

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**FOTOTERMAL TERAPİDE KULLANILMAK ÜZERE
PEROVSKİTE NANOPARÇACIKLARIN VE GRAFEN
KOMPOZİT YAPILARIN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU
VE FOTOTERMAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SİNEM ÇİÇEK

DENİZLİ, EYLÜL - 2023

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI



FOTOTERMAL TERAPİDE KULLANILMAK ÜZERE
PEROVSKİTE NANOPARÇACIKLARI VE GRAFEN
KOMPOZİT YAPILARIN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU
VE FOTOTERMAL ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SİNEM ÇİÇEK

DENİZLİ, EYLÜL - 2023

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.

SİNEM ÇİÇEK

ÖZET

**FOTOTERMAL TERAPİDE KULLANILMAK ÜZERE PEROVSKİTE
NANOPARÇACIKLARI VE GRAFEN KOMPOZİT YAPILARIN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE FOTOTERMAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
SİNEM ÇİÇEK
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: CUMHUR GÖKHAN ÜNLÜ)**

DENİZLİ, EYLÜL - 2023

Kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra dünyada ikinci önde gelen ölüm nedeni olan küresel bir sağlık sorunudur ve hücre büyümesini ve bölünme düzenlemesini etkileyen genetik hasardan kaynaklanır. Mevcut tedavi yöntemlerinin, kanser hücrelerine özgü olmaması, birçok olumsuz yan etkilerinin bulunması ve ilaç direncinin ortaya çıkması gibi çeşitli sınırlamaları bulunmaktadır. Kanserle beraberinde getirdiği zorluklardan ve mevcut tedavi yöntemlerinin kısıtlamalarına karşın fototermal terapi kanserle mücadelede ümit vadeden bir seçenek olarak ön plana çıkmaktadır.

Fototermal terapi, ışık emiliminden üretilen ısıyı kullanarak kanser hücrelerini yok etmeyi amaçlayan bir kanser tedavi yöntemidir. Bu yöntemde nanomateryaller, tedavinin etkinliğini arttırmak ve daha iyi terapötik sonuçlar elde etmek için fototermal tedavinin diğer tedavi yöntemleriyle birleştirildiği sinerjistik yaklaşımlar gibi kombine tedavileri mümkün kılmak için kullanılmaktadır.

Bu tez çalışmasında LaFeO_3 , LaCoO_3 ve LaMnO_3 perovskite nanoparçacıkları ve iki boyutlu grafen oksit (GO) ve indirgenmiş grafen oksit (rGO) nanomalzemeleri sentezlenmiş ve perovskite grafen kompozit nano yapıları oluşturularak bu yapıların fototermal etkinlikleri araştırılmıştır. Bu doğrultuda sentezlenen nanoparçacıkların karakterizasyonu için XRD, SEM, Raman Spektroskopisi ve Fototermal Etkinlik Ölçümleri yapılmıştır. Bu çalışma, nanomalzemelerin benzersiz özelliklerinden faydalanarak, fototermal tedavinin terapötik etkinliğini artırmayı ve bu nanomalzemelerin gelişmiş kanser tedavi yöntemlerindeki potansiyellerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Perovskite, Grafen Oksit, İndirgenmiş Grafen Oksit, Fototermal Etkinlik

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF PHOTOTHERMAL PROPERTIES OF PEROVSKITE NANOPARTICLES AND GRAPHENE COMPOSITE STRUCTURES FOR USE IN PHOTOTHERMAL THERAPY

**MSC THESIS
SİNEM ÇİÇEK**

**PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING**

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. CUMHUR GÖKHAN ÜNLÜ)

DENİZLİ, SEPTEMBER 2023

Cancer is a global health problem, the second leading cause of death in the world after cardiovascular diseases, and is caused by genetic damage that affects cell growth and division regulation. Current treatment methods have various limitations, such as not being specific to cancer cells, having many negative side effects, and the emergence of drug resistance. Despite the difficulties that cancer brings and the limitations of existing treatment methods, photothermal therapy stands out as a promising option in the fight against cancer.

Photothermal therapy is a cancer treatment method that aims to destroy cancer cells by using heat produced from light absorption. In this method, nanomaterials are used to increase the effectiveness of the treatment and enable combined treatments, such as synergistic approaches where photothermal therapy is combined with other treatment methods to achieve better therapeutic results.

In this thesis study, LaFeO₃, LaCoO₃ and LaMnO₃ perovskite nanoparticles and two-dimensional graphene oxide (GO) and reduced graphene oxide (rGO) nanomaterials were synthesised, and perovskite graphene composite nanostructures were created. The photothermal activities of these structures were investigated. In this direction, XRD, SEM, Raman spectroscopy, and photothermal efficiency measurements were carried out for the characterisation of the synthesised nanoparticles. This study aims to increase the therapeutic effectiveness of photothermal therapy by taking advantage of the unique properties of nanomaterials and to reveal the potential of these nanomaterials in advanced cancer treatment methods.

KEYWORDS: Perovskite, Graphene Oxide, Reduced Graphene Oxide, Photothermal Activity

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	viii
SEMBOL LİSTESİ.....	ix
ÖNSÖZ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KANSER	4
2.1 Kanserin Nedenleri.....	6
2.2 Kanserin Tedavi Yöntemleri	6
2.2.1 Kemoterapi.....	6
2.2.2 Cerrahi Yöntemler	8
2.2.3 Radyoterapi	9
2.2.4 İmmünoterapi.....	10
2.2.5 Fotodinamik Terapi.....	13
2.2.6 Fototermal Terapi	15
3. Perovskite Malzemeler	21
4. Grafen ve Türevleri.....	24
4.1 Grafen Oksit	26
4.2 İndirgenmiş Grafen Oksit.....	27
5. Fototermal Dönüşüm	29
5.1 Lokal Yüzey Plazmon Rezonansı (LSPR)	30
5.1.1 LSPR ve Fototermal Terapi İlişkisi	31
5.2 Yarı İletkenlerde Radyatif Olmayan Gevşeme.....	32
5.3 Moleküllerin Termal Titreşimleri.....	32
5.3.1 Moleküllerin Termal Titreşimleri ve Fototermal Terapi İlişkisi	33
6. Fototermal Dönüşüm Verimliliği	34
6.1 Fototermal Dönüşüm Verimliliğinin Hesaplanması.....	34
7. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....	39
8. YÖNTEM.....	44
8.1 Nanoparçacıkların Üretim Yöntemleri	44
8.1.1 Perovskite Malzemelerin Sol Jel Metodu ile Üretimi.....	44
8.1.2 Hammers Metodu ile Grafen Oksit Üretimi	46
8.1.3 Grafen Oksitin İndirgenmesi	48
8.1.4 Perovskite-Grafen Oksit/İndirgenmiş Grafen Oksit Kompozitlerini Oluşturulması.....	50
8.2 Nanoparçacıkların Analiz Yöntemleri.....	51
8.2.1 X-Ray Difraksiyon Spektrometresi (XRD)	51
8.2.2 Raman Spektroskopisi	52
8.2.3 Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) Analizi	53
8.3 Ultraviyole (UV) spektrometresi	53
9. BULGULAR	54
9.1 Nanoparçacıkların Analiz Yöntemleri.....	54
9.1.1 Örneklerin XRD Analizleri.....	54

9.2	Raman Spektroskopisi	56
9.3	Sem Analizi	58
9.4	EDS (Enerji Dispersiv Spektrum) Analizi	59
9.5	UV Spektrofotometresi.....	60
9.6	Perovskite Nanoparçacıkların ve Grafen Kompozit Yapılarının Fototermal Dönüşüm Kapasitesinin Tespit Edilmesi	61
10.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	75
11.	KAYNAKLAR.....	77
12.	ÖZGEÇMİŞ.....	87

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Kanserin başlıca tedavi yöntemleri (Ebimedical 2022).....	1
Şekil 1.2: Kanserin tedavi yöntemlerinde kullanılan bazı nanoyapılar.	2
Şekil 2.1: Kanseri oluşum süreci (Oncosmolbiol 2023).	5
Şekil 2.2: Kemoterapi ilaçlarının sınıflandırılması.....	7
Şekil 2.3: Radyasyon tedavisinin kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizması (Biesaga 2022).....	9
Şekil 2.4: PDT'de (fotodinamik tedavi) Tip I ve Tip II reaksiyonlar (Calixto ve diğ. 2016).	13
Şekil 2.5: Fotodinamik terapide tümörler üzerindeki etki mekanizması (Castano ve diğ. 2006).....	14
Şekil 2.6: Fototermal tedavinin temeli: fototermal ajanları içeren tümör bir lazerle ışınlanır. Fototermal ajanlar tarafından emilen radyasyon, çevredeki hücre ölümüne neden olan termal enerjiye dönüştürülür (Estelrich and Busquets 2018).	16
Şekil 2.7: Elektromanyetik spektrum gösterimi (Connor ve Secades, 2013)...	17
Şekil 2.8: Fototermal nanomalzemelerin mekanizmalarına, kategorilerine ve uygulamalarına genel bakış (Chui ve diğ. 2023).....	18
Şekil 2.9: Fototermal ajanların şematik sınıflandırılması.....	19
Şekil 3.1: Perovskite yapısının şematik gösterimi (Boriello ve diğ. 2008).	21
Şekil 3.2: Perovskite malzemelerin uygulama alanları (Zhang ve diğ. 2023)..	22
Şekil 3.3: Perovskite malzemelerin tıp alanındaki uygulamaları.	22
Şekil 4.1: Karbon allotroplarının şematik gösterimi (Saho 2019).....	24
Şekil 4.2: (a) Bal peteği örgüsüne sıkıca bağlı sp^2 hibritleşmesine sahip karbon atomları, (b) Grafenin atomik yapısı (Novoselov ve diğ. 2004, Berry 2013).....	25
Şekil 4.3: Grafen ve türevlerinin şematik gösterimi (Nanografi 2023).	26
Şekil 4.4: Farklı yöntemler kullanılarak kimyasal oksidasyon yoluyla grafen oksit sentezinin şematik gösterimi (Adetayo ve Runsewe 2019).	27
Şekil 4.5: Grafen oksitin indirgenme metotlarının şematik gösterimi (Yang ve diğ. 2018).....	28
Şekil 5.1: Fototermal dönüşümün şematik diyagramı (Zhue ve diğ. 2018).	29
Şekil 5.2: Fototermal etkinin üç temel mekanizması. (a) Plazmonik lokalize ısıtma. (b) Yarı iletkenlerde ışınımsız gevşeme. (c) Moleküllerin termal titreşimleri (Gao ve diğ. 2019). (d) Plazmon uyarımının fiziksel süreçleri ve farklı zaman ölçeklerinde sönmüleme. T_C , T_L ve T_E sırasıyla serbest yük taşıyıcılarının, kafesin ve çevreleyen ortamın sıcaklıklarını temsil etmektedir (Boldoo ve diğ. 2020).....	30
Şekil 5.3: Plazmonik etki ile nanoparçacıkların ısıtma tepkisi (Aberasturi ve diğ. 2015).....	31
Şekil 7.1: (a) GO-IONP-PEG nanokompozit sentezinin şematik bir gösterimi. (b) GO-IONP-PEG'in TEM görüntüsü. (c) 10, 20 ve 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ GO konsantrasyonuna sahip GO-IONP-PEG'in PBS çözeltilerinin fototermal etkileri ($\lambda = 808 \text{ nm}$, $3 \text{ W}/\text{cm}^2$) (d) GO-IONP-PEG'in mıknatıslanma döngüsü (Wang ve diğ. 2014).....	41

Şekil 8.1: Sol-Jel yöntemi ile üretim basamakları.	46
Şekil 8.2: Hummers Methodu ile Grafen Oksit üretimi.	48
Şekil 8.3: Perovskite nanoparçacıkları ve perovskite grafen kompozitlerinin PBS içerisinde homojenizasyon işlemi.	50
Şekil 8.4: XRD yönteminin şematik gösterimi (Wubet 2018).	51
Şekil 8.5: SEM analizinin şematik görüntüsü (Technoorg 2023).....	53
Şekil 9.1: LaFeO ₃ nanoparçacığının XRD ve boyut analiz grafiği.	54
Şekil 9.2: LaCoO ₃ nanoparçacığının XRD ve boyut analiz grafiği.....	55
Şekil 9.3: LaMnO ₃ nanoparçacığının XRD ve boyut analiz grafiği.....	55
Şekil 9.4: GO ve rGO nanomalzemelerinin XRD analizleri.	56
Şekil 9.5: GO ve rGO'in raman spektrumları.	57
Şekil 9.6: a) LaFeO ₃ , b) LaCoO ₃ ve c) LaMnO ₃ nanoparçacıklarının SEM görüntüleri.	58
Şekil 9.7: GO ve rGO nanomalzemelerinin SEM görüntüleri.....	59
Şekil 9.8: Sentezlenen a) LaFeO ₃ , b) LaCoO ₃ ve c) LaMnO ₃ nanoparçacıklarının farklı konsantrasyonlarının ve farklı katkı malzemeleri ile oluşturulan kompozitlerinin 700-1000 nm arasındaki UV absorpsiyon grafikleri.....	60
Şekil 9.9: Fototermal ölçüm düzeneği.	61
Şekil 9.10: PBS solüsyonunun zamana bağlı sıcaklık eğrisi.	62
Şekil 9.11: LaFeO ₃ nanoparçacığının 4:1 oranında a) katkısız, b) GO katkılı, c) rGO katkılı ve d) katkısız ve farklı katkılı örneklerin karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri.	63
Şekil 9.12: LaFeO ₃ nanoparçacığının farklı konsantrasyonlardaki a) 4:1 oranlı, b) 2:1, c) 1:1 oranlı ve d) tüm derişimlerin sıcaklık zaman eğrileri... 64	64
Şekil 9.13: LaCoO ₃ nanoparçacığının 4:1 oranında a) katkısız, b) GO katkılı, c) rGO katkılı ve d) katkısız ve farklı katkılı örneklerin karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri.	65
Şekil 9.14: LaCoO ₃ nanoparçacığının farklı konsantrasyonlardaki a) 4:1 oranlı, b) 2:1, c) 1:1 oranlı ve d) tüm derişimlerin sıcaklık zaman eğrileri... 66	66
Şekil 9.15: LaMnO ₃ nanoparçacığının 4:1 oranında a) katkısız, b) GO katkılı, c) rGO katkılı ve d) katkısız ve farklı katkılı örneklerin karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri.	67
Şekil 9.16: LaMnO ₃ nanoparçacığının farklı konsantrasyonlardaki a) 4:1 oranlı, b) 2:1, c) 1:1 oranlı, d) 0.5:1 oranlı ve e) tüm derişimlerin sıcaklık zaman eğrileri.	68
Şekil 9.17: Grafen türevlerinden a) grafen oksit b) indirgenmiş grafen oksit ve c) karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri.....	69
Şekil 9.18: LaFeO ₃ , LaCoO ₃ ve LaMnO ₃ nanoparçacıklarının farklı konsantrasyonlardaki a) 4:1 oranlı, b) 2:1 oranlı ve c) 1:1 oranlı derişimlerinin karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri.	70
Şekil 9.19: LaFeO ₃ , LaCoO ₃ ve LaMnO ₃ nanoparçacıklarının a) GO katkılı ve b) rGO katkılı kompozitlerinin karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri. 71	71
Şekil 9.20: LaFeO ₃ nanoparçacığının farklı konsantrasyon ve katkı malzemeleri ile oluşturulan kompozitlerinin ışınlama esnasında 180. saniye termal kamera görüntüleri.	71
Şekil 9.21: LaCoO ₃ nanoparçacığının farklı konsantrasyon ve katkı malzemeleri ile oluşturulan kompozitlerinin ışınlama esnasında 180. saniye termal kamera görüntüleri.	72

Şekil 9.22 LaMnO ₃ nanoparçacığının farklı konsantrasyon ve katkı malzemeleri ile oluşturulan kompozitlerinin ışınlama esnasında 180. saniye termal kamera görüntüleri.	72
Şekil 9.23: Perovskite nanoparçacıkların a) LaFeO ₃ b) LaCoO ₃ ve c) LaMnO ₃ konsantrasyona bağlı T _{max} grafikleri.	73

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 8.1: LaMnO ₃ nanoparçığının üretim detayları.	45
Tablo 8.2: LaFeO ₃ nanoparçığının üretim detayları.	46
Tablo 8.3: LaCoO ₃ nanoparçığının üretim detayları.	46
Tablo 9.1: Sentezlenen perovskite nanoparçıkların EDS analiz sonuçları. ...	59
Tablo 9.2: Sentezlenen nanomalzemelerin 808 nm'deki absorbans değerleri. 61	61
Tablo 9.3: Sentezlenen nanomalzemelerin fototermal dönüşüm değerleri.	74

SEMBOL LİSTESİ

2B	: İki Boyutlu
3B	: Üç Boyutlu
ALT	: Alanin Amino Transferaz
Anti-EGFR	: Anti-Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
C ₂ H ₆ O ₂	: Etilen Glikol
C ₆ H ₈ O ₆	: Askorbik Asit
C ₆ H ₈ O ₇	: Sitrik Asit
CAR-T	: Kimerik Antijen Reseptörü Taşıyan T Hücresi
GCO	: Küresel Kanser Gözlemevi
GO	: Grafen Oksit
H ₂	: Hidrojen Gazı
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
H ₂ SO ₄	: Sülfürik Asit
HGB	: Hemoglobin
HNO ₃	: Nitrik Asit
HOMO	: En Yüksek Dolu Moleküler Orbital
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IgA	: İmmüoglobulin A
IgD	: İmmüoglobulin D
IgE	: İmmüoglobulin E
IgM	: İmmüoglobulin M
KMnO ₄	: Potasyum Permanganat
LSPR	: Lokal Yüzey Plazman Rezonansı
LUMO	: En Düşük Boş Moleküler Orbital
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
N ₂ H ₄	: Hidrazin
N ₂ H ₄ H ₂ O	: Hidrazin Hidrat
NaBH ₄	: Borohidrit
NaNO ₃	: Sodyum Nitrat
NIR	: Yakın Kızılötesi Yansıtma
NK	: Doğal Öldürücü
PA	: Fototermal Ajanlar
PDT	: Fotodinamik Terapi
PTT	: Fototermal Terapi
RBC	: Kırmızı Kan Hücresi
rGO	: İndirgenmiş Grafen Oksit
SCR	: Serum Kreatinin
WBC	: Beyaz Kan Hücresi
WO _{3-x}	: Tungsten Oksit
XRD	: X- Işınları Difraktometresi

ÖNSÖZ

Bana çalışmalarım süresince her türlü yardımı ve fedakârlığı sağlayan, araştırmalarımın her aşamasında bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, öğrenimim süresince kendisiyle tanıştığım için ne kadar şanslı olduğumu her defasında hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. C. Gökhan ÜNLÜ'ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Çalışmamdaki deneylere verdikleri katkılardan dolayı Doç. Dr. Şükrü Gökhan ELÇİ, Prof. Dr. Fatma YURT ONARAN ve Ayça TUNÇEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca maddi manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, her koşulda beni cesaretlendiren sevgili eşim, kıymetli annem, babam ve kardeşim olmak üzere tüm aileme ve sevdiklerime de sonsuz teşekkür ederim.

Bu zor ve bir o kadar da zevkli sürecin her aşamasını benimle birlikte paylaşan canım arkadaşım Çiğdem YENER'e çok teşekkür ederim.

Pamukkale Üniversitesi Biyo-Nano Malzeme Laboratuvarı'ndan, fikirleri ve çabalarıyla her zaman samimiyet ve desteklerini hissettiğim tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sinem ÇİÇEK

1. GİRİŞ

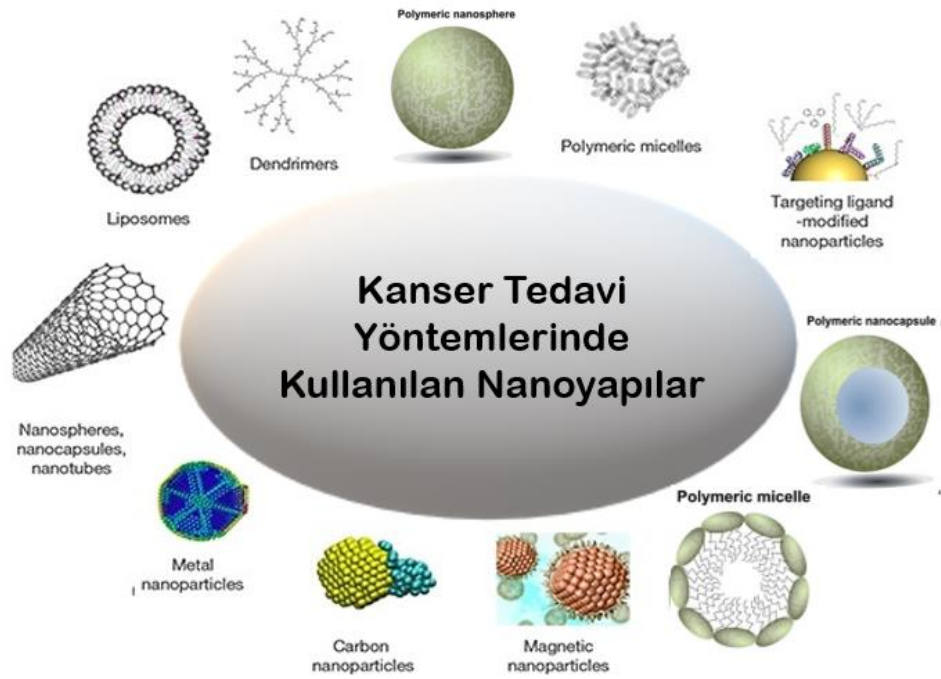
Ülkemizde ve dünyada kardiyovasküler hastalıklardan sonraki en sık ölüm nedeni olan kanser, hücre büyüme ve bölünmesini kontrol eden genlerin hasar görmesiyle ortaya çıkan kritik ve kompleks bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü - Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yapılan araştırmada 2020 yılında dünya çapında tahmini 19,3 milyon yeni kanser vakası ve yaklaşık 10,0 milyon kanser ölümünün meydana geldiğini göstermektedir. 2020'de bildirilen oranlar, 2018 yılındaki 18,1 milyon vaka ve 9,6 milyon ölüm oranlarıyla karşılaştırılınca dünyadaki kanser yükünün günden güne arttığı görülmektedir (Losante 2020). Kanserinin erken tanısında ve tedavi yöntemlerinde yaşanan sorunlar nedeniyle vaka ve ölüm sayılarının gelecek 2 yıl içerisinde tahmini %70 artması beklenmektedir (Abdulkareem,2019; Shah ve diğ. 2019). Bu sayılar dikkate alındığında kanserinin doğru tanı ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Günümüzde kanserinin tedavisinde cerrahi operasyonlar, radyoterapi ve kemoterapi gibi başlıca yöntemler kullanılmaktadır (Şekil 1.1). Bu tedavi yöntemlerinin yanında hipertermi, fototermal terapi (PTT), fotodinamik terapi (PDT), gen tedavisi ve immünoterapi gibi daha yeni metodlar da bulunmaktadır. Mevcut tedavi yöntemlerinin sınırlı verimliliği, bireylerin üzerindeki önemli yan etkileri ve kanserinin antikanser ilaçlarına karşı geliştirdikleri direnç mekanizmaları gibi nedenlerinden dolayı mevcut tedavilerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar önem kazanmıştır.



Şekil 1.1: Kanserinin başlıca tedavi yöntemleri (Ebismedical 2022).

Moleküler ve atomik ölçekte maddeyi kontrol etme bilimi olan nanoteknoloji yeni teşhis, tedavi ve önleme yöntemlerinin geliştirilmesini mümkün kılan olanakları sunmaktadır (Oylar ve Tekin 2011). Son yıllarda nanomalzemeler üzerine, mevcut tedavileri daha iyi hedeflemesini sağlamak, lokalize ilaç etkinliğini artırmak, sistemik toksisiteyi sınırlamak, teşhis duyarlılığını artırmak, görüntülemeyi geliştirmek ve radyasyon tedavisini iyileştirmek gibi birçok amaçla çalışmalar yürütülmektedir (Falagan-Lotsch ve diğ. 2017; Caracciolo ve diğ. 2019; Goel ve diğ. 2017; Shi ve diğ. 2017).



Şekil 1.2: Kanser tedavilerinde kullanılan bazı nanoyapılar.

Lokalize edilmiş ışın odaklı tedavi yöntemlerinden olan fototermal terapinin sınırlamalarının önüne geçmek ve tedavinin verimliliğini arttırmak amacıyla çeşitli nanomalzemeler kullanılmaktadır (Şekil 1.2). Bu nanomalzemeler fototerapötik etkinin arttırılması ve dokunun gönderilen ışığa duyarlı olması sebebiyle tercih edilmektedir (Yu ve diğ. 2022).

Perovskite kristal ailesi, eşsiz özellikleri ve nanoteknolojideki potansiyel uygulamaları nedeniyle dikkat çeken bir malzeme grubudur. Adını Rus mineralog Lev Perovski'den alan perovskite malzemeler, temel olarak, ABX_3 formuna sahip, değişen bileşimde ve kristalografik yapıda bulunmaktadır. A, B ve X, farklı organik ve

inorganik iyonların bir kombinasyonunu temsil edebilir. A, organik bir katyondur; B, büyük bir inorganik katyondur; ve X_3 , her iki katyona da bağlanan boyutça daha küçük bir halojen anyondur. Doğada, perovskite malzemeler esas olarak oksitler olarak bulunur, çoğunluğu silikatlardır, fakat aynı zamanda florürler, klorürler, hidroksitler, arsenitler ve intermetalik bileşikler olarak da bulunabilmektedirler. Doğal perovskit minerallerinin sayısı sınırlı olmakla birlikte, sentetik perovskitler elemental bileşim açısından tüm periyodik tabloya yayılır ve metalik perovskitler, hibrit organik-inorganik perovskitler, metalsiz perovskitler ve hatta birçok karmaşık formülde olabilmektedirler (Quantum solutions 2020, Nanowerk 2023).

Perovskit yapıları malzemeler fiziksel, kimyasal, elektriksel, optiksel ve değiştirilebilen birçok özelliği sayesinde akademi ve endüstriden birçok uygulama için büyük ilgi görmüştür. Üç boyutlu (3B) halojenür perovskitlerin yanında son yıllarda iki boyutlu (2B) organik-inorganik hibrit halojenür perovskitler, benzersiz nanoyapıları ve optoelektronik özellikleri nedeniyle araştırma odağı haline gelmiştir (Li ve diğ. 2023; Zhang ve diğ. 2020; Hu ve diğ. 2018).

Grafen 2004 yılında keşfi ile bilim dünyasında büyük bir devrim yaratmıştır. Grafen yapısal olarak altıgen bir kafes içinde düzenlenmiş bir atom kalınlığında bir karbon atomu tabakasıdır (Graphene info 2023). Eşsiz özellikleri sayesinde farklı kullanım alanlarında kendine yer edinmiştir. Bunun yanında grafen bazlı malzemeler, yüksek ışıktan ısıya dönüştürme verimlilikleri nedeniyle fototermal terapinin ilgi konusu olmuştur (Lee ve diğ. 2023). Grafen ve türevleri de iki boyutlu yapıları sayesinde yüksek malzeme yükleme kapasiteleri, yüzey modifikasyonları ve biyouyumluluk gibi avantajlara sahip olduğundan pek çok çalışmada öncü malzeme olarak araştırılmaktadır.

Bu tez çalışmasında kanserin fototermal terapisinde kullanılmak üzere perovskite nanoparçacıkların ve perovskite grafen türevleri ile oluşturulan kompozit nanoyapıların etkinliği araştırılmıştır.

2. KANSER

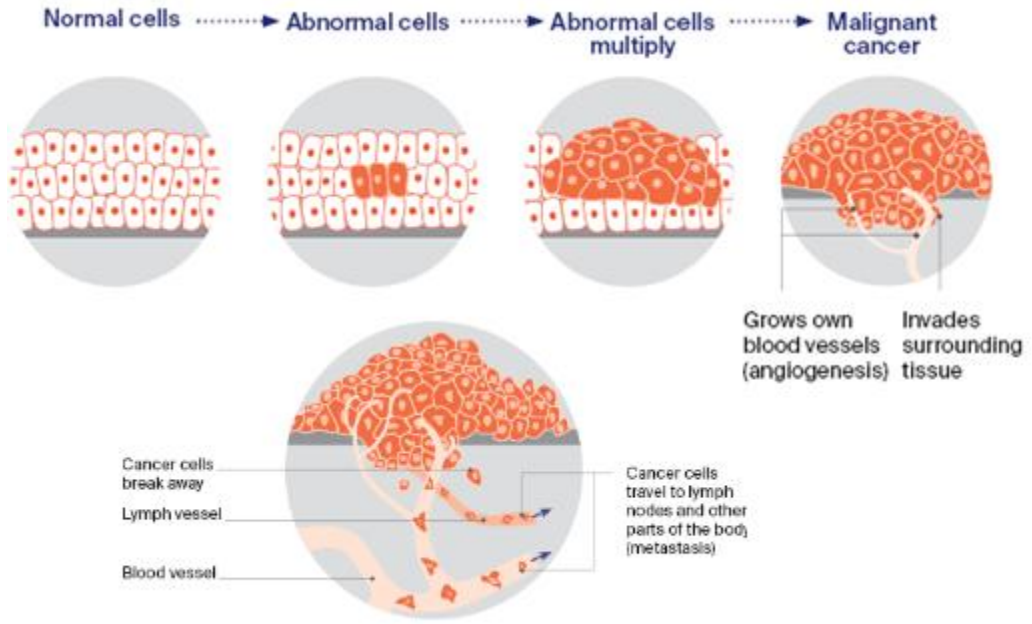
Vücudumuz, yaşadığımız süre boyunca sürekli bölünüp yenilenen hücrelerden oluşur. Kanser ise genetik değişiklikler (mutasyon) nedeniyle bu hücre döngüsünü olması gerektiği gibi tamamlamayan hücrelerin sebep olduğu kritik ve kompleks bir hastalıktır. Kanser aslında birbiriyle ilişkili geniş bir hastalık grubunu tanımlayan genel bir terimdir. Her kanser vakası, kendi genetik değişiklikleri ve özellikleriyle benzersizdir (Adami ve diğ. 2002).

Sağlıklı hücreler, bölünmelerine neden olacak sinyalleri almadan hücre döngüsüne giremezler. Bu sinyaller büyüme faktörleri, hücre adezyon molekülleri ve hücre dışı matris bileşenleri olmak üzere 3 farklı kaynaktan gelmektedir. Sağlıklı bir döngüde hücre, aldığı sinyaller ve diğer faktörlerle birlikte hücrenin kontrolsüz çoğalmasının önüne geçer. Fakat kanser hücreleri, dış faktörlerin yokluğunda da büyüyerek kendisini denetleyen bu mekanizmaya uymaz. Bu nedenle normal hücreler yalnızca sınırlı sayıda bölünebilirken, kanser hücreleri, sağlıklı hücrelerde görülen normal yaşlanmayı göstermeden bölünme yeteneğine sahiptir (Adami ve diğ. 2002). Birçok kanser türünde bu durum hücre bölünmesi sırasında kromozomların uçlarını tutan bir nükleoprotein olan telomerazın aktivitesinden kaynaklanmaktadır.

Telomerler genetik verilerimizi korur ve kromozom uçlarının birbirine yapışmasını engellemektedir. Telomeraz enzimi ise telomerlerin uçlarına bazlar ekleyerek telomerlerin yıpranmasını engellemektedir. Ancak hücreler her bölündüğünde telomerler kısalır ve artık bir noktada telomerler inaktif hale gelmektedir. Bu durumda hücre yaşlanır ve ömrünü tamamlar. Telomeraz geni normalde çoğu yetişkin hücrede kapalıdır, ancak çoğu kanser hücresi onu tekrar aktif olmasını sağlar. Normal hücreler ~60-80 kez bölünebilirken bu sayede kanserli hücreler sayısızca bölünebilmektedir (Artandi and DePinho 2010; Learn Genetics 2023).

Bu hücrelerin kontrolsüz büyümesi sonucunda tümör olarak adlandırılan iyi veya kötü huylu doku kitleler oluşturabilir (Şekil 2.1). Anormal bölünen hücre topluluğu, çevrelediği doku veya organı baskılayarak dokunun veya organın işlevini yerine getirmesini engeller (Oylar ve Tekin, 2011). Kanserli hücreler, komşu

dokuların yanı sıra vücudun diğer bölgelerine kan ve/veya lenf yoluyla sıçrayarak yeni tümörler oluşturabilirler. Bu sürece ise metastaz denir.



Şekil 2.1: Kanser oluşum süreci (Oncosmolbiol 2023).

Bir tümör büyükçe daha fazla besin ve oksijen ihtiyacı duymaktadır. Bu nedenle beslenebilmesi için yeni kan damarlarının oluşması gerekir. Anjiogenez olarak adlandırılan bu süreçte oluşan damarlar normal damarlardan daha zayıftır. Bu sayede kanserli hücrelerin metastaz yapması için elverişli bir ortam oluşur (Paduch 2016; Folkman 2002; Cancer Quest 2023).

Metastaz kanser morbidite ve mortalitesinin birincil nedenidir (Seyfried and Huysentruyt 2013). 2020 yılında dünya çapında Küresel Kanser Gözlemevi'nin (GCO) tahminlerine göre 19,3 milyon yeni kanser vakası ve yaklaşık 10,0 milyon kanser ölümü meydana gelmiştir. 2020'de bildirilen oranlar, 2018 yılındaki 18,1 milyon vaka ve 9,6 milyon ölüm oranlarıyla karşılaştırılınca dünyadaki kanser yükünün günden güne arttığı görülmektedir (Losante 2020). Kanserlin erken tanısında ve tedavi yöntemlerinde yaşanan sorunlar nedeniyle vaka ve ölüm sayılarının gelecek 2 yıl içerisinde tahmini %70 artması beklenmektedir (Abdulkareem 2019). Bu sayılar dikkate alındığında kanserlin doğru tanı ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

2.1 Kanserin Nedenleri

Kanserin nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber temel olarak iki grup risk faktörü vardır. Bunlardan ilki olan genetik faktörler, bireyin ailesinde kanser öyküsünün bulunması halinde kansere yatkınlığını arttırmaktadır. Bireydeki bazı genetik mutasyonların varlığı da kanser riskini arttırabilmektedir. İkinci grup olan çevresel faktörler ise hayatımızda iç içe olduğumuz birçok kimyasal ve biyolojik faktörü içermektedir. Bu grupta bireyin sigara ve alkol alışkanlıkları, maruz kaldığı iyonlaştırıcı radyasyon ve kimyasal maddeler (azo boyalar, aflatoksinler, asbest, benzen ve radon), hava ve su kirliliği gibi birçok faktör örnek olarak sayılabilir. Ayrıca bazı virüslerin (Human Papilloma Virus - HPV, Hepatit B ve C virüsleri) ve bakterilerin (*Helicobacter pylori*) insanda kesin olarak kansere yol açtıkları, bazılarının da şüpheli oldukları bilinmektedir. Bireyin yaşam tarzında düzensiz ve dengesiz beslenmesi, obezite, fiziksel aktivite eksikliği ve stres de kanser riskini arttıran faktörleridir (Bozic ve diğ. 2013).

Kanserin nedenleri karmaşık ve çoklu faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Her kanser türü için nedenler farklılık gösterebilir. Kanseri tedavi etmek için kullanılan başlıca yöntemler cerrahi, kemoterapi, radyasyon tedavisi ve immünoterapidir. Geleneksel tedavi yöntemlerinin faydalarının yanı sıra birçok yan etkileri de bulunmaktadır. Bu yüzden kanser tedavisinde yeni ve etkili yöntemlerin bulunması büyük önem taşımaktadır.

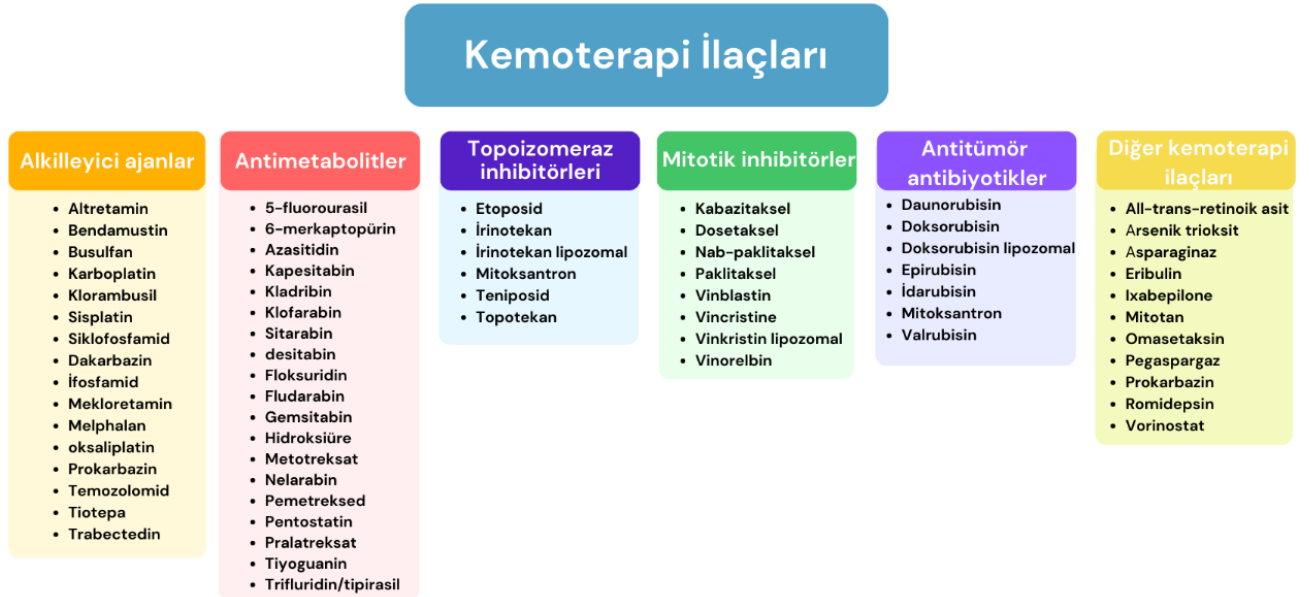
2.2 Kanserin Tedavi Yöntemleri

2.2.1 Kemoterapi

Kemoterapi, kanser hücrelerini öldürmek ve bölünmelerini önlemek için güçlü kimyasal ilaçların kullanılmasını içeren yaygın bir kanser tedavisidir. Kanseri kemoterapisinde kullanılması için onaylanan ilk ilaç, 2. Dünya Savaşı'nda kimyasal savaş ajanı olarak kullanılmıştır. O dönemde hardal gazı olarak da bilinen nitrojen mustard gazına maruz kalan askerlerde kemik iliği hücrelerinde azalma ve lenf bezlerinde küçülme meydana geldiği tespit edilmiştir. Louis Goodman ve Alfred

Gilman, bu durumdan yola çıkarak nitrojen mustardın bir örneği olan “mustine” isimli bileşiği lenfoma ve lösemi tedavisinde kullanılması üzerine çalışmalar yapmıştır (Cetiner 2023).

Hardal gazının kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizması alkilasyon temellidir. Alkilasyon, bir moleküle alkil gruplarının (bir grup karbon ve hidrojen atomu) eklenmesini içeren kimyasal bir işlemi ifade etmektedir. Kemoterapide alkilasyon, kanser hücrelerinin normal işleyişinin önüne geçmek için alkil gruplarının DNA ve çeşitli hücresel bileşenlere kovalent bağlanması anlamına gelmektedir. Bu tip ilaçlar genellikle inaktif halde bulunurken vücut içerisine girdiklerinde çeşitli reaksiyonlar ile reaktif türler açığa çıkarılırlar. Açığa çıkan reaktif türler elektrofilik özellik sergiler ve hücrelerin nükleofilik bölgelerinde metabolik aktivasyon ile DNA moleküllerine kovalent bağlanırlar. Alkali grupların DNA moleküllerine bağlanması DNA’da değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişikliklere DNA zincirleri arasında azotlu bazlar (adenin, guanin, sitozin ve timin) ile çapraz bağların oluşması ve DNA’ya eklentilerin yapılması sonucunda DNA hasarı meydana gelmektedir. Bu hasar DNA’nın fonksiyonunu etkileyerek normal işleyişteki replikasyon ve transkripsiyon sürecinin önüne geçmektedir.



Şekil 2.2: Kemoterapi ilaçlarının sınıflandırılması.

Hardal gazı temelli çalışmalardan sonra Sidney Farber, folik asitin bir türevi olan aminopterinin lösemi hastası çocuklarda kanseri duraklattığını tespit etmiştir. Folik asitin türevleri olan folinik asit ve tetrahidrofolat, timidilatın, purinlerin, metionin ve glisinin sentezinde karbon transferi reaksiyonları için gereklidir. Aminopterin, folik asidin tetrahidrofolata dönüşümü sırasında kullanılan dihidrofolat redüktaz enziminin aktif noktasına bağlanarak bu enzimi inhibe etmektedir. Bu reaksiyonun gerçekleşmemesi DNA, RNA ve ATP sentezi için gerekli purin bazlarının (adenin ve guanin) sentezinin durmasına neden olmaktadır. DNA replikasyonu için önemli bir reaksiyonu inhibe ederek kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasının önüne geçmektedir (Withrow ve diğ. 2012).

Kanserin ilaç ile tedavisinin mümkün olduğunu keşfeden bilim insanları, benzer anti kanser ilaçları için çalışmalar yürütmüştür. Anti kanser ilaç aktivitesinin temeli, hücre döngüsü boyunca ilerlemede yer alan süreçlere müdahale yoluyla bölünen hücrelerin hedeflenmesidir. Günümüzde kanserin tedavisinde kullanılan farklı çalışma mekanizmalarına sahip ilaç grupları bulunmaktadır (Şekil 2.2).

Kemoterapinin tıp alanında kullanılması ciddi yan etkilerin varlığını ortaya çıkarmıştır. Kanser hücrelerinin yanında sağlıklı hücrelerin etkilenmesiyle kişi sıklıkla yorgunluk, kusma ve bulantı, saç ve kilo kaybı, ciltte hassasiyet, enfeksiyonlara karşı duyarlılık gibi birçok yoğun yan etkiye maruz kalmaktadır. Yaşanılan bu yan etkiler tedavide kullanılan kemoterapi ilacına, dozuna, tedavi süresine ve genetik faktörlere göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu nedenle tedavi sürecinde kanser ve hasta sağlığı arasında önemli bir denge problemi bulunmaktadır.

2.2.2 Cerrahi Yöntemler

Cerrahi tedavi, kanser tedavisinde kullanılan başlıca yöntemlerden biridir. Temel olarak tümörün ve kanserden etkilenen dokunun cerrahi bir prosedürle vücuttan fiziksel olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi tedavinin amacı, kanserin türüne, safhasına ve hastanın genel durumuna bağlı olarak değişmektedir.

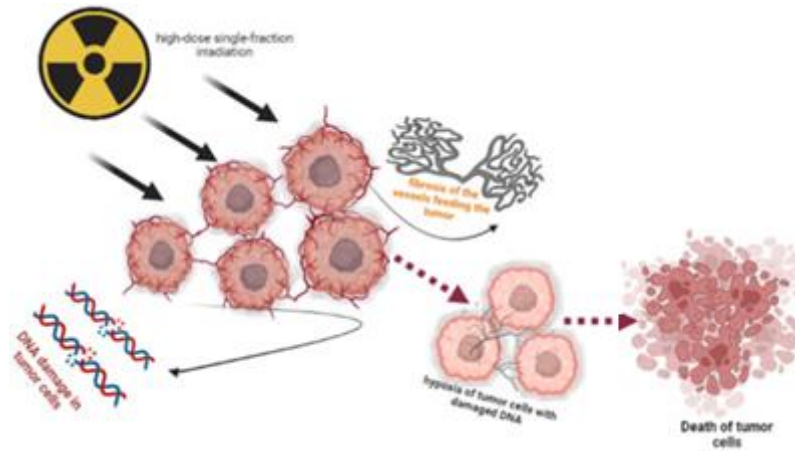
Küratif cerrahi, kanserli tümörü veya dokuyu vücuttan tamamen uzaklaştırmayı hedeflemektedir. Kanserin belirli sınırları olduğu ve metastaz

yapmadığı türleri için uygulanabilmektedir. Cerrahi tedavinin bir başka türü olan önleyici cerrahi ise kanser olarak tanımlanmayan fakat ileride kansere dönüşme olasılığı olan tümör ve dokuların çıkarılmasıdır. Bu yöntem belirli kanser türlerinde ailede kanser geçmişi olan hastalar için sıklıkla tercih edilmektedir.

Cerrahi yöntem günümüzde sıkça kullanılmasına rağmen dezavantajları mevcuttur. Bazı koşullarda tümör dokusuna ulaşmak zordur bu durum da tümörün tamamen temizlenmesinin önüne geçmektedir. Bütün halde çıkarılan tümörlerde dahi mikroskopik kanser hücrelerinin vücutta bulunması mümkündür. İnvazif yöntemler non-invazif yöntemlere kıyasla işlem sonrası ağrılı bir iyileşme sürecine neden olmaktadır. Ayrıca her cerrahi prosedür gibi kanama, enfeksiyon, anesteziye karşı reaksiyonlar gibi hayati komplikasyon riskleri taşımaktadır.

2.2.3 Radyoterapi

Radyasyon tedavisi/radyoterapi, vücuttaki kanser hücrelerini yok etmek veya boyutlarını küçültmek için yüksek enerjili radyasyon kullanılan bir kanser tedavi türüdür. Radyoterapinin temel mantığı vücuda gönderilen X ışınları ile kanserli hücrelerin DNA'larına zarar vererek büyüme ve bölünmelerini engellemektir (Şekil 2.3). Radyoterapi lokalize bir tedavi türüdür yani belirli bölgeleri hedef alan kanserleri iyileştirmek için kullanılır (Tepper ve diğ. 2020).



Şekil 2.3: Radyasyon tedavisinin kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizması (Biesaga 2022).

Radyoterapide kanserli hücrelerin yanı sıra sağlıklı hücrelerde gönderilen radyasyona maruz kalmaktadır. Bu nedenle bireyde kısa ve uzun süreli birçok yan etki görülmektedir. Kısa süreli yan etkiler, yorgunluk, bulantı, saç kaybı, bağışıklık sisteminin zayıflaması olarak sayılabilir. Bağışıklık sisteminin zayıflaması ile birey tedavi sürecinde enfeksiyonlara daha duyarlı hale gelmektedir. Uzun süreli yan etkiler olarak doğurganlığın etkilenmesi, ikincil bir kanser riski ve sağlıklı dokularda hasar görülebilmektedir. Yani maruz kalınan radyasyonun dozu ve alanına bağlı olarak bireyde ışınlanan alanın çevre dokusunda uzun vadeli farklı rahatsızlıkları tetikleyebilmektedir (Frank ve diğ. 2021).

2.2.4 İmmünoterapi

İmmünoterapi bağışıklık sisteminin kanser hücreleri ile savaşmasını sağlayan bir tedavi türüdür. Bağışıklık sistemi ise patojenler (bakteri, virüs, mantar vb.), vücudun maruz kaldığı enfeksiyonlar ve çeşitli hastalıklar karşı bireyi koruyan karmaşık bir savunma sistemidir (Casale 2004).

Bağışıklık sistemini doğal ve sonradan kazanılan bağışıklık olarak ikiye ayırmak mümkündür. Doğal bağışıklık sistemi patojenlere karşı ilk savunmayı yapan mekanizmadır. Deri ve mukoza zarları gibi fiziksel engellerin yanı sıra patojenleri yutan ve yok eden fagositler (nötrofiller, makrofajlar) gibi bağışıklık hücreleri ve enfekte veya kanserli hücreleri hedef alan doğal öldürücü hücreleri içerir. (Yatim ve Lakkis 2015).

Kazanılan (adaptif) bağışıklık ise spesifik patojenlere karşı tepki oluşturan bir sistemdir. Antijenler, patojenlerin veya kanser hücrelerinin yüzeyindeki proteinler gibi bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarabilen moleküller veya maddelerdir (Olopaade 2021). Bu sistemde antijenleri tanıma, hatırlama ve antijenlere yanıt verme adımları ile bağışıklık kazanılmaktadır. Kazanılmış bağışıklıkta, antijenler lenfositler yardımıyla tanınmaktadır. Lenfositler daha önce karşılaştıkları antijenlere karşı hafızayı oluşturur ve bu antijenler vücuda tekrar girdiklerinde tanınmalarını ve saldırıyı başlatmayı sağlamaktadır. Tanıdık bir antijen ile karşılaştıklarında kemik iliğinde bulunan hücreler B lenfositlere, timus ve lenf bezlerinde bulunan hücreler T lenfositlere dönüşmektedir (Yorulmaz 2023).

B lenfositler, immüoglobulin olarak da adlandırılan çeşitli görevlere sahip antikorlar üretmektedir. İnsan vücudunda 5 tip immüoglobulin bulunmaktadır.

- İmmüoglobulin G (IgG): IgG, en yaygın ve çoğu bağışıklık yanıtında bulunan immüoglobulin çeşididir. Kan dolaşımında ve dokularda bulunur. IgG, enfeksiyonlarla savaşır, mikroorganizmaları nötralize eder ve bağışıklık hücrelerine yardımcı olur. Ayrıca anne sütünde fetusun pasif bağışıklığını sağlamak için plasenta yoluyla fetusun kanına geçer.
- İmmüoglobulin M (IgM): IgM, ilk yanıt immüoglobulinidir ve genellikle enfeksiyonun erken aşamalarında bulunur. Çok büyük moleküler yapıya sahip olup, yüzeylere bağlanarak mikroorganizmaları aglütinasyon (bir araya toplama) ve nötralizasyon (etkisiz hale getirme) gibi mekanizmalarla etkisiz hale getirebilir.
- İmmüoglobulin A (IgA): IgA, en çok salgı bezlerinde (örneğin, süt bezleri, solunum yolları, bağırsaklar) bulunur ve mukozal zarlarını korur. İç organların yüzeylerindeki mikroorganizmalara karşı bir bariyer oluşturur ve enfeksiyonların yayılmasını önler. Ayrıca anne sütünde de bulunarak, emzirilen bebeklere pasif bağışıklık sağlar.
- İmmüoglobulin E (IgE): IgE, alerjik reaksiyonlarda önemli bir rol oynar. Bağışıklık sistemi, bazı maddelere karşı aşırı tepki gösterdiğinde (alerjenler), IgE antikorları üreterek alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Bu reaksiyonlar, örneğin deri döküntüleri, kaşıntı, burun akıntısı, astım gibi semptomlara neden olabilir.
- İmmüoglobulin D (IgD): IgD, yüzeyindeki B hücrelerinin aktivasyonunu ve yanıtını düzenlemek için görev yapar. İmmüoglobulin D, genellikle diğer immüoglobulinlerle birlikte bulunur ve spesifik bir işlevi henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Beyaz kan hücrelerinin bir alt grubu olan T lenfositler, lenfositlerle birlikte vücutta antikor üretimini uyarır. Hücrelerden aldıkları sinyaller ile B hücrelerini aktive eder ve antikor üretimi için gerekli olan B hücre farklılaşmasını sağlamaktadırlar (Schroeder ve Cavacini 2010, Zeng ve Pu 2020).

Bağışıklık sistemi normalde kanser hücrelerini tanımakta ve yok etmektedir. Fakat bazı durumlarda kanser hücreleri bağışıklık sistemimden saklanarak direnç kazanmaktadır. Bu tür durumlarda immünoterapi bir tedavi yöntemi olarak tercih edilebilmektedir. İmmünoterapi temelinde vücudun bağışıklık sistemini uyararak kanser hücrelerine karşı verilen tepkinin güçlenmesini sağlamaktadır (Kırmaz 2023).

Günümüzde immünoterapide 3 temel yaklaşım sıkça kullanılmaktadır. Bunlardan ilki immün kontrol noktası inhibitörlerinde, vücudun kanserli hücreleri tanıyıp yok etmesinin önüne geçen mekanizmaları engellemek temel amaçtır. Hastaya uygulanan tedavi ile T hücrelerinin etkinliği artırılarak immün kontrol noktalarının bloke edilmesi sağlanmaktadır (Karaagöz ve Bilgi 2017).

İkinci yaklaşım CAR-T (kimerik antijen reseptörü taşıyan T hücresi) terapisinde, kişiden kan örneğinden elde edilen T hücrelerine kanserli hücreler ile savaşıma yeteneği kazandıracak antijen reseptörleri eklenerek bu hücreler laboratuvar ortamında değiştirilmektedir. Bu işlemlerin ardından alınan kan tekrar hastaya verilerek kanser hücreleri hedeflenmektedir (Gök ve Aslan 2019).

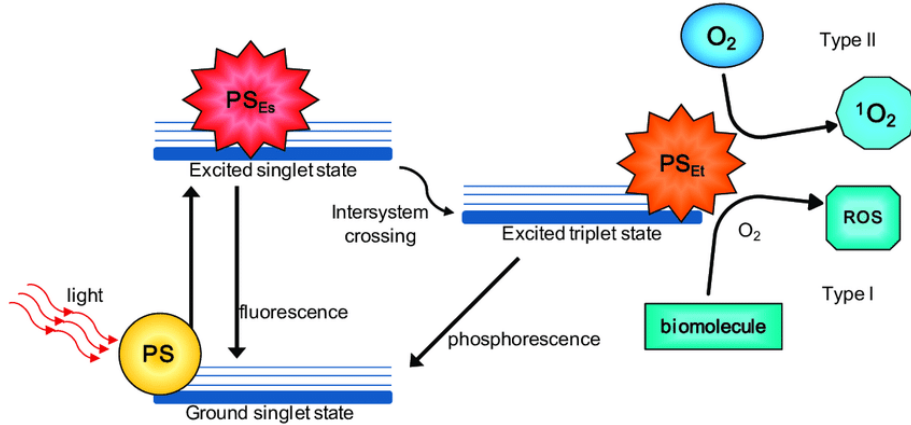
Son yaklaşım olan monoklonal antikolar, laboratuvarında üretimi gerçekleştirilen antikolardır. Bu antikolar vücuttaki doğal antikoları taklit ederek kanserli hücreler ile savaşır.

Günümüzde birçok kanser türünde kullanılan bir yöntem olan immünoterapinin bazı yan etkileri ve potansiyel riskleri bulunmaktadır. İmmünoterapi, kanserli hücreler ile savaşırken sağlıklı dokulara da saldırması ile vücutta aşırı enflasyon meydana gelebilmektedir. Bu durumda akciğerlerde (pnömoni), karaciğerde (hepatit), bağırsaklarda (kolit) ve tiroid bezlerinde (tiroidit) iltihaplanmaya neden olmaktadır. Ayrıca tedavi sırasında endokrin bezlerinin etkilenmesi ile bu bezlerden salgılanan hormonların dengesizlikleri de görülebilmektedir. İmmünoterapi bağışıklık sistemini tetkiklerden yan etki olarak verilen immün yanıtları da baskılayabilmektedir. Bu baskılama ile hasta vücudu enfeksiyonlara ve diğer patojenlere karşı çok daha savunmasız hale gelebilmektedir. Kanserli hücreler ile mücadele ederken bağışıklık sistemi vücutta aşırı aktivite

tetikleyebileceğinden yorgunluk, ateş, titreme, kas ve eklem ağrıları, deri döküntüleri, şişlik ve kızarıklık gibi yan etkiler gözlenebilmektedir.

2.2.5 Fotodinamik Terapi

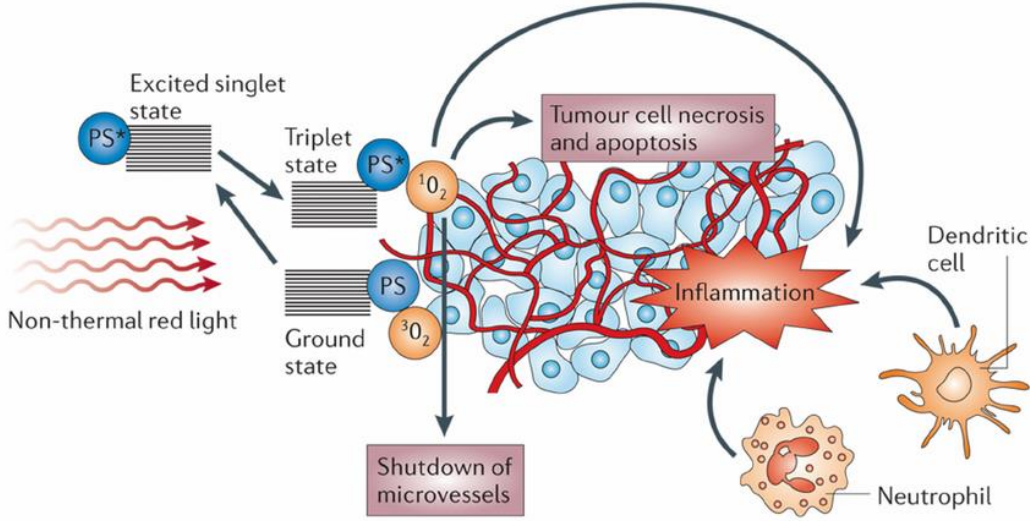
Fotodinamik Terapi (FDT), son yıllarda kanser tedavisi için kullanılan lokal, fotokimyaya dayalı ve yan etkisi minimum olan bir tedavi yöntemidir. Fotodinamik terapi temel olarak ışıkla aktive olan ilaç (fotosensitizer), ışık ve oksijenin birleşmesi sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin ve/veya tekil (singlet) oksijenin hücrede bir dizi zincir reaksiyon başlatarak hücre ölümüne sebep olması prensibine dayanmaktadır (Şekil 2.4). Oksijen, ışık ve fotosensitizer tek başına herhangi bir toksik etki göstermeyip, ancak bir araya geldiklerinde başlayan fotokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan sitotoksikite sebebiyle hedeflenen hücrenin ölümü gerçekleşir (Dumoulin vd., 2020).



Şekil 2.4: PDT'de (fotodinamik tedavi) Tip I ve Tip II reaksiyonlar (Calixto ve diğ. 2016).

Fotosensitif maddeler, hedeflenen dokuda birikir ve uygun dalga boyunda ışığa maruz kaldıklarında reaktif oksijen türleri oluşmasına neden olan özel bir moleküler yapıya sahiptir. Fotodinamik tedavide fotosensitizer ışık absorpsiyonu ile uyarılmış konuma geçer. Uyarılmış olan fotosensitizer iki farklı şekilde reaksiyon verebilir. Birinci tip reaksiyonda moleküler oksijen ile bir hidrojen atomu (elektron) transferi yoluyla reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturulur. İkinci yol ise enerji transferi yolu ile doğrudan oksijen ile reaksiyon vererek tekil (singlet) oksijen oluşur (Calixto ve diğ. 2016). Bu reaktif oksijen türleri, hedef dokudaki kanser hücreleri veya diğer

istenmeyen hücrelerin yapısını ve işlevini bozar (Şekil 2.5). Hedeflenen hücrelerde hasar, hücre ölümü ve tümör küçülmesi sağlamaktadır.



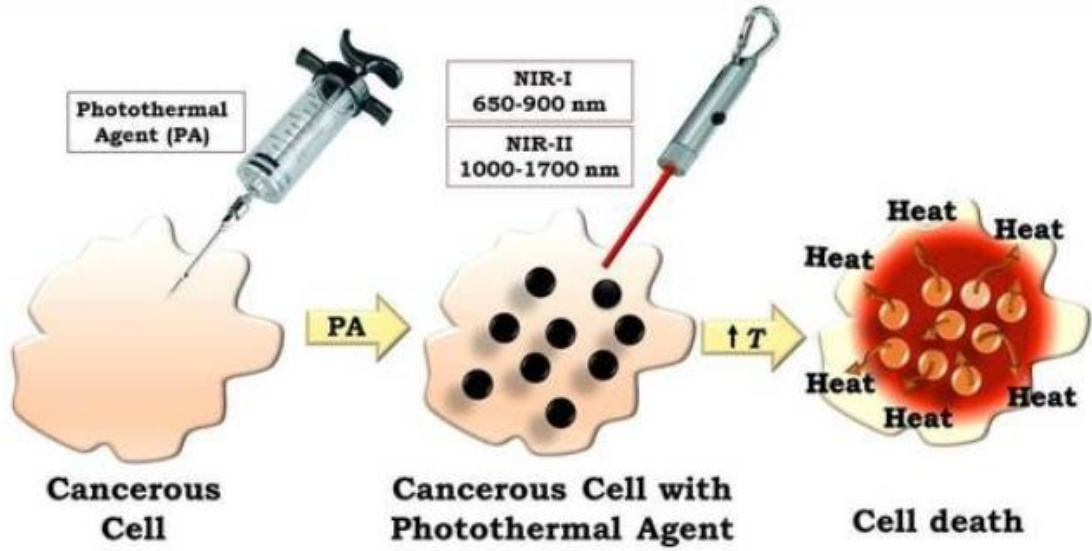
Şekil 2.5: Fotodinamik terapide tümörler üzerindeki etki mekanizması (Castano ve diğ. 2006).

Fotodinamik terapi 1900'lerin başında Alman bilim adamı Oscar Raab tarafından bitki yapraklarının güneş ışığına maruz kalmasıyla oluşan fotoaktivasyon fenomeni üzerine yapılan çalışmalarla bulunmuştur. Tıbbi uygulamaları üzerine çalışmalar ise 1960'larda başlamıştır. Thomas Dougherty, Roswell Park Kanser Enstitüsü'nde yaptığı çalışmalarda kanser tedavisindeki potansiyelini keşfetmiştir. Dougherty ve ekibi, 1975 yılında hematoporfirin türevlerini kullanarak ilk kez PDT ile kanser hücrelerini hedefleyerek tedavi etmişlerdir. Dougherty'nin çalışmaları ile tıp dünyasında fotodinamik terapinin kanserin tedavisinde alternatif bir yöntem olabileceği gösterilmiştir. Günümüzde fotodinamik terapi, çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan etkili bir yöntem olarak kabul edilmekte ve sürekli olarak geliştirilmektedir. Çeşitli kanser tiplerinin yanı sıra dermatoloji, oftalmoloji ve diğer alanlarda da kullanılmaktadır. Yeni fotosensitif ajanların keşfi, ışık kaynaklarının geliştirilmesi ve tedavi protokollerinin iyileştirilmesiyle PDT'nin etkinliği ve uygulama alanı artmaktadır.

2.2.6 Fototermal Terapi

Termal terapi, tıp dünyasının birçok kolunda büyük bir ilgi gören araştırma konusudur. Termal terapi, hipertermi ve fototermal terapi (FTT) olmak üzere iki ana teknik içermektedir. Fototermal terapi kanser hücrelerinin lokal olarak termal ablasyonu ile yok edilmesinde sık kullanılan bir yöntemdir (Şekil 2.6). Temel olarak fototermal terapi, hipertermiyi indüklemek için foton enerjisini ısıya dönüştüren optik emici maddelere dayanan bir tedavi yöntemidir (Lin ve diğ. 2021). Bu yöntemde genellikle NIR (Near Infrared Reflectance, Yakın Kızılötesi Yansıtma) ışığının etki ettiği bölgede oluşan hipertermi sonucu kanser hücrelerinin termal ablasyonu ile inhibasyonu prensibine dayanmaktadır (Q. Chen et al., 2016; Dickinson and Chang, 2011; Z. Meng et al., 2016).

Fototermal terapi, kanser hücrelerinin termal özelliklerini kullanarak onları hedef almaktadır. Kanserli hücrelerin normal hücrelere göre ısıya daha fazla duyarlı olmasının birkaç nedeni bulunmaktadır. Kanser hücreleri normal hücrelere göre daha hızlı büyür ve çoğalır. Bu hızlı büyüme sürecinde, yüksek metabolik hız, kanserli hücrelerin normal hücrelere göre daha fazla ısı üretmesine neden olmaktadır. Ayrıca, hızla büyüdükleri için kan damarları normal hücrelere göre daha düzensiz ve yetersizdir. Bu da kanserli tümörlerin oksijen ve besin maddesi temininde sıkıntı yaşamasına neden olur. Isı, oksijen ve besin maddesi eksikliği nedeniyle kanserli hücrelerde daha fazla zarara yol açmaktadır. Kanserli hücrelerin DNA yapıları genellikle normal hücrelere göre daha bozulmuş veya hasarlıdır. DNA hasarı, kanserli hücrelerin genetik olarak daha istikrarsız olmasına ve ısıya daha fazla duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Normal hücreler, oksidatif stresle başa çıkmak için antioksidan savunma mekanizmalarına sahiptir. Ancak kanserli hücrelerde bu mekanizmalar bazen zayıf olabilmektedir. Bu durumda kanserli hücrelerin serbest radikallerin neden olduğu ısıya duyarlı olmasına yol açar. Tüm bu faktörlerin kombinasyonu, kanserli hücrelerin normal hücrelere göre daha fazla ısıya duyarlı olmalarına neden olmaktadır. Bu özellik, fototermal terapi gibi ısıya dayalı tedavi yöntemlerinin kanserli hücreleri hedef almasına yardımcı olmaktadır.



Şekil 2.6: Fototermal tedavinin temeli: fototermal ajanları içeren tümör bir lazerle ışınlanır. Fototermal ajanlar tarafından emilen radyasyon, çevredeki hücre ölümüne neden olan termal enerjiye dönüştürülür (Estelrich and Busquets 2018).

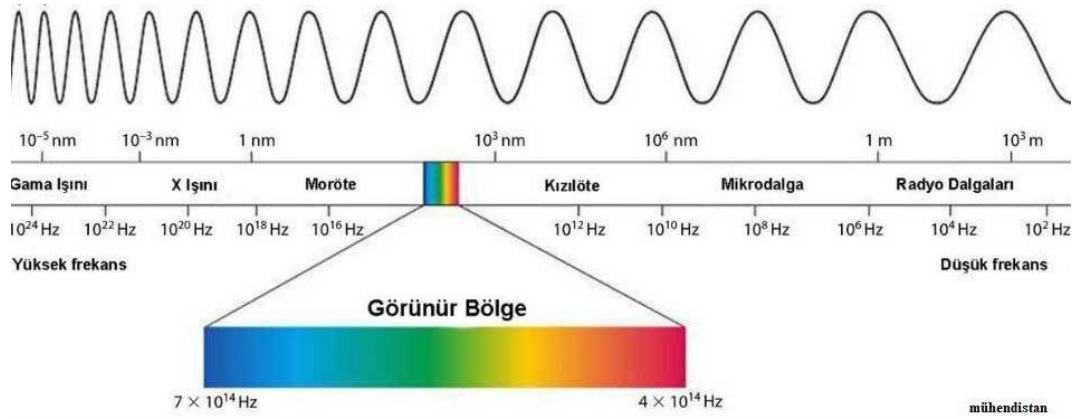
Fototermal tedavi esnasında, seçilen özel bir lazer kaynağı kanserli olan bölgeye yönlendirilir ve lazer ışığı kanser hücreleri tarafından absorbe edilir. Lazer ışığının absorbe olmasıyla birlikte kanser hücreleri ısınır ve gönderilen bu ışık termal enerjiye dönüşmektedir. Termal enerji, kanser hücrelerinde protein ve yapısal hasarlara neden olmakta ve hücrenin ölümüne yol açmaktadır.

Fototermal terapi, cerrahi prosedürlere alternatif olarak kullanılma potansiyeli bulunan minimal invaziv bir yöntemdir. Tedavi genellikle lokal olarak uygulanır, yani sadece kanserli bölgeye odaklanır ve çevre sağlıklı dokulara minimum zarar vermektedir. Ayrıca, fototermal terapi kolaylıkla diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilir bu sayede tedavi sürecinde daha etkili sonuçlar elde edilebilmektedir.

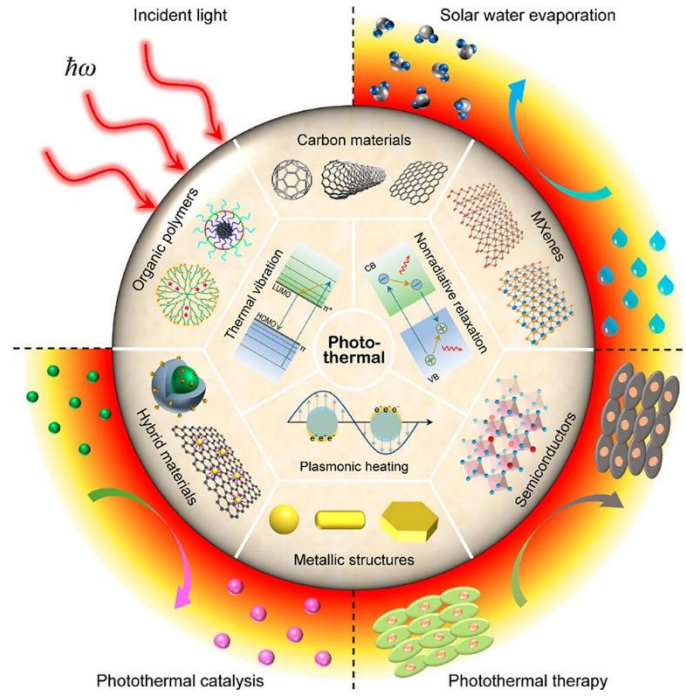
Fototermal terapide kullanılan ışık kaynağı, ışık kaynağının gücü ve lazerin dalga boyu tedavinin başarısını etkileyen belirli parametreler arasındadır. Bu yöntemde farklı dalga boylarındaki X-ışınları, UV ve NIR ışınları kullanılmaktadır (Şekil 2.7). X ışınları sahip oldukları yüksek enerjileri nedeniyle bireyde DNA hasarına neden olan önemli hasarlara yol açmaktadır. UV ışığı ise su için yüksek absorpsiyon göstermesi nedeniyle dokulara erişim oldukça kısıtlıdır. Günümüzde fototermal terapide kullanımı en sık araştırılan ışık kaynağı NIR ışınıdır. NIR ışınları 750-1350 nm dalga boyu aralığını tanımlamaktadır. NIR ışını biyolojik sistemler

tarafından minimum absorpsiyona ve saçılmaya sahip olması derin doku penetrasyonuna izin vermektedir. Biyolojik pencere olarak adlandırılan birinci yakın kızılötesi 750-1000 nm aralığındadır ve bu aralıkta en yaygın kullanılan lazerler 808 nm, 980 nm ve 1064 nm dalga boyuna sahip olanlardır (Şekil 2.9).

İnsan vücudundaki farklı dokular ışıkla çeşitli şekillerde etkileşime girer. Bazı dokular ışığı emer, bazıları dağıtır, bazıları ise nispeten engellenmeden geçmesine izin vermektedir. 808 nm dalga boyunda suyun absorpsiyonu diğer dalga boylarına kıyasla daha düşüktür ve ışık dokuda ilerledikçe su tarafından daha az enerji absorbe edilmektedir. 808 nm'de bu ışığın önemli bir kısmının, karşılaştığı dokular tarafından çok fazla emilmeden veya dağılmadan, vücudun daha derinlerine nüfuz edilir. Bu durumda gönderilen ışığın yolu boyunca doku ısınması ve hasar olasılığını en aza indirmektedir. Ayrıca 808 nm ışık dokulara daha derin nüfuz edebildiğinden, ışığın vücudun belirli bölgelerine hedefli olarak iletilmesine olanak tanır. Fototermlal terapide bu özellik önemlidir. Tüm bu avantajları ile 808 nm dalga boyu fototermlal tedavi için tercih edilmektedir çünkü doku penetrasyonu, minimum su emilimi, fototermlal ajanlar tarafından etkin emilim ve hasta güvenliği arasında bir denge sunmaktadır.



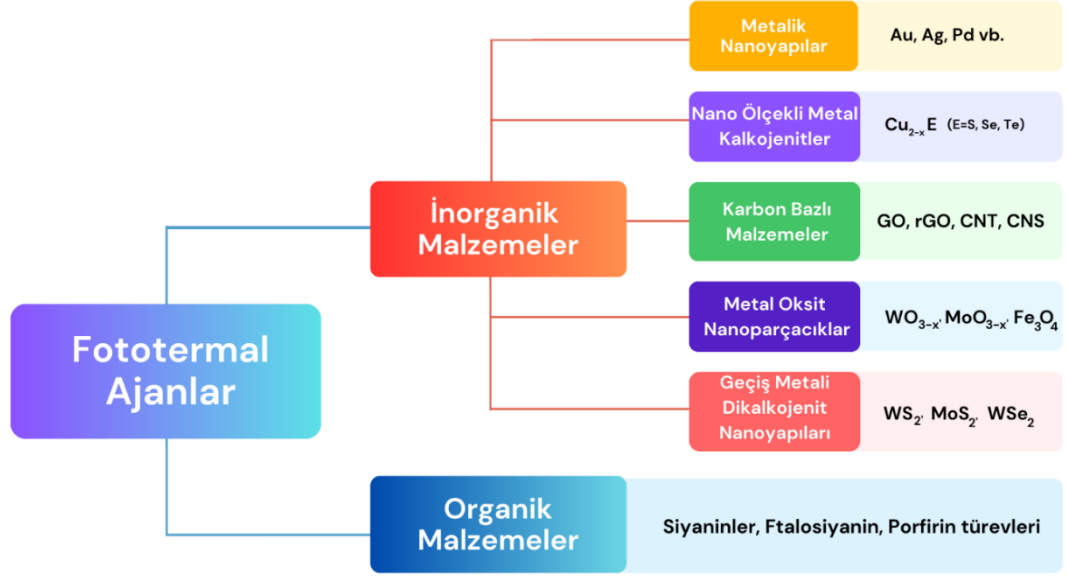
Şekil 2.7: Elektromanyetik spektrum gösterimi (Connor ve Secades, 2013).



Şekil 2.8: Fototerma nanomalzemelerin mekanizmalarına, kategorilerine ve uygulamalarına genel bakış (Chui ve diğ. 2023)

Lazer teknolojilerinin ve nano yapıların gelişimi, fototerma terapinin etkinliğini ve hedeflenen kanser hücrelerine olan etkisini artırmaktadır. Bu etkinliği arttırmak için fototerma ajanlar (PA) kullanılmaktadır (Şekil 2.8). Fototerma ajanlar, çevre dokunun sıcaklığını normal seviyede tutarken kanserli dokuyu lokal olarak 42°C'nin üzerinde ısıtır ve dokunun noninvazif bir şekilde ablasyonu gerçekleşir. Bir fototerma ajandan beklenenler minimum toksisite, tümör dokusunda birikim için 30-200 nm arasında boyut, ışıktan ısıya dönüşümü maksimum olması için NIR radyasyonunun yüksek absorpsiyon ve maksimum biyouyumluluk sayılabilir (Estelrich and Busquets 2018).

Günümüzde organik ve inorganik birçok fototerma ajan üzerine yapılan literatür çalışması mevcuttur. İnorganik malzemelerin farklı alt grupları bulunmaktadır ancak en çok araştırılanlar metalik nano yapılar ve karbon bazlı malzemelerdir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9: Fototermal ajanların şematik sınıflandırılması.

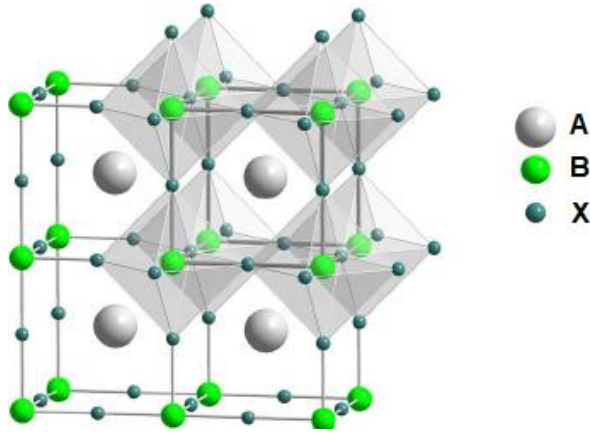
Fototermal terapide kullanılacak ajan seçildikten sonra kanserli bölgeye intravenöz tedavi yani ajanın doğrudan damar yoluyla verilmesi ya da tümöre doğrudan enjeksiyonunu şeklinde iletilmelidir. Daha sonra PA iki farklı şekilde tümöre dahil olmaktadır. Aktif hedefleme stratejisi için, PA kanser hücrelerinin aşırı aktivitede bulunduğu proteinler tarafından tanıyabileceği antikor gibi proteinlerle yüzeyi modifiye edilmelidir bu sayede biyolojik olarak hedefleme sağlanmaktadır. Pasif hedeflemede ise PA, tümörlü dokuya gelişmiş geçirgenlik ve tutma (EPR) etkisi ile küçük boyutlu nanopartiküllerin ve makromoleküler ilaçların tümörde normal dokulardan daha fazla birikebilmesi özelliği sayesinde erişmektedir (Yhee ve diğ. 2013). Fototermal olarak indüklenen hücrenin ölümü, lazer dozuna, tipine ve ışınlama süresine bağlı olarak apoptoz veya nekroz yoluyla gerçekleşebilmektedir (Perez-Hernandez ve diğ. 2015).

Nanopartiküller nano boyuttaki yapıları nedeniyle tümörlü dokuda kolayca birikebilmektedir. Ayrıca partikül boyutunun küçülmesi ile tedavi sonrası vücuttan atılım daha hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir (Chauhan ve diğ. 2013, Sun ve diğ. 2014). Büyük boyutlu parçacıklarda bu durum potansiyel toksisiteye yol açmaktadır. Nanomalzemeler ayrıca yüksek yüzey alanına ve küçük boyutlara sahiptir. Bu durum, ışığın emilimini ve dönüşümünü artırabilir. Ayrıca nanoteknoloji, nanomalzemelerin

boyut, Şekil ve bileŐimini hassas bir Şekilde kontrol etmeyi mŐmkŐn kılar. Potansiyel yan etkileri en aza indirirken daha iyi terapötik sonuĥlar elde etmek iĥin bu malzemelerin tasarımı optimize etmeyi amaĥlayan fototermal terapi iĥin nanoyapılar alanındaki araştırmalar devam etmektedir. Nanoteknoloji ve fototermal terapinin birleŐimi, Özellikle kanser terapisi ve diĥer lokalize tedaviler olmak ũzere tıbbi tedavi alanını ilerletme konusunda umut vaat etmektedir.

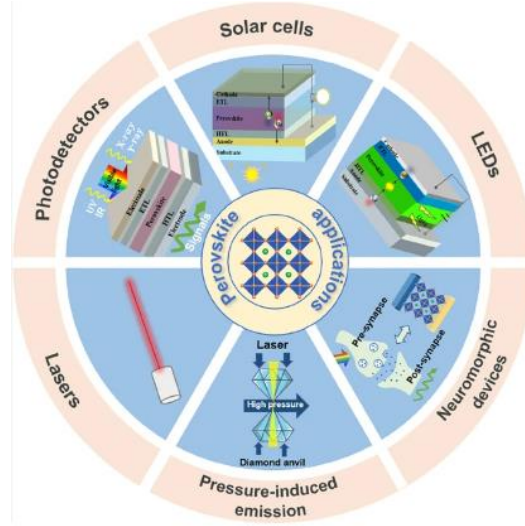
3. Perovskite Malzemeler

Perovskite malzemeler, kristal yapıya sahip inorganik veya organik-inorganik hibrit malzemelerdir. Genellikle ABX_3 formülü ile ifade edilmektedir, burada A, organik veya inorganik bir katyon, B, metal bir katyon ve X, bir anyonu temsil etmektedir (Şekil 3.1). Doğal perovskit minerallerinin sayısı sınırlı olmakla birlikte, sentetik perovskitler elemental bileşim açısından tüm periyodik tabloya yayılır ve metalik perovskitler, hibrit organik-inorganik perovskitler, metallsiz perovskitler ve hatta birçok karmaşık formülde olabilmektedirler.



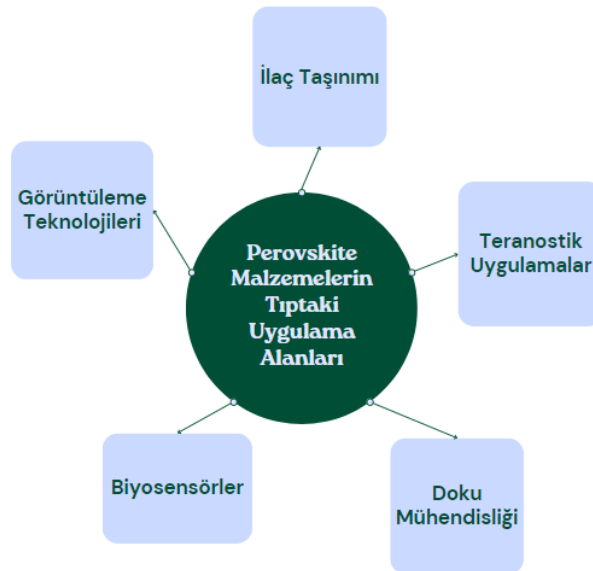
Şekil 3.1: Perovskite yapısının şematik gösterimi (Boriello ve diğ. 2008).

Perovskite malzemeler, geniş bir uygulama yelpazesine sahip potansiyel bir malzeme sınıfıdır (Şekil 3.2). Yüksek optik absorpsiyon özellikleri ve yük hareketliliği sayesinde yüksek verimli güneş hücreleri üretmek için araştırılmaktadır. Geniş spektral tepki aralığı sayesinde ise yüksek performanslı fotodetektörlerin üretiminde kullanılabilirler. Optoelektronik cihazlarda, optik sensörler, lazerler, dalga kılavuzları ve optik bellek cihazları gibi çeşitli optoelektronik cihazların üretiminde de optik özellikleri, enerji transferi ve taşıyıcıların rekombinasyonunu kontrol etme yeteneği gibi avantajları ile bu tür cihazların performansını artırabilmektedir (Breternitz ve Schorr 2018, Akkerman ve Mannas 2020).



Şekil 3.2: Perovskite malzemelerin uygulama alanları (Zhang ve diğ. 2023).

Perovskite malzemeler tüm bu alanların haricinde tıp dünyasında da aktif şekilde araştırma konusu olmuştur (Şekil 3.3). Tıbbi görüntüleme alanında, perovskitelerin yüksek fotokonvertör verimliliklerinden ve geniş malzeme ailesi ile spektral tepki aralıklarından yararlanılmaktadır. Röntgen, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya optik görüntüleme gibi farklı görüntüleme teknolojilerinde kontrast ajanları olarak kullanımları da araştırma konularındandır.



Şekil 3.3: Perovskite malzemelerin tıp alanındaki uygulamaları.

Perovskite malzemelerin, nano boyutlarda ilaç taşıma sistemlerinde kullanımları üzerine çalışmalar yürütülmektedir. Verilen ilaçların hedeflenen bölgeye iletilmesi ile tedavi etkinliğinin artırılması ve bunun yanında bireyin yaşadığı yan etkilerin azaltılması hedeflenmektedir. Aynı zamanda tanı ve tedavinin bir arada planlanıldığı teranostik tıp uygulamalarındaki potansiyelleri de oldukça yüksektir. Özellikle, perovskite bazlı nanomalzemelerin kullanıldığı kontrast ajanlarının veya terapötik ajanların birleşik kullanımı, hastalıkların teşhis ve tedavisini aynı anda gerçekleştirebilir.

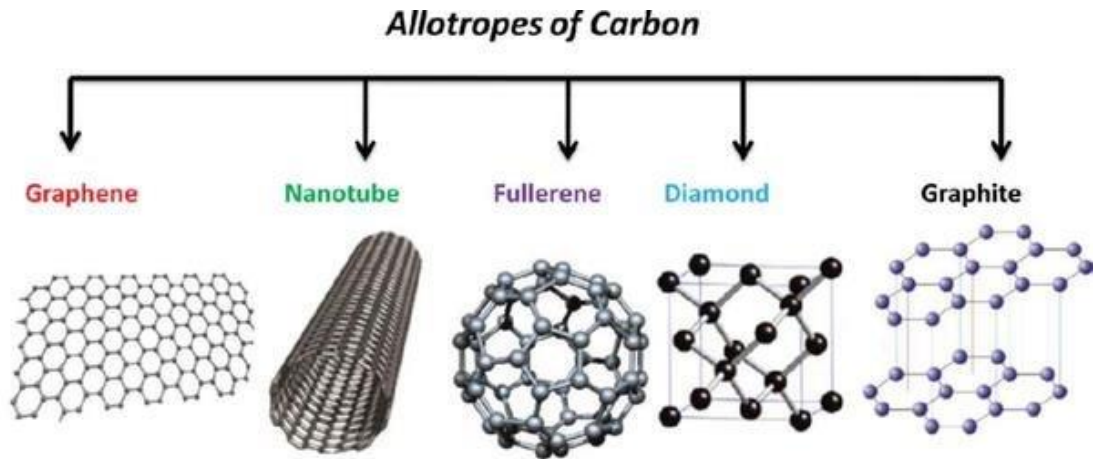
Perovskite malzemeler, fototermal terapi gibi kanser tedavi yöntemlerinde de potansiyel olarak kullanılacak avantajlı özelliklere sahiptir. Fototermal terapi, kanser hücrelerini termal enerji ile tahrip ederek tedavi etmeyi amaçlayan bir yöntemdir. Bu malzemelerin fototermal terapideki potansiyel kullanımı şu şekillerde olabilir: Yüksek optik absorpsiyon özellikleri sayesinde fototermal terapi esnasında kullanılan lazer ışık kaynağı veya diğer enerji kaynakları tarafından ışığa maruz bırakıldıklarında bunu termal enerji şeklinde dönüştürebilirler. Bu enerji kanser hücrelerinde bölgesel ısınma ve ölüme yol açarak tedaviyi gerçekleştirebilir. Ayrıca bu malzemelerin yüksek fototermal dönüşüm verimlilikleri sayesinde uygulanan tedaviden alınan verim artırılabilir.

Perovskite malzemelerin kanser tedavisinde fototermal terapiye entegrasyonu için seçilen malzemenin özellikleri, biyolojik uyumluluk, fototermal etkinlik, kararlılık ve güvenlik gibi dikkate alınması gereken noktalar bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar ile perovskite malzemelerin kanser tedavisinde fototermal terapinin etkinliğini artırabileceği öngörülmektedir.

4. Grafen ve Türevleri

Grafen, karbon atomlarından oluşan tek katmanlı 2 boyutlu kristal yapıda bir malzemedir. Grafen, grafitle aynı karbon atomlarından oluşsa da en önemli farkı sadece bir atom kalınlığında olmasıdır ve böylece 2 boyutlu bir yapıya sahiptir. Karbon atomları, altıgen hücreler şeklinde düzenlenmiştir ve bir araya gelerek düzgün bir altıgen bal peteği deseni oluşturur. Atomları arasında 120°'lik bağ açıları ile sp^2 hibrit bağlarına sahiptir. Grafen, 2004 yılında Andre Geim ve Konstantin Novoselov tarafından Manchester Üniversitesi'nde keşfedilmiştir. Grafenin keşfi ile buluşçuları 2010 Nobel Fizik Ödülü'ne layık görülmüştür.

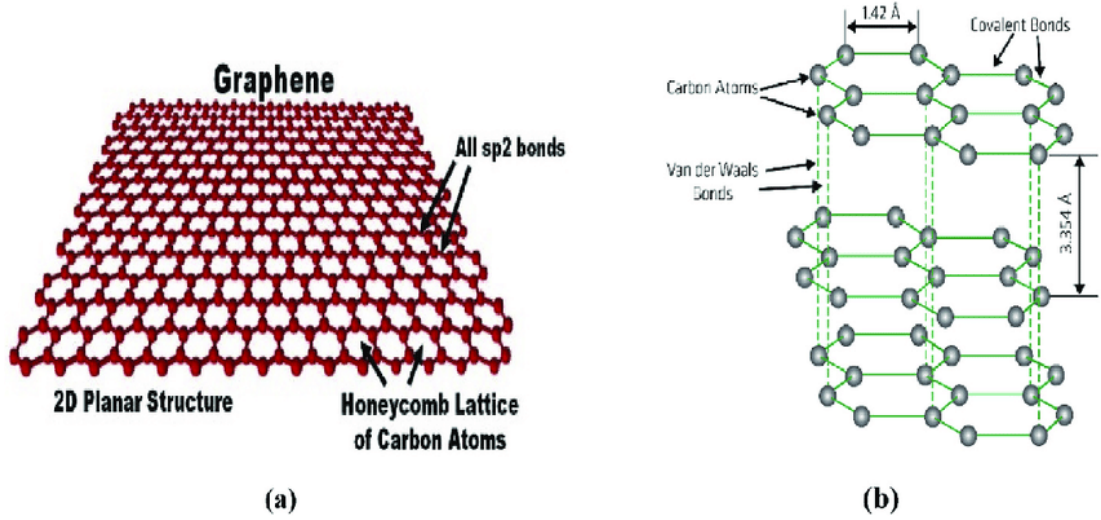
Grafen bir karbon allotropudur (Şekil 4.1). Farklı karbon allotropları olarak grafit, karbon nanotüp, fulleren ve elmas örnek verilebilir.



Şekil 4.1: Karbon allotroplarının şematik gösterimi (Saho 2019).

Grafenin olağanüstü özellikleri, grafenin yapısında bulunan karbon atomları üzerinde delokalize olan π durum bantlarını oluşturan $2p$ orbitallerinden kaynaklanmaktadır. Bu bağların kararlılığı sayesinde üstün mekanik özellikleri sergilenmektedir. Hone ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tek katmanlı grafen şimdiye kadar test edilen en güçlü malzeme olarak kabul edilmiştir. Tek

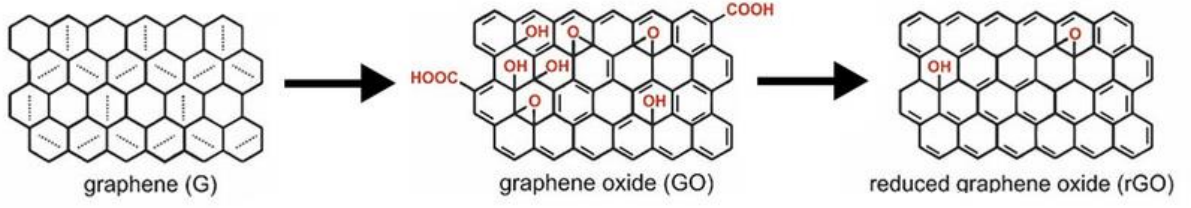
katmanlı zarın içsel gücü 42 Nm^{-1} bir başka deyişle 130 GPa 'lık bir içsel güce eşittir (Lee ve diğ. 2008). Bu da çelikten yaklaşık 400 kat daha fazladır (Papageorgiou ve diğ. 2017).



Şekil 4.2: (a) Bal peteği örgüsüne sıkıca bağlı sp^2 hibritleşmesine sahip karbon atomları, (b) Grafenin atomik yapısı (Novoselov ve diğ. 2004, Berry 2013).

Grafen yapısında karbon-karbon arası bağ uzunluğu $0,142 \text{ nm}$ 'dir (Şekil 4.2). Grafen içindeki elektronlar oda sıcaklığında kütleli rlativistik parçacıklar gibi davranır, bu sayede grafen kuantum boşluğu etkisi gibi kendine has özellikler sergiler. Grafenin başka temel üstün özellikleri olarak geniş yüzey alanı ($2630 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$), yüksek elektron mobilitesi ($200000 \text{ cm}^2/(\text{V.s})$), yüksek ısı iletkenliği ($5000 \text{ Wm}^{-1}\text{K}^{-1}$) ve yüksek young modülü ($\sim 1100 \text{ Gpa}$) olarak sıralanabilir (Özerenler 2021, Gedikoglu 2017, Anwar ve diğ. 2020).

Grafen, sahip olduğu üstün özellikler nedeniyle birçok alanda potansiyel uygulamalara yönelik büyük bir ilgi uyandırmıştır. Elektronik, optoelektronik, enerji depolama ve dönüşüm, kataliz, malzeme bilimi ve biyoteknoloji gibi birçok alanda gelecekteki uygulamalara yönelik büyük umutlar taşımaktadır.



Şekil 4.3: Grafen ve türevlerinin şematik gösterimi (Nanografi 2023).

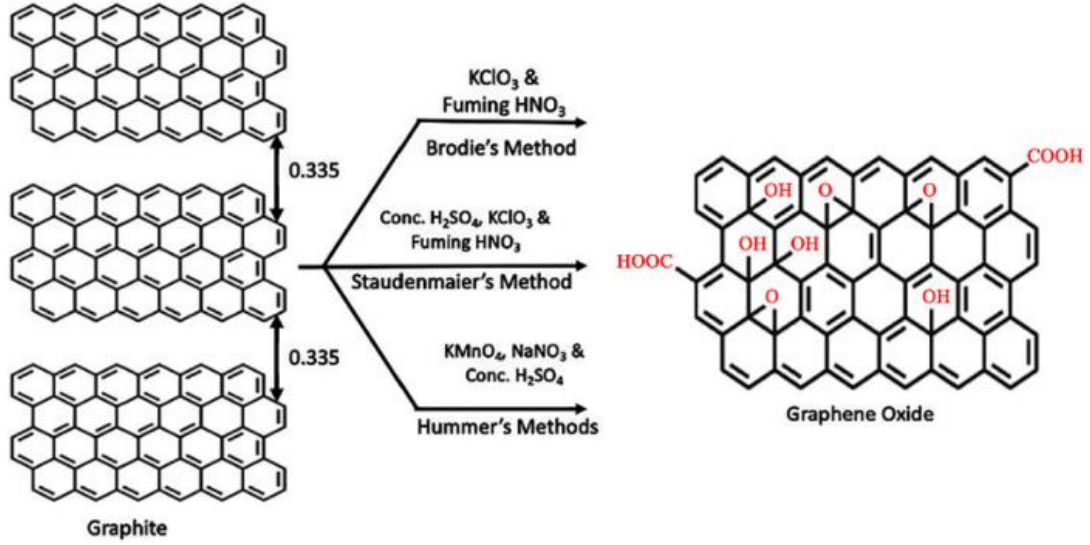
Grafen türevleri, grafen tabanlı yapıların kimyasal veya fiziksel modifikasyonlarıyla elde edilir ve özgün grafenin özelliklerini değiştirmek veya geliştirmek için kullanılmaktadır (Şekil 4.3). Grafen oksit (GO) ve indirgenmiş grafen oksit (rGO), değerli grafen türevleridir. Grafen oksit ve indirgenmiş grafen oksit, kimyasal bileşimlerindeki farklılıklar nedeniyle farklı kimyasal ve yapısal özellikler gösterir. En belirgin farklılıklar, bu malzemelerin elektriksel iletkenliği, hidrofilik davranışı, mekanik mukavemeti ve dağılılabirliğinde gözlenir. Grafen oksit ve indirgenmiş grafen oksitin farklı özellikleri, enerji depolama uygulamalarında, sensörlerde, süper kapasitörlerde, güneş pillerinde ve biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır.

4.1 Grafen Oksit

Grafen oksit, grafenin karbon atomlarına oksijen atomlarının kimyasal olarak eklenmesiyle elde edilir (Şekil 4.4). Uygulanan farklı prosedürler grafen tabakaları arasında oksijenli grupların (R-OH, R-O-R, R-COOH, vb.) yerleştirilmesini sağlamaktadır. Grafen oksit, grafenin daha düşük elektrik iletkenliğine ve mekanik dayanıklılığa sahip bir türevidir. Bu nedenle, saf grafenin tüm olağanüstü özelliklerine kıyasla farklı özelliklere sahiptir.

Grafen oksit, oksidasyon derecesine bağlı olarak yalıtkan veya yarı iletken bir davranışa neden olan düşük elektriksel iletkenlik gösterir. GO levhalarının spesifik yüzey alanı yaklaşık $890 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ 'dir. GO, Young modülü $207,6 \pm 23,4 \text{ GPa}$ ve kırılma direnci $\sim 120 \text{ MPa}$ ile yüksek mekanik dayanım göstermektedir. Fonksiyonel grupların bolluğu, oksidasyon seviyesine bağlı olan hidrofilik bir davranışla

sonuçlanmaktadır. GO levhaları, yüklü yapıları ve hidrofilitikliklerinin bir sonucu olarak iyi dağılılabirlik göstermektedir (Nanografi 2023).



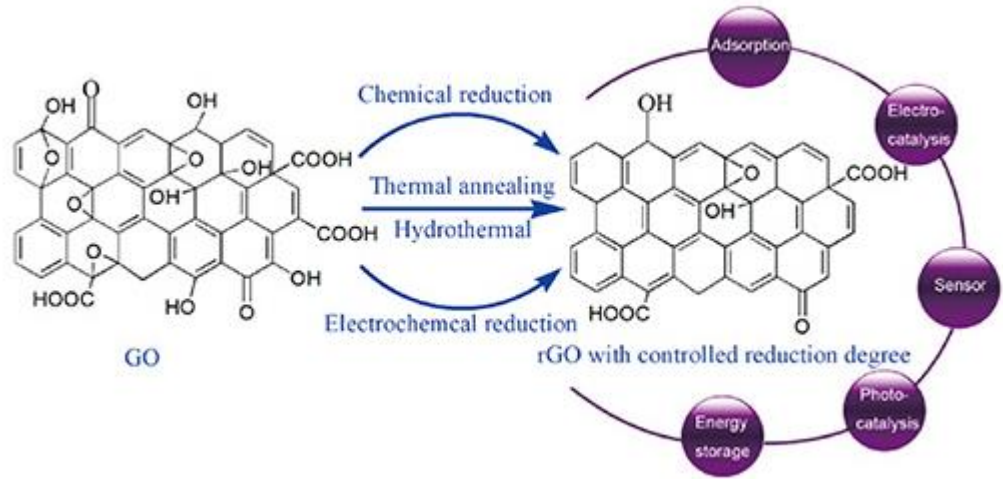
Şekil 4.4: Farklı yöntemler kullanılarak kimyasal oksidasyon yoluyla grafen oksit sentezinin şematik gösterimi (Adetayo ve Runsewe 2019).

Grafen oksit, saf grafene göre daha kolay ve daha ucuz üretilmesi nedeniyle birçok alanda potansiyel uygulamalara sahiptir. Özellikle biyoteknoloji, ilaç taşıma, sensörler, elektrokimyasal uygulamalar ve kompozit malzemeler gibi alanlarda kullanılmaktadır. Grafen oksit, sahip olduğu farklı özellikleri sayesinde özgün grafenin dezavantajlarını aşarak daha geniş bir uygulama yelpazesine sahip olabilmektedir.

4.2 İndirgenmiş Grafen Oksit

İndirgenmiş grafen oksit, grafen oksitin kimyasal veya termal indirgeme yöntemleriyle oksijen gruplarının kısmen veya tamamen çıkarılmasıyla elde edilir (Şekil 4.5). Bu işlem grafenin yapısını tekrar restore eder ve grafenin özgün özelliklerinin geri kazanılmasını sağlar. İndirgeme sonucunda ortaya çıkan ürünün karbon oksijen oranı (C/O) önemli bir özelliktir. C/O oranı ne kadar yüksekse, rGO'nun özellikleri bozulmamış grafenin özelliklerine o kadar yakındır.

GO'nun aksine, indirgenmiş grafen oksit, yapının artan C/O oranı nedeniyle hidrofobik bir davranış kazanır. rGO'nun hidrofobikliğinden kaynaklanan bu malzemenin dağılılabirliği de indirgmeden sonra azalmaktadır. Grafen oksit, sulu ortamda yüksek dağılılabirlik gösterirken, rGO önemli ölçüde daha düşük dağılılabirlik gösterir. İndirgenmiş grafen oksit, saf grafen ile karşılaştırıldığında daha düşük elektrik iletkenliğine sahip olsa da, grafen oksite kıyasla daha iyi elektrik iletkenliğine sahiptir ve bazı uygulamalarda daha tercih edilebilir hale gelmektedir.

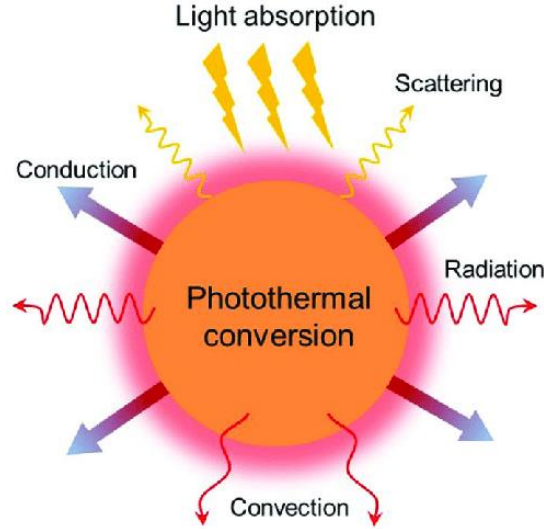


Şekil 4.5: Grafen oksitin indirgenme metodlarının şematik gösterimi (Yang ve diğ. 2018).

GO nanotabakaları, çok düşük sitotoksisite ve yüksek hücre alım gösterir, bu nedenle, ilaç dağıtımı ve hücre içi için ideal nanotaşıyıcılar olarak keşfedilmiştir. Literatürde etkili ilaç dağıtımı için GO'nun desenli substratları, işlevselleştirilmiş GO nanopartikülleri gibi çeşitli grafen bazlı kompozitler kullanılmıştır. GO bazlı malzemeler teşhis ve fototermal terapi uygulamaları için de kullanılmaktadır. Fototermal etki, rGO'ya fototermal terapide kansere ve ısı kaynaklı kontrollü ilaç salımına karşı büyük potansiyeller vermektedir. Son olarak, hem rGO hem de GO, özel fizikokimyasal özellikleri ve benzersiz antibakteriyel mekanizmaları nedeniyle geniş bir antibakteriyel spektrum ile umut verici antibakteriyel özellikler göstermektedir. GO bazlı malzemelerin antibakteriyel özellikleri de dış patojenlerini öldürmek için kullanılmaktadır (Nanografi 2023).

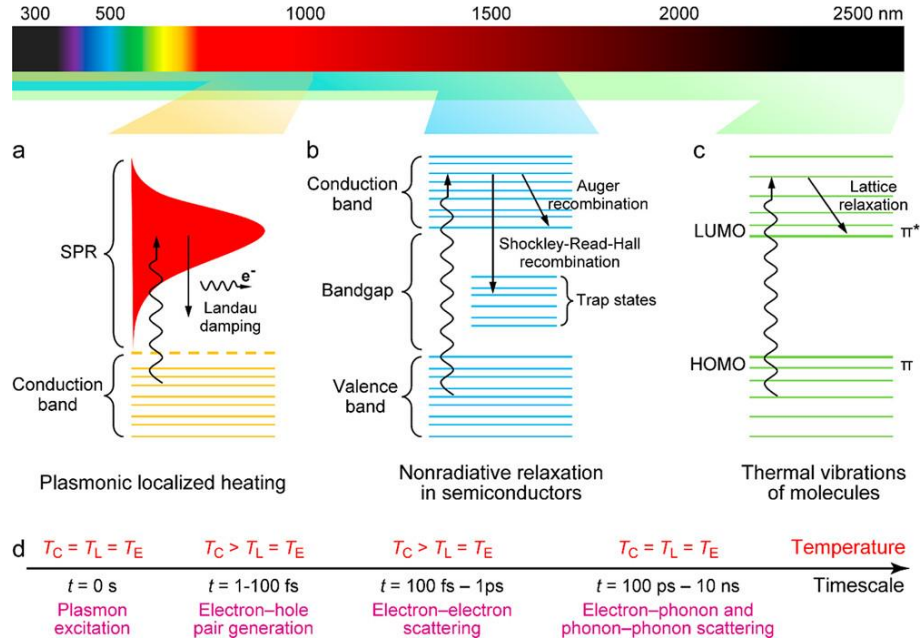
5. Fototermal Dönüşüm

Işığın ısıya dönüşümü doğadaki en temel süreçlerden biridir. Yaşama kaynak veren güneş yaydığı ışık sayesinde dünyayı aydınlatırken aynı zamanda ısıtmaktadır. Güneş enerjisinin %5 UV (300-400 nm), %43 görünür (400-700 nm) ve %52'si NIR (700-2500 nm) ışınları oluşturur (Akbari ve diğ. 2006). Gelen bu ışınlar bir nesne ile karşılaştığında soğurularak nesneyi ısıtmaktadır. Malzemelerin ışık soğurucu olarak hareket edebildiği ve ışık enerjisini verimli bir şekilde ısıya aktarabildiği bu ışıktan ısıya dönüştürme işlemine fototermal dönüşüm denir (Almond ve Patel 1996). Uyarılmış bir malzemenin fototermal performansı, ışık absorpsiyon yeteneği ve ışıktan ısıya dönüşüm verimliliği olmak üzere iki ana özellikle belirlenmektedir (Cui ve diğ. 2023).



Şekil 5.1: Fototermal dönüşümün şematik diyagramı (Zhue ve diğ. 2018).

Işık ve malzemelerin etkileşimi ile ortaya çıkan ısı enerjisi optik ve termal fenomenlerle ilgilidir (Şekil 5.1). Çeşitli malzemeler, elektronik veya bant aralığı yapılarının elektromanyetik radyasyona tepkilerine dayanan farklı ışıktan ısıya dönüştürme yeteneklerine sahiptir. Bu etkileşimler üretilen malzemelerin özelliklerini anlamak ve bu malzemelerin farklı alanlarda kullanılabilmesine olanak sağlamak için önem arz etmektedir. Uyarılmış bir malzemenin fototermal performansı temel olarak 3 farklı türde ışıktan ısıya dönüşüm süreci bulunmaktadır (Şekil 5.2).



Şekil 5.2: Fototermal etkinin üç temel mekanizması. (a) Plazmonik lokalize ısıtma. (b) Yarı iletkenlerde ışınımsız gevşeme. (c) Moleküllerin termal titreşimleri (Gao ve diğ. 2019). (d) Plazmon uyarımının fiziksel süreçleri ve farklı zaman ölçeklerinde sönmüleme. T_C , T_L ve T_E sırasıyla serbest yük taşıyıcılarının, kafesin ve çevreleyen ortamın sıcaklıklarını temsil etmektedir (Boldoo ve diğ. 2020).

5.1 Lokal Yüzey Plazmon Rezonansı (LSPR)

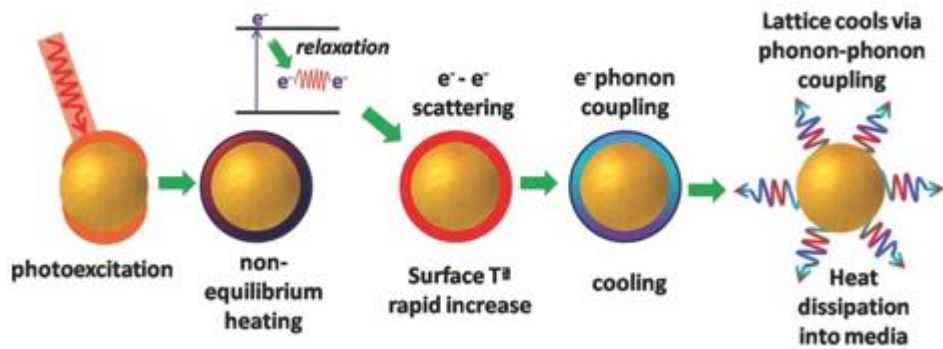
Lokal Yüzey Plazmon Rezonansı (LSPR), malzemenin dışarıdan gönderilen ışık dalgaları ile uyarılmasıyla sergilenen bir özelliktir. Fototermal transdüksiyon yeteneği, enerji aralığının NIR bölgesindeki ışıkla eşleştiği moleküler/atomik yörünge enerji seviyeleri arasındaki elektron geçişinden kaynaklanır (Estelrich and Busquets 2018). Nanoparçacık yapısında yer alan iletim bandı elektronlarının, gönderilen elektromanyetik dalgalar nedeniyle parçacıkların yüzeyi etrafında senkronize salınımı gerçekleşir. Bu salınım sonucunda yapıda rezonans meydana gelmektedir. Salınım genliği, lokal yüzey plazmon rezonansı adı verilen belirli bir dalga boyunda maksimuma ulaşmaktadır (Estelrich and Busquets 2018).

Lokal yüzey plazmon rezonansı ışığın soğurulmasının ardından ısı enerjisine dönüşümü ile sonuçlanır. Sergilenen bu özellik nanoparçacığın boyutları ve şekilleriyle alakalıdır. Her malzeme bu farklılıklar nedeniyle farklı rezonans frekanslarına sahiptir ve farklı dalga boylarındaki elektromanyetik dalgaları soğurur ve ısı enerjisi olarak yayar.

Bu nedenle üretilecek olan nano yapıların tasarımı, belirli dalga boylarında güçlü plazmonik etki elde etmek için oldukça önemlidir. Plazmonik etki, kimyasal analizler, yüzey plazmon rezonans sensörleri, enerji teknolojileri ve birçok biyomedikal uygulamalarında araştırma konusu olmuştur.

5.1.1 LSPR ve Fototermal Terapi İlişkisi

LSPR, nanoparçacıkların yüzeylerinde optik enerjiyi soğurma etkisine sahip olduğundan, fototermal terapi için potansiyel bir araç olarak kullanılabilir. Nanoparçacıklar, özellikle ışığı belirli bir noktada yoğunlaştırmak ve lokal olarak ısı enerjisi elde etmek için tercih edilmektedir (Şekil 5.3). Bu sayede LSPR, kanserin fototermal terapisinde lokal olarak kanser hücrelerinin seçici olarak ısıtılması ile yok edilmesine yardımcı olmaktadır. Lokal olarak ısıtma normal doku hasarını en aza indirirken fototermal tedavinin etkinliğini de arttırmaktadır.



Şekil 5.3: Plazmonik etki ile nanoparçacıkların ısıtma tepkisi (Aberasturi ve diğ. 2015).

LSPR'nin fototermal terapide ilk kullanımı 2008 yılında Naomi J. Halas ve ekibi tarafından yapılan bir çalışma bilinmektedir. Yapılan bu çalışmada, ekip altın nanostarların LSPR özelliğini kullanarak kanser tedavisini hedefli bir şekilde

gerçekleştirmeyi başarmıştır. Bilim dünyasında bu çalışma ile LSPR'nin fototermal terapiadaki potansiyeli fark edilmiştir ve daha çok araştırmayı tetiklemiştir. LSPR, fototermal terapinin etkinliğini artırmak ve kanser tedavisinde hedeflenmiş bir yaklaşım sunmak için gelecekteki çalışmalarda önemli bir rol oynamaya devam etmektedir (Zhang ve diğ. 2010; Lukianova-Hleb ve diğ. 2012; Dickerson ve diğ. 2008, Jain ve diğ. 2008).

5.2 Yarı İletkenlerde Radyatif Olmayan Gevşeme

Metalik nanoyapılarda LSPR'lerin uyarılmasının yanı sıra, plazmonik olmayan yarı iletkenlerin doğrudan bant içi elektron geçişleri de fototermal etki gösterebilmektedir. Yarı iletken bir malzeme, yeterli enerjiye sahip fotonlar tarafından uyarıldığında, enerjileri bant aralığına benzer olan elektron-boşluk çiftleri üretilir. Uyarılmış elektronların enerjisi ya fotonlar yayarak salınabilir ya da ışınımsız gevşeme yoluyla malzeme kafesine aktarılabilir (Gao ve diğ. 2019, Gärtner 1961). Yük taşıyıcıların rekombinasyonu yoluyla bir yarı iletkende fotonlar yerine fononların salınması ısı kaybını artırabilir ve bu nedenle kafesin yerel sıcaklık artışına yol açabilir. Oluşturulan termal dağılım, yarı iletkenin ışık absorpsiyonunun ve yüzey/yığın rekombinasyonunun özelliklerine güçlü bir şekilde bağlıdır.

5.3 Moleküllerin Termal Titreşimleri

Karbon bazlı malzemeler ve bazı organik polimerler mükemmel ışık absorpsiyon özellikleri gösterirler ve kafes titreşimleri yoluyla ısı üretebilmektelerdir. CC, CO ve CH gibi olağan karbon bağları, σ ve σ^* orbitalleri arasında zorlukla uyarılabilen büyük enerji farklılıklarına sahip olsalar da, bu malzemelerdeki gevşekçe tutulan elektronlar, π orbitallerinden düşük koşullar altında π^* orbitallerine kolayca uyarılabilir (Ye ve Li 2022, He ve diğ. 2021, Xu ve diğ. 2020). Gelen fotonların enerjisi malzeme içinde bir geçiş sağladığında, π elektronları taban durumundan (en yüksek dolu moleküler orbital, HOMO) daha yüksek bir enerji durumuna (en düşük boş moleküler orbital, LUMO) uyarılır (Şekil 20c) (Wang ve diğ. 2020, Yu ve diğ.

2020). Uyarılmış elektronların titreşim-elektron eşleşmesi yoluyla temel duruma gevşetilmesinden sonra, fazla enerji ısı şeklinde salınır.

5.3.1 Moleküllerin Termal Titreşimleri ve Fototermal Terapi İlişkisi

Kanserin fototermal tedavisi, nanomateryallerin dikkat çekici özelliklerinden ve ışık enerjisini moleküler termal titreşim yoluyla ısıya dönüştürme yeteneklerinden yararlanır. Bu süreç, gelen ışığın nanomalzemeler tarafından emilmesini içerir, bu daha sonra elektronların uyarılmasını teşvik eder ve ısı enerjisinin üretilmesiyle sonuçlanan gevşeme süreçlerine yol açar. Nanomalzemeler içindeki moleküler hareketin neden olduğu bu lokalize sıcaklık artışı, kanser hücrelerini hedeflemek ve yok etmek için stratejik olarak kullanılır. Bu nanomateryallerin çevresinde üretilen ısı, kanserli dokuyu etkili bir şekilde yok ederek, kanser tedavisine son derece hassas ve minimal invaziv bir yaklaşım sunma potansiyeline sahiptir. Bu yenilikçi terapi, nanomateryallerin, etkili ışık emilimi ve ayarlanabilir optik özellikleri de dahil olmak üzere benzersiz özelliklerinden yararlanarak onları ileri kanser tedavisi için umut verici adaylar haline getirmektedir.

6. Fototermal Dönüşüm Verimliliği

Fototermal dönüşüm verimliliği, bir malzemenin absorbe ettiği yüksek enerjili ışığı termal enerjiye dönüştürme yeteneğini ifade eder. Bu termal enerji, hedeflenen bölgedeki kanser hücrelerini ısıtarak tahrip etmeyi amaçlamaktadır. Fototermal dönüşüm verimliliği, ışığın absorpsiyonu ve termal enerjiye dönüşüm oranını belirtmektedir. Yüksek fototermal dönüşüm verimliliği, daha fazla ışık enerjisinin termal enerjiye dönüştürülmesi anlamına gelir ve böylece daha etkili bir tedavi sağlar (Zhang ve diğ. 2019).

Bu verim, malzemenin optik özelliklerine, ışık absorpsiyon spektrumuna ve dönüşüm süreçlerine bağlı olarak değişebilmektedir. Optik absorpsiyon spektrumu, malzemenin hangi dalga boylarında ışığı daha iyi absorbe ettiğini belirlemektedir. Ayrıca, malzemenin termal iletkenliği de dönüşüm verimliliğini etkileyebilir, çünkü tedavi sırasında termal enerjinin hedef bölgede etkin bir şekilde yayılması önemlidir.

Fototermal dönüşüm verimliliği, fototermal terapinin etkinliğini ve tedavi sonuçlarını doğrudan etkileyen bir faktördür. Yüksek fototermal dönüşüm verimliliği, daha düşük enerji seviyelerinde bile etkili tedavi sağlar ve çevredeki sağlıklı dokulara zarar verme riskini azaltmaktadır. Bu nedenle, fototermal terapide kullanılacak malzemelerin dönüşüm verimliliğinin yüksek olması tercih edilmektedir.

6.1 Fototermal Dönüşüm Verimliliğinin Hesaplanması

Bir fototermal malzemenin ışık absorpsiyonunun yanı sıra, ışıktan ısıya dönüşüm verimliliği, fotonların ısınımsal olarak yeniden yayılması yerine, termal enerjiye aktarılan soğurulan enerjiyi doğrudan ölçen başka bir temel faktördür. Dönüşüm verimliliğini belirlemenin yöntemi, sıcaklıktaki artışı ölçmek ve gelen bir ışığın neden olduğu ısı oluşumunu hesaplamaktır. Fototermal dönüşüm verimliliği şu şekilde yazılabilir (Zeng ve diğ. 2013, Xiao ve diğ. 2020):

$$\eta = \frac{Q}{E} = \frac{cm\Delta T}{pst} \quad (1)$$

- Burada Q soğurucu tarafından üretilen termal enerjidir,
- E gelen ışığın toplam enerjisini temsil eder,
- c ve m fototermal malzemenin özgül ısısını ve kütesini,
- ΔT ışık ışıması altındaki malzemenin sıcaklık artışıdır,
- p ışık kaynağının güç yoğunluğudur,
- ve s ve radyasyon alanını,
- t ise zamanını temsil eder.

Bu denklem kullanılarak, gelen ışıktan kaynaklanan yansıyan, saçılan, emilen ve iletilen fotonlar dahil olmak üzere gelen ışığın tamamı giriş enerjisi olarak dikkate alınır. Isı üretimi kullanılan fototermal malzemenin miktarına bağlı olduğundan, bu yöntem için farklı malzemeler arasındaki verimlilik değerlerini doğrudan karşılaştırmak zordur. Ayrıca, fototermal malzemedeki çevre ortama olan ısı transferi hesaplamada dikkate alınmaz.

Bir nanomalzemenin fototermal dönüşüm verimliliği (η), hesaplanırken şu denklem kullanılır:

$$\eta = \frac{hS(T_{\max} - T_{\text{sur}}) - Q_{\text{dis}}}{I(1 - 10^{-a_\lambda})} \quad (2)$$

- Burada, h , ısı transfer katsayısıdır,
- S , ısı transferinin yüzey alanıdır,
- Q_{Dis} , numune hücresinin girilen temel enerjisidir,
- T_{Surr} , çevrenin ortam sıcaklığıdır,
- ve T_{Max} denge sıcaklığıdır,
- ve a_λ, λ dalga boyunda fototermal malzemenin absorptansını temsil eder.

Giriş enerjisi olarak yalnızca emilen fotonlar ele alınsa da, bu denklem ısı transferinin ve fototermal malzemenin konsantrasyonunun ışıktan ısıya dönüşüm verimliliği üzerindeki etkisini nicel olarak ortadan kaldırır. Bu nedenle, çeşitli malzemelerin fototermal dönüşüm yetenekleri bu yöntemle kolayca karşılaştırılabilir (Cheng ve diğ. 2014, Chen ve diğ. 2018, Lee ve diğ. 2012).

Öncelikle gerçekleştirilen deneyde tüm sistemin enerji dengesi şu şekilde ifade edilir:

$$\sum_i m_i C_{p,i} \frac{dT}{dt} = Q_{NP} + Q_{Dis} - Q_{Surr} \quad (3)$$

Burada burada m ve C_p sırasıyla çözücünün kütlesi ve ısı kapasitesidir, T çözeltinin sıcaklığıdır, Q_{NP} nanoparçacıkların girilen enerjisidir, Q_{Dis} örnek hücrenin girilen temel enerjisidir ve Q_{Surr} hava tarafından sistem yüzeyinden çevreye iletilen ısıdır.

Bu denklemde Q_{NP} ifadesi, kullanılan 808 nm lazer ışınımı altında nanoparçacıkların yüzeyindeki plazmonun elektron-fonon gevşemesi ile yayılan ısıyı temsil eder:

$$Q_{NP} = I(1 - 10^{-A_{808}})\eta \quad (4)$$

I : gelen lazer ışığının gücü (mW biriminde), A_{808} : nanoparçacıkların 808 nm dalga boyundaki absorptansı ve η : gelen lazer enerjisinden termal enerjiye fototermal dönüşüm verimliliğidir. Ek olarak Q_{Dis} : numune hücrenin kendisi tarafından emilen ışıktan yayılan ısıyı ifade eder ve nanoparçacıklar olmadan kullanılan çözeltinin bir numune hücresi kullanılarak bağımsız olarak ölçülür. Q_{NP} , aşağıdaki denklem gibi, gönderilen termal enerji için sıcaklıkla doğrusaldır:

$$Q_{Surr} = hS(T - T_{Surr}) \quad (5)$$

Burada ise h ısı transfer katsayısı, S kabın yüzey alanı ve T_{Surr} çevrenin ortam sıcaklığıdır.

Lazer gücü tanımlandıktan sonra ısı girişi ($Q_{NP} + Q_{Dis}$) sonlu olacaktır. Denklem (5)'e göre sıcaklığın artmasıyla birlikte ısı çıkışı (Q_{Surr}) da arttığından, ısı girişi ısı çıkışına eşit olduğunda sistem sıcaklığı maksimuma yükselecektir:

$$Q_{NP} + Q_{Dis} = Q_{Surr - Max} = hS(T_{Max} - T_{Surr}) \quad (6)$$

Burada $Q_{Surr - Max}$ örnek hücre denge sıcaklığına ulaştığında sistem yüzeyinden hava yoluyla ısı iletimidir ve T_{Max} denge sıcaklığıdır.

808 nm lazer fototermal dönüşüm verimliliği (η), Q_{NP} için Denklem (4)'nin Denklem (6)'te değiştirilmesi ve elde edilecek şekilde yeniden düzenlenmesiyle belirlenebilir.

$$\eta = \frac{hS(T_{Max} - T_{Surr}) - Q_{Dis}}{I(1 - 10^{-A_{808}})} \quad (7)$$

Buradaki denklemde hS dışında tüm parametreler gerçekleştirilen deney ile bulunabilmektedir. Kalan bilinmeyen hS 'yi elde etmek için, θ maksimum sistem sıcaklığı T_{Max} kullanılarak ifade edilir.

$$\theta = \frac{T - T_{Surr}}{T_{Max} - T_{Surr}} \quad (8)$$

Ardından bir zaman sabiti olan T_s bilinen ifadeler ile tekrar yazılır.

$$\tau_s = \frac{\sum_i m_i C_{p,i}}{hS} \quad (9)$$

Zaman sabiti T_s Denklem (1)'de yerine yazılması ile aşağıdaki denklem elde edilir.

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{1}{\tau_s} \left[\frac{Q_{NP} + Q_{Dis}}{hS(T_{Max} - T_{Surr})} - \theta \right] \quad (10)$$

Q_{NP} 'nin çözümlerinin lazer kaynağının uzaklaştırılması ile soğuma aralığına girer ve $Q_{NP} + Q_{Dis} = 0$ denklemi elde edilir.

$$dt = -\tau_s \frac{d\theta}{\theta} \quad (11)$$

$$t = -\tau_s \ln \theta \quad (12)$$

Tüm bilinmeyenlerin hesaplanmasının ardından Denklem (7) ile her bir parçacığın fototermal dönüşüm verimliliği hesaplanabilmektedir.

7. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Bir boyutu 1-100 nm arasında olan nanomalzemeler üzerine yapılan araştırmalar, bu malzemelerin sentez yöntemlerinden yüzeyleri üzerinde yapılan modifikasyonlara kadar birçok unsurun malzemelerin sergiledikleri özelliklerin değiştirilmesine olanak tanıdığını sunmuştur. Nanomalzemelerin kanserin fototermlal terapisinde kullanımında optik absorpsiyon spektrumu ve biyoyuumluluğu aranan özellikleri arasında yer almaktadır. Sentez sırasında izlenen prosedürler ile nanomalzemenin belirli bir dalga boyunda soğurma yapması ayarlanabilir ve fototermlal etkinliği artırılabilir. Benzer şekilde, birçok nanoyapı, polimerler veya antikolar gibi çeşitli yüzey değiştirici moleküllere konjuge edilebilmektedir. Bu, nanomalzemenin biyolojik kalıcılığını değiştirebilir ve bazı nanoyapılarla ilgili toksikolojik endişeleri iyileştirebilmektedir (Doughty ve diğ. 2019).

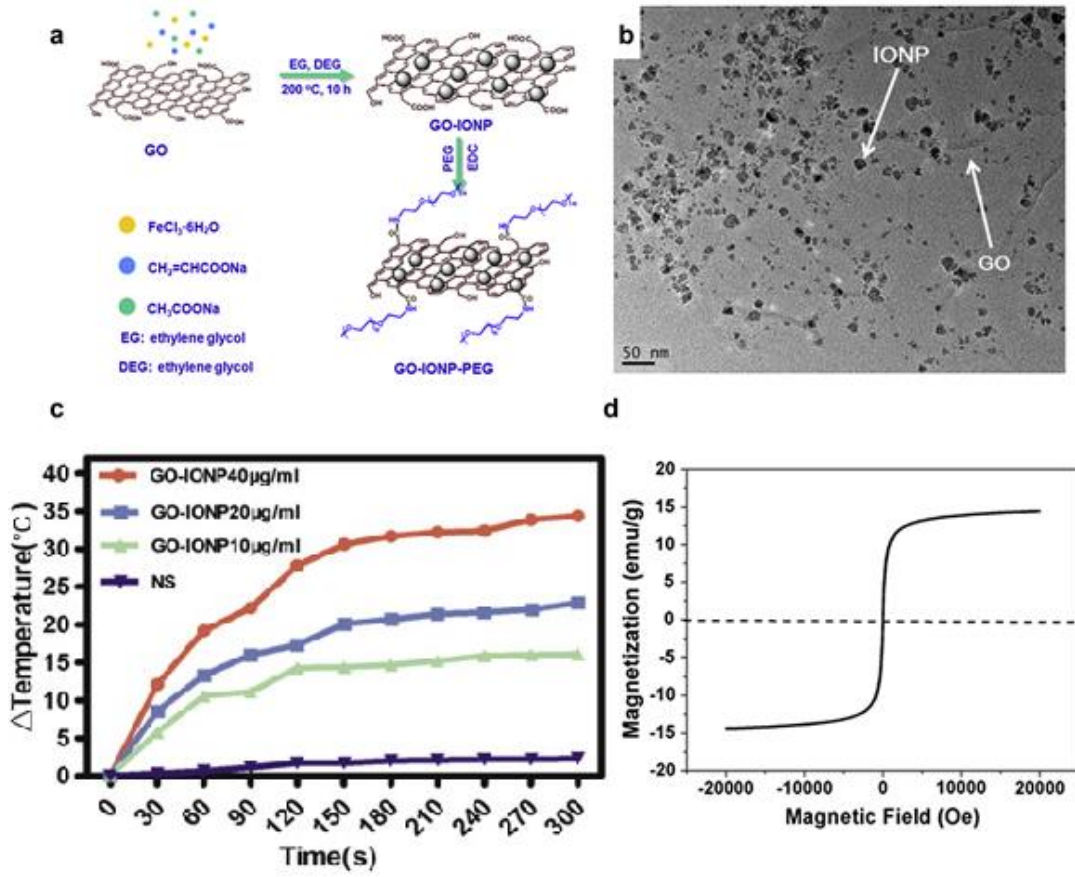
Nanomalzemelerin fototermlal terapide uygulamaları için kolloidal altın gibi basit yapılardan karmaşık organik polimerlere kadar değişen yapısal kimyalara sahip birçok farklı nanomalzeme bu amaç için uygundur. Literatürde nanoparçacıkların fototermlal terapide kullanımı üzerine yapılan bilinen ilk çalışma El-Sayad ve ekibi tarafından en-boy oranı 3.9 olan altın nanoçubuklar kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada altın nano çubuklar ve anti-epidermal büyüme faktörü reseptörü (anti-EGFR) monoklonal antikolarına konjüğe edilmiş ve üç farklı hücre hattı (habis olmayan HaCat, habis olan HOC 313 klon 8 ve HSC 3) içeren ayrı hücre kültürlerine inkübe edilmiştir. EGFR antikoru ile konjuge altın nanoçubuklar, hücre yüzeylerine bağlanmış ve 800 nm dalga boyunda her biri 4 dakika boyunca 1 mm çapında bir odak noktası ile 40, 80, 120, 160 ve 200 mW güç değerlerinde lazer ile işınlanmıştır. Lazere maruz kaldıktan sonra, habis hücreler, habis olmayan hücrelere göre mikroskop altında net bir şekilde tespit edilmiştir. Ayrıca habis hücrelerin fototermlal olarak yok edilmek için lazer enerjisinin yaklaşık yarısını gerektiğini tespit etmişlerdir. Böylece hem etkin kanser hücresi teşhisi hem de seçici fototermlal tedavi aynı anda gerçekteşirilmifitir (Huang ve diğ. 2006).

Bu öncü çalışma ile farklı nanoparçacıklarla araştırmalara devam edilmiştir. Daha küçük boyutlu nanoparçacıkların insan vücudunda daha uzun kalma süreleri ve

yarı ömürlerinin daha kısa olması nedeniyle kanserin terapötik çalışmaları için daha uygun adaylardır (El-Sayed ve diğ. 2006).

Yapılan bir başka çalışmada pankreas kanserinin zorlu doğasına alternatif bir tedavi sunabilmek için demir oksit nanopartikülleri (GO-IONP) ile nanoteranostik bir ajan olarak modifiye edilmiş grafen oksitler geliştirilmiştir (Şekil 7.1). Oluşturulan bu kompozit doğrudan tümöre enjekte edilmiş ve lenfatik damarlar ile pankreas tümörüne ulaşmıştır. Çalışmada bu yapı PEG ile işlevselleştirilmiştir. Farklı konsantrasyon ve aydınlatma süresine sahip GO-IONP-PEG'lerin fototermal etkisi NIR ışınlanarak incelenmiş ve karşılaştırılmıştır. Şekil 23'te görüldüğü gibi, 40 µg/mL'lik daha yüksek konsantrasyona sahip GO-IONP-PEG, 10 ve 20 µg/mL'den belirgin şekilde daha iyi performans göstermiştir. 40, 10 ve 20 µg/mL konsantrasyonlar için sırasıyla 60.4°C, 42.1°C ve 48.9 °C'ye ulaşılmıştır. 10, 20 ve 40 µg/mL GO konsantrasyonuna sahip GO-IONP-PEG'in PBS çözeltilerinin fototermal etkileri, 5 dakika ($\lambda = 808 \text{ nm}$, 3 W/cm^2) ışınlayarak incelenmiştir ve termokupl yardımıyla ölçülmüştür.

GO-IONP-PEG'in terapötik etkinliği ve toksisitesi değerlendirilmesi için farklı fare grupları 15 gün gözlemlenmiştir. Bu farelerin beyaz kan hücresi (WBC), kırmızı kan hücresi (RBC), hemoglobin (HGB), alanin aminotransferaz (ALT), serum kreatinin (SCR) gibi parametrelerin normal görüldüğünü tespit edilmiştir. Ayrıca beyin, kalp, karaciğer, dalak, akciğer ve böbreğin görüntüleri de incelendiğinde belirgin bir organ hasarı veya anormalliği saptanmamıştır. GO-IONP'nin düşük sistematik toksisitesi ve fototermal tedavinin komşu dokulara karşı güvenliği de hayvan deneylerinde açıkça gösterilmiştir (Wang ve diğ. 2014).



Şekil 7.1: (a) GO-IONP-PEG nanokompozit sentezinin şematik bir gösterimi. (b) GO-IONP-PEG'in TEM görüntüsü. (c) 10, 20 ve 40 $\mu g/mL$ GO konsantrasyonuna sahip GO-IONP-PEG'in PBS çözeltilerinin fototermal etkileri ($\lambda = 808$ nm, 3 W/cm²) (d) GO-IONP-PEG'in mıknatıslanma döngüsü (Wang ve diğ. 2014).

Zoran M. Markoiç ve ekip arkadaşlarının yaptığı çalışmada, karbon bazlı nanomalzemelerden grafen oksit nanoparçacıkların ve karbon nanotüplerin fototermal aktivitesi araştırılmıştır. Yapılan çalışmada ayrıca karbon bazlı nanomalzemelerin kanserin fototermal tedavisinde kanserli hücrelerin ölüm tipi ve moleküler mekanizmaları da çalışılmıştır. Nanokarbon bileşikleri, %5 fetal buzağı serumu içeren fosfat tamponlu salin (10 mg/ml, 5 mg/ml veya 2.5 mg/ml) içerisinde bulunan insan glioma hücre dizisi U251 süspansiyonuna aktarılmıştır. Ardından 15 ml'lik konik tabanlı santrifüj cam tüplerinde, 6x8 mm'lik ışınlama alanında güç yoğunluğu 2 W/cm² olan bir 808 nm dalga boyu NIR lazeri ile 30 ila 300 saniye arasında ışınlanmıştır. Işınlanma sonrası hücre süspansiyonları hücre kültürlerine ektilmiştir. Karbon nanopartiküllerin sitotoksitesi, ışınlamadan 24 saat sonra, kristal menekşe boyama, 3-(4.5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 kullanılarak canlı hücre sayısı, mitokondriyal

dehidrojenaz aktivitesi ve hücre zarı geçirgenliğinin kolorimetrik ölçümü ile değerlendirilmiştir. Hem grafen nanopartiküller hem de karbon nanotüpler, U251 hücrelerine karşı doza bağımlı ve zamana bağlı bir sitotoksosite sergilemiştir. Sıcaklık ölçüm verilerine göre grafen nanoparçacıkları, aynı konsantrasyonlarda glioma hücrelerinin fototermal olarak öldürülmesinde karbon nanotüplerden daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, grafenin insan hücrelerine karşı in vitro toksisitesinin karbon nanotüplerden daha düşük olduğu görülmektedir, bu da biyotıpta olası kullanımını desteklemektedir (Markovic ve diğ. 2011).

Daha sonra NIR ile uyarılan grafen nanopartiküllerin neden olduğu kanser hücresi ölümünün tipini ve altında yatan mekanizmaları hücre morfolojisinin mikroskopik incelemesi ile araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda hücrelerin bazılarının boyutları korunmuşken düzensiz şekillerde bulunmuştur. Bazı hücreler ise boyut olarak küçülmüştür. Bu da hücrelerde nekroz ve apoptoz olduğunu açıklamıştır. Daha detaylı incelemelerde bu hücrelerde DNA fragmentasyonu gerçekleştiği bulunmuştur. Bu durumda grafen aracılı apoptozda hücre içi ROS oluşumundaki artışla ilişkilendirilmiştir, bu da oksidatif stresin mitokondriyal hasardan ve ardından gelen hücre ölümünden sorumlu olabileceğini göstermiştir. NIR ile uyarılmış grafen nanoparçacıkları tarafından yapılan fototermal terapi, bulgulara göre oksidatif stres, mitokondriyal depolarizasyon ve kaspaz aktivasyonu ile ilişkili karışık apoptotik / nekrotik kanser hücresi ölümünü tetiklemiştir (Markovic ve diğ. 2011).

Tüm bu sonuçlar incelendiğinde karbon bazlı nanomalzemelerin fototermal terapide etkinliğini ortaya koyduğu ve toksisitesinin kabul edilebilir düzeye olduğu anlamaktayız. Grafen nanoparçacıkları geniş yüzey alanları, düşük toksisitesi ve uygun maliyetleri ile kanserin fototermal terapisi için umut vaat eden nanomalzemelerdir.

2022 yılında yayınlanan Zang ve ekibinin yaptığı çalışmada, oksijen eksikliği bulunan tungsten oksit (WO_{3-x}) perovskite yapısının fototermal terapideki etkinliği ve ilaç yükleme kapasitesi araştırılmıştır. Çalışmada perovskite yapı PEG ile kaplanmış ve 2 boyutlu yapısı sayesinde yüksek yüzey hacim oranından yararlanılarak Doxorubicin ilacı ile yüklenmiştir. Oluşturulan PEG@ $WO_{2.9}$ @DOX nanoyapısı ile hem fototermal terapi hem de kemoterapi yapılması hedeflenmiştir. Çalışmanın sonucunda PEG@ $WO_{2.9}$ @DOX yapısı ekzojen/endojen uyaranlar

tarafından yüklenen ilaçların derin tümör penetrasyonunun yanı sıra üstün pH/foto yanıtı ilaç salımına ve verimli tümör birikimine sahip olduğu tespit edilmiştir. PEG@WO_{2.9}'nin katmanlı yapısı, küçük moleküler ilaçlar için yüksek yükleme kapasitesi sağlamış ve model ilaç DOX'un yükleme oranı %102'ye kadar çıkmıştır. Ayrıca gözlemlenebilir yan etkiler olmadan kombine NIR-II aracılı PTT ve kemoterapi yoluyla hem in vitro hem de in vivo olarak belirgin antitümör terapötik etkinlik elde edilmiştir (Zhang ve diğ. 2022).

8. YÖNTEM

Bu tez çalışmasında kanserin fototermal terapisinde kullanılmak üzere çeşitli perovskite nanoparçacıklar ve grafen türevleri üretilmiştir. Deneyler Pamukkale Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Biyo-Nano Malzeme Laboratuvarı'nda yürütülmüştür.

8.1 Nanomalzemelerin Üretim Yöntemleri

8.1.1 Perovskite Malzemelerin Sol Jel Metodu ile Üretimi

Sol Jel yöntemi, inorganik ve organik bileşiklerin çözeltilerinin veya solüsyonlarının kullanılarak seramik, cam ve nanomalzemeler gibi çeşitli malzemelerin üretiminde kullanılan bir kimyasal sentez yöntemidir. Bu yöntem, düşük sıcaklıkta, çözelti evrelerinin geçişinden oluşan jel evrelerini içerir. Jel evreleri, çözeltinin kıvamlı bir yapıya dönüşerek katılaşmasıyla karakterizedir. Sol jel yöntemi, basit ve ucuz malzeme hazırlama yöntemlerinden biridir ve bu nedenle çeşitli uygulamalarda yaygın olarak kullanılır. Sol jel yöntemi, nanoparçacık üretimi için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemle, inorganik nanoparçacıklar ve nanomalzemelerin sentezi oldukça etkili bir şekilde gerçekleştirilebilir. Sol jel yöntemiyle nanoparçacık üretimi aşağıdaki adımları içerir:

1. Başlangıç Malzemelerin Seçimi: İstenilen inorganik nanoparçacık türüne göre uygun başlangıç malzemeleri seçilir. Bu malzemeler metal tuzları, metal alkoksitler veya metal organik bileşikler olabilmektedir.
2. Hidroliz: Başlangıç malzemeleri, uygun çözücüler ve hidroliz reaktifleri ile karıştırılarak çözelti hazırlanır. Hidroliz reaktifleri, hidroksil gruplarının oluşumunu teşvik etmektedir.
3. Kondensasyon: Hidroliz sonucu oluşan hidroksil grupları, uygun koşullar altında birleşerek daha büyük moleküller oluşturur ve jel oluşumu gerçekleştirir.
4. Yaşlandırma: Jel, yaşlandırma adımında belirli bir süre bekletilir. Bu süreç, nanoparçacıkların istenen boyutları ve morfolojisi için önemlidir.

5. Kalsinasyon (Kurutma): Yaşlandırılan jel, uygun sıcaklık ve sürelerde kalsinasyon işlemine tabi tutulur. Kalsinasyon işlemi, jeli katı bir yapıya dönüştürerek nanoparçacıkların oluşumunu tamamlamaktadır.
6. Karakterizasyon: Son adımda, üretilen nanoparçacıkların boyutları, dağılımı, şekli ve yapısal özellikleri gibi karakteristikleri analiz edilir.

Nanoparçacıkların boyutları ve özellikleri, hidroliz ve yaşlandırma gibi aşamalarda kontrol edilebilir, bu da farklı uygulamalarda farklı özelliklere sahip nanoparçacıkların elde edilmesine olanak tanımaktadır. Bu nedenle, sol jel yöntemi, nanoteknoloji ve nanobilimde geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Öncelikle üretimi gerçekleştirilecek olan nanomalzemenin stokiyometrik hesaplamaları yapılmıştır. Stokiyometrik hesaba göre başlangıç malzemeleri hassas terazi ile tartılarak her biri ayrı beherlerde çözdürülmüştür. Tüm malzemelerin çözdürülmesi ile çözeltiler bir beherde birleştirilmiştir. Ardından çözelti içerisine şelatlayıcı (bağlayıcı) olarak Sitrik Asit ($C_6H_8O_7$) ve jelleştirici olarak Etilen Glikol ($C_2H_6O_2$) ilave edilmiştir. Sentez malzemelerin birleştirilmesinin ardından $250^\circ C$ sıcaklığa ayarlanan manyetik karıştırıcıda reaksiyon başlatılmıştır. Çözeltinin jel formuna gelmesinin ardından hot plate kullanılarak $500^\circ C$ 'de yakılmıştır. Bu işlem malzeme içerisindeki organik bileşiklerin uzaklaştırılması amacıyla yapılmıştır. Kalsinasyon işlemi kül fırın kullanılarak $600^\circ C$ 'de 12 saat gerçekleştirilmiştir. Tüm bu işlemlerin sonucu elde edilen malzeme havanda öğütülmüştür (Şekil 8.1).

Her bir nanoparçacığın üretimi için kullanılan başlangıç malzemeleri aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 8.1: $LaMnO_3$ nanoparçacığının üretim detayları.

LaMnO ₃ Nanoparçacığının Üretiminde Kullanılan Başlangıç Malzemeleri	Başlangıç Malzemelerinin Miktarları
La(NO ₃) ₃	10.74335 g
Mn(NO ₃) ₂	6.22763 g
C ₆ H ₈ O ₇	104.203 g
C ₂ H ₆ O ₂	27.716 g

Tablo 8.2: LaFeO₃ nanoparçağının üretim detayları.

LaFeO ₃ Nanoparçağının Üretiminde Kullanılan Başlangıç Malzemeleri	Başlangıç Malzemelerinin Miktarları
La(NO ₃) ₃	10.7027 g
Fe(NO ₃) ₃	9.9842 g
C ₆ H ₈ O ₇	103.8100 g
C ₂ H ₆ O ₂	27.6100 g

Tablo 8.3: LaCoO₃ nanoparçağının üretim detayları.

LaCoO ₃ Nanoparçağının Üretiminde Kullanılan Başlangıç Malzemeleri	Başlangıç Malzemelerinin Miktarları
La(NO ₃) ₃	10.5685 g
Co(NO ₃) ₃	7.10333 g
C ₆ H ₈ O ₇	102.5100 g
C ₂ H ₆ O ₂	27.2600 g



Şekil 8.1: Sol-Jel yöntemi ile üretim basamakları.

8.1.2 Hummers Metodu ile Grafen Oksit Üretimi

Hummers yöntemi, grafen oksit üretiminde yaygın olarak kullanılan bir kimyasal yöntemdir. Bu yöntem, 1859 yılında R. E. Hummers tarafından geliştirilmiştir ve grafen oksitin çeşitli uygulamalarda kullanılabilmesi için geniş bir yüzeye sahip grafen oksit bir malzeme haline getirilmesini sağlamaktadır. Grafen

oksit, grafenin karbon atomlarına oksijen atomlarının kimyasal olarak eklenmesiyle elde edilen bir grafen türevidir.

Hummers yönteminde genellikle grafit başlangıç malzemesi olarak kullanılır ve aşağıdaki adımlar takip edilir:

1. Grafitten Başlangıç Malzemesinin Hazırlanması: Hummers yöntemiyle grafen oksit üretimine başlamadan önce saf grafitten başlangıç malzemesi hazırlanır. Saf grafitten grafen oksit üretmek için düşük oksijen içeriği olan bir grafen formu tercih edilmektedir.
2. Oksidasyon: Grafitten elde edilen başlangıç malzemesi, güçlü oksidasyon ajanları olan konsantre nitrik asit (HNO_3), konsantre sülfürik asit (H_2SO_4) gibi asitler ile karıştırılır. Bu asitler, grafenin karbon atomlarına oksijen atomlarının eklenmesini sağlamaktadır.
3. Karışımın Sıcaklık ve Süre İle Karıştırılması: Karışım, belirli bir sıcaklıkta ve süre boyunca karıştırılır. Bu adım, grafenin oksitlenmesini sağlar ve grafen oksit oluşumunu başlatmaktadır.
4. Su İle Yıkama: Oksidasyon süreci tamamlandıktan sonra, ürün yeterli şekilde soğutulur ve su ile yıkanır. Bu, asit kalıntılarını giderir ve grafen oksitin saflığını artırmak için yapılmaktadır.
5. Alkali İle Yıkama: Elde edilen grafen oksit, alkali bir çözelti ile yıkanır. Bu adım, grafen oksitin daha fazla saflaşmasını ve bazik grupların eklenmesini sağlamaktadır.
6. Son Saflaştırma: Elde edilen grafen oksit, son saflaştırma adımında diğer bileşenlerden arındırılır.

Hummers yönteminde, ticari olarak kolayca temin edilebilen başlangıç malzemeleri kullanılmaktadır. Bu nedenle, üretim maliyeti düşüktür ve çoğu laboratuvarında kolayca uygulanabilmektedir. Grafen oksit, yapısal ve kimyasal özelliklerinin kolayca modifiye edilebildiği bir malzemedir. Bu, farklı uygulamalara özelleştirilmiş çözümler sağlama olanağı sunmaktadır. Ayrıca grafen oksit, grafen tabakaları arasına oksijen gruplarının yerleştirilmesiyle oluşmasından dolayı yüksek yüzey alanına sahiptir. Bu özelliği, katalitik

reaksiyonlar ve biyolojik uygulamalar gibi yüzey tabanlı işlemlerde avantaj sağlamaktadır.



Şekil 8.2: Hummers Methodu ile Grafen Oksit üretimi.

Grafen oksit sentezinde yüksek saflıktaki grafit tozu, grafen tabakalarının başlangıç materyali olarak kullanılmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda 2.5 g grafit tozu, 1.25 g sodyum nitrat (NaNO_3) ve 57.5 mL sülfirik asit (H_2SO_4) buz banyosu içerisinde, manyetik karıştırıcıda 600 rpm'de karıştırılmıştır. Bu adımda, grafit yüzeyine nitrasyon süreci gerçekleşmiştir. Daha sonra 7.5 g potasyum permanganat (KMnO_4) karışıma çok yavaş şekilde eklenmiştir. Yarım saat sonunda çözelti buz banyosundan çıkarılmıştır. Sıcaklık 35°C 'ye çıkarılarak 2 saat karıştırılmıştır. İki saatin sonunda 250 mL deiyonize su eklenmiştir. Bir saat daha karıştırılmasının ardından 5 mL hidrojen peroksit (H_2O_2) eklenmiş ve manyetik karıştırıcının sıcaklık ayarı kapatılmıştır. Bir saat daha karıştırıldıktan sonra sentez tamamlanmıştır (Şekil 8.2). Potasyum permanganat, grafit yüzeyinde oksidasyon reaksiyonlarının gerçekleşmesine yardımcı olurken, hidrojen peroksit reaksiyonu hızlandırıcı olarak etki eder ve grafen tabakalarının oksitlenmesini hızlandırır. Sentez sonunda oluşan grafen oksit, su veya diğer çözücülerle yıkanarak pH ayarlaması yapılmıştır. Bu adım, reaksiyon sırasında oluşan yan ürünlerin ve kimyasalların uzaklaştırılmasını sağlamaktadır.

8.1.3 Grafen Oksitin İndirgenmesi

Grafen oksitin indirgenmesi, grafen oksit üzerindeki oksijen gruplarının kısmen veya tamamen çıkarılması işlemidir. Grafen oksit, grafenin karbon atomlarına

oksijen atomlarının kimyasal olarak eklenmesiyle oluşur ve düşük elektrik iletkenliğine sahip bir malzemedir. Grafen oksitin indirgenmesiyle elde edilen yeni türevdeki grafen yüksek elektrik iletkenliğine sahip olmaktadır.

Grafen oksitin indirgenmesi için çeşitli yöntemler ve kimyasal reaktifler kullanılabilir. Kullanılan bazı yaygın grafen oksit indirgeme yöntemleri olarak:

1. Termal İndirgeme: Grafen oksit, yüksek sıcaklıklarda (genellikle 200-1000°C arasında) ısıtılarak termal olarak indirgenmektedir. Yüksek sıcaklıklar, oksijen gruplarının grafenden ayrılmasını sağlar ve saf grafen elde edilmektedir.
2. Kimyasal İndirgeme: Kimyasal indirgeme, grafen oksitin indirgenmesi için kimyasal reaktiflerin kullanıldığı bir yöntemdir. Bu reaktifler genellikle güçlü redükleyicilerdir, örneğin hidrojen gazı (H₂), hidrazin (N₂H₄), sodyum borohidrit (NaBH₄) ve askorbik asit (C₆H₈O₆) gibi maddeler kullanılabilir.
3. Fototermal İndirgeme: Fototermal indirgeme, grafen oksiti belirli bir dalga boyundaki ışıkla maruz bırakarak gerçekleştirilen bir indirgeme yöntemidir. Fototermal terapi gibi yöntemlerle de grafen oksitin indirgenmesi sağlanabilir.

Grafen oksitin indirgenmesiyle saf grafen elde edilir ve bu, grafenin elektrik iletkenliğinin yükseltilmesi ve diğer özelliklerinin geliştirilmesi için önemlidir. Saf grafen, elektronik, optoelektronik, sensör, kataliz ve diğer birçok uygulamada kullanılır. İndirgenmiş grafen (rGO), yüksek yüzey alanına sahip, mekanik dayanıklılığı ve elektriksel iletkenliği nedeniyle geniş bir potansiyele sahip bir malzemedir. Bu nedenle, grafen oksitin indirgenmesi, nanoteknoloji ve malzeme bilimi alanındaki araştırmalar ve uygulamalar için önemli bir adımdır.

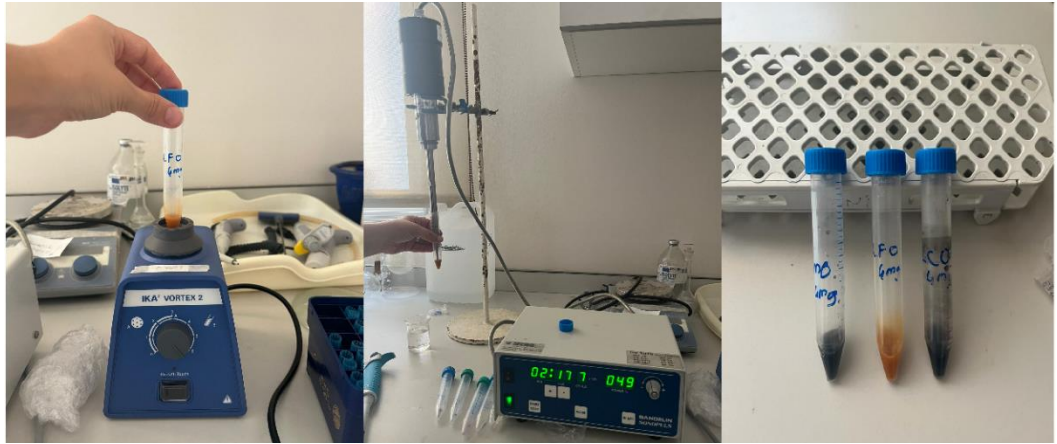
rGO sentezi için hidrazin hidrat (N₂H₄.H₂O) sıklıkla kullanılan bir indirgeme ajanıdır (Stankovich ve diğ. 2007). Hidrazin hidrat, grafen oksit üzerindeki oksijen gruplarının azaltılmasını sağlayarak, grafit yapısına daha yakın hale gelmesine ve elektriksel iletkenliğinin artmasına yol açmaktadır.

Bu çalışmada rGO sentezi için 1.5 g toz haldeki GO üzerine 450 mL deiyonize su eklenmiş ve 35°C sıcaklıkta manyetik karıştırıcıda 24 saat karıştırılmıştır. Çözelti daha sonra 2 saat ultrasonik banyoda ultrasonikasyon işlemine tabi tutulmuştur.

Çözeltiye 45 mL hidrazin hidrat ($N_2H_4 \cdot H_2O$) eklenerek 24 saat $95^\circ C$ sıcaklıkta karıştırılmıştır. GO ve hidrazin hidrat karışımı, uygun sıcaklık ve süre koşullarında ısıtılma işlemi, hidrazin hidratın GO üzerindeki oksijen gruplarını indirgeme reaksiyonuyla reaksiyona girmesini sağlar ve rGO'nun oluşmasını tetiklemektedir. Belirtilen sürenin sonunda oda sıcaklığında soğumaya bırakılmıştır. Soğuyan malzeme aseton ve deiyonize su ile yıkanmıştır. Tüm bu işlemlerin sonunda malzemeyi toz hale getirebilmek için etüvde $40^\circ C$ sıcaklıkta 24 saat kurutulmuştur.

8.1.4 Perovskite-Grafen Oksit/İndirgenmiş Grafen Oksit Kompozitlerini Oluşturulması

Yapılan literatür araştırması sonucunda belirlenen konsantrasyonda farklı perovskite nanomalzeme-grafen oksit/indirgenmiş grafen oksit çözeltileri hazırlanmıştır. Çözücü ortam olarak 0.01xPBS çözeltisi kullanılmıştır. Daha sonra her bir malzeme ayrı tüpte PBS çözeltisi içinde homojenize edilmiştir (Şekil 8.3). Hazırlanan çözeltiler, perovskite nanomalzeme-grafen oksit/ indirgenmiş grafen oksit oranı 4:1 olacak şekilde karıştırılıp tekrar homojenize edilmiştir. Katkısız perovskite malzemeler için ise 4:1, 2:1 ve 1:1 oranları ile çözeltiler hazırlanmıştır.



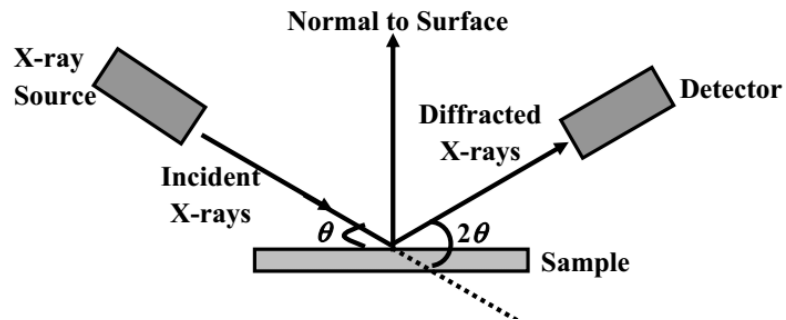
Şekil 8.3: Perovskite nanoparçacıkları ve perovskite grafen kompozitlerinin PBS içerisinde homojenizasyon işlemi.

8.2 Nanomalzemelerin Analiz Yöntemleri

8.2.1 X-Ray Difraksiyon Spektrometresi (XRD)

XRD, kristal yapıların ve kristalin düzenlemelerin analiz edilmesinde kullanılan bir analiz tekniğidir. Bu yöntem, kristalin yapıların atomik düzenlemelerini ve atomların dizilimini belirlemek için kullanılır. XRD, bir monokromatik X-ışını demeti kullanarak, bir örnek üzerindeki atom düzenlemesinin kırınım desenini inceleyerek çalışır. X-ışınları, örnek üzerindeki atom düzenlemesinden geçerken, kristal düzenlemesinden dolayı kırınım oluşmaktadır. Bu kırınım, X-ışınlarının belirli açılarda yoğunlaşmasına neden olur ve bu yoğunlaşmış ışınlar detektörlere gönderilir. XRD'nin temel prensibi, kristal düzenlemesine bağlı olarak farklı kırınım açılarında belirli yoğunlaşma desenleri elde edilmesidir (Şekil 8.4). Bu yoğunlaşma desenleri, XRD cihazında detektörler tarafından kaydedilir. Elde edilen kırınım desenleri, kristal yapıların analizine ve belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

XRD, farklı malzemelerin kristal yapısını, kristal boyutunu, kristal yönelimini ve kristal fazlarını belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu analiz yöntemi, kristal yapı analizi, madde karakterizasyonu, mineralojik analizler, malzeme bilimi ve nanoteknoloji gibi birçok alanda önemli bir araştırma ve analiz aracıdır. Özellikle, yeni malzemelerin sentezi, karakterizasyonu ve performans analizi gibi uygulamalarda önemli bir rol oynamaktadır.



Şekil 8.4: XRD yönteminin şematik gösterimi (Wubet 2018).

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta} \quad (13)$$

Bir nanoparçacığın boyutu, Scherrer Debye denklemi kullanılarak XRD grafiğinden hesaplanabilmektedir (Bokuniaeva ve Vorokh 2019). Verilen denklemde,

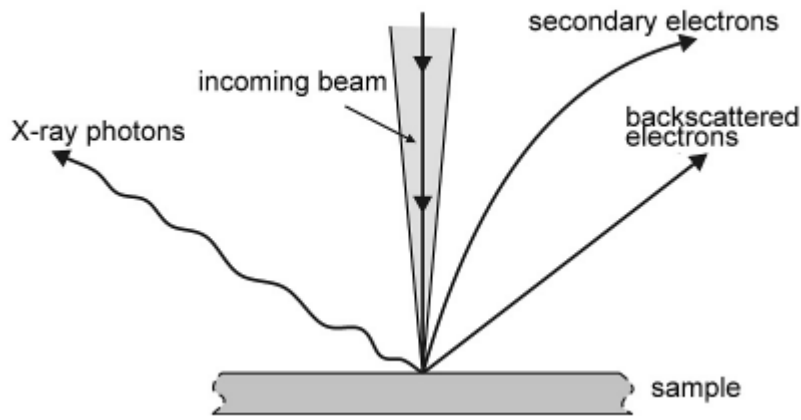
- K parçacık şekil faktörü (0.9)
- $\lambda = X$ ışını dalga boyu (0.15418)
- β , maksimum yoğunluğun (FWHM) yarısında genişleyen çizgi (radyan)
- $\theta = 2\theta/2$ karşılık gelen Bragg açısıdır.

8.2.2 Raman Spektroskopisi

1928 tarihinde fizikçi Chandrashekhara Venkata Raman, Raman etkisi olarak bilinen, ışığın esnek olmayan saçılmasını keşfetmiştir. Temel olarak Raman spektroskopisi, özgün bir ışık kaynağından gelen ışığın örneğe tutulduktan sonra saçılmasını ve bu saçılan ışığın özgün ışıktan farklı frekanslarda (veya dalga boylarında) saçılmasını inceleyen bir analitik tekniktir (Willard ve diğ. 1988). Bir örneği aydınlatan lazer veya monokromatik bir ışık kaynağı, örneğin atomlar ve moleküller ile etkileşirken, bu etkileşim sonucu özgün ışığın frekansından farklı frekanslarda saçılan ışık üretilir. Bu saçılan ışık, Raman saçılması olarak adlandırılır (Raman and Krishnan 1928). Günümüzde bu saçılma kullanılarak bir malzemenin molekül yapısı, simetrisi ve kimyasal bağları hakkında niceliksel ve niteliksel analizi yapılabilmektedir. Özellikle, Raman spektrumunda belirli dalga boylarındaki kaymalar (shifts), moleküllerin vibrasyonel modlarına veya dönme modlarına ait bilgileri içermektedir (Das ve Agrawal 2011). Bu sayede malzemenin kimyasal ve fiziksel özellikleri anlaşılabilir (Smith and Dent 2005).

8.2.3 Taramalı Elektron Mikroskopi (SEM) Analizi

SEM, yüzey morfolojisini, topografyayı ve özellikleri yüksek çözünürlükte görsellemek ve analiz etmek için kullanılan bir mikroskopik tekniktir. Ayrıca numunede bulunan partiküllerin boyutu, şekli ve dağılımı da SEM ile incelenebilir. SEM analizinde, bir numunenin yüzeyine odaklanarak elektron demetleri gönderilir ve bu demetlerin numune yüzeyinden saçılan elektronları toplanır (Şekil 8.5). Bu saçılan elektronlardan elde edilen sinyaller, numunenin yüzeyinin detaylı bir görüntüsünü oluşturmak için kullanılmaktadır.



Şekil 8.5: SEM analizinin şematik görüntüsü (Technoorg 2023).

8.3 Ultraviyole (UV) spektrometresi

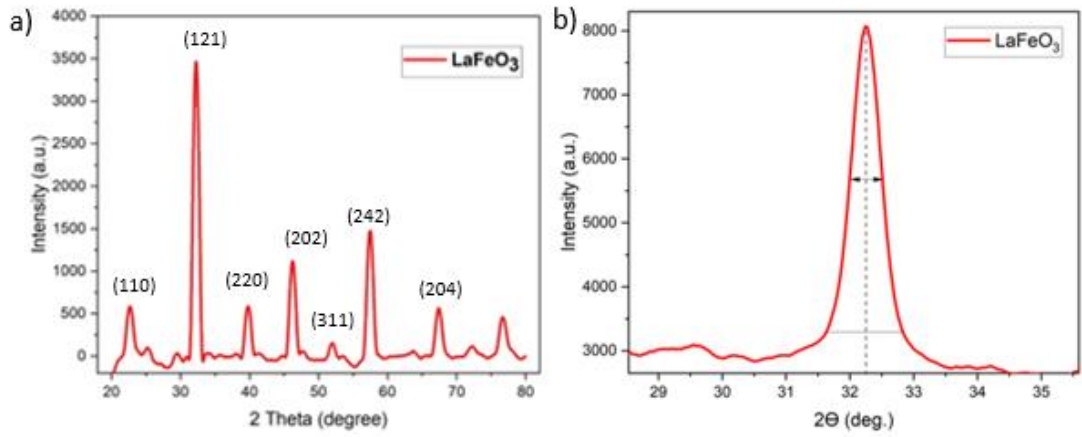
Ultraviyole spektrometresi, ışığın dalga boyunun bir fonksiyonu olarak bir madde tarafından ışığın ne kadar emildiğini ölçmek için kullanılan kantitatif bir tekniktir. Bu, bir referans numunesi veya boştan geçen ışığın yoğunluğuna göre bir numuneden geçen ışığın yoğunluğunun ölçülmesiyle yapılır. Bu analiz yöntemi kimya, biyokimya, fizik ve diğer bilimsel disiplinlerde bir numunedeki çeşitli maddelerin konsantrasyonunu analiz etmek, kimyasal reaksiyonları incelemek ve malzemelerin optik özelliklerini belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir ışık ışınını bir numunenin içinden geçirerek ve farklı dalga boylarında ne kadar ışığın emildiğini ölçerek çalışır ve numunenin bileşimi ve özellikleri hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır.

9. BULGULAR

9.1 Nanomalzemerin Analizi

9.1.1 Örneklerin XRD Analizleri

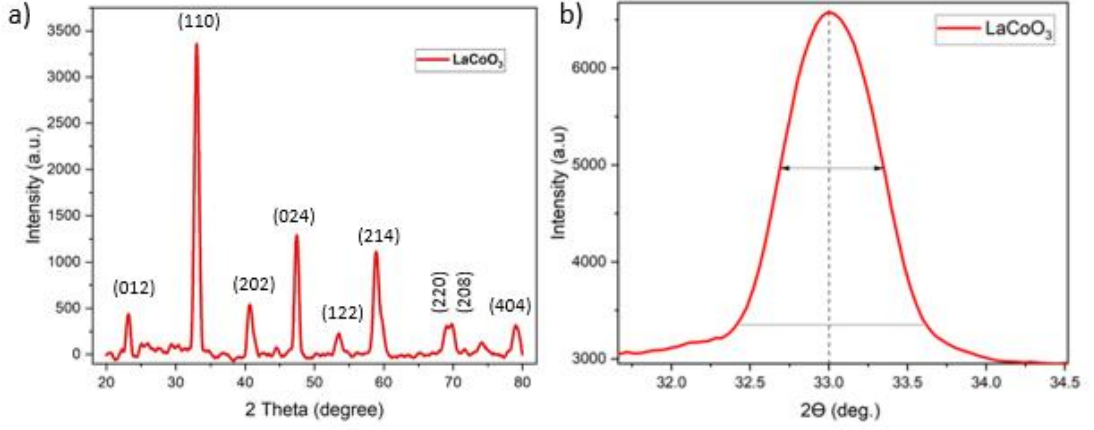
Üretilen nanoparçacıkların X-Işınları Kırınım analizleri yapılarak parçacıkların kristal yapıları incelenmiştir. Yapılan XRD analizleri Hacettepe Üniversitesi'nde, 20°-80° arasında 0,02'şer derece artışlar ile ölçüm alınmıştır.



Şekil 9.1: LaFeO₃ nanoparçacığının XRD ve boyut analiz grafiği.

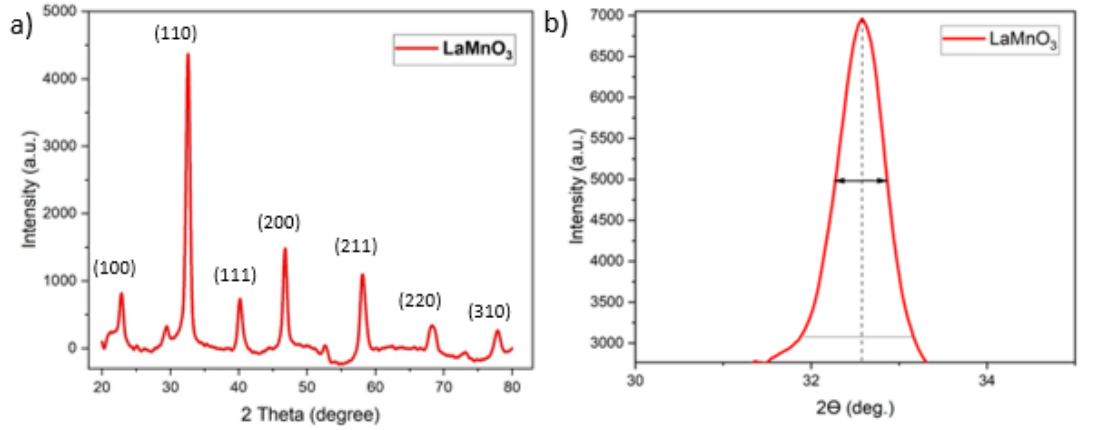
Şekil 9.1-a'da görülen LaFeO₃ perovskite yapısının XRD analizi incelendiğinde grafikteki piklerin literatürdeki LaFeO₃ pikleri ile eşleştiği görülmektedir (Lee ve diğ. 2013). LaFeO₃ için, kırınım tepe noktaları (100), (110), (111), (200), (211), (220) ve (310) düzlemlerine karşılık gelen sırasıyla, 22.7°, 32.6°, 40.2°, 46.7°, 58.2°, 68.5° ve 77.8° 2θ değerinde görülmektedir.

Şekil 9.1-b'de LaFeO₃'ün en yüksek şiddete sahip 2θ değeri 32.69° açısında görülmüştür. Scherrer denklemi ile bu değerler kullanılarak hesaplama yapıldığında parçacıkların boyutu 10.13 nm olarak bulunmuştur.



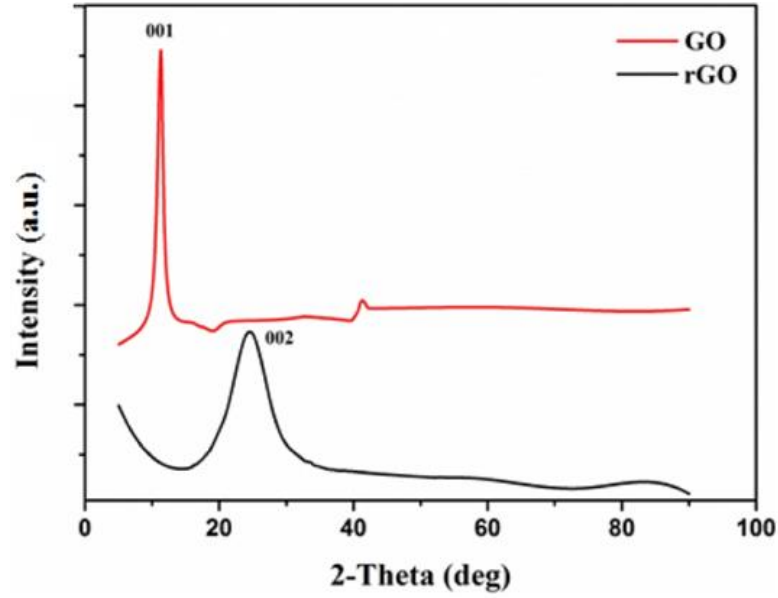
Şekil 9.2: LaCoO₃ nanoparçacığının XRD ve boyut analiz grafiği.

Şekil 9.2-a ise diğer bir perovskite tipi bir malzeme olan LaCoO₃'nin XRD analizini göstermektedir. Bu şekil incelendiğinde grafikte saptanan piklerin literatürdeki LaCoO₃ pikleri ile eşleştiği tespit edilmiştir. LaCoO₃ için, kırınım tepe noktaları (012), (110), (202), (024), (122), (214), (220), (208) ve (404) düzlemlerine karşılık gelen sırasıyla, 23.2°, 33.1°, 40.8°, 47.4°, 53.5°, 58.9°, 69°, 69.9° ve 79° 2θ değerinde görülmektedir (Lee ve diğ. 2013). Ayrıca parçacıkların boyutu 8.33 nm olarak hesaplanmıştır (Şekil 9.2-b).



Şekil 9.3: LaMnO₃ nanoparçacığının XRD ve boyut analiz grafiği.

Şekil 9.3-a görüldüğü gibi LaMnO₃ perovskite yapısının XRD analizi incelendiğinde piklerin kırınım tepe noktaları (100), (110), (111), (200), (211), (220) ve (310) düzlemlerine karşılık gelen 22.8°, 32.5°, 40.2°, 46.7°, 58.1°, 68.3° ve 77.8° değerinde görülmektedir. Ardından grafikten LaMnO₃ parçacığının boyutu 8.41 nm olarak hesaplanmıştır (Lee ve diğ. 2013).



Şekil 9.4: GO ve rGO nanomalzemelerinin XRD analizleri.

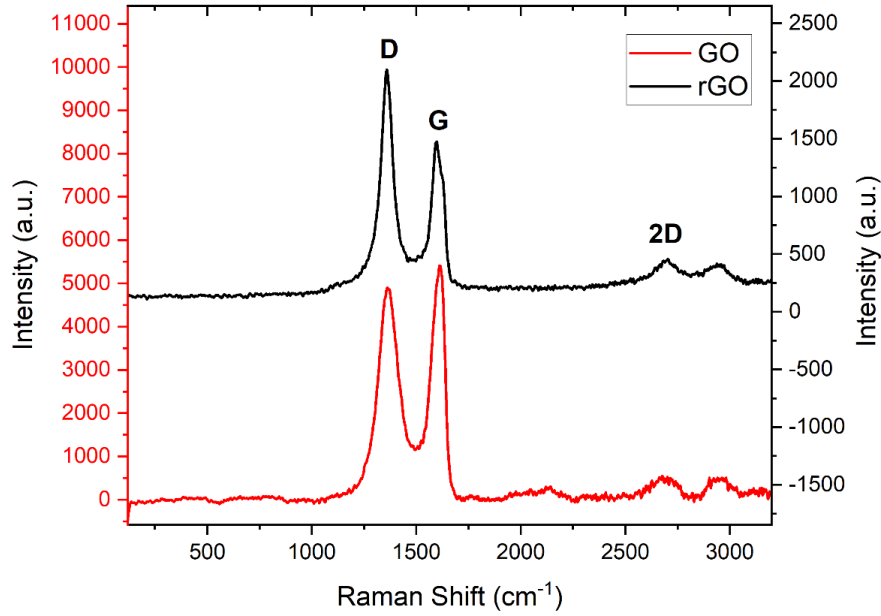
GO ve rGO nanomalzemelerinin XRD analizleri Şekil 9.4'te karşılaştırmalı olarak gösterilmektedir. Grafen oksite ait ana pikin 2θ değeri 11.27° 'de iken rGO'nun 2θ değeri $24,50^\circ$ 'de görülmüştür. Bu tepe noktaları ise GO ve rGO için sırasıyla (001) ve (002) kristal düzlemlerine karşılık gelmektedir. Literatürde yapılan çalışmalar ile elde edilen analiz sonuçlarının paralel olduğu saptanmıştır.

9.2 Raman Spektroskopisi

Raman spektrumunda "G" ve "D" bantları, grafen gibi karbon bazlı malzemelerin Raman spektrumunda belirgin olarak gözlenen piklerdir. Bu pikler, malzemenin kristal yapı, yapısal düzen ve moleküler titreşim modları hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.

G bandı, grafenin sp^2 bağlarının karakteristik titreşimini ifade eder. Bu bağlar, grafen tabakalarının düzlemde düzenli şekilde dizilmesine neden olan bağlardır. G bandı, yaklaşık 1580 cm^{-1} 'de görülmektedir. Grafenin yapısının ve kalitesinin bir göstergesi olarak yani iyi kristalize olduğunu ve tek katmanlı olduğunu belirtmektedir. D bandı ise düzensizlikler ve defektlerin, özellikle karbon atomlarının sp^3 hibridizasyonundan kaynaklanan kusurların neden olduğu titreşimi ifade etmektedir. Bu bandın varlığı, grafen tabakalarının düzensizliklere veya defektlere sahip olduğunu göstermektedir. Genellikle grafene ait D bandı, yaklaşık 1350 cm^{-1} 'de görülmektedir.

Bu piklerin şiddeti, kristal düzen, defektler ve çeşitli yapısal kusurlar türleri hakkında bilgi sağlar.



Şekil 9.5: GO ve rGO'in raman spektrumları.

Şekil 9.5'te GO ve rGO'na ait karşılaştırmalı olarak Raman spektrumları verilmiştir. GO ve rGO için sırasıyla G piki 1612 cm^{-1} ve 1595 cm^{-1} 'de ve D piki 1362 cm^{-1} ve 1358 cm^{-1} 'de noktalarında görülmüştür. Raman spektrumundan elde edilen I_d/I_g oranı, kusur miktarının veya düzensizliklerin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. I_d/I_g oranı şu şekilde hesaplanır:

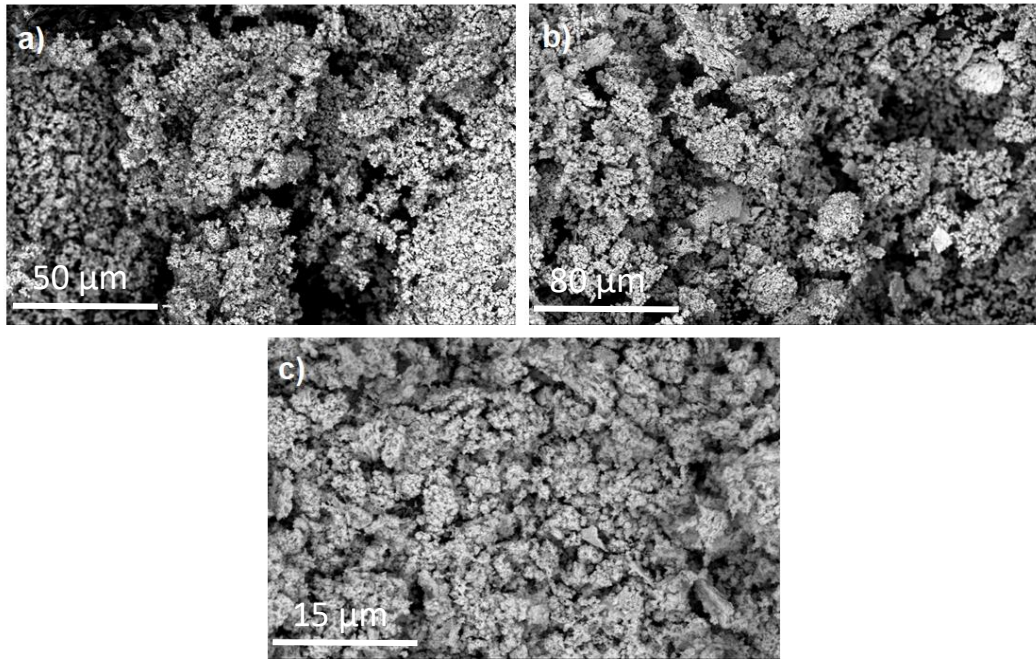
$$I_d/I_g = \text{Şiddet (D piki)} / \text{Şiddet (G piki)} \quad (14)$$

Elde edilen oran, malzemenin kusur miktarını yansıtmaktadır. Eğer D pikinin şiddeti yüksekse, bu malzemenin daha fazla kusur içerdiğini gösterebilir. G pikinin şiddeti yüksekse, malzemenin daha çok grafitik düzene sahip olduğunu belirtebilir. Yapılan hesaplamalara göre bu oran GO için 0.932, rGO için 1.310 olarak bulunmuştur. Grafen oksitin indirgenme işleminde yapısındaki oksijen gruplarının uzaklaştırılması sırasında kullanılan kimyasallardan dolayı malzemenin kusur oranında artma meydana gelmiştir. Bu durumda I_d/I_g oranlarındaki farklılığı açıklamaktadır (Hidayah ve diğ. 2017, Singh ve diğ. 2011). Yapılan literatür

araştırmaları sonucunda Raman piklerinin GO ve rGO üretiminin başarı ile gerçekleştiğini göstermektedir.

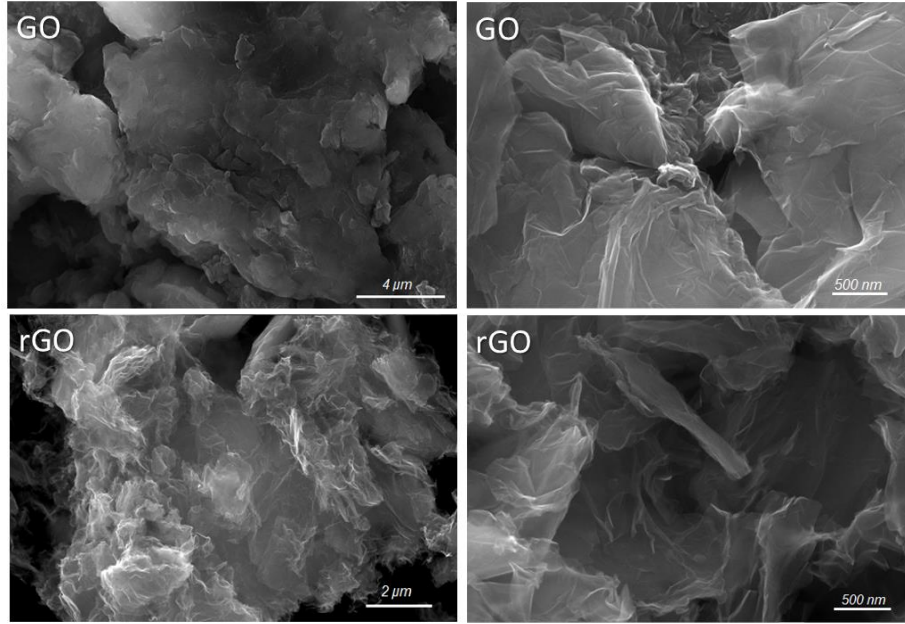
9.3 Sem Analizi

Perovskite nanoparçacıkların ve GO ile rGO nanomalzemelerinin morfolojik özellikleri SEM analizi kullanılarak incelenmiştir. Şekil 9.6’da perovskite yapıların SEM görüntüleri bulunmaktadır. Alınan görüntülerde malzemelerin her birinin nano boyutlarda başarıyla sentezlendiği görülmüştür.



Şekil 9.6: a) LaFeO₃, b) LaCoO₃ ve c) LaMnO₃ nanoparçacıklarının SEM görüntüleri.

Şekil 9.7’de GO ve rGO malzemelerine ait SEM görüntüleri verilmiştir. Bu görüntülerde malzemelerinin iki boyutlu doğası gereği yüzeylerinde kırışıklar ve katlanmalar olduğu görülmektedir. Ayrıca malzemelerin birbiriyle yakından ilişkili ve düzensiz bir katı oluşturan rastgele kümelenmiş ve ince, buruşuk tabakalardan oluştuğu gözlemlenmektedir. Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında bu sonuç, iki boyutlu GO ve rGO malzemesi beklenen bir analiz sonucudur (Stankovich ve diğ. 2007, Rattana ve diğ. 2012). Ayrıca XRD ve Raman sonuçlarıyla uyum içerisindedir.



Şekil 9.7: GO ve rGO nanomalzemelerinin SEM görüntüleri.

9.4 EDS (Enerji Dispersiv Spektrum) Analizi

Perovskite malzemelerin sentezi sonucunda malzemelerin yapısındaki atomları ve miktarlarını belirlemek amacıyla EDS analizi gerçekleştirilmiştir. EDS analizi elementlerin dalga boylarını kullanarak kantitatif kimyasal analiz yapmaktadır. Temel olarak numuneye gönderilen elektron demeti ile örnekten yayılan karakteristik X ışınlarını ölçerek örnekte hangi elementlerin bulunduğunu belirlemektedir. X ışınlarının yoğunluğu ise elementlerin konsantrasyonuyla orantılıdır. Bu analiz yardımı ile sentezlenen örneklerin saflığı belirlenmiştir.

Tablo 9.1: Sentezlenen perovskite nanopacıkların EDS analiz sonuçları.

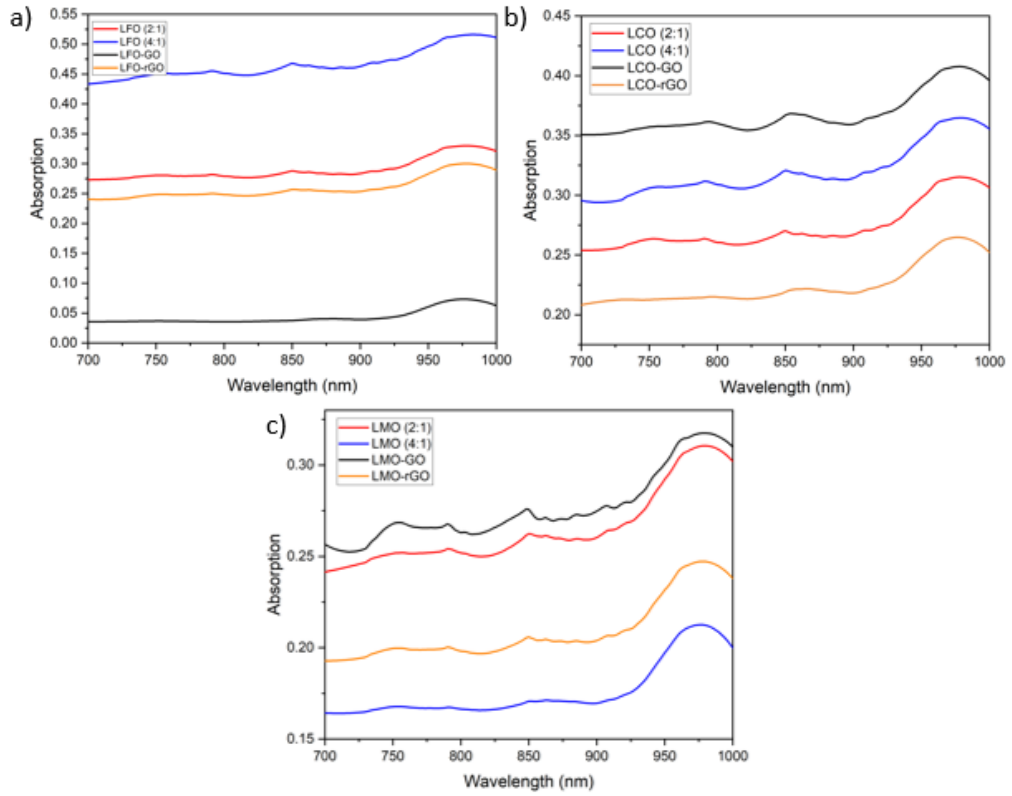
Element Number	Element Symbol	Element Name	Atomic Conc.	Weight Conc.
8	O	Oxygen	65.945	23.000
26	Fe	Iron	13.307	16.200
57	La	Lanthanum	18.724	56.700

Element Number	Element Symbol	Element Name	Atomic Conc.	Weight Conc.
8	O	Oxygen	58.738	19.000
27	Co	Cobalt	21.572	25.700
57	La	Lanthanum	19.690	55.300

Element Number	Element Symbol	Element Name	Atomic Conc.	Weight Conc.
8	O	Oxygen	50.446	15.884
25	Mn	Manganese	30.584	33.067
57	La	Lanthanum	12.095	33.067

9.5 UV Spektrofotometresi

Sentezlenen katkısız perovskite nanoparçacıkların ve GO/rGO katkı yapılarının 700-1000 nm arasındaki UV absorbans değerleri incelenmiştir (Şekil 9.8). UV ölçümleri, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü'nde bünyesinde Thermo Scientific marka Varioskan Flash model cihaz ile gerçekleştirilmiştir. Üretilen malzemelerin 808 nm'de alınan absorbans değerleri Tablo 9.2'de verilmiştir.



Şekil 9.8: Sentezlenen a) LaFeO₃, b) LaCoO₃ ve c) LaMnO₃ nanoparçacıklarının farklı konsantrasyonlarının ve farklı katkı malzemeleri ile oluşturulan kompozitlerinin 700-1000 nm arasındaki UV absorbans grafikleri.

Tablo 9.2: Sentezlenen nanomalzemelerin 808 nm'deki absorbands değerleri.

Malzeme Adı	Absorbans Değerleri (A^{808})	Malzeme Adı	Absorbans Değerleri (A^{808})
LFO (4:1)	0.2565	LCO-rGO	0.1200
LFO (2:1)	0.1345	LMO (4:1)	0.1705
LFO-GO	0.0365	LMO (2:1)	0.1445
LFO-rGO	0.1830	LMO-GO	0.2445
LCO (4:1)	0.1325	LMO-rGO	0.1270
LCO (2:1)	0.1080	GO	0.1135
LCO-GO	0.2170	rGO	0.1660

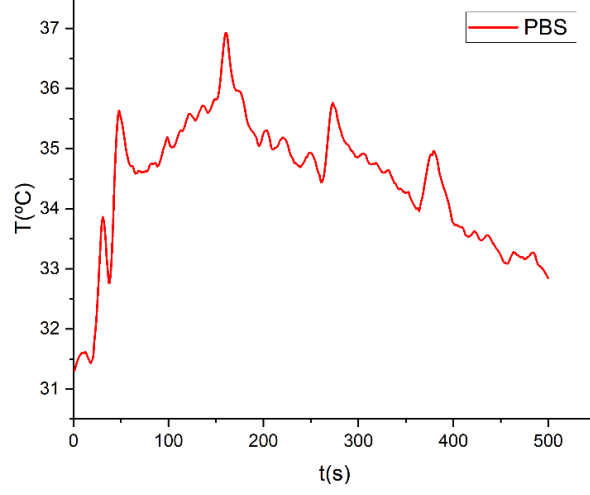
9.6 Perovskite Nanoparçacıkların ve Grafen Kompozit Yapılarının Fototermal Dönüşüm Kapasitesinin Tespit Edilmesi

Sentezlenen nanoparçacıkların ve kompozitlerin fototermal dönüşüm verimliliğinin tespiti için malzemeler PBS solüsyonu içerisinde çözdürülerek ependorf içerisinde 808 nm dalga boyunda 0.196 A ve 2 W/cm² gücünde NIR ışığına 180 saniye boyunca maruz bırakılmıştır. Işınlama boyunca 30 saniyelik periyotlarla malzemelerin bir termal kamera (FLIR One Pro) tarafından görüntüleri alınmış ve sürekli olarak termogramları kaydedilmiştir (Şekil 9.9. Bu sürenin sonunda lazer ışınlaması kaldırılmış ve malzemelerin oda sıcaklığına soğuması kaydedilmiştir.

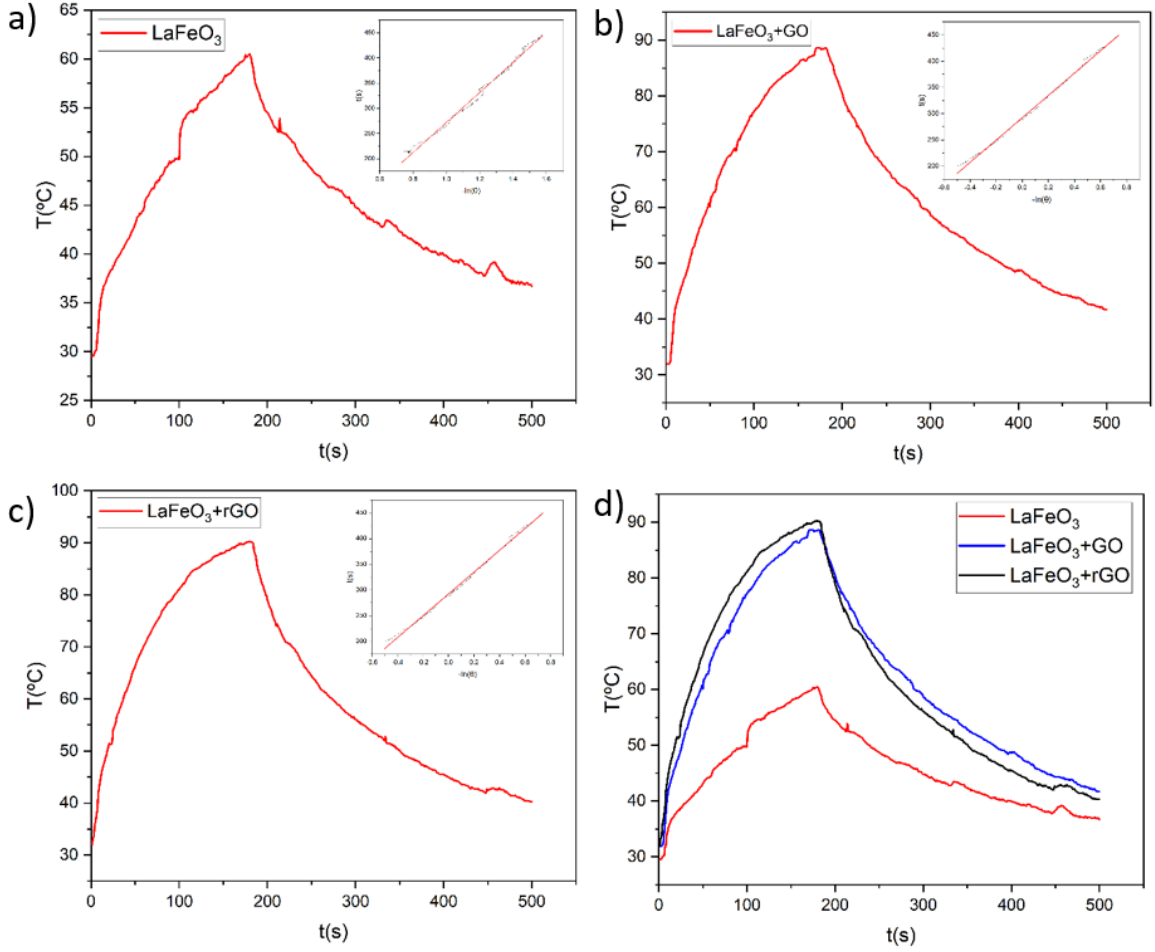


Şekil 9.9: Fototermal ölçüm düzeneği.

Öncelikle referans ölçüm olarak, çözelti ortamı olarak kullanılan PBS solüsyonunun belirtilen şartlar altında ışınlanması gerçekleştirilmiştir (Şekil 9.10). PBS solüsyonu bu sürede maksimum 37 °C'ye ulaşmıştır. Bu ölçüm sonraki nanoparçacık ve kompozit yapıların ölçümleri için referans olarak kullanılmıştır.

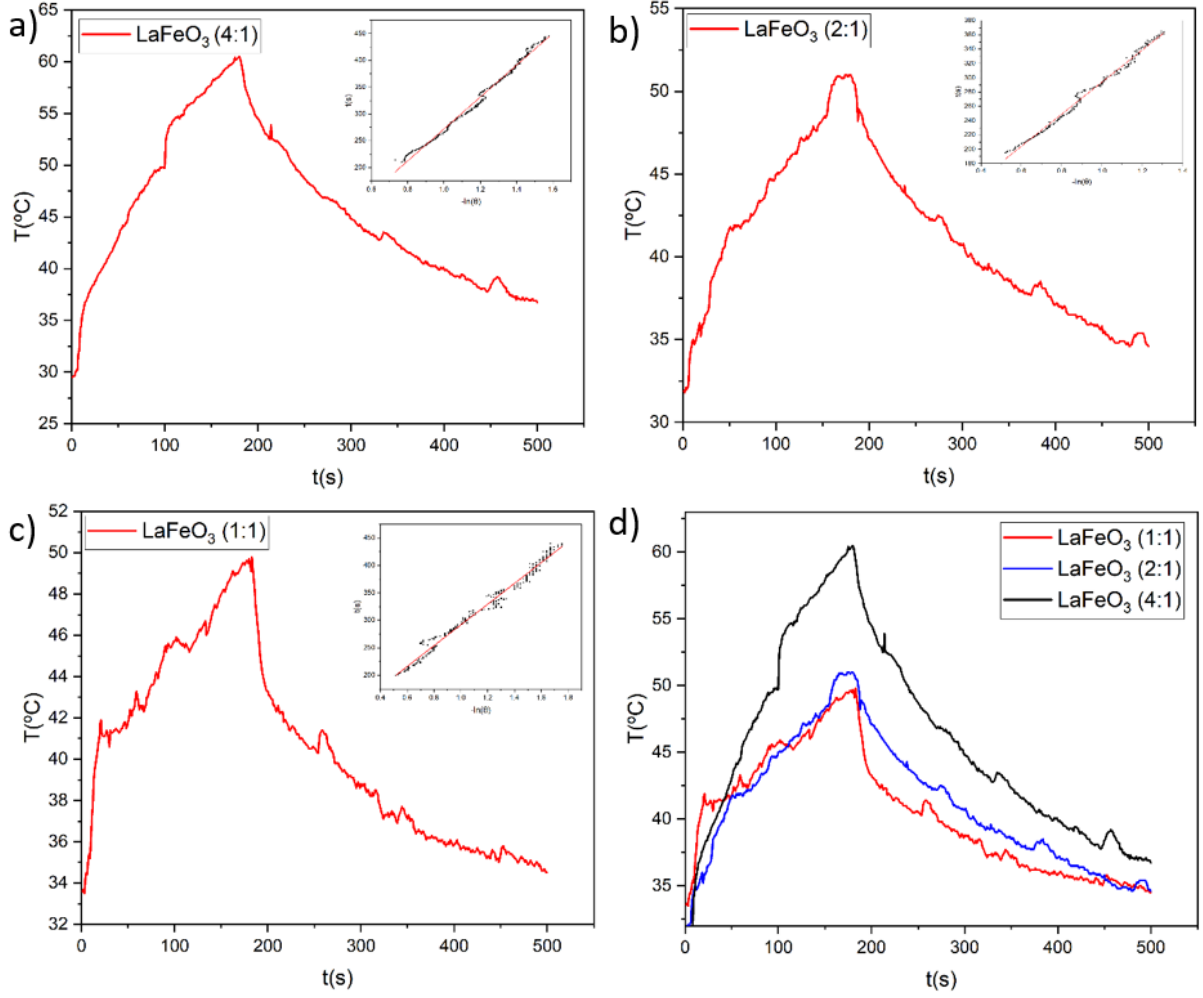


Şekil 9.10: PBS solüsyonunun zamana bağlı sıcaklık eğrisi.



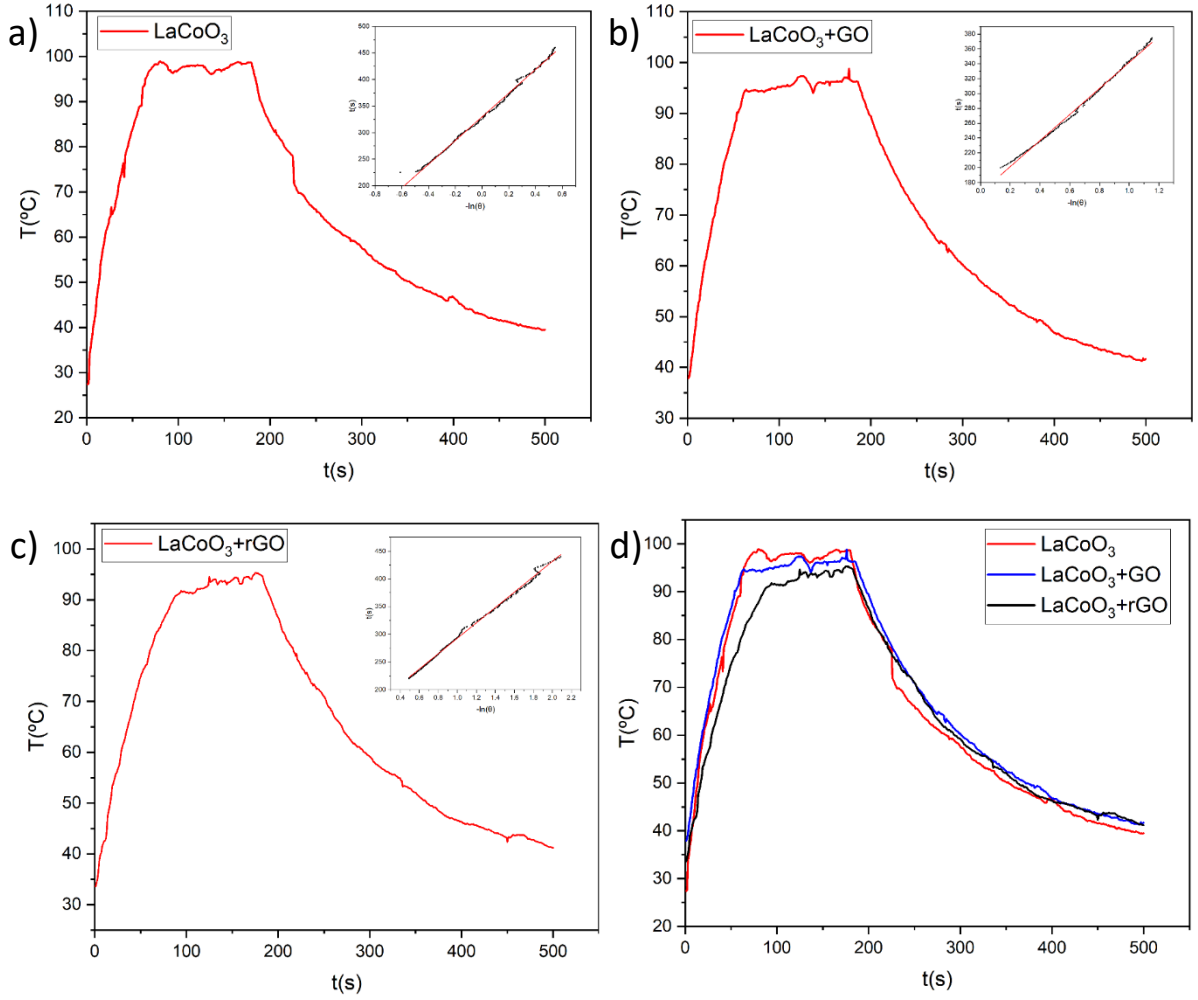
Şekil 9.11: LaFeO₃ nanoparçacığının 4:1 oranında **a)** katkısız, **b)** GO katkılı, **c)** rGO katkılı ve **d)** katkısız ve farklı katkılı örneklerin karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri.

Şekil 9.11’de 4:1 oranında katkısız LaFeO₃ perovskite nanoparçacığının, GO ve rGO ile oluşturulan kompozitlerinin zamana bağlı sıcaklık eğrileri görülmektedir. Katkısız LaFeO₃ 180 saniyenin sonunda 60,5°C’ye kadar çıkarken kompozit yapılar sırasıyla 88,5°C ve 90,3°C’ye ulaşmıştır. Katkı malzemesi olan GO ve rGO’nun perovskite yapı ile oluşturulan kompozitlerinin fototermal verimi arttırdığı görülmektedir. Eğrilerin içerisinde görülen küçük grafiklerde soğuma eğrilerinin $-\ln(\Theta)$ ’ya karşı t zaman grafikleri çizilmiştir. Bu grafikler bir doğruya fit edilerek eğim değerleri bulunmuştur. Bu değerler verim hesabında kullanılmıştır.



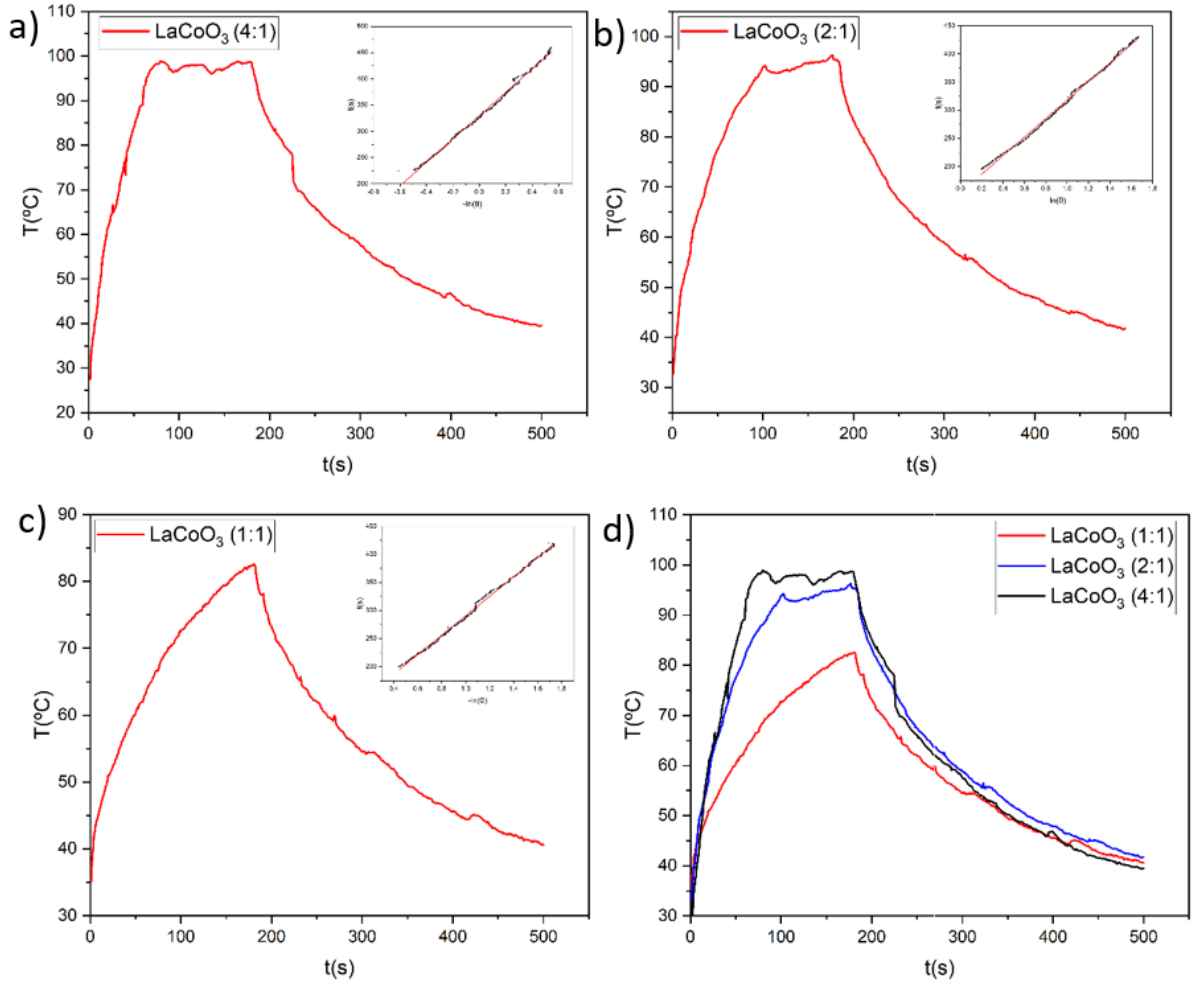
Şekil 9.12: LaFeO₃ nanoparçacığının farklı konsantrasyonlardaki **a)** 4:1 oranlı, **b)** 2:1, **c)** 1:1 oranlı ve **d)** tüm derişimlerin sıcaklık zaman eğrileri.

Daha sonra aynı perovskite yapının farklı konsantrasyonlarının ısınma ve soğuma farklılıklarının tespit edilmesi için nanoparçacık 4:1, 2:1 ve 1:1 oranlarında konsantrasyonları elde edilerek tekrar ışınlanmıştır (Şekil 9.12). Yüksek konsantrasyona sahip örnek 180 saniyede 60.5°C, 2:1 konsantrasyonlu örnek 51.0°C ve en düşük konsantrasyondaki örnek ise 49.7°C kadar ısınmıştır. Bu durumda nanoparçacığın derişiminin ısınma üzerindeki doğrudan etkisini göstermektedir.



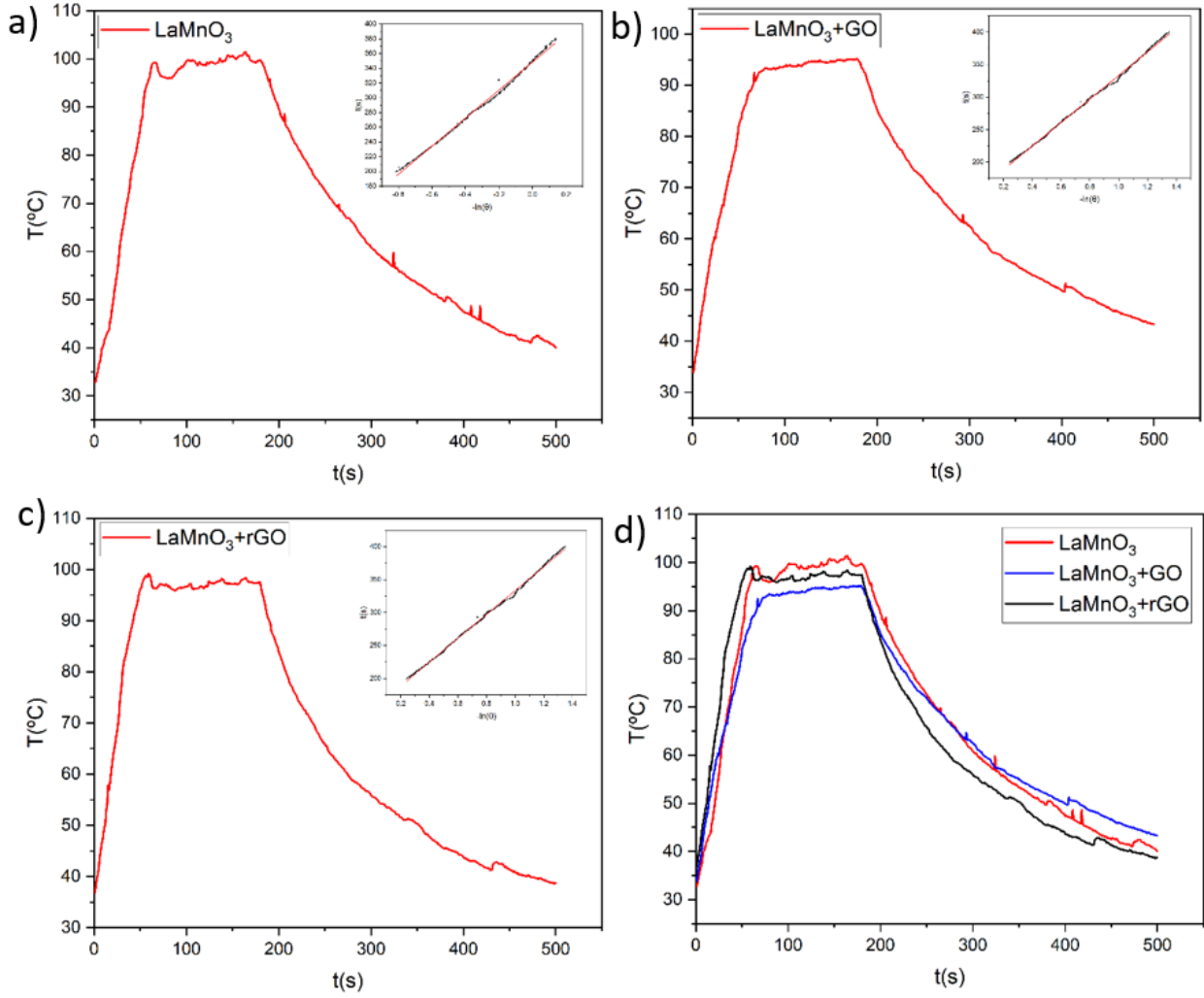
Şekil 9.13: LaCoO₃ nanoparçacığının 4:1 oranında **a)** katkısız, **b)** GO katkılı, **c)** rGO katkılı ve **d)** katkısız ve farklı katkılı örneklerin karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri.

Şekil 9.13'te görüldüğü üzere LaCoO₃ nanoparçacığı LaFeO₃ nanoparçacığına kıyasla çok daha fazla ısınmıştır. Nanoparçacığın katkısız hali 98.6°C, GO katkılı kompozit yapı 96.4°C ve rGO katkılı kompozit yapı 95.0°C'ye kadar ısınmıştır. Bu eğrilerde 100 C üzerinde solüsyon içerisinde meydana gelen hal değişim (Sıvı-gaz) nedeniyle sıcaklık artışı sabit kaldığı bu nedenle daha fazla sıcaklık artışının gözlenemediği görülmüştür. Maksimum ısı artışının gözlenebilmesi için madde miktarları azaltılarak ölçümler tekrarlanmıştır (Şekil 9.14).



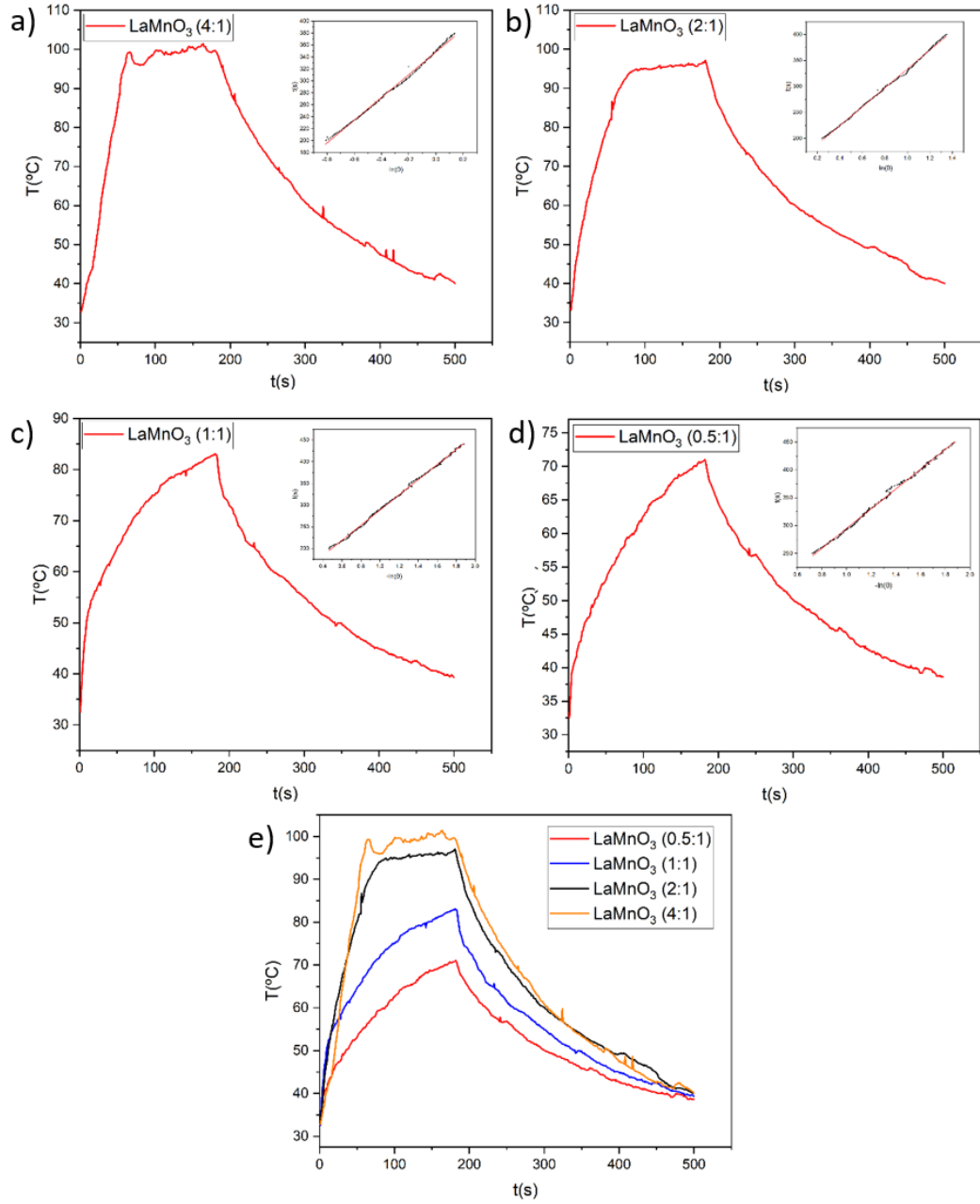
Şekil 9.14: LaCoO₃ nanoparçacığının farklı konsantrasyonlardaki a) 4:1 oranlı, b) 2:1, c) 1:1 oranlı ve d) tüm derişimlerin sıcaklık zaman eğrileri.

Nanoparçacığın derişiminde değişiklikler yapılmış ve farklı derişimlerdeki sıcaklık artışları da gözlemlenmiştir (Şekil 9.14). LaCoO₃ nanoparçacığı 4:1 derişimde 98.6°C, 2:1 derişimde 95.4°C ve 1:1'lik derişimde 82.5°C'ye ulaşmıştır. Düşük derişimde yapılan deneylerde de malzeme yüksek bir verime sahip olduğu gözlenmiştir.



Şekil 9.15: LaMnO₃ nanoparçacığının 4:1 oranında **a)** katkısız, **b)** GO katkılı, **c)** rGO katkılı ve **d)** katkısız ve farklı katkılı örneklerin karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri.

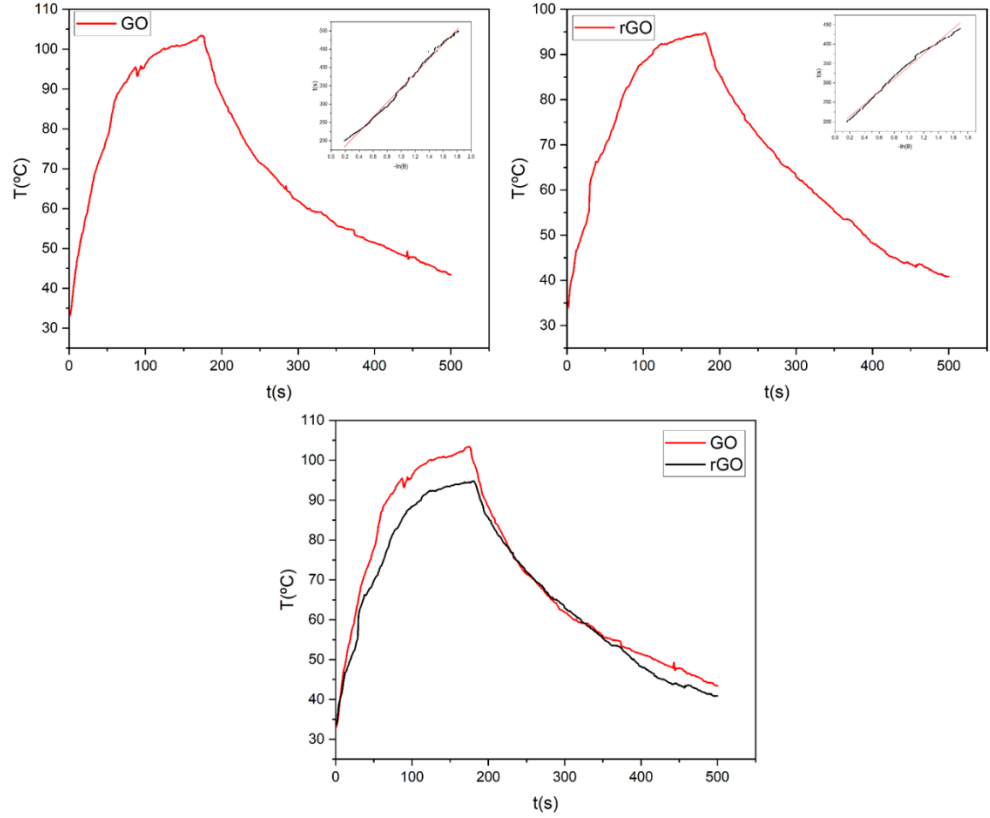
Şekil 9.15'te LaMnO₃ nanoparçacığına ait 4:1 oranında katkısız ve katkılı ısınma ve soğuma eğrileri görülmektedir. Katkısız ve 4:1 derişiminde LaFeO₃ nanoparçacığı 60.5 °C ve LaCoO₃ nanoparçacığı 98.6 °C'ye kadar ısınırken, LaMnO₃ nanoparçacığı aynı şartlarda 99.7 °C ile diğer iki perovskite nanoparçacıktan daha fazla ısınmıştır. Malzemenin GO ve rGO ile oluşturulan kompozit yapıları ise sırasıyla 94.9 °C ve 97.5 °C'ye ulaşmıştır. Bir önceki LaCoO₃ örneğinde olduğu gibi ısınma miktarı 100 °C'ye yaklaştığında solüsyonda meydana gelen hal değişimi nedeniyle ısınma artışı durarak sabit kalmıştır. Bu nedenle parçacık konsantrasyonu azaltılarak ölçümler tekrarlanmıştır.



Şekil 9.16: LaMnO_3 nanoparçacığının farklı konsantrasyonlardaki a) 4:1 oranlı, b) 2:1, c) 1:1 oranlı, d) 0.5:1 oranlı ve e) tüm derişimlerin sıcaklık zaman eğrileri.

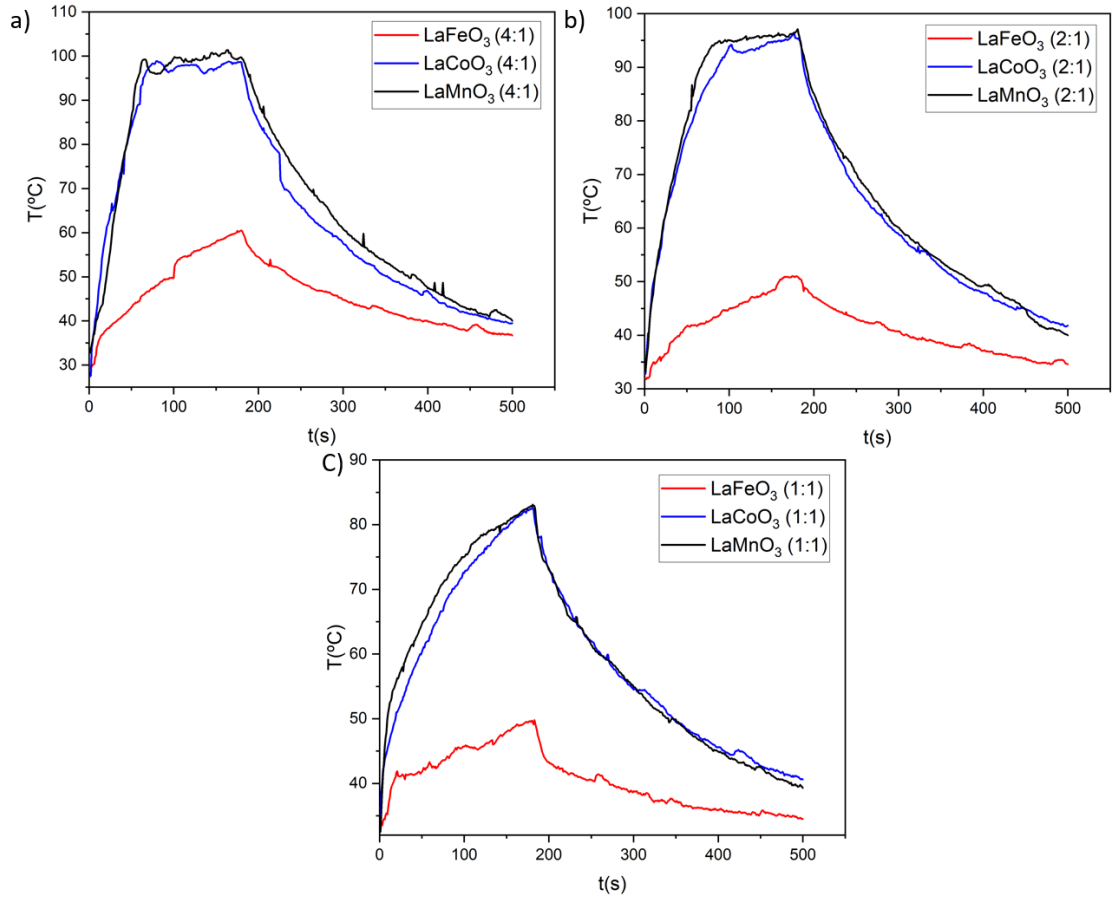
Şekil 9.16’da LaMnO_3 nanoparçacığının farklı konsantrasyonlardaki sıcaklık zaman eğrileri görülmektedir. Derişimler arasında artan nanoparçacık oranı ile sıcaklık da artmıştır ve derişim sıcaklık arasında doğru bir orantı bulunmaktadır.

LaMnO₃ nanoparçacığının düşük konsantrasyonlarda dahi yüksek sıcaklıklara ulaşması nedeniyle bu nanoparçacık için 0.5:1 derişimi de incelenmiştir. Nanoparçacık bu düşük oranda dahi 70.8°C'ye kadar ulaşmıştır. Kalan konsantrasyonlarda artan bir sıra ile 82.8°C, 96.9°C ve 99.7°C sıcaklıklara ulaştığı gözlemlenmiştir.



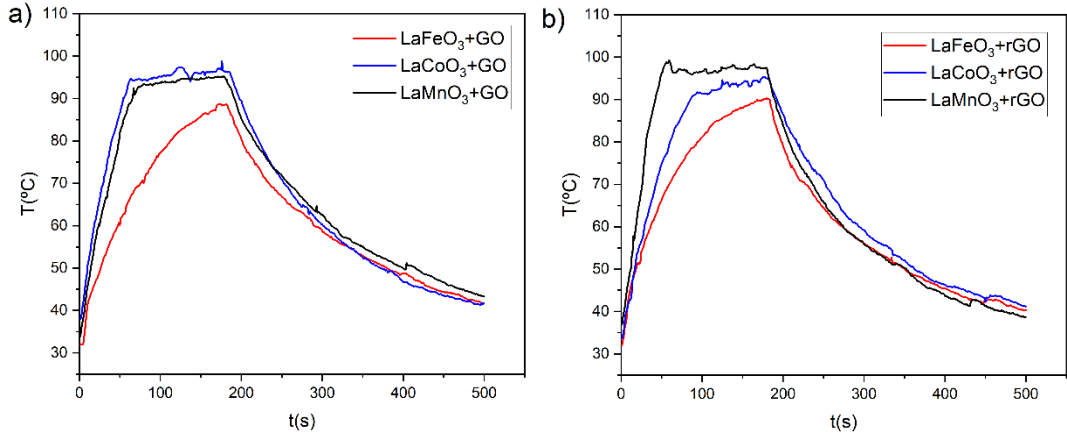
Şekil 9.17: Grafen türevlerinden a) grafen oksit b) indirgenmiş grafen oksit ve c) karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri.

Katkı malzemesi olarak kullanılan grafen oksit ve indirgenmiş grafen oksitin 180 s boyunca 808 nm ışına maruz bırakılması ile Şekil 9.17'deki grafikler elde edilmiştir. Grafikler incelendiğinde 180. saniyede GO'nun 99,9°C'ye ve rGO'nun 94,7°C'ye ulaştığı görülmüştür. Herhangi bir maddeye katkılanmadan da çok iyi verim alınmıştır. Ayrıca başka malzemeler ile katkılanıldığında malzemenin potansiyelini arttırabileceği de tespit edilmiştir.



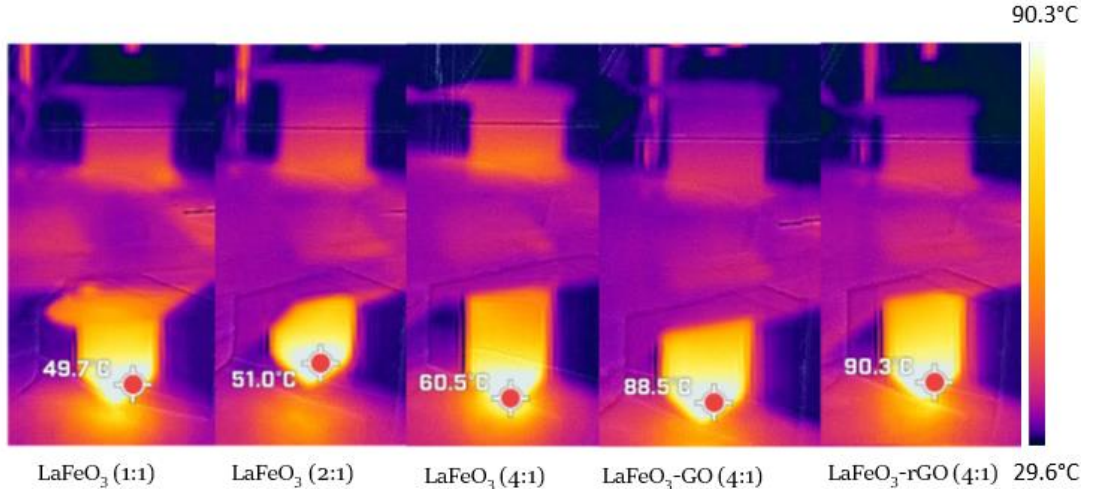
Şekil 9.18: LaFeO₃, LaCoO₃ ve LaMnO₃ nanoparçacıklarının farklı konsantrasyonlardaki **a)** 4:1 oranlı, **b)** 2:1 oranlı ve **c)** 1:1 oranlı derişimlerinin karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri.

Yukarıdaki karşılaştırmalı grafiklerde görüldüğü üzere katkısız perovskite malzemelerin tüm konsantrasyonlarda (4:1, 2:1 ve 1:1) en yüksek sıcaklığa ulaşan malzeme LaMnO₃ nanoparçacığı olmuştur (Şekil 9.18). LaMnO₃'den sonra ikinci sırada LaCoO₃ nanoparçacığı ve daha sonra en düşük sıcaklık ile LaFeO₃ nanoparçacığı gelmektedir. Bu sıralama tüm konsantrasyonlar için gözlemlenmiştir.

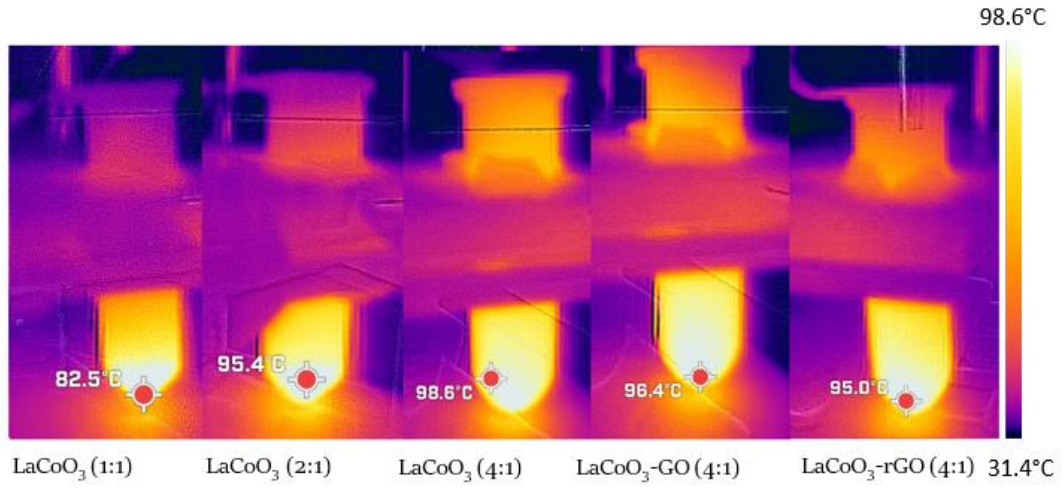


Şekil 9.19: LaFeO₃, LaCoO₃ ve LaMnO₃ nanoparçacıklarının a) GO katkılı ve b) rGO katkılı kompozitlerinin karşılaştırmalı sıcaklık zaman eğrileri.

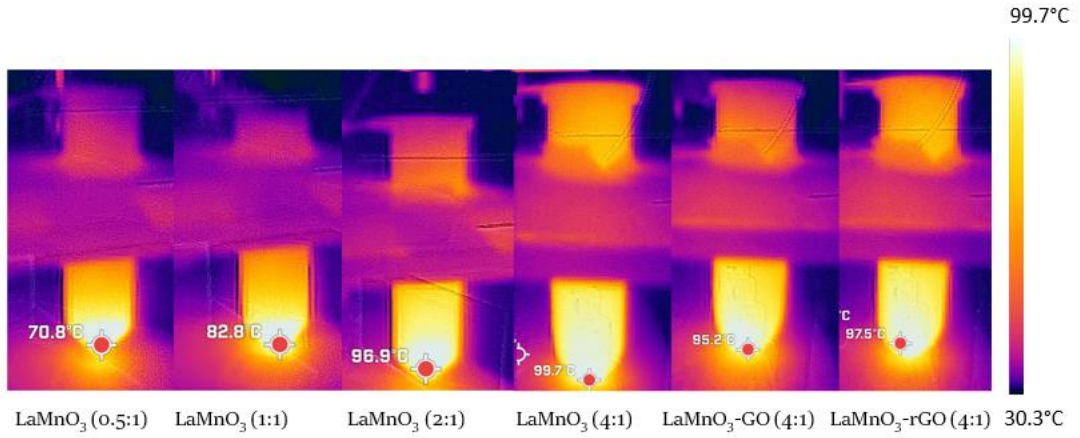
Katkı malzemelerinin perovskite nanoparçacıklarının üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması amacıyla tüm perovskite-GO/ perovskite-rGO kompozitlerinin zaman sıcaklık eğrileri çizdirilmiştir (Şekil 9.19). Oluşturulan kompozit yapılarında perovskite katkı malzemesi oranı 4:1 olarak belirlenmiştir. GO katkılı yapılar arasında LaCoO₃ nanoparçacığı en yüksek sıcaklığa ulaşırken rGO katkılı malzemelerde LaMnO₃ nanoparçacığı maksimum sıcaklığa ulaşmıştır.



Şekil 9.20: LaFeO₃ nanoparçacığının farklı konsantrasyon ve katkı malzemeleri ile oluşturulan kompozitlerinin ışınlatma esnasında 180. saniye termal kamera görüntüleri.

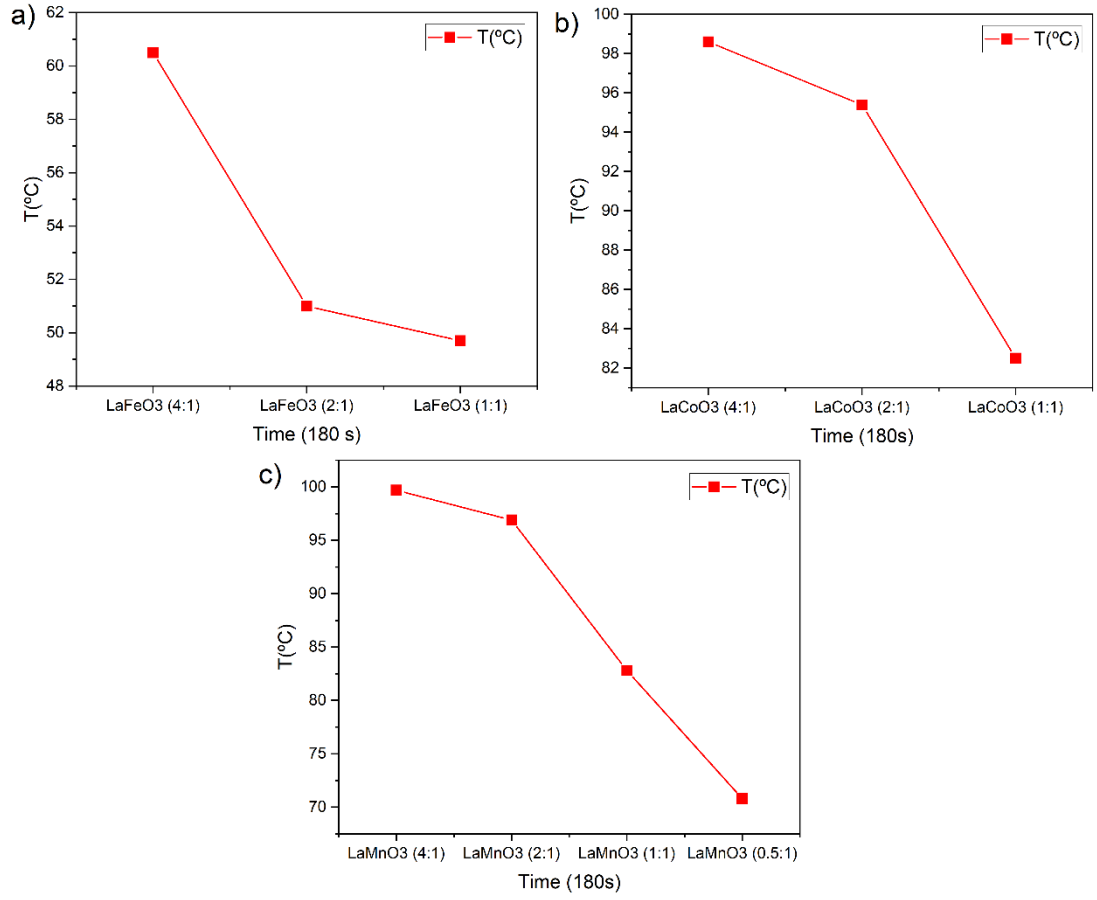


Şekil 9.21: LaCoO₃ nanoparçacığının farklı konsantrasyon ve katkı malzemeleri ile oluşturulan kompozitlerinin ışınlama esnasında 180. saniye termal kamera görüntüleri.



Şekil 9.22 LaMnO₃ nanoparçacığının farklı konsantrasyon ve katkı malzemeleri ile oluşturulan kompozitlerinin ışınlama esnasında 180. saniye termal kamera görüntüleri.

Şekil 20, 21 ve 22’de üç farklı perovskite malzemenin 180 saniye boyunca 808 nm NIR ışınlaması sırasında 30 s’lik periyotlarla alınan termogramları görülmektedir. Bu görüntülerden sıcaklık artışları net bir şekilde gözlemlenmektedir.



Şekil 9.23: Perovskite nanoparçacıkların **a)** LaFeO₃ **b)** LaCoO₃ve **c)** LaMnO₃ konsantrasyona bağlı T_{max} grafikleri.

Şekil 23'te görüldüğü üzere perovskite nanoparçacıkların konsantrasyonları ve ulaştıkları T_{max} sıcaklıkları arasında doğrusal bir eğim bulunmaktadır. Bu oran sayesinde istenilen tedavi sıcaklıkları için malzemenin ulaştığı max. Sıcaklığın katkısı ile ayarlanabileceği öngörülmektedir.

Fototermal dönüşüm verimliliği denklemi (Denklem 7) kullanılarak her bir malzeme için hesaplama yapılmıştır. Tablo 9.2’de verilen malzemelerin 808 nm’de alınan absorbans değerleri, denklemdeki A^{-808} değerleri olarak kullanılmıştır. Her örneğin zamana bağlı sıcaklık grafiğinin soğuma eğrileri fit edilmiş, doğruların eğimleri denklem 12’de $-\tau_s$ ‘yi bulmak için kullanılmıştır. Elde edilen değerler Denklem 7 kullanılarak Fototermal dönüşüm değerleri hesaplanmış ve Tablo 9.3’te verilmiştir.

Tablo 9.3: Sentezlenen nanomalzemelerin fototermal dönüşüm değerleri.

Malzeme Adı	Fototermal Dönüşüm Değerleri η	Malzeme Adı	Fototermal Dönüşüm Değerleri η
LFO (4:1)	8,21	LCO-rGO	77,52
LFO (2:1)	10,92	LMO (4:1)	42,58
LFO (1:1)	13,45	LMO (2:1)	51,74
LFO-GO	134,56	LMO (1:1)	41,85
LFO-rGO	37,45	LMO (0.5:1)	30,96
LCO (4:1)	46,55	LMO-GO	31,19
LCO (2:1)	70,57	LMO-rGO	75,52
LCO (1:1)	52,48	GO	61,26
LCO-GO	35,74	rGO	44,41

Yapılan hesaplamalar sonucunda perovskite malzemelerden LaFeO_3 nanoparçacığının GO ve rGO katkısı ile veriminin yüksek oranda arttığı saptanmıştır. LaCoO_3 ve LaMnO_3 nanoparçacıklarında ise farklı konsantrasyonlarda ve katkılarda verim değerleri değişmektedir.

10. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu tez çalışmasında, fototermal terapide özellikle nanomateryallerin entegrasyonuna vurgu yapılarak, fototermal tedavinin veriminin artırılması amacıyla tedavide kullanılacak farklı tür malzemelerin araştırılması için gerçekleştirilmiştir. Ek olarak, nanomalzemeler sayesinde fototermal terapiyi diğer tedavi yöntemleriyle birleştiren sinerjistik yaklaşımlar dahil olmak üzere kombine tedavileri kolaylaştırmayı ve böylece üstün terapötik sonuçlara yol açması amaçlanmaktadır.

Bu amaçla literatürde az sayıda çalışılan perovskite tipi LaFeO_3 , LaCoO_3 ve LaMnO_3 nanoparçacıkları sentezlenmiş ve kanser tedavileri alanında uygulanabilirlikleri açısından incelenmiştir. Ek olarak, bu nanoparçacıkların, grafen oksit ve indirgenmiş grafen oksit içeren kompozitleri oluşturulmuştur. Tüm bu nanomalzemeler, fototermal tedavi bağlamında uygulanabilirliklerinin değerlendirilmesi amacıyla XRD, Raman, SEM, EDS ve UV analizleri ile kapsamlı bir karakterizasyona tabi tutulmuştur.

Literatürde fototermal terapide kullanılmak üzere altın, gümüş ve demir nanoparçacıklar üzerine birçok çalışma bulunmasına rağmen perovskite malzemeler henüz bu bağlamda sınırlı sayıda araştırmaya konu olmuştur. Bu nedenle seçilen perovskite malzemelerin fiziksel özelliklerinden yararlanılarak bu alandaki potansiyelleri araştırılmıştır. Ayrıca malzemenin manyetik özelliğe sahip olmaları nedeniyle ilaç taşınımı gibi uygulamalarda da birleşik tedavi özelliklerinin ek avantajları kullanılabilir olacaktır.

Malzemelerde, 808 nm dalga boyuna sahip NIR ışını ile ışınlanma sonucu yüksek ısı artışının elde edilmesi ve ısı artışlarının katkı oranlarına göre kontrol edilebilmesi tedavide istenilen farklı sıcaklık değerleri için oldukça kullanışlı malzemeler haline getirmektedir.

Ayrıca çalışmada ortaya çıkan verim değişimleri malzemelerin verimliliklerinin çok daha karmaşık bir düzene sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Malzemelerin dönüşüm verimliliklerinde malzemenin ısı dağılımı, fiziksel ve kimyasal özellikleri, konsantrasyonu ve oluşturulan kompozit yapılarda ara yüzey etkileşimleri gibi birçok faktör verimliliği etkilemektedir.

Malzemelerin termal iletkenlik, spesifik ısı kapasitesi ve yapısal özellikler gibi spesifik termal özellikleri, ısının numuneler içinde nasıl dağıtıldığını ve dağıldığını belirlemektedir. Bu özelliklerdeki farklılıklar sıcaklık tepkisini değiştirmektedir. Bir malzemenin ısıyı dağıtma yeteneği malzemenin sergilediği verim için oldukça önemlidir. Bir malzeme başka bir malzemeye göre daha fazla ışık absorbe etse bile ısıyı daha etkili bir şekilde dağıtıyorsa ulaştığı sıcaklık artışı daha düşük olabilir ve bu nedenle malzemenin verimi de düşük çıkabilir.

Kompozit yapılar oluşturulurken, farklı malzemeler arasındaki arayüzlerdeki etkileşimler çok önemlidir. Bu arayüzlerdeki güçlü etkileşimler, farklı fototermal özelliklere yol açabilmektedir. Arayüzey etkileşimleri malzemeler arasında elektron transferini içermektedir bu durum da fototermal dönüşüm için çok önemli olan enerjiyi absorbe etme ve aktarma yeteneklerini etkilemektedir. Oluşturulan kompozit yapılarda uygun arayüzey etkileşimleri, nanopartiküllerin kompozit içinde toplanmasını veya kümelenmesini önlemeye yardımcı olabilir. Oluşan bir aglomerasyon, ışık emilimi için etkili yüzey alanını azaltabilir ve ısı oluşumunu engelleyebilir.

Özetle, malzemelerin seçimi, özellikleri, kompozit yapılarıdaki etkileşimleri ve konsantrasyonlarının tümü fototermal dönüşüm verimliliğini etkilemektedir. Bu faktörlerin anlaşılması ve optimize edilmesi, etkili fototermal tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için gereklidir.

11. KAYNAKLAR

Awayi Ghazy Abdulkareem, “Review of Literature /Chemotherapy”, University of Sulaimani College of Nursing/Iraq, doi: 10.24018/science.2019, (2019).

Shah S.C., Kayamba V., Peek R.M. and Heimbürger D., “Cancer Control in Low- and Middle-Income Countries: Is It Time to Consider Screening”, *J Glob Oncol.* 5: JGO.18.00200, (2019).

Oylar, Ö. And Tekin, İ. “Kanser teşhis ve tedavisinde nanoteknolojinin önemi”, *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, Cilt 16, Sayı 1, (2011).

Falagan-Lotsch P., Grzincic E.M. and Murphy C.J., “New Advances in Nanotechnology-Based Diagnosis and Therapeutics for Breast Cancer: An Assessment of Active-Targeting Inorganic Nanoplatfoms”, *Bioconjug Chem.* 2017 Jan 18;28(1):135-152, (2017)

Caracciolo G., Vali H., Moore A. And Mahmoudi M., “Challenges in molecular diagnostic research in cancer nanotechnology”, *Nano Today* 27 6-10, (2019).

Goel S., Ni D. And Cai W., “Harnessing the Power of Nanotechnology for Enhanced Radiation Therapy”, *ACS Nano* 11, 5233 (2017).

Shi J., Kantof P.W, Wooster R., Farokhzad O.C., “Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities”, *Nat. Rev. Cancer* 17, 20 (2017).

Yu X.T., Sui S.Y., He Y.X., Yu C.H. and Peng Ç., “Nanomaterials-based photosensitizers and delivery systems for photodynamic cancer therapy”, *Biomaterials Advances*, Volume 135 212725 (2022).

Quantum solutions, “What are perovskite materials?”, (19 Aralık 2020), <https://quantum-solutions.com/blog/what-are-perovskite-materials/>, (2020).

Nanowerk, “What are perovskites and their applications”, <https://www.nanowerk.com/what-are-perovskites.php>, (2023).

Li D., Wang K., Tang J., Zhao Y., Elhaes H., Tahir M., Ibrahim M.A., and Li Y., “Efficient photosensitized singlet oxygen generation in two-dimensional perovskite nanosheets via energy transfer”, *Applied Surface Science* 613 155991 (2023).

Zhang F., Lu H., Tong J., Berry J.J, Beard M.C., Zhu K., “Advances in two dimensional organic–inorganic hybrid perovskites”, *Energy Environ. Sci. Issue 4* 1154-1186, (2020).

Hu J., Yan L., You W., “Two-dimensional organic–inorganic hybrid perovskites: a new platform for optoelectronic applications”, *Adv. Mater.* 30 1802041, (2018)

Graphene Info The Graphene Expert , “What is Graphene?”, <https://www.graphene-info.com/graphene-introduction>, (2023).

Lee B., Stokes G.A., Valimukhametova A., Nguyen S., Rodriguez R.G., Bhaloo A., Coffey J. and Naumov A.V., “Automated Approach to In Vitro Image-Guided Photothermal Therapy with Top-Down and Bottom-Up-Synthesized Graphene Quantum Dots”, *Nanomaterials* 13 805, (2023).

Losante, “DSÖ Kanser Verileri Tablo Çevirisi”, <https://www.losante.com.tr/Content/brosur/DS%C3%96%20Kanser%20Verileri%20Tablo%20%C3%87evirisi.pdf> , (2020).

Adami H.O, Hunter D.J. and Trichopoulos D., *Cancer Epidemiology Textbook*, Oxford University Press, (2002).

Artandi S.E. and ve DePinho R.A., “Telomeres and telomerase in cancer”, *Carcinogenesis*, 2010 Jan; 31(1): 9–18, (2010).

Learn Genetics, “Are Telomeres the Key to Aging and Cancer”, <https://learn.genetics.utah.edu/content/basics/telomeres>, (2023).

Paduch R., “The role of lymphangiogenesis and angiogenesis in tumor metastasis.” *Cellular Oncology (Dordrecht)*, 39(5), 397-410, (2016).

Folkman J., “Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis.” *Seminars In Oncology*, (6 Suppl 16):15-8. (2002).

Cancer Quest, “What is Cancer?”, https://www.cancerquest.org/patients/what-cancer#footnote6_owuatcs, (2023).

Seyfried T.N. and Huysentruyt L.C., “On the Origin of Cancer Metastasis”, *Crit Rev Oncog*. 18(1-2): 43–73, (2013).

Bozic I., Reiter J.G. , Allen B., Antal T., Chatterjee K., Shah P., Moon Y.S., Yaqubie A., Kelly N., Le D.T., Lipson E.J., Chapman P.B., Diaz L.A., Vogelstein B. And Nowak M.A., “Evolutionary dynamics of cancer in response to targeted combination therapy”, *eLife*, 2013;2:e00747, (2013).

Cetiner, M., “Bilim ve Savaş”, <https://www.mustafacetiner.com/bilim-ve-savas-2/>, (2023)

Withrow S.J., Vail D.M. and Page R., *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology - E-Book*, Elsevier Health Sciences, (2012)

Tepper J.E., Foote R.L. and Michalski J.M., *Clinical Radiation Oncology*, Elsevier 9780323672467, (2020).

Yorulmaz, I., “Bağışıklık Sistemi”, <https://www.irfanyorulmaz.com/bagisiklik-sistemi/>, (2023)

Yatim K.M. and Lakkis F.G., “A Brief Journey through the Immune System”, *Clin J Am Soc Nephrol*. 10(7): 1274–1281, (2015)

Kırmaz, C., “Kanser ve Bağışıklık Sistemi”, <https://alerjiklinigi.com/kanser-ve-bagisiklik-sistemi/>, (2023)

Schroeder H.W. and Cavacini L., “Structure and function of immunoglobulins”, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 125 Issue 2, (2010)

Karagöz B. And Bilgi O., “İmmün Checkpoint İnhibitörlerinin Yan Etkileri ve Yönetimi”, *Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji* 10(2):174-9, (2017).

Gök Ö. And Aslan A., “Kişiyi Özgü Geliştirilen Antijen Reseptörü ile Hücre Tedavisi (CAR-T)”, *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(4): 2235-2245, (2019).

Calixto G., Bernegossi J., Freitas L.M. and Fontana C.R., “Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Photodynamic Therapy of Cancer: A Review”, *Molecules* 21(3):342, (2016)

Joan Estelrich J. and Busquets M.A., “Iron Oxide Nanoparticles in Photothermal Therapy”, *Molecules* 23 1567, (2018)

Yhee J.Y., Oğul S., Oğlu S., Joo M.K. and Kwon B.C., “The EPR Effect in Cancer Therapy”, *Cancer Targeted Drug Delivery*, pp 621–632, (2013)

Perez-Hernandez M., Del Pino P., Mitchell S.G., Moros M., Stepien G., Pelaz, B., Parak W.J., Galvez E.M., Pardo J., de la Fuente J.M., “Dissecting the molecular mechanism of apoptosis during photothermal therapy using gold nanoprisms.”, *ACS Nano* 9, 52-61, (2015)

Chauhan V.P. and Jain R.K. “Strategies for advancing cancer nanomedicine. ”, *Nat. Mater.* 12, 958–962, (2013)

Sun Q., Sun X., Ma X., Zhou Z., Jin E., Zhang B., Shen Y., Van Kirk E.A., Murdoch W.J., Lott J.R., “Integration of nanoassembly functions for an effective delivery cascade for cancer drugs.”, *Adv. Mater.*, 26, 7615–7621, (2014)

Saho E., “Functionalization of Single-walled Carbon Nanotubes with Bis-astraphloxin”, *Applied physics Bsc*, Aston University, Birmingham, England, United Kingdom, (2019)

Papageorgiou D.G. , Kinloch I.A. and Young R.J., “Mechanical properties of graphene and graphene-based nanocomposites”, *Progress in Materials Science*, Volume 90 Pages 75-127, (2017)

Lee C., Wei X.D., Kysar J.W. and Hone J. “Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene”, *Science*, 321(5887):385–8, (2008)

Özerenler A., “Grafen neden bu kadar önemli bir malzeme?”, <https://evrimagaci.org/soru/grafen-neden-bu-kadar-onemli-bir-malzeme-gerçekten-gelecekteki-teknolojik-urunlerin-yapilabilmesi-icin-zorunlu-mu-2463> , (2021)

Gedikoglu H., “Grafen nedir? Grafen nasıl üretilir? Grafen nerelerde kullanılır?”, <https://malzemebilimi.net/grafen-uretimi-ve-kullanim-alanlari.html>, (2017)

Anwar A., Mohammed B.S., Wahab M.A. and Liew M.S., “Enhanced properties of cementitious composite tailored with graphene oxide nanomaterial - A review”, *Developments in the Built Environment*, Volume 1, 100002, (2020)

Nanografi, “What is the Difference Between Graphene Oxide and Reduced Graphene Oxide”, <https://nanografi.com/blog/what-is-the-difference-between-graphene-oxide-and-reduced-graphene-oxide/>, (2023)

Jaque D., Martínez Maestro L., del Rosal B., Haro-Gonzalez P., Benayas A., Plaza J.L., Martín Rodríguez E. And García Sole J., “Nanoparticles for photothermal therapies”, *Nanoscale*, 6- 94942014, (2014)

Zhang, J.Z., “Biomedical applications of shape-controlled plasmonic nanostructures: a case study of hollow gold nanospheres for photothermal ablation therapy of cancer”, *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 1, 686-695, (2010)

Lukianova-Hleb, E.Y., Ren, X., Constantinou, P.E., Danysh, B.P., Shenefelt, D.L., Carson, D.D., Farach-Carson, M.C., Kulchitsky, V.A., Wu, X., Wagner, D.S., “Improved cellular specificity of plasmonic nanobubbles versus nanoparticles in heterogeneous cell systems”, *PloS One*, e34537, (2012)

Dickerson, E.B., Dreaden, E.C., Huang, X., El-Sayed, I.H., Chu, H., Pushpanketh, S., McDonald, J.F., El-Sayed, M.A., “Gold nanorod assisted near-

infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice”, *Cancer letters*, 269, 57-66, (2008)

Jain, P.K., Huang, X., El-Sayed, I.H., El-Sayed, M.A., “Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine”, *Accounts of chemical research*, 41, 1578-1586, (2008)

Zhang R., Fan X., Meng Z., Lin H., Jin Q., Gong F., Dong Z., Li Y., Chen Q., Liu Z., and Cheng L., “Renal Clearable Ru-based Coordination Polymer Nanodots for Photoacoustic Imaging Guided Cancer Therapy”, *Theranostics*, Oct 21;9(26):8266-8276, (2019)

Cheng L., Wang C., Feng L., Yang K. and Liu Z., “Functional nanomaterials for phototherapies of cancer. ”, *Chem Rev.* ,114:10869-939, (2014)

Chen H., Gu Z., An H., Chen C., Chen J. and Cui R., “Precise nanomedicine for intelligent therapy of cancer. ”, *Sci China Chem.* 61:1503-52, (2018)

Lee D.E., Koo H., Sun I.C., Ryu J.H. and Kim K., “Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging and theragnosis. ”, *Chem Soc Rev.*, 41:2656-72, (2012)

Doughty A.C.V., Hoover A.R., Layton E., Murray C.K., Howard E.W. and Chen W.R., “Nanomaterial Applications in Photothermal Therapy for Cancer ”, *Materials (Basel)*, 2019 Mar; 12(5): 779, (2019)

Huang X., El-Sayed I.H., Qian W. and El-Sayed M., “Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorod”, *J Am Chem Soc*, 128(6):2115-20, (2006)

Wang S., Zhang de Q., Luo X.F., Li J., Yang F., Di Y., Jin C., Jiang X.G., Shen S. and Fu D.L., “Magnetic graphene-based nanotheranostic agent for dual-modality mapping guided photothermal therapy in regional lymph nodal metastasis of pancreatic cancer”, *Biomaterials*, Volume 35 Pages 9473-9483, (2014)

Markovic Z.M., Harhaji-Trajkovic L.M., Todorovic-Markovic B.M., Kepic D.P., Arsikin K.M., Jovanovic S.P., Pantovic A.C., Dramicanin M.D. and Trajkovic V.S., “In vitro comparison of the photothermal anticancer activity of graphene nanoparticles and carbon nanotubes”, *Biomaterials* 32, 1121-1129, (2011)

Zhang L., Zhao S., Ouyang J., Deng L. And Liu Y.N., “Oxygen-deficient tungsten oxide perovskite nanosheets-based photonic nanomedicine for cancer theranostics”, *Chemical Engineering Journal*, Volume 431 Part 4, 1332731, (2022)

Stankovich S., Dikin D.A., Piner R.D., Kohlhaas K.A., Kleinhammes A., Jia Y., Wu Y., Nguyen S.B.T. and Ruoff R.S., “Synthesis of graphene-based nanosheets via chemical reduction of exfoliated graphite oxide”, *Carbon*, 45 1558–1565, (2007)

Houston Methodist, “Cancer Treatment”, <https://www.houstonmethodist.org/cancer/treatment-options/>, (2023)

Frak M., Krawczyk P., Kalinka E. and Milanowski J., “Molecular and Clinical Premises for the Combination Therapy Consisting of Radiochemotherapy and Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer Patients”, *Cancers* 13, 1222., (2021)

Biesaga B., “Cancer Radiotherapy: Recent Advances and Challenges”, *Radiobiology and Nuclear Medicine*, Special Issue ISSN 2075-1729, (2022)

Zeng Z. And Pu K., “Improving Cancer Immunotherapy by Cell Membrane-Camouflaged Nanoparticles”, *Adv. Func. Mater.*, 2004397, (2020).

Casale T.B., “Status of immunotherapy: Current and future”, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Volume 113 Number 6, (2004).

Castano A.P. , Mroz P. and Hamblin M.T., “Photodynamic therapy and anti-tumour immunity”, *Nat Rev Cancer*, 6(7): 535–545, (2006)

Cui X., Ruan Q., Zhuo X., Xia X., Hu J., Fu R., Li Y., Wang J. and Xu H., “Photothermal Nanomaterials: A Powerful Light-to-Heat Converter”, *Chem. Rev.*, 123, 11, 6891–6952, (2023)

Breternitz J. and Schorr S. “What Defines a Perovskite?”, *Adv. Energy Mater.*, 1802366, (2018)

Akkerman Q.A. and Mannas L., “What Defines a Halide Perovskite?”, *ACS Energy Lett.* 5, 604-610, (2020)

Borriello I., Cantele G. and Ninno D., ., “Ab initio investigation of hybrid organic-inorganic perovskites based on tin halides”, *Physical Review B.*, 77, 235214, (2008)

Zhang L. , Mei L. , Wang K. , Seviyesi Y. , Zhang S., Lian Y. , Liu X. ,Ma Z., Xiao G., Liu Ç. ,Zhai S., Zhang Ş., Liu G., Yuan L., Guo B., Chen Z., Wei K., Liu A., Yue S., Niu G. , Pan X., Sun J. and Hua Y., “Advances in the Application of Perovskite Materials”, *Nano-Micro Letters* volume 15, Article number: 177, (2023).

Aberasturi D.J., Serrano-Montes A.B. and Liz-Marzán L.M., “Modern Applications of Plasmonic Nanoparticles: From Energy to Health”, *Adv. Optical Mater.*, 602-617, (2015)

Adetayo A. And Runsewe D., “Synthesis and Fabrication of Graphene and Graphene Oxide: A Review”, *Open Journal of Composite Materials*, 9, 207-229, (2019)

Yang R., Yan Y., Fan C., Shi M. and Xu Y., “The Control of Reduction Degree of Graphene Oxide”, *Progress in Chemistry*, Vol. 30, (2018)

Gao M., Zhu L., Peh C.K. and Ho G.W. “Absorber Material and System Designs for Photothermal Water Vaporization towards Clean Water and Energy Production”, *Solar. Energy Environ. Sci.*, 12,841–864, (2019)

Yang B., Li C., Wang Z. and Dai Q., “Thermoplasmonics in Solar Energy Conversion: Materials, Nanostructured Designs ,and Applications.”, *Adv. Mater.*, 34, 210735, (2022)

Akbari H., Berdahl P., Levinson R., Wiel S., Miller W. and Desjarlais A., “Cool Color Roofing Materials”

Almond D.P. and Patel P.M., “Photothermal Science and Techniques”, Springer Science & Business Media: Stanmore, Chapter 1, p 9, (1996)

Zhu L., Gao M., Peha C.K. and Ho G.W., “Solar-driven photothermal nanostructured materials designs and prerequisites for evaporation and catalysis applications”, *Materials Horizons*, 5, (2018).

Gärtner W.W., “Photothermal Effect in Semiconductors.”, *Phys. Rev.* 122. 419, (1961)

Ye E. and Li Z. “Photothermal Nanomaterials”, Royal Society of Chemistry: Cambridge, Chapter 1; p 2, (2022)

He W., Zhou L., Wang M., Cao Y., Chen X. and Hou X., “Structure Development of Carbon-Based Solar-Driven Water Evaporation Systems. ”, *Sci. Bull.* 66, 1472– 1483, (2021)

Wang Y., Meng H.M., Song G., Li Z. and Zhang X.B., “Conjugated-Polymer-Based Nanomaterials for Photothermal Therapy.”, *ACS Appl. Polym. Mater.* 2, 4258– 4272, (2020)

Yu C., Xu L., Zhang Y., Timashev P.S., Huang Y. and Liang X.J., “Polymer-Based Nanomaterials for Noninvasive Cancer Photothermal Therapy.”, *ACS Appl. Polym. Mater.*, 2, 4289– 4305, (2020)

Xu D.X, Li Z., Li L. and Wang J. “Insights into the Photothermal Conversion of 2D MXene Nanomaterials: Synthesis, Mechanism, and Applications.”, *Adv. Funct. Mater.* , 30, 2000712, (2020)

Cui X., Ruan Q., Zhuo X., Xia X., Hu J., Fu R., Li Y., Wang J. and Xu H., “Photothermal Nanomaterials: A Powerful Light-to-Heat Converter”, *Chem. Rev.*, 123, 11, 6891–6952, (2023)

Zeng J., Goldfeld D. and Xia Y.N., “A Plasmon-Assisted Optofluidic (PAOF) System for Measuring the Photothermal Conversion Efficiencies of Gold Nanostructures and Controlling an Electrical Switch. ”, *Angew. Chem., Int. Ed.* 52, 4169– 4173, (2013)

Xiao L., Chen X., Yang X., Sun J. and Geng J., “Recent Advances in Polymer-Based Photothermal Materials for Biological Applications. ”, *ACS Appl. Polym. Mater.* 2, 4273– 4288, (2020)

Wubet, W., “Green Synthesis of CuO Nanoparticles for the Application of Dye Sensitized Solar Cell.”, Ph.D Thesis, Adama Science and Technology University, Adama, Ethiopia, (2018)

Raman C.V. and Krishnan R.S., “Instrumental Methods of Analysis.”, *Nature* 121 501, (1928).

Willard H.H., Merritt L.L., Dean J.A. and Settle F.A., “Instrumental Methods of Analysis.”, seventh ed., CBS Publishers, New Delhi, (1988).

Das R.S. and Agrawal Y.K., “Raman spectroscopy: Recent advancements, techniques and applications”, *Vibrational Spectroscopy*, 57 163–176, (2011)

Smith E. and Dent G., “Modern Raman Spectroscopy: A Practical Approach”, 1st ed. , Wiley (2005).

Hidayah N.M.S, Liu W.W., Lai C.W., Noriman N.Z., Khe C.S., Hashim U. and Lee H.C., “Comparison on Graphite, Graphene Oxide and Reduced Graphene Oxide: Synthesis and Characterization”, *Proceedings of the International Conference of Global Network for Innovative Technology and AWAM International Conference in Civil Engineering (IGNITE-AICCE’17)*, AIP Conf. Proc. 1892, 150002-1–150002-8, (2017)

Singh V., Joung D., Zhai L., Das S., Khondaker S.I. and Seal S., “Graphene based materials: Past, present and future”, *Progress in Materials Science*, 56 1178–1271, (2011)