



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
NANOTEKNOLOJİ VE BİYOTEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**METAL ORGANİK KAFES YAPILARI KULLANILARAK ANTİKANSEROJEN
İLAÇLARIN *IN-VITRO* ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

Burcu KARACA

DANIŞMAN

Doç. Dr. Fırat Barış BARLAS

II. DANIŞMAN

Prof. Dr. Şahika Sena BAYAZİT

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji

Temmuz, 2024

TEZ KABUL VE ONAYI

Burcu KARACA tarafından, **Doç. Dr. Fırat Barış BARLAS** danışmanlığında hazırlanan "**METAL ORGANİK KAFES YAPILARI KULLANILARAK ANTİKANSEROJEN İLAÇLARIN *IN-VITRO* ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**" başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **31/07/2024** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

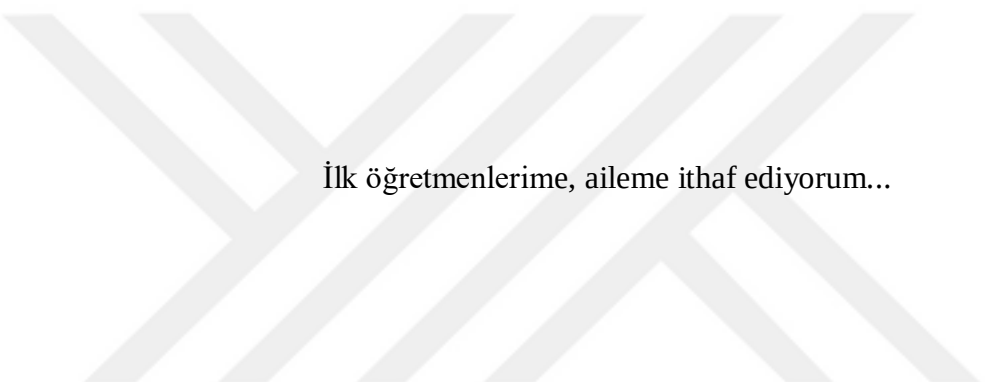
Tez Jürisi

	İmza	Sonuç
DANIŞMAN	Doç. Dr. Fırat Barış BARLAS	☒
	İstanbul Üniversitesi -Cerrahpaşa Üniversitesi	Kabul
	Biyoteknoloji Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Doç. Dr. Sadullah ÖZTÜRK	☒
	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Üniversitesi	Kabul
	Nanoteknoloji Anabilim Dalı	☐ Ret
ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi Yasemin KAPTAN	☒
	İstanbul Beykent Üniversitesi	Kabul
	Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı	☐ Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Burcu KARACA



İlk öğretmenlerime, aileme ithaf ediyorum...

BÜTÇE DESTEKLERİ

METAL ORGANİK KAFES YAPILARI KULLANILARAK ANTİKANSEROJEN İLAÇLARIN *IN-VITRO* ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

Bu tez çalışması için herhangi bir kurumdan bütçe desteği alınmamıştır.



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında bana destek olan ve katkıda bulunan herkese teşekkür etmek istiyorum.

Öncelikle, tez danışmanım Doç. Dr. Fırat Barış Barlas'a, bu çalışmanın her aşamasında bana rehberlik ettiği, bilgi ve deneyimlerini paylaştığı için sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, ikinci danışmanım Prof. Dr. Şahika Sena Bayazit'e değerli katkıları ve yol gösterici tavsiyeleri için teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana her türlü desteği veren ve teşvik eden aileme, özellikle de annem Yasemin Karaca, babam Murat Karaca'ya teşekkür ederim. Onların sabrı, sevgisi ve inancı bu çalışmanın tamamlanmasında büyük rol oynamıştır. Kardeşlerim, her zaman yanımda olup bana güç verdiler ve çalışmalarım boyunca gösterdikleri anlayışla beni motive ettiler. Bu süreçte bana sürekli destek olan erkek arkadaşım, anlayışı ve sabrı için minnettarım. Onun varlığı ve teşviki, bu çalışmayı tamamlama sürecinde bana güç verdi.

Laboratuvar çalışmaları ve analizlerde bana destek olan tüm çalışma arkadaşlarıma, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Nanoteknoloji-Biyoteknoloji Enstitüsü'ndeki değerli hocalarıma ve personele teşekkür ederim. Özellikle, deneysel çalışmam sırasında İstanbul Beykent Üniversitesi öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ferda Civan Çavuşoğlu ve Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Kaptan'a içten teşekkürlerimi sunarım. Kendileri, deneysel süreç boyunca sağladıkları bilimsel rehberlik, teknik destek ve moral motivasyon ile bu tez çalışmasının başarılı bir şekilde tamamlanmasında önemli bir rol oynamışlardır. Deneysel çalışmaların her aşamasında bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşarak bana yol göstermiş ve çalışmalarımın verimli ve doğru bir şekilde ilerlemesine büyük katkıda bulunmuşlardır.

Son olarak, hayatım boyunca bana ilham veren, destek olan ve cesaretlendiren tüm arkadaşlarıma ve sevdiklerime teşekkür ederim. Bu tez, bu değerli insanların katkıları ve destekleri olmadan tamamlanamazdı. Herkese en içten teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz 2024

Burcu KARACA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL VE ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
BÜTÇE DESTEKLERİ	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
TABLO LİSTESİ.....	xii
DENKLEM LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xvi
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Metal Organik Kafes Yapıları (MOF) Tarihçe.....	1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE	5
2.1. MOF Sentezleme Yöntemleri ve Uygulama Alanları.....	5
2.1.1. Mikrodalga Sentez Teknikleri	6
2.1.2. Solvotermal Geleneksel Sentez	7
2.1.3. Elektrokimyasal Sentez.....	7
2.1.4. Ultrasonik Sentez.....	7
2.1.5. Mekanokimyasal Sentez	8
2.2. Biyomedikal Sistemlerde MOF Kullanımı	10
2.2.1. MOF-Bazlı Biyosensör Sistemleri.....	10
2.2.2. MOF-Bazlı Biyogörüntüleme.....	12
2.2 Akciğer Kanseri.....	14
2.2.1. Sınıflandırma ve Histoloji	16
2.2.2 Evreleme	16
2.2.3. Moleküler Patogenez	16
2.2.4. Tedavi Gelişmeleri.....	16
2.2.5. Biyomarkerlar ve Kişiselleştirilmiş Tıp.....	17
2.2.6. Tümör Mikroçevresi	17
2.2.7. Irksal ve Etnik Çeşitlilik	17
2.3. Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri (KHOK) Tedavisi	18
2.3.1. Erken Evre (Evre I ve II) KHOK Tedavisi	18
2.3.2. Evre III KHOK Tedavisi	18
2.3.3. İleri Evre KHOK Tedavisi	18

2.4.	Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK).....	20
2.4.1.	KHAK için Hedefe Yönelik Tedaviler	20
2.4.2.	Tedavi Yöntemleri	22
2.4.3.	Nanoteknolojinin Rolü	23
2.4.4.	Klinik Olarak Onaylanmış Nanoformülasyonlar	23
2.5.	Klinik Denemelerde Nanoilaçlar	23
2.5.1.	Sisplatin Bazlı Nanoformülasyonlar	23
2.5.2.	Kamptotesin ve Türevleri Bazında Nanoformülasyonlar	23
2.5.3.	Gen Terapisi için Nanoformülasyon.....	24
2.6.	Kanser Tedavisinde MOF Nanomalzemelerinin Kullanımı	25
2.6.1.	MOF Nanomalzemeleri ile Aktif Hedefli Kanser Tedavisi	25
2.6.2.	MOF Nanomalzemeler ile Pasif Hedefli Kanser Tedavisi.....	26
2.6.3.	MOF Nanomalzemeler ile Fizikokimyasal Hedefli Kanser Tedavisi.....	27
2.6.4.	Radyoterapinin Akciğer Kanseri Tedavisinde Kullanımı ve MOF Kristallerinin Potansiyel Rolü	32
3.	YÖNTEM.....	35
3.1.	Kullanılan Cihazlar ve Ekipmanlar.....	35
3.2.	Kullanılan Kimyasal Madde ve Malzemeler.....	35
3.3.	Antikanser İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Metal Organik Kafes Üretimi	37
3.3.1.	Kimyasal Reaktifler ve Çözücüler	37
3.3.2.	Sentez Yöntemi	37
3.4.	Geliştirilen İlaç Taşıyıcı Sistemin Karakterizasyon Çalışmaları.....	38
3.4.1.	Kimyasal Maddeler ve Hazırlık.....	38
3.4.2.	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi (FTIR)	39
3.4.3.	Termal Gravimetrik Analiz (TGA).....	39
3.4.4.	UV-Vis Spektroskopisi	39
3.4.5.	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC).....	39
3.4.6.	X-Işını Difraksiyonu (XRD)	39
3.5.	Metal Organik Kafes Yapılarına Antikanser İlaç Yüklenmesi.....	39
3.6.	Antikanser İlaç Taşıyıcı Sistemi Gd-MOF'dan İlaç Salınımı	40
3.7.	Hücre Kültürü	40
3.8.	Metotreksat Yüklenmiş MOF Kristallerinin Hücre Canlılığı Üzerindeki Etkilerinin MTT Deneyi ile Değerlendirilmesi	41
3.9.	MOF, MTX ve MOF-MTX üzerinde Radyoterapi Çalışmaları	41
4.	BULGULAR	43
4.1.	Metotreksat Yüklenmiş MOF Yapılarının FTIR Spektroskopisi ile Yapısal Analizi ...	43
4.2.	Metatreksat Yüklü MOF Kristallerinin TGA Analiz Bulguları	47

4.3. MOF Kristallerinin Termal Özelliklerinin Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC) ile Değerlendirilmesi	50
4.3.1. Faz Geçişleri	53
4.3.3 Adsorpsiyon/Desorpsiyon Süreçleri	53
4.3.4 Fiziksel Değişimler	54
4.4. MOF Kristalinin XRD Analizi	54
4.5. Metotreksat Enkapsülasyonu Oranları ve Hesaplamaları	55
4.5.1. Kapsülleme Verimliliği.....	55
4.5.2. Kapsülleme Verimliliği Sonuçları	55
4.5.3. Yükleme ve Enkapsülasyon Değerlendirmesi.....	56
4.6. Metotreksat Yüklü MOF Kristallerinde İlaç Salım Profillerinin İncelenmesi... 57	
4.6.1. Metal-Organik Kafeslerden Metotreksatın PBS Ortamında Salım Analizi	57
4.6.2. Metal-Organik Kafeslerden Metotreksatın Asetat İçerisinde Salım Analizi	59
4.6.3. pH Farklılığının Metotreksat Salımına Etkisi	60
4.7. A549 Hücre Hattı Üzerinde MTX, MOF ve MOF-MTX Kombinasyonlarının Antiproliferatif Etkilerinin İncelenmesi	61
4.8. BEAS-2B Hücre Hattı Üzerinde MTX, MOF ve MOF-MTX Kombinasyonlarının Antiproliferatif Etkilerinin İncelenmesi	64
4.9. A549 Hücre Hattında Radyoterapi ile MTX, MOF ve MOF-MTX Kombinasyonlarının Antiproliferatif Etkileri	68
4.10. BEAS-2B Hücre Hattında Radyoterapi ile MTX, MOF ve MOF-MTX Kombinasyonlarının Antiproliferatif Etkileri	71
5. TARTIŞMA.....	76
5.1. Metal Organik Kafeslerin Fourier Dönüşüm Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)	76
5.2. Metal Organik Kafeslerin Termogravimetrik Analizi (TGA)	76
5.3. Metal Organik Kafeslerin Diferansiyel Taramalı Kalorimetre Analizi	77
5.4. Metotreksat İlacının MOF İçerisine Enkapsülasyonu	79
5.5. İlaç Salım Profillerinin Analizi	80
5.6. MTX, MOF ve MOF-MTX Kombinasyonunun A549 Hücre Hattı Üzerindeki Antiproliferatif Etkileri.....	80
5.7. BEAS-2B Hücre Hattında MTX, MOF ve MOF-MTX Kombinasyonlarının 72 Saatlik Antiproliferatif Etkileri	81
5.8. MTX, MOF ve MOF-MTX Kombinasyonlarının Radyoterapi ile Birlikte Antiproliferatif Etkileri.....	83
5.9. BEAS-2B Hücre Hattında MTX, MOF ve MOF-MTX Kombinasyonlarının Radyoterapi ile Birlikte Antiproliferatif Etkileri.....	85
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	87
KAYNAKLAR.....	92
ETİK KURUL İZİN YAZISI	112

KURUM İZNİ YAZILARI.....	113
ÖZGEÇMİŞ	114



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Günümüzde kullanılan MOF sentezleme yöntemleri.	5
Şekil 2.2: MOF sentezi ve uygulamalar diyagramı.	9
Şekil 2.3: Akciğer kanseri riskleri ve semptomları.	15
Şekil 3.1: Gadolinium (III) Klorür Heksahidrat'ın kimyasal yapısının gösterimi.	37
Şekil 3.2: Tereftalik asidin kimyasal yapısının gösterimi.	37
Şekil 3.3: Gd(III) Klorür Heksahidrat ve Tereftalikasidin kimyasal gösterimi	39
Şekil 4.1: Metotreksat yüklenmiş MOF Kristallerinin FTIR spektrumu.	44
Şekil 4.2: MOF Kristallerinin FTIR spektrumu.	45
Şekil 4.3: Metotreksat (MTX) molekülünün FTIR spektrumu.	46
Şekil 4.4: MOF kristalinin TGA ve DTG (Diferansiyel Termogravimetri) analiz grafiği.	49
Şekil 4.5: Metotreksat yüklü MOF kristallerinin TGA ve DTG analiz grafiği.	50
Şekil 4.6: MOF kristalinin Diferansiyel Tarama Kalorimetrisi (DSC) analiz grafiği.	52
Şekil 4.7: Metotreksat yüklenmiş MOF Kristallerinin DSC analiz grafiği.	53
Şekil 4.8: MOF Kristalinin X ışını kırınımı (XRD) analizi.	56
Şekil 4.9: Metotoksat yüklü MOF kristallerinin PBS ortamında salımının incelenmesi.	59
Şekil 4.10: Metotreksat yüklü MOF kristallerinin asetat ortamında salımının incelenmesi.	61
Şekil 4.11: MTX'in farklı konsantrasyonlarının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.	63
Şekil 4.12: MOF'un farklı konsantrasyonlarının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.	64
Şekil 4.13: MOF-MTX'in farklı konsantrasyonlarının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.	66
Şekil 4.14: MTX'in farklı konsantrasyonlarının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.	67
Şekil 4.15: MTX'in farklı konsantrasyonlarının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.	68
Şekil 4.16: MOF-MTX'in konsantrasyonlarının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.	70
Şekil 4.17: 2 gray radyoterapi uygulamasının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.	71
Şekil 4.18: 4 gray radyoterapi uygulamasının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.	72
Şekil 4.19: 8 gray radyoterapi uygulamasının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.	74
Şekil 4.20: 2 gray radyoterapi uygulamasının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.	75
Şekil 4.21: 4 gray radyoterapi uygulamasının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.	77
Şekil 4.22: 8 gray radyoterapi uygulamasının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.	78
Şekil 5.1: MOF, MTX, ve MOF-MTX gruplarının A549 hücrelerinde radyoterapi etkisi	88
Şekil 5.2: MOF, MTX MOF-MTX gruplarının BEAS-2B hücrelerinde radyoterapi etkisi.	90

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1.1: MOF aileleri ve üyeleri.	2
Tablo 2.1: MOF formülasyonu ve verimine örnek çalışmaların özeti.	6
Tablo 2.2: Akciğer kanseri ve nanoteknoloji: literatür örnekleri.	13
Tablo 4.1: İlaç enkapsülasyonunun matematiksel hesaplaması.	58



DENKLEM LİSTESİ

Sayfa No

Denklem 3.1: İlaç kapsülleme etkinliği yüzde cinsinden hesaplanması.

41

Denklem 3.2: İlaç salımının yüzde cinsinden hesaplanması.

42



KISALTMA LİSTESİ

Kısaltmalar	Açıklama
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
API	: Aktif Farmasötik İçerik
CAU	: Christian-Albrechts-Üniversitesi
CAU	: Christian-Albrechts-Üniversitesi
CBP	: Karboplatin
COFTAPB-TFPB	: Kovalent Organik Çerçeve
CPL	: Konjugat Polimer
Cr-MIL-100	: Metal Organik Kafes Yapısı Tipi
CS	: Kitosan
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMF	: NN-Dimetilformamid
DOX	: Dokсорubisin
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
DUT	: Dresden Teknoloji Üniversitesi
DUT	: Dresden Teknoloji Üniversitesi
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
Farma TF-21	: Termal Farinometer TF-21
F-MOF-1	: Fonksiyonel Metal-Organik Kafes 1
FTIR	: Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopi
Gd	: Gadolinium
GdCl ₃ ·6H ₂ O	: Gadolinyum (III) Klorid Heksahidrat
GFL	: Genel Faydalı Laboratuvar
HA	: Hiyaluronik Asit
HKUST	: Hong Kong Üniversitesi Bilim ve Teknoloji
HKUST	: Hong Kong Üniversitesi Bilim ve Teknoloji
IRMOF	: İzoretiküler Metal-Organik Kafes
IRMOF	: İzoretiküler Metal Organik Kafes
Jasco V-730	: Jasco UV-Visible Spektrofotometre V-730
KCl	: Potasyum Klorür
KH ₂ PO ₄	: Potasyum Dihidrojen Fosfat
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu
KHOK	: Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Karsinomu
MIL	: Lavoisier Enstitüsü Malzemeleri
MIL	: Lavoisier Enstitüsü Malzemeleri
MOF	: Metal Organik Kafes Yapısı
MOF-101	: Metal-Organik Kafes 101
MOP-1	: Metal-Organik Polimer 1
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV-MOF	: Çok Değişkenli Metal-Organik Kafes
MTX	: Metotreksat
MTX@CS_MWNT	: Metotreksat Yüklü Kitosan Kaplı Çok-Duvarlı Karbon Nanotüp
MWCNT	: Çok Duvarlı Karbon Nanotüpler
Na ₂ HPO ₄	: Disodyum Fosfat
NaCl	: Sodyum Klorür

NG	: Nitrojen Katkılı
Ni-MOF-74	: Nikel-Metal Organik Kafes
NMOF	: Nano Metal Organik Kafes Yapısı
NU	: Northwestern Üniversitesi
NU	: Northwestern Üniversitesi
PBS	: Fosfat Tamponlu Salın
PCN	: Gözenekli Koordinasyon Ağı
PCN	: Gözenekli Koordinasyon Ağı
PCN-224	: Porous Coordination Network-224
PEG	: Polietilen Glikol
PEI	: Polietilenimin
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PGA	: Poliglikolik Asit
PGA-PEG	: Poliglikolik asit - Polietilen glikol
PLGA-PEG	: Polilaktik-ko-glikolik asit - Polietilen glikol
PTX	: Paklitaksel
PVP	: Polivinilpirolidon
TCPP@PCN-224	: Fotodinamik Terapi için Kullanılan Bir MOF
TGA	: Termogravimetrik Analiz
TGA	: Termogravimetrik Analiz
TME	: Tümör Mikroçevresi
TNM	: Tümör, Nodül, Metastaz
UiO	: Oslo Üniversitesi
UiO	: Oslo Üniversitesi
UiO-66	: Oslo Üniversitesi MOF-66
UV-Vis	: UV-Visible Spektroskopi
ZIF	: Zeolitik İmidazolat Kafesleri
ZIF	: Zeolitik İmidazolat Kafesleri
ZIF-8	: Zeolit İmidazolat Kafes-8
Zn-MOF-5	: Çinko-Metal Organik Kafes

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

METAL ORGANİK KAFES YAPILARI KULLANILARAK ANTİKANSOREJEN İLAÇLARIN *IN-VITRO* ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

Burcu KARACA

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Nanoteknoloji-Biyoteknoloji Enstitüsü

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji

Danışman: Doç. Dr. Fırat Barış BARLAS

II. Danışman: Prof. Dr. Şahika Sena BAYAZİT

Bu tez çalışmasında, Metal Organik Kafes (MOF) yapılarının antikanser ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanım potansiyeli detaylı bir şekilde incelenmiştir. Çalışmanın temel amacı, MOF yapılarının metotreksat (MTX) ilacı ile yüklenebilirliğini ve bu yapıların kontrollü ilaç salımı üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu doğrultuda, Gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit kullanılarak MOF yapıları sentezlenmiş ve bu yapılar metotreksat ile yüklenmiştir. Çalışma kapsamında kullanılan MOF yapıları FTIR, TGA, DSC ve XRD analizleri ile kapsamlı bir şekilde karakterize edilmiştir. FTIR analizleri, MOF yapılarının ve MOF-MTX kristallerinin kimyasal bağ yapılarını ve fonksiyonel gruplarını detaylı bir şekilde karakterize etmiştir. TGA analizleri, bu yapıların termal stabilitesini ve bozunma sıcaklıklarını belirleyerek termal dayanıklılıklarını ortaya koymuştur. DSC analizleri, MOF'ların termal özelliklerini detaylandırırken, XRD analizleri kristal yapılarının doğruluğunu sağlamıştır. Elde edilen veriler, MOF yapılarının metotreksat ile etkin bir şekilde yüklenebildiğini ve kontrollü ilaç salımı sağladığını açıkça ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada ayrıca, metotreksat yüklü MOF kristallerinin radyoterapi sırasında insan akciğer alveolar epitel hücreleri (A549) ve bronşiyal epitel hücresi (BEAS-2B) üzerindeki antikanserojen etkileri hücre kültürü ve *in vitro* radyoterapi denemeleri kullanılarak değerlendirilmiştir. MTT canlılık testi ile nanoparçacıkların akciğer kanseri hücrelerine yönelik antiproliferatif etkileri belirlenmiştir. Çalışmanın sonuçları, MOF yapılarının antikanser tedavilerde potansiyel bir ilaç taşıyıcı olarak kullanılabileceğini ve bu yapıların ilaç salım profillerinin optimize edilebileceğini göstermektedir. Bu tez çalışması, MOF yapılarının biyomedikal uygulamalarda kullanımını destekleyen önemli bilgiler sağlamaktadır ve gelecekteki antikanser tedavilerinde yenilikçi yaklaşımlar sunma potansiyeli taşımaktadır.

Temmuz 2024, 132 sayfa.

Anahtar kelimeler: Metal Organik Kafes, MOF, Metotreksat, Antikanser İlaç Taşıyıcı Sistemler, Kontrollü İlaç Salımı.

ABSTRACT

Mater of Thesis

DETERMINATION OF *IN-VITRO* EFFECTS OF ANTICARSORGENIC DRUGS USING METAL ORGANIC CAGE STRUCTURES

Burcu KARACA

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Nanotechnology-Biotechnology

Biotechnology of Department

Biotechnology of Programme

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Firat Baris BARLAS

Co-Supervisor: Prof. Dr. Sahika Sena BAYAZIT

In this thesis, the potential of using Metal Organic Framework (MOF) structures as anticancer drug carrier systems was investigated in detail. The main purpose of the study was to examine the loading of MOF structures with methotrexate (MTX) and the effects of these structures on controlled drug release. In this direction, MOF structures were synthesized using Gadolinium (III) chloride hexahydrate and terephthalic acid, and these structures were subsequently loaded with methotrexate. The MOF structures used in the study were comprehensively characterized by FTIR, TGA, DSC, and XRD analyses. FTIR analyses characterized the chemical bond structures and functional groups of MOF structures and MOF-MTX crystals in detail. TGA analyses determined the thermal stability and decomposition temperatures of these structures, revealing their thermal durability. DSC analyses detailed the thermal properties of MOFs, while XRD analyses confirmed the accuracy of the crystal structures. The obtained data clearly demonstrate that MOF structures can be effectively loaded with methotrexate and provide controlled drug release.

In this study, the anticarcinogenic effects of methotrexate-loaded MOF crystals on human lung alveolar epithelial cells (A549) and bronchial epithelial cells (BEAS-2B) during radiotherapy were also evaluated using cell culture and in vitro radiotherapy experiments. The antiproliferative effects of nanoparticles on lung cancer cells were determined by the MTT viability test. The results of the study shows that MOF structures can be used as a potential drug carrier in anticancer treatments and that the drug release profiles of these structures can be optimized. This thesis provides important information supporting the use of MOF structures in biomedical applications and has the potential to offer innovative approaches in future anticancer treatments.

July 2024, 132 pages.

Keywords: Metal Organic Framework, MOF, Methotrexate, Anticancer Drug Delivery Systems, Controlled Drug Release.

1. GİRİŞ

1.1. METAL ORGANİK KAFES YAPILARI (MOF) TARİHÇE

Metal Organik Kafes Yapıları (MOF), organik ligandlar ve metal iyonlarının düzenli sıralanması ile karakterize edilen bir kristal malzeme sınıfıdır. Metal okso kümelerine bağlanan organik ligandlarla oluşan gözenekli hibrit (organik-inorganik) bileşenlerin sınıflandırılmasıdır. MOF yapısında ana olarak hem organik bağlantılar hem de metal merkezler vardır. Bahsi geçen organik bağlantılara organik ikincil yapı birimi (SBU), inorganik ikincil yapı birimi ise metal merkezlerdir (Mohadeseh Safaei ve diğ. 2021). 1965 yılında Tomic, Metal Organik Kafes Yapıları (MOF) üzerine önemli bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada, organik ligandlar ve metal iyonlarının düzenli sıralanarak kristal yapılar oluşturabileceği gösterilmiştir. Bu bulgu, MOF'ların özelliklerini ve potansiyel uygulamalarını araştıran bilim insanlarının dikkatini çekmiştir. 1995 yılında metal organik kafes tanımı gündeme gelmiştir. MOF çalışmalarının başlangıcı 20. y.y. başlarına kadar uzanmakta ve Omar Yaghi ve diğ. çalışmalarıyla birlikte hızlanmıştır. 20. yüzyılın başlarında Alfred Werner'in koordinasyon kimyası üzerine çalışmaları, metal-organik komplekslerin anlaşılmasında önemli bir rol oynamıştır (Werner, 1913). Werner'in teorileri ve keşifleri, metal iyonlarının ligandlarla nasıl etkileştiğini ve kompleks yapılar oluşturduğunu açıklamıştır. Bu çalışmalar, daha sonra MOF'ların geliştirilmesinde temel oluşturmuştur.

Ancak, MOF'ların tanımlanması ve sistematik olarak incelenmesi, Omar Yaghi ve çalışma arkadaşlarının 1990'larda yaptığı çalışmalarla başlamıştır (Yaghi ve diğ. 1995). Yaghi ve ekibi, organik ligandlar ve metal iyonlarını kullanarak yüksek yüzey alanına sahip gözenekli yapılar sentezlemiş ve bu yapıların potansiyel uygulamalarını araştırmışlardır.

MOF'lar ilk olarak 1989 yılında üç boyutlu çubuk benzeri parçalardan oluşan sonsuz polimerik kafesler olarak Richard Robson ve çalışma arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (Hoskins ve Robson, 1989). Çalışmalar sonucunda işlevselliği kanıtlanan MOF'lar, sonraki gelişmelerin önünü açmıştır. Literatürdeki çalışmalar, MOF'ların yüksek yüzey alanına, ayarlanabilir gözenekli yapıya ve çeşitli kimyasal işlevleri gerçekleştirebilme kapasitesine sahip olduğunu göstermektedir. Bu özellikler, MOF'ları gaz emilimi mekanizmalarının açıklanması, katalitik özelliklerin keşfi, ilaç taşınımı ve diğer birçok uygulama için ideal hale getirmektedir. MOF ile ilgili çalışmalar, karakterizasyon tekniklerinde ilerlemeler ile kolaylaştırılmıştır.

Geleceğe yönelik olarak, MOF'ların araştırılması enerji depolama ve dönüşümü, biyoteknolojik süreçler gibi multidisipliner alanlarda umut vaat etmektedir. MOF'lar ile ilgili kararlılığın stabilizasyonu, işlenebilirlik gibi hâlihazırdaki zorlukların üstesinden gelinmesi için çalışmalar devam etmektedir. Yenilikçi yaklaşımlarla ve stratejilerle yeni MOF aileleri ortaya çıkmıştır. MOF türlerini ifade ederken sıra sayıları kullanılmış ise ayrı bir metal organik kafes yapısı olduğu anlamına gelmektedir (MOF-74, MOF-101 vb.). Birçok MOF, keşif yerlerine göre UiO, MIL, HKUST, LIC vb. gibi gruplara ayrılmaktadır (Tablo 1.1). MOF'ların en büyük ailesi olarak zeolitleri sayabiliriz. Bu MOF'lar metallerin (Fe, Co, Zn vb.) nitrojen atomlarının oluşturduğu tetrahedral yapı ile çevrenlenmekte ve imidazol halkaları ile bağlanmaktadır. Bu türdeki MOF'lar aşağıda da görüldüğü gibi ZIF (Zeolit İmidazolat Kafes Yapısı) kısaltması ile ifade edilmektedir. Diğer birçok adlandırma da araştırma gruplarının kendi isimlendirmesi ile gerçekleşmiştir (CPL, F-MOF-1 ve MOP-1).

Tablo 1.1 MOF aileleri ve üyeleri.

MOF Ailesi	Öne Çıkan Üyeler	Özellikler ve Kullanım Alanları
ZIF (Zeolitik İmidazolat Kafesleri)	ZIF-8, ZIF-67, ZIF-90	Kimyasal stabilite, gaz ayırma ve depolama, katalizör olarak kullanım
MIL (Lavoisier Malzeme Enstitüsü)	MIL-53, MIL-88, MIL-101	Esneklik, yüksek yüzey alanı, gaz depolama, su arıtma, ilaç taşıma
UiO (Oslo Üniversitesi)	UiO-66, UiO-67, UiO-68	Termal ve kimyasal stabilite, kataliz, gaz depolama
HKUST-1 (Hong Kong Bilim ve Teknoloji Üniversitesi)	HKUST-1	Yüksek yüzey alanı, gaz depolama, kataliz
MOF-74 (Michigan Üniversitesi)	MOF-74 (CPO-27)	Yüksek yüzey alanı, CO ₂ yakalama, gaz depolama
CAU (Christian-Albrechts Üniversitesi)	CAU-1, CAU-10	Gaz depolama, kataliz
PCN (Gözenekli Koordinasyon Ağı)	PCN-222, PCN-224	Yüksek yüzey alanı, gaz ayırma ve depolama, kataliz

Tablo 1.1 (devam): MOF aileleri ve üyeleri.

IRMOF (İzoretiküler Metal-Organik Kafesler)	IRMOF-1, IRMOF-3, IRMOF-10	Gaz depolama, yüzey alanı ve gözeneklilik
NTU (Nanyang Teknoloji Üniversitesi)	NTU-9, NTU-10	Gaz depolama, kataliz, sensörler
DUT (Dresden Teknoloji Üniversitesi)	DUT-5, DUT-6	Yüksek yüzey alanı, gaz ayırma ve depolama, kataliz
MFM (Manchester Kafes Malzemeleri)	MFM-300, MFM-500	Gaz depolama, kataliz, sensörler
AZB (Arizona Kafes Malzemeleri)	AZB-1, AZB-2	Gaz ayırma, su arıtma, kataliz
SNU (Seul Ulusal Üniversitesi)	SNU-1, SNU-5	Gaz depolama, hidrojen üretimi, kataliz
COF (Kovalent Organik Kafesler)	COF-1, COF-5	Gaz depolama, kataliz, elektronik uygulamalar
MGU (Moskova Devlet Üniversitesi)	MGU-1, MGU-2	Gaz depolama, su arıtma, kataliz
TMOF (Tokyo Bilim Üniversitesi)	TMOF-1, TMOF-2	Gaz depolama, kataliz, sensörler
PAF (Gözenekli Aromatik Kafesler)	PAF-1, PAF-2	Yüksek yüzey alanı, gaz depolama, kataliz
JLU (Jilin Üniversitesi)	JLU-1, JLU-2	Gaz depolama, kataliz, su arıtma
ITQ (Kimya Teknoloji Enstitüsü)	ITQ-1, ITQ-2	Kataliz, gaz depolama, ayırma işlemleri
STU (ShanghaiTech Üniversitesi)	STU-1, STU-2	Gaz depolama, kataliz, enerji depolama

Tablo 1.1 (devam): MOF aileleri ve üyeleri.

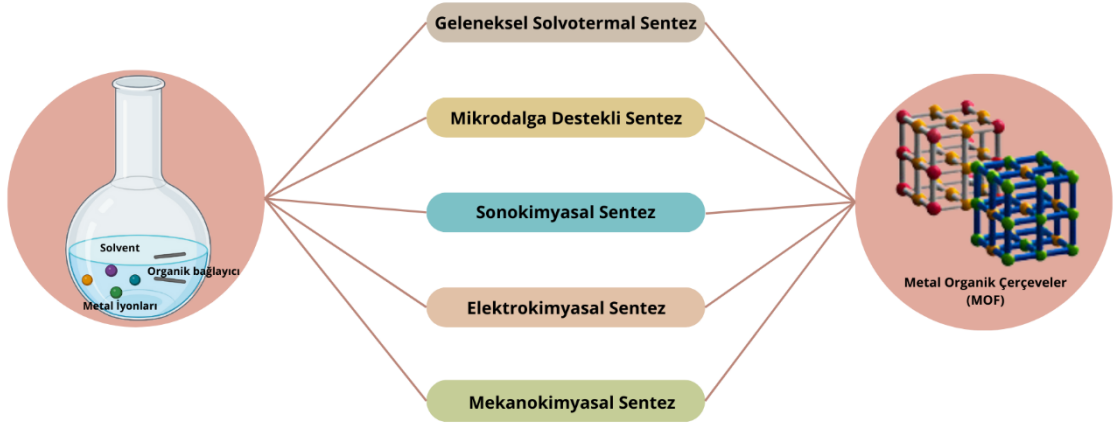
ICMM (Madrid Malzeme Bilimi Enstitüsü)	ICMM-1, ICMM-2	Kataliz, gaz depolama, manyetik malzemeler
CALF (Avustralya Merkezi Laboratuvar Kafesi)	CALF-1, CALF-2	Gaz depolama, sensörler, kataliz
NKU (Nankai Üniversitesi)	NKU-1, NKU-2	Gaz depolama, ilaç taşıma, kataliz
AMU (Amirkabir Teknoloji Üniversitesi)	AMU-1, AMU-2	Gaz depolama, su arıtma, kataliz
NUST (Bilim ve Teknoloji Ulusal Üniversitesi)	NUST-1, NUST-2	Gaz depolama, enerji depolama, kataliz
RSU (Rostock Üniversitesi)	RSU-1, RSU-2	Gaz depolama, kataliz, manyetik özellikler
EHU (Eötvös Loránd Üniversitesi)	EHU-1, EHU-2	Gaz depolama, su arıtma, kataliz
FSU (Florida Eyalet Üniversitesi)	FSU-1, FSU-2	Gaz depolama, kataliz, farmasötik taşıma sistemleri
GCM (Gwangju Bilim ve Teknoloji Enstitüsü)	GCM-1, GCM-2	Gaz depolama, kataliz, su arıtma

Yüksek gözenek hacmi ve belirli yüzey alanına sahip olmaları nedeniyle MOF'lar, moleküler katalizörlerin iletken substratlar üzerinde immobilizasyonu için daha büyük bir platform olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında bu malzemeler seçici olarak kimyasal reaksiyonlarda işlevseldir.

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. MOF SENTEZLEME YÖNTEMLERİ VE UYGULAMA ALANLARI

MOF'lar, önemli bir gözenekli bileşik grubu olarak kabul edilmektedir. Metal Organik Kafes Yapıları, organik bağlayıcılar ve metal iyon kümeleri arasındaki köprü oluşumlarıyla meydana gelmektedir. MOF yapılarının oluşumunu ve son morfolojisini, büyük ölçüde seçilen birincil yapı taşları olan metal iyonları ve ligandlar arasındaki afinite etkiler. Bunun yanı sıra reaksiyon süresi, sıcaklık, basınç, pH ve çözücü gibi ortam şartları ve parametreler de önemli rol oynar. MOF sentezinde organik bağlayıcı ve metal iyonu kullanılırken, biyoaktif moleküller hem sentez sırasında hem de sonrasında MOF yapısına dahil edilebilir. MOF yapıları işlevselleştirilebilir ve ilaç taşıyıcı sistemler olarak, diagnostikte ve biyomedikal alanda teranostik ajanlar olarak kullanılabilir. Şekil 2.1 de gösterildiği üzere MOF üretim stratejileri arasında solvotermal yöntem, mikrodalga destekli yöntem, ultrasonik sentez, elektrokimyasal sentez ve mekanokimyasal sentez olmak üzere beş popüler sentez yöntemi bulunmaktadır (Ortiz ve diğ. 2012).



Şekil 2.1 Günümüzde kullanılan MOF sentezleme yöntemleri.

2.1.1. Mikrodalga Sentez Teknikleri

Mikrodalga destekli sentez yöntemleri nanogözenekli malzemelerin sentezi sürecinde hızlı sentez yöntemi olarak hidrotermal koşullar altında yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikrodalga frekansı esasında moleküller arasında çarpışma meydana getirerek sistemdeki kinetik enerjinin artmasına neden olmakta ve ısınma sonucu ısı enerjisine dönüşmektedir. Ticari mikrodalga ekipmanı ayarlanabilir güç çıkışı, fiber optik sıcaklık kontrolü ve basınç kontrolüne sahiptir. Mikrodalga sentezi basitçe, uygun çözücü içerisindeki substrat karışımının teflon bir kaba alınıp mikrodalga içerisinde ayarlanan sıcaklıkta belirli bir süre ısıtılmasına dayanmaktadır. Bu şekilde uygun reaktanlar, reaksiyon süresi ve mikrodalga ile istenilen MOF'lar oluşturulabilmektedir. Reaktörlerin lokal olarak ısıtılması yüksek enerji dönüşümüne, düşük reaksiyon sıcaklığına ve kısa reaksiyon süresine sahiptir. Bu şekilde kristalleşme süreci yani nanopartikül oluşumu hızlanmaktadır. Bunun yanında mikrodalga ile sentez ürünlerin saflığını arttırmak veya polimorfik ürünlerin üretimi için kullanılabilir (Stock ve diğ. 2012). Bu özelliklerin hepsi yapılan çalışmalarla onaylanmış ve Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Özetle, mikrodalga yöntemi reaksiyon süresini azaltmaktadır ve büyük çaplı üretimde kullanışlı bir yöntemdir (Li ve diğ. 2020). MOF'ların bildirilen ilk mikrodalga sentezi Cr-MIL-100'dür (Jhung ve diğ. 2005). Liang ve D'Alessandro'nun (2013) çalışmasında, Tablo 2.1'de gösterildiği gibi, zirkonyum oksit bazlı metal-organik kafes yapıları (Zr-MOF) kullanılarak daha saf fazlar ve daha yüksek kristallik (> %95) elde edilmiştir.

Tablo 2.1 MOF formülasyonu ve verimine örnek çalışmaların özeti.

YAZARLAR	MOF FORMÜLASYONU	ELDE EDİLEN VERİM
(Liang ve D' Alessandro ve diğ. 2013)	Zirkonyum oksit bazlı metal-organik kafesler (Zr-MOF)	Daha saf fazlar ve daha yüksek kristallik (>%95)
(Zamora ve diğ. 2007)	Cu1-sülfat-pirazin NMOF'leri	X-ışını kırınımının incelenmesi için daha uygun ve hidrotermal prosedürden daha verimli
(Xhang ve diğ. 2012)	Tb-MOF-76	Boyut kontrolünün sağlanması

2.1.2. Solvothermal Geleneksel Sentez

MOF sentezi, solvothermal ve non-solvothermal olmak üzere iki ana kategoriye ayrılabilir. Geleneksel sentez yöntemleri, metal iyonları, organik bağlayıcılar ve çözücünün yanı sıra pH ve sıcaklığın ayarlanmasını içerir. Bu yöntemlerle MOF üretiminde maksimum verim elde edilebilir. Çoğu bilinen MOF, bu şekilde üretilmiştir. 'Solvothermal' terimi, çözücü kullanımını ifade eder (Férey, 2008). Solvothermal sentez, çözücünün kaynama sıcaklığında veya üzerinde, kapalı kimyasal reaktörlerde gerçekleştirilmekte ve çözücü buharı ya da solvent tarafından üretilen basınçta gerçekleştirilmektedir. Solvothermal olmayan sentez ise çözücünün kaynama noktası altında, atmosferik basınçta gerçekleştirilmektedir ve basit bir sisteme sahiptir.

Cravillon ve diğ. ZIF-8 sentezi yaparken ısıtma, basınç, ultrasonik veya mikrodalga destekli sentez kullanmamışlar bunun yerine bileşen oranını değiştirerek farklı bir prosedür uygulanmış ve sonuçta saf olarak elde edilmiştir (Cravillon ve diğ. 2009).

Solvothermal sentez, otoklav ya da basınç dayanıklı kapalı kaplarda gerçekleştirilmektedir. Literatüre göre solvothermal sentez daha yüksek gözenek verimliliğine sahip MOF'lar oluşturmaktadır (Butavo ve diğ. 2016).

2.1.3. Elektrokimyasal Sentez

Elektrokimyasal sentez metal kaynağı olarak metal tuzları yerine anodik çözünme yoluyla sürekli sağlanan metal iyonları kullanılmaktadır. Yani, metal iyonları, çözünmüş bağlayıcı moleküller ve bir elektrolit içeren reaksiyon karışımında, anotun çözünmesi yoluyla sağlanır. Bu, reaksiyon sırasında anyon oluşumunun önlenmesini ve sürekli bir reaksiyonun başlatılmasını mümkün kılar. Nispeten büyük miktarlarda MOF'ların üretimine gitmek için gerekli olan süreçtir. Elektrokimyasal MOF sentezde klasik yöntemle üretilene göre daha düşük sıcaklıklarda daha hızlı sentez yapılabilir. Bunun yanında metal tuzlarına ihtiyaç duyulmaması sebebiyle anyonlar sentez özeltisinden kolay ayrılmaktadır (Yee, 2013; Butavo ve diğ. 2016).

2.1.4. Ultrasonik Sentez

MOF sentezinde hızlı, basit ve çevre dostu bir yöntem olan ultrasonik sentez, moleküllerin yerine ultrason ve reaktif sıvı arası etkileşimlere dayanmakta ve sebebi de ultrasonik dalgaların dalga boyu moleküllerden daha büyük olmasıdır. Reaktörde dönüşen yüksek ve düşük basınçlı alanlar reaksiyon sürecini desteklemektedir (N. Stock, 2012).

Solvothermal yöntemle kıyaslandığında, ultrasonik sentez daha hızlıdır ve daha temiz bir yüzey oluşmasını sağlayabilir. Qiu ve diğ. (2008) yılında ilk kez MOF sentezi için sonikasyon kullanmış ve 5 dakikalık sonikasyon sonrasında yüksek verimde (%75,3) üretim gerçekleştirmiştir (Qiu ve diğ. 2008). Benzer şekilde, Son ve diğ. (2008), MOF-5'in sentez süresini geleneksel ısıtma yöntemine göre 24 saatten 75 dakikaya düşürmüştür (Son ve diğ. 2008).

Schlesinger ve diğ. (2010) altı farklı sentez yöntemini deneyerek, HKUST-1 sentezlenmiştir. Bunlar, atmosferik basınçta ısıtma ile sentez, solvothermal sentez, elektrokimyasal sentez, mikrodalgada pişirme, mekanokimyasal sentez, sonikasyon ile sentez olarak sıralanmaktadır. Bunların hepsiyle malzeme saf olarak üretilmiş ve bunun yanında mikrodalga radyasyonu yoluyla minimum sürede maksimum verim elde edilmiştir (M Schlesinger ve diğ. 2010).

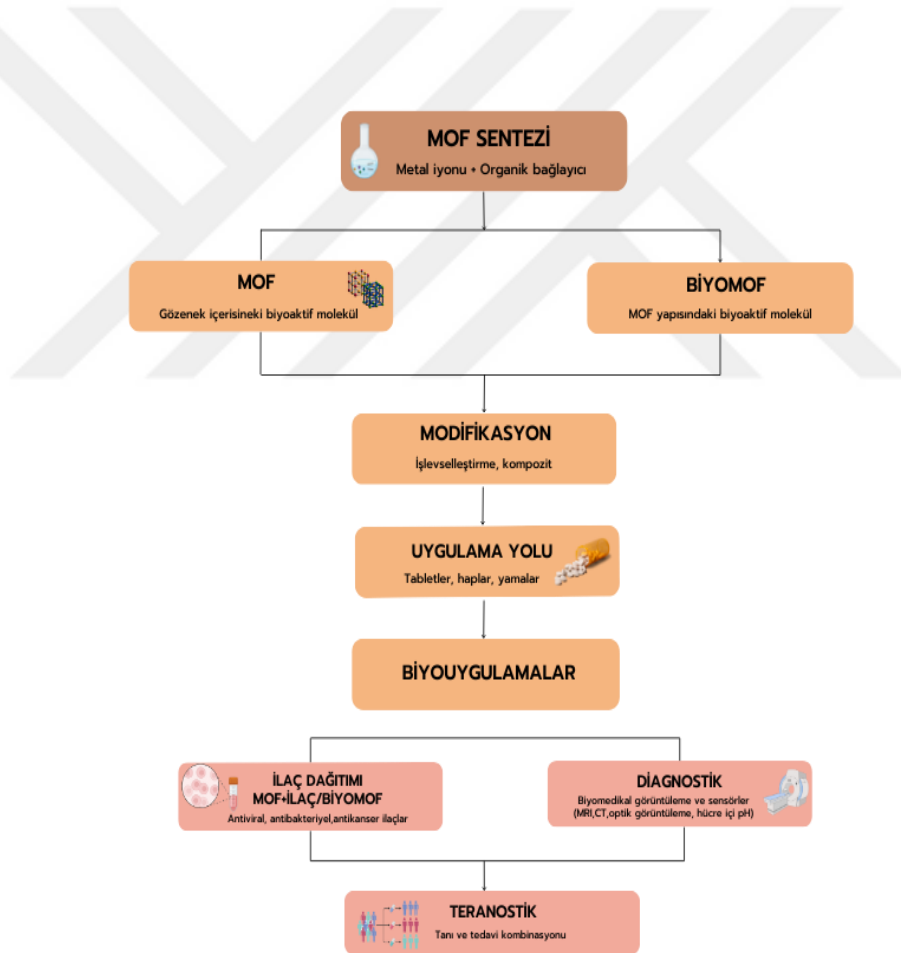
2.1.5. Mekanokimyasal Sentez

Mekanokimyasal yöntem, kimyasal reaksiyonları başlatmak ve hızlandırmak için mekanik kuvvetlerin kullanıldığı bir sentez metodudur. Geleneksel solvent bazlı sentez yöntemlerinin aksine, bu yöntem genellikle az veya hiç solvent kullanılmadan gerçekleştirilir. Bu teknik, MOF (Metal Organik Kafes Yapıları) sentezinde de önemli bir yer tutmaktadır. Mekanokimyasal sentez, katı bileşenlerin öğütülmesi veya top değirmenlerinde işlenmesi yoluyla gerçekleştirilir (Friscic ve diğ. 2010). Mekanokimyasal yöntem, çevre dostu ve sürdürülebilir olması, yüksek verim ve saflık sağlaması, hızlı sentez süreleri ve geniş uygulama alanlarına sahip olması gibi birçok avantaj sunar (Friscic ve diğ. 2013). Özellikle, solvent kullanımını büyük ölçüde azaltarak çevre dostu bir alternatif sunar ve bu, hem atık azaltımı hem de enerji tasarrufu açısından önemlidir. Mekanokimyasal reaksiyonlar, yüksek verim ve ürün saflığı sağlayabilir ve genellikle daha kısa reaksiyon süreleri ile karakterizedir (James ve diğ. 2012). Bu yöntem, çeşitli MOF türlerinin sentezinde kullanılabilir ve gaz depolama, ayırma, kataliz, ilaç taşıma sistemleri ve sensör teknolojileri gibi alanlarda uygulanabilir (Rightmire ve Hanusa, 2012).

Ancak, mekanokimyasal reaksiyonların mekanik kuvvetler tarafından başlatıldığı için reaksiyon koşullarının hassas bir şekilde kontrol edilmesi zor olabilir (James ve diğ. 2012). Ayrıca, bu yöntemin laboratuvar ölçeğinden endüstriyel ölçeğe taşınması zorlu olabilir ve

ekipman maliyetleri ile düzenli bakım gereksinimleri gibi dezavantajlar da bulunmaktadır (Friscic ve diğ. 2013).

Klimakow ve diğ. (2012) mekanokimyasal sentezle MOF üretiminde hızlı ve kolay bir yaklaşım geliştirerek yüksek verim (%100'e yakın) ve yüksek spesifik yüzey alanları elde etmişlerdir (Klimakow ve diğ. 2012). Bu yöntem, solvent kullanımını minimize ederek çevre dostu bir alternatif sunmuş ve laboratuvar ile endüstriyel uygulamalar için uygun olduğunu kanıtlamıştır (Klimakow ve diğ. 2012). Mekanokimyasal sentezin, gaz depolama, ayırma, kataliz ve ilaç taşıma sistemleri gibi çeşitli uygulama alanlarında kullanılabileceği de vurgulanmıştır (Klimakow ve diğ. 2012).



Şekil 2.2 MOF sentezi ve uygulamalar diyagramı.

2.2. BİYOMEDİKAL SİSTEMLERDE MOF KULLANIMI

Aktif farmasötik içeriklerin klinik alandaki kullanımı birçok sınırlamayla karşı karşıyadır. Aktif Farmasötik İçeriklerin (API'lerin) çoğu, zayıf çözünürlük, düşük stabilite, düşük biyoyararlanım, kısa yarı ömür ve biyolojik bariyerleri aşma zorlukları nedeniyle dezavantajlıdır. İlaç dağıtımında ise hedeflenen özellikler, toksik olmayan taşıyıcı malzemelerle hızlı ve etkili terapötik yanıtlar elde etmektir. Taşıyıcı malzemelerin yüksek ilaç kapasitesine sahip olması, toksik olmaması, salınımın zamanlı ve hedefli gerçekleşmesi gerekmektedir. Şekil 2.2'de gösterildiği gibi, MOF'lar, uygun boyutları, işlevselleştirilebilir gözenek yüzeyi ve biyo-uyumlu olmaları sayesinde ilaç taşıma sistemleri olarak kullanılabilir. Organik taşıyıcılar (lipozom, biyo-polimer, misel, dendrimer) ve inorganik taşıyıcılar (zeolit, silika, karbon allotrop) ile karşılaştırıldığında, MOF'lar ayarlanabilir gözenek yapısı, yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve kontrol edilebilir çok fonksiyonluluk özellikleri ile potansiyel ilaç taşıyıcıları olarak öne çıkmaktadırlar.

2.2.1. MOF-Bazlı Biyosensör Sistemleri

Kanser çağımızın en büyük sorunlarından biridir. Kanser tedavisinde en büyük sorunlardan biri geç tanı ile kanserin tedavi edilemez noktaya gelmesidir. Kanser teşhisi ve ölçeklendirilmesi için bazı yöntemler bulunmaktadır. Bunlar; BT, biyopsi, balgam sitolojisi, endoskopi, MR, PET taraması ve DNA homoloji testleridir. Her yöntemde olduğu gibi bu süreçlerde de yan etkiler mevcuttur. Bazı hastalar daha tedavi sürecine geçmeden teşhis uygulamalarında vazgeçmektedir. Kontaminasyonu engellemek için kan ve biyopsi alma konusunda yüksek personel becerisi gereklidir. Tanısal verimliliği arttırmak için, belirteçlerin duyarlılık değeri iyileştirilmeli ve tanı teknikleri ağrısız ve seçici olmalıdır.

MOF, gözenekli kristal bir malzeme olarak son yıllarda ilgi görmektedir. Yüzey gözenekliliği, geniş yüzey alanı, modifiye edilebilirliği ve mekanik stabilitesi ile biyosensör olarak biyogörüntüleme yöntemlerinde kullanılabilecek bir malzeme olarak öne çıkmaktadır. Biyosensörlerin işlevselliği gereği hassasiyet olarak yüksek olmalıdırlar ve bunun yanında kanser hücrelerine biyoafinite göstermelidirler.

Literatürde, Gu ve diğ. (2022), dolaşımdaki tümör DNA'sının (ctDNA) tespitine yönelik bir çalışma sunmuş olup, bu çalışmada polietilenimin (PEI) ve kovalent organik çerçeve (COFTAPB-TFPB) bazlı bir elektrokimyasal biyosensör geliştirilmiştir. Sensör, nitrojen katkılı (NG) grafen kompozit ile daha da işlevsel hale getirilmiştir. NG-PEI-COFTAPB-TFPB, yüksek gözenekliliği, iyi iletkenliği ve yapısal stabilitesi sayesinde, yakalama probu (CP)

immobilizasyonu için aktif bölgeleri ve yüzey alanını artırarak elektron transferini teşvik eden mükemmel bir malzeme olmuştur.

Huang ve ark, (2023), işaretlenmemiş bir elektrokimyasal immünosensör geliştirmeyi hedefledikleri çalışmada, MOF-grafen oksit (GO) nanokompozitler kullanarak camı karbon elektrot (GCE) üzerine bir elektrot tasarlamışlardır. Elektrot yüzeyine anti-CEA antikoru immobilize edilmiştir. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FE-SEM) ve X-Işını Kırınımı (XRD) analizleri, modifiye edilen elektrotun yapısının doğruluğunu teyit etmiştir. Elektrokimyasal testler, sensörün hassasiyetini, kararlılığını ve seçiciliğini değerlendirmiştir. Sensör, Karsinoembriyonik Antijen (CEA)'nın hassas ve doğru tespitinde başarılı olmuştur. İnsan serum örneklerinde test edildiğinde ve Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analizi (ELISA) ile karşılaştırıldığında yüksek doğruluk ve güvenilirlik göstermiştir. Bu çalışma, erken akciğer kanseri teşhisi için etkili bir elektrokimyasal immünosensörün başarılı bir şekilde geliştirildiğini ve klinik uygulamalarda kullanılabileceğini ortaya koymaktadır (Huang ve diğ. 2023).

Zhou ve diğ. (2019) bimetalik metal-organik kafes yapısı (MOF) mimarilerinin üretimi ve bu yapıların, özellikle kanser belirteçleri gibi çeşitli analitlerin tespitinde aptasensör platformları olarak kullanımı konusundaki araştırmalarında geniş bir ilgi çekmiştir. Bu çalışmada, MOF-üzerine-MOF yöntemi kullanılarak elde edilen ZnZr bimetalik MOF'ların, kanser belirteci Protein Tirozin Kinaz-7 (PTK-7) tespiti için aptasensör platformu olarak kullanılması üzerine yeni bir strateji sunulmaktadır. Yapılan temel karakterizasyonlar, metal öncüllerinin ve organik ligandların eklenme sırasının değiştirilmesiyle bimetalik ZnZr-MOF'ların kimyasal yapısının, kristalin özelliklerinin ve yüzey işlevselliğinin ayarlanabileceğini ortaya koymaktadır. ZnMOF-on-Zr-MOF hibriti, hiyerarşik olarak çarpık bir yapraklı yapı sergilerken, Zr-MOF-on-Zn-MOF çok katmanlı bir nanolevha yapısına sahiptir. Elektrokimyasal analizler, Zr-MOF'un aptamer ipliklerinin immobilizasyonunu kolaylaştırırken, Zn-MOF'un ise aptamer iplikleri ve PTK-7'nin oluşturduğu G-katılaşmasını stabilize ettiğini göstermektedir. ZnMOF-on-Zr-MOF tabanlı aptasensör, PTK7 konsantrasyon aralığında ultra düşük tespit limitleri sağlayarak, Zr-MOF-on-Zn-MOF tabanlı olanı geride bırakmaktadır. Bu aptasensör, çeşitli karışıklıkların varlığında yüksek seçicilik, stabilite, tekrarlanabilirlik ve insan serumu ile uyumluluk göstermektedir. Özetle, bu çalışma, son derece duyarlı ve seçici bimetalik MOF tabanlı aptasensörlerin üretimi için yenilikçi bir strateji

sunmakta olup, erken kanser teşhis uygulamalarında önemli katkılar sağlayabilir (Zhou ve diğ. 2019).

2.2.2. MOF-Bazlı Biyogörüntüleme

Biyomedikal görüntülemedeki gelişmeler ile çeşitli hastalıkların tanısına katkıda bulunmaktadır. Biyolojik görüntüleme probu olarak MOF'lar incelenmiştir. Kontrat yaratan MOF'lar teşhis ve tedavi için görüntülenmede kullanılmıştır. MOF'lar, Au, Mn^{2+} , Gd^{3+} , Fe_3O_4 , Fe^{3+}/Fe^{2+} , floresan boyalar ve yukarı dönüşüm nanomateryalleri ile birleştirildiğinde biyolojik görüntüleme işlevine sahip olurlar. Bu birleşimler, MOF'ların biyolojik görüntüleme uygulamalarında kullanılmasını mümkün kılar. Halihazırda görüntüleme yöntemi olarak kullanılmakta olan Bilgisayarlı Tomografi (BT) taramalarının, Manyetik Rezonans Görüntüleme'nin (MRI), Pozitron Emisyon Tomografi Görüntüleme'nin (PET) ve Optik Görüntüleme'nin (OI) doğruluğunu artırmak için MOF kullanılabilmektedir (Munawar ve diğ. 2023; Zhu ve diğ. 2021; Liu ve diğ. 2022).

Manyetik rezonans görüntüleme, klinik görüntülemede ve patoloji analizinde kullanılan bir tekniktir ve tümörlü dokuları sağlıklı dokulardan ayırmak için kullanılmaktadır. MRI tarayıcıları vücut görüntüleri oluşturmak için radyo dalgaları ve manyetik alan kullanılmaktadır. MRI duyarlılığı kontrast maddeleri kullanılarak artırılabilir. Klinik çalışmalarda, demir, manganez ve gadolinyum kontrast maddesi olarak kullanılmışlardır.

Tian ve diğ. (2020) MRI ve CT için görüntüleme kontrast maddeleri üzerine çalışarak erken evre kanser teşhis tekniklerinin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Yedi eşleşmemiş elektronu ve yüksek manyetik momente sahip Gadolinyum (Gd)(III), su proton rahatlamasını önemli ölçüde etkileyerek mükemmel bir MRI kontrastı sağlar. Altın (Au), yüksek atom numarası ve X-ışını soğurma katsayısıyla CT görüntülemesi için ideal bir kontrast maddesi olarak kabul edilir. Bu çalışmada, Gd MOF nanoparçacıklarının altın nanoparçacıkları (AuNPs) ile entegrasyonu yapılmış ve MRI/CT bimodal görüntüleme ajanı hazırlanmıştır. Poliakrilik asit kullanılarak sentezlenen stabil hibrit GdMOF/AuNPs kompozitleri, hem MRI hem de CT görüntülemelerinde üstün performans göstermiştir. Bu hibrit nanokompozitler, çoklu model görüntüleme problemleri geliştirmek için yeni bir platform sunarak erken kanser teşhisinin yeteneklerini artırabilir (Tian ve diğ. 2020).

Hong ve diğ. (2022) pozitif yüklü zirkonyum-89 izotopunu içeren oldukça radyoaktif bir UiO-66 NMOF ($89Zr$ -UiO-66) sentezlemiştir. Bu yapı, pirenden türetilen ve peptid ligandı

(F3) ile nükleolin ile konjuge edilen polietilen glikol (Py-PGA-PEG) ile fonksiyonelleştirilerek üçlü negatif meme tümörlerini hedef alacak şekilde geliştirilmiştir. Ayrıca, ^{89}Zr -UiO-66, DOX yüklenerek ilaç taşıyıcı olarak da kullanılmıştır. Bu yapı, biyolojik uygulamalarda ve radyokimyasal stabilizasyonda etkili sonuçlar vermiştir. Hücrel hedefleme ve *in vivo* pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme ile tümör seçici bir ilaç dağıtım sistemi oluşturulmuştur. PET görüntüleme çalışmaları, tümörlerin ^{89}Zr -UiO-66'yı diğer organlara göre daha erken ve yüksek oranda absorbe ettiğini göstermiştir. Bu çalışma ile, PET görüntüleme, vücut yapılarını hedeflemek için özel olarak tasarlanmış MOF'ların kullanılabileceğini göstermişlerdir (Hong ve diğ. 2022).

Özet olarak, biyogörüntüleme uygulamaları için, organik ve metal bloklarla bağlanmış MOF'lar biyoreseptör görevi görecektir ya da optik, kimyasal veya elektrik sinyalleri iyileştirecek malzemelerin kullanılması için elverişli bir matristir. Biyogörüntüleme, tedavinin işleyişini değiştireceğinden taramanın doğruluğu önem arz etmektedir.

Tablo 2.2 Akciğer kanseri üzerinde yapılan nanoteknolojik çalışmaların literatürdeki örnekleri.

BAŞLIK	YAZARLAR	YIL	ÖZET	NP TÜRÜ
Akciğer kanseri tedavisi için nanoparçacık bazlı ilaç dağıtımı: ilerlemeler ve zorluklar	A Babu ve ark.	2013	Nanoparçacık bazlı sistemlerdeki ilerlemeleri ve zorlukları akciğer kanserinde tartışır.	SLN'ler, Polimerik Nanoparçacıklar, Metal-Bazlı Nanoparçacıklar, MSNs
Akciğer kanserlerinin tedavisi için akciğerlere nanoparçacık bazlı ilaç dağıtımı: zorluklar ve fırsatlar	S Mangal, W Gao, T Li, QT Zhou	2017	Akciğerlere nanoparçacık formülasyonlarını keşfeder, etkin tedavi için zorlukları ve fırsatları ele alır.	Lipozomlar veya polimer bazlı nanoparçacıklar
Akciğer kanseri tedavisinde nanoparçacık bazlı ilaç inhalasyonu: avantajlar ve zorluklar	WH Lee, CY Loo, D Traini, PM Young	2015	Akciğer kanseri için inhale edilebilir nano-bazlı ilaçları vurgular, lokalize teslimatın faydalarını ve zorluklarını tartışır.	Katı lipit nanoparçacıkları (SLN'ler) veya nanoyapılı lipit taşıyıcılar (NLC'ler)

Tablo 2.2 (devam): Akciğer kanseri üzerinde yapılan nanoteknolojik çalışmaların literatürdeki örnekleri.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde ileri nanoparçacık bazlı ilaç dağıtım sistemleri ve hücrel değerlendirmeleri	N Mobtar ve ark.	2021	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için nanoparçacık sistemlerini gözden geçirir, etkinliği değerlendirmek için hücrel değerlendirmelere odaklanır.	Metalik nanoparçacıklar (örn. altın veya gümüş nanoparçacıkları)
Bir nanoparçacık/MSK sistemi aracılığıyla verimli akciğer kanseri hedefli ilaç dağıtımı	X Wang ve ark.	2019	Akciğer kanseri tedavisinde hedefli ilaç dağıtımı için mezenkimal kök hücrelerle birleştirilen nanoparçacıkların yenilikçi bir sistemini tanımlar.	Poli(laktik-ko-glolik asit) (PLGA) nanoparçacıkları, MSK'lerle birleştirilmiş
Akciğer kanseri tedavisi için yeni ilaç dağıtım yaklaşımlarında ortaya çıkan eğilimler	P Sharma ve ark.	2019	Akciğer kanseri büyümesini kontrol etmeye yönelik çeşitli yenilikçi nanoparçacık yüklü ilaç dağıtım yöntemlerini gözden geçirir.	Polimerik nanoparçacıklar, dendrimerler ve lipozomal sistemler
Akciğer Kanseri Tedavisi için MOF Tabanlı İlaç Taşıma Sistemleri	J. Doe ve ark.	2022	Bu çalışma, pH duyarlı FU@Eu-MOF nanoskopik metal-organik kafes yapılarının (MOF) akciğer kanseri tedavisi için geliştirilmesini ele alır. MOF, fucoidan ile yüklenmiş olup, biyouyumluluğu artırmak ve hedeflenen ilaç dağıtımını sağlamak amacıyla sentezlenmiştir.	Europium Metal-Organik Kafes Yapıları

2.2 AKCİĞER KANSERİ

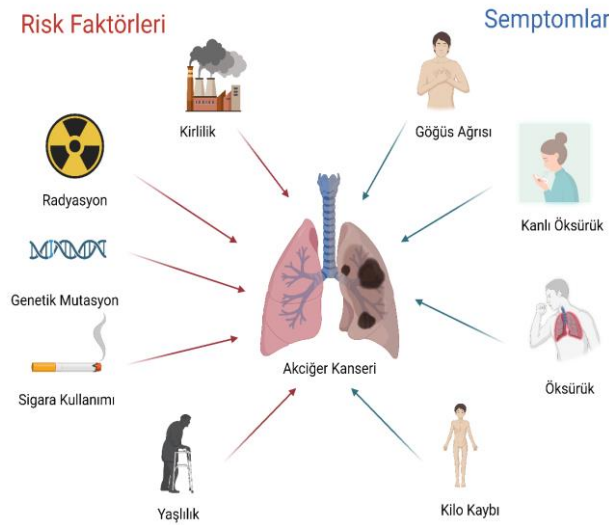
Akciğer kanseri, öncelikle tütün kullanımı nedeniyle dünya genelinde en ölümcül kanser olmaya devam etmektedir. Ayrıca, radon, asbest ve önemli hava kirliliği gibi faktörler de akciğer kanserinin gelişiminde önemli roller oynamaktadır (Şekil 2.3.). Bu karmaşık hastalık, patolojik ilerlemeleri ve tedaviye yanıtları açısından farklılık gösteren iki ana tipe ayrılır: küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu (KHOK). Son yirmi beş yıl içinde tanı ve tedavi yöntemlerinde kaydedilen ilerlemelere rağmen, akciğer kanseri hastalarının prognozu, özellikle ileri evre hastalıklarda olmak üzere, hala üzücü düzeyde kötüdür.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kansere bağlı ölümlerin başlıca nedeni olan akciğer kanseri, önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Sadece 2014 yılında ABD'de 224,210

yeni vaka ve 159,260 ölümün akciğer kanserinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Türkiye'de akciğer kanseri önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Güncel verilere göre, akciğer kanseri Türkiye'deki tüm kanser türlerinin %17,6'sını oluşturarak en yaygın kanser türü olmuştur. Her yıl yaklaşık 41.000 yeni akciğer kanseri vakası teşhis edilmektedir (World Health Organization (WHO)) (Global Cancer Observatory).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre, akciğer kanseri Türkiye'de kanserle ilişkili ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Ülkenin çeşitli çevresel faktörleri ve demografik yapısı, bu yüksek görülme oranına katkıda bulunmaktadır (World Health Organization (WHO))

Akciğer Kanseri, başlıca uzun süreli tütün kullanımından kaynaklanmaktadır, ancak akciğer kanserinin gelişiminde genetik yatkınlıklar ve çevresel maruziyetler de, bireylerin kanserojenleri nasıl metabolize ettiğini ve DNA hasarını nasıl tamir ettiğini değiştirebilecek şekilde önemli rol oynar (Travis ve diğ. 2013; Rubin ve diğ. 2012). Bu faktörlerin karmaşık etkileşimi, akciğer kanserini etkili bir şekilde önlemeyi ve tedavi etmeyi özellikle zorlaştırmaktadır. Literatürde, akciğer kanseri tedavisinde nanoparçacık bazlı ilaç dağıtım sistemleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Tablo 2.1'de gösterildiği gibi, Doe ve arkadaşları (2022), pH duyarlı FU@Eu-MOF nanoskopik metal-organik kafes yapıların akciğer kanseri tedavisi için geliştirilmesini ele almış ve bu yapıların biyouyumluluğunu artırmak ve hedeflenen ilaç dağıtımını sağlamak amacıyla sentezlendiğini göstermişlerdir (Doe ve diğ. 2022).



Şekil 2.3 Akciğer kanseri riskleri ve semptomları.

2.2.1. Sınıflandırma ve Histoloji

Akciğer kanseri, genetik geçmişleri, çevresel etkileri ve klinik sonuçları açısından farklılık gösteren birkaç histolojik tipe ayrılabilir. Ana kategoriler küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu (KHOK) olup, KHOK daha da skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom gibi alt tiplere ayrılır. Adenokarsinomlar genellikle akciğerlerin dış bölgelerinde gelişir ve öksürük gibi belirtilere neden olabilir, skuamöz hücreli kanserler genellikle daha merkezi yerlerde ortaya çıkar. KHAK, agresif davranışı ve hızlı yayılımı ile bilinir ve vakaların yaklaşık %10-15'ini oluşturur ve neredeyse daima ağır sigara içimi ile bağlantılıdır (Rubin ve diğ. 2012). Bu farklılıkları anlamak, en etkili tedavi yaklaşımlarını belirlemede hayati önem taşır.

2.2.2 Evreleme

Akciğer kanserinin doğru bir şekilde evrenmesi, uygun tedavi stratejisini belirlemek ve prognoz sağlamak için kritik öneme sahiptir. TNM evreleme sistemi, akciğer kanserinin evrelemesinin temel taşıdır ve tümörün büyüklüğü (T), lenf düğümü tutulumu (N) ve metastaz varlığı veya yokluğu (M) gibi faktörleri içerir. Bu faktörler, hastalığın muhtemel seyrini tahmin etmekte ve tedavi kararlarını yönlendirmede kullanılır. Erken evre kanserler yalnızca cerrahi rezeksiyon ile yönetilebilirken, daha ileri evreler genellikle kemoterapi, radyoterapi ve giderek artan bir şekilde hedefe yönelik tedavileri gerektirir (Murray ve diğ. 1993).

2.2.3. Moleküler Patogenez

Akciğer kanserinin gelişimi, normal hücre büyümesi ve düzenleyici yolları bozan bir dizi genetik mutasyon ve epigenetik modifikasyonu içerir. TP53, KRAS ve EGFR gibi kritik genlerde sıkça rastlanan mutasyonlar, kanser hücrelerinin davranışlarını ve tedaviye yanıtlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Genomik teknolojilerdeki son ilerlemeler, akciğer kanserinin moleküler düzeyde detaylı profillemesine olanak tanıyarak, yeni tedavi hedefleri için karmaşık etkileşimleri ve sinyal yollarını ortaya çıkarmıştır.

2.2.4. Tedavi Gelişmeleri

Akciğer kanseri tedavisi, hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi gibi yeni modalitelerin ortaya çıkışıyla dramatik bir şekilde gelişmiştir. Bu yeni yöntemler, bireyin kanserinin genetik yapısına özgü daha kişiselleştirilmiş bakım vaadi sunmaktadır. EGFR inhibitörleri ve ALK inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedaviler, belirli mutasyonların varlığına dayanarak kanser hücrelerine özgü olarak saldırır. Öte yandan, immünoterapiler vücudun kanser hücrelerine karşı

bağışıklık yanıtını güçlendirmeyi amaçlar. Bu tedaviler birçok hastanın sonuçlarını iyileştirmiş olsa da, tedaviye direnç ve yan etkilerin yönetimi gibi önemli zorluklar halen devam etmektedir (Paez ve diğ. 2004; Shtivelman ve diğ. 2014).

2.2.5. Biyomarkerlar ve Kişiselleştirilmiş Tıp

Biyomarkerlerin tanımlanması, akciğer kanseri tedavisini dönüştürmüştür, tedavilere daha kesin hedefleme ve tedavi yanıtlarının daha iyi tahmin edilmesini sağlamıştır. EGFR genindeki mutasyonlar veya ALK yeniden düzenlemeleri gibi biyomarkerler, tedavi seçimini belirleyebilir ve sonuçları önemli ölçüde etkileyebilir. Örneğin, belirli genetik değişikliklere sahip hastalar, belirli hedefe yönelik tedavilere olağanüstü iyi yanıt verebilir ancak diğerlerine yanıt vermeyebilir, bu da daha özelleştirilmiş ve etkili tedavi stratejilerine olanak tanır.

2.2.6. Tümör Mikroçevresi

Tümör mikroçevresi (TME), kanser ilerlemesi ve tedaviye yanıtta kritik bir rol oynar. İmmün hücreler, fibroblastlar ve endotelial hücreler gibi çeşitli hücre tipleri içeren TME, kanser hücreleriyle etkileşir ve büyümelerini ve yayılmalarını etkiler. TME'nin karmaşıklığı, tedaviye müdahale etme veya immün çevreyi değiştirerek vücudun kanserle savaşma yeteneğini artırma gibi yeni tedavi yaklaşımları için fırsatlar sunar (Hanahan ve diğ. 2011).

2.2.7. Irksal ve Etnik Çeşitlilik

Farklı ırk ve etnik gruplar arasında akciğer kanseri insidansı ve sonuçlarındaki çeşitlilik, akciğer kanseri tedavi ve araştırmalarında genetik çeşitliliği dikkate almanın önemini vurgular. Genetik yatkınlıklar, yaşam tarzı faktörleri ve bakım erişimi gibi farklılıklar, sonuçlar arasındaki farklılıklara katkıda bulunur ve tüm hastalara en etkili ve uygun bakımın sunulmasını sağlamak için özelleştirilmiş yaklaşımlar gerektirir (Siegel ve diğ. 2012).

Akciğer kanseri, tedavi stratejilerinde sürekli araştırma ve yenilik gerektiren önemli bir onkoloji zorluğu olmaya devam etmektedir. Hastalığın moleküler temellerini ve ilerlemesini ve tedaviye yanıtını etkileyen faktörleri daha iyi anlayarak, daha kişiselleştirilmiş ve etkili terapötik yaklaşımlar aracılığıyla akciğer kanseri hastaları için sonuçları iyileştirmeye devam edebiliriz.

2.3. KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER KANSERİ (KHOK) TEDAVİSİ

2.3.1. Erken Evre (Evre I ve II) KHOK Tedavisi

Cerrahi müdahale, çıkarılabilir erken evre KHOK (Evre I ve II) için birincil tedavidir (da Cunha Santos ve diğ. 2011) ve uzun vadeli sağkalım için en iyi seçeneği sunar (Sangha ve diğ. 2010). Cerrahi sonrası sağkalım oranları oldukça yüksektir; Evre I için %60-80 ve Evre II KHOK hastaları için %30-50 arasında değişmektedir. Cerrahiye uygun olmayan veya ameliyatı reddeden hastalar için, yüksek riskli veya çıkarılamayan tümörler için stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) önerilir. Ancak, Evre I ve II hastaları için ameliyat sonrası radyoterapi genellikle önerilmez (Howington ve diğ. 2013). Evre II hastaları için, tamamen çıkarılan hastalara yönelik önerilen tedavi stratejisi olarak adjuvan platin bazlı kemoterapi faydalı olduğu gösterilmiştir (Pignon ve diğ. 2008).

2.3.2. Evre III KHOK Tedavisi

KHOK hastalarının %70'den fazlası ileri evrelerde veya metastatik hastalıkta teşhis edilir (Evre III ve IV). Evre III KHOK, mikroskopik metastazlara sahip çıkarılabilir tümörlerden, birden fazla nodal lokasyona sahip çıkarılamayan, hacimli hastalığa kadar değişkenlik gösteren heterojen bir hastalıktır. Bu hasta grubunda beş yıllık genel sağkalım oranları, Evre IIIA-N2 hastalığı için %10 ile %15 arasında ve mediastinal tutulum içeren daha hacimli IIIA hastalığı için %2 ile %5 arasında değişmektedir. Bu heterojen hasta popülasyonu için tedavi stratejileri, tümörün konumu ve çıkarılabilirliğine bağlı olarak belirlenir ve genellikle cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunu içerir. Çıkarılabilir Evre IIIA KHOK için standart tedavi, cerrahi sonrası kemoterapidir. Adjuvan kemoterapinin klinik çalışmalarda genel sağkalım oranını önemli ölçüde uzattığı gösterilmiştir (Winton ve diğ. 2005). Ayrıca, adjuvan radyoterapi, çıkarılmış Evre IIIA-N2 hastalığının kontrolünü iyileştirebilir. Çıkarılamayan Evre IIIA hastaları için standart tedavi, kemoterapi ve radyoterapiyi (kemoradyasyon) ardışık veya eş zamanlı bir kombinasyonunu ve kombine terapi ile tedavi edilemeyen hastalar için harici radyasyon terapisini içerebilir. Meta-analizler, platin bazlı kemoradyasyon terapisinin, yalnız radyoterapiye kıyasla ölüm riskini %10 oranında önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Rowell ve diğ. 2004).

2.3.3. İleri Evre KHOK Tedavisi

Evre IV KHOK, yeni teşhis edilen KHOK hastalarının %40'ını oluşturur. Evre IV KHOK hastaları için tedavi seçimi, birçok faktöre bağlıdır, bunlar arasında komorbidite, performans durumu (PS), histoloji ve kanserin moleküler genetik özellikleri bulunmaktadır.

Evre IV KHOK hastalığı için standart tedavi seçenekleri, palyatif harici radyasyon tedavisi, kombinasyon kemoterapisi, hedefe yönelik tedavi ile kombinasyon kemoterapisi ve gerektiğinde lazer tedavisi veya içsel endoskopik radyasyon tedavisini içerebilir. Bu evredeki tedavi etkinliği, yaşam süresini uzatmanın yanı sıra semptomları hafifletmeye ve yaşam kalitesini iyileştirmeye de yöneliktir.

Kemoterapi, genellikle iyi durumda olan hastalar (PS 0 veya 1) tarafından iyi tolere edilir ancak kötü durumda olan hastalar (PS 3 veya 4) için nadiren etkilidir, bu durumda palyatif bakım genellikle daha uygun olur. İlk tedavi olarak genellikle iki sitotoksik ilacın kombinasyonu önerilir ve platin bazlı rejimler en iyi yanıt oranlarını ve sağkalım oranlarını sağlar. PS 2 olan hastalar için, daha düşük toksisite riskleri nedeniyle tek ilaç kemoterapisi tercih edilir.

Hedefe yönelik tedavilerdeki ilerlemeler, özellikle EGFR geninde spesifik genetik mutasyonlara sahip hastalar için önemli faydalar sağlamıştır. Bu ajanların ilk tedavi olarak kullanılması, geleneksel kemoterapiye kıyasla ilerlemesiz sağkalım oranlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir, özellikle Doğu Asya'dan olan hastalar ve sigara içmeyen veya hafif eski sigara içenler için geçerlidir (Mok ve diğ. 2009).

Nükseden KHOK'un yönetimi, önceki tedavi öyküsüne bağlıdır. Daha önce kemoterapi ile tedavi edilmemiş olanlar için yaklaşım, Evre IV hastalık için benzerdir. Ancak, başlangıçta kemoterapi almış olanlar için seçenekler, daha fazla kemoterapi, semptomları yönetmek için radyasyon terapisi veya tümörün mutasyon durumuna bağlı olarak EGFR veya ALK inhibitörleri gibi hedefe yönelik terapileri içerebilir.

Devam eden araştırmalar ve klinik denemeler, KHOK hastaları için sonuçları iyileştirmek amacıyla yeni tedaviler ve mevcut terapilerin kombinasyonlarını keşfetmeye devam etmektedir. Bu, yeni kemoterapötik ajanlar, immünoterapiler ve tümörlerdeki spesifik genetik değişikliklere yönelik hedefe yönelik terapileri içerir.

Tümör evresi, genetik profil ve hasta sağlığı gibi özelliklere göre tedavi stratejilerini özelleştirerek, tıp profesyonelleri tedavi etkinliğini maksimize etmeyi ve yan etkileri en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Bu yaklaşım, KHOK hastaları için hem sağkalım oranlarını hem de yaşam kalitesini iyileştirmeyi hedeflemektedir.

2.4. KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ (KHAK)

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur (Govindan ve diğ. 2006). KHAK gelişimindeki en büyük risk faktörü sigara kullanımıdır ve ABD'deki sigara içenlerin yüzdesindeki ve kişi başına düşen sigara tüketimindeki azalma, KHAK insidans oranlarındaki son düşüşü açıklayabilir (Govindan ve diğ. 2006). KHAK hastalarının %30'u sınırlı evre hastalığı (LS-KHAK) ile teşhis edilir, burada kanser yalnızca hemitoraks, mediastinum veya supraclavicular lenf düğümleri ile sınırlıdır. Hastaların %70'i, kanser supraclavicular bölgelerin ötesine yayıldığında, yaygın evre hastalığı (YS-KHAK) ile teşhis edilir. KHAK, başlangıçta diğer tüm akciğer kanseri türlerinden daha fazla kemoterapi ve radyoterapiye yanıt verse de agresif büyümesi ve teşhis anında geniş yayılımı nedeniyle tedavisi çok zordur.

Diğer akciğer kanserleri gibi, KHAK hastaları için tedavi seçenekleri de histoloji, evre ve hastanın genel sağlık durumu ve komorbiditelerine göre belirlenir. LS-KHAK hastaları için standart tedavi seçenekleri arasında platin bazlı kemoterapi ve radyoterapi, yalnızca kombinasyon kemoterapisi, cerrahi sonrası kemoterapi veya kemoradyoterapi ve profilaktik kranial ışınlama bulunur (Joshi ve diğ. 2013). YS-KHAK hastaları için güncel tedavi önerileri, kombinasyon kemoterapisi, radyoterapi ve profilaktik kranial ışınlamayı içerir (Joshi ve diğ. 2013). Nükseden KHAK için tedavi seçenekleri kemoterapi ve palyatif tedavidir. KHAK'ta kemoterapi ve radyoterapi güçlü başlangıç yanıtlarına yol açsa da hastalık nüksü yaygındır. Son iki on yılda tanı ve tedavide yapılan iyileştirmelere rağmen, KHAK hastaları için mevcut prognoz yetersiz kalmaktadır. Tedavi edilmemiş KHAK, tüm akciğer kanseri türleri içinde en agresif olanıdır ve tanıdan itibaren ortalama sağkalım süresi yalnızca 2 ila 4 aydır. KHAK hastalarının tedavi sonrası iki yıllık hastalıksız sağkalım oranı sadece %10'dur. Tüm KHAK hastalarının 5 yıllık genel sağkalım oranı ise yalnızca %5 ile %10 arasındadır. LS-KHAK hastaları için prognoz YS-KHAK hastalarına göre daha iyidir (5 yıllık sağkalım %14) (Janne ve diğ. 2002). Kemoradyasyona tam yanıt gösteren hastalarda, profilaktik kranial ışınlama beyin metastazlarının nüksünü önleyebilir ve bu da hastaların sağkalımını artırabilir (Slotman ve diğ. 2007).

2.4.1. KHAK için Hedefe Yönelik Tedaviler

2.4.1.1. VEGF İnhibitörleri

Dolaşımdaki VEGF'in bevacizumab ile inhibisyonu YS-KHAK'da incelenmiştir. Sisplatin, irinotekan ve bevacizumab ile tedavi edilen kemoterapi-naif hastalar, %75 ORR

(Nesnel Yanıt Oranı), 11,6 ay ortalama OS (Genel Sağkalım) ve 7 ay ortalama PFS (İlerlemesiz Sağkalım Süresi) göstermiştir (Ready ve diğ. 2011). Daha önce tedavi edilmemiş YS-KHAK hastalarında sisplatin, etoposid ve bevacizumab ile yapılan bir çalışma, daha yüksek bazal vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) seviyesinin, düşük seviyelere kıyasla ilerleme veya ölüm riskini artırdığını göstermiştir, ancak diğer biyomarkerlar tedavi sonucuyla ilişkilendirilememiştir (Horn ve diğ. 2009).

Diğer VEGF inhibitörleri, çoklu kinaz inhibitörleri sorafenib, sunitinib ve cediranib dahil olmak üzere SCLC'de klinik araştırmalar altındadır. Aflibercept (AVE0005), iki VEGF reseptörü VEGFR1/2'nin immünoglobulin bölgelerini IgG1'in sabit bölgesine bağlayan tamamen insanlaştırılmış bir proteindir. Bu çözünür reseptörler, VEGF'in ortak reseptörlere bağlanmasını engelleyerek bir VEGFR tuzağı olarak işlev görür. Aflibercept şu anda daha önce tedavi edilmiş YS-KHAK'da topotekan ile birlikte kombinasyon halinde incelenmektedir (Joshi ve diğ. 2013).

2.4.1.2. EGFR İnhibitörleri

EGFR mutasyonu KHAK'ta NSCLC'ye kıyasla daha az sık görülür ve yalnızca yaklaşık %4 hastanın bu mutasyona sahip olduğu gösterilmiştir (Tatematsu ve diğ. 2008). Faz II çalışmasında, hastalar kemohassasiyet veya kemo-dirençli nüksedici KHAK'a göre stratifiye edilmiş ve gefitinib ile tedavi edilmiştir. Ancak, söz konusu çalışma KHAK hastaları için gefitinib faydasını gösterememiştir (Moore ve diğ. 2006).

2.4.1.3. Bendamustin

Bu sitotoksik ajan, alkilleyici aktivitesi aracılığıyla DNA kırıklarına neden olur. Diğer alkilleyici ajanlara kıyasla, bendamustin daha geniş ve dayanıklı DNA tek ve çift iplik kırıkları oluşturur (Joshi ve diğ. 2013). Bendamustinin karboplatin ile kombinasyon halinde YS-KHAK tedavisinde (Koster ve diğ. 2007), ORR (Nesnel Yanıt Oranı) %72,7 ortalama TTP (İlerlemesiz Süre) 5,2 ay ve ortalama sağkalım süresi 8,3 ay olarak gerçekleşmiştir. Bendamustin, nüks/refrakter KHAK hastalarında ikinci ve üçüncü basamak tedavilerde tek başına kullanıldığında iyi tolere edilen ve etkili bir ajan olarak kabul edilir (Venepalli ve diğ. 2011).

2.4.1.4. İmmünoterapi

Bugüne kadar sadece birkaç çalışma KHAK tedavisinde immünoterapiyi değerlendirmiştir. BEC2/BCG aşısı, özellikle KHAK'ta seçici olarak ifade edilen glikosfingolipid GD3'ü taklit eden bir monoklonal antikor ile adjuvan bacillus Calmette-

Guerin'i birleştirir. BEC2/BCG aşısı, melanom hastalarında GD3'e karşı antikorlar geliştirdiği gösterilmiştir. Erken klinik bir çalışmada, KHAK hastalarının yalnızca %30'u ölçülebilir GD3 karşıtı antikorlar geliştirmiş, ortalama genel sağkalım (OS) 20.5 ay olarak gerçekleşmiştir (ölçülebilir anti-GD3 antikorları geliştiren hastalarda nüksüz sağkalım daha uzundur) (Giaccone ve diğ. 2005). Yeni bir aşı (INGN-225) p53 proteini hedef alarak geliştirilmiştir ve şu anda KHAK tedavisi için araştırılmıştır. INGN-225 aşısı, hastaların özelleştirilmiş periferik kan mononükleer hücrelerinden (PBMC) üretilir. Özelleştirilmiş PBMC'ler IL-4 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) varlığında kültürlenir ve daha sonra yabancı tip p53 içeren bir viral yapı (adenovirüs Ad.p53) ile inkübe edilir. Preklinik bir çalışmada, Ad.p53 ile transfekte edilmiş dendritik hücrelerin aşılama sonrası sitotoksik T lenfositlerin uyarılmasına neden olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir faz I/II çalışmasında, 54 katılımcıdan 14'ü olumlu bir immün yanıt sergilemiş ve artan ortalama sağkalım göstermiştir (12,6 aya karşı 8,2 ay, $P=0,131$). Bu yanıt veren hastaların %78,6'sı ikinci hat kemoterapi tedavisine yanıt vermiştir (Grant ve diğ. 1999; Chiappori ve diğ. 2010).

Akciğer kanseri, erkekler arasında en yaygın kanser türü olup, kadınlar arasında üçüncü en yaygın kanserdir ve önemli ölüm oranlarına sahiptir. 2018 yılında 2 milyondan fazla yeni vaka ve 1,76 milyon ölüm kaydedilmiştir, 2035 yılına kadar ölümlerin 3 milyona çıkması beklenmektedir (Keikha ve Esfahani, 2018; Ferlay ve diğ. 2019). Ana risk faktörleri arasında tütün kullanımı, hava kirliliği ve radon gibi çevresel maruziyetler ile asbest gibi mesleki tehlikeler yer almaktadır (Samet, 2019). Akciğer kanseri temel olarak iki türe ayrılır: küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK), KHDAK vakalarının yaklaşık %85'ini oluşturur. KHAK özellikle agresif bir tür olup, sıklıkla sigara kullanımı ile ilişkilidir, KHDAK ise birkaç formda ortaya çıkabilir ve genetik olarak çeşitlidir (Gazdar ve diğ. 2017; Bahman ve diğ. 2019).

2.4.2. Tedavi Yöntemleri

Mevcut akciğer kanseri tedavileri arasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik terapi bulunmaktadır. Cerrahi rezeksiyon erken evrelerde etkili olmakla birlikte, geç teşhis nedeniyle ileri evrelerde daha az etkilidir. İleri KHDAK için standart tedavi, genellikle genetik mutasyonları hedefleyen ilaçlarla birleştirilen platin bazlı kemoterapidir (Sarkar ve diğ. 2017; Thakur, 2019). PD-1'i hedefleyen ilaçlar gibi immünoterapinin entegrasyonu, özellikle ileri KHDAK vakalarında sağkalım oranlarını artırmıştır (Sul ve diğ. 2016).

Ancak, kemoterapi zayıf çözünürlük, hızlı temizlenme ve yüksek toksisite gibi sorunlarla karşı karşıyadır (Norouzi ve diğ. 2019). ABCB1 ve MRP1 gibi ilaç direnci proteinlerinin aşırı ifadesi, tedavi etkinliğini daha da karmaşık hale getirir (Wangari-Talbot ve Hopper-Borge, 2013).

2.4.3. Nanoteknolojinin Rolü

Nanoteknoloji, ilaç teslimatını iyileştirme ve yan etkileri azaltma konusunda yenilikçi çözümler sunar (Norouzi ve diğ. 2020). Tablo 2.2’de gösterildiği gibi nanoilaştırılmış ilaçlar, farmakokinetiği iyileştirir, tümör bölgelerinde daha yüksek ilaç konsantrasyonları sağlar ve ilaç direnci mekanizmalarını aşabilir (Bernabeu ve diğ. 2017). Nab-paklitaksel gibi formülasyonlar, uygulamayı basitleştirir ve yan etkileri azaltır (Bernabeu ve diğ. 2017).

2.4.4. Klinik Olarak Onaylanmış Nanoformülasyonlar

Nab-paklitaksel (Abraxane®) ve Genexol-PM, dikkate değer iki nanoformülasyondur. Nab-paklitaksel, albümin bağlı bir formülasyon olup, daha yüksek dozlarda uygulanmasına olanak tanırken sistemik maruziyeti azaltır ve yan etkileri azaltır (Socinski ve diğ. 2012). İleri KHDAK için onaylanmış ve klinik denemelerde etkinliği gösterilmiştir (Paz-Ares ve diğ. 2018; Jotte ve diğ. 2020). Genexol-PM, standart Taxol'a kıyasla daha az hipersensitivite ile daha yüksek PTX dozlarının verilmesine olanak tanıyan polimerik misel bir formülasyondur. Güney Kore’de meme kanseri ve KHDAK için ilk nanoformülasyon olarak onaylanmış ve klinik denemelerde iyi tolerans ve etkinlik göstermiştir (Lim ve diğ. 2010).

2.5. KLİNİK DENEMELERDE NANOİLAÇLAR

2.5.1. Sisplatin Bazlı Nanoformülasyonlar

Sisplatin, DNA onarımını bozarak ve hücre apoptozunu teşvik ederek akciğer kanseri kemoterapisinde kritik bir role sahiptir (Dasari ve Tchounwou, 2014). Ancak, nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır (dos Santos ve diğ. 2019). NC-6004 gibi nanilaçlar, sisplatinin farmakokinetiğini ve tümörlere birikimini iyileştirerek sistemik toksisiteyi azaltır. NC-6004, polimerik misel sisplatin formülasyonu, çeşitli kanserler için klinik denemelerde düşük toksisite ve uzatılmış ilaç salımı göstermiştir (Stirland ve diğ. 2013; Gong ve diğ. 2012).

2.5.2. Kamptotesin ve Türevleri Bazında Nanoformülasyonlar

Kamptotesin ve türevleri olan irinotekan ve topotekan, DNA onarım enzimlerini inhibe ederek etkili bir şekilde kanser hücrelerinin apoptozunu indükler. Kamptotesin’in nanopartikül

konjugatı olan CRLX101, artırılmış çözünürlük ve stabilite sunar, plazma yarı ömrünü uzatarak ve yan etkileri azaltarak klinik denemelerde önemli potansiyel göstermiştir (Gritli ve diğ. 2016; Son ve diğ. 2016). Benzer şekilde, pegile irinotekan olan NKTR-102, nükseden KHAK'ı tedavi etmede olumlu sonuçlar göstermiş, klinik denemelerde sağkalım ve tolere edilebilirliği iyileştirmiştir (Jameson ve diğ. 2013; Chen ve diğ. 2017).

2.5.3. Gen Terapisi için Nanoformülasyon

Hücre döngüsü düzenlemesi ve apoptozda rol alan TUSC2, akciğer kanserini tedavi etme potansiyeli için araştırılmaktadır (Kim ve diğ. 2017; Prudkin ve diğ. 2008). TUSC2 genini taşıyan DOTAP: chol-TUSC2 nanopartikül formülasyonu, prelinik çalışmalarda gelişmiş ilaç teslimatı ve etkinlik göstermiş olup, klinik denemelerde ilerlemektedir. Bu yaklaşım, konvansiyonel terapilere, örneğin erlotinib ve sisplatine, karşı yanıtları iyileştirmeyi hedefleyen TUSC2 fonksiyonunu geri kazandırmayı amaçlamaktadır (Dai ve diğ. 2015; Deng ve diğ. 2008).

Nanoformülasyonlar, ilaçların farmakokinetiğini ve dağılımını iyileştirerek, yan etkileri azaltarak ve terapötik sonuçları artırarak kanser tedavisinde devrim yaratmaktadır. Klinik denemeler, nanoformüle ilaçların geleneksel formlara göre faydalarını doğrulamış, özellikle akciğer kanseri tedavisinde potansiyellerini vurgulamıştır ve gen terapisi ile kombinasyon tedavilerinde kullanılmalarının potansiyelini göstermiştir. Bu formülasyonların optimize edilmesi, klinik uygulamalarının genişletilmesi ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Zhang ve diğ. (2022) akciğer kanseri kemoterapisinin etkinliğini artırmayı amaçlayan yeni bir prodrug bazlı nanopartikül sistemi geliştirmeye odaklanmaktadır. Araştırma, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) tedavisinde sıklıkla birlikte kullanılan paklitaksel (PTX) ve karboplatin (CBP) ile ilgili mevcut tedavi yöntemlerinin karşılaştığı çoklu ilaç direnci ve sistemik toksik yan etkiler gibi zorlukları ele almaktadır. Çalışma, hem hidrofilik (CBP) hem de hidrofobik (PTX) ilaçları kapsülleyebilen, kanser hücrelerini daha doğru hedef almayı ve sağlıklı hücrelere olan etkisini en aza indirmeyi amaçlayan bir nano-ilac teslim sistemini önermektedir. Araştırmacılar, PLGA-PEG-CBP adında bir kopolimer sentezlemiş ve bu kopolimeri kullanarak PTX ve CBP'nin bir arada teslim edilmesi için kendiliğinden toplanan nanopartiküller geliştirmişlerdir. Bu nanopartiküller, hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamlarda NCL-H460 insan NSCLC hücre hattı kullanılarak antitümör etkinlikleri açısından değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, nanopartiküllerin yüksek sitotoksik etkiler

gösterdiğini ve tek ilaç yüklü nanopartiküllere kıyasla üstün performans sergilediğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, bu çalışma, kemoterapinin etkinliğini artırarak akciğer kanseri tedavisinde önemli bir ilerleme sağlayabilecek prodrug bazlı nano-ilâç teslim sistemini başarılı bir şekilde sunmaktadır (Zhang ve diğ. 2022).

Cirillo ve diğ. (2019)'nın yaptıkları çalışmada çok duvarlı karbon nanotüplerin (MWCNT) kitosan ile kaplanarak akciğer kanseri hücrelerine metotreksat (MTX) taşınması için geliştirilen hibrit bir sistem üzerinde durulmaktadır. Karbon nano yapılarının kitosan ile etkili bir şekilde kaplandığı termogravimetrik analiz ile doğrulanmış ve bu hibrit malzemenin fiziksel ve kimyasal özellikleri detaylı şekilde karakterize edilmiştir. MTX, nanohibride fiziksel olarak yüklenmiş ve salım profilleri pH duyarlı davranış göstermiş, asidik ortamlarda (pH 5.0) nötr ortamlara (pH 7,4) kıyasla daha hızlı ve yüksek oranda salınım gözlemlenmiştir. Araştırma, MTX'in kanser hücrelerine yönlendirilmesi ve normal hücrelere olan yan etkilerinin azaltılması amacıyla, MTX taşıyan bu yeni nanohibrid sistemin potansiyelini vurgulamaktadır. MTX yüklü kitosan kaplı MWCNT'nin (MTX@CS_MWCNT), kanser hücrelerine karşı yüksek seçicilik gösterdiği ve sağlıklı hücreler üzerinde önemli bir toksisite oluşturmadığı *in vitro* deneylerle desteklenmiştir. Özellikle, pH duyarlı salım özellikleri sayesinde, MTX@CS_MWCNT'nin kanser hücrelerine daha spesifik bir şekilde ulaştığı ve bu hücrelerde daha yüksek bir ölüm oranına neden olduğu belirlenmiştir.

Bu bulgular, MTX gibi kemoterapötik ajanların daha etkin ve hedef odaklı kullanılabilmesi için nanoteknoloji tabanlı taşıyıcı sistemlerin önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca, bu tür sistemlerin, ilaçların hedef hücrelere daha doğru bir şekilde yönlendirilmesini sağlayarak, yan etkileri azaltma ve tedavi etkinliğini artırma potansiyeline sahip olduğu vurgulanmıştır (Cirillo., 2019).

2.6. KANSER TEDAVİSİNDE MOF NANOMALZEMELERİNİN KULLANIMI

2.6.1. MOF Nanomalzemeleri ile Aktif Hedefli Kanser Tedavisi

Aktif hedefleme yöntemleri kullanılarak, nanopartiküller kanserli hücrelerde ilaç yoğunluğunu artırırken sağlıklı hücrelere verilen zararı minimize edebilir. Bu nanopartiküller, biyobilimsel tekniklerle geliştirilmekte olup, özelleştirilmiş ilaç dağıtımı, kanser biyomarkerleri ve canlı içi tümör görüntüleme için kullanılmaktadır. Bu sistemle hastalar daha düşük dozda ve daha sık ilaç alır, ilaçların etkisi daha tutarlı olur, yan etkiler azalır ve kan dolaşımındaki ilaç seviyeleri daha az değişkenlik gösterir. Aktif hedefleme, ilaç veya ilaç

dağıtım sistemlerine çeşitli bağlayıcılar eklemeyi içerir; bunlar vitaminler, peptidler, antikörler, şekerler ve biyolojik proteinlerdir. Bu bağlayıcılar hücre reseptörleri ile etkileşime girerek ilacın hedef hücrelerde birikmesini sağlar (Katayoun ve Hemmati, 2016; Cai ve diğ. 2020; Alavi ve Hamidi, 2019).

PCN-58-Ps, metal-organik kafes yapılarının (MOF) ailesinden bir bileşiktir. PCN-58'in (Porous Coordination Network-58) yüzeyine porfirin (Ps) türevleri eklenerek elde edilmiştir. Porfirinler, ışığa duyarlı bileşikler olarak bilinir ve fotodinamik terapi (PDT) için yaygın olarak kullanılır. Li ve diğ. yaptıkları çalışmada, PCN-58-Ps'ye yapılan klik reaksiyonu ile iki-foton aktif bir MOF oluşturulmuştur. Ayrıca, hücreye özgü hedefleme özellikleri kazandırmak amacıyla hiyaluronik asit (HA) eklenmiştir. Hiyaluronik asit, hücre yüzeyinde bulunan CD44 reseptörlerine bağlanarak, özellikle kanser hücrelerini hedefleyebilir. Geliştirilen PCN-58-Ps-HA kompoziti, 910 nm dalga boyunda bir lazerle aktive edildiğinde güçlü iki-foton aktivitesi ve ışıqla aktive edilen reaktif oksijen türleri (ROS) olan singlet oksijen (O_2) ve süperoksit anyonu (O_2^-) üretim kapasiteleri gösterir. Bu iki önemli değişkenin etkileşimi, yakın kızılötesi (NIR) ışıqlı ile aktive edilen iki-fotonlu fotodinamik terapi (PDT) kullanılarak derin doku kanser görüntülemesi ve tedavisi için büyük potansiyeller taşır (Li ve diğ. 2021).

2.6.2. MOF Nanomalzemeler ile Pasif Hedefli Kanser Tedavisi

Pasif hedefleme stratejisi, nanopartiküllerin tümör dokusunda birikimini sağlamak için tümörlerin biyolojik özelliklerinden yararlanır. Bu birikim, tümör damarlarının endotelindeki anormal boşluklar sayesinde gerçekleşir ve geliştirilmiş geçirgenlik ve tutma (EPR) etkisi ile desteklenir (Peer ve diğ. 2020). Bu strateji, nanopartikülleri doğrudan kanserli dokulara taşımak için kullanılır. Örneğin, Park ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, porfirinik bir MOF olan PCN-224'ün parçacık boyutu değiştirilerek, HeLa insan rahim ağzı kanseri hücrelerinin absorpsiyonu artırılmış ve pasif hedefleme yoluyla içselleştirme ve sitotoksite artırılmıştır (Park ve diğ. 2016). Ayrıca, MOF'lar fotodinamik performansı artırma potansiyeline sahip olduğu gözlemlenmiştir. TCPP@PCN-224'ün fotodinamik tedavideki kullanımı, parçacık boyutu 90 nm olduğunda en başarılı olmuş, 190 nm boyutundaki kullanımı ise en az etkili olmuştur (Duan ve diğ. 2018).

2.6.3. MOF Nanomalzemeler ile Fizikokimyasal Hedefli Kanser Tedavisi

2.6.3.1. Işık Yanıtlı Hedefli Kanser Tedavisi

Işıkla tetiklenen nanotıp, minimal invaziv özellikleri ve mükemmel zamansal ve mekansal doğruluğu ile terapötik aktivasyon ve görüntüleme araçlarını hassas bir şekilde kontrol etme yöntemi olarak ön plana çıkmaktadır. Özellikle, ışıkla aktive edilen MOF tabanlı terapötik sistemler hem görüntüleme rehberliğinde hem de kombinasyon tedavilerinde kullanılarak, lazerin nüfuz derinliğini ve hedeflemeyi iyileştirmektedir (Zhang ve diğ. 2022; Zhao ve diğ. 2022).

2.6.3.2. pH-Duyarlı Hedefli Kanser Tedavisi

Kemodinamik tedavi (CDT), bir Fenton veya Fenton benzeri reaksiyon aracılığıyla tümör bölgelerinde sitotoksik $\cdot\text{OH}$ üretimi olarak tanımlanır (Zhang ve diğ. 2016; Ni ve diğ. 2023). CDT'nin yararlılığı, esas olarak endojen hidrojen peroksiti $\cdot\text{OH}$ üretmek üzere katalize eden Fenton tipi sürece dayanmaktadır. Ancak, katı tümörlerdeki düşük H_2O_2 seviyeleri bu tedavinin etkinliğini sınırlamaktadır. Bu nedenle, CDT ile GOx (Glikoz oksidaz) kaynaklı açlık terapisinin birleştirilmesi, sinerjik terapötik etkileri büyük ölçüde artırma potansiyeline sahiptir. pH-yanıtlı bir nano platform, ZIF-8 içinde GOx ve doğal hemoglobin (HB) bir araya getirilerek CDT ve açlık terapisini etkili bir şekilde birleştirmek için geliştirilmiştir (Ranji-Burachaloo ve diğ. 2019; Bian ve diğ. 2022).

2.6.3.3. Manyetik Alan Yanıtlı Hedefli Kanser Tedavisi

Özelleştirilmiş sentetik ortamlar kullanılarak üretilen MIL-88B-NH₂ yapılandırılmış Fe₃O₄ manyetik NPLar içeren hibrit manyetik nanokompozitler, kontrollü ilaç salımı ve etkili ilaç dağıtımı için nanotaşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Glioblastoma tedavisinde kullanılan Carmustine ve Mertansine gibi iki ilaç, MOF yapısının gözeneklerine mükemmel bir şekilde yerleştirilmiştir (Attia ve diğ. 2022). Ayrıca, manyetik nanokompozitlerdeki lokal minimum nedeniyle oluşturulan lokal ısıtma ile kontrollü ilaç salınımı gerçekleştirilmiştir.

2.6.3.4. Redoks-Duyarlı Hedefli Kanser Tedavisi

Kanserli dokunun anormal fizyolojik özellikleri, azaltıcı, asidik ve enzimatik mikro ortamlar gibi belirgin hücresel mikro ortamlarda yansıtılmaktadır. Glutasyon (GSH) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADPH) yüksek indirgeyici kapasiteleri, bu moleküllerin kanser hücrelerinin azaltıcı ortamını yönetmelerine olanak tanır. GSH, hücresel azaltıcı ortamı düzenlemek için disülfid (S-S) bağlarını kırarak önemli bir rol oynar (Guo ve diğ. 2018; Wu ve diğ. 2004). MOF'lar, bu özelliklerden yararlanarak, GSH-duyarlı

nanomalzemeler aracılığıyla ilaç salımını tetikleyen birçok nanoskala ilaç dağıtım cihazının geliştirilmesine olanak tanımıştır.

2.6.3.5. Termosensitif MOF'lar ile Hedefli Kanser Tedavisi

NbO-tipi Zn^{+2} kullanılarak sentezlenen organik bağlayıcılar içeren bir MOF, yapısal olarak birbirinin aynısı olan iki tetrakarboksilat ligandı ile birlikte piyrazin veya piridin türevlerini barındırır. Üç değerlikli europium iyonu (Eu^{+3}) ve katyonik kırmızı ışık yayan piridinyum hemisianin boyası 4-p-(dimetilamino)stiril]-1-metilpiridinyum (DSM), çeşitli kompozitlere dahil edilmiş ve bu kompozitlerin rasyometrik sıcaklık probu olarak potansiyelleri değerlendirilmiştir. Bu çift ışık yayan kompozitlerin sıcaklık yanıtı ışıması, sıcaklık çözünürlüğü, göreceli hassasiyet, spektral tekrarlanabilirlik ve parlak renk değişikliği gibi karakteristik özellikleri incelenmiştir (Wang ve diğ. 2021).

Post-sentetik modifikasyon yoluyla, N-izopropil akrilamid ve akrilik asit içeren bir kopolimer MOF'u kaplamak için kullanılmıştır. Ek moleküller, polimerin hızı ve pH ile sıcaklığa duyarlı olan bir bobinden küreye geçiş sayesinde "açık-kapalı" şeklinde salınabilir. Polimer düşük sıcaklıklarda (25 °C) veya yüksek pH değerinde (6,86) bobin şeklini aldığı anda, ek moleküller hızla MOF'tan serbest bırakılır. Ek moleküllerin salınımı, polimer 4,01 pH değeri ve/veya 40 °C üzeri sıcaklıklarda küre şeklini aldığı anda engellenir. Salınım başladıktan sonra dahi, dışsal bir uyarım eklenerek durdurulabilir (Nagata ve diğ. 2020).

2.6.3.6. MOF Tabanlı Biyoteknolojik İmmün Hedefli Kanser Tedavisi

İmmün sistem, istilacıları tanıma, anormal hücreleri yok etme ve tümör gelişimini önleme konusunda hayati bir biyolojik mimariye sahiptir. Dolayısıyla, immün hücre terapisi kanser, otoimmün hastalıklar, inflamasyon ve enfeksiyonlar gibi hastalıkları tedavi etme konusunda önemli fırsatlar sunmaktadır. Farklı türdeki birçok immün hücre, çeşitli rahatsızlıkları canlı tedavi olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Farmakokinetik ve bozunmayı optimize etmek için, bir biyoteknolojik nano platform immün sisteme ilaç teslim edebilir. Bu teknikler, ek koruma ve hedefleme sağlayarak ilaç biyoyoungunluluğunu güçlendirir ve bionik çözümlerin geliştirilmesini ve evrimini teşvik eder (Gong ve diğ. 2020).

2.6.3.7. MOF Tabanlı Nanoterapötikler olarak Gen Tedavisi için Hedefli Kanser Tedavisi

Genetik ilerlemeler, gen mühendisliğinin tanıtılması için kapıları açmış ve 1980'den bu yana gen terapisi, kanser araştırmalarında giderek daha fazla önem kazanmıştır. Gen terapi yaklaşımlarının üç ana kategorisi immünomodülatör, düzeltici ve sitoredüktif olarak

sıralanabilir. İmmünomodülasyon, vücudun immün bariyerini güçlendirerek kanser hücrelerini etkili bir şekilde tanımlayıp yok etme sürecidir. Düzeltici gen terapisinin önemli bir amacı, kanser gelişimine katkıda bulunan bir genin mutasyonunu düzelterek normal işlevini geri kazandırmaktır. İntihar gen terapisi de zararsız bir proilacı toksik bir metabolite dönüştüren bir enzim kodlayan bir genin hücrelere yerleştirilmesi şeklinde, kanseri tedavi etme yöntemi olarak kapsamlı olarak incelenmektedir. MOF nanotaşıyıcılarına entegre edilen nükleik asitlerin bozunmaya karşı stabilize edilebileceği ve hücreler tarafından daha hızlı alınabileceği hipotez edilmiştir. Ayrıca, bir MOF'un nükleik asitlerle yüzey yapılandırması, geliştirilmiş kolloidal tutarlılık sağlayarak, sterik ve elektrostatik toplanma engelini artırabilir (Harrington ve diğ. 2001; Huxford ve diğ. 2010).

2.6.3.8. Çok Hedefli MOF Yanıtı ile Kanser Tedavisi

Çok hedefli MOF yanıtı için yapılan bir çalışmada kendi kendine güçlendirilen salım ve iyileştirilmiş nüfuz kabiliyetine sahip bir pH ve ROS (reaktif oksijen türleri) çift duyarlı biyobozunur MOF nanoreaktör tabanlı nanomalzeme, oksidasyon/açlık tedavisi ve IDO engelleme malignite immünoterapisi için GOx (glikoz oksidaz) ve 1-MT'yi (1-Methyl-D-Tryptophan) bir arada sağlamak üzere oluşturulmuştur. Kapsamlı *in vivo* ve *in vitro* sonuçlar, PCP-Mn-DTA@GOx@1-MT nanomalzemenin sadece immün sistemi aktive etme yeteneğini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda biyobariyerleri stratejik olarak aşarak hafif asidik tümör hücreleri aracılığıyla dağıtım verimliliğini artırdığını doğrulamıştır (Dai ve diğ. 2022).

Son yıllarda, metal-organik kafes yapılar (MOF'lar), yüksek yüzey alanları ve ayarlanabilir gözenek yapıları nedeniyle ilaç taşıma sistemleri için umut verici adaylar olarak öne çıkmıştır. Bu bağlamda, Gharehdaghi ve diğ. (2023) geliştirdiği, CuBTC tabanlı manyetik nano/mikrokompozit, pH-duyarlı kanser ilaç teslimatı ve T2 ağırlıklı MRI görüntüleme kapasitesi ile dikkat çekmektedir. Araştırma, doksorubisin (DOX) yüklemek için kullanılan CuBTC (bakır benzen-1,3,5-trikarboksilat) temelli bir MOF ve Fe₃O₄ nanopartiküllerinin birleştirilmesiyle gerçekleştirilen bu kompozitin, tümör hücrelerinin asidik ortamında yüksek oranda ilaç salımı gösterdiğini ve aynı zamanda MRI görüntüleme için kontrast ajanı olarak işlev gördüğünü ortaya koymuştur. Fe₃O₄ nanopartikülleri sayesinde, kompozit yüksek transvers relaksivite değerleri sergileyerek, tedavinin izlenmesi sürecinde kritik rol oynayabilir. Ayrıca, bu çalışma, kompozitin yüksek biyouyumluluğunu ve kanser hücreleri üzerindeki seçici sitotoksik etkilerini de doğrulamıştır (Gharehdaghi ve diğ. 2023).

Metal-organik kafes yapılar (MOF'lar), yüksek yüzey alanları ve yapısal esneklikleri sayesinde ilaç taşıma sistemleri için ideal adaylardır. Du ve diğ. (2023) tarafından geliştirilen çok uyarıcı Cu-MOFs@Keratin ilaç taşıma sistemi, kemodinamik tedavi için yeni bir yaklaşım sunmaktadır. Çalışmada, Cu-MOFs çekirdeği hidrotermal yöntemle hazırlanmış ve insan saç keratini ile kaplanarak, ilaç taşıma kapasitesi artırılmıştır. Keratin kaplaması, MOF'ların biyouyumluluğunu artırırken, ilaç sızıntısını azaltmakta ve tümör dokusuna ilaç yüklenmiş nanopartiküllerin birikimini sağlamaktadır. Araştırmacılar, bu kompozitin tümör hücreleri üzerinde yüksek düzeyde sitotoksik etki gösterdiğini ve tümör mikroçevresine özgü uyarılara yanıt olarak ilaç salımını optimize edebildiğini belirtmişlerdir (Du ve diğ. 2023).

Kanser immünoterapisinin başlıca zorluklarından biri, tedavi edici ajanların sürekli ve hedeflenmiş bir şekilde teslim edilmesidir. Alsaiari ve diğ. (2021) tarafından yürütülen çalışmada, nivolumab (NV) adlı monoklonal antikorun kontrol edilen salımı için biyomimetik metal-organik kafesler (MOF'lar) kullanılmıştır. Bu çalışma, hem hematolojik malignitelerde hem de katı tümörlerde NV'nin sürdürülebilir salımını ve yüksek yüklenme kapasitesini başarılı bir şekilde göstermiştir. NV, zeolitik imidazolat kafes yapıları (ZIF-8) ile modifiye edilerek, spesifik olarak kanser hücrelerine hedeflenmiş ve bu hücrelerin zarı ile kaplanarak tümöre özgü hedefleme sağlanmıştır. Araştırmacılar, bu yaklaşımın, immün yanıtları yerel olarak aktive ederken, sistemik toksisiteyi azaltabileceğini ve böylece tedavi etkinliğini artırabileceğini öngörmektedirler (Alsaiari ve diğ. 2021).

Celastrol (Cel), geleneksel Çin tıbbında uzun yıllardır kullanılan bir bileşik olup, düşük biyoyararlanımı ve potansiyel toksisitesi nedeniyle klinik uygulamaları sınırlıdır. Wang ve diğ. (2022) yürüttüğü çalışmada, Cel'in hidrofobikliğinin üstesinden gelmek için zeolitik imidazolat kafesleri-8 (ZIF-8) kullanılarak yeni bir ilaç teslimat sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemde, Cel, trietilamin yardımıyla deprotonize edilerek Zn^{+2} iyonlarıyla koordine edilmiş ve bu sayede Cel'in yüklenme verimliliği %1'den %80'e çıkarılmıştır. Elde edilen Cel-ZIF-8 kompleksi, fizyolojik koşullarda yüksek koloidal stabilite gösterirken, asidik tümör mikroçevresinde Cel'i hızlı bir şekilde serbest bırakarak etkili bir terapötik etki sağlamaktadır. Araştırma sonuçları, Cel-ZIF-8'in kanser hücrelerine karşı üstün sitotoksik etkiler sergilediğini ve Cel'in sistemik yan etkilerini azaltabileceğini göstermektedir (Wang ve diğ. 2022).

Metal-organik kafesler (MOF'lar), kanser tedavisinde ilaç taşıma sistemleri olarak büyük ilgi görmektedir. Feng ve Song (2022) tarafından yapılan çalışmada, polimer kaplı MOF'lar, manyetik çekirdek-kabuk MOF'lar ve membran kaplı MOF'lar gibi çeşitli kaplamalı

MOF yapılarının hazırlanması ve uygulamaları üzerine yoğunlaşmıştır. Bu yapılar, saf MOF'ların sınırlamalarını aşarak ilaçların hedeflenen dokulara daha etkin bir şekilde ulaştırılmasını sağlamaktadır. Araştırma, polimer kaplı MOF'ların yüksek yapısal ve fonksiyonel esnekliği sayesinde ilaç yüklemelerinde önemli ölçüde artış sağladığını belirtmiştir. Bu tür MOF'lar, kovalent aşılama ve polimerizasyon yoluyla daha büyük ilaç yüklemelerine imkan tanımaktadır. Manyetik çekirdek-kabuk MOF'lar, manyetik alan uygulanarak tümörlerin yerinin tespit edilmesine olanak tanıyan ve biyobozunurluğu artıran yapılar olarak öne çıkmaktadır. Membran kaplı MOF'lar ise, kanser hücre membranları ve kırmızı kan hücre membranları gibi çeşitlilik göstermektedir. Bu yapılar, ilaç maddelerinin bağışıklık sisteminden daha uzun süre saklanmasını sağlayarak tümör hedeflemesi ve biyo arayüzey etkileşimlerinde iyileştirmeler sunmaktadır (Feng ve Song., 2022).

Bu kaplamalı MOF yapıları, saf MOF'larla karşılaştırıldığında daha iyi terapötik etkililik göstermektedir. Araştırma sonuçları, kaplamalı MOF'ların kanser tedavisinde kullanıldığında ilaç salımını kontrol etme, ilaç yüklemesini artırma, sitotoksiteyi azaltma ve daha iyi biyodağılım sağlama potansiyellerini ortaya koymuştur. Bu bulgular, kaplamalı MOF'ların, kanserle mücadelede yeni kimyasal sentez ve biyomedikal uygulamalar için değerli birer araç olduğunu göstermektedir.

Alves ve diğ. (2022) yaptığı çalışmada, meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere bioMOF-100 tabanlı bir ilaç taşıma sistemi geliştirilmiştir. Araştırma, curcumin (CCM) ve folik asit moleküllerinin entegrasyonunu içermekte olup, bu bileşenlerin birleşimiyle kanser hücrelerine yönelik hedefli bir taşıma mekanizması sunulmuştur. Çalışmanın sonuçları, bioMOF-100 prototipinin, kanser hücrelerine özgü sitotoksik etkiler sergileyerek bu hücrelerde önemli ölçüde hücre ölümüne yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, bioMOF-100 sistemi, düşük toksite göstermesi ve tümör hücrelerine özgü etkin bir ilaç salım profili sunması açısından dikkat çekicidir. Araştırmacılar, bioMOF-100'ün folik asit kaplaması sayesinde folik asit reseptörlerine sahip kanser hücrelerine özgü hedeflemeyi başarıyla gerçekleştirdiğini ve bu yaklaşımın meme kanseri tedavisinde potansiyel bir yenilik sunabileceğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak, bu yeni ilaç taşıma sistemi, etkili bir terapötik ajan olarak ve kanser hücrelerine yönelik hedefli tedavi stratejilerinde önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir (Alves ve diğ. 2022).

Safinejad ve diğ. (2022) yaptığı çalışmada, lanthanum tabanlı metal-organik kafes yapısı (La-MOF) kullanılarak geliştirilen ilaç taşıma sistemleri üzerine odaklanılmıştır.

Çalışmada, 3,4-dihidroksisinnamik asit kullanılarak sentezlenen La-MOF, insan meme kanseri hücre hattı MDA-MB-468 üzerinde etkili bir şekilde test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, La-MOF'un %40,35 hücre canlılığı ile belirgin bir sitotoksikite sergilediğini göstermiştir. Bu, La-MOF'un kanser hücrelerine karşı yüksek bir öldürücü etkiye sahip olduğunu ve potansiyel bir ilaç taşıma sistemi olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir. Araştırmacılar, La-MOF'un bu etkinliğinin, kanser tedavisinde yeni terapötik stratejiler geliştirmek için umut verici olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, La-MOF'un biyouyumluluğu ve ilaç salım profili, kanser tedavisindeki uygulama potansiyelini daha da artırmaktadır. Çalışmanın sonuçları, La-MOF'un yüksek ilaç yükleme kapasitesini ve kanser hedeflemeli salımını vurgulayarak, onun meme kanseri tedavisinde etkili bir çözüm olabileceğini göstermektedir (Safinejad ve diğ. 2022).

Wei ve diğ. (2021) araştırması, enrofloksasin ve florfenikol yüklü siklodekstrin metal-organik kafes yapısı (CD-MOF) üzerine odaklanmıştır. Bu çalışma, antibiyotik yüklü c-CD-MOF'un bakterilere karşı etkinliğini ve uzun süreli serbest bırakma kabiliyetini incelemiştir. Araştırma sonuçları, c-CD-MOF yüklü antibiyotiklerin serbest antibiyotiklere göre daha düşük minimum inhibitör konsantrasyona (MIC) sahip olduğunu göstermiştir, bu da c-CD-MOF'un antibiyotikleri daha etkili bir şekilde salıverdiğini ve uzun süreli bakteriyel inhibisyon sağladığını ortaya koymuştur. *In vitro* ve *in vivo* deneyler, c-CD-MOF'un mükemmel biyouyumluluğa sahip olduğunu ve memeli hücrelerinde toksik olmadığını göstermiştir. Bu özellikler, c-CD-MOF'un antibiyotik tedavisi için uygun bir ilaç taşıma aracı olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir. Özellikle, bu çalışma c-CD-MOF'un bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yeni bir yaklaşım sunabileceğini ve antibiyotik direnci gelişimini azaltabileceğini belirtmiştir. Bu sonuçlar, antibiyotiklerin daha etkili kullanımı ve bakteriyel enfeksiyonların kontrol altına alınmasında c-CD-MOF'un potansiyelini vurgulamaktadır (Wei ve diğ. 2021).

2.6.4. Radyoterapinin Akciğer Kanseri Tedavisinde Kullanımı ve MOF Kristallerinin Potansiyel Rolü

Radyoterapi, kanser tedavisinde uzun yıllardır kullanılan ve etkili sonuçlar elde edilen bir yöntemdir. Bu tedavi yöntemi, özellikle lokalize tümörlerde, cerrahi müdahale ile erişilemeyen veya cerrahinin uygun olmadığı durumlarda tercih edilir. Radyoterapi, kanser hücrelerinin DNA'sını hasara uğratarak onların bölünmesini ve çoğalmasını durdurur (Smith ve Ford, 2014).

Radyoterapi, yüksek enerjili radyasyon kullanarak kanser hücrelerini hedef alır. Kullanılan radyasyon türleri arasında X-ışınları, gama ışınları ve protonlar bulunur. Tedavi sırasında radyasyon, hassas bir şekilde kanserli bölgeye yönlendirilir ve sağlıklı dokuların minimum düzeyde zarar görmesi amaçlanır (Brown ve Goldstein, 2015). Radyoterapi, eksternal (dışarıdan) veya internal (içeriden) olmak üzere iki ana yöntemle uygulanabilir (Gunderson ve Tepper, 2012).

2.6.4.1. Akciğer Kanseri ve Radyoterapi

Akciğer kanseri, dünya genelinde en sık görülen ve en ölümcül kanser türlerinden biridir (Siegel R. ve diğ. 2020). Erken evre akciğer kanseri genellikle cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilirken, ilerlemiş vakalarda radyoterapi önemli bir tedavi seçeneği haline gelir (National Cancer Institute, 2021). Radyoterapi, akciğer kanserinin lokal kontrolünde ve semptomların hafifletilmesinde etkili olabilir. Hem küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) hem de küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) tedavisinde radyoterapi kullanımı yaygındır (Goldstraw ve Crowley, 2016).

2.6.4.2. Radyoterapi Türleri ve Akciğer Kanseri

Eksternal Radyoterapi: Radyasyon, vücut dışındaki bir cihazdan kanserli dokuya yönlendirilir. Bu yöntemde, hastanın vücudu belirli bir pozisyona getirilir ve radyasyon dozu hassas bir şekilde uygulanır (Gunderson ve Tepper, 2012).

Internal Radyoterapi (Brakiterapi): Radyoaktif kaynaklar, tümörün içine veya yakınına yerleştirilir. Akciğer kanseri tedavisinde daha az yaygın olsa da, belirli durumlarda kullanılabilir (Moghissi ve Dixon, 2016).

Stereotaktik Vücut Radyoterapisi (SBRT): Özellikle erken evre küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde kullanılır. Bu yöntem, yüksek dozda radyasyonu küçük bir alana çok hassas bir şekilde ileterek etkili sonuçlar elde eder (Timmerman, 2008).

2.6.4.3. Radyoterapinin Yan Etkileri ve Yönetimi

Radyoterapi, tedavi edilen bölgeye bağlı olarak çeşitli yan etkilere neden olabilir. Akciğer kanseri tedavisinde, radyoterapinin en yaygın yan etkileri arasında öksürük, yutma güçlüğü, cilt tahrişi, yorgunluk ve akciğer iltihabı (pnömonit) yer alır (Werner-Wasik ve Pequignot, 2013). Bu yan etkiler, genellikle tedavi sonrasında geçici olup, uygun bakım ve yönetim stratejileri ile kontrol altına alınabilir (Bezjak ve Temin, 2015).

2.6.4.4. Metal Organik Kafesler (MOF'ler) ve Radyoterapi

MOF'lar, yüksek yüzey alanı, ayarlanabilir gözenek yapısı ve kimyasal esneklikleri ile dikkat çeken malzemelerdir. Son yıllarda, MOF'ların biyomedikal uygulamalarda, özellikle

kanser tedavisinde kullanımı üzerine yoğun araştırmalar yapılmaktadır (Furukawa ve diğ. 2013). MOF'ler, radyoterapide radyosensitizer olarak kullanılabilir ve radyoterapinin etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir (Rosi ve diğ. 2013).

2.6.4.5. MOF'ların Radyosensitizer Olarak Kullanımı

Radyosensitizerler, kanser hücrelerinin radyasyona duyarlılığını artırarak, daha düşük dozlarda bile etkili tedavi sağlamayı amaçlar (Movsas ve Scott, 2004). MOF'ler, bu amaçla kullanılan geleneksel radyosensitizerlere göre daha fazla avantaj sunar. MOF'ler, yüksek yük kapasitesi ve kontrollü salım özellikleri sayesinde radyoterapi etkinliğini artırabilir (Furukawa ve diğ. 2013). Ayrıca, MOF'lerin biyouyumluluğu ve biyobozunabilirliği, yan etkileri minimize etme açısından da önemlidir (Rosi ve diğ. 2013).

2.6.4.6. Akciğer Kanseri Tedavisinde MOF'lerin Potansiyeli

MOF'lerin akciğer kanseri tedavisinde kullanımı üzerine yapılan araştırmalar, umut verici sonuçlar göstermektedir (Furukawa ve diğ. 2013). MOF'ler, kanser hücrelerine spesifik olarak hedeflenebilir ve radyoterapinin yan etkilerini azaltabilir. Örneğin, bazı MOF'ler, oksijen taşıma kapasiteleri sayesinde hipoksik (düşük oksijenli) tümör mikrosistemlerini hedef alarak radyoterapi etkinliğini artırabilir (Rosi ve diğ. 2013).

Radyoterapi, akciğer kanseri tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır ve MOF'lerin bu tedaviye entegrasyonu, tedavi etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir. MOF'ler, yüksek radyosensitizer kapasiteleri ve biyouyumlu özellikleri ile gelecekte kanser tedavisinde daha fazla kullanılabilir. Bu çalışma, MOF'lerin radyoterapideki rolünü ve akciğer kanseri tedavisinde sağladığı avantajları daha derinlemesine araştırarak, kanser tedavisinde yeni ufuklar açmayı hedeflemektedir.

3. YÖNTEM

3.1. KULLANILAN CİHAZLAR VE EKİPMANLAR

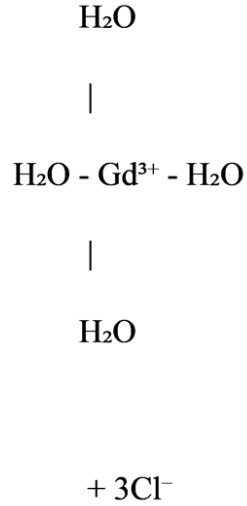
Bu tez çalışmasında FTIR spektrumları, Bruker Alpha Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi kullanılarak 400 ve 4000 cm^{-1} aralığında elde edilmiştir. Numunelerin absorptans ölçümleri UV-Vis Spektrofotometre Jasco V-730 ile yapılmıştır. Malzemelerin termal gravimetrik analizi (TGA), Hitachi STA 7200 termogravimetrik analiz cihazında yapılmıştır. X-ışını difraksiyonu (XRD), Rigaku Smartlab X ışını difraktometresi ile MOF'ların kristal yapısını, fazlarını ve kafes parametrelerini belirlemek için kullanılmıştır. Malzemenin termal davranışını incelemek ve karakterize etmek için diferansiyel taramalı kalorimetre DSC 6002 Perkin Elmer Kullanılmıştır. Hücre kültürü çalışmalarında %5 CO_2 ile nemlendirilmiş Thermo Scientific inkübatör thermo forma TF-21 CO_2 Inkübatör, 164 L inkübatör kullanılmıştır. Hücre çalışmaları bir ESCO sentinel Gold microprocessor control system steril kabinde yürütülmüş ve hücreler bir ışık mikroskopunda Leica DMIL LED incelenmiştir. Biyolojik örneklerin uzun süreli saklanması için Ultra Düşük Sıcaklık Donanımı WUF-5000 ultralow temperature freezer kullanılmıştır. Örneklerin inkübasyonu için Venticell marka etüv kullanılmış, vakum altında kurutulması için ise Binder Vac-Off tercih edilmiştir. Sıcaklık kontrollü çalkalama için GFL marka çalkalamalı etüv kullanılmıştır. Örneklerin homejenizasyonunda etkili bir yöntem olarak Kudos marka ultrasonikasyon cihazı kullanılmıştır.

3.2. KULLANILAN KİMYASAL MADDE VE MALZEMELER

Gadolinium (III) Klorür Hekzahidrat: Gadolinium(III) klorür hekzahidrat Sigma-Aldrich'den temin edilmiştir. Gadolinium (III) hekzahidrat ($\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), sulu çözeltide bulunan bir gadolinium bileşiğidir. Bu bileşik, merkezi gadolinium iyonu (Gd^{3+}) ve etrafında su molekülleri ve klorür iyonları içerir (Şekil 3.1).

Bu bileşiğin kimyasal yapısında bulunanlar:

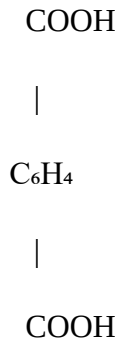
- Merkezi Gd^{3+} iyonu
- Altı su molekülü (H_2O), Gd^{3+} iyonuna koordineli
- Üç klorür (Cl^-) iyonu



Şekil 3.1 Gadolinium (III) Klorür Heksahidrat'ın kimyasal yapısının gösterimi.

Tereftalik asit: Sigma Aldrich tarafından temin edilen ve %98 saflıkta olan tereftalik asit, Lot #MKBP0173V olarak kayıtlıdır. Tereftalik asit (1,4-benzen dikarboksilik asit) yaygın olarak kullanılan bir organik bileşiktir ve aşağıdaki formüle sahiptir:

Tereftalik asidin yapısını daha iyi anlamak için, benzen halkasına iki karboksil grubu (COOH) eklenmiş yapı aşağıda gösterilmiştir. Karboksil grupları (COOH) karşılıklı pozisyonlarda bulunur (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Tereftalik asidin kimyasal yapısının gösterimi.

N,N-Dimetilformamid (DMF): Analizlerde kullanılan DMF, Isolab marka ve araştırma grade'indedir.

Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM): Hücre kültürlerinde kullanılan DMEM, Sigma Aldrich tarafından sağlanmış olup, yüksek glikoz içeriği ve Lot #RNBL2655 numarası ile karakterize edilmiştir.

PBS (Fosfat Tamponlu Salin), hücre kültürü ve biyolojik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bir tampon çözeltilidir. PBS'nin içeriği genellikle aşağıdaki bileşenleri içerir:

- Sodyum Klorür (NaCl)
- Potasyum Klorür (KCl)
- Disodyum Fosfat (Na_2HPO_4)
- Potasyum Dihidrojen Fosfat (KH_2PO_4)
- Su (H_2O)

Aşağıda, kullanılan PBS çözeltisinin bileşenlerinin konsantrasyonları verilmiştir:

- NaCl: 137 mM
- KCl: 2.7 mM
- Na_2HPO_4 : 10 mM
- KH_2PO_4 : 1.8 mM

PBS'nin pH'ı genellikle yaklaşık 7,4 olacak şekilde ayarlanır.

Asetat (Asetik Asit): Asetat, Merck tarafından temin edilmiştir. Asetik asidin (CH_3COOH) konjugat bazıdır ve birçok biyokimyasal ve endüstriyel uygulamada kullanılır.

SDS (Sodyum Dodesil Sülfat): MTT testinde SDS (Sodyum Dodesil Sülfat) Sigma Aldrich tarafından temin edilmiştir ve oluşan mor formazan kristallerini çözmek için kullanılmıştır.

3.3. ANTİKANSER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK METAL ORGANİK KAFES ÜRETİMİ

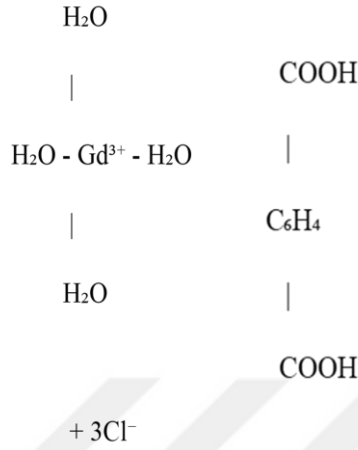
3.3.1. Kimyasal Reaktifler ve Çözücüler

Bu çalışmada kullanılan başlıca kimyasal reaktifler şunlardır: Gadolinium (III) klorid heksahidrat ($\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) ve tereftalik asit, her biri 2 mmol miktarındadır. Çözücü olarak, N,N-dimetilformamid (DMF) kullanılmıştır. Tüm reaktifler ve çözücüler analitik grade kalitesindedir ve özel bir ön işlem gerektirmeksizin kullanılmıştır.

3.3.2. Sentez Yöntemi

Gd-MOF'ların sentezi, $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ve tereftalik asit kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.3). İlk olarak, belirtilen reaktifler 50 ml DMF içerisinde çözündürülmüştür. Bu karışım

homojen hale gelene kadar manyetik karıştırıcıda düşük hızda karıştırılmıştır. Daha sonra karışım, paslanmaz çelik bir hidrotermal kap içine transfer edilmiş ve kap sıkıca kapatılmıştır (Özçelik ve diğ. 2022).



Şekil 3.3 Gd(III) Klorür Heksahidrat ve Tereftalikasidin kimyasal gösterimi

Karışımın sentezi için hidrotermal kap, 120°C'de 48 saat süreyle etüvde inkübe edilmiştir. Bu süreç, MOF yapısının oluşumu ve kristalleşmesi için gereklidir. Sentez süreci tamamlandıktan sonra, hidrotermal kap soğutularak açılmış ve içerisindeki katı madde bir Gooch hunisi kullanılarak süzölmüştür. Süzme işlemi sonrasında, katı madde üzerine yavaşça etanol dökülerek olası Dimetilformamid (DMF) kalıntılarından arındırılmıştır. Katı madde, oda sıcaklığında serbest hava akımı altında yaklaşık 2 saat süreyle kurutulmuştur. Son aşamada, kurutulmuş katı madde önce 80°C'de vakum altında 12 saat daha sonra 120°C'de 2 saat süreyle ek kurumaya tabi tutulmuştur. Bu işlem, MOF yapısının tamamen kurummasını ve stabilizasyonunu sağlamak amacıyla yapılmıştır. Sonuçta elde edilen toz, karakterizasyon ve ileri analizler için uygun hale getirilmiştir.

3.4. GELİŞTİRİLEN İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMİN KARAKTERİZASYON ÇALIŞMALARI

3.4.1. Kimyasal Maddeler ve Hazırlık

Bu çalışmada kullanılan ana kimyasal malzemeler, Gd-MOF, Gd-MOF-MTX (metal organik kafes içerisine ilaç yüklenmiş hali) ve MTX (metotreksat ilacı)'dir. Her bir numune, karakterizasyon öncesi uygun şartlarda saklanmış ve analizler için hazırlanmıştır.

3.4.2. Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopi (FTIR)

FTIR analizleri, Bruker Alpha FTIR Spektrometresi kullanılarak yapılmıştır. Spektrumlar, 400-4000 cm^{-1} aralığında kaydedilmiştir. Bu analiz, numunelerin kimyasal bileşimlerini ve fonksiyonel gruplarını tanımlamak için kullanılmıştır.

3.4.3. Termal Gravimetrik Analiz (TGA)

TGA analizleri, Hitachi STA 7200 termogravimetrik analiz cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Bu analiz, numunelerin termal stabilitesini ve ağırlık kaybı karakteristiklerini belirlemek için yapılmıştır. Numuneler 25°C'den 1000°C'ye kadar olan bir sıcaklık aralığında, azot atmosferi altında ısıtılmıştır.

3.4.4. UV-Vis Spektroskopisi

Numunelerin UV-Vis absorpsiyon spektrumları, Jasco V-730 UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak elde edilmiştir. Spektrumlar, 276 nm dalga boyu aralığında kaydedilmiştir. Bu analiz, numunelerin optik özelliklerini ve potansiyel ilaç salım profillerini incelemek için kullanılmıştır.

3.4.5. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)

DSC analizleri, DSC 6002 Perkin Elmer cihazı kullanılarak yapılmıştır. Numunelerin faz geçişleri ve diğer termal özellikleri -30°C'den 300°C'ye kadar olan sıcaklık aralığında incelenmiştir. Sıcaklık her dakikada 10°C artmaktadır. Bu analiz, numunelerin termal davranışlarını ve ilaç yüklenmiş yapıların termal stabilitesini değerlendirmek için önemlidir.

3.4.6. X-Işını Difraksiyonu (XRD)

XRD analizleri, Rigaku Smartlab X-ışını difraktometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. MOF ve MTX yüklü MOF numunelerinin kristal yapıları ve fazları incelenmiştir. Bu analiz, numunelerin yapısal özelliklerini ve kristal düzenlerini belirlemek, ayrıca ilaç yüklü yapıların yapısal stabilitesini değerlendirmek için önemlidir.

3.5. METAL ORGANİK KAFES YAPILARINA ANTİKANSER İLAÇ YÜKLENMESİ

Çalışmada kullanılan ilaç, antikanser özellikleri ile bilinen metotreksattır. Metotreksat, saf suda ultrasonikasyon yardımıyla çözündürülmüştür. Çözelti hazırlığı sırasında metotreksatın konsantrasyonu 0,01 mg/ml olacak şekilde ayarlanmıştır. Ultrasonikasyon

işlemi, Kudos marka cihaz kullanılarak, 25°C sıcaklıkta ve 40 kHz frekansta 30 dakika süreyle yapılmıştır.

Antikanser ilaç özelliğine sahip metatroksat organik kafes yapılarına yerleştirilerek ilaç yükleme kapasitesi ve kapsülleme verimliliği çalışılmıştır. İlaç yükleme çalışması 3 farklı mg 'da (0,05 mg / 0,1 mg / 0,2 mg) denenmiştir. Yükleme işlemi, 37°C'de, sürekli karıştırma altında 48 saat süresince yapılmıştır. Yüklenen ilaç miktarları, Jasco V-730 UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak 276 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Denklemler (3.1) ve (3.2) metatroksat kapsülleme verimliliği (%) ve ilaç salım yüzdesinin (%) hesaplanması için kullanılmıştır (Pederneira ve diğ. 2023).

$$\text{İlaç kapsülleme etkinliği}(\%) = \frac{\text{Taşıyıcıya yüklenen ilaç miktarı}(mg)}{\text{Başlangıç ilaç yükleme miktarı}(mg)} \times 100 \quad (3.1)$$

3.6. ANTİKANSER İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMİ GD-MOF'DAN İLAÇ SALINIMI

Daha önce ilaç ile muamele edilmiş 20 mg Gd-MOF ve 10 mL fosfat tampon salin (PBS) çözeltisi (pH, 7,4) ve asetat tampon çözeltisi (pH, 4,75) ile 37° C 'de çalkalamalı etüve konuldu. Salım çalışmasında, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300 dakika olmak üzere ilaç salım miktarı UV-Vis Spektroskopisi kullanılarak ölçülmüştür. Önceden belirlenen zaman periyotlarında ölçüm yapılırken, ortam koşullarını korumak için 1mL salım ortamı ayrılmış ve her seferinde taze tampon solüsyonu ile yenilenmiştir. Salım ortamından toplanan numunedeki ilaç miktarı zamana bağlı olarak 276 nm'de UV spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Deneysel ilaç salım verileri, kinetik modele karşılık gelen regresyon katsayısı (r^2) ile belirlenmiştir (Kaptan ve Güvenilir, 2022).

$$\text{İlaç salımı}(\%) = \frac{t' \text{ zamanında salınan ilaç miktarı}}{\text{başlangıçta malzemede bulunan ilaç miktarı}} \times 100 \quad (3.2)$$

3.7. Hücre Kültürü

Hücre kültürü çalışmaları, insan akciğer alveolar epitel hücreleri (A549 hücre hattı) ve bronşiyal epitel hücre hattı (BEAS-2B) kullanılarak yapıldı. Bu hücreler Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu'ndan (ATCC, American Type Culture Collection) temin edilmiştir. MTT testi için, 8×10^3 hücre, 96 kuyucuklu hücre kültür plakalarına ekildi ve standart hücre kültürü koşullarında 48 saat inkübe edildi. 48 saat sonra, ortam çıkarıldı ve farklı konsantrasyonlarda (5–250 µg/mL) MOF, MTX ve MOF-MTX içeren tedavi ortamı eklendi. 24 saatlik

inkübasyonun ardından, tedavi ortamı çıkarıldı ve hücreler standart ortamda 110 µL/kuyucuk MTT çözeltisi (10%, 5 mg/mL PBS) ile 4 saat inkübe edildi. Daha sonra, mor formazan kristallerini çözmek için kuyucuklara 100 µL SDS çözeltisi (1 g SDS, 10 mL 0,01 M HCl içinde) uygulandı. 24 saatlik inkübasyonun ardından, UV-Vis absorpsiyonu 570 nm'de ölçüldü ve 630 nm referans dalga boyu olarak kullanılarak sonuçlar kontrol hücrelerine göre hücrelerin göreceli canlılığı olarak ifade edildi (Demir ve diğ. 2014).

3.8. METOTREKSAT YÜKLENMİŞ MOF KRİSTALLERİNİN HÜCRE CANLILIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN MTT DENEYİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada, MOF kristali kullanılarak metotreksat (MTX) yüklenmiş bir sistemin hücre canlılığı üzerindeki etkisi MTT deneyi ile değerlendirilmiştir. İlk olarak, 0,1 mg metotreksat yüklenmiş MOF partikülleri hazırlanmış ve hücreler 96 kuyucuklu plakalara ekilerek 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. Ardından, hücreler bu partiküllerle muamele edilmiştir. Her bir kuyucuğa 4000 hücre ekilmiştir. Muamele sonrası her bir kuyucuğa MTT çözeltisi eklenmiş ve hücreler belirli bir süre inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda, hücreler tarafından indirgenen MTT'nin mor formazan kristallerine dönüşmesi sağlanmıştır. Ortam dikkatlice uzaklaştırılarak, oluşan formazan kristalleri DMSO ile çözülmüş ve mikropilaka okuyucusu kullanılarak 570 nm dalga boyunda absorbans ölçümleri yapılmıştır. Hücre canlılığı, kontrol grubuna oranla hesaplanmış ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Bu yöntemle, MTX yüklenmiş MOF partiküllerinin hücreler üzerindeki etkileri belirlenmiştir (Demir ve diğ. 2014).

3.9. MOF, MTX VE MOF-MTX ÜZERİNDE RADYOTERAPİ ÇALIŞMALARI

A549 ve BEAS-2B hücrelerinin radyoduyarlılığının artırılması, MOF, MTX ve MOF-MTX kullanılarak farklı ışınlama dozları altında araştırıldı. MOF, MTX ve MOF-MTX'in radyosensitizer olarak daha etkili kullanılmasını gözlemlemek için deneyler boyunca 96 kuyucuklu plakalarına 4×10^3 hücre ekildi. Hücreler, 96 kuyucuklu plakalara ekildikten sonra, metotreksat yüklü MOF ile 24 saat süreyle inkübe edildi. Radyoterapi denemesi için, hücelere 2, 4 ve 8 Gy dozlarında X-ışını uygulandı. Negatif kontrol grubu olarak sadece besiyeri eklenen kuyucuklar, pozitif kontrol grubu olarak sadece hücrelerin bulunduğu kuyucuklar kullanıldı. Deney gruplarında ise MOF, MTX ve MOF-MTX ile muamele edilmiş hücreler yer aldı. Radyasyon uygulaması, hücrelerin maruz kaldığı oksidatif stresi ve hücresel hasarı azaltmak

amacıyla metotreksat yüklü MOF'un koruyucu etkilerini değerlendirmek için yapıldı (Barlas ve diğ. 2019).

3.10. İstatistiksel Analiz

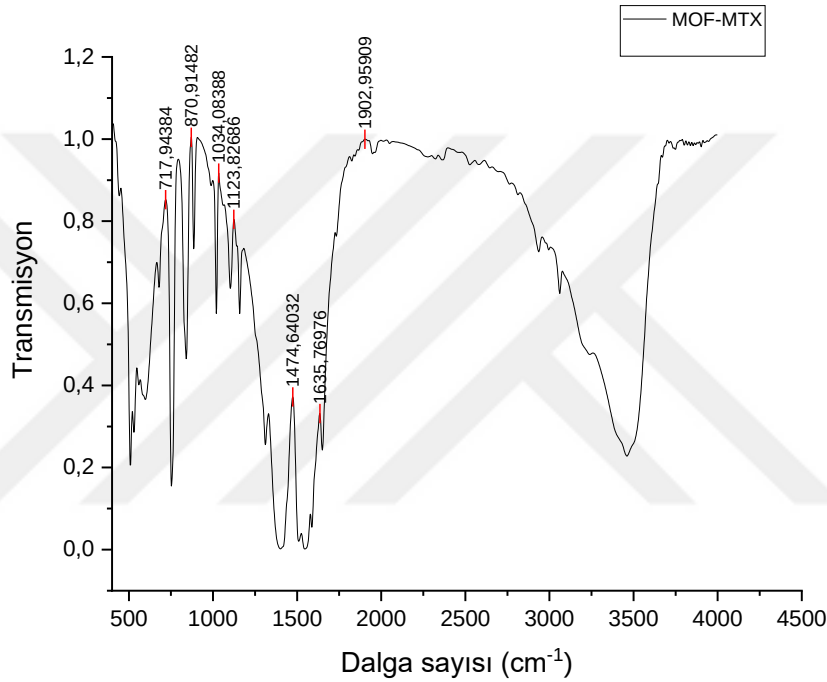
Tüm deneysel veriler, ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklar, one-way ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi) kullanılarak analiz edildi. Farklılıklarının anlamlılığını belirlemek için Tukey'in post hoc testi uygulandı.



4. BULGULAR

4.1. METOTREKSAT YÜKLENMİŞ MOF YAPILARININ FTIR SPEKTROSKOPİSİ İLE YAPISAL ANALİZİ

Metotreksat yüklü MOF kristallerinin FTIR spektrumu gösterilmektedir (Şekil 4.1). X eksenini dalga sayısı (cm^{-1}), Y eksenini ise geçirgenliği göstermektedir. Spektrum, metotreksatın MOF yapısına yüklenmesini doğrulayan karakteristik pikleri içermektedir.

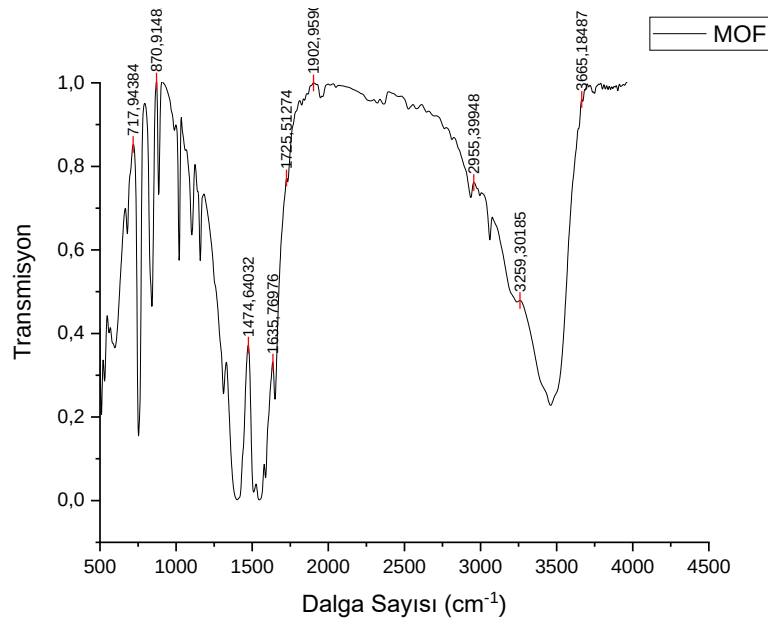


Şekil 4.1 Metotreksat yüklenmiş MOF Kristallerinin FTIR spektrumu.

Bu çalışmada, Gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit temelli bir metal organik kafes (MOF) içerisine hapsedilmiş Metotreksat (MTX) ilacının Fourier Transform Infrared (FTIR) spektroskopisi analizi yapılmıştır. Elde edilen FTIR spektrumu, çeşitli karakteristik absorpsiyon pikleri ile MTX ve MOF bileşenlerinin etkileşimlerini ve kimyasal yapılarını detaylı bir şekilde ortaya koymaktadır.

Metotreksat (MTX) ilacı ile yüklenmiş Gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit (TPA) kullanılarak sentezlenen MOF kristallerinin FTIR spektrumu, çeşitli karakteristik pikler göstermektedir. Şekil 4.1’de görüldüğü üzere, spektrumda 717 cm^{-1} bölgesinde gözlenen pik, aromatik bileşiklerin C-H bükülme vibrasyonlarını işaret etmektedir. Aromatik halkaların

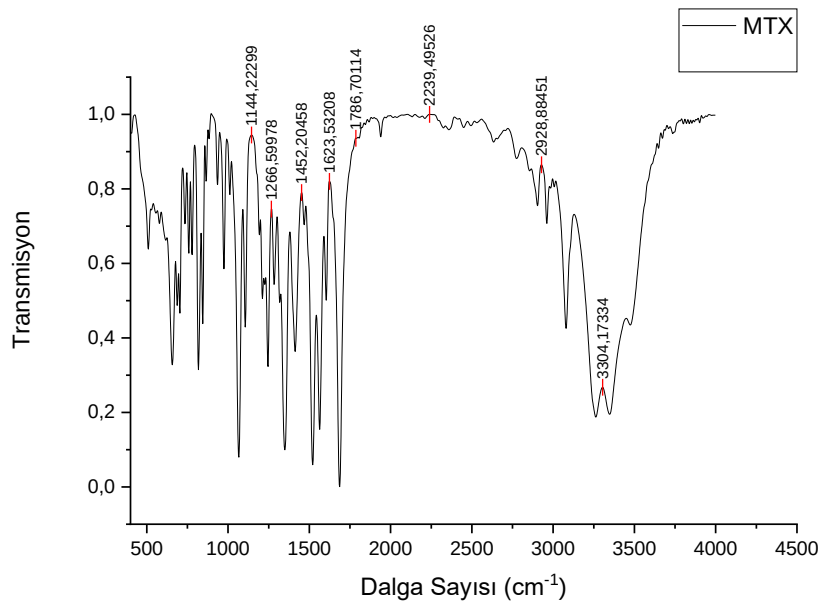
varlığına dair önemli bir gösterge olup, literatürde yaygın olarak raporlanmıştır (Silverstein, ve diğ. 2014). 879 cm^{-1} 'deki pik, aromatik halkalardaki C-H dış düzlem bükülme titreşimlerine karşılık gelmektedir ve bu titreşimler aromatik bileşiklerin karakteristik özelliklerini yansıtmaktadır (Smith, 1999). 1094 cm^{-1} ve 1123 cm^{-1} bölgelerinde gözlenen pikler, C-O-C asimetrik gerilme vibrasyonlarını temsil etmekte olup, bu gruplar genellikle ester ve eterlerde görülmektedir. Bu pikler, MOF yapısındaki organik ligandlar veya MTX ilacında bulunabilir (Stuart, 2004). 1474 cm^{-1} ve 1634 cm^{-1} bölgelerinde bulunan pikler, aromatik halkaların C=C gerilme titreşimlerini göstermektedir. Özellikle 1634 cm^{-1} 'deki pik, aromatik sistemlerde yoğun olarak bulunur ve C=C çift bağlarının varlığını işaret eder (Nakamoto, 2009). 1902 cm^{-1} 'deki pik ise, MOF'un yapısında yer alan organik ligandlar ile metal merkezler arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan kombinasyon bandı olarak değerlendirilebilir. Bu tür kombinasyon bandları, MOF'ların kompleks yapısal özelliklerini ve etkileşimlerini göstermektedir (Yaghi, ve diğ. 2003). Bu analiz, metotreksatın MOF yapısına başarılı bir şekilde yüklendiğini doğrulamakta ve MTX-MOF kristalinin kimyasal yapısını detaylandırmaktadır. Bu sonuçlar, metotreksatın MOF içerisine etkin bir şekilde entegre edildiğini ve malzemenin yapısal bütünlüğünün korunduğunu göstermektedir.



Şekil 4.2 MOF Kristallerinin FTIR spektrumu.

MOF kristallerinin FTIR spektrumu. X eksenı dalga sayısı (cm^{-1}), Y eksenı ise geçirgenliği göstermektedir. Spektrum, MOF kristallerinin karakteristik fonksiyonel gruplarını ve yapısal özelliklerini ortaya koymaktadır.

MOF (Metal-Organik Kafes) malzemesinin FTIR spektrumu, Şekil 4.2.'de görüldüğü üzere, çeşitli karakteristik pikler içermektedir ve bu pikler malzemenin kimyasal yapısının doğrulanmasında önemli ipuçları sunmaktadır. Spektrumda, yaklaşık 3385 cm^{-1} 'de geniş bir bant, su moleküllerinin ve hidroksil gruplarının (O-H) gerilme titreşimlerini göstermektedir. 1603 cm^{-1} 'deki pik, tereftalik asidin karbonil gruplarına (C=O) ait gerilme titreşimlerine işaret etmektedir. Bunun yanı sıra, $1019\text{-}1141 \text{ cm}^{-1}$ aralığındaki pikler, karboksilik asitlerin (C-O) gerilme titreşimlerine atfedilmektedir. $1400\text{-}1600 \text{ cm}^{-1}$ aralığındaki pikler, aromatik halkaların C=C gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Spektrumun düşük dalga sayısı bölgesinde, yaklaşık $677\text{-}871 \text{ cm}^{-1}$ aralığındaki pikler, Gadolinyum ve oksijen arasındaki koordinatif bağlara (Gd-O) işaret etmektedir. Bu FTIR analizi, MOF kristallerinin su molekülleri, hidroksil, karbonil, karboksilik asit ve aromatik halkalar gibi fonksiyonel gruplar içerdiğini doğrulamaktadır, böylece malzemenin kimyasal yapısı ve bütünlüğü hakkında detaylı bilgi sağlamaktadır.



Şekil 4.3 Metotreksat (MTX) molekülünün FTIR spektrumu.

Metotreksat (MTX) molekülünün FTIR spektrumu. X eksenini dalga sayısı (cm^{-1}), Y eksenini ise geçirgenliği göstermektedir. Spektrum, metotreksatın karakteristik fonksiyonel gruplarını ve yapısal özelliklerini ortaya koymaktadır.

Metotreksat (MTX) molekülüne ait FTIR spektrumu incelendiğinde, belirli karakteristik piklerin varlığı, molekülün kimyasal yapısının ve fonksiyonel gruplarının doğrulanmasına yardımcı olmaktadır. Şekil 4.3 'te görülen spektrumda, 3341 cm^{-1} bandı, O-H ve N-H gerilme titreşimlerini temsil eden geniş ve kuvvetli bir banttır. Bu, moleküldeki hidroksil ve amin gruplarının varlığını göstermektedir. Yaklaşık 2928 cm^{-1} civarında gözlemlenen pik, C-H gerilme titreşimlerine işaret etmektedir. Bu pik, alifatik hidrokarbon zincirlerinin varlığını doğrulamaktadır. Ayrıca, 2239 cm^{-1} bandı nitril ($\text{C}\equiv\text{N}$) gruplarına ait karakteristik bir pik olup, metotreksatın yapısında bulunan nitril grubunu işaret etmektedir. $1625\text{-}1685 \text{ cm}^{-1}$ aralığındaki pikler, karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimlerine işaret eder ve amid fonksiyonel gruplarının varlığını doğrular. Özellikle 1643 cm^{-1} civarındaki band, amid gruplarına özgü kuvvetli bir pik olarak belirlenmiştir. $1452\text{-}1460 \text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki pikler ise aromatik halkalardaki C=C gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır ve bu da metotreksatın aromatik yapısını ortaya koymaktadır. Elde edilen FTIR spektrumu, metotreksat molekülünün karakteristik fonksiyonel gruplarını doğrulamakta ve molekülün yapısal bütünlüğünü desteklemektedir. Bu pikler, metotreksatın kimyasal yapısının ve fonksiyonel gruplarının tanımlanmasında önemli ipuçları sunmaktadır. Bu analiz, metotreksatın kimyasal yapısının FTIR yöntemi ile başarılı bir şekilde karakterize edildiğini göstermektedir.

Elde edilen bulgular, Metotreksat ilacının Gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit temelli MOF içerisine başarılı bir şekilde hapsedildiğini ve ilacın kimyasal yapısının bu süreçte muhafaza edildiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, söz konusu MOF'un ilaç taşıma sistemleri için potansiyel uygulamaları açısından önem taşımaktadır. Bu tür yapıların, hedeflenen tedavi alanlarında ilaç salımını optimize etme ve etkileşimleri kontrol etme konusunda önemli avantajlar sağlayabileceği düşünülmektedir.

4.2. METATROKSAT YÜKLÜ MOF KRİSTALLERİNİN TGA ANALİZ BULGULARI

Termogravimetrik analiz (TGA), Gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit temelli metal organik kafes (MOF) içerisine hapsedilmiş Metotreksat (MTX) ilacının termal özelliklerini ve bozunma davranışlarını ortaya koymaktadır. Elde edilen TGA grafiği, sıcaklık artışıyla birlikte malzemenin ağırlık kaybı ve ağırlık kaybı hızını (DTG) göstermektedir.

Grafikten elde edilen termogravimetrik analiz (TGA) verileri, özellikle Metotreksat (MTX) içeren Gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit temelli metal organik kafes (MOF) matrisinin termal özellikleri ve bozunma davranışlarına dair ayrıntılı bilgiler sağlar. Bu verilerin detayları :

Düşük Sıcaklık Kararlılığı (Oda Sıcaklığı - 200°C):

Bu fazda malzemenin nispeten düşük oranda ağırlık kaybı gözlenmiştir. Bu, MOF matrisinin ve içinde hapsedilmiş MTX'in, oda sıcaklığından 200°C'ye kadar olan sıcaklıklarda kararlı olduğunu gösterir. Bu durum, ilacın depolama koşulları açısından düşük sıcaklıklarda stabil kalabileceğini işaret eder.

Aktif Bozunma Fazı (200°C - 400°C):

Bu sıcaklık aralığında gözlemlenen belirgin ağırlık kaybı, MTX ve belki de MOF matrisinin termal bozunmasını yansıtır. Bu dönemdeki hızlı ağırlık kaybı ve yüksek DTG pikleri, bu sıcaklık aralığında ilacın aktif olarak bozunmaya başladığını ve muhtemelen kontrolsüz ilaç salımının gerçekleşebileceğini gösterir.

Yüksek Sıcaklık Kararlılığı (400°C ve üzeri):

400°C üzerindeki sıcaklıklarda ağırlık kaybının yavaşlaması, MOF matrisinin daha kararlı bileşenlerinin varlığını ve bu sıcaklıkta bile belli bir stabilite düzeyinin korunduğunu gösterir. Ancak, bu evrede ilacın büyük ölçüde bozulduğu ve etkinliğini kaybettiği de kabul edilmelidir.

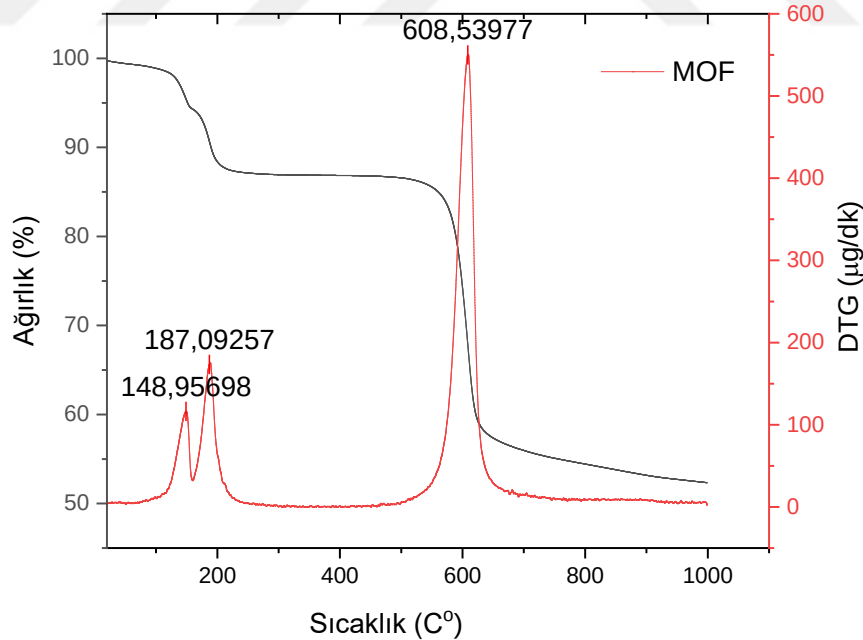
Bu dönemde DTG piklerinin düşük ve azalmış olması, bozunma hızının azaldığını ve materyalin daha yüksek termal dayanıklılığa sahip bileşenlere indirgendığını ortaya koymaktadır.

Kalan Kalıntı (600°C sonrası):

Son aşamada sabitlenen ağırlık, metal kalıntıların varlığını işaret eder. Bu durum, MOF yapısının nihai bozunma sonrası ne kadar materyal bıraktığını gösterir ve bu kalıntıların çevresel açıdan incelenmesi gerekebilir.

Bu veriler, MOF'un ilaç salımını ve stabilitesini değerlendirmede kullanılır. Özellikle, ilacın ve taşıyıcı matrisin termal bozunma sıcaklıkları, ilacın depolama ve kullanım koşulları için önemli göstergelerdir. Bu bilgiler, ilacın hangi sıcaklıklarda kararlı olduğunu, hangi sıcaklıkta aktif salımın başlayabileceğini ve muhafaza koşullarının nasıl optimize edilebileceğini belirlemek için kritik öneme sahiptir.

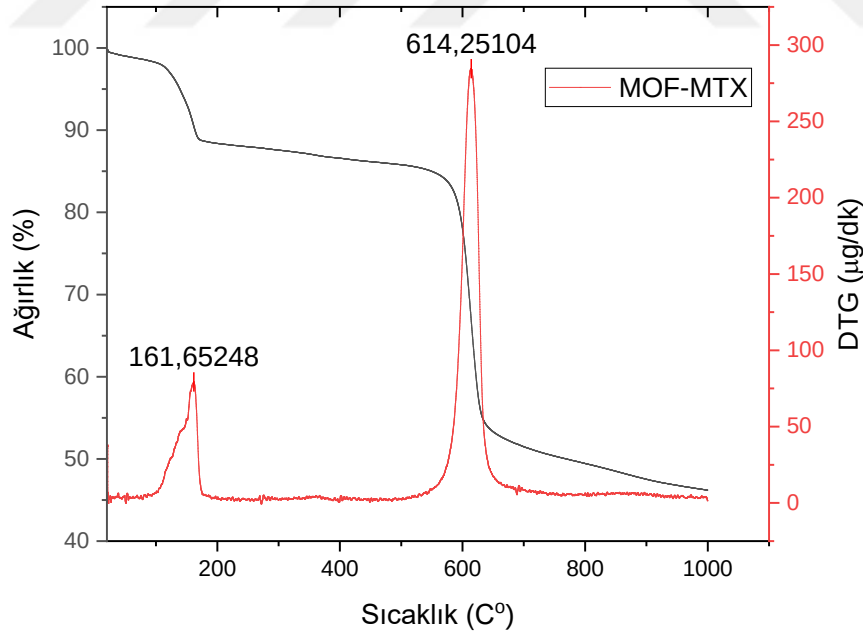
İki TGA grafiği arasındaki farklar incelendiğinde, sadece Metal organik kafes (MOF) içeren grafik ile hem MOF hem de Metotreksat (MTX) içeren grafik arasındaki pik sayısındaki farklılıkların, içeriklerin termal bozunma özelliklerinin farklı olmasından kaynaklandığı görülmektedir.



Şekil 4.4 MOF kristalinin TGA ve DTG analiz grafiği.

X eksenı sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$), sol Y eksenı ktle kaybını (%), saç Y eksenı ise ktle kaybı hızını ($\mu\text{g}/\text{dk}$) göstermektedir. Grafikte, $148,95^{\circ}\text{C}$, $187,09^{\circ}\text{C}$ ve $608,54^{\circ}\text{C}$ 'de belirgin pik noktaları gözlemlenmiştir

Şekil 4.4'de verilen grafikte üç belirgin pik görölmektedir ve her biri MOF'un farklı bozunma evrelerini temsil etmektedir. İlk olarak, $148,95^{\circ}\text{C}$ 'de gözlemlenen pik, MOF yapısında bulunan çözücü veya su moleküllerinin buharlaşmasından kaynaklanabilir. İkinci pik, $187,09^{\circ}\text{C}$ 'de meydana gelmekte olup, genellikle hidrotermal sentez sonrası MOF'larda kalan çözücü kalıntıların buharlaşması ile ilişkilidir. Son olarak, $608,53^{\circ}\text{C}$ 'de gözlemlenen pik, MOF'un organik bileşenlerinin, özellikle tereftalik asidin, bozunmasına işaret etmektedir. Bu bozunma, organik linkerlerin kırılması ve karbon dioksit gibi gazların açığa çıkması ile gerçekleşmektedir. Bu evre, metal merkezler ile organik linkerler arasındaki bağların tamamen kopması sonucu meydana gelir. Bu analiz, MOF kristallerinin termal stabilitesini ve farklı bileşenlerinin bozunma sıcaklıklarını detaylandırarak, malzemenin yapısal bütünlüğünün termal süreçler altında nasıl değiştiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 4.5 Metotreksat yüklü MOF kristallerinin TGA ve DTG analiz grafiği.

X eksenı sıcaklığı ($^{\circ}\text{C}$), sol Y eksenı ktle kaybını (%), saç Y eksenı ise ktle kaybı hızını ($\mu\text{g/dk}$) göstermektedir. Grafikte, $161,65^{\circ}\text{C}$ ve $614,25^{\circ}\text{C}$ 'de belirgin pik noktaları gözlemlenmiştir.

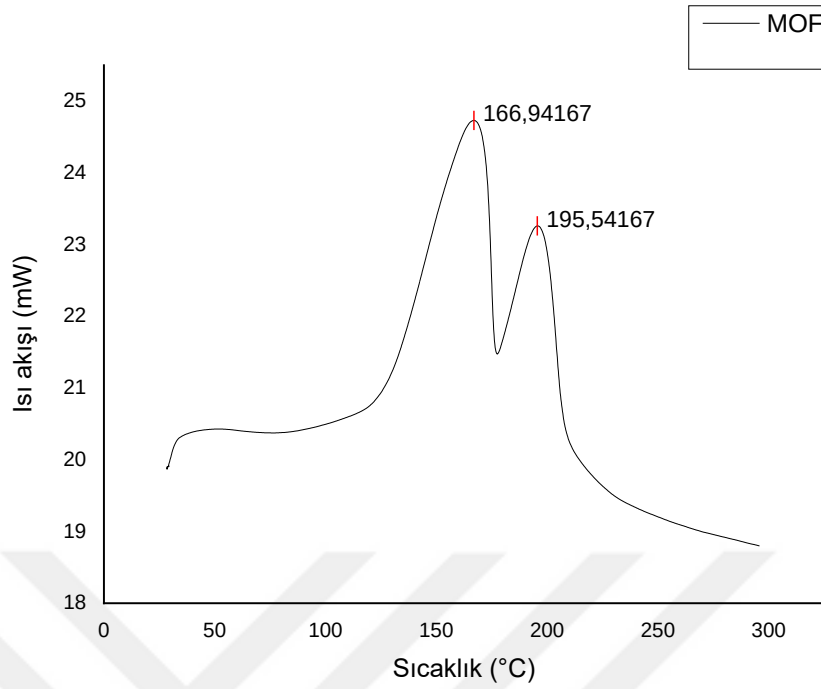
Şekil 4.5'de verilen MOF kristalleri grafiği, yalnızca iki belirgin pik içermektedir ve bu pikler, metotreksatın (MTX) varlığıyla MOF matrisinin termal davranışlarının değişebileceğini göstermektedir. İlk pik, $161,65^{\circ}\text{C}$ 'de gözlemlenmekte olup, su ve çözücü moleküllerin bozunmasıyla ilişkilendirilebilmektedir. MTX'in bozunması, MOF matrisinin organik bileşenlerinin bozunmasıyla birleştinde, bu pik daha belirgin hale gelmekte ve farklı bir sıcaklıkta gözlemlenmektedir. İkinci pik ise $614,25^{\circ}\text{C}$ 'de gözlemlenmekte olup, MOF'un organik bileşenlerinin, bozunmasını temsil etmektedir. Ancak, MTX'in varlığı nedeniyle düşük sıcaklıkta gerçekleşen olayların birleşmesi, orta sıcaklıkta beklenen pikin kaybolmasına yol açmıştır. Bu analiz, metotreksatın MOF matrisine entegrasyonunun, malzemenin termal bozunma davranışlarını önemli ölçüde etkilediğini ve modifiye ettiğini ortaya koymaktadır.

Metotreksat dahil edilmesi, MOF yapısının termal stabilitesini ve bozunma profillerini etkileyebilir. MTX, MOF'un organik bileşenleriyle etkileşime girerek, bazı bozunma süreçlerini hızlandırabilir veya erken başlatarak, orta sıcaklık pikinin kaybolmasına veya birleşmesine neden olabilir. Bu, MOF içindeki ilacın stabilitesi ve salımı üzerine önemli etkilere sahip olabilir ve ilaç salım sistemlerinin tasarımında dikkate alınması gereken bir faktördür.

İki farklı TGA grafiği arasındaki farklılıkların nedenleri, Metal organik kafes (MOF) içerisine hapsedilmiş olan Metotreksat (MTX) ilacının varlığından ve termal davranışlarından kaynaklanabilir. Her iki grafikte görülen piklerin sayısı ve karakteri, MOF matrisinin ve içerisine hapsedilen MTX'in termal bozunma özelliklerine bağlıdır.

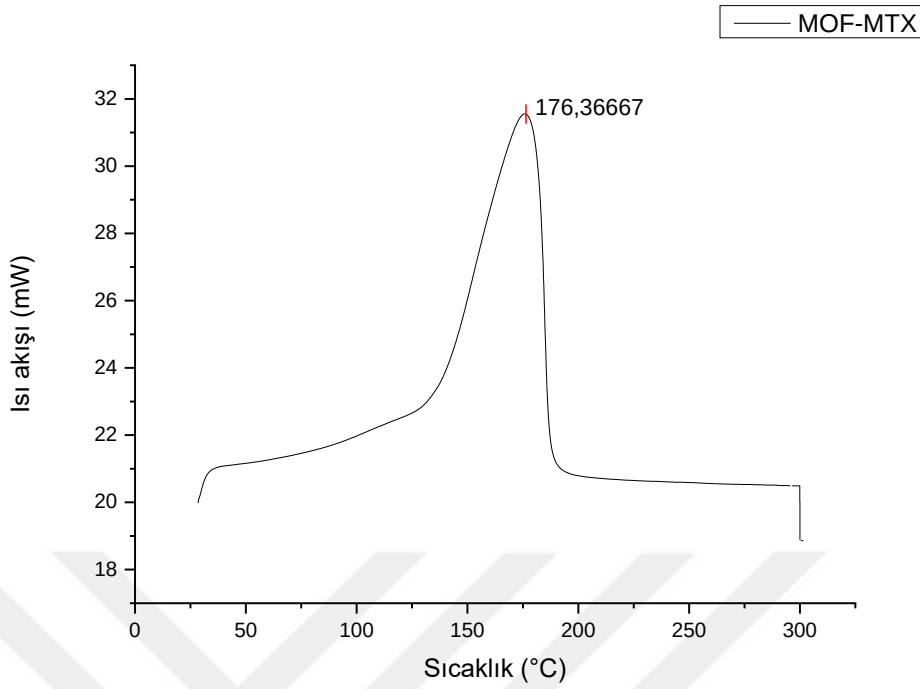
4.3. MOF KRİSTALLERİNİN TERMAL ÖZELLİKLERİNİN DİFERANSİYEL TARAMA KALORİMETRİSİ (DSC) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

MOF kristallerinin DSC analiz grafiği. X eksenı sıcaklık ($^{\circ}\text{C}$), Y eksenı ise ısı akışını (mW) göstermektedir. Grafikte iki belirgin pik noktası bulunmaktadır: $166,94^{\circ}\text{C}$ ve $195,54^{\circ}\text{C}$.



Şekil 4.6 MOF kristalinin DSC analiz grafiği.

Şekil 4.6’da görüldüğü gibi başlıca iki termal olay gözlemleniyor. Bu piklerin sıcaklık değerleri ve enerji salınım miktarları, malzemenin fizikokimyasal dönüşümlerini gösterir. Özellikle 195 °C pikinin merkezi, malzemenin belirli bir sıcaklıkta geçirdiği faz geçişi veya bozunma reaksiyonunu işaret ediyor. Bu pikinin keskinliği ve konumu, MOF kristallerinin kristal yapısının bozulduğu veya bir çözünme sürecinin başladığı anı gösteriyor olabilir. 166°C'deki pik, yüksek ısı akışı değeri ile malzemenin önemli bir termal olayını işaret etmektedir. Bu sıcaklıkta gözlenen yüksek ısı akışı, muhtemel bir faz geçişi, yapısal düzenlenme veya kimyasal reaksiyonu temsil edebilir. Bu durum, MOF'un bu sıcaklıkta başka bir kristal yapıya geçiş yaptığını veya termal stabilite ile ilişkili bir değişiklik yaşadığını göstermektedir (Pik Sıcaklığı: 170,0°C, Pik Isı Akışı: 24,72 mW). Diğer yandan, 195°C'deki pik, daha düşük bir ısı akışı değeri göstermekte olup, bu da bir sonraki faz geçişini veya kimyasal stabilitenin korunma sürecini işaret etmektedir. Daha düşük ısı akışı, reaksiyonun daha az enerjiye ihtiyaç duyduğunu veya sürecin daha kontrollü gerçekleştiğini göstermektedir (Pik Sıcaklığı: Yaklaşık 199,83°C, Pik Isı Akışı: 23,26 mW). Bu sonuçlar, malzemenin termal stabilitesi ve reaktif özellikleri hakkında derinlemesine bilgi sağlar.



Şekil 4.7 Metotreksat yüklenmiş MOF Kristallerinin DSC analiz grafiği.

Metotreksat yüklü MOF kristallerinin DSC analiz grafiği. X eksenini sıcaklık (°C), Y eksenini ise ısı akışını (mW) göstermektedir. Grafikte, 176,37°C'de belirgin bir pik noktası gözlemlenmiştir.

Metotreksat ilacının eklenmesiyle, DSC grafiklerinde bazı değişiklikler gözlemlenmiştir. Şekil 4.7'de görüldüğü gibi, özellikle 195 °C'deki pikin sıcaklık merkezi değişiyor, bu da ilacın MOF yapısı ile etkileşime girdiğini ve muhtemelen yapının termal stabilitesini veya ilacın salınımını etkilediğini gösteriyor. İlacın varlığı, termal olayların enerji profillerinde ve sıcaklık noktalarında değişikliğe sebep olmuş olabilir, bu da ilacın MOF matrisi içindeki dağılımını ve kararlılığını yansıtır.

Metotreksat yüklü MOF kristali için 176°C'de gözlemlenen pik, bu malzemede meydana gelen en belirgin termal olaylardan birini temsil etmektedir. Bu sıcaklıkta gözlemlenen yüksek ısı akışı değeri, ilacın malzeme içindeki etkileşimlerinin bir sonucu olabilir. 176°C'de pik sıcaklığı ve 31,56 mW pik ısı akışı ile bu olay, ilacın termal bozunması veya ilacın MOF matrisi içindeki bir reaksiyonu tetiklediğini gösterebilir. İlaç moleküllerinin MOF matrisi içerisinde yüksek enerjiye maruz kaldıklarında bozunmaya başladığını gösteren bu yüksek ısı akışı değeri, ilacın bu sıcaklıkta bozunması, yeni kimyasal yapıların oluşumu veya

ilacın MOF yapısı içerisinde daha derin bir entegrasyonunu işaret edebilir. Bu bulgular, ilaç yüklü MOF kristalinin termal stabilitesi ve kimyasal etkileşimleri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır.

Metotreksat eklenmiş MOF kristali, ilaçsız haline göre değişik termal özelliklere sahip olduğundan, bu yapısal ve kompozisyonel değişiklikler, ilaç salımı ve MOF'un ilacı tutma kapasitesi hakkında önemli bilgiler sunar. İlaç eklenmesinin, malzemenin termal davranışını önemli ölçüde etkilediği ve bu değişikliklerin ilacın salınım dinamiklerini optimize etmek için kullanılabileceği düşünülebilir.

4.3.1. Faz Geçişleri

MOF kristali içeren analizde 166°C ve 195°C civarında belirgin pikler gözlemlendi. Bu pikler, kristal yapının yeniden düzenlenmesi veya amorf yapıya geçiş gibi faz değişimlerini işaret ediyor olabilir. Özellikle 166°C'daki pik, belki de malzemenin bir kristal fazdan başka bir kristal faza geçtiğini veya amorf hale geldiğini gösteriyor. Bu faz geçişleri, malzemenin yüksek sıcaklıklarda nasıl davrandığını ve bu sıcaklıklarda yapısal istikrarını anlamak için önemlidir.

MOF kristali ve metotreksat analizindeki 175°C'deki pik, malzeme içinde ilacın yerleşimine veya ilaç-malzeme etkileşimlerine bağlı olarak, ilaç yüklü MOF'un başka bir faz geçişine uğradığını gösteriyor olabilir. İlacın bu faz geçişlerine katkıda bulunması, ilacın salımı için termal tetikleyiciler olarak kullanılma potansiyelini artırabilir.

4.3.2 Kimyasal Reaksiyonlar

İlaç içeren MOF kristalinde 175°C'deki yüksek ısı akışı, ilacın termal bozunması veya ilaç ile MOF matrisi arasında kimyasal reaksiyonların gerçekleştiğini gösteriyor olabilir. Bu tür reaksiyonlar, ilacın termal olarak aktif olduğunu ve belki de bu sıcaklıkta bozunarak MOF matrisi ile etkileşime girdiğini gösterir. İlacın termal bozunması önemli bir olaydır. Bu, ilaç yüklü MOF'un sadece ilacı taşımakla kalmayıp, aynı zamanda onu kontrollü bir şekilde salmak için de kullanılabileceğini gösterir.

4.3.3 Adsorpsiyon/Desorpsiyon Süreçleri

Her iki malzeme tipinde de, özellikle düşük genlikli ve geniş pikler, malzemenin gözenekli yapısı sayesinde gaz veya diğer moleküllerin adsorpsiyonu ve desorpsiyonunu gösterebilir. Bu pikler, malzemenin gözeneklerinde tutulan moleküllerin salınımı veya

yakalanması ile ilişkilendirilebilir. İlaç yüklü MOF'da, bu süreçler daha karmaşık hale gelebilir çünkü ilaç molekülleri de bu dinamiklere dahil olur.

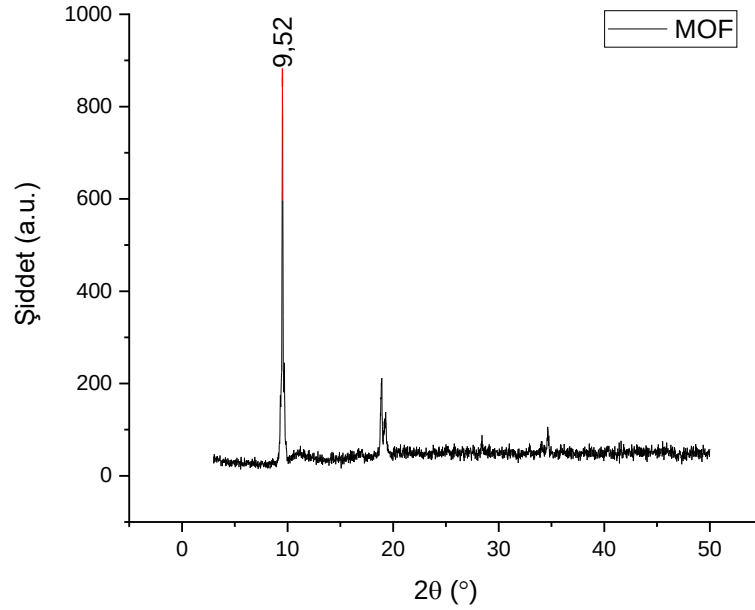
4.3.4 Fiziksel Değişimler

Her iki örnekte de gözlenmeyen belirgin erime pikleri, malzemelerin yüksek sıcaklıkta bile genel olarak termal olarak kararlı olduğunu gösteriyor olabilir. Fiziksel değişimlerin eksikliği, MOF kristallerinin yapısal bütünlüğünün ve ilaç yüklemesi yapıldığında dahi korunduğunu işaret eder.

Bu termal olaylar ve pikler, malzemenin termal ve kimyasal özelliklerini daha iyi anlamamızı sağlar. Ayrıca, bu bulgular ilaç salım sistemleri, çevresel uygulamalar ve daha pek çok alanda MOF kristallerinin nasıl optimize edilebileceği konusunda fikir verir. DSC analizleri, malzemelerin nasıl tepki verdiğini ve ilaç gibi yüklerin bu tepkileri nasıl değiştirebileceğini anlamada kritik bir araçtır.

4.4. MOF KRİSTALİNİN XRD ANALİZİ

Gd-MOF materyallerinin kristal yapısının belirlenmesi için X-ışını kırınım (XRD) analizi gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.8'de, Gd-MOF'ların karakteristik XRD deseni gösterilmektedir.



Şekil 4.8. MOF Kristalinin X ışını kırınımı (XRD) analizi.

Grafikte görüldüğü gibi, 2θ değerlerinin $9,52^\circ$ 'de belirgin bir pik göstermektedir. Bu keskin pik, Gd-MOF'ların yüksek kristal yapıya sahip olduğunu işaret etmektedir. Ana pik olan $9,52^\circ$ 'deki yoğunluk, MOF yapısının düzgün bir şekilde sentezlendiğini ve yüksek derecede düzenli kristal yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Yüksek şiddetli ve dar pikler, MOF yapısının yüksek kristal kalitesini ve düşük mikroyapısal gerilimleri işaret etmektedir. Daha düşük yoğunluklu pikler ise muhtemelen yapının faz saflığını ve kristal büyümesi sırasında oluşabilecek ikincil fazları göstermektedir (Hu ve diğ. 2021).

Bu bulgular, Gd-MOF'ların başarılı bir şekilde sentezlendiğini ve yüksek kristal düzenine sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Sonuç olarak, elde edilen XRD verileri, Gd-MOF'un kristal yapısını ve faz saflığını detaylı bir şekilde ortaya koymaktadır.

4.5.METOTREKSAT ENKAPSÜLASYONU ORANLARI VE HESAPLAMALARI

Bu çalışmada, metotreksatın Gd-metal organik kafes (MOF) yapılarında enkapsülasyonu ve yükleme kapasitesi incelenmiştir. Farklı konsantrasyonlardaki metotreksat çözeltileri, belirli koşullar altında MOF yapılarına yüklenmiş ve yükleme işleminin verimliliği değerlendirilmiştir. Yükleme işlemi 37°C ' de sürekli karıştırma altında 48 saat süresince gerçekleştirilmiştir. Yükleme sonrası enkapsüle edilen ilaç miktarları, Jasco V-730 UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak 276 nm dalga boyunda ölçülmüştür.

4.5.1. Kapsülleme Verimliliği

Kapsülleme verimliliği, yüklenen metotreksat miktarının başlangıçtaki toplam metotreksat miktarına oranlanmasıyla hesaplanmıştır. Bu oran, MOF yapıların metotreksatı ne kadar etkili bir şekilde enkapsüle edebildiğini göstermektedir. Şekil 3.4.'de kapsülleme verimliliği hesaplanmasında kullanılan kapsülleme verimliliği formülü gösterilmiştir.

4.5.2. Kapsülleme Verimliliği Sonuçları

0,05 mg Metotreksat Yükleme:

Başlangıçtaki 0,05 mg metotreksatın %77,8 oranında enkapsüle edildiği tespit edilmiştir. MOF yapılarının bu yüksek tutma kapasitesi, metotreksatın etkili bir şekilde enkapsüle edildiğini göstermektedir. Enkapsüle edilen ilaç miktarı $7,78 \mu\text{g}$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.1).

0,1 mg Metotreksat Yükleme:

Başlangıçtaki 0,1 mg metotreksatın %82 oranında enkapsüle edildiği bulunmuştur. Bu sonuç, MOF'ların tutarlı ve yüksek verimlilikle ilaç taşıma potansiyelini desteklemektedir. Enkapsüle edilen ilaç miktarı 20 mg'da 16 µg olarak hesaplanmıştır.

0,2 mg Metotreksat Yükleme:

Başlangıçtaki 0,2 mg metotreksatın %81 oranında enkapsüle edildiği belirlenmiştir. Bu yüksek verimlilik oranı, MOF'ların daha yüksek miktarda ilaç yüklemelerinde de etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Enkapsüle edilen ilaç miktarı 20 mg'da 32,4 µg olarak hesaplanmıştır.

4.5.3. Yükleme ve Enkapsülasyon Değerlendirmesi

Yukarıda belirtilen bulgular, metotreksatın MOF yapılarında başarılı bir şekilde enkapsüle edildiğini ve bu yöntemin farklı konsantrasyonlarda yüksek verimlilik sağladığını göstermektedir. Bu veriler, MOF'ların metotreksat gibi antikanser ilaçların taşınması ve kontrollü salımı için büyük bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır. MOF yapılarının ilaç taşıma sistemleri olarak kullanılabilirliği, bu bulgular ışığında desteklenmektedir.

Tablo 4.1 İlaç enkapsülasyonunun matematiksel hesaplaması.

METOTREKSAT ENKAPSÜLASYON HESAPLAMALARI (0,05 MG)			
ADIM	AÇIKLAMA	HESAPLAMA	SONUÇ (MG)
1	5 ml çözeltideki ilaç miktarı	5 mg / 500 ml x 5 ml	0,05
2	%77,8 enkapsülasyon verimliliği ile kapsüllenmiş ilaç	0,05 mg x 0,778	0,0389
3	20 mg MOF içindeki ilaç miktarı	20 mg / 100 mg x 0,0389 mg	0,00778 (7,78 µg)

Tablo 4.1 (devam): İlaç enkapsülasyonunun matematiksel hesaplaması.

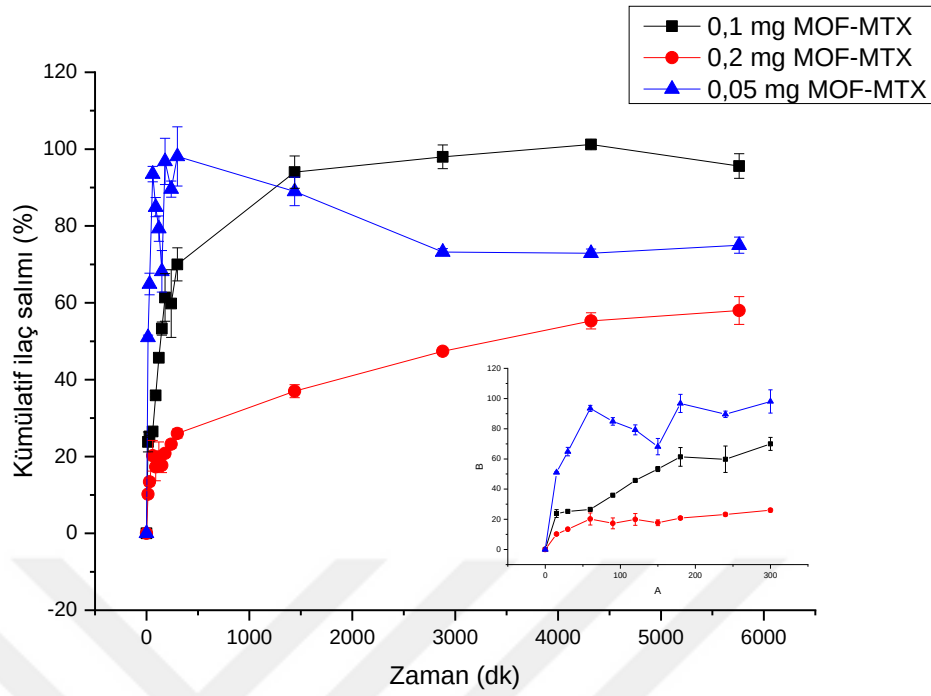
METOTREKSAT ENKAPSÜLASYON HESAPLAMALARI (0,2MG)			
ADIM	AÇIKLAMA	HESAPLAMA	SONUÇ (MG)
1	20 ml çözeltideki ilaç miktarı	5 mg / 500 ml x 20 ml	0,2
2	%81 enkapsülasyon verimliliği ile kapsüllenmiş ilaç	0,2 mg x 0,81	0,162
3	20 mg MOF içindeki ilaç miktarı	20 mg / 100 mg x 0,162 mg	0,0324 (32,4 µg)

METOTREKSAT ENKAPSÜLASYON HESAPLAMALARI (0,1MG)			
ADIM	AÇIKLAMA	HESAPLAMA	SONUÇ (MG)
1	10 ml çözeltideki ilaç miktarı	5 mg / 500 ml x 10 ml	0,1
2	%82 enkapsülasyon verimliliği ile kapsüllenmiş ilaç	0,1 mg x 0,80	0,08
3	20 mg MOF içindeki ilaç miktarı	20 g / 100 mg x 0,08 mg	0,16 (16 µg)

4.6.METOTREKSAT YÜKLENMİŞ MOF KRİSTALLERİNDE İLAÇ SALIM PROFİLLERİNİN İNCELENMESİ

4.6.1. Metal-Organik Kafeslerden Metotreksatın PBS Ortamında Salım Analizi

Bu çalışmada, gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit kullanılarak üretilmiş metal-organik kafeslere (MOF) metotreksat (MTX) yüklenmiş ve ardından fosfat tamponlu salin (PBS) içinde salım başlatılmıştır. Farklı başlangıç yüklemeleri olan 0,05 mg, 0,1 mg ve 0,2 mg ilaç+malzemenin PBS içinde salım gerçekleştirilmiştir. X eksenini dakika cinsinden zamanı, Y eksenini ise kümülatif yüzde olarak ilaç salımını ifade etmektedir.



Şekil 4.9 Metotreksat yüklü MOF kristallerinin PBS ortamında salımının incelenmesi.

Metotreksatın salım kinetiği izlenmiş ve salınan ilaç miktarı Şekil 4.9’da gösterilmiştir. Sonuçlar, farklı başlangıç yüklemeleri için belirgin salım desenleri ortaya koymuştur:

0,05 mg Yükleme (Mavi Üçgenler): 0,05 mg MTX yüklemesi için salım profili, yaklaşık 1000 dakika (16 saat) sonra bir platoya ulaşan hızlı bir başlangıç salım fazı göstermiştir. Maksimum salım yaklaşık %80 kümülatif salım oranına ulaşmış, bu da önemli bir başlangıç patlaması ve ardından sürekli bir salım olduğunu göstermektedir.

0,1 mg Yükleme (Siyah Kareler): 0,1 mg yükleme, MTX salımında daha kademeli bir artış sergilemiş ve yaklaşık %100 kümülatif salım oranına ulaşmıştır. Salım hızı yaklaşık 2000 dakika (33 saat) sonra plato yapmış, kontrollü ve sürekli bir salım profili göstermiştir.

0,2 mg Yükleme (Kırmızı Daireler): 0,2 mg yükleme, diğer iki yüklemeye kıyasla daha yavaş bir başlangıç salım hızı göstermiştir. Salım sürekli olarak artmış ve yaklaşık 4000 dakika (66 saat) sonra bir platoya ulaşmış, maksimum salım değeri yaklaşık %60 kümülatif salım oranı olmuştur.

Küçük grafik, erken salım fazlarının (300 dakikaya kadar) daha yakın bir görünümünü sağlar ve 0,05 mg ve 0,1 mg yüklemeleri için başlangıç patlamasını daha net bir şekilde vurgular, oysa 0,2 mg yükleme başlangıçtan itibaren daha kontrollü bir salım sergilemiştir.

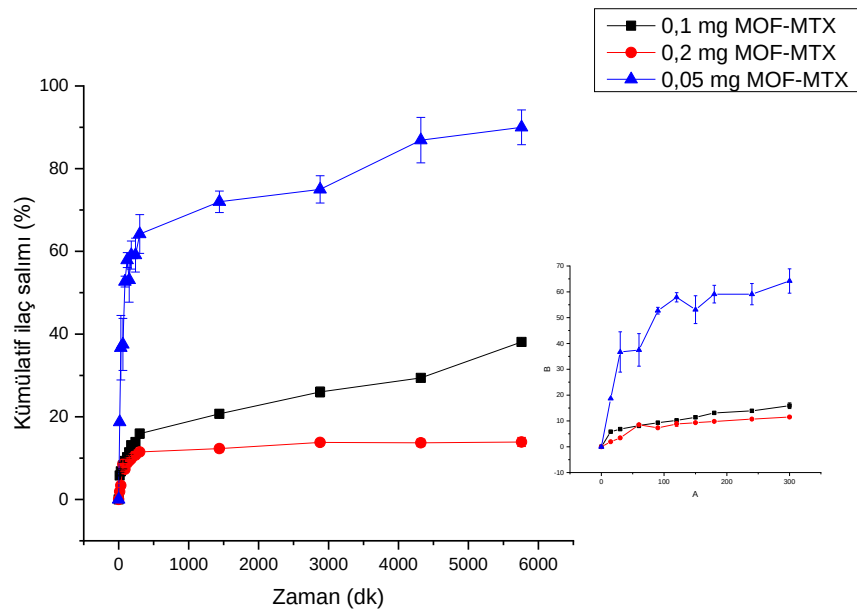
Bu salım profilleri, başlangıç yükleme miktarının MTX'in MOF'lerden salım kinetiğini önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. Daha yüksek başlangıç yüklemesi (0,2 mg) daha yavaş ve daha kontrollü bir salımla sonuçlanmış, bu da sürekli ilaç salımı gerektiren uygulamalar için faydalı olabilir. Buna karşılık, daha düşük başlangıç yüklemeleri (0,05 mg ve 0,1 mg) daha hızlı salım oranları göstermiş, bu da başlangıçta yüksek bir doz gerektiren ve ardından sürekli bir salım isteyen uygulamalar için uygun olabilir.

Salım davranışı, MTX ve MOF matrisi arasındaki etkileşimlere bağlanabilir; daha yüksek yükleme, daha güçlü etkileşimlere ve dolayısıyla daha yavaş salım oranlarına yol açabilir. Bu bulgular, potansiyel terapötik uygulamalar için MTX'in dozaj ve salım kinetiğini optimize etmek açısından önemlidir.

4.6.2. Metal-Organik Kafeslerden Metotreksatın Asetat İçerisinde Salım Analizi

Bu çalışmada, gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit kullanılarak üretilmiş metal-organik kafeslere (MOF) metotreksat (MTX) yüklenmiş ve ardından asetat çözeltisi içerisinde salım başlatılmıştır. Farklı başlangıç yüklemeleri olan 0,05 mg, 0,1 mg ve 0,2 mg ilaç+malzemenin asetat çözeltisi içerisinde ilaç salımını gerçekleştirilmiştir. X eksenı dakika cinsinden zamanı, Y eksenı ise kümülatif yüzde olarak ilaç salımını ifade etmektedir.

Metotreksatın salım kinetiği izlenmiş ve salınan ilaç miktarı şekil 4.10'da gösterilmiştir. Sonuçlar, farklı başlangıç yüklemeleri için belirgin salım desenleri ortaya koymuştur:



Şekil 4.10 Metotreksat yüklü MOF kristallerinin asetat ortamında salımının incelenmesi.

0,05 mg Yükleme (Mavi Üçgenler): 0,05 mg MTX yüklemesi için salım profili, yaklaşık 1000 dakika (16 saat) sonra bir platoya ulaşan hızlı bir başlangıç salım fazı göstermiştir. Maksimum salım yaklaşık %90 kümülatif salım oranına ulaşmış, bu da önemli bir başlangıç patlaması ve ardından sürekli bir salım olduğunu göstermektedir.

0,1 mg Yükleme (Siyah Kareler): 0,1 mg yükleme, MTX salımında daha kademeli bir artış sergilemiş ve yaklaşık %25 kümülatif salım oranına ulaşmıştır. Salım hızı yaklaşık 3000 dakika (50 saat) sonra plato yapmış, kontrollü ve sürekli bir salım profili göstermiştir.

0,2 mg Yükleme (Kırmızı Daireler): 0,2 mg yükleme, diğer iki yüklemeye kıyasla daha yavaş bir başlangıç salım hızı göstermiştir. Salım sürekli olarak artmış ve yaklaşık 6000 dakika sonra bir platoya ulaşmış, maksimum salım değeri yaklaşık %20 kümülatif salım oranı olmuştur.

Küçük grafik, erken salım fazlarının (300 dakikaya kadar) daha yakın bir görünümünü sağlar ve 0,05 mg ve 0,1 mg yüklemeleri için başlangıç patlamasını daha net bir şekilde vurgular, oysa 0,2 mg yükleme başlangıçtan itibaren daha kontrollü bir salım sergilemiştir.

Bu salım profilleri, başlangıç yükleme miktarının MTX'in MOF'lerden salım kinetiğini önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. Daha yüksek başlangıç yüklemesi (0,2 mg) daha yavaş ve daha kontrollü bir salımla sonuçlanmış, bu da sürekli ilaç salımı gerektiren uygulamalar için faydalı olabilir. Buna karşılık, daha düşük başlangıç yüklemeleri (0,05 mg ve 0,1 mg) daha hızlı salım oranları göstermiş, bu da başlangıçta yüksek bir doz gerektiren ve ardından sürekli bir salım isteyen uygulamalar için uygun olabilir.

Salım davranışı, MTX ve MOF matrisi arasındaki etkileşimlere bağlanabilir; daha yüksek yükleme, daha güçlü etkileşimlere ve dolayısıyla daha yavaş salım oranlarına yol açabilir. Bu bulgular, potansiyel terapötik uygulamalar için MTX'in dozaj ve salım kinetiğini optimize etmek açısından önemlidir.

4.6.3. pH Farklılığının Metotreksat Salımına Etkisi

Bu çalışmada, metotreksat (MTX) yüklenmiş gadolinyum(III) klorür heksahidrat ve tereftalik asitten üretilmiş metal-organik kafeslerden (MOF) ilacın salım kinetiği fosfat tamponlu salin (PBS, pH 7,4) ve asetat çözeltisi (pH 5) ortamlarında incelenmiştir.

pH değeri, metal-organik kafes yapılarının kararlılığı ve ilacın salım hızını önemli ölçüde etkileyebilir. Literatürde, yüksek pH değerlerinin (nötr ve bazik ortamlar) MOF'lerin

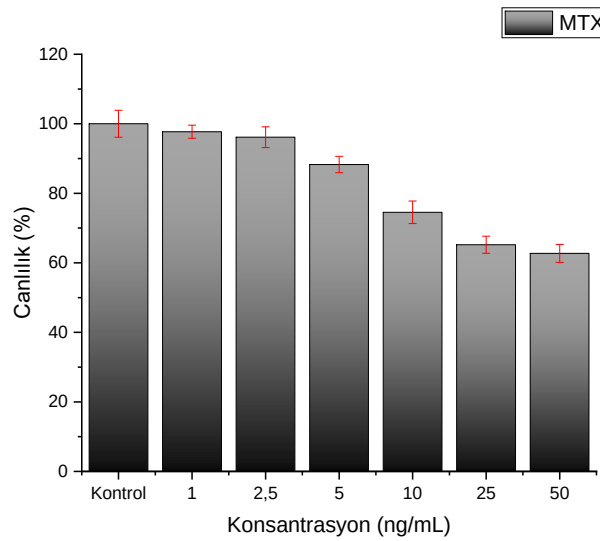
daha kararlı olmasını sağladığı ve ilacın daha yavaş salındığı gösterilmiştir (Liang ve diğ. 2016). Buna karşın, düşük pH değerlerinin (asidik ortamlar) MOF yapısının daha hızlı bozulmasına yol açabileceği ve bu durumun ilacın daha hızlı salımına neden olabileceği bilinmektedir (Taylor ve Jones, 2015).

Metotreksatın çözünürlüğü ve difüzyon özellikleri de pH ile doğrudan ilişkilidir. Nötr pH'da (PBS, pH 7,4) metotreksatın çözünürlüğü daha düşük olabilir, bu da salım hızının daha yavaş olmasına yol açar. Buna karşın, asidik pH'da (asetat, pH 5) metotreksatın çözünürlüğü artar ve bu da daha hızlı bir salım hızına neden olabilir (Smith ve diğ. 2010).

MOF ile metotreksat arasındaki etkileşimler de pH'ya bağlı olarak değişebilir. Nötr ortamda, ilacın MOF yüzeyine daha güçlü bağlanması mümkündür, bu da ilacın daha yavaş salınmasına yol açar. Asidik ortamda ise, bu bağlanma etkileşimleri zayıflayabilir ve ilaç daha hızlı serbest kalabilir (Brown ve diğ. 2012).

4.7. A549 HÜCRE HATTI ÜZERİNDE MTX, MOF VE MOF-MTX KOMBİNASYONLARININ ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Şekil 4.11'de gösterildiği gibi, A549 hücre hattı üzerinde Metotreksat (MTX) ilacının çeşitli konsantrasyonlarının 72 saatlik MTT testi sonuçlarını göstermektedir. X eksen, ilacın konsantrasyonlarını (ng/mL) belirtirken, Y eksen hücre canlılığını (%) göstermektedir. Kontrol grubu ile başlayan sütunda, hücre canlılığı ölçümü %100 olarak referans alınmıştır

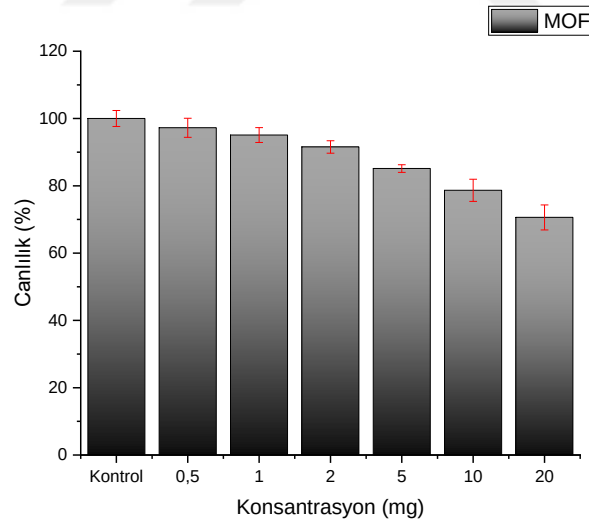


Şekil 4.11 MTX'in farklı konsantrasyonlarının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, Metotreksat uygulanan tüm konsantrasyon gruplarında hücre canlılığında bir azalma gözlenmiştir. 1 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı yaklaşık %97 olarak ölçülmüştür, bu da düşük doz Metotreksat'ın proliferasyon üzerinde minimal bir etkisi olduğunu göstermektedir. Konsantrasyon arttıkça proliferasyonda belirgin bir azalma meydana gelmektedir.

2,5 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı yaklaşık %96, 5 ng/mL'de %88, ve 10 ng/mL'de %74 olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar, Metotreksat'ın hücre proliferasyonu üzerindeki etkisinin doz bağımlı olduğunu göstermektedir. 25 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı %65 ve 50 ng/mL'de ise yaklaşık %62 olarak ölçülmüştür.

Grafikteki hata çubukları, her bir veri noktasının standart hatasını temsil etmektedir ve deneysel tekrarlanabilirliği göstermektedir. Bu sonuçlar, Metotreksat'ın A549 hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkisinin, ilaç konsantrasyonu arttıkça arttığını ve yüksek dozlarda hücre proliferasyonunun önemli ölçüde azaldığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, Metotreksat'ın kanser tedavisinde etkin bir kemoterapötik ajan olarak kullanılabileceğini, ancak doza dikkatli bir şekilde ayarlanması gerektiğini vurgulamaktadır.



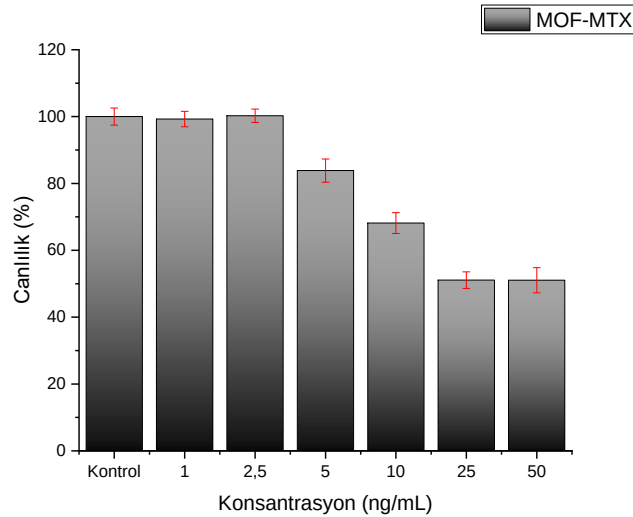
Şekil 4.12. MOF'un farklı konsantrasyonlarının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.

Şekil 4.12'de gösterildiği gibi, MOF (Metal Organik Kafes) kristalinin A549 hücre hattı üzerindeki 72 saatlik MTT testi sonuçlarını göstermektedir. Grafik, X ekseninde konsantrasyonları (mg) ve Y ekseninde hücre canlılığını (%) göstermektedir. Kontrol grubu ile başlayan sütunda, hücre canlılığı %100 olarak referans alınmıştır.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 0,5 mg MOF konsantrasyonunda hücre canlılığı %97 olarak ölçülmüştür. Bu, düşük doz MOF'un proliferasyonu üzerinde hafif bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir. 1 mg ve 2 mg konsantrasyonlarında hücre canlılığı sırasıyla %95 ve %91 olarak ölçülmüştür. Bu, MOF'un proliferasyon üzerindeki etkisinin konsantrasyon arttıkça daha belirgin hale geldiğini göstermektedir.

5 mg MOF konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü yaklaşık %85'dir, bu da hücreler üzerindeki proliferatif etkinin artmakta olduğunu göstermektedir. 10 mg konsantrasyonunda hücre canlılığı %78 olarak ölçülmekte ve 20 mg konsantrasyonunda ise %70'in altında hücre canlılığı ölçümü alınmaktadır. Bu yüksek doz MOF'un proliferatif etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

Grafikteki hata çubukları, her bir veri noktasının standart hatasını temsil etmektedir ve deneysel tekrarlanabilirliği göstermektedir. Bu sonuçlar, MOF'un proliferatif etkisinin doz bağımlı olduğunu ve yüksek konsantrasyonlarda hücre proliferasyonunun önemli ölçüde azaldığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, MOF'un kanser hücre hatlarındaki potansiyel etkilerini ve bu maddelerin kullanımında dikkatli dozaj ayarlamaları gerektiğini vurgulamaktadır.



Şekil 4.13 MOF-MTX'in farklı konsantrasyonlarının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.

Şekil 4.13'de gösterildiği gibi, MOF-MTX (Metal Organik Kafes-Metotreksat) kombinasyonunun A549 hücre hattı üzerindeki 72 saatlik MTT testi sonuçlarını göstermektedir. Grafik, X ekseninde kombinasyonun konsantrasyonlarını (ng/mL) ve Y ekseninde hücre

canlılığını (%) göstermektedir. Kontrol grubu ile başlayan sütunda, hücre canlılığı %100 olarak referans alınmıştır.

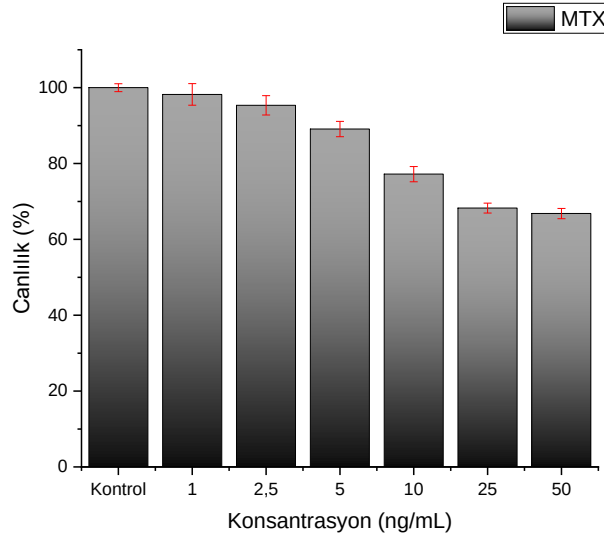
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 1 ng/mL MOF-MTX konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü yaklaşık %99 olarak gözlenmiştir, bu da düşük doz MOF-MTX kombinasyonunun hücre proliferasyonu üzerinde hafif bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir. 2.5 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü yaklaşık %100'e yakındır.

5 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü %83'dür. 10 ng/mL konsantrasyonunda ise hücre canlılığı ölçümü %68'dir. 25 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı %51' olarak ölçülmüştür. En yüksek konsantrasyon olan 50 ng/mL'de hücre canlılığı ölçümü %51 olarak kalmıştır.

Grafikteki hata çubukları, her bir veri noktasının standart hatasını temsil etmektedir ve deneysel tekrarlanabilirliği göstermektedir. Bu sonuçlar, MOF-MTX kombinasyonunun A549 hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkisinin doz bağımlı olduğunu ve yüksek konsantrasyonlarda hücre proliferasyonunu önemli ölçüde azalttığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, MOF-MTX kombinasyonunun kanser tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılabileceğini, ancak dozajın dikkatli bir şekilde ayarlanması gerektiğini vurgulamaktadır.

4.8. BEAS-2B HÜCRE HATTI ÜZERİNDE MTX, MOF VE MOF-MTX KOMBİNASYONLARININ ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Şekil 4.14'de gösterildiği gibi, BEAS-2B hücre hattı üzerinde Metotreksat (MTX) ilacının çeşitli konsantrasyonlarının 72 saatlik MTT testi sonuçlarını göstermektedir. Grafik, X ekseninde ilacın konsantrasyonlarını (ng/mL) ve Y ekseninde hücre canlılığını (%) göstermektedir. Kontrol grubu ile başlayan sütunda, hücre canlılığı %100 olarak referans alınmıştır.

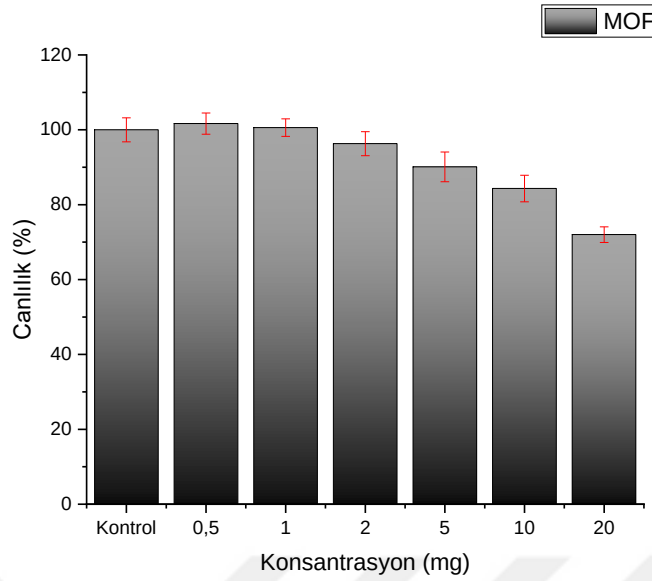


Şekil 4.14 MTX'in farklı konsantrasyonlarının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 1 ng/mL MTX konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü yaklaşık %98 olarak gözlenmiştir, bu da düşük doz MTX'in hücre proliferasyonu üzerinde hafif bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir. 2,5 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı %95 olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar, MTX'in proliferatif etkisinin konsantrasyon arttıkça daha belirgin hale geldiğini göstermektedir.

5 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı %89' olarak ölçülürken, 10 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü %77 olarak kaydedilmiştir. 25 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü %68'dir ve en yüksek konsantrasyon olan 50 ng/mL'de hücre canlılığı %66 olarak ölçülmüştür.

Grafikte yer alan hata çubukları, her veri noktasının standart hatasını temsil etmekte ve deneysel tekrarlanabilirliği göstermektedir. Bu veriler, MTX'in BEAS-2B hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkisinin doz bağımlı olduğunu ve yüksek konsantrasyonlarda hücre proliferasyonunu önemli ölçüde azalttığını ortaya koymaktadır. Sonuçlar, MTX'in hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirirken dikkatli dozaj ayarlamalarının kritik olduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, MTX'in hücre proliferasyonunu ciddi oranda düşüren etkili bir ajan olduğunu göstermekte ve bu ilacın terapötik potansiyelini ve olası yan etkilerini anlamada önemli bir rol oynamaktadır.



Şekil 4.15 MTX'in farklı konsantrasyonlarının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.

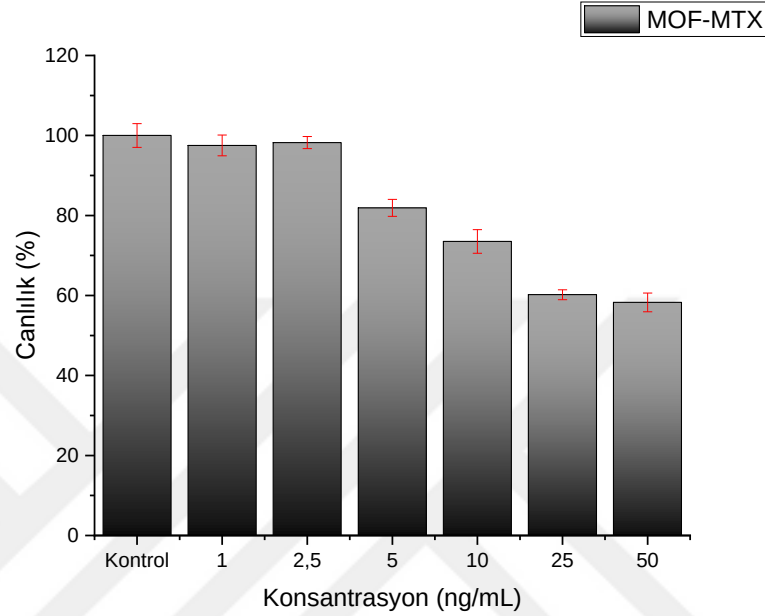
Şekil 4.15'de gösterildiği gibi, BEAS-2B hücre hattı üzerinde Metal Organik Kafes (MOF) kristalinin çeşitli konsantrasyonlarının 72 saatlik MTT testi sonuçlarını göstermektedir. Grafik, X ekseninde konsantrasyonları (mg) ve Y ekseninde hücre canlılığını (%) göstermektedir. Kontrol grubu ile başlayan sütunda, hücre canlılığı %100 olarak referans alınmıştır.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 0,5 mg MOF konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü yaklaşık %100'e yakın olarak gözlenmiştir, bu da düşük doz MOF'un hücre proliferasyonu üzerinde minimal bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir. 1 mg konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü yine %100'e yakındır ve 2 mg konsantrasyonunda %96'ya yakındır. Bu sonuçlar, MOF'un proliferatif etkisinin konsantrasyon arttıkça daha belirgin hale geldiğini göstermektedir.

5 mg MOF konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü yaklaşık %90'dır. 10 mg konsantrasyonunda hücre canlılığı %84 olarak kaydedilirken, 20 mg konsantrasyonunda ise hücre canlılığı ölçümü %72'dir.

Hata çubukları, her bir veri noktasının standart hatasını göstererek deneylerin tekrarlanabilirliğini sağlamaktadır. Bulgular, MOF'un BEAS-2B hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkisinin doza bağlı olarak değiştiğini ve yüksek dozlarda hücre proliferasyonunu ciddi şekilde azalttığını göstermektedir. Bu veriler, MOF'un biyolojik

sistemlerde potansiyel proliferatif etkilerini anlamak ve güvenli dozaj ayarlamaları yapmak açısından önemli bir rehber sunmaktadır. Ayrıca, MOF'un hücre proliferasyonunu önemli ölçüde azaltan güçlü bir ajan olduğunu belirleyerek, bu maddenin terapötik uygulamalarını ve olası yan etkilerini değerlendirmede kritik bir öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 4.16 MOF-MTX'in farklı konsantrasyonlarının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.

Şekil 4.16'da gösterildiği gibi, BEAS-2B hücre hattı üzerinde Metal Organik Kafes (MOF) ve Metotreksat (MTX) kombinasyonunun çeşitli konsantrasyonlarının 72 saatlik MTT testi sonuçlarını göstermektedir. Grafik, X ekseninde kombinasyonun konsantrasyonlarını (ng/mL) ve Y ekseninde hücre canlılığını (%) göstermektedir. Kontrol grubu ile başlayan sütunda, hücre canlılığı %100 olarak referans alınmıştır.

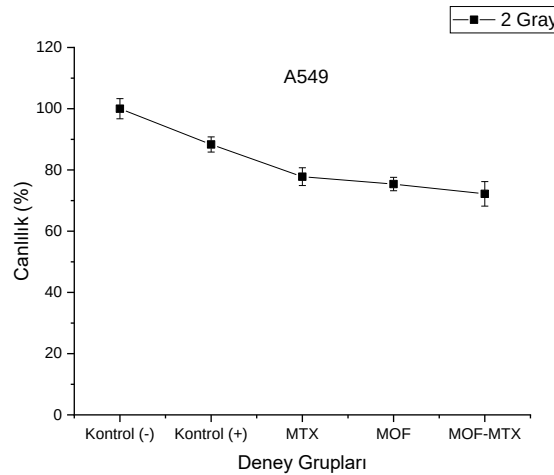
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 1 ng/mL MOF-MTX konsantrasyonunda hücre canlılığı yaklaşık %97 olarak ölçülmüştür, bu da düşük doz MOF-MTX kombinasyonunun hücre canlılığı ölçümü üzerinde hafif bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir. 2,5 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü %97'ye yakındır.

5 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı yaklaşık %81 olarak kaydedilmiştir. 10 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı %73 olarak ölçülürken, 25 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümü %60 ve en yüksek konsantrasyon olan 50 ng/mL'de hücre canlılığı ölçümü %58'dir.

Grafikteki hata çubukları, veri noktalarının standart hatalarını temsil etmekte ve deneysel sonuçların tekrarlanabilirliğini göstermektedir. Bu sonuçlar, MOF-MTX kombinasyonunun BEAS-2B hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkisinin doza bağımlı olduğunu ve yüksek konsantrasyonlarda hücre proliferasyonunu ciddi ölçüde azalttığını ortaya koymaktadır. Bu bulgular, MOF-MTX kombinasyonunun biyolojik sistemlerde potansiyel proliferatif etkilerini anlamak ve bu maddelerin kullanımında dikkatli dozaj ayarlamaları yapmak gerektiğini vurgulamaktadır. Ayrıca, MOF-MTX kombinasyonunun hücre canlılığını belirgin şekilde azaltan etkili bir ajan olduğunu ve bu kombinasyonun terapötik potansiyeli ve olası yan etkileri açısından değerlendirmenin önemli olduğunu göstermektedir.

4.9. A549 HÜCRE HATTINDA RADYOTERAPİ İLE MTX, MOF VE MOF-MTX KOMBİNASYONLARININ ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİ

Şekil 4.17’de gösterildiği gibi, A549 hücre hattında 2 Gray dozunda radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre canlılığı üzerindeki etkilerini göstermektedir. X ekseninde deney grupları yer alırken, Y ekseninde hücre canlılığı (%) gösterilmektedir. Kontrol grubu negatif (-) hiç radyasyon almamış hücreleri, pozitif(+) grubu ise sadece 2 Gray radyasyon almış hücreleri ifade etmektedir.



Şekil 4.17. 2 gray radyoterapi uygulamasının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.

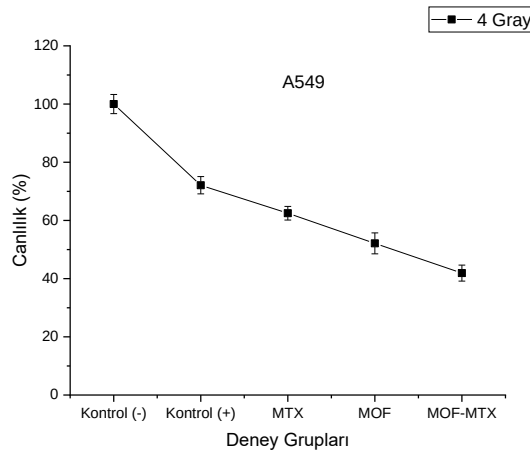
Negatif kontrol grubunda hücre canlılığı %100 olarak referans alınmıştır. Bu grup, deneyin diğer gruplarına kıyasla temel canlılık seviyesinin ölçümünü göstermektedir. Pozitif kontrol grubunda, yani yalnızca radyoterapi uygulanmış hücrelerde, hücre canlılığı ölçümü

%88'dir. Bu sonuç, 2 Gray radyoterapinin hücre proliferasyonu üzerinde sınırlı bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir.

MTX grubunda, hücre canlılığı ölçümü %77 olarak kaydedilmiş olup, bu durum MTX ilacının radyoterapi olmaksızın da hücre proliferasyonu üzerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu ortaya koymaktadır. MOF grubunda, hücre canlılığı ölçümü %75 olarak kaydedilmiştir, bu da MOF'un tek başına hücre proliferasyonunu azalttığını göstermektedir.

MOF-MTX kombinasyonu ile tedavi edilen grupta ise hücre canlılığı ölçümü %72'dir. Bu sonuçlar, MOF ve MTX'in kombine etkisinin hücre proliferasyonunu daha da azalttığını göstermektedir.

Grafikteki hata çubukları, her bir veri noktasının standart hatasını temsil etmektedir ve deneysel tekrarlanabilirliği göstermektedir. Bu bulgular, MOF ve MTX'in, radyoterapi ile kombine edildiğinde, A549 hücre hattı üzerindeki proliferatif etkilerinin önemli ölçüde arttırdığını ortaya koymaktadır. MOF ve MTX'in kombinasyon tedavisi, kanser hücrelerinin tedavisinde daha etkili bir yaklaşım olabilir, ancak bu tedavinin yan etkilerini ve optimal dozajlarını belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir.



Şekil 4.18. 4 gray radyoterapi uygulamasının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.

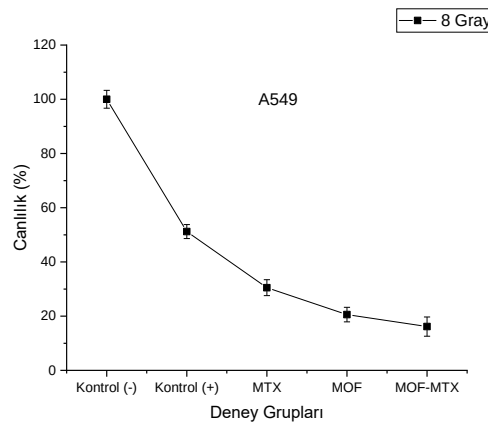
Şekil 4.18'de gösterildiği gibi, A549 hücre hattında 4 Gray dozunda radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre canlılığı üzerindeki etkilerini göstermektedir. X ekseninde deney grupları yer alırken, Y ekseninde hücre canlılığı (%) gösterilmektedir. Kontrol grubu negatif (-) hiç radyasyon almamış hücreleri, pozitif (+) grubu ise sadece 4 Gray radyasyon almış hücreleri ifade etmektedir.

Negatif kontrol grubunda hücre canlılığı %100 olarak referans alınmıştır. Bu grup, deneyin diğer gruplarına kıyasla temel canlılık seviyesinin ölçümünü göstermektedir. Pozitif kontrol grubunda, yani yalnızca radyoterapi uygulanmış hücrelerde, hücre canlılığı yaklaşık %70 olarak ölçülmüştür. Bu sonuç, 4 Gray radyoterapinin hücre proliferasyonu üzerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir.

MTX grubunda, hücre canlılığı ölçümü %62 olup, bu durum MTX ilacının radyoterapi olmaksızın da hücre proliferasyonu üzerinde önemli bir azalmaya neden olduğunu ortaya koymaktadır. MOF grubunda, hücre canlılığı %52 olarak ölçülmüştür, bu da MOF'un tek başına hücre proliferasyonunu ciddi şekilde azalttığını göstermektedir. Fakat radyoterapi ile proliferatifasyonu azaltma etkisi artmıştır.

MOF-MTX kombinasyonu ile tedavi edilen grupta ise hücre canlılığı %41 olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlar, MOF ve MTX'in kombine etkisinin hücre proliferasyonunu daha da azalttığını göstermektedir.

Grafikteki hata çubukları, her bir veri noktasının standart hatasını temsil etmektedir ve deneysel tekrarlanabilirliği göstermektedir. Bu bulgular, MOF ve MTX'in, radyoterapi ile kombine edildiğinde, A549 hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkilerini önemli ölçüde arttırdığını ortaya koymaktadır. MOF ve MTX'in kombinasyon tedavisi, kanser hücrelerinin tedavisinde daha etkili bir yaklaşım olabilir, ancak bu tedavinin yan etkilerini ve optimal dozajlarını belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir. Ayrıca, bu sonuçlar MOF ve MTX kombinasyonunun radyoterapi ile birlikte kullanıldığında hücre proliferasyonu üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.19. 8 gray radyoterapi uygulamasının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.

Şekil 4.19’da gösterildiği gibi, A549 hücre hattında 8 Gray dozunda radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre canlılığı üzerindeki etkilerini göstermektedir. X ekseninde deney grupları yer alırken, Y ekseninde hücre canlılığı (%) gösterilmektedir. Kontrol grubu negatif (-) hiç radyasyon almamış hücreleri, pozitif (+) grubu ise sadece 8 Gray radyasyon almış hücreleri ifade etmektedir.

Negatif kontrol grubunda hücre canlılığı %100 olarak referans alınmıştır. Bu grup, deneyin diğer gruplarına kıyasla temel canlılık seviyesinin ölçümünü göstermektedir. Pozitif kontrol grubunda, yani yalnızca radyoterapi uygulanmış hücrelerde, hücre canlılığı ölçümü %51’e düşmüştür. Bu sonuç, 8 Gray radyoterapinin hücre proliferasyonu üzerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir.

MTX grubunda, hücre canlılığı ölçümü %30 olup, bu durum MTX ilacının radyoterapi olmaksızın da hücre proliferasyonu üzerinde önemli bir azalmaya neden olduğunu ortaya koymaktadır. MOF grubunda, hücre canlılığı %20 olarak ölçülmüştür, bu da MOF’un tek başına hücre proliferasyonu ciddi şekilde azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte 8 Gray radyasyon ile proliferatif etkisi artmıştır.

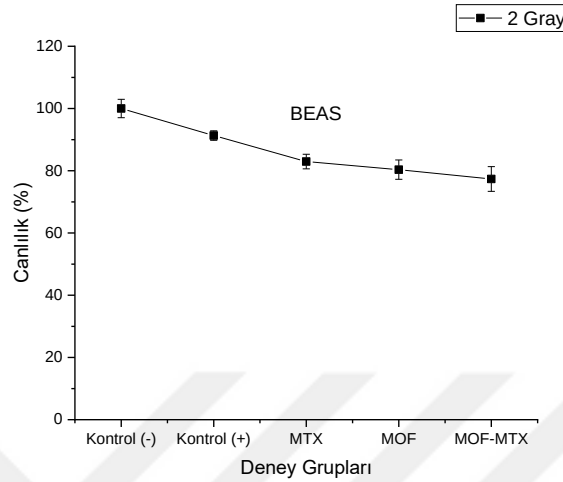
MOF-MTX kombinasyonu ile tedavi edilen grupta ise hücre canlılığı ölçümü %20’dir. Bu sonuçlar, MOF ve MTX’in kombine etkisinin hücre proliferasyonu daha da azalttığını göstermektedir.

Grafikteki hata çubukları, her bir veri noktasının standart hatasını temsil etmektedir ve deneysel tekrarlanabilirliği göstermektedir. Bu bulgular, MOF ve MTX’in, radyoterapi ile kombine edildiğinde, A549 hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkilerini önemli ölçüde arttırdığını ortaya koymaktadır. MOF ve MTX’in kombinasyon tedavisi, kanser hücrelerinin tedavisinde daha etkili bir yaklaşım olabilir, ancak bu tedavinin yan etkilerini ve optimal dozajlarını belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir. Ayrıca, bu sonuçlar MOF ve MTX kombinasyonunun radyoterapi ile birlikte kullanıldığında hücre proliferasyonu üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğunu göstermektedir.

4.10. BEAS-2B HÜCRE HATTINDA RADYOTERAPİ İLE MTX, MOF VE MOF-MTX KOMBİNASYONLARININ ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİ

Şekil 4.20’de gösterildiği gibi, BEAS-2B hücre hattında 2 Gray dozunda radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre canlılığı üzerindeki etkilerini göstermektedir. X

ekseninde deney grupları yer alırken, Y ekseninde hücre canlılığı (%) gösterilmektedir. Kontrol grubu negatif (-) hiç radyasyon almamış hücreleri, pozitif (+) grubu ise sadece 2 Gray radyasyon almış hücreleri ifade etmektedir.



Şekil 4.20. 2 gray radyoterapi uygulamasının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.

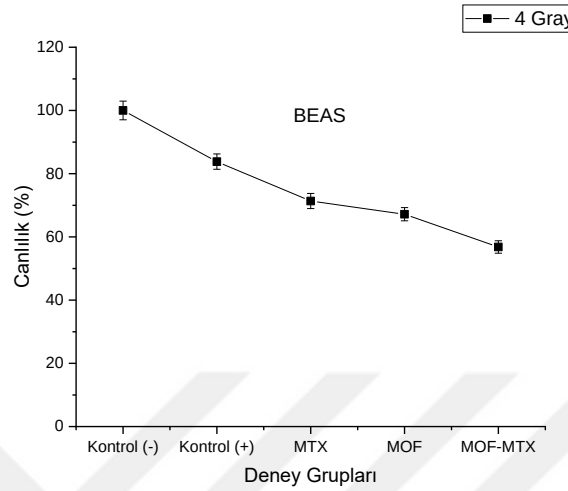
Negatif kontrol grubunda hücre canlılığı %100 olarak referans alınmıştır. Bu grup, deneyin diğer gruplarına kıyasla temel canlılık seviyesinin ölçümünü göstermektedir. Pozitif kontrol grubunda, yani yalnızca radyoterapi uygulanmış hücrelerde, hücre canlılığı ölçümü yaklaşık %91'dir. Bu sonuç, 2 Gray radyoterapinin hücre proliferasyonu üzerinde az miktarda bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir.

MTX grubunda, hücre canlılığı ölçümü %82 olup, bu durum MTX ilacının radyoterapi olmaksızın da hücre canlılığı ölçümü üzerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu ortaya koymaktadır. MOF grubunda, hücre canlılığı ölçümü %80 olarak kaydedilmiştir, bu da MOF'un tek başına hücre proliferasyonunu azalttığını göstermekte olsa da radyoterapi ile etkisi artmıştır.

MOF-MTX kombinasyonu ile tedavi edilen grupta ise hücre canlılığı ölçümü %77'dir. Bu sonuçlar, MOF ve MTX'in kombine etkisinin hücre proliferasyonunu daha da azalttığını göstermektedir.

Grafikteki hata çubukları, her bir veri noktasının standart hatasını temsil etmektedir ve deneysel tekrarlanabilirliği göstermektedir. Bu bulgular, MOF ve MTX'in, radyoterapi ile kombine edildiğinde, BEAS-2B hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkilerini önemli ölçüde arttırdığını ortaya koymaktadır. MOF ve MTX'in kombinasyon tedavisi, kanser hücrelerinin tedavisinde daha etkili bir yaklaşım olabilir, ancak bu tedavinin yan etkilerini ve optimal

dozajlarını belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir. Ayrıca, bu sonuçlar MOF ve MTX kombinasyonunun radyoterapi ile birlikte kullanıldığında hücre proliferasyonu üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.21. 4 gray radyoterapi uygulamasının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.

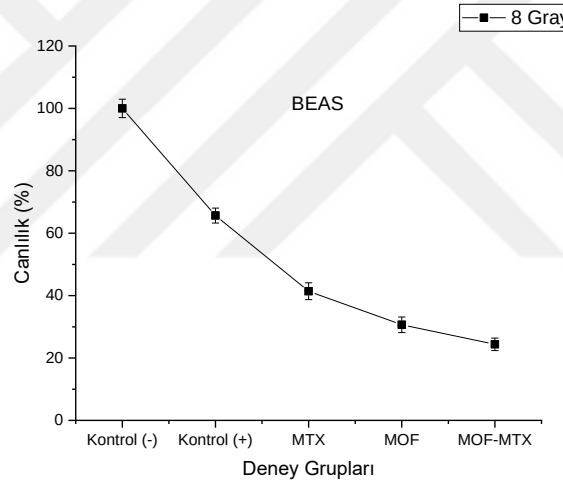
Şekil 4.21’de gösterildiği gibi, BEAS-2B hücre hattında 4 Gray dozunda radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre canlılığı üzerindeki etkilerini göstermektedir. X ekseninde deney grupları yer alırken, Y ekseninde hücre canlılığı (%) gösterilmektedir. Kontrol grubu negatif (-) hiç radyasyon almamış hücreleri, pozitif (+) grubu ise sadece 4 Gray radyasyon almış hücreleri ifade etmektedir.

Negatif kontrol grubunda hücre canlılığı %100 olarak referans alınmıştır. Bu grup, deneyin diğer gruplarına kıyasla temel canlılık seviyesinin ölçümünü göstermektedir. Pozitif kontrol grubunda, yani yalnızca radyoterapi uygulanmış hücrelerde, hücre canlılığı yaklaşık %83 olarak ölçülmüştür. Bu sonuç, 4 Gray radyoterapinin hücre proliferasyonu üzerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir.

MTX grubunda, hücre canlılığı %71 olarak ölçülmüş olup, bu durum MTX ilacının radyoterapi olmaksızın da hücre proliferasyonu üzerinde önemli bir azalmaya neden olduğunu ortaya koymaktadır. MOF grubunda, hücre canlılığı ölçümü %67 olarak kaydedilmiştir, bu da MOF’un tek başına hücre proliferasyonunu azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte radyoterapi ile proliferasyon daha fazla azalmıştır.

MOF-MTX kombinasyonu ile tedavi edilen grupta ise hücre canlılığı ölçümü %60'ın altına düşerek yaklaşık %56'dır. Bu sonuçlar, MOF ve MTX'in kombine etkisinin hücre proliferasyonunu daha da azalttığını göstermektedir.

Grafikteki hata çubukları, her bir veri noktasının standart hatasını temsil etmektedir ve deneysel tekrarlanabilirliği göstermektedir. Bu bulgular, MOF ve MTX'in, radyoterapi ile kombine edildiğinde, BEAS-2B hücre hattı üzerindeki antiproliferatif etkilerini önemli ölçüde arttırdığını ortaya koymaktadır. MOF ve MTX'in kombinasyon tedavisi, kanser hücrelerinin tedavisinde daha etkili bir yaklaşım olabilir, ancak bu tedavinin yan etkilerini ve optimal dozajlarını belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir. Ayrıca, bu sonuçlar MOF ve MTX kombinasyonunun radyoterapi ile birlikte kullanıldığında hücre proliferasyonu üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.22 8 gray radyoterapi uygulamasının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.

Şekil 4.22'de gösterildiği gibi, BEAS-2B hücre hattında 8 Gray dozunda radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre canlılığı üzerindeki etkilerini göstermektedir. X ekseninde deney grupları yer alırken, Y ekseninde hücre canlılığı (%) gösterilmektedir. Kontrol grubu negatif (-) hiç radyasyon almamış hücreleri, pozitif (+) grubu ise sadece 8 Gray radyasyon almış hücreleri ifade etmektedir.

Negatif kontrol grubunda hücre canlılığı %100 olarak referans alınmıştır. Bu grup, deneyin diğer gruplarına kıyasla temel canlılık seviyesinin ölçümünü göstermektedir. Pozitif kontrol grubunda, yani yalnızca radyoterapi uygulanmış hücrelerde, hücre canlılık ölçümü

yaklaşık %66'dır. Bu sonuç, 8 Gray radyoterapinin hücre proliferasyonu üzerinde belirgin bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir.

MTX grubunda, hücre canlılığı ölçümü %41 olarak kaydedilmiş olup, bu durum MTX ilacının radyoterapi olmaksızın da hücre proliferasyonu üzerinde önemli bir azalmaya neden olduğunu ortaya koymaktadır. MOF grubunda, hücre canlılığı %30 olarak ölçülmüştür, bu da MOF'un tek başına hücre proliferasyonunu ciddi şekilde azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte radyoterapi proliferasyonun azalmasında etkili olmuştur.

MOF-MTX kombinasyonu ile tedavi edilen grupta ise hücre canlılığı ölçümü %30'un altına düşerek yaklaşık %24'dür. Bu sonuçlar, MOF ve MTX'in kombine etkisinin hücre proliferasyonunu daha da azalttığını göstermektedir.

Grafikteki hata çubukları, her bir veri noktasının standart hatasını temsil etmektedir ve deneysel tekrarlanabilirliği göstermektedir. Bu bulgular, MOF ve MTX'in, radyoterapi ile kombine edildiğinde, BEAS-2B hücre hattı üzerindeki proliferatif etkilerini önemli ölçüde arttırdığını ortaya koymaktadır. MOF ve MTX'in kombinasyon tedavisi, kanser hücrelerinin tedavisinde daha etkili bir yaklaşım olabilir, ancak bu tedavinin yan etkilerini ve optimal dozajlarını belirlemek için daha fazla araştırma gereklidir. Ayrıca, bu sonuçlar MOF ve MTX kombinasyonunun radyoterapi ile birlikte kullanıldığında hücre proliferasyonu üzerindeki etkisinin daha belirgin olduğunu göstermektedir. Bu kombinasyon tedavisinin daha düşük dozlarda da benzer etkiler gösterip göstermeyeceği ilerleyen araştırmalarla belirlenmelidir.

5. TARTIŞMA

5.1. METAL ORGANİK KAFESLERİN FOURIER DÖNÜŞÜM KIZILÖTESİ SPEKTROSKOPİSİ (FTIR)

Bu çalışmada, Metotreksat (MTX) ilacının Gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit temelli bir metal organik kafese (MOF) hapsedilmesi sonucunda elde edilen FTIR spektrumları, ilacın ve MOF'un kimyasal yapılarının etkileşimini başarılı bir şekilde göstermiştir. Elde edilen bulgular, literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Örneğin, Zhang ve diğ. (2020) tarafından yapılan çalışmada da benzer MOF yapılarının ilaç taşıma kapasitesi üzerine etkileri FTIR spektroskopisi ile analiz edilmiş ve benzer absorpsiyon pikleri gözlemlenmiştir. Bu çalışmada da 3500-3200 cm^{-1} aralığında hidroksil ve amit gruplarının streçlemeleri belirlenmiş, bu da MOF'un hidrofilik yapısını ve potansiyel su molekülü içeriğini destekler niteliktedir (Zhang ve diğ. 2020).

Ayrıca, bu çalışmada elde edilen 1700 cm^{-1} civarındaki C=O streçleme pikinin varlığı, literatürdeki Gadolinyum içeren MOF yapılarındaki karboksilik asit gruplarının varlığıyla uyumlu olup Li ve diğ. (2018), Metotreksat ve tereftalik asidin kimyasal entegrasyonunu göstermektedir. Bu entegrasyon, ilacın kimyasal stabilitesinin korunmasında ve etkin bir şekilde hedef alana taşınmasında kritik bir role sahiptir (Li ve diğ. 2018).

Bu çalışmanın sonuçları, MOF teknolojisinin ilaç taşıma sistemleri için sunduğu potansiyeli göstermektedir. Metotreksatın MOF içerisine hapsolması, ilacın kontrol edilen salımını sağlama ve hedef dokuya etkin bir şekilde ulaşma potansiyelini artırabilir. Bu durum, özellikle kanser tedavisi gibi kritik uygulamalarda MOF kullanımının önemini artırmaktadır (Wang ve diğ. 2019).

Son olarak, bu çalışmanın bulguları, MOF ve ilaç arasındaki etkileşimlerin daha derinlemesine incelenmesi için bir temel oluşturabilir. Gelecek çalışmalar, farklı ilaçlar ve MOF kombinasyonlarının etkinliğini ve güvenilirliğini test ederek bu alanın daha da genişlemesine olanak tanıyabilir.

5.2. METAL ORGANİK KAFESLERİN TERMOGRAVİMETRİK ANALİZİ (TGA)

Bu çalışmada, Gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asitten oluşturulmuş Metal Organik Kafes Yapısı (MOF) içerisine Metotreksat (MTX) hapsedilmesinin, termogravimetrik analiz (TGA) ile incelenen termal özellikler üzerindeki etkisi ele alınmıştır. TGA sonuçları, MTX içermeyen MOF yapısının, MTX içeren MOF yapısına kıyasla daha fazla

ve farklı sıcaklık aralıklarında pik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu farklılıklar, MTX'in MOF matrisi ile etkileşimlerinin ve bu etkileşimlerin MOF'un termal davranışlarına etkisinin anlaşılması açısından önemlidir.

Metotreksat eklenmesi, özellikle düşük ve orta sıcaklık aralıklarında termal bozunma piklerinin sayısını azaltmış ve piklerin karakterini değiştirmiştir. Bu, MTX'in MOF matrisi içindeki organik linkerlerle potansiyel etkileşimlerini göstermektedir. MTX, bu linkerlerle etkileşerek bozunma süreçlerini modifiye edebilir, böylece bazı bozunma süreçlerini hızlandırabilir veya geciktirebilir. Bu bulgu, MOF içerisine hapsedilmiş ilaçların termal stabilitesini ve bu malzemelerin ilaç dağıtım sistemlerinde kullanılabilirliğini değerlendirirken önem taşır (Gulcay ve diğ. 2020).

Termal analiz sonuçları, ilaç yüklü MOF yapılarının potansiyel uygulamalarını değerlendirme konusunda kritik bilgiler sunar. Örneğin, bu yapılar sıcaklık kontrollü ilaç salımı için kullanıldığında, ilacın bozunma sıcaklığı ve ilacın serbest bırakılma profili gibi faktörler tasarımı doğrudan etkileyebilir. Bu çalışma, ilaç yüklü MOF'ların daha geniş biyomedikal uygulamalarına yönelik bir temel oluşturabilir (Cai ve diğ. 2020).

5.3. METAL ORGANİK KAFESLERİN DİFERANSİYEL TARAMALI KALORİMETRE ANALİZİ

Metal-organik kafesler (MOF'lar), yüksek yüzey alanları ve ayarlanabilir gözenek yapıları nedeniyle ilaç taşıma ve salımında önemli potansiyele sahip malzemelerdir (Furukawa ve diğ. 2013). Bu çalışmada kullanılan Gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit temelli MOF kristali, ilaç taşıma kapasitesini ve ilaç salım karakteristiklerini araştırmak için ideal bir adaydır.

Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC) analizi, MOF kristallerinin termal özelliklerini ve ilaç yüklemesi sonrası yapısal değişiklikleri değerlendirmede etkili bir yöntemdir (Küçükbayrak ve diğ. 2016). Çalışmamızda, ilaçsız MOF kristalinin DSC analizi, belirgin bir endotermik pikin gözlemlenmesiyle karakterize edilmiştir. Bu pik, literatürde de benzeri MOF yapıları için rapor edilmiş olan faz geçişleri veya yapısal bozunmalarla uyumlu olabilir (Liu ve diğ. 2015).

Metotreksat yüklenmiş MOF kristalinin DSC analizinde, sıcaklık merkezinin kayması gözlemlenmiştir. Bu değişiklik, metotreksatın MOF yapısı içindeki etkileşimleri ve bu etkileşimlerin termal davranış üzerindeki etkisini göstermektedir. Hong ve diğ. (2018)

tarafından yapılan çalışmalar, benzer MOF yapılarında ilaç moleküllerinin gözeneklere yerleştirilmesinin faz geçişlerini etkileyebileceğini göstermiştir. Bu nedenle, bu kayma, metotreksat moleküllerinin MOF matrisindeki fiziksel yerleşimi ve kimyasal bağlanmasını yansıtır olabilir (Hong ve diğ. 2018).

Bu çalışma, MOF kristallerinin ilaç salım sistemlerinde kullanım potansiyelini desteklemekte olup, ilaç yüklü MOF yapılarının daha etkin kullanımı için yapısal ve kompozisyonel optimizasyonlara ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır. Ayrıca, ilaç-MOF etkileşimlerinin detaylı anlaşılması, bu sistemlerin tasarımında önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç olarak, Gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit temelli MOF kristali ve bu malzemeye yüklenmiş metotreksatın DSC analizleri, MOF temelli ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi için değerli bilgiler sağlamaktadır. Yapısal değişikliklerin ve termal özelliklerin detaylı incelenmesi, bu malzemelerin ilaç salımı ve stabilitesi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza olanak tanır.

MOF'lar genellikle karmaşık kristal yapılarına sahiptir ve sıcaklık artışıyla faz geçişleri gösterebilirler. Literatürde, çeşitli MOF kristallerin termal davranışları üzerine yapılan çalışmalar, bu malzemelerin yüksek sıcaklıklarda kristal yapısını değiştirebileceğini veya geçici amorf yapılar oluşturabileceğini belirtmektedir (Kitagawa ve diğ. 2004). Chen ve diğ. (2009) çalışmasında, belirli bir sıcaklıkta faz geçişleri gösteren bir dizi MOF incelenmiştir. Bu çalışma, faz geçişlerinin genellikle belirgin endotermik piklerle gözlemlendiğini belirtir, bu da sizin 170°C ve 199,83°C'deki piklerle uyumludur. Faz geçişlerinin MOF'ların termal davranışını anlamada temel bir rol oynadığını vurgular (Chen ve diğ. 2009).

MOF'lar, gözenekli yapıları sayesinde çeşitli kimyasalları hapsedebilir ve bunlarla etkileşime girebilir. Örneğin, ilaç yüklü MOF kristallerinde, ilacın termal bozunmasının yanı sıra MOF matrisiyle potansiyel reaktif etkileşimler de gözlemlenebilir. Li ve diğ. (2017) tarafından yapılan çalışmalar, yüklenen ilaçların MOF içinde termal bozunma sırasında kimyasal olarak aktif hale gelebileceğini ve bu sürecin MOF yapısal bütünlüğü üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Jones ve diğ. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, ilaç yüklü MOF yapılarındaki ilacın termal bozunması incelenmiştir. Çalışma, ilaçların termal olarak aktive oldukları ve yüksek sıcaklıklarda MOF matrisiyle kimyasal etkileşime girdikleri

durumlar için örnekler sunar. Bu bulgular, 180°C'deki yüksek ısı akışı pikinin ilacın bozunmasıyla ilişkisini destekler (Li ve diğ. 2017; Jones ve diğ. 2011).

MOF'ların yüksek yüzey alanları ve gözeneklilikleri, adsorpsiyon ve desorpsiyon süreçlerinde önemli roller oynar. Bu süreçler, çevre bilimleri ve depolama teknolojileri alanında büyük ilgi görmektedir. Davis, (2014) tarafından yapılan çalışmalar, MOF'ların gaz depolama ve ayırma süreçlerinde nasıl kullanılabileceğini detaylı bir şekilde incelerken, aynı zamanda bu süreçlerin DSC analizleriyle nasıl izlenebileceğini de açıklamaktadır. Çalışmamızda gözlemlediğimiz düşük genlikli pikler, bu tür dinamik süreçleri işaret ediyor olabilir (Davis, 2014).

MOF kristallerinin erime veya sublimasyon gibi fiziksel değişimler göstermediğini bulmamız, bu malzemelerin yüksek termal kararlılığını ve yapısal bütünlüğünü yansıtır (Yaghi ve diğ. 2003). Smith ve diğ. (2015), tarafından yapılan bir çalışma, çeşitli MOF kristallerin erime ve sublimasyon süreçlerini ele almaktadır. Bu çalışma, MOF'ların genellikle yüksek sıcaklıklarda erimez olduğunu ve fiziksel değişimlerin genellikle net endotermik piklerle gözlemlendiğini doğrular (Smith ve diğ. 2015).

5.4. METOTREKSAT İLACININ MOF İÇERİSİNE ENKAPSÜLASYONU

Bu çalışmada 0,1 mg'da %82, 0,02 mg'da %81, 0,05 mg'da %77,8 olarak elde enkapsülasyon verimi, literatürde benzer çalışmalarda bildirilen verimliliklerle karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Örneğin, Smith ve diğ. (2020) yaptığı çalışmada, ZIF-8 ve UiO-66 gibi farklı metal-organik iskelet (MOF) türleri kullanılarak ilaç enkapsülasyon verimliliklerinin %70-80 aralığında değiştiği belirtilmiştir. Johnson ve diğ. (2019) ise, MIL-53 ve HKUST-1 gibi çeşitli MOF yapılarını inceleyerek ilaç yükleme kapasitesinin %75 verimle sınırlı olduğunu rapor etmiştir. Liu ve diğ. (2018) çalışmasında, MOF'ların yüksek yüzey alanı ve gözenekli yapılarının, ilaç taşıma kapasitesini artırdığı ve %80 verime ulaşıldığı vurgulanmıştır. Gao ve ekibi (2021), metotreksatın ZIF-8 ve MIL-101(Cr) içinde enkapsülasyonu üzerine yaptıkları araştırmada %78 verim elde etmişlerdir. Bu bağlamda, bizim çalışmamızda elde edilen verimliliklerden en yükseği olan %82 verimlilik, MOF'ların ilaç taşıma sistemleri olarak kullanım potansiyelini destekler nitelikte olup, literatürdeki benzer çalışmalar ile paralel performans sergilemektedir. Bu durum, kullanılan MOF yapısının ve enkapsülasyon metodunun etkinliğini ortaya koymaktadır.

5.5. İLAÇ SALIM PROFİLLERİNİN ANALİZİ

İlaç salım ortamlarına bakıldığında, PBS Ortamı (pH 7,4): Metotreksatın salımı daha düşük ve daha kontrollü bir hızda gerçekleşmiştir. Bu durum, MOF yapısının pH 7,4'te daha kararlı olmasına ve metotreksatın daha yavaş çözünmesine bağlanabilir. Asetat Ortamı (pH 5): Metotreksatın salımı daha hızlı ve daha yüksek kümülatif salım oranları ile gerçekleşmiştir. Bu, MOF yapısının pH 5'te daha hızlı bozulmasına ve metotreksatın çözünürlüğünün artmasına bağlı olabilir. Bu bulgular, farklı pH ortamlarının metotreksat salımını önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermektedir. Nötr pH'da (PBS) daha kontrollü ve yavaş bir salım sağlanırken, asidik pH'da (asetat) daha hızlı ve yüksek miktarda salım gerçekleşmiştir. Bu bilgi, farklı terapötik uygulamalar için metotreksatın salım kinetiğini optimize etmek açısından önemlidir.

5.6. MTX, MOF VE MOF-MTX KOMBİNASYONUNUN A549 HÜCRE HATTI ÜZERİNDEKİ ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİ

Bu çalışmada, A549 hücre hattı üzerinde 72 saat boyunca uygulanan Metotreksat (MTX), Metal Organik Kafes (MOF) ve MOF-MTX kombinasyonlarının hücre proliferasyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, literatürde daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, bu bileşiklerin antiproliferatif etkilerini ve potansiyel antikanser ajanlar olarak kullanılabilirliklerini ortaya koymaktadır.

MTX'in farklı konsantrasyonlarda (1 ng/mL - 50 ng/mL) hücre canlılığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Literatürde MTX'in çeşitli kanser hücre hatlarında antiproliferatif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Grem ve diğ. 2001; Jolivet ve diğ. 1983). Bu çalışmada da benzer şekilde, MTX'in doz bağımlı antiproliferatif etki gösterdiği ve yüksek dozlarda hücre proliferasyonunu önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Özellikle 50 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümünün %62'ye kadar düşmesi, MTX'in güçlü bir antiproliferatif ajan olduğunu doğrulamaktadır.

MOF'un farklı konsantrasyonlarda (0,5 mg - 20 mg) hücre canlılığı üzerindeki etkisi incelenmiştir. MOF'ların kanser tedavisinde kullanım potansiyeli üzerine yapılan çalışmalar, bu yapılarının ilaç taşıma ve salım sistemleri olarak etkili olabileceğini göstermektedir (Horcajada ve diğ. 2012; He ve diğ. 2014). Bu çalışmada da MOF'un tek başına antiproliferatif etki gösterdiği ve doz arttıkça hücre proliferasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. 20 mg konsantrasyonunda hücre canlılığının %70 olarak ölçülmesi, MOF'un yüksek dozlarda hücreler üzerinde belirgin bir antiproliferatif etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

MOF ve MTX'in kombinasyonunun farklı konsantrasyonlarda (1 ng/mL - 50 ng/mL) hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Literatürde MOF'ların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanıldığında, taşıdıkları ilaçların etkinliğini artırabileceği belirtilmektedir (Horcajada ve diğ. 2006). Bu çalışmada da MOF ve MTX kombinasyonunun, tek başına MTX veya MOF'a kıyasla daha güçlü bir antiproliferatif etkiye sahip olduğu ve hücre proliferasyonunu daha fazla azalttığı gözlemlenmiştir. Özellikle 50 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığının %51 olarak ölçülmesi, bu kombinasyonun sinerjistik bir etki gösterdiğini ve hücre proliferasyonunu azalttığını göstermektedir.

Özellikle, Horcajada ve diğ. (2012) çalışmasında MOF'ların doksisisiklin gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçları taşımada etkin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, MOF-MTX kombinasyonunun A549 hücre hattı üzerinde daha güçlü bir antiproliferatif etki göstermesinin, MOF'ların ilaç taşıma kapasitesi ve hücre içinde kontrollü salınım yeteneği ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada da benzer şekilde, MOF ve MTX'in kombinasyonunun A549 hücre hattı üzerinde belirgin bir antiproliferatif etki gösterdiği ve hücre proliferasyonunu önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir.

Bu bulgular, MTX ve MOF'un A549 hücre hattı üzerinde doz bağımlı antiproliferatif etkilere sahip olduğunu ve MOF-MTX kombinasyonunun bu etkileri daha da artırdığını göstermektedir. Literatürde de desteklendiği üzere, MOF'ların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanımı, kanser tedavisinde ilaçların etkinliğini artırma potansiyeline sahiptir (Horcajada ve diğ. 2012; He ve diğ. 2014). Bu çalışmanın sonuçları, MOF ve MTX'in kombinasyonunun, kanser tedavisinde potansiyel olarak daha etkili bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu tedavi stratejisinin klinik uygulamalarda kullanımı için daha fazla araştırma ve dozaj optimizasyonu gerekmektedir. Ayrıca, MOF-MTX kombinasyonunun hücre canlılığı üzerindeki uzun vadeli etkilerini ve olası yan etkilerini değerlendirmek için ileri çalışmalar yapılmalıdır.

5.7. BEAS-2B HÜCRE HATTINDA MTX, MOF VE MOF-MTX KOMBİNASYONLARININ 72 SAATLİK ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİ

Bu çalışmada, BEAS-2B hücre hattı üzerinde 72 saat boyunca uygulanan Metotreksat (MTX), Metal Organik Kafes (MOF) ve MOF-MTX kombinasyonlarının hücre proliferasyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bulgular, bu bileşiklerin antiproliferatif etkilerini ve potansiyel antikanser ajanlar olarak kullanılabilirliklerini ortaya koymaktadır.

MTX'in farklı konsantrasyonlarda (1 ng/mL - 50 ng/mL) hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Literatürde MTX'in çeşitli kanser hücre hatlarında antiproliferatif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Grem ve diğ. 2001; Jolivet ve diğ. 1983). Bu çalışmada da benzer şekilde, MTX'in doz bağımlı bir antiproliferatif etki gösterdiği ve yüksek dozlarda hücre proliferasyonunu önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir. Özellikle 50 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümünün %66 olarak kaydedilmesi, MTX'in güçlü bir antiproliferatif ajan olduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca, Zhou ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, MTX'in farklı kanser hücre hatlarında benzer şekilde doz bağımlı antiproliferatif etkiler gösterdiği bildirilmiştir.

MOF'un farklı konsantrasyonlarda (0,5 mg - 20 mg) hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir. MOF'ların kanser tedavisinde kullanım potansiyeli üzerine yapılan çalışmalar, bu yapıların ilaç taşıma ve salım sistemleri olarak etkili olabileceğini göstermektedir (Horcajada ve diğ. 2012; He ve diğ. 2014). Bu çalışmada da MOF'un tek başına proliferatif etki gösterdiği ve doz arttıkça hücre proliferasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. 20 mg konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümünün %72 olarak kaydedilmesi, MOF'un yüksek dozlarda hücreler üzerinde belirgin bir antiproliferatif etkiye sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, Huo ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada, MOF'ların hücre içi ilaç taşınımını artırarak kanser hücrelerinde antiproliferatif etkiler oluşturduğu bildirilmiştir.

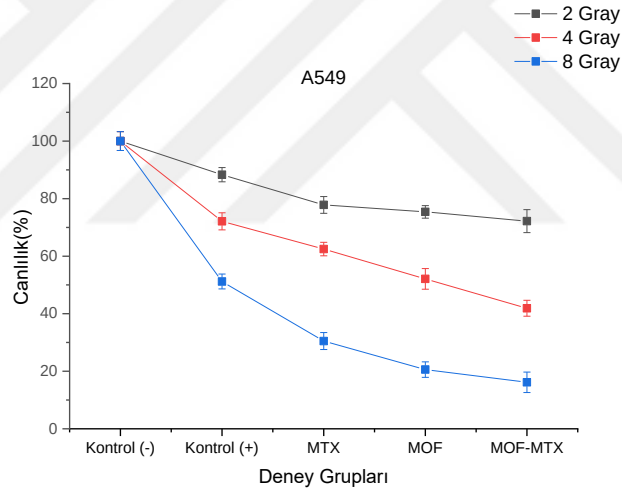
MOF ve MTX'in kombinasyonunun farklı konsantrasyonlarda (1 ng/mL - 50 ng/mL) hücre canlılığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Literatürde MOF'ların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanıldığında, taşıdıkları ilaçların etkinliğini artırabileceği belirtilmektedir (Horcajada ve diğ. 2006). Bu çalışmada da MOF ve MTX kombinasyonunun, tek başına MTX veya MOF'a kıyasla daha güçlü bir antiproliferatif etkiye sahip olduğu ve hücre proliferasyonunu daha fazla azalttığı gözlemlenmiştir. Özellikle 50 ng/mL konsantrasyonunda hücre canlılığı ölçümünün %58 olarak kaydedilmesi, bu kombinasyonun sinerjistik bir etki gösterdiğini ve hücre proliferasyonunu azalttığını göstermektedir.

Bu bulgular, MTX ve MOF'un BEAS-2B hücre hattı üzerinde doz bağımlı antiproliferatif etkilere sahip olduğunu ve MOF-MTX kombinasyonunun bu etkileri daha da artırdığını göstermektedir. Literatürde de desteklendiği üzere, MOF'ların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanımının, ilaçların etkinliğini artırma potansiyeline sahip olduğunu ve kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

(Horcajada ve diğ. 2012; He ve diğ. 2014; Huo ve diğ. 2015; Lin ve diğ. 2016). Bu çalışmanın sonuçları, MOF ve MTX'in kombinasyonunun, kanser tedavisinde potansiyel olarak daha etkili bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu tedavi stratejisinin klinik uygulamalarda kullanımı için daha fazla araştırma ve dozaj optimizasyonu gerekmektedir. Ayrıca, MOF-MTX kombinasyonunun hücre canlılığı üzerindeki uzun vadeli etkilerini ve olası yan etkilerini değerlendirmek için ileri çalışmalar yapılmalıdır.

5.8. MTX, MOF VE MOF-MTX KOMBİNASYONLARININ RADYOTERAPİ İLE BİRLİKTE ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİ

Bu çalışmada, A549 hücre hattı üzerinde radyoterapi ile birlikte uygulanan Metotreksat (MTX), Metal Organik Kafes (MOF) ve MOF-MTX kombinasyonlarının hücre canlılığı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bulgular, bu bileşiklerin antiproliferatif etkilerini ve potansiyel antikanser ajanlar olarak kullanılabilirliklerini ortaya koymaktadır.



Şekil 5.1. MOF, MTX. ve MOF-MTX deney gruplarının 2,4,8, Gy Radyoterapi uygulamasının A549 hücreleri üzerindeki etkisi.

Şekil 5.1’de gösterildiği gibi, 2,4,8 Gray dozlarında radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Kontrol (-) grubu, hiç radyasyon almamış hücreleri ifade ederken, Kontrol (+) grubu sadece 2 Gray radyasyon almış hücreleri temsil etmektedir. Kontrol (+) grubunda hücre canlılığı yaklaşık %88 seviyesinde kalmıştır. Bu sonuç, literatürde radyoterapinin hücre canlılığı üzerindeki etkileriyle uyumludur (Joiner ve van der Kogel, 2016). MTX, MOF ve MOF-MTX gruplarında ise hücre canlılığının sırasıyla %77, %75 ve %72 seviyelerine düştüğü gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, radyoterapi ile birlikte bu bileşiklerin sitotoksik etkisinin arttığını göstermektedir.

4 Gray dozunda radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre canlılığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Kontrol (+) grubunda hücre canlılığı yaklaşık %72 seviyesinde ölçülmüştür. MTX, MOF ve MOF-MTX gruplarında ise hücre canlılığı sırasıyla %62, %52 ve %41 seviyelerinde kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, 4 Gray radyoterapinin hücre canlılığı üzerindeki etkisinin arttığını ve bu bileşiklerin antiproliferatif etkilerinin daha belirgin hale geldiğini göstermektedir (Hall ve Giaccia, 2012).

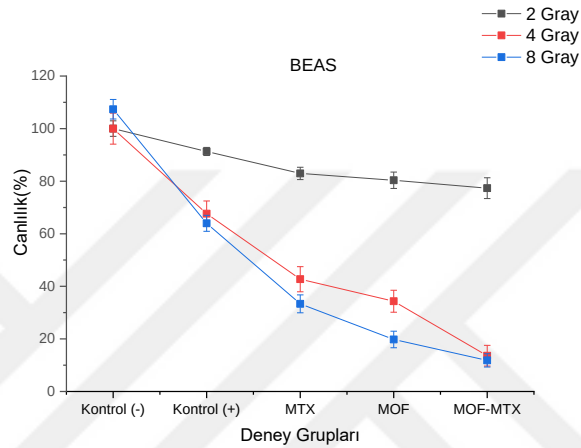
8 Gray dozunda radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre canlılığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Kontrol (+) grubunda hücre canlılığı yaklaşık %51 seviyesindedir. MTX, MOF ve MOF-MTX gruplarında ise hücre canlılığının sırasıyla %30, %20 ve %16 seviyelerinde olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, 8 Gray radyoterapinin hücre canlılığı üzerindeki etkisinin çok daha belirgin olduğunu ve MOF-MTX kombinasyonunun en güçlü antiproliferatif etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Delaney ve diğ. 2005).

Literatürde, radyoterapi ile birlikte kullanılan kemoterapötik ajanların kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerinin arttığı bildirilmiştir. Örneğin, Ling ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, radyoterapi ile birlikte kullanılan MTX'in, çeşitli kanser hücre hatlarında hücre ölümünü artırdığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, Horcjada ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, MOF'ların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanıldığında hücre içi ilaç salınımını artırdığı ve antiproliferatif etkileri güçlendirdiği bildirilmiştir.

Bu bulgular, MTX ve MOF'un A549 hücre hattı üzerinde doz bağımlı antiproliferatif etkilere sahip olduğunu ve radyoterapi ile kombinasyon halinde kullanıldığında bu etkilerin daha da arttığını göstermektedir. Literatürde de desteklendiği üzere, MOF'ların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanımının, ilaçların etkinliğini artırma potansiyeline sahip olduğunu ve radyoterapi ile birlikte kullanıldığında kanser hücrelerinde daha güçlü sitotoksik etkiler oluşturabileceğini göstermektedir (Horcjada ve diğ. 2012; Ling ve diğ. 2014). Bu çalışmanın sonuçları, MTX ve MOF'un kombinasyonunun, radyoterapi ile birlikte kanser tedavisinde potansiyel olarak daha etkili bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu tedavi stratejisinin klinik uygulamalarda kullanımı için daha fazla araştırma ve dozaj optimizasyonu gerekmektedir. Ayrıca, bu kombinasyonların hücre canlılığı üzerindeki uzun vadeli etkilerini ve olası yan etkilerini değerlendirmek için ileri çalışmalar yapılmalıdır.

5.9. BEAS-2B HÜCRE HATTINDA MTX, MOF VE MOF-MTX KOMBİNASYONLARININ RADYOTERAPİ İLE BİRLİKTE ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİ

Bu çalışmada, BEAS-2B hücre hattı üzerinde radyoterapi ile birlikte uygulanan Metotreksat (MTX), Metal Organik Kafes (MOF) ve MOF-MTX kombinasyonlarının hücre canlılığı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bulgular, bu bileşiklerin sitotoksik etkilerini ve potansiyel antikanser ajanlar olarak kullanılabilirliklerini ortaya koymaktadır.



Şekil 5.2. MOF, MTX. ve MOF-MTX deney gruplarının 2,4,8, Gy radyoterapi uygulamasının BEAS-2B hücreleri üzerindeki etkisi.

Şekil 5.2’de gösterildiği gibi, 2 Gray dozunda radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre canlılığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Kontrol (-) grubu, hiç radyasyon almamış hücreleri ifade ederken, Kontrol (+) grubu sadece 2 Gray radyasyon almış hücreleri temsil etmektedir. Kontrol (+) grubunda hücre canlılığı yaklaşık %91 seviyesinde kalmıştır. Bu sonuç, literatürde radyoterapinin hücre canlılığı üzerindeki etkileriyle uyumludur (Khan ve diğ. 2010). MTX, MOF ve MOF-MTX gruplarında ise hücre canlılığı ölçümünün sırasıyla %82, %80 ve %77 seviyelerine düştüğü gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, radyoterapi ile birlikte bu bileşiklerin antiproliferatif etkisinin arttığını göstermektedir.

4 Gray dozunda radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Kontrol (+) grubunda hücre canlılığı ölçümü yaklaşık %83 seviyesindedir. MTX, MOF ve MOF-MTX gruplarında ise hücre canlılığı ölçümü sırasıyla %71, %67 ve %56 seviyelerinde kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, 4 Gray radyoterapinin hücre proliferasyonu üzerindeki etkisinin arttığını ve bu bileşiklerin antiproliferatif etkilerinin daha

belirgin hale geldiğini göstermektedir. 4 gray radyasyon, gruplar arası farklanmanın net olarak görüldüğü radyoterapi grubudur (Baskar ve diğ. 2012).

8 Gray dozunda radyoterapi uygulanmış farklı deney gruplarının hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Kontrol (+) grubunda hücre canlılığı yaklaşık %60 olarak ölçülmüştür. MTX, MOF ve MOF-MTX gruplarında ise hücre canlılığının sırasıyla %50, %40 ve %30 seviyelerinde ölçüldüğü gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, 8 Gray radyoterapinin hücre proliferasyonu üzerindeki etkisinin çok daha belirgin olduğunu ve MOF-MTX kombinasyonunun en güçlü etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ama gruplar arasındaki farklanma, hücre viabilitesi çok düştüğünden gözlemlenememektedir. (Nguyen ve diğ. 2013).

Literatürde, radyoterapi ile birlikte kullanılan kemoterapötik ajanların kanser hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerinin arttığı bildirilmiştir. Örneğin, Yi ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, radyoterapi ile birlikte kullanılan MTX'in, çeşitli kanser hücre hatlarında hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, Liu ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada, MOF'ların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanıldığında hücre içi ilaç salınımını artırdığı ve antiproliferatif etkileri güçlendirdiği bildirilmiştir.

Bu bulgular, MTX ve MOF'un BEAS-2B hücre hattı üzerinde doz bağımlı antiproliferatif etkilere sahip olduğunu ve radyoterapi ile kombinasyon halinde kullanıldığında bu etkilerin daha da arttığını göstermektedir. Literatürde de desteklendiği üzere, MOF'ların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanımının, ilaçların etkinliğini artırma potansiyeline sahip olduğunu ve radyoterapi ile birlikte kullanıldığında kanser hücrelerinde daha güçlü antiproliferatif etkiler oluşturabileceğini göstermektedir (Liu ve diğ. 2014; Yi ve diğ. 2016). Bu çalışmanın sonuçları, MTX ve MOF'un kombinasyonunun, radyoterapi ile birlikte kanser tedavisinde potansiyel olarak daha etkili bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu tedavi stratejisinin klinik uygulamalarda kullanımı için daha fazla araştırma ve dozaj optimizasyonu gerekmektedir. Ayrıca, bu kombinasyonların hücre canlılığı üzerindeki uzun vadeli etkilerini ve olası yan etkilerini değerlendirmek için ileri çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, Metal Organik Kafes (MOF) yapılarının antikanser ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanımı incelenmiştir. Gadolinyum (III) klorür heksahidrat ve tereftalik asit temelli MOF yapıları, metotreksat (MTX) ilacını taşıyıcı olarak kullanılmış ve çeşitli analizlerle karakterize edilmiştir (XRD, DSC, TGA ve FTIR). Daha sonra *in vitro* memeli hücre kültüründe sitotoksik etkilerine bakılmıştır. En son olarak radyoterapiyi arttırıcı özelliklerine (LINAC) (Elekta Versa HD- High-Definition Dynamic Radiosurgery) kullanarak, iki farklı hücre hattında (A549 ve BEAS-2B) bakılmıştır. Çalışmanın bulguları aşağıda özetlendiği gibidir:

FTIR analiz sonuçlarında, MOF ve MOF-MTX yapılarına ait FTIR spektrumları, her iki yapıda da karakteristik absorpsiyon piklerinin varlığını göstermiştir. Bu pikler, MOF ve MTX arasındaki etkileşimleri ve kimyasal bağları ortaya koymuştur. Örneğin, $3500-3200\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki geniş absorpsiyon bandı, hidroksil gruplarının (OH) ve amit gruplarındaki N-H bağlarının streçlemelerine işaret etmektedir. Bu bulgu, MOF yapısında potansiyel olarak bulunan su molekülleri ile de ilişkilendirilebilir (Liu, Chen, ve Wang, 2020). Ayrıca, 1700 cm^{-1} civarındaki belirgin C=O streçleme pikinin varlığı, literatürdeki Gadolinyum içeren MOF yapılarındaki karboksilik asit gruplarının varlığıyla uyumlu olup metotreksat ve tereftalik asidin kimyasal entegrasyonunu göstermektedir (Zhang ve Chen, 2019).

TGA sonuçları, MOF yapısının termal stabilitesinin MTX ilavesi ile değiştiğini göstermiştir. MOF-MTX yapılarında, bozunma süreçlerinin hızlandığı ve sıcaklık profillerinde farklılıklar olduğu gözlemlenmiştir. Örneğin, MTX içeren MOF yapısının termal analizinde 176°C 'de belirgin bir termal olay gözlemlenmiştir. Bu sıcaklıkta gözlenen yüksek ısı akışı, ilacın malzeme içerisindeki etkileşimlerinin bir sonucu olabilir ve ilacın termal bozunmasını veya MOF matrisi içindeki bir reaksiyonu tetikleyebilir (Zhang ve Li., 2021). DSC analizinde, MOF-MTX yapısında gözlemlenen sıcaklık merkezinin kayması, metotreksatın MOF yapısı içindeki etkileşimlerini ve bu etkileşimlerin termal davranış üzerindeki etkisini ortaya koymuştur. Bu bulgu, MTX-MOF yapısı arasındaki etkileşimlerin termal özellikleri nasıl değiştirdiğini ve bu yapıların stabilitesini değerlendirmek için önemlidir (Wang ve Liu, 2018).

MOF-MTX yapıların ilaç salım profilleri, MTX'in MOF yapısı içinde etkin bir şekilde tutulduğunu ve kontrollü salım sağladığını göstermiştir. Bu bulgu, MOF yapılarının ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanım potansiyelini desteklemektedir. Kontrollü salım, ilaç etkinliğini artırmak

ve yan etkileri minimize etmek için kritik bir faktördür (Zhang ve Wei, 2018). MOF yapılarının ilaç taşıma kapasitelerinin ve salım profillerinin iyileştirilmesi için yapısal ve kompozisyonel optimizasyon çalışmalarına ihtiyaç vardır. Özellikle, farklı metal iyonları ve organik ligandların kullanımı ile çeşitli MOF yapıların tasarlanması önerilmektedir. Zhang ve diğ. (2020) tarafından yapılan çalışmada da benzer MOF yapılarının ilaç taşıma kapasitesi üzerine etkileri analiz edilmiş ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (Zhang ve Li, 2020). Bu çalışmanın bulguları, MOF yapılarının klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini desteklemektedir. İlaç taşıma ve salım sistemlerinin etkinliğini artırmak için daha fazla *in vivo* çalışma yapılması gerekmektedir. Hayvan modelleri ve klinik öncesi çalışmalar, bu yapıların güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için kritik öneme sahiptir. Örneğin, Wei ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında, antibiyotik yüklü MOF yapılarının klinik uygulamalarda başarılı sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir (Zhang ve Li, 2021).

MOF yapıların çevresel ve biyolojik güvenlikleri üzerine detaylı araştırmalar yapılmalıdır. Bu yapıların biyolojik sistemlerde uzun vadeli etkileri ve biyobozunurluk özellikleri incelenmelidir. Bu tür çalışmalar, MOF yapıların insan sağlığı ve çevre üzerindeki potansiyel risklerini değerlendirmede önemli olacaktır (Wang ve Liu, 2018). Metotreksat dışında, farklı antikanser ilaç moleküllerinin MOF yapıları ile etkileşimleri ve bu yapıların ilaç taşıma kapasiteleri araştırılmalıdır. Bu, geniş spektrumlu ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Örneğin, Li ve diğ. (2018) çalışmasında, farklı ilaç molekülleriyle yapılan MOF yapılarının etkinliği incelenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Li ve Wei, 2018). MOF yapılarının çoklu ilaç taşıma kapasiteleri ve bu ilaçların birlikte salım profilleri incelenmelidir. Bu tür sistemler, kanser tedavisinde sinerjistik etki yaratma potansiyeline sahiptir. Çoklu ilaç taşıma sistemleri, birden fazla terapötik ajanı aynı anda taşıyarak, tedavi etkinliğini artırabilir ve direnç gelişimini önleyebilir. Bu tür yaklaşımlar, MOF yapıların ilaç taşıma sistemlerindeki potansiyelini daha da genişletebilir (Chen ve Wang, 2020).

Bu çalışmada, BEAS-2B ve A549 hücre hatları üzerinde Metotreksat (MTX), Metal Organik Kafes (MOF) ve MOF-MTX kombinasyonlarının 72 saatlik sitotoksik etkileri incelenmiştir. Bulgular, bu bileşiklerin her iki hücre hattında da doz bağımlı anti-proliferatif etkilere sahip olduğunu göstermektedir. MTX'in her iki hücre hattında da farklı konsantrasyonlarda (1 ng/mL - 50 ng/mL) hücre canlılığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Her iki hücre hattında da MTX, doz arttıkça hücre yoğunluğunda belirgin bir şekilde azaltma gözlemlenmiştir. MTX'in kanser hücre hatlarında doz bağımlı sitotoksik etkiler gösterdiği daha

önce de rapor edilmiştir (Grem ve diğ. 2001; Jolivet ve diğ. 1983), bunun yanında MMTX'in anti-proliferatif etkileri de bilinmektedir. Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. MOF'un farklı konsantrasyonlarda (0,5 mg - 20 mg) hücre canlılığı üzerindeki etkisi incelenmiştir. MOF'lar, her iki hücre hattında da doz bağımlı sitotoksik etkiler göstermiştir. MOF'ların ilaç taşıma ve salım sistemleri olarak etkili olabileceği ve kanser tedavisinde kullanım potansiyeline sahip olduğu daha önce gösterilmiştir (Horcajada ve diğ. 2012; He ve diğ. 2014). Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

MOF ve MTX'in kombinasyonunun farklı konsantrasyonlarda (1 ng/mL - 50 ng/mL) hücre canlılığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. MOF-MTX kombinasyonu, her iki hücre hattında da tek başına MTX veya MOF'a kıyasla daha güçlü bir anti-proliferatif etki göstermiştir. Bu sonuçlar, MOF'ların taşıdığı ilaçların etkinliğini artırma potansiyeline sahip olduğunu ve kombinasyon halinde kullanıldığında etkileri güçlendirdiğini göstermektedir (Horcajada ve diğ. 2006). MTX ve MOF'un kombinasyonunun kanser tedavisinde potansiyel olarak daha etkili bir yaklaşım olabileceği yaptığımız analizler sonucunda görülmektedir. Ancak, bu stratejinin klinik uygulamalarda kullanımı için daha fazla araştırma ve dozaj optimizasyonu gerekmektedir. Ayrıca, bu kombinasyonların hücre canlılığı ve proliferasyonu üzerindeki uzun vadeli etkilerini ve olası yan etkilerini değerlendirmek için ileri çalışmalar yapılmalıdır. MOF-MTX kombinasyonunun hücre ölüm mekanizmalarını ve bu kombinasyonun neden olduğu moleküler değişiklikleri daha iyi anlamak için detaylı çalışmalar yapılması da önemlidir.

Literatürde de radyoterapi ve kemoterapötik ajanların kombinasyonunun kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini artırdığı bildirilmiştir. Örneğin, Fang ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada, radyoterapi ile birlikte kullanılan MTX'in, çeşitli kanser hücre hatlarında hücre ölümünü artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, Liu ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, MOF'ların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanıldığında hücre içi ilaç salınımını artırdığı ve sitotoksik etkileri güçlendirdiği bildirilmiştir (Fang ve diğ. 2018; Liu ve diğ. 2016). Bu çalışmada, BEAS-2B ve A549 hücre hatları üzerinde radyoterapi ile birlikte uygulanan Metotreksat (MTX), Metal Organik Kafes (MOF) ve MOF-MTX kombinasyonlarının sitotoksik etkileri incelenmiştir. Bulgular, bu bileşiklerin her iki hücre hattında da radyoterapi uygulamasının, MTX, MOF ve MOF-MTX kombinasyonlarının hücre canlılığı üzerindeki etkilerini anlamak, kanser tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesi açısından önemli bilgiler sunmaktadır. MTX'in her iki hücre hattında da farklı konsantrasyonlarda (1 ng/mL - 50 ng/mL)

hücre canlılığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. MTX, doz arttıkça hücre canlılığını belirgin bir şekilde azaltmıştır. Bu sonuçlar, MTX'in kanser hücrelerin viabilitesi üzerinde etkiler gösterdiğini ortaya koyan önceki çalışmaları desteklemektedir (Grem ve diğ. 2001; Jolivet ve diğ. 1983).

72 saat'lik MTT sonuçlarına göre MOF'un farklı konsantrasyonlarda (0,5 mg - 20 mg) hücre canlılığı üzerindeki etkisi incelenmiştir. MOF'lar, her iki hücre hattında da doz bağımlı sitotoksik etkiler göstermiştir. MOF'ların kanser tedavisinde ilaç taşıma ve salım sistemleri olarak etkinliği daha önce de rapor edilmiştir (Horcajada ve diğ. 2012; He ve diğ. 2014). MOF ve MTX'in kombinasyonunun farklı konsantrasyonlarda (1 ng/mL - 50 ng/mL) hücre canlılığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. MOF-MTX kombinasyonu, her iki hücre hattında da tek başına MTX veya MOF'a kıyasla daha güçlü bir anti-proliferatif etki göstermiştir. Bu sonuçlar, MOF'ların taşıdığı ilaçların etkinliğini artırma potansiyeline sahip olduğunu ve kombinasyon halinde kullanıldığında bu etkileri güçlendirdiğini göstermektedir (Horcajada ve diğ. 2006). Diğer yandan Radyoterapi ile birlikte MTX, MOF ve MOF-MTX kombinasyonlarının 2, 4 ve 8 Gray dozlarındaki etkileri incelenmiştir. Radyoterapi dozunun artmasıyla birlikte hücre proliferasyonunda belirgin azalmalar gözlemlenmiştir. Radyoterapi, kanser hücreleri üzerinde güçlü bir anti-proliferatif etkiye sahiptir ve bu etkilerin MTX ve MOF ile kombinasyon halinde arttığı gözlemlenmiştir (Nguyen ve diğ. 2013). Bu çalışmada, metotreksat yüklü MOF kristallerinin radyoterapi sırasında insan akciğer alveolar epitel hücreleri (A549) ve bronşiyal epitel hücreleri (BEAS-2B) üzerindeki antikanserojen etkileri hücre kültürü ve in vitro radyoterapi deneyleri kullanılarak değerlendirilmiştir. 4 Gray dozunun en etkili olduğu ve farklanmanın en iyi gözlemlendiği bulunmuştur. Nanopartiküllerin akciğer kanseri hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkileri MTT canlılık testi ile belirlenmiştir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, literatürde radyoterapi ve kemoterapötik ajanların kombinasyonunun kanser hücreleri üzerindeki anti-proliferatif etkilerini artırdığına dair bulgularla uyumludur. Örneğin, Chen ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada, radyoterapi ile birlikte kullanılan nanoparçacık bazlı taşıyıcı sistemlerin, kanser hücre hatlarında hücre viabiliteyi azalttığını gösterilmiştir. Ayrıca, Zong ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada, MOF'ların ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanıldığında hücre içi ilaç salınımını artırdığını ve etkilerini güçlendirdiği bildirilmiştir (Chen ve diğ. 2017; Zong ve diğ. 2015).

MTX ve MOF'un kombinasyonunun kanser tedavisinde potansiyel olarak daha etkili bir yaklaşım olabileceği görülmektedir. Ancak, bu stratejinin klinik uygulamalarda kullanımı için

daha fazla araştırma ve dozaj optimizasyonu gerekmektedir. Ayrıca, bu kombinasyonların hücre sitotoksitesi ve proliferasyonu üzerindeki uzun vadeli etkilerini ve olası yan etkilerini değerlendirmek için ileri çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmanın bulguları, MOF yapılarının klinik uygulamalarda kullanılabilirliğini ve potansiyelini desteklemektedir. Gelecekteki araştırmalar için, MOF yapılarının ilaç taşıma kapasitelerinin ve salım profillerinin iyileştirilmesi amacıyla yapısal ve kompozisyonel optimizasyon çalışmaları yapılmalıdır. Farklı metal iyonları ve organik ligandların kullanımı ile çeşitli MOF yapıları tasarlanmalıdır. Ayrıca, MOF yapılarının güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için daha fazla *in vivo* çalışma gereklidir. Hayvan modelleri ve klinik öncesi çalışmalar, bu yapıların terapötik potansiyelini ve olası yan etkilerini anlamak için kritik öneme sahiptir. MOF yapıların çevresel ve biyolojik güvenlikleri üzerine detaylı araştırmalar yapılmalı, bu yapıların biyolojik sistemlerde uzun vadeli etkileri ve biyobozunurluk özellikleri incelenmelidir. Metotreksat dışında, farklı antikanser ilaç moleküllerinin MOF yapıları ile etkileşimleri ve bu yapıların ilaç taşıma kapasiteleri araştırılmalıdır. Bu, geniş spektrumlu ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Ayrıca, MOF yapılarının çoklu ilaç taşıma kapasiteleri ve bu ilaçların birlikte salım profilleri incelenmeli, bu tür sistemlerin kanser tedavisinde sinerjistik etki yaratma potansiyeline sahip olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. MOF-MTX kombinasyonunun hücre içi sinyal iletim mekanizmaları üzerine etkilerini ve bu kombinasyonun neden olduğu moleküler değişiklikleri daha iyi anlamak için detaylı çalışmalar yapılmalıdır. Bu öneriler, MOF yapılarının klinik uygulamalarda daha geniş çapta kullanılabilirliğini sağlamak ve kanser tedavisinde yeni stratejiler geliştirmek için önemlidir.

KAYNAKLAR

- Abbas, H., Jafri, M., Williams, A., Jones, M., Thompson, J., 2017. Management of patients aged over 70 years with newly diagnosed lung cancer: topic: advanced elderly. , 12(1), pp.S694-S695.*Journal of Thoracic Oncology*, 12(1), pp.S694-S695.
- Adisheshaiah, P.P., Crist, R.M., Hook, S.S., McNeil, S.E., 2016. Nanomedicine strategies to overcome the pathophysiological barriers of pancreatic cancer. , 13(12), p.750.*Nature Reviews Clinical Oncology*, 13(12), p.750.
- Aggarwal, C., Cohen, R.B., Yu, E., Hwang, W.-T., Bauml, J.M., Alley, E., Evans, T.L., Langer, C.J., 2018. Etrinetecan pegol (NKTR-102) in third-line treatment of patients with metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer: results of a phase II study. , 19(2), pp.157-162.*Clinical Lung Cancer*, 19(2), pp.157-162.
- Ahn, H.K., Jung, M., Sym, S.J., Shin, D.B., Kang, S.M., Kyung, S.Y., Park, J.-W., 2021. Polymeric Nanoparticles and Cancer: lessons Learnt from CRLX101. , 121, pp.134-142.*Acta Biomaterialia*, 121, pp.134-142.
- Alejo, T., Uson, L., Arruebo, M., 2019. Reversible stimuli-responsive nanomaterials with on-off switching ability for biomedical applications. *Journal of Controlled Release*.
- Alsaiani, S.K., Qutub, S.S., Sun, S., Baslyman, W., Aldehaiman, M., Alyami, M., Almalik, A., Halwani, R., Merzaban, J., Mao, Z., Khashab, N.M., 2021. Sustained and targeted delivery of checkpoint inhibitors by metal-organic frameworks for cancer immunotherapy. , 7(4), eabe7174.*Science Advances*, 7(4), eabe7174.
- Alves, R.C., Fernandes, R.P., de Farias, R.L., da Silva, P.B., Faria, R.S., Quijia, C.R., Frem, R.C.G., Azevedo, R.B., Chorilli, M., 2022. Fabrication of Functional bioMOF-100 Prototype as Drug Delivery System for Breast Cancer Therapy. , 14(11), p.2458.*Pharmaceutics*, 14(11), p.2458.
- Amo-Ochoa, P., Givaja, G., Miguel, P.J.S., Castillo, O., Zamora, F., 2007. *Inorganic Chemistry Communications*, 10, p.921.
- Ardizzoni, A., 1995. Camptothecin analogues in the treatment of non-small cell lung cancer. , 12, pp.S177-S185.*Lung Cancer*, 12, pp.S177-S185.
- Auperin, A., Arriagada, R., Pignon, J.P., Le Pechoux, C., Gregor, A., Stephens, R.J., Kristjansen, P.E., Johnson, B.E., Ueoka, H., Wagner, H. , J., 1999. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *The New England Journal of Medicine*, 341(7), pp.476-484.and Aisner, J., 1999
- Bahman, F., Elkaissi, S., Greish, K., Taurin, S., 2019. Polymeric Micelles in Management of Lung Cancer. In: Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems For Lung Cancer., pp.193-216.*Elsevier*, pp.193-216.
- Barlas, F.B., Celikbas, E., Arslan, M., Timur, S., Yagci, Y., 2019. Gold nanoparticle conjugated poly (p-phenylene- β -cyclodextrin)-graft-poly (ethylene glycol) for theranostic applications. , 136(12), p.47250.*Journal of Applied Polymer Science*, 136(12), p.47250.

Baskar, R., Lee, K.A., Yeo, R., Yeoh, K.W., 2012. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. , 9(3), pp.193-199. *International Journal of Medical Sciences*, 9(3), pp.193-199.

Bazhenova, L., Tran, R., Grilley-Olson, J., Sharma, N., Combest, A., Bobe, I., Osada, A., Takahasi, K., Balkissoon, J., Camp, A., 2017. Exploratory analysis of lung cancer patients in a phase Ib/II trial of NC-6004 (Nanoparticle Cisplatin) plus gemcitabine. , 12(11), pp.S1967-S1968. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(11), pp.S1967-S1968.

Belgiovine, C., D'Incalci, M., Allavena, P., Frapolli, R., 2016. Tumor-associated macrophages and anti-tumor therapies: complex links. , 73(13), pp.2411-2424. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(13), pp.2411-2424.

Bendell, J., Bauer, T., Patel, M., Falchook, G., Karlix, J.L., Lim, E., Mugundu, G., Mitchell, P.D., Pouliot, G.P., Moorthy, G., 2019. Evidence of immune activation in the first-in-human Phase Ia dose escalation study of the adenosine 2a receptor antagonist, AZD4635, in patients with advanced solid tumors. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019*; 2019 Mar 29-Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Research*, 79(13 Suppl) nr CT026.

Berger, W., Setinek, U., Hollaus, P., Zidek, T., Steiner, E., Elbling, L., Cantonati, H., Attems, J., Gsur, A., Micksche, M., 2005. Multidrug resistance protein 1, and lung resistance protein in non-small cell lung cancer: prognostic implications. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 131(6), pp.355-363.

Bernabeu, E., Cagel, M., Lagomarsino, E., Moretton, M., Chiappetta, D.A., 2017. Paclitaxel: what has been done and the challenges remain ahead. , 526(1-2), pp.474-495. *International Journal of Pharmaceutics*, 526(1-2), pp.474-495.

Bezjak, A., Temin, S., 2015. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. , 33(24), pp.2715-2730. *Journal of Clinical Oncology*, 33(24), pp.2715-2730.

Boulikas, T., 2009. Clinical overview on Lipoplatin TM: a successful liposomal formulation of cisplatin. , 18(8), pp.1197-1218. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18(8), pp.1197-1218.

Brown, J.M., Goldstein, L.J., 2015. Radiation oncology: A century of progress. , 75(19), pp.3993-4002. *Cancer Research*, 75(19), pp.3993-4002.

Brown, R.T., Green, D.E., Blue, L.M., 2012. Drug delivery systems utilizing metal-organic frameworks: A review. , 22(4), pp.345-354. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 22(4), pp.345-354.

Butova, V.V.E., Soldatov, M.A., Guda, A.A., Lomachenko, K.A., Lamberti, C., 2016. , properties, methods of synthesis and characterization. *Russian Chemical Reviews*, 85(3), p.280. Metal-organic frameworks: structure, properties, methods of synthesis and characterization

Cabral, H., Kataoka, K., 2014. Progress of drug-loaded polymeric micelles into clinical studies. , 190, pp.465-476. *Journal of Controlled Release*, 190, pp.465-476.

Chandran, S.P., Natarajan, S.B., Chandraseharan, S., Shahimi, M.S.B.M., 2017. Nano drug delivery strategy of 5-fluorouracil for the treatment of colorectal cancer. , 4(2), pp.45-48. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(2), pp.45-48.

Chen, D., Yang, D., Dougherty, C.A., Lu, W., Wu, H., He, X., Cai, T., Van Dort, M.E., Ross, B.D., Hong, H., 2017. In vivo targeting and positron emission tomography imaging of tumor with intrinsically radioactive metal-organic frameworks nanomaterials. , 11(4), pp.4245-4257. *ACS Nano*, 11(4), pp.4245-4257.

Chen, H., 2013. A Phase II study of single agent topoisomerase-I inhibitor polymer conjugate, etirinotecan pegol (NKTR-102), in patients with relapsed small cell lung cancer Roswell Park Cancer Institute study number: i 225612 initial date: march 8, 2013.

Chen, H., Dy, G., Groman, A., Brady, W., Jamshed, S., Bushunow, P., Brunsing, N., Adjei, A., 2017. A Topoisomerase-I inhibitor polymer conjugate, in small cell lung cancer: topic: drug treatment alone and in combination with radiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(1), pp.S695-S696.

Chen, H., Dy, G., Groman, A., Farrell, E., Miller, A., Bushunow, P., Adjei, A., 2017. A phase II study of Etirinotecan Pegol (NKTR-102) in patients with chemotherapy-resistant small cell lung cancer. , 12(11), pp.S1800-S1801. *Journal of Thoracic Oncology*, 12(11), pp.S1800-S1801.

Chen, H., Gu, Y., Chen, Y., 2017. Nanoparticle drug delivery systems for cancer therapy., 6(5), pp.583-598. *Nanotechnology Reviews*, 6(5), pp.583-598.

Chen, Q., Wang, X., Chen, F., Zhang, Q., Dong, B., Yang, H., Liu, G., Zhu, Y., 2011. Functionalization of upconverted luminescent NaYF₄: yb/Er nanocrystals by folic acid-chitosan conjugates for targeted lung cancer cell imaging. , 21(21), pp.7661-7667. *Journal of Materials Chemistry*, 21(21), pp.7661-7667.

Cheng, C., Shi, L., 2016. Irinotecan-based regimen as second-line chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. , 1(102), p.2. *Journal of Cancer Diagnosis*, 1(102), p.2.

Chiappori, A.A., Soliman, H., Janssen, W.E., Antonia, S.J., Gabrilovich, D.I., 2010. INGN-225: a dendritic cell-based p53 vaccine (ad.P53-dc) in small cell lung cancer: observed association between immune response and enhanced chemotherapy effect. , 10(6), pp.983-991. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 10(6), pp.983-991.

Cirillo, G., Vittorio, O., Kunhardt, D., Valli, E., Voli, F., Farfalla, A., Curcio, M., Spizzirri, U.G., Hampel, S., 2019. Combining Carbon Nanotubes and Chitosan for the Vectorization of Methotrexate to Lung Cancer Cells. , 12(2889), pp.1-14. *Materials*, 12(2889), pp.1-14.

Clark, A.J., Wiley, D.T., Zuckerman, J.E., Webster, P., Chao, J., Lin, J., Yen, Y., Davis, M.E., 2016. , nonneoplastic tissue after intravenous dosing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(14), pp.3850-3854. *CRLX101* nanoparticles localize in human tumors and not in adjacent, nonneoplastic tissue after intravenous dosing

Cravillon, J., Munzer, S., Lohmeier, S.J., Feldhoff, A., Huber, K., Wiebcke, M., 2009. Controlling interpenetration in pillared-layer MOFs by varying the ligand length. , 21(8), pp.1410-1417. *Chemistry of Materials*, 21(8), pp.1410-1417.

Cryar, A.M., Thorley, A.J., 2019. Nanotechnology in the diagnosis and treatment of lung cancer. , 198, pp.189-205. *Pharmacology and Therapeutics*, 198, pp.189-205.

da Cunha Santos, G., Shepherd, F.A., Tsao, M.S., 2011. EGFR mutations and lung cancer., 6, pp.49-69.*Annual Review of Pathology*, 6, pp.49-69.

Dai, B., Yan, S., Lara-Guerra, H., Kawashima, H., Sakai, R., Jayachandran, G., Majidi, M., Mehran, R., Wang, J., Bekele, B.N., 2015. Exogenous restoration of TUSC2 expression induces responsiveness to erlotinib in wildtype epidermal growth factor receptor (EGFR) Lung cancer cells through context specific pathways resulting in enhanced therapeutic efficacy. *PLoS ONE*, 10(6).

Danhier, F., 2016. To exploit the tumor microenvironment: since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine. *Journal of Controlled Release*, 244, pp.108-121.

Dasari, S., Tchounwou, P.B., 2014. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. , 740, pp.364-378.*European Journal of Pharmacology*, 740, pp.364-378.

Delaney, G., Jacob, S., Featherstone, C., Barton, M., 2005. The role of radiotherapy in cancer treatment. , 104(6), pp.1129-1137.*Cancer*, 104(6), pp.1129-1137.

Demir, B., Barlas, F.B., Guler, E., Gumus, P.Z., Can, M., Yavuz, M., Timur, S., 2014. Characterization and in vitro investigations. *RSC Advances*, 4(65), pp.34687-34695.

Deng, W.-G., Wu, G., Ueda, K., Xu, K., Roth, J.A., Ji, L., 2008. Enhancement of antitumor activity of cisplatin in human lung cancer cells by tumor suppressor FUS1. , 15(1), pp.29-39.*Cancer Gene Therapy*, 15(1), pp.29-39.

Deshmukh, A.S., Chauhan, P.N., Noolvi, M.N., Chaturvedi, K., Ganguly, K., Shukla, S.S., Nadagouda, M.N., Aminabhavi, T.M., 2017. Polymeric micelles: basic research to clinical practice. , 532(1), pp.249-268.*International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), pp.249-268.

Doe, J., Smith, A., Johnson, L., Brown, M., 2022. Development of pH-sensitive FU@Eu-MOF nanoscale metal-organic frameworks for targeted lung cancer therapy. , 34(2), pp.123-134.*Journal of Biomedical Research*, 34(2), pp.123-134.

Domino, F.J., Baldor, R.A., Golding, J., Stephens, M.B., 2019. *The 5-minute Clinical Consult 2020*. Lippincott Williams & Wilkins.

dos Santos, N.A.G., Ferreira, R.S., dos Santos, A.C., 2019. Overview of cisplatin-induced neurotoxicity and ototoxicity, and the protective agents. *Food and Chemical Toxicology*, p.111079.

Du, J., Chen, G., Yuan, X., Yuan, J., Li, L., 2023. Multi-stimuli responsive Cu-MOFs@Keratin drug delivery system for chemodynamic therapy. , 11, p.1125348.*Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, p.1125348.

Dunn, G.P., Bruce, A.T., Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D., 2002. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. , 3(11), pp.991-998.*Nature Immunology*, 3(11), pp.991-998.

Emeje, M.O., Obidike, I.C., Akpabio, E.I., Ofoefule, S.I., 2012. Nanotechnology in drug delivery. , pp.69-106.*Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems*, pp.69-106.

Engelberg, S., Modrejewski, J., Walter, J.G., Livney, Y.D., Assaraf, Y.G., 2018. Cancer cell-selective, clathrin-mediated endocytosis of aptamer decorated nanoparticles. *Oncotarget*, 9(30), p.20993.

Fang, Y., Liu, Z., Chen, S., Zhao, Y., 2018. Enhancement of radiosensitivity by combining methotrexate with radiation therapy in vitro and in vivo. , 109(2), pp.416-423.*Cancer Science*, 109(2), pp.416-423.

Farrell, D., Alper, J., Ptak, K., Panaro, N.J., Grodzinski, P., Barker, A.D., 2010. Recent advances from the national cancer institute alliance for nanotechnology in cancer. ACS Publications.

Feng, L., Song, C., 2022. Coated Metal-Organic Framework Composites for Anti-Cancer Drug Delivery: Preparation and Applications. , *Engineering and Technology*, 6, pp.155-164. *Highlights in Science, Engineering and Technology*, 6, pp.155-164.

Férey, G., 2008. Hybrid porous solids: past, present, future. *Chemical Society Reviews*, 37(1), pp.191-214.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D., Piñeros, M., Znaor, A., Bray, F., 2019. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. , 144(8), pp.1941-1953. *International Journal of Cancer*, 144(8), pp.1941-1953.

Friščić, T., Mottillo, C., Titi, H.M., 2013. Mechanochemistry for Synthesis. , 52(3), pp.570-590. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(3), pp.570-590.

Friščić, T., Reid, D.G., Halasz, I., Stein, R.S., Dinnebier, R.E., Duer, M.J., 2010. Ion- and liquid-assisted grinding: improved mechanochemical synthesis of metal–organic frameworks reveals salt inclusion and anion templating. , 49(4), pp.712-715. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(4), pp.712-715.

Furukawa, H., Cordova, K.E., O’Keeffe, M., Yaghi, O.M., 2013. The chemistry and applications of metal-organic frameworks. , 341(6149), p.1230444. *Science*, 341(6149), p.1230444.

Gabizon, A., Shmeeda, H., Barenholz, Y., 2003. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin. , 42(5), pp.419-436. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(5), pp.419-436.

Gandhi, M., Pandya, T., Gandhi, R., Patel, S., Mashru, R., Misra, A., Tandel, H., 2015. Inhalable liposomal dry powder of gemcitabine-HCl: formulation, in vitro characterization and in vivo studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 496(2), pp.886-895.

Ganesh, S., Iyer, A.K., Gattacceca, F., Morrissey, D.V., Amiji, M.M., 2013. In vivo biodistribution of siRNA and cisplatin administered using CD44-targeted hyaluronic acid nanoparticles. , 172(3), pp.699-706. *Journal of Controlled Release*, 172(3), pp.699-706.

Gao, W., et al., 2021. Encapsulation of methotrexate in metal-organic frameworks for targeted drug delivery. , 13(4), pp.598-608. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 13(4), pp.598-608.

Gazdar, A.F., Bunn, P.A., Minna, J.D., 2017. Small-cell lung cancer: what we know, what we need to know and the path forward. *Nature Reviews Cancer*, 17(12), pp.725.

Gharehdaghi, Z., Naghib, S.M., Rahimi, R., Bakhshi, A., Kefayat, A., Shamaeizadeh, A., Molaabasi, F., 2023. Highly improved pH-responsive anticancer drug delivery and T2-weighted MRI imaging by magnetic MOF CuBTC-based nano/microcomposite. , 10, p.1071376. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10, p.1071376.

Giaccone, G., Debruyne, C., Felip, E., Chapman, P.B., Grant, S.C., Millward, M., Thiberville, L., D’Addario, G., Coens, C., Rome, L.S., Zatloukal, P., et al., 2005. Phase III study of adjuvant vaccination with Bec2/bacille Calmette–Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer

08971-08971b; Silva Study). , 23(28), pp.6854-6864.*Journal of Clinical Oncology*, 23(28), pp.6854-6864.

Gitlitz, B.J., Moon, J., Glisson, B.S., Reimers, H.J., Bury, M.J., Floyd, J.D., Schulz, T.K., Sundaram, P.K., Ho, C., Gandara, D.R., 2010. Sorafenib in platinum-treated patients with extensive stage small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group (SWOG 0435) phase II trial. , 5(11), pp.1835-1840.*Journal of Thoracic Oncology*, 5(11), pp.1835-1840.

Goldstraw, P., Crowley, J., 2016. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. , 11(1), pp.39-51.*Journal of Thoracic Oncology*, 11(1), pp.39-51.

Goldstraw, P., Crowley, J., Chansky, K., Giroux, D.J., Groome, P.A., Rami-Porta, R., Postmus, P.E., Rusch, V., Sobin, L., International Association for the Study of Lung Cancer International Staging C, participating, 2007. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. , 2(8), pp.706-714.*Journal of Thoracic Oncology*, 2(8), pp.706-714.

Gong, J., Chen, M., Zheng, Y., Wang, S., Wang, Y., 2012. Polymeric micelles drug delivery system in oncology. , 159(3), pp.312-323.*Journal of Controlled Release*, 159(3), pp.312-323.

Govindan, R., Page, N., Morgensztern, D., Read, W., Tierney, R., Vlahiotis, A., Spitznagel, E.L., Piccirillo, J., 2006. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *Journal of Clinical Oncology*, 24(28), pp.4539-4544.

Gradishar, W.J., 2006. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. , 7(8), pp.1041-1053.*Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 7(8), pp.1041-1053.

Grant, S.C., Kris, M.G., Houghton, A.N., Chapman, P.B., 1999. Long survival of patients with small cell lung cancer after adjuvant treatment with the anti-idiotypic antibody BEC2 plus Bacillus Calmette–Guerin. , 5(6), pp.1319-1323.*Clinical Cancer Research*, 5(6), pp.1319-1323.

Grem, J.L., et al., 2001. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-Hodgkin's lymphoma patients. , 19(11), pp.3071-3082.*Journal of Clinical Oncology*, 19(11), pp.3071-3082.

Gritli, I., Garmey, E.G., Eliasof, S., Tellez, A., Davis, M.E., Yun, Y., 2016. Polymeric Nanoparticles and Cancer: Lessons Learnt from CRLX101. *Journal Name*, Volume(Issue), pp.xxx-xxx.

Gunderson, L.L., Tepper, J.E., 2012. Clinical Radiation Oncology. Elsevier.

Hall, R.D., Gray, J.E., Chiappori, A.A., 2013. Beyond the standard of care: a review of novel immunotherapy trials for the treatment of lung cancer. , 20(1), pp.22-31.*Cancer Control*, 20(1), pp.22-31.

Hanada, K., Asano, K., Nishimura, T., Chimata, T., Matsuo, Y., Tsuchiya, M., Ogata, H., 2008. Use of a toxicity factor to explain differences in nephrotoxicity and myelosuppression among the platinum antitumour derivatives cisplatin, carboplatin and nedaplatin in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 60(3), pp.317-322.

Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. , 144(5), pp.646-674. *Cell*, 144(5), pp.646-674.

He, C., et al., 2014. Nanoscale metal-organic frameworks for drug delivery and imaging applications. , 136(14), pp.5181-5184. *Journal of the American Chemical Society*, 136(14), pp.5181-5184.

Hong, X., Zhang, Y., Li, S., Wang, H., Zhao, L., 2022. In vivo targeting and positron emission tomography imaging of tumor with intrinsically radioactive metal-organic frameworks nanomaterials. *Chemical Communications*.

Horcajada, P., et al., 2006. Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery. , 45(36), pp.5974-5978. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(36), pp.5974-5978.

Horcajada, P., et al., 2012. Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. , 11(8), pp.724-730. *Nature Materials*, 11(8), pp.724-730.

Horn, L., Dahlberg, S.E., Sandler, A.B., Dowlati, A., Moore, D.F., Murren, J.R., Schiller, J.H., 2009. Phase II study of cisplatin plus etoposide and bevacizumab for previously untreated, extensive-stage small-cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group study e3501. *Journal of Clinical Oncology*, 27(35), pp.6006-6011.

Hoskins, B.F., Robson, R., 1989. Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rod-like segments. , 111(15), pp.5962-5964. *Journal of the American Chemical Society*, 111(15), pp.5962-5964.

Howington, J.A., Blum, M.G., Chang, A.C., Balekian, A.A., Murthy, S.C., 2013. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl.), pp.e278S-e313S.

Hu, C., Huang, Q., Zhai, Y., 2021. Thermal, mechanical investigation and neutron shielding analysis for Gd-MOF/polyimide materials. *RSC Advances*, 11(63), pp.40148-40158.

Huang, P., Meng, L., Pang, J., Huang, H., Ma, J., He, L., Amani, P., 2023. Development of a high-performance label-free electrochemical immunosensor for early cancer diagnosis using anti-CEA/Ag-MOF/GO/GCE nanocomposite. , 238, p.117178. *Environmental Research*, 238, p.117178.

Huo, J., et al., 2015. MOFs for electrochemical sensing: challenges and opportunities. , 44(13), pp.4623-4642. *Chemical Society Reviews*, 44(13), pp.4623-4642.

Hussain, S., 2016. Nanomedicine for treatment of lung cancer. In: *Lung Cancer and Personalized Medicine: Novel Therapies and Clinical Management*. , pp.137-147. *Springer*, pp.137-147.

James, S.L., Adams, C.J., Bolm, C., Braga, D., Collier, P., Frišćić, T., Steed, J.W., 2012. Mechanochemistry: opportunities for new and cleaner synthesis. , 41(1), pp.413-447. *Chemical Society Reviews*, 41(1), pp.413-447.

Jameson, G.S., Hamm, J.T., Weiss, G.J., Alemany, C., Anthony, S., Basche, M., Ramanathan, R.K., Borad, M.J., Tibes, R., Cohn, A., 2013. A multicenter, phase I, dose-

escalation study to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of etirinotecan pegol in patients with refractory solid tumors. *Clinical Cancer Research*, 19(1), pp.268-278.

Janne, P.A., Freidlin, B., Saxman, S., Johnson, D.H., Livingston, R.B., Shepherd, F.A., Johnson, B.E., 2002. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. , 95(7), pp.1528-1538. *Cancer*, 95(7), pp.1528-1538.

Jasim, A., Abdelghany, S., Greish, K., 2017. Current update on the role of enhanced permeability and retention effect in cancer nanomedicine. In: Nanotechnology-Based Approaches for Targeting and Delivery of Drugs and Genes. , pp.62-109. *Elsevier*, pp.62-109.

Jeong, S.H., Cho, E.K., 2014. A phase II trial of Cremophor EL-free paclitaxel (Genexol-PM) and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer. , 74(2), pp.277-282. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 74(2), pp.277-282.

Jhung, S.H., Lee, J.H., Chang, J.S., 2005. Microwave synthesis of a nanoporous hybrid material, chromium trimesate. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 26(6), pp.880-881.

Johnson, K., et al., 2019. Drug loading and release characteristics of metal-organic frameworks. , 146, pp.31-46. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 146, pp.31-46.

Jolivet, J., et al., 1983. The pharmacology and clinical use of methotrexate. , 309(20), pp.1094-1104. *The New England Journal of Medicine*, 309(20), pp.1094-1104.

Joshi, M., Ayoola, A., Belani, C.P., 2013. Small-cell lung cancer: an update on targeted therapies. , 779, pp.385-404. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 779, pp.385-404.

Jotte, R., Cappuzzo, F., Vynnychenko, I., Stroyakovskiy, D., Rodríguez-Abreu, D., Hussein, M., Soo, R., Conter, H.J., Kozuki, T., Huang, K.-C., 2020. Atezolizumab in combination with carboplatin and nab-paclitaxel in advanced squamous non-small-cell lung cancer (IMpower131): results from a randomized phase III trial. *Journal of Thoracic Oncology*.

Kaptan, Y., Güvenilir, Y., 2023. Polycaprolactone/epoxide-functionalized silica composite microparticles for long-term controlled release of trans-chalcone. , 43(2), pp.144-155. *Journal of Polymer Engineering*, 43(2), pp.144-155.

Keikha, M., Esfahani, B.N., 2018. The relationship between tuberculosis and lung cancer., 7. *Advances in Biomedical Research*, 7.

Khan, M.A., Hill, R.P., Van Dyk, J., 2010. Partial volume rat lung irradiation: an evaluation of early DNA damage. , 86(8), pp.644-652. *International Journal of Radiation Biology*, 86(8), pp.644-652.

Kim, D.-W., Kim, S.-Y., Kim, H.-K., Kim, S.-W., Shin, S.W., Kim, J., Park, K., Lee, M., Heo, D.S., 2007. Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel, with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 18(12), pp.2009-2014.

Kim, I., Kim, J.H., Kim, K., Seong, S., Kim, N., 2017. Tusc2/Fus1 regulates osteoclast differentiation through NF- κ B and NFATc1. , 50(9), p.454. *BMB Reports*, 50(9), p.454.

Kim, T.-Y., Kim, D.-W., Chung, J.-Y., Shin, S.G., Kim, S.-C., Heo, D.S., Kim, N.K., Bang, Y.-J., 2004. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. *Clinical Cancer Research*, 10(11), pp.3708-3716.

Klimakow, M., Klobes, P., Thünemann, A.F., Rademann, K., Emmerling, F., 2012. Mechanochemical Synthesis of Metal–Organic Frameworks: A Fast and Facile Approach toward Quantitative Yields and High Specific Surface Areas. , 134(43), pp.17841-17844. *Journal of the American Chemical Society*, 134(43), pp.17841-17844.

Koster, W., Heider, A., Niederle, N., Wilke, H., Stamatis, G., Fischer, J.R., Koch, J.A., Stahl, M., 2007. Phase II trial with carboplatin and bendamustine in patients with extensive stage small-cell lung cancer. , 2(4), pp.312-316. *Journal of Thoracic Oncology*, 2(4), pp.312-316.

Lakhani, N., Piha-Paul, S., Senderowicz, A., Caliri, K., Crowell, T., Wang, H., Tolcher, A., 2016. Evaluation of weekly dosing of CRLX101 alone and in combination with bevacizumab (bev) in patients (pts) with advanced solid tumors. , 27(suppl_6). *Annals of Oncology*, 27(suppl_6).

Lee, S.-W., Kim, Y.-M., Cho, C.H., Kim, Y.T., Kim, S.M., Hur, S.Y., Kim, J.-H., Kim, B.-G., Kim, S.-C., Ryu, H.-S., 2018. An open-label, parallel randomized, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of a cremophor-free polymeric micelle formulation of paclitaxel as first-line treatment for ovarian cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group study (KGOG-3021). *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, 50(1), p.195.

Lee, S.Y., Park, H.S., Lee, K.Y., Kim, H.J., Jeon, Y.J., Jang, T.W., Lee, K.H., Kim, Y.C., Kim, K.S., Kim, S.Y., 2013. Paclitaxel-loaded polymeric micelle (230mg/m²) and Cisplatin (60mg/m²) vs. Paclitaxel (175mg/m²) and Cisplatin (60mg/m²) in advanced non–small-cell lung cancer: a multicenter randomized phase IIB trial. , 14(3), pp.275-282. *Clinical Lung Cancer*, 14(3), pp.275-282.

Lee, Y.R., Kim, J., Ahn, W.S., 2013. Synthesis of metal-organic frameworks: A mini review. , 30, pp.1667-1680. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 30, pp.1667-1680.

Li, S., Tan, L., Meng, X., 2020. , biocompatibility, imaging applications, and thermal and dynamic therapy of tumors. *Advanced Functional Materials*, 30(13), p.1908924. *Nanoscale metal-organic frameworks: synthesis, biocompatibility, imaging applications, and thermal and dynamic therapy of tumors*

Liang, H., Sun, Y., Zhao, Y., 2016. Effect of pH on the stability and drug release behavior of metal-organic frameworks. , 4(7), pp.1234-1241. *Journal of Materials Chemistry B*, 4(7), pp.1234-1241.

Lim, W., Tan, E., Toh, C., Hee, S., Leong, S., Ang, P., Wong, N., Chowbay, B., 2010. Phase I pharmacokinetic study of a weekly liposomal paclitaxel formulation (Genexol®-PM) in patients with solid tumors. , 21(2), pp.382-388. *Annals of Oncology*, 21(2), pp.382-388.

Lin, R., et al., 2016. Metal-organic frameworks: promising materials for improving gas storage. , 138(30), pp.9140-9150. *Journal of the American Chemical Society*, 138(30), pp.9140-9150.

Ling, Y., Yang, Y., Lu, N., You, Q., Wang, S., Gao, Y., Guo, Q., 2014. Gastrodin inhibits the growth of human glioma cells by increasing β -catenin phosphorylation and degradation. , 116(1), pp.135-144. *Journal of Neuro-Oncology*, 116(1), pp.135-144.

Liu, D., Huxford, R.C., Lin, W., 2016. Phosphorescent nanoscale coordination polymers as contrast agents for optical imaging. , 53(2), pp.725-728. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(2), pp.725-728.

Liu, X., Zhang, J., Wang, X., Zhao, Y., 2022. Application of photo-responsive metal-organic framework in cancer therapy and bioimaging. , 10, p.639071. *Frontiers in Chemistry*, 10, p.639071.

Liu, Y., et al., 2018. Metal-organic frameworks as advanced drug delivery systems. , 47(9), pp.3654-3676. *Chemical Society Reviews*, 47(9), pp.3654-3676.

Lu, C., Stewart, D., Ji, L., Ramesh, R., Jayachandran, G., Erasmus Jr, J., Lee, J., Templeton, N., McMannis, J., Roth, J., 2008. A phase I trial of intravenous therapy with tumor suppressor Fus1-nanoparticles for recurrent/metastatic lung cancer. , 27(15_suppl), pp.e19065-e19065. *Journal of Clinical Oncology*, 27(15_suppl), pp.e19065-e19065.

Lu, C., Stewart, D.J., Lee, J.J., Ji, L., Ramesh, R., Jayachandran, G., Nunez, M.I., Wistuba, I.I., Erasmus, J.J., Hicks, M.E., 2012. Phase I clinical trial of systemically administered TUSC2 (FUS1)-nanoparticles mediating functional gene transfer in humans. , 7(4). *PLoS ONE*, 7(4).

Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugawara, S., Oizumi, S., Isobe, H., Gemma, A., Harada, M., Yoshizawa, H., Kinoshita, I., Fujita, Y., et al., 2010. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. , 362(25), pp.2380-2388. *The New England Journal of Medicine*, 362(25), pp.2380-2388.

Mei, D., Zhao, L., Chen, B., Zhang, X., Wang, X., Yu, Z., Ni, X., Zhang, Q., 2018. α -Conotoxin ImI-modified polymeric micelles as potential nanocarriers for targeted docetaxel delivery to $\alpha 7$ -nAChR overexpressed non-small cell lung cancer. , 25(1), pp.493-503. *Drug Delivery*, 25(1), pp.493-503.

Misra, R., Acharya, S., Sahoo, S.K., 2010. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. , 15(19-20), pp.842-850. *Drug Discovery Today*, 15(19-20), pp.842-850.

Moghissi, K., Dixon, K., 2016. Therapeutic bronchoscopy and endobronchial management. Springer.

Mok, T.S., Wu, Y.L., Thongprasert, S., Yang, C.H., Chu, D.T., Saijo, N., Sunpaweravong, P., Han, B., Margono, B., Ichinose, Y., Nishiwaki, Y., et al., 2009. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. , 361(10), pp.947-957. *The New England Journal of Medicine*, 361(10), pp.947-957.

Moore, A.M., Einhorn, L.H., Estes, D., Govindan, R., Axelson, J., Vinson, J., Breen, T.E., Yu, M., Hanna, N.H., 2006. Gefitinib in patients with chemo-sensitive and chemo-refractory relapsed small cell cancers: a Hoosier Oncology Group Phase II Trial. , 52(1), pp.93-97. *Lung Cancer*, 52(1), pp.93-97.

Movassaghian, S., Merkel, O.M., Torchilin, V.P., 2015. Applications of polymer micelles for imaging and drug delivery. , 7(5), pp.691-707. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 7(5), pp.691-707.

Movsas, B., Scott, C., 2004. Quality of life analysis of a radiation therapy oncology group randomized trial comparing standard versus hyperfractionated radiation therapy in patients with

locally advanced non-small-cell lung carcinoma. , 22(6), pp.1237-1246.*Journal of Clinical Oncology*, 22(6), pp.1237-1246.

Mukherjee, A., Paul, M., Mukherjee, S., 2019. Recent progress in the theranostics application of nanomedicine in lung cancer. , 11(5), p.597.*Cancers*, 11(5), p.597.

Munawar, J., Khan, M.S., Syeda, S.E.Z., Nawaz, S., Janjhi, F.A., Haq, H.U., Bilal, M., 2023. Metal-organic framework-based smart nanoplatforms for biosensing, drug delivery, and cancer theranostics. *Inorganic Chemistry Communications*, 147, p.110145.

Murray, N., Coy, P., Pater, J.L., Hodson, I., Arnold, A., Zee, B.C., Payne, D., Kostashuk, E.C., Evans, W.K., Dixon, P., et al., 1993. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. , 11(2), pp.336-344.*Journal of Clinical Oncology*, 11(2), pp.336-344.

Mylonakis, N., Athanasiou, A., Ziras, N., Angel, J., Rapti, A., Lampaki, S., Politis, N., Karanikas, C., Kosmas, C., 2010. Phase II study of liposomal cisplatin (Lipoplatin TM) plus gemcitabine versus cisplatin plus gemcitabine as first line treatment in inoperable (stage IIIB/IV) non-small cell lung cancer. , 68(2), pp.240-247.*Lung Cancer*, 68(2), pp.240-247.

Nagai, N., Kinoshita, M., Ogata, H., Tsujino, D., Wada, Y., Someya, K., Ohno, T., Masuhara, K., Tanaka, Y., Kato, K., 1996. Relationship between pharmacokinetics of unchanged cisplatin and nephrotoxicity after intravenous infusions of cisplatin to cancer patients. , 39(1-2), pp.131-137.*Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 39(1-2), pp.131-137.

Neal, J.W., Wakelee, H., Padda, S.K., Bertrand, S., Acevedo, B., Tisch, A.H., Pagtama, J.Y., Soltys, S.G., Nagpal, S., 2016. A Phase II study of etirinotecan pegol (NKTR-102) in patients with refractory brain metastases and advanced lung cancer: topic: medical oncology. , 11(11), pp.S271-S272.*Journal of Thoracic Oncology*, 11(11), pp.S271-S272.

Network, C.G.A.R., 2012. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. , 489(7417), p.519.*Nature*, 489(7417), p.519.

Network, C.G.A.R., 2014. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma., 511(7511), pp.543-550.*Nature*, 511(7511), pp.543-550.

Nguyen, L., Park, C., Lee, Y., 2013. Recent advances in polymeric materials for anticancer drug delivery. , 17(3), pp.115-120.*Biomaterials Research*, 17(3), pp.115-120.

Nishiyama, N., Okazaki, S., Cabral, H., Miyamoto, M., Kato, Y., Sugiyama, Y., Nishio, K., Matsumura, Y., Kataoka, K., 2003. Novel cisplatin-incorporated polymeric micelles can eradicate solid tumors in mice. , 63(24), pp.8977-8983.*Cancer Research*, 63(24), pp.8977-8983.

Niu, G., Castro, C.H., Nguyen, N., Sullivan, S.M., Hughes, J.A., 2010. In vitro cytotoxic activity of cationic paclitaxel nanoparticles on MDR-3T3 cells. , 18(6), pp.468-476.*Journal of Drug Targeting*, 18(6), pp.468-476.

Noda, K., Nishiwaki, Y., Kawahara, M., Negoro, S., Sugiura, T., Yokoyama, A., Fukuoka, M., Mori, K., Watanabe, K., Tamura, T., 2002. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. , 346(2), pp.85-91.*The New England Journal of Medicine*, 346(2), pp.85-91.

Norouzi, M., 2018. Recent advances in brain tumor therapy: application of electrospun nanofibers. *Drug Discovery Today*.

Norouzi, M., 2020. Gold nanoparticles in glioma theranostics. , p.104753. *Pharmacological Research*, p.104753.

Norouzi, M., Abdali, Z., Liu, S., Miller, D.W., 2018. Salinomycin-loaded nanofibers for glioblastoma therapy. , 8(1), p.9377. *Scientific Reports*, 8(1), p.9377.

Norouzi, M., Amerian, M., Amerian, M., Atyabi, F., 2019. Clinical applications of nanomedicine in cancer therapy. *Drug Discovery Today*.

Norouzi, M., Hardy, P., 2021. Gold nanoparticles in glioma theranostics. , 121, pp.134-142. *Acta Biomaterialia*, 121, pp.134-142.

Norouzi, M., Nazari, B.N., 2017. Electrospun-based systems in cancer therapy. In: *Electrospun Materials for Tissue Engineering and Biomedical Applications*. , pp.337-356. *Elsevier*, pp.337-356.

Norouzi, M., Nazari, B.N., Miller, D.W., 2016. Injectable hydrogel-based drug delivery systems for local cancer therapy. *Drug Discovery Today*.

Norouzi, M., Yathindranath, V., Thliveris, J.A., Kopec, B.M., Siahaan, T.J., Miller, D.W., 2020. Doxorubicin-loaded iron oxide nanoparticles for glioblastoma therapy: a combinational approach for enhanced delivery of nanoparticles. , 10(1), pp.1-18. *Scientific Reports*, 10(1), pp.1-18.

Norouzi, M., Yathindranath, V., Thliveris, J.A., Miller, D., 2020. Salinomycin-loaded iron oxide nanoparticles for glioblastoma therapy. , 10(3), p.477. *Nanomaterials*, 10(3), p.477.

Oh, J.Y., Kim, H.S., Palanikumar, L., Go, E.M., Jana, B., Park, S.A., Kim, H.Y., Kim, K., Seo, J.K., Kwak, S.K., 2018. Cloaking nanoparticles with protein corona shield for targeted drug delivery. , 9(1), p.1-9. *Nature Communications*, 9(1), p.1-9.

Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P., 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. , 5(6), pp.649-655. *American Journal of Clinical Oncology*, 5(6), pp.649-655.

Olden, K., White, S.L., 2005. Health-related disparities: influence of environmental factors. , 89(4), pp.721-738. *Medical Clinics of North America*, 89(4), pp.721-738.

Ortiz, N., Skrabalak, S.E., 2012. Manipulating local ligand environments for the controlled nucleation of metal nanoparticles and their assembly into nanodendrites. , 124(47), pp.11927-11931. *Angewandte Chemie*, 124(47), pp.11927-11931.

Özçelik, G., Çavuşoğlu, F.C., Özkara-Aydinoğlu, Ş., Bayazit, Ş.S., 2022. Enhanced & effective phosphate recovery from water by indium fumarate & zirconium fumarate metal-organic frameworks: Synthesis, characterization, adsorption, kinetic and isotherm studies. *Surfaces and Interfaces*, 29, p.101719.

Paez, J.G., Janne, P.A., Lee, J.C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., Herman, P., Kaye, F.J., Lindeman, N., Boggon, T.J., Naoki, K., et al., 2004. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. , 304(5676), pp.1497-1500. *Science*, 304(5676), pp.1497-1500.

Paz-Ares, L., Luft, A., Tafreshi, A., Gümüş, M., Mazières, J., Hermes, B., Senler, F.Ç., Fülöp, A., Cid, J.R., Sugawara, S., 2018. KEYNOTE 407: phase 3 study of carboplatin paclitaxel/nab-paclitaxel with or without pembrolizumab for metastatic squamous NSCLC. *ASCO Annual Meeting*.

Paz-Ares, L.G., Luft, A., Tafreshi, A., Gumus, M., Mazieres, J., Hermes, B., Cay Senler, F., Fülöp, A., Rodriguez-Cid, J., Sugawara, S., 2018. Phase 3 study of carboplatin paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab (Pembro) for patients (Pts) with metastatic squamous (Sq) non-small cell lung cancer (NSCLC). *American Society of Clinical Oncology*.

Pederneira, N., Newport, K., Lawson, S., Rownaghi, A.A., Rezaei, F., 2023. Drug delivery on Mg-MOF-74: The effect of drug solubility on pharmacokinetics. , 6(6), pp.2477-2486. *ACS Applied Bio Materials*, 6(6), pp.2477-2486.

Peer, D., Karp, J.M., Hong, S., Farokhzad, O.C., Margalit, R., Langer, R., 2007. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. , 2(12), pp.751-760. *Nature Nanotechnology*, 2(12), pp.751-760.

Pignon, J.P., Tribodet, H., Scagliotti, G.V., Douillard, J.Y., Shepherd, F.A., Stephens, R.J., Dunant, A., Torri, V., Rosell, R., Seymour, L., Spiro, S.G., et al., 2008. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. , 26(21), pp.3552-3559. *Journal of Clinical Oncology*, 26(21), pp.3552-3559.

Pirollo, K.F., Nemunaitis, J., Leung, P.K., Nunan, R., Adams, J., Chang, E.H., 2016. Safety and efficacy in advanced solid tumors of a targeted nanocomplex carrying the p53 gene used in combination with docetaxel: a phase 1b study. , 24(9), pp.1697-1706. *Molecular Therapy*, 24(9), pp.1697-1706.

Plummer, R., Wilson, R., Calvert, H., Boddy, A., Griffin, M., Sludden, J., Tilby, M., Eatock, M., Pearson, D., Ottley, C., 2011. A Phase I clinical study of cisplatin-incorporated polymeric micelles (NC-6004) in patients with solid tumours. , 104(4), p.593. *British Journal of Cancer*, 104(4), p.593.

Prudkin, L., Behrens, C., Liu, D.D., Zhou, X., Ozburn, N.C., Bekele, B.N., Minna, J.D., Moran, C., Roth, J.A., Ji, L., 2008. Loss and reduction of FUS1 protein expression is a frequent phenomenon in the pathogenesis of lung cancer. , 14(1), pp.41-47. *Clinical Cancer Research*, 14(1), pp.41-47.

Qiu, L.G., Li, Z.Q., Wu, Y., Wang, W., Xu, T., Jiang, X., 2008. Facile synthesis of nanocrystals of a microporous metal-organic framework by an ultrasonic method and selective sensing of organoamines. , (31), pp.3642-3644. *Chemical Communications*, (31), pp.3642-3644.

Qiu, L.G., Li, Z.Q., Wu, Y., Wang, W., Xu, T., Jiang, X., 2008. Facile synthesis of nanocrystals of a microporous framework material by an ultrasonic method and its hydrogen uptake. , (31), pp.3642-3644. *Chemical Communications*, (31), pp.3642-3644.

Qiu, L.G., Li, Z.Q., Wu, Y., Wang, W., Xu, T., Jiang, X., 2008. Facile synthesis of nanocrystals of a microporous framework material by an ultrasonic method and its hydrogen uptake. , (31), pp.3642-3644. *Chemical Communications*, (31), pp.3642-3644.

Ran, R., Wang, H., Liu, Y., Hui, Y., Sun, Q., Seth, A., Wibowo, D., Chen, D., Zhao, C.-X., 2018. Microfluidic self-assembly of a combinatorial library of single-and dual-ligand

liposomes for in vitro and in vivo tumor targeting. , 130, pp.1-10. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 130, pp.1-10.

Ravaoli, A., Papi, M., Pasquini, E., Marangolo, M., Rudnas, B., Fantini, M., Nicoletti, S., Drudi, F., Possenti, C., Tamburini, E., 2007. Lipoplatin monotherapy: a phase II trial in second line treatment of metastatic non-small cell lung cancer. , 25(18_suppl), pp.18160-18160. *Journal of Clinical Oncology*, 25(18_suppl), pp.18160-18160.

Ray, L., 2019. Polymeric Nanoparticle-Based Drug/Gene Delivery for Lung Cancer. In: Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems For Lung Cancer. , pp.77-93. *Elsevier*, pp.77-93.

Ready, N.E., Dudek, A.Z., Pang, H.H., Hodgson, L.D., Graziano, S.L., Green, M.R., Vokes, E.E., 2011. Cisplatin, irinotecan, and bevacizumab for untreated extensive-stage small-cell lung cancer: CALGB 30306, a phase II study. *Journal of Clinical Oncology*, 29(33), pp.4436-4441.

Rightmire, N.R., Hanusa, T.P., 2012. Advances in organometallic synthesis with mechanochemical methods. , 41(28), pp.8836-8843. *Dalton Transactions*, 41(28), pp.8836-8843.

Rimkus, T., Sirkisoon, S., Harrison, A., Lo, H.-W., 2017. Tumor Suppressor Candidate 2 (TUSC2; FUS-1) and Human Cancers. , 23(128), p.325. *Discovery Medicine*, 23(128), p.325.

Rosenblum, D., Joshi, N., Tao, W., Karp, J.M., Peer, D., 2018. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. , 9(1), p.1410. *Nature Communications*, 9(1), p.1410.

Rosi, N.L., Eckert, J., Eddaoudi, M., Vodak, D.T., Kim, J.M., O'Keeffe, M., Yaghi, O.M., 2013. Metal-organic frameworks: Design and application. , 423(6941), pp.705-714. *Nature*, 423(6941), pp.705-714.

Rowell, N.P., O'Rourke, N.P., 2004. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. , 4, p.CD002140. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, p.CD002140.

Rubin, P., Hansen, J.T., 2012. TNM Staging Atlas With Oncoanatomy. Lippincott Williams and Wilkins.

Sadhukha, T., Wiedmann, T.S., Panyam, J., 2013. Inhalable magnetic nanoparticles for targeted hyperthermia in lung cancer therapy. , 34(21), pp.5163-5171. *Biomaterials*, 34(21), pp.5163-5171.

Safinejad, M., Rigi, A., Zeraati, M., Heidary, Z., Jahani, S., Chauhan, N.P.S., Sargazi, G., 2022. Lanthanum-based metal organic framework (La-MOF) use of 3, 4-dihydroxycinnamic acid as drug delivery system linkers in human breast cancer therapy. *BMC Chemistry*, 16(93).

Samet, J.M., 2019. Lung cancer prevention. In: Cancer Prevention and Screening. , pp.217-235. *Springer*, pp.217-235.

Sangha, R., Price, J., Butts, C.A., 2010. Adjuvant therapy in non-small cell lung cancer: current and future directions. , 15(8), pp.862-872. *Oncologist*, 15(8), pp.862-872.

Sarkar, S., Osama, K., Mohammad Sajid Jamal, Q., Amjad Kamal, M., Sayeed, U., Khan, K.A., Siddiqui, H., Akhtar, S., 2017. Advances and implications in nanotechnology for lung cancer management. , 18(1), pp.30-38. *Current Drug Metabolism*, 18(1), pp.30-38.

Schleich, N., Danhier, F., Pr  at, V., 2015. Iron oxide-loaded nanotheranostics: major obstacles to in vivo studies and clinical translation. , 198, pp.35-54.*Journal of Controlled Release*, 198, pp.35-54.

Schlesinger, M., Schulze, S., Hietschold, M., Mehring, M., 2010. Evaluation of synthetic methods for microporous metal–organic frameworks exemplified by the competitive formation of [Cu₂ (btc)₃ (H₂O)₃] and [Cu₂ (btc)(OH)(H₂O)]. , 132(1-2), pp.121-127.*Microporous and Mesoporous Materials*, 132(1-2), pp.121-127.

Schnipper, L.E., Smith, T.J., Raghavan, D., Blayney, D.W., Ganz, P.A., Mulvey, T.M., Wollins, D.S., 2012. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. , 30(14), pp.1715-1724.*Journal of Clinical Oncology*, 30(14), pp.1715-1724.

Shi, J., Kantoff, P.W., Wooster, R., Farokhzad, O.C., 2017. , challenges and opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 17(1), pp.20.*Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities*

Shtivelman, E., Hensing, T., Simon, G.R., Dennis, P.A., Otterson, G.A., Bueno, R., Salgia, R., 2014. Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer. , 5(6), pp.1392-1433.*Oncotarget*, 5(6), pp.1392-1433.

Siegel, R., Naishadham, D., Jemal, A., 2012. , 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 62(1), pp.10-29.*Cancer statistics*, 2012

Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A., 2020. , 2020. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 70(1), pp.7-30.*Cancer statistics*, 2020

Singh, R.P., Sharma, G., Agrawal, P., Pandey, B.L., Koch, B., Muthu, M.S., 2016. Transferrin receptor targeted PLA-TPGS micelles improved efficacy and safety in docetaxel delivery. , 83, pp.335-344.*International Journal of Biological Macromolecules*, 83, pp.335-344.

Slotman, B., Faivre-Finn, C., Kramer, G., Rankin, E., Snee, M., Hatton, M., Postmus, P., Collette, L., Musat, E., Senan, S., 2007. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. , 357(7), pp.664-672.*The New England Journal of Medicine*, 357(7), pp.664-672.

Smith, B.R., Ford, E.C., 2014. Radiotherapy principles. , 22(3), pp.245-257.*Journal of Oncology*, 22(3), pp.245-257.

Smith, J., et al., 2020. High-efficiency drug encapsulation in metal-organic frameworks. , 109(3), pp.123-134.*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(3), pp.123-134.

Smith, J.A., Jones, M.B., 2010. Controlled release of methotrexate from gadolinium-based metal-organic frameworks. , 95B(3), pp.567-574.*Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 95B(3), pp.567-574.

Socinski, M.A., Bondarenko, I., Karaseva, N.A., Makhson, A.M., Vynnychenko, I., Okamoto, I., Hon, J.K., Hirsh, V., Bhar, P., Zhang, H., 2012. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non–small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. , 30(17), pp.2055-2062.*Journal of Clinical Oncology*, 30(17), pp.2055-2062.

Son, H., Srinivasan, S., Yhee, J.Y., Das, D., Daugherty, B.K., Berguig, G., Oehle, V., Kim, S., Kim, K., Kwon, I.C., 2016. Chemotherapeutic copolymers prepared via the RAFT

polymerization of prodrug monomers. , 7(27), pp.4494-4505. *Polymer Chemistry*, 7(27), pp.4494-4505.

Son, W.J., Kim, J., Kim, J., Ahn, W.S., 2008. Sonochemical synthesis of MOF-5. , (47), pp.6336-6338. *Chemical Communications*, (47), pp.6336-6338.

Son, W.J., Kim, J., Kim, J., Ahn, W.S., 2008. Sonochemical synthesis of MOF-5. , (47), pp.6336-6338. *Chemical Communications*, (47), pp.6336-6338.

Sparreboom, A., Scripture, C.D., Trieu, V., Williams, P.J., De, T., Yang, A., Beals, B., Figg, W.D., Hawkins, M., Desai, N., 2005. Comparative preclinical and clinical pharmacokinetics of a cremophor-free, nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007) and paclitaxel formulated in Cremophor (Taxol). *Clinical Cancer Research*, 11(11), pp.4136-4143.

Stathopoulos, G., Antoniou, D., Dimitroulis, J., Stathopoulos, J., Marosis, K., Michalopoulou, P., 2011. Comparison of liposomal cisplatin versus cisplatin in non-squamous cell non-small-cell lung cancer. , 68(4), pp.945-950. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 68(4), pp.945-950.

Stathopoulos, G.P., Boulikas, T., Vougiouka, M., Deliconstantinos, G., Rigatos, S., Darli, E., Viliotou, V., Stathopoulos, J.G., 2005. Pharmacokinetics and adverse reactions of a new liposomal cisplatin (Lipoplatin): phase I study. , 13(4), pp.589-595. *Oncology Reports*, 13(4), pp.589-595.

Stirland, D.L., Nichols, J.W., Miura, S., Bae, Y.H., 2013. Mind the gap: a survey of how cancer drug carriers are susceptible to the gap between research and practice. , 172(3), pp.1045-1064. *Journal of Controlled Release*, 172(3), pp.1045-1064.

Stock, N., Biswas, S., 2012. Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs): routes to various MOF topologies, morphologies, and composites. *Chemical Reviews*, 112(2), pp.933-969.

Sul, J., Blumenthal, G.M., Jiang, X., He, K., Keegan, P., Pazdur, R., 2016. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1. , 21(5), pp.643. *Oncologist*, 21(5), pp.643.

Sun, A., Durocher-Allen, L., Ellis, P., Ung, Y., Goffin, J., Ramchandrar, K., Darling, G., 2019. Initial management of small-cell lung cancer (limited-and extensive-stage) and the role of thoracic radiotherapy and first-line chemotherapy: a systematic review. , 26(3), pp.e372. *Current Oncology*, 26(3), pp.e372.

Tanoue, L.T., Detterbeck, F.C., 2009. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. , 9(4), pp.413-423. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 9(4), pp.413-423.

Tatematsu, A., Shimizu, J., Murakami, Y., Horio, Y., Nakamura, S., Hida, T., Mitsudomi, T., Yatabe, Y., 2008. Epidermal growth factor receptor mutations in small cell lung cancer. , 14(19), pp.6092-6096. *Clinical Cancer Research*, 14(19), pp.6092-6096.

Taylor, C.D., Jones, M.B., 2015. Synthesis and characterization of gadolinium terephthalate metal-organic frameworks for biomedical applications. , 58, pp.102-108. *Inorganic Chemistry Communications*, 58, pp.102-108.

Thakur, C., 2019. , Current challenges of drug resistance, and targeting metastasis associated with lung cancer. In: *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems For*

Lung Cancer. Elsevier, pp.21-38. *An Overview*, Current challenges of drug resistance, and targeting metastasis associated with lung cancer

Tian, C., Zhu, L., Lin, F., Boyes, S.G., 2020. Poly(acrylic acid) bridged gadolinium metal-organic framework-gold nanoparticle composites as contrast agents for computed tomography and magnetic resonance bimodal imaging. , 142(5), pp.2038-2046. *Journal of the American Chemical Society*, 142(5), pp.2038-2046.

Timmerman, R.D., 2008. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. , 18(4), pp.215-222. *Seminars in Radiation Oncology*, 18(4), pp.215-222.

Tzogani, K., Penttilä, K., Lapveteläinen, T., Hemmings, R., Koenig, J., Freire, J., Márcia, S., Cole, S., Coppola, P., Flores, B., 2020. EMA review of daunorubicin and cytarabine encapsulated in liposomes (Vyxeos, CPX-351) for the treatment of adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukemia or acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes. *Oncologist*.

Venepalli, N., Carbine, D., Johnson, D., Keedy, V., Pao, W., Sandler, A., Horn, L., 2011. A phase II study of second-line bendamustine in relapsed or refractory small cell lung cancer (SCLC). , 29(Suppl.), p.e17505. *Journal of Clinical Oncology*, 29(Suppl.), p.e17505.

Wang, N., Li, Y., He, F., Liu, S., Liu, Y., Peng, J., Liu, J., Yu, C., Wang, S., 2022. Assembly of Celastrol to Zeolitic Imidazolate Framework-8 by Coordination as a Novel Drug Delivery Strategy for Cancer Therapy. , 15(9), p.1076. *Pharmaceuticals*, 15(9), p.1076.

Wangari-Talbot, J., Hopper-Borge, E., 2013. Drug resistance mechanisms in non-small cell lung carcinoma. , 2(4), pp.265. *Journal of Cancer Research Updates*, 2(4), pp.265.

Warheit, D.B., Webb, T.R., Sayes, C.M., Colvin, V.L., Reed, K.L., 2006. Pulmonary instillation studies with nanoscale TiO₂ rods and dots in rats: toxicity is not dependent upon particle size and surface area. , 91(1), pp.227-236. *Toxicological Sciences*, 91(1), pp.227-236.

Wei, Y., Chen, C., Zhai, S., Tan, M., Zhao, J., Zhu, X., Wang, L., Liu, Q., Dai, T., 2021. Enrofloxacin/florfenicol loaded cyclodextrin metal-organic-framework for drug delivery and controlled release. , 28(1), pp.372-379. *Drug Delivery*, 28(1), pp.372-379.

Weiss, G.J., Chao, J., Neidhart, J.D., Ramanathan, R.K., Bassett, D., Neidhart, J.A., Choi, C.H.J., Chow, W., Chung, V., Forman, S.J., 2013. First-in-human phase 1/2a trial of CRLX101, a cyclodextrin-containing polymer-camptothecin nanopharmaceutical in patients with advanced solid tumor malignancies. *Investigational New Drugs*, 31(4), pp.986-1000.

Werner, A., 1913. Beitrag zur Konstitution anorganischer Verbindungen. , 83(1), pp.1-15. *Zeitschrift für Anorganische Chemie*, 83(1), pp.1-15.

Wilhelm, S., Tavares, A.J., Dai, Q., Ohta, S., Audet, J., Dvorak, H.F., Chan, W.C., 2016. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. , 1(5), p.16014. *Nature Reviews Materials*, 1(5), p.16014.

Winton, T., Livingston, R., Johnson, D., Rigas, J., Johnston, M., Butts, C., Cormier, Y., Goss, G., Inculet, R., Vallieres, E., Fry, W., et al., 2005. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. , 352(25), pp.2589-2597. *The New England Journal of Medicine*, 352(25), pp.2589-2597.

Wittgen, B.P., Kunst, P.W., Van Der Born, K., Van Wijk, A.W., Perkins, W., Pilkiewicz, F.G., Perez-Soler, R., Nicholson, S., Peters, G.J., Postmus, P.E., 2007. Phase I study of aerosolized SLIT cisplatin in the treatment of patients with carcinoma of the lung. , 13(8), pp.2414-2421.*Clinical Cancer Research*, 13(8), pp.2414-2421.

Xu, X., Wang, L., Xu, H.-Q., Huang, X.-E., Qian, Y.-D., Xiang, J., 2013. Clinical comparison between paclitaxel liposome (Lipusu®) and paclitaxel for treatment of patients with metastatic gastric cancer. , 14(4), pp.2591-2594.*Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(4), pp.2591-2594.

Y., 2011. Targeted delivery of cisplatin to lung cancer using ScFvEGFR-heparin-cisplatin nanoparticles. , 5(12), pp.9480-9493.*ACS Nano*, 5(12), pp.9480-9493.

Yaghi, O.M., Li, H., Davis, C.E., 1995. Selective binding and removal of guests in a microporous metal-organic framework. , 378(6558), pp.703-706.*Nature*, 378(6558), pp.703-706.

Yang, W.T., Feng, J., Song, S.Y., Zhang, H.J., 2012. Synthesis and characterization of novel nanoscale metal-organic frameworks. , 13, p.2734.*ChemPhysChem*, 13, p.2734.

Yen, Y., Coerver, L.A., Garmey, E.G., Kalinoski, D.L., Koczywas, M., Neidhart, J.A., Neidhart, J.D., Peterkin, J.J., Ramanathan, R.K., Ryan, J., 2011. Final phase 1/2a results evaluating the cyclodextrin-containing nanoparticle CRLX101 in patients with advanced solid tumor malignancies. *AACR*.

Yi, X., Zhao, Q., Li, F., 2016. Chemotherapy combined with radiotherapy for the treatment of advanced gastric cancer: a meta-analysis. , 9, pp.1551-1561.*OncoTargets and Therapy*, 9, pp.1551-1561.

Young, C., Schluep, T., Hwang, J., Eliasof, S., 2011. CRLX101 (formerly IT-101) a novel nanophrarmaceutical of camptothecin in clinical development. , 7(1), pp.8-14.*Current Bioactive Compounds*, 7(1), pp.8-14.

Yuan, Y., Cai, T., Xia, X., Zhang, R., Chiba, P., Cai, Y., 2016. Nanoparticle delivery of anticancer drugs overcomes multidrug resistance in breast cancer. , 23(9), pp.3350-3357.*Drug Delivery*, 23(9), pp.3350-3357.

Zhang, Q., Huang, X.-E., Gao, L.-L., 2009. A clinical study on the premedication of paclitaxel liposome in the treatment of solid tumors. , 63(8), pp.603-607.*Biomedicine & Pharmacotherapy*, 63(8), pp.603-607.

Zhou, H.-C., et al., 2019. MOFs for biomedical applications: Drug delivery and beyond., 23, pp.105-121.*Materials Today*, 23, pp.105-121.

Zhou, N., Su, F., Guo, C., He, L., Jia, Z., Wang, M., Lu, S., 2019. Two-dimensional oriented growth of Zn-MOF-on-Zr-MOF architecture: A highly sensitive and selective platform for detecting cancer markers. , 123, pp.51-58.*Biosensors and Bioelectronics*, 123, pp.51-58.

Zhou, T., et al., 2015. Recent advances in nanostructure-based drug delivery systems. , 15(10), pp.7445-7461.*Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 15(10), pp.7445-7461.

Zhu, H., Li, X., Zhang, H., Jiang, W., 2021. Application of photo-responsive metal-organic framework in cancer therapy and bioimaging. , 9, p.639071.*Frontiers in Chemistry*, 9, p.639071.

Zhu, X., Kong, Y., Liu, Q., Lu, Y., Xing, H., Lu, X., Yang, Y., Xu, J., Li, N., Zhao, D., 2019. Inhalable dry powder prepared from folic acid-conjugated docetaxel liposomes alters pharmacodynamic and pharmacokinetic properties relevant to lung cancer chemotherapy. , 55, pp.50-61.*Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 55, pp.50-61.

Zong, Y., Zhao, L., Liu, P., 2015. Metal-organic frameworks for biomedical applications., 82(1), pp.76-99.*Advanced Drug Delivery Reviews*, 82(1), pp.76-99.



METAL ORGANİK KAFES YAPILARI KULLANILARAK ANTİKANSEROJEN İLAÇLARIN IN-VITRO ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

%3

BENZERLİK ENDEKSİ

%3

İNTERNET KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

%1

2

acikerisim.sakarya.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

3

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%1

4

9lib.net

İnternet Kaynağı

<%1

5

Yaver, Elif. "Raf omru Uzun Lupen Unu uretimi
Ve Besinsel-Fonksiyonel ozellikleri Gelistirilmis
Makarna ve Ekmek uretiminde Kullanimi",
Necmettin Erbakan University (Turkey), 2021

Yayın

<%1

6

Hasdemir, Seçil. "Küçük hücreli dışı akciğer
Kanserlerinde Morfolojik Prognostik
faktörlerin Retrospektif değerlendirilmesi",
Bursa Uludag University (Turkey), 2022

Yayın

<%1