



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

**NANOTEKNOLOJİ  
ANABİLİM DALI**

**AZABODİPY VE İNDİRGENMİŞ GRAFEN OKSİT TABANLI  
YENİ BİR NANOTERANOSTİK:  
TASARIM VE SENTEZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
CANER SOYLUKAN**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Fatih ALGI**

**AKSARAY, 2020**

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 182358001 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Caner SOYLUKAN tarafından hazırlanan "AZABODİPY VE İNDİRGENMİŞ GRAFEN OKSİT TABANLI YENİ BİR NANOTERANOSTİK: TASARIM VE SENTEZ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Nanoteknoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman: Prof. Dr. Fatih ALGI**

Aksaray Üniversitesi

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

**Üye: Prof. Dr. Engin DELİGÖZ**

Aksaray Üniversitesi

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

**Üye: Prof. Dr. Zeynel SEFEROĞLU**

Gazi Üniversitesi

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

Tez Savunma Tarihi: 13/01/2020

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

.....

Doç.Dr. Mehmet Ali HİNİS  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduđum bu çalıřmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı dűşecek bir yol ve yardıma bařvurmaksızın yazdıđımı, yararlandıđım eserlerin kaynakçada gűsterilenlerden oluřtuđunu, çalıřmamda kullandıđım verilerin orijinalliđini ve her tűrlű intihalden uzak olduđunu beyan ederim.

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

Cađer SOYLUKAN



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince çalışma konusunun seçiminde ve çalışmanın sonuçlanmasında beni yönlendiren, motive eden, bilgilerini ve tecrübelerini esirgemeyen çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Fatih ALGI'ya, gerek tez çalışmamda gerekse diğer laboratuvar çalışmalarımda beni bilgilendiren ve tecrüberinden mahrum bırakmayan Doç.Dr. Melek PAMUK ALGI'ya , laboratuvar çalışmalarımda yardımcı olan Memduh BİLMEZ BiyoNonanoTek Araştırma Laboratuvarı grup arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi tez çalışmamda da desteğini esirgemeyen sevgili eşim Hatice Esmâ SOYLUKAN'a, her zaman maddi ve manevi olarak yanımda olan, annem Rabia SOYLUKAN ve babam Hilmi SOYLUKAN'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Sağlanan finansal destek için Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü (BOREN)' ne teşekkür ederim. Ayrıca bazı aletli analizlerin yapılması için imkan sağladıklarından dolayı BOREN'e teşekkür ederim.

Caner SOYLUKAN

AKSARAY, 2020

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.1 Fotodinamik Terapi (FDT).....	3
1.1.1 Fotodinamik terapinin tarihsel gelişimi .....	4
1.1.2 Fotodinamik terapide kullanılan klinik ajanlar .....	6
1.1.3 AzaBODIPY .....	10
1.2 Fototermal Terapi (FTT) .....	11
1.2.1 Grafen ve grafen oksitin özellikleri .....	13
1.2.2 İndirgenmiş grafen oksit ve özellikleri .....	22
<b>2. KAYNAK ÖZETLERİ</b> .....	26
2.1 Azabodipy ile İlgili Yapılan Çalışmalar.....	26
2.2 Grafen Oksit ve Türevleri ile Yapılan Çalışmalar.....	31
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	34
3.1 Materyal.....	34
3.2 (4-(prop-2-in-1-ilokzi)fenil)etan-1-on (18) Sentezi .....	34
3.3 (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-(prop-2-yn-1-ilokzi)fenil )prop-2-en-1-on (20) Sentezi.....	35
3.4 3-(4-bromofenil)-4-nitro-1-(4-(prop-2-in-1-ilokzi)fenil)butan-1-on (21) Sentezi .....	35
3.5 AzaBODIPY 22 Sentezi .....	36
3.6 2-(2-(2-(2-azidoetoksi)etoksi)etoksi)etan-1-ol (24) Sentezi.....	36
3.7 Grafen Oksit (27) Sentezi.....	38
3.8 Nano İndirgenmiş Grafen Oksit (NrGO, 28) Sentezi.....	39
3.9 TEG@NrGO (29) Sentezi .....	39
3.10 AzaBODIPY@NrGO (1) Hedef Bileşik Sentezi .....	40
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA</b> .....	41
4.1 Hedeflenen Nano Malzemenin Sentezi .....	41
4.2 Fotofiziksel Özellikler .....	67
4.3 Hedeflenen Nano Malzemenin FDT Testleri .....	70
4.4 Hedeflenen Nano Malzemenin FTT Testleri.....	74
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	78
<b>KAYNAKLAR</b> .....	80
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	88

## YÜKSEK LİSANS TEZİ

### AZABODIPY VE NANO GRAFEN OKSİT TABANLI YENİ BİR NANOTERANOSTİK: TASARIM VE SENTEZ

Caner SOYLUKAN

Aksaray Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Nanoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatih ALGI

#### ÖZET

Kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan ve klinik görünümü, tedavisi ve yaklaşımı birbirinden farklı olan bir hastalık grubudur. Kanser tedavi yöntemleri; cerrahi, kemoterapi ve radyoterapidir. Son yıllarda geliştirilmiş tedavi yaklaşımları olan fotodinamik terapi ve fototermal terapi oldukça dikkat çekmektedir. Fotodinamik terapi kanserli veya kötü huylu olmayan bazı hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemi, hastalıklı hücreleri seçici ve etkili bir şekilde yok eden bir fotoduyarlaştırıcı ve ona uygun bir ışık kaynağının, tercihen yakın kızıl ötesi bölgede (650-800 nm), kullanılması ile gerçekleştirilir. Son yıllarda geliştirilmiş bir çok fotoduyarlaştırıcı olmasına rağmen, klinik uygulamalar için onaylanmış terapi ajanı sayısı oldukça azdır. Fototermal Terapi (FTT), soğurulan yakın kızıl ötesi (NIR) ışığın ısı enerjisine dönüşmesi esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. FTT son dönemde oldukça ilgi çekmektedir.

Bu tezde indirgenmiş grafen oksitle kombine edilmiş AzaBODIPY temelli yeni bir nanoteranostik ajanın, **AzaBODIPY@NrGO**, sentezi ve karakterizasyonu yapılmıştır. Bu yeni malzemenin fotodinamik terapi ve fototermal terapi yapabileceği *in vitro* deneylerle gösterilmiş olup kanser tedavisinde umut vaat ettiği ortaya konmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** AzaBODIPY, Grafen Oksit, Fotodinamik Terapi, Fototermal Terapi, Fototerapi, Kanser, Teranostik, Nanoteranostik, Nanoteknoloji.

Ocak, 2020; 88 Sayfa

**M.Sc. THESIS**

**A NEW NANOTHERANOSTIC BASED ON AZABODIPY AND NANO  
GRAPHENE OXIDE: DESIGN AND SYNTHESIS**

**Caner SOYLUKAN**

**Aksaray University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Nanotechnology**

**Supervisor: Prof. Dr. Fatih ALGI**

**ABSTRACT**

Cancer is a group of diseases caused by uncontrolled proliferation of cells and its clinical appearance, diagnosis and treatment approaches are completely different processes. Current cancer treatments are surgery, chemotherapy and radiotherapy. In recent years, photodynamic and photothermal therapies have been very promising as new treatment modalities. Photodynamic therapy is widely used in the treatment of some non-cancerous or malignant diseases. This method of treatment is carried out by the use of a photosensitizer that selectively and effectively destroys diseased cells in the presence of a suitable light source, preferably in the near infrared region (650-800 nm). Although there have been many photosensitizers developed in recent years, a limited number of clinically approved therapeutic agents for real applications exists. Photothermal Therapy (FTT) is a treatment based on the conversion of absorbed near infrared (NIR) light into heat energy. FTT has also become very popular recently.

In this thesis, synthesis and characterization of Aza BODIPY and reduced graphene oxide (rGO) based nanoteranostatic agent, namely **AzaBODIPY@NrGO**, were described. In vitro experiments have shown that this new nanomaterial can be used in both photodynamic therapy and photothermal therapy. It has been shown that **AzaBODIPY@NrGO** is a promising agent in the treatment of cancer.

**Keywords:** Aza-BODIPY, Graphene Oxide, Photodynamic Therapy, Photothermal Therapy, Phototherapy, Cancer, Teranostic, Nanoteranostic, Nanotechnology.

**January, 2020; 88 page**

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Fotodinamik terapi uygulanan bir operasyon .....	3
Şekil 1.2. FDT'nin Jablonski diagramı üzerinde şematik gösterimi .....	4
Şekil 1.3. F.Meyer-Betz hematoporfirinin deneyinin etkileri. a) deney öncesi, b) deney sonrası ilaç etkileri.....	5
Şekil 1.4. Hematoporfirin (Sodyum Porfimer) .....	6
Şekil 1.5. 5-Aminolevulinik Asit(Levulan®)-Protoporfirin IX.....	7
Şekil 1.6. Temoporfin (Foscan®) .....	8
Şekil 1.7. Vertepofrin (Visudyne®).....	8
Şekil 1.8. Klorin e6-polivinilpirrolidon (Photolon®) ve talaporfin (Laserphyrin®).....	9
Şekil 1.9. a. Azadipirometen, b. AzaBODIPY Bileşiği .....	10
Şekil 1.10. FTT etki mekanizmasının deney hayvanı üzerinde gösterimi.....	12
Şekil 1.11. EPR etkisi şematik gösterimi.....	13
Şekil 1.12. Karbon elementinin allotropları.....	14
Şekil 1.13. Grafenin mekanik ve kimyasal özellikleri.....	15
Şekil 1.14. Grafitten grafen oksit sentez basamakları.....	16
Şekil 1.15. Grafitten grafit oksit eldesi için kullanılan yöntemler .....	17
Şekil 1.16. Klorat veya permanganat ile grafit oksidasyon yöntemleri.....	19
Şekil 1.17. Grafen oksit yapısı.....	20
Şekil 1.18. Grafit oksit ve NaOH-Grafit oksit FTIR spektrumları .....	21
Şekil 1.19. Grafit oksit UV-Vis spektrumu .....	21
Şekil 1.20. Grafit oksit indirgeme yöntemleri .....	22
Şekil 1.21. Grafitten indirgenmiş grafen oksit eldesi .....	23
Şekil 1.22. Mikrodalga ısıtma ile indirgenmiş grafen oksit eldesi .....	25
Şekil 2.1. AzaBODIPY bileşiğinin (2a) protonlanma mekanizması .....	26
Şekil 2.2. AzaBODIPY temelli fotoduyarlaştırıcı molekül .....	27
Şekil 2.3. 2-pridon ile fonksiyonellendirilmiş AzaBODIPY .....	27
Şekil 2.4. Fonksiyonellendirilmiş AzaBODIPY monomeri .....	28
Şekil 2.5. Ağır atom içeren bir dizi AzaBODIPY .....	29
Şekil 2.6. pH duyarlı AzaBODIPY .....	29
Şekil 2.7. pH duyarlı AzaBODIPY .....	30
Şekil 2.8. Kendi oksijenini üreten AzaBODIPY .....	30
Şekil 2.9. Fototerapi yapabilen bir AzaBODIPY .....	31
Şekil 2.10. Klorin e6 ile fonksiyonellendirilmiş grafen oksit.....	31
Şekil 2.11. PEG ile fonksiyonellendirilmiş indirgenmiş grafen oksit .....	32
Şekil 2.12. pH duyarlı siyanin ile konjüge edilmiş grafen oksit.....	32
Şekil 2.13. pH duyarlı ICG ile konjüge edilmiş indirgenmiş grafen oksit .....	33
Şekil 2.14. Metilen mavisi ile dekore edilmiş nano grafen oksit.....	33
Şekil 3.1. Bileşik 18 sentezi.....	34
Şekil 3.2. Bileşik 20 sentezi.....	35
Şekil 3.3. Bileşik 21 sentezi.....	35
Şekil 3.4. Bileşik 22 sentezi.....	36
Şekil 3.5. Bileşik 24 sentezi.....	37
Şekil 3.6. Bileşik 27 sentezi.....	38
Şekil 3.7. Bileşik 28 sentezi.....	39
Şekil 3.8. Bileşik 29 sentezi.....	39
Şekil 3.9. AzaBODIPY@NrGO (1) Hedef Bileşik Sentezi.....	40
Şekil 4.1. Bileşiğin (18) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	42
Şekil 4.2. Bileşiğin (18) LC-MS-MS kütle spektrumu.....	43

Şekil 4.3. Bileşiğin (20) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	44
Şekil 4.4. Bileşiğin (20) LC-MS kütle spektrumu. ....	44
Şekil 4.5. Bileşiğin (21) <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	45
Şekil 4.6. Bileşin (21) <sup>13</sup> C NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	46
Şekil 4.7. Bileşiğin (21) LC-MS kütle spektrumu. ....	46
Şekil 4.8. AzaBODIPY (22) için <sup>1</sup> H NMR spektrumu (DMF-d <sub>7</sub> ). ....	47
Şekil 4.9. AzaBODIPY (22) için <sup>13</sup> C NMR spektrumu (DMF-d <sub>7</sub> ).....	48
Şekil 4.10. AzaBODIPY (22) için <sup>19</sup> F NMR spektrumu (DMF-d <sub>7</sub> ). ....	48
Şekil 4.11. AzaBODIPY (22) için <sup>11</sup> B NMR spektrumu (DMF-d <sub>7</sub> ).....	49
Şekil 4.12. AzaBODIPY (22) için MALDI-TOF kütle Spektrumu.....	49
Şekil 4.13. Bileşik 24'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu (CDCl <sub>3</sub> ).....	50
Şekil 4.14. Bileşik 24'ün LC-MS kütle spektrumu. ....	51
Şekil 4.15. Bileşik 24'ün FTIR spektrumu. ....	51
Şekil 4.16. Bileşik 27'nin FTIR spektrumu.....	53
Şekil 4.17. Bileşik 28'in FTIR spektrumu.....	54
Şekil 4.18. Bileşik 27 (1mg / 1mg, sol) ve 29 (1mg / 1mg, sağ) çözünürlükleri.....	55
Şekil 4.19. Bileşik (29) için FTIR spektrumu.....	55
Şekil 4.20. Bileşik 27' nin SEM-EDS sonucu.....	56
Şekil 4.21. Bileşik 28'nin SEM-EDS sonucu.....	57
Şekil 4.23. GO için SEM görüntüleri a) 15000X büyütme, b) 40000X büyütme.....	58
Şekil 4.24. NrGO için SEM görüntüleri a) 15000X büyütme, b) 40000X büyütme.....	59
Şekil 4.25. AzaBODIPY@NrGO için SEM görüntüleri a) 15000X büyütme, b) 40000x büyütme.....	60
Şekil 4.26. GO için TEM görüntüsü.....	61
Şekil 4.27. NrGO için TEM görüntüsü.....	62
Şekil 4.28. AzaBODIPY@NrGO 1 için TEM görüntüsü.....	63
Şekil 4.29. NrGO için zeta potansiyeli. ....	64
Şekil 4.30. AzaBODIPY@NrGO 1 için zeta potansiyeli. ....	65
Şekil 4.31. NrGO'nun boyut analizi. ....	66
Şekil 4.32. AzaBODIPY@NrGO 1 için boyut analizi. ....	67
Şekil 4.33. AzaBODIPY 22 (3.1x10 <sup>-3</sup> M) soğurma spektrumu (% 1 CrEL içeren 0,01 M PBS, λ <sub>max</sub> = 695 nm).....	68
Şekil 4.34. AzaBODIPY 22 (3.1x10 <sup>-3</sup> M) emisyon spektrumu (% 1 CrEL içeren 0,01 M PBS, λ <sub>exc</sub> = 690 nm).....	68
Şekil 4.35. AzaBODIPY@NrGO 1 (1 µg/ µl) soğurma spektrumu (% 1 CrEL içeren 0,01 M PBS, λ <sub>max</sub> = 695 nm).....	69
Şekil 4.36. Şekil 4.35 AzaBODIPY@NrGO 1 (1 µg/ µl) emisyon spektrumu (% 1 CrEL içeren 0,01 M PBS, λ <sub>exc</sub> = 690 nm). ....	70
Şekil 4.37. DPBF'in (3,1x10 <sup>-5</sup> M), AzaBODIPY 22 (3,1x10 <sup>-6</sup> M, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) varlığında, zamanla soğurma (λ <sub>max</sub> =417 nm) şiddetinin azalma spektrumu (@600-800 nm). ....	71
Şekil 4.38. DPBF'in (3,1x10 <sup>-5</sup> M), AzaBODIPY 22 (3,1x10 <sup>-6</sup> M, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) varlığında, zamanla soğurma (λ <sub>max</sub> =417 nm) şiddetinin azalma grafiği (@600-800 nm). ....	72
Şekil 4.39. DPBF'in (3,1x10 <sup>-5</sup> M), AzaBODIPY@NrGO 1 (7 µg/ml, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) varlığında, zamanla soğurma (λ <sub>max</sub> =417 nm) şiddetinin azalma spektrumu (@600-800 nm).....	73
Şekil 4.40. DPBF'in (3,1x10 <sup>-5</sup> M), AzaBODIPY@NrGO 1 (7 µg/ml, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) varlığında, zamanla soğurma (λ <sub>max</sub> =417 nm) şiddetinin azalma grafiği (@600-800 nm). ....	73

<b>Şekil 4.41.</b> AzaBODIPY 22' nin ( $3,1 \times 10^{-6}$ M, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) 808 nm lazer altında 30 dakika sonundaki termal görüntüsü.....	74
<b>Şekil 4.42.</b> AzaBODIPY 22' nin ( $3,1 \times 10^{-6}$ M, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) 808 nm lazer altında 30 dakika boyunca sıcaklık artışı. ....	75
<b>Şekil 4.43.</b> NrGO 28' in (1 mg/ml, PBS) 808 nm lazer altında 30 dakika sonundaki termal görüntüsü.....	75
<b>Şekil 4.44.</b> NrGO 28' in (1 mg/ml, PBS) 808 nm lazer altında 30 dakika boyunca sıcaklık artışı. ....	76
<b>Şekil 4.45.</b> Hedef nano malzemenin AzaBODIPY@NrGO 1 (7 µg/ml, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) 808 nm lazer altında 30 dakika sonundaki termal görüntüsü. ....	76
<b>Şekil 4.46.</b> Hedef nano malzemenin AzaBODIPY@NrGO 1 (7 µg/ml, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) 808 nm lazer altında 30 dakika boyunca sıcaklık artışı. ....	77



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b><sup>11</sup>B NMR</b>	Bor Çekirdek Magnetik Rezonans Spektroskopisi
<b><sup>13</sup>C NMR</b>	Karbon Çekirdek Magnetik Rezonans Spektroskopisi
<b><sup>19</sup>F NMR</b>	Flor Çekirdek Magnetik Rezonans Spektroskopisi
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	Hidrojen Çekirdek Magnetik Rezonans Spektroskopisi
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	Singlet oksijen
<b>DNA</b>	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DPBF</b>	1,3-Difenilizobenzofuran
<b>EPR</b>	Arttırılmış Geçiş ve Alıkonma
<b>FD</b>	Fotoduyarlaştırıcı
<b>FDT</b>	Fotodinamik Terapi
<b>FTIR</b>	Fourier Dönüşümlü Kırmızı Ötesi Spektrofotometresi
<b>FTT</b>	Fotothermal Terapi
<b>GO</b>	Grafen Oksit
<b>Gr</b>	Grafen
<b>Gt</b>	Grafit
<b>GtO</b>	Grafit Oksit
<b>HpD</b>	Hematoporfirin
<b>IARC</b>	Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu
<b>İTK</b>	İnce Tabaka Kromatografisi
<b>LC MS/MS</b>	Sıvı Kromatografisi-Kütle-Kütle Spektrometresi
<b>NrGO</b>	Nano İndirgenmiş Grafen Oksit
<b>PBS</b>	Fosfat Tampon Çözeltesi
<b>rGO</b>	İndirgenmiş Grafen Oksit
<b>ROT</b>	Reaktif Oksijen Türleri
<b>SEM</b>	Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi
<b>TEM</b>	Geçirimli Elektron Mikroskobu Analizi
<b>UV-VIS</b>	Morötesi ve Görünür Işık Soğurma Spektroskopisi
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>°C</b>	Santigrat
<b>λ<sub>max</sub></b>	Maksimum soğurma dalga boyu
<b>λ<sub>exc</sub></b>	Uyarma dalga boyu
<b>Å</b>	Angstrom
<b>1D</b>	Bir Boyutlu
<b>2D</b>	İki Boyutlu
<b>3D</b>	Üç Boyutlu

## 1. GİRİŞ

Kanser, günümüzde dünya genelinde büyük sorun teşkil eden hastalıkların başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumunun (IARC) 2030 yılı için öngörüsü, kanserin ölüm nedenleri arasında birinci sırada olacağı yönündedir. Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar, kanserin teşhis oranının durmadan artarken kanser nedenli ölüm oranının hemen hemen sabit kaldığını rapor etmektedir (Heath ve Davis, 2008). Kanser, hücrede meydana gelen DNA hasarı sonucunda hücrelerin kontrolsüz ve anormal çoğalması ile karakterize olan bir hastalıktır.

Kanser insan hayatını tehdit eden bir hastalıktır. Bu hastalıkla savaşmada hiç şüphesiz teşhis ve tedavi büyük önem arz etmektedir. Kanser teşhis ve tedavisi üzerine bilimsel çalışmalar hız kesmeden devam etmektedir. Kanser bilinen teşhis ve tedavi yöntemleri yetersiz kalabilmekle birlikte bazı dezavantajları da bünyesinde barındırmaktadır. Son yıllarda Nanoteknoloji ve Biyoteknoloji, çeşitli fonksiyonel moleküller ve nano yapılar ile kanser teşhis ve tedavisi üzerine bir çok yenilikçi yaklaşım getirmiştir. İlaçla yapılan tedavide ilacın tümörlü dokuya ulaşması için yüksek dozda ilaç verilmesi gerekmektedir çünkü ilaç tümörlü dokuya varıncaya kadar vücuttan atılmaya başlamaktadır. Ayrıca ilaçlar yalnızca kanserli hücrelere değil normal sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir. Bu problemleri çözebilmek için hem tedavi amaçlı ilaçları taşıyabilen, hem hücrelere etkili bir biçimde ulaşabilen ve hem de bu süreçlerde görüntüleme imkânı sağlayabilen sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda birden fazla fonksiyonu bir arada bulundurabilen “Teranostik” sistemler sayesinde tedavide başarı oranı büyük oranda artabilir (Ding ve Wu, 2012). Teranostik terimi, çeşitli hastalıklar için tanı ve tedavinin tek bir platformda bir araya getirilmesini ifade eder. Tanı ve tedavinin tek bir platformda birleştirilmesi sayesinde önce her bir tümördeki hücresel fenotipler karakterize edilip ardından hedefe yönelik tedavi uygulanabilir. Bu şekilde, genel tedaviler yerine kişiselleştirilmiş tedaviler uygulanarak tedavilerin etkinliği artırılabilir.

Günümüzde kanser tedavisinde ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi olmak üzere üç temel tedavi yöntemi uygulanmaktadır. 1960’ların başında şekillenmeye başlayan Fotodinamik Terapi (FDT), ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemlerine alternatif olarak geliştirilmiştir. FDT, yan etkileri diğer yöntemlere göre

daha az olan bir kanser tedavi yöntemidir. FDT’de prensip, belirli bir dalga boyundaki ışığa duyarlı malzemelerin (fotoduyarlaştırıcı-FD) tümörlü dokuda birikmesi ve fotoduyarlaştırıcının uygun dalga boyundaki ışık ile uyarılarak tümörü yok etmesi ilkesine dayanmaktadır. Işıkla uyarılan fotoduyarlaştırıcı bir dizi tepkime neticesinde toksik reaktif oksijen türlerini açığa çıkarır. Reaktif oksijen türleri çevre dokulardan ziyade biriktiği bölgedeki yağ, protein ve nükleik asitler gibi birçok biyolojik molekülle etkileşip apoptoz ve/veya nekroz yoluyla kanser hücrelerinin ölümüne neden olur. Kullanılan ışığa duyarlı maddenin toksisite oluşturmadan seçici olarak tümör dokusunda birikmesi, ışığın sadece tümör bölgesine uygulanması ile normal doku hasarının engellenmesi, istenilen sonuç elde edilene kadar tekrarlanabilir olması ve düşük maliyeti, FDT’ye geleneksel onkoterapi yöntemlerine göreceli bir avantaj sağlamaktadır (Juzeniene ve Moan, 2007).

Fototermal terapi (FTT) ise dokularda ışık enerjisinin ısıya dönüşmesi esasına dayanır. Bu mekanizma, tedavi esnasında ortamın sıcaklığında artış görülür. Terapi edilen doku dakikalar içerisinde 40 °C üzerinde bir sıcaklığa çıkar. Bu sıcaklık artışı hücre ve dokularda bir takım hasara sebep olmaktadır. Bu hasarlar;

- ✓ Mitokondriyel hasar
- ✓ Proteinlerin denatüre olması
- ✓ Ödem
- ✓ Doku nekrozu

şeklinde gözükür (Welch ve Van Gemert, 2011).

Bu tez çalışması kapsamında tanı, tedavi (teranostik) ve görüntülemeye imkan verecek yeni bir nanomalzemenin (**AzaBODIPY@NrGO**) sentezi ve karakterizasyonu yapılmıştır. Laboratuvarımızda geliştirip detaylı olarak karakterize etmiş olduğumuz teranostik ajanın FDT aktivitesi ve FTT özelliklerinin *invitro* incelenmesi ile elde edilen sonuçlar, bu nano malzemenin teranostik olarak sınıflandırabileceğini göstermektedir. Ayrıca geliştirilen bu nano malzeme AzaBODIPY ve nano indirgenmiş grafen oksit (NrGO) yapılarını bünyesinde bulunduran ilk teranostik ajandır.

## 1.1 Fotodinamik Terapi (FDT)

Fotodinamik Terapi (FDT), ışığa duyarlı ilacın (fotoduyarlaştırıcı) hastaya verilmesi ve bu ilacın tümörlü dokuda birikmesinin ardından, uygun dalga boyundaki ışık ile uyarılarak tümörün yok edilmesi prensibine dayanır (Şekil 1.1) (URL-1). Işığa-duyarlı bu ilaçların normal dokuya kıyasla tümörlü dokuda birikme ve muhafaza edilebilme eğilimleri daha fazla olmalıdır (Dolmans vd., 2003).

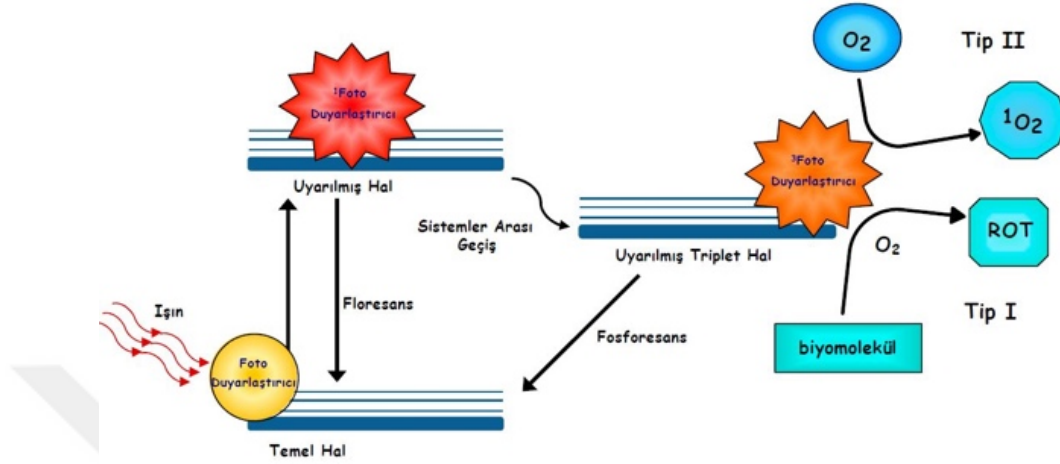


Şekil 1.1. Fotodinamik terapi uygulanan bir operasyon

Kanserli bölgelere uygulanacak olan fotoduyarlaştırıcı, kullanılacak ışık kaynağı ve fotoduyarlaştırıcının uygulama şekline göre değişmektedir. Bazı tedavi yöntemlerinde doğrudan derideki kanserli dokuya enjekte edilirken bazılarında damardan uygulanır. Ayrıca tedavinin etkinliği de fotoduyarlaştırıcıya, ışık kaynağına ve tedavi yöntemine göre değişiklik gösterir (Allison vd., 2008). FDT, kanserli dokuları besleyen kan damarları tahrip etmesi ve bağışıklık sistemini uyarabilmesi bakımından oldukça önemli bir tedavi yöntemidir.

FDT'nin etki mekanizmasını kısaca açıklarsak; Temel haldeki fotoduyarlaştırıcının, belirli dalga boyundaki ışıkla uyarılarak yüksek enerjideki triplet haline aktive olur. Daha uzun yarılanma ömrü olan bu triplet hali, aktive olmuş fotoduyarlaştırıcının çevre moleküllerle etkileşmesini sağlar. Fotoduyarlaştırıcının etkileşimi için tip I ve

tip II reaksiyonlar olmak üzere iki farklı yolak söz konusudur (Şekil 1.2) (Foote, 1991; Sharman vd., 1999).



Şekil 1.2. FDT'nin Jablonski diagramı üzerindeki şematik gösterimi

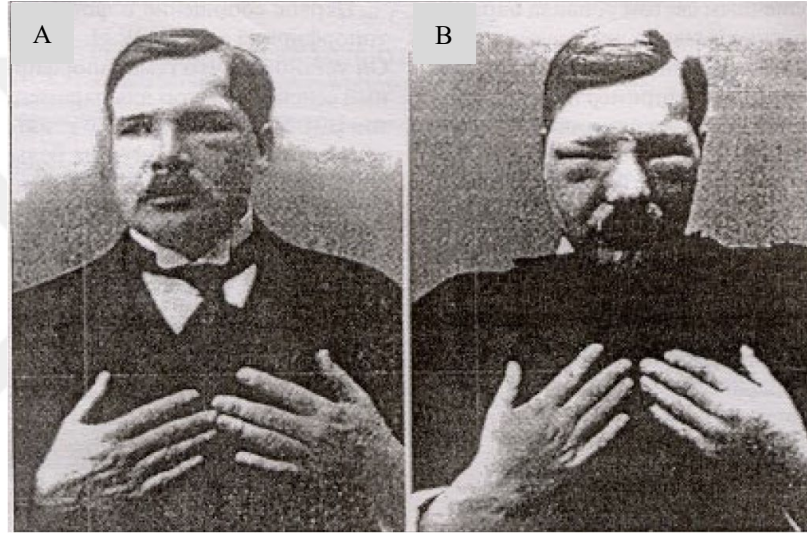
Tip I reaksiyonları ROT (Reaktif Oksijen Türleri) oluşumuna sebep olan elektron transferi reaksiyonları, Tip II reaksiyonları ise singlet oksijen ( $^1O_2$ ) oluşumuna sebep olan enerji transfer reaksiyonlarıdır (Tegos vd., 2012). Tip I reaksiyonlarında, uyarılmış haldeki fotoduyarlaştırıcı FDT'de etkisini çoğunlukla bir ROT (reaktif oksijen türleri) olan  $^1O_2$  üzerinden, Tip II reaksiyonları ile gösterir. Tip II reaksiyonlarında uyarılmış haldeki fotoduyarlaştırıcı enerjisini doğrudan moleküler oksijene ( $O_2$ ) verir ve  $^1O_2$  oluşmasına neden olur.  $O_2$ 'nin elektronik olarak uyarılmış hali olan  $^1O_2$ , biyomolekülleri oksitleyerek hücre hasarına neden olur (Josefsen ve Boyle, 2008).

### 1.1.1 Fotodinamik terapinin tarihsel gelişimi

20. yüzyılın başlarında Herman von Tappeiner ve Oscar Raab Fotodinamik Terapi'nin temellerinin atıldığı öncü çalışmalar yapmışlardır. Herman von Tappeiner ve Oscar Raab yaptıkları çalışmada ışığa duyarlı ajan olarak akrininin paramesyum kültürü üzerindeki etkisini gözlemlədiler. Bu çalışmaların sonunda uygulanan tedavi protokolünün paramesyum üzerinde toksik bir etki oluşturduğu gözlemlenmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ise bu toksik etkinin oluşabilmesi için ortamda oksijene

ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir. 1904 yılında gözlemlerini ‘Fotodinamik Eylem’ olarak tanımlamışlardır (Agostinis vd., 2004; Allison vd., 2004).

Fotodinamik terapide yaygın olarak kullanılan hematoporfirin (HpD)’nin klinikte ilk uygulaması 1911 yılında W. Hausman tarafından yapılmıştır (Lipson ve Baldes, 1960). 1913 yılında Meyer-Betz 200 mg HpD kendi vücuduna enjekte ettikten sonra 2 ay boyunca güneş ışığına maruz kaldığında fototoksik reaksiyonlar yaşamıştır. (Şekil 1.2) (Meyer-Betz, 1913).



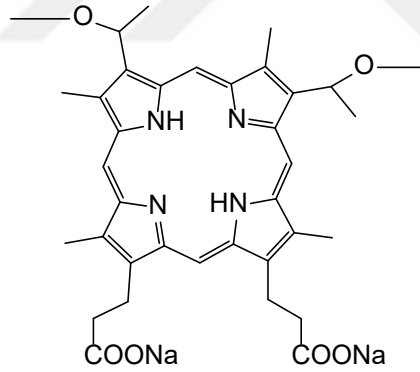
**Şekil 1.3.** F.Meyer-Betz hematoporfirinin deneyinin etkileri. a) deney öncesi, b) deney sonrası ilaç etkileri.

1942 yılında Auler ve Banzer sistemik uygulamadan sonra porfirin floresans ışması ile porfirinlerin sıçanların tümör dokusunda seçiciliğini keşfettiler (Dolmans vd., 2003). 1955 yılında Samuel Schwartz HpD türevini geliştirdi. Lipson ve Baldes floresans ışma ile bileşiğin tümörlü dokuda lokalize olduğunu bildirmiştir (Dolmans vd., 2003). 1966 yılında Lipson ve arkadaşları tarafından Mayo Kliniklerinde meme tümörü dokusunda HpD’nin lokalize olması ile tümörün görünür hale geldiğini göstermişlerdir (Kessel, 1992). 1978 yılında ilk sistematik Fotodinamik terapi çalışma Roswell Park Kanser Enstitüsü’nde (New York, Amerika) Dr. Thomas Dougherty kutanöz ve subkutanöz tümörü olan 113 hastaya HpD verildikten sonra kırmızı ışığa maruz bırakılmış ve 111 hastanın bu tedaviye kısmen veya tam bir yanıt verdiği gözlemlenmiştir. 1993 yılında klinik kullanım için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (Food

and Drug Administration (FDA))’dan onay olan ilk ışığa duyarlı ajan Photofrin® (porfimer sodyum) olmuştur (Usuda vd., 2006).

### 1.1.2 Fotodinamik terapide kullanılan klinik ajanlar

En eski klinik FDT ajanlarından birisi, saflaştırılmış bir hematoporfirin türevi olan porfimer sodyumdur (Photofrin®) (Şekil 1.4). Porfimer sodyum, esterler ve eterler ile bağlanmış oligomerik porfirin ünitelerinin (sekize kadar) bir karışımıdır. Yemek borusu, akciğer ve mesane kanserleri dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Porfimer sodyum 630 nm dalga boyundaki ışık kaynağı ile aktive olmaktadır. Bu dalga boyuna sahip fotonlar birkaç milimetrenin ötesindeki dokulara nüfuz etmez, bu nedenle porfimer sodyum sadece yüzeysel tümörler veya endoskopik / fiber optik tekniklerle ulaşılabilecek doku ve organlar için uygundur. Ayrıca aktive olması için yüksek enerjili ışık kaynağına ihtiyaç duymakta ve bu ışık kaynağı çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Diğer bir dezavantajı ise tedavi uygulandıktan sonra vücuttan geç atıldığı için hastalar haftalar boyunca ışığa karşı duyarlılık göstermektedir (Kamkaew vd., 2013).

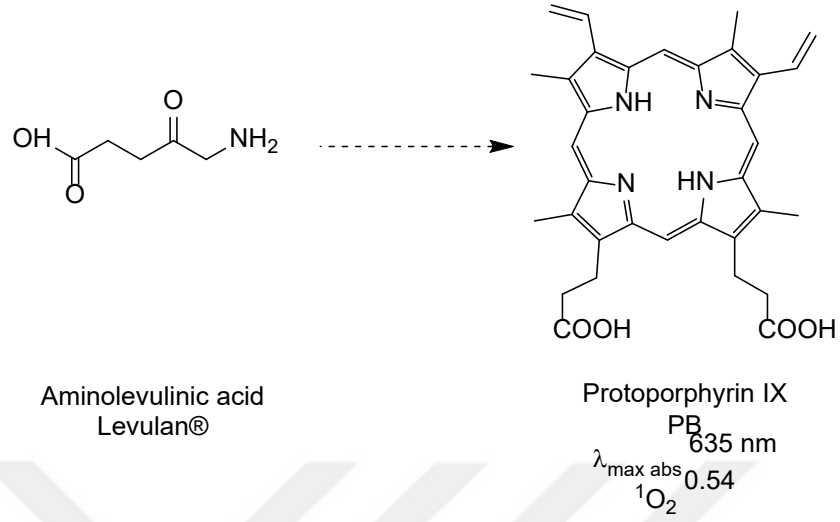


Hematoporphyrin  
(Photofrin®)  
 $\lambda_{\max \text{ abs}} = 630 \text{ nm}$   
 $^1O^2 \text{ 0.28}$

**Şekil 1.4.** Hematoporfirin (Sodyum Porfimer)

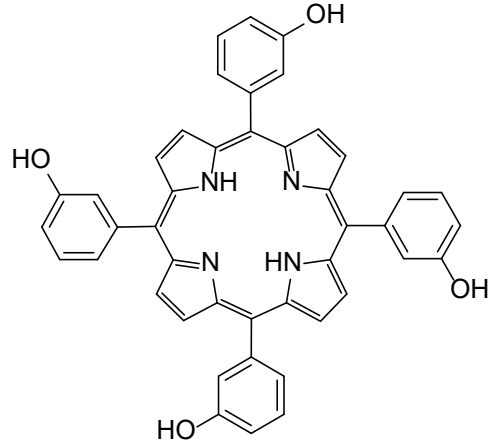
Klinikte kullanılan bir diğer fotoduyarlaştırıcı ise 5-aminolevulinik asit-Levulan® (ALA) (şekil 1.5), bir kromofor değil, protoporfirin IX’in (PpIX) biyosentezi için bir öncü bileşiktir (Kennedy ve Pottier, 1992). Levulan® cilt kanseri tedavisinde etkin olup vücuttan kısa sürede atılabilmektedir. Ancak kısa dalga boyunda aktifleşebildiği

için derin dokularda değil yalnızca yüzeysel dokularda tedaviye imkân sağlar. Bu dezavantajı ile sodyum porfimere benzerlik göstermektedir. (Godal vd., 2006).



**Şekil 1.5.** 5-Aminolevulinik Asit(Levulan®)-Protoporfirin IX

Klinikte kullanılan bir başka FDT ajanı ise protoporfirin IX'e benzer özellikler gösteren klorin temelli temoporfirin (Foscan®)'dir (Şekil 1.6). Protoporfirin IX'den farklı olarak ciltteki foto hassaslığının düşük olması, daha uzun bir dalga boyunda maksimum absorpsiyon göstermesi Foscan®'ı üstün kılmaktadır (Senge ve Brandt, 2011). Ancak Foscan® o kadar hidrofobiktir ki uygulama esnasında çökmeler meydana gelir (Kiesslich vd., 2007).



Temoporfin (Foscan®)

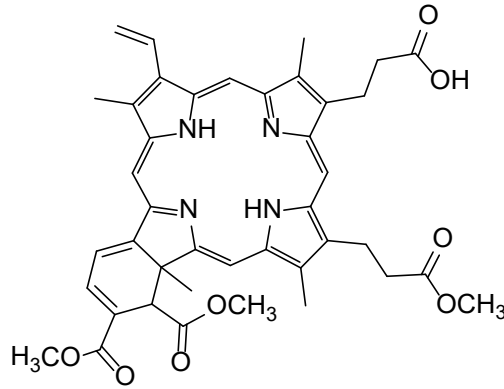
EtOH

$\lambda_{\max \text{ abs}} 650 \text{ nm}$

$^1\text{O}_2 0.30$

**Şekil 1.6.** Temoporfin (Foscan®)

Verteporfin (Şekil 1.7) 690 nm'de ışıkla aktive edilir, vücuttan hızlı bir şekilde temizlenir ve sadece kısa süreli bir ışık hassasiyeti oluşturur. Bu ajan, sulu çözeltide kendi kendine çöker, bu nedenle lipozom formülasyonları ile uygulanır; Bu uygulama şekli, retinanın anormal kan damarı büyümesinin neden olduğu yaşa bağlı maküler dejenerasyonunda kullanılır ve diğer uygulamalarda kısıtlamaya neden olmaktadır (Houle ve Strong, 2002).



Verteporfin (Visudyne®)

PBS/Tx100

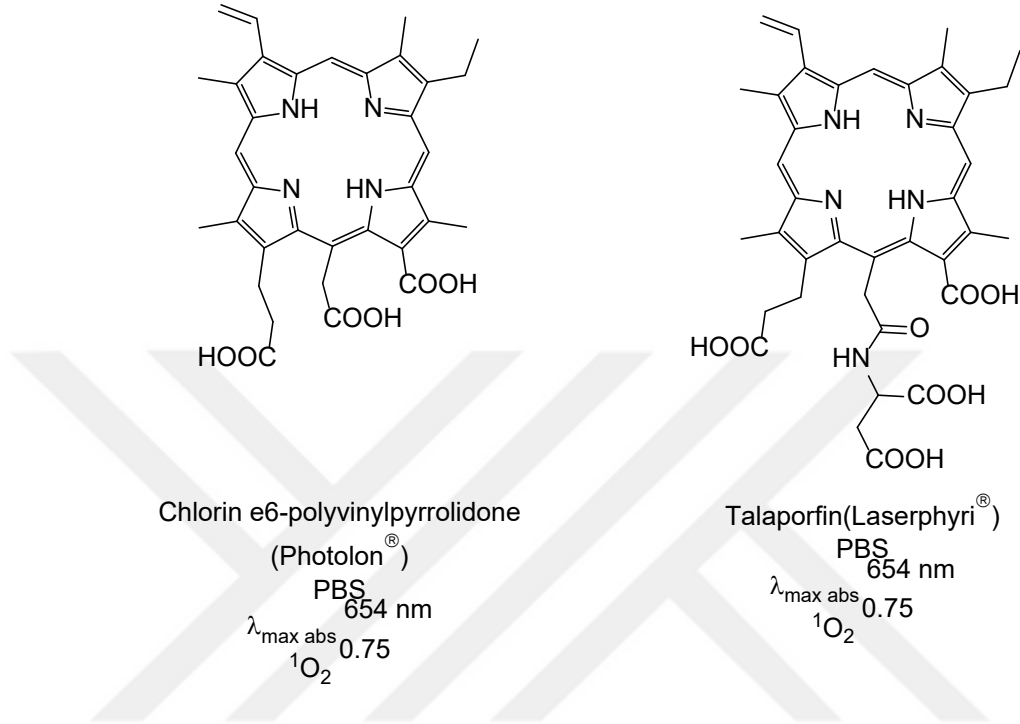
689 nm

$\lambda_{\max \text{ abs}} 0.79$

$^1\text{O}_2$

**Şekil 1.7.** Vertepofrin (Visudyne®)

Diğer iki klorin bazlı fotodinamik terapi klinik ajanı ise, mono-aspartil-L-klorin e6 (talaporfin) ve klorin e6-polivinilpirrolidon'dur (Şekil 1.8). Bu FDT ajanlarının her ikisi de mükemmel singlet oksijen üretirler, ancak FDT verimlerini azaltan yüksek foto-ağarma göstermesi nedeniyle dezavantajlıdır (Hongying vd., 1999).



**Şekil 1.8.** Klorin e6-polivinilpirrolidon (Photolon®) ve talaporfin (Laserphryri®)

Porfirin ve klorin türevi olan bu klinik ajanlar, yapılarının modifiye edilmesi, sentez ve saflaştırma işlemlerinin karmaşık ve zor olması sebebiyle ayrıca dezavantajlar da göz önüne alındığında yeni FDT yapacak ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır.

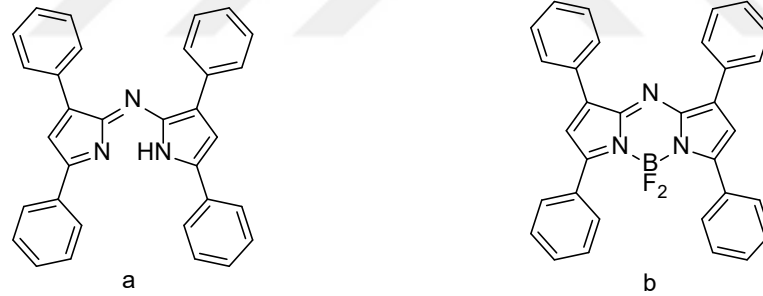
İdeal bir FDT ajanında bulunması gereken özellikler (Garland vd., 2009);

- Karanlıkta düşük toksik etki göstermeli,
- Yan etkilerinin düşük olmalı (ışık hassasiyeti gibi),
- Tümör dokusunda seçici birikim için uygun lipofilik / hidrofilik dengeye sahip olmalı,
- Özellikle ışığın derin doku penetrasyonu için uzun dalga boylarında yüksek etkinlik göstermeli,
- Singlet-triplet arası sistemler arası geçiş etkinliği yüksek olmalıdır.

Ancak bu özelliklerin tümüne sahip ve klinik olarak onaylanmış bir fotoduyarlaştırıcı henüz bilinmemektedir. O nedenle yeni ve etkin fotoduyarlaştırıcılara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu maksatla yapılan araştırmalarda doku ışık geçirgenliğinin yüksek olduğu uzak kırmızı ve/ya yakın kızıl ötesi (NIR) bölgede soğurma yapabilen ftalosiyanın, siyanin, BODIPY türevleri ve AzaBODIPY gibi boyalar ön plana çıkmaktadır. Ancak ftalosiyanın ve siyanin boyalarının; sentez ve saflaştırma işlemlerinin zahmetli ve düşük verimli olması, yüksek karanlık toksisite göstermeleri, düşük soğurma katsayıları, (fizyolojik ve/ya foto) kararlılıklarının düşük olması gibi önemli dezavantajları bulunmaktadır. O nedenle bu tez çalışmasında AzaBODIPY boya ları seçilmiştir.

### 1.1.3 AzaBODIPY

Aza-dipirometen bileşikleri ilk kez 1940'lı yıllarda sentezlenmiştir (Rogers, 1943) (Şekil 1.9-a). AzaBODIPY bileşikleri ise ilk kez 1990'ların başlarında yayınlanmıştır (Allik vd., 1994) (Şekil 1.9-b). 2002 yılında O'Shea ve grubunun AzaBODIPY üzerine yaptığı çalışmalar neticesinde bu boyar maddelere olan ilgi artmıştır.



Şekil 1.9. a). Azadipirometen, b). AzaBODIPY Bileşiği

AzaBODIPY bileşikleri güçlü soğurma özelliğine sahip olup yüksek kuantum verimi ile keskin floresans yapmaya eğilimli moleküllerdir. Buldukları ortamın pH ve polaritesinden çok etkilenmeyen, fizyolojik koşullara karşı oldukça kararlı sayılabilecek yapılardır. Bunun yanı sıra yapılarında yapılacak ufak değişiklikler ile floresans özellikleri kolay bir şekilde değiştirilebilmektedir.

Son zamanlarda, AzaBODIPY bileşikleri kimyasal algılayıcılar alanında aktif florofor olarak işlev görebilmektedir. Bunun dışında yüksek kuantum verimleri, yüksek uyarılma katsayıları ve foto kararlılıklarından da yararlanılarak ışık toplama sistemleri,

enerji transfer kasetleri, boyar malzemeler ile duyarlaştırılmış güneş pilleri gibi alanlarda kullanılabilecek moleküllere aday gösterilebilmektedir.

AzaBODIPY'lerin en önemli özelliği yakın kızıl ötesi (NIR) bölgesinde (700-1100 nm) soğurma yapabilmeleridir. Bu aralıkta soğurma yapabilen boyaların en önemli kullanım alanı görüntüleme sistemleridir. Ancak burada en büyük sorun, soğurma, floresans ve ışık saçılmasının önemli oranda azalması ya da yok olmasıdır. 700-900 nm'de floresans piki, yüksek floresans kuantum verimi, foto kararlılık, düşük toksisite ve biyouyumluluk gibi gerekli bütün koşulları sağlayan NIR boyaları tasarlamak oldukça zordur. Topaklanma, fotoağarma (photobleaching) ve düşük kuantum verimi gibi problemlere NIR boyalarında sıklıkla rastlanır. Buna örnek olarak NIR bölgesinde soğurma yapan siyanin boyaları verilebilir. Siyanin boyaları zayıf foto kararlılığa ve çoğu durumda düşük floresans kuantum verimine sahiptirler. NIR siyanin boyaları için bilinen en iyi kuantum verimi suda 0,28 olarak bildirilmiştir (Zhao ve Carreira, 2006).

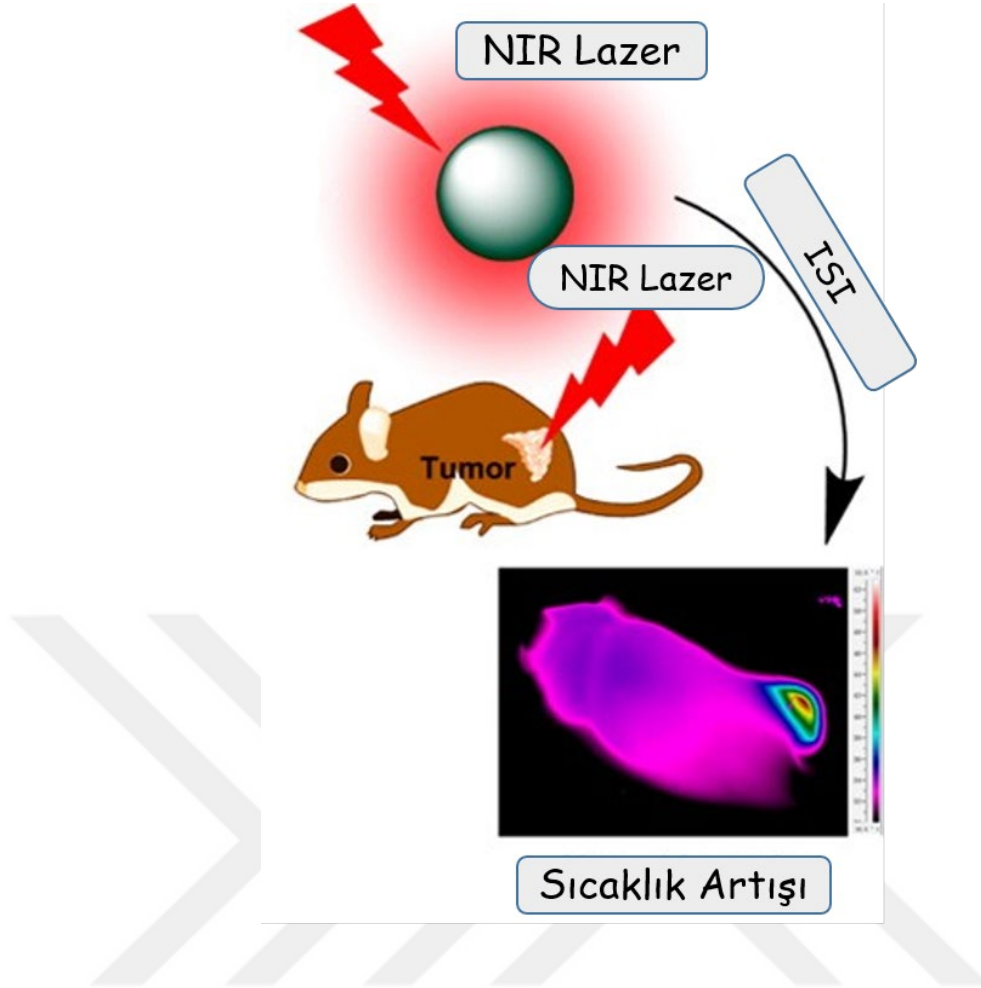
Bu tez çalışmasında AzaBODIPY bileşiklerinin yüksek fotokararlık, yüksek kuantum verimi, yüksek singlet oksijen üretimi, kolay modifiye edilebilme gibi üstün özelliklerinden dolayı fotoduyarlaştırıcı olarak seçilmiştir.

## **1.2 Fototermal Terapi (FTT)**

Fototermal terapi (FTT) dokularda ışık enerjisinin ısıya dönüşmesi esasına dayanır. Kanser dahil bir çok hastalığın tedavisinde ve bakterilerin yok edilmesi amacıyla yapılan akademik çalışmalar bu açıdan dikkat çekmektedir.

Fototermal terapi, fotodinamik terapinin aksine aktiveleşebilmesi için oksijene ihtiyaç duymaz. Ayrıca yakın kızıl ötesi bölgedeki (NIR) ışık kaynağı ile aktive olduğundan sağlıklı hücre ve dokulara zarar vermez ve derin dokulara kadar nüfuz edebilir.

Günümüzde klinikte kullanılan bir fototermal terapi ajanı olmamasına rağmen bu konuda hücre kültürü ve deney hayvanları üzerinde yapılmış bir çok çalışma vardır (Şekil 1.10) (Wang vd., 2015).

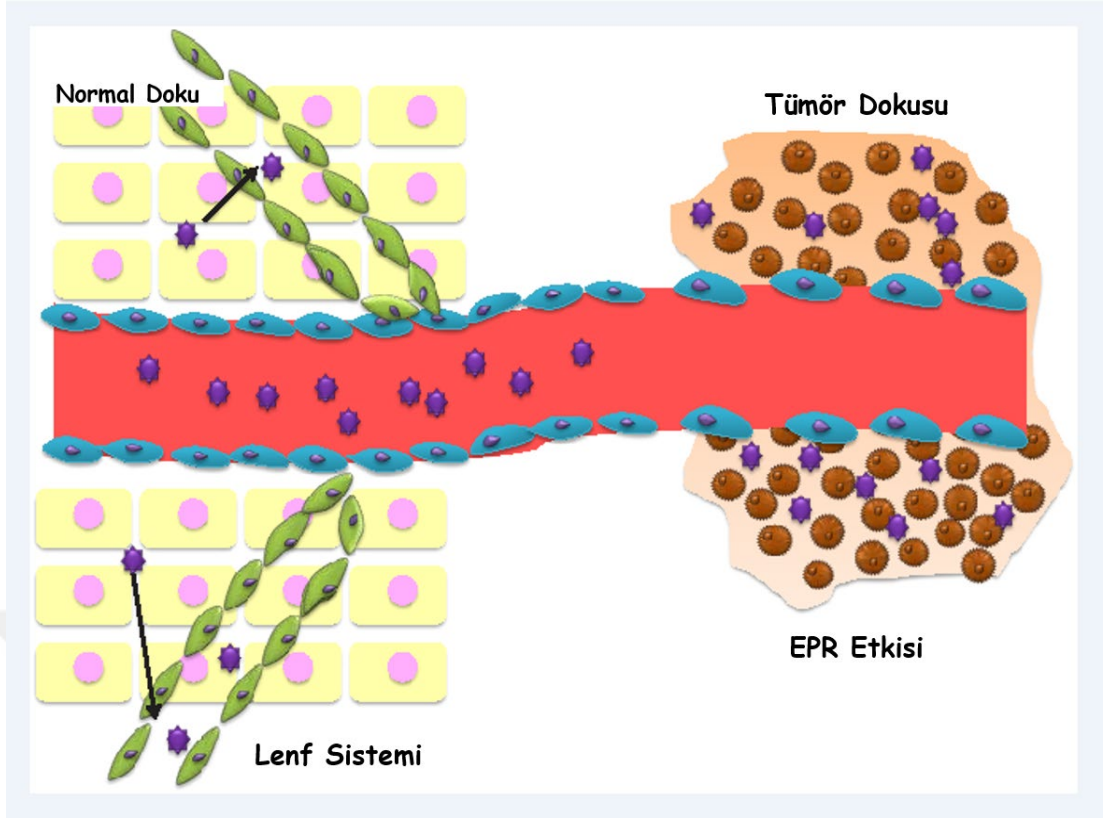


**Şekil 1.10.** FTT etki mekanizmasının deney hayvanı üzerinde gösterimi

Bu çalışmalarda en çok kullanılan fototermal terapi ajanları; (Robinson vd., 2011) ;

- ❖ Metal oksitler
- ❖ Organik boyalar
- ❖ Konjuge polimerler
- ❖ Altın nanomalzemeler
- ❖ Karbon temelli malzemelerdir.

Günümüzde fototermal tedavi için araştırılmakta olan çoğu malzeme nano ölçekte bulunmaktadır. Bunun arkasındaki asıl nedenlerden biri, belirli bir boyut (20-300 nm) aralığındaki parçacıklar ile gözlenen artmış geçirgenlik ve tutunma (EPR) etkisidir (Maeda vd., 2000). EPR etkisi sayesinde bu nano malzemeler yalnızca kanserli hücreler arasına girip bu bölgelerde tutunarak pasif hedefleme sağlanmış olmaktadır (Şekil 1.11) (Yin vd., 2014).



Şekil 1.11. EPR etkisi şematik gösterimi

Son yıllarda fototermal terapi ajanı olarak üzerinde bir çok çalışma yapılan malzemeler arasında karbon temelli malzemeler oldukça önem arz etmektedir. Özellikle karbon temelli malzemeler arasında grafen ailesinin birer üyesi olan grafen oksit (GO) ve indirgenmiş grafen oksit (rGO) dikkat çekmektedir.

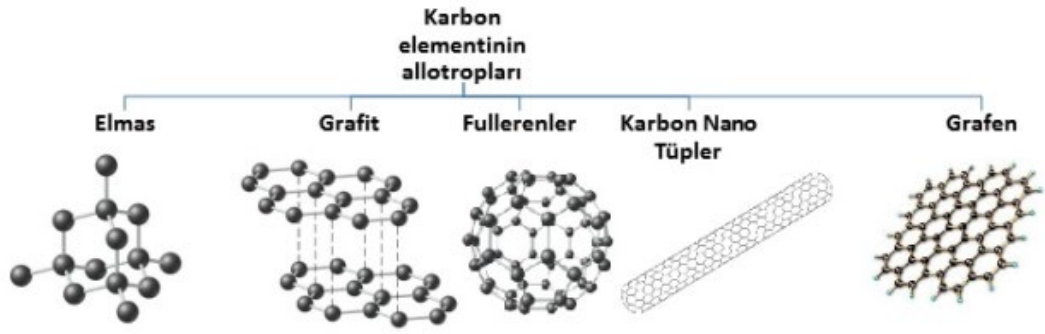
Bu tez çalışması kapsamında hedeflenen nanoteranostik malzeme, yüksek fototermal terapi etkinliği gösteren ve EPR etkisi ile pasif hedeflemeye olanak sağlayan indirgenmiş nano grafen oksit ile temellendirilmiştir.

### 1.2.1 Grafen ve grafen oksitin özellikleri

Grafen tek atom inceliğinde olduğundan iki boyutlu kabul edilen, kovalent bağlı karbon atomlarının altılı balpeteği örgüsünde kusursuzca dizilmesiyle oluşturduğu üstün özelliklere sahip bir nanomalzeme olarak tanınmaktadır. Grafen yapısında karbon-karbon arası bağ uzunluğu 0,142 nm'dir. Grafen içindeki elektronlar oda sıcaklığında kütesiz rölativistik parçacıklar gibi davranır, bu sayede grafen kuantum boşluğu etkisi gibi kendine has özellikler sergiler. Grafenin temel üstün özellikleri

geniş yüzey alanı ( $2630 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ) yüksek elektron mobilitesi ( $200000 \text{ cm}^2/(\text{V s})$ ) yüksek ısı iletkenliği ( $5000 \text{ Wm}^{-1}\text{K}^{-1}$ ) ve yüksek Young modülü ( $\sim 1100 \text{ Gpa}$ ) olarak sıralanabilir (Akinwande vd., 2017). Grafen sahip olduğu üstün özellikler nedeniyle birçok uygulama alanı bulmaktadır. Teknolojinin en çok kullanılan malzemelerinden biri hatta dijital teknolojinin süper starı olan silikondan kat kat fazla elektrik iletkenliğe sahip olması silikonun yerini alabileceğine işaret etmektedir. Kurşun kalemin içindeki grafit, grafen tabakalarının üst üste binmesi ile oluşmaktadır.

Karbon atomunun en önemli allotropları Şekil 1.12’de görüldüğü gibi elmas, grafit, fulleren, karbon nanotüp ve grafendir. Grafen iki boyutlu bir kristal olup hegzagonal yapıda dizilmiş tek tabaka karbon atomlarından oluşan bal peteği örgüsü, önemli karbon allotroplarının temel yapısını oluşturmaktadır (Geim ve Novoselov, 2010).

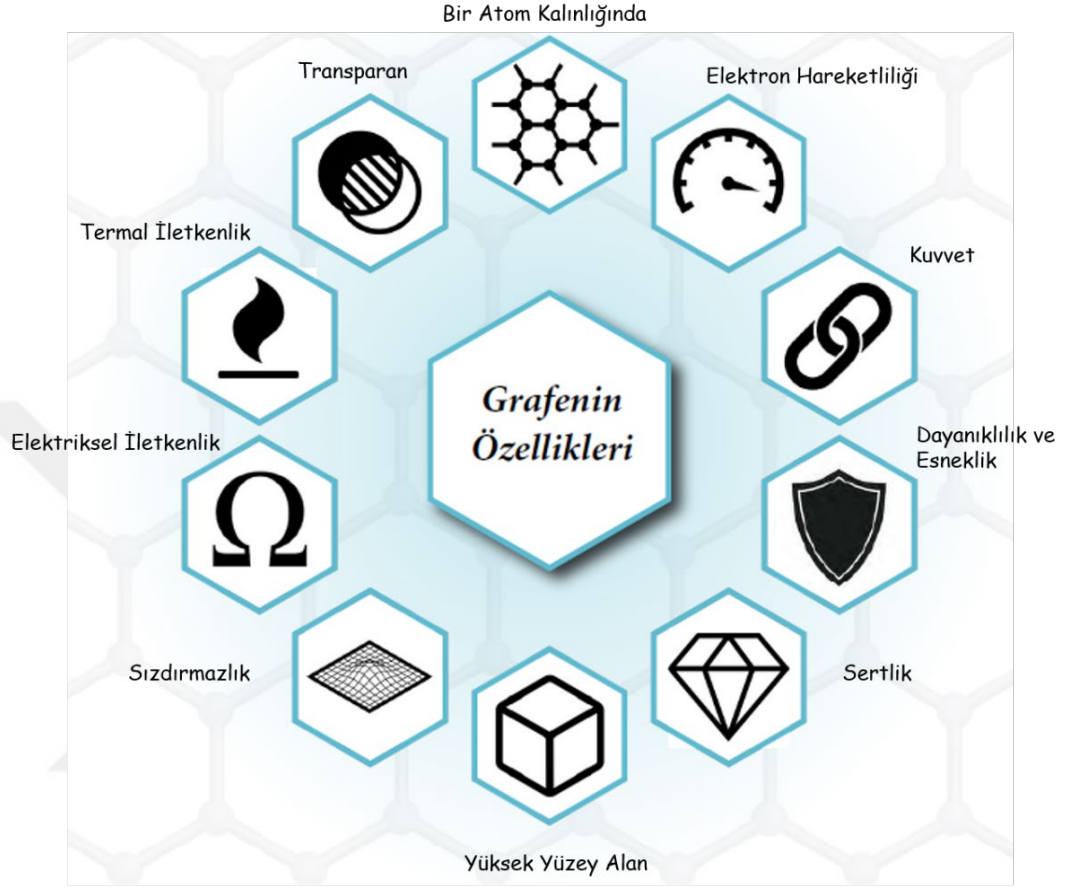


**Şekil 1.12.** Karbon elementinin allotropları

2004’te, Novoselov ve ekibi grafeni tek tabaka halinde sentezlemeyi başarmış ve beklenenden çok daha değişik elektronik ve fiziksel özelliklere sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalarda grafenin elektron boşluk çiftinin hareketi bir ışın fotonu gibi kütleli nitelik göstermesi ve bu nedenle Schrödinger denklemi ile değil Dirac tipi bir denklemlerle açıklanmıştır. Geim ve Novoselov bu çalışmalarını sonucu 2010’da Nobel Ödülü’nü almışlardır. 2010 yılından itibaren grafen üzerine araştırmalar büyük oranda artış göstermiştir. Grafenin sahip olduğu olağanüstü özellikler (Şekil 1.13) grafen ile çalışmalar yapılmasını teşvik etmiştir ve grafen sentez yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır.

Grafen, hegzagonal yapı içerisinde düzenli karbon atomlarının  $sp_2$  hibritleşmesi yaptığı ve mevcut tüm karbon allotroplarının temel yapıtaşı olan tek katmanlı ve bir

atom kalınlığında nano boyutta parçacıktır. Potansiyel uygulama alanları ile de günümüzde araştırılan en önemli malzemelerden birisidir (Akinwande vd., 2017).

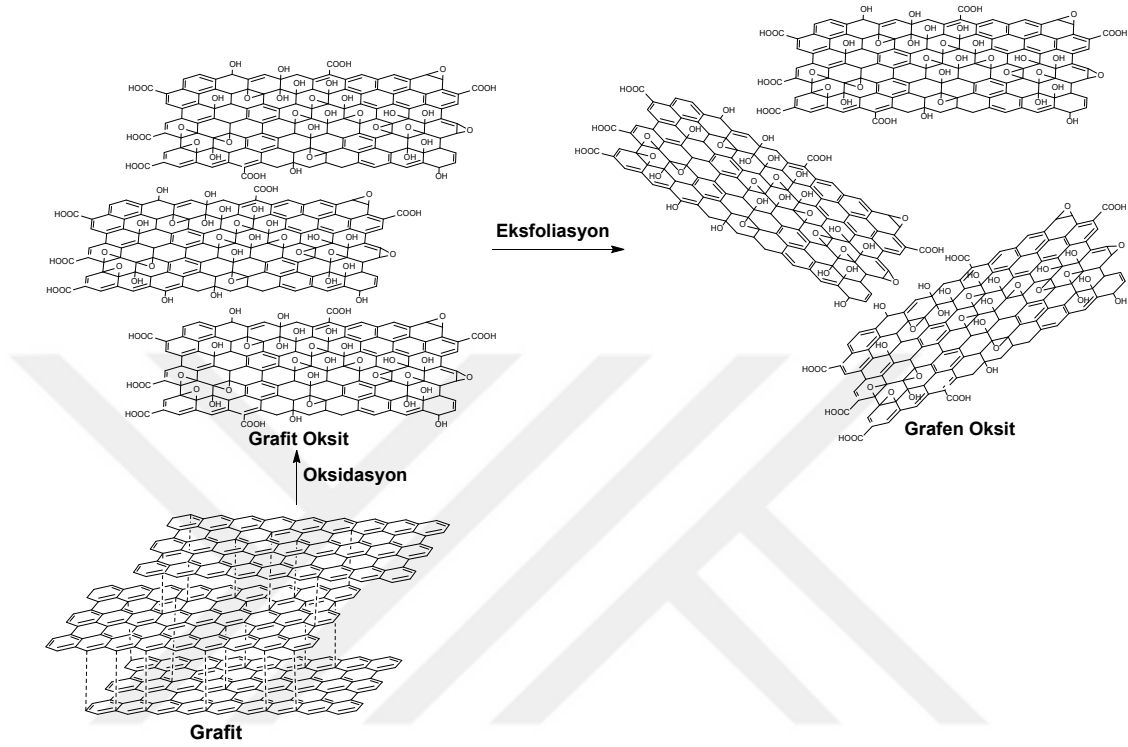


**Şekil 1.13.** Grafenin mekanik ve kimyasal özellikleri

Grafen oksit, grafen temelli malzemeler içerisinde maliyeti düşük ve popüler olan bir malzemedir (Perreault vd., 2015).

Grafen oksit, grafit ve grafen arasındaki önemli bir ara ürün ürünüdür. Yapısal ve kimyasal olarak grafit ve grafenden farklı özellikler gösterir (Chua ve Pumera, 2014). Grafit oksit ve grafen oksit arasındaki ana fark, su interkalasyonunun neden olduğu bileşiklerin tek atomik tabakaları arasındaki düzlem arası boşluktur. Oksitleme işleminin neden olduğu bu artan boşluk,  $sp^2$  ağını da bozar, bu da grafit oksit ve grafen oksitin elektrik yalıtkanları olarak tanımlanmasına neden olur (Ray, 2015). Grafit oksit, fonksiyonel grupların mevcudiyeti nedeniyle büyük bir katman aralığı olsada, grafitin çok katmanlı yapısını koruyan, yüksek oranda oksitlenmiş bir grafit formudur. Grafit oksit ve grafen oksit arasındaki temel fark, katmanların sayısıdır. Grafit oksiti

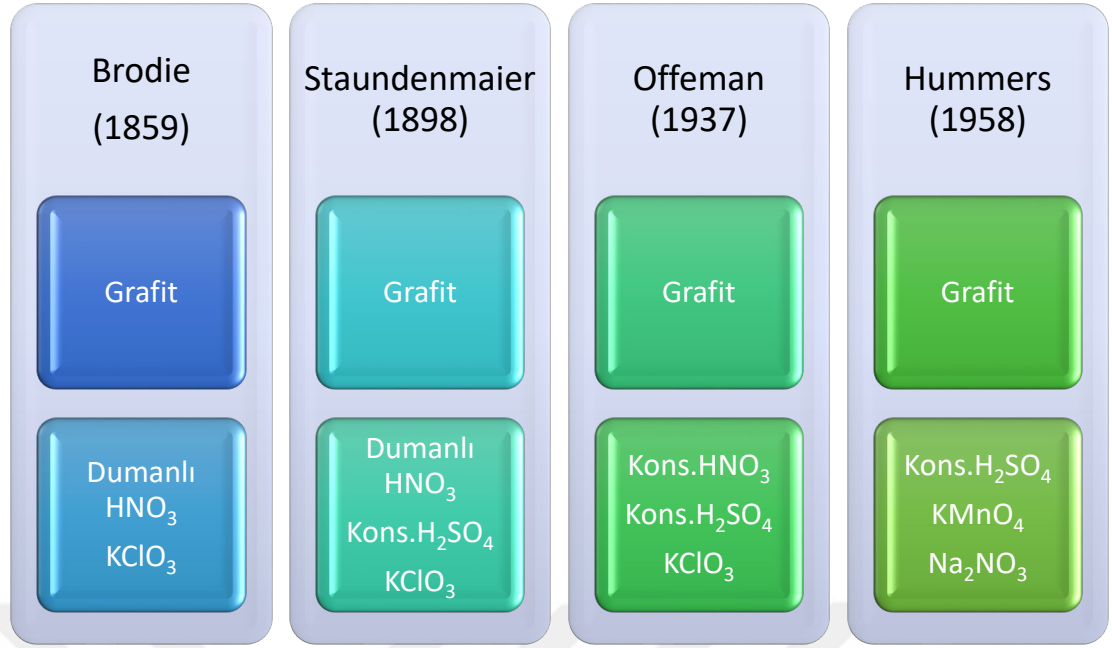
GO'ya dönüştürmek için birkaç yöntem mümkündür. En yaygın teknikler sonikasyon, karıştırma veya ikisinin bir arada kullanılmasıdır. Sonikasyon grafit oksitin eksfoliyasyonu için çok etkili bir yoldur ve grafitin eksfoliyasyonunda son derece başarılıdır (Şekil 1.14) (Ray, 2015).



Şekil 1.14. Grafitten grafit oksit sentez basamakları

Grafit oksit yapısında farklı oranlarda hidrojen ve oksijen bulunmakla birlikte 19 yy. başlarından bu yana Brodie, Staundenmaier, Offeman ve Hummers yöntemleri ile sentezlenmektedir (Brodie, 1859). Bu yöntemlerde kullanılan kuvvetli asitler ve oksidantlar ile grafit tabaklarının oksidasyonu esasına dayanır. Oksidasyon derecesi bu işlemlerde kullanılan asitler ve oksidantların miktar ve türüne göre değişkenlik göstermektedir (Menchaca-Campos vd., 2013).

Brodie, Staundenmaier, Offeman ve Hummers yöntemleri ile grafit oksit eldesinde kullanılan asitler ve oksidantlar gösterilmiştir (Şekil 1.15).



**Şekil 1.15.** Grafitten grafit oksit eldesi için kullanılan yöntemler

Brodie 1859 yılında grafitte potasyum klorat (KClO<sub>3</sub>) ve dumanlı nitrik asitle muamele ederek grafit tabakalarının oksidasyonu sağlayan öncü yöntemi geliştirdi. Elde edilen grafit oksit tabakalarının karbon, oksijen, hidrojen oranları belirlendi. Bu oranlar C: H: O yüzde bileşimi 61,4: 1,5: 37,1 olarak belirlendi. Yapılan elementel analizine göre nihai ürün için moleküler formül C<sub>11</sub>H<sub>4</sub>O<sub>5</sub> şeklinde belirlendi (Brodie, 1859). Ardından 220 °C ye kadar ısıtılan grafit oksitin C: H: O yüzdeleri 80,13: 0,58 : 19,29 olarak değişmiştir. Bu yöntem, uzun reaksiyon süresinin yanı sıra, reaksiyon sırasında toksik gazların salınımı dâhil olmak üzere birçok kusura sahiptir. Buna rağmen bazı araştırma grupları bu yöntemi kullanarak grafit oksit elde etmişlerdir (Botas vd., 2013).

1898'de L. Staudenmaier, Brodie'nin çalışmalarını geliştirerek oksitleyici ajan ve konsantre sülfürik asidin fazladan katkı maddesi olarak kullanılmasyla yeni bir metod geliştirmiş oldu (Staudenmaier, 1898). Brodie'nin metoduna ek olarak reaksiyon boyunca potasyum klorat (KClO<sub>3</sub>) çözeltisi ilave edip reaksiyonun asitliğini arttırmak için de konsantre sülfürik asit (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) eklemiştir. Yapılan bu değişiklikler sayesinde yüksek oranda oksidasyon sağlanarak grafen oksit (GO) eldesi kolaylaştı. Sentez prosedüründeki bu küçük değişiklik, Brodie'nin çoklu oksidasyon yaklaşımına benzer şekilde genel bir oksidasyon derecesiyle sonuçlandı (C: O ~ 2: 1). Ancak, Staudenmaier yöntemide reaksiyon süresi oldukça uzun olup sürekli potasyum klorat (KClO<sub>3</sub>) çözeltisi ilave etmenin yanı sıra patlama riski her zaman bir tehdit

oluşturuyordu. Tüm bunlara rağmen bazı araştırma grupları bu yöntemi kullanarak grafit oksit sentezi gerçekleştirmektedir (Wong vd., 2014).

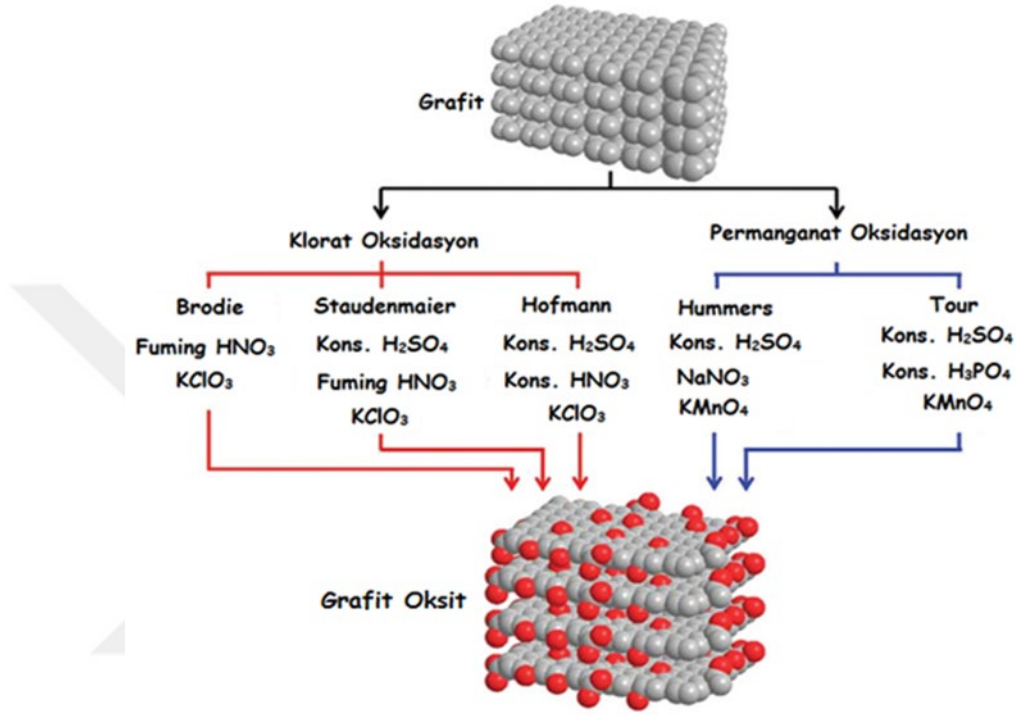
1937'de Hofmann ve arkadaşları grafitin oksidasyonu için konsantre nitrik asit ve  $KClO_3$  ile birlikte konsantre sülfürik asidi kullandı (Hofmann ve Holst, 1939; Hofmann ve König, 1937). Çeşitli araştırma grupları bu yöntemi kullanarak grafiti okside etmektedir (Poh vd., 2013).

1958'de Hummers ve Offeman, grafit tozunu konsantre  $H_2SO_4$ ,  $NaNO_3$  ve  $KMnO_4$  karışımıyla reaksiyona sokarak grafit oksidasyonu için alternatif bir yöntem gösterdi (Hummers Jr ve Offeman, 1958). İlk olarak grafit tozu (100 g) ve sodyum nitrat (50 g), sülfürik asite (2,3 litre) karıştırıldı ve buz banyosunda  $0^\circ C$ 'ye soğutulur. Sonra süspansiyona potasyum permanganat (300 g) eklenir. Karıştırma sırasında, süspansiyon yoğunlaşır ve daha sonra sıcak su kullanılarak seyreltilir ve kalıntı permanganat ve manganez dioksitin renksiz çözünür manganez sülfata indirgenmesi için  $H_2O_2$  (% 3) ile muamele edilir. Son olarak, seyreltilmiş süspansiyon süzülür ve mellitik asidin çözünür tuzunu uzaklaştırmak için birkaç kez ılık suyla yıkanır. Günümüzde birçok araştırma grubunun kullanmış olduğu bu yöntem ile grafit oksit eldesi yüksek oksidasyon oranı ve güvenli bir sentez imkânı vermektedir.

2010 yılında Marcano ve arkadaşları grafit oksitin sentezlenmesinde yeni bir yöntem rapor ettiler (Marcano vd., 2010). Bu yeni metotta  $NaNO_3$  hariç tutularak,  $KMnO_4$  miktarının artırılması ve reaksiyonun 9: 1 oranında  $H_2SO_4 / H_3PO_4$  karışımında gerçekleştirilmesiyle oksidasyon işlemi geliştirilmiştir. Bu geliştirilmiş oksidasyon yöntemi, grafitin oksidasyon verimini önemli ölçüde artırır ve ayrıca Hummers'in yöntemine kıyasla daha fazla miktarda grafit oksit elde edilir. Bu oksidasyon tekniği ayrıca toksik gazların ( $NO_2$  ve  $N_2O_4$  gibi) oluşumunu da ortadan kaldırdı. Fazla miktarda grafit oksit sentezi için bir başka geliştirilmiş sentez usulü, grafitin, 10 dakika boyunca  $110^\circ C$ 'de benzoil peroksit (güçlü oksitleyici) ile oksitlenmesi ile gerçekleştirilir (Shen vd., 2009). Bu teknik ile grafen oksite geçiş daha etkin ve hızlı olmaktadır.

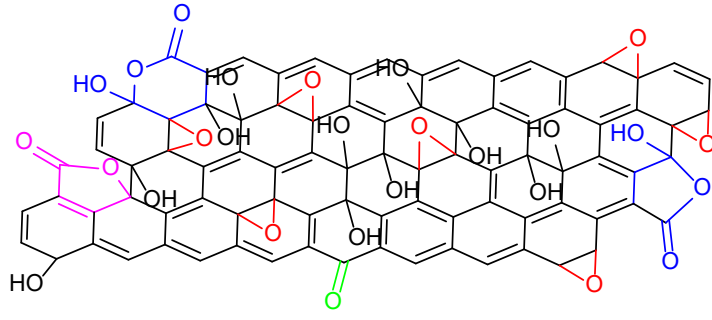
Şekil 1.16'da görüldüğü üzere tüm oksidasyon prosedürleri, oksitleyici ajan olarak potasyum klorat veya permanganat ile güçlü konsantre asitlerin kullanımını içerir. Yaygın olarak literatürde bulunanlar arasında Brodie, Staudenmaier ve Hofmann

yöntemi, tümü tarafından kloratın oksidant olarak kullanıldığı öncü yöntemdir. Buna karşılık, Hummers ve Tour tarafından tanıtılan sonraki yöntemler, Hummers yönteminin geleneksel olarak kısa reaksiyon süresi nedeniyle en popüler olduğu permanganat yolunu kullanmaktadır (Eng vd., 2015).



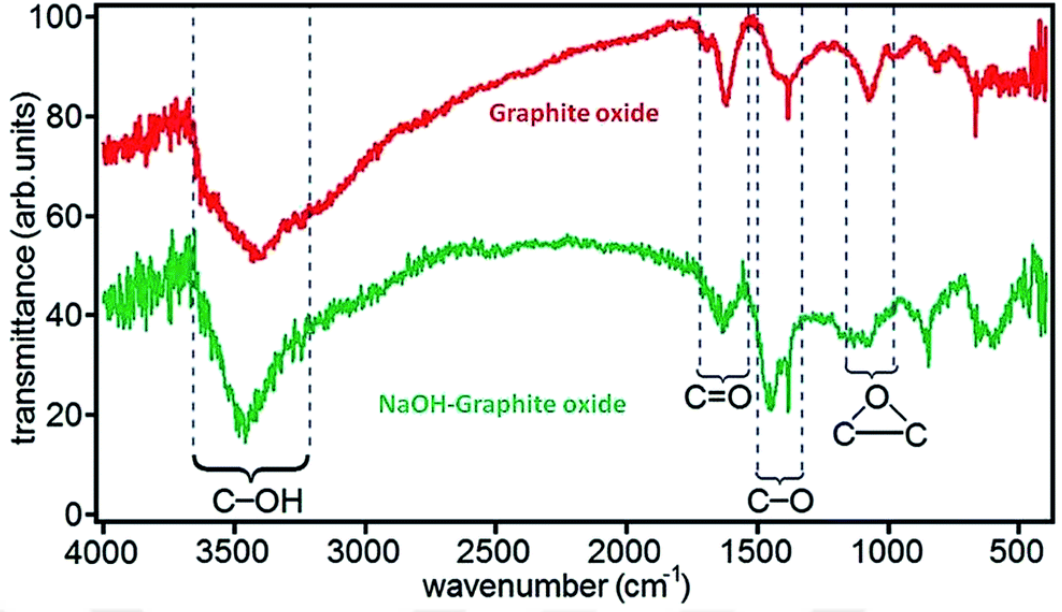
**Şekil 1.16.** Klorat veya permanganat ile grafit oksidasyon yöntemleri

GO'nun yapısı, Şekil 1.17 'da gösterildiği gibi hidroksil, karboksil, epoksi ve diğerleri vb. gruplar halinde birkaç oksijen ile bağlanmış grafen levha olarak tanımlanmaktadır (Gao vd., 2009). Ayrıca, GO'nun yapısı, genel olarak düşünüldüğü gibi kullanılan grafit veya oksidasyon protokolünün tipine değil, saflaştırma prosedürlerine önemli ölçüde bağlıdır.



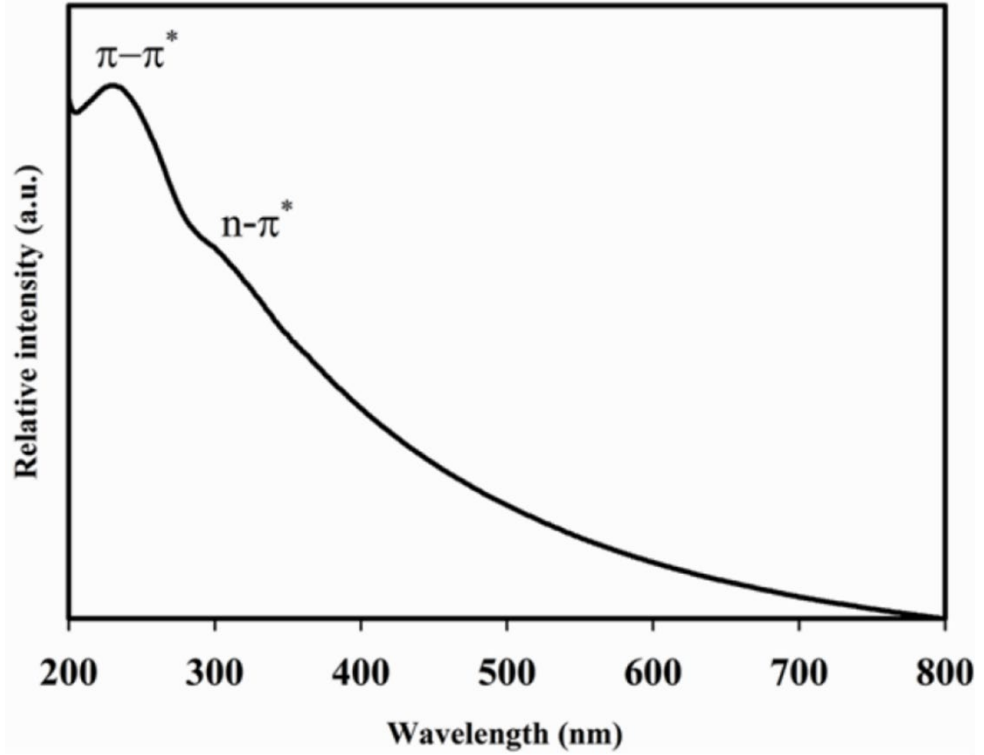
**Şekil 1.17.** Grafen oksitin yapısı

Grafen oksitin kimyasal bileşenleri ve içerisindeki fonksiyonel gruplar çeşitli teknikler kullanılarak tespit edilir. Örneğin malzemenin yüzeyi ile ilgili olarak atomik ve moleküler bilgi sağlanması amacıyla kullanılan X-ışınlı fotoelektron spektrometresi (XPS) (Gao vd., 2009; Mattevi vd., 2009). FTIR spektroskopisi, GO yüzeyine bağlı fonksiyonel grupların karakterizasyonu için önemli bir araçtır. Şekil 1.18'deki FTIR spektrumunda, farklı fonksiyonel grupların farklı bağ enerjisine sahip oldukları gözlemlenmektedir (Lee vd., 2010). GO'nun FT-IR spektrumunda önemli olan karboksilik asit gruplarının, hidroksil gruplarının, epoksi ve alkoksi gruplarının gözlemlenmiş olmasıdır. Karboksil gruplarına ait olan C=O gerilmesi  $1713\text{ cm}^{-1}$  ve yine karboksil gruplarına ve hidroksil gruplarına ait olan OH gerilmeleri de  $3116\text{ cm}^{-1}$  de gözlemlenmiştir. Ayrıca, okside olmuş grafen yapısında olması gereken epoksi gruplarına ait olan C-O gerilmesi  $1215\text{ cm}^{-1}$  geniş bir pik verirken, alkoksi gruplarına ait olan C-O gerilmesi ise  $1042\text{ cm}^{-1}$  geniş bir pik vermektedir.



Şekil 1.18. Grafit oksit ve NaOH-Grafit oksit FTIR spektrumları

Grafit oksitinin bir diğer karakterizasyon metodu ise UV soğurma spektrumdür. Şekil 1.19'de görüldüğü üzere maksimum soğurma yaptığı nokta yaklaşık 237 nm olup  $\pi-\pi^*$  aromatik C-C bağlarının geçişini gösterirken yaklaşık 300 nm'deki absorbans ise  $n-\pi^*$  aromatik C-C bağlarının geçişini gösterir (Xu vd., 2013).



Şekil 1.19. Grafit oksit UV-Vis spektrumu

Karakterizasyon amaçlı kullanılan diğer yöntemler; Raman Spektrometresi, Atomik Kuvvet Mikroskobu, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) gibi cihazlar ile yapılmaktadır.

### 1.2.2 İndirgenmiş grafen oksit ve özellikleri

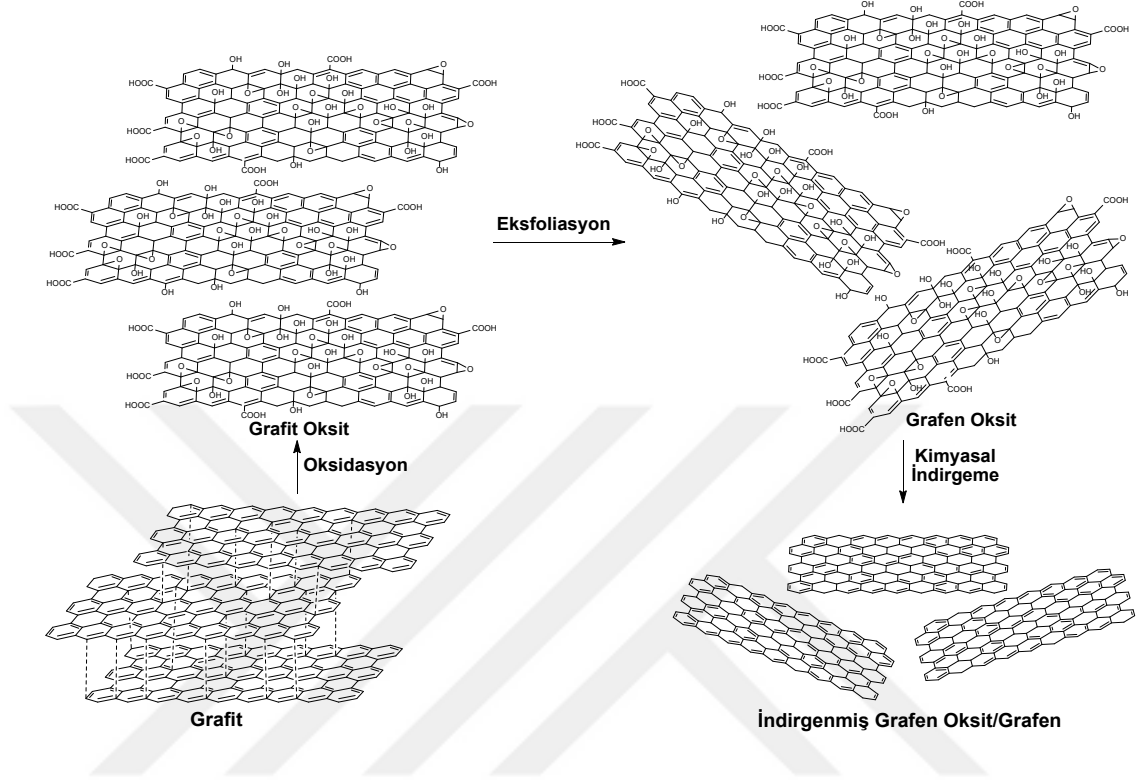
Grafen oksitin indirgenmesi ile  $sp^3$  karbonunu  $sp^2$  karbonuna dönüşmektedir. İndirgenmiş ürün, grafen yerine grafen benzeri olarak adlandırılır. Grafen oksit indirgenmesinin en önemli sebebi esasında grafen benzeri bir malzeme elde etmektir (Li vd., 2014). Elde edilen bu malzemeye grafen benzeri ürün denmesinin sebebi ise grafen oksitin tamamen indirgenememesidir (Li vd., 2008). Grafen oksitin Şekil 1.20'de gösterildiği gibi çok çeşitli yöntemlerle indirgenmesi mümkündür. Bu yöntemlerle elde edilen ürüne ise indirgenmiş grafen oksit (rGO) denir. Bu yöntemlerden en yaygın olanı ise kimyasal olarak indirgemedir (Li vd., 2008).



**Şekil 1.20.** Grafen oksit indirgeme yöntemleri

Grafen oksidin kimyasal reaktifler tarafından kimyasal olarak indirgenmesi, en sık kullanılan prosedürlerden biridir. Kimyasal indirgeme yaklaşımları, indirgeyici ajanların tipine ve grafen oksit ile kimyasal reaksiyon mekanizmalarına bağlı olarak genellikle iki ana sınıfa ayrılır. İlk olarak tam bir indirgeme sağlamak için yani çeşitli fonksiyonel grupları çıkarmak için çeşitli kimyasal indirgeyiciler kullanılır. Örneğin ; hidrazin hidrat, dimetil hidrazin, hidrokinon, sodyum borohidrit ve demir (Fe)

indirgeyiciler gibi (Chen vd., 2013). İkinci olarak ise geleneksel olmayan indirgeyici ajanlar ile kanıtlanmamış / bilinmeyen indirgenme durumları için geçerlidir (Kim vd., 2010).



**Şekil 1.21.** Grafitten indirgenmiş grafen oksit eldesi

Grafen oksitin kimyasal indirgeyicilerle indirgenmiş grafen oksite dönüşmesinde bir takım yapısal ve kimyasal değişiklikler meydana gelmektedir. Şekil 1.21’de sentez yöntemi verilen grafen oksitin sulu çözeltisi kahverengi iken indirgenmiş grafen oksitin sulu çözeltisi koyu siyah renkte olmaktadır. rGO’da yapıdan oksijen gruplarının çıkmasıyla suda çözünürlüğü azalır ve hidrofobik bir özellik kazanmaktadır. Oksijen gruplarının azalmasıyla diğer bir ifadeyle C/O oranının artması sonucunda bu yapının grafenin bir takım üstün özelliklerini kazanmasını sağlar. Örneğin elektriksel iletkenlik gibi (Chua ve Pumera, 2014).

Grafitin ve grafen oksitin termal olarak indirgenmesi birçok grafen bazlı materyalin sentez ve üretiminde oldukça önemli bir işlem basamağıdır. Termal olarak indirgeme tavlama ile indirgeme olarak bilinir ve tavlama atmosferi grafen oksitin indirgenmesi için oldukça önemlidir. Bu atmosfer çoğunlukla vakum altında veya inert olmalıdır

(Wang vd., 2008). Termal olarak indirgenme; suda çözülmüş grafen oksitin karboksil, epoksi ve hidroksil gruplarının çok aşamalı olarak çıkarılması esasına dayanır (Titelman vd., 2005). Hızlı ısıtma ile istiflenmiş karbon tabakaları arasında büyük basınç oluşturan gazlar (CO ve CO<sub>2</sub>) meydana gelir. Bu gazlar ile karbona bağlı oksijen içeren fonksiyonel gruplar yapıdan ayrılarak indirgenme işlemi tamamlanmış olur. 300 °C'de 40 MPa bir basınç üretilirken, 1000 °C'de 130 MPa basınç oluşur (McAllister vd., 2007).

Isıtma sıcaklığı grafen oksitin indirgenme derecesini doğrudan etkiler. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki sıcaklık arttıkça indirgenme derecesi de artmaktadır. Schniepp vd. 500 °C den daha düşük sıcaklıklarda C/O oranının 7 den daha düşük olduğunu rapor ederken, 750 °C den daha yüksek sıcaklıklarda C/O oranının 13 den daha yüksek değerlere çıktığı gözlemlenmiştir. Aynı şekilde sıcaklık arttıkça elektriksel iletkenliğin de arttığı başka bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre 550, 700, 900 ve 1100 °C'de elde edilen indirgenmiş GO filminin elektrik iletkenliği sırasıyla 49, 93, 383 ve 550 S cm<sup>-1</sup> idi (Wang vd., 2008). Bir başka çalışmada ise 2000 °C ye kadar tavlama işlemi gerçekleştirilmiş olan grafen oksit tabakalarının elektriksel iletkenliği 2000 S cm<sup>-1</sup> olduğu gösterilmiştir (Wu vd., 2009).

Mikrodalga ile ısıtma grafit tabakalarının indirgenmesinde yaygın olarak kullanılan bir diğer yöntemdir. Grafen oksitin sentezinde geleneksel olmayan ısıtma yöntemleri (mikrodalga ve foto ısıtma gibi) ile enerji ve zaman açısından daha verimli bir indirgenme sağlanır (Cote vd., 2009; Gao vd., 2011). Mikrodalga ile ısıtma işleminde sıcaklık artışı ani bir şekilde reaktiflerin iç kısımlarında gerçekleştiğinden kısa sürede reaksiyon verimi yüksektir (Hassan vd., 2009). Kuru grafen oksit tabakaları mikrodalga ışınlar ile karşılaştığında 2 saniye gibi ultra hızlı bir sürede yüzey sıcaklığı 400 °C'ye kadar yükselmektedir. Bu durum grafen oksitin çok hızlı bir şekilde indirgenmesine olanak sağlar (Li vd., 2010). Bazı araştırma grupları grafen oksitin indirgenmesinde mikrodalga ışınları kullanmıştır. Yapılan bu çalışma ile şekil 1.22 de görüldüğü gibi grafen oksit süspansiyonu kahverenginden siyaha doğru yani indirgenmiş grafen oksite doğru geçişini gösterilmektedir (Chen vd., 2010).



**Şekil 1.22.** Mikrodalga ısıtma ile indirgenmiş grafen oksit eldesi

Foto indirgeme, foto-kimyasal ve foto-termal olarak gerçekleşen ucuz, temiz ve güvenilir bir yöntemdir. Yüksek kalitede indirgenmiş grafen oksit elde etmek için güneş ışığı, ultraviyole ışık ve lazer gibi ışık kaynakları kullanılır (Rao vd., 2010). Grafen oksitten indirgenmiş grafen oksit elde etmek için UV ışınları kullanarak yüksek kalitede tek katmanlı indirgenmiş grafen oksit elde etmeyi sağlamıştır (Ding vd., 2011). Foto-termal olarak GO'yu xenon lamba kullanarak indirgemeyi başarmış ve rapor etmişlerdir (Cote vd., 2009).

Bir diğer indirgeme yöntemi ise solvotermal-hidrotermal indirgeme yöntemidir. Bu yöntemde yüksek sıcaklık yüksek basınç esasına göre çalışır (Dubin vd., 2010). Solvotermal işlemler, süper kritik koşullar altında veya ısıtmadan kaynaklanan basınç-sıcaklık bölgesi yakınında bir çözücü içinde kimyasal reaksiyonlar veya dönüşümler olarak tanımlanabilir (Demazeau, 1999). Hidrotermal indirgeme ise süperkritik suyun hidrotermal koşullarda indirgeyici ajan rolü oynadığı ve organik çözücülere alternatif olarak çevreci bir yöntem olarak rapor edilmiştir (Luo vd., 2005).

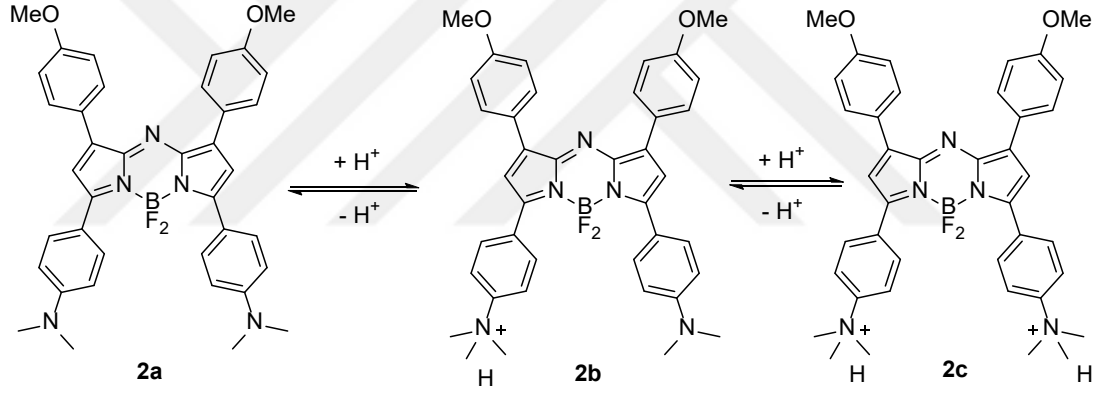
Yukarıda bahsedilen indirgeme yöntemleri içerisinde özellikle kimyasal indirgenme ön plana çıkmaktadır. Kimyasal indirgeme yönteminin sıkça tercih edilmesinin sebepleri ise;

- Kullanılan kimyasallar ve çözücüler ucuz olduğundan maliyeti diğer yöntemlere göre düşüktür.
- Yüksek miktarda üretime olanak verir
- Elde edilen yapılar kararlı yapılardır.

## 2. KAYNAK ÖZETLERİ

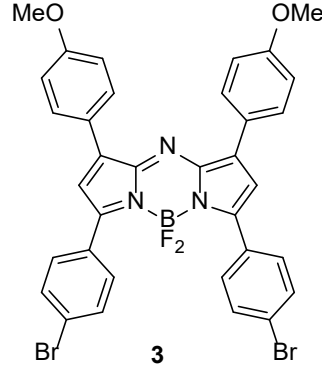
### 2.1 Azabodipy ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Tang vd., (2017) yapmış oldukları çalışmada fotodinamik ve fototermal terapi yapabilen aynı zamanda fototermal ve fotoakustik görüntüleme yapabilen yeni bir AzaBODIPY temelli nanoparçacık geliştirdiklerini rapor etmiştir (Tang vd., 2017). Bu nanoparçacık AzaBODIPY molekülü (**2a**) sentezlendikten sonra DSPE-mPEG2000 denilen özel bir polimer kullanılarak elde edilmiştir. Elde edilen bu AzaBODIPY (**2a**) pH değişikliklerini algılayarak fotofiziksel özelliklerinde bir takım değişiklikler meydana gelmektedir. **2a** numaralı maddenin protonlanma mekanizması Şekil 2.1 'de gösterildiği gibidir.



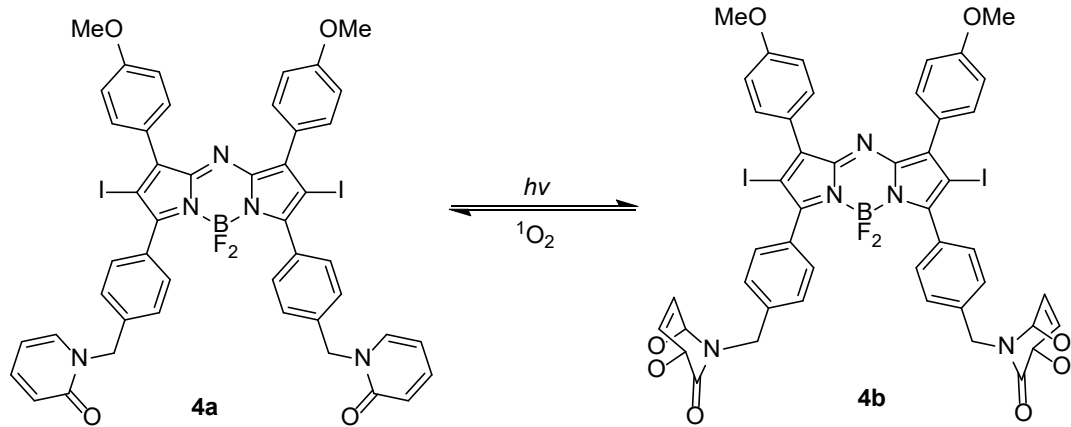
Şekil 2.1. AzaBODIPY bileşiğinin (**2a**) protonlanma mekanizması

Tang vd., (2017) yapmış oldukları diğer bir çalışmada ise (**3**) (Şekil 2.2.) bileşiğini sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Tang vd., 2017). Elde edilen bu bileşik (**3**) yüksek verimde singlet oksijen ürettiği (~%92) ve yakın kızılötesi bölgede (NIR) soğurma yaptığı yine aynı çalışmada bildirilmiştir. **3** nolu bileşik nanoparçacık haline getirildikten sonra bu nanoparçacığın FDT ve FTT aynı zamanda fototermal ve fotoakustik görüntüleme yaptığı *in vitro* ve *in vivo* denemelerde gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.** AzaBODIPY temelli fotoduyarlaştırıcı molekül

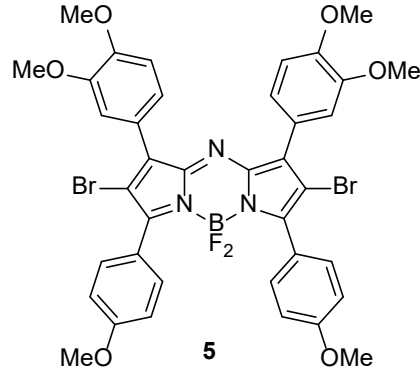
Xiao vd., (2018) yapmış oldukları çalışma ile 2-piridon yapısıyla fonksiyonellendirilmiş bir AzaBODIPY yapısını görmekteyiz (**4a-4b**), (Şekil 2.3.). Sentezi gerçekleşen AzaBODIPY ile fototermal ve fotodinamik terapide ışık kaynağına olan ihtiyacın üstesinden gelmek amaçlanmıştır. Multifonksiyonel suda çözünebilir AzaBODIPY nanoparçacığı ile hem FDT hem de FTT aynı anda yapabildiğini gösterilmiştir. Hem ışıklı hem de ışiksiz ortamda  $^1O_2$  üretimi yaptığı rapor edilmiştir. Ayrıca EPR etkisi ile pasif hedefleme yaptığı da bildirilmiştir (Xiao vd., 2018).



**Şekil 2.3.** 2-piridon ile fonksiyonellendirilmiş AzaBODIPY

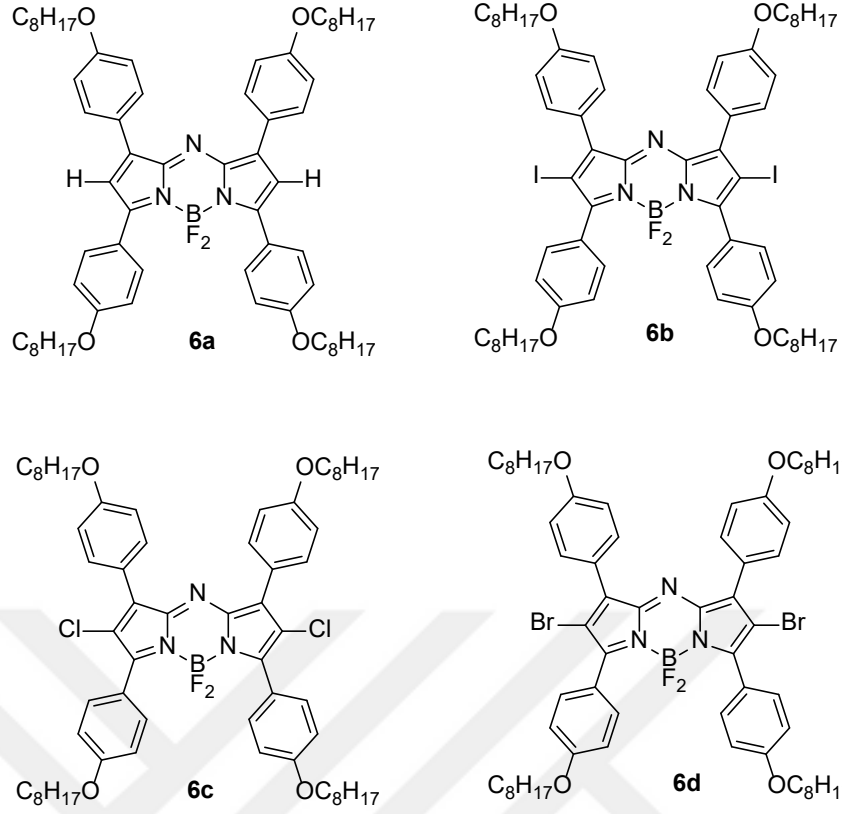
Chen vd., (2018) yapmış oldukları çalışmada mitokondri hedefleme ünitesine sahip AzaBODIPY monomeri (**5**) (Şekil 2.4.) içeren fonksiyonellendirilmiş nanoparçacık sentezlediklerini bildirmişlerdir. Elde edilen bu nanoparçacık suda çözünebilir özellikte olmakta birlikte hem FDT hemde FTT yaptığı rapor edilmiştir. Özellikle

oksijenin yetersiz geldiği bölgelerde fototermal terapinin sinerjetik etkisi ile etkin bir terapi yapılabileceğini bildirmişlerdir (Chen vd., 2018).



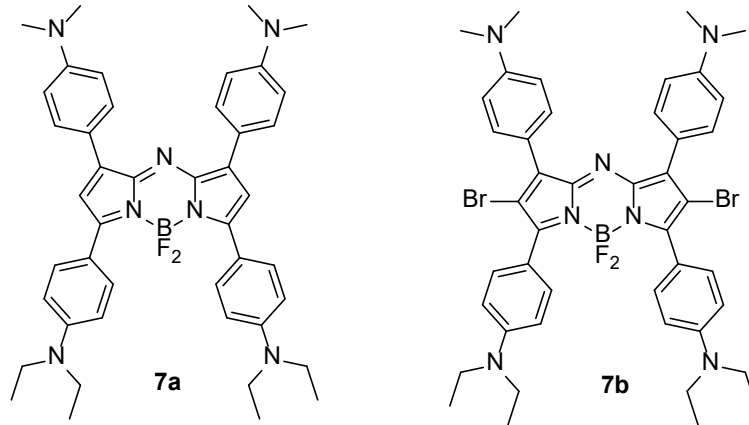
**Şekil 2.4.** Fonksiyonelleştirilmiş AzaBODIPY monomeri

Zhao vd., (2018) fototerapötik ajanların fotodinamik ve fototermal verimleri üzerindeki pozitif ağır atom etkilerini netleştirmek için, bir dizi klorin, bromür ve iyot bulunan AzaBODIPY sentezi gerçekleştirmişlerdir (**6a**, **6b**, **6c**, **6d**) (Şekil 2.5.). Ağır atom içeren bu seride FDT ve FTT etkinliği en üstün olan iyot içeren AzaBODIPY (**6b**) olduğu rapor edilmiştir ( Zhao vd., 2018). Bu AzaBODIPY FDT ve FTT yapması yanı sıra florensas görüntüleme ve termal görüntüleme ajanı olarakta işlev gördüğü bildirilmiştir.



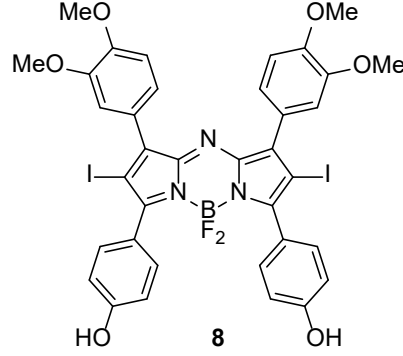
**Şekil 2.5.** Ağır atom içeren bir dizi AzaBODIPY

Xu vd., (2018) yapmış oldukları çalışmada; ağır atom içeren (**7b**) ve ağır atom içermeyen (**7a**) pH duyarlı DSPE–mPEG<sub>5000</sub> ile kapsüllenmiş hem FDT hemde FTT yapabilen AzaBODIPY'leri rapor edilmiştir (Xu vd., 2018). Bu çalışmada her iki molekülün (**7a**, **7b**) (Şekil 2.6.) singlet oksijen üretim verimleri FTT etkinlikleri karşılaştırıldıklarında ağır atom içeren molekülün (**7b**) daha etkin bir ajan olduğu gösterilmiştir.



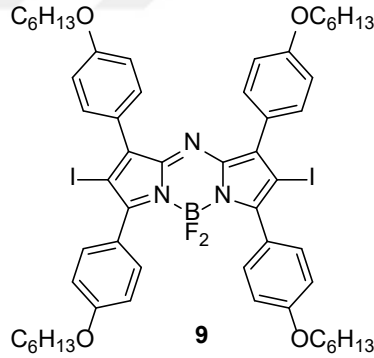
**Şekil 2.6.** pH duyarlı AzaBODIPY

Chen vd., (2018) yapmış oldukları çalışmada; pH duyarlı FDT ve FDT yapan yeni bir AzaBODIPY(**8**) (Şekil 2.7.) geliştirdiklerini rapor etmişlerdir (Chen vd., 2018).



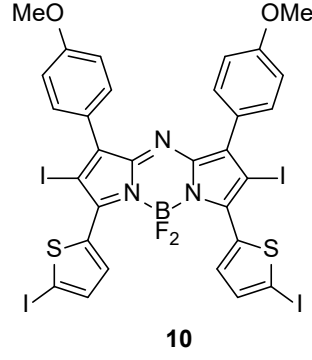
**Şekil 2.7.** pH duyarlı AzaBODIPY

Yu vd., (2019) yapmış oldukları çalışmada; kanserli dokularda özellikle oksijenin yetersiz olduğu bölgelerde kendi oksijenini üreten yeni nesil bir fotoduyarlayıcı AzaBODIPY (**9**) (Şekil 2.8.) geliştirdiklerini rapor etmişlerdir. Bu AzaBODIPY hem FDT ve FTT yapabilmektedir.



**Şekil 2.8.** Kendi oksijenini üreten AzaBODIPY

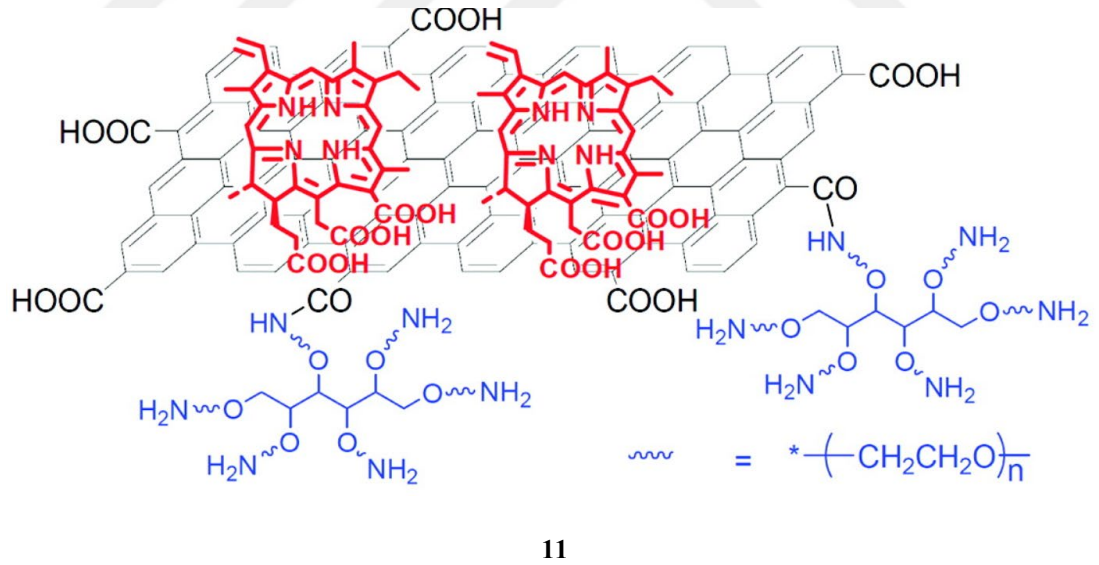
Tang vd., fotoduyarlayıcı olarak kullandıkları AzaBODIPY (**10**) (Şekil 2.9.) ile kemoterapi ajanı bir araya getirilerek kombine terapi yapabilen yeni nesil bir nanoparçacık geliştirdiklerini rapor etmişlerdir (Tang vd., 2019). Geliştirilen bu nano parçacık floresans görüntüleme, termal görüntüleme ve fotoakustik görüntülemeyi aynı anda yapmaktadır. Ayrıca FDT ve FTT yi etkin şekilde gerçekleştirdiği bildirilmiştir.



**Şekil 2.9.** Fototerapi yapabilen bir AzaBODIPY

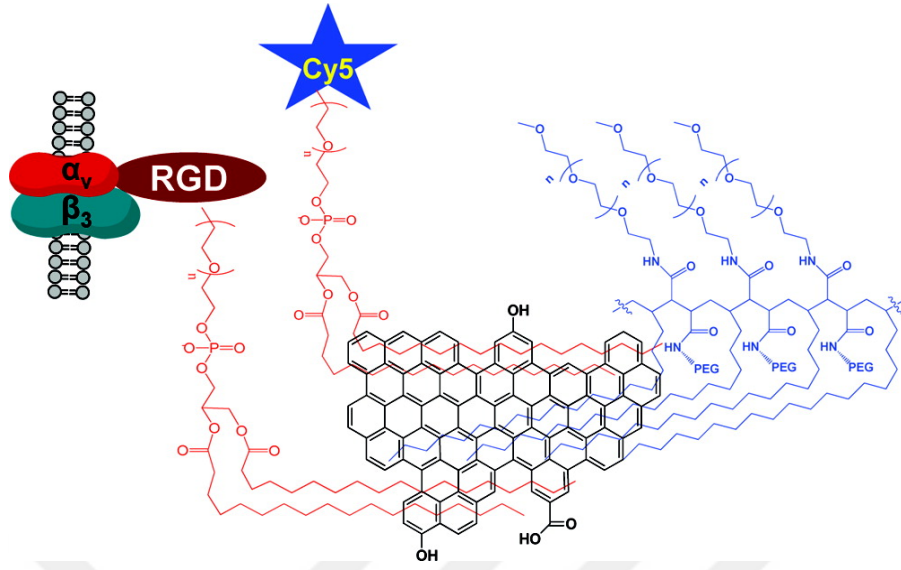
## 2.2 Grafen Oksit ve Türevleri ile Yapılan Çalışmalar

Tian vd., (2011) yapmış oldukları çalışmada; bir duyarlaştırıcı molekül, klorin e6 (Ce6), supramoleküler  $\pi - \pi$  istifleme yoluyla polietilen glikol (PEG) fonksiyonellendirilmiş grafen oksit (GO) üzerine yüklenir (**11**) (Şekil 2.10.). FDT etkinliğini klorin e6 ile sağlar iken FTT etkinliğini ise grafen oksit ile sağlamıştır.



**Şekil 2.10.** Klorin e6 ile fonksiyonellendirilmiş grafen oksit

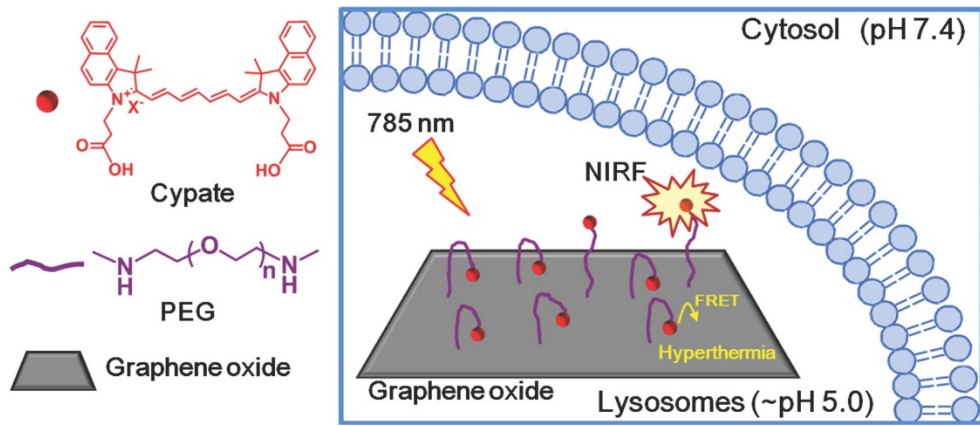
Robinson vd., (2011) nano indirgenmiş grafen oksiti çözünürlüğünü arttırmak için PEG ile fonksiyonellendirilmiş olup (Şekil 2.11.) @808 nm dalga boyunda lazer ile muamele edildiğinde sıcaklığın 27 °C' den 55 °C'e çıktığını rapor etmişlerdir (Robinson vd., 2011). Elde edilen bu nano indirgenmiş grafen oksit fototerapi için umut vaatmektedir.



12

Şekil 2.11. PEG ile fonksiyonelleştirilmiş indirgenmiş grafen oksit

Guo vd., (2015) yapmış oldukları çalışmada; pH duyarlı siyanin boyası ile fonksiyonelleştirilmiş grafen oksit (Şekil 2.12.) FTT ajanı olarak işlev görebileceğini rapor edilmiştir (Guo vd., 2015).

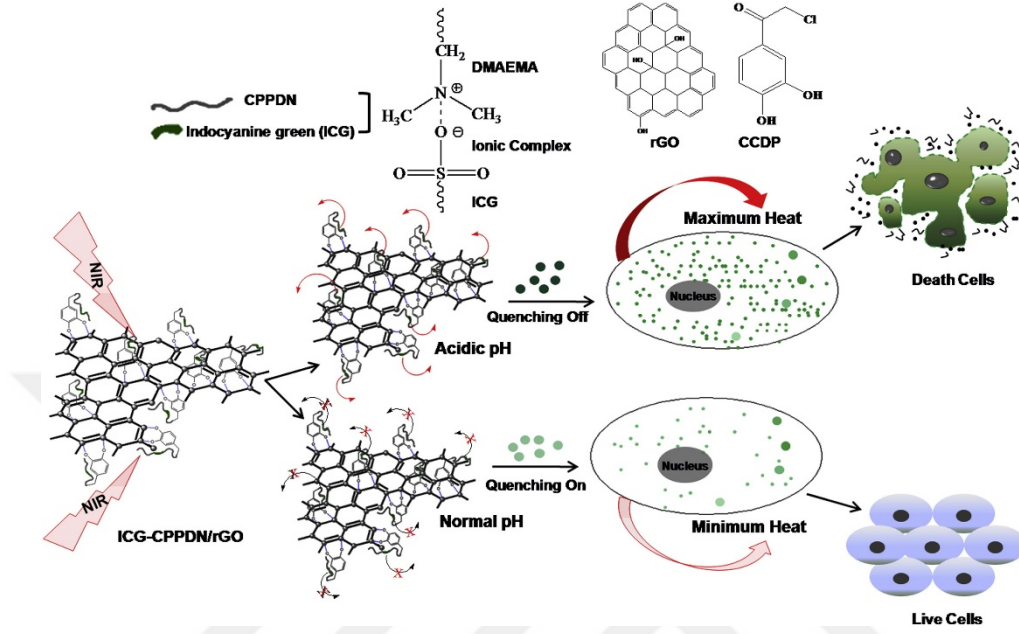


13

Şekil 2.12. pH duyarlı siyanin ile konjüge edilmiş grafen oksit

Sharker vd., (2015) yapmış oldukları çalışmada; pH ile aktive olabilen ve asidik pH da cevap veren indosiyenin yeşili (ICG) ile konjüge edilmiş indirgenmiş grafen oksit

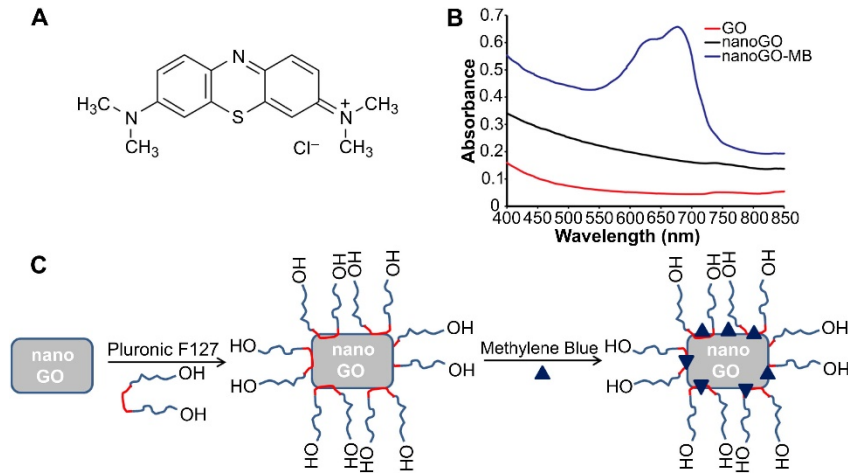
(Şekil 2.13.) fototermal terapi ajanı olarak işlev görebileceği rapor edilmiştir (Sharker vd., 2015).



14

Şekil 2.13. pH duyarlı ICG ile konjüge edilmiş indirgenmiş grafen oksit

Sahu vd., (2013) supramoleküler etkileşim ile nano grafen oksit ve metilen mavisinin bir araya gelmesiyle oluşan nanokompozit yapının (Şekil 2.14.) hem FDT hem FTT yaptığı rapor edilmiştir (Sahu vd., 2013).



Şekil 2.14. Metilen mavisini ile dekore edilmiş nano grafen oksit

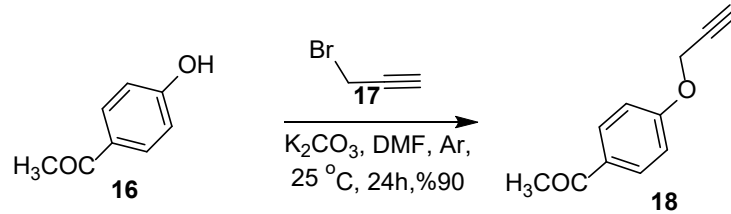
### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1 Materyal

Tüm kimyasal malzeme ve çözücüler Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir ve çözücüler literatürde bilinen yöntemlerle saflaştırılmıştır (Furniss, 1989).

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK), Merck 0,2 mm silika jel 60 F254 Analitik Alüminyum Plakalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. FTIR spektrumları ID5 ATR aparatlı Thermoscientific Nicolet IS5, soğurma spektrumları Varian Cary 50 model UV-Vis ve emisyon (yayınma) ölçümleri ise Varian Cary Eclipse Fluorescence spektrofotometre cihazlarıyla kaydedilmiştir. <sup>1</sup>H NMR (600,400,300 MHz) ve <sup>13</sup>C NMR (150 veya 75 MHz) spektrumları FT-NMR cihazları ile kaydedildi. Numuneler SEM analizleri FEI marka Quanta FEG 250 model cihaz ile TEM analizleri ise Jeol 2100F HRTEM, Yüksek Çözünürlüklü Transmisyon Elektron Mikroskop, Orius SC1000 Model 832 11 Megapixel CCD Camera ile kaydedilmiştir. Zeta Potansiyel analizleri Malvern marka Zetasizer Nano ZSP model cihazıyla kaydedilmiştir.

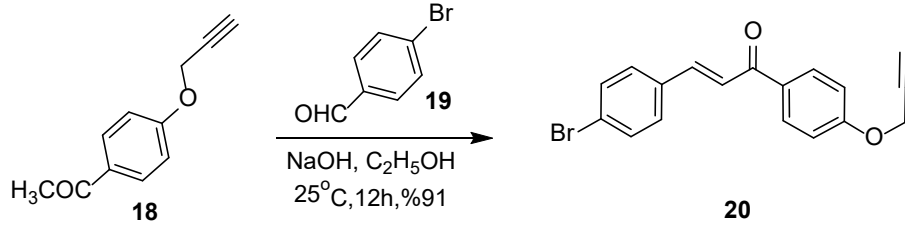
#### 3.2 (4-(prop-2-in-1-ilkzi)fenil)etan-1-on (18) Sentezi



Şekil 3.1. Bileşik 18 sentezi.

50 mL tek boyunlu balona sırasıyla K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,04 g, 22 mmol) , 4-hidroksiasetofenon 16 (2,0 g, 14,7 mmol) alındı ve damla damla 5 mL kuru DMF ile çözüldü. Üzerine proparjil bromür 17 (2.62 g,17,6 mmol) ilave edildi. Karışım argon altında 24 saat 25 °C’de karıştırıldı. 24 saat sonunda karışım üzerine buzlu su ilave edildi çöken katı madde süzüldü ve su ile yıkandı (Şekil 3.1.). Beyaz katı: 1.8 g, verim % 90; en 78 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H); LC-MS-MS hesaplanan C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>:174,07.

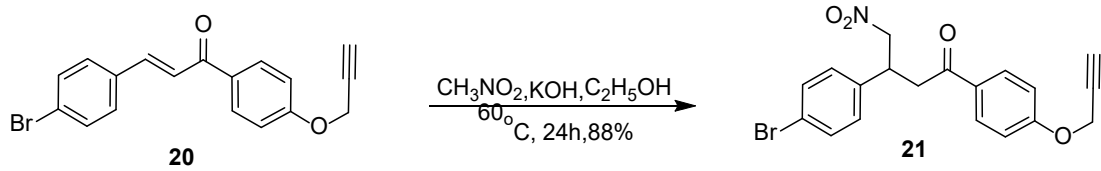
### 3.3 (E)-3-(4-bromofenil)-1-(4-(prop-2-yn-1-ilkzi)fenil )prop-2-en-1-on (20) Sentezi



Şekil 3.2. Bileşik 20 sentezi.

25 mL cam balon içerisinde, **18** (2.23 g, 12,8 mmol) 20 mL C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH ile çözüldü. Üzerine 4-Bromobenzaldehit **19** (1.39 g, 12,82 mmol) ilave edildi ardından 5 mL % 10 NaOH ilave edildi ve 12 saat boyunca 25 °C’de karıştırıldı. 50 mL soğuk C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH eklenerek çöktürme yapıldı. Çöken beyaz katı süzüldü ve vakum altında kurutuldu (Şekil 3.2.). % 91 verim; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,21 – 7,83 (m, 10H), 7,73 (d, J = 15,7 Hz, 5H), 7,67 – 7,39 (m, 24H), 7,29 – 7,01 (m, 11H), 4,78 (d, J = 2,4 Hz, 10H), 3,28 (dd, J = 6,0, 4,9 Hz, 1H); LC-MS-MS hesaplanan C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 340,01.

### 3.4 3-(4-bromofenil)-4-nitro-1-(4-(prop-2-in-1-ilkzi)fenil)butan-1-on (21) Sentezi

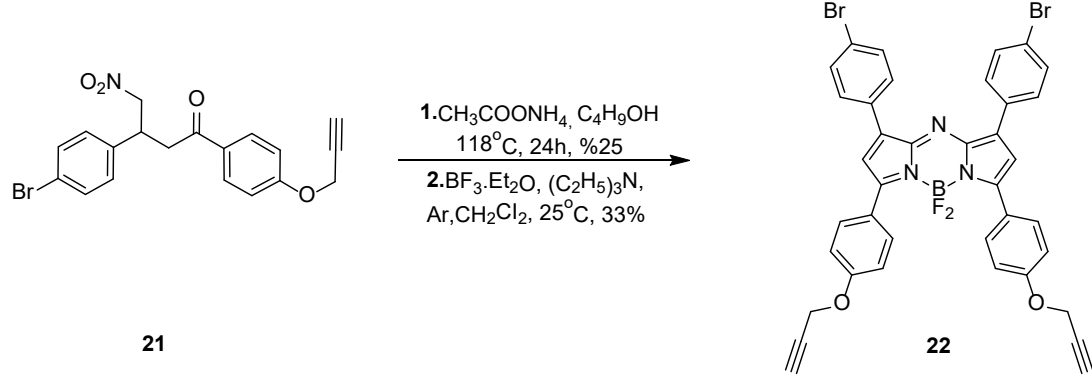


Şekil 3.3. Bileşik 21 sentezi.

25 mL cam balon içerisine **20** (314 mg, 1 mmol) ve 1,22 mL nitrometan ilave edildi. Karışım üzerine 11,22 mg KOH , 5 mL C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH içinde çözümlenerek ilave edildi. Karışım 60 °C de 12 saat karıştırıldı. 12 saat sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışımdan çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen kahverengi yağimsı sıvı etilasetat ile çözüldü su (3x50 ml) ile yıkandı, organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı (Şekil 3.3). Kahverengi yağimsı sıvı , % 88 verim. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 – 7,86 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,91 – 4,58 (m, 3H), 4,17 (dd, J = 15,4, 7,7 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H) <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194,2 ,161,0 , 137,5 , 132,1 , 131,5 , 131,4 – 130,6 (m), 131,4 – 129,5 (m), 129,5 – 128,8 (m), 128,5 , 121,1 , 114,8 , 114,0 (d, J = 18,5

Hz), 79,0 – 78,7 (m), 78,6 , 77,7 – 76,4 (m), 76,1 (d, J = 32,0 Hz), 75,6 , 55,2 , 40,2 , 38,1 , LC MS/MS hesaplanan C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>:401,30, ölçülen [M+2H]<sup>+</sup>: 403,69

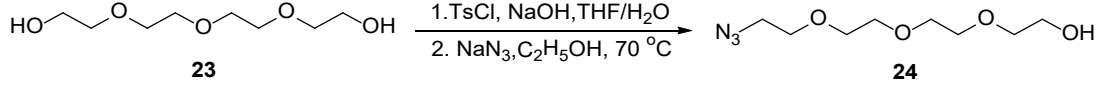
### 3.5 AzaBODIPY 22 Sentezi



Şekil 3.4. Bileşik 22 sentezi.

25 mL'lik tek boyunlu balonda **21** (401 mg, 1 mmol) 5 mL butanolde çözüldü. Üzerine amonyum asetat (1.54 g, 20 mmol) ilave edilerek 118 °C'de ısıtıldı. 24 saat sonunda karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı oluşan mavi katı etanol ve su ile yıkandı, kurutuldu. 10 mL balon içeresine mavi katıdan 30 mg alınıp 5 mL kuru CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> argon atmosferi altında çözüldü. Üzerine kuru DIPEA (53,3 µl, 0,4 mmol) ilave edildi ve sıcaklık 0 °C'ye getirildi. Ortama BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (158,62 µl, 1,125 mmol) damla damla eklendi. 24 saat boyunca 25 °C'de karıştırıldı. 24 saat sonunda karışım su ile yıkandı. Kolon kromatografi cihazı ile saflaştırıldı (4:1 hekzan/etilasetat). Yeşil katı elde edildi (Şekil 3.4.). Verim %33, <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) δ 8,29 (d, J = 8,6 Hz, 25H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 22H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 22H), 7,72 (s, 12H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 23H), 5,81 (s, 3H), 5,04 (s, 23H), 3,64 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) δ 162,2 , 162,0 , 161,8 , 160,5 , 158,2 , 145,0 , 141,4 , 132,0 , 131,4 , 131,0 , 124,3, 123,5, 120,3, 115,2, 78,7, 77,8, 55,9, 34,9 (d, J = 18,6 Hz), 34,80 (d, J = 21,0 Hz), 34,52 (d, J = 20,9 Hz), 34,46 , 34,39 (d, J = 20,9 Hz), 34,18 , 29,62 (dt, J = 40,1, 20,0 Hz), 29,49 , 29,42 (d, J = 17,4 Hz), 29,42 (d, J = 19,1 Hz), 29,36 – 28,91 (m). <sup>19</sup>F NMR (564 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) δ -131,36 (s), -131,42 (s), -131,48 (s), -131,53 (s). <sup>11</sup>B NMR (192 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) δ 1,41 (s), 1,25 (s), 1,08 (s). Maldi-TOF/MS hesaplanan C<sub>38</sub>H<sub>24</sub>BBBr<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>:763,03 ölçülen [M]<sup>+</sup>: 763,17, [M+Na]<sup>+</sup>: 784,53.

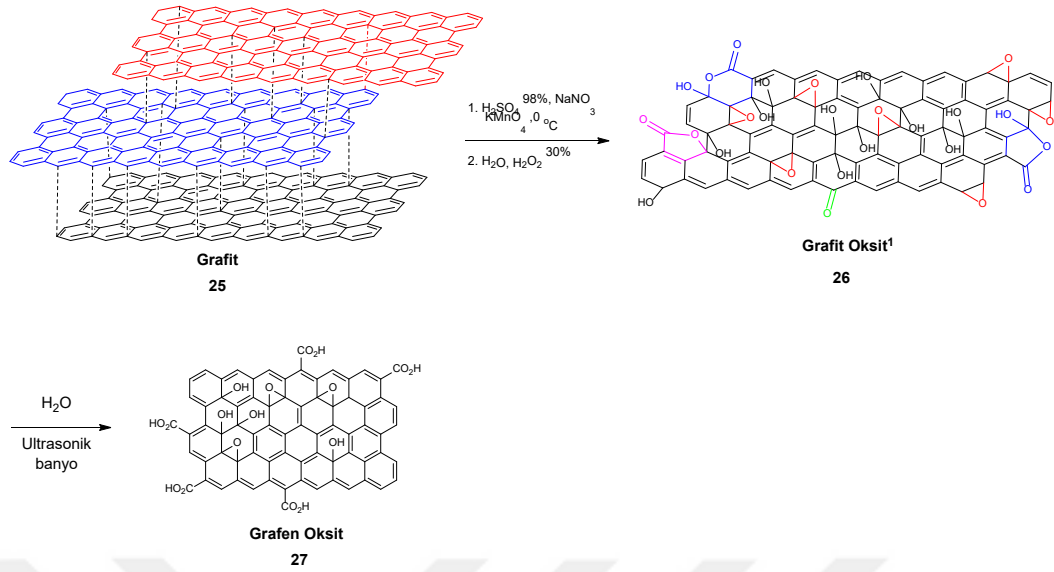
### 3.6 2-(2-(2-(2-azidoetoksi)etoksi)etan-1-ol (24) Sentezi



**Şekil 3.5.** Bileşik 24 sentezi.

250 mL tek boyunlu balon içerisine tetraetilen glikol **23** (50,9 g, 262 mmol) 10 mL THF de çözüldü. Üzerine 10 mL saf suda çözülmüş NaOH (1,68 g, 42 mmol) ilave edildi ve 5 dk karıştırıldı. Ardından karışıma P-toluen sulfonil klorür (5 g, 26,2 mmol) ilave edildi ve 0 °C de 3 saat karıştırıldı. 3 saat sonra karışıma 75 mL buzlu su eklendi ve (3x50 ml) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile çekme yapıldı. Organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzülde ve çözücü altında uzaklaştırıldı. Renksiz viskoz sıvı (9,2 g, 26,2 mmol, verim %80). Elde edilen viskoz sıvıdan 9,2 g alındı ve 100 mL etanolde çözümlüp üzerine NaN<sub>3</sub> (4,3 g, 65,5 mmol) ilave edildi. 12 saat 70 °C'de geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma 75 mL su eklendi. (3x50 ml) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ile çekme yapıldı. Organik faz MgSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu, süzülde ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı (Şekil 3.5.). Viskoz sıvı. Verim %89; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,72 – 3,69 (m, 2H), 3,67 – 3,64 (m, 10H), 3,61 – 3,58 (m, 2H), 3,38 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 1H); LC-MS hesaplanan C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 219,12 ölçülen [M]<sup>+</sup>: 219,96

### 3.7 Grafen Oksit (27) Sentezi

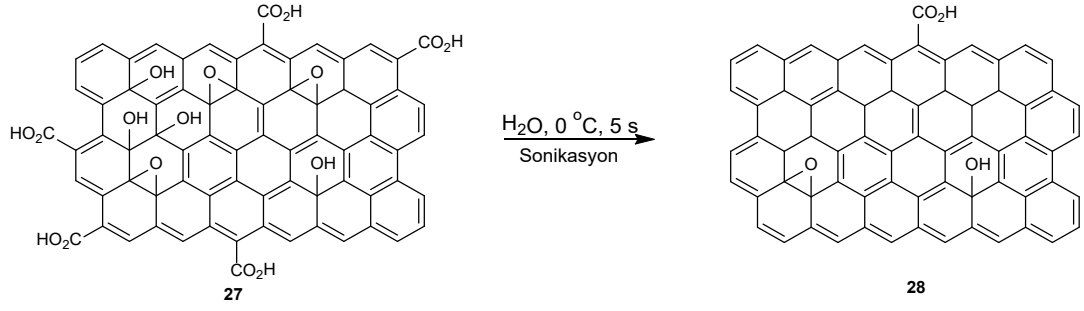


Şekil 3.6. Bileşik 27 sentezi.

250 mL bir behere **25** grafit (5 gr), %98'lik  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (115 mL) ve 2,5 gr sodyum nitrat ( $\text{NaNO}_3$ ) alındı buz banyosu yardımı ile soğutulan karışım manyetik olarak karıştırıldı. 30 dk ardından 15 g potasyum permanganat ( $\text{KMnO}_4$ ) spatül ile parça parça ilave edilerek  $35^\circ\text{C}$ 'de 3 saat boyunca karışması sağlandı (Song vd., 2014; Sun ve Fugetsu, 2013). Ardından 500 mL saf su damla damla ilave edilerek 1 saat karışması sağlandı. Karışıma %30 hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) (10 mL) çözeltisi damla damla ilave edilerek gece boyunca karıştırıldı. Karışım %10'luk  $\text{HCl}$  ile 4000 rpm'de 10 dk boyunca üç kez santrifüj edilerek yıkandı. Ardından pH'ı 7 olana kadar ultra saf su ile yıkanarak 5000 rpm'de 10 dk boyunca santrifüj edildi. Böylece yapıdaki safsızlıklar ve  $\text{Mn}^{4+}$  uzaklaştırıldı. Filtrat, etüvde  $50^\circ\text{C}$ 'de 24 saat kurutmaya bırakıldı. Kuruduktan sonra toz halinde 6 g grafit oksit elde edildi. Ardından 250 mL'lik tek boyunlu yuvarlak dipli bir balona **26** grafit oksit<sup>1</sup> (100 mg) alındı, 100 mL saf su ilave edilerek ultrasonik banyoda 2 saat muamele edilerek grafen oksit **27** çözeltisi hazırlandı (Şekil 3.6.).

<sup>1</sup> Grafit oksitin tek tabaka gösterimi.

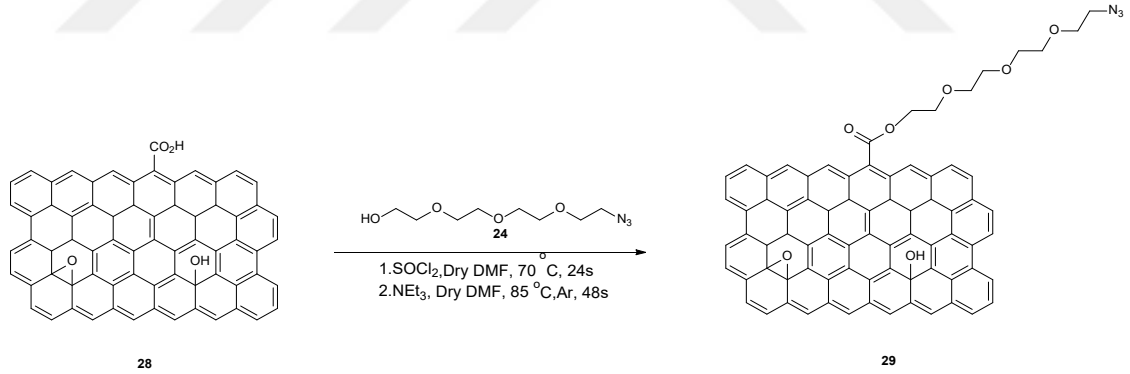
### 3.8 Nano İndirgenmiş Grafen Oksit (NrGO, 28) Sentezi



Şekil 3.7. Bileşik 28 sentezi.

100 mL iki boyunlu yuvarlak dipli balona 27 grafen oksit (100 mg) alınarak üzerine 100 mL saf su ilave edildi ve ultrasonik banyoda 5 saat boyunca 0 °C de boyut küçültme ve indirgeme sağlandı. Ardından 50 mL falkon tüplerine alınarak 5000 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Çöken kısım bir petri kabına alınarak oda sıcaklığında vakum altında kurutuldu (Şekil 3.7.).

### 3.9 TEG@NrGO (29) Sentezi

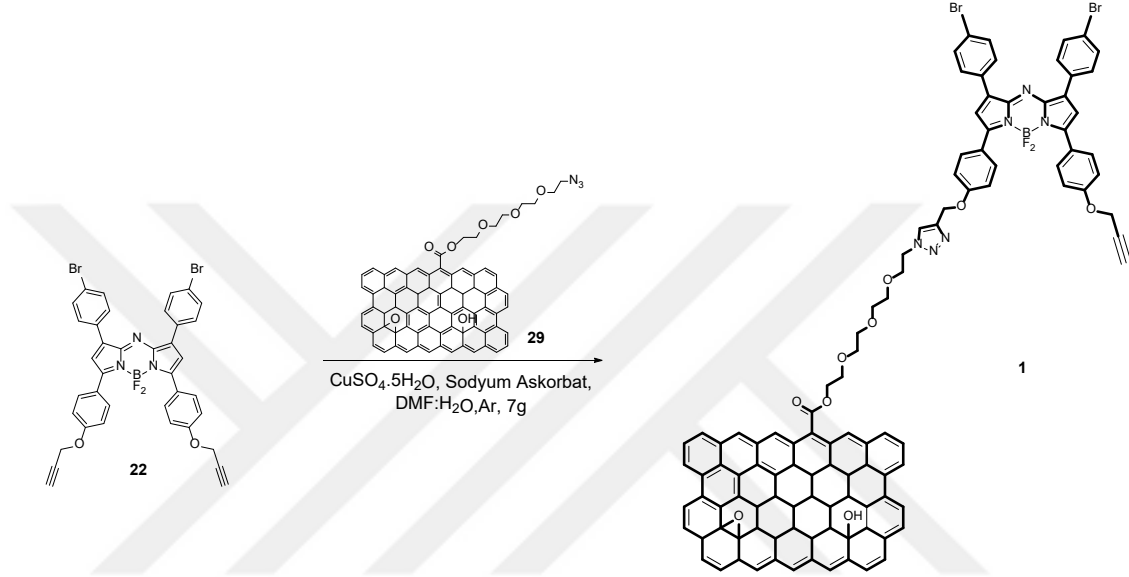


Şekil 3.8. Bileşik 29 sentezi.

10 mL tek boyunlu yuvarlak dipli balona NrGO 28 (30 mg) alındı ve kuru DMF (0,5 mL) eklenerek inert atmosfer altında manyetik olarak karıştırıldı. SOCl<sub>2</sub> (5 mL) bir şırınga yardımı ile süspansiyona damla damla eklendi ve karışım 24 saat boyunca 70 °C’ e ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulmuş karışımdaki fazla SOCl<sub>2</sub> döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan kısma kuru Et<sub>3</sub>N (0,5 mL) ve kuru DMF (0,5 mL) damla damla ilave edildi. Ardından kuru DMF (0,5 mL) ile çözülen 24 (0,04 mmol) bir şırınga yardımıyla damla damla ilave edildi. Karışım inert atmosfer altında 85 °C’ ye ısıtıldı. 48 saat sonra karışım oda sıcaklığına getirilerek doygun NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi ile

muamele edildi (Guo vd., 2015; Pang vd., 2013). Sulu fazlar 25 °C’de 5 dakika boyunca 12000 rpm’de santrifüj edilerek süpernatant kısım ayrıldı. Pellet kısım sırasıyla 3 kez saf su ve 2 kez metanol ile vortekslenerek 25 °C’de 5 dakika boyunca 12000 rpm’de santrifüj edildi. Katı kısım oda sıcaklığında kurutuldu; siyah katı toz halde ürün **29** elde edildi (Şekil 3.8.).

### 3.10 AzaBODIPY@NrGO (1) Hedef Bileşik Sentezi



Şekil 3.9. AzaBODIPY@NrGO (1) Hedef Bileşik Sentezi

25 mL balona AzaBODIPY (**22**) (30 mg, 0,039 mmol) ve DMF (5 ml) alındı. Üzerine **29** (30 mg) ilave edildi ve 30 dk ultrasonik banyoda muamele edildi. Karışım üzerine 4,41 mg CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O 5 mL suda çözülüp ilave edildi ve 2 dk karıştırıldı. Ardından üzerine 6,73 mg sodyum askorbat ilave edildi. Tepkime İTK ile (4:1 hekzan/ etil asetat) takip edildi. Ardından ürün 5000 rpm de 10 dk santrifüj ile çöktürüldü. 3 defa su ile 3 defa etanol ile 3 defa DMF ile yıkandı ardından vakum altında kurutuldu (Şekil 3.9.).

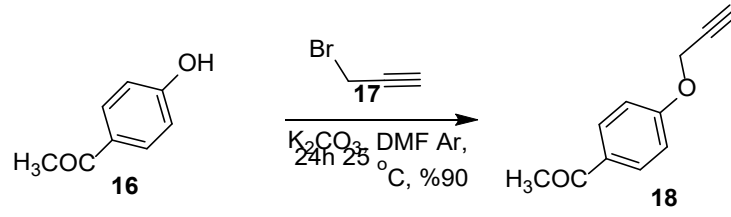
#### 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Bu çalışmada fotoduyarlayıcı olarak AzaBODIPY boyasının kullanıldığı nano indirgenmiş grafen oksit tabanlı yeni bir nanoteranostik ajanının **AzaBODIPY@NrGO (1)** tasarımı, sentez ve karakterizasyonu planlanmıştır. Nano indirgenmiş grafen oksit (NrGO) ve AzaBODIPY fotoduyarlayıcı boya kovalent olarak bağlanıp elde edilen nano teranostik ajanın hem fotodinamik terapi hem de fototermal terapi yapıp yapmağı test edilecektir. Ayrıca elde edilen bu nano malzemenin floresans ve termal görüntülümde kullanılıp kullanılmayacağı da test edilecektir. Özellikle hem FDT hem de FTT yapabilen AzaBODIPY türevleri ile ilgili çalışmalar oldukça azdır. Bu tez kapsamında sentezlenen **AzaBODIPY@NrGO** ile ilk kez, AzaBODIPY ve bir grafen türevi olan nano indirgenmiş grafen oksit kovalent olarak bir araya getirilmiştir. Son yıllarda hem AzaBODIPY ile hem grafen oksit ile ilgili yapılan çalışmalar ayrı ayrı büyük ilgi görmektedir. Ancak her iki yapı ilk kez bu tez kapsamında rasyonel bir tasarımla bir araya getirilmiştir. Hedeflenen malzeme **AzaBODIPY@NrGO** AzaBODIPY içermesi münasebetiyle FDT yapması, nano indirgenmiş grafen oksit içermesi münasebetiyle de FTT yapması beklenmektedir. Bu nedenle nano malzemenin **AzaBODIPY@NrGO** FDT etkinliği test edilecektir. Ayrıca hedeflenen malzemenin **AzaBODIPY@NrGO** fototermal özellik gösterip göstermediğı termal kamera yardımı ile test edilecektir.

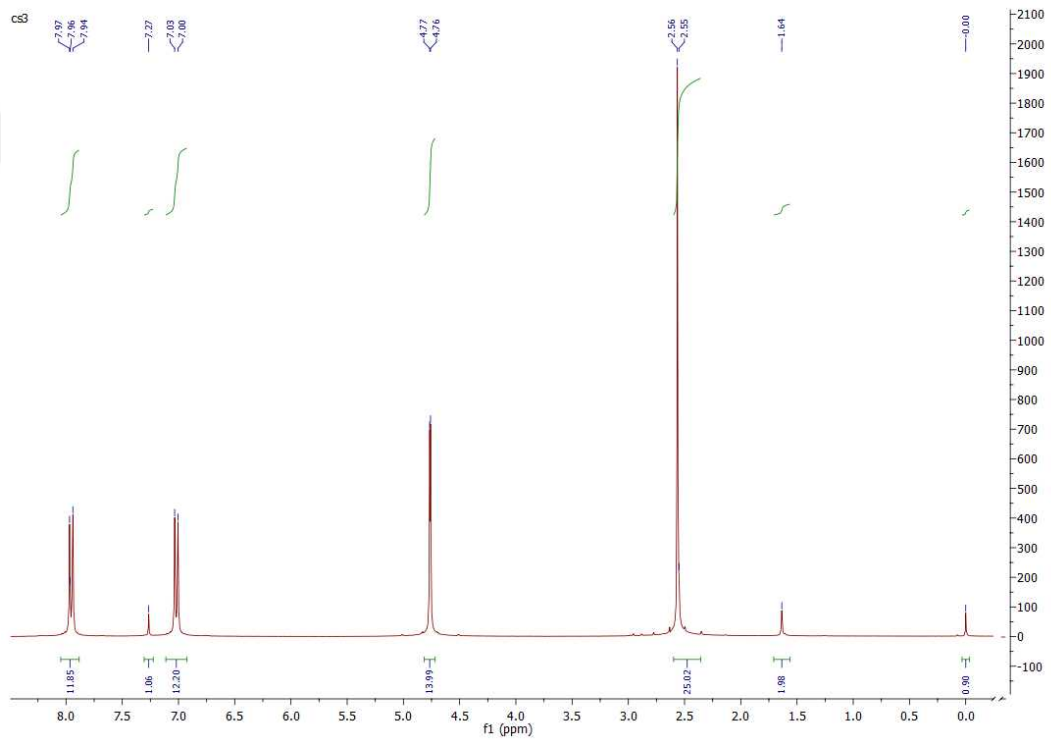
##### 4.1 Hedeflenen Nano Malzemenin Sentezi

Hedeflenen nanoteranostik malzemenin **AzaBODIPY@NrGO** sentezi modüler bir yaklaşımla iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla önce AzaBODIPY temelli fotoduyarlayıcı **22** üzerinde durulmuştur. Spektroskopik yöntemlerle karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Daha sonra ise GO **27** ve NrGO türevleri **28** uygun reçeteler üzerinden elde edilmiştir (R. Guo vd., 2015; Stankovich vd., 2007). Son aşamada ise AzaBODIPY temelli yapı **22** ile grafen türevi **28** rasyonel bir tasarımla bütünleştirilerek hedeflenen indirgenmiş grafen oksit tabanlı nano malzemenin **AzaBODIPY@NrGO 1** sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir.

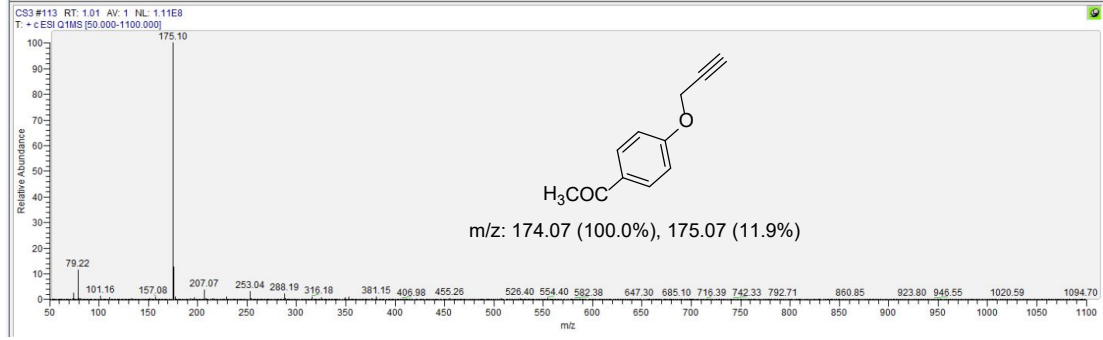
İlk aşamada 4'-hidroksiasetofenon (**16**) , proparjil bromür (**17**) ile literatürde bilinen bir yöntemle (Phatak vd., 2019) etkileştirilerek **18** elde edilmiştir.



$^1\text{H}$  NMR ve kütle spektrumları (Şekil 4.1., Şekil 4.2.) incelendiğinde yapıyı (**18**) doğrular niteliktedir.

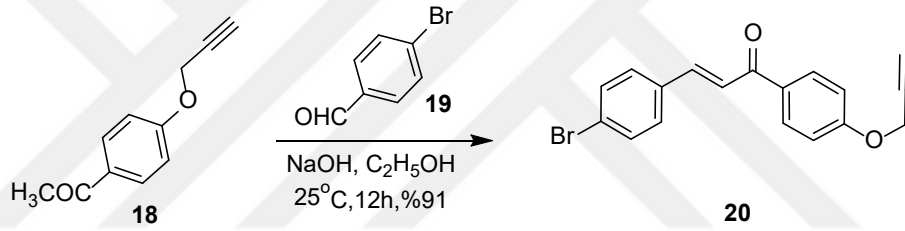


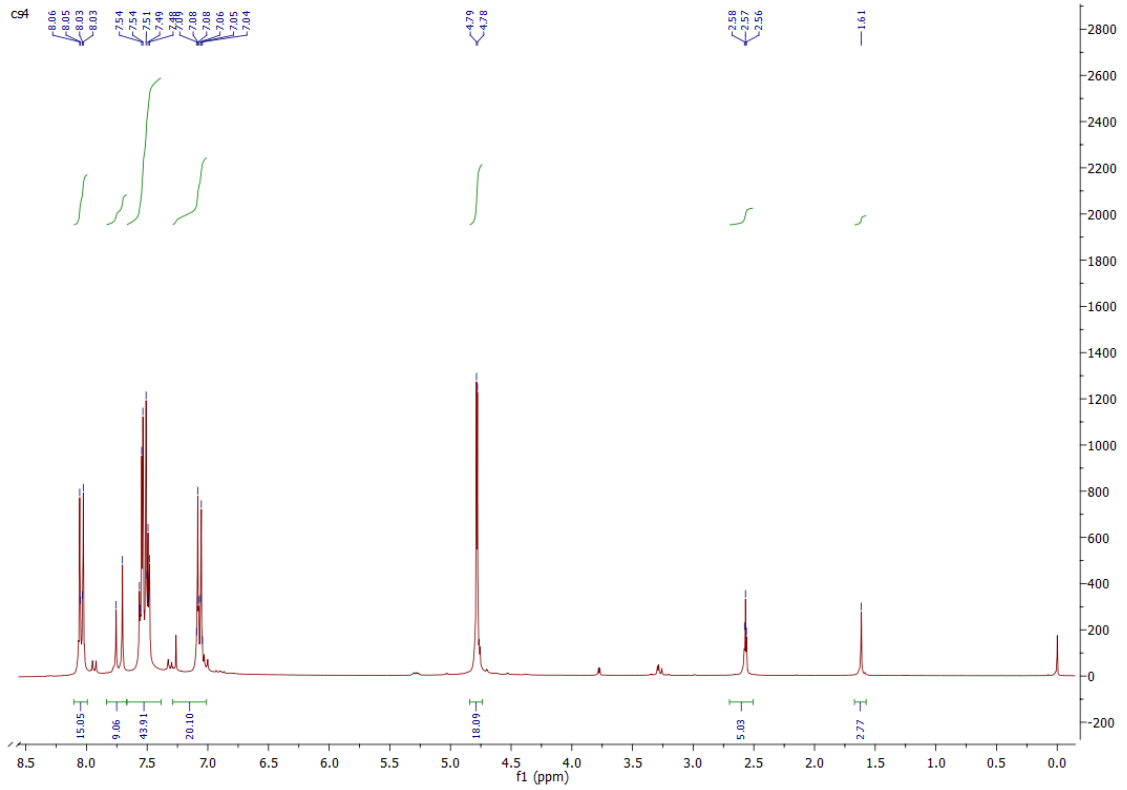
Şekil 4.1. Bileşiğin (**18**)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).



Şekil 4.2. Bileşiğin (18) LC-MS-MS kütle spektrumu.

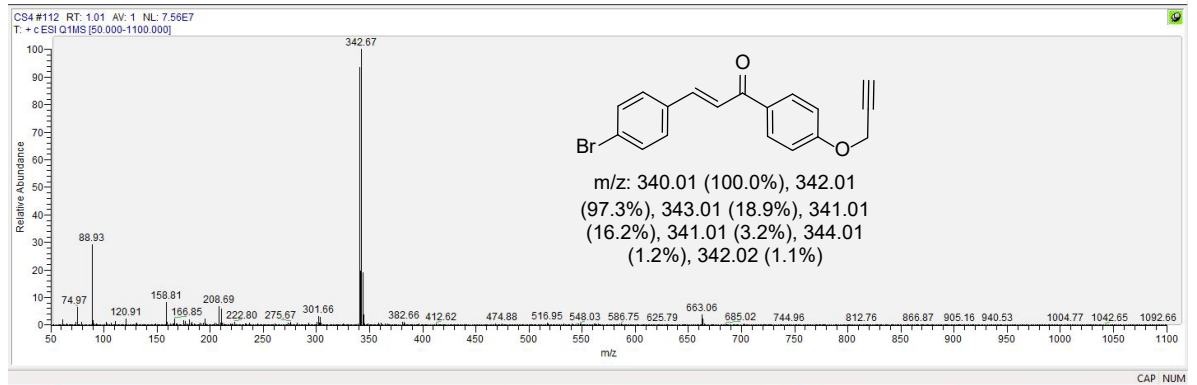
İkinci basamakta, **18** bazık ortamda 4-Bromobenzaldehit **19** ile etkileştirilmiş (L. Zhao vd., 2015) ve **20** elde edilmiştir (beyaz katı, % 91 verim). Yapı (**20**) NMR ve kütle spektrumları ile aydınlatılmıştır.





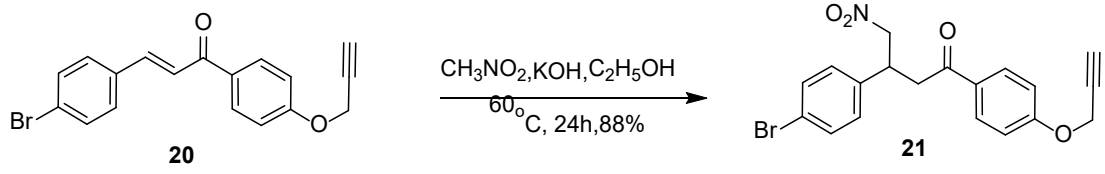
Şekil 4.3. Bileşiğin (20)  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

Ayrıca bileşiğin 20 LC-MS-MS spektrumu (Şekil 4.4) incelendiğinde, hesaplanan kütle  $[\text{M}]^+$  : 342,01 ölçülen  $[\text{M}]^+$ : 342,67 şeklinde sonuçlanmış olup yapıyı desteklemektedir.

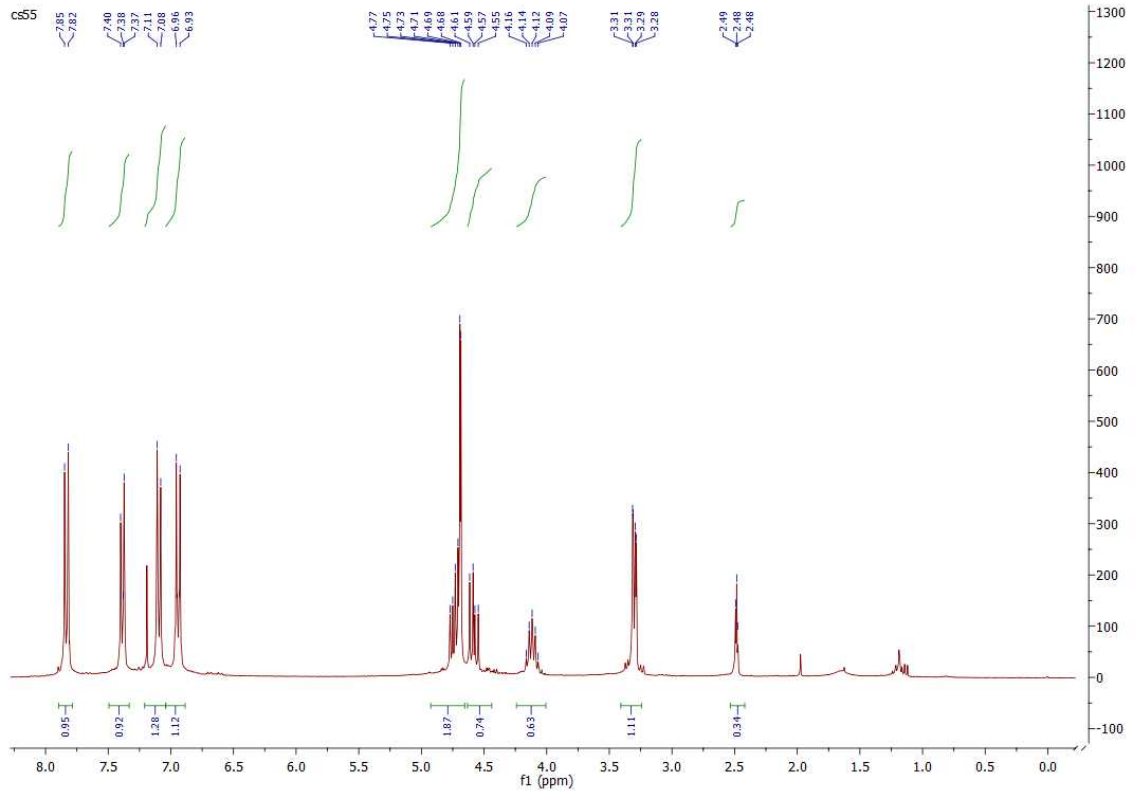


Şekil 4.4. Bileşiğin (20) LC-MS kütle spektrumu.

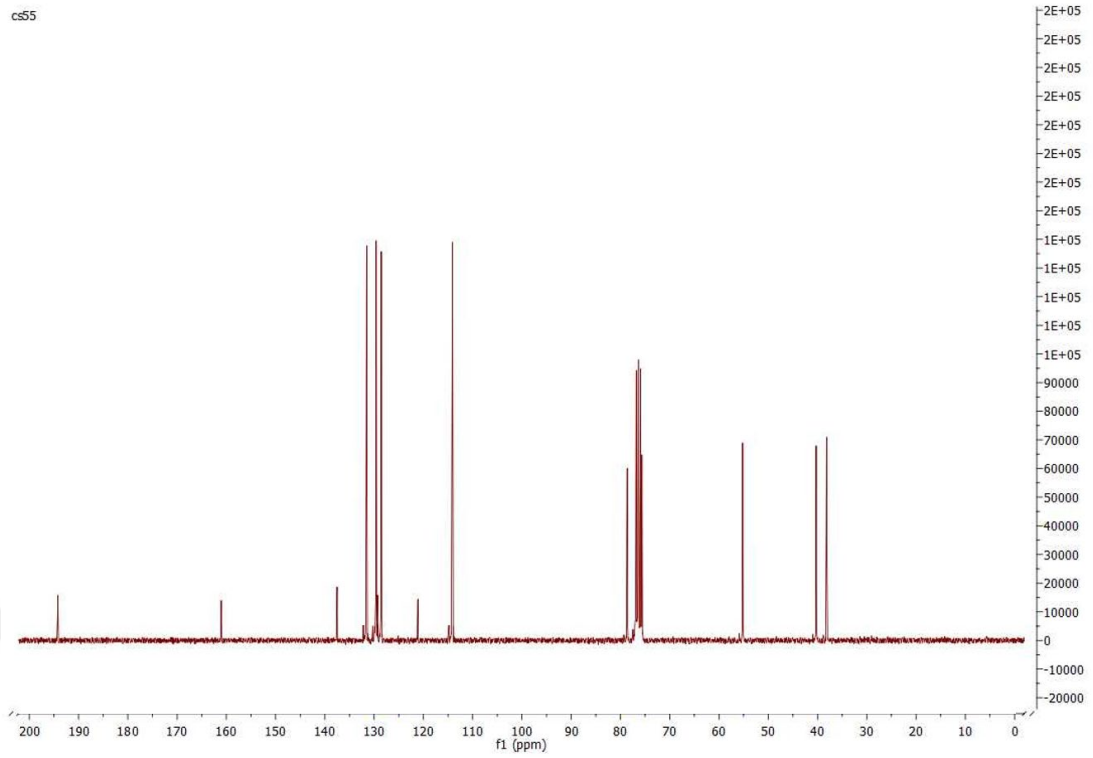
Üçüncü basamakta, **20** nitrometan katılmasıyla **21**'e çevrilmiştir.



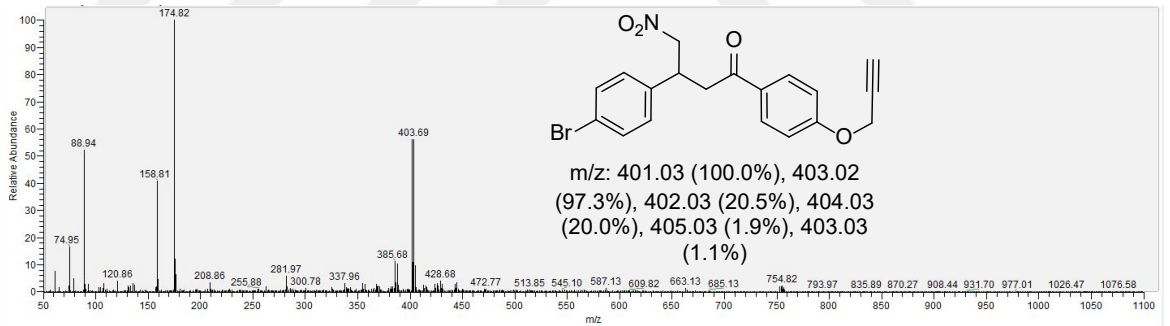
Nitrolu yapı **21** <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C NMR ve LC-MS kütle spektrumları ( Şekil 4.5-4.6-4.7) gösterilmiştir. **21** ile karakterize edilmiştir.



Şekil 4.5. Bileşiğin (**21**) <sup>1</sup>H NMR spektrumu (CDCl<sub>3</sub>).

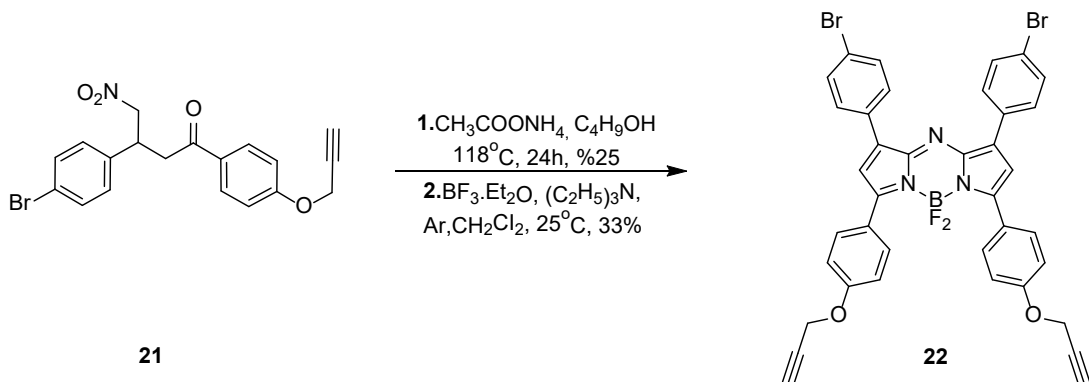


Şekil 4.6. Bileşin (21)  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

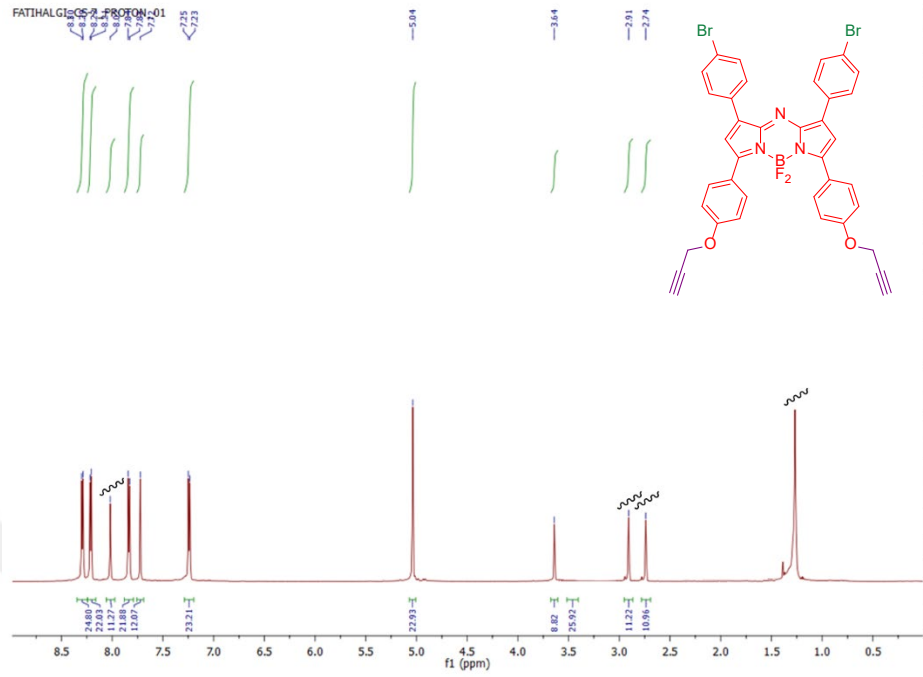


Şekil 4.7. Bileşin (21) LC-MS kütle spektrumu.

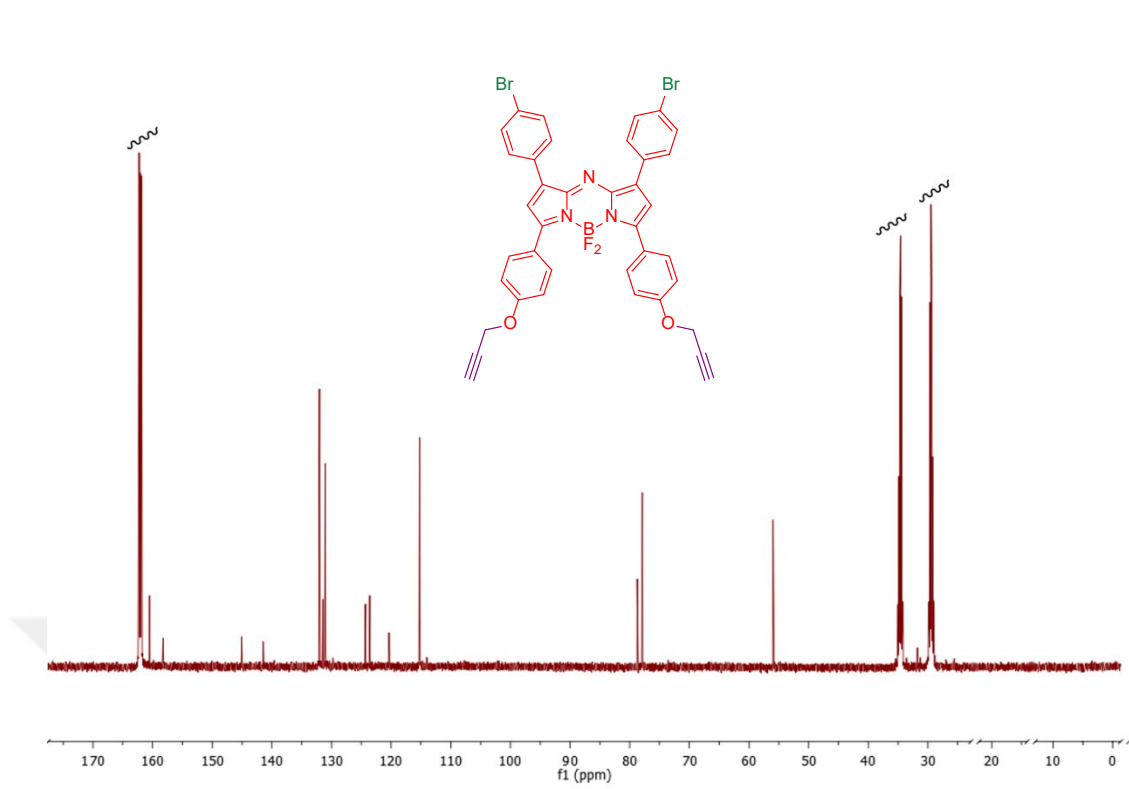
Ardından, **21** iki kademedeki AzaBODIPY boyasına (**22**) çevrilmiştir.



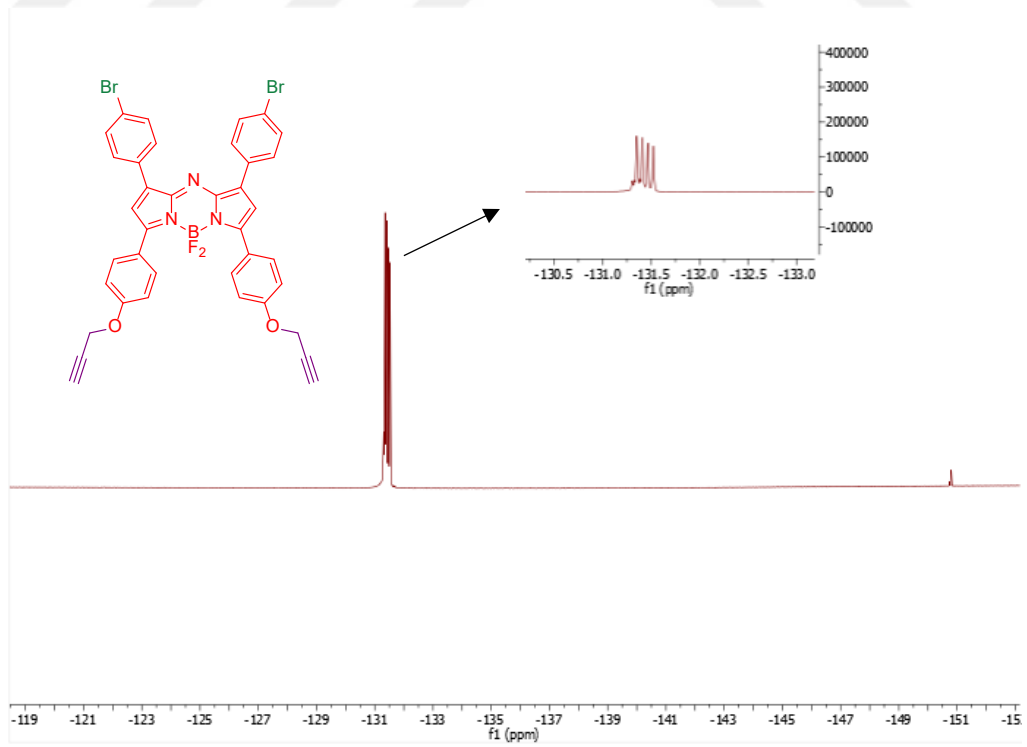
AzaBODIPY **22**  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{11}\text{B}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR spektrumları ve Maldi-TOF kütle spektrumu ile yapı doğrulanmıştır (Şekil 4.8-4.12).



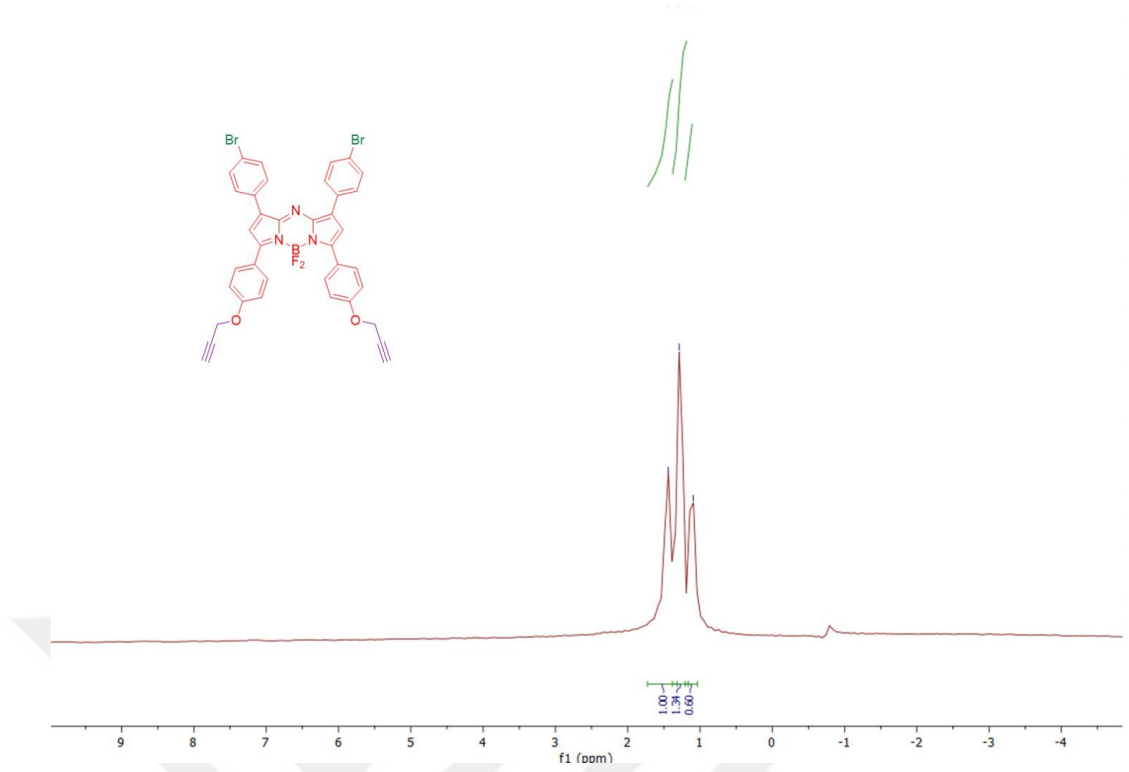
Şekil 4.8. AzaBODIPY (**22**) için  $^1\text{H}$  NMR spektrumu ( $\text{DMF-d}_7$ ).



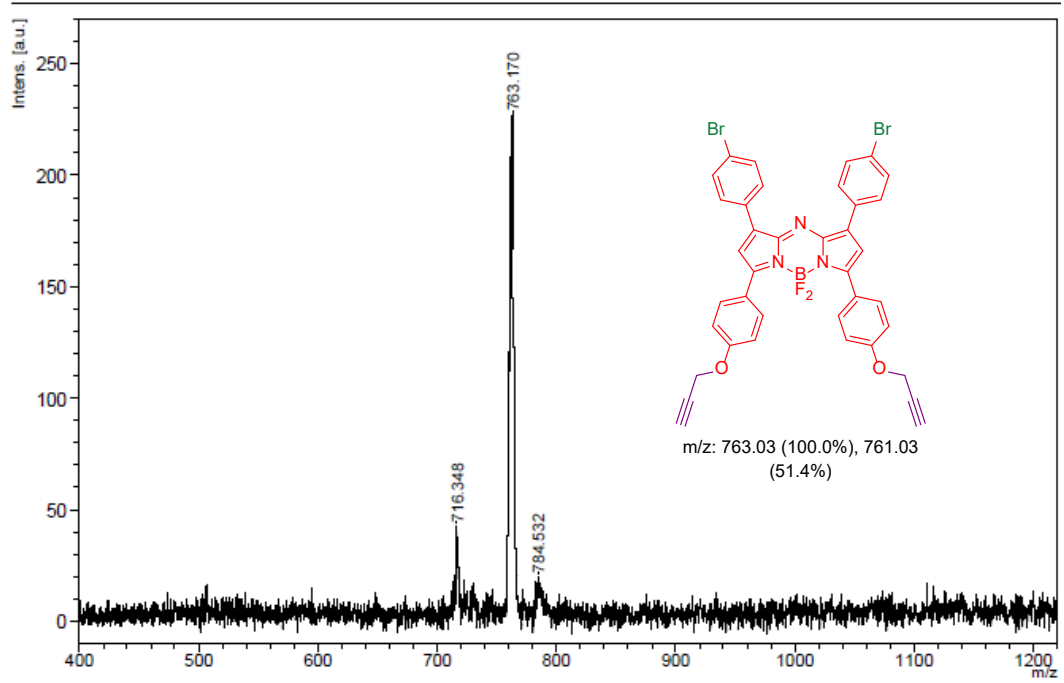
Şekil 4.9. AzaBODIPY (22) için  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu (DMF- $d_7$ ).



Şekil 4.10. AzaBODIPY (22) için  $^{19}\text{F}$  NMR spektrumu (DMF- $d_7$ ).

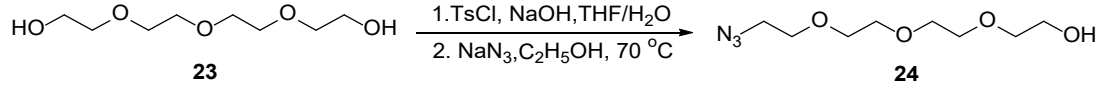


Şekil 4.11. AzaBODIPY (22) için  $^{11}\text{B}$  NMR spektrumu (DMF- $d_7$ ).

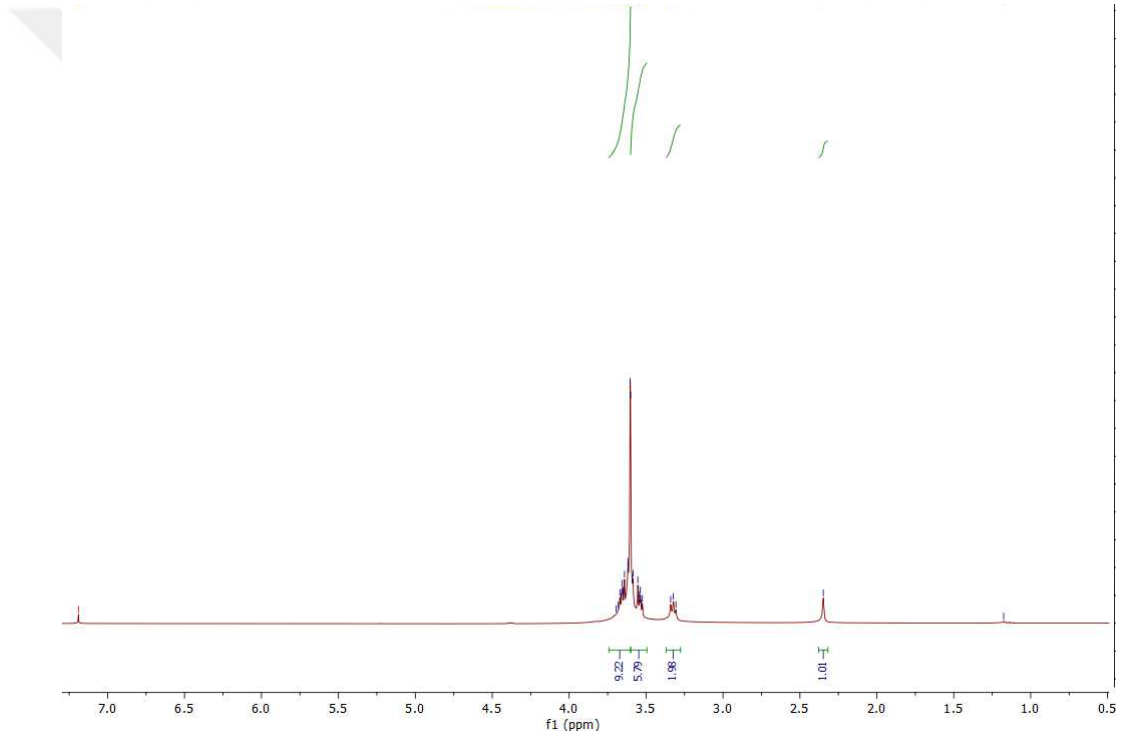


Şekil 4.12. AzaBODIPY (22) için MALDI-TOF kütle Spektrumu.

AzaBODIPY çekirdek yapısı (**22**), sentezlendikten sonra bağlayıcı ünite olarak işlev görecektir. Etilen glikol (**24**) üzerinde durulmuştur. Tetraetilen glikol (**23**) önce p-toluen sulfonil klorür ile tosilata çevrilmiş ardından tosilat sodyum azid ile etkileştirilerek **24** elde edilmiştir.

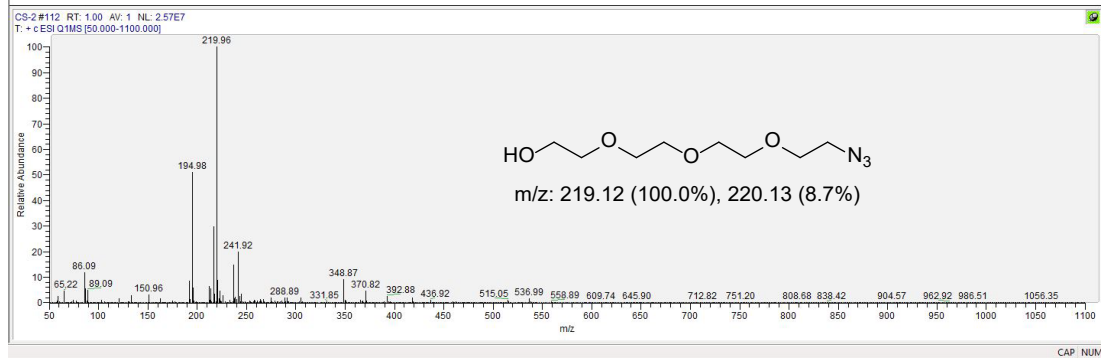


Bileşik **24**  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.13) yapıyı doğrular niteliktedir.



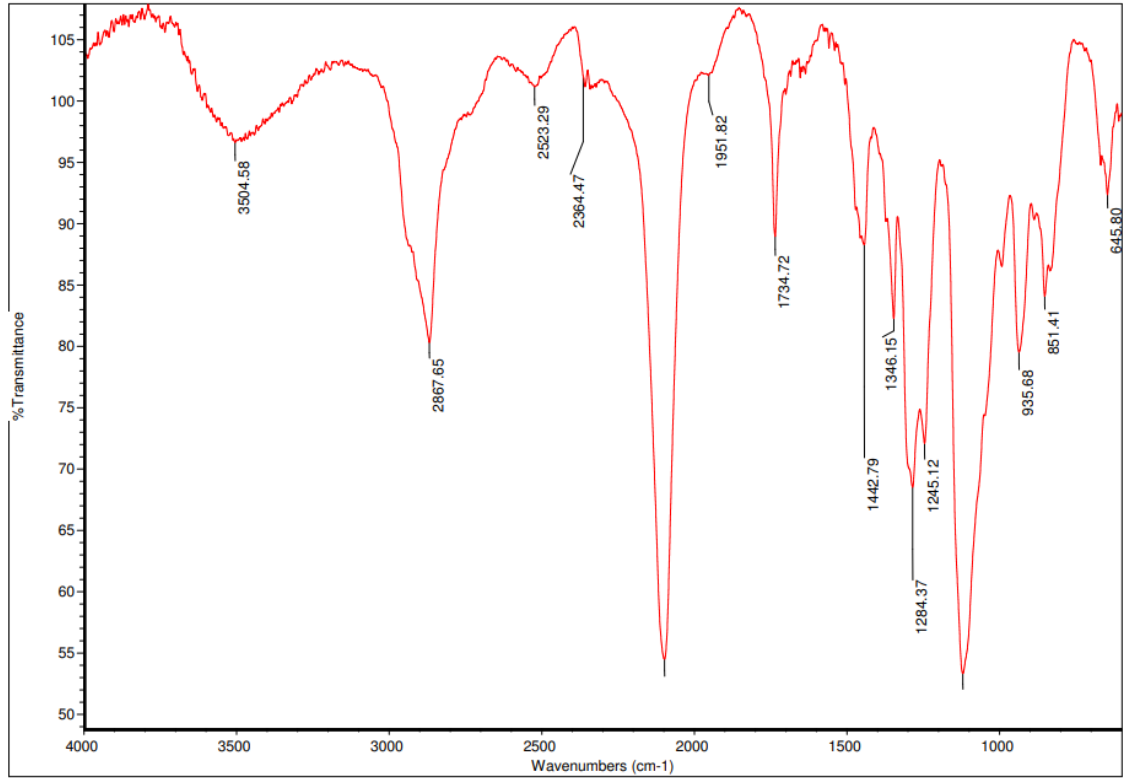
Şekil 4.13. Bileşik **24**'ün  $^1\text{H NMR}$  spektrumu ( $\text{CDCl}_3$ ).

Bileşik **24** LC-MS kütle spektrumu (Şekil 4.13) incelendiğinde, hesaplanan kütle  $[\text{M}]^+$  : 219,24 ölçülen  $[\text{M}]^+$  : 219,96 şeklinde olup yapıyı desteklemektedir.



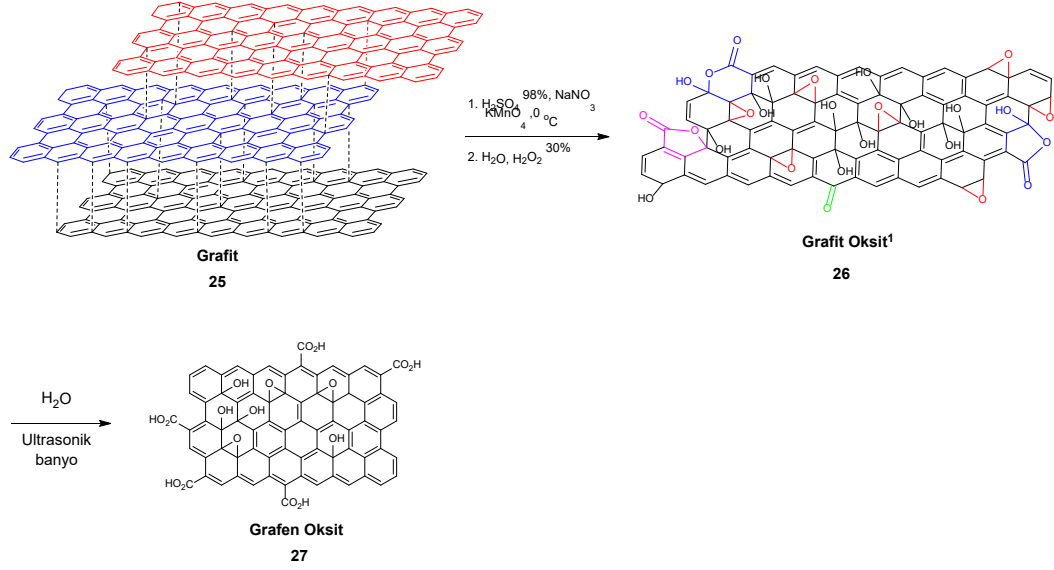
Şekil 4.14. Bileşik 24'ün LC-MS kütle spektrumu.

Şekil 4.14'de görüldüğü üzere 24 FTIR spektrumunda  $2092\text{ cm}^{-1}$  N<sub>3</sub> grubu,  $3504\text{ cm}^{-1}$  ise OH grubunun varlığına işaret etmektedir.

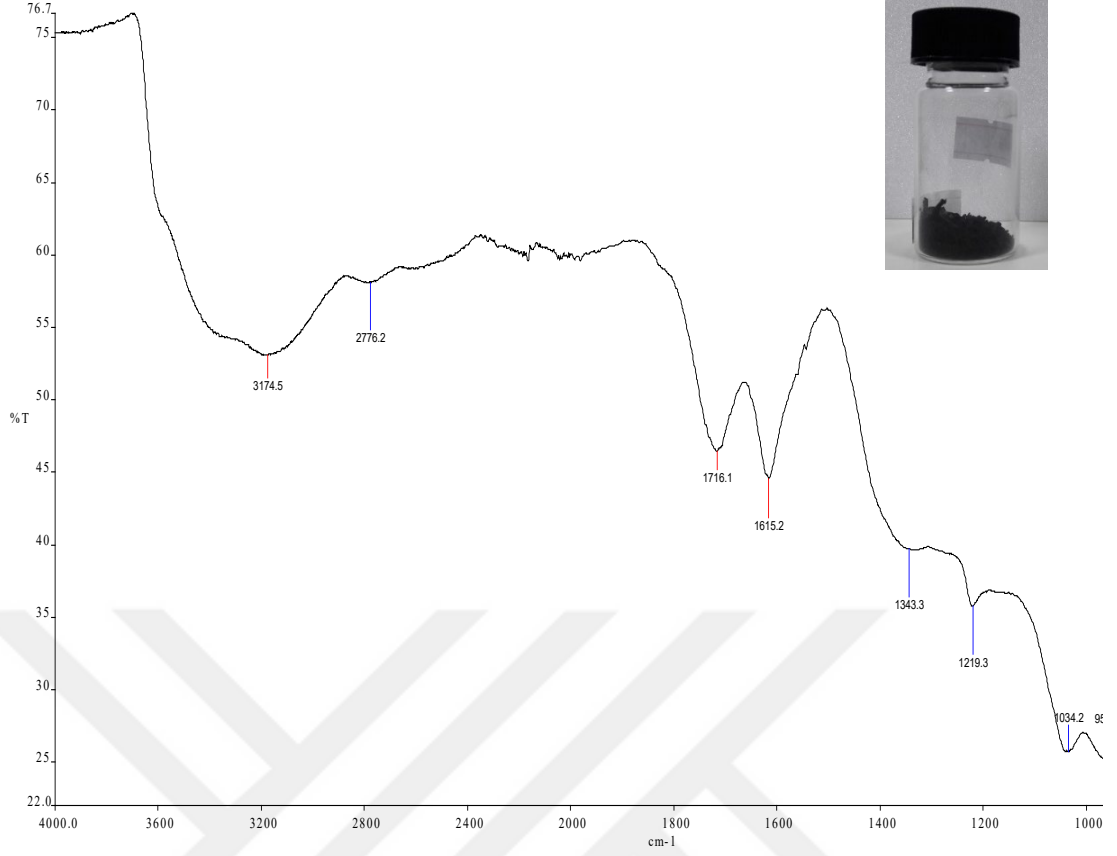


Şekil 4.15. Bileşik 24'ün FTIR spektrumu.

Çalışmanın ikinci aşamasında GO ve NrGO sentezlerine geçilmiştir. Bunun için literatürde bilinen Modifiye Hummer's metodu kullanılmış ve grafitten başlayarak GO (27) sentezlenmiştir.



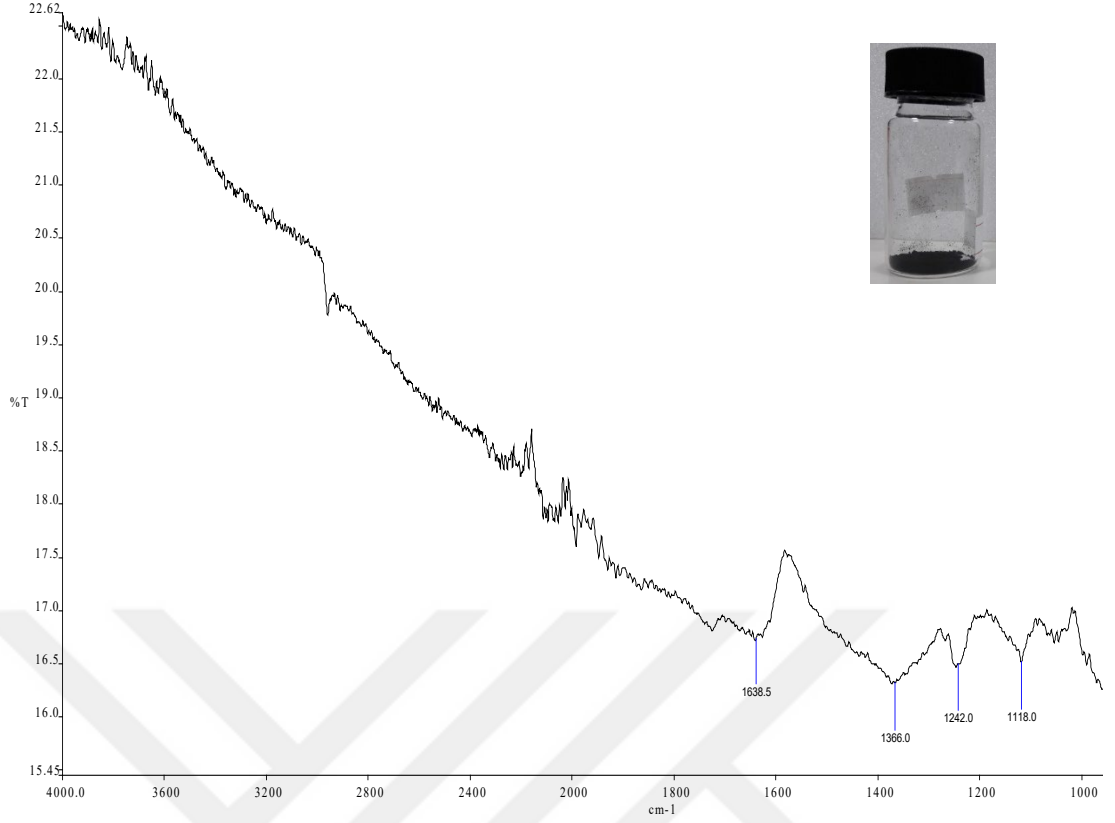
Grafen oksit (**27**) FTIR spekturumunda; hidroksil, karboksilik asit, epoksi ve alkoksi gruplarına GO ait soğurma bantlarının gözlenebilir olması önemlidir. Şekil 4.15 incelendiğinde C=O (karboksil) bandı  $1716\text{ cm}^{-1}$ ; O-H (hidroksil) bandı  $3174\text{ cm}^{-1}$ ; C-O (epoksi) bandı  $1219\text{ cm}^{-1}$ ; C-O (alkoksi) bandı ise  $1034\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlemlenmiştir. FTIR spektrumundan elde edilen veriler literatürle uyumlu olduğu teyit edilmiştir. GO'nun oluştuğu anlaşılmaktadır (Karteri vd., 2014; Ryu ve Shanmugharaj, 2014; Song vd., 2014).



**Şekil 4.16.** Bileşik 27'nin FTIR spektrumu.

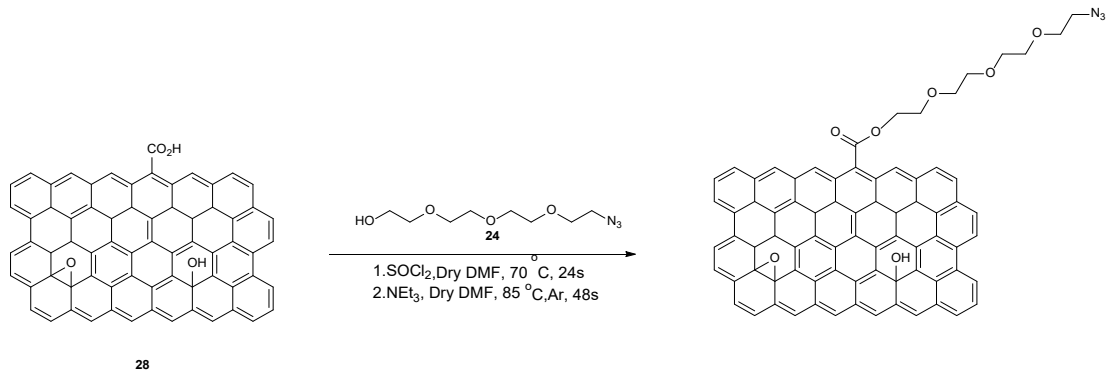
Devamında, grafen oksit ultrasonik banyo ile 0 °C de 5 saat muamele edilerek nano indirgenmiş grafen oksit (NrGO) elde edilmiştir.

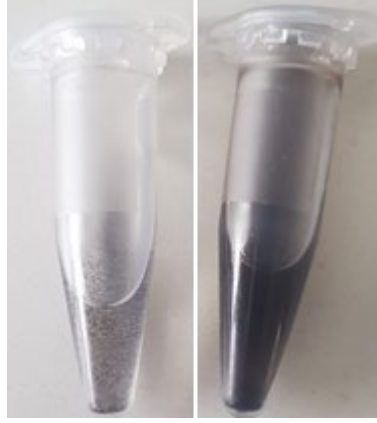
NrGO 28 FTIR spektrumu incelendiğinde C=O (karbonil) bandı 1716 cm<sup>-1</sup>; O-H (hidroksil) bandı 3174 cm<sup>-1</sup>; C-O (epoksi) bandı 1219 cm<sup>-1</sup>; C-O (alkoksi) bandı ise 1034 cm<sup>-1</sup>'de grupların belirgin bir şekilde azaldığı görülmektedir (Ren vd., 2010).



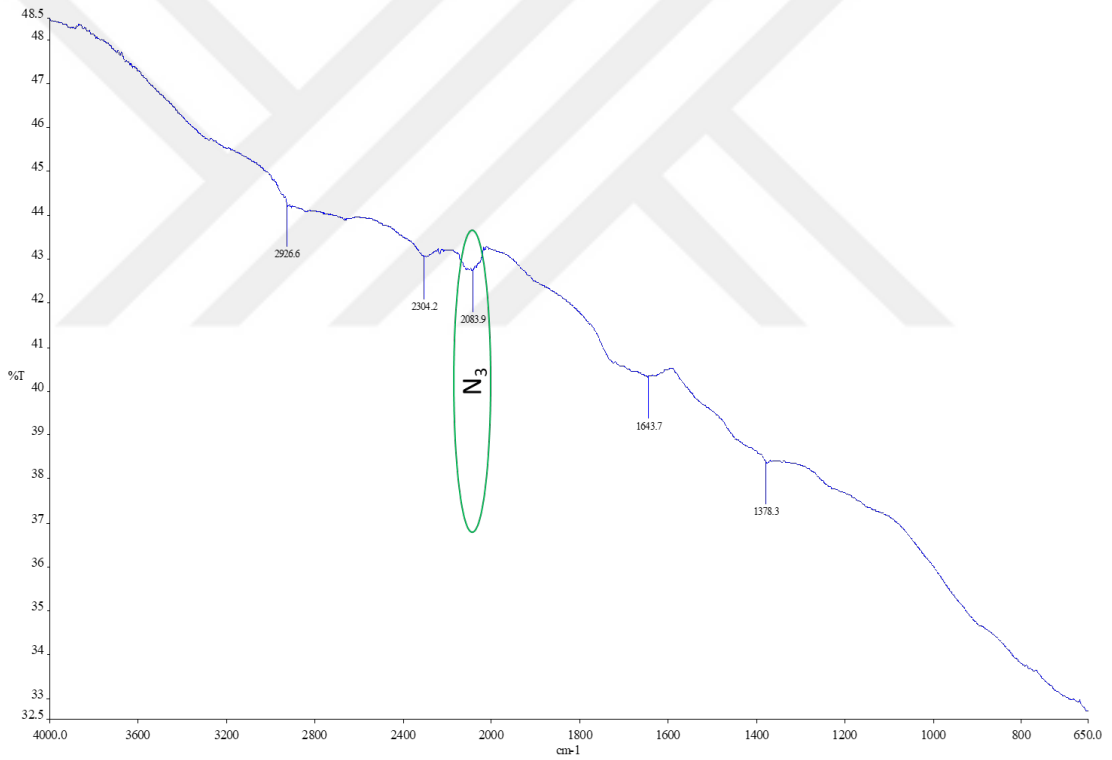
**Şekil 4.17.** Bileşik **28**'in FTIR spektrumu.

Nano grafen oksit **28** rasyonel bir tasarımla fonksiyonellendirilmiş olup azitli TEG ünitelerini içeren grafen oksit tabanlı nano malzemenin **29** sentezi gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.17 de gösterildiği gibi etilen glikol ile fonksiyonellenmiş yapı **29** suda grafen oksite **27** göre daha iyi çözünmektedir. Şekil 4.17 de FTIR spektrumu incelendiğinde  $2083\text{ cm}^{-1}$   $\text{N}_3$  grubunun yapıda mevcut olduğu gözlenmiştir.



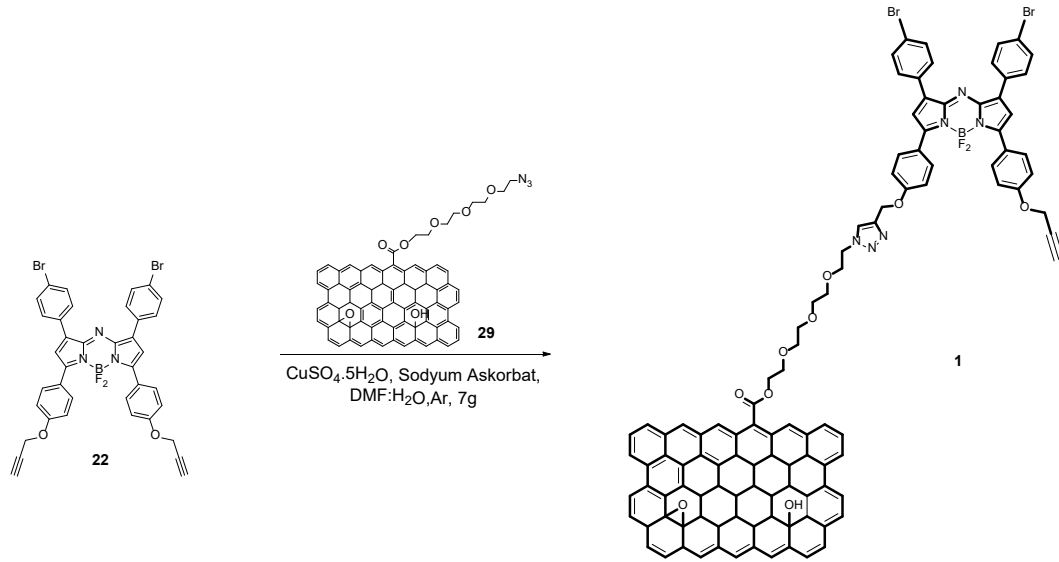


Şekil 4.18. Bileşik 27 (1mg / 1mg, sol) ve 29 (1mg / 1mg, sağ) çözünürlükleri.

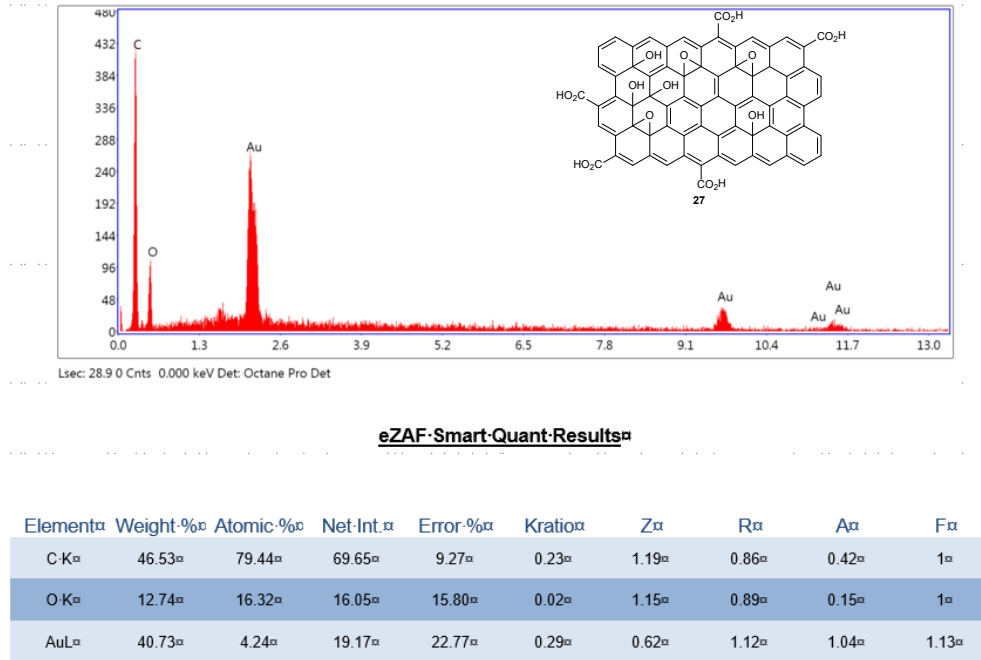


Şekil 4.19. Bileşik (29) için FTIR spektrumu.

Son basamakta ise 29 “click” kimyası kullanılarak fotoduyarlaşırıcı olan 22 ile bütünleştirilmiş ve hedef bileşiğin AzaBODIPY@NrGO 1 sentezi gerçekleştirilmiştir.

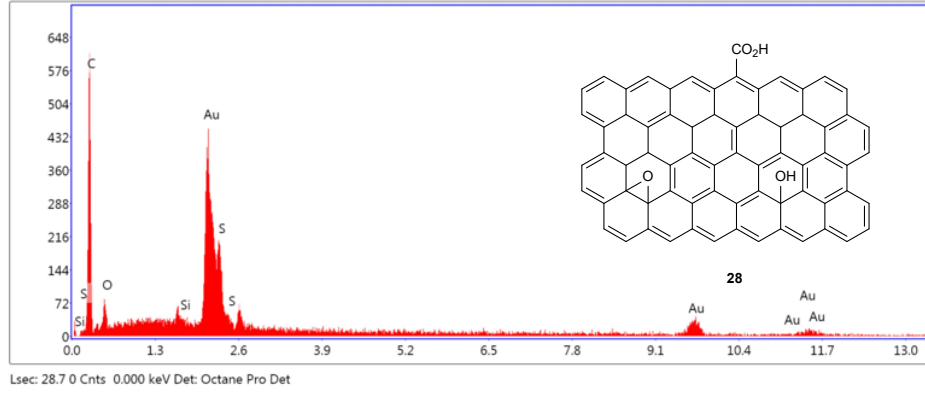


Elde edilen malzemelerin (**27**, **28**, **1**) morfolojik yapılarının değerlendirilmesi için SEM ve TEM analizleri yapılmıştır. SEM'e bağlı enji dağılım spektrumundan (EDS) elde edilen Karbon/Oksijen (C:O) oranları incelenmiştir. Elementel analiz verilerinden hesaplanan C:O oranları incelendiğinde indirgenme sonrası yapıda karbon oranının arttığı, oksijen oranının azaldığı ve sonuçta C:O oranının artış gösterdiği belirlenmiştir.



**Şekil 4.20.** Bileşik **27**' nin SEM-EDS sonucu.

Şekil 4.20 incelendiğinde grafen oksitin **27** C/O oranı 3,6 olduğu görülmektedir.

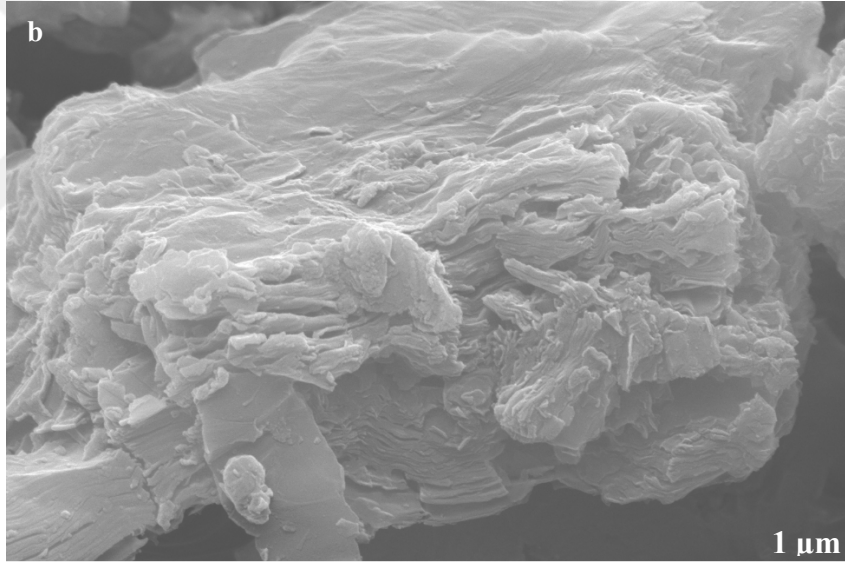
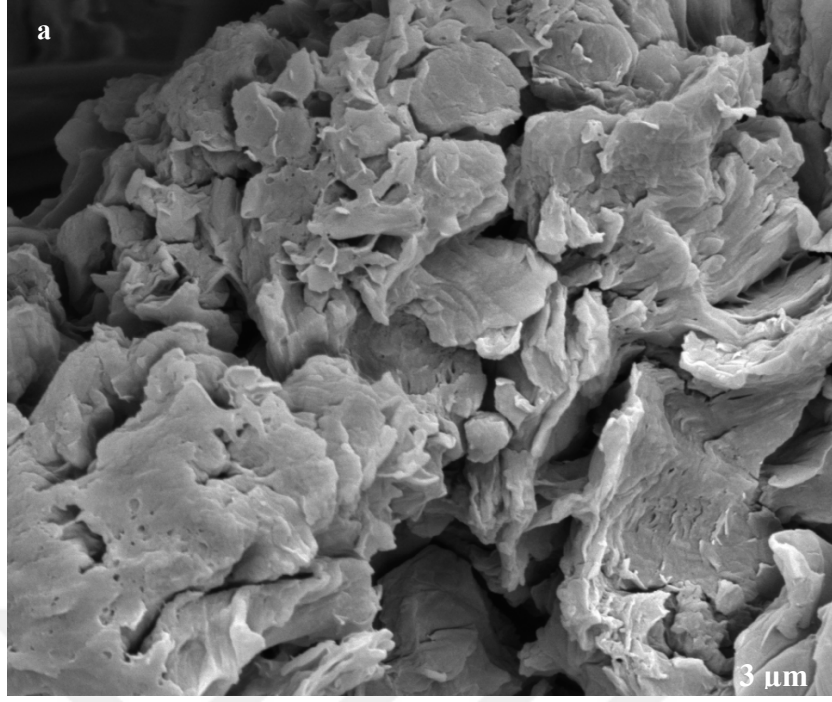


#### eZAF-Smart-Quant-Results

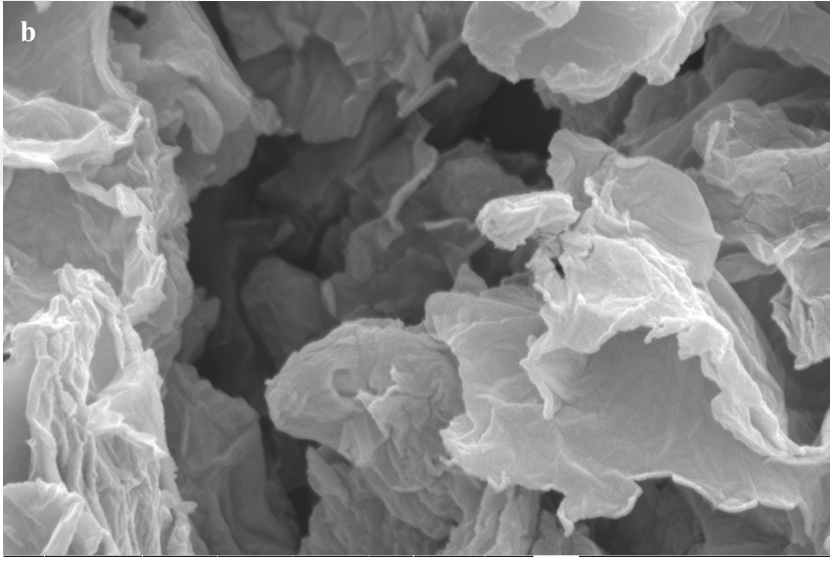
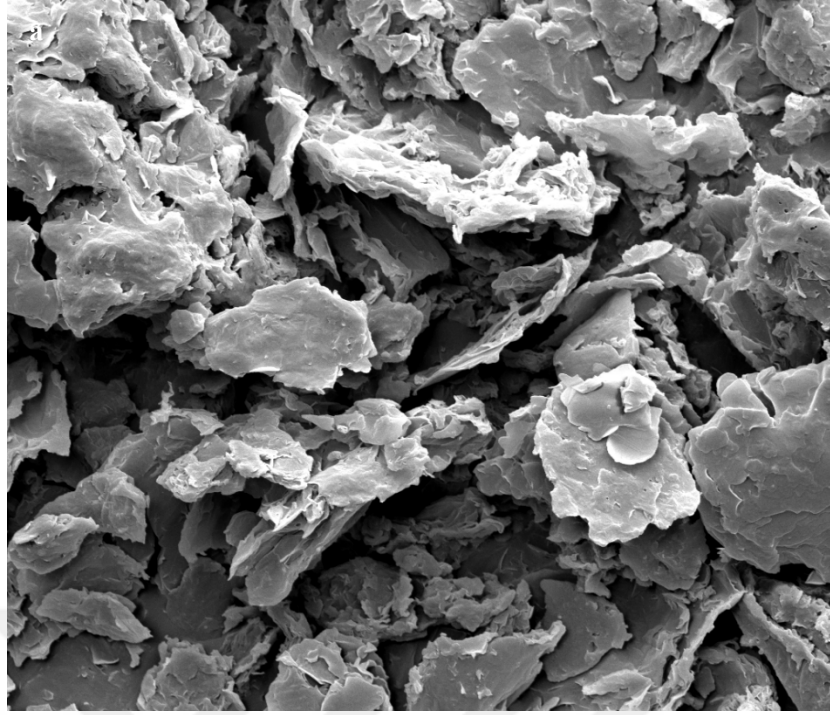
Element	Weight-%	Atomic-%	Net-Int.	Error-%	Kratio	Z	R	A	F
C-K	52.86	83.35	91.47	9.87	0.20	1.16	0.89	0.33	1
O-K	8.73	10.33	14.80	16.82	0.01	1.11	0.91	0.14	1
Si-K	0.19	0.13	3.00	65.91	0.00	1.02	0.97	0.78	1
S-K	5.07	2.99	58.53	8.09	0.04	1	0.98	0.71	1.01
Au-L	33.14	3.19	22.80	21.76	0.23	0.59	1.13	1.04	1.13

Şekil 4.21. Bileşik 28'nin SEM-EDS sonucu.

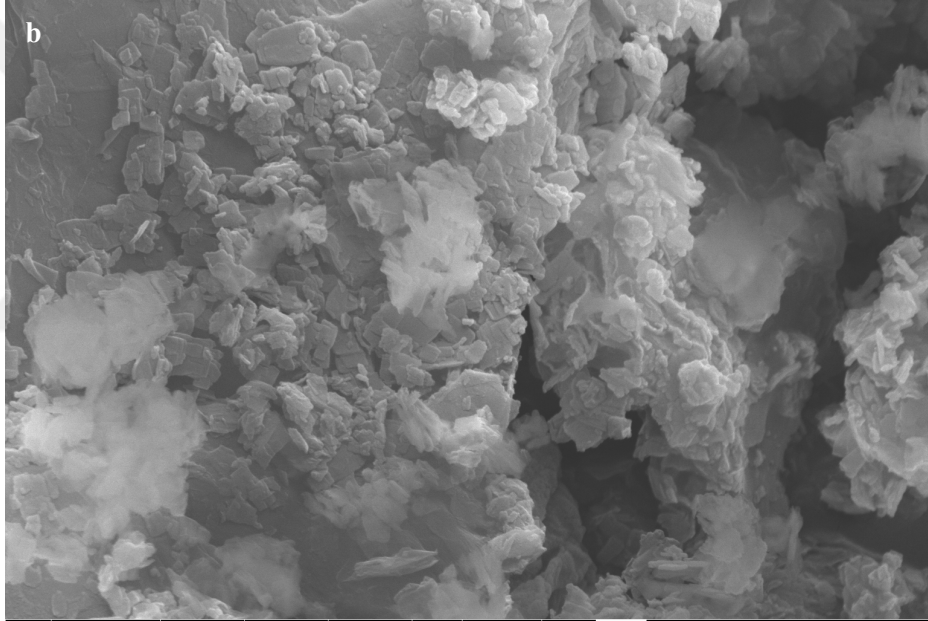
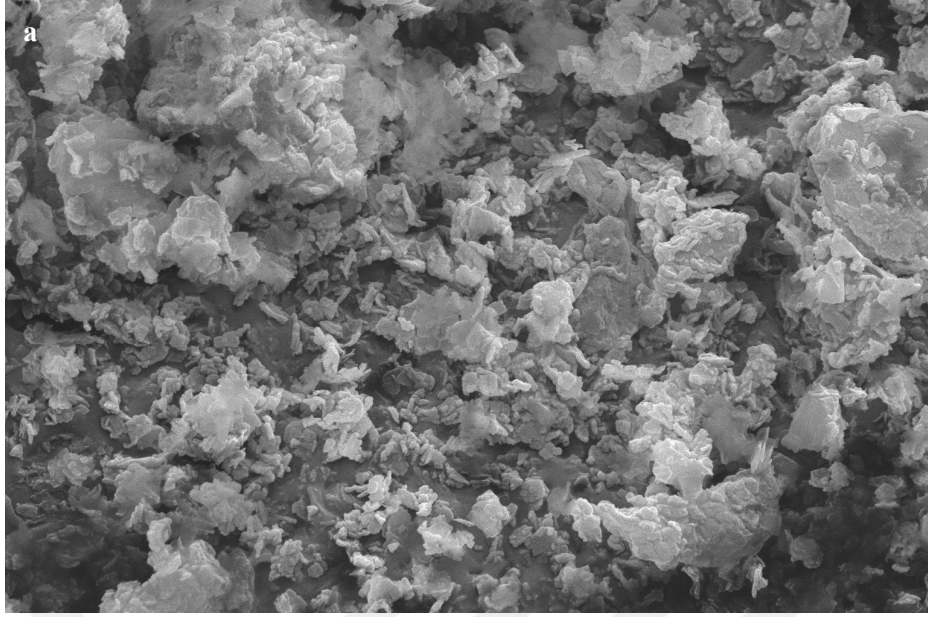
Şekil 4.21 incelendiğinde NrGO un 28 C/O oranı 6,05 olduğu görülmektedir. GO, NrGO ve AzaBODIPY@NrGO malzemelerine ait SEM görüntüleri Şekil 4.19-21'de verilmiştir. Modifiye Hummers metodu ile elde edilen GO'nun SEM görüntüsü Şekil 4.19'da gösterilmiştir. Şekil 4.19 incelendiğinde ise yapıda katmanların olduğu not edilmiştir. Şekil 4.20'de görüldüğü gibi NrGO'da tabakaların GO ya nispeten daha iyi ayrıldığı ve tabaka sayısında düşüş olduğu gözlenmiştir. GO yapısından NrGO yapısına dönüştüğü Şekil 4.19 ve 4.20'de belirgin bir şekilde görülmekle birlikte EDS analizi bu durumu destekler niteliktedir.



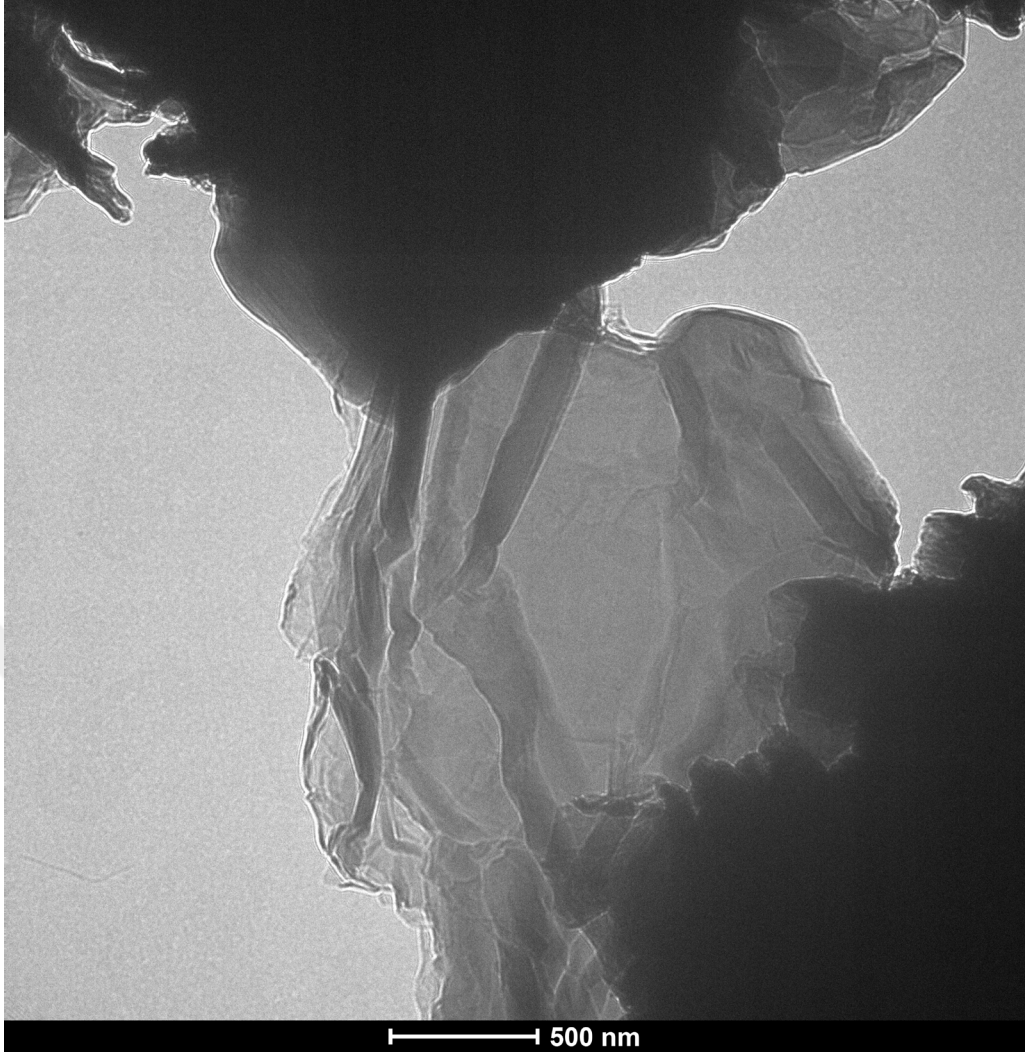
**Şekil 4.22.** GO için SEM görüntüleri **a)** 15000X büyütme, **b)** 40000X büyütme.



**Şekil 4.23.** NrGO için SEM görüntüleri **a)** 15000X büyütme, **b)** 40000X büyütme

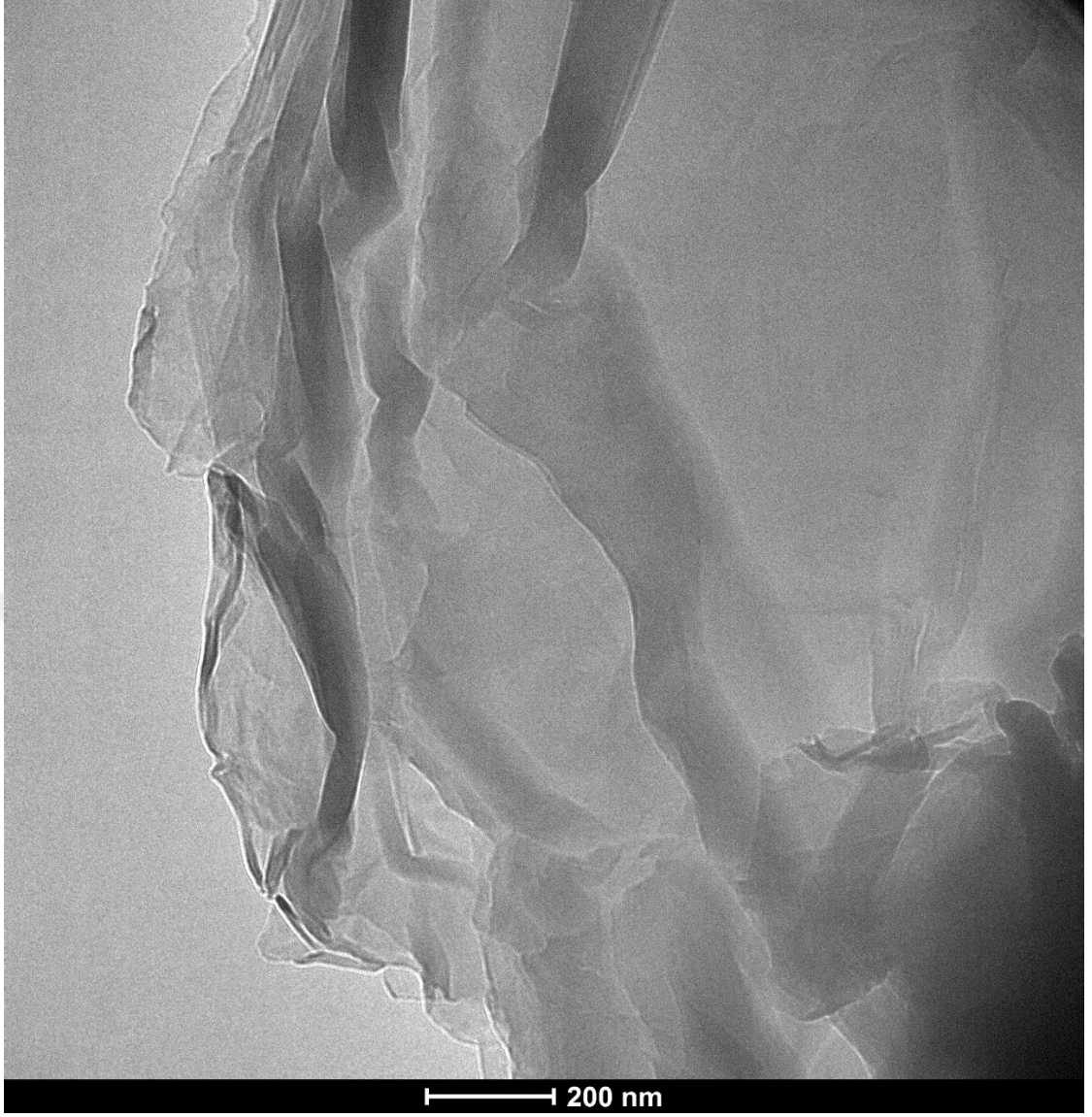


**Şekil 4.24.** AzaBODIPY@NrGO için SEM görüntüleri **a)** 15000X büyütme, **b)** 40000x büyütme



**Şekil 4.25.** GO için TEM görüntüsü.

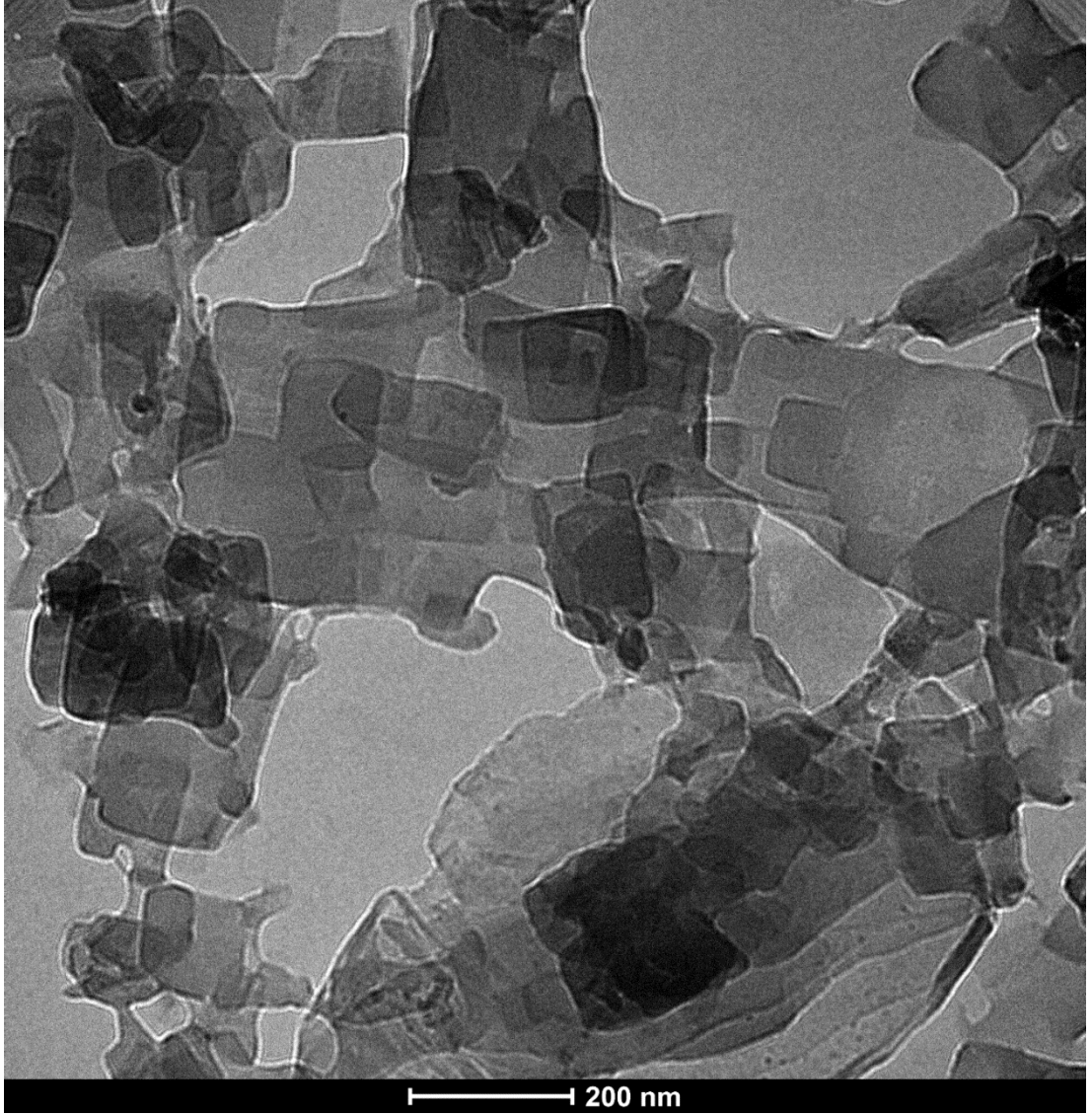
Şekil 4.26 da TEM görüntüsü incelendiğinde GO tabakalarının tam olarak birbirinden ayrılmadığını ve katmanlı yapının varlığı görülmektedir.



**Şekil 4.26.** NrGO için TEM görüntüsü.

NrGO TEM görüntüsü incelendiğinde katman sayısının azaldığı ve boyutun küçüldüğü görülmektedir.

Şekil 4.28 incelendiğinde yapının önemli ölçüde farklılaştığı görülmüştür. Morfolojideki bu önemli değişiklik AzaBODIPY 22 ile NrGO'nun entegrasyonunun gerçekleştiğine işaret etmektedir.



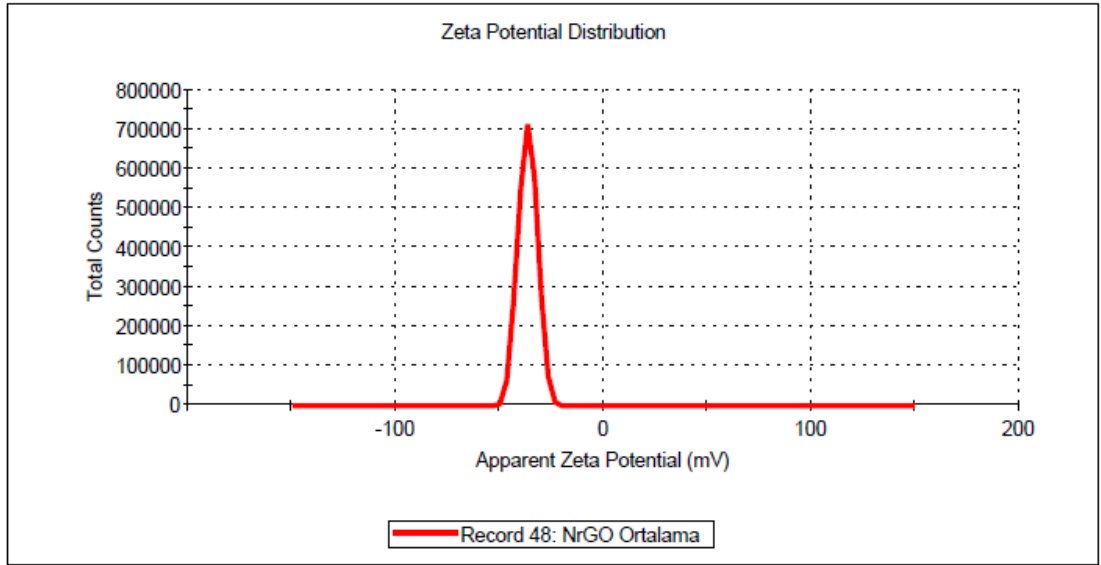
Şekil 4.27. AzaBODIPY@NrGO 1 için TEM görüntüsü.

Zeta potansiyeli, kolloidal yapıların kararlılığının ve hücre içinde nanoparçacıkların hareketliliğinin değerlendirilmesinde anahtar bir parametredir (Lee vd., 2015). Genellikle nanomalzemeler, zeta potansiyeline göre sırasıyla +30 mV ve -30 mV değerlerinden yeterince yüksekse bu ortamda oldukça kararlı olarak kabul edilir (Konkena ve Vasudevan, 2012).

Fosfat tamponu çözeltisinde (PBS) NrGO'nun zeta potansiyeli -36,5 mV olarak ölçülmüştür (Şekil 4.28.). Yapının kararlı olduğu ve bu değerin literatürle (Konkena ve Vasudevan, 2012) (-44.2 mV) uyumlu olduğu görülmüştür.

### Results

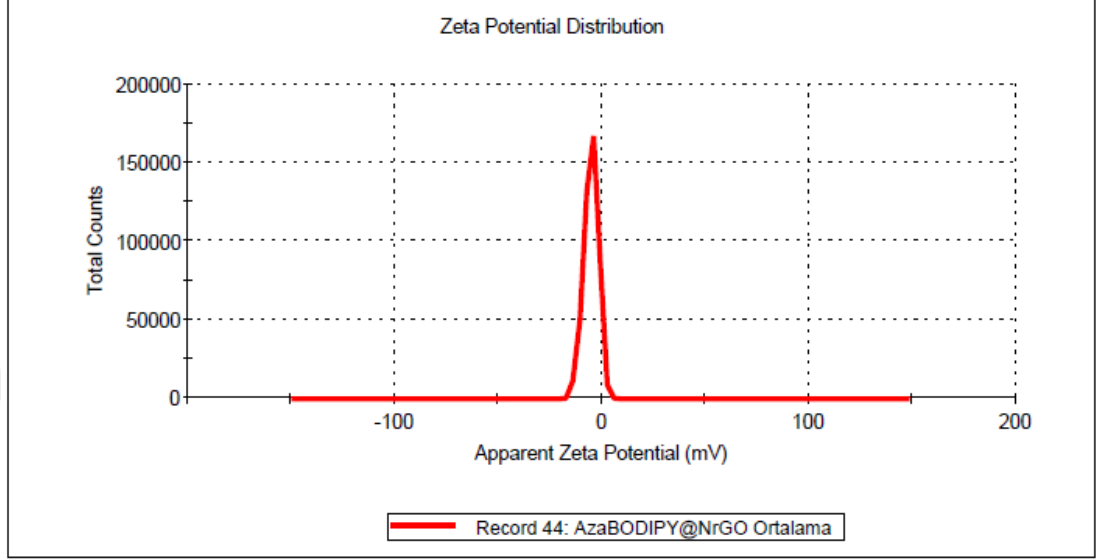
	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
<b>Zeta Potential (mV):</b> -36,5	<b>Peak 1:</b> -36,3	100,0	4,55
<b>Zeta Deviation (mV):</b> 4,25	<b>Peak 2:</b> 0,00	0,0	0,00
<b>Conductivity (mS/cm):</b> 0,0323	<b>Peak 3:</b> 0,00	0,0	0,00
<b>Result quality :</b> <b>Good</b>			



Şekil 4.28. NrGO için zeta potansiyeli.

## Results

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): -5,15	Peak 1: -5,17	100,0	3,49
Zeta Deviation (mV): 3,35	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,530	Peak 3: 0,00	0,0	0,00
Result quality : Good			



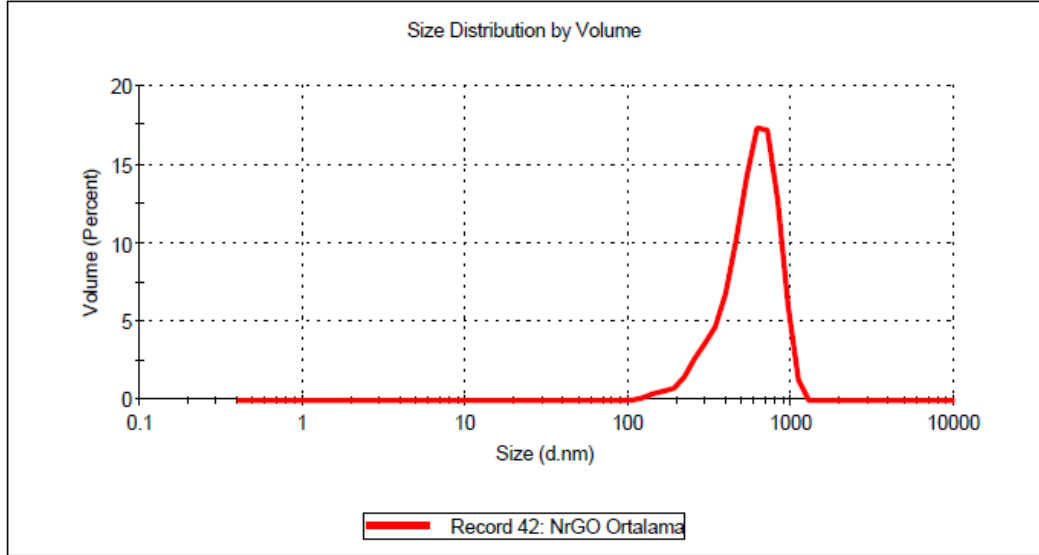
**Şekil 4.29.** AzaBODIPY@NrGO 1 için zeta potansiyeli.

PBS ortamında AzaBODIPY@NrGO'nun zeta potansiyeli -5,0 mV olarak ölçülmüştür (Şekil 4.29.). NrGO'dan oldukça farklı bir zeta potansiyeli vermektedir. Bu farkın sebebi ise yapıya bir fotoduyarlaştırıcı ajanın dahil olmasıdır. Fotoduyarlaştırıcı ajanlar ile yapılan farklı nano malzemelerde de benzer zeta potansiyeli (-5.92 mV) görülmektedir (Tang vd., 2019).

Sentezlenen NrGO (Şekil 4.27) boyut analizi incelendiğinde 593,9 nm boyutunda olduğu gözlemlenmiştir.

## Results

	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 1371	<b>Peak 1:</b> 593,9	100,0	201,3
<b>Pdl:</b> 0,918	<b>Peak 2:</b> 0,000	0,0	0,000
<b>Intercept:</b> 1,08	<b>Peak 3:</b> 0,000	0,0	0,000
<b>Result quality :</b> Refer to quality report			

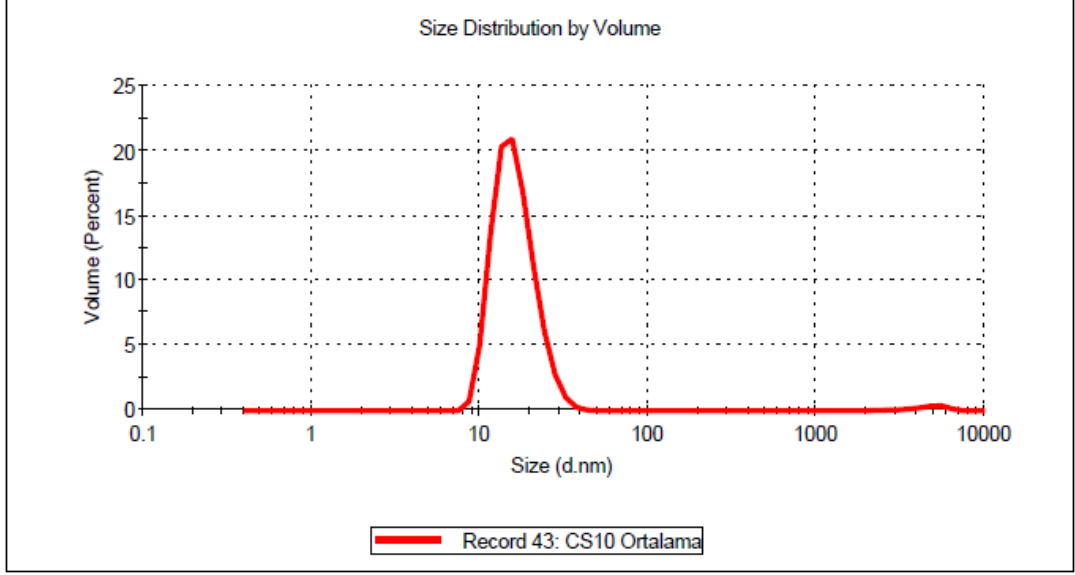


**Şekil 4.30.** NrGO'nun boyut analizi.

Hedef bileşik olan AzaBODIPY@NrGO (**1**) boyut analizi incelendiğinde ortalama boyut **20 nm** (Şekil 4.31.) olarak tespit edilmiştir. Hedef bileşiğin tam anlamıyla bir nano malzeme olarak nitelendirilebileceği anlaşılmaktadır.

## Results

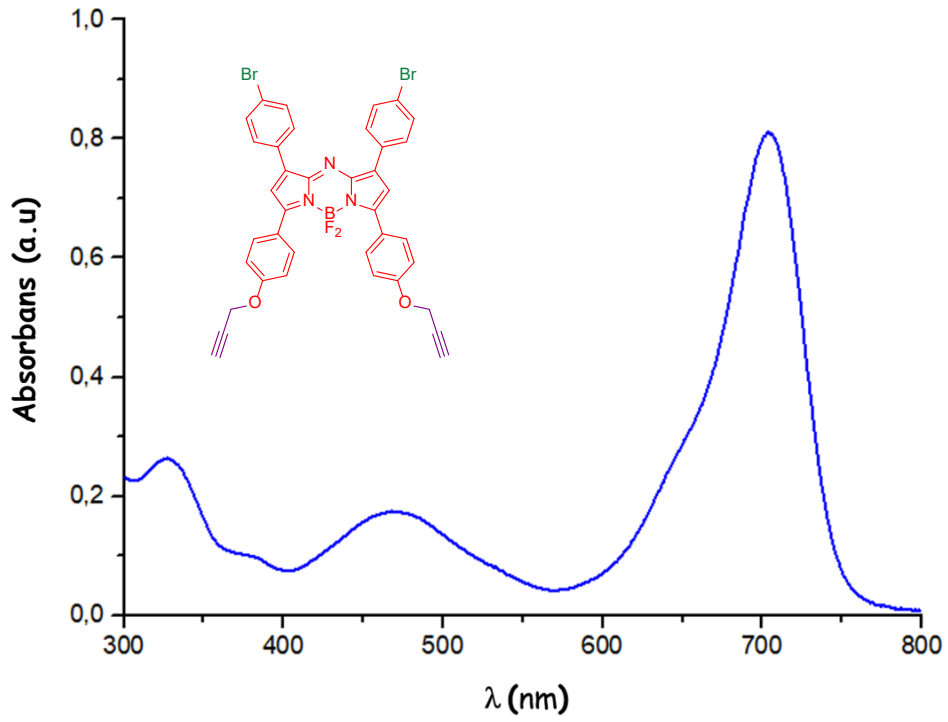
	Size (d.nm):	% Volume:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 20,34	<b>Peak 1:</b> 16,53	98,6	4,749
<b>Pdl:</b> 0,204	<b>Peak 2:</b> 4722	1,4	1061
<b>Intercept:</b> 0,936	<b>Peak 3:</b> 0,000	0,0	0,000
<b>Result quality :</b> Good			



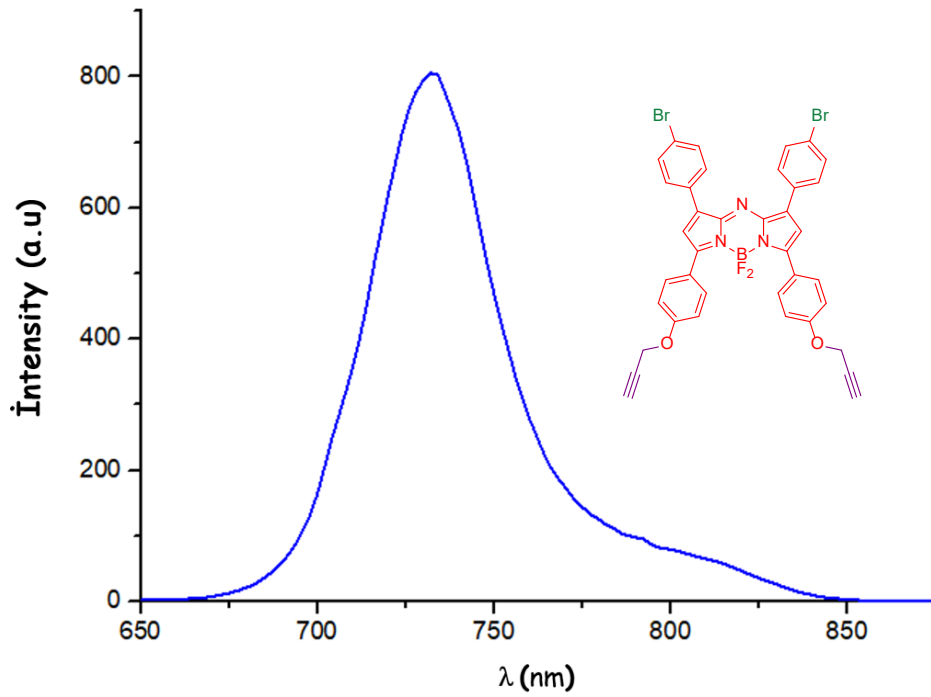
Şekil 4.31. AzaBODIPY@NrGO 1 için boyut analizi.

## 4.2 Fotofiziksel Özellikler

Sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilen malzemelerin fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. AzaBODIPY 22 soğurma spektrumu (Şekil 4.32.) incelendiğinde bileşiğin maksimum soğurma dalga boyu 695 nm olduğu ve emisyon spektrumu (Şekil 4.33) incelendiğinde ise maksimum emisyon dalga boyunun 735 nm olduğu belirlenmiştir. Bu veriler AzaBODIPY 22 soğurma ve emisyonunun foto terapötik pencere (650-850 nm) aralığında olduğunu göstermektedir. Fotoduyarlaştırıcıların etkin bir FDT ajanı olabilmesi için uzak görünür bölge ile yakın kızıl ötesi (NIR) bölge arasında (foto terapötik pencere) soğurma ve emisyon bandlarına sahip olması beklenir (Dąbrowski vd., 2016). Foto terapötik pencere aralığında olması AzaBODIPY 22 'nin etkin bir FDT ajanı olabileceğini göstermektedir.

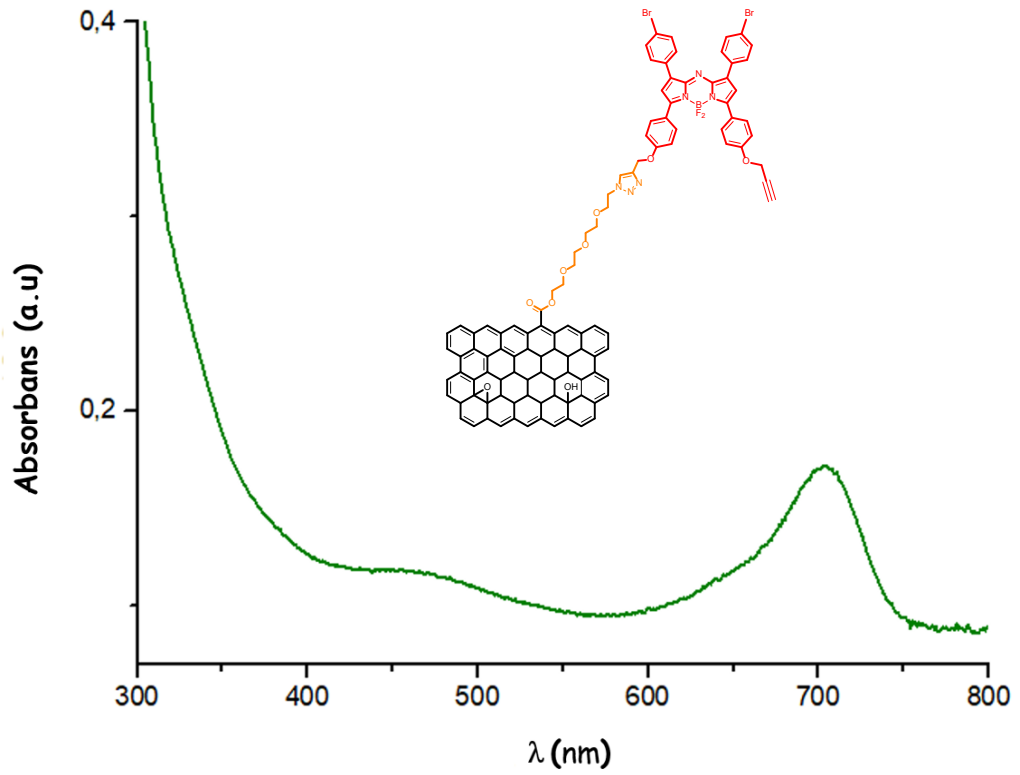


Şekil 4.32. AzaBODIPY 22 ( $3.1 \times 10^{-3}$  M) soğurma spektrumu (% 1 CrEL içeren 0,01 M PBS,  $\lambda_{\max} = 695$  nm).

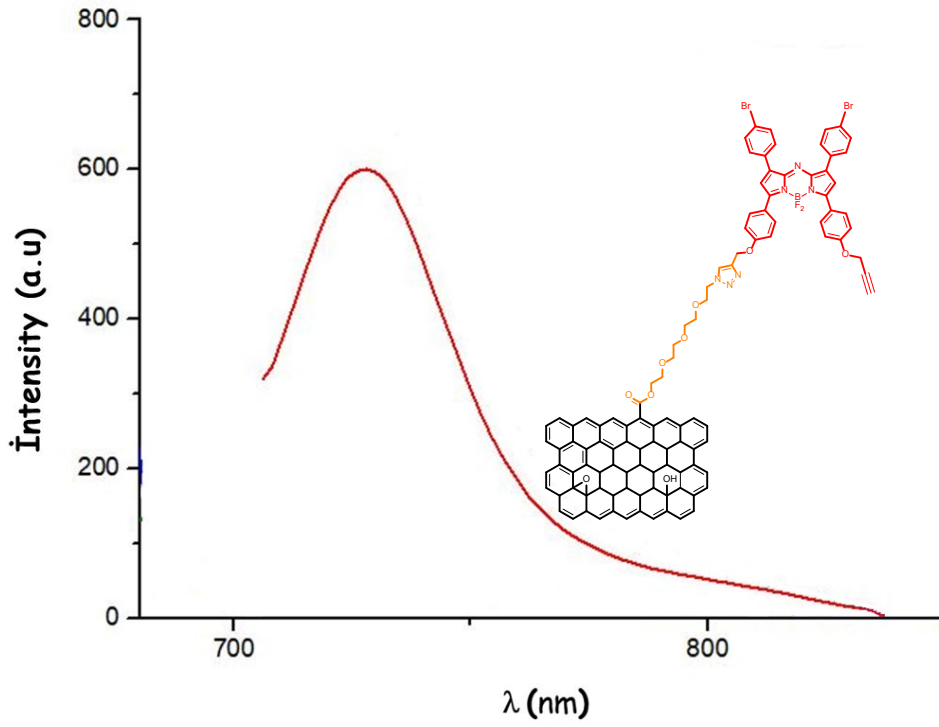


Şekil 4.33. AzaBODIPY 22 ( $3.1 \times 10^{-3}$  M) emisyon spektrumu (% 1 CrEL içeren 0,01 M PBS,  $\lambda_{\text{exc}} = 690$  nm).

Hedeflenen malzemenin **AzaBODIPY@NrGO 1**, fotofiziksel özellikleri incelendiğinde sentezin başarılı bir şekilde yapıldığını doğrular nitelikte sonuçlar görülmektedir. Şekil 4.34. incelendiğinde **AzaBODIPY@NrGO 1** maksimum soğurma dalga boyu 695 nm'dir. Hedef bileşiğin **1** emisyon spektrumu (Şekil 4.35.) incelendiğinde maksimum emisyon dalga boyu 735 nm' dir. Rasyonel bir tasarım ile sentezlenen **AzaBODIPY@NrGO 1** foto terapötik pencere aralığında soğurma ve emisyon bantları vermiştir.



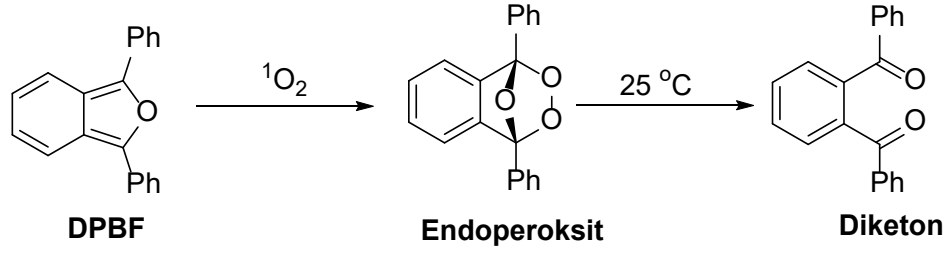
Şekil 4.34. AzaBODIPY@NrGO 1 (1 µg/ µl) soğurma spektrumu (% 1 CrEL içeren 0,01 M PBS,  $\lambda_{\text{max}}= 695$  nm).



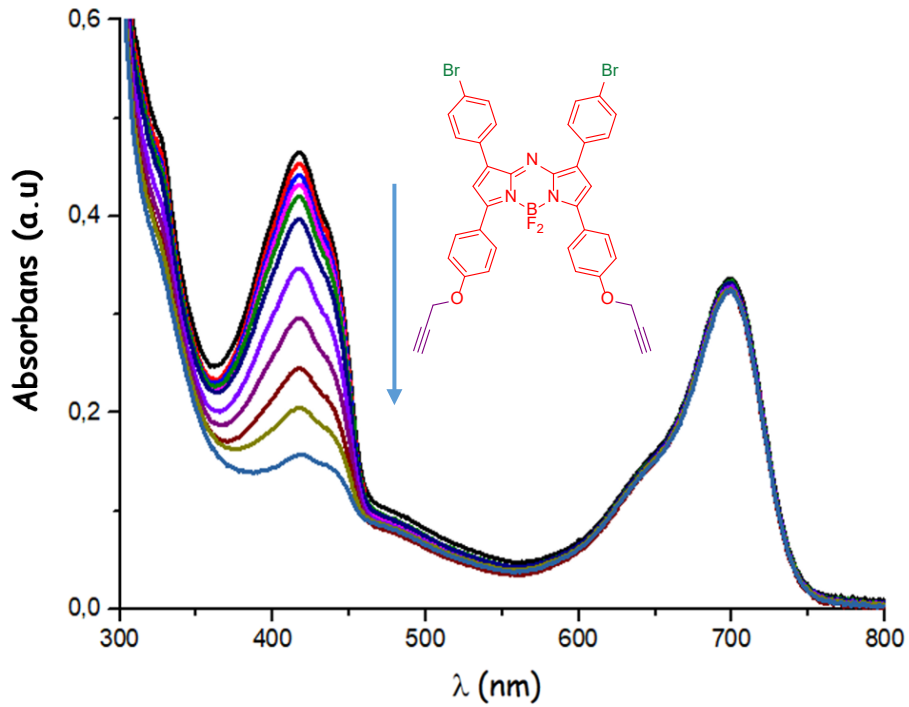
**Şekil 4.35.** Şekil 4.35 AzaBODIPY@NrGO 1 (1 µg/ µl) emisyon spektrumu (% 1 CrEL içeren 0,01 M PBS,  $\lambda_{exc}$ = 690 nm).

### 4.3 Hedeflenen Nano Malzemenin FDT Testleri

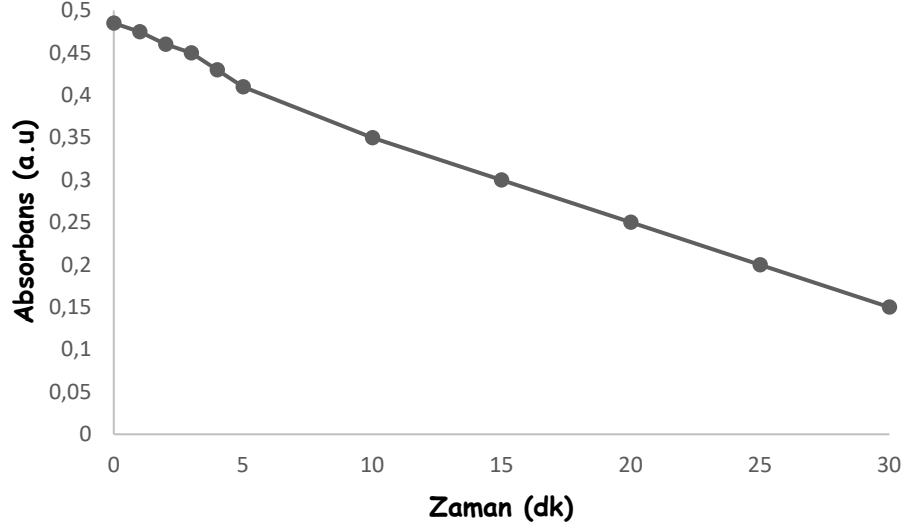
Fotodinamik terapi etkinliğinin önemli bir göstergesi singlet oksijen üretimidir. Sentezlenen AzaBODIPY 22 fotoduyarlayıcı boya ve hedef bileşik AzaBODIPY@NrGO 1 singlet oksijen üretim kapasitelerini test etmek için literatürde de yaygın olarak kullanılan ve  $^1O_2$  tuzak molekülü olan 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) seçilmiştir. DPBF ortamda  $^1O_2$  bulunması halinde onunla hemen tepkimeye girer ve ilgili endoperoksit oluşur. Oluşan endoperoksit oda sıcaklığında bozularak diketona dönüşür. Bu tepkime boyunca DPBF in soğurma spektrumu izlenmek suretiyle ortamda  $^1O_2$  oluşup oluşmadığı kolayca anlaşılmaktadır. Zira  $^1O_2$  oluştuğunda ortamdaki DPBF (ve soğurma şiddeti) doğru orantılı şekilde azalacaktır. Bu durum tepkime süresince DPBF soğurma spektrumunun ( $\lambda_{max}$  = 417 nm) ölçülmesiyle kolayca izlenebilir.



Sentez ve karakterizasyonu gerçekleştirilen AzaBODIPY'nin **22** FDT etkinliğini belirlemek için PBS çözeltisi ( $3,1 \times 10^{-6}$  M, pH 7.4, % 1 CrEL) hazırlanmış ve üzerine karanlık ortamda DPBF ( $3,1 \times 10^{-5}$  M) ilave edilmiştir. Daha sonra hazırlanan bu çözelti uygun dalga boyunda (600-800 nm) ışığa maruz bırakılarak çeşitli zaman aralıklarında soğurma spektrumları ölçülmüştür (Şekil 4.37-4.38). Elde edilen veriler DPBF bileşiğine ait soğurma şiddetinin ( $\lambda_{\max} = 417$  nm) azaldığını göstermektedir. Bu durum AzaBODIPY **22**'nin FDT yapabileceğine işaret etmektedir.

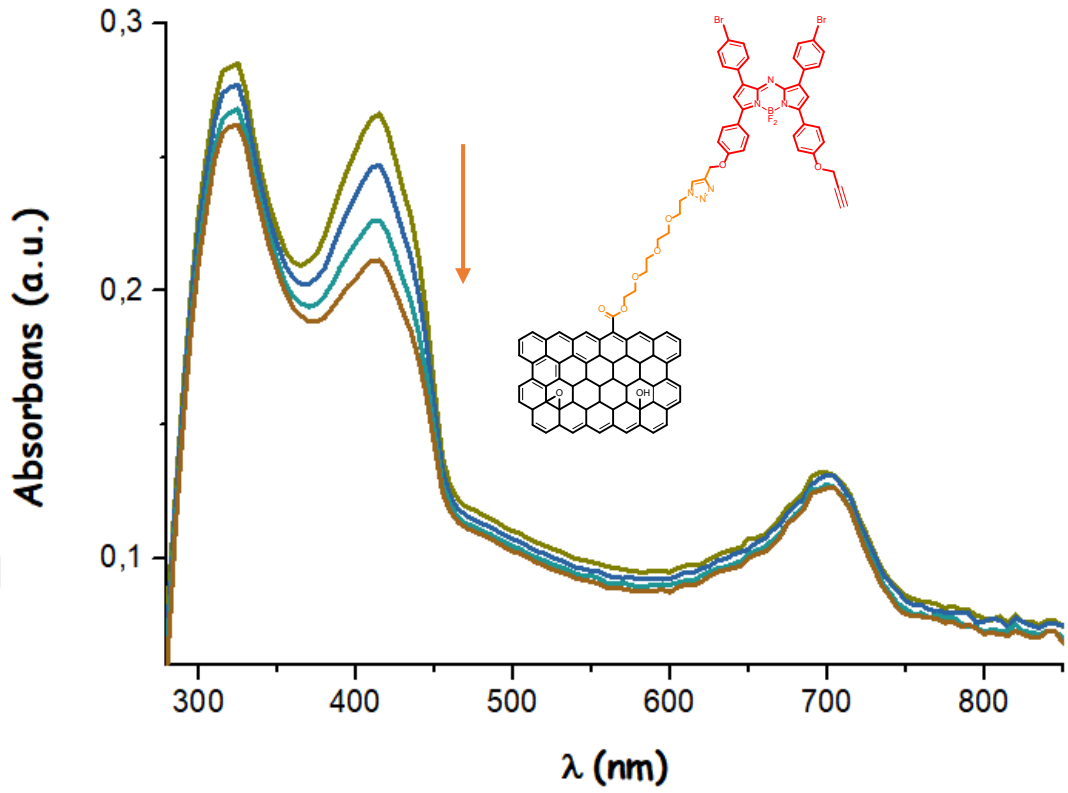


**Şekil 4.36.** DPBF'in ( $3,1 \times 10^{-5}$  M), AzaBODIPY **22** ( $3,1 \times 10^{-6}$  M, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) varlığında, zamanla soğurma ( $\lambda_{\max} = 417$  nm) şiddetinin azalma spektrumu (@600-800 nm).

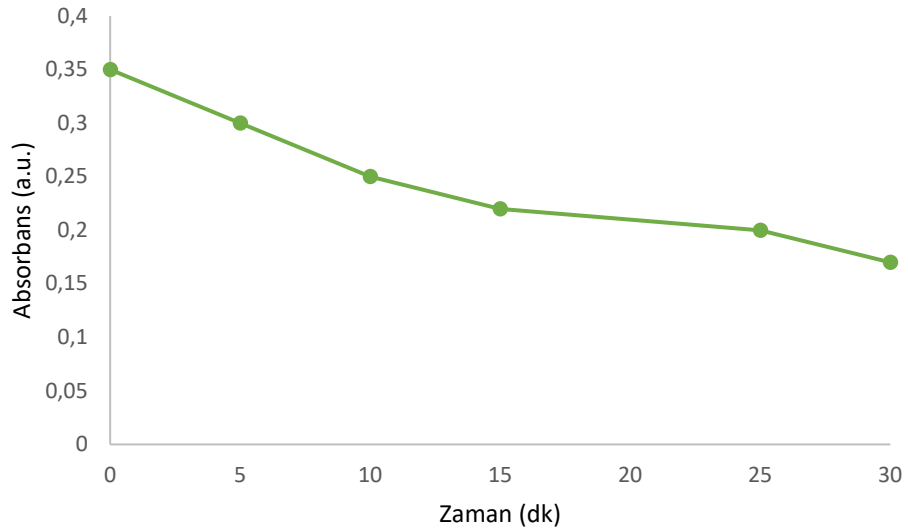


**Şekil 4.37.** DPBF'in ( $3,1 \times 10^{-5}$  M), AzaBODIPY **22** ( $3,1 \times 10^{-6}$  M, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) varlığında, zamanla soğurma ( $\lambda_{\max} = 417$  nm) şiddetinin azalma grafiği (@600-800 nm).

FDT için hedef nanomalzeme de **AzaBODIPY@NrGO 1** benzer şekilde test edilmiştir. Bu amaçla **AzaBODIPY@NrGO 1** PBS çözeltisi (7  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , pH 7.4, % 1 CrEL) hazırlanmış ve üzerine karanlık ortamda DPBF ( $3,1 \times 10^{-5}$  M) ilave edilmiştir. Daha sonra hazırlanan bu çözelti uygun dalga boyunda (600-800 nm) ışığa maruz bırakılarak çeşitli zaman aralıklarında soğurma spektrumları ölçülmüştür (Şekil 4.39-4.40). Elde edilen veriler DPBF bileşiğine ait soğurma şiddetinin ( $\lambda_{\max} = 417$  nm) dramatik bir şekilde azaldığını göstermektedir. Bu durum nanomalzemenin **AzaBODIPY@NrGO 1** etkin bir şekilde FDT yapabileceğine işaret etmektedir.



Şekil 4.38. DPBF'in ( $3,1 \times 10^{-5}$  M), AzaBODIPY@NrGO 1 ( $7 \mu\text{g/ml}$ , pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) varlığında, zamanla soğurma ( $\lambda_{\text{max}} = 417$  nm) şiddetinin azalma spektrumu (@600-800 nm).

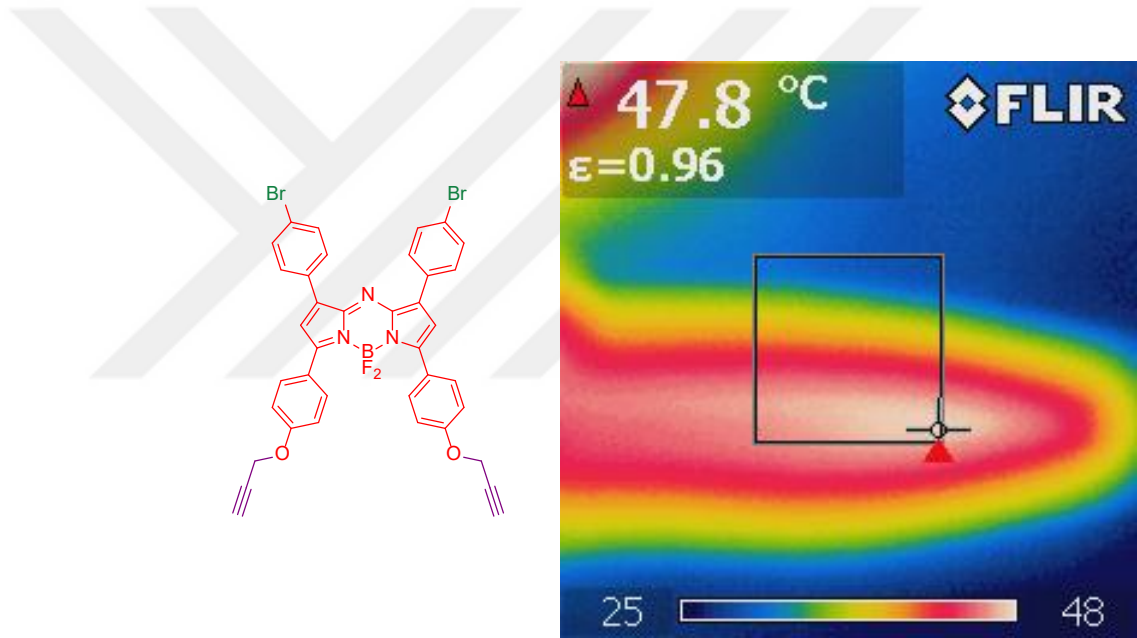


Şekil 4.39. DPBF'in ( $3,1 \times 10^{-5}$  M), AzaBODIPY@NrGO 1 ( $7 \mu\text{g/ml}$ , pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) varlığında, zamanla soğurma ( $\lambda_{\text{max}} = 417$  nm) şiddetinin azalma grafiği (@600-800 nm).

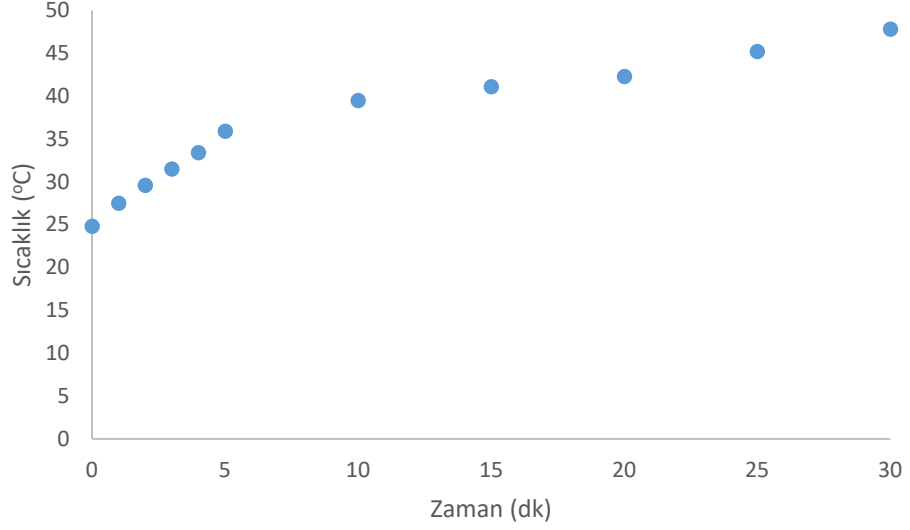
#### 4.4 Hedeflenen Nano Malzemenin FTT Testleri

Elde edilen malzemelerin fototermal terapi etkinliğini test etmek için 808 nm dalga boyunda lazer ile uyarıp termal kamera yardımı ile sıcaklık artışı izlenmiştir. Sentezlenen AzaBODIPY **22**, NrGO **28** ve hedef nanomalzeme **AzaBODIPY@NrGO 1** sulu çözeltilerinin fototermal etkinlikleri termal kamera yardımıyla kaydedilmiştir.

AzaBODIPY **22** 30 dk boyunca 808 nm dalga boyunda lazer ile ışınlanması neticesinde ortam sıcaklığının 47.8 °C'ye kadar çıktığı görülmüştür (Şekil 4.41-Şekil 4.42). Bu veriler AzaBODIPY **22**'nin FTT ajanı olabileceğine işaret etmektedir.

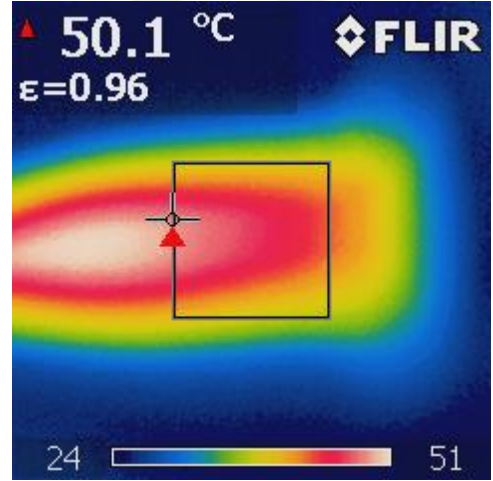
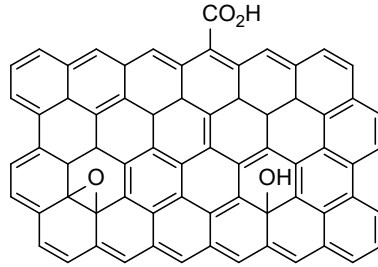


**Şekil 4.40.** AzaBODIPY **22**' nin ( $3,1 \times 10^{-6}$  M, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) 808 nm lazer altında 30 dakika sonundaki termal görüntüsü.

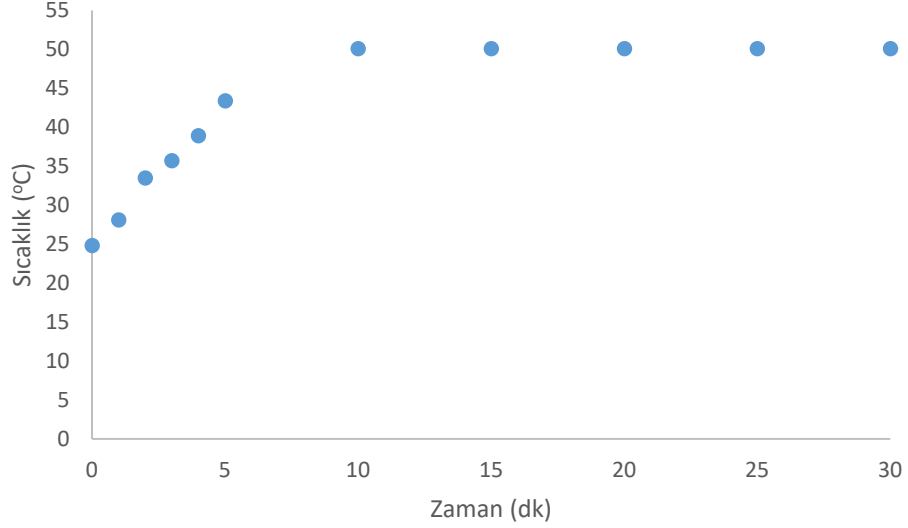


**Şekil 4.41.** AzaBODIPY **22**' nin ( $3,1 \times 10^{-6}$  M, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) 808 nm lazer altında 30 dakika boyunca sıcaklık artışı.

PBS ortamında çözülmüş NrGO **28** 30 dk boyunca 808 nm dalga boyunda lazer ile ışınlendiğinde sıcaklık  $50,1$  °C'ye çıkmaktadır (Şekil 4.43, Şekil 4.44).

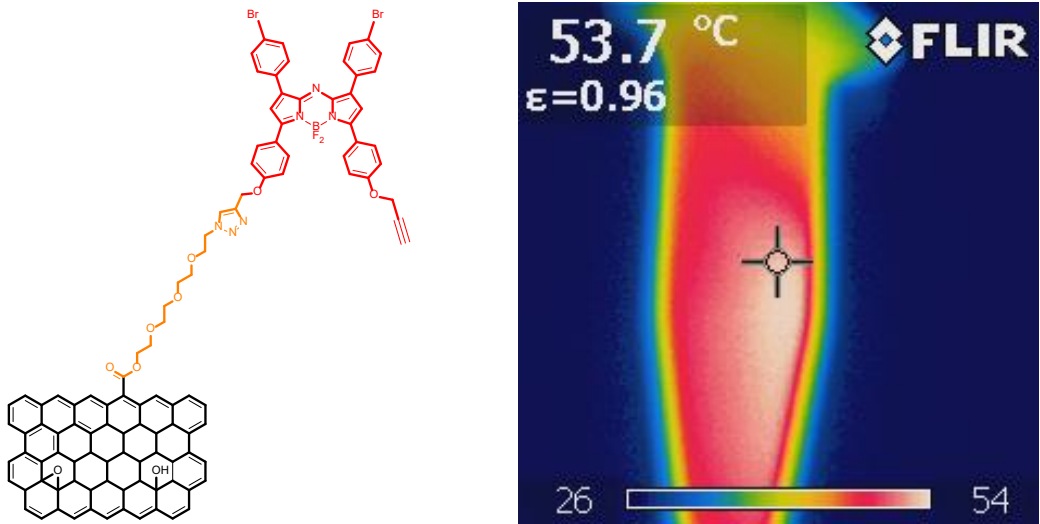


**Şekil 4.42.** NrGO **28**' in (1 mg/ml, PBS) 808 nm lazer altında 30 dakika sonundaki termal görüntüsü.

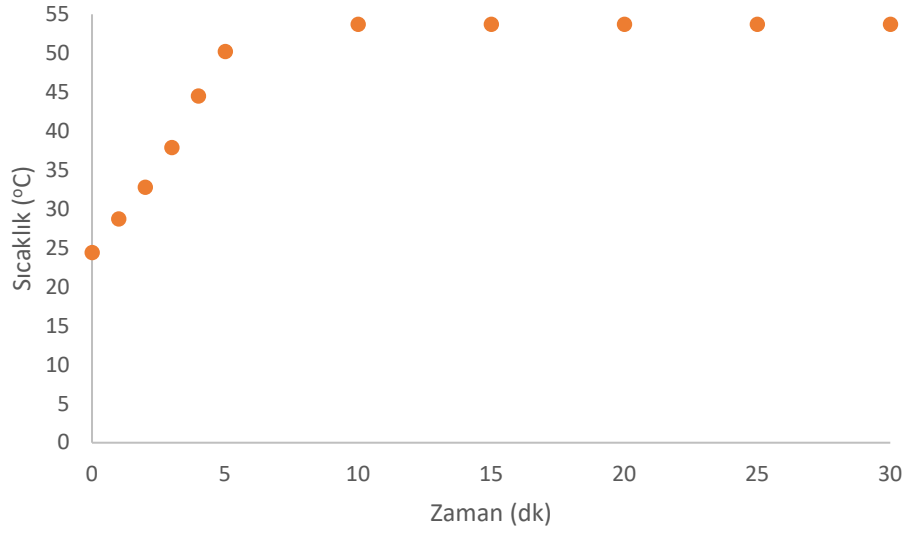


**Şekil 4.43.** NrGO 28' in (1 mg/ml, PBS) 808 nm lazer altında 30 dakika boyunca sıcaklık artışı.

Hedef nano malzemenin **AzaBODIPY@NrGO 1** fototermal terapi etkinliğini de benzer koşullarda test edilmiş ve termal kamera yardımı ile sıcaklık artışı izlenmiştir. Elde edilen veriler (Şekil 4.45- Şekil 4.46) incelendiğinde hedef nano malzemenin **AzaBODIPY@NrGO** çok daha kısa bir sürede (5 dk) daha yüksek bir sıcaklığa (53,7 °C) çıktığı görülmüştür.



**Şekil 4.44.** Hedef nano malzemenin **AzaBODIPY@NrGO 1** (7 µg/ml, pH 7.4, % 1 CrEL, PBS ) 808 nm lazer altında 30 dakika sonundaki termal görüntüsü.



Şekil 4.45.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada kapsamında gerek kanser teşhisinde gerekse tedavisinde teranostik amaçlı kullanılabilir yeni çok fonksiyonlu **AzaBODIPY@NrGO 1** bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Grafen türevi malzemeler ve bir fotoduyarlaştırıcı olarak AzaBODIPY ile ilgili çalışmalar son 10 yılda ayrı ayrı büyük ilgi görmektedir. Fakat hedef malzeme **AzaBODIPY@NrGO 1** ile bu ayrı ayrı değerli iki malzeme ilk kez bu tez çalışmasında rasyonel bir tasarımla bir araya getirilmiştir. Bu nedenle hedef malzeme daha da önem arz etmektedir.

Bu çalışmada ilk olarak **AzaBODIPY 22** bileşiği 4 kademedeki sentezlenmiş ve yapısı kütle spektrometresi, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>11</sup>B NMR, <sup>19</sup>F NMR gibi spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Bileşiğin **AzaBODIPY 22** fotofiziksel özellikleri de soğurma ve emisyon spektrumları ile aydınlatılmıştır. Ardından grafen türevi olan **NrGO 28** ve **NrGO 29** sentezlenmiş ve yapısı FT-IR, SEM, TEM ve EDS ölçümleri üzerinden incelenmiştir.

Son aşamada ise **AzaBODIPY 22** ve **NrGO 29** 'Click' kimyası kullanılarak bütünleştirilmiş ve hedef nano malzeme **AzaBODIPY@NrGO 1** elde edilmiştir. Elde edilen **AzaBODIPY@NrGO 1** SEM, TEM ve EDS ölçümleri ile morfolojik özellikleri incelenmiş olup soğurma ve emisyon spektrumları üzerinden fotofiziksel özellikleri aydınlatılmıştır. Hedef nano malzemenin **AzaBODIPY@NrGO 1** soğurma ve emisyon spektrumlarının foto terapötik pencere aralığında (650-800 nm) olduğu görülmektedir. Hedef yapının boyut analizi yapılmış ve malzemenin ortalama **20 nm** bir boyuta sahip olduğu belirlenmiştir. Bu da yapının tam anlamıyla bir nano malzeme olduğunu göstermektedir. Nano malzemelerin kanserli hücreleri EPR etkisi ile pasif hedefleme için boyutlarının özellikle 10-100 nm aralığında olması gerekir (Andronescu ve Grumezescu, 2017). Bu bilgi doğrultusunda hedef bileşik **AzaBODIPY@NrGO 1** tam bu aralıkta bir boyuta sahip olduğundan kanserli hücreleri EPR etkisi ile pasif olarak hedefleyebileceği anlaşılmaktadır.

FDT testleri hedef nano malzemenin **AzaBODIPY@NrGO 1** *in vitro* olarak singlet oksijen üretimi DPBF soğurma spektrumu üzerinden takip edilmiştir. Elde edilen veriler DPBF bileşiğine ait soğurma bandının ( $\lambda_{\max}$  =417 nm) ışınlama süresince

zamanla azaldığı gözlenmiştir. Elde edilen bu veriler **AzaBODIPY@NrGO 1** in etkin bir FDT ajanı olabileceğini göstermektedir.

*In vitro* FTT testleri için PBS’de çözülmüş **AzaBODIPY@NrGO 1** 808 nm dalga boyunda lazer ile uyarılmış ve meydana gelen sıcaklık artışı termal kamera yardımı ile izlenmiştir. Sıcaklığın 5 dakika içinde 25 °C’ den 53,7 °C’ ye çıktığı gözlenmiştir. Bu sonuç **AzaBODIPY@NrGO 1**’in etkin bir FTT ajanı olabileceğini göstermektedir.

Laboratuvarımızda geliştirip detaylı olarak karakterize etmiş olduğumuz nano teranostik malzemenin *in vitro* FDT ve FTT aktivitelerinin incelenmesiyle elde edilen sonuçlar; yaşamı tehdit eden kanser gibi çok önemli hastalıkların teşhis ve tedavisi gibi önemli bir sorunun çözümüne bir nebze de olsa katkıda bulunmuş olacağımız kanaatindeyiz. Bu çalışmadan elde edilen veriler derlenerek etki faktörü yüksek uluslararası dergilerde yayınlanacaktır. Ayrıca hedef nano malzeme **AzaBODIPY@NrGO 1** için patent başvurusu yapılacaktır.

## KAYNAKLAR

- Agostinis, P., Buytaert, E., Breysens, H. ve Hendrickx, N., 2004. Regulatory pathways in photodynamic therapy induced apoptosis, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 3, 8, 721-729.
- Akinwande, D., Brennan, C. J., Bunch, J. S., Egberts, P., Felts, J. R., Gao, H., Huang, R., Kim, J.-S., Li, T. ve Li, Y., 2017. A review on mechanics and mechanical properties of 2D materials—Graphene and beyond, *Extreme Mechanics Letters*, 13, 42-77.
- Allik, T. H., Hermes, R. E., Sathyamoorthi, G. ve Boyer, J. H., 1994. Spectroscopy and laser performance of new BF<sub>2</sub>-complex dyes in solution, *Visible and UV Lasers*, 2115: 240-248.
- Allison, R., Mota, H., Bagnato, V. S. ve Sibata, C., 2008. Bio-nanotechnology and photodynamic therapy—state of the art review, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 5, 1, 19-28.
- Allison, R. R., Downie, G. H., Cuenca, R., Hu, X.-H., Childs, C. J. ve Sibata, C. H., 2004. Photosensitizers in clinical PDT, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 1, 1, 27-42.
- Andronescu, E. ve Grumezescu, A. M., 2017. *Nanostructures for drug delivery*, Elsevier.
- Botas, C., Álvarez, P., Blanco, P., Granda, M., Blanco, C., Santamaría, R., Romasanta, L. J., Verdejo, R., López-Manchado, M. A. ve Menéndez, R., 2013. Graphene materials with different structures prepared from the same graphite by the Hummers and Brodie methods, *Carbon*, 65, 156-164.
- Brodie, B. C., 1859. On the atomic weight of graphite, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 149, 249-259.
- Chen, D., Tang, Q., Zou, J., Yang, X., Huang, W., Zhang, Q., Shao, J. ve Dong, X., 2018. pH-Responsive PEG–Doxorubicin-Encapsulated Aza-BODIPY Nanotheranostic Agent for Imaging-Guided Synergistic Cancer Therapy, *Advanced healthcare materials*, 7, 7, 1701272.
- Chen, D., Zhang, J., Tang, Y., Huang, X., Shao, J., Si, W., Ji, J., Zhang, Q., Huang, W. ve Dong, X., 2018. A tumor-mitochondria dual targeted aza-BODIPY-based nanotheranostic agent for multimodal imaging-guided phototherapy, *Journal of Materials Chemistry B*, 6, 27, 4522-4530.
- Chen, J., Yao, B., Li, C. ve Shi, G., 2013. An improved Hummers method for eco-friendly synthesis of graphene oxide, *Carbon*, 64, 225-229.
- Chen, W., Yan, L. ve Bangal, P. R., 2010. Preparation of graphene by the rapid and mild thermal reduction of graphene oxide induced by microwaves, *Carbon*, 48,4, 1146-1152.

- Chua, C. K. ve Pumera, M., 2014. Chemical reduction of graphene oxide: a synthetic chemistry viewpoint, *Chemical Society Reviews*, 43,1, 291-312.
- Cote, L. J., Cruz-Silva, R. ve Huang, J., 2009. Flash reduction and patterning of graphite oxide and its polymer composite, *Journal of the American Chemical Society*, 131, 31, 11027-11032.
- Dąbrowski, J. M., Pucelik, B., Regiel-Futyra, A., Brindell, M., Mazuryk, O., Kyzioł, A., Stochel, G., Macyk, W. ve Arnaut, L. G., 2016. Engineering of relevant photodynamic processes through structural modifications of metallotetrapyrrolic photosensitizers, *Coordination Chemistry Reviews*, 325, 67-101.
- Demazeau, G., 1999. Solvothermal processes: a route to the stabilization of new materials, *Journal of Materials Chemistry*, 9, 1, 15-18.
- Ding, H. ve Wu, F., 2012. Image guided biodistribution and pharmacokinetic studies of theranostics, *Theranostics*, 2, 11, 1040.
- Ding, Y., Zhang, P., Zhuo, Q., Ren, H., Yang, Z. ve Jiang, Y., 2011. A green approach to the synthesis of reduced graphene oxide nanosheets under UV irradiation, *Nanotechnology*, 22, 21, 215601.
- Dolmans, D. E., Fukumura, D. ve Jain, R. K., 2003. Photodynamic therapy for cancer, *Nature reviews cancer*, 3, 5, 380.
- Dubin, S., Gilje, S., Wang, K., Tung, V. C., Cha, K., Hall, A. S., Farrar, J., Varshneya, R., Yang, Y. ve Kaner, R. B., 2010. A one-step, solvothermal reduction method for producing reduced graphene oxide dispersions in organic solvents, *ACS nano*, 4, 7, 3845-3852.
- Eng, A. Y. S., Chua, C. K. ve Pumera, M., 2015. Refinements to the structure of graphite oxide: absolute quantification of functional groups via selective labelling, *Nanoscale*, 7, 47, 20256-20266.
- Foote, C. S., 1991. Definition of type I and type II photosensitized oxidation, *Photochem. Photobiol*, 54, 5, 659.
- Furniss, B. S., 1989. *Vogel's text book of practical organic chemistry*.
- Gao, W., Alemany, L. B., Ci, L. ve Ajayan, P. M., 2009. New insights into the structure and reduction of graphite oxide, *Nature chemistry*, 1, 5, 403.
- Gao, W., Singh, N., Song, L., Liu, Z., Reddy, A. L. M., Ci, L., Vajtai, R., Zhang, Q., Wei, B. ve Ajayan, P. M., 2011. Direct laser writing of micro-supercapacitors on hydrated graphite oxide films, *Nature nanotechnology*, 6, 8, 496.
- Garland, M. J., Cassidy, C. M., Woolfson, D. ve Donnelly, R. F., 2009. Designing photosensitizers for photodynamic therapy: strategies, challenges and promising developments, *Future medicinal chemistry*, 1, 4, 667-691.
- Geim, A. K. ve Novoselov, K. S., 2010. *Nanoscience and Technology: A Collection of Reviews from Nature Journals*, The rise of graphene, World Scientific, 11-19.

- Godal, A., Nilsen, N. O., Klaveness, J., Branden, J. E., Nesland, J. M. ve Peng, Q., 2006. New derivatives of 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy: chemical synthesis and porphyrin production in in vitro and in vivo biological systems, *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology*, 25, 1-2.
- Guo, M., Huang, J., Deng, Y., Shen, H., Ma, Y., Zhang, M., Zhu, A., Li, Y., Hui, H. ve Wang, Y., 2015. pH-responsive cyanine-grafted graphene oxide for fluorescence resonance energy transfer-enhanced photothermal therapy, *Advanced Functional Materials*, 25, 1, 59-67.
- Guo, R., Zhou, S., Li, Y., Li, X., Fan, L. ve Voelcker, N. H., 2015. Rhodamine-functionalized graphene quantum dots for detection of Fe<sup>3+</sup> in cancer stem cells, *ACS applied materials & interfaces*, 7, 43, 23958-23966.
- Hassan, H. M., Abdelsayed, V., Abd El Rahman, S. K., AbouZeid, K. M., Ternner, J., El-Shall, M. S., Al-Resayes, S. I. ve El-Azhary, A. A., 2009. Microwave synthesis of graphene sheets supporting metal nanocrystals in aqueous and organic media, *Journal of Materials Chemistry*, 19, 23, 3832-3837.
- Heath, J. R. ve Davis, M. E., 2008. Nanotechnology and cancer, *Annu. Rev. Med.*, 59, 251-265.
- Hofmann, U. ve Holst, R., 1939. Über die Säurenatur und die Methylierung von Graphitoxyd, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 72, 4, 754-771.
- Hofmann, U. ve König, E., 1937. Untersuchungen über graphitoxyd, *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 234, 4, 311-336.
- Hongying, Y., Fuyuan, W. ve Zhiyi, Z., 1999. Photobleaching of chlorins in homogeneous and heterogeneous media, *Dyes and Pigments*, 43, 2, 109-117.
- Houle, J. M. ve Strong, A., 2002. Clinical pharmacokinetics of verteporfin, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42, 5, 547-557.
- Hummers Jr, W. S. ve Offeman, R. E., 1958. Preparation of graphitic oxide, *Journal of the american chemical society*, 80, 6, 1339-1339.
- Josefsen, L. B. ve Boyle, R. W., 2008. Photodynamic therapy: novel third-generation photosensitizers one step closer?, *British journal of pharmacology*, 154,1, 1-3.
- Juzeniene, A. ve Moan, J., 2007. The history of PDT in Norway: Part one: Identification of basic mechanisms of general PDT, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 4, 1, 3-11.
- Kamkaew, A., Lim, S. H., Lee, H. B., Kiew, L. V., Chung, L. Y. ve Burgess, K., 2013. BODIPY dyes in photodynamic therapy, *Chemical Society Reviews*, 42, 1, 77-88.
- Karteri, I., Karataş, Ş. ve Yakuphanoğlu, F., 2014. Electrical characterization of graphene oxide and organic dielectric layers based on thin film transistor, *Applied Surface Science*, 318, 74-78.

- Kennedy, J. C. ve Pottier, R. H., 1992. New trends in photobiology: endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 14, 4, 275-292.
- Kessel, D., 1992. Photodynamic therapy and neoplastic disease, *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, 4, 6, 219-225.
- Kiesslich, T., Berlanda, J., Plaetzer, K., Krammer, B. ve Berr, F., 2007. Comparative characterization of the efficiency and cellular pharmacokinetics of Foscan®-and Foslip®-based photodynamic treatment in human biliary tract cancer cell lines, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 6, 6, 619-627.
- Kim, H., Abdala, A. A. ve Macosko, C. W., 2010. Graphene/polymer nanocomposites, *Macromolecules*, 43, 16, 6515-6530.
- Konkena, B. ve Vasudevan, S., 2012. Understanding aqueous dispersibility of graphene oxide and reduced graphene oxide through pK<sub>a</sub> measurements, *The journal of physical chemistry letters*, 3, 7, 867-872.
- Lee, D., De Los Santos V, L., Seo, J., Felix, L. L., Bustamante D, A., Cole, J. ve Barnes, C., 2010. The structure of graphite oxide: investigation of its surface chemical groups, *The Journal of Physical Chemistry B*, 114, 17, 5723-5728.
- Lee, S., Bong, S., Ha, J., Kwak, M., Park, S.-K. ve Piao, Y., 2015. Electrochemical deposition of bismuth on activated graphene-nafion composite for anodic stripping voltammetric determination of trace heavy metals, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 215, 62-69.
- Li, D., Müller, M. B., Gilje, S., Kaner, R. B. ve Wallace, G. G., 2008. Processable aqueous dispersions of graphene nanosheets, *Nature nanotechnology*, 3, 2, 101.
- Li, J., Zeng, X., Ren, T. ve Van der Heide, E., 2014. The preparation of graphene oxide and its derivatives and their application in bio-tribological systems, *Lubricants*, 2, 3, 137-161.
- Li, Z., Yao, Y., Lin, Z., Moon, K.-S., Lin, W. ve Wong, C., 2010. Ultrafast, dry microwave synthesis of graphene sheets, *Journal of Materials Chemistry*, 20, 23, 4781-4783.
- Lipson, R. L. ve Baldes, E. J., 1960. The photodynamic properties of a particular hematoporphyrin derivative, *Archives of dermatology*, 82, 4, 508-516.
- Luo, L.-B., Yu, S.-H., Qian, H.-S. ve Zhou, T., 2005. Large-scale fabrication of flexible silver/cross-linked poly (vinyl alcohol) coaxial nanocables by a facile solution approach, *Journal of the American Chemical Society*, 127, 9, 2822-2823.
- Maeda, H., Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y. ve Hori, K., 2000. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review, *Journal of controlled release*, 65, 1-2, 271-284.

- Marcano, D. C., Kosynkin, D. V., Berlin, J. M., Sinitskii, A., Sun, Z., Slesarev, A., Alemany, L. B., Lu, W. ve Tour, J. M., 2010. Improved synthesis of graphene oxide, *ACS nano*, 4, 8, 4806-4814.
- Mattevi, C., Eda, G., Agnoli, S., Miller, S., Mkhoyan, K. A., Celik, O., Mastrogiovanni, D., Granozzi, G., Garfunkel, E. ve Chhowalla, M., 2009. Evolution of electrical, chemical, and structural properties of transparent and conducting chemically derived graphene thin films, *Advanced Functional Materials*, 19, 16, 2577-2583.
- McAllister, M. J., Li, J.-L., Adamson, D. H., Schniepp, H. C., Abdala, A. A., Liu, J., Herrera-Alonso, M., Milius, D. L., Car, R. ve Prud'homme, R. K., 2007. Single sheet functionalized graphene by oxidation and thermal expansion of graphite, *Chemistry of materials*, 19, 18, 4396-4404.
- Menchaca-Campos, C., García-Pérez, C., Castañeda, I., García-Sánchez, M. A., Guardián, R. ve Uruchurtu, J., 2013. Nylon/graphene oxide electrospun composite coating, *International Journal of Polymer Science*, 2013.
- Meyer-Betz, F., 1913. Untersuchung über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs, *Dtsch Arch Klin Med*, 112, 476-503.
- Pang, S., Zhou, Z. ve Wang, Q., 2013. Terbium-containing graphene oxide and its opto-electrochemical response for hypochlorite in water, *Carbon*, 58, 232-237.
- Perreault, F., De Faria, A. F. ve Elimelech, M., 2015. Environmental applications of graphene-based nanomaterials, *Chemical Society Reviews*, 44, 16, 5861-5896.
- Phatak, P. S., Sathe, B. P., Dhumal, S. T., Rehman, N. N., Dixit, P. P., Khedkar, V. M. ve Haval, K. P., 2019. Synthesis, Antimicrobial Evaluation, and Docking Studies of Substituted Acetylphenoxymethyl-triazolyl-N-phenylacetamides, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56, 7, 1928-1938.
- Poh, H. L., Simek, P., Sofer, Z. k. ve Pumera, M., 2013. Sulfur-doped graphene via thermal exfoliation of graphite oxide in H<sub>2</sub>S, SO<sub>2</sub>, or CS<sub>2</sub> gas, *ACS nano*, 7, 6, 5262-5272.
- Rao, C., Subrahmanyam, K., Matte, H. R., Abdulhakeem, B., Govindaraj, A., Das, B., Kumar, P., Ghosh, A. ve Late, D. J., 2010. A study of the synthetic methods and properties of graphenes, *Science and Technology of Advanced Materials*, 11, 5, 054502.
- Ray, S., 2015. Applications of graphene and graphene-oxide based nanomaterials, William Andrew.
- Ray, S., 2015. Application and uses of graphene oxide and reduced graphene oxide, *Applications of Graphene and Graphene-Oxide Based Nanomaterials*, 39-55.
- Ren, P.-G., Yan, D.-X., Ji, X., Chen, T. ve Li, Z.-M., 2010. Temperature dependence of graphene oxide reduced by hydrazine hydrate, *Nanotechnology*, 22, 5, 055705.

- Robinson, J. T., Tabakman, S. M., Liang, Y., Wang, H., Sanchez Casalongue, H., Vinh, D. ve Dai, H., 2011. Ultrasmall reduced graphene oxide with high near-infrared absorbance for photothermal therapy, *Journal of the American Chemical Society*, 133, 17, 6825-6831.
- Rogers, M. A. T., 1943. 156. 2: 4-Diarylpyrroles. Part I. Synthesis of 2: 4-diarylpyrroles and 2: 2': 4: 4'-tetra-arylazadipyrromethines, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 590-596.
- Ryu, S. H. ve Shanmugharaj, A., 2014. Influence of long-chain alkylamine-modified graphene oxide on the crystallization, mechanical and electrical properties of isotactic polypropylene nanocomposites, *Chemical Engineering Journal*, 244, 552-560.
- Sahu, A., Choi, W. I., Lee, J. H. ve Tae, G., 2013. Graphene oxide mediated delivery of methylene blue for combined photodynamic and photothermal therapy, *Biomaterials*, 34, 26, 6239-6248.
- Senge, M. O. ve Brandt, J. C., 2011. Temoporfin (Foscan®), 5, 10, 15, 20-tetra (m-hydroxyphenyl) chlorin)—a second-generation photosensitizer, *Photochemistry and photobiology*, 87, 6, 1240-1296.
- Sharker, S. M., Lee, J. E., Kim, S. H., Jeong, J. H., In, I., Lee, H. ve Park, S. Y., 2015. pH triggered in vivo photothermal therapy and fluorescence nanoplatfrom of cancer based on responsive polymer-indocyanine green integrated reduced graphene oxide, *Biomaterials*, 61, 229-238.
- Sharman, W. M., Allen, C. M. ve Van Lier, J. E., 1999. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications, *Drug discovery today*, 4, 11, 507-517.
- Shen, J., Hu, Y., Shi, M., Lu, X., Qin, C., Li, C. ve Ye, M., 2009. Fast and facile preparation of graphene oxide and reduced graphene oxide nanoplatelets, *Chemistry of Materials*, 21, 15, 3514-3520.
- Song, J., Wang, X. ve Chang, C.-T., 2014. Preparation and characterization of graphene oxide, *Journal of Nanomaterials*, 2014.
- Stankovich, S., Dikin, D. A., Piner, R. D., Kohlhaas, K. A., Kleinhammes, A., Jia, Y., Wu, Y., Nguyen, S. T. ve Ruoff, R. S., 2007. Synthesis of graphene-based nanosheets via chemical reduction of exfoliated graphite oxide, *Carbon*, 45, 7, 1558-1565.
- Staudenmaier, L., 1898. Verfahren zur darstellung der graphitsäure, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 31, 2, 1481-1487.
- Sun, L. ve Fugetsu, B., 2013. Mass production of graphene oxide from expanded graphite, *Materials Letters*, 109, 207-210.
- Tang, Q., Cheng, Z., Yang, N., Li, Q., Wang, P., Chen, D., Wang, W., Song, X. ve Dong, X., 2019. Hydrangea-structured tumor microenvironment responsive degradable nanoplatfrom for hypoxic tumor multimodal imaging and therapy, *Biomaterials*, 205, 1-10.

- Tang, Q., Si, W., Huang, C., Ding, K., Huang, W., Chen, P., Zhang, Q. ve Dong, X., 2017. An aza-BODIPY photosensitizer for photoacoustic and photothermal imaging guided dual modal cancer phototherapy, *Journal of Materials Chemistry B*, 5, 8, 1566-1573.
- Tang, Q., Xiao, W., Huang, C., Si, W., Shao, J., Huang, W., Chen, P., Zhang, Q. ve Dong, X., 2017. pH-triggered and enhanced simultaneous photodynamic and photothermal therapy guided by photoacoustic and photothermal imaging, *Chemistry of Materials*, 29, 12, 5216-5224.
- Tang, Y., Xue, L., Yu, Q., Chen, D., Cheng, Z., Wang, W., Shao, J. ve Dong, X., 2019. Smart Aza-BODIPY Photosensitizer for Tumor Microenvironment-enhanced Cancer Phototherapy, *ACS Applied Bio Materials*, 2, 12, 5888-5897.
- Tegos, G., Dai, T., Fuchs, B. B., Coleman, J. J., Prates, R. A., Astrakas, C., St Denis, T. G., Ribeiro, M. S., Mylonakis, E. ve Hamblin, M. R., 2012. Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform, *Frontiers in microbiology*, 3, 120.
- Titelman, G., Gelman, V., Bron, S., Khalfin, R., Cohen, Y. ve Bianco-Peled, H., 2005. Characteristics and microstructure of aqueous colloidal dispersions of graphite oxide, *Carbon*, 43, 3, 641-649.
- Usuda, J., Kato, H., Okunaka, T., Furukawa, K., Tsutsui, H., Yamada, K., Suga, Y., Honda, H., Nagatsuka, Y. ve Ohira, T., 2006. Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers, *Journal of Thoracic Oncology*, 1, 5, 489-493.
- Wang, S., Riedinger, A., Li, H., Fu, C., Liu, H., Li, L., Liu, T., Tan, L., Barthel, M. J. ve Pugliese, G., 2015. Plasmonic copper sulfide nanocrystals exhibiting near-infrared photothermal and photodynamic therapeutic effects, *ACS nano*, 9, 2, 1788-1800.
- Wang, X., Zhi, L. ve Müllen, K., 2008. Transparent, conductive graphene electrodes for dye-sensitized solar cells, *Nano letters*, 8, 1, 323-327.
- Welch, A. J. ve Van Gemert, M. J., 2011. *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*, 2, Springer.
- Wong, C. H. A., Jankovský, O., Sofer, Z. ve Pumera, M., 2014. Vacuum-assisted microwave reduction/exfoliation of graphite oxide and the influence of precursor graphite oxide, *Carbon*, 77, 508-517.
- Wu, Z.-S., Ren, W., Gao, L., Zhao, J., Chen, Z., Liu, B., Tang, D., Yu, B., Jiang, C. ve Cheng, H.-M., 2009. Synthesis of graphene sheets with high electrical conductivity and good thermal stability by hydrogen arc discharge exfoliation, *ACS nano*, 3, 2, 411-417.
- Xiao, W., Wang, P., Ou, C., Huang, X., Tang, Y., Wu, M., Si, W., Shao, J., Huang, W. ve Dong, X., 2018. 2-Pyridone-functionalized Aza-BODIPY photosensitizer for imaging-guided sustainable phototherapy, *Biomaterials*, 183, 1-9.

- Xu, S., Yong, L. ve Wu, P., 2013. One-pot, green, rapid synthesis of flowerlike gold nanoparticles/reduced graphene oxide composite with regenerated silk fibroin as efficient oxygen reduction electrocatalysts, *ACS applied materials & interfaces*, 5, 3, 654-662.
- Xu, Y., Zhao, M., Zou, L., Wu, L., Xie, M., Yang, T., Liu, S., Huang, W. ve Zhao, Q., 2018. Highly Stable and Multifunctional Aza-BODIPY-Based Phototherapeutic Agent for Anticancer Treatment, *ACS applied materials & interfaces*, 10, 51, 44324-44335.
- Yin, H., Liao, L. ve Fang, J., 2014. Enhanced permeability and retention (EPR) effect based tumor targeting: the concept, application and prospect, *JSM Clin Oncol Res*, 2, 1, 1010.
- Zhao, L., Mao, L., Hong, G., Yang, X. ve Liu, T., 2015. Design, synthesis and anticancer activity of matrine-1H-1, 2, 3-triazole-chalcone conjugates, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 25, 12, 2540-2544.
- Zhao, M., Xu, Y., Xie, M., Zou, L., Wang, Z., Liu, S. ve Zhao, Q., 2018. Halogenated Aza-BODIPY for Imaging-Guided Synergistic Photodynamic and Photothermal Tumor Therapy, *Advanced healthcare materials*, 7, 18, 1800606.
- Zhao, W. ve Carreira, E. M., 2006. Conformationally restricted aza-BODIPY: highly fluorescent, stable near-infrared absorbing dyes, *Chemistry-A European Journal*, 12, 27, 7254-7263.
- URL-1<<https://www.pennmedicine.org/for-health-care-professionals/for-physicians/physician-education-and-resources/clinical-briefings/2016/january/enrolling-clinical-trials-photodynamic-therapy>> , Erişim Tarihi: 20/12/2019

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı ve Soyadı** : Caner SOYLUKAN

## EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

**Lisans** : Aksaray Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü,  
2013-2017.

**Yüksek Lisans** : Aksaray Üniversitesi, Nanoteknoloji  
Bölümü, 2018-

## MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Ankara Hastanesi Hematoloji Laboratuvarı /Laborant.2010-2011
2. Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi / Gıda Mühendisi 2011-Devam ediyor
3. Aksaray Üniversitesi 2016-2017 Eğitim Öğretim Yılı Mühendislik Fakültesi Üçüncülüğü
4. Aksaray Üniversitesi 2016-2017 Eğitim Öğretim Yılı Gıda Mühendisliği Bölüm Birinciliği

## TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

1. ALGI F., SOYLUKAN C., 2019. Görüntüleme için Yeni Bir AzaBODIPY Tasarımı, Uluslararası Bor Sempozyumu (BORON). (Sözlü Sunum).