



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

**BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

pH DUYARLI YENİ BİR ÇOKLU TERAPİ AJANI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hatice Esma SOYLUKAN

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatih ALGI**

AKSARAY, 2022

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 192330301 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Hatice Esma SOYLUKAN tarafından hazırlanan “**pH DUYARLI YENİ BİR ÇOKLU TERAPİ AJANI**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Fatih ALGI

Aksaray Üniversitesi

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

.....

Prof. Dr. Ali ÇIRPAN

Orta Doğu Teknik Üniversitesi

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

.....

Doç. Dr. Meltem AŞAN ÖZÜSAĞLAM

Aksaray Üniversitesi

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

.....

Tez Savunma Tarihi: 05/01/2022

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

Doç. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinalliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

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

Hatice Esma SOYLUKAN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmam boyunca beni destekleyen ve yönlendiren, bilgi, birikim ve tecrübesiyle yoluma ışık tutan, her koşulda önerilerini ve ilgisini esirgemeyen saygı değer danışman hocam Sayın Prof. Dr. Fatih ALGI 'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım. Değerli hocam Doç. Dr. Melek PAMUK ALGI 'ya çalışmalarımız süresince tüm destek ve yardımları için teşekkürü borç bilirim.

Laboratuarda geçirdiğim süre boyunca bilgi, destek ve arkadaşlıklarını benden esirgemeyen Memduh BİLMEZ BiyoNonanoTek Araştırma Laboratuvarı grup çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her anında bana inanan, destek olan, anlayışını eksik etmeyen sevgili eşim Caner SOYLUKAN 'a bu günlere gelmemde emekleri büyük olan, yaşamım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve her koşulda yanımda olan annem Şükran ÇALIŞKAN ve babam Mehmet ÇALIŞKAN'a en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bu tez kapsamında yapılan hücre çalışmaları için Caner SOYLUKAN, Alihan TOKSOY'a ve antimikrobiyal çalışmaları için Dilek Sadife ERKAN'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince sağlanan burs desteklerinden dolayı Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) ayrıca teşekkür ederim.

Hatice Esma SOYLUKAN

AKSARAY, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Fotodinamik Terapi	4
1.1.1 Fotodinamik terapinin tarihsel gelişimi.....	5
1.2 Antimikrobiyal Terapiler ve Foto Antibiyotikler.....	11
1.3 Fototermal terapi	13
1.4 AzaBODIPY.....	15
1.5 Karbon Noktalar	16
2. KAYNAK ÖZETLERİ	18
2.1 Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi	18
2.2 AzaBODIPY.....	22
2.3 Karbon Noktalar.....	28
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	33
3.1 Malzeme	33
3.2 3-bromo-4-(dimetilamino)benzaldehit (3) Sentezi.....	33
3.3 1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)etan-1-on (2) Sentezi	34
3.4 (E)-3-(3-brom-4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop- 2-en-1-on (4) Sentezi.....	34
3.5 3-(3-brom-4-(dimetilamino)fenil)-4-nitro-1-(4-(prop-2-in-1- iloksi)fenil)butan-1-on (5) Sentezi	35
3.6 AzaBODIPY Sentezi.....	36
3.7 AzaBODIPY@CDs.....	37
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	38
4.1 AzaBODIPY@CDs Sentezi	38
4.2 ¹ O ₂ İçin Kimyasal Testler.....	49
4.3 FTT Testleri.....	50
4.4 Hedef Yapının Sentezi	51
4.5 Hedef Yapı ile FDT Testleri.....	54
4.6 Hedef Yapının FTT Testleri.....	55
4.7 <i>In Vitro</i> Çalışmalar	56
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	61
6. KAYNAKLAR.....	65
7. EKLER.....	73
EK A. Şekiller için alınan izinler	73
ÖZGEÇMİŞ.....	77

YÜKSEK LİSANS TEZİ

pH DUYARLI YENİ BİR ÇOKLU TERAPİ AJANI Hatice Esma SOYLUKAN

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatih ALGI

ÖZET

Kanser, günümüzde dünya genelinde büyük sorun teşkil eden hastalıkların başında gelmektedir. Bu hastalıkla savaşmada hiç şüphesiz erken teşhis ve tedavi büyük önem arz etmektedir. Kanser için genelde ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi olmak üzere üç tür tedavi veya bunların kombinasyonları uygulanmaktadır. Ancak bu tedavi yöntemleri her zaman istenen sonuçları verememektedir. Ayrıca bu yöntemlerin yeterli olduğu durumlarda bile çok ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. O nedenle daha etkili olabilecek ve yenilikçi terapilerde kullanılabilecek terapötik malzemelerin geliştirilmesi gerekmektedir. Son yıllarda yenilikçi tedavi yöntemlerinden olan fototerapiler; fotodinamik terapi (FDT) ve fototermal terapi (FTT), dikkat çekmektedir.

Bu tez kapsamında hem fotodinamik hem de fototermal terapide kullanılabilecek pH duyarlı yeni nanoteranostik bir malzeme geliştirilmiştir. Yapılan in vitro çalışmalar, elde edilen bu nanoteranostik malzemenin kanser hücrelerinin (Hep-2) yanı sıra Metisilin dirençli *S. aureus* (ATC 25922) ve *E. coli* (ATCC 43300) gibi antibiyotiklere karşı oldukça dirençli bakterileri inhibe edebildiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Karbon Noktalar, Kanser, Fotodinamik Terapi, Fototermal Terapi, Metisilin dirençli *S. aureus*, *E. Coli*.

Aralık, 2021; 77 sayfa

M.Sc. THESIS

DEVELOPMENT OF A pH-SENSITIVE MULTITHERAPY AGENT

Hatice Esma SOYLUKAN

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

Supervisor: Prof. Dr. Fatih ALGI

ABSTRACT

Cancer is one of the diseases that pose a major problem worldwide today. Undoubtedly, early diagnosis and treatment are of great importance in the fight against this disease. For cancer, three types of treatments including surgery, chemotherapy and radiotherapy, and/or their combinations are used in clinics. However, these therapy modalities are not successful in all types of cancer. In addition, serious side effects may be observed even in cases where these therapies are sufficient. Therefore, it is necessary to develop new materials that can be more effective and used in innovative therapies. As innovative treatment methods, phototherapy, including photodynamic (PDT) and photothermal (PTT) therapies, are attracting considerable attention in recent years.

Within the scope of this thesis, a new pH sensitive nanotheranostic material that can be used in both photodynamic and photothermal therapy has been developed. In vitro studies show that this nanotheranostic material can inhibit the growth of cancer cells (Hep-2) as well as bacteria such as *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (ATC 25922 and *E. coli* (ATCC 43300) that are highly resistant to antibiotics.

Keywords: Carbon dots, Cancer, Photodynamic therapy, Photothermal therapy, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *E. coli*.

December, 2021; 77 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Jablonski diyagramı ile FDT çalışma prensibi.	5
Şekil 1.2. Fotodinamik Terapinin Zaman Çizelgesi.	6
Şekil 1.3. Hematoporfirin ve bazı özellikleri.	8
Şekil 1.4. Protoporfirin IX- Temoporfirin ve bazı özellikleri.	9
Şekil 1.5. Klorin e6-polivinilpirrolidon (Photolon®) ve talaporfin (Laserphyrin®) ve bazı özellikleri.	9
Şekil 1.6. Verteporfirin (Visudyne®) ve bazı özellikleri.	10
Şekil 1.7. Fototerapötik pencere.	11
Şekil 1.8. Antimikrobiyal fotodinamik terapinin çalışma mekanizması.	13
Şekil 1.9. Fototermal terapi şematik gösterimi.	14
Şekil 1.10. BODIPY ve AzaBODIPY bileşiği.	15
Şekil 1.11. Karbon noktaların sınıflandırılmasının şematik gösterimi.	17
Şekil 2.1. Fotodinamik antimikrobiyal terapi yapabilen BODIPY.	19
Şekil 2.2. Antimikrobiyal fotodinamik terapi yapabilen hidrojel.	19
Şekil 2.3. Fotodinamik antimikrobiyal terapi yapabilen hemisiyanin.	20
Şekil 2.4. m-fenilendiamin kullanılarak elde edilen karbon noktaların sentezi ve uygulamasının şematik gösterimi.	20
Şekil 2.5. BSA-KN dan BSA-KN elde edilmesi ve antimikrobiyal uygulamasının..	21
Şekil 2.6. Spermidin karbon kuantum noktaların sentezi ve yara iyileşmesi için antimikrobiyal aktivitelerinin şematik gösterimi.	21
Şekil 2.7. pH duyarlı NIR aza-BODIPY bileşiğinin moleküller yapısı.	22
Şekil 2.8. Değişen pH' gerçek zamanlı ölçebilen nanosensörde kullanılan AzaBODIPY.	23
Şekil 2.9. Polarite ve pH algılayabilen AzaBODIPY bileşikler.	23
Şekil 2.10. CO ₂ algılayıcı AzaBODIPY bileşikler.	24
Şekil 2.11. CO ₂ algılayıcı AzaBODIPY bileşikler.	24
Şekil 2.12. AzaBODIPY temelli fotoduyarlastırıcı.	25
Şekil 2.13. Multifonksiyonel, suda çözünür AzaBODIPY.	25
Şekil 2.14. Mitokondri hedefleyen AzaBODIPY bileşiği.	26
Şekil 2.15. Ağır atomlu AzaBODIPY bileşikler.	26
Şekil 2.16. AzaBODIPY bileşiğinin (14a) protonlanma mekanizması.	27
Şekil 2.17. AzaBODIPY tabanlı bimodal görüntüleme probu tasarımı.	27
Şekil 2.18. Monoiyotlu AzaBODIPY molekülü.	28
Şekil 2.19. Siyanin boyası kullanılarak elde edilen karbon noktaların sentezi ve uygulamasının şematik gösterimi.	28
Şekil 2.20. TPP karbon noktaların sentezi ve boyut dağılımının şematik gösterimi.	29
Şekil 2.21. Bakır katkılı karbon noktaların sentez sürecinin, FDT uygulamasının ve boyut dağılımının şematik gösterimi.	29
Şekil 2.22. Rutenyum içeren karbon noktaların elde edilmesi ve uygulamasının şematik gösterimi.	30
Şekil 2.23. S, N atomu katkılı karbon noktaların sentezinin, pH'ın TP Floresan görüntülemesinin ve PDT/PTT Sinerjistik Tedavisinin şematik gösterimi.	31
Şekil 2.24. Fotodinamik terapi ve kantitatif görüntüleme yapabilen polimer karbon noktaların şematik gösterimi.	31
Şekil 2.25. İlaç taşıyıcıyı sistem olarak kullanılan GQD sentezinin şematik gösterimi.	32
Şekil 2.26. BODIPY@CDs konjugat sentezinin şematik gösterimi.	32

Şekil 3.1. Bileşik 18 sentezi.....	33
Şekil 3.2. Bileşik 20 sentezi.....	34
Şekil 3.3. Bileşik 21 sentezi.....	34
Şekil 3.4. Bileşik 22 sentezi.....	35
Şekil 3.5. Bileşik 23 sentezi.....	36
Şekil 3.6. AzaBODIPY@CDs sentezi.	37
Şekil 4.1. Bileşik 18 sentezi.....	38
Şekil 4.2. Bileşik 18 ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃ , 600 MHz).....	39
Şekil 4.3. Bileşik 18 ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃ , 151 MHz).	39
Şekil 4.4. Bileşik 18 LC-MS kütle spektrumu.	40
Şekil 4.5. Bileşik 20'nin sentezi	40
Şekil 4.6. Bileşik 20 için ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃ , 600 MHz).....	40
Şekil 4.7. Bileşik 20 için ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃ , 600 MHz).....	41
Şekil 4.8. Bileşik 20 için LC-MS kütle spektrumu.	41
Şekil 4.9. Bileşik 21' in sentezi	42
Şekil 4.10. Bileşik 21 için ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃ , 600 MHz).....	42
Şekil 4.11. Bileşik 21 için ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃ , 600 MHz).....	43
Şekil 4.12. Bileşik 21 için LC-MS kütle spektrumu.	43
Şekil 4.13. Bileşik 22'in sentezi.	44
Şekil 4.14. Bileşik 22 için ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃ , 600 MHz).	44
Şekil 4.15. Bileşik 22 için ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃ , 600 MHz).	45
Şekil 4.16. Bileşik 22 için LC-MS kütle spektrumu.	45
Şekil 4.17. Bileşik 23'ün sentezi.	46
Şekil 4.18. Bileşik 23 için ¹ H NMR spektrumu (CDCl ₃ , 600 MHz).	46
Şekil 4.19. Bileşik 23 için ¹³ C NMR spektrumu (CDCl ₃ , 600 MHz).	47
Şekil 4.20. Bileşik 23 için ¹⁹ F NMR spektrumu (DMSO-d ₆ , 600 MHz).	47
Şekil 4.21. Bileşik 23 için ¹⁰ B NMR spektrumu (DMSO-d ₆ , 600 MHz).	48
Şekil 4.22. Bileşik 23 için LC-MS kütle spektrumu.	48
Şekil 4.23. Bileşik 23 (3,1x10 ⁻³ M) soğurma spektrumu (%1 CrEL, 0,01 M PBS, λ_{max} = 710 nm).	49
Şekil 4.24. Bileşik 23 (3,1x10 ⁻³ M) nötr pH (Siyah) ve pH 1'de (kırmızı) emisyon spektrumları (%1 CrEL içeren 0,01 M PBS, λ_{exc} = 680 nm).	49
Şekil 4.25. a) DPBF ile ışınlanması sonucunda bileşik 23'ün (3,1x10 ⁻⁶ M, pH 7.4, %1 CrEL, PBS) soğurma (λ_{max} = 417 nm) şiddetinin kademeli olarak azalma grafiği (540-800 nm). b) DPBF soğurmasının azalma grafiği....	50
Şekil 4.26. a) Bileşik 23 (3,1x10 ⁻⁶ M, pH 7.4, %1 CrEL, PBS) ve kontrolün (pH 7.4, %1 CrEL, PBS) 808 nm (1,0 W/cm ²) lazer altında zamana bağlı sıcaklık değişimi. b) Bileşik 23 (3,1x10 ⁻⁶ M, pH 7.4, %1 CrEL, PBS) 808 nm (1,0 W/cm ²) lazer altında zamana bağlı fototermal döngüsel kararlılık testi.	51
Şekil 4.27. AzaBODIPY@CDs sentezinin şematik gösterimi.	51
Şekil 4.28. a) AzaBODIPY@CDs' nin Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) görüntüsü. b) AzaBODIPY@CDs' nin boyut dağılımı grafiği.	52
Şekil 4.29. AzaBODIPY@CDs' nin XPS spektrumu	52
Şekil 4.30. AzaBODIPY@CDs (2.5 mg/mL) soğurma spektrumu, (PBS, λ_{max} = 700 nm).	53
Şekil 4.31. AzaBODIPY@CDs (2.5 mg/mL) pH 7,4 (yeşil) ve pH 1 (turuncu) emisyon spektrumları (0,01 M PBS, λ_{exc} = 680 nm).	54
Şekil 4.32. AzaBODIPY@CDs (2.5 mg/ml) fosforesans spektrumu (0,01 M PBS, λ_{exc} = 250 nm).	54

Şekil 4.33. a) DPBF ile ışınlanması sonucunda ($3,1 \times 10^{-5}$ M), AzaBODIPY@CDs'nin (2.5 µg/mL, pH 7.4, PBS) soğurma ($\lambda_{\max} = 417$ nm) şiddetinin kademeli olarak azalma grafiği (640-800 nm). b) DPBF soğurmasının azalma grafiği.	55
Şekil 4.34. AzaBODIPY@CDs 'nın a) (30 mg/ml, pH 7.4, PBS) ve kontrolün (pH 7.4, PBS) 808 nm ($1,5 \text{ W/cm}^2$) lazer altında zamana bağlı sıcaklık değişimi. b) AzaBODIPY@CDs (30 mg/ml, pH 7.4, PBS) 808 nm ($1,5$ W/cm^2) lazer altında zamana bağlı fototermal döngüsel kararlılık testi. 56	
Şekil 4.35. HEp-2 kanser hücre hattında AzaBODIPY@CDs 0,5mg/mL NIR Floresan kırmızı kanalda floresans görüntülemesi. a) DAPI ile boyanmış hücre çekirdekleri; b) AzaBODIPY@CDs inkübasyonundan sonra Hep- 2 hücrelerinin floresan görüntüleri. c) DAPI ve AzaBODIPY@CDs floresans görüntülerinin birleştirilmesi.	57
Şekil 4.36. L929 sağlıklı hücre hattında AzaBODIPY@CDs sitotoksikite testi.	58
Şekil 4.37. AzaBODIPY@CDs 'nin HEp-2 kanser hattında <i>in vitro</i> Fotodinamik terapi aktivitesi. ($p < 0,05$)	59
Şekil 4.38. AzaBODIPY@CDs 'nin MRSA bakteri hattında antibakteriyel aktiviteleri. ($p < 0,05$).....	60
Şekil 4.39. AzaBODIPY@CDs 'nin <i>E. coli</i> bakteri hattında antibakteriyel aktiviteleri. ($p < 0,05$).....	60
Şekil 5.1. pH ile anahtarlanabilen AzaBODIPY@CDs'nin FDT-FTT ajanı ve fotoantibiyotik olarak sırasıyla kanser hücrelerini ve mikroorganizmalarını eradike etmesi.....	61
Şekil 5.2. AzaBODIPY 23'in genel sentez şeması.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFDT	Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi
CD	Karbon Noktalar
CQD	Karbon Kuantum Noktaları
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DI	De iyonize
DPBF	1,3-Difenilizobenzofuran
DMSO	Dimetil Sülfoksit
FDT	Fotodinamik Terapi
FTT	Fototermal Terapi
FD	Foto Duyarlaştırıcı
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
LC-MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle-Kütle Spektrometresi
MALDI-TOF MS	Matriks ile Desteklenmiş Lazer Desorpsiyon/İyonizasyon Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi
MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
PBS	Fosfat Tampon Çözeltilisi
PD	Polimer noktalar
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu Analizi
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskobu
UV-VIS	Morötesi ve Görünür Işık Soğurma Spektroskopisi
¹³C NMR	Karbon Çekirdek Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹H NMR	Hidrojen Çekirdek Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹⁹F NMR	Flor Çekirdek Magnetik Rezonans Spektroskopisi
¹¹B NMR	Bor Çekirdek Magnetik Rezonans Spektroskopisi
¹O₂	Singlet oksijen
°C	Santigrat
λ	Dalga boyu
λ_{max}	Maksimum soğurma dalga boyu
λ_{exc}	Uyarma dalga boyu

1. GİRİŞ

Kanser, insan sağlığına yönelik en önemli tehditlerden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, kansere bağlı ölümlerin 2040 yılına kadar 30 milyona ulaşması beklenmektedir. Ülkemizde ise bu rakamın 400 bini bulacağı öngörülmektedir. (Boyle ve Levin, 2008; Siegel vd., 2021) Kanser, hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu ile karakterizedir, bu da tümör oluşumuna neden olur. Sağlıklı hücrelerin bölünebilme yetenekleri vardır. Ölen hücrelerin yerine yenilerinin gelmesi ve zarar görmüş dokuların tamir edilmesi maksatıyla bu yeteneklerini kullanırlar. Ancak bu yetenekleri sınırsız değildir. Sonsuz sayıda bölünemezler. Her hücrenin hayatı süresince sınırlı bir bölünebilme kapasitesi vardır. Bunun aksine kanser hücreleri, kontrolsüz olarak bölünmeye başlar ve çoğalırlar. Tümörler kanser hücrelerinin bir araya gelmesiyle oluşur, normal dokuların içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Eğer kanser hücreleri oluştukları tümörlü bölgeden ayrılırsa, kan ya da lenf dolaşımı ile vücudun diğer bölgelerine yayılabilirler. Ayrıca kanser hücreleri farklı doku ve organlara gidebilirler bu durum metastaz diye tanımlanır (Shen vd., 2018).

Hücrenin hayatta kalması, asit-baz dengesinin (pH) korunmasına bağlıdır. Bununla birlikte, hücresel pH'ın hücre proliferasyonu, ilaç direnci, metastaz ve apoptoz gibi biyolojik prosesler için çok önemli olduğu gösterilmiştir (Izumi vd., 2003). Normal dokular ve kanserli dokular pH farklılıkları göstermektedir. Hücre dışında ortaya çıkan asitlik, hücre içi ve hücre dışı asit dengesini bozar (Chen vd., 2016). Kanserli dokular ile sağlıklı dokular arasındaki pH farkı tümörlerin en tipik özelliklerinden biridir. Tümörlerin çoğunda artan besin ve oksijen ihtiyacı sebebiyle yüksek glikolitik aktivite görülür. Bu durumda laktat ve H^+ sekresyonu artar, böylece tümör çevresi asidik hale gelir (Jiang vd., 2016). Bu durum kanserli hücrelerin tespitini kolaylaştırmaktadır. Hücre içi veya hücre dışı pH değişiklikleri, fizyolojik ve patolojik süreçlerin doğası hakkında önemli bilgiler sağlar. Asidik ortamlar genellikle iltihap ve tümör ile ilişkili olduğundan, pH'da meydana gelen değişimlerin algılanması önemli bir araştırma konusu olmuştur. Özellikle tümör veya bakteri mikro ortamlarını görüntülemek ve pH

değişikliklerinin görselleştirilmesi için pH ile aktive olabilen malzemelerin geliştirilmesi gerekmektedir (Damaghi vd., 2013; Logozzi vd., 2020).

Karbon noktaları (KN'ler, bu bağlamda karbon nanodotları, C-noktaları, karbon kuantum noktalarını ve grafen kuantum noktalarını kapsayan), benzersiz özellikleri ve gelecek vaat eden potansiyel uygulamaları nedeniyle 2004'teki keşiflerinden bu yana önemli ölçüde geliştirilmiştir. Karbon genellikle KN'lerin ana bileşenidir; dolayısıyla çok düşük sitotoksositeye ve yüksek biyouyumluluğa sahiptirler (Heath ve Davis, 2008; Ashrafizadeh vd., 2020). Karbon ailesinde yeni yükselen bir yıldız olan karbon noktaları (KN'ler), mükemmel ve ayarlanabilir fotolüminesansları, yüksek kuantum verimleri, düşük toksisite, küçük boyutları, kayda değer biyouyumlulukları ve düşük maliyetli sentez yöntemleri ölçüde dikkat çekmiştir. KN'ler biyotıp, kataliz, optoelektronik cihazlar ve sahtecilikle mücadele dahil birçok alanda önemli uygulamalarda kullanılabilmektedir (Ding ve Wu, 2012).

Kanser, en önemli sağlık sorunlarından biri olup kalp hastalıklarından sonra ölüme en çok neden olan hastalıklardır. Kanser toplumdaki yükü ağırdır ve son yıllarda da giderek artmaktadır. Kanseri tedavi etmek için birçok çaba gösterilmiştir. Geleneksel tedavi yöntemleri arasında ameliyat, kemoterapi ve radyoterapi yer alır. Ameliyat, ilerlemiş ve metastatik tümörler için uygun değildir. Kanser zaten yayılmışsa, sitotoksik ilaçlar veya radyasyon yoluyla tümör hücrelerinin çoğalmasını engelleyen kemoterapi veya radyoterapi uygulanır. Ancak ciddi yan etkileri nedeniyle kemoterapi veya radyoterapinin hastaların yaşam kalitesi üzerinde büyük etkisi vardır (Cho vd., 2008). Kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçınma yeteneği, tedavinin başarısız olmasının başka bir nedenidir. Geleneksel kanser tedavi yöntemlerinin, birçok dezavantajı bildirilmiştir. Kemoterapi, kanser tedavisi için en çok kullanılan yöntem olarak kabul edilir. Bununla birlikte, literatürde geleneksel kemoterapötik ajanların, spesifik olmayan dağılım sınırlamasına sahip olduğu ve bunun da zayıf biyoyararlanımlara, ayrıca hızlı kan klirensine ve vücut sıvılarında nispeten zayıf çözünürlüğe yol açtığı bildirilmiştir (Cho vd., 2008). Bu sebeple kanserle savaşmada hiç şüphesiz teşhis ve tedavi büyük önem arz etmektedir.

Geleneksel tedavi yöntemlerinin yanı sıra yenilikçi tedavi yöntemleri de bilinmektedir. Lokalize, mekansal-zamansal olarak kontrol edilebilir ve daha az invaziv bir terapi aracı olan fototerapi, hassas terapi için geleneksel terapötik yöntemlerde devrim

yaratma potansiyeline sahiptir (Xiao vd., 2018). Fototerapi, fototermal terapi (FTT) ve fotodinamik terapi (FDT) olmak üzere iki yöntemi kapsamaktadır.

Fotodinamik terapi; kanser tedavisi alanında geniş çapta ilgi çekici bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir ve klinik olarak onaylanmıştır (Yano vd., 2011). Prosedür, bir fotoduyarlayıcı ajanın uygulanmasını ve ardından duyarlayıcı için uygun bir dalga boyunda ışınlanmasını içerir. Oksijen varlığında, bir dizi olay doğrudan tümör hücresi ölümüne, damarlarda hasara ve lokal bir inflamatuvar reaksiyonun tetiklenmesine yol açar. Klinik çalışmalar, FDT'nin özellikle erken evre tümörlerde iyileştirici olabileceğini ortaya koymuştur. FDT, ameliyat edilemeyen kanserli hastalarda sağ kalımı uzatabilir ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilir (Agostinis vd., 2011). Diğer tedavilere kıyasla minimum yan etkilerin FDT'yi kanser araştırmalarında ön plana çıkarmıştır. Tedavi başarısızlığının ve yüksek ölüm oranlarının birincil nedeni tedaviye karşı direncin ortaya çıkmasıdır. FDT'de direç ile karşılaşmadığı için FDT seçici ve tümöre özgü bir terapi yöntemi olarak ön plana çıkmaktadır (Chizenga ve Abrahamse, 2020).

Günümüzde FDT kanser tedavisinin yanı sıra kardiyoloji, gastroenteroloji, oftalmoloji ve dermatoloji gibi alanlarda kullanılmaktadır. Ayrıca antimikrobiyal FDT (AFDT), sinüzit, intraabdominal apse, yanık/yara/deri enfeksiyonları, lokalize tüberküloz, fungal enfeksiyonlar ile ağız ve diş enfeksiyonları gibi çeşitli enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde uygulanmaktadır. AFDT'nin başta antibiyotikler olmak üzere diğer geleneksel antimikrobiyal yöntemlere göre önemli avantajları bulunmaktadır (Ryskova vd., 2010). AFDT, mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde uygulanabilen noninvazif bir yöntemdir. AFDT, antibiyotiklerin kullanımına alternatif yeni bir yaklaşım sunmaktadır. AFDT'de; fotoduyarlayıcı olarak isimlendirilen uygun bir molekülle ölümcül hücre hasarı oluşturulmaktadır. Kullanılan fotoduyarlayıcı ışık ile uyarılarak ortamdaki oksijeni reaktif oksijen türlerine (ROT) dönüştürmektedir. ROT ile mikroorganizmada bulunan biyomoleküllerin tepkimesi sonucu ölümcül hasar meydana gelmektedir. Böylece mikroorganizmanın yok edilmesi sağlanır (Wainwright vd., 2006; Yin ve R Hamblin, 2015). AFDT çok geniş spektrumlu bir etki göstermektedir. Üstelik mikroorganizmalar AFDT'ye karşı direnç oluşturamaz. AFDT uygulamaları çok pratik olup maliyetleri ise düşüktür (Mang vd., 2010).

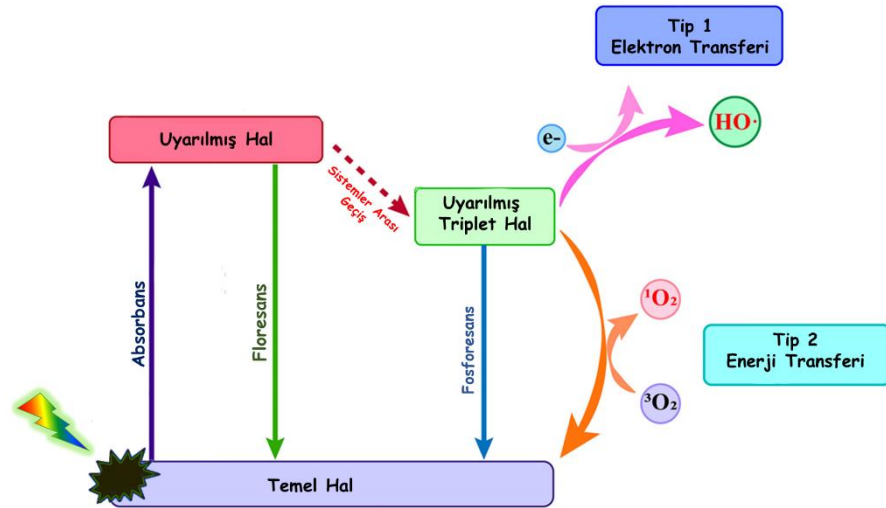
Fototermal terapi (FTT); kanser hücrelerini yok etmek için kullanılan bir termal tedavidir. FTT’ de, ışık enerjisini ısı enerjisine dönüştüren ve fototermal ajan adı verilen maddeler kullanılır. Kanser hücreleri ve normal hücreler arasındaki ısı toleransı değişimini kullanarak, yüksek sıcaklık kanser hücrelerini öldürebilir ve yakındaki normal hücreler üzerinde belirgin yan etkilerden kaçınabilir. Spesifik olarak, fototermal ajanlar önce lezyon bölgesinde konsantre edilir ve ardından o bölge ısıtılır. Fototermal ajanlar lezyon bölgesindeki kanser hücrelerini yok etmek için çok fazla ısı üretir. Yakın kızılötesi (NIR) ışık, üstün doku penetrasyonu nedeniyle FTT’ de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yüksek çözünürlüklü zaman ve mekan ayarına sahiptir (Lv vd., 2021).

1.1 Fotodinamik Terapi

Fotodinamik terapi (FDT), birden fazla kanser türünün tedavisi için invaziv olmayan ve klinik olarak onaylanmış yöntemdir. FDT’de genellikle üç önemli bileşen yer alır: fotoduyarlılaştırıcı (PS), ışık ve oksijen. Reaktif Oksijen Türlerinin (ROT) aracılık ettiği kanser hücresi ölümüne yol açan fotoduyarlılaştırıcıların ışık kaynaklı aktivasyonu ilkesine göre çalışan FDT (Şekil 1.1.), geleneksel kanser tedavilerinin çeşitli sınırlamalarının üstesinden gelmek için umut verici bir alternatif yöntem olarak ilgi görmektedir (Sarbadhikary vd., 2021).

Bir antikanser tedavisi olarak, FDT klinik olarak onaylanmış bir yöntemdir ve minimal invazivliği, hassas kontrol edilebilirliği ve minimum yan etkileri nedeniyle yoğun ilgi görmüştür. Prensipte FDT, fotoduyarlılaştırıcıların uygun dalga boyundaki ışıkla uyarıldığı fotokimyasal sürece dayanır. NIR bölge, FDT için terapötik pencere olarak bilinen alanı kapsar ve önemli ölçüde derin doku penetrasyonu sağlar. Bu aralıktaki fotonlar, fotoduyarlılaştırıcıyı uyarmak için yeterince yüksek enerjiye sahip olmalıdır (Kim ve Darafsheh, 2020).

Fotodinamik terapi için ROS üretim verimliliğine sahip çeşitli organik veya inorganik foto duyarlılaştırıcılar geliştirilmiştir. Bu ışığa duyarlılaştırıcılar arasında, porfirin, siyanin ve diketopirolopirol gibi organik moleküller örnek verilebilir. Bu arada, bazı inorganik ışığa duyarlılaştırıcılar (örneğin, ZnO, TiO₂ ve g-C₃N₄), tip I mekanizması yoluyla süperoksit radikalleri ve hidroksil radikalleri oluşturmak üzere aktive edilebilir.



Şekil 1.1. Jablonski diyagramı ile FDT çalışma prensibi (Hua vd., 2021).

Tip I ve tip II reaksiyonları sonucunda oluşan yan ürünler, FDT'de tedavi edici etkiden sorumludur. Hem tip I hem de tip II reaksiyonların aynı anda meydana gelebileceği ve bu prosesler arasındaki oranın fotoduyarlayıcı tipine ve ayrıca mevcut moleküler oksijen ve substrat konsantrasyonlarına bağlı olduğu belirtilmelidir (Castano vd., 2004). Bununla birlikte, çalışmaların çoğu tip II reaksiyonları göstermektedir, dolayısıyla $^1\text{O}_2$ FDT'de baskın bir rol oynamaktadır (Pineiro vd., 2002). Geleneksel terapötik yöntemlerle karşılaştırıldığında, fotodinamik terapi, noninvazivlik ve daha az sistemik toksisite ile öne çıkar. Sonuç olarak, araştırmacılar, etkili tümör fotodinamik tedavisi için istenen fizikokimyasal özelliklere sahip yeni fotoduyarlayıcıların arayışındadır.

1.1.1 Fotodinamik terapinin tarihsel gelişimi

Fotodinamik terapi (FDT) 1900 yılında Almanya'nın Münih kentinde Profesör Herman von Tappeiner ile birlikte çalışan bir tıp öğrencisi olan Oscar Raab tarafından keşfedilmiştir. Akridin boyalarının protozoa üzerindeki etkilerini araştırırken, bir fırtına sırasında akridin kırmızısı ve ışık kombinasyonunun bir paramecium türü olan infusoria'yı öldürdüğünü tesadüfen keşfetmiştir (Raab, 1900). Yapılan çalışmalar sonucunda uygulanan tedavi yönteminin paramecium üzerinde toksik bir etki oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Sonraki çalışmalarda ortamda oksijen varlığında bu toksik etkinin oluşabildiğini gözlemlemişlerdir. 1904 yılında gözlemlerini 'Fotodinamik Eylem' olarak tanımlamışlardır (Allison vd., 2004).

1911'de Hausman ve ark. hematoporfirin kullanımı ile ilgili bulgularını bildirmişlerdir (Hausmann, 1913). Işıkla aktive olan hematoporfirinin hem kobayları hem de fareleri ışığa duyarlı hale getirebileceğini başarılı bir şekilde gösterebildiler (Hausmann, 1913).

1913 yılında Meyer-Betz kendi kendine hematoporfirin enjekte etti ve enjekte edilen alanların bir ışık kaynağına maruz kaldığında şiştiğini ve ağrılı hale geldiğini fark etti. Meyer-Betz'in deneyi 2 ay sonunda fototoksik reaksiyonlar göstermiştir (Meyer-Betz, 1913).

1942'de Auler ve ark. hematoporfirinin bazı dermatolojik deri tümörlerinde çevre dokulara göre daha fazla yoğunlaştığını ve ışıkla uygulandığında tümörlerin nekrotik olduğunu ve hematoporfirinin fotodinamik etkisini ortaya koyduğunu bildirmişlerdir (Hausmann, 1913).

Sonraki aşama hematoporfirin türevleri "HpD"nin keşfiydi. Bu, hp'nin kendisinin saf olmadığını ve porfirinler ile diğer safsızlıkların bir karışımından oluştuğunu ilk gözlemleyen S. Schwartz tarafından yapıldı. S. Schwartz, konsantre sülfürik ve asetik asit karışımı ile muamele ederek bunları ayırmayı başardı (Patrice, 2003). HpD, 1960 yılında S. Schwartz tarafından tümörleri teşhis etmek için kullanıldı (Lipson vd., 1961). Aynı yıl Lipson ve Baldes, tümörlerin teşhisi için sistemik HpD'nin ardından endoskopik kontrolün kullanılması gerektiği sonucuna vardıkları bir çalışma yaptılar (Lipson vd., 1961). Birkaç yıl sonra, 1966'da Lipson ve arkadaşları, bir kadın hastada bir ksenon lambasından gelen filtrelenmiş ışığa maruz kaldıktan sonra meme bezinin uzun süreli tekrarlayan ülserli kanseri üzerinde HpD'nin potansiyel seçici ve yıkıcı etkisini araştırdı (Daniell ve Hill, 1991; Jesionek ve Von Tappeiner, 1905). FDT'nin zaman içinde gelişimi Şekil 1.2. de gösterilmiştir (Kim vd., 2020).



Şekil 1.2. Fotodinamik Terapinin Zaman Çizelgesi (Kim vd., 2020).

FDT'nin modern çağı, 1970'lerde Buffalo'daki Roswell Park Memorial Kanser Enstitüsü'nde, Dougherty ve arkadaşlarının öncü çalışmalarıyla başladı. Dr. Thomas Dougherty kutanöz ve subkutanöz tümörü olan hastalardan 113 kişiye HpD verildikten kısa süre sonra kırmızı ışık ile ışınlanmıştır ve hastalardan 111' i uygulanan tedaviye kısmen veya tam bir cevap verdiği gözlemlenmiştir.

1993 senesinde Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'sinden klinik kullanım için onaylanan ilk fotoduyarlaştırıcı ajan Photofrin® (porfimer sodyum) olmuştur (Usuda vd., 2006).

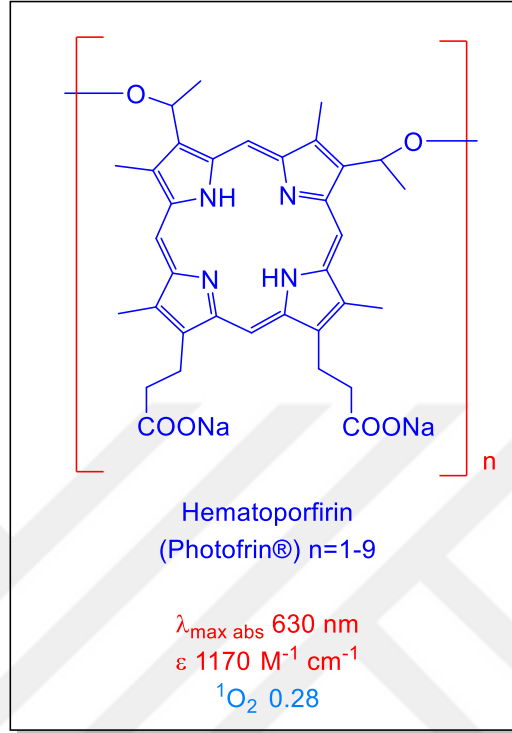
FDT'nin temel unsurlarından biri olan fotoduyarlılaştırıcılar, yüksek kuantum verimi, yüksek fotostabilite, yüksek absorpsiyon katsayısı gibi bir dizi özelliğe sahip olmalıdır (Dougherty vd., 1998; Dolmans vd., 2003).

Fotoduyarlılaştırıcılar basitçe porfirinler ve porfirin olmayanlar olarak sınıflandırılabilir. Porfirin türevleri, birinci ve ikinci nesil fotoduyarlılaştırıcılar olarak incelenebilir. Birinci nesil fotoduyarlılaştırıcılar arasında hematoporfirin (HpD) ve türevi Photofrin bulunur. Uzun süreli cilt fotosensitizasyonu ve yetersiz doku penetrasyonu gibi birinci nesil ışığa duyarlılaştırıcılar ile ilişkili belirli sorunları hafifletmek için ikinci nesil ışığa duyarlılaştırıcılar geliştirilmiştir (Nayak, 2005).

Hematoporfirin yaygın olarak kullanılan önemli fotoduyarlılaştırıcılardan biridir (Şekil 1.3.). Hp'nin en önemli türevlerinden biri de Photofrin'dir. 1980'lerden günümüze kadar birçok çalışmada buna dikkat çekilmiştir. Photofrin'in yapısı, eter ve ester bağlarıyla birbirine bağlanan hematoporfirin oligomerlerinin bir karışımını içerir. Porfimer sodyum ve dihematoporfirin eter olarak da bilinen Photofrin saflaştırılmış bir HpD'dir. Maksimum 630 nm absorpsiyon ve $1170 \text{ m}^{-1}\text{cm}^{-1}$ düşük molar soğurma katsayısına sahiptir (Dolmans vd., 2003). Bu nedenle tümör yıkımı için yüksek konsantrasyonda Photofrin gereklidir. Bununla birlikte, yüksek konsantrasyon ciltte foto hassasiyete neden olur. Diğer bir dezavantajı ise tedavi uygulandıktan sonra vücuttan geç atılmasıdır (O'Connor vd., 2009).

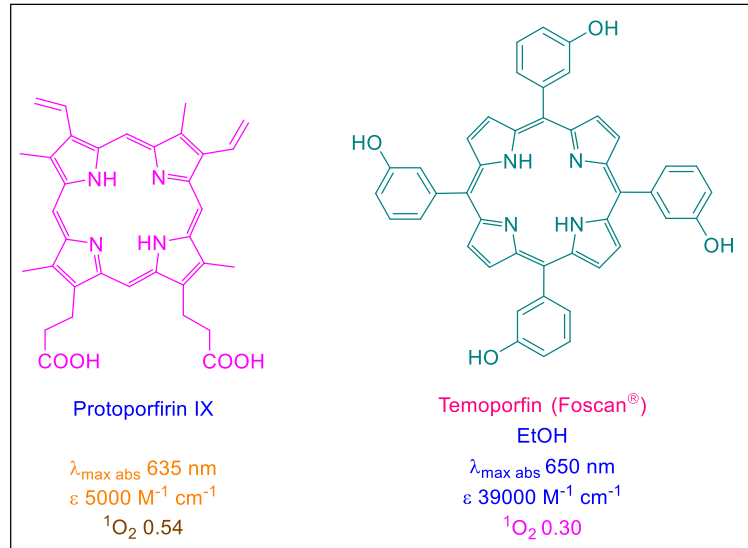
Photofrin, erken ve geç evre akciğer kanserleri, yemek borusu kanseri, mesane kanseri, cilt hastalıkları ve erken evre rahim ağzı kanseri tedavisinde klinik kullanım için onaylanmıştır (Schuitmaker vd., 1996).

Photofrin en sık kullanılan FDT ajanlarından biri olmaya devam etmesine ve onkolojide bu tedavi şekli için hala “altın standart” olarak görülmesine rağmen, ideal bir fotoduyarlaştırıcı olmaktan uzaktır.



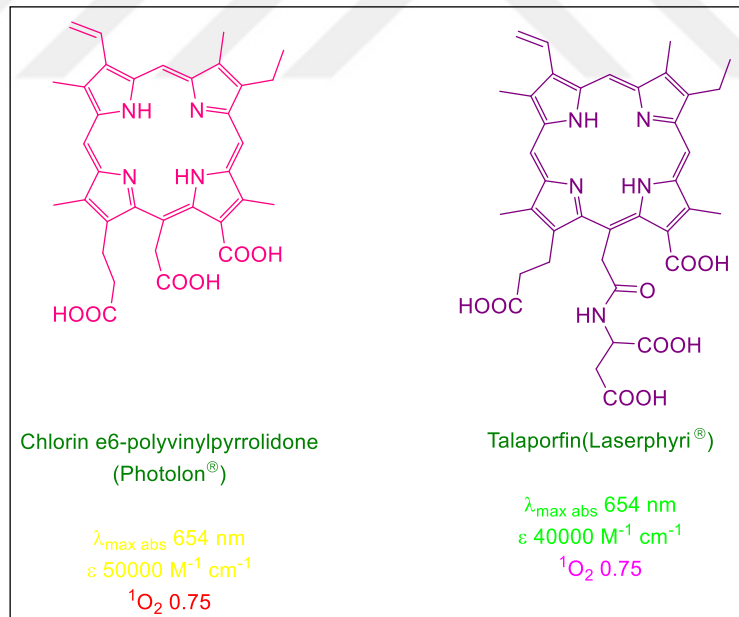
Şekil 1.3. Hematoporphirin ve bazı özellikleri.

Levulan (protoporphirin IX, 5-aminolevulinik asit), doğrudan tümör sitotoksik etkisi oluşturan ikinci nesil bir fotoduyarlılaştırıcıdır. Levulan'ın vücuttan atılma süresi Photofrin'a göre kısadır. Fakat kısa dalga boyunda aktifleşebilmekte ve yalnızca yüzey dokularında tedaviye imkân sağlamaktadır. Bu dezavantajı ile Photofrin'e benzemektedir (Godal vd., 2006). Bir diğer ikinci nesil fotoduyarlılaştırıcı Meso-tetrahydroxyphenyl-chlorine (Foscan, Temoporfin) 652 nm'de kırmızı ışıkla aktive olan ve $3,9 \times 10^4 \text{ m}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ molar sönme katsayısına sahip saf klor türevidir (Ronn vd., 1996). Foscan, istenen FDT yanıtını elde etmek için Photofrin'e göre daha düşük miktarlarda, daha kısa tedavi süreleri ve daha düşük bir ışık dozu gerektirir (Mitra ve Foster, 2005). Foscan en aktif fotoduyarlılaştırıcılardan biri gibi görülmekte, ilacın önemli bir dezavantajı, tedaviyi takiben birkaç hafta sürebilen uzun süreli ışık duyarlılığıdır. (Pandey, 2012) (Şekil 1.4.).



Şekil 1.4. Protoporfirin IX- Temoporfin ve bazı özellikleri.

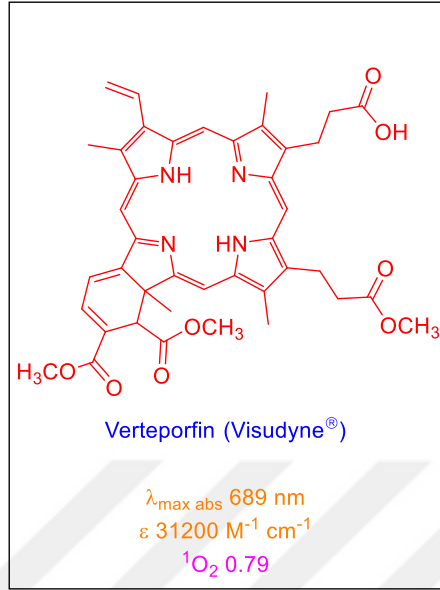
Diğer iki FDT ajanı ise, mono-aspartil-L-klorin e6 (talaporfin) ve klorin e6-polivinilpirolidon'dur (Şekil 1.5.). Klorin bazlı bu fotoduyarlastırıcılar yüksek etkinliğe ve çok düşük toksisiteye sahiptir. Bununla birlikte düşük çözünürlüğe sahiptir ve bu da tıbbi kullanımını önemli ölçüde kısıtlar (Calixto vd., 2016).



Şekil 1.5. Klorin e6-polivinilpirrolidon (Photolon®) ve talaporfin (Laserphyrin®) ve bazı özellikleri.

Bir benzoporfirin türevi olan Verteporfirin, 690 nm'de aktifleşebilmektedir (Şekil 1.6.). Verteporfirin hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak etkili bir fotoduyarlastırıcıdır. Fakat sulu çözeltide çöktüğü için lipozom formülasyonları ile uygulanmaktadır. Bir

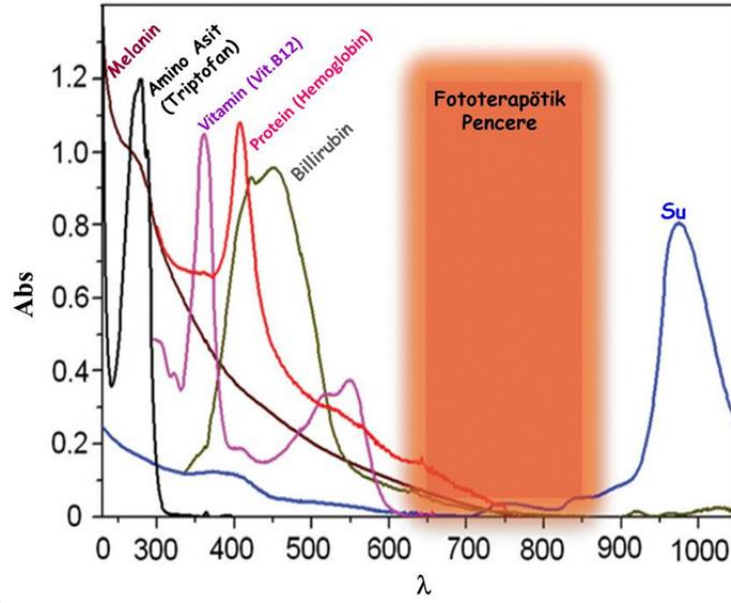
diğer olumsuz özelliği ise uygulama şeklinden dolayı kullanım alanlarının kısıtlı olmasıdır (Houle ve Strong, 2002).



Şekil 1.6. Verteporfin (Visudyne®) ve bazı özellikleri.

Bir dizi porfirin klorin türevi birinci ve ikinci nesil fotoduyarlaştırıcılar geliştirilmiştir. Fakat bunların dezavantajları göze alındığında daha iyi formülasyonlar ve daha az olumsuz yan etki sağlanması için yeni fotoduyarlaştırıcılara ihtiyaç duyulmaktadır.

İdeal bir fotoduyarlaştırıcının yan etkisinin olmaması beklenir. Elektromanyetik spektrumun 650-850 nm arasında kalan bölge fototerapötik pencere olarak bilinir. Su ve biyolojik moleküllerin Fototerapötik pencerede (Şekil 1.7.) soğurması yoktur. Bu dalga boylarında kullanılan ışık fotoduyarlaştırıcı ile etkileşir ve toksisite oluşturmaz. (Dąbrowski ve Arnaut, 2015; Kim ve Darafsheh, 2020). O nedenle, fotoduyarlaştırıcının 650-850 nm aralığında etkin soğurma yapması (yani yüksek molar soğurma katsayısına sahip olması) avantaj sağlar. Ayrıca fotoduyarlaştırıcının, verimli bir şekilde ROT üretebilmesi ve foto kararlı olması gerekir. Ancak tüm bu ideal özellikleri aynı anda sergileyen klinik onaylı herhangi bir fotoduyarlaştırıcı yoktur. Bu sebeple yeni ve etkin fotoduyarlaştırıcı boyalara ihtiyaç vardır.



Şekil 1.7. Fototerapötik pencere.

1.2 Antimikrobiyal Terapiler ve Foto Antibiyotikler

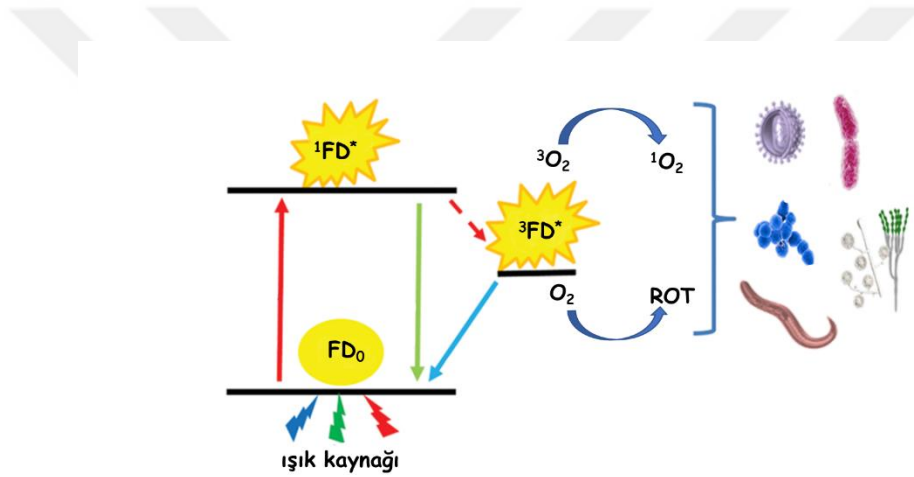
Antibiyotik direnci, bakteri, mantar, parazit ve virüslerin neden olduğu bulaşıcı hastalıkların tedavisinde büyüyen bir sorundur. Özellikle, antibiyotiklere karşı bakteriyel direnç, son yıllarda önemli bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmıştır. Bu durum birçok ortamda kullanılan antibiyotiklerin fazla miktarda ve çeşitli türde kullanılmasından dolayı hastaneler ve bakım tesislerinde büyük bir risk oluşturmaktadır. Yaygın olarak kullanılan tüm antibiyotikler artık bakteriyel dirence maruz kalmaktadır ve hatta streptograminler ve yeni nesil florokinolonlar gibi bazı yeni ajanlar bile bakteriyel dirence karşı yetersiz kalmışlardır (Davies, 1994; Almeida vd., 2020).

Antibiyotik direnci ile mücadele iki şekilde uygulanmıştır; tamamen yeni antibiyotiklerin keşfi ve mevcut direnç mekanizmalarından etkilenmeyen, genellikle yarı sentetik yöntemlerle hazırlanan bilinen antibiyotik türevlerinin kullanılmasıdır (Renau vd., 1998). 1940'lar ve 1950'ler boyunca yeni antibiyotik sınıfları keşfedilmiş ve sıklıkla klinik uygulamaya alınmış olsa da, 1970'lerin başlarında florokinolonların keşfedilmesinden bu yana, gerçekten yeni bir antibiyotik sınıfı ortaya çıkmamıştır (Diekema ve Jones, 2000).

Hem kanser hem de antimikrobiyal dirençli mikropların ortak bir yanı vardır: fotodinamik terapi ile yok edilebilirler. 20. yüzyılda keşfedilen fotodinamik terapi (FDT), tümör hücrelerine karşı daha iyi seçiciliği, azaltılmış yan etkileri ve tekrarlanabilir tedavi olasılığı nedeniyle kanser tedavisinde yaygın ilgi görmüştür. 1990'ların başında araştırmacılar, bu terapide yapılacak değişikliklerin, mikrobiyal enfeksiyonları da tedavi etmek için güçlü bir araca dönüştürülebileceğini keşfetmişlerdir. Bu durum antimikrobiyal fotodinamik terapinin (AFDT) ortaya çıkmasını sağlamıştır (Bonnert, 2000).

Antibiyotiklerin yaygın kullanımı nedeniyle, son on yılda birçok patojen ilaca dirençli hale gelmiştir. Farklı antibiyotiklerin aynı anda kullanılması ise antibiyotik direncini şiddetlendirmiştir. Direnç mekanizması türden türe göre değişkenlik gösterir. *Escherichia coli* gibi Gram negatif bakteriler, dış zarlarından dolayı antibiyotiklerin hücre içine girişini kısıtlar ve hücre duvarının yapısını değiştirerek onları antibiyotik tarafından tanınmaz hale getirebilirler. Gram-pozitif bakteriler, örneğin *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*, ilaç molekülünü değiştirebilen veya yok edebilen enzimleri ifade eder. Bu ilaca dirençli süper böcekler, ölüm oranını artıran sepsise neden olur. Özellikle metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), gibi dirençli bakteri türlerinin ortaya çıkışı, sağlık hizmetleri için de büyük bir zorluk oluşturmaktadır. MRSA, WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yüksek öncelikli ve ilaca dirençli patojen olarak kategorize edilmiştir. Mevcut durum, enfeksiyon tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesini zorunlu hale getirmektedir (Hamblin ve Hasan, 2004; Ling vd., 2015). Direnç gelişimini önleme ve dirençli mikroorganizmaları öldürmede izlenen önemli bir taktik; çoklu moleküler hedeflerle etkileşime girebilen ve bakteri, mantar, protozoa, virüs gibi farklı patojenlere (geniş spektrumlu) karşı da etkili mekanizmalara sahip terapötik ajanlara odaklanmaktır. Bu nedenle, antibiyotiğe dayalı mevcut geleneksel tedavilerin yanı sıra bakteriyofajlar, antimikrobiyal peptitler, terapötik ajanlar ve dirençlilik gelişimine fırsat vermeyen antimikrobiyal fotodinamik terapi (AFDT) gibi alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi yoğunlukla çalışılmaktadır. Artan ilaç dirençliliği ile tekrar dikkatleri üzerine çeken AFDT uygulamaları hem Gram pozitif (Gr (+)), hem de Gram negatif (Gr (-)) bakterilere karşı etkili olmasının yanı sıra, mantar, viral ve protozoal hedeflere karşı da etkilidir. Ayrıca öldürme etkileri saatler veya günler sürebilen geleneksel antimikrobiyal yöntemlere kıyasla AFDT çok daha hızlı bir şekilde etki eder. AFDT

yönteminde, fotoduyarlaştırıcı olarak isimlendirilen bir kimyasal ajan ve bu kimyasal ajanın maksimum absorpsiyon gösterdiği uygun dalga boyunda ışık kullanılarak, ölümcül hücre hasarı oluşturulur. Işık ile uyarılan fotoduyarlaştırıcı ajan, hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROT) miktarını artırmaktadır. Artan ROT miktarı ile oluşan oksidatif reaksiyonlar sonucu, mikroorganizmada geri dönüşümsüz şekilde ölümcül hasara uğratarak eradike edilebilmektedir (Wainwright vd., 2017; Mahmoudi vd., 2018) (Şekil 1.8.). Yöntem oldukça etkilidir ve inaktivasyon için mikroplarla doğrudan temas gerektirmez (Rosa ve da Silva, 2014). Buna ek olarak, AFDT direnç oluşturmaz ve ilaca dirençli kültürler ve patojenlere de uygulanır. Ayrıca, singlet oksijen hava ve su içinde yayılabildiğinden AFDT uygulamalarının kullanım alanı oldukça genişletilebilmektedir.

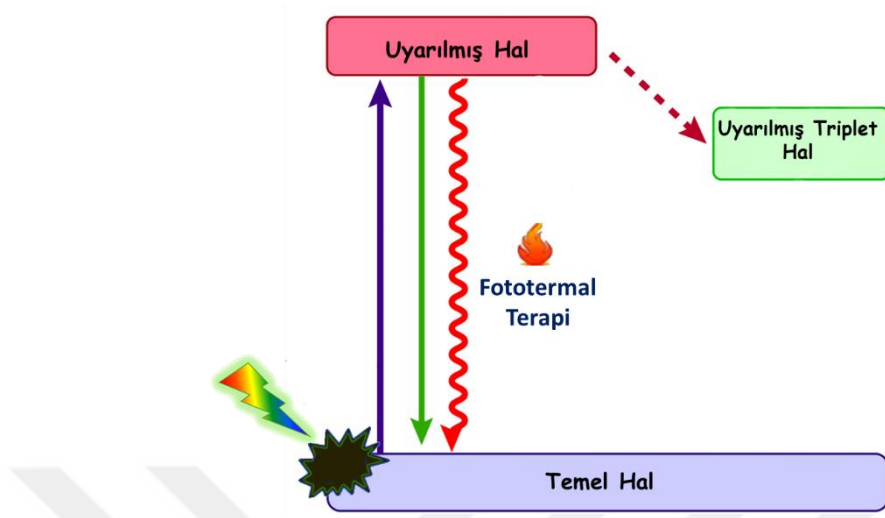


Şekil 1.8. Antimikrobiyal fotodinamik terapinin çalışma mekanizması (Bloise vd., 2017)

1.3 Fototermal terapi

Isı kullanımı, MÖ 1700'de meme kanseri tedavisi için kullanımından bu yana, kanser tedavisi için de başlıca yöntemlerden biri haline gelmiştir (Breasted, 1930; Fernandes vd., 2020). Daha sonra, radyo dalgaları, mikrodalga ve ultrason kullanılarak lokal bölgede Fototermal terapi ile tedavi sağlanmıştır (Huang vd., 2008). Işığın soğurulması neticesinde oluşan uyarılmış singlet halin enerjisi, (titreşimsel ve/ya diğer) ışımsız durulma yolları üzerinden ısı enerjisine dönüştürülebilir. Sıcaklığın 41.5 °C'yi geçmesi tümörlü dokulara sitotoksik etki yapar ve 43 °C'nin üzerindeki sıcaklıklar ise damarları tahrip ederek tümörlü hücrelerin ölümüne neden olur (Yuan vd., 2013). Kullanılan bu yöntem fototermal terapi denmektedir (Şekil 1.9.). FTT

ajanları soğurulan foton enerjisini ısı enerjisine dönüştürerek kanserli hücreleri, bakteri, virüs vb. yok edebilmektedir.



Şekil 1.9. FototermaI terapi şematik gösterimi (Hua vd., 2021).

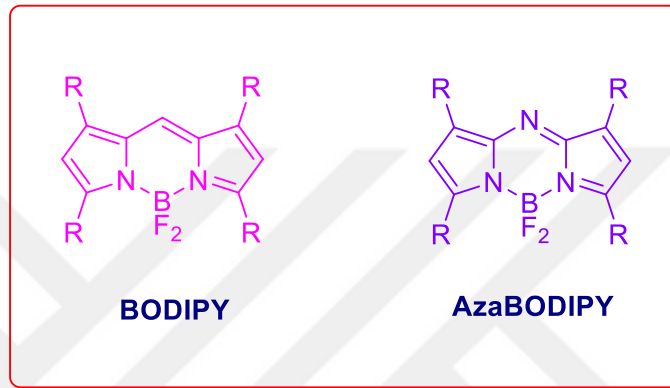
FTT düşük toksisite, yüksek seçicilik ve noninvazif özellikleri nedeniyle önemli avantajlara sahiptir. En çok kullanılan fototermaI ajanlar; değerli metal (altın gibi), karbon, grafen ve/ya metal (demir, CuS) gibi kompleks tabanlı nanomalzemelerden türetilmiştir (Robinson vd., 2011). Fakat bu malzemelerin biyobozunur olmamaları ve maliyetlerinin yüksek olması gibi dezavantajları mevcuttur.

FTT ve FDT birbirine benzeyen tedavi yöntemleridir. FTT'nin FDT'a göre bazı avantajları mevcuttur. FDT'de oksijene ihtiyaç olmasına rağmen FTT'de oksijene gerek yoktur. Bu nedenle kanser hücreleri direnç mekanizması oluşturamaz. FTT tedavisinde oluşan düşük ısı tedaviyi olumsuz etkilemez. Aksine hipertermi sonucunda vücutta kan akışını hızlanır ve tümör dokusunun çevresi damarlı olduğundan bu bölgede pasif hedefleme ile FTT ajanının tümörlü bölgeye yığılmasına olanak sağlar (Sheng vd., 2017).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar FTT'de (Song vd., 2015) (özellikle NIR bölgede) etkin soğurma yapan bazı organik boyaların kullanılabileceğini göstermiştir (Shao vd., 2015; Chen vd., 2019). Ayrıca bu boyalarla tümör tespiti de yapılabilmektedir. İnorganik malzemelere kıyasla organik boyalar biyoyumlu ve bozunur olmaları nedeniyle fototerapi için daha uygundur.

1.4 AzaBODIPY

AzaBODIPY, O'Shea ve grubunun yapmış olduğu çalışmalardan sonra dikkat çekmeye başlamıştır. 2000'li yıllarda ise hücre boyamalarında kullanılmasıyla AzaBODIPY bileşiğine olan ilgi artmaya başlamıştır (Killoran vd., 2002). AzaBODIPY ve türevleri biyolojik görüntüleme, floresan probalar, güneş pilleri, supramoleküler kimya ve benzerleri için yaygın olarak uygulanmıştır (Jiang vd., 2019).



Şekil 1.10. BODIPY ve AzaBODIPY bileşiği.

Aza-boron-dipirrometen (AzaBODIPY) ve türevleri, NIR optik karakteristiklere sahip organik fotoduyarlılaştırıcı sınıfıdır. AzaBODIPY boyar maddeleri, BODIPY molekülünün meso konumundaki karbon atomunun azot atomu ile yer değiştirmiş halidir. Bu boyalar azadipirrometen ligandının bordiflorür (BF₂) kompleksleridir (Rogers, 1943) (Şekil 1.10.). Literatürde floresans kemosenörler (Tachapermpon vd., 2017) ve NIR görüntüleme (Jiang vd., 2016) ajanları olarak kullanılan AzaBODIPY bileşikler mevcuttur. Bu bileşiklerin en önemli uygulamalarından biri FDT'dir. 2002 yılında yapılan bir çalışmada AzaBODIPY türevinin FDT'de kullanılabileceğinin ve yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla, AzaBODIPYlerin yeni nesil FDT ajanları olarak umut vaat ettiği ispatlanmıştır (Wu vd., 2019). Zira AzaBODIPYlerin soğurma spektrumları porfirin, klorin ve ftalosiyanın türevlerine kıyasla daha düşük enerjili bölgededir. Ayrıca sentez ve türevlendirilmeleri daha kolaydır.

AzaBODIPY boyasının genel özellikleri; NIR soğurma ve NIR emisyon yapabilmektedir. Düşük toksisite, yüksek fotokararlılık, yüksek soğurma katsayısı,

yüksek kuantum verimi gibi üstün özelliklere sahiptir. Bunların yanı sıra fototerapi özelliği de son yıllarda dikkat çekmektedir.

AzaBODIPY bileşiği yukarda belirtilen üstün özelliklerinden dolayı bu tez çalışmasında fotoduyarlastırıcı olarak seçilmiştir.

1.5 Karbon Noktalar

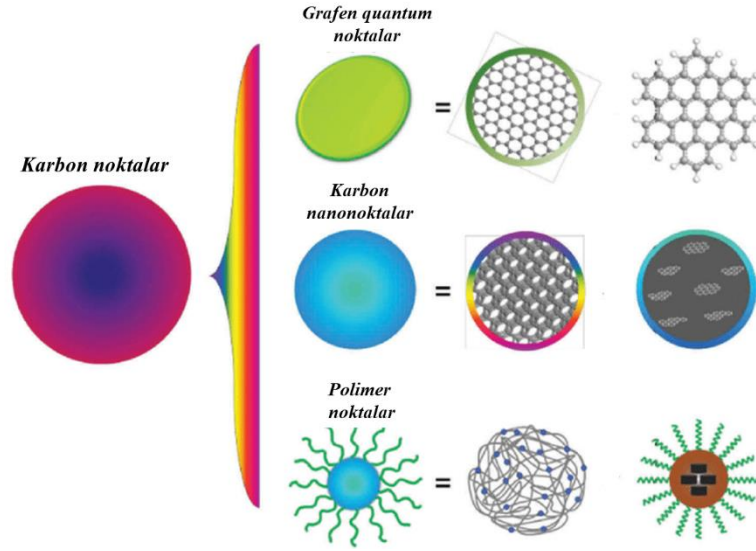
Karbon noktalar (KN) çeşitli nano boyutlu karbon malzemelerin kapsamlı bir terimidir. C-noktaları, karbon nanotüpleri saflaştıran araştırmacılar tarafından tesadüfen keşfedilmiştir. KN'ler, yeni bir floresan karbon bazlı nanomalzeme türü olarak ise ilk 2004 yılında rapor edilmiştir (Baker ve Baker, 2010). KN 'ler, çoğunlukla 10 nm'den küçük boyuta sahiptirler. Boyut ve uyarma dalga boyuna (λ_{ex}) bağlı fotoluminesans (PL) özellik gösterirler. Tipik KN 'ler, sp² /sp³ karbon iskeletinden ve bol miktarda fonksiyonel gruplardan / polimer zincirlerinden oluşur. Ayrıca KN'ler düşük toksisiteye sahiptir ve biyouyumludur.

KN'ler, belirli karbon çekirdek yapısına, yüzey gruplarına ve özelliklerine göre sınıflandırmaktadır. Temel olarak grafen kuantum noktalar (GKN), karbon nanonoktalar (CNN) ve polimer noktalar (PN) olmak üzere üçe ayrılır (Zhu vd., 2011). Karbon noktaların sınıflandırılması Şekil 1.11' de gösterilmiştir.

GQD'ler, bir veya birkaç grafen katmanına ve kenarlarında bağlı kimyasal gruplara sahiptir.

CND'ler yüzeyde bazı kimyasal gruplarla yüksek karbonizasyon derecesine sahiptir, ancak genellikle belirgin kristal kafes yapısı ve polimer özellikleri göstermez.

PN'ler, yüzeyde bol miktarda fonksiyonel gruplar/polimer zincirleri ve bir karbon çekirdekten oluşan bir polimer/karbon hibrit yapısına sahiptir (Feng vd., 2007; Yan vd., 2010).



Şekil 1.11. Karbon noktaların sınıflandırılmasının şematik gösterimi(Koutsogiannis vd., 2020).

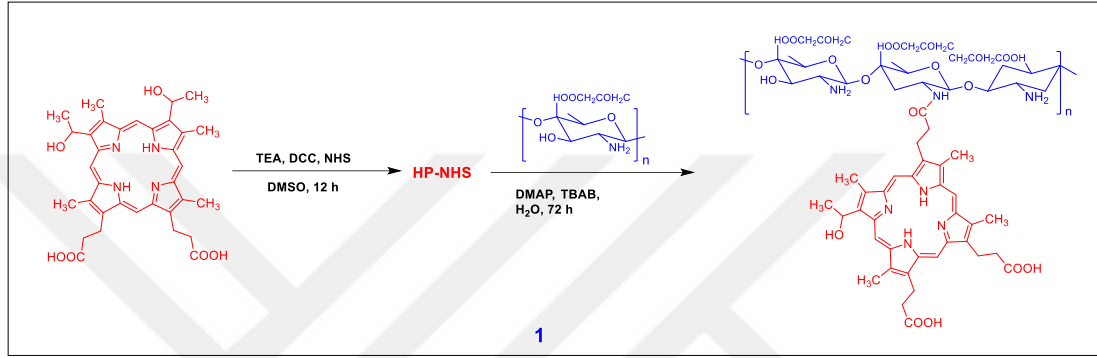
KN'lerin genel özellikleri; suda çözünürlük ve biyoyumluluk, çok güçlü ve ayarlanabilir floresan, mükemmel fotostabilite, küçük boyut, çoklu foton uyarma, kimyasal olarak inerttir, nontoksik, biyolojik görüntüleme sistemleri, ilaç taşıma sistemleri, sensörlerde, optronikte ve elektrokimyasal lüminesansta umut verici uygulamalara sahiptir.

KN'lerin çeşitliliği nedeniyle, bunları üretmeye yönelik birçok yaklaşım vardır; K-noktalarını sentezleme yaklaşımları genel olarak iki ana grupta sınıflandırılabilir: yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya yöntemlerdir (Zheng vd., 2009; Pan vd., 2010, Tao vd., 2012).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

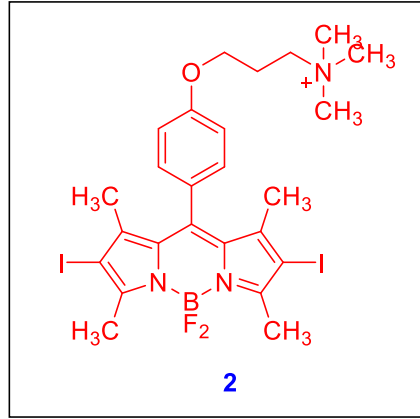
2.1 Antimikrobiyal Fotodinamik Terapi

Zhou vd. bir hematoporfirin ve kitosandan oluşan nanoparçacığı rapor etmişlerdir (Şekil 2.1) (Zhou vd., 2021). Elde edilen nanoparçacığın *E.coli* ve *S. aureus* bakterileri üzerinde fotodinamik antimikrobiyal etkiye sahip olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre 6 saatlik bir ışınlanma sonucunda bakterilerin %99 luk kısmını yok ettiklerini rapor etmişlerdir.



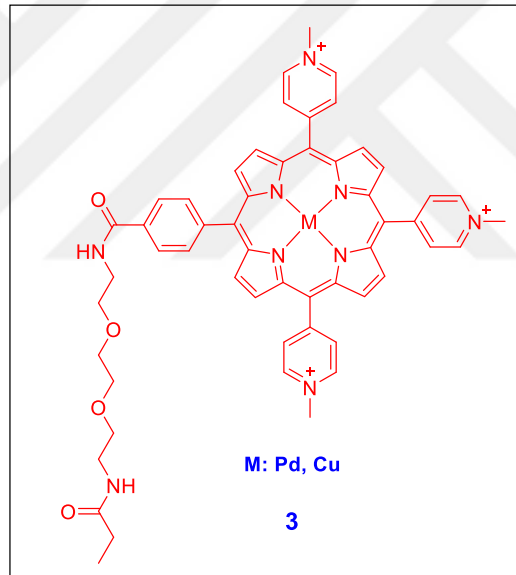
Şekil 2.1. Hematoporfirin ve kitosan konjugatının sentezi.

Pirskorz vd. Katyonik ve iyotlu analogları içeren boron-dipirometen türevleri elde edildi 2 (Piskorz vd., 2021) (Şekil 2. 2.) ve fizikokimyasal ve *in vitro* fotodinamik aktivite çalışmalarına tabi tutulmuştur. İyotlu türevler, absorpsiyon bandında yaklaşık 30 nm'lik bir batokromik kayma ve iyotsuz olanlara kıyasla yaklaşık 30-35 kat azalmış floresan yoğunluğu ile kendini gösteren önemli bir ağır atom etkisi ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak, singlet oksijen verimi 0.69-0.97 aralığında olup önemli ölçüde artış görüldü. *In vitro* fotodinamik aktivite, Gram pozitif *S aureus*, Gram negatif *E coli* ve insan androjene duyarlı prostat adenokarsinom hücreleri (LNCaP) üzerinde değerlendirilmiştir. Yeni katyonik, iyotlu BODIPY, incelenen tüm hücrelere karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir. IC₅₀ değeri 19.3 nM olan LNCaP hücrelerine karşı mükemmel sitotoksik etki gösterirken, *S. aureus*'un canlılığı 0.25 µM konsantrasyonda >5.6 log₁₀ ve 5 µM'de *E. coli* durumunda >5.3 log₁₀ azalmıştır. Bu nedenle, bu analog hem antikanser hem de antimikrobiyal fotodinamik terapi için umut verici bir aday gibi görünmektedir (Piskorz vd., 2021).



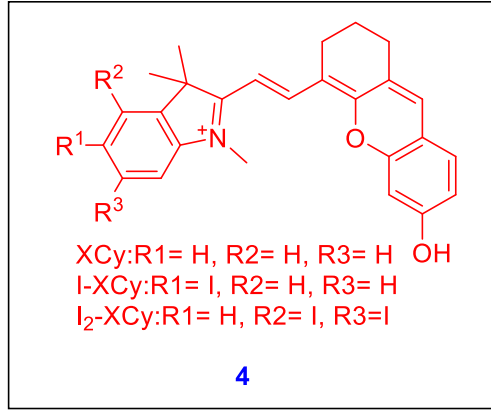
Şekil 2.1. Fotodinamik antimikrobiyal terapi yapabilen BODIPY.

Spagnul vd.; fotodinamik terapinin antimikrobiyal tedavide etkinliğini görmek için porfirin **3** ile hidrojel sentezlemişlerdir. Bu hidrojellerin *E. coli* üzerinde % 90'a kadar bakteri ölümü gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir (Spagnul vd., 2017).



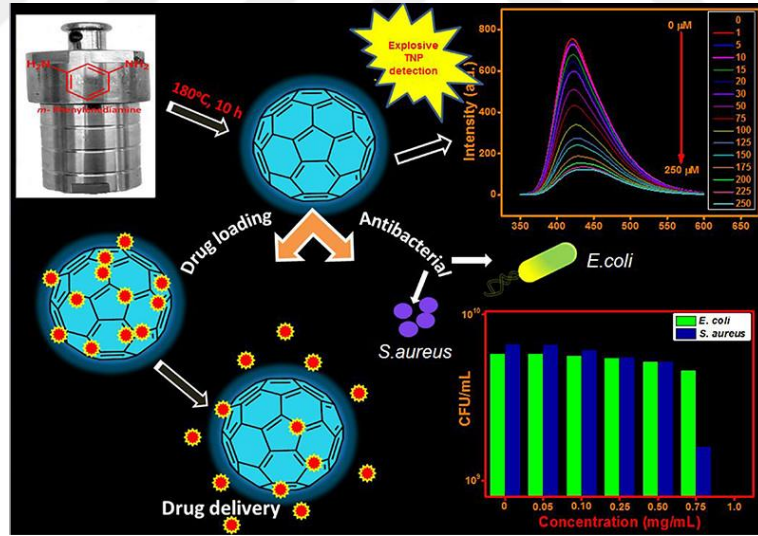
Şekil 2.2. Antimikrobiyal fotodinamik terapi yapabilen hidrojel.

Ebaston vd. bileşik **4**'ün (Şekil 2.3) *S. aureus* bakterileri üzerinde fototoksik etkiye sahip olduğunu rapor etmiştir (Ebaston vd., 2021).



Şekil 2.3. Fotodinamik antimikrobiyal terapi yapabilen hemisinyanın.

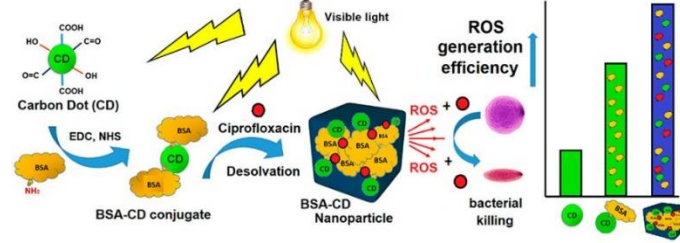
Saravanan vd, karbon ve nitrojen kaynağı olarak m-fenilendiamin'i kullanarak hidrotermal yöntemle karbon noktaları elde etmişlerdir (Şekil 2.4.). Sentezlenen KN'ler hem *E. coli* hem de *S. aureus*'a karşı etkili olmuştur. Ayrıca ilaç nanotaşıyıcı olarak KN'ler popüler patlayıcı bileşiklerden biri olan TNP'nin seçici ve hassas tespiti için bir floresan prob olarak da kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (Saravanan vd., 2020).



Şekil 2.4. m-fenilendiamin kullanılarak elde edilen karbon noktaların sentezi ve uygulamasının şematik gösterimi.

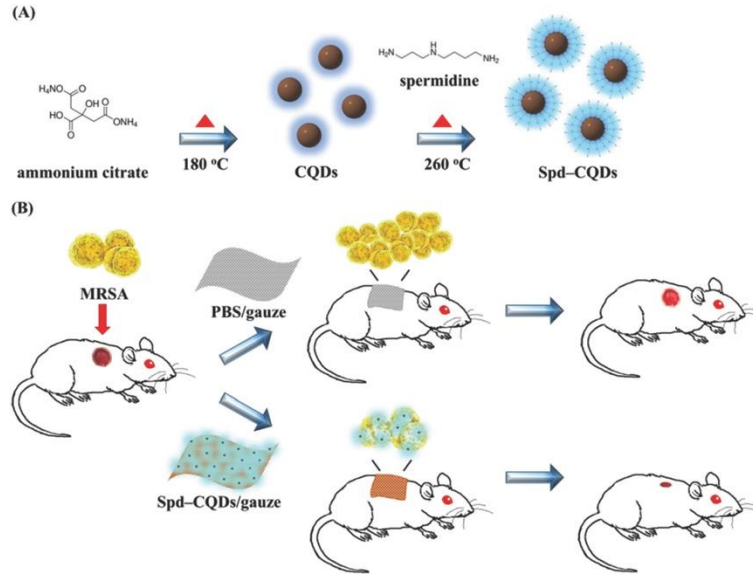
Mandal vd, Anthrarufin'in solvotermal pirolizi ile yüksek kuantum verimine sahip yeni karbon noktaların sentezini rapor edilmiştir (Şekil 2.5.) Bu karbon noktaların BSA ile kovalent konjugasyonundan sonra ışınlığında ROT üretebildiği gösterilmiştir. BSA-KN konjugatı ile dar boyut dağılımına sahip ayrı bir nanoparçacık (NP) oluşturulmuştur. ROS üretimi dışında, bir antibiyotik prototipi, siprofloksasin'i

barındırabilen, yalnızca sıfır dereceli salım kinetiğın de salınan, nadir ancak oldukça istenen bir farmakokinetik sonuçlar verdiğı rapor edilmiştir (Mandal vd., 2019).



Şekil 2.5. BSA-KN dan BSA-KN elde edilmesi ve antimikrobiyal uygulaması şematik gösterimi.

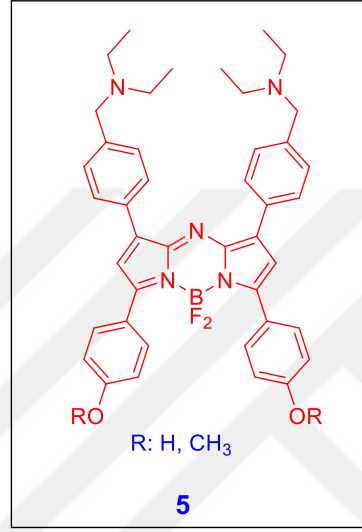
Li vd, Amonyum sitratın pirolizi ile spermidin Floresan karbon kuantum noktaları sentezlenmiştir (Şekil 2.6.). Bu floresan karbon kuantum noktaları *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *S. aureus* ve *MRSA* olmak üzere beş bakteriye karşı antimikrobiyal aktivite sergilemiştir. Ayrıca farelerde *MRSA* ile enfekte yara iyileşmesi ile ilgili *in vivo* deneyler, Spd-CQD tedavisinin, tedavi edilmemiş yaralara kıyasla daha hızlı iyileşme ile sonuçlandığını göstermiştir (Li vd., 2016).



Şekil 2.6. Spermidin karbon kuantum noktaların sentezi ve yara iyileşmesi için antimikrobiyal aktivitelerinin şematik gösterimi.

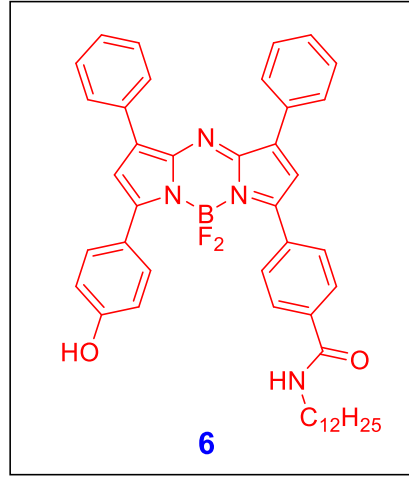
2.2 AzaBODIPY

Chen vd. pH'a duyarlı, farklı bağı gruplara sahip NIR aza-BODIPY boyalarını 5 (R: H, CH₃) sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir. Bağlı grupların boyanın internalizasyonu ve aktivasyonunu etkileyerek hücre içindeki floresansına etkisinin çok farklı olabileceğini göstermişlerdir. Bununla birlikte, hidrofobik mikro ortama (misel, lipozom ve hidrofobik protein cepleri) dahil edildiklerinde, nötr ve hatta bazik pH'da iyi floresan özellik gösterdikleri kanıtlanmıştır (Şekil 2.7.) (Zhang vd., 2013).



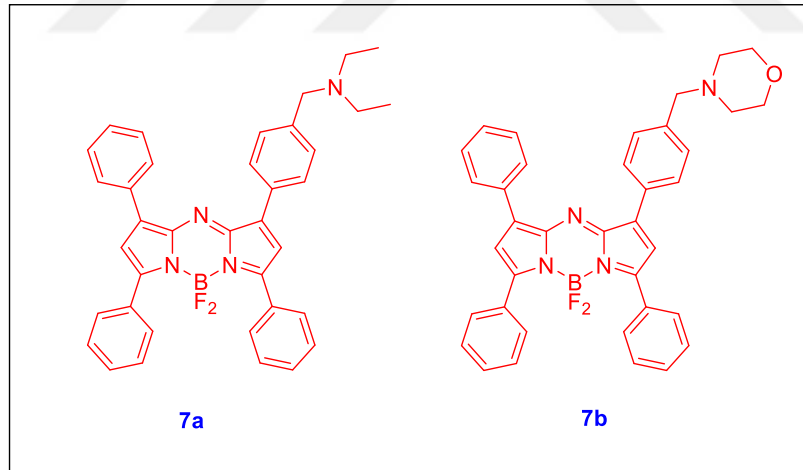
Şekil 2.7. pH duyarlı NIR aza-BODIPY bileşiğinin moleküller yapısı.

Torsten Mayr vd. içerdiği AzaBODIPY 6 münasebetiyle pH'ı eşzamanlı tespit edebilen nanosensör geliştirmişlerdir. Lipofilik indikatör boyalar, çekirdek-kabuk yapılı poli(stiren-blok-vinilpirolidon) nanopartiküllere (ortalama $\text{çap} = 180 \text{ nm}$) dahil edilerek farklı hazırlama protokolleri uygulanmıştır ve pH nanosensörü elde edilmiştir. Bu nanosensör kırmızı ışıkla uyarılmaktadır ve yakın kızıl ötesi bölgede yer almaktadır (Şekil 2.8.) (Ehgartner vd., 2016).



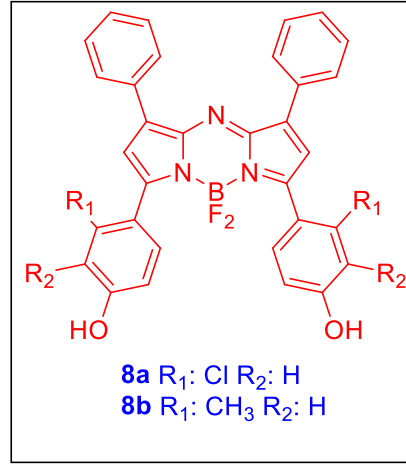
Şekil 2.8. Değişen pH'ı gerçek zamanlı ölçebilen nanosensörde kullanılan AzaBODIPY.

AzaBODIPY **7a** ve **7b** (ışık etkisiyle elektron transferinin (PeT) kontrolü vasıtasıyla) polarite ve pH algılayabilmektedir. Dietilamin ve morfolin ile modifiye edilerek kapalı/açık mikro-ortam polaritesini ve pH algılaması kolaylaştırılmıştır. *İn vitro* hücre görüntüleme deneyleri yapılarak hücre içi algılama için potansiyelleri gösterilmiştir (Şekil 2.9.) (Strobl vd., 2017).



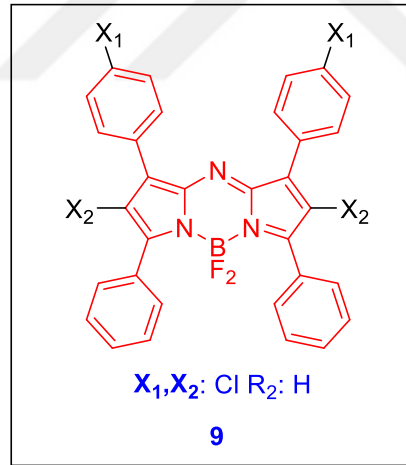
Şekil 2.9. Polarite ve pH algılayabilen AzaBODIPY bileşikler.

Schutting vd. yakın kızıl ötesi bölgede soğurma ve emisyon yapabilen, yüksek molar soğurma kapasitesine sahip, yüksek foto stabilite gösteren yeni bir pH duyarlı CO₂ algılayıcısını rapor etmişlerdir **8a**, **8b** (Şekil 2.10.) (Schutting vd., 2015).



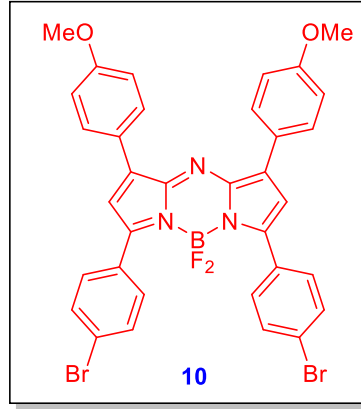
Şekil 2.10. CO₂ algılayıcı AzaBODIPY bileşikler.

AzaBODIPY ile yapılan çalışmalar arasında FDT'ye yönelik tasarımlar önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle 2004 yılında bir AzaBODIPY türevinin **9** (Şekil 2.11.) (Gorman vd., 2004) FDT'de kullanılabileceğinin gösterilmesi ve ardından yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla, AzaBODIPY'lerin yeni nesil FDT ajanları olarak umut vaat ettiği gösterilmiştir.



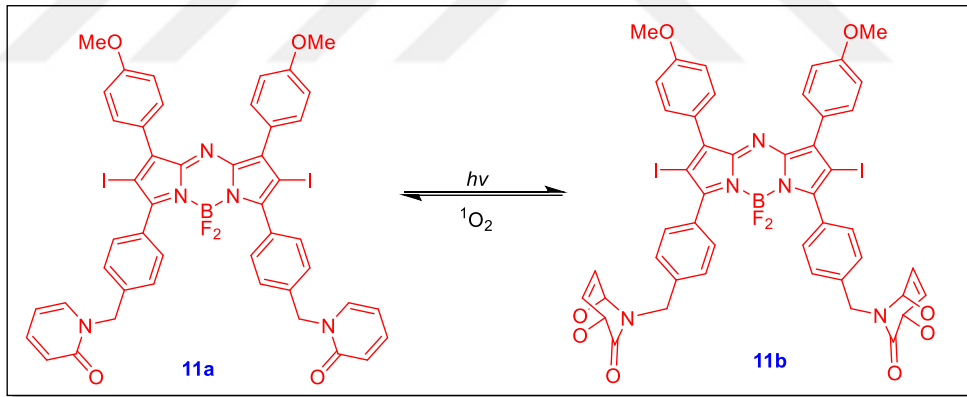
Şekil 2.11. CO₂ algılayıcı AzaBODIPY bileşikler.

Tang vd. yapmış oldukları çalışmada ise AzaBODIPY temelli fotoduyarlastırıcıyı **10'u** (Şekil 2.12.) rapor etmişlerdir (Tang vd., 2017). Bu bileşik yakın kızılötesi bölgede (NIR) soğurma yapmakta ve yüksek verimde singlet oksijen üretmektedir (~%92). Nanoparçacık haline getirilen bileşik **10** *in vitro* ve *in vivo* denemeler sonucunda fototermal ve fotoakustik görüntüleme yaptığı gösterilmiştir.



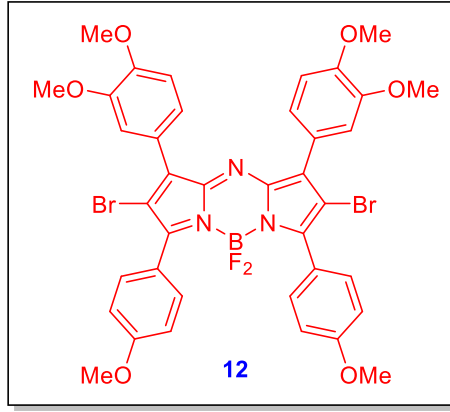
Şekil 2.12. AzaBODIPY temelli fotoduyarlastırıcı.

Xiao vd. tarafından yapılan bu çalışmada 2-piridon yapısıyla fonksiyonellendirilmiş bir AzaBODIPY sentezlenmiştir (**11a-11b**), (Şekil 2.13.). Sentezi gerçekleştirilen multifonksiyonel AzaBODIPY boyasının hem FDT hem de FTT yapabildiği gösterilmiştir. Ayrıca ışıklı/ışıksız ortamda $^1\text{O}_2$ üretebilmektedir. EPR (enhanced permeability retention-arttırılmış geçiş ve alıkonma etkisi) ile de pasif hedefleme yapabildiği rapor edilmiştir (Xiao vd., 2018).



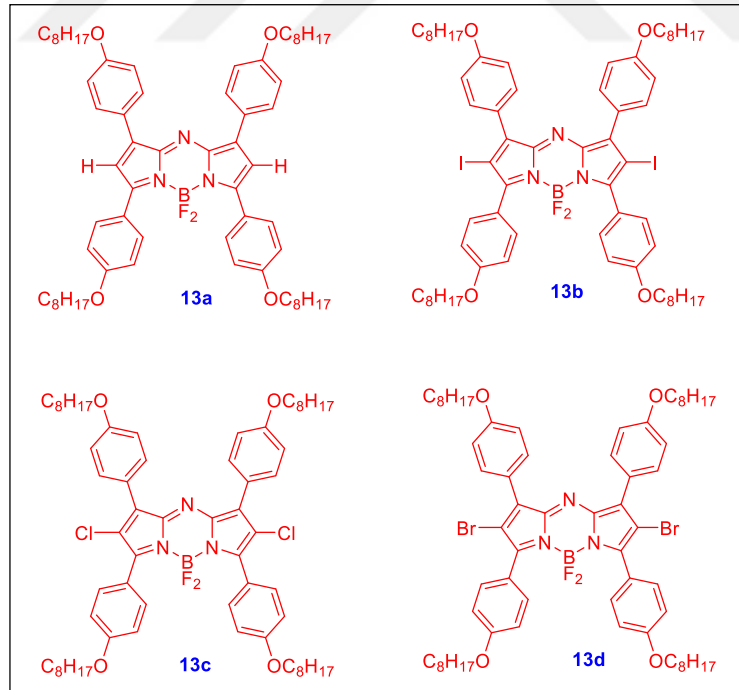
Şekil 2.13. Multifonksiyonel, suda çözünür AzaBODIPY.

Chen vd. kanserli hücrelerde mitokondriyi hedefleyen AzaBODIPY **12** (Şekil 2.14.) içeren bir nanoparçacık sentezlediklerini rapor etmişlerdir. Bu nanoparçacık suda çözünebilir olmakla birlikte fototerapi yapabildiği bildirilmiştir (Chen vd., 2018).



Şekil 2.14. Mitokondri hedefleyen AzaBODIPY bileşiği.

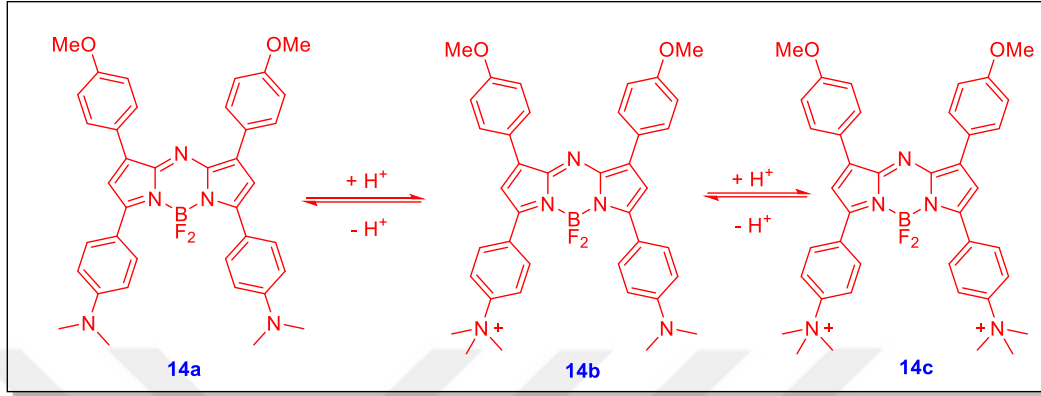
Zhao vd. fototerapi verimlerini ağır atom etkisi ile ilişkilendirerek bir dizi klor, brom ve iyot içeren AzaBODIPY **13** tasarım ve sentezini rapor etmişlerdir (**13a**, **13b**, **13c**, **13d**) (Şekil 2.15.). Ağır atom içeren bu yapılar fototerapi etkinliği en yüksek olanın iyot içeren AzaBODIPY (**13b**) olduğu bildirilmiştir (Zhao vd., 2018). Ayrıca AzaBODIPY serisi, fototerapi yapması dışında floresan biyogörüntüleme ve termal görüntüleme işlevi olduğu rapor edilmiştir.



Şekil 2.15. Ağır atomlu AzaBODIPY bileşikler.

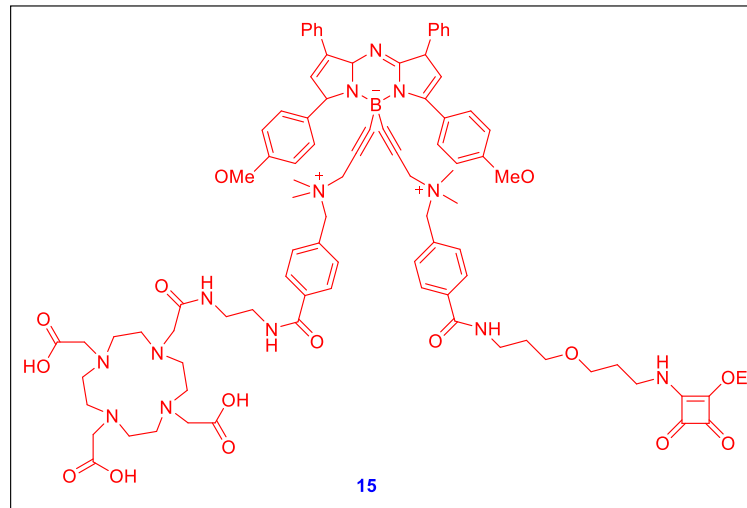
Tang vd. 2017 yılında AzaBODIPY temelli nanoparçacığı geliştirdiklerini rapor etmiştir (Tang vd., 2017). FDT, FTT ve aynı zamanda fotoakustik görüntüleme

yapabilen bu nanoparçacık (**14a**) daha sonra DSPE-mPEG2000 isimli özel bir polimer ile kaplanmıştır. AzaBODIPY (**14a**) pH'a karşı duyarlı olup, pH değişikliği durumlarında fotofiziksel özelliklerinde farklılıklar oluşmaktadır. **14a** maddesinin protonlanma mekanizması Şekil 2.16 'de verilmiştir.



Şekil 2.16. AzaBODIPY bileşiğinin (**14a**) protonlanma mekanizması.

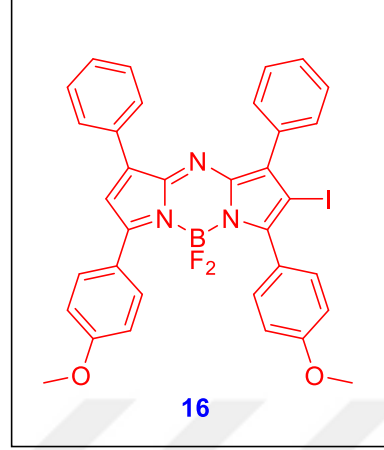
Goze vd. 2021 yılında yayınladıkları çalışmada Biyokonjuge edilebilen suda çözünür AzaBODIPY tabanlı **15** Bimodal Görüntüleme Probu rapor etmişlerdir (Şekil 2.17.). Bu yeni probun HER-2 eksprese eden tümörlerin tespiti ve görüntüleme rehberliğinde cerrahi için gerçek bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (Privat vd., 2021).



Şekil 2.17. AzaBODIPY tabanlı bimodal görüntüleme probu tasarımı.

Zhao vd. fotoduyarlayıcı olarak p-metoksifenil içeren monoiyotlu AzaBODIPY **16** boyalarını sentezlemişlerdir (Şekil 2.18.). Fotodinamik terapi için *in vitro* ve *in vivo* değerlendirmeleri yapılmış *In vitro* hücre çalışmaları sonucu tümörlü hücrelerde

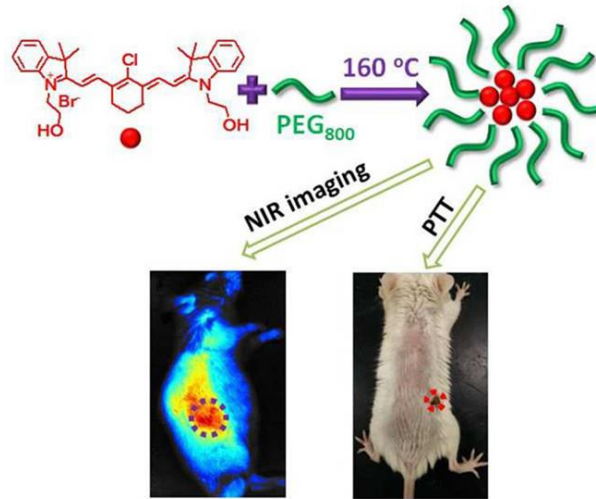
birikim yapabildiği ve yüksek $^1\text{O}_2$ oluşturma kapasitesi, düşük karanlık toksisitesi ve iyi termal/fotostabilite ile etkin bir fotoduyarlastırıcı olduğu gösterilmiştir (Yu vd., 2020).



Şekil 2.18. Monoiyotlu AzaBODIPY molekülü.

2.3 Karbon Noktalar

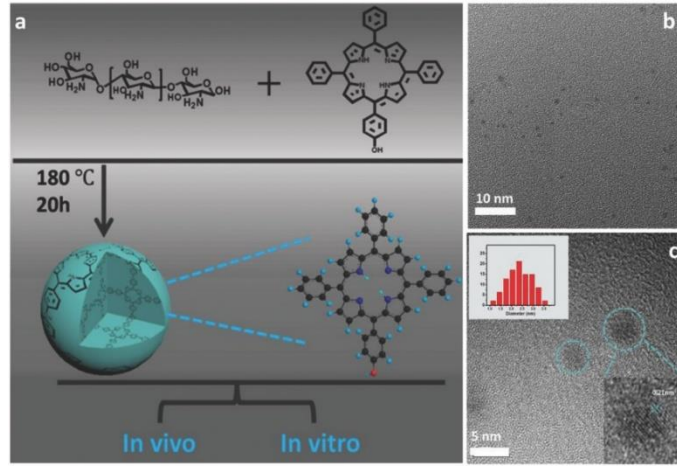
Zheng vd, siyanin boyası ve PEG800 kullanarak solvotermal yöntem ile karbon noktalar sentezlemişlerdir (Şekil 2.19.) Karakterizasyonu yapılan karbon noktaların *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar sonucunda tümör görüntüleme, hedefleme ve fototermal tedavi için umut vadettiği görülmüştür (Zheng vd., 2016).



Şekil 2.19. Siyanin boyası kullanılarak elde edilen karbon noktaların sentezi ve uygulamasının şematik gösterimi.

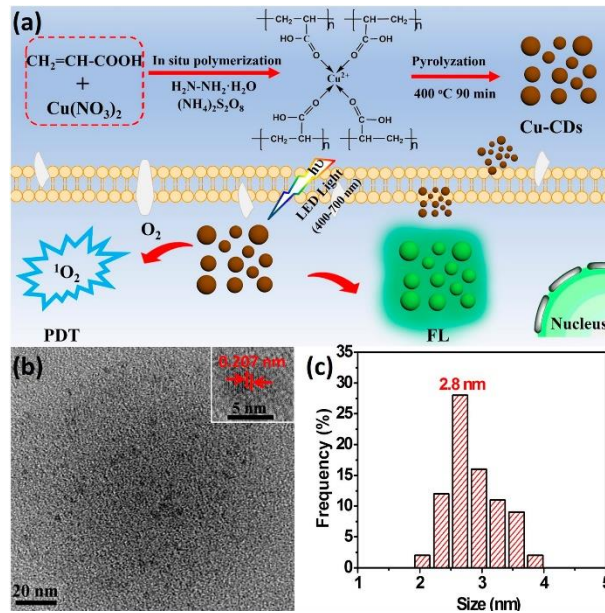
Li vd porfirin bazlı, tümör tedavisinde etkili bir fotodinamik aktivite gösteren TPP karbon noktaları rapor etmişlerdir (Şekil 2.20.) *In vivo* terapötik etkiler, TPP KN'ların

tümör artışını verimli bir şekilde baskılayabildiğini ve iyi fotostabilite, biyouyumluluk, hücresel alım ve güçlü sitotoksisiteye sahip olduğunu göstermişlerdir (Li vd., 2017).



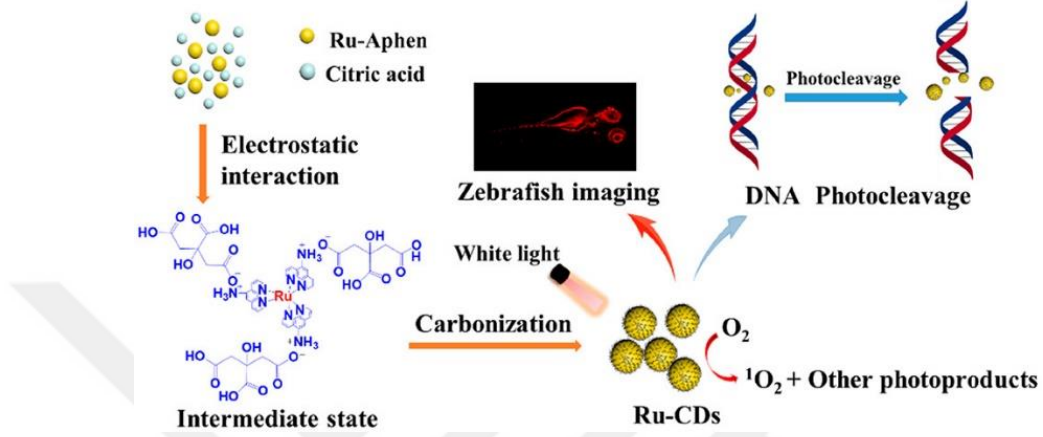
Şekil 2.20. TPP karbon noktalarının sentezi ve boyut dağılımının şematik gösterimi.

Wang vd, poli(akrilik asit) bakır kompleksi kullanılarak piroliz yöntemiyle sentezledikleri karbon noktaları rapor etmişlerdir (Şekil 2.21.) Bakır katkılı bu karbon noktaların *in vitro* çalışmalar sonucunda yüksek floresan göstermesi münasebetiyle biyogörüntüleme ajanı ve yüksek verimde singlet oksijen üretmesi sebebiyle fotodinamik terapi ajanı olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (Wang vd., 2019).



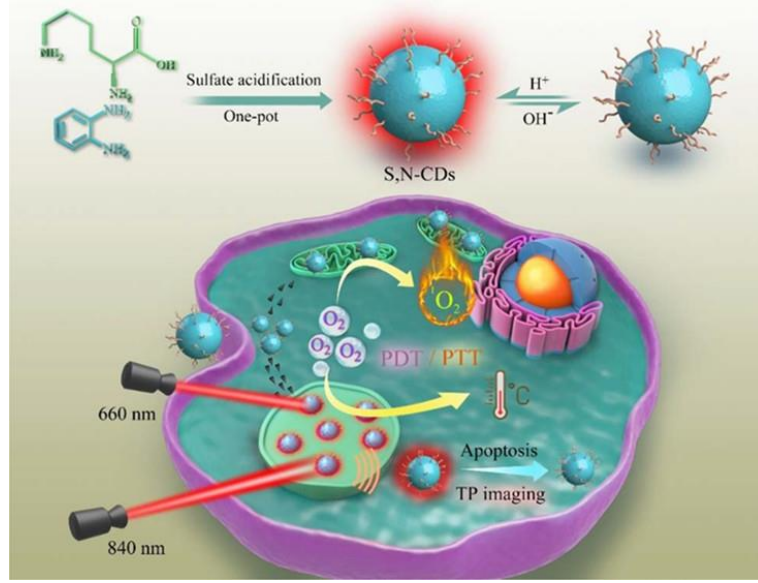
Şekil 2.21. Bakır katkılı karbon noktalarının sentez sürecinin, PDT uygulamasının ve boyut dağılımının şematik gösterimi.

Yue vd, rutenyum içeren karbon noktaları (Ru-KN'ler) hidrotermal yöntemle sentezlemişlerdir (Şekil 2.22.). Ru-KN'lar suda çözünürlük, yüksek floresan kuantum verimi ve yüksek fotodinamik etki sergilemiştir. Ayrıca, bu karbon noktalar, biyoyoumluluğu ve sulu çözeltide güçlü lüminesansı nedeniyle kanser hücreleri ve zebra balığı için biyogörüntüleme malzemesi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Yue vd., 2020)



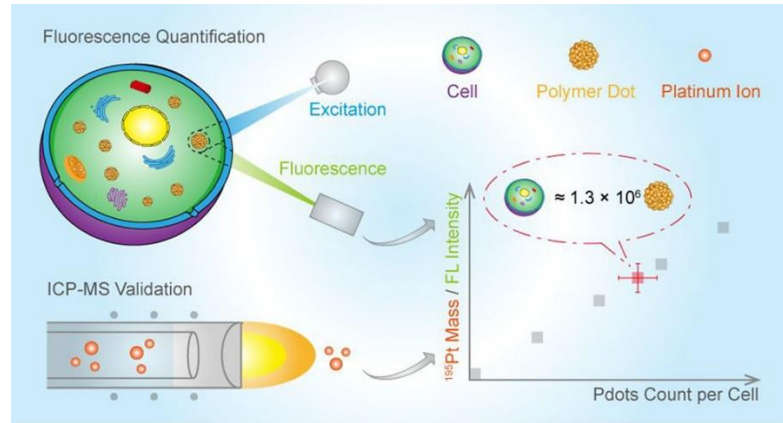
Şekil 2.22. Rutenyum içeren karbon noktaların elde edilmesi ve uygulamasının şematik gösterimi.

Bai vd, lizin, o-fenilendiamin ve sülfürik asit ile hidrotermal yöntem kullanarak karbon noktalar elde etmişlerdir (Şekil 2.23.). S ve N atomu katkılı bu karbon noktaların lizozom hedefleme, TP floresan emisyonu ve gelişmiş fotodinamik ve fototermal özellikler sergilediğini göstermişlerdir. Sentezlenen karbon noktaların, hücre içi lizozom pH ve tümör dokusu pH'ının TP floresan görüntülemesi ve sinerjistik fototerapi sırasında hücre apoptozunun gerçek zamanlı izlenmesi için çok işlevli nanoproblar olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (Bai vd., 2021).



Şekil 2.23. S, N atomu katkılı karbon noktaların sentezinin, pH'ın TP Floresan görüntülemesinin ve PDT/PTT Sinerjistik Tedavisinin şematik gösterimi.

Yuan vd. Fotodinamik terapi ve kantitatif görüntüleme yapabilen polimer karbon noktaları rapor etmişlerdir (Şekil 2.24.). Polimer karbon noktaları elde etmek için yarı iletken polimer (PFBT), amfifilik polimer (PSMA) ve ışığa duyarlılaştırıcı (PtOEP) kullanmışlardır. Bu polimer noktalar çöktürme yöntemi ile hazırlanmıştır (Yuan vd., 2021).



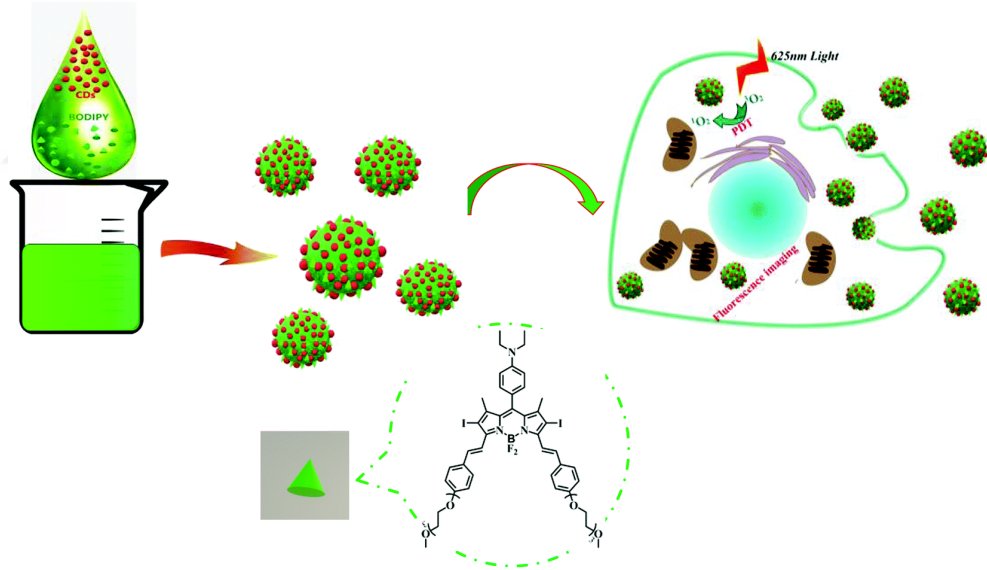
Şekil 2.24. Fotodinamik terapi ve kantitatif görüntüleme yapabilen polimer karbon noktaların şematik gösterimi.

Iannazzo vd. çok duvarlı karbon nanotüpten elde ettikleri grafen kuantum noktasını fonksiyonel hale getirmişlerdir. GQD üzerine kanser ilacı olan DOX yüklenmiştir. Elde edilen fonksiyonel GQD bir ilaç taşıyıcı olarak göre yaptığı rapor edilmiştir (Şekil 2.25) (Iannazzo vd., 2017).



Şekil 2.25. İlaç taşıyıcıyı sistem olarak kullanılan GQD sentezinin şematik gösterimi.

Su vd. BODIPY boyası ile karbon noktalar konjugatı hazırlayarak suda çözünen ve FDT terapi yapılabilen yeni bir malzemeyi rapor etmişlerdir (Şekil 2.26) (Su vd., 2019).



Şekil 2.26. BODIPY@CDs konjugat sentezinin şematik gösterimi.

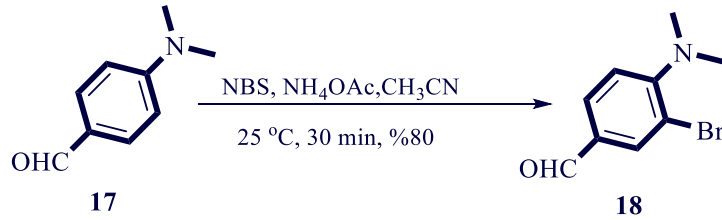
3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Malzeme

Kimyasal malzeme ve çözücülerin temini için Aldrich ve Merck firmaları tercih edilmiştir. Çözücülerini saflaştırmak için literatürde bilinen yöntemler kullanılmıştır. (Furniss, 2004).

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK), Merck 0,2 mm silika jel 60 F254 Analitik Alüminyum Plakalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Soğurma spektrumları Varian Cary 50 model UV-Vis cihazı ile kaydedilmiştir. Emisyon ölçümleri ise Varian Cary Eclipse Fluorescence spektrofotometre cihazı ile kaydedilmiştir. ^1H NMR (600,400 veya 300 MHz) ve ^{13}C NMR (100 / 75 MHz) spektrumları Bruker marka FT-NMR cihazları ile kaydedilmiştir. Numunelerin TEM analizleri FEI marka 120kV CTEM cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen malzemenin XPS analizleri PHI marka XPS cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometresi (LC-MS), ThermoScientific marka TSQ Quantum Access Max model cihaz ile kütle analizleri kaydedilmiştir.

3.2 3-bromo-4-(dimetilamino)benzaldehit (3) Sentezi

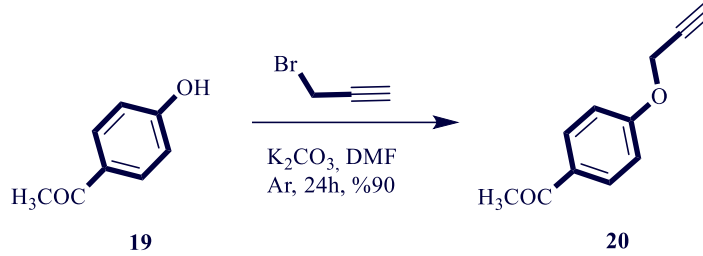


Şekil 3.1. Bileşik 18 sentezi

50 ml tek boyunlu balon içerisine 4-(N,N-dimetil) aminobenzaldehyit **17** (500 mg, 3.37 mmol) ve NH₄CH₄CO₂ (1.47 g, 19.1 mmol) eklenir. Üzerine 15 ml CH₃CN ilave edilir ve karıştırılır. Karışım üzerine Kristal NBS (725 mg, 4 mmol) parça parça eklendi ve 30 dakika oda sıcaklığında reaksiyona bırakıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü vakumla uzaklaştırıldı. Kalıntı etilasetat ve su ile çekme yapıldı (3x50). Daha sonra kolon kromatografisi (10:1 Hekzan:Etilasetat) ile saflaştırıldı. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 6H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 189.72, 156.88, 136.01, 130.43

165.8 Hz, 119.41, 116.61, 43.44, 14.8. Erime Noktası (E.N) 52-54 °C, LC-MS [M⁺]: 229.81. Sarı viskoz ürün **18** elde edildi (Şekil 3.1).

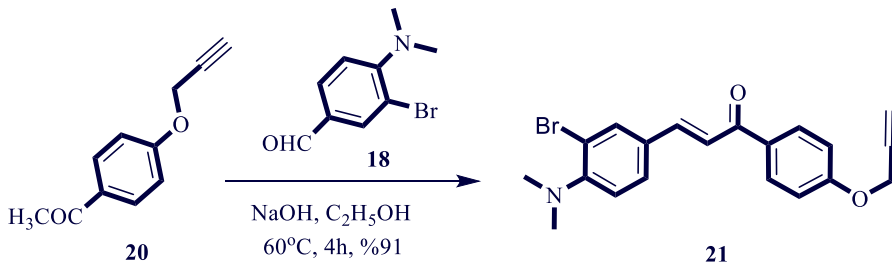
3.3 1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)etan-1-on (2) Sentezi



Şekil 3.2. Bileşik **20** sentezi.

K₂CO₃ (3.01 g, 21 mmol) ve 4'-hidroksiasetofenon **19** (2.0 g, 14.7 mmol) 50 ml tek boyunlu balon içerisinde alındı ve 5 ml kuru DMF eklenerek çözüldü. Daha sonra üzerine damla damla propargil bromür (2.62 g, 17.6 mmol) ilave edildi. Karışım inert atmosfer altında oda sıcaklığında 24 saat reaksiyona bırakıldı. TLC ile kontrol edildikten sonra reaksiyon sonlandırıldı. Karışım üzerine buz eklenerek çöktürüldü. Çöken katı madde süzüldü ve su ile yıkandı (Şekil 3.2.). Beyaz katı ürün **20** elde edildi. 1.8 g, verim %85; E.N 78 °C.; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 90 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 90 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 30 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 196.77, 161.22, 130.95, 130.51, 114.52, 77.72, 76.20, 55.80, 26.42. LC-MS hesaplanan [M⁺]:174.07.

3.4 (E)-3-(3-brom-4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)prop-2-en-1-on (4) Sentezi

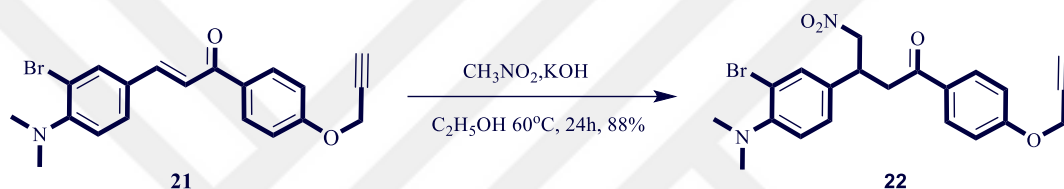


Şekil 3.3. Bileşik **21** sentezi.

50 ml tek boyunlu balon içerisine, **18** (2.23 g, 12.8mmol) 15 ml C₂H₅OH eklenerek çözüldü. Üzerine **20** (1.38 g, 12.81 mmol) ilave edildi. Son olarak 5 ml %10 NaOH

eklendi ve 24 saat boyunca oda sıcaklığında reaksiyona bırakıldı. Sonlandırılan reaksiyon karışımına bir miktar buz eklenerek çöktürme yapıldı. Çöken sarı katı süzüldü. Sarı katı ürün **21** elde edildi (Şekil 3.3.). %85 verim. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.57 (s, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 188.34, 161.25, 153.58, 142.48, 133.56, 131.82, 130.67, 130.18, 128.81, 120.50, 120.11, 118.23, 114.67, 77.81, 76.24, 55.85, 43.83. E.N 108-110 °C LC-MS hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ [M^+]: 384.27.

3.5 3-(3-brom-4-(dimetilamino)fenil)-4-nitro-1-(4-(prop-2-in-1-iloksi)fenil)butan-1-on (5) Sentezi



Şekil 3.4. Bileşik 22 sentezi.

25 ml tek boyunlu balon içerisine **21** (314 mg, 1 mmol) ve 1.23 ml CH_3NO_2 eklendi ve 5 dk boyunca karıştırıldı. Karışım üzerine 5 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ içinde çözünmüş 11.23 mg KOH ilave edilerek 80°C de 24 saat reaksiyona bırakıldı. 24 saat sonunda TLC ile kontrol edildikten sonra çözücü vakum ile uzaklaştırıldı. Daha sonra etil asetat ile çözüldü su (3x50 ml) ile yıkandı, organik faz MgSO_4 üzerinden kurutuldu, çözücü uzaklaştırıldı (Şekil 3.4.). Kahverengi yağimsı sıvı **22** elde edildi. %82 verim; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 3H), 4.82 – 4.75 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.62 (dd, $J = 12.5, 8.4$ Hz, 1H), 4.12 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.41 – 3.27 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.55 (s, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 196.12, 161.57, 150.66, 136.45, 133.14, 130.64, 130.33, 128.47, 121.19, 118.65, 115.15, 79.84, 79.60, 79.13, 79.03, 56.22, 44.75, 38.70. LC-MS hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4$ [M^+]: 444,07 ölçülen [M^+]: 446.07.

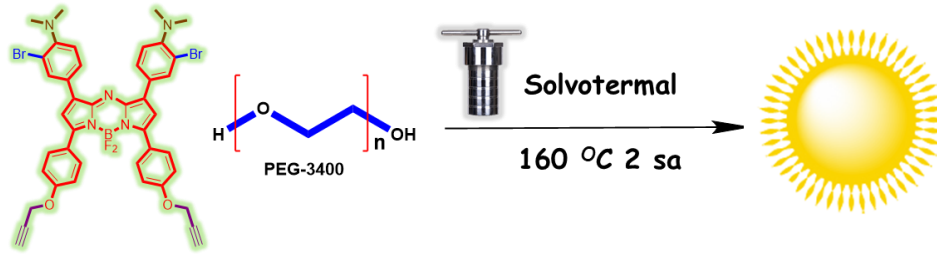
3.6 AzaBODIPY Sentezi



Şekil 3.5. Bileşik 23 sentezi.

İlk aşamada **22** (401 mg, 1 mmol) tek boyunlu 25 balona alınarak 10 ml $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ ile çözüldü. Üzerine $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$ (1.53 g, 19 mmol) ilave edilerek 118 °C’ de 24 saat reaksiyona bırakıldı. 24 saat sonunda TLC ile kontrol edildikten sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen mavi katı ürün önce $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ daha sonra su ile yıkandı, kurutuldu. İkinci aşamada 10 ml tek boyunlu balon içeresine 30 mg mavi katı eklendi ve 5 ml kuru diklorom ile inert atmosfer altında çözüldü. Üzerine kuru N,N-Diisopropylethylamine (53.3 μl , 0.4 mmol) eklendi ve karışım buz banyosuna konularak sıcaklık 0 °C’ye getirildi. Karışıma son olarak $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (158.62 μl , 1.125 mmol) damla damla eklendi ve 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. 24 saat sonunda karışım TLC ile kontrol edildi ve çözücü uzaklaştırıldı. Karışım diklorometan ile çözüldü su (3x50 ml) ile yıkandı. Kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı (9:1, diklorometan/metanol). Mavi katı ürün **23** elde edildi (Şekil 3.5.). Verim %33, E.N. >300 °C. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.66 (s 1H), 2.83 (s, 6H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 159.73, 157.88, 152.57, 145.21, 141.51, 134.46, 131.48, 128.95, 127.84, 124.92, 120.52, 118.20, 117.59, 114.97, 78.00, 76.08, 55.84, 43.98 .LC-MS hesaplanan $\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{BBr}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ [M^+]: 849.49 ölçülen [M^+]: 849.37.

3.7 AzaBODIPY@CDs



Şekil 3.6. AzaBODIPY@CDs sentezi.

AzaBODIPY@CDs Sentezi: için solvothermal yöntem kullanılmıştır. Bunun için bileşik **23** (2 mg) ve PEG3400 (300 mg) 5 ml C₂H₅OH de çözdürülerek çelik ceketli PTFE otoklavda 2 saat süreyle 160 °C'ye ısıtılmıştır (Şekil 3.6). Daha sonra soğumaya bırakılan karışım 3500 KDa diyaliz membran kullanılarak 30 dk aralıklarla suyu değiştirilerek saflaştırılmıştır. Son olarak ise ürün liyofilize edilmiştir.

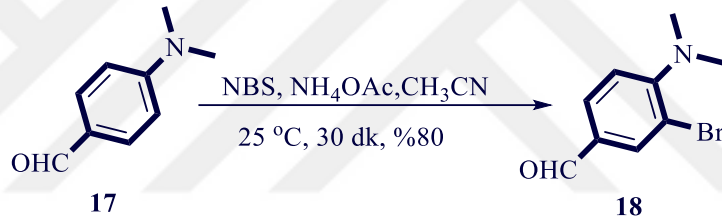
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1 AzaBODIPY@CDs Sentezi

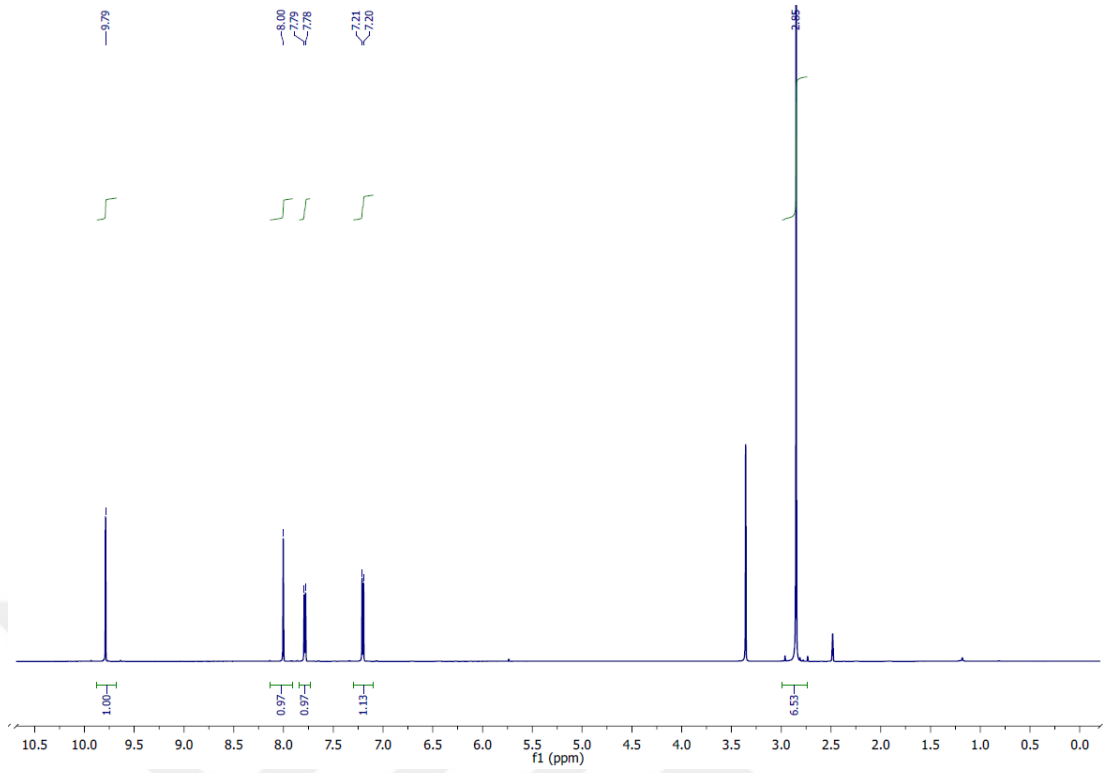
Hedeflenen Karbon noktalar AzaBODIPY@CDs iki aşamada sentezlenmiştir. İlk olarak AzaBODIPY temelli fotoduyarlastırıcı **23** sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra AzaBODIPY **23** ile solvotermal yöntem kullanılarak AzaBODIPY@CDs elde edilmiştir.

AzaBODIPY sentezi için başlatıcı maddesi olarak $\text{NH}_4\text{CH}_4\text{CO}_2$ varlığında NBS kullanılarak 4-(N,N-dimetil) aminobenzaldehitin brominasyonu üzerinden bileşik **18** elde edilmiştir (Şekil 4.1.).

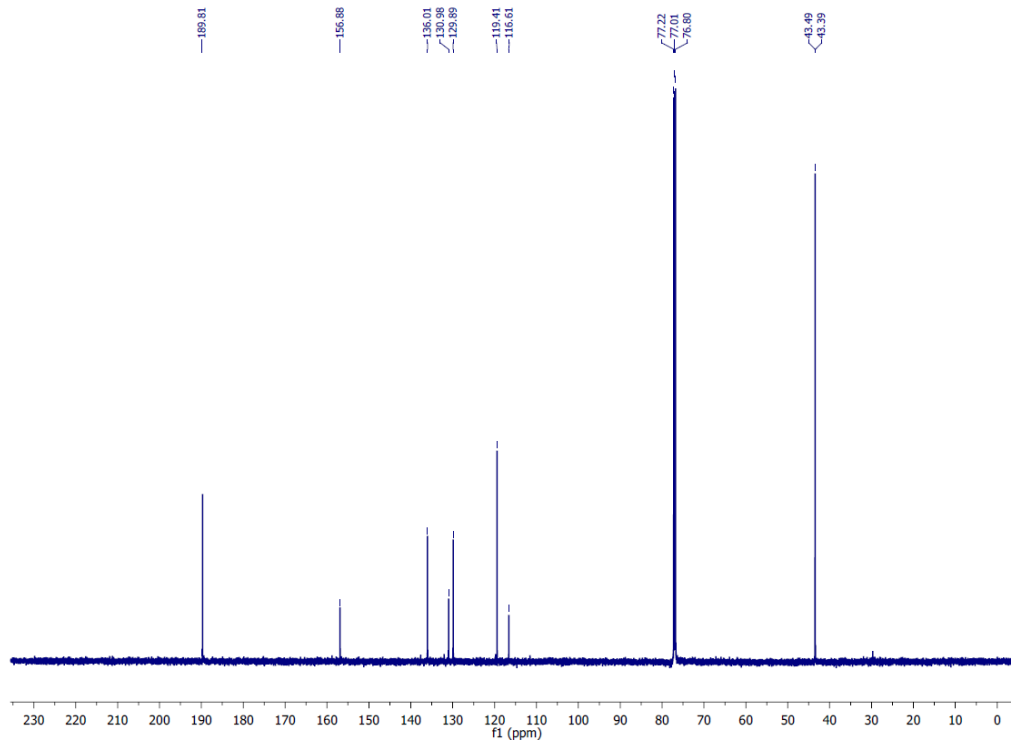
Bileşik **18**' in karakterizasyonu ^1H NMR (Şekil 4.2.), ^{13}C NMR (Şekil 4.3.) ve LC-MS kütle spektrumları (M^+ : 226.99) (Şekil 4.4.) ile yapılmıştır.



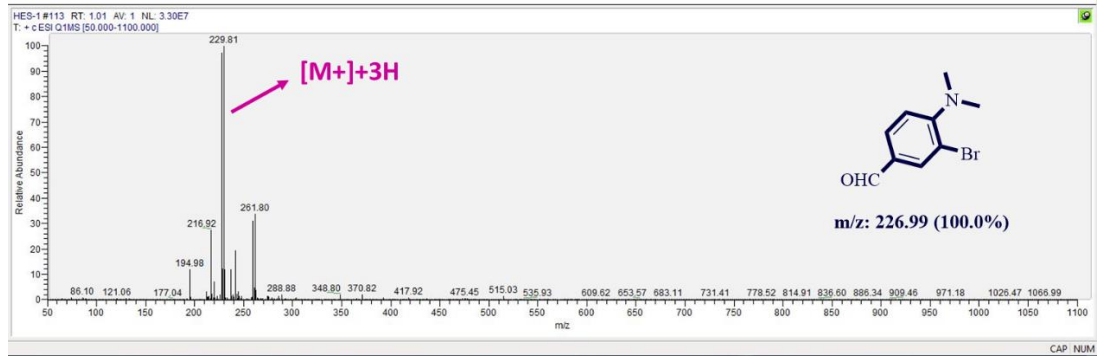
Şekil 4.1. Bileşik **18** sentezi.



Şekil 4.2. Bileşik 18 ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 , 600 MHz).

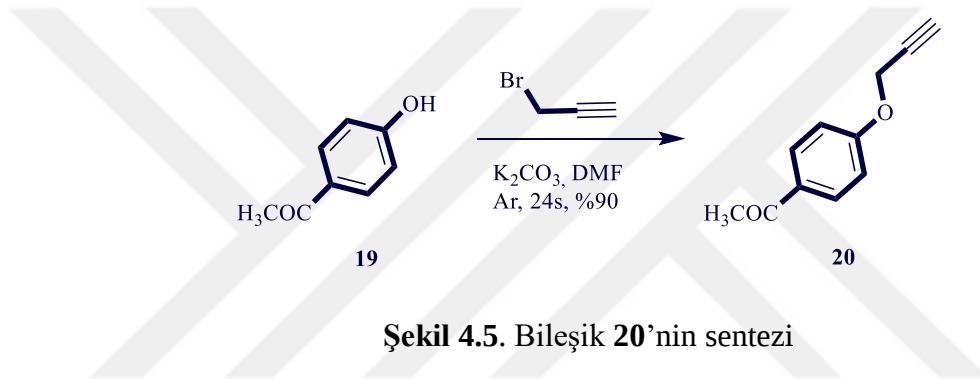


Şekil 4.3. Bileşik 18 ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 , 151 MHz).

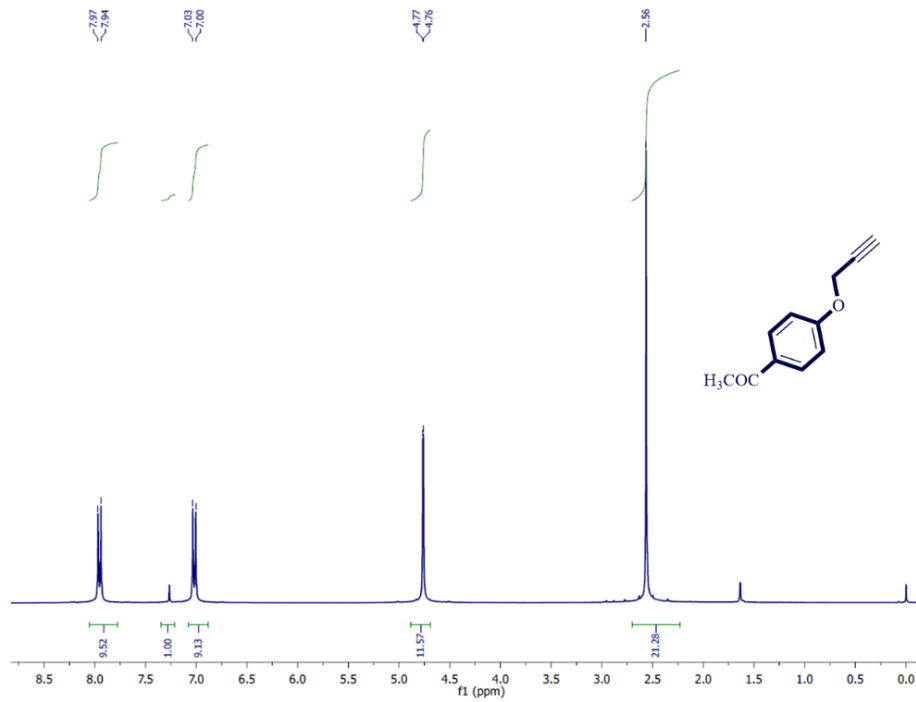


Şekil 4.4. Bileşik 18 LC-MS kütle spektrumu.

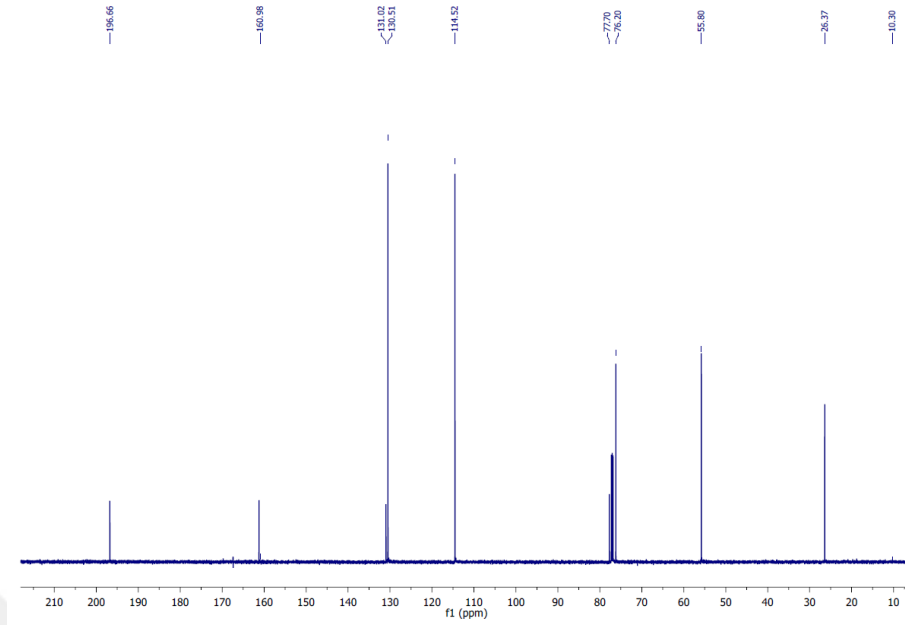
İkinci basamakta (Şekil 4.5.) propargil bromür ve 4'-hidroksiasetofenon inert atmosfer altında literatürde bilinen bir yöntemle sentezlenerek bileşik 20 elde edilmiştir.



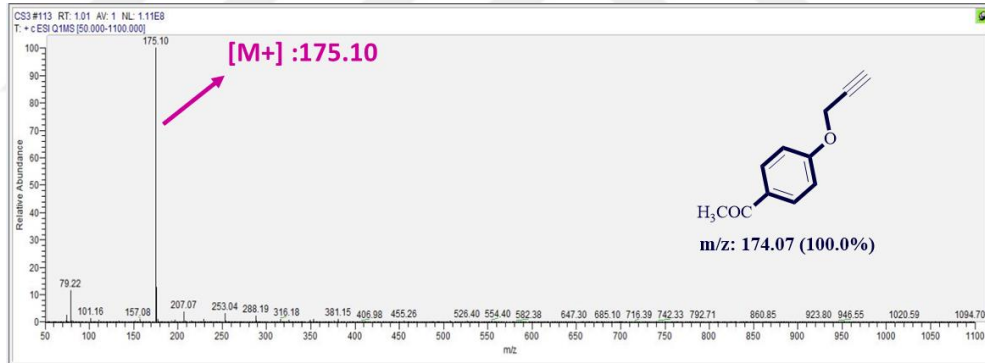
Şekil 4.5. Bileşik 20'nin sentezi



Şekil 4.6. Bileşik 20 için ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 , 600 MHz).



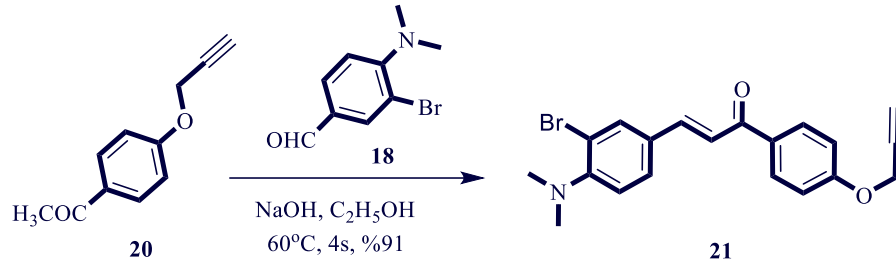
Şekil 4.7. Bileşik 20 için ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 , 600 MHz).



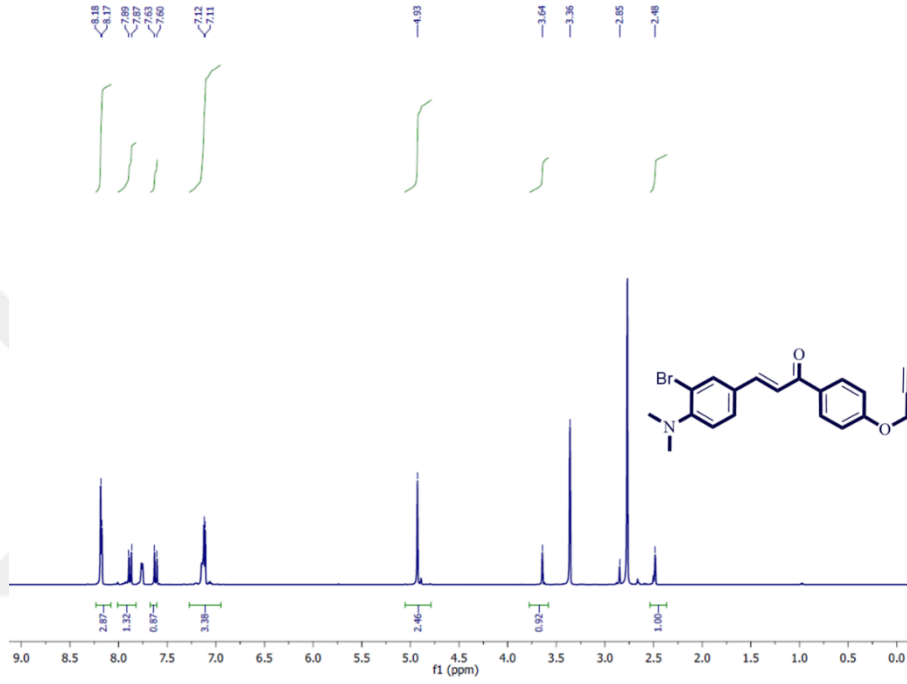
Şekil 4.8. Bileşik 20 için LC-MS kütle spektrumu.

Bileşik 20 ^1H NMR (Şekil 4.6.), ^{13}C NMR (Şekil 4.7.) ve LC-MS kütle spektrumu (Şekil 4.8.) (M^+ : 175.10) ile karakterize edilmiştir. Sonuçların yapıyı doğrular nitelikte olduğu görülmektedir.

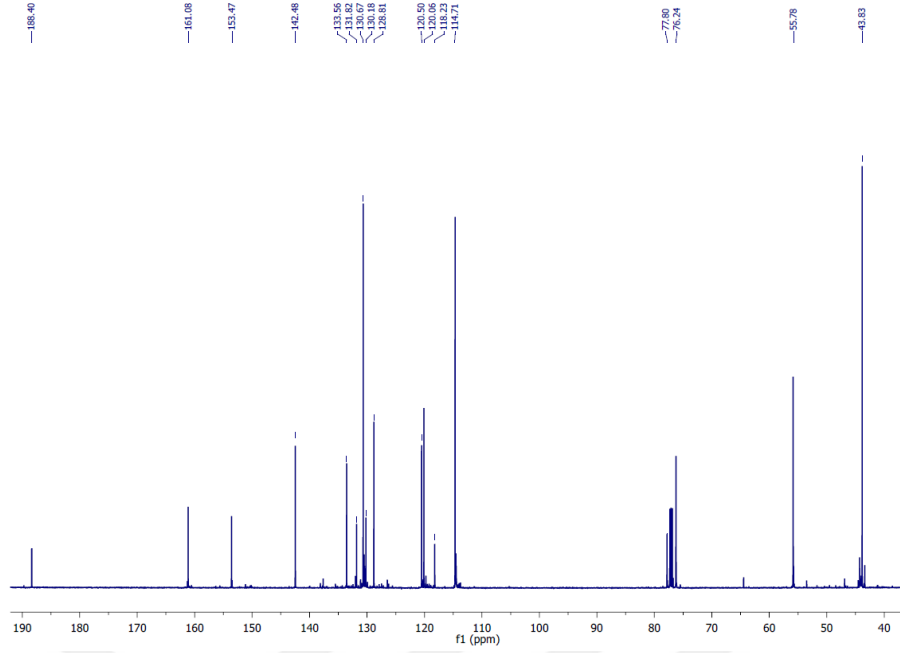
Üçüncü basamakta 18 ve 20 numaralı bileşiklerin kondenzasyon reaksiyonu sonucunda bileşik 21 (Şekil 4.9.) elde edilmiştir.



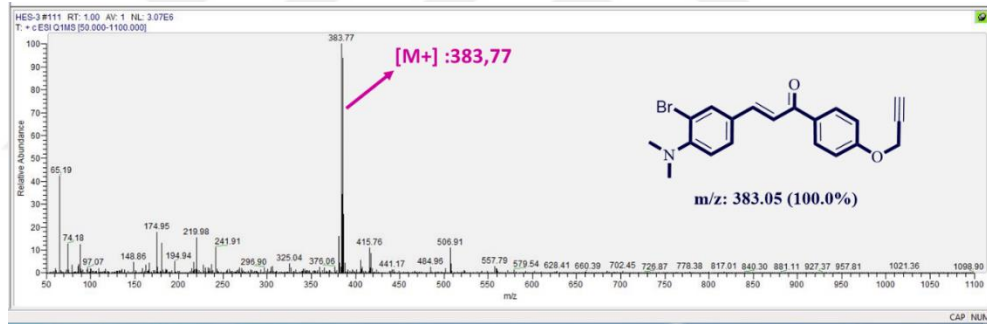
Şekil 4.9. Bileşik 21' in sentezi



Şekil 4.10. Bileşik 21 için ¹H NMR spektrumu (CDCl₃, 600 MHz).



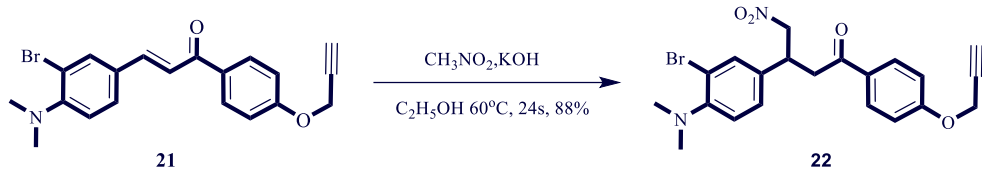
Şekil 4.11. Bileşik 21 için ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 , 600 MHz).



Şekil 4.12. Bileşik 21 için LC-MS kütle spektrumu.

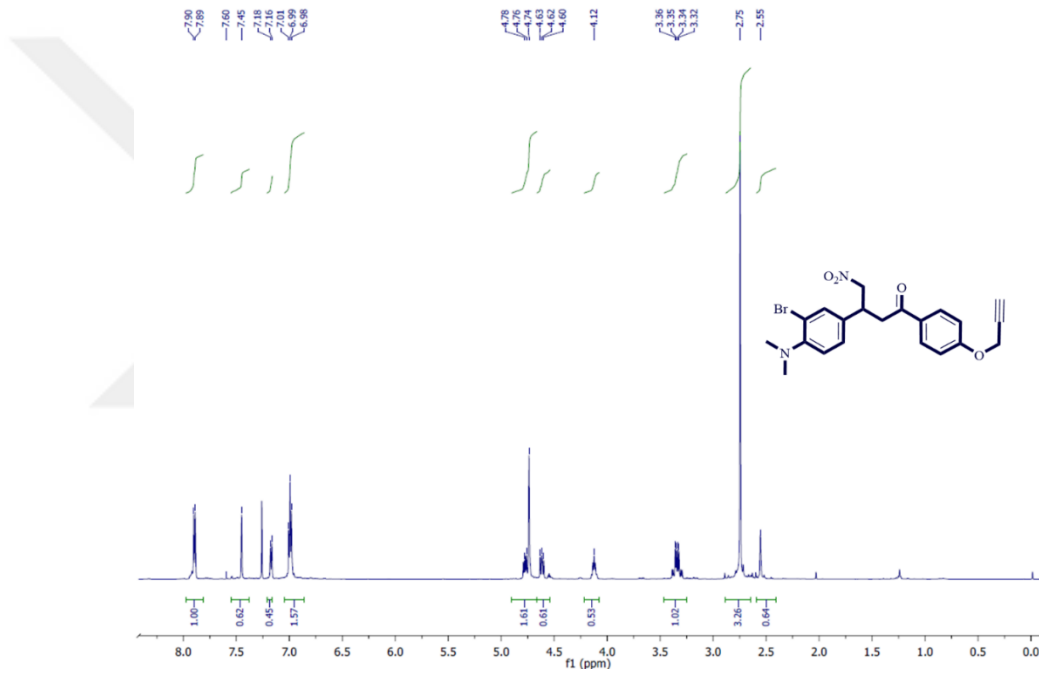
Bileşik 19 'un ^1H NMR (Şekil 4.10.), ^{13}C NMR (Şekil 4.12.) ve LC-MS kütle spektrumu (Şekil 4.12.) (M^+ : 383.05) incelendiğinde sonuçların yapıyı destekler nitelikte olduğu görülmektedir.

Dördüncü basamakta CH_3NO_2 ile kondenzasyon tepkimesi bileşik 20 (Şekil 4.13.) elde edilmiştir.

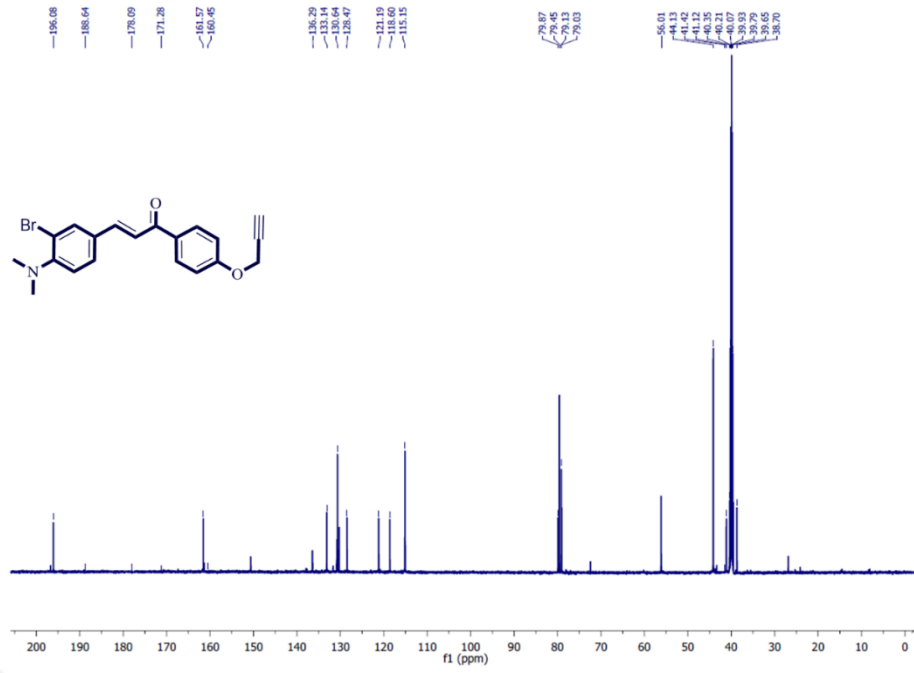


Şekil 4.13. Bileşik 22'in sentezi.

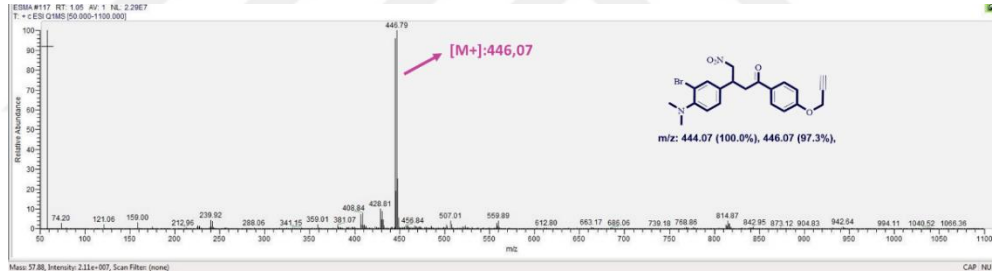
Bileşik 22'nin ^1H NMR (Şekil 4.14.), ^{13}C NMR (Şekil 4.15.) ve LC-MS kütle spektrumu (M^+ : 446.07) (Şekil 4.16.) ile karakterizasyonu yapılmıştır. Sonuçlar yapıyı doğrular niteliktedir.



Şekil 4.14. Bileşik 22 için ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 , 600 MHz).

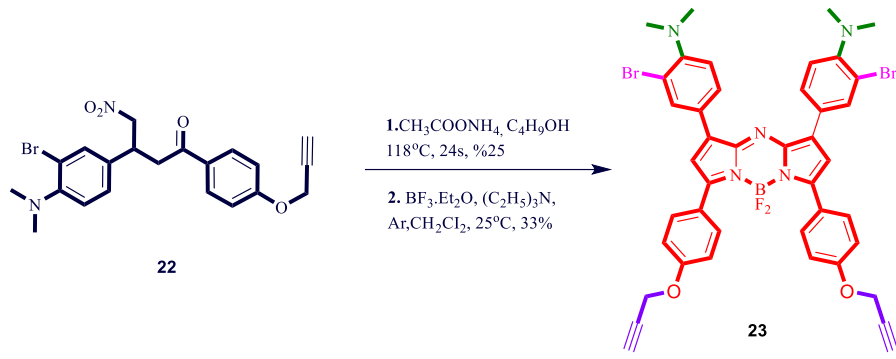


Şekil 4.15. Bileşik 22 için ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 , 600 MHz).

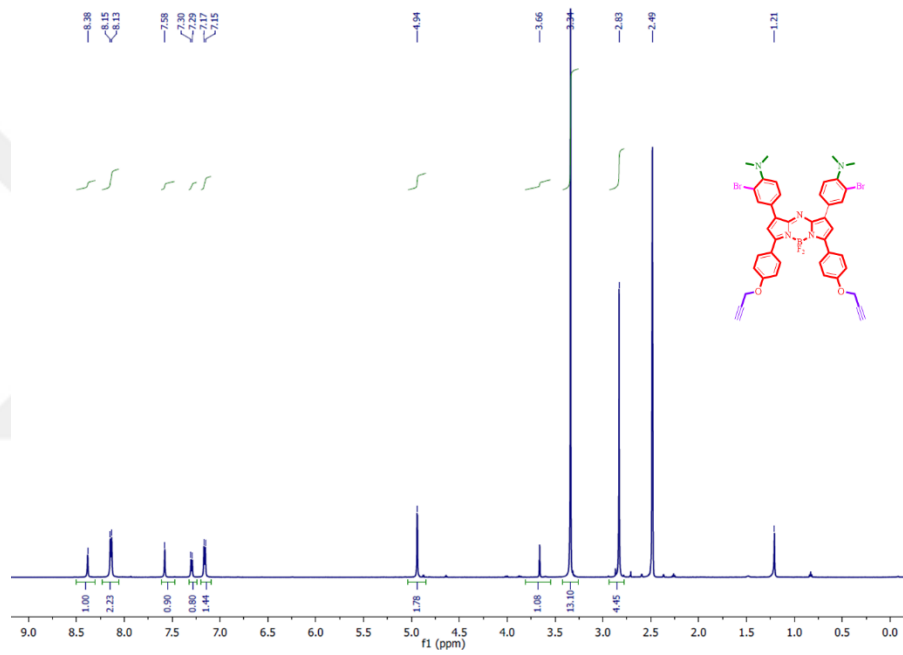


Şekil 4.16. Bileşik 22 için LC-MS kütle spektrumu.

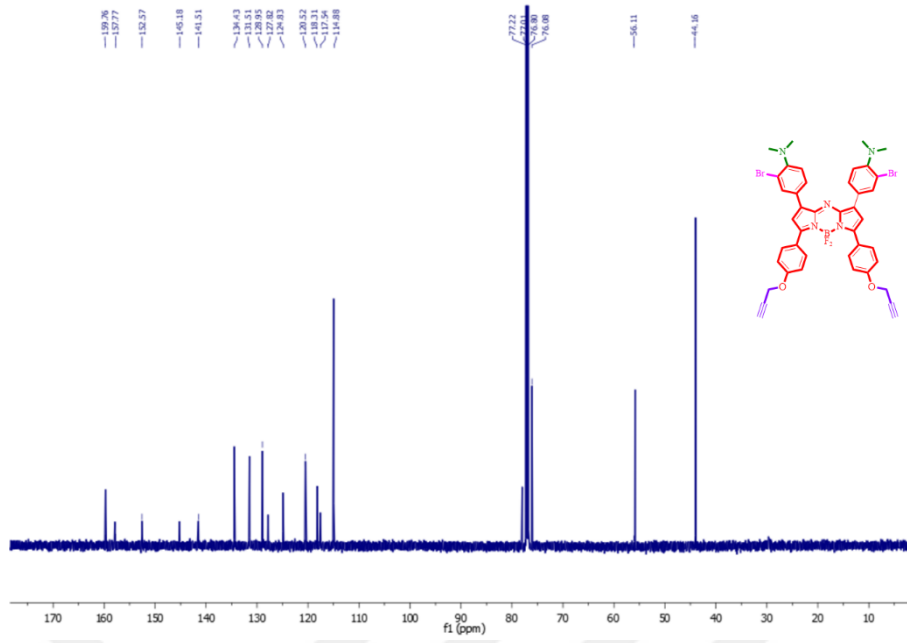
Son olarak Bileşik 23 iki aşamada sentezlenmiştir. Şekil 4.17.'de gösterildiği gibi ilk aşamada nitrolanmış ürün 22 $\text{NH}_4\text{CH}_4\text{CO}_2$ kullanılarak, aza-dipirometen ligantı sentezlendi. İkinci basamakta Azadipirometen bileşikler diizopropiletilamin kullanılarak inert ortamda ve bor triflorür eteratın (BF_3OEt_2) çözücü ortamındaki reaksiyonundan elde edildi. Reaksiyon sonucunda 23 başarılı bir şekilde elde edilmiştir.



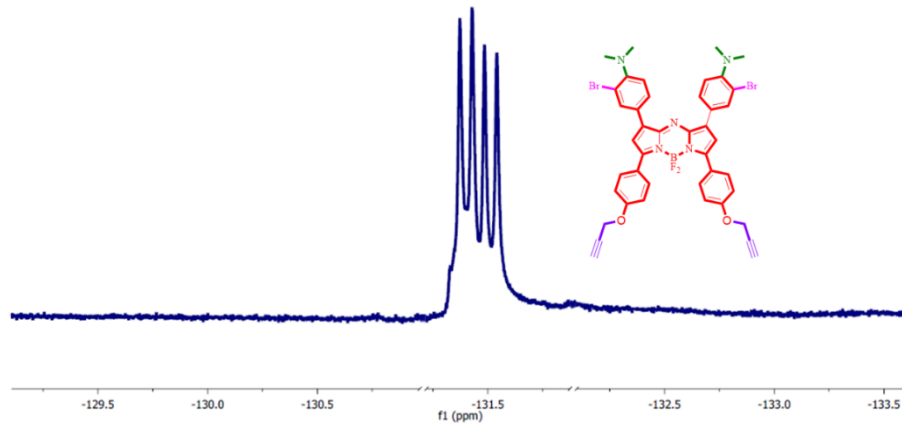
Şekil 4.17. Bileşik 23'ün sentezi.



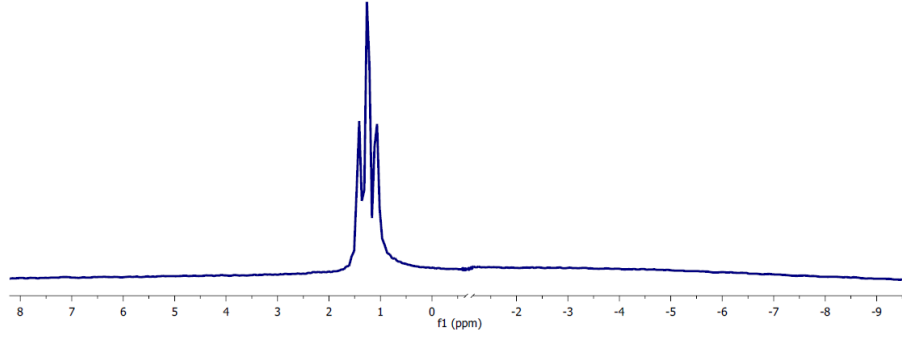
Şekil 4.18. Bileşik 23 için ^1H NMR spektrumu (CDCl₃, 600 MHz).



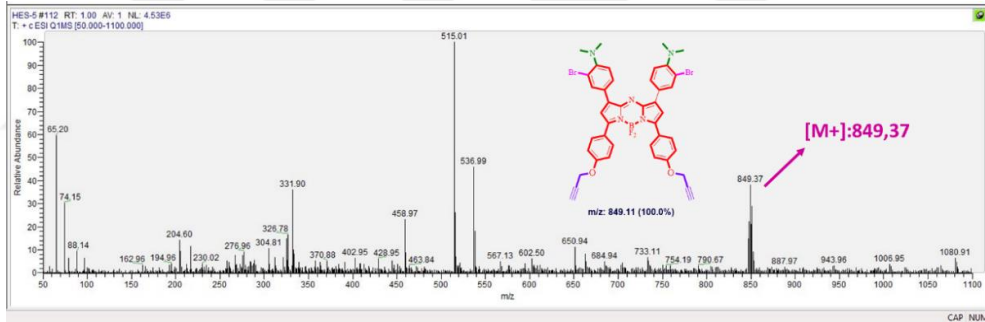
Şekil 4.19. Bileşik 23 için ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 , 600 MHz).



Şekil 4.20. Bileşik 23 için ^{19}F NMR spektrumu (DMSO-d_6 , 600 MHz).



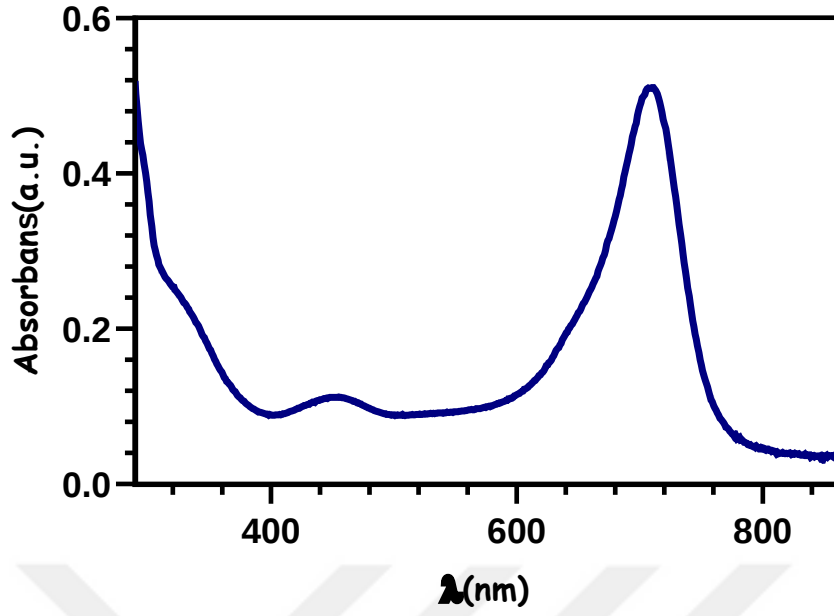
Şekil 4.21. Bileşik 23 için ^{10}B NMR spektrumu (DMSO- d_6 , 600 MHz).



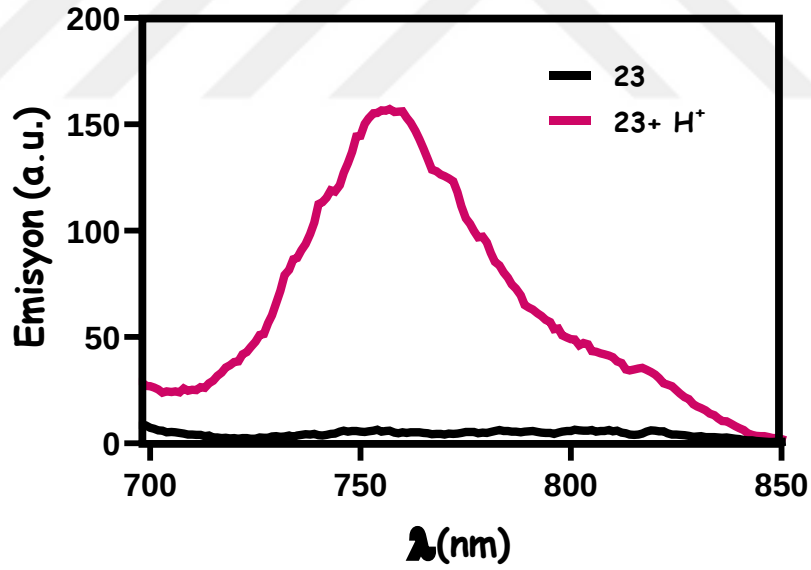
Şekil 4.22. Bileşik 23 için LC-MS kütle spektrumu.

Bileşik 21 ilk olarak ^1H NMR (Şekil 4.18.), ^{13}C NMR (Şekil 4.19.), ^{19}F NMR (Şekil 4. 20.), ^{10}B NMR (Şekil 4. 21.) ve LC-MS kütle spektrumu (M^+ : 849.37), (Şekil 4. 1.) ile karakterize edilmiştir. Bu sonuçlar bileşik 23'ü doğrular niteliktedir.

Sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilen 23 fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. Soğurma spektrumuna (Şekil 4.23.) bakıldığında bileşiğin maksimum soğurma dalgaboyu 710 nm olduğu ve emisyon spektrumuna (Şekil 4.24.) bakıldığında ise ışıma yaymadığı görülürken ortamın pH'sı düşük (asidik) olduğunda maksimum emisyon dalga boyunun 750 nm olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar 23'ün soğurma ve emisyonunun foto terapötik pencere (650-850 nm) aralığında olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.23. Bileşik 23 (3.1×10^{-3} M) soğurma spektrumu (%1 CrEL, 0.01 M PBS, $\lambda_{\max} = 710$ nm).

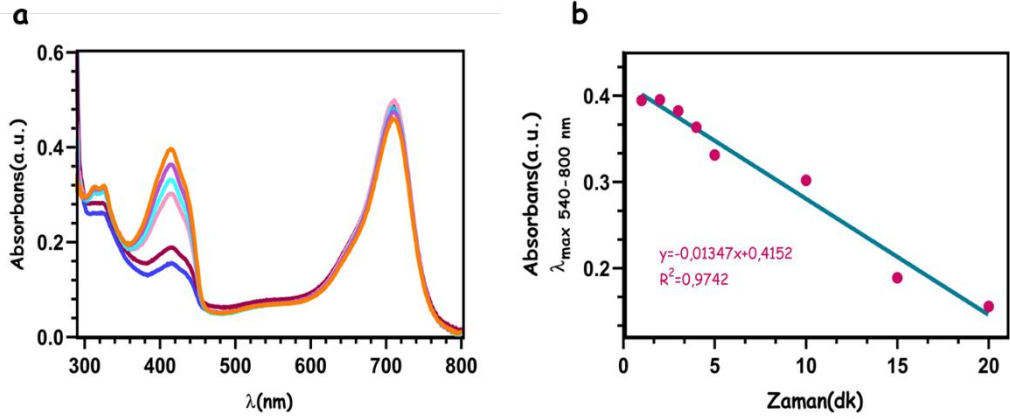


Şekil 4.24. Bileşik 23 (3.1×10^{-3} M) nötr pH (Siyah) ve pH 1’de (kırmızı) emisyon spektrumları (%1 CrEL içeren 0.01 M PBS, $\lambda_{\text{exc}} = 680$ nm).

4.2 $^1\text{O}_2$ İçin Kimyasal Testler

1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF), $^1\text{O}_2$ üretim kapasitelerini test etmek için literatürde en sık kullanılan $^1\text{O}_2$ tuzak moleküllerinden biridir. Sentezi gerçekleştirilen 23’ün

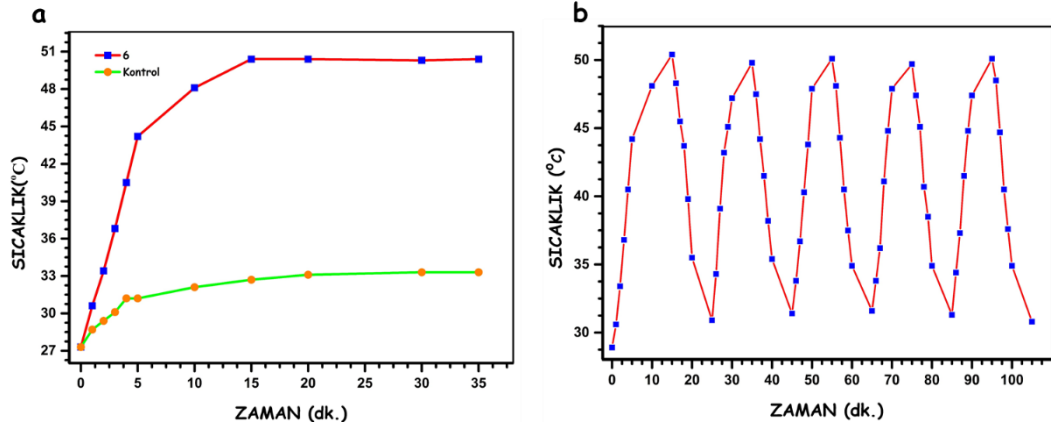
fotodinamik terapi etkinliğini test etmek için PBS çözeltisi (3.1×10^{-3} M, pH 7.4, %1 CrEL) hazırlanmış ve üzerine karanlık ortamda DPBF (3.1×10^{-5} M) eklenmiştir. DPBF çözeltisinin 540-800 nm’de sürekli ışınlanması ile, DPBF’in absorpsiyon şiddeti ($\lambda_{\max} = 417$ nm) zamanla kademeli olarak azalmıştır (Şekil 4.25). Bu durum **23** ‘ün singlet oksijen üretebildiğini göstermektedir.



Şekil 4.25. a) DPBF ile ışınlanması sonucunda bileşik **23**’ün (3.1×10^{-6} M, pH 7.4, %1 CrEL, PBS) soğurma ($\lambda_{\max} = 417$ nm) şiddetinin kademeli olarak azalma grafiği (540-800 nm). **b)** DPBF soğurmasının azalma grafiği.

4.3 FTT Testleri

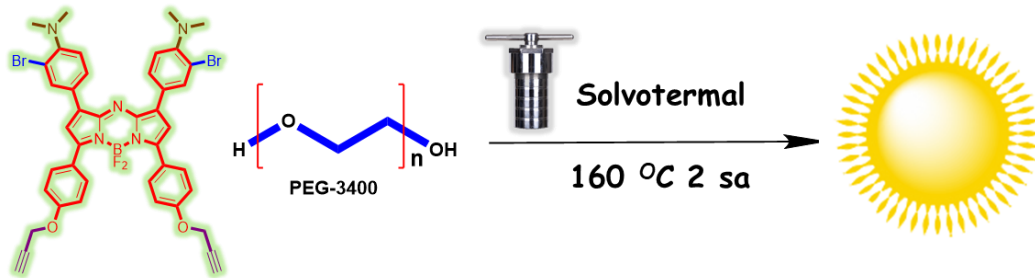
21 ‘in fototermal terapi (FTT) etkinliğini test etmek için 808 nm (1.0 W/cm^2) lazer ile uyarılmıştır. Ortamın sıcaklık artışını izlemek için termal kamera kullanılmıştır. Sentezlenen AzaBODIPY **23** 808 nm (1.0 W/cm^2) lazer ile ışınlanması sonucunda ortam sıcaklığının $50.4 \text{ }^\circ\text{C}$ ’ye kadar yükseldiği görülmüştür (Şekil 4.26.). Kontrol deneylerinde **23** ortamda yokken sıcaklığın $33 \text{ }^\circ\text{C}$ ’yi geçmediği görülmüştür (Şekil 4.26a.). Ayrıca **23**’ün döngüsel olarak fotokararlılık testi yapılmış ve oldukça kararlı bir yapıya sahip olduğu görülmüştür (Şekil 4.26b.).



Şekil 4.26. a) Bileşik 23 (3.1×10^{-6} M, pH 7.4, %1 CrEL, PBS) ve kontrolün (pH 7.4, %1 CrEL, PBS) 808 nm (1.0 W/cm^2) lazer altında zamana bağlı sıcaklık değişimi. **b)** Bileşik 23 (3.1×10^{-6} M, pH 7.4, %1 CrEL, PBS) 808 nm (1.0 W/cm^2) lazer altında zamana bağlı fototermal dögüsel kararlılık testi.

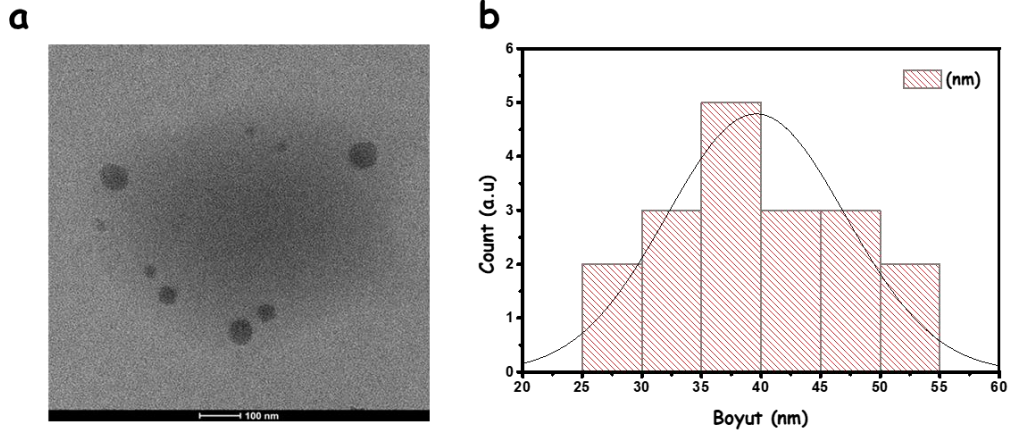
4.4 Hedef Yapının Sentezi

AzaBODIPY@CDs Sentezi: için solvotermal yöntem kullanılmıştır. Bunun için bileşik 23 (2 mg) ve PEG3400 (300 mg) 5 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ de çözdürülerek çelik ceketli PTFE otoklavda 2 saat süreyle 160°C 'ye ısıtılmıştır (Şekil 4.27). Daha sonra soğumaya bırakılan karışım 3500 KDa diyaliz membran kullanılarak 30 dk aralıklarla suyu değiştirilerek saflaştırılmıştır. Son olarak ise ürün liyofilize edilmiştir.



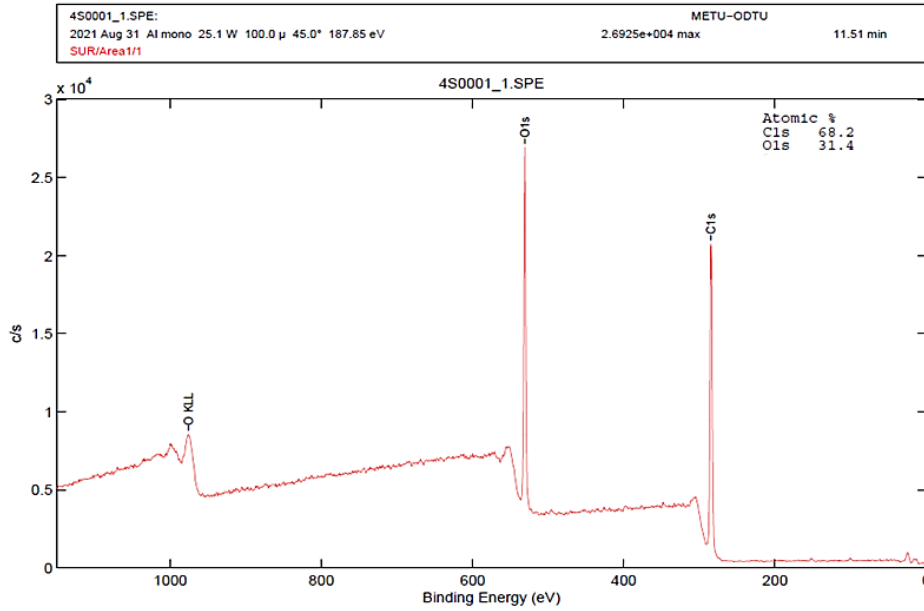
Şekil 4.27. AzaBODIPY@CDs sentezinin şematik gösterimi.

AzaBODIPY@CDs' nin yapıstansmisyon elektron mikroskobu (TEM) ile karakterize edilmiştir. Elde edilen bulgular tipik bir karbon noktası görüntüsü vermektedir (Şekil 4.28.). Bununla birlikte TEM görüntülerine göre AzaBODIPY@CDs' nin nano yapıda bir malzeme olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.28. a) AzaBODIPY@CDs' nin Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) görüntüsü. b) AzaBODIPY@CDs' nin boyut dağılımı grafiği.

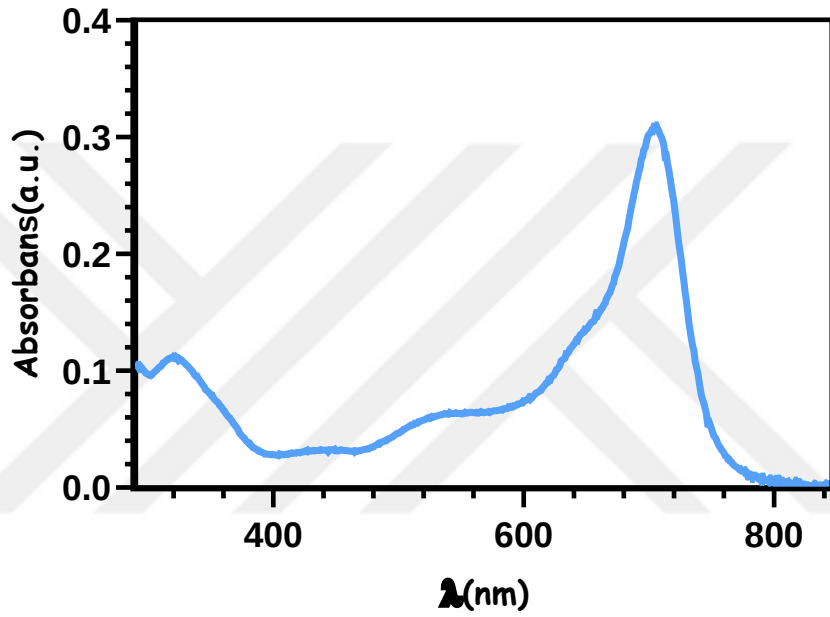
AzaBODIPY@CDs' nin yapısını aydınlatmak için X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) analizi yapıldı (Şekil 4.29.). Yapılan ölçümler AzaBODIPY@CDs' nin iki karakteristik pikini göstermektedir. C1s (290.0 eV) ve O1s (535.0 eV) şeklindedir. C1s 290.0 eV (C=C/C-C) O1s 535.0 eV (C-O/C-N) şeklinde fonksiyonel gruplara sahiptir.



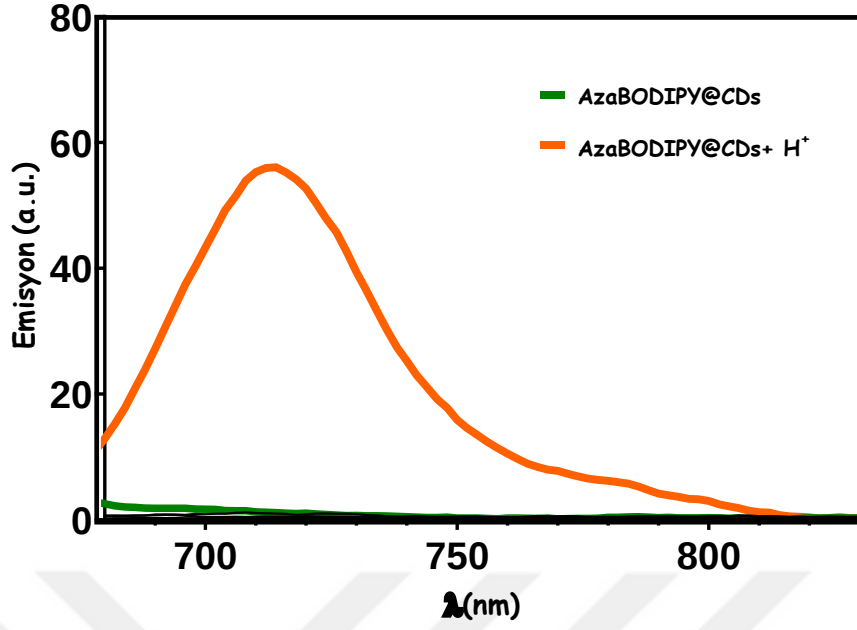
Şekil 4.29. AzaBODIPY@CDs' nin XPS spektrumu

Sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilen AzaBODIPY@CDs'nin fotofiziksel özellikleri aydınlatılmıştır. Soğurma spektrumuna (Şekil 4.30.) bakıldığında

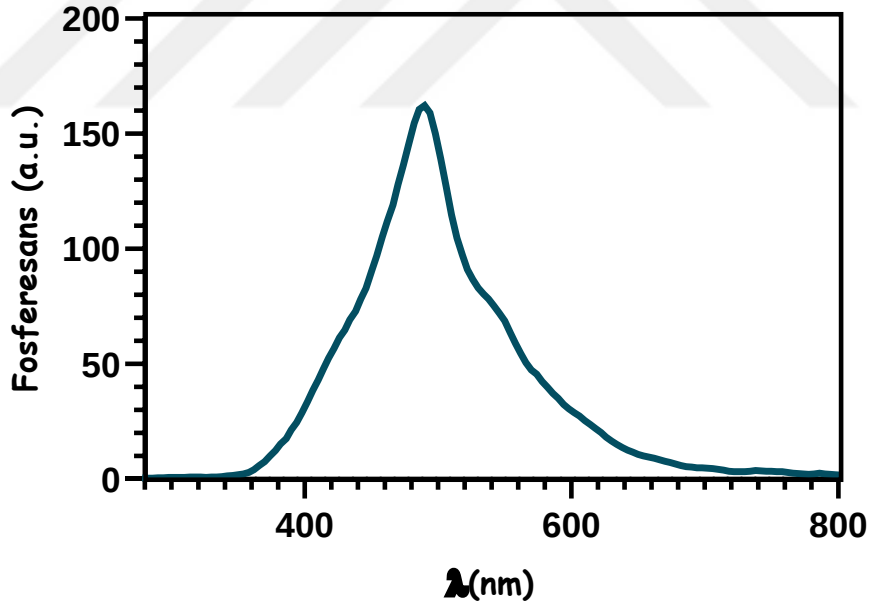
malzemenin maksimum soğurma dalga boyu 700 nm ve emisyon spektrumuna (Şekil 4.31.) bakıldığında ise nötral koşullarda emisyon vermediği görülürken asidik ortamda maksimum emisyon dalga boyunun 740 nm olduğu görülmektedir. **AzaBODIPY@CDs**'in soğurma ve emisyonu spektrumu **23** ile benzer sonuçlar vermesi yapıda fotoduyarlaştırıcının **23** varlığını doğrulamaktadır. Ayrıca fosforesans spektrumu (Şekil 4.32.) incelenğinde **AzaBODIPY@CDs**'nin karbon noktalara özgü fosforesan sinyali yapıyı doğrular niteliktedir.



Şekil 4.30. **AzaBODIPY@CDs** (5 mg/mL) soğurma spektrumu, (PBS, $\lambda_{\text{max}} = 700$ nm).



Şekil 4.31. AzaBODIPY@CDs (5 mg/mL) pH 7.4 (yeşil) ve pH 1 (turuncu) emisyon spektrumları (0,01 M PBS, $\lambda_{exc}=680$ nm).

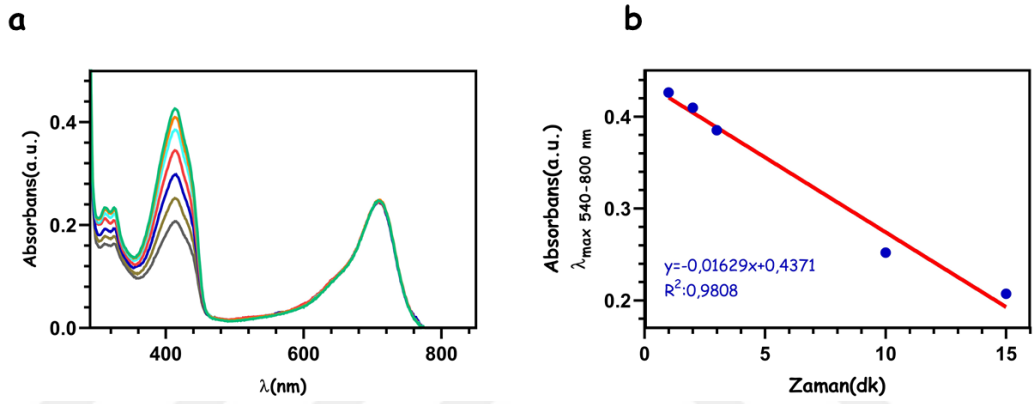


Şekil 4.32. AzaBODIPY@CDs (5 mg/ml) fosforesans spektrumu (0.01 M PBS, $\lambda_{exc}=250$ nm)

4.5 Hedef Yapı ile FDT Testleri

1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF), 1O_2 üretim kapasitelerini test etmek için literatürde en sık kullanılan 1O_2 tuzak moleküllerinden biridir. Hedef malzeme

AzaBODIPY@CDs 'in FDT etkinliğini belirlemek için PBS çözeltisi (2.5 µg/mL, pH 7.4, %1 CrEL) hazırlandı ve üzerine karanlık ortamda DPBF (3.1×10^{-5} M) eklenmiştir. DPBF çözeltisinin 540-800 nm'de farklı zaman aralıklarında ışınlanması ile, DPBF'in absorpsiyon şiddeti ($\lambda_{\max} = 417$ nm) kademeli olarak azalmıştır (Şekil 4.33.). Elde edilen bulgular neticesinde DPBF bileşiğine ait soğurma şiddetinin ($\lambda_{\max} = 417$ nm) azaldığı görülmüştür. Bu sonuç **AzaBODIPY@CDs** 'in doğrudan su, PBS vb. fizyolojik ortamlarda çözünebildiğini göstermektedir, zira karbon nokta yapısı olmaksızın AzaBODIPY 23 suda iyi çözünmediği belirtilmelidir. Bu veriler ışığında **AzaBODIPY@CDs** 'nin etkin bir FDT ajanı olabileceği öngörülmektedir.

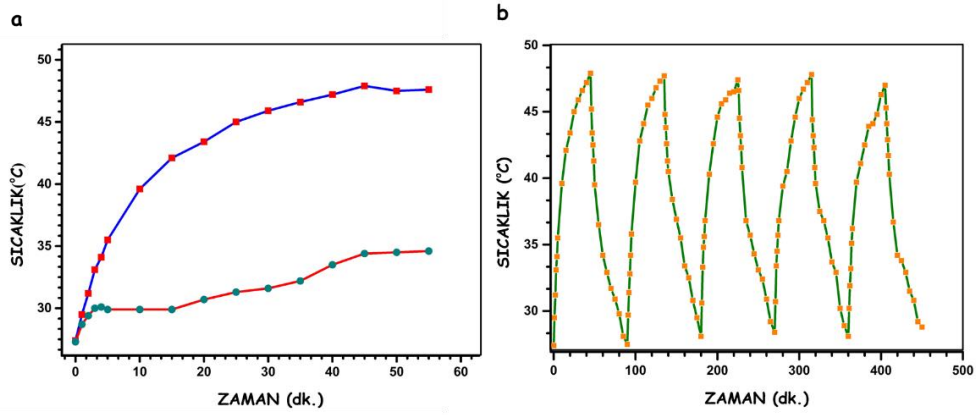


Şekil 4.33. a) DPBF ile ışınlanması sonucunda (3.1×10^{-5} M), **AzaBODIPY@CDs** 'nin (5 mg/mL, pH 7.4, PBS) soğurma ($\lambda_{\max} = 417$ nm) şiddetinin kademeli olarak azalma grafiği (640-800 nm). **b)** DPBF soğurmasının azalma grafiği.

4.6 Hedef Yapının FTT Testleri

AzaBODIPY@CDs 'in fototermaI terapi (FTT) etkinliğinin belirlenmesi için 808 nm (1.5 W/cm^2) lazer ile uyarılarak termal kamera ile sıcaklık artışı izlenmiştir. Hedef malzeme **AzaBODIPY@CDs**, sulu çözeltisi (30 mg/ml) fototermaI etkinlikleri termal kamera yardımıyla kaydedilmiştir. **AzaBODIPY@CDs** 808 nm'de (1.5 W/cm^2) ışınlaması ile ortam sıcaklığının $47.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 'ye kadar yükseldiği gözlemlenmiştir (Şekil 4.34.). Ayrıca **AzaBODIPY@CDs** 'nin döngüsel olarak fotokararlılık testi yapılmış olup oldukça kararlı bir yapıya sahip olduğu görülmektedir (Şekil 4.34b.). Bu veriler

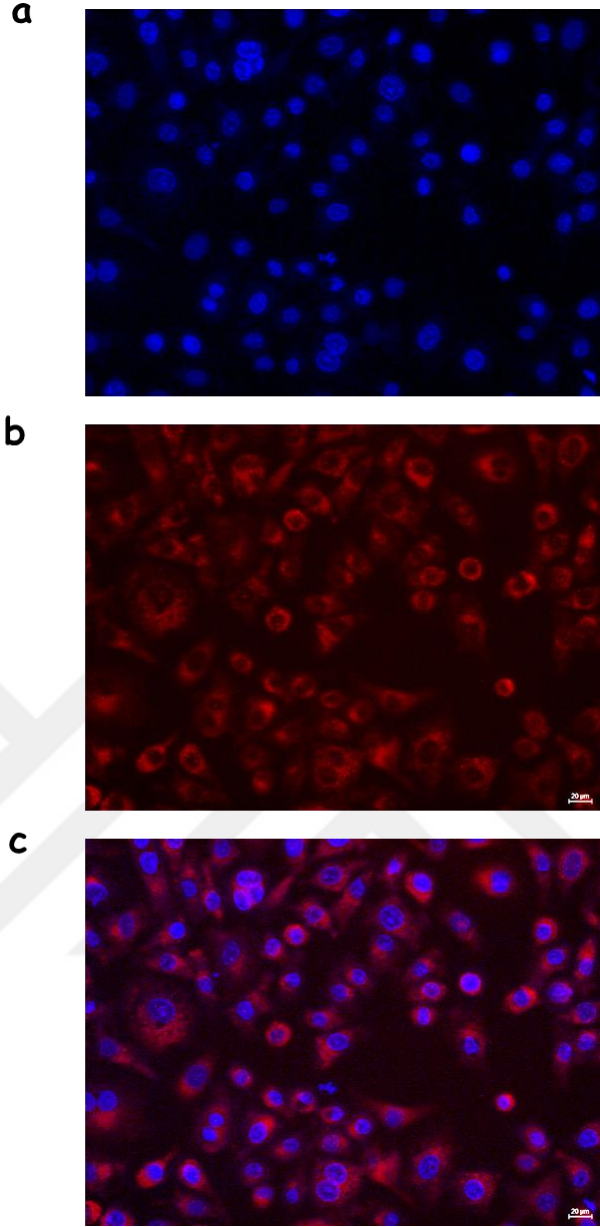
AzaBODIPY@CDs'nin de etkin bir FTT ajanı olabileceğine işaret etmektedir.



Şekil 4.34. **AzaBODIPY@CDs** 'nin a) (30 mg/ml, pH 7.4, PBS) ve kontrolün (pH 7.4, PBS) 808 nm (1.5 W/cm^2) lazer altında zamana bağlı sıcaklık değişimi. b) **AzaBODIPY@CDs** (30 mg/ml, pH 7.4, PBS) 808 nm (1.5 W/cm^2) lazer altında zamana bağlı fototermal döngüsel kararlılık testi.

4.7 *In Vitro* Çalışmalar

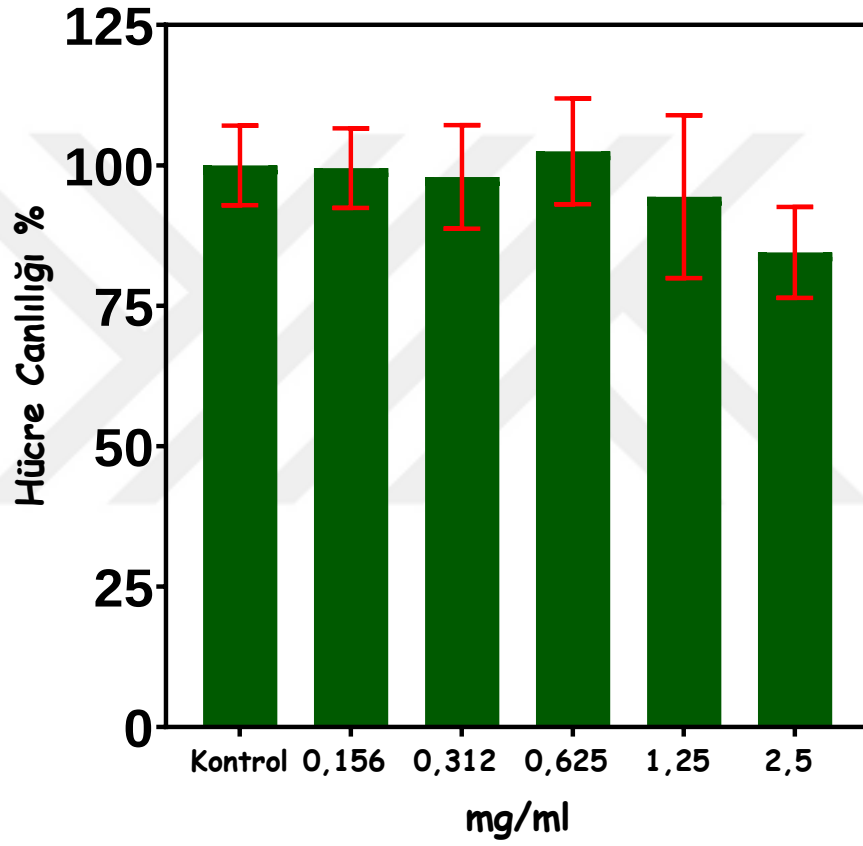
AzaBODIPY@CDs 'nin çok düşük sitotoksositeye sahip olduğundan, biyo-görüntüleme probu olarak kullanılabilir. 24 saat boyunca Hep-2 (insan epidermoid larinks karsinom) kanser hücre hattında inkübasyondan sonra, **AzaBODIPY@CDs** Hep-2 hücreleri tarafından alındı ve hücreler, floresans mikroskop altında canlı hücrelerin görüntüsü alındı (Şekil 4.35.).



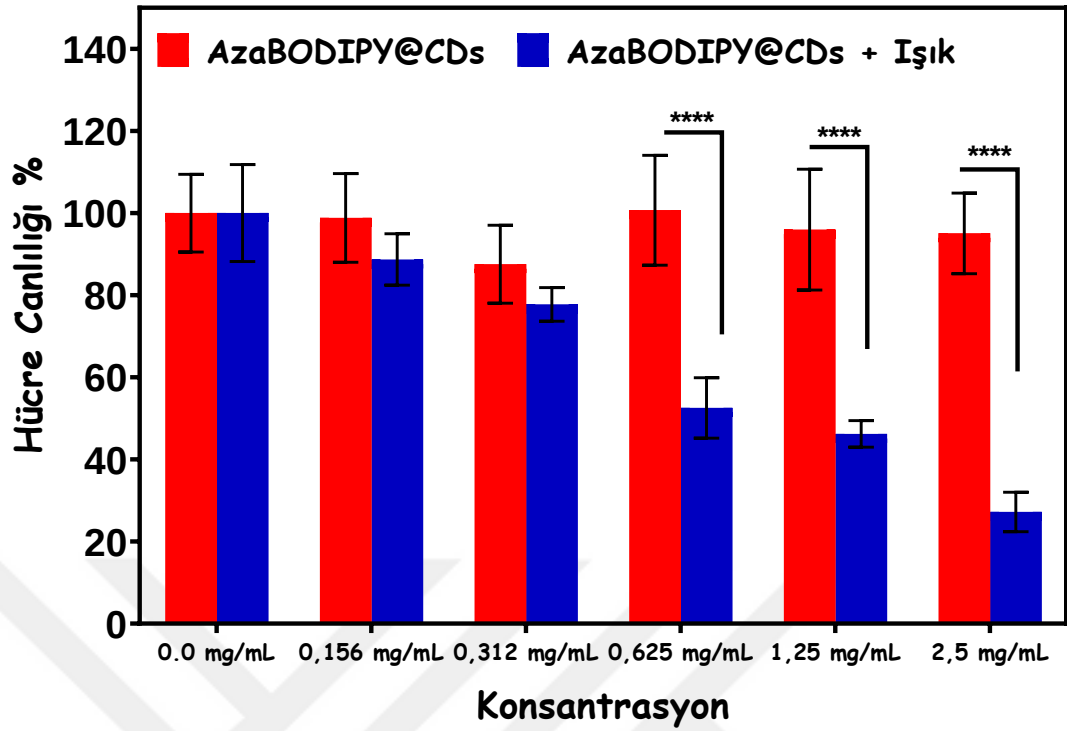
Şekil 4.35. HEp-2 kanser hücre hattında AzaBODIPY@CDs 0.5mg/mL NIR Floresan kırmızı kanalda floresans görüntülemesi. **a)** DAPI ile boyanmış hücre çekirdekleri; **b)** AzaBODIPY@CDs inkübasyonundan sonra Hep-2 hücrelerinin floresan görüntüleri. **c)** DAPI ve AzaBODIPY@CDs floresans görüntülerinin birleştirilmesi.

AzaBODIPY@CDs'nin L929 sağlıklı hücre hattında toksisitesi deneyleri incelenmiş ve biyoyumlu olduğu gösterilmiştir (Şekil 4.36.). Ayrıca **AzaBODIPY@CDs** 'nin sitotoksitesini ve FDT etkinliğini değerlendirmek için 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid (MTT) yöntemi kullanılmıştır. 24 saat boyunca Hep-2 kanser hücreleriyle inkübasyondan sonra MTT sonuçları (Şekil 4.37.) gösterilmiştir. **AzaBODIPY@CDs** 'nin yüksek konstrasyonlarda (2.5mg/ml) bile çok düşük

sitotoksosite sergilediğini gösterdi. Bununla birlikte **AzaBODIPY@CDs** 'nin fototoksitesini belirlemek için **AzaBODIPY@CDs** ile inkübe edilen hücreler 2 saat boyunca kırmızı ışık (600-800 nm, ışık şiddeti: 10000 lümen) ile muamele edilmiştir. Kontrol deneyleri ile paralel olarak yürütülen MTT test sonuçlarına göre 2.5 mg/ml derişimde **AzaBODIPY@CDs** kullanıldığında tümör hücrelerinin %73 oranında yok edildiği görölmektedir. Bu veriler **AzaBODIPY@CDs**'nin etkin bir FDT ajanı olduğunu göstermektedir.

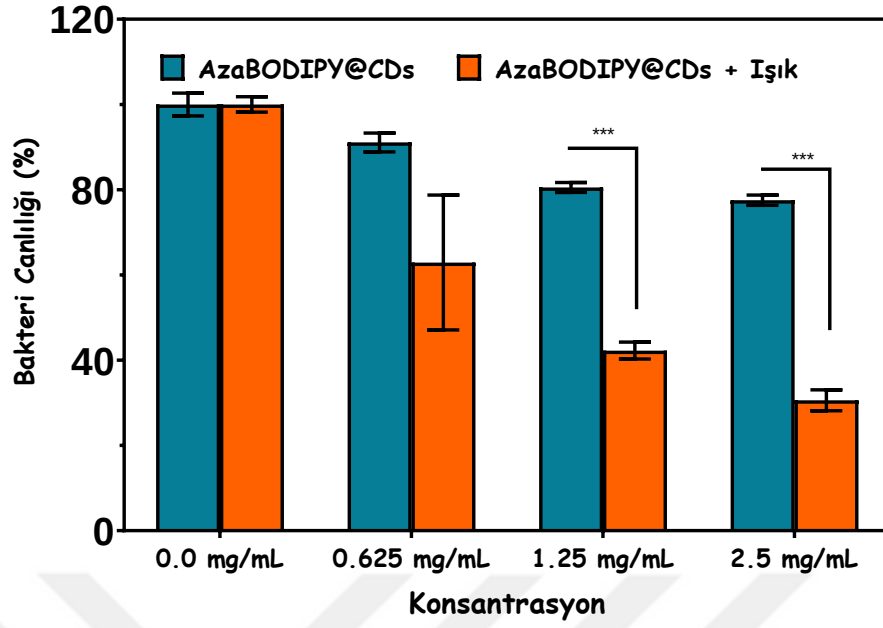


Şekil 4.36. L929 sağlıklı hücre hattında **AzaBODIPY@CDs** sitotoksosite testi.

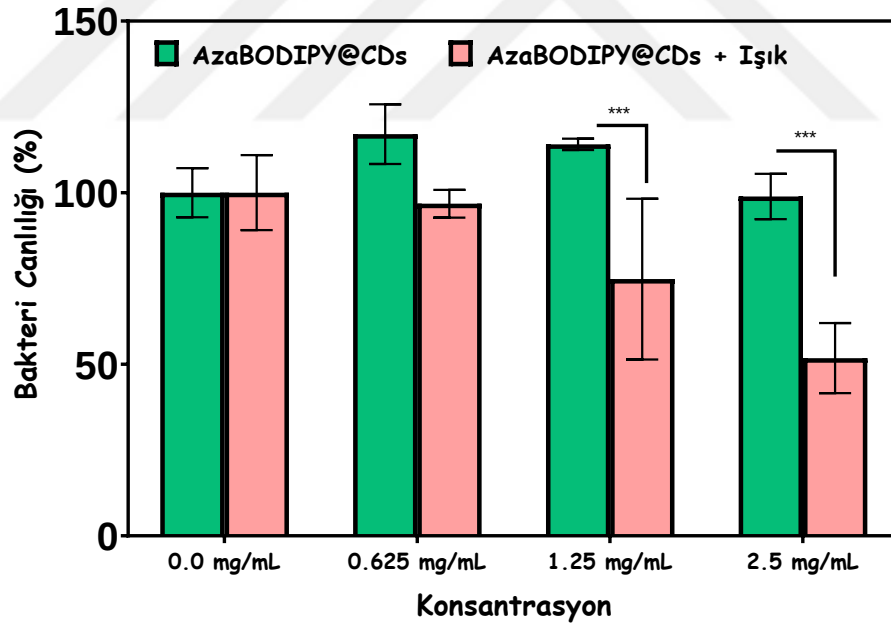


Şekil 4.37. AzaBODIPY@CDs'nin HEP-2 kanser hattında *in vitro* Fotodinamik terapi aktivitesi. ($p < 0,05$)

MRSA (Gram (+)) ve *E.Coli* (Gram (-)) bakterileri üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite testlerinde farklı derişimlerde AzaBODIPY@CDs ile muamele edilen bakteriler 4 saat boyunca beyaz ışıkla (400-800 nm, ışık şiddeti: 10000 lümen) ışınlanmıştır. Kontrol amaçlı aynı konsantrasyondaki maddeler ışınlanmadan (karanlık kontroller) da antimikrobiyal etkileri incelenmiş ancak karanlık ortamda AzaBODIPY@CDs'nin önemli oranda bir tesirinin olmadığı gözlenmiştir. Öte yandan elde edilen sonuçlar her iki bakteri türünde de (Gram (+) ve Gram (-)) AzaBODIPY@CDs'nin ışıkla etkileşmesi durumunda foto antibiyotik olarak mikroorganizmalara tesir ettiğini ve mikroorganizmaları büyük oranda eradike ettiğini göstermektedir (Şekil 4.38 ve 4.39.).



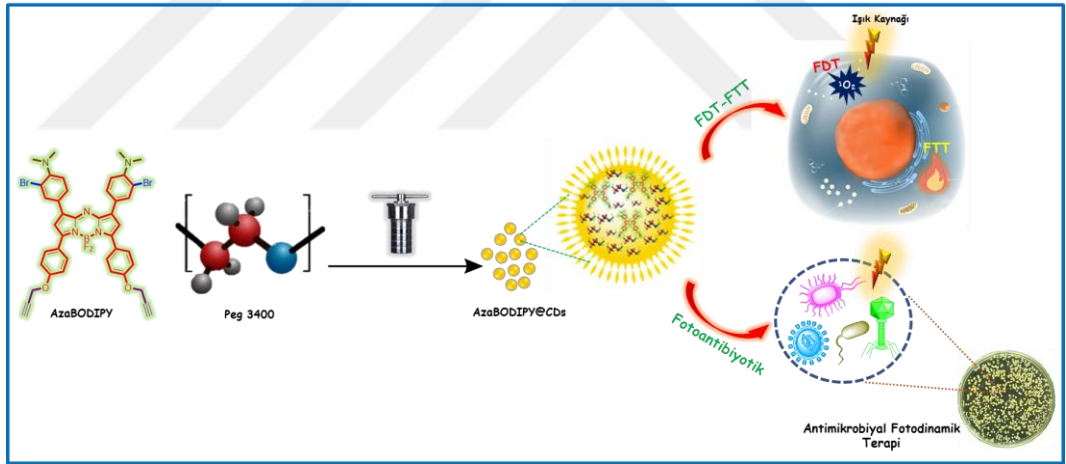
Şekil 4.38. AzaBODIPY@CDs'nin MRSA bakteri hattında antibakteriyel aktiviteleri. ($p < 0,05$)



Şekil 4.39. AzaBODIPY@CDs'nin *E. coli* bakteri hattında antibakteriyel aktiviteleri. ($p < 0,05$)

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Fototerapi (fotodinamik terapi ve fototermal terapi) tümör tedavisi için umut verici bir stratejidir. Fotodinamik tedavinin klinikte kullanılan birçok ajanı mevcuttur. Bu ajanların avantajları olduğu kadar dezavantajları da bulunmaktadır. Bu sebeple yeni ve etkin fotoduyarlastırıcılara ihtiyaç vardır. Yapılan araştırmalarda ışık geçirgenliğinin yüksek olduğu uzak kırmızı ve/ya yakın kızıl ötesi (NIR) bölgede soğurma yapabilen siyanin, ftalosiyanin, BODIPY türevleri ve AzaBODIPY gibi boyalar ön plana çıkmaktadır. Ancak ftalosiyanin 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 dezavantajlarının bulunmaktadır. O nedenle yakın kızılötesi bölgede soğurma/emisyon, yüksek reaktif oksijen türleri üretimi ve fototermal dönüşüm verimliliği gibi benzersiz özellikleri nedeniyle aza-bor-dipirrometen (aza-BODIPY) türevlerinin potansiyeli yüksektir.

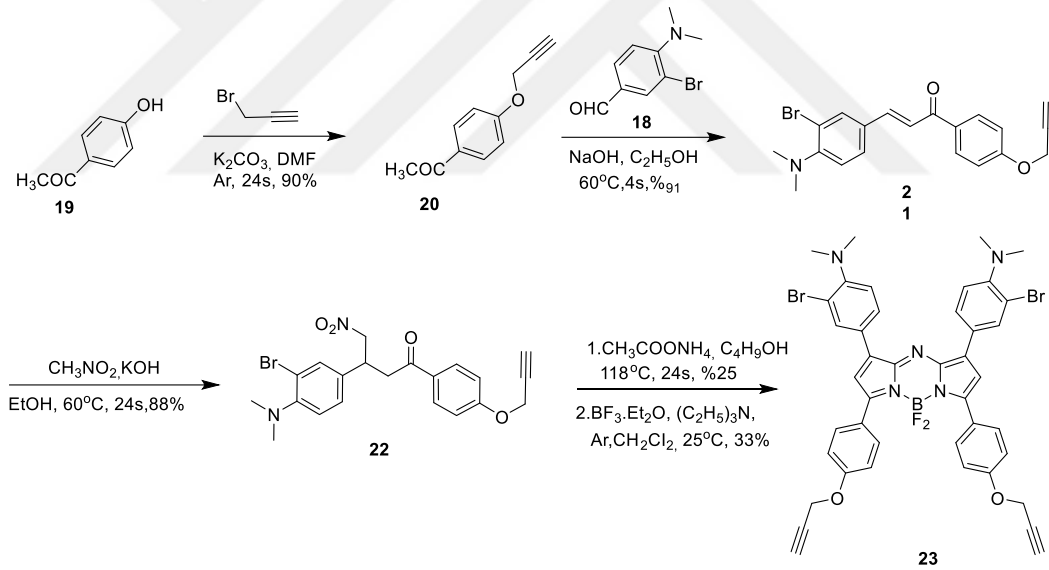


Şekil 5.1. pH ile anahtarlanabilen AzaBODIPY@CDs'nin FDT-FTT ajanı ve fotoantibiyotik olarak sırasıyla kanser hücrelerini ve mikroorganizmalarını eradike etmesi.

Bu tez çalışmasında pH ile anahtarlanabilen hem hücre görüntülemeye hem de teranostik amaçlı kullanılabilecek yeni pH duyarlı bir nanoteranostik malzeme **AzaBODIPY@CDs** sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.1.). Fo

toduyarlastırıcı olarak AzaBODIPY boyası kullanılmıştır. İlk olarak **AzaBODIPY 23** altı kademelik sentez basamağı üzerinden elde edilmiştir. (Şekil 5.2.). $\text{NH}_4\text{CH}_4\text{CO}_2$ varlığında NBS kullanılarak 4-(N,N-dimetil) aminobenzaldehitin brominasyonu

üzerinden bileşik **18** elde edilmiştir. K_2CO_3 ve 4'-hidroksiasetofenon **19** 'un uygun koşullarda reaksiyonu sonucunda **20** sentezlenmiştir. **20** ve **18** numaralı bileşiklerin kondenzasyonu sonucunda bileşik **21** elde edilmiştir. Nitrometanin katılma reaksiyonu ile bileşik **22** sentezlenmiştir. Bileşik **23** iki aşamada sentezlenmiştir: İlki nitrolanmış ürün **22** $NH_4CH_4CO_2$ kullanılarak, aza-dipirometenligantları sentezlenmiştir. İkinci basamakta ise Azadipirometen bileşiği diizopropiletilamin kullanılarak inert ortamda ve bor triflorür eteratın (BF_3OEt_2) çözücü ortamındaki reaksiyonundan elde edilmiştir. Sentezlenen **23** çeşitli spektrometrik yöntemlerle karakterize edilmiştir (kütle spektrometresi, 1H NMR, ^{13}C NMR, ^{11}B NMR, ^{19}F NMR). **23**'in fotofiziksel özellikleri ise soğurma ve emisyon spektrumları ile aydınlatılmıştır. Sonrasında **23**, PEG3400 varlığında hidrotermal yöntem kullanılarak **AzaBODIPY@CDs** elde edilmiştir. **AzaBODIPY@CDs**'nin morfolojik yapı ve özelliklerini aydınlatmak için, TEM, XPS ve boyut analizi kullanılmıştır. Son olarak, *in vitro* FDT, FTT testleri ve antimikrobiyal etkisi incelenmiştir.



Şekil 5.2. AzaBODIPY 23'ün genel sentez şeması.

Hedef malzeme **AzaBODIPY@CDs** soğurma ve emisyon ölçümleri incelenmiştir. **AzaBODIPY@CDs**'nin soğurma ölçümleri sonucunda fototerapötik pencere 650-800 nm aralığında yer aldığı görülmektedir. Bu özellik etkin bir FDT ajanı olabileceğini göstermektedir. Hedef malzemenin pH duyarlılık çalışmaları emisyon ölçümleri ile test edilmiştir. PBS'de çözölmüş **AzaBODIPY@CDs** 'nin nötr (pH 7.4) ortamda şiddetli bir emisyon vermezken ortamda asit (1M HCl) varlığında şiddetli bir

emisyona verdiği gör lmektedir. Bu sonuç doğrultusunda **AzaBODIPY@CDs** 'nin floresansının asitle aktif hale getirebildiği gör lmektedir. pH ile anahtarlanma kabiliyeti teranostik açıdan son derece kıymetlidir. Bu  zellik **AzaBODIPY@CDs** 'nin kanserli dokularda otomatik olarak anahtarlanmasını dolayısıyla kanserli hücrelerin seçici bir şekilde teşhisini/görüntülenmesini sağlayabilecektir.

Hedef malzemenin karbon nokta yapısının varlığının aydınlatılması için TEM ve boyut analizi alınmıştır. Yapılan analizler sonucunda **AzaBODIPY@CDs**'nin ortalama parçacık boyutunun **35-40 nm** olduğu gör lmektedir ve bu da yapının tam anlamıyla bir nano malzeme olduğunu göstermektedir. **AzaBODIPY@CDs** nano boyuta sahip olduğundan kanserli hücreleri EPR etkisi ile pasif hedefleme yapabileceğini göstermektedir.

FDT testleri hedef bileşik **AzaBODIPY@CDs** *in vitro* olarak singlet oksijen üretimi üzerinden takip edilmiştir. PBS'de  z lm   **AzaBODIPY@CDs** (2,5mg/ml)  zerine $3,1 \times 10^{-5}$ M DPBF ilave edilmiştir. Daha sonra hazırlanan bu çözelti ışığa maruz bırakılmış ve soğurma spektrumları alınmıştır. Hedef bileşiğin singlet oksijen ürettiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda **AzaBODIPY@CDs** etkin bir FDT ajanı olabileceği d    nmektedir.

FTT testleri için PBS'de  z lm   **AzaBODIPY@CDs** (30 mg/ml) 808 nm (1.5 W/cm²) dalga boyunda lazer ile uyarıp termal kamera yardımı ile 30 dakika boyunca sıcaklık artı ı izlenmiştir. Ortam sıcaklığı 25  C' den 50.4  C' ye çıkmıştır. Bu sonuç doğrultusunda **AzaBODIPY@CDs** 'nin etkin bir FTT ajanı olabileceği g r lmektedir.

In vitro kanser hücre hattında (Hep-2) yapılan çalışmalar sonucunda farklı konstrasyonlarda **AzaBODIPY@CDs** 'nin kanser hücreleri üzerinde dışardan bir ışık kaynağı ile uyarılmadan pasif durumda olduğu ve toksik etki göstermediği ancak bir ışık ile uyarıldığında kanser hücreleri üzerinde öldürücü etkiye sahip olduğunu gösteren bulgular elde edilmiştir.

L929 fibroblast hücreleri ile farklı konsantrasyonlarda **AzaBODIPY@CDs** inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonucunda **AzaBODIPY@CDs**' nin sitotoksik etki göstermediğini ve biyouyumlu olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir.

Karbon Noktalar, ROT üretimi ile hücre yapısının ve DNA'nın parçalanması sağlayarak bakteriyel büyümeyi inhibe edebilir veya bakterileri öldürebilirler. **AzaBODIPY@CDs**' nin antimikrobiyal özellikleri incelendiğinde MRSA ve *E.coli* bakterileri üzerinde karanlık ortamda öldürücü bir etkisi olmadığı ancak dışardan bir ışık ile uyarıldığında yüksek oranda fototoksik etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar **AzaBODIPY@CDs**' nin etkin bir AFDT ajanı olabileceğini göstermektedir. Antibiyotiklere alternatif olarak, **AzaBODIPY@CDs** gibi antimikrobiyal nanomalzemeler avantajlı özellikleri ve mikroplara karşı benzersiz etki mekanizmaları nedeniyle önem taşımaktadır.

AzaBODIPY@CDs' nin *in vitro* FDT, FTT ve antimikrobiyal özelliğinin incelenmesi ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda yaşamı tehdit eden kanser ve mikrobiyal hastalıkların giderilmesi için yeni bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır. pH ile anahtarlanabilmesi sayesinde kanserli hücrelerde aktifleşebilen, hem FDT hem de FTT amaçlı kullanılabilecek aynı zamanda antimikrobiyal terapilerde de etkinlik gösterebilen karbon nokta esaslı yeni bir malzeme (**AzaBODIPY@CDs**) geliştirilmiştir. Bu teze konu olan karbon noktalar, pH ile anahtarlanabilmekte, etkin bir şekilde FDT ve FTT yapabilmekte ayrıca fotoantibiyotik olarak kullanılabilmektedir. O nedenle hem kanserin hem de bakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Bu çalışmadan elde edilen veriler derlenerek SCI kapsamında yer alan etki faktörü yüksek uluslararası dergilerde yayınlanacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K.A., Foster, T.H., Girotti, A.W., Gollnick, S.O., Hahn, S.M., Hamblin, M.R., Juzeniene, A. ve Kessel, D., 2011. Photodynamic therapy of cancer: an update, *CA: a cancer journal for clinicians*, 61, 4, 250-281.
- 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.
- Almeida, A., Faustino, M.A.F. ve Neves, M.G., 2020. Antimicrobial photodynamic therapy in the control of COVID-19, *Antibiotics*, 9, 6, 320.
- Ashrafizadeh, M., Mohammadinejad, R., Kailasa, S.K., Ahmadi, Z., Afshar, E.G. ve Pardakhty, A., 2020. Carbon dots as versatile nanoarchitectures for the treatment of neurological disorders and their theranostic applications: A review, *Advances in colloid and interface science*, 278, 102123.
- Bai, Y., Zhao, J., Wang, S., Lin, T., Ye, F. ve Zhao, S., 2021. Carbon dots with absorption red-shifting for two-photon fluorescence imaging of tumor tissue pH and synergistic phototherapy, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13, 30, 35365-35375.
- Baker, S.N. ve Baker, G.A., 2010. Luminescent carbon nanodots: emergent nanolights, *Angewandte Chemie International Edition*, 49, 38, 6726-6744.
- Bloise, N., Minzioni, P., Imbriani, M. ve Visai, L., 2017. Can Nanotechnology Shine a New Light on Antimicrobial Photodynamic Therapies?, *Photomedicine: Advances in Clinical Practice*, 55.
- Bonnett, R., 2000. Chemical aspects of photodynamic therapy, CRC Press.
- Boyle, P. ve Levin, B., 2008. World cancer report 2008, IARC Press, International Agency for Research on Cancer.
- Breasted, J.H., 1930. The Edwin Smith Surgical Papyrus: published in facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary in two volumes.
- Calixto, G.M.F., Bernegossi, J., De Freitas, L.M., Fontana, C.R. ve Chorilli, M., 2016. Nanotechnology-based drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer: a review, *Molecules*, 21, 3, 342.
- Castano, A.P., Demidova, T.N. ve Hamblin, M.R., 2004. Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 1, 4, 279-293.
- 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, Q., Liu, X., Zeng, J., Cheng, Z. ve Liu, Z., 2016. Albumin-NIR dye self-assembled nanoparticles for photoacoustic pH imaging and pH-responsive photothermal therapy effective for large tumors, *Biomaterials*, 98, 23-30.

- Chen, Y., Li, L., Chen, W., Chen, H. ve Yin, J., 2019. Near-infrared small molecular fluorescent dyes for photothermal therapy, *Chinese Chemical Letters*, 30, 7, 1353-1360.
- Chizenga, E.P. ve Abrahamse, H., 2020. Nanotechnology in modern photodynamic therapy of cancer: A review of cellular resistance patterns affecting the therapeutic response, *Pharmaceutics*, 12, 7, 632.
- Cho, K., Wang, X., Nie, S. ve Shin, D.M., 2008. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer, *Clinical cancer research*, 14, 5, 1310-1316.
- Dąbrowski, J.M. ve Arnaut, L.G., 2015. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 14, 10, 1765-1780.
- Damaghi, M., Wojtkowiak, J.W. ve Gillies, R.J., 2013. pH sensing and regulation in cancer, *Frontiers in physiology*, 4, 370.
- Daniell, M. ve Hill, J., 1991. A history of photodynamic therapy, *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 61, 5, 340-348.
- Davies, J., 1994. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes, *Science*, 264, 5157, 375-382.
- Diekema, D.J. ve Jones, R.N., 2000. Oxazolidinones, *Drugs*, 59, 1, 7-16.
- Ding, H. ve Wu, F., 2012. Image guided biodistribution and pharmacokinetic studies of theranostics, *Theranostics*, 2, 11, 1040.
- Dolmans, D.E., Fukumura, D. ve Jain, R.K., 2003. Photodynamic therapy for cancer, *Nature reviews cancer*, 3, 5, 380-387.
- Dougherty, T.J., Gomer, C.J., Henderson, B.W., Jori, G., Kessel, D., Korbélik, M., Moan, J. ve Peng, Q., 1998. Photodynamic therapy, *JNCI: Journal of the national cancer institute*, 90, 12, 889-905.
- Ebaston, T., Nakonechny, F., Talalai, E., Gellerman, G. ve Patsenker, L., 2021. Iodinated xanthene-cyanine NIR dyes as potential photosensitizers for antimicrobial photodynamic therapy, *Dyes and Pigments*, 184, 108854.
- Ehgartner, J., Strobl, M., Bolivar, J.M., Rabl, D., Rothbauer, M., Ertl, P., Borisov, S.M. ve Mayr, T., 2016. Simultaneous determination of oxygen and pH inside microfluidic devices using core-shell nanosensors, *Analytical chemistry*, 88, 19, 9796-9804.
- Feng, X., Wu, J., Ai, M., Pisula, W., Zhi, L., Rabe, J.P. ve Müllen, K., 2007. Triangle-shaped polycyclic aromatic hydrocarbons, *Angewandte Chemie*, 119, 17, 3093-3096.
- Fernandes, N., Rodrigues, C.F., Moreira, A.F. ve Correia, I.J., 2020. Overview of the application of inorganic nanomaterials in cancer photothermal therapy, *Biomaterials science*, 8, 11, 2990-3020.
- Godal, A., Nilsen, N.O., Klaveness, J., Brandén, 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.

- Gorman, A., Killoran, J., O'Shea, C., Kenna, T., Gallagher, W.M. ve O'Shea, D.F., 2004. In vitro demonstration of the heavy-atom effect for photodynamic therapy, *Journal of the American Chemical Society*, 126, 34, 10619-10631.
- Hamblin, M.R. ve Hasan, T., 2004. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease?, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 3, 5, 436-450.
- Hausmann, W., 1913. Über die sensibilisierende Wirkung des Hämatoporphyrins.
- Heath, J.R. ve Davis, M.E., 2008. Nanotechnology and cancer, *Annu. Rev. Med.*, 59, 251-265.
- Houle, J.M. ve Strong, A., 2002. Clinical pharmacokinetics of verteporfin, *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42, 5, 547-557.
- Hua, J., Wu, P., Gan, L., Zhang, Z., He, J., Zhong, L., Zhao, Y. ve Huang, Y., 2021. Current Strategies for Tumor Photodynamic Therapy Combined With Immunotherapy, *Frontiers in Oncology*, 11.
- Huang, X., Jain, P.K., El-Sayed, I.H. ve El-Sayed, M.A., 2008. Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles, *Lasers in medical science*, 23, 3, 217-228.
- Iannazzo, D., Pistone, A., Salamò, M., Galvagno, S., Romeo, R., Giofrè, S.V., Branca, C., Visalli, G. ve Di Pietro, A., 2017. Graphene quantum dots for cancer targeted drug delivery, *International journal of pharmaceutics*, 518, 1-2, 185-192.
- Izumi, H., Torigoe, T., Ishiguchi, H., Uramoto, H., Yoshida, Y., Tanabe, M., Ise, T., Murakami, T., Yoshida, T. ve Nomoto, M., 2003. Cellular pH regulators: potentially promising molecular targets for cancer chemotherapy, *Cancer treatment reviews*, 29, 6, 541-549.
- Jesionek, A. ve Von Tappeiner, H., 1905. Zur behandlung der hautcarcinome mit fluorescierenden stoffen, *Dtsch Arch Klin Med*, 85, 223-239.
- Jiang, X.-D., Zhao, J., Li, Q., Sun, C.-L., Guan, J., Sun, G.-T. ve Xiao, L.-J., 2016. Synthesis of NIR fluorescent thienyl-containing aza-BODIPY and its application for detection of Hg²⁺: Electron transfer by bonding with Hg²⁺, *Dyes and Pigments*, 125, 136-141.
- Jiang, X., Zhang, T., Sun, C., Meng, Y. ve Xiao, L., 2019. Synthesis of aza-BODIPY dyes bearing the naphthyl groups at 1, 7-positions and application for singlet oxygen generation, *Chinese Chemical Letters*, 30, 5, 1055-1058.
- Killoran, J., Allen, L., Gallagher, J.F., Gallagher, W.M. ve Donal, F., 2002. Synthesis of BF₂ chelates of tetraarylazadipyrrromethenes and evidence for their photodynamic therapeutic behaviour, *Chemical communications*, 17, 1862-1863.
- Kim, J., Jo, Y.-u. ve Na, K., 2020. Photodynamic therapy with smart nanomedicine, *Archives of pharmacal research*, 43, 1, 22-31.
- Kim, M.M. ve Darafsheh, A., 2020. Light sources and dosimetry techniques for photodynamic therapy, *Photochemistry and photobiology*, 96, 2, 280-294.

- Koutsogiannis, P., Thomou, E., Stamatis, H., Gournis, D. ve Rudolf, P., 2020. Advances in fluorescent carbon dots for biomedical applications, *Advances in Physics: X*, 5, 1, 1758592.
- Li, Y.J., Harroun, S.G., Su, Y.C., Huang, C.F., Unnikrishnan, B., Lin, H.J., Lin, C.H. ve Huang, C.C., 2016. Synthesis of self-assembled spermidine-carbon quantum dots effective against multidrug-resistant bacteria, *Advanced healthcare materials*, 5, 19, 2545-2554.
- Ling, L.L., Schneider, T., Peoples, A.J., Spoering, A.L., Engels, I., Conlon, B.P., Mueller, A., Schäberle, T.F., Hughes, D.E. ve Epstein, S., 2015. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance, *Nature*, 517, 7535, 455-459.
- Lipson, R.L., Baldes, E.J. ve Olsen, A.M., 1961. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection, *Journal of the National Cancer Institute*, 26, 1, 1-11.
- Logozzi, M., Mizzoni, D., Capasso, C., Del Prete, S., Di Raimo, R., Falchi, M., Angelini, D.F., Sciarra, A., Maggi, M. ve Supuran, C.T., 2020. Plasmatic exosomes from prostate cancer patients show increased carbonic anhydrase IX expression and activity and low pH, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 35, 1, 280-288.
- Lv, Z., He, S., Wang, Y. ve Zhu, X., 2021. Noble Metal Nanomaterials for NIR-Triggered Photothermal Therapy in Cancer, *Advanced Healthcare Materials*, 10, 6, 2001806.
- Mahmoudi, H., Bahador, A., Pourhajibagher, M. ve Alikhani, M.Y., 2018. Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control bacterial infections, *Journal of lasers in medical sciences*, 9, 3, 154.
- Mandal, S., Prasad, S.R., Mandal, D. ve Das, P., 2019. Bovine serum albumin amplified reactive oxygen species generation from anthraruflin-derived carbon dot and concomitant nanoassembly for combination antibiotic–photodynamic therapy application, *ACS applied materials & interfaces*, 11, 36, 33273-33284.
- Mang, T., Mikulski, L. ve Hall, R., 2010. Photodynamic inactivation of normal and antifungal resistant *Candida* species, *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 7, 2, 98-105.
- Meyer-Betz, F., 1913. Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blut-und Gallenfarbstoffs, *Dtsch. Arch. Klin. Med*, 112, 476-450, 0366-8576.
- Mitra, S. ve Foster, T.H., 2005. Photophysical Parameters, Photosensitizer Retention and Tissue Optical Properties Completely Account for the Higher Photodynamic Efficacy of meso-Tetra-Hydroxyphenyl-Chlorin vs Photofrin[®], *Photochemistry and photobiology*, 81, 4, 849-859.
- Nayak, C.S., 2005. Photodynamic therapy in dermatology, *Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology*, 71, 3.
- O'Connor, A.E., Gallagher, W.M. ve Byrne, A.T., 2009. Porphyrin and nonporphyrin photosensitizers in oncology: preclinical and clinical advances in photodynamic therapy, *Photochemistry and photobiology*, 85, 5, 1053-1074.

- Pan, D., Zhang, J., Li, Z. ve Wu, M., 2010. Hydrothermal route for cutting graphene sheets into blue-luminescent graphene quantum dots, *Advanced materials*, 22, 6, 734-738.
- Pandey, R.K., 2012. Recent advances in photodynamic therapy, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*.
- Patrice, T., 2003. Photodynamic therapy, Royal Society of Chemistry.
- Pineiro, M., AM, d.A., Gonsalves, R., Pereira, M.M., Formosinho, S.J. ve Arnaut, L.G., 2002. New halogenated phenylbacteriochlorins and their efficiency in singlet-oxygen sensitization, *The Journal of Physical Chemistry A*, 106, 15, 3787-3795.
- Piskorz, J., Porolnik, W., Kucinska, M., Dlugaszewska, J., Murias, M. ve Mielcarek, J., 2021. BODIPY-Based Photosensitizers as Potential Anticancer and Antibacterial Agents: Role of the Positive Charge and the Heavy Atom Effect, *ChemMedChem*, 16, 2, 399-411.
- Privat, M., Bellaye, P.-S., Lescure, R., Massot, A., Baffroy, O., Moreau, M., Racœur, C., Marcion, G., Denat, F. ve Bettaieb, A., 2021. Development of an Easily Bioconjugatable Water-Soluble Single-Photon Emission-Computed Tomography/Optical Imaging Bimodal Imaging Probe Based on the aza-BODIPY Fluorophore, *Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 15, 11063-11073.
- Raab, O., 1900. Über die wirkung fluorescirender stoffe auf infusorien, *Z. biol.*, 39, 524-546.
- Renau, T.E., Hecker, S.J. ve Lee, V.J., 1998. Antimicrobial Potentiation Approaches: Targets and, *Annual reports in medicinal chemistry*, 121.
- 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.
- Ronn, A., Nouri, M., Lofgren, L., Steinberg, B., Westerborn, A., Windahl, T., Shikowitz, M. ve Abramson, A., 1996. Human tissue levels and plasma pharmacokinetics of temoporfin (Foscan®, mTHPC), *Lasers in medical science*, 11, 4, 267-272.
- Rosa, L.P. ve da Silva, F.C., 2014. Antimicrobial photodynamic therapy: a new therapeutic option to combat infections, *Journal of Medical Microbiology & Diagnosis*, 3, 4, 1.
- Ryskova, L., Buchta, V. ve Slezak, R., 2010. Photodynamic antimicrobial therapy, *Central European journal of biology*, 5, 4, 400-406.
- Saravanan, A., Maruthapandi, M., Das, P., Ganguly, S., Margel, S., Luong, J.H. ve Gedanken, A., 2020. Applications of N-doped carbon dots as antimicrobial agents, antibiotic carriers, and selective fluorescent probes for nitro explosives, *ACS Applied Bio Materials*, 3, 11, 8023-8031.

- Sarbadhikary, P., George, B.P. ve Abrahamse, H., 2021. Recent Advances in Photosensitizers as Multifunctional Theranostic Agents for Imaging-Guided Photodynamic Therapy of Cancer, *Theranostics*, 11, 18, 9054.
- Schuitmaker, J., Baas, P., Van Leengoed, H., Van der Meulen, F., Star, W. ve van Zandwijk, N., 1996. Photodynamic therapy: a promising new modality for the treatment of cancer, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 34, 1, 3-12.
- Schutting, S., Jokic, T., Strobl, M., Borisov, S.M., de Beer, D. ve Klimant, I., 2015. NIR optical carbon dioxide sensors based on highly photostable dihydroxy-aza-BODIPY dyes, *Journal of Materials Chemistry C*, 3, 21, 5474-5483.
- Shao, A., Xie, Y., Zhu, S., Guo, Z., Zhu, S., Guo, J., Shi, P., James, T.D., Tian, H. ve Zhu, W.H., 2015. Far-red and near-IR AIE-active fluorescent organic nanoprobe with enhanced tumor-targeting efficacy: shape-specific effects, *Angewandte Chemie*, 127, 25, 7383-7388.
- Shen, Z., Song, J., Yung, B.C., Zhou, Z., Wu, A. ve Chen, X., 2018. Emerging strategies of cancer therapy based on ferroptosis, *Advanced Materials*, 30, 12, 1704007.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. ve Jemal, A., 2021. Cancer statistics, 2021, CA: a cancer journal for clinicians, 71, 1, 7-33.
- Song, X., Chen, Q. ve Liu, Z., 2015. Recent advances in the development of organic photothermal nano-agents, *Nano Research*, 8, 2, 340-354.
- Spagnul, C., Turner, L.C., Giuntini, F., Greenman, J. ve Boyle, R.W., 2017. Synthesis and bactericidal properties of porphyrins immobilized in a polyacrylamide support: influence of metal complexation on photoactivity, *Journal of Materials Chemistry B*, 5, 9, 1834-1845.
- Strobl, M., Mayr, T., Klimant, I. ve Borisov, S.M., 2017. Photostable upconverting and downconverting pH sensors based on combination of a colorimetric NIR indicator and stable inorganic phosphors as secondary emitters, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 245, 972-979.
- Su, Y., Lu, S., Gao, P., Zheng, M. ve Xie, Z., 2019. BODIPY@ carbon dot nanocomposites for enhanced photodynamic activity, *Materials Chemistry Frontiers*, 3, 9, 1747-1753.
- Tachapermporn, Y., Thavornpradit, S., Charoenpanich, A., Sirirak, J., Burgess, K. ve Wanichacheva, N., 2017. Near-infrared aza-BODIPY fluorescent probe for selective Cu²⁺ detection and its potential in living cell imaging, *Dalton Transactions*, 46, 46, 16251-16256.
- 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.

- Tao, H., Yang, K., Ma, Z., Wan, J., Zhang, Y., Kang, Z. ve Liu, Z., 2012. In vivo NIR fluorescence imaging, biodistribution, and toxicology of photoluminescent carbon dots produced from carbon nanotubes and graphite, *Small*, 8, 2, 281-290.
- 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.
- Wainwright, M., Byrne, M.N. ve Gattrell, M.A., 2006. Phenothiazinium-based photobactericidal materials, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 84, 3, 227-230.
- Wainwright, M., Maisch, T., Nonell, S., Plaetzer, K., Almeida, A., Tegos, G.P. ve Hamblin, M.R., 2017. Photoantimicrobials—are we afraid of the light?, *The Lancet Infectious Diseases*, 17, 2, e49-e55.
- Wang, J., Xu, M., Wang, D., Li, Z., Primo, F.L., Tedesco, A.C. ve Bi, H., 2019. Copper-doped carbon dots for optical bioimaging and photodynamic therapy, *Inorganic chemistry*, 58, 19, 13394-13402.
- Wu, D., Daly, H.C., Conroy, E., Li, B., Gallagher, W.M., Cahill, R.A. ve O'Shea, D.F., 2019. PEGylated BF₂-Azadipyromethene (NIR-AZA) fluorophores, for intraoperative imaging, *European journal of medicinal chemistry*, 161, 343-353.
- 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.
- Yan, X., Cui, X. ve Li, L.-s., 2010. Synthesis of large, stable colloidal graphene quantum dots with tunable size, *Journal of the American Chemical Society*, 132, 17, 5944-5945.
- Yano, S., Hirohara, S., Obata, M., Hagiya, Y., Ogura, S.-i., Ikeda, A., Kataoka, H., Tanaka, M. ve Joh, T., 2011. Current states and future views in photodynamic therapy, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 12, 1, 46-67.
- Yin, R. ve R Hamblin, M., 2015. Antimicrobial photosensitizers: drug discovery under the spotlight, *Current medicinal chemistry*, 22, 18, 2159-2185.
- Yu, Z., Zhou, J., Ji, X., Lin, G., Xu, S., Dong, X. ve Zhao, W., 2020. Discovery of a Monoiodo Aza-BODIPY Near-Infrared Photosensitizer: in vitro and in vivo Evaluation for Photodynamic Therapy, *Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 17, 9950-9964.
- Yuan, A., Wu, J., Tang, X., Zhao, L., Xu, F. ve Hu, Y., 2013. Application of near-infrared dyes for tumor imaging, photothermal, and photodynamic therapies, *Journal of pharmaceutical sciences*, 102, 1, 6-28.
- Yuan, Y., Hou, W., Sun, Z., Liu, J., Ma, N., Li, X., Yin, S., Qin, W. ve Wu, C., 2021. Measuring Cellular Uptake of Polymer Dots for Quantitative Imaging and Photodynamic Therapy, *Analytical Chemistry*, 93, 18, 7071-7078.
- Yue, L., Li, H., Sun, Q., Zhang, J., Luo, X., Wu, F. ve Zhu, X., 2020. Red-emissive ruthenium-containing carbon dots for bioimaging and photodynamic cancer therapy, *ACS Applied Nano Materials*, 3, 1, 869-876.

- Zhang, X.-X., Wang, Z., Yue, X., Ma, Y., Kieseewetter, D.O. ve Chen, X., 2013. pH-sensitive fluorescent dyes: are they really pH-sensitive in cells?, *Molecular pharmaceutics*, 10, 5, 1910-1917.
- 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.
- Zheng, L., Chi, Y., Dong, Y., Lin, J. ve Wang, B., 2009. Electrochemiluminescence of water-soluble carbon nanocrystals released electrochemically from graphite, *Journal of the American Chemical Society*, 131, 13, 4564-4565.
- Zheng, M., Li, Y., Liu, S., Wang, W., Xie, Z. ve Jing, X., 2016. One-pot to synthesize multifunctional carbon dots for near infrared fluorescence imaging and photothermal cancer therapy, *ACS applied materials & interfaces*, 8, 36, 23533-23541.
- Zhou, T., Yin, Y., Cai, W., Wang, H., Fan, L., He, G., Zhang, J., Jiang, M. ve Liu, J., 2021. A new antibacterial nano-system based on hematoporphyrin-carboxymethyl chitosan conjugate for enhanced photostability and photodynamic activity, *Carbohydrate Polymers*, 118242.
- Zhu, S., Zhang, J., Qiao, C., Tang, S., Li, Y., Yuan, W., Li, B., Tian, L., Liu, F. ve Hu, R., 2011. Strongly green-photoluminescent graphene quantum dots for bioimaging applications, *Chemical communications*, 47, 24, 6858-6860.

7. EKLER

EK A. Şekiller için alınan izinler

EK A.2 Şekil 2.1 için alınan izin.



Applications of N-Doped Carbon Dots as Antimicrobial Agents, Antibiotic Carriers, and Selective Fluorescent Probes for Nitro Explosives
Author: Arumugam Saravanan, Moorthy Maruthapandi, Poushali Das, et al
Publication: ACS Applied Bio Materials
Publisher: American Chemical Society
Date: Nov 1, 2020
Copyright © 2020, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records, and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

[BACK](#)[CLOSE WINDOW](#)

EK A.2 Şekil 2.5 için alınan izin.



Bovine Serum Albumin Amplified Reactive Oxygen Species Generation from Anthrurufin-Derived Carbon Dot and Concomitant Nanoassembly for Combination Antibiotic-Photodynamic Therapy Application
Author: Saptarshi Mandal, Surendra Rajit Prasad, Debabrata Mandal, et al
Publication: Applied Materials
Publisher: American Chemical Society
Date: Sep 1, 2019
Copyright © 2019, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records, and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

[BACK](#)[CLOSE WINDOW](#)

EK A.3 Şekil 2.19 için alınan izin.



One-Pot To Synthesize Multifunctional Carbon Dots for Near Infrared Fluorescence Imaging and Photothermal Cancer Therapy
Author: Min Zheng, Yang Li, Shi Liu, et al
Publication: Applied Materials
Publisher: American Chemical Society
Date: Sep 1, 2016
Copyright © 2016, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from {COMPLETE REFERENCE CITATION}. Copyright {YEAR} American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

[BACK](#)[CLOSE WINDOW](#)

EK A.4 Şekil 2.21 için alınan izin.



Copper-Doped Carbon Dots for Optical Bioimaging and Photodynamic Therapy
Author: Jingmin Wang, Mingsheng Xu, Dong Wang, et al
Publication: Inorganic Chemistry
Publisher: American Chemical Society
Date: Oct 1, 2019
Copyright © 2019, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from {COMPLETE REFERENCE CITATION}. Copyright {YEAR} American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

[BACK](#)[CLOSE WINDOW](#)

EK A.5 Şekil 2.22 için alınan izin.



Red-Emissive Ruthenium-Containing Carbon Dots for Bioimaging and Photodynamic Cancer Therapy
Author: Liangliang Yue, Haolan Li, Qi Sun, et al
Publication: ACS Applied Nano Materials
Publisher: American Chemical Society
Date: Jan 1, 2020
Copyright © 2020, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from {COMPLETE REFERENCE CITATION}. Copyright {YEAR} American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

[BACK](#)
[CLOSE WINDOW](#)

EK A.6 Şekil 2.23 için alınan izin.



Carbon Dots with Absorption Red-Shifting for Two-Photon Fluorescence Imaging of Tumor Tissue pH and Synergistic Phototherapy
Author: Yulong Bai, Jingjin Zhao, Shulong Wang, et al
Publication: Applied Materials
Publisher: American Chemical Society
Date: Aug 1, 2021
Copyright © 2021, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from {COMPLETE REFERENCE CITATION}. Copyright {YEAR} American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

[BACK](#)
[CLOSE WINDOW](#)

EK A.7 Şekil 2.24 için alınan izin.



Measuring Cellular Uptake of Polymer Dots for Quantitative Imaging and Photodynamic Therapy
Author: Ye Yuan, Weiying Hou, Zezhou Sun, et al
Publication: Analytical Chemistry
Publisher: American Chemical Society
Date: May 1, 2021
Copyright © 2021, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from {COMPLETE REFERENCE CITATION}. Copyright {YEAR} American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

[BACK](#)
[CLOSE WINDOW](#)



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı :Hatice Esmâ SOYLUKAN

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans :Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Bölümü, 2014-2018

Yüksek Lisans :Aksaray Üniversitesi, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 2019-2022

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi / Yaz Stajı

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Projeler

1. “Çoklu Emisyon Yapabilen Moleküler Sistemler İçin Jenerik Bir Platform: Lantanit Lüminesansının Karanlıkta Uyanışı Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK, Proje No. 118Z293).
2. Kemilüminojenik Teranostikler: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK, Proje No. 120Z300).

Kongrelerde Sunulan Makaleler

1. **Hatice Esmâ SOYLUKAN**, Caner SOYLUKAN, Fatih ALGI, 2021. pH Duyarlı Yeni Bir Biyogörüntüleme Ajanı Tasarımı. 9. Ulusal Moleküler Biyoloji ve Biyoteknoloji Kongresi 19-20 Aralık 2020, Online. Sayfa 46.

Patent

1. pH DUYARLI FOTOTERAPÖTİK KARBON NOKTALAR (incelemede) (2021) Patent Başvuru Sahipleri: Aksaray Üniversitesi Rektörlüğü, Patent Buluş Sahipleri: Fatih ALGI, Hatice Esmâ SOYLUKAN.