Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi

DOI: 10.14744/hnhj.2017.25238
Haydarpasa Numune Med J 2017;57(3):119–124



hnhtipdergisi.com

Klinik Çalışma Original Article

Skov-3 Over Kanseri Hücre Hattında Fotodinamik Terapi Uygulaması

S. Sibel Erdem[1,2], Rabia Edibe Parlar[3], Vildan Akgül Obeidin[2,3], Ubeydullah Şahin[1]

[1]İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi (REMER), İstanbul
[3]İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Sürdürülen sayısız araştırmaya ve geliştirilen ilaçlara rağmen günümüzde kanser hala milyonlarca insanın ölümüne neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Over kanseri en ölümcül kanserlerden biri olup kadınlarda en çok görülen beşinci kanser türüdür. Uygulanan tedavi yöntemleri arasından kemoterapiye nispeten daha iyi yanıt alınmasına rağmen over kanseri halen tam olarak tedavi edilememektedir. Bu nedenle geleneksel tedavi yöntemlerinin ağır yan etkilerinden sıyrılmış, kanser hücresine karşı seçicilik gösteren etkili yöntemlerin geliştirilmesi ve/veya var olan yöntemlerin birleştirilerek özgün tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Fotodinamik terapi (FDT), ışıkla aktive olan molekül (fotosensitizer), oksijen ve uygun dalga boyundaki ışığın birleşmesi sonucu ortaya çıkan bir dizi fotokimyasal/fotofiziksel reaksiyonlar sonucu hücrenin ölümü prensibine dayanır. Özgün, suda çözünürlüğü yüksek fotosensitizerin SKOV-3 over kanser hattında FDT çalışmaları yapıldı. 100 µM konsantrasyona kadar karanlık toksisite görülmezken, aynı değerde ışıkla aktivasyonu sonucu fotosensitizerin reaktif oksijen türleri üreterek yüksek fototoksisiteye sebep olduğu görüldü. SKOV-3 over kanseri hücre hattında IC50 değeri 79 µM olarak belirlendi.

Anahtar sözcükler: Fotodinamik terapi; fotosensitizer; over kanseri; reaktif oksijen türleri; SKOV-3; toksisite.

Photodynamic Therapy Application In SKOV-3 Ovarian Cancer Cell Line

Abstract

Cancer is a leading cause of death of millions of people, in spite of countless studies and drugs developed. Ovarian cancer is one of the deadliest cancer types, and it is the fifth most common in women. Despite the relatively better response to chemotherapy among treatment modalities, ovarian cancer still cannot be fully treated. For this reason, it is necessary to develop effective methods that are selective against cancer cells and/or to combine existing methods to develop original therapies that are free of the side effects of traditional treatment methods. Photodynamic therapy (PDT) involves a series of photochemical/photophysical reactions caused by the combination of a photosensitizer (a molecule activated by light), oxygen, and light of a specific wavelength, which leads to cell death. PDT has been performed with a novel, water-soluble photosensitizer in the SKOV-3 ovarian cancer cell line. While the photosensitizer did not show any toxicity up to a concentration of 100 µM, upon activation with light, significant toxicity was created via the generation of highly reactive oxygen species. The IC50 value was determined to be 79 µM in the SKOV-3 ovarian cancer cell line.

Keywords: Ovarian cancer; photodynamic therapy; photosensitizer; reactive oxygen species; SKOV-3; toxicity.

İletişim (Correspondence): Dr. S. Sibel Erdem. İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
Telefon (Phone): +90 216 681 51 00 **E-Posta (E-mail):** serdem@medipol.edu.tr
Başvuru Tarihi (Submitted Date): 31.05.2017 **Kabul Tarihi (Accepted Date):** 05.07.2017

Copyright 2017 SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi | Bu CC BY-NC lisansı altında açık erişimli bir makaledir.
This is an open access article under the CC BY-NC license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

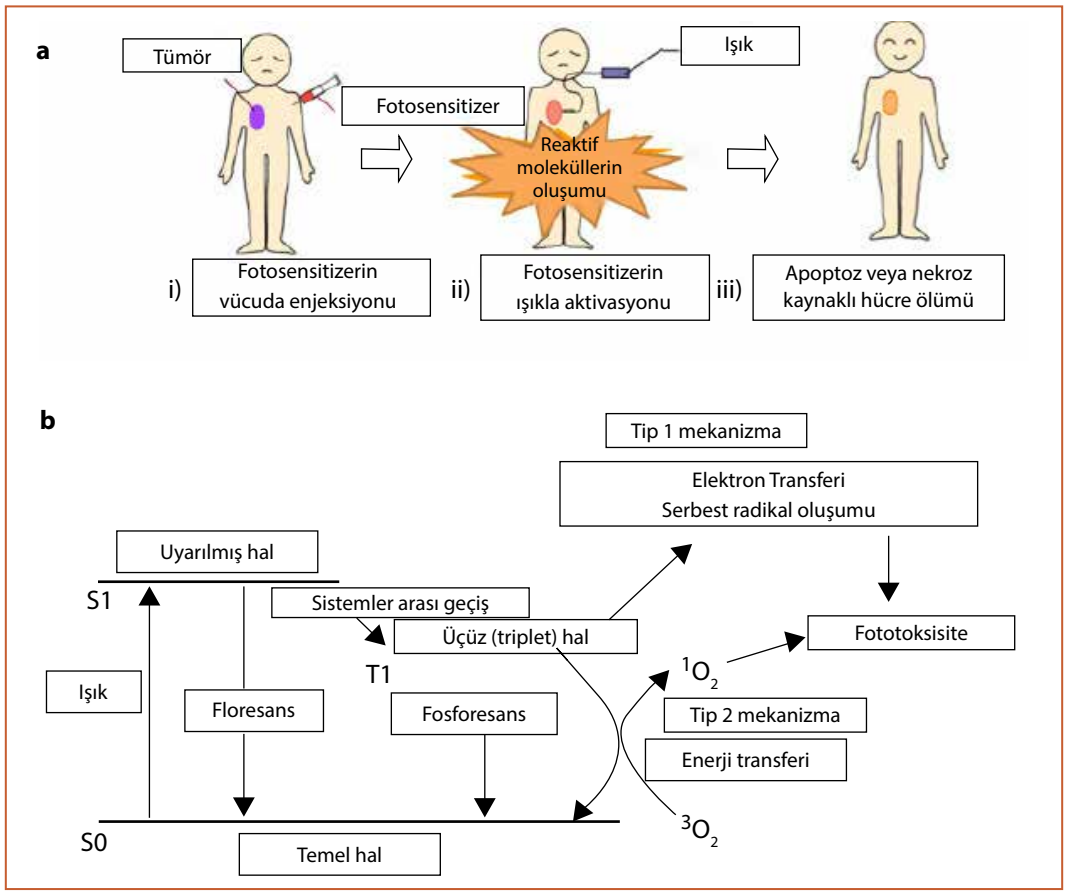
Vücutta 60'dan fazla organda görülen kanser tipleri arasında over kanseri kadınlarda en çok görülen beşinci kanser türü olup, jinekolojik malign tümörlerin en ölümcül olanıdır. Over kanseri yüksek seviyede metastazın gerçekleştiği, buna bağlı olarak da geç kalınmış tanıda tedavisinin çok zor olduğu bir kanser tipidir. Bu kanser Faz I safhasında iken tespit edildiğinde hastanın 5 yıllık sağkalım oranı %90'ı geçerken, hastalık Faz III veya Faz IV safhasına ulaştığında bu oran %20'nin altına düşmektedir [1]. Over kanseri kemoterapiye direnç gösteren bir kanser türüdür ve genellikle ilk tedaviden sonra ortalama ilk 20 ay içinde tekrarladığı görülür. Over kanserinin kemoterapiye karşı gösterdiği direnç ve hücresel düzeyde görülen heterojenlik yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini mutlak kılmaktadır. Bu nedenle de birçok kanser türünde olduğu gibi yeni araştırmalara açık bir alandır.

Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan geleneksel cerrahi müdahale yöntemi mikro düzeydeki ya da metastaza uğramış tümörlerde başarılı olmadığından hastalığın tedavisinde tam anlamıyla istenilen faydayı sağlayamamaktadır. Kemoterapötik/radyoterapötik yaklaşımlar ise hem sağlıklı hücreleri de etkilemekte hem de bulantı, saç dökülmesi, bağışıklık sisteminin zayıflaması ve kanama gibi birçok yan etkileri bulunmaktadır. Bunların yanı sıra, kanser hücrelerinin kullanılan ilaçlara karşı geliştirdikleri direnç sonucu olarak hastalığın tekrar oranı yükselmektedir. Geleneksel kanser tedavilerine kıyasla fotodinamik terapinin (FDT), non-invazif ve lokal bir tedavi yöntemi olması, tekrarlanabilir dozlarda hastaya verilebilmesi, direnç oluşturma ya da aşırı doz alınma kaygısı olmaması şeklinde birçok avantajı vardır [2]. FDT, kanserin yanı sıra displazi, sedef, akne vulgaris ve ateroskleroz gibi farklı sistemik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. ABD, Almanya, Japonya, İngiltere, Fransa, Hollanda ve Kanada FDT'nin klinik tedavide kullanılması için onay vermiştir [3].

FDT, ışıkla aktive olan molekül (fotosensitizer), oksijen ve uygun dalga boyundaki ışığın birleşmesi sonucu ortaya çıkan bir dizi fotokimyasal/fotofiziksel reaksiyonlar sonucu hücrenin ölümü prensibine dayanır. Karanlık toksisitesi minimum olan bir fotosensitizerin (Fs) kanserli lezyonu bulunan hastaya enjekte edildikten sonra, görünür ışık yardımıyla (genellikle uzun dalga boylu kırmızı ışık kullanılır) kanserli hücreleri apoptoz ya da nekroza götürerek hücre ölümüne yol açan bir tedavi yöntemidir. FDT'nin klinik uygulamasında Fs, hastaya sistematik (damar yoluyla) ya da topikal olarak uygulanıp bir süre beklenerek (5 dakika ile 96 saat arasında) Fs'nin tümörlü bölgede lokalize olmasına fırsat verilir (Şekil 1a) [4]. Uygun dalga boyundaki ışık kullanılarak aktif hale geçen Fs hücrede bir dizi fotokimyasal reaksiyonlar başlatarak hücre ölümüne sebep olur.

FDT'nin etkisi üçüz uyarılmış haldeki (Triplet state) kararsız Fs'in yapısındaki fazla enerjiyi iki farklı tip mekanizma aracılığı ile etraftaki moleküllere transfer etmesiyle gerçekleşir: Tip 1 mekanizmada, Fs enerjisini doğrudan ortamdaki moleküller/hücre zarıyla etkileşerek veya enerjisini bir proton/elektrona transfer ederek reaktif oksijen türleri (ROS) (hidrojen peroksit, superoksit, hidroksil radikali gibi) oluşturabilir (Şekil 1b) [4]. Tip 2 mekanizmada ise, Fs enerjisini doğrudan moleküler oksijene transfer ederek tekil oksijen (singlet oxygen) oluşturabilir (Sekil 1b) [4]. Yüksek enerjili tekil oksijen ortamda bulunan lipitler, amino asit kalıntıları, nükleik asitler gibi hücre elemanlarıyla etkileşime geçerek lizozomal membran ve mitokondriyal kökenli apoptosiz ve/veya vasküler endotel hasara yol açarak kanserli hücrelerin ölümüne neden olur. Tip 1 ve Tip 2 reaksiyonların gerçekleşme oranları kullanılan Fs'in türüne, oksijen ve substrat konsantrasyonuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir [5]. Bu reaksiyonlar sonucu oluşan tekil haldeki oksijen ve hidroksil radikalleri çok reaktif ve kısa ömürlüdürler. Tekil oksijenin ömrü 0.04 mikro saniyeden kısa olup 0.02 µm çapında etkilidir [6]. Tümör hücresinin çapının 10 mikrometreden büyük olduğu göz önüne alınırsa, FDT'nin etkili olduğu alanın Fs'in lokalize olduğu bölge ile doğrudan ilişkisi olduğu görülmektedir. Bunlar FDT'nin direkt etkileridir. Bunun yanı sıra, fotosensitizerin sistemik uygulanmasından sonra açığa çıkan vasküler etkiler asıl mekanizmadır. Bunlar, vazokonstriksiyon, kan stazı, tümör damarlarının trombozu ve buna bağlı olarak gelişen nekrozdur. FDT'nin over kanseri üzerindeki farklı hücre hatlarında çalışmaları klinik olarak umut vaad edicidir [7-10]. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar tek doz FDT ile çok yüksek oranlarda mortalite elde edilemediğini ve FDT'nin çok yüksek oranda uygulanmasının da fototoksisiteye yol açtığını göstermektedir (Goff BA) [11]. Bu durum yüksek ROS üretme kapasitesi olup daha seçici toksisite gösteren Fs ve/veya Fs'in hücre membranından geçişini arttıracak ilaç taşıma sistemlerine olan ihtiyaca işaret etmektedir.

FDT için en kritik unsurların başında Fs yer alır. Işık enerjisini kimyasal enerjiye dönüştüren bu araçlarla ilgili çalışmalar 1970'lerden bu yana devam etmekte olup ftalosiyanin, porfirin, klorin ve bakterioklorin tipi çeşitli Fs'ler sentezlenip FDT için karakterize edilmiştir. İdeal fotosensitizer saf, sudaki çözünürlüğü yüksek, triplet hal kuantum verimi ve triplet halde kalma süresi uzun, tekil oksijen üretimi yüksek, uygun dalga boyundaki ışıkla uyarılmadıkça toksik olmayan bir madde olmalıdır ve uzun dalga boyunda (genellikle kırmızı veya kızılötesi bölgede) ışık absorbe edip hücrenin apoptoza ya da nekroza taşınmasına neden olacak ROS



Şekil 1. Fotodinamik terapinin uygulaması **(a)** ve fotodinamik terapinin basitleştirilmiş mekanizması **(b)** [4] (Türkçe'ye çevrilmiştir).

gibi toksik maddelerin üretilmesinde etkili olmalıdır. Ayrıca, ideal Fs'ler vücuda girip görevlerini yaptıktan sonra hızlı şekilde metabolizmada dağılmalı ve sağlıklı hücrelerde birikmemelidirler.

Gereç ve Yöntem

Butil 4-Hidroksi Benzoate (1)

9 ml bütanol içindeki (0.044 mol, 6.077 gr) 4-hidroksibenzoik asit çözeltisine katalitik miktarda konsantre H_2S0_4 eklendi. H_2S0_4 eklendikçe çözeltinin berraklaştığı gözlemlendi. Berrak çözelti 5 saat geri akıtılarak karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (TLC) ile takip edilen reaksiyon sonunda bütanol buharlaştırıldı. Kalan tortu etil asetat içerisinde çözüldü. Organik faz, doymuş $NaHCO_3$ (3x50 mL) çözeltisi, H2O (3x50 mL), doymuş NaCl çözeltisi (2x50 mL) ile yıkandı ve kurutuldu. Ürün (1) %82 verimle elde edildi. H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.28 (1H), 7.8(2H), 6.8(2H), 4.2(2H), 1.7(2H), 1.4(2H), 0.9(3H) C NMR (400 MHz, DMSO-d6) 165, 162, 131, 120, 115, 63, 30, 19, 13.

Butil 4-(2,3-Disiyanofenoksi) Benzoate (2)

9 ml susuz DMF içindeki 3-nitroftalonitril (0.0138 mol, 2.4 gr) solüsyonuna butil 4-hidroksi benzoat (0.018 mol, 3.504 gr) (1) ve (2.48 gr, 0.0179 mol K_2CO_3) ilave edildi. Süspansiyon halindeki karışım oda sıcaklığında N_2(g) altında 24 saat karıştırıldı. K_2CO_3'ün süzülmesinin ardından, DMF buharlaştırıldı. Ürün metanol: Diklorometan (DCM); (1:99) mobil fazı kullanılarak, silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Ürün %78 verimle elde edildi. H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.0(2H), 7.9(2H), 7.5(1H), 7.3(2H), 4.2(2H), 1.7(2H), 1.4(2H), 0.9(3H) C NMR (400 MHz, DMSO-d6) 164, 158, 136, 131, 129, 126, 123, 119, 116, 113, 106, 64, 30, 18, 13.

Ftalosiyanin Sentezi (3)

Azot atmosferi altında susuz (7 ml) bütanol içine 4-(2-3-disiyanofenoksi) benzoat ftalonitril (2) (320 mg, 1 mmol) ve $Zn(OAc)_2$ (92 mg, 0.50 mmol) ilave edildi ve 90 °C'ye kadar ısıtıldı. Berrak çözelti elde edildikten sonra DBU (0.072 mL, 72mg, 0.50 mmol) karışıma ilave edilerek karışım 150 °C'de 24 saat geri akıtıldı. Solüsyonun renginin gece boyunca sa-

rıdan koyu yeşile döndüğü gözlemlendi. Çözücü buharlaştırılmasının ardından ham karışım metanol: Diklorometan (DCM); (2:98) mobil fazı kullanılarak, silika jel kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Ürün %54 verimle elde edildi. Maldi m/z=1346.

Ftalosiyanin 3'ün Hidrolizi (4)

LiOH (0.5987 gr, 25 mmol) (9 ml) metanolde çözülerek 60 °C'ye kadar ısıtıldı. Sentezlenen ftalosiyanin (3) (0.6733 gr 0.5 mmol) 0.8 mL metanol içinde çözülerek reaksiyon ortamına dört saat boyunca damla damla eklendi. Eklendikçe reaksiyon karışımının mavi-yeşil olduğu gözlemlendi. Karışım 16 saat boyunca geri akıtıldı. TLC ile takip edilen reaksiyon sonunda çözücü buharlaştırıldı. 2 ml 1 N HCL ile pH 3'e getirilen çözeltide ürünün çökmesi sağlandı. Filtrasyon ile toplanan mavi renkteki katı madde LH-20 (sephadex) ile metanol kullanılarak saflaştırıldı. Ürün (4) %37 verimle elde edildi. HPLC C18 kolonda kalma süresi 32.06 dakika. HPLC 0.05 M Trietilamonyum asetat ve metanol mobil fazları ile Zorbax Eclipse XDB-C18 kolon kullanılarak yapıldı Maldi m/z=1122.3.

Hücre Kültürü Deneyleri

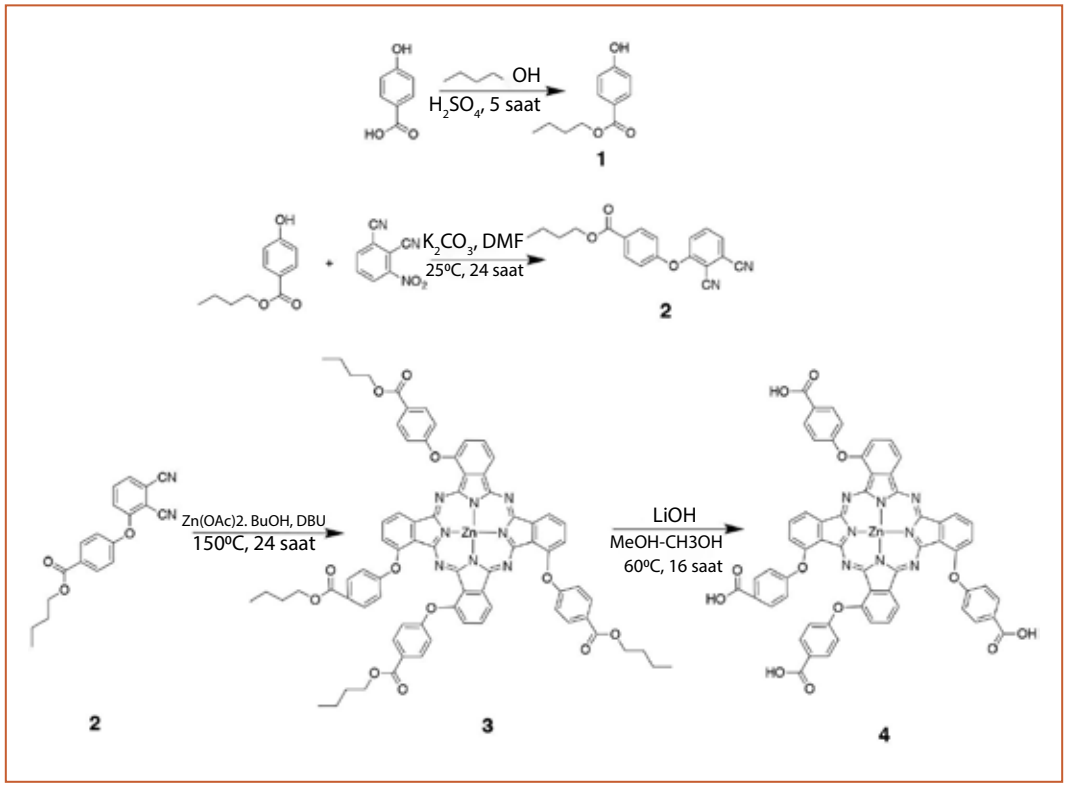
SKOV-3 insan over kanser hücreleri %10 fetal sığır serumu (FBS), 100U/ml Penisilin/Streptomisin içeren McCoy's 5A ile %5 CO_2'li nemlendirilmiş ortamda 37°C'de kültür edildi. Üç günde bir kültür besiyeri tazelendi.

Ftalosiyanin 4'ün Karanlık Toksisite Tayini

SKOV-3 hücreleri 96 kuyucuklu plakalara 10.000 hücre/kuyu olacak şekilde ekilip hücrelerin 24 saat boyunca yapışması beklendi. Hücreler, 10 µM ile 100 µM arasında 5 farklı konsantrasyonda besiyeri içinde hazırlanan ftalosiyanin 4 ile her bir kuyuya 200 µL eklenerek 24 saat boyunca inkübe edildi. Kontrol grubu olarak, bir kuyu sadece hücre besiyeri ile inkübe edildi. Tüm gruplar üçlü tekrar halinde yapıldı. Ortamdan uzaklaştırılan molekül 4'ün ardından, her kuyuya 5 µg/mL konsantrasyonunda 0.1 µL 3-(4.5-dimetil tiyazol-2-yl)-2.5-difenil tetrazolyum bromit (MTT) içeren hücre besiyerinden 200 µL eklendi ve 37°C'de 3 saat inkübe edildi. Ortamdan uzaklaştırılan MTT çözeltisinin ardından her bir kuyuya 200 µL DMSO eklenip 300 rpm'de 20 dakika çalkalanarak canlı hücreler tarafından oluşan formazanın çözülmesi sağlandı ve 570 nm dalga boyundaki absorbans değerinin ölçümü plaka ölçer ile yapıldı.

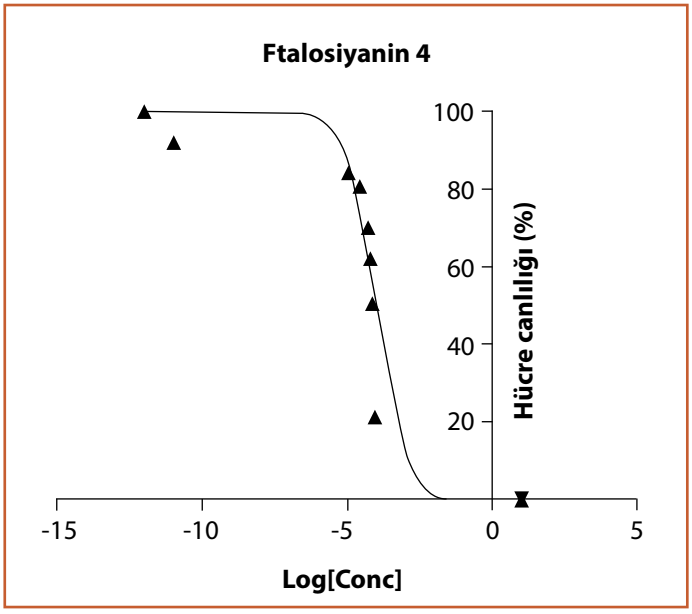
Ftalosiyanin 4'ün Fototoksisite Tayini

SKOV-3 hücreleri 96 kuyucuklu plakalara 10.000 hücre/kuyu olacak şekilde ekilip hücrelerin 24 saat boyunca yapışması beklendi. 1 µM ile 100 µM konsantrasyon aralığında altı farklı konsantrasyonda hücre besiyeri kullanılarak



Şekil 2. Ftalosiyanin 4 için sentetik metod.

hazırlanan ftalosiyanin 4 çözeltisi her bir kuyuya 200 µL eklenerek 24 saat boyunca inkübe edildi. Negatif kontrol grubu olarak, bir kuyu sadece hücre besiyeri ile inkübe edilirken pozitif kontrol grubu %0.25 Triton-X ile inkübe edildi. Üçüncü kontrol grubu ise, sadece hücre besiyeri ile inkübe edilerek diğer gruplarla birlikte aynı dozdaki ışığa maruz bırakılan grup olarak belirlendi. Tüm gruplar üçlü tekrar halinde yapıldı. 24 saat inkübasyonun ardından hücre ortamları taze besiyeri ile değiştirilerek 5 J'lük ışık şiddeti ile FDT uygulandı. Ortamdan uzaklaştırılan ftalosiyanin 4 çözeltisinin ardından her bir kuyuya 5 µg/mL konsantrasyonunda 0.1 µL 3-(4.5-dimetil tiyazol-2-yl)-2.5-difenil tetrazolyum bromit (MTT) içeren besiyerinden 200 µL eklendi ve 37°C'de 3 saat inkübe edildi. Ortamdan uzaklaştırılan MTT çözeltisinin ardından her bir kuyuya 200 µL DMSO eklenip 300 rpm'de 20 dakika çalkalanarak canlı hücreler tarafından oluşan formazanın çözülmesi sağlandı ve 570 nm dalga boyundaki absorbans değerinin ölçümü plaka ölçer ile yapıldı. IC50 değerleri hesaplanırken, %0.25 Triton-X ile muamele edilen hücrelerin sağkalım oranı %0, hücre besiyeri ile muamele edilen hücrelerin sağ kalım oranı da %100 kabul edilip, diğer değerler kontrol değerlerine göre normalize edilmiştir [12].



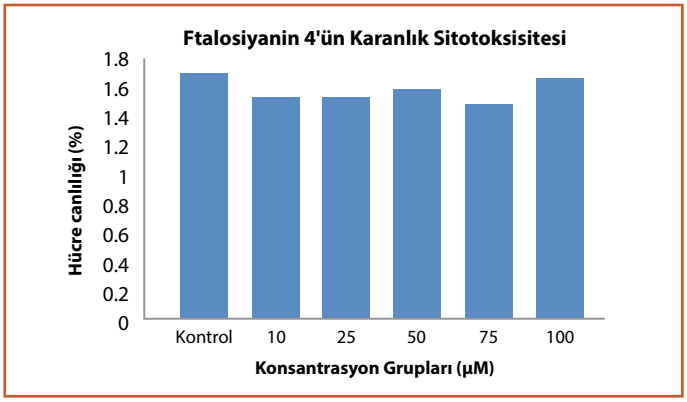
Şekil 3. Ftalosiyanin 4'ün SKOV-3 hücre hattında IC50 grafiği.

Bulgular

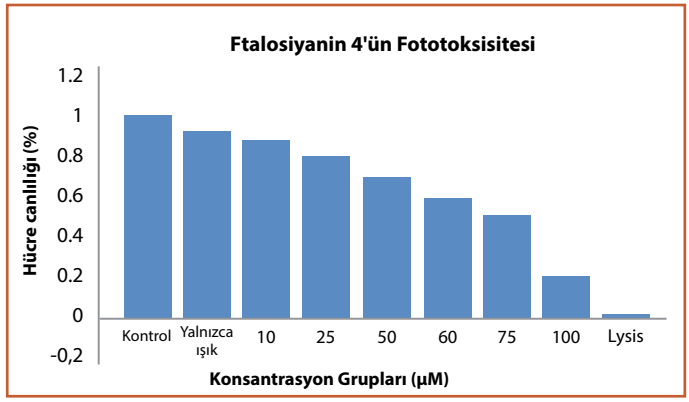
Yapısında dört karboksilik asit barındıran özgün ftalosiyanin 4 %37 verimle elde edilmiştir (Şekil 2). Ftalosiyaninin hidrofobik halkalı yapısına rağmen karboksilik asit sübstitüentlerinin molekülün sudaki çözünürlüğünü yüksek derece arttırdığı gözlemlenmiştir. Ftalosiyanin 4 yakın kızıl ötesi bölgesinde absorpsiyon ve ışıma yapmaktadır. Yapılan ölçümler sonucunda ftalosiyanin 4'ün absorpsiyon değerinin 695 nm, emisyon değerinin de 710 nm olduğu görülmüştür. Karanlık sitotoksisite ve fototoksisite saptamaları 24 saat süreyle ftalosiyanin 4 ile inkübe edilen SKOV-3 hücrelerinde belirlenmiştir. Ftalosiyanin 4'e ait karanlık sitotoksisite ve FDT ile aktivasyonu sonrası elde edilen fototoksisite sonucu hücre canlılık oranlarına ilişkin bulgular Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5'de verilmiştir. Buna göre SKOV-3 hücreleri 24 saat süre ile ftalosiyanin 4 ile inkübe edildiğinde 100 µM'a kadar toksisite gözlenmemiştir. Öte yandan, ftalosiyanin 4'ün ışıkla aktivasyonu sonucu konsantrasyonla doğru orantılı olarak fototoksisitesinde artış olduğu görülmüştür. Ftalosiyanin 4'ün IC50 değeri 79 µM olarak belirlenmiştir.

Tartışma

Ftalosiyanin 3'ün hidrolizi sonucu elde edilen özgün ftalosiyanin 4'ün yapısına eklenen dört tane karboksilik asit grubu sayesinde sudaki çözünürlüğünün ftalosiyanin 3'e kıyasla çok daha fazla arttığı görülmüştür. Fotosensitizerlerin hidrofobik yapıları, uzun süren ve her zaman başarı ile sonuçlanmayan formülasyon çalışmaları dikkate alındığında, fotosensitizerin sudaki çözünürlüğünün yüksek olması



Şekil 4. Ftalosiyanin 4'ün SKOV-3 hücre hattında karanlık toksisitesi.



Şekil 5. Ftalosiyanin 4'ün SKOV-3 hücre hattında fototoksisitesi.

hem *in vitro* hem de *in vivo* deneylerde büyük avantaj sağlamaktadır. Yapıya kazandırılan karboksilik asitlerin bir dezavantajı, moleküller arası oluşan hidrojen bağları sonucu konsantrasyona bağlı olarak agrigasyona sebep olmalarıdır. Agrigasyon sonucu, fotosensitizerin FDT aktivitesi büyük oranda düşmektedir. Agrigasyon, ftalosiyaninlerde maviye kayan absorpsiyon ve/veya absorpsiyon pikinin genişlemesi veya omuz pikinin oluşması ile tayin edilir. Ftalosiyanin 4 için, *in vitro* çalışmalarda kullanılan 100 µM'a kadar olan konsantrasyon aralığında böyle bir durumla karşılaşılmamıştır. Ftalosiyanin 4'ün yüksek çözünürlüğü ve uzun dalga boyundaki absorpsiyonu hem fotosensitizerin biyolojik sistemde istenilen dokuya transferi hem de fotosensitizerin absorpsiyonuna bağlı olarak kullanılan ışığın dokunun derinine nüfuz etmesini sağladığından FDT açısından önem ve avantaj teşkil etmektedir. In vitro FDT testleri için SKOV-3 hücre hattı seçilmiştir. SKOV-3 hücre hattı tümör nekroz faktörüne, cis-platin ve doxorubucin gibi klinikte sıklıkla kullanılan kemoterapi ilaçlarına direnç göstermekte olup metastaz yapan over kanserlerinde çoğunlukla görülmektedir. Ftalosiyanin 4'ün karanlık toksisite testleri sonucunda, 100 µM konsantrasyonda dahi SKOV-3 hücre hattında toksik etkisinin olmayıp, 5J şiddetinde ışıkla aktive edildiğinde aynı hücre hattında yüksek oranda toksisite sonucu hücre ölümüne sebep olduğu görülmüştür. IC50 değeri 79 µM olarak belirlenen ftalosiyanin 4'ün IC50 değerini biraz daha düşük konsantrasyona çekmenin mümkün olacağını ve bunun çalışmanın ileri safhalara taşınmasında da avantaj sağlayacağını düşünmekteyiz. Işık şiddetini arttırarak ya da ftalosiyanin 4'ü misel veya liposomdan oluşan ilaç taşıma sistemlerine entegre edip hücre membranından geçişini arttırarak FDT etkisini arttırmak mümkün olabilir. Böyle bir durumda, in vivo sistemde kullanılması gereken fotosensitizer miktarı azalacağından, hem olası sistematik toksisitenin önlenmesi hem de maliyetin düşürülmesi uygulanacak tedavi ve hasta için avantaj sağlayacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept: S.S.E., Dizayn: S.S.E., Veri Toplama veya İşleme: S.S.E., R.E.P., S.V.A., U.S., Analiz veya Yorumlama: S.S.E., Literatür Arama: R.E.P., S.V.A., U.S., Yazan: S.S.E., S.V.A.

Teşekkür

Yazarlar, İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesi Dekanlığı'na maddi desteklerinden ötürü teşekkür eder. Ayrıca, Orhan Çakan ve Dr. Cüneyd Parlayan'a HPLC destekleri, İhsan Yozgat'a MALDI destekleri için teşekkür etmektedirler.

Kaynaklar

1. Mir Y, Elrington SA, Hasan T. A new nanoconstruct for epidermal growth factor receptor-targeted photo-immunotherapy of ovarian cancer. Nanomedicine 2013;9:1114–22.
2. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. Phys Med Biol 2008;53:R61–109.
3. Huang Z. A review of progress in clinical photodynamic therapy. Technol Cancer Res Treat 2005;4:283–93.
4. Yano S, Hirohara S, Obata M, Hagiya Y, Ogura SI, Ikeda A, et al. Current states and future views in photodynamic therapy. Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews 2011;12:46–7.
5. Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. Nat Rev Cancer 2006;6:535–45.
6. Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. Photochem Photobiol 1991;53:549–53.
7. Hahn SM, Putt ME, Metz J, Shin DB, Rickter E, Menon C, et al. Photofrin uptake in the tumor and normal tissues of patients receiving intraperitoneal photodynamic therapy. Clin Cancer Res 2006;12:5464–70.
8. DeLaney TF, Smith PD, Thomas GF, Tochner ZA, Sindelar WF, Pass HI, et al. A light-diffusing device for intraoperative photodynamic therapy in the peritoneal or pleural cavity. J Clin Laser Med Surg 1991;9:361–6.
9. Hendren SK, Hahn SM, Spitz FR, Bauer TW, Rubin SC, Zhu T, et al. Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. Ann Surg Oncol 2001;8:65–71.
10. Wierrani F, Fiedler D, Grin W, Henry M, Dienes E, Gharehbaghi K, et al. Clinical effect of meso-tetrahydroxyphenylchlorine based photodynamic therapy in recurrent carcinoma of the ovary: preliminary results. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:376–8.
11. Goff BA, Blake J, Bamberg MP, Hasan T. Treatment of ovarian cancer with photodynamic therapy and immunoconjugates in a murine ovarian cancer model. Br J Cancer 1996;74:1194–8.
12. Denizot F, Lang R. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. J Immunol Methods 1986;89:271–7.