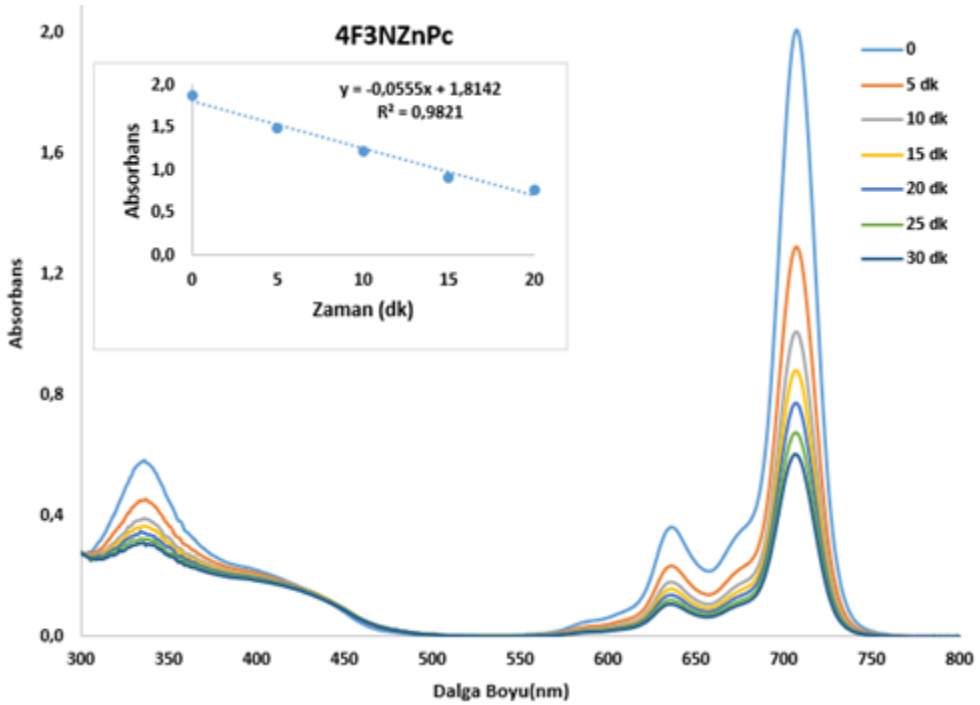
Şekil 4.48 4F4NZnPc maddesinin DMF içerisinde fotobozunma kuantum verimi esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim



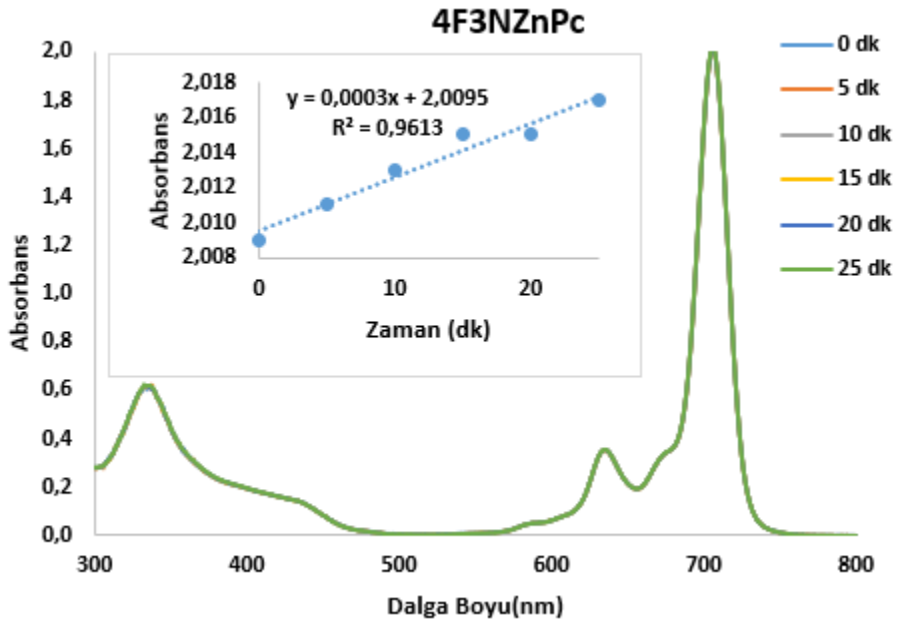
Şekil 4.49 4F4NZnPc maddesinin THF içerisinde fotobozunma kuantum verimi esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim



Şekil 4.50 4F3NZnPc maddesinin DMSO içerisinde fotobozunma kuantum verimi esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim



Şekil 4.51 4F3NZnPc maddesinin DMF içerisinde fotobozunma kuantum verimi esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim



Şekil 4.51 4F3NZnPc maddesinin THF içerisinde fotobozunma kuantum verimi esnasında UV-Vis spektrumunda gözlenen değişim

Tablo 4.2. Sentezlenen ftalosiyanin bileşiklerinin Φ_F, Φ_d, ve Φ_Δ değerleri

	Solvent	Φ_d (10^{-5})	$\Phi_{\Delta FDT}$	$\Phi_{\Delta SFDT}$
4F3NZnPc	**DMSO**	10	0.67	1.34
	DMF	20	0.70	1.05
	THF	10	0.54	0.91
4F4NZnPc	**DMSO**	5	0.87	1.27
	DMF	7	0.66	0.88
	THF	6	0.54	1.10

5
SONUÇ

Bu çalışmada, **4F4NZnPc** ve **4F3NZnPc** bileşiklerinin DMSO, DMF ve THF çözücülerindeki singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ}) ve floresans kuantum verimleri (Φ_F) incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, çalışılan tüm çözücülerde her iki bileşiğin de standart ZnPc bileşiğinden daha yüksek singlet oksijen kuantum verimlerine sahip olduğunu göstermiştir. **4F4NZnPc** bileşiği için DMSO, DMF ve THF çözücülerindeki singlet oksijen kuantum verimleri sırasıyla $\Phi_{\Delta FDT}$ = 0.87, 0.66, 0.54 ve $\Phi_{\Delta SFDT}$ = 1.27, 0.88, 1.10 olarak hesaplanmıştır. En yüksek $\Phi_{\Delta FDT}$ verimi DMSO'da, en düşük verim ise THF'de elde edilmiştir. $\Phi_{\Delta SFDT}$ verimi açısından en yüksek değer DMSO'da, en düşük değer ise DMF'de gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, çözücünün singlet oksijen kuantum verimi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. **4F3NZnPc** bileşiği için singlet oksijen kuantum verimleri DMSO, DMF ve THF çözücülerinde sırasıyla $\Phi_{\Delta FDT}$ = 0.67, 0.70, 0.54 ve $\Phi_{\Delta SFDT}$ = 1.34, 1.05, 0.91 olarak hesaplanmıştır. En yüksek $\Phi_{\Delta FDT}$ verimi DMF'de, en düşük verim ise THF'de elde edilmiştir. $\Phi_{\Delta SFDT}$ verimi açısından en yüksek değer DMSO'da, en düşük değer ise THF'de gözlemlenmiştir. Ayrıca, **4F4NZnPc** bileşiğinin floresans kuantum verimleri DMSO, DMF ve THF çözücülerinde sırasıyla Φ_F = 0.1, 0.1 ve 0.09 olarak belirlenmiştir. Bu değerler, standart ZnPc bileşiğinin floresans kuantum verimlerine (sırasıyla 0.20, 0.20 ve 0.23) kıyasla düşüktür. Çözücü etkisi açısından değerlendirildiğinde, en yüksek floresans kuantum verimi DMSO'da, en düşük ise THF'de gözlenmiştir. Sonuç olarak, **4F4NZnPc** ve **4F3NZnPc** bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimleri, standart ZnPc bileşiğine göre daha yüksek olup, floresans kuantum verimleri ise daha düşük bulunmuştur. Çözücü türü, bu bileşiklerin hem singlet oksijen kuantum verimleri hem de floresans kuantum verimleri üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir. En yüksek verimler genel olarak DMSO çözücüsünde elde edilmiştir, bu da DMSO'nun bu tür fotofiziksel çalışmalarda tercih edilen bir çözücü olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKÇA

[1] S. Q. Lomax, "Ftalosiyanin ve kinakridon pigmentleri: tarihçesi, özellikleri ve kullanımı,"*Korumada Çalışmalar*, vol. 50, no. 1, pp. 19-29, 2005.

[2] H. De Diesbach and E. Von der Weid, "Quelques sels complexes des o-dinitriles avec le cuivre et la pyridine," *Helvetica Chimica Acta*, vol. 10, no. 1, pp. 886-888, 1927.

[3] T. Nyokong and I. Gledhill, "The use of phthalocyanines in cancer therapy," in *AIP Conference Proceedings*, vol. 1517, no. 1, pp. 49-52, American Institute of Physics, Mar. 2013.

[4] C. G. Claessens, W. J. Blau, M. Cook, M. Hanack, R. J. Nolte, T. Torres, and D. Wohrle, "Phthalocyanines and phthalocyanine analogues: the quest for applicable optical properties," *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, vol. 132, pp. 3-11, 2001.

[5] M. K. Casstevens, M. Samoc, J. Pfleger, and P. N. Prasad, "Dynamics of third-order nonlinear optical processes in Langmuir–Blodgett and evaporated films of phthalocyanines," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 92, no. 3, pp. 2019-2024, 1990.

[6] E. G. Duruk, "Periferal Sübstitüye Çözünür Ftalosiyaninler," Ph.D. dissertation, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2008.

[7] A. P. Lever, "The phthalocyanines," in *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, vol. 7, pp. 27-114, 1965.

[8] N. B. McKeown, *Phthalocyanine Materials: Synthesis, Structure and Function*, 2nd ed., Cambridge University Press, 1998.

[9] C. G. Claessens, U. W. E. Hahn, and T. Torres, "Phthalocyanines: From outstanding electronic properties to emerging applications," *The Chemical Record*, vol. 8, no. 2, pp. 75-97, 2008.

[10] A. Tillo, M. Stolarska, M. Kryjewski, L. Popenda, L. Sobotta, S. Jurga, et al., "Phthalocyanines with bulky substituents at non-peripheral positions – synthesis and physico-chemical properties," *Dyes and Pigments*, vol. 127, pp. 110-115, 2016.

[11] A. W. Snow, W. R. Barger, C. C. Leznoff, and A. B. P. Lever, "Phthalocyanines Properties and Applications," in *Phthalocyanines: Properties and Applications*, vol. I, C. C. Leznoff and A. B. P. Lever, Eds., VCH Publishers, Inc., 1989.

[12] E. A. Lawton, "The thermal stability of copper phthalocyanine," *The Journal of Physical Chemistry*, vol. 62, no. 3, p. 384, 1958.

[13] D. Wöhrle, M. Eskes, K. Shigehara, and A. Yamada, "A Simple Synthesis of 4, 5-Disubstituted 1, 2-Dicyanobenzenes and 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24-Octasubstituted Phthalocyanines," *Synthesis*, no. 02, pp. 194-196, 1993.

[14] A. L. Thomas, *Phthalocyanine Research and Applications*, CRC Press, 1990.

[15] C. Ma, K. Ye, S. Yu, G. Du, Y. Zhao, F. Cong, et al., "Synthesis and hypochromic effect of phthalocyanines and metal phthalocyanines," *Dyes and Pigments*, vol. 74, no. 1, pp. 141-147, 2007.

[16] A. Lyubimtsev, Z. Iqbal, G. Crucius, S. Syrbu, T. Ziegler, and M. Hanack, "Synthesis of glycosylated metal phthalocyanines and naphthalocyanines," *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, vol. 16, no. 05n06, pp. 434-463, 2012.

[17] C. C. Leznoff and A. B. P. Lever, "Syntheses of metal-free substituted phthalocyanines," in *Phthalocyanines: Properties and Applications*, vol. 1, pp. 5-50, 1989.

[18] P. A. Barrett, C. E. Dent, and R. P. Linstead, "Phthalocyanines. Part VII. Phthalocyanine as a co-ordinating group. A general investigation of the metallic derivatives," *J. Chem. Soc. (Resumed)*, pp. 1719-1736, 1936.

[19] C. Leznoff and A. Lever, *Phthalocyanines: Properties and Applications*, VCH, New York, 1989.

[20] A. Kartal, "Flor sübstitüe dendritik ftalosiyaninlerin sentezi ve karakterizasyonu," M.S. thesis, Inst. of Sci., İnönü Univ., 2013.

[21] I. Özçeşmeci, A. K. Burat, Y. İpek, A. Koca, and Z. A. Bayır, "Synthesis, electrochemical and spectroelectrochemical properties of phthalocyanines having extended π-electrons conjugation," *Electrochimica Acta*, vol. 89, pp. 270-277, 2013.

[22] A. A. Aljuhani, "Covalently Linked Dyads and Triads of Phthalocyanines and Porphyrins," Ph.D. dissertation, University of East Anglia, 2014.

[23] M. M. Nicholson, "Lanthanide diphthalocyanines. Electrochemistry and display applications," *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, vol. 21, no. 2, pp. 261-266, 1982.

[24] M. D. Daniell and J. S. Hill, "A history of photodynamic therapy," *Aust. N. Z. J. Surg.*, vol. 61, no. 5, pp. 340-348, 1991.

[25] J. G. Levy, "Photosensitizers in photodynamic therapy," *Semin. Oncol.*, vol. 21, no. 15, pp. 4-10, Dec. 1994.

[26] H. Abrahamse and M. R. Hamblin, "New photosensitizers for photodynamic therapy," *Biochem. J.*, vol. 473, no. 4, pp. 347-364, 2016.

[27] S. S. Erdem, R. E. Parlar, V. Akgül Obeidin, and U. Şahin, "Skov-3 over kanseri hücre hattında fotodinamik terapi uygulaması," *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*.

[28] S. Yano, S. Hirohara, M. Obata, Y. Hagiya, S. I. Ogura, A. Ikeda, et al., "Current states and future views in photodynamic therapy," *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.*, vol. 12, no. 1, pp. 46-67, 2011.

[29] M. H. Abdel-Kader, "History of photodynamic therapy," in *Photodynamic Therapy: From Theory to Application*, pp. 3-22, 2014.

[30] J. M. Fernandez, M. D. Bilgin, and L. I. Grossweiner, "Singlet oxygen generation by photodynamic agents," *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, vol. 37, no. 1-2, pp. 131-140, 1997.

[31] M. R. Younis, G. He, J. Qu, J. Lin, P. Huang, and X. H. Xia, "Inorganic nanomaterials with intrinsic singlet oxygen generation for photodynamic therapy," *Adv. Sci.*, vol. 8, no. 21, article no. 2102587, 2021.

[32] M. Garcia-Diaz, Y. Y. Huang, and M. R. Hamblin, "Use of fluorescent probes for ROS to tease apart Type I and Type II photochemical pathways in photodynamic therapy," *Methods*, vol. 109, pp. 158-166, 2016.

[33] C. A. Robertson, D. H. Evans, and H. Abrahamse, "Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT," *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, vol. 96, no. 1, pp. 1-8, 2009.

[34] C. S. Foote, "Definition of type I and type II photosensitized oxidation," *Photochem. Photobiol.*, vol. 54, no. 5, p. 659, 1991.

[35] J. R. Lakowicz, Ed., *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Boston, MA: Springer US, 2006.

[36] J. C. Hsiang, A. E. Jablonski, and R. M. Dickson, "Optically modulated fluorescence bioimaging: visualizing obscured fluorophores in high background," *Acc. Chem. Res.*, vol. 47, no. 5, pp. 1545-1554, 2014.

[37] G. Feng, G. Q. Zhang, and D. Ding, "Design of superior phototheranostic agents guided by Jablonski diagrams," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 49, no. 22, pp. 8179-8234, 2020.

[38] P. T. So and C. Y. Dong, "Fluorescence spectrophotometry," in *Encyclopedia of Life Sciences* (eLS), 2001.

[39] J. B. Birks, "Fluorescence quantum yield measurements," *J. Res. Natl. Bur. Stand. A, Phys. Chem.*, vol. 80, no. 3, p. 389, 1976.

[40] S. Fery-Forgues and D. Lavabre, "Are fluorescence quantum yields so tricky to measure? A demonstration using familiar stationery products," *J. Chem. Educ.*, vol. 76, no. 9, p. 1260, 1999.

[41] M. C. DeRosa and R. J. Crutchley, "Photosensitized singlet oxygen and its applications," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 233, pp. 351-371, 2002.

[42] P. R. Ogilby, "Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun," *Chem. Soc. Rev.*, vol. 39, no. 8, pp. 3181-3209, 2010.

[43] E. L. Clennan and A. Pace, "Advances in singlet oxygen chemistry," *Tetrahedron*, vol. 61, no. 28, pp. 6665-6691, 2005.

[44] C. S. Foote, "Photosensitized oxidation and singlet oxygen: consequences in free radicals in biology," *Free Radicals Biol.*, vol. 2, no. 1, p. 85, 2012.

[45] F. C. Rossetti, "Nanodispersões de cristais líquidos como sistemas de liberação de fotossensibilizadores na terapia fotodinâmica do câncer de pele: avaliação in vitro e in vivo da permeação e retenção cutâneas," Ph.D. dissertation, Universidade de São Paulo, 2010.

[46] R. Ossola, O. M. Jönsson, K. Moor, and K. McNeill, "Singlet oxygen quantum yields in environmental waters," *Chem. Rev.*, vol. 121, no. 7, pp. 4100-4146, 2021.

[47] M. D. Maree, N. Kuznetsova, and T. Nyokong, "Silicon octaphenoxyphthalocyanines: photostability and singlet oxygen quantum yields," *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, vol. 140, no. 2, pp. 117-125, 2001.

[48] M. Czaplicka, "Photo-degradation of chlorophenols in the aqueous solution," *J. Hazard. Mater.*, vol. 134, no. 1-3, pp. 45-59, 2006.

[49] D. Fengel and G. Wegener, Eds., *Wood: Chemistry, Ultrastructure, Reactions*, Walter de Gruyter, 2011.

[50] J. R. MacCallum, "Photodegradation," in *Comprehensive Polymer Science*, vol. 6, pp. 529-537, Pergamon Press plc, 1989.
[51] Ü. Demirbaş, R. Bayrak, G. Dilber, E. Menteşe, and H. T. Akçay, "Novel triazole substituted phthalocyanines showing high singlet oxygen quantum yields," *J. Lumin.*, vol. 206, pp. 199-204, 2019.
[52] R. R. Allison, G. H. Downie, R. Cuenca, X. H. Hu, C. J. Childs, and C. H. Sibata, "Photosensitizers in clinical PDT," *Photodiagn. Photodyn. Ther.*, vol. 1, no. 1, pp. 27-42, 2004.
[53] E. S. Nyman and P. H. Hynninen, "Research advances in the use of tetrapyrrolic photosensitizers for photodynamic therapy," *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, vol. 73, no. 1-2, pp. 1-28, 2004.
[54] X. Qian, Y. Zheng, and Y. Chen, "Micro/nanoparticle-augmented sonodynamic therapy (SDT): breaking the depth shallow of photoactivation," *Adv. Mater.*, vol. 28, no. 37, pp. 8097-8129, 2016.
[55] X. Pan, H. Wang, S. Wang, X. Sun, L. Wang, W. Wang, et al., "Sonodynamic therapy (SDT): a novel strategy for cancer nanotheranostics," *Sci. China Life Sci.*, vol. 61, pp. 415-426, 2018.
[56] A. P. McHale, J. F. Callan, N. Nomikou, C. Fowley, and B. Callan, "Sonodynamic therapy: concept, mechanism and application to cancer treatment," *Therapeutic Ultrasound*, pp. 429-450, 2016.
[57] D. Costley, C. McEwan, C. Fowley, A. P. McHale, J. Atchison, N. Nomikou, and J. F. Callan, "Treating cancer with sonodynamic therapy: a review," Int. J. Hyperthermia, vol. 31, no. 2, pp. 107-117, 2015.
[58] Z. Xiao, Q. Chen, Y. Yang, S. Tu, B. Wang, Y. Qiu, et al., "State of the art advancements in sonodynamic therapy (SDT): Metal-Organic frameworks for SDT," *Chem. Eng. J.*, vol. 449, p. 137889, 2022.
[59] X. Xing, S. Zhao, T. Xu, L. Huang, Y. Zhang, M. Lan, et al., "Advances and perspectives in organic sonosensitizers for sonodynamic therapy," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 445, p. 214087, 2021.
[60] K. C. Sadanala, P. K. Chaturvedi, Y. M. Seo, J. M. Kim, Y. S. Jo, Y. K. Lee, and W. S. Ahn, "Sono-photodynamic combination therapy: a review on sensitizers," *Anticancer Res.*, vol. 34, no. 9, pp. 4657-4664, 2014.
[61] Q. Li, X. Wang, P. Wang, K. Zhang, H. Wang, X. Feng, and Q. Liu, "Efficacy of chlorin e6-mediated sono-photodynamic therapy on 4T1 cells," *Cancer Biother. Radiopharm.*, vol. 29, no. 1, pp. 42-52, 2014.
[62] G. Y. Atmaca, M. Aksel, B. Keskin, M. D. Bilgin, and A. Erdoğmuş, "The photo-physicochemical properties and in vitro sonophotodynamic therapy activity of di-axially substituted silicon phthalocyanines on PC3 prostate cancer cell line," *Dyes Pigments*, vol. 184, p. 108760, 2021.
[63] J. X. Zhu, W. T. Zhu, J. H. Hu, W. Yang, P. Liu, Q. H. Liu, et al., "Curcumin-loaded poly (l-lactide-co-glycolide) microbubble-mediated sono-photodynamic therapy in liver cancer cells," *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 46, no. 8, pp. 2030-2043, 2020.
[64] S. D'Alessandro and R. Priefer, "Non-porphyrin dyes used as photosensitizers in photodynamic therapy," *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 60, p. 101979, 2020.

[65] S. Li, F. Yang, Y. Wang, T. Du, and X. Hou, "Emerging nanotherapeutics for facilitating photodynamic therapy," *Chemical Engineering Journal*, vol. 451, p. 138621, 2023.

[66] M. Wysocki, B. Czarczynska-Goslinska, D. Ziental, M. Michalak, E. Güzel, and L. Sobotta, "Excited state and reactive oxygen species against cancer and pathogens: A review on sonodynamic and sono-photodynamic therapy," *ChemMedChem*, vol. 17, no. 13, article no. e202200185, 2022.

[67] Y. Zheng, J. Ye, Z. Li, H. Chen, and Y. Gao, "Recent progress in sono-photodynamic cancer therapy: From developed new sensitizers to nanotechnology-based efficacy-enhancing strategies," *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 11, no. 8, pp. 2197-2219, 2021.

[68] Y. N. Konan, M. Berton, R. Gurny, and E. Allémann, "Enhanced photodynamic activity of meso-tetra (4-hydroxyphenyl) porphyrin by incorporation into sub-200 nm nanoparticles," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 18, no. 3-4, pp. 241-249, 2003.

[69] J. Moan and Q. Peng, "An outline of the hundred-year history of PDT," *Anticancer Research*, vol. 23, no. 5A, pp. 3591-3600, 2003.

[70] D. G. Johnson and C. L. Walker, "Cyclins and cell cycle checkpoints," *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 39, no. 1, pp. 295-312, 1999.

[71] K. Plaetzer, T. Kiesslich, T. Verwanger, and B. Krammer, "The modes of cell death induced by PDT: an overview," *Medical Laser Application*, vol. 18, no. 1, pp. 7-19, 2003.

[72] I. Ertam, "The history of dermatology, venereology and dermatopathology in different countries-Turkey," *Glob Dermatol*, vol. 2, 2015.

[73] E. O. Serebrovskaya, E. F. Edelweiss, O. A. Stremovskiy, K. A. Lukyanov, D. M. Chudakov, and S. M. Deyev, "Targeting cancer cells by using an antireceptor antibody-photosensitizer fusion protein," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 106, no. 23, pp. 9221-9225, Jun. 2009.

[74] P. Dozzo, M. S. Koo, S. Berger, T. M. Forte, and S. B. Kahl, "Synthesis, characterization, and plasma lipoprotein association of a nucleus-targeted boronated porphyrin," *J. Med. Chem.*, vol. 48, no. 2, pp. 357-359, Jan. 2005.

[75] L. Tirand, C. Frochot, R. Vanderesse, N. Thomas, E. Trinquet, S. Pinel, and M. Barberi-Heyob, "A peptide competing with VEGF165 binding on neuropilin-1 mediates targeting of a chlorin-type photosensitizer and potentiates its photodynamic activity in human endothelial cells," *J. Control. Release*, vol. 111, no. 1-2, pp. 153-164, Mar. 2006.

[76] C. A. Ladino, R. V. Chari, L. A. Bourret, N. L. Kedersha, and V. S. Goldmacher, "Folate-maytansinoids: Target-selective drugs of low molecular weight," *Int. J. Cancer*, vol. 73, no. 6, pp. 859-864, Jun. 1997.

[77] E. S. Develi, "Yeni protoflavon bazlı hibrid bileşiklerin meme kanseri hücre soylarında sitotoksik/apoptotik etkilerinin araştırılması," M.S. thesis, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstinye Üniversitesi, İstanbul, Türkiye, 2019.

[78] D. G. Johnson and C. L. Walker, "Cyclins and cell cycle checkpoints," *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 39, no. 1, pp. 295-312, Apr. 1999.

[79] D. Ö. Arslan, G. Korkmaz, and D. Gözüaçık, "Otofaji: Bir hücresel stres yanıtı ve ölüm mekanizması," *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, no. 4, pp. 184-194, 2011.

[80] S. Y. Proskuryakov and V. L. Gabai, "Mechanisms of tumor cell necrosis," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 16, no. 1, pp. 56-68, Jan. 2010.

[81] A. Erdoğmuş and T. Nyokong, "New soluble methylendioxy-phenoxy-substituted zinc phthalocyanine derivatives: synthesis, photophysical and photochemical studies," *Polyhedron*, vol. 28, no. 14, pp. 2855-2862, Aug. 2009.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. K. Güneş and A. Erdoğmuş, "Synthesis of sono-photo sensitizer for SPDT applications (Sfdt uygulamalarına yönelik sono-foto sensitizer sentezi)," in *Proc. Int. Congr. New Horizons Sci. Soc. Sci.*, Nov. 11-12, 2023, Istanbul Technical University, Istanbul, Turkey, 2023.