

**Atf İçin:** Salahi, S., Gül, C. ve Albayrak, S. (2025). Biyomalzeme Uygulamalarında Floresans Nanopartikül Kullanımı. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 15(4), 1513-1529.

**To Cite:** Salahi, S., Gül, C. & Albayrak, S. (2025). Use of Fluorescent Nanoparticles in Biomaterial Applications. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 15(4), 1513-1529.

## Biyomalzeme Uygulamalarında Floresans Nanopartikül Kullanımı

Shanli SALAHİ<sup>1</sup>, Canser GÜL<sup>2\*</sup>, Sevda ALBAYRAK<sup>3</sup>

### **Öne Çıkanlar:**

- Floresans NP biyomalzeme uygulamaları
- Biyogörüntüleme, teşhis, ilaç salınımı ve doku mühendisliği

### **Anahtar Kelimeler:**

- Floresans NP
- Biyomalzemeler
- Biyosensörler
- İlaç taşıma
- Doku mühendisliği

### **Highlights:**

- Fluorescent NP biomaterial applications
- Bioimaging, diagnosis, drug delivery, and tissue engineering

### **Keywords:**

- Fluorescent NPs
- Biomaterials
- Biosensors
- Drug delivery
- Tissue engineering

### **ÖZET:**

Biyomalzemeler, kemik ve doku hasarlarının tedavisinde, hastalık ve bakteri tanısında kullanılan biyoyumlu malzemelerin genelidir. Floresans nanopartiküller (FNP) ise, yüksek kuantum verimi ve optik özellikleri ile dikkat çeker. Hazırlanan derleme çalışması, biyomalzeme uygulamalarında FNP kullanımının detaylarını ve literatürdeki güncel uygulamaları içeren bir çalışmadır. Çalışma, FNP yapı ve özelliklerini, parlaklık, kuantum verimi ve kullanım ömürlerinin hangi parametrelere bağlı olduğunu, tasarım ve kullanıma yönelik uygulamaların bütünüdür. Bunların yanı sıra, özellikle biyomalzeme uygulamalarında biyogörüntüleme, teşhis, ilaç salınımı ve doku mühendisliği rejeneratif tıp konularına odaklanmıştır. Floresans biyomalzeme çalışmalarında toksisite ve biyoyumluluk değerlendirmeleri de bu çalışma içinde yer alan alt başlıklardan biridir. Nanopartiküllerin (NP) toksisitesi ve biyoyumluluğu karmaşık bir değerlendirme süreci gerektirir. Bu bağlamda, kullanılan malzemelerin özellikleri ve etkileşimleri, biyolojik sistemler üzerindeki etkilerini belirlemede kritik rol oynamaktadır. FNP toksisite seviyeleri, hem biyolojik etkilere hem de malzemenin fiziksel özelliklerine bağlıdır.

### **Use of Fluorescent Nanoparticles in Biomaterial Applications**

#### **ABSTRACT:**

Biomaterials are a general category of biocompatible materials used in the treatment of bone and tissue injuries, as well as in the diagnosis of diseases and bacteria. Fluorescent nanoparticles (FNPs) stand out for their high quantum efficiency and optical properties. The prepared review study is a work that includes the details of the use of FNP in biomaterial applications and current applications in the literature. The study encompasses the structure and properties of FNP, the parameters related to brightness, quantum efficiency, and lifespan, as well as the entirety of design and application-related uses. In addition, it particularly focuses on topics such as bioimaging, diagnostics, drug release, and tissue engineering in regenerative medicine within biomaterial applications. Toxicity and biocompatibility assessments in fluorescent biomaterial studies are also among the subtopics included in this study. The toxicity and biocompatibility of nanoparticles (NP) require a complex evaluation process. In this context, the properties and interactions of the materials used play a critical role in determining their effects on biological systems. The toxicity levels of FNP depend on both biological effects and the physical properties of the materials.

<sup>1</sup>Shanli SALAHİ ([Orcid ID: 0009-0004-7521-2988](https://orcid.org/0009-0004-7521-2988)) Gazi Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2\*</sup>Canser GÜL ([Orcid ID: 0000-0002-1339-936X](https://orcid.org/0000-0002-1339-936X)) Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, Manisa, Türkiye

<sup>3</sup>Sevda ALBAYRAK ([Orcid ID: 0000-0002-1504-8061](https://orcid.org/0000-0002-1504-8061)) Kırıkkale Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü, Kırıkkale, Türkiye

\*Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Canser GÜL, e-mail: [canser.gul@cbu.edu.tr](mailto:canser.gul@cbu.edu.tr)

## GİRİŞ

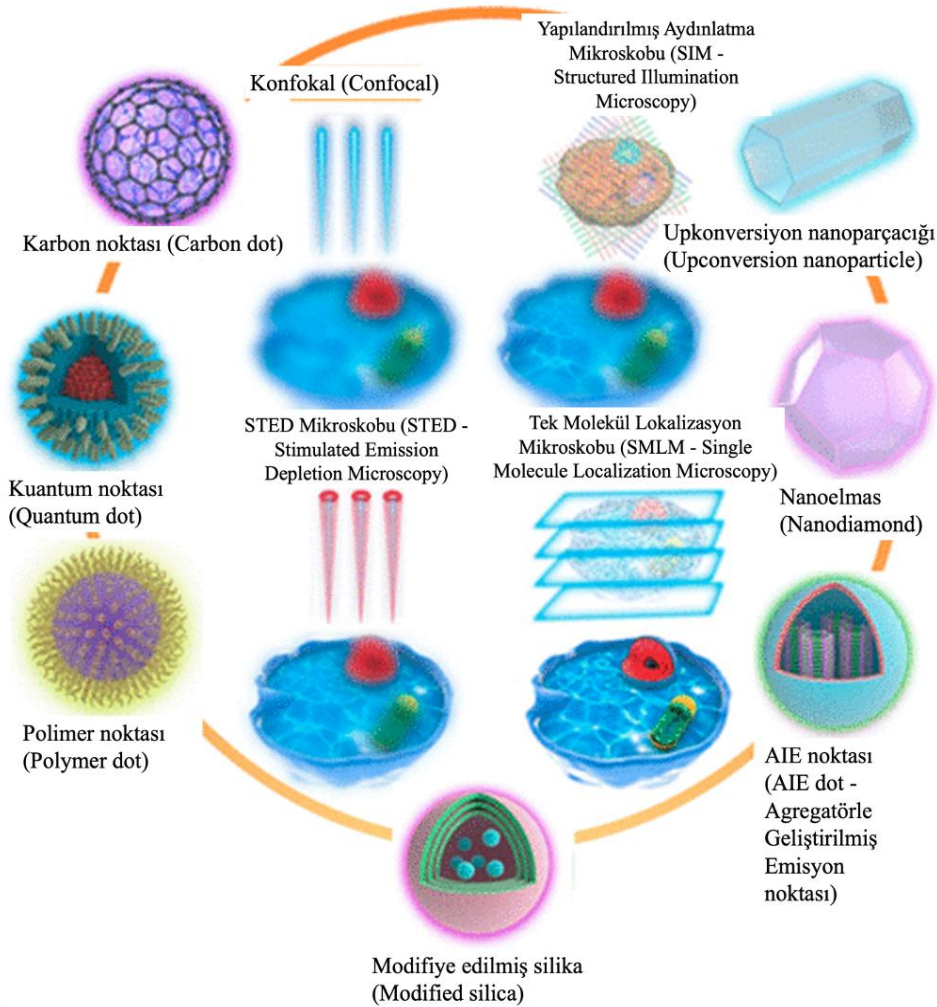
Biyomalzemeler, çeşitli nedenlerle oluşan kemik ve doku hasarlarının tedavisinde (Özen ve ark., 2022), hastalık veya bakteri tanısında (Blau ve ark., 2018) kullanılmaktadır. Ayrıca, vücut içinde tedavi ve tanı amaçlarının yanı sıra, cilt üzerinde yara örtüsü gibi uygulamalarda da vücut dışında kullanılabilir (Bozdoğan, 2023). Son on yılda, moleküler, organel, hücre ve organlardan tüm organizmalara kadar farklı ölçeklerdeki biyolojik süreçleri görselleştirmek için benzersiz uzay-zamansal çözünürlüğe sahip çeşitli floresans mikroskopik araçlar geliştirilmiştir. Örneğin, süper çözünürlüklü mikroskopinin icadı, araştırmacıların hücre içindeki tek moleküllerin pozisyonlarını 10 nm'den daha iyi bir çözünürlükle tespit etmelerini sağlamıştır (Hell ve ark., 1994; Betzig ve ark., 2006; Rust ve ark., 2006; Huang ve ark., 2009; Arroya-Camejo ve ark., 2013; Strauss ve ark., 2018). Yüksek hızda hacimsel görüntüleme üretmek için, kısa bir sürede yeterli sinyalin toplanmasına olanak tanıyan ışık tabakası aydınlatması kullanılmıştır. Bu yöntem, foto toksisiteyi büyük ölçüde azaltmıştır (Chen ve ark., 2014; Chatterjee ve ark., 2018). Genel olarak, hassas yüksek hızlı dedektörlerin, güçlü lazerlerin ve hızlı bilgisayarların birleşimi, biyolojik sistemlerin görselleştirilmesinde devrim yaratmaktadır. Ancak, bu gelişmiş araçların biyolojik süreçleri doğru bir şekilde temsil edebilmesi için sağlam raporlama sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Raporlama sistemlerinin gelişimi, yeni floroforların sentezini, floresans problemlerinin fotokimyasal ve fotofiziksel özelliklerinin optik özelliklerle olan korelasyonlarını, kuantum verimliliğindeki ve etiketleme yoğunluklarındaki iyileştirmeleri kapsamaktadır. Son yıllarda, nanopartiküller (NP), mükemmel optik özellikleri, özelleştirilebilir yüzey modifikasyonları ve çeşitli algılama ve terapötik bileşenleri taşıma kapasiteleri nedeniyle biyolojik görüntüleme gibi birçok uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır (Pratiwi ve ark., 2019).

FNP'ler, spesifik optik özellikleri sayesinde geniş bir yelpazede biyomedikal araştırma ve tıbbi uygulama alanında kullanılmaktadır (Nannuri ve ark., 2023; Sangubotla ve Kim, 2023). Hücre mimarisinin net bir şekilde görüntülenmesini sağladıkları ve hastalık göstergesi olarak işlev gördükleri için, görüntüleme ve teşhis alanında yaygın bir kullanım alanı bulmaktadırlar (Thakur ve Kumar, 2023). Kompakt boyutları, FNP'leri istenmeyen yan etkileri azaltırken terapötik etkinliği artıran odaklanmış ilaç iletimi için ideal hale getirir. Bu doğrultuda, tanı ve terapötik tedavileri geliştirmede önemli potansiyel gösteren özellikleriyle FNP'ler, biyomedikal uygulamalar alanında dikkate değer bir araştırma konusu haline gelmiştir. Nano ölçekli boyutlara sahip bu malzemeler, hücre ve moleküler düzeyde hassas ve gerçek zamanlı görüntüleme sağlayan olağanüstü floresans özellikleri sunmaktadır. Ayarlanabilir boyut, morfoloji ve yüzey kimyası gibi özellikleri, bu nanomalzemelerin özel olarak tasarlanmasına olanak tanımaktadır. Bu sayede, biyolojik sistemlerle hassas ve verimli etkileşimler için optimize edilebilmektedirler. Ayrıca, canlı organizmalar ve biyolojik süreçler içindeki moleküler hareketi eş zamanlı olarak takip etmek için oldukça kullanışlıdırlar (Malode ve Shetti, 2023). Çok yönlülükleri ve biyolojik uyumlulukları nedeniyle, kişiselleştirilmiş tıp ve hastalık yönetimi için güçlü bir araç olarak büyük potansiyel göstermektedirler. Bununla birlikte, pek çok engeli aşma kapasitesine sahiptirler (Tuerhong ve ark., 2017; Yao ve ark., 2019; Roach, 2023). FNP'ler, güvenlik değerlendirmelerinden klinik uygulamalara, yeni görüntüleme tekniklerinden biosensörlere ve ilaç dağıtım sistemlerine kadar birçok araştırma ve uygulama alanını kapsamaktadır. Hastalık teşhisi ve tedavisinde devrim yaratabilecek bu özellikleriyle, biyomedikal geleceğinde önemli bir rol oynamaları beklenmektedir (Ganguly ve ark., 2023).

FNP'ler, kendi başlarına spesifik optik sinyaller yayabilen ve görselleştirme için floroforların etiketlenmesini gerektiren nanopartiküller (NP) olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. İlk kategori, kuantum, polimer ve karbon noktaları (sırasıyla Q-, P- ve C-noktaları), yukarı dönüşüm NP'leri (UCNP)

ve altın NP'ler gibi kendiliğinden optik sinyal yayabilen NP'leri içerir. İkinci kategori ise floresans mezogözenekli silika nanopartikülleri (MSN), boya katkılı lipozomlar, protein ve polimerik NP'ler gibi floroforların etiketlenmesini gerektiren NP'leri kapsamaktadır. Biyolojik görüntüleme için NP'lerin belirli temel gereksinimleri karşılması gerekir. Bu gereksinimler arasında biyoyumluluk, mükemmel optik özellikler, iyi fotostabilite ve biyolojik süreçlerin hızlı dalgalanmalarını raporlama yetenekleri yer alır (Bogart ve ark., 2014; Wolfbeis, 2015; Peng ve Chiu, 2015; Pratiwi ve ark., 2018; Pratiwi ve ark., 2019).

Biyomalzeme uygulamalarında yaygın olarak kullanılan çeşitli FNP türlerini ve bunların süper çözünürlüklü mikroskopi teknikleriyle görüntülenme yöntemleri Şekil 1'de verilmiştir. Bu türler arasında karbon noktaları, kuantum noktaları, polimer noktaları, modifiye edilmiş silika nanopartikülleri, yukarı çevrim (upkonversiyon) nanopartikülleri, nanoelmaslar ve agregasyon kaynaklı emisyon (AIE) noktaları bulunmaktadır. Bu farklı yapılar, biyomedikal görüntüleme, ilaç taşıma sistemleri ve doku mühendisliği gibi alanlarda kullanılmaktadır. Bu nanopartiküllerin optik özellikleri, biyoyumlulukları ve işlevsellikleri, konfokal mikroskopi, yapılandırılmış aydınlatma mikroskobu (SIM), uyarılmış emisyon tükenme mikroskobu (STED) ve tek molekül lokalizasyon mikroskobu (SMLM) gibi ileri mikroskopi teknikleriyle analiz edilebilmektedir (Li ve ark., 2022).



**Şekil 1.** Çeşitli NP türleri ve NP görüntüleme (Li ve ark., 2022). Bunlar yalnızca temsili görseller olup ölçekli değildir. Amerikan Kimya Derneği CC 4.0 Attribution 4.0 Uluslararası lisans kapsamındaki izinle yeniden üretilmiştir (2022)

## FLORESANS NANOPARTİKÜLLERİN YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Nanomalzemelerin görüntüleme amacıyla kullanılabilirliği, gelişmiş parlaklık derecesi, mikro ortamlarına karşı immobilizasyon ve hedef olmayan bölgelerde homojen dağılım gibi özelliklerle çeşitli görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra teşhis ve tedavi tekniklerinin geliştirilmesine de katkı sağlamıştır. Nanopartiküller, moleküler problemlerin aksine, genellikle sitotoksik değildir ve hücrel biyomakromoleküller veya istenmeyen sekestrasyon tarafından spesifik olmayan bağlanmalardan etkilenmemektedirler. Moleküler problemlerin hücrel proteinler tarafından bağlanması, hem probun optik özelliklerini hem de proteinin veya bağlanma bölgesinin işlevini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu durumun aksine, FNP'ler inerttir. Bu nedenle, hücrel proteinler ile neredeyse hiç etkileşime girmez ve optik özellikleri çevredeki proteinlerden etkilenmemektedir (Wolfbeis, 2015).

### Floresans Nanopartikül Türleri

#### Kuantum Noktaları (QD)

Kuantum noktaları (QD) geniş absorpsiyon ve simetrik fotoluminesans spektrumları, yüksek kuantum verimi, fotoağarmaya karşı yüksek direnç, yüksek molar sönm katsayıları ve büyük etkili stokes kaymaları nedeniyle son yıllarda cazip araştırma konusu olmuştur (Jiang ve ark., 2010). Yarı iletkenler gibi katı hâl malzemelerde, bir fotonun malzemeye çarpması sonucu bir elektron, valans bandından iletkenlik bandına geçebilir. Bu süreçte, elektronun terk ettiği pozisyonda bir pozitif yük, yani "delik" oluşur. Elektron ve delik, birbirlerini elektrostatik kuvvetle çeker ve bu bağlı çift "eksiton" olarak adlandırılır. Eksitonlar, kuantum mekaniği ile tanımlanan özel enerji seviyelerine sahip bir yapı sergiler. QD'lerin oluşum mekanizması açısından, yük taşıyıcıları (elektronlar ve delikler) potansiyel bariyerleri tarafından belirli bölgelere kısıtlandığında, yarı iletkenler çarpıcı kuantum boyutu etkileri göstererek emilim spektrumunda ve floresans spektrumunda kaymaya neden olmaktadır. Küçük bölgeler, yük taşıyıcıların de Broglie dalga boyundan ( $\approx 7,27\mu\text{m}$ ) küçüktür veya eşdeğer olarak nanokristal çapı, toplu malzemedeki eksitonların Bohr yarıçapının ( $\approx 5,29 \times 10^{-11}\text{m}$ ) iki katından daha azdır (Nozik ve ark., 2010). Yük taşıyıcıları üç uzaysal boyutta potansiyel bariyerleri ile sınırlandırıldığında, esas olarak II-VI (CdSe, ZnS), III-V (GaAs, InP) veya IV-VI (PbS, PbSe) gruplarındaki atomlardan oluşan QD'ler sentezlenmektedir (Xiao ve ark., 2021).

#### Karbon Noktaları (CD)

Karbon noktaları (CD), ilk kez 2004 yılında tek duvarlı karbon nanotüplerin (SWCNT) elektroforez yöntemi ile saflaştırılması ile elde edilen ve boyutları 10 nm'nin altında olan yeni nesil nanokarbon malzemelerinin gelişiminden ortaya çıkan nanomalzemelerdir (Xu ve ark., 2004). CD'lerin yüksek çözünürlük, düşük sitotoksikite, yüksek fotostabilite, uyarılmaya bağlı çok renkli emisyon, yüzey modifikasyonunda esneklik, mükemmel hücre geçirgenliği ve daha iyi biyoyumluluk gibi karakteristikleri giderek yarı iletken QD'lerinin yerini almasını sağlamaktadır ve bu durum dikkat çekicidir (Li ve ark., 2015; Zuo ve ark., 2016). Genel olarak, CD'ler karbon kuantum noktaları (CQD) ve grafen kuantum noktalarından (GQD) oluşmaktadır (Baker ve Baker, 2010).

#### Yukarı Dönüşüm Nanopartiküller (UCNP)

Çoğu UCNP'ler Er(III), Yb(III) veya Tm(III) gibi üç değerlikli lantanit iyonlar ile takviye edilmiş hegzagonal NaYF<sub>4</sub> nanokristallerinden oluşmaktadır. Katkı maddeleri emitördür ve floroforlar ile ilave katkı yapılmasına gerek yoktur. UCNP'lerin pik dalga boyları, lantanit katkı maddesinin türüne bağlı olarak çeşitli emisyon renkleri sergiler. Ancak, NaYbF<sub>4</sub> tipinde tek renkli emitör UCNP'ler olup yeşil, kırmızı ve yakın kızılötesi emisyonlar ya da lantanit KMnF<sub>3</sub> katkılı nanokristallerinden oluşan yapılar da literatürde rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2011; Tian ve ark., 2012; Li ve ark., 2014). Çoğu UCNP'nin

çok fotonlu (iki renkli) emisyonlar göstermesi, mikroskopide çözünürlüğün artmasına da yol açmaktadır. UCNP'lerin boyutu geniş ölçüde ayarlanabilir (tipik boyutlar 10 ila 100 nm arasında değişir) ve kuantum verimlerini etkilemektedir (Sun ve ark., 2014; Liu ve ark., 2014).

### **Polimer Noktalar (PD)**

Polimer noktalar, polistiren, poliakrilamid gibi daha geleneksel FNP'lere ek olarak gelir. Polimer genellikle polimerize edilebilir çift veya üçlü bağlara sahip aromatik öncülerden hazırlanır. Parçacıklar (görüntüleme için ihtiyaç duyulduğunda) emülsiyon polimerizasyonu veya nanopresipitasyon ile hazırlanmaktadır (Li ve ark., 2012). Florofor malzemeler ile katkılama gerekli değildir. Konjuge polimerlerin omurgası, küçük organik molekül boyalarına kıyasla daha büyük bir optik kesit sergileyen bir dizi ışık hasat ünitesi gibi davranmaktadır. Buna rağmen foto ağartma direnci şimdiye kadar bildirilmemiştir. Yarı iletken polimer karışımlarından oluşan floresans nano-noktalar, klorotoksin gibi peptitlere bağlanabilmektedir ve bu sayede kötü huylu beyin tümörleri klinik gibi çeşitli tanı vakalarında hedefli görüntüleme amacıyla kullanılabilir (Wu ve ark., 2011).

### **Silika-Bazlı Nanopartiküller (SiNP, MSN) Dendrimerler, Lipid Damlacıkları ve Miseller**

Silika nanopartiküller (SiNP) ve MSN biyolojik görüntülemede kullanılan ilkler arasındaydı. Wiesner grubu, algılama/görüntülemede kullanım için SiNP'lerdeki son durumu gözden geçirmiş (Burns ve ark., 2016) ve aralarında tek gözenekli, yaklaşık 9 nm'lik ayarlanabilir boyutlara ve dar boyut dağılımlarına sahip PEG'lenmiş mezogözenekli ve floresans SiNP'lerin tek kapta sentezlenmesinin de bulunduğu çok sayıda SiNP türünü tanımlamaktadır (Ma ve ark., 2012). MSN'ler son yıllarda daha sık kullanılmaktadır çünkü bunlar floresans boyalar, fotosensitizörler veya teşhis reaktifleri ile yoğun bir şekilde yüklenebilmektedir. Floresans yüklü mezogözenekli silika, hidrotermal reaksiyon yoluyla olmak üzere birçok yöntemle elde edilebilir ve istenirse reaktif siloksanlar ile işlevselleştirilebilir (Zhou ve ark., 2014). MSN'ler düşük sitotoksositeye ve mükemmel hücre görüntüleme karakteristiğine sahiptir. SiNP'ler çeşitli organik, metal-organik ve metalik floroforlarla kolayca katkılanabilir ve MSN'lere de yüklenebilir. Bu nedenle, emisyon dalga boyları 300 ila 1000 nm arasında değişir ve NP'ler uzun dalga (>600 nm) emisyonlarına sahip olma eğilimindedir, çünkü NP'lerin >500 nm dalga boylarındaki floresansı sıklıkla hücrelerin otofloresansı tarafından engellenmektedir. Renk, bozunma süreleri ve boyut geniş ölçüde ayarlanabilir ve katkı maddeleri hidrofobik, hidrofilik veya iyonik olabilmektedir (Mader ve ark., 2011).

### **Dendrimerler, Lipid Damlacıkları ve Miseller**

Dendrimerler şimdiye kadar işlenen NP'lerden çok daha küçük bir boyut aralığı sergilemektedir. Hem hidrofilik hem de hidrofobik karakteristiğe sahip olabildikleri için hücreler tarafından kolayca içselleştirilirler. Floresans özellikleri genellikle hiper dallanmış dendrimer iskeletine bağlanan bir etiketten kaynaklanır ve bu düzenleme sayesinde kendi kendine sönme meydana gelmemektedir. Dendrimerik NP'lerin parlaklığı, boyuta ve renge göre terminal florofor tarafından kontrol edilebilmektedir ve nadiren boyutları 2 nm'yi aşmaktadır. Bu malzemeler düz görüntüleme, hedefli görüntüleme ve algılama/görüntüleme uygulamalarında kullanılmaktadır. Floresans dendrimerlerin özellikleri arasında 7000000 1/M cm mertebesinde olabilen çok büyük molar absorpsiyon katsayıları bulunmaktadır. Geleneksel floresansın kuantum verimleri, floroforların kendi kendini söndürmeyecek şekilde düzenlenmesi koşuluyla 0.3 ila 0.5 arasında değişmektedir (Wolfbeis ve ark., 2015; Mongin ve ark., 2016).

### Hacim Başına Parlaklık

Floresans kuantum verim değeri, sentezlenen FNP'lerin optik özellikleri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Örneğin, bir NP'nin kuantum verimi değeri 1 olduğunda, bu durum her emilen foton için bir foton yayıldığını ifade eder. Bu özellik, kullanılan FNP'nin yüksek floresans parlaklık seviyesinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir ve Eşitlik 1'de sunulmuştur.

$$\beta = \varepsilon \times \Gamma \quad (1)$$

Burada  $\beta$ : parlaklık seviyesi,  $\varepsilon$ : floresans kuantum verimi ve  $\Gamma$ : molar absorpsiyon katsayısı'dır.

Farklı emitörleri karşılaştırırken bu değer, belirli bir uyarma gücünde elde edilebilecek göreceli emisyon miktarını ifade eder. Floresans boya bazlı NP'ler için parlaklık Eşitlik 2'de verilmiştir, burada  $n$ , NP'lere yüklü floresans boya sayısıdır.

$$\beta = n \times \varepsilon \times \Gamma \quad (2)$$

Bununla birlikte, biyogörüntüleme uygulamalarında belirli NP'leri karşılaştırırken bu eşitlik anlamlıdır (Algar ve ark., 2021). Dolayısıyla,  $n$  ve bunun sonucunda  $\beta$  faktörleri önemli ölçüde sentezlenen NP'lere bağlıdır ve bu da parlaklık değerlerinin farklı floresans malzemeler ve NP yapıları arasında karşılaştırma yaparken yanıltıcı olmasına neden olabilir. FNP fotonları etkili bir şekilde emerse düşük bir adsorpsiyon katsayısına (<1-7) sahip olacağı için, bazı nanomalzemelerin floresans kuantum verimliliği değeri yaklaşık 1 olsa bile, bu NP'nin "parlak" bir FNP olduğu anlamına gelmeyecektir (Reineck ve ark., 2017). Bu nedenle, bazı durumlarda, nanomalzemelerin floresans kuantum verimi değeri, o malzemenin optik özellikleri hakkında yanıltıcı bir niceliğe dönüşebilir. Bu nedenle Reisch ve Klymchenko, bunun yerine NP hacim değerini ( $V_{NP}$ ) kullanılarak normalleştirilen hacim başına parlaklık ( $\beta_v$ ) değerinin kullanımını önerdi (Eşitlik 3) (Reish ve Klymchenko, 2016; Ashoka ve ark., 2023).

$$\beta = n \times \varepsilon \times \Gamma \times (V_{NP})^{-1} \quad (3)$$

Hacim başına parlaklık ( $\beta_v$ ) değerinin hesaplamasına yönelik başka bir yol ise parlaklığı her floresans boyanın kapladığı ortalama hacim değerine göre normalleştirmektir (Eşitlik 4).

$$\beta = \varepsilon \times \Gamma \times (V_{Floresans})^{-1} \quad (4)$$

Belirtilen formülde  $V_{Floresans}$  değeri, NP'de bir boya içeren  $nm^3$  cinsinden ortalama hacim göstergesidir. Hacim başına parlaklık kullanılarak, NP boyutu ve boyut dağılım aralığından bağımsız olarak tüm floresans NP'lerin emisyon verimliliğini karşılaştırmak mümkündür. Benzer boyut dağılım aralığına sahip kromoforlar için  $V_{Floresans}$  değeri ayrıca kromoforik birimlerin NP'de ne kadar verimli bir şekilde paklendiğine dair bilgi sunmaktadır (Benson ve ark., 2020).

Araştırma grupları arasında farklılık gösterebilen bir diğer önemli parametre ise sentezlenen NP'nin toplam kütesine kıyasla ağırlık yüzdesi floresans boyanın kullanıldığı "boya yüklenmesi" tanımıdır. Bazen floresans maddenin kullanılan ağırlık değeri, kromofor ünitesinin gerçek kütesi yerine hacimli yan grupları veya hacimli anyonu içermektedir. Bu durum boya yüklemesinde tutarsız değerler vermektedir. Kromofor başına hacim ( $V_{Floresans}$ ) değerinin kullanılması, NP'nin gerçekte ne kadarının absorpsiyon ve emisyon katkısında bulunduğu daha doğru bir yaklaşım sağlayacaktır (Stenspil ve ark., 2024).

## Floresans Kuantum Verimi ve Kullanım Ömrü

FNP'lerin hacim başına parlaklık değeri, NP'nin genel performansının bir göstergesidir. Ancak NP'lerden yayılan floresansın kuantum verimi, agregasyon kaynaklı söndürme (ACQ) etkileri nedeniyle yüklemeye yoğunluğuna bağlı olarak değişebilmektedir. FNP'lere yüklenmiş floresans boyaların kuantum verimini doğru bir şekilde değerlendirmek için, genellikle referans olarak çözelti değerleri kullanılır. Bununla birlikte, bu yaklaşım yalnızca çözücü viskozitesine ve polaritesine duyarlı olmayan sert floresans maddeler için geçerlidir. Daha iyi bir referans yöntemi, floresans boyaların aynı matris içinde immobilize edildiği ve oldukça seyreltilmiş bir NP formunda bulunduğu durumları değerlendirmek olabilir. Alternatif olarak, boyaların polimerik bir ince film içinde seyreltilmiş katı çözeltisi kullanılarak referans ölçümleri yapılabilir. Bu tür yöntemler, floresans boyaların gerçek davranışını daha iyi yansıtabilir (Kacenauskaite ve ark., 2022).

Karakterizasyonunda dikkate alınması gereken önemli bir diğer faktör, floresans maddenin tüketim ömrüdür. Eğer FNP'lerde yalnızca tek bir tür emitör mevcutsa ve herhangi bir söndürücü bulunmuyorsa, bu durum moleküler floroforların seyreltik katı çözeltideki davranışına benzer şekilde, mono-üstel bir bozunum gösterir. Ancak, birden fazla söndürücünün bulunması durumunda, FNP'lerin floresans ömrü üstel bir şekilde kısalır. Kace nauskaite ve araştırma grubunun gerçekleştirdiği çalışmada, floresans bozunumları, tuzak bölgelerine enerji geçişiyle söndürmenin rolünü tam olarak açıklamak için bir teşhis aracı olarak kullanılmıştır (Kacenauskaite ve ark., 2022). Bazı durumlarda, floroforlar FNP'ler içinde kapsüllendiğinde floresans ömründe artış gözlenmiştir. Bunun nedeni, burulma özgürlüğünün kısıtlanmasıdır; bu durum özellikle stilbenler ve siyaninler gibi moleküllerde ışınımsal olmayan devre dışı bırakmayı azaltır. Böyle durumlarda, yapıların moleküler özelliklerini değerlendirmek için referans olarak polimer ince film gibi katı çözeltilerin kullanılması kritik önem taşır. Sonuç olarak, floresans ömrü FNP'lerin özelliklerini anlamak ve geliştirmek için önemli içgörüler sunar ve bu parametre, nanomalzemelerin tasarımında dikkate alınması gereken bir unsurdur (Stenspil ve Laursel, 2024).

## FLORESANS NANOPARTİKÜLLERİN TASARIMI

Biyogörüntüleme için ideal floresans probu, bir dizi önemli gereksinimi karşılamalıdır. Bunlar; yüksek parlaklık seviyesi, uygun fizikokimyasal özellikler, düşük sitotoksikite, yakın kızılötesi (NIR) bölgesinde absorpsiyon ve emisyon, yüksek Stokes kayması ve uygun NP boyutudur (Tenzer ve ark., 2011; Wicki ve ark., 2015). Ancak, bu gereksinimlerin tümünü karşılayan bir prob geliştirmek genellikle zordur. Bu nedenle, floresans mikroskopisi için farklı özelliklere sahip çeşitli floresans prob sınıfları araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. FNP'lerin biyolojik sıvılarda sergilediği kolloidal kararlılık, özellikle canlı görüntüleme uygulamalarında kritik bir öneme sahiptir. Örneğin, kan damarlarını ve dolaşımı incelemek (Tao ve ark., 2013; Yanez ve ark., 2013) veya tümörlerde problemlerin birikimini optimize etmek için bu kararlılık gereklidir. Biyogörüntüleme ve ilaç salım uygulamalarında kullanılmak üzere sentezlenen boya ve ilaç yüklü NP'ler arasında önemli bir yapısal farklılıklar bulunmaktadır. İlaç salımı uygulamalarında kapsüllenmiş ilacın hedeflenen hücrelere veya dokulara kontrollü bir şekilde salınması istenirken, FNP yüklü boyaların salınımı istenmeyen bir durumdur. Florofor liçi (salınımı), NP parlaklığını azaltırken, arka plan sinyalinin artırarak biyogörüntüleme kalitesini düşürebilir (Reish ve Klymchenko, 2016). Boyanın fiziksel olarak bir matris içinde tutulduğu formülasyonlarda bu durum büyük bir problemdir ve bu tür formülasyonlar genellikle tercih edilmemektedir. Biyogörüntüleme için kontrast sağlayan ticari floresans materyaller arasında siyaninler, BODIPY'ler, skuarainler ve ksantinler gibi farklı organik boya sınıfları yer almaktadır (Vargas Natal ve

ark., 2022). Bu boyalar, biyolojik ortamlarla uyumlu ve yüksek performanslı prob geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

FNP'lerin bir diğer önemli özelliği ise florfor maddenin taşıyıcısı olarak kullanılan NP'nin türüne bağlıdır. Eğer küçük boyutlu FNP'lerin sentezi hedefleniyorsa, yeniden çöktürme yöntemiyle kimyasal sentez yapılırken moleküler floroforun, suyla karışabilen bir organik çözücünde yüksek oranda çözünür olması gerekmektedir. Ancak, bu gibi durumlarda suyun çözücü olmayan bir madde olarak işlev gördüğü unutulmamalıdır (Zhao ve ark., 2008). Floresans yüklü NP'lerde, florfor yalnızca içsel floresans özelliklerini hesaba katarak değil aynı zamanda spesifik nano taşıyıcı bileşenleriyle fizikokimyasal bağ kurma yeteneği de göz önüne alınmalıdır. Örneğin, organik lipofilik floroforlar lipidik NP'lere yüklenir (Klymchenko ve ark., 2021), yani kromoforik çekirdeği uzun alkil zincirleriyle bağ kurmasını sağlayan kimyasal olarak modifiye edilmiş floroforlar yükleme malzemesi olarak tercih edilir (Klymchenko ve ark., 2012). Polielektrolitlerde floresans yüklemesi yapılırken ise iyonik etkileşimler, moleküllerin üst üste yığılması (istiflenme), hidrojen bağları, kovalent bağlar veya inklüzyon komplekslerinin oluşumu gibi farklı fizikokimyasal etkileşimlerden yararlanılabilir (Chakraborty ve ark., 2022).

### FLORESANS NANOPARTİKÜLLERİN BIYOMALZEME UYGULAMALARI

Çeşitli kimyasalları, DNA, RNA, nükleik asit ve proteinleri yüksek hassasiyetle tanıma ve hedefleme yeteneği, FNP'lerin biyogörüntüleme ile bölgesel teşhis ve tedavi alanlarında kullanımını mümkün kılmaktadır. Tablo 1'de farklı FNP tiplerinin uygulama alanlarına yer verilmiştir. Blau ve ark. (2018), ameliyat sırasında tümör sınırlarını görselleştirebilen ve floresans etiketlenmiş aktive edilebilir hücreye nüfuz eden peptitler (ACPP) içeren bir "açma" probu tasarladı. Bu prob, klinisyenlere cerrahi müdahale sırasında çıkarılması gereken bölgeleri belirleme imkanı sunarak operasyonun hızını, başarısını ve hassasiyetini artırmıştır (Blau ve ark., 2018).

**Tablo 1.** Farklı FNP tiplerinin fotoaktivasyon özelliği ve uygulama alanları

FNP Tipleri	Fotoaktivasyon Özelliği	Uygulama Alanı	Kaynak
QD	Yüksek	Algılama	Li ve ar. (2016), Bentzen ve ark. (2005), Reineck ve ark. (2017)
PD	Orta	Hedefli terapötik ve Teranostik	Reineck ve ark. (2017), Korin ve ark. (2012), Lunard ve ark. (2017)
CD	Orta	Algılama ve ilaç dağıtım	Reineck ve ark. (2017), Xiao ve ark. (2021), Duan ve ark. (2019)
Nanoelmaslar	Çok yüksek	Algılama ve ilaç dağıtım	Reineck ve ark. (2017), Whitlow ve ark. (2017)
CNT	Yüksek	Algılama	Reineck ve ark. (2017), Hwang ve ark. (2006)
GNP	Orta	Algılama	Reineck ve ark. (2017), Qin ve ark. (2008)
UCNP	Yüksek	Algılama	Reineck ve ark. (2017), Zhu ve ark. (2004), Grebenik ve ark. (2013)

Hücre hareketi ve dolaşımının in vivo olarak izlenebilmesi, biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir (Progzatzky ve ark., 2013). Bu hücrelerin detaylı görüntülenmesi, kanser, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patolojik durumlara yönelik tanı ve prognoz bilgilerinin elde edilmesine olanak tanımaktadır. Aynı zamanda bu hücreler, hedefli tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için de potansiyel sunmaktadır (Weissleder ve ark., 2014). Dolaşan hücre popülasyonlarının, özellikle monositler, makrofajlar ve dolaşan tümör hücreleri (CTC) gibi türlerin davranışını anlamak, bu hücrelerin hastalık süreçlerindeki rollerine dair temel bilgiler sağlayarak daha etkili ilaçların tasarlanmasına katkıda bulunabilir. Örneğin, literatürde yaklaşık 30 Hz hızında çalışan çok fotonlu bir

sistem ile katı tümörleri çevreleyen kan damarlarında CTC davranışı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, maksimum CTC sayısının yaklaşık 100 CTC/dakika olduğu ve bu durumun kanser ilerlemesiyle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, metastatik potansiyeli yüksek nadir CTC alt popülasyonlarının (örneğin CD24+ ve CD133+ CTC) davranışları, antikor konjuge kuantum noktaları ile etiketlenerek başarılı bir şekilde incelenmiştir (Kuo ve ark., 2019).

İlaç dağıtım sistemleri (DDS), ilaçların vücutta salınım hızını ve hedef bölgelere yönlendirilmesini düzenlemek üzere tasarlanmıştır. Bu sistemler, ilaç seviyelerini optimize etmek ve terapötik ajanların etkisini zaman içinde artırmak amacıyla geliştirilmiştir. DDS'ler, terapötik ajanların hedef bölgelere kontrollü bir şekilde salınmasını sağlamak için pH, sıcaklık, manyetik alan gibi dış uyaranlarla tetiklenebilir. DDS alanında yapılan araştırmalar, üç temel kategori altında incelenmektedir (Çetin ve ark., 2023):

1. Dağıtım Yolları: Oral, pulmoner, transdermal vb.
2. Dağıtım Sistemi Tipleri: İnorganik, lipid bazlı, polimerik sistemler.
3. Hedefleme Stratejileri ve Yüzeysel Modifikasyonları: DDS'lerin etkinliğini artırmaya yönelik geliştirmeler.

Nanopartikül tabanlı DDS'ler, düşük biyoyararlanıma sahip ilaçların hedeflenen bölgelere yönlendirilmesi, tanısal süreçlerde daha verimli görüntüleme sağlanması ve tümör dokularının yüksek doğrulukla tespit edilmesi gibi birçok avantaj sunmaktadır (Frank ve ark., 2014). Bu sistemler, ilaçların yüksek konsantrasyonlarda organlara, dokulara veya hücrelere ulaşmasını kontrollü ve etkili bir şekilde sağlayarak, terapötik etkinliği artırır (Yavuz ve ark., 2018; Çetin ve Şarkaya, 2024).

Doku mühendisliği (TE), doku ve organların işlevlerini onarmak, değiştirmek, korumak veya geliştirmek amacıyla biyolojik ikameler geliştirmeyi hedefleyen, mühendislik, malzeme bilimi ve tıbbi biyolojiyi bir araya getiren disiplinler arası bir alandır. Ancak bu alanda karşılaşılan çeşitli teknik ve biyolojik engeller, doku mühendisliğinin potansiyelini tam anlamıyla ortaya koymasını zorlaştırmaktadır. Mevcut yöntemler, uygun biyomateryallerin eksikliği, etkisiz hücre büyümesi ve doğal doku yapısını taklit edebilecek tekniklerin yetersizliği gibi sorunlarla sınırlıdır. Ayrıca, büyüme faktörlerinin yetersiz üretimi hücre iletişimi ve biyolojik tepkileri uyarmakta zorluk yaratmaktadır. Hücresel fonksiyonların ve biyolojik, mekanik, elektrokimyasal gibi özelliklerinin kontrol edilmesindeki güçlükler de bu alandaki önemli sınırlamalardan biridir. Bunun yanı sıra, biyomoleküler tespit ve biyosensör teknolojilerindeki eksiklikler, doku mühendisliğini daha da karmaşık hale getirmektedir. Nanopartiküller, nanoteknolojinin gelişimiyle birlikte doku mühendisliğinde karşılaşılan birçok sorunun çözümüne katkı sunabilecek bir potansiyele sahiptir. Boyutlarına bağlı olarak benzersiz özellikler sergileyen bu yapıların, biyolojik süreçlerin hassas bir şekilde düzenlenmesi, büyüme faktörlerinin etkili bir şekilde taşınması ve doku mimarilerinin yeniden yapılandırılması gibi alanlarda önemli avantajlar sunduğu gösterilmiştir (Hasan ve ark., 2018).

Son yıllarda, TE daha gelişmiş mekanik ve biyolojik performanslar elde etmek amacıyla nanopartiküller kullanılmaya başlanmıştır (Sensenig ve ark., 2012). Altın nanopartiküller (GNP) yüzey konjugasyonu ve iletkenlik özellikleriyle öne çıkarken, gümüş nanopartiküller (AgNP) ve diğer metalik nanopartiküller ile metal oksitler antimikrobiyal özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir. QD'lerin floresans özellikleri ve CNT'lerin benzersiz elektromekanik özellikleri, bu nanomalzemelerin doku mühendisliği uygulamalarında geniş bir kullanım alanı bulmasını sağlamaktadır. Manyetik nanopartiküller (MNP) ise hücre mekanotransdüksiyonu, gen iletimi, hücre örüntülemesinin kontrollü ve karmaşık üç boyutlu dokuların inşası gibi alanlarda uygulanmaktadır. Nanopartiküllerin doku mühendisliğinde sunduğu en büyük avantajlardan biri, küçük boyutları ve buna bağlı olarak peptitler veya küçük proteinler ile karşılaştırılabilecek geniş yüzey/hacim oranıdır. Bu özellikleri sayesinde,

membranlardan kolaylıkla difüze olabilirler ve hücreler tarafından daha kolay emilebilirler. Ayrıca, nanopartiküller önceden belirlenmiş bir boyutla sınırlı olmadığından, istenen amaca uygun boyut ve yüzey özellikleriyle özelleştirilebilirler. Nanopartiküller, dokuların hücre dışı matrisi (ECM) bileşenlerinin doğal nanometre boyut ölçeğini taklit etme yeteneğine de sahiptir (Hasan ve ark., 2018). İnsan vücudunun hiyerarşik yapısı göz önüne alındığında, organ ve dokular çeşitli atomlar, moleküller, nano yapılar, mikro yapılar ve makro ölçekli yapılar içerir. Bu nedenle, nano-ölçekli yapılar insan vücudunun ayrılmaz bir parçası olarak düşünülebilir (Lux ve Zeisler, 1974; Schnabel ve ark., 1994).

### FLORESANS NANOPARTİKÜLLERİN TOKSİSİTE DEĞERLENDİRMELERİ

Nanopartiküllerin toksisitesini değerlendirmek, oldukça karmaşık ve zorlu bir süreçtir. Nanomalzemeler, makroskobik nesnelere farklı olarak, canlı organizmalardaki biyolojik bariyerleri, örneğin hücre zarlarını aşabilir ve bireysel hücrelerin içinde belirli biyomolekülleri hedefleyebilir. Bu durum, nanomalzemelerin biyolojik sistemlerle doğrudan etkileşime girerek birçok temel biyokimyasal süreci etkileyebileceği anlamına gelir. Bu etkileşim, hücre çoğalmasının bozulması, gen ifadesinin değişmesi, nanomalzemelerin organizmanın belirli bölgelerinde birikmesi, bağışıklık tepkilerinin tetiklenmesi ya da hücre içindeki moleküler taşınmanın etkilenmesi gibi farklı şekillerde gerçekleşebilir. Bu nedenle, nanopartiküller ve biyolojik sistemler arasındaki bu tür etkileşimleri değerlendirmek için çeşitli yaklaşımlar kullanılır. Bunlar arasında hücresel sistemlerden hayvan modellerine, canlılık analizlerinden karmaşık fonksiyonel testlere ve davranışsal çalışmalara kadar birçok yöntem bulunmaktadır. Nanomalzemelerin biyolojik sistemler üzerindeki etkisi genellikle konsantrasyonlarına bağlıdır. Ancak, diğer tüm özellikler sabit tutulduğunda yalnızca nanopartikül boyutundaki bir değişiklik bile, parçacıkların endositoz yoluyla hücrelere alınmasını, sitotoksitesini ya da böbrekler veya karaciğer gibi organlar tarafından temizlenip temizlenmediğini önemli ölçüde etkileyebilir (Kievit ve ark., 2011; Shang ve ark., 2014). Çoğu zaman bir parçacığın işlevsel yüzeyi veya ligandı, biyoloji üzerinde nanomalzemenin kendisinden daha büyük bir etkiye sahiptir (Villanueva ve ark., 2009; Yu ve ark., 2011; Fröhlich, 2012; Tay ve ark., 2014).

Örneğin gümüş metal NP'lerin sitotoksitesine yönelik yapılan bir çalışmada, bu partiküllerin diğer biyomateryaller gibi canlı organizmalarda toksik etkilere neden olabileceği bulunmuştur. AgNP'lerin toksisitesinin, hem fizikokimyasal özelliklerine hem de biyolojik sistemlere giriş yollarına bağlı olabileceği bulunmuştur. AgNP'lerin neden olduğu toksisite, nanopartiküllerin hücresel sitoplazma ve çekirdek içinde tutulmasını tetikleyen ve sonuç olarak serbest radikallerin üretimini teşvik eden oksidatif strese kaynaklanmaktadır. Gümüş nanopartiküller, başlangıçta ayrı partiküllerdir ve geniş yüzey alanları nedeniyle en yüksek toksisite seviyesine sahiptirler. Bu seviye, partiküller kümeleştikçe azalmaktadır. AgNP'lerin toksisitesinin ikili bir yapıya sahip olduğu belirtilmiştir. Örneğin, bakterileri 20-25 ppm konsantrasyonlarında etkileyebilmelerine rağmen, insan hücreleri için bu konsantrasyonlarda zararsız ve biyoyumlu oldukları tespit edilmiştir (Lee ve ark., 2007; Dallas ve ark., 2011; Mittal ve ark., 2013; Martirosyan ve ark., 2014; Salahi ve Ghaffari, 2024).

Toksitesite ve biyoyumluluk araştırmalarının doğruluğu, model sistemlerde kullanılan malzemelerin sentez ve tasarım aşamalarında kapsamlı bir şekilde karakterize edilmesine bağlıdır. Bu malzemelerin fiziksel ve kimyasal özellikleri kesin olarak bilinmediği sürece, toksikolojik ve biyoyumluluk araştırmalarından elde edilen sonuçlar yanıltıcı olabilir. Özellikle ağır metaller gibi toksik maddelerden oluşan nanomalzemeler endişe yaratmaktadır. Bununla birlikte, çevrelerinden yeterince korunduklarında, yarı iletken kuantum noktaları gibi NP'lerin bir dizi çalışmada hiçbir olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Hauck ve ark., 2010). Ancak, çeşitli sistemlerdeki toksitesiteleri halen literatürde aktif olarak tartışılmaktadır (Winnik ve Maysinger, 2013). Bunun yanında, genellikle

toksik olarak kabul edilmeyen inert karbon bazlı nanomalzemeler de bulunmaktadır (Scrand ve ark., 2006; Zhu ve ark., 2012; Moore ve ark., 2014). Ancak diğer NP'lerde olduğu gibi, nano elmasların yüzeyindeki fonksiyonel gruplara bağlı olarak embriyotoksisite ve teratojenite potansiyeli taşıdığı in vivo bir çalışmada gösterilmiştir (Marcon ve ark., 2010). Organik boyalar gibi moleküler sistemler ise toksisite açısından, içsel olarak toksik özelliklere sahip malzemeler ile son derece kararlı ve kimyasal olarak inert karbon bazlı malzemeler arasında bir yerde konumlanmaktadır.

## SONUÇ

Fonksiyonel nanopartiküller (FNP'ler), biyomalzeme alanında özellikle biyomedikal uygulamalarda sundukları benzersiz optik ve biyofiziksel özellikler sayesinde dikkat çekici bir araştırma alanı haline gelmiştir. Hücresel ve moleküler düzeyde yüksek çözünürlüklü görüntüleme, hedefe yönelik ilaç dağıtımı ve biyosensör teknolojilerinde sağladıkları ilerlemeler, hastalıkların tanı ve tedavisinde paradigma değişikliklerine yol açmaktadır. Son yıllarda sentez ve yüzey modifikasyon tekniklerindeki gelişmeler, FNP'lerin biyouyumluluğunu artırırken toksisitelerini azaltmayı mümkün kılmıştır. Özellikle kuantum noktaları, karbon noktaları, yukarı dönüşüm nanopartikülleri ve silika bazlı sistemler, geniş uygulama yelpazeleriyle öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, FNP'lerin klinik uygulamalara entegrasyonu önünde önemli engeller bulunmaktadır. Özellikle uzun vadeli biyogüvenlik, in vivo kararlılık, biyobirikim potansiyeli ve bağışıklık sistemiyle etkileşim gibi konular, henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bu bağlamda, gelecekteki araştırmaların, daha sürdürülebilir ve güvenli nanopartikül tasarımlarına, hücre tipi ve dokuya özgü hedefleme stratejilerinin geliştirilmesine ve gerçek zamanlı görüntüleme ile tedavi uygulamalarının entegrasyonuna odaklanması önem arz etmektedir. Ayrıca, yapay zeka destekli analiz ve görüntüleme algoritmalarıyla FNP'lerin kullanımı birleştirilerek, daha kişiselleştirilmiş ve hızlı tanı sistemleri geliştirilebilir. Sonuç olarak, FNP'ler yalnızca mevcut biyomedikal sistemleri iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda yeni nesil tanı ve tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu potansiyelin gerçekleştirilmesi için disiplinler arası iş birlikleri, uzun dönemli in vivo çalışmalar ve düzenleyici çerçevelerle uyumlu klinik denemelerin artırılması gereklidir. Böylece, FNP'lerin sağlık alanındaki translasyonel başarısı daha somut ve yaygın hale gelebilecektir.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar, bilinen herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## Yazar Katkısı

Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

## KAYNAKLAR

- Algar, W. R., Massey, M., Rees, K., Higgins, R., Krause, K. D., Darwish, G. H., Peveler, W. J., Xiao, Z., Tsai, H.-Y., Gupta, R., Lix, K., Tran, M. V., & Kim, H. 2021. "Photoluminescent Nanoparticles for Chemical and Biological Analysis and Imaging." *Chem. Rev.*, 121(15), 9243–9358.
- Arroyo-Camejo, S., Adam, M.-P., Besbes, M., ve ark.,. 2013. "Stimulated emission depletion microscopy resolves individual nitrogen vacancy centers in diamond nanocrystals." *ACS Nano* 7(12), 10912–10919.
- Ashoka, A. H., Aparin, I. O., Reisch, A., & Klymchenko, A. S. 2023. "Brightness of Fluorescent Organic Nanomaterials." *Chem. Soc. Rev.*, 52(14), 4525–4548.

- Baker, S. N., & Baker, G. A. 2010. "Luminescent carbon nanodots: emergent nanolights." *Angewandte Chemie International Edition*, 49(38), 6726–6744.
- Benson, C. R., Kacenauskaite, L., VanDenburgh, K. L., Zhao, W., Qiao, B., Sadhukhan, T., Pink, M., Chen, J., Borgi, S., Chen, C.-H., Davis, B. J., Simon, Y. C., Raghavachari, K., Laursen, B. W., & Flood, A. H. 2020. "Plug-and-Play Optical Materials from Fluorescent Dyes and Macrocycles." *Chem*, 6(8), 1978–1997.
- Bentzen, E. L., House, F., Utley, T. J., Crowe, J. E., Wright, D. W. 2005. "Progression of Respiratory Syncytial Virus Infection Monitored by Fluorescent Quantum Dot Probes." *Nano Lett.*, 5 (4), 591–595.
- Betzig, E., Patterson, G. H., Sougrat, R., ve ark.,. 2006. "Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution." *Science* 313(5793), 1642–1645.
- Blau, R., Epshtein, Y., Pisarevsky, E., Tiram, G., Israeli Dangoor, S., Yeini, E., Krivitsky, A., Eldar-Boock, A., Ben-Shushan, D., Gibori, H., Scomparin, A., Green, O., Ben-Nun, Y., Merquiol, E., Doron, H., Blum, G., Erez, N., Grossman, R., Ram, Z., Shabat, D., & Satchi-Fainaro, R. 2018. "Image-Guided Surgery Using Near-Infrared Turn-ON Fluorescent Nanoprobes for Precise Detection of Tumor Margins." *Theranostics*, 8(13), 3437–3460.
- Bogart, L. K., Pourroy, G., Murphy, C. J., ve ark.,. 2014. "Nanoparticles for imaging, sensing, and therapeutic intervention." *ACS Nano* 8(4), 3107–3122.
- Bozdoğan, B. 2023. "Gözenekli Film – Peptit Nanopartikül Hibrit Yapıların İlaç Salımı Yapan Yara Örtü Malzemesi Olarak Değerlendirilmesi." *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(2), 1120-1133.
- Burns, A., Sengupta, P., Zedayko, T., Baird, B., Wiesner, U. 2006. "Core/Shell Fluorescent Silica Nanoparticles for Chemical Sensing: Towards Single-Particle Laboratories." *Small* 2, 723–726.
- Chakraborty, G., Bhattarai, A., & De, R. 2022. "Polyelectrolyte–Dye Interactions: An Overview." *Polymers*, 14(3), 598.
- Chatterjee, K., Pratiwi, F. W., Wu, F. C. M., Chen, P., Chen, B.-C. 2018. "Recent progress in light sheet microscopy for biological applications." *Appl. Spectrosc.* 72(8), 1137–1169.
- Chen, B.-C., Legant, W. R., Wang, K., ve ark.,. 2014. "Lattice light-sheet microscopy: imaging molecules to embryos at high spatiotemporal resolution." *Science* 346(6208), 1257998.
- Çetin, K., & Şarkaya, K. 2024. "Drug Delivery Based on Nanoparticulate Systems." *Düzce University Journal of Science and Technology*, 12(4), 1993–2015.
- Çetin, K., Şarkaya, K., & Denizli, A. 2023. "Clinical Applications and Future Clinical Trials of the Drug Delivery System." In *Nanotechnology for Drug Delivery and Pharmaceuticals*, R. P. Singh, J. Singh, K. R. Singh, & C. O. Adetunji (Eds.), Elsevier, pp. 259–294.
- Dallas, P., Sharma, V. K., Zboril, R. 2011. "Silver polymeric nanocomposites as advanced antimicrobial agents: Classification, synthetic paths, applications, and perspectives." *Adv. Colloid Interface Sci.* 166, 119–135.
- Duan, Q. Q., Ma, Y., Che, M. X., Zhang, B. Y., Zhang, Y. X., Li, Y., Zhang, W. D., Sang, S. B. 2019. "Fluorescent Carbon Dots as Carriers for Intracellular Doxorubicin Delivery and Track." *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 49, 527–533.
- Frank, D., ve ark.,. 2014. "Overview of the Role of Nanotechnological Innovations in the Detection and Treatment of Solid Tumors." *International Journal of Nanomedicine*, p. 589.
- Fröhlich, E. 2012. "The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles." *Int. J. Nanomed.* 7, 5577.

- Ganguly, S., Das, P., Parameswaranpillai, J., Maity, P. P. 2023. "Editorial: Fluorescent nanomaterials for biomedical applications." *Front. Mater.* 10.
- Grebenik, E. A., Nadort, A., Generalova, A. N., Nechaev, A. V., Sreenivasan, V. K., Khaydukov, E. V., Semchishen, V. A., Popov, A. P., Sokolov, V. I., Akhmanov, A. S., Zubov, V. P., Klinov, D. V., Panchenko, V. Y., Deyev, S. M., Zvyagin, A. V. 2013. "Feasibility study of the optical imaging of a breast cancer lesion labeled with upconversion nanoparticle biocomplexes." *J. Biomed. Opt.*, 18, 76004.
- Hasan, A., Morshed, M., Memic, A., Hassan, S., Webster, T. J., Marei, H. E.-S. 2018. "Nanoparticles in tissue engineering: Applications, challenges and prospects." *International Journal of Nanomedicine* 13, 5637–5655.
- Hauck, T. S., Anderson, R. E., Fischer, H. C., Newbigging, S., Chan, W. C. W. 2010. "In vivo Quantum-Dot Toxicity Assessment." *Small* 6, 138–144.
- Hell, S. W., Wichmann, J. 1994. "Breaking the diffraction resolution limit by stimulated emission: stimulated-emission-depletion fluorescence microscopy." *Opt. Lett.* 19(11), 780–782.
- Huang, B., Bates, M., Zhuang, X. 2009. "Super-resolution fluorescence microscopy." *Ann. Rev. Biochem.* 78(1), 993–1016.
- Hwang, E. S., Cao, C., Hong, S., Jung, H. J., Cha, C. Y., Choi, J. B., Kim, Y. J., Baik, S. 2006. "The DNA hybridization assay using single-walled carbon nanotubes as ultrasensitive, long-term optical labels." *Nanotechnology*, 17, 3442–3445.
- Jiang, X., Röcker, C., Hafner, M., Brandholt, S., Dörlich, R.M., Nienhaus, G.U. 2010. "Endo-and exocytosis of zwitterionic quantum dot nanoparticles by live HeLa cells." *ACS Nano*, 4(11), 6787–6797.
- Kacenauskaite, L., Stenspil, S. G., Olsson, A. H., Flood, A. H., & Laursen, B. W. 2022. "Universal Concept for Bright, Organic, Solid-State Emitters–Doping of Small-Molecule Ionic Isolation Lattices with FRET Acceptors." *J. Am. Chem. Soc.*, 144(43), 19981–19989.
- Kievit, F. M., Zhang, M. 2011. "Cancer Nanotheranostics: Improving Imaging and Therapy by Targeted Delivery Across Biological Barriers." *Adv. Mater.* 23, 217.
- Klymchenko, A. S., Liu, F., Collot, M., & Anton, N. 2021. "Dye-Loaded Nanoemulsions: Biomimetic Fluorescent Nanocarriers for Bioimaging and Nanomedicine." *Advanced Healthcare Materials*, 10(1), 2001289.
- Klymchenko, A. S., Roger, E., Anton, N., Anton, H., Shulov, I., Vermot, J., Mely, Y., & Vandamme, T. F. 2012. "Highly Lipophilic Fluorescent Dyes in Nano-Emulsions: Towards Bright Non-Leaking Nano-Droplets." *RSC Advances*, 2(31), 11876–11886.
- Korin, N., Kanapathipillai, M., Matthews, B. D., Crescente, M., Brill, A., Mammoto, T., Ghosh, K., Jurek, S., Bencherif, S. A., Bhatta, D., et al. 2012. "Shear-Activated Nanotherapeutics for Drug Targeting to Obstructed Blood Vessels." *Science*, 337, 738–742.
- Kuo, C. W., Chueh, D.-Y., Chen, P. 2019. "Real-time in vivo imaging of subpopulations of circulating tumor cells using antibody conjugated quantum dots." *J. Nanobiotechnol.* 17(1), 26.
- Lee, K. J., Nallathamby, P. D., Browning, L. M., Osgood, C. J., Xu, X.-H. N. 2007. "In Vivo Imaging of Transport and Biocompatibility of Single Silver Nanoparticles in Early Development of Zebrafish Embryos." *ACS Nano* 1, 133–143.
- Li, K., Liu, B. 2012. "Polymer encapsulated conjugated polymer nanoparticles for fluorescence bioimaging." *J. Mater. Chem.* 22, 1257–1264.

- Li, S. Q., Pan, R. F., Mehdi, Y. A., Xiao, D. L., & He, H. 2015. "One-step spontaneous synthesis of fluorescent carbon nanoparticles with thermosensitivity from polyethylene glycol." *New Journal of Chemistry*, 39(9), 7033–7039.
- Li, W., Kaminski Schierle, G. S., Lei, B., Liu, Y., Kaminski, C. F. 2022. "Fluorescent Nanoparticles for Super-Resolution Imaging." *Chem. Rev.* 122 (15), 12495–12543.
- Li, X. M., Wang, R., Zhang, F., & Zhao, D. Y. 2014. "Engineering homogeneous doping in single nanoparticle to enhance upconversion efficiency." *Nano Letters*, 14, 3634–3639.
- Li, X. W., Chen, L. G. 2016. "Fluorescence Probe Based on an Amino-Functionalized Fluorescent Magnetic Nanocomposite for Detection of Folic Acid in Serum." *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 8 (46), 31832–31840.
- Liu, H., Xu, C. T., & Andersson-Engels, S. 2014. "Potential of multi-photon upconversion emissions for fluorescence diffuse optical imaging." *Optics Express*, 22, 17782–17790.
- Lunardi, C. N., Gomes, A. J., Palepu, S., Galwaduge, P. T., Hillman, E. M. C. 2017. "PLGA Nano/Microparticles Loaded with Cresyl Violet as a Tracer for Drug Delivery: Characterization and In-Situ Hyperspectral Fluorescence and 2-Photon Localization." *Mater. Sci. Eng. C*, 70, 505–511.
- Lux, F., Zeisler, R. 1974. "Investigations of the corrosive deposition of components of metal implants and of the behaviour of biological trace elements in metallosis tissue by means of instrumental multi-element activation analysis." *J. Radioanal Nucl Chem.* 19(2), 289–297.
- Ma, K., Sai, H., Wiesner, U. 2012. "Ultrasmall sub-10 nm near-infrared fluorescent mesoporous silica nanoparticles." *Chem. Soc.* 4, 13180–13183.
- Mader, H. S., Li, X., Saleh, S. M., Link, M., Kele, P., Wolfbeis, O. S. 2008. "Fluorescent Silica Nanoparticles." *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1130, 218–223; Saleh, S. M., Ali, R., Wolfbeis, O. S. 2011. *Microchim. Acta* 174, 429–434.
- Malode, S. J., Shetti, N. P. 2023. "Carbon dots-based electrochemical sensors." *Carbon Dots Anal. Chem.* 2023, 109–136. doi:10.1016/b978-0-323-98350-1.00024-4.
- Marcon, L., Riquet, F., Vicogne, D., Szunerits, S., Bodart, J.-F., Boukherroub, R. 2010. "Cellular and in vivo toxicity of functionalized nanodiamond in *Xenopus* embryo." *J. Mater. Chem.* 20, 8064–8069.
- Martirosyan, A., Bazes, A., Schneider, Y.-J. 2014. "In vitro toxicity assessment of silver nanoparticles in the presence of phenolic compounds – preventive agents against the harmful effect?" *Nanotoxicology* 8, 573–582.
- Mittal, A. K., Chisti, Y., Banerjee, U. C. 2013. "Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts." *Biotechnol. Adv.* 31, 346–356.
- Mongin, O., Krishna, T. R., Werts, M. H. V., Caminade, A.-M., Majoral, J.-P., Blanchard-Desce, M. 2006. "A modular approach to two-photon absorbing organic nanodots: brilliant dendrimers as an alternative to semiconductor quantum dots?" *Chem. Commun.* 915–917.
- Moore, L., Grobárová, V., Shen, H., Man, H. Bin, Míčová, J., Ledvina, M., Štursa, J., Nesladek, M., Fišerová, A., Ho, D. 2014. "Comprehensive interrogation of the cellular response to fluorescent, detonation and functionalized nanodiamonds." *Nanoscale* 6, 11712–11721.
- Nannuri, S. H., Pandey, A., Kulkarni, S., Deshmukh, P. K., George, S. D., Mutalik, S. 2023. "A new paradigm in biosensing: MOF-carbon dot conjugates." *Mater. Today Commun.* 35, 106340.
- Nozik, A.J., Beard, M.C., Luther, J.M., Law, M., Ellingson, R.J., Johnson, J.C. 2010. "Semiconductor quantum dots and quantum dot arrays and applications of multiple exciton generation to third-generation photovoltaic solar cells." *Chem Rev*, 110(11), 6873–6890.

- Özen, M., Daş, R., Açıkgöz, A., Aktaş, B., Demircan, G., Hançer, L. N., & Balak, M. V. 2022. "Grafen-Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> Takviyeli Hidroksiapatit Nanokompozitlerin Mekanik ve Yapısal Özellikleri." *Journal of the Institute of Science and Technology*, 12(2), 978-989.
- Peng, H. S., Chiu, D. T. 2015. "Soft fluorescent nanomaterials for biological and biomedical imaging." *Chem. Soc. Rev.* 44(14), 4699–4722.
- Pratiwi, F. W., Kuo, C. W., Chen, B. C., Chen, P. 2019. "Recent Advances in the Use of Fluorescent Nanoparticles for Bioimaging." *Nanomedicine* 14(13), 857–862.
- Pratiwi, F. W., Kuo, C. W., Wu, S. H., Chen, Y. P., Mou, C. Y., Chen, P. 2018. "Chapter six– the bioimaging applications of mesoporous silica nanoparticles." *Enzymes* 43, 123–153.
- Progzatzky, F., Dallman, M. J., Lo Celso, C. 2013. "From seeing to believing: labeling strategies for in vivo cell-tracking experiments." *Interface Focus* 3(3), 20130001.
- Qin, D. L., He, X. X., Wang, K. M., Tan, W. H. 2008. "Using Fluorescent Nanoparticles and SYBR Green I Based Two-Color Flow Cytometry to Determine Mycobacterium Tuberculosis Avoiding False Positives." *Biosens. Bioelectron.*, 24 (4), 626–631.
- Reineck, P., & Gibson, B. C. 2017. "Near-Infrared Fluorescent Nanomaterials for Bioimaging and Sensing." *Adv. Opt. Mater.*, 5(2), 1600446.
- Reisch, A., & Klymchenko, A. S. 2016. "Fluorescent Polymer Nanoparticles Based on Dyes: Seeking Brighter Tools for Bioimaging." *Small*, 12(15), 1968–1992.
- Roach, S. G. 2023. "Fluorescent biosensing of methamphetamines using malic acid, polyethyleneimine derived carbon dots incorporated with DNA aptamer." Macomb, IL: Western Illinois University.
- Rust, M. J., Bates, M., Zhuang, X. 2006. "Sub-diffraction-limit imaging by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM)." *Nat. Methods* 3, 793.
- Salahi, S., Ghaffari, T. 2024. "Antibacterial efficacy of green synthesized silver nanoparticles from rosemary, pennyroyal, and eucalyptus extracts against E. coli and S. aureus bacteria." *Synthesis and Sintering* 4(2).
- Sangubotla, R., Kim, J. 2023. "Enzyme-based fluorometric biosensor based on coffee waste-derived carbon dots modified with APBA and NADP<sup>+</sup> cofactor for selective dual detection of  $\gamma$ -aminobutyric acid in in vitro and in vivo models." *Ceram. Int.* 49(3), 4356–4364.
- Schnabel, C., Herpers, U., Michel, R., Löer, F., Buchhorn, G., Willert, H.-G. 1994. "Changes of concentrations of the elements Co, Cr, Sb, and Sc in tissues of persons with joint implants." In: Kučera, J., Obrušník, I., Sabbioni, E. (editors). *Nuclear Analytical Methods in the Life Sciences*. Springer; 389–395.
- Schrand, A. M., Huang, H., Carlson, C., Schlager, J. J., O-sawa, E., Hussain, S. M., Dai, L. 2006. "Are diamond nanoparticles cytotoxic?" *J. Phys. Chem. B* 111, 2.
- Sensenig, R., Sapir, Y., MacDonald, C., Cohen, S., Polyak, B. 2012. "Magnetic nanoparticle-based approaches to locally target therapy and enhance tissue regeneration in vivo." *Nanomedicine (Lond.)* 7(9), 1425–1442.
- Shang, L., Nienhaus, K., Nienhaus, G. U. 2014. "Engineered nanoparticles interacting with cells: size matters." *J. Nanobiotechnol.* 12, 5.
- Stenspil, S. G., & Laursen, B. W. 2024. "Photophysics of Fluorescent Nanoparticles Based on Organic Dyes – Challenges and Design Principles." *Chemical Science*, 15(23), 8625–8638.
- Strauss, S., Nickels, P. C., Strauss, M. T., ve ark.,. 2018. "Modified aptamers enable quantitative sub-10-nm cellular DNA–PAINT imaging." *Nat. Methods* 15(9), 685–688.

- Sun, L.-D., Wang, Y.-F., & Yan, C.-H. 2014. "Paradigms and challenges for bioapplication of rare earth upconversion luminescent nanoparticles: Small size and tunable emission/excitation spectra." *Accounts of Chemical Research*, 47, 1001–1009.
- Tao, Z., Hong, G., Shinji, C., Chen, C., Diao, S., Antaris, A. L., Zhang, B., Zou, Y., & Dai, H. 2013. "Biological Imaging Using Nanoparticles of Small Organic Molecules with Fluorescence Emission at Wavelengths Longer than 1000 nm." *Angewandte Chemie International Edition*, 52(49), 13002–13006.
- Tay, C. Y., Yu, Y., Setyawati, M. I., Xie, J., Leong, D. T. 2014. "Presentation matters: Identity of gold nanocluster capping agent governs intracellular uptake and cell metabolism." *Nano Res.* 7, 805–815.
- Tenzer, S., Docter, D., Rosfa, S., Wlodarski, A., Kuharev, J., Rekić, A., Knauer, S. K., Bantz, C., Nawroth, T., Bier, C., Sirirattanapan, J., Mann, W., Treuel, L., Zellner, R., Maskos, M., Schild, H., & Stauber, R. H. 2011. "Nanoparticle Size Is a Critical Physicochemical Determinant of the Human Blood Plasma Corona: A Comprehensive Quantitative Proteomic Analysis." *ACS Nano*, 5(9), 7155–7167.
- Thakur, A., Kumar, A. 2023. "Carbon dots in biosensing. Carbon dots in biology: synthesis, properties." In *Biological and pharmaceutical applications*. Milton Park: Routledge, 43.
- Tian, G., Gu, Z., Zhou, L., Yin, W., Liu, L., Yan, L., Jin, S., Ren, W., Xing, G., Li, S., & Zhao, Y. 2012. "Mn<sup>2+</sup> dopant-controlled synthesis of NaYF<sub>4</sub>:Yb/Er upconversion nanoparticles for in vivo imaging and drug delivery." *Advanced Materials*, 24, 1226–1231.
- Tuerhong, M., Yang, X., Xue-Bo, Y. 2017. "Review on carbon dots and their applications." *Chin. J. Anal. Chem.* 45(1), 139–150. doi:10.1016/s1872-2040(16)60990-8.
- Vargas-Nadal, G., Köber, M., Nsamela, A., Terenziani, F., Sissa, C., Pescina, S., Sonvico, F., Gazzali, A. M., Wahab, H. A., Grisanti, L., Olivera, M. E., Palena, M. C., Guzman, M. L., Luciani-Giacobbe, L. C., Jimenez-Kairuz, A., Ventosa, N., Ratera, I., Belfield, K. D., & Maoz, B. M. 2022. "Fluorescent Multifunctional Organic Nanoparticles for Drug Delivery and Bioimaging: A Tutorial Review." *Pharmaceutics*, 14(11), 2498.
- Villanueva, A., Cañete, M., Roca, A. G., Calero, M., Veintemillas-Verdaguer, S., Serna, C. J., Morales, M. D. P., Miranda, R. 2009. "The influence of surface functionalization on the enhanced internalization of magnetic nanoparticles in cancer cells." *Nanotechnology* 20, 115103.
- Wang, J., Wang, F., Wang, C., Liu, Z., & Liu, X. G. 2011. "Single-band upconversion emission in lanthanide-doped KMnF<sub>3</sub> nanocrystals." *Angewandte Chemie International Edition*, 50, 10369–10372.
- Weissleder, R., Nahrendorf, M., Pittet, M. J. 2014. "Imaging macrophages with nanoparticles." *Nat. Mater.* 13, 125.
- Whitlow, J., Pacelli, S., Paul, A. 2017. "Multifunctional nanodiamonds in regenerative medicine: Recent advances and future directions. Journal of controlled release." *Official Journal of the Controlled Release Society*, 261, 62–86.
- Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V., & Huwyler, J. 2015. "Nanomedicine in Cancer Therapy: Challenges, Opportunities, and Clinical Applications." *Journal of Controlled Release*, 200, 138–157.
- Winnik, F. M., Maysinger, D. 2013. "Accounts of chemical research." *Acc. Chem. Res.* 46, 672–680.
- Wolfbeis, O. S. 2015. "An overview of nanoparticles commonly used in fluorescent bioimaging." *Chem. Soc. Rev.* 44(14), 4743–4768.

- Wu, C., Hansen, S. J., Hou, Q., Yu, J., Zeigler, M., Jin, Y., Burnham, D. R., McNeill, J. D., Olson, J. M., Chiu, D. T. 2011. "Design of Highly Emissive Polymer Dot Bioconjugates for In Vivo Tumor Targeting." *Angew. Chem., Int. Ed.* 50, 3430–3434.
- Xiao, D., Qi, H., Teng, Y., Pierre, D., Kutoka, P.T., Liu, D. 2021. "Advances and challenges of fluorescent nanomaterials for synthesis and biomedical applications." *Nanoscale Research Letters*, 16, 167.
- Xu, X., Ray, R., Gu, Y., Ploehn, H. J., Gearheart, L., Raker, K., & Scrivens, W. A. 2004. "Electrophoretic analysis and purification of fluorescent single-walled carbon nanotube fragments." *Journal of the American Chemical Society*, 126(40), 12736–12737.
- Yanez, C. O., Morales, A. R., Yue, X., Urakami, T., Komatsu, M., Järvinen, T. A. H., & Belfield, K. D. 2013. "Deep Vascular Imaging in Wounds by Two-Photon Fluorescence Microscopy." *PLOS ONE*, 8(7), e67559.
- Yao, B., Huang, H., Liu, Y., Kang, Z. 2019. "Carbon dots: a small conundrum." *Trends Chem.* 1(2), 235–246. doi:10.1016/j.trechm.2019.02.003.
- Yavuz, H., Çetin, K., Akgönüllü, S., Battal, D., & Denizli, A. 2018. "Therapeutic Protein and Drug Imprinted Nanostructures as Controlled Delivery Tools." In *Design and Development of New Nanocarriers*, A. M. Grumezescu (Ed.), William Andrew Publishing, pp. 439–473.
- Yu, T., Malugin, A., Ghandehari, H. 2011. "Impact of Silica Nanoparticle Design on Cellular Toxicity and Hemolytic Activity." *ACS Nano* 5, 5717.
- Zhao, Y. S., Fu, H., Peng, A., Ma, Y., Xiao, D., & Yao, J. 2008. "Low-Dimensional Nanomaterials Based on Small Organic Molecules: Preparation and Optoelectronic Properties." *Advanced Materials*, 20(15), 2859–2876.
- Zhou, H., Lv, X., Zhang, L., Gong, A., Wu, A., Liang, Z., Peng, G., Lin, H. 2014. "A facile and in situ approach to fluorescent mesoporous silica and its applications in sensing and bioimaging." *J. Mater. Chem. C* 2, 9625–9630.
- Zhu, L., Ang, S., Liu, W. T. 2004. "Quantum Dots as a Novel Immunofluorescent Detection System for *Cryptosporidium parvum* and *Giardia lamblia*." *Appl. Environ. Microbiol.*, 70 (1), 597–598.
- Zhu, Y., Li, J., Li, W., Zhang, Y., Yang, X., Chen, N., Sun, Y., Zhao, Y., Fan, C., Huang, Q. 2012. "The Biocompatibility of Nanodiamonds and Their Application in Drug Delivery Systems." *Theranostics* 2, 302–312.
- Zuo, P. L., Lu, X. H., Sun, Z. G., Guo, Y. H., & He, H. 2016. "A review on syntheses, properties, characterization and bioanalytical applications of fluorescent carbon dots." *Microchimica Acta*, 183(2), 519–542.