



# POLİDOPAMİN TEMELLİ NANOSİSTEMLERİN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK KULLANILMA VE TEDAVİ POTANSİYELLERİ

## UTILIZATION OF POLYDOPAMINE-BASED NANOSYSTEMS AS DRUG DELIVERY SYSTEMS AND THEIR THERAPEUTIC POTENTIALS

Eda TURAN AYHAN<sup>1,2</sup> , Sibel İLBASMIŞ TAMER<sup>1\*</sup> 

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06330, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 02040, Adıyaman, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Polidopamin (PDA), dopamin monomerinin oto-oksidasyon ve polimerizasyon sürecinin son ürünüdür. PDA, özellikle fototermal dönüşüm yeteneği, ilaç bağlama kapasitesi, çok yönlü adezyon ve biyoadezyon yeteneği, pH değişimine duyarlı olma özelliği ve yüksek biyouyumluluk ile biyomedikal alanlarda büyük potansiyel göstermiştir. Ayrıca taşıdığı üstün özellikler, PDA temelli nanopartikülleri ilaç taşıyıcı sistemler ve tedaviler için potansiyel hale getirmiştir. Bu derlemede, PDA'nun, polimerizasyon mekanizmalarının ve PDA temelli nano-sistemlerin çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisindeki potansiyellerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi, özellikle PDA'nın tıp ve eczacılık alanındaki rolünün belirgin hale getirilmesi amaçlanmaktadır.

**Sonuç ve Tartışma:** Yapılan literatür araştırmalarında; üstün özellikleriyle PDA temelli nanosistemlerin, birçok alanda tanı ve tedavi için umut vadeci sistemler olduğu görülmüştür. PDA nanopartiküllerin partikül büyüklüğü, stabilitesi, ilaç salım optimizasyonu, biyodağılım ve uzun vadeli toksisite analizi gibi konularda çalışmalar her geçen gün artmaktadır. PDA'nın metabolizma ve biyodegradasyon mekanizmalarının anlaşılması gibi tam olarak netleştirilememiş bilgilerin aydınlatılmasıyla bu sistemlerin tanı ve tedavide etkin olarak yer alabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç taşıyıcı sistem, nanopartiküller sistemler, polidopamin, tedavi

### ABSTRACT

**Objective:** Polydopamine (PDA) is the end product of the auto-oxidation and polymerization process of dopamine monomers. PDA has demonstrated significant potential in biomedical fields, particularly due to its photothermal conversion ability, drug binding capacity, versatile adhesion and bioadhesion capabilities, sensitivity to pH changes, and high biocompatibility. Moreover, its superior features have made PDA-based nanoparticles promising for drug delivery systems and treatments. In this review, a comprehensive evaluation of the potential roles of PDA, polymerization mechanisms, and PDA-based nanosystems in the diagnosis and treatment of various diseases is aimed, with a specific emphasis on highlighting the role of PDA in the medical and pharmaceutical fields.

**Results and Discussion:** In literature research, PDA-based nanosystems have been recognized as promising systems for diagnosis and treatment in various fields due to their superior properties. Studies on topics such as particle size, stability, drug release optimization, biodistribution and long-term toxicity analysis of PDA nanoparticles are increasing day by day. It is believed that with the

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sibel İlbasmış Tamer  
e-posta / e-mail: ilbasmiss@gazi.edu.tr, Tel. / Phone: +903122023056

*clarification of unresolved and understanding of PDA metabolism and biodegradation mechanisms, these systems can effectively contribute to diagnosis and treatment.*

**Keywords:** *Drug delivery system, nanoparticulate systems, polydopamine, treatment*

## GİRİŞ

Nanopartiküller (NP'ler), 1-100 nanometre boyut aralığındaki parçacıklardır [1]. Nanoteknolojinin hızla ilerlemesi, ilaçların belirli hücelere hedeflendirilmesi için umut veren nanopartiküllerin gelişmesine yol açmıştır. Bu gelişmeler, ilaçların yan etkilerini azaltmayı ve çoklu ilaç direncini aşmayı hedeflemektedir. Birçok araştırmacı, daha etkili nanopartiküllerin üretimine odaklanmış olmasına rağmen, tüm istenen özellikleri tek bir sistemde birleştirmek zor olmuştur. Nanopartiküllerin uygun şekilde modifiye edilerek; nanopartiküllere ideal biyolojik uyumluluk, çeşitli işlevsellik, kolloidal kararlılık ve fototermal dönüşüm yeteneği gibi özelliklerin kazandırılması gerekli görülmüştür [2].

Polidopamin (PDA) adlı çok yönlü bir polimer, ilaç taşıyıcı olarak kullanılan nanopartiküllerin yüzey işlevlendirmesine yeni bir perspektif kazandırmıştır. Lee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; midyelerin suyun varlığında farklı yüzeylere güçlü bir şekilde yapışabilen protein ürettikleri tespit edilmiştir. Bu bileşen, nörotransmitter dopaminin (DA) bir türevidir ve midyelerin yapışkanlığının temelini oluşturur. Bilim insanları, midyelerin yapışkan özelliklerini temelde dopamin ile ilişkilendirmiş ve bu mekanizmanın üzerinde durmuşlardır [3,4]. Dopamin polimerizasyonu sırasında hem kovalent oksidatif polimerizasyonun hem de spontan düzenleme yollarının etkili olduğu düşünülmektedir [5,6]. PDA çok fonksiyonlu özellikleri nedeniyle literatürde özellikle kanser tanı ve tedavisinde, antibakteriyel tedavi alanlarında yaygın olarak çalışılmıştır. Ayrıca PDA ile, medikal implantların ve cihazların biyoyuurluluğunu artırmaya yönelik doku onarım mekanizmaları ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. [4].

Bu derlemede, PDA'nın polimerleşme mekanizmaları ile ilgili bilgi verilerek PDA temelli nano sistemlerin özellikle ilaç taşıyıcı sistem olarak eczacılık ve tıp alanındaki uygulamaları ele alınacaktır. Bu sistemlerin genel özellikleri, avantajları ve dezavantajları kapsamlı bir şekilde değerlendirilecek, PDA ile ilgili yapılan çalışmalar ile alınan patentlerden bahsedilecektir.

### PDA'nın Hazırlanması

#### Dopamin Polimerizasyonu

PDA, bir biyopolimerdir ve dopamin moleküllerinin polimerizasyonu ile oluşturulur. Dopamin polimerizasyonunun mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. Dopamin polimerizasyon mekanizması hakkında en yaygın kabul gören teori, Lee ve ark. tarafından önerilmiştir. Bu teori, dopaminin polimerizasyonu sırasında hem kovalent oksidatif polimerizasyonun hem de spontan düzenleme yollarının varlığını öne sürmektedir [3,5,6].

#### Dopamin Polimerizasyonunu Koşulları ve Polimerizasyon Mekanizması

DA, basit koşullar altında kendiliğinden polimerleşebilir ve çeşitli yüzeylere hızla yapışan PDA kaplamalar oluşturabilir, ancak dopaminin çözelti içindeki polimerleşme mekanizması hala belirsizdir ve bazı araştırmacılar karmaşık redoks süreci nedeniyle farklı görüşlere sahiptir, polimerizasyon ve reaksiyon sürecinde bir dizi ara madde oluşur [7].

Alkali koşullarda, dopaminin katekol grubu, oksitlenerek dopamin-benzokinin adı verilen bir bileşik oluşturur. Dopamin-benzokininler daha sonra içmoleküler siklizasyona uğrayarak renksiz dopamin türevlerini oluşturur ve bu renksiz türevler daha fazla oksitlenerek pembe ara ürün dopamin türevlerini üretir. Ancak, pembe dopamin türevleri kararlı değildir ve kısa süre içinde daha fazla oksidatif yeniden düzenlemeye uğrayarak 5,6-dihidroksiindol adı verilen bir bileşik oluşturur. Bu hem moleküller içinde hem de moleküller arasında yeniden düzenlemelere yol açar ve sonuç olarak koyu kahverengi-siyah renkli oksidatif polimer olan PDA oluşur [8]. DA polimerizasyonu, melanin sentezine benzer çeşitli oksidatif ürünleri içerir. Alkali ve oksijenli koşullarda, DA monomeri DA-kinon'a oksitlenir, ardından lökodopamin krom oluşturmak için moleküller arası halkalanma gerçekleşir. Bu ürün, daha fazla oksidasyon ve yeniden düzenlemeyle 5,6-dihidroksiindol oluşturur. 5,6-

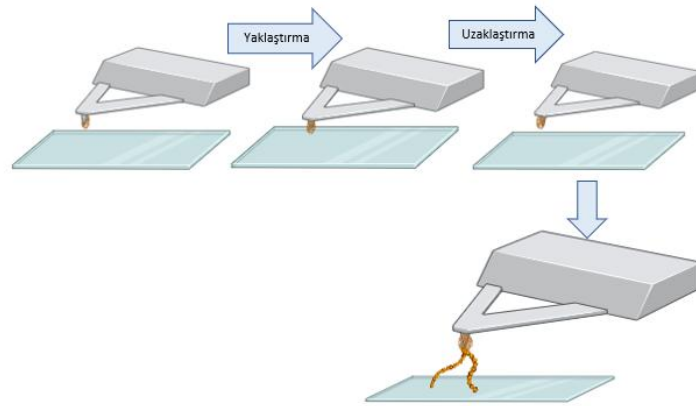
dihidroksiindol, iki yolla ürün oluşturur: kovalent oksidatif polimerizasyon ve non-kovalent kendi kendine birleşme. Kovalent yol, DA'nın kendi kendine polimerizasyonunu içerirken, bazı DA molekülleri polimerize olmadan kalır ve 5,6-dihidroksiindol ile fiziksel trimerler oluşturur. Bu kendi kendine birleşme, iyonik ve hidrojen bağları gibi non-kovalent etkileşimlerle gerçekleşir [9]. Bu noktada, PDA'nın oluşumu hakkında iki ana görüş vardır:

1) PDA oluşumu, melanin biyosentezinin başlangıç aşamalarıyla benzerlik gösterir. Bu süreç, DA moleküllerinin kimyasal değişimlerinden oluşur: Dopamin, bir oksidasyon reaksiyonu ile dopamin-kinona dönüşür. Dopamin-kinon, molekül içinde bir siklizasyon reaksiyonu geçirir ve dopamin-krom oluşturur. Dopamin-krom, daha fazla oksidasyon geçirerek 5,6-dihidroksiindol (DHI) oluşur. DHI, daha fazla oksidasyonla 5,6-indolkinona dönüşür. Yapılan çalışmalar, PDA'nın kovalent bir polimer olduğunu, ancak yapı taşlarının farklı doygunluk derecelerine sahip çeşitli indol ünitelerinin karışımlarından ve açık zincir dopamin ünitelerinden oluştuğunu göstermiştir [10].

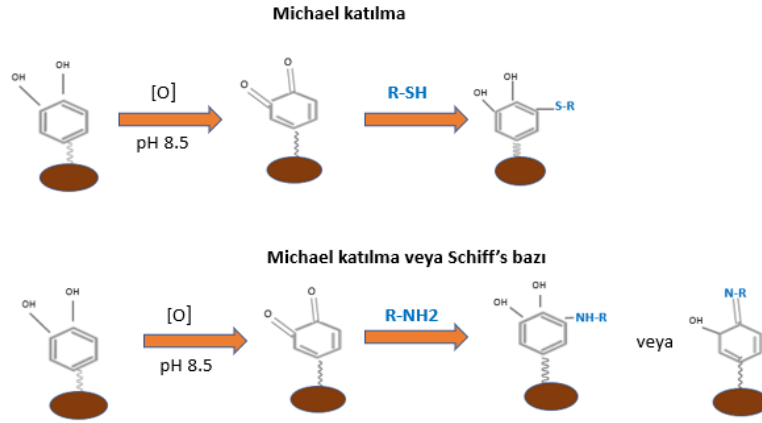
2) Supramoleküler Agregat Modeli: Bu modelde, PDA'nın kovalent bir polimer değil, supramoleküler bir agregat olduğu öne sürülmüştür. Bu görüşe göre PDA, DHI ve onun dione türevlerinin monomerleri arasında çeşitli non-kovalent etkileşimlerle bağlanmış bir yapıdadır [11,12].

(Dopamin)/5,6-dihidroksiindol adı verilen trimerlerin PDA oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Çünkü bu trimerler oksidatif polimerizasyon ürünleri ile kimyasal bağlar aracılığıyla yakından etkileşime girerler. Messersmith ve ark. yaptıkları çalışmada PDA'nın kovalent bağlarla birbirine bağlı yüksek molekül ağırlıklı polimer zincirler içerdiğini göstermişlerdir. Çalışmada, PDA'yı araştırmak için Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) destekli tek molekül kuvvet spektroskopisi (SMFS) kullanılmıştır. Mikroskobun iğne ucu PDA ile kaplanmış, bu uç mikroskobun ölçüm yüzeyine yaklaştırılıp uzaklaştırılarak PDA'nın yapısı aydınlatılmıştır. PDA'lı uç yüzeye yaklaşırken yüzeyle etkileşim kurmuş ve uzaklaşması sırasındaki gerilme direnci mikroskopta polimerik zincirlere özgü bir cevap oluşturmuştur (Şekil 1). Bu da PDA'nın gerçek bir polimer olduğunu kanıtlamıştır. Messersmith ve ark. başka bir çalışmalarında DHI moleküllerinin dallanma reaksiyonları geçirdiğini ve bu moleküllerin bir araya gelerek kovalent bağlarla bağlı bir polimer oluşturduğunu öne sürdüler. Bu modelde, DHI molekülleri, 2, 3, 4 ve 7 numaralı pozisyonlarda dallanarak daha büyük oligomerler ve sonunda kovalent bağlarla bağlanmış bir polimer yapısını oluşturduğunu göstermişlerdir [3,13].

Polidopamin, büyük miktarlarda katekol, kinin ve amin grupları içermesi nedeniyle orta derecede hidrofildir. Aminler ve tiyoller gibi işlevselliğe sahip reaktifler, aza veya tio-Michael ilavesi ve Schiff bazı reaksiyonları aracılığıyla PDA yüzeyinde açığa çıkan diketon veya katekol gruplarını hedef alabilirler (Şekil 2) [14].



**Şekil 1.** Atomik kuvvet mikroskobisi (AFM) kullanılarak yüksek moleküler ağırlıklı polimer olan PDA'nın tayini [BioRender ile düzenlenmiştir]

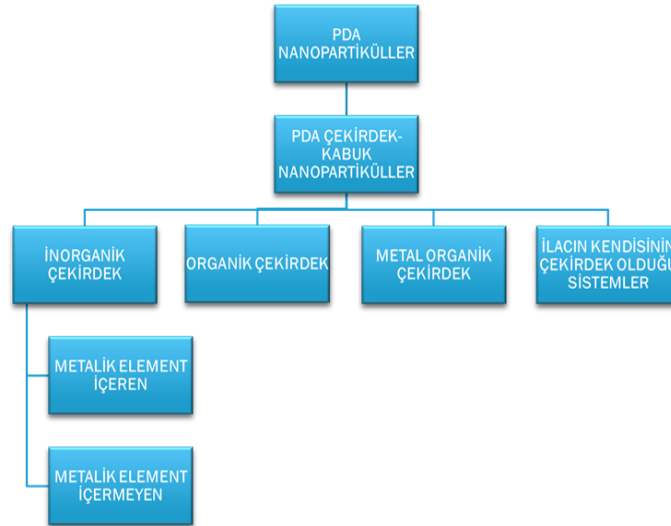


**Şekil 2.** Aminlenmiş ve tiyollenmiş ligandların polidopamin ile Schiff bazı ve Michael katılma reaksiyonları [BioRender ile düzenlenmiştir]

PDA sentezinde; çözelti oksidasyonu, enzimatik oksidasyon ve elektropolimerizasyon olmak üzere üç yaklaşım vardır, bunlar arasında çözelti oksidasyonu en yaygın olarak kullanılanıdır. Enzimatik oksidasyon yönteminde polimer sentezini katalize etmek için enzimlerin, elektropolimerizasyon yönteminde ise belirli elektrotların kullanılması gerekir. Çözelti oksidasyon yöntemi ise; dopamin hidroklorürünün alkali bir çözeltide, atmosferik oksijenin varlığında kendi kendine polimerizasyonunun başladığı bir yöntemdir. Bu kendi kendine polimerizasyon, reaksiyonun kolayca ve herhangi bir karmaşık prosedüre ihtiyaç duymadan gerçekleşmesini sağlar [15].

### PDA Nanopartikül Türleri

PDA tek başına nanopartiküler sistem oluşturabileceği gibi farklı sistemlerle birlikte çekirdek-kabuk nanopartikülleri oluşturabilir. Şema 1'de PDA nanopartiküller özetlenmiştir.



**Şema 1.** PDA nanopartikül türleri

### PDA Çekirdek-Kabuk Nanopartiküller

PDA çekirdek-kabuk nanopartiküllerinin sentezi; dopamin hidroklorürün, pH 8.5 Tris-HCl tamponunda karıştırılması yoluyla gerçekleştirilir. Adezyon yeteneği ve çoklu biyokimyasal özellikleri

nedeniyle, PDA hem organik hem de inorganik nanopartiküllerin kaplaması için yaygın olarak kullanılan bir maddedir [16,17].

### **İnorganik Çekirdek**

PDA ile kaplanmış inorganik nanopartiküller incelendiğinde; altın nanopartiküller gibi metal çekirdekler, manyetik nanopartiküller ve mesopöz silika nanopartiküller (MSN) gibi metal olmayan çekirdekler, PDA ile basit bir şekilde kaplanabilir.

**Metalik Element İçerenler;** Bu grup içerisinde altın nanopartiküller ve demir oksit nanopartiküller ile çalışılmıştır. İlaç taşıyıcı sistem olarak PDA kaplı manyetik nanopartiküllerin geliştirilmesi; aynı anda manyetik rezonans görüntüleme, fototermal tedavi ve kemoterapi gibi kombine tedavilerin geliştirilmesine imkân verir [18].

Xue ve ark. çekirdek-kabuk yapıları ve PDA kaplamalı çok işlevli pegile manyetik NP'ler tasarlamışlardır. Bu NP'ler, antikanser etkili doksorubisin (DOX) ile yüklenmiş ve hedeflendirilmiş kemoterapi ile tümör hücrelerinin yok edilmesi için kullanılmıştır. Özellikle, kemoterapi ve fototermal tedavinin birleşimi tümör hücrelerinin yok edilmesinde belirgin bir sinerjistik etkiye sahip bulunmuştur [19]. Altın NP'ler yakın kızılötesi bölgede güçlü bir şekilde absorbe edilirler, bu da onları teşhis, görüntüleme, ilaç taşıma ve fototerapi için kontrast ajan olarak kullanışlı hale getirir. Altın PDA NP'ler ise biyosensör teknolojisi, teranostik alan ve ilaç taşıyıcı sistem olarak farklı kullanım alanlarına sahiptir. Yapılan bir çalışmada araştırmacılar Tris tamponunda (pH 8.5) altın nanorodların üzerinde dopamin polimerizasyonuna izin vererek PDA ile kaplı altın nanorodları hazırlamışlar ve daha sonra PDA ile kaplı nanorodları kanser hedefli görüntüleme ve fototermal tedavi için anti-EGFR antikoları ile işlevselleştirmişlerdir [20]. Başka bir çalışmada ise araştırmacılar, *Mycobacterium tuberculosis*'e (MTB) özgü DNA'yı tespit etmek için altın PDA NP'leri kullanarak son derece duyarlı ve etkili biyoelektrot geliştirmişlerdir. Sistem MTB'ye özgü DNA'yı tespit etmede çok stabil, duyarlı ve etkili bulunmuştur. Ayrıca bu tarz sistemlerin COVID-19, Alzheimer, kanser ve diğer klinik hastalıklar için elektrokimyasal biyosensör geliştirilmesinde de rol model olabileceği düşünülmüştür [21]. Metalik element içeren PDA NP'lerin ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanımına başka bir örnek verilecek olursa, meme kanserinin kimyasal ve fototermal tedavisini hedefleyen yeni bir nanotaşıyıcı sistem tasarlanmıştır. Altın NP'lerin PDA ile kaplandığı, pegile metotreksat içeren sistem, meme kanseri tedavisinde etkili olmakla birlikte düşük toksisiteye sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca geliştirilen sistemin biyoyumlu ve kararlı olduğu, etkili ilaç salımı yaptığı, yakın kızılötesi (NIR) lazer ışınları ve/veya pH değişiklikleri ile uyarılabilir olduğu tespit edilmiştir [22,23].

**Metalik Element İçermeyen;** Metal içermeyen çekirdek yapıları olarak, mesoporöz silika nanopartikülleri (MSNs), özel gözenekli bir yapıda, biyoyumlu, kimyasal olarak stabilize ve yüksek ilaç salımı yapabildikleri için umut verici ilaç taşıyıcılarıdır. MSNs-PDA kombinasyonu ile özellikle kanser tedavisi başta olmak üzere farklı etkin maddeler ile etkili ilaç taşıyıcı nanosistemler geliştirilmiştir [24].

### **Organik Çekirdek**

PLGA (Poli (d, l-laktik-ko-glikolik asid) organik çekirdek olarak mükemmel biyoyumluluğa ve biyoparçalanabilirliğe sahiptir, ancak yüksek derecede hidrofobik yapısı, hidrofilik ilaçları enkapsüle edebilme yeteneğini sınırlar. PLGA çekirdek-PDA kabuk yapıları sentezlendiğinde ilaç yükleme etkinliği ve hücre biyoadezyonu yüksek olan ilaç taşıyıcı sistem sayesinde ilaç etkinliği artırılmış olacaktır [25].

### **Metal Organik Çekirdek**

Metal-organik nanopartiküllerin (MOF NP'ler) sitotoksikite ve düşük çözünürlük gibi dezavantajlarının PDA ile giderilebileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu sistemlerde oluşturulan PDA katmanı sayesinde daha iyi modifiye edilerek, kontrollü, hedefli ilaç salım özelliği kazanacaklardır [26].

### **İlacın Kendisinin Çekirdek Olduğu Sistemler**

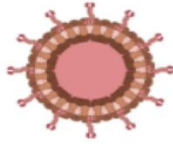
Bazı ilaçlar kendiliğinden bir araya gelerek (örneğin DOX nanopartikülleri, paklitaksel (PTX) nanopartikülleri) nanopartiküller oluştururlar. Bu nanopartiküller PDA ile kaplandığında, ilacın kan dolaşım süresini uzayıp ilacın hedeflenen bölgeye daha etkili bir şekilde ulaşması sağlanacaktır [11].

### PDA ile Modifiye Edilmiş Nanopartiküllerde İlaç Yükleme Stratejileri

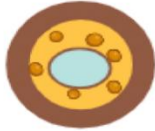
PDA ile modifiye edilmiş ilaç taşıyıcı sistemler, antikolar, sitokinler ve diğer biyoaktif peptitler veya proteinler gibi çeşitli bileşenleri içerebilirler. Bu şekilde elde edilen ilaç taşıyıcı sistemleri hedefleme, görüntüleme, kimyasal tedavi, fotodinamik tedavi, fototermal tedavi ve doku onarımı gibi pek çok farklı amaç için kullanılabilirler [27]. İlaçları, PDA-modifiye nanopartiküller üzerine yerleştirmek için; yüzeyde bağlama, matris izleme, kapsülleme, kimyasal bağlama ve kendiliğinden oluşma olmak üzere beş temel strateji (Şema 2) bulunmaktadır [11,28,29].

### PDA ile Modifiye Edilmiş Nanopartiküller İlaç Taşıyıcıların Uygulama Alanları

Nanopartiküller, PDA ile modifiye edilerek çeşitli ilaç yüklemeleri sonrasında, hedefleme, görüntüleme, kimyasal tedavi, fotodinamik terapi, fototermal terapi, kemik yenilenmesi ve antiinflamatuvar etki gibi çoklu işlevlere sahip yeni ilaç sistemlerine dönüştürülebilir. PDA ile modifiye edilmiş çok fonksiyonlu nanopartiküller ilaç sistemleri pek çok alanda kullanılsa da; kanser tedavisi, antibakteriyel tedavi, oksidatif stres ve inflamasyonun önlenmesi, doku onarımı alanlarında daha yaygın kullanılmaktadır [11]. Şema 3'de yaygın olarak kullanıldıkları uygulama alanları gösterilmektedir.



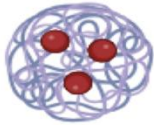
1. Yüzeyde Bağlama: İlk strateji, ilaçları PDA ile modifiye edilmiş nanopartiküllerin yüzeyine, fiziksel adsorpsiyon (van der Waals kuvveti veya hidrojen bağı gibi) veya kimyasal bağ (örneğin Michael eklemesi veya Schiff baz reaksiyonu) ile bağlamayı içerir. Bu yöntem, PDA ile modifiye edilmiş çekirdek-kabuk nanopartiküllerde ilaç yükleme için yaygın olarak kullanılır.



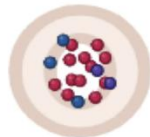
2. Matris İzleme: İkinci strateji, fiziksel adsorpsiyon veya kimyasal bağ kullanarak ilaçları nanopartikül matrisine yerleştirmeyi içerir. Bu yaklaşım, çok katmanlı PDA-modifiye nanopartiküllerde kullanılabilir.



3. Kapsülleme: Üçüncü yaklaşım, ilaçları boş nanopartikül içine yerleştirmeyi veya bunları malzemelerin (örneğin mesoporöz silika nanopartiküller veya metal-organik çerçeveler) gözeneklerine yerleştirmeyi içerir. Daha sonra PDA tabakası oluşturulur. Bu durumda PDA, ilacın erken salımını önlemek amacıyla bir "geçit bekçisi" işlevi görür.



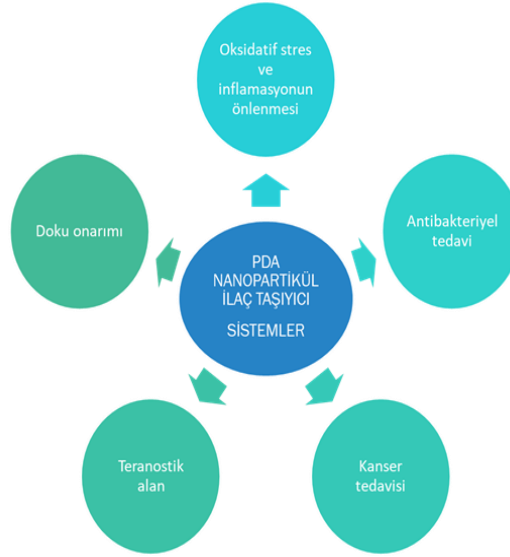
4. Kimyasal Bağlama: Dördüncü strateji, ilaç-PDA konjugatlarının kimyasal bağ ile oluşturulmasını içerir. Bu, ilaç ile PDA-modifiye nanopartikül arasında kalıcı bir bağ oluşturur.



5. Kendiliğinden Oluşma: Bazı ilaçlar, örneğin doksorubisin ve paklitaksel kendiliğinden bir araya gelebilme yeteneğine sahiptir. Bu kendiliğinden bir araya gelen ilaç nanopartikülleri, dolaşım süresini uzatmak ve ilacın erken salımını önlemek amacıyla PDA ile kaplanabilir.

Şema 2. PDA ile modifiye edilmiş nanopartiküllerde ilaç yükleme stratejileri [BioRender ile düzenlenmiştir]





**Şema 3.** PDA ile modifiye edilmiş nanopartiküler ilaç taşıyıcıların yaygın kullanım alanları

### Kanser Tedavisinde PDA Nanopartiküller

PDA içeren nanopartiküller, geleneksel kemoterapinin neden olduğu çoklu ilaç direncini önlemeye yardımcı olan fototermal tedavi olanaklarını sağlamaktadır. Özellikle hidrofobik ilaçlar başta olmak üzere kemoterapötik ajanların yükleme verimliliğini önemli ölçüde artırmaktadır [10]. Farklı işlevsel moleküller, hedefleme ligandları gibi ajanlar çok işlevli tümör tedavisi sağlamak amacıyla yapıya bağlanabilir. Tümör bölgesine yönelik seçicilik sorununu çözmek amacıyla, hedefleme bağlayıcılarının kullanılmasıyla doku hedefli kemoterapi, PDA üzerine Michael ekleme veya Schiff bazı reaksiyonları ile bağlanabilen hedefleme bağlayıcıları aracılığıyla gerçekleştirilebilir. PDA'nın özgün ilaç yükleme modeliyle, ilaçlar ile PDA arasındaki bağ, tümörün asidik ve yüksek glutatyon (GSH) içeren mikroçevresinde zayıflamaya eğilimlidir, bu da ilaca pH ve GSH'ye yanıt veren, doku hedefli kontrollü ilaç salım profili sağlamaktadır [30,31]. PDA'nın antikanser etkili doksorubisin (DOX) etkin maddesinin salımını kontrol altına almak için kullanıldığı bir çalışmada, PDA ile kaplanmış pegile DOX yüklü gözenekli silika nanopartiküllerinin (MSN) (MSNs-DOX@PDA-PEG) meme kanseri tedavisinde etkinliği incelenmiştir. *In vitro* ve *in vivo* meme kanseri deneyleri sonucunda, geliştirilen bu sistem meme kanseri için umut verici olarak bulunmuştur. Bu sistemde; PDA, DOX'un MSN'lerden pH uyarısına yanıt olarak salımını kontrol etmek için pH duyarlı bir kilit görevi görmüş ve PEG, fizyolojik koşullar altında stabilite ve biyoyoumluluğu artırmak için PDA'nın yüzeyine bağlanmıştır [24]. Li ve ark. ise meme kanseri tedavisi için hedeflendirilmiş fototermal ve kemoterapi yöntemlerini içeren Au@PDA-PEG-Metotreksat (MTX) nanopartiküller geliştirmişlerdir. Bu nanopartiküller tümör hücrelerine alındığında MTX, özellikle asidik mikroçevrede (pH 5.5) amit bağının çözülmesiyle serbest bırakılmaktadır. Ayrıca NIR lazer ışınları, AuNP'lerin ısı üretmesine sebep olarak, PDA yüzeyinde adsorbe edilen MTX'nin ikinci aşamada salım yapmasını sağlamaktadır. Sentezlenen nano ilaç taşıyıcı, kimyasal, fototermal ve fotodinamik tedavileri içeren çoklu tedavileri içermektedir. Sentezlenen NP'ler; uzun dolaşım süresi, hedefe yönelik ilaç salımı ve biyogörüntüleme özelliklerine sahiptir. Çalışma, kanseri tedavi etmek için çoklu tedavilerin birleştirilmesi yaklaşımıyla, onkoloji alanında gelişmeleri hızlandırabilecek umut verici bir stratejidir [22]. Hedefleme yaklaşımına diğer bir örnek prostat kanseri tedavisinde kullanımına yöneliktir. Yapılan bir çalışmada altın nanopartiküllerin yüzeyinde negatif bir yük tabakası olan PDA kaplama, hücre sitotoksitesini azaltmakla kalmamış, aynı zamanda prostat kanseri hücrelerinde küçük müdahaleci RNA'nın (siRNA) hücreler tarafından %90'dan fazla alınmasını sağlamış ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekspresyonunda %51 azalma sağlamıştır. siRNA, gen susturma için etkili bir yaklaşım olup birçok hastalığı hedef genleri baskılaya yeteneğine sahiptir. EGFR ise, reseptör tirozin kinazlar (RTK) ailesine aittir ve farklı karsinom türlerinin patogeneğinde ve ilerlemesinde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Çalışmada, geleneksel

ilaçlarla tedavi sonuçlarının zayıf olmasının nedenlerinden biri olan kanser hücrelerinin apoptoza direnç göstermesi durumu, geliştirilen ilaç taşıyıcı sistemle %54 apoptoz oranıyla başarılı bulunmuştur [32]. Bir başka çalışmada, manyetik rezonans görüntüleme ve antitümör kemo-fototermler için epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) antikoruna yönelik polidopamin kaplı manyetik demiroksit ( $Fe_3O_4$ ) nanopartikülleri ( $Fe_3O_4@PDA$  NP'ler) geliştirilmiştir. Sentezlenen manyetik nanopartiküller Tris tamponunda (pH 8.5) süspansiyon edilmiş ve üzerine 0.03 M dopamin çözeltisi eklenmiştir. Oda sıcaklığında 3 saat karıştırılan çözelti zamanla koyu kahverengiye dönmüştür. PDA kaplı manyetik nanopartiküller yıkama işleminin ardından Tris tamponu içinde  $NH_2-PEG-COOH$  ile bir gece boyunca etkileştirilmiştir. Tekrardan deiyonize su ile yıkanıp doksurubisin ile etkileştirilmiştir. Çalışma,  $Fe_3O_4@PDA$  NP'ler ile tedavi etkinliği artırılmıştır [33]. PDA NP'lerin kanser tedavisinde fototermler ve fotodinamik potansiyeli üzerine yapılan çalışma ile 200-500 nm boyutlu PDA NP'ler ile PDA- Klorin e6 (Ce6) NP'lerin fototermler tedavi (FTT) etkinliği araştırılmıştır. Sonuçlar, hem 200 nm hem de 500 nm boyutlu PDA NP'lerin ve PDA-Ce6 NP'lerin FTT için uygun ajanlar olduğunu göstermektedir. Ayrıca, PDA-Ce6 NP'lerin fotodinamik tedavi (FDT) potansiyeli incelenmiş ve FDT için yeterli düzeyde reaktif oksijen radikali (ROS) ürettiği görülmüştür. İn vitro hücre kültürü deneyleri ile etkinlikleri kanıtlanmıştır [34].

### Antibakteriyel Kullanım için PDA Nanopartiküller

Antibakteriyel tedavi, hücrelere ve dokulara zarar vermeden mikroorganizmaların ve biyofilmlerin yok edilmesini ve bakterilerin ilaç direncini azaltmayı gerektirir. PDA NP'ler; kimyasal ve fiziksel antibakteriyel etkileri artırmak için yenilikçi bir bakterisit olarak antibakteriyel uygulamalarda başarılı olmaktadır. PDA, bakteri hücrelerinin yüzeyi ile fiziksel etkileşim kurarak, salgılanan proteinlerle etkileşip bakterilerin yaşamını bozarak metabolizmalarını engelleyecektir. Ayrıca PDA, yakın kızılötesi (NIR) ışığın etkisi altında, fototermler antibakteriyel yeteneği sayesinde biyofilm matrisini yok edebilir [3,11]. PDA'nın antioksidan ve pro-oksidan özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Bu madde, tekrar tekrar elektron kabul edip verme yeteneğine sahiptir ve serbest radikal temizleme özellikleri sergileyebilmektedir. Ayrıca reaktif oksijen türleri (ROS) üretme yeteneğine de sahiptir, bu da onun antimikrobiyal özelliklerini açıklamaktadır. PDA'nın kimyası, kinon ve hidrokinon yapıları arasında iki elektron transferini içerir. PDA'nın katekolik grupları, oksijen molekülüne elektron vererek hidrojen peroksit üretir, bu da daha sonra hidroksil radikalini oluşturur ve yerinde ve anında antibakteriyel aktiviteye yol açar [14]. PDA'nın biyoyumluğa zarar vermeden, antimikrobiyal direncin gelişimine karşı potansiyelini değerlendiren bir çalışmada; dopaminin, alkali koşullarda kendiliğinden polimerizasyonu sonucu yüzey işlevselliğine sahip PDA NP'ler üretilmiştir. Bu NP'ler, aminoglikozitleri (AG) bağlamak için kullanılan yüzey işlevselliğine sahiptir ve PDA-AG nanokonjugatları elde etmek için kullanılmıştır. Bu nanokonjugatlar, klinik izolatlar kadar dirençli suşlara karşı sitotoksikite göstermeden mükemmel biyolojik aktivite sergilemişlerdir [35]. PDA'nın ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanıldığı başka çalışmada metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un (MRSA'nın) hedefli olarak yakalanması amaçlanmıştır. Dopamin yüzey olarak kullanılmış ve polimerleştirilerek PDA elde edilmiştir, yapıya gümüş nitrat ( $AgNO_3$ ) bağlanarak antimikrobiyal özellikli gümüş-polidopamin nanopartikülleri ( $Ag@PDA$  NPs) elde edilmiştir. Ardından MRSA bakterisi için üretilmiş bir ucu tiol (-SH) grubu taşıyan aptamerler ile yapı fonksiyonlandırılmıştır. Bu yapının içine indosiyanın yeşili (indocyanine green, ICG) boyası gönderilerek 808 nm yakın infrared (NIR) lazer ışığı altında MRSA; fototermler, fotodinamik tedavi ve gümüş nanopartiküllerin antimikrobiyal etkisi ile seçici ve hassas olarak yüksek oranda yok edilmiştir [36]. MRSA bakterilerine karşı hedeflenmiş polidopamin nanopartikülleri geliştirilmesini içeren başka bir çalışmada pegile PDA nanopartiküllerinin vankomisin (Van) molekülleri ile modifiye edilmesi sayesinde MRSA hücre duvarına karşı çoklu hidrojen bağları oluşturularak etkili bir hedefleme sağlanmıştır. PDA-PEG-Van nanopartiküllerinin MRSA'yı hedefleme yeteneği, düşük güçte NIR lazer ışığı altında bakterilerin lokalize ısıya maruz kalmasını sağlayarak öldürülmesini mümkün kılmıştır. Biyotoleransı yüksek, etkili antibakteriyel aktiviteye sahip olan bu nanopartiküller, MRSA ile ilişkili enfeksiyonlara karşı umut verici bir tedavi seçeneği sunmaktadır [37]. PDA'nın antibakteriyel etkinliğini gösteren başka bir çalışmada, kimyasal olarak çapraz bağlı bir dekstran hidrojeline içine PDA eklenmiştir. Geliştirilen hibrit hidrojel yapıları, su içeriği, termler kararlılık, mekanik performans ve ilaç yükleme/salım performansı,



pre-jel çözeltisindeki PDA içeriğini değiştirerek hassas bir şekilde ayarlanabilmiştir. *In vitro* sitotoksitesite testi, dekstran/PDA hidrojelinin uygun biyoyumluluğa sahip olduğunu kanıtlamıştır. İlaç yükleme deneyi, hidrojelin ilave edilen antibiyotikler için uzun süreli sürdürülebilir salım yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Geliştirilen formülasyonun *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı yüksek etkili özelliklere sahip olduğu kanıtlanmıştır. *In vivo* hayvan deneyleri sistemin, yara iyileşmesini hızlandırdığını doğrulamıştır [38]. PDA NP'lerin kaplama materyali olarak da antibakteriyel etkinlikleri mevcuttur. Farklı yüzeylerin (cam, polikarbonat, implantlar vb.) topografik deseninin değiştirilmesi, mikroorganizmaların tutunmasını azaltmaya yardımcı olur ve böylece biyofilm oluşumunu engeller. Bu yaklaşım, tıbbi implantlar ve biyomedikal cihazlar üzerine kaplama için uygundur ve mikroorganizmaların yüzeye bağlanmasına izin veren yüzey geometrisinin zayıflamasını sağlar. Lim ve ark. çalışmalarında, kateter ilişkili enfeksiyonları önlemek için sentetik bir antimikrobiyal peptidin bağlanması için basit ancak etkili bir immobilizasyon stratejisi sunmuşlardır. PDA, bir polidimetilsiloksan (PDMS) yüzeyine ince bir yapışkan film olarak kaplanmış ve polimerin yüzeyine antimikrobiyal peptidin bağlanması kolaylaşmıştır. Geliştirilen sistemin antimikrobiyal ve antibiyofil özellikleri yüksek bulunmuştur [39].

### Oksidatif Stres ve İnflamasyonun Önlenmesinde PDA Nanopartiküller

PDA NP'ler, bol miktarda fenol ve katekol gibi indirgeyici gruplar içerir. Bu gruplar, serbest radikal temizlemede etkili olurlar. Bu sayede, PDA'nın antioksidan özelliklere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu antioksidan etkiler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) vücutta neden olduğu oksidatif stresi azaltmada yardımcı olabilmektedir [40]. Özellikle periodontal hastalıklar gibi inflamatuvar durumlarda, PDA'nın antioksidan özellikleri, ROS'un neden olduğu inflamasyonu baskılamada etkili olabilmektedir. Aynı şekilde, diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisi için de PDA nanopartikülleri etkili olacaktır. [41]. Bu nedenle, PDA'nın hem antimikrobiyal hem de antioksidan özelliklere sahip olması, çeşitli klinik uygulamalarda potansiyel olarak faydalı olabileceğini göstermektedir. Bu özellikleri, biyomedikal alanda çeşitli uygulamalara yol açabilir ve hastalıkların tedavisi ve önlenmesi konusunda yeni yaklaşımlar sunabilir [14]. Örneğin bir çalışmada, oksidatif stres kaynaklı diş eti hastalığında temizleyici olarak biyobozunur PDA NP'ler kullanılarak yüksek etki görülmüştür. Spektroskopik ve *in vitro* deneyler, PDA NP'lerin çoklu ROS'ları süpürmedeki rolü ve ROS tarafından indüklenen inflamasyon tepkisini bastırmadaki etkilerine dair güçlü kanıtlar sunmuştur. Fare periodontit modelinde elde edilen sonuçlar, PDA NP'lerinin ROS'ları etkili bir şekilde ortadan kaldırarak periodontal iltihabı azaltmada güçlü bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir [42]. Oroujeni ve ark. hidrofobik ilaçlar için Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartiküllerinin yüzeyini PDA ile kaplanmış ve ardından 6-tio-β-siklodekstrin (6-tio-β-CD) ile fonksiyonlayarak yeni bir manyetik nano ilaç taşıyıcı sistem geliştirmişlerdir. Etkin madde olarak antiinflamatuvar etkili diklofenak kullanılmıştır. Hazırlanan nanopartiküllere diklofenak, etkin bir şekilde yüklenmiştir. İlaç yüklü β-CD-PDA manyetik nanopartiküller etkin maddenin daha uzun süre salım yapmasını sağlamıştır. Siklodekstrin ve PDA kaplı Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> manyetik nanopartiküllerin optimize edilmiş ilaç salım hızına sahip sistemler geliştirilmesini sağladığı görülmüştür [43].

### Teranostik Alanda PDA

Teranostik, tedavi ve teşhisin birleşimini ifade eder. PDA, yüzeyi fonksiyonel yapma özelliği sayesinde farklı görüntüleme ajanlarını (MRI kontrast metal iyonları, radyonüklidler, fotosensitizörler, florokromlar) bağlamak için kullanılabilir. Bu bağlama işlemi, fiziksel bağlama yöntemleri ( $\pi$ - $\pi$  yığılma veya hidrojen bağı) veya kimyasal bağlama yöntemleri (Michael ilavesi veya Schiff bazı reaksiyonları) kullanılarak gerçekleştirilebilir. Ayrıca, PDA modifikasyonu, tanı ajanları yüklü nanopartiküllere biyoyumluluk özelliği kazandırarak bu sayede yan etkilerin azaltılmasını sağlamaktadır. Bu sistemler tanı ve tedavi yöntemlerinin birleşimine imkan sağlar [11,44]. Konuyla ilgili yapılan bir çalışmada, indosyanin yeşili (ICG) ve PDA ile oluşturulan ICG@PDA nanopartiküllerinin teranostik etkisi incelenmiştir. Bu nanopartiküller, biyoyumlu ICG@PDA@PEG nanopartikülleri haline getirilmiştir. Rahim ağzı tümörü taşıyan fareler üzerinde yapılan *in vivo* deneyler, ICG@PDA@PEG nanopartiküllerinin tümörleri etkili bir şekilde küçülttüğünü göstermiştir. Bu çalışma, kanser tedavisi için güvenli ve etkili bir fototermal tedavi yöntemi geliştirmeye ve de teranostik uygulamalara örnek oluşturmaktadır [45].

## Doku Onarımı

Doku yenilenmesi; hücre oluşumunun düzenlenmesi, hücre çoğalması ve farklılaşmasının sağlanması, bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi gibi hücresel ve dokusal yanıtların düzenlenmesini gerektirir. PDA özel yapısı ve bileşenleri sayesinde, hücre yenilenmesini hızlandırmaktadır. Sert doku özellikle kemik dokusu merkezli onarımları içerir. PDA, bazı implante yapıların yüzeylerine uygulanan bir kaplama olarak, osteoblast aktivitesini büyük ölçüde etkilemektedir. İmplantların biyolojik uyumu ve başarısı, implant yüzeyine kemik hücrelerinin tutunma, çoğalma ve farklılaşma yeteneğine bağlıdır. PDA kaplamaları, implant yüzeyini daha hidrofilyk hale getirir ve çeşitli hücre tiplerinin implanta uyumunu artırır. PDA'nın osteoblast kökenli mezenkimal kök hücrelerinin osteojenik farklılaşmasını artırdığı gösterilmiştir [46]. Ayrıca PDA, hücrelerin ekstrasellüler matriks gibi davranmasını teşvik ederek yeni kemik oluşumunu hızlandırabilir. Bunu implant yüzeyine hidroksiapatit birikmesini uyarak gerçekleştirir. PDA, biyolojik bileşenlerin implant yüzeyine bağlanması için bir ortam olarak kullanılabilir ve güçlü kovalent etkileşimleri sayesinde dayanıklı bir kaplama oluşturur. Wang ve ark. yaptıkları çalışmada, PDA kaplamaların kemik hücreleri ile etkileşimini ve osteoblast aktivitesini artırdığını göstermişlerdir. PDA kaplamanın; kemik iliği kaynaklı mezenkimal stromal hücrelerde biyoadezyon, çoğalma ve osteojenik farklılaşma üzerinde doğrudan bir etki yaptığını göstermişlerdir. *In vivo* çalışma ile, PDA kaplamanın yeni kemik oluşumunu önemli ölçüde hızlandırdığını göstermişlerdir [47]. Yumuşak doku yara iyileşmesinin hızlandırılması, re-epitelizasyonun teşvik edilmesi, anjiyogenezin artırılması, hücre dışı matriksin yeniden düzenlenmesi, bakteriyel enfeksiyonun önlenmesi ve mezenkimal kök hücrelerin göçünün artırılması gibi karmaşık bir süreci içerir [11]. PDA'nın yumuşak doku onarımında kullanıldığı bir çalışmada, PDA kaplı kitosan/kalsiyum pirofosfat hibrit mikroçiçeklerin (PDA@CS-CaP), hemostatik ajan olarak etkisi incelenmiştir. Yüzey özellikleri ve kimyasal yapısı detaylı bir şekilde incelenen bu mikroçiçekler, yüksek hidrofilyklikleri, kimyasal aktivasyonları ve çiçek benzeri gözenekli hiyerarşik yapıları sayesinde kan hücreleri ve trombositlerin agregasyonunu sağlayarak kan pıhtılaşmasını hızlandırıp, kanamayı kontrol etme özelliğine sahip bulunmuştur [48].

## PDA Modifikasyonunun Nanopartikül İlaç Taşıyıcı Sistemde Avantaj ve Dezavantajları

PDA modifikasyonu nanopartikül sistemlere pek çok avantaj kazandırsa da dezavantajları da bilinerek daha etkin kullanım sağlanmalıdır.

PDA modifikasyonunun nanopartikül ilaç taşıyıcı sistemlere kazandırdığı pek çok avantaj bulunmaktadır:

- PDA'nın sentezi basit bir süreçtir ve organik çözücülere ihtiyaç duymaz. Ayrıca işlem basamağı azdır.

- Sentezde bazı kritik parametreler değiştirilerek farklı boyutlarda partiküller elde edilebilir. pH, sıcaklık, dopamin konsantrasyonu, oksitleyiciler ve reaksiyon süresi gibi temel parametreleri değiştirilerek PDA yüzey modifikasyonunu kontrol etmek mümkündür. Bu kontrol, nanopartiküllerin özellikleri açısından, örneğin partikül boyutu veya film kalınlığı gibi çeşitli özellikleri hassas bir şekilde ayarlamayı mümkün kılar. Sy ve ark. yaptıkları çalışmada farklı polimerizasyon süresi ve farklı dopamin konsantrasyonları kullanarak Au@PDA NP'ler sentezlemişlerdir. Bu iki parametrenin oluşan NP'ler üzerinde morfolojik farklılıklar ve farklı hücre içi alım özelliği gösterdiğini kanıtlamışlardır. Çalışma, PDA kaplı nano yapıların morfoloji ve hücresel etki derecesini ayarlama konusunda dopamin konsantrasyonu ve polimerizasyon süresinin önemini vurgulamaktadır [49].

- İlaç yükleme kapasitesi yüksektir. İlaç taşıyıcı sistem olarak kullanıldığında, nanopartiküllerin ilaç yükleme kapasitesini önemli ölçüde artırabilirler. Bu durum, PDA'nın yapısında bulunan zengin katekol/kinon grupları sayesinde gerçekleşir.

- Nanopartikül yüzeyini modifikasyona açık hale getirirler ve çok işlevli nanopartiküller geliştirme imkânı sağlarlar. Ayrıca, PDA'nın yardımıyla pegilasyon gibi ikincil modifikasyonları kolayca gerçekleştirmek mümkündür [31].

- Biyouyumlu ve biyobozunurlardır. PDA modifikasyonu nanopartiküllere artmış hidrofilyte, biyouyumluluk, biyobozunurluk, güçlü fototermal dönüşüm kapasitesi ve reaktif oksijen türlerini temizleme yeteneği kazandırır [10].

• Tüm bu özellikler, nanopartikülleri çok işlevli hale getirir, bu da hedefleme, görüntüleme, kimyasal tedavi, fotodinamik tedavi, fototermal tedavi, yeniden doku oluşturma yeteneği, antiinflamatuar ve antioksidan etkiler gibi bir dizi faydayı beraberinde getirir [50].

PDA modifikasyonunun dezavantajları olarak ise şunlar sıralanabilir:

■ İmmünojenite ve hücrelerle etkileşim durumu ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Dopaminin kendisi bir nörotransmitter olarak işlev gösterdiğinden, PDA'nın insan vücudundaki biyodegradasyon süreci, insan hücreleri ile etkileşimi ve immünojenitesi araştırılmalıdır.

■ Biyodegradasyon süreci tam olarak aydınlatılmamıştır. İlaç salımını optimize etmek, biyodağılım ve uzun vadeli toksisitenin analiz edilmesi, PDA'nın *in vivo*'da metabolizma ve biyodegradasyon mekanizmalarını anlamak ve PDA nanopartiküllerinin serum proteinleri ile etkileşiminin belirlenmesi gerekmektedir [51].

■ Polimerizasyon mekanizması tam olarak açığa çıkarılamamıştır. Ayrıca, etkinliği artırmak için PDA'nın polimerizasyon mekanizmasının ve kesin yapısının anlaşılmasına yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [52].

### PDA'nın Toksikite Profili

Dopamin, biyolojik olarak aktif bir nörotransmitterdir ve dopamin moleküllerinin hücreler ve dokularla teması olumsuz etkiler yaratabilir. Özellikle, kan veya dokuda kontrolsüz dopamin salımı çeşitli beklenmeyen toksik sonuçlara neden olabilir. Fakat yapılan çalışmalar bu toksisitenin düşük düzeyde olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada PDA yapısına PEG konjuge edildiğinde *in vivo* toksisite göstermediği görülmüştür [53]. PDA işlevselleştirilmesi, yüzeylerde biyoyumlu nanokatmanların oluşumu nedeniyle enjekte edilen veya implante edilen materyallerin *in vivo* toksisitesini azaltmak için yararlı sistemler olarak görülmektedir. PDA'nın implante sistemlerde biyoyumluluğu artırdığı ve metal toksisitesini engellediği görülmüştür. PDA; nano yapılardan çıkan toksik iyonları yakalayarak, kan toksisitesini azaltmıştır [54]. Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada AuNP'ler PDA ile kaplanarak Au-PDA NP'ler oluşturulmuştur. *In vitro* deneyler, Au-PDA NP'lerin düşük sitotoksositeye sahip olduğunu ve kanser hücrelerine rahatça geçiş yaptığını göstermiştir. Transmisyon Elektron Mikroskopi (TEM) analizi, Au-PDA NP'lerin hücreler içinde 24 saat boyunca sağlam kaldığını doğrulamıştır. Ayrıca bu nanopartiküllerin karaciğer ve dalakta farklı hücreler tarafından alındığı ve en az altı hafta stabil kaldığı tespit edilmiştir. AuNP'lerin uzun süreli kullanımda farelerin ana organlarına toksik etkisi olmadığı bulunmuştur [55]. PDA'nın toksisite profilinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, PDA NP'lerin kanser hücreleri üzerinde daha yüksek sitotoksosite gösterirken, sağlıklı hücreler üzerinde daha az toksik etki gösterdiği görülmüştür. PDA, demir iyonlarına ( $Fe^{+3}$ ) yüksek bağlanma afinitesine sahiptir, PDA NP'lerin yüksek ROS üretimi ile ilişkilendirildiği bu mekanizmanın, demir içeriği ile ilişkili olarak hücrel toksisiteye katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Kanser hücrelerinde bol bulunan  $Cu^{+2}$  ve  $Fe^{+3}$  iyonlarına yüksek afinite gösteren PDA, bu hücrelerde toksisite göstermiştir. PDA NP'lerinin *in vivo* toksisite profili, organ ve doku hasarı göstermeden kabul edilebilir sınırlar içinde kalmıştır. Bununla birlikte, uzun süreli kullanım ve yüksek dozlar hakkında daha fazla araştırma gerektiği önerilmiştir [56]. Bazı çalışmalarda, PDA'nın çözeltilerde semikinon radikalleri ve bazı serbest radikaller üretebildiği görülse de bu durum, ihmal edilebilir toksisite olarak görülmüştür [57].

Literatür örnekleri genel olarak, PDA polimerlerinin en azından küçük deney hayvanları ölçeğinde, canlı dokular için toksik olmadığını göstermektedir. Ancak, daha büyük ölçekte yapılacak *in vivo* toksisite değerlendirmelerinin devam etmesi kritik öneme sahiptir.

### Patent Çalışmaları

Polidopamin NP'ler ile ilgili patent araştırmalarına bakıldığında çok çeşitli konuları içerdiği görülmektedir. Bu bölümde birkaç tanesi örnek mahiyetinde verilecektir. İleriki çalışmalarda bu alana duyulan ilgi sebebiyle daha çok patent çalışması yapılması beklenmektedir.

**Katekolamin-PDA kullanımı ile yüzey malzemesi üzerinde azot monoksit içeren film hazırlama yöntemi:** Bu çalışma, PDA kullanarak vücuda yerleştirilerek kontrollü azot monoksit salımına uygun bir sistem geliştirilmiştir. Bu sistemin; stent, kateter, subkutan implant, kimyasal sensör, kalp pili,

vasküler greft, yara pansumanı, penil implant, implant edilebilir kalp defibrilatörü ve sinir uyarıcısı gibi vücuda implante edilebilir alanlarda kullanılabileceği belirtilmiştir [58].

**Lenf nodu takibi için polidopamin nanopartikül çözeltisinin hazırlanması ve uygulanması:** Çalışmanın amacı, yüksek biyolojik güvenliğe sahip olan ve lenf düğümünü doğru bir şekilde belirleyebilen PDA nanopartiküler sistem geliştirmektir. Yakın kızılötesi ışık ile lenf düğümü kesin görüntülemesi yapılabilmekte ve keşfedilmemiş diğer küçük lenf düğümleri izlenebilmektedir, böylece tümör dokusu etrafındaki lenf düğümleri tamamen temizlenebilmektedir. Çalışmada PDA NP'ler, Tris HCl ortamında dopamin hidroklorür ilavesiyle hazırlanmıştır. Dopamin hidroklorür, farklı Tris-HCl tampon çözelti konsantrasyonları ve pH değerleri ile karıştırılarak farklı konsantrasyonlarda PDA NP'ler hazırlanmıştır. Hazırlanan PDA NP'ler taramalı elektron mikroskopu kullanılarak karakterize edilmiştir. Örnekler 150-300 nm boyutlarında bulunmuştur. Çalışma sonuçları, PDA NP'lerin hücreler için iyi bir biyoyumluluğa sahip olduğunu ve lenf nodlarını izleme gereksinimlerini karşılayabileceğini göstermiştir [59].

**İlaç yüklü hyaluronik asit ve polidopamin ile modifiye edilmiş mezoporöz polidopamin nanopartikül hazırlama yöntemi:** Çalışma; ilaç yüklü, hyaluronik asit ve polidopamin ile modifiye edilmiş mezoporöz polidopamin nanopartikül hazırlama yöntemini içerir. Öncelikle mezoporöz yapı sentezlenmiş, ardından dosetaksel yüklemesi yapılmış, polidopamin tabakasının oluşturulması ve hyaluronik asit moleküllerinin modifikasyonu yoluyla hem pasif hedeflemeye hem de aktif hedeflemeye sahip olan nanopartiküller geliştirilmiştir. Bu nanopartiküller, tümör tedavisinde kullanım için; kolay hazırlanan, güvenli, etkili ve geniş uygulama potansiyeline sahip bir sistem olarak belirtilmiştir [60].

**Tümör antijeni yüklü polidopamin nanopartikülü hazırlama yöntemi ve uygulaması:** Çalışma, tümör antijenlerini yüklemek için kullanılan bir PDA nanopartikülü ve hazırlama yöntemi ile ilgilidir. Tümör antijeni yüklü PDA nanopartikülü, tümör antijenlerinin Michael ilavesi ve Schiff bazı reaksiyonları aracılığıyla PDA nanopartiküllerinin yüzeylerine kovalent olarak bağlanmasıyla hazırlanır. Tümör antijeni, belirli tümör antijen peptit parçası, tümör hücresi lizati, belirli tümör antijeni DNA parçası ve yardımcı CpG'den (cytosine-phosphate-guanine) bir veya daha fazlasını içerebilir. Hazırlanan tümör antijeni yüklenmiş PDA NP'lerin iyi biyoyumluluğa sahip olduğu, vücut içi anti-tümör bağışıklığı etkili bir şekilde aktive edebildiği, tümör hücrelerinin büyümesini önemli ölçüde inhibe edebildiği, tümör mikroçevresini iyileştirebildiği görülmüştür. Ayrıca insan vücudunun anti-tümör aktivitesini daha da artırabileceği, tümörün immünoterapisi için kullanılabileceği belirtilmiştir [61].

CpG, sitozin (C) ve guanin (G) nükleotitlerinin belirli bir sıralama düzeni ile birleştiği bir DNA dizisini ifade eder. Bu özel sıralama düzeni, birbirini takip eden bir sitozin ve bir guaninin yan yana gelmesi şeklinde gerçekleşir. CpG dinükleotidi olarak adlandırılan bu özel sıralama, genellikle DNA moleküllerinde bulunur. CpG dinükleotitleri, immünolojik yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Özellikle bağışıklık sisteminin işlevini düzenleyen moleküler mekanizmalarda CpG dinükleotitleri, birçok hücrel yanıtı uyarabilir. Bu nedenle CpG, immünoterapi ve aşı geliştirme gibi tıbbi uygulamalarda önemli bir rol oynar. CpG, bağışıklık sisteminin tümöre karşı tepki vermesini artırmak için kullanılabilir [62].

**pH ve yakın kızılötesi ışık uyaranlı ilaç salımına sahip kompozit lif hazırlama yöntemi ve uygulaması:** Çalışma, pH ve yakın kızılötesi ışık uyaranlı ilaç salımı için bir kompozit lif hazırlama yöntemi ve uygulaması ile ilgilidir. İlaç yüklü PDA NP'lerin çapı 50-80 nm'dir. Hazırlama yöntemi, PCL (Polikaprolakton) ve jelatin karışımından oluşan elektroçekilmiş liflerin sentezlenmesi ve hazırlanması, PDA NP'lerin hazırlanması, kemoterapi ilacı adriamisin ve PDA NP'lerin bir araya getirilmesi ve birleştirilmiş nanopartiküllerin PCL jelatin elektroçekilmiş lifler üzerine yüklenmesi adımlarını içerir. Buluşun kompozit lifi basit bir sentez yöntemine sahiptir ve büyük ölçekte hazırlanması kolaydır. Kemoterapi ilacı yüklenme miktarı yüksektir, pH ve yakın kızılötesi ışık ile uyarılma sonucu ilaç salımı gerçekleşir ve foto-termal tedavi ve kemoterapinin sinerjik etkisiyle daha iyi bir tümör tedavisi sağlayacağı belirtilmiştir [63].

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu derlemede, PDA sentezi, özellikleri ve çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisindeki potansiyel uygulamaları özetlenmiştir. PDA temelli nano sistemler, güçlü biyoadezyon, yüksek biyoyumluluk,

fototermal etki, düşük toksisite ve ilaç yükleme kapasitesi gibi avantajlar sağlamaktadır. Hedefleme, görüntüleme, kimyasal tedavi, fotodinamik-fototermal tedavi, doku rejenerasyonu ve anti-inflamatuvar etki gibi; çeşitli uygulamalardaki ilerlemelerine rağmen, klinik kullanıma geçmeden önce çözülmesi gereken birkaç sorun bulunmaktadır. Bu sorunlar; PDA nanopartiküllerin boyut kontrolü, kaplama kalınlığının etkisi, sistem stabilitesi, ilaç salım optimizasyonu, biyodağılım ve uzun vadeli toksisite analizi, PDA'nın metabolizma ve biyodegradasyon mekanizmalarının anlaşılması, serum proteinleri ile etkileşim ve etkileri olarak sıralanabilir.

Gelecekteki çalışmalarla, istenilen boyutlarda ve istenilen etkiye sahip PDA nanopartiküllerin nasıl üretileceğine dair daha çok çalışma yapılması beklenmektedir. PDA nanosistemlerin kaplama kalınlığını kontrol etmek ve bu kalınlığın terapötik etki üzerindeki etkisini incelemek, daha kararlı, agregasyona daha az eğilimli PDA nanopartiküller sistemlerin geliştirilmesini sağlayarak bu alandaki ilerlemelere katkı sunacaktır.

## YAZAR KATKILARI

Kavram: E.T.A., S.İ.T.; Tasarım: E.T.A., S.İ.T.; Denetim: S.İ.T.; Kaynaklar: E.T.A., S.İ.T.; Malzemeler: E.T.A., S.İ.T.; Veri Toplama ve/veya İşleme: E.T.A., S.İ.T.; Analiz ve/veya Yorumlama: E.T.A., S.İ.T.; Literatür Taraması: E.T.A., S.İ.T.; Makalenin Yazılması: E.T.A., S.İ.T.; Kritik İnceleme: E.T.A., S.İ.T.; Diğer: E.T.A., S.İ.T.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Phan, H.T., Haes, A.J. (2019). What does nanoparticle stability mean. *The Journal of Physical Chemistry C*, 123(27), 16495-16507. [\[CrossRef\]](#)
2. Rosli, N.A., Teow, Y.H., Mahmoudi, E. (2021). Current approaches for the exploration of antimicrobial activities of nanoparticles. *Science and Technology of Advanced Materials*, 22(1), 885-907. [\[CrossRef\]](#)
3. Lee, H., Dellatore, S.M., Miller, W.M., Messersmith, P.B. (2007). Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings. *Science*, 318(5849), 426-430. [\[CrossRef\]](#)
4. Li, H., Yin, D., Li, W., Tang, Q., Zou, L., Peng, Q. (2021). Polydopamine-based nanomaterials and their potentials in advanced drug delivery and therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 199, 111502. [\[CrossRef\]](#)
5. Jin, A., Wang, Y., Lin, K., Jiang, L. (2020). Nanoparticles modified by polydopamine: Working as “drug” carriers. *Bioactive Materials*, 5(3), 522-541. [\[CrossRef\]](#)
6. Hong, S., Na, Y.S., Choi, S., Song, I.T., Kim, W.Y., Lee, H. (2012). Non-covalent self-assembly and covalent polymerization co-contribute to polydopamine formation. *Advanced Functional Materials*, 22(22), 4711-4717. [\[CrossRef\]](#)
7. Yu, F., Chen, S., Chen, Y., Li, H., Yang, L., Chen, Y., Yin, Y. (2010). Experimental and theoretical analysis of polymerization reaction process on the polydopamine membranes and its corrosion protection properties for 304 Stainless Steel. *Journal of Molecular Structure*, 982(1-3), 152-161. [\[CrossRef\]](#)
8. Chinchulkar, S.A., Patra, P., Dehariya, D., Yu, A., Rengan, A.K. (2022). Polydopamine nanocomposites and their biomedical applications: A review. *Polymers for Advanced Technologies*, 33(12), 3935-3956. [\[CrossRef\]](#)
9. Batul, R., Tamanna, T., Khaliq, A., Yu, A. (2017). Recent progress in the biomedical applications of polydopamine nanostructures. *Biomaterials Science*, 5(7), 1204-1229. [\[CrossRef\]](#)
10. Liebscher, J., Mrówczyński, R., Scheidt, H.A., Filip, C., Hädade, N.D., Turcu, R., Bende, A., Beck, S. (2013). Structure of polydopamine: A never-ending story?. *Langmuir*, 29(33), 10539-10548. [\[CrossRef\]](#)
11. Dreyer, D.R., Miller, D.J., Freeman, B.D., Paul, D.R., Bielawski, C.W. (2012). Elucidating the structure of poly (dopamine). *Langmuir*, 28(15), 6428-6435. [\[CrossRef\]](#)
12. Ding, Y.H., Floren, M., Tan, W. (2016). Mussel-inspired polydopamine for bio-surface functionalization. *Biosurface and Biotribology*, 2(4), 121-136. [\[CrossRef\]](#)
13. Delparastan, P., Malollari, K.G., Lee, H., Messersmith, P.B. (2019). Direct evidence for the polymeric nature of polydopamine. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(4), 1077-1082. [\[CrossRef\]](#)

14. Singh, I., Dhawan, G., Gupta, S., Kumar, P. (2021). Recent advances in a polydopamine-mediated antimicrobial adhesion system. *Frontiers in Microbiology*, 11, 607099. [\[CrossRef\]](#)
15. Liu, Y., Ai, K., Lu, L. (2014). Polydopamine and its derivative materials: Synthesis and promising applications in energy, environmental, and biomedical fields. *Chemical Reviews*, 114(9), 5057-5115. [\[CrossRef\]](#)
16. Zhao, X., Zhao, J., Lin, Z.Y.W., Pan, G., Zhu, Y., Cheng, Y., Cui, W. (2015). Self-coated interfacial layer at organic/inorganic phase for temporally controlling dual-drug delivery from electrospun fibers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 130(1), 1-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Lu, J., Cai, L., Dai, Y., Liu, Y., Zuo, F., Ni, C., Shi, M., Li, J. (2021). Polydopamine-based nanoparticles for photothermal therapy/chemotherapy and their synergistic therapy with autophagy inhibitor to promote antitumor treatment. *The Chemical Record*, 21(4), 781-796. [\[CrossRef\]](#)
18. Mrówczyński, R., Jurga-Stopa, J., Markiewicz, R., Coy, E.L., Jurga, S., Woźniak, A. (2016). Assessment of polydopamine coated magnetic nanoparticles in doxorubicin delivery. *Royal Society of Chemistry Advances*, 6(7), 5936-5943. [\[CrossRef\]](#)
19. Xue, P., Sun, L., Li, Q., Zhang, L., Guo, J., Xu, Z., Kang, Y. (2017). PEGylated polydopamine-coated magnetic nanoparticles for combined targeted chemotherapy and photothermal ablation of tumour cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 160, 11-21. [\[CrossRef\]](#)
20. Black, K.C., Yi, J., Rivera, J.G., Zelasko-Leon, D.C., Messersmith, P.B. (2012). Polydopamine-enabled surface functionalization of gold nanorods for cancer cell-targeted imaging and photothermal therapy. *Nanomedicine*, 8(1), 17-28. [\[CrossRef\]](#)
21. Chaturvedi, M., Patel, M., Bisht, N., Shruti-Das Mukherjee, M., Tiwari, A., Mondal, D.P., Srivastava, A.K., Dwivedi, N., Dhand, C. (2023). Reduced graphene oxide-polydopamine-gold nanoparticles: A ternary nanocomposite-based electrochemical genosensor for rapid and early *Mycobacterium tuberculosis* detection. *Biosensors*, 13(3), 342. [\[CrossRef\]](#)
22. Li, W., Cao, Z., Yu, L., Huang, Q., Zhu, D., Lu, C., Lu, A., Liu, Y. (2021). Hierarchical drug release designed Au@ PDA-PEG-MTX NPs for targeted delivery to breast cancer with combined photothermal-chemotherapy. *Journal of Nanobiotechnology*, 19(1), 1-15. [\[CrossRef\]](#)
23. Chiozzi, V., Rossi, F. (2020). Inorganic-organic core/shell nanoparticles: Progress and applications. *Nanoscale Advances*, 2(11), 5090-5105. [\[CrossRef\]](#)
24. Duo, Y., Li, Y., Chen, C., Liu, B., Wang, X., Zeng, X., Chen, H. (2017). DOX-loaded pH-sensitive mesoporous silica nanoparticles coated with PDA and PEG induce pro-death autophagy in breast cancer. *Royal Society of Chemistry Advances*, 7(63), 39641-39650. [\[CrossRef\]](#)
25. Kim, S.M., Patel, M., Patel, R. (2021). PLGA core-shell nano/microparticle delivery system for biomedical application. *Polymers*, 13(20), 3471. [\[CrossRef\]](#)
26. Zhou, J., Wang, P., Wang, C., Goh, Y.T., Fang, Z., Messersmith, P.B., Duan, H. (2015). Versatile core-shell nanoparticle@ metal-organic framework nanohybrids: Exploiting mussel-inspired polydopamine for tailored structural integration. *American Chemistry Society Nano*, 9(7), 6951-6960. [\[CrossRef\]](#)
27. Tran, H.Q., Batul, R., Bhave, M., Yu, A. (2019). Current advances in the utilization of polydopamine nanostructures in biomedical therapy. *Biotechnology Journal*, 14(12), 1900080. [\[CrossRef\]](#)
28. Black, K.C., Sileika, T.S., Yi, J., Zhang, R., Rivera, J.G., Messersmith, P.B. (2014). Bacterial killing by light-triggered release of silver from biomimetic metal nanorods. *Small*, 10(1), 169-178. [\[CrossRef\]](#)
29. Chen, C., Tang, W., Jiang, D., Yang, G., Wang, X., Zhou, L., Zhang, W., Wang, P. (2019). Hyaluronic acid conjugated polydopamine functionalized mesoporous silica nanoparticles for synergistic targeted chemo-photothermal therapy. *Nanoscale*, 11(22), 11012-11024. [\[CrossRef\]](#)
30. Hou, J., Guo, C., Shi, Y., Liu, E., Dong, W., Yu, B., Liu, S., Gong, J. (2017). A novel high drug loading mussel-inspired polydopamine hybrid nanoparticle as a pH-sensitive vehicle for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(1), 73-83. [\[CrossRef\]](#)
31. Mandriota, G., Di Corato, R., Benedetti, M., De Castro, F., Fanizzi, F.P., Rinaldi, R. (2018). Design and application of cisplatin-loaded magnetic nanoparticle clusters for smart chemotherapy. *American Chemical Society Applied Materials & Interfaces*, 11(2), 1864-1875. [\[CrossRef\]](#)
32. Heris, N.N., Baghani, L., Khonsari, F., Varshochian, R., Dinarvand, R., Atyabi, F. (2023). Delivery of EGFR-siRNA to prostatic cancerous cells based on polydopamine coated gold nanoparticles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 87, 104869. [\[CrossRef\]](#)
33. Mu, X., Zhang, F., Kong, C., Zhang, H., Zhang, W., Ge, R., Liu, Y., Jiang, J. (2017). EGFR-targeted delivery of DOX-loaded Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ polydopamine multifunctional nanocomposites for MRI and antitumor chemo-photothermal therapy. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 2899-2911. [\[CrossRef\]](#)
34. Sezgin, S.N. (2022). Yüksek Lisans Tezi. Polidopamin Bazlı Teranöstik Taşıyıcıların Geliştirilmesi. Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Mühendislik Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye.



35. Singh, I., Priyam, A., Jha, D., Dhawan, G., Gautam, H.K., Kumar, P. (2020). Polydopamine-aminoglycoside nanoconjugates: Synthesis, characterization, antimicrobial evaluation and cytocompatibility. *Materials Science and Engineering: C*, 107, 110284. [\[CrossRef\]](#)
36. Taşdemir, D. (2020). Yüksek Lisans Tezi. Hedefli fototermal ve fotodinamik terapi: DNA aptamer fonksiyonlaştırılmış indosiyanın yeşili katkılı polidopaminin sentezlenmesi ve metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'un yok edilmesi için kullanımı. Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye.
37. Hu, D., Zou, L., Li, B., Hu, M., Ye, W., Ji, J. (2019). Photothermal killing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by bacteria-targeted polydopamine nanoparticles with nano-localized hyperpyrexia. *American Chemical Society Biomaterials Science & Engineering*, 5(10), 5169-5179. [\[CrossRef\]](#)
38. Zhang, M., Huang, Y., Pan, W., Tong, X., Zeng, Q., Su, T., Qi, X., Shen, J. (2021). Polydopamine-incorporated dextran hydrogel drug carrier with tailorable structure for wound healing. *Carbohydrate Polymers*, 253, 117213. [\[CrossRef\]](#)
39. Lim, K., Chua, R.R.Y., Ho, B., Tambyah, P.A., Hadinoto, K., Leong, S.S.J. (2015). Development of a catheter functionalized by a polydopamine peptide coating with antimicrobial and antibiofilm properties. *Acta Biomaterialia*, 15, 127-138. [\[CrossRef\]](#)
40. Wang, L., Wang, Z., Pan, Y., Chen, S., Fan, X., Li, X., Chen, G., Ma, Y., Cai, Y., Zhang, J., Yang, H., Xiao, W., Yu, M. (2022). Polycatechol-derived mesoporous polydopamine nanoparticles for combined ROS scavenging and gene interference therapy in inflammatory bowel disease. *American Chemical Society Applied Materials & Interfaces*, 14(17), 19975-19987. [\[CrossRef\]](#)
41. Hu, J., Yang, L., Yang, P., Jiang, S., Liu, X., Li, Y. (2020). Polydopamine free radical scavengers. *Biomaterials Science*, 8(18), 4940-4950. [\[CrossRef\]](#)
42. Bao, X., Zhao, J., Sun, J., Hu, M., Yang, X. (2018). Polydopamine nanoparticles as efficient scavengers for reactive oxygen species in periodontal disease. *American Chemical Society Nano*, 12(9), 8882-8892. [\[CrossRef\]](#)
43. Oroujeni, M., Kaboudin, B., Xia, W., Jönsson, P., Ossipov, D.A. (2018). Conjugation of cyclodextrin to magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles via polydopamine coating for drug delivery. *Progress in Organic Coatings*, 114, 154-161. [\[CrossRef\]](#)
44. Acter, S., Moreau, M., Ivkov, R., Viswanathan, A., Ngwa, W. (2023). Polydopamine nanomaterials for overcoming current challenges in cancer treatment. *Nanomaterials*, 13(10), 1656. [\[CrossRef\]](#)
45. Du, Z., Ma, R., Chen, S., Fan, H., Heng, Y., Yan, T., Alimu, G., Zhu, L., Zhan, X., Alifu, N., Ma, C. (2022). A highly efficient polydopamine encapsulated clinical ICG theranostic nanoplatfrom for enhanced photothermal therapy of cervical cancer. *Nanoscale Advances*, 4(18), 4016-4024. [\[CrossRef\]](#)
46. Wang, L., Liu, S., Ren, C., Xiang, S., Li, D., Hao, X., Ni, S., Chen, Y., Zhang, K., Sun, H. (2021). Construction of hollow polydopamine nanoparticle based drug sustainable release system and its application in bone regeneration. *International Journal of Oral Science*, 13(1), 27. [\[CrossRef\]](#)
47. Wang, H., Lin, C., Zhang, X., Lin, K., Wang, X., Shen, S.G. (2019). Mussel-inspired polydopamine coating: A general strategy to enhance osteogenic differentiation and osseointegration for diverse implants. *American Chemical Society Applied Materials and Interfaces*, 11(7), 7615-7625. [\[CrossRef\]](#)
48. Liu, S., Zheng, Z., Wang, S., Chen, S., Ma, J., Liu, G., Wang, B., Li, J. (2019). Polydopamine-coated chitosan/calcium pyrophosphate hybrid microflowers as an effective hemostatic agent. *Carbohydrate Polymers*, 224, 115175. [\[CrossRef\]](#)
49. Sy, K.H.S., Ho, L.W.C., Lau, W.C.Y., Ko, H., Choi, C.H.J. (2018). Morphological diversity, protein adsorption, and cellular uptake of polydopamine-coated gold nanoparticles. *Langmuir*, 34(46), 14033-14045. [\[CrossRef\]](#)
50. Lu, J., Cai, L., Dai, Y., Liu, Y., Zuo, F., Ni, C., Shi, M., Li, J. (2021). Polydopamine-based nanoparticles for photothermal therapy/chemotherapy and their synergistic therapy with autophagy inhibitor to promote antitumor treatment. *The Chemical Record*, 21(4), 781-796. [\[CrossRef\]](#)
51. Ho, C.C., Ding, S.J. (2014). Structure, properties and applications of mussel-inspired polydopamine. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 10(10), 3063-3084. [\[CrossRef\]](#)
52. Xiong, Y., Xu, Z., Li, Z. (2019). Polydopamine-based nanocarriers for photosensitizer delivery. *Frontiers in Chemistry*, 7, 471. [\[CrossRef\]](#)
53. Brubaker, C.E., Kissler, H., Wang, L.J., Kaufman, D.B., Messersmith, P.B. (2010). Biological performance of mussel-inspired adhesive in extrahepatic islet transplantation. *Biomaterials*, 31(3), 420-427. [\[CrossRef\]](#)
54. Hong, S., Kim, K.Y., Wook, H.J., Park, S.Y., Lee, K.D., Lee, D.Y., Lee, H. (2011). Attenuation of the *in vivo* toxicity of biomaterials by polydopamine surface modification. *Nanomedicine*, 6(5), 793-801. [\[CrossRef\]](#)

55. Liu, X., Cao, J., Li, H., Li, J., Jin, Q., Ren, K., Ji, J. (2013). Mussel-inspired polydopamine: A biocompatible and ultrastable coating for nanoparticles *in vivo*. *ACS Nano*, 7(10), 9384-9395. [\[CrossRef\]](#)
56. Nieto, C., Vega, M.A., Enrique, J., Marcelo, G., Martin del Valle, E.M. (2019). Size matters in the cytotoxicity of polydopamine nanoparticles in different types of tumors. *Cancers*, 11(11), 1679. [\[CrossRef\]](#)
57. He, X., Obeng, E., Sun, X., Kwon, N., Shen, J., Yoon, J. (2022). Polydopamine, harness of the antibacterial potentials-A review. *Materials Today Bio*, 15, 100329. [\[CrossRef\]](#)
58. Kim, W.J., Kim, J., Lee, H., Hong, S. (2017). Method of preparing coating film containing nitrogen monoxide on surface of material using catecholamine. US9623156B2.
59. Jianhui, L., Shuhan, W., Long, X., Yue, W. (2023). Polydopamine nanoparticle solution for lymph node tracing and preparation method and application thereof. CN115554422A.
60. Liangke, Z., Huan, C. (2022). Drug-loaded hyaluronic acid polydopamine-coated mesoporous polydopamine nanoparticle and preparation method thereof. CN111110652B.
61. Hailing, Z., Xigang, L., Xiaoli, W., Ning, W., Ying, Y. (2023). Tumor antigen-loaded polydopamine nanoparticle and preparation method and application thereof. CN111346236B.
62. Chen, W., Jiang, M., Yu, W., Xu, Z., Liu, X., Jia, Q., Guan, X., Zhang, W. (2021). CpG-based nanovaccines for cancer immunotherapy. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 5281-5299. [\[CrossRef\]](#)
63. Xiujun, C., Dong, C., Xiang, L., Junjie, X. (2021). Composite Fiber with pH and near-infrared light response drug release and preparation method and application thereof. CN111375060B.