

**MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE
KONTRAST AJANI TAŞIYICI PLATFORMU
OLARAK SÜPERPARAMANYETİK DEMİR OKSİT
NANOPARTİKÜL (SPION) SENTEZİ**

BURAK GÜNER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
2014**

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

**MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE
KONTRAST AJANI TAŞIYICI PLATFORMU OLARAK
SÜPERPARAMANYETİK
DEMİR OKSİT NANOPARTİKÜL (SPION) SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BURAK GÜNER
(201292121084)**

Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Sema SALGIN

**SİVAS
EKİM 2014**

BURAK GÜNER'in hazırladığı ve “**Manyetik Rezonans Görüntülemeye Kontrast Ajanı Taşıyıcı Platformu Olarak Süperparamanyetik Demir Oksit Nanopartikül (SPION) Sentezi**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Sema SALGIN**
Cumhuriyet Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Yeşim SAĞ AÇIKEL**
Hacettepe Üniversitesi

Doç. Dr. Ünsal AÇIKEL
Cumhuriyet Üniversitesi

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa DEĞİRMENCİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.08.2014 tarihli ve 7 sayılı kararı ile kabul edilen Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) Komisyonu tarafından M-519 Nolu proje ile Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 113Z170 Nolu proje kapsamında desteklenmiştir

Bütün hakları saklıdır.
Kaynak göstermek koşuluyla alıntı ve gönderme yapılabilir.

© Burak GÜNER, 2014

ETİK

Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- ✓ Bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere, bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- ✓ Bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Tezin herhangi bir bölümünü, Cumhuriyet Üniversitesi veya bir başka üniversitede, bir başka tez çalışması olarak sunmadığımı; beyan ederim.

30/10/2014

Burak GÜNER

ÖZET

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE KONTRAST AJANI TAŞIYICI PLATFORMU OLARAK SÜPERPARAMANYETİK DEMİR OKSİT NANOPARTİKÜL (SPION) SENTEZİ

BURAK GÜNER

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Mühendisliği Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Sema SALGIN

2014, 69+xvii sayfa

Boyutları nanometre ile mikrometre arasında değişen manyetik partiküllerin medikal amaçlı kullanımı günümüzde giderek artmaktadır. Medikal uygulamalar için manyetik partiküllerin en önemli özelliği toksik olmaması, biyouyumlu olması, enjekte edilebilir olması, hedef doku veya organda yüksek seviyede birikimidir. Son zamanlarda manyetik nanopartiküller, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrast ajanı taşıyıcısı olarak ve kanser termoterapisinde (hipertermia) ısıtma ortamı olarak kullanım potansiyellerinden dolayı oldukça dikkat çekmektedir. Paramanyetik iyonlarla karşılaştırıldığında, süperparamanyetik demir oksit partikülleri yüksek molar relaksiviteye sahiptir ve dokuya spesifik ajan olarak kullanıldığında düşük derişimlerde bile avantajlar sunar. Ticari kontrast ajanları aktif hedefe yönelme özelliğinden yoksundur, fakat karaciğerde ve dalakta kontrast farkını artırmak için kullanışlıdır. Süperparamanyetik demir oksit nanopartiküller (SPION) yeni ilaç taşıyıcı sistemler olarak son zamanlarda üzerinde en fazla çalışılan konular arasındadır. SPION biyolojik uygulamalarında, biyomolekül ve SPION arasındaki arayüzey kontrolünün çok iyi sağlanması ve moleküler seviyede anlaşılması gerekir. Bilimsel çalışmalarda ve uygulamalarda sulu çözeltide dağılabilen, kararlı ve manyetik cevabı yüksek monodispers SPION tercih edilmektedir. Bu yüksek lisans tez projesinde, lineer gadonilium şelatlarından olan ve MRG’de kontrast ajanı olarak kullanılan Gd-DPTA’nın etkinliğini arttırmak amacıyla SPION ilaç taşıyıcı

platformuna konjugasyonu gerçekleştirilmiştir. Üretilen SPION iki farklı yöntemle karboksimetil-β-siklodektrin (CM-β-CD) ile modifiye edildikten sonra model ilaç olarak seçilen Gd-DPTA'nın taşıyıcı SPION üzerine yüklemesi yapılmıştır. Birlikte çöktürme yöntemi ile üretilen SPION ve ilaç taşıyıcı sistemlerin ortalama hidrodinamik çapı ve zeta potansiyeli değerleri sırası ile dinamik ışık saçılımı (DLS) ve faz analizi ışın saçılımı (PALS) yöntemi ile kimyasal yapıları ise FTIR spektrofotometresiyle, partikül morfolojisi taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizleriyle gerçekleştirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Manyetik demir nanopartikül, Kontrast ajanı, MRG, Siklodektrin, İlaç taşıyıcı

ABSTRACT

SYNTHESIS OF SUPERPARAMAGNETIC IRON OXIDE NANOPARTICLE (SPION) AS CONTRAST AGENT CARRIER IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING

BURAK GÜNER

Master of Science Thesis, Department of Chemical Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Sema SALGIN

2014, 69 pages

Magnetic particles ranging from the nanometer to micrometer scale are being used in an increasing number of medical applications. The important properties of magnetic particles for medical applications are nontoxicity, biocompatibility, injectability and high-level accumulation in the target tissue or organ. Currently, magnetic nanoparticles are attracting attention because of their potential use as contrast agent's carrier for magnetic resonance imaging (MRI) and heating mediators for cancer thermotherapy (hyperthermia). In comparison to paramagnetic ions, superparamagnetic iron oxide particles have higher molar relaxivities, and when used as tissue-specific agents, they may offer advantages at low concentrations. Commercial contrast agents do not have active targeting ability, but are useful for enhancing the contrast differences of the liver or spleen. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION) as a new drug transport systems are among the topics the most extensively studied in recent years. SPION applications in biology require molecular level understanding and control of the interface between biomolecules and SPION. A water-dispersible, stable and monodisperse nanoparticle system with good magnetic response is preferred to enable these studies and applications. In this master thesis project, in order to increase the efficiency of Gd-DTPA used as MRG contrast agent and linear gadonilium chelates the conjugation of Gd-DTPA on SPION drug carrier platform was carried out. After the produced SPION modification with carboxymethyl- β -cyclodextrine (CM- β -CD) in two methods, Gd-DTPA selected as

model drug was loaded on SPION carrier. The average hydrodynamic diameter and zeta potential of SPION and drug carrier system which was produced by coprecipitation method was determined by dynamic light scattering (DLS) and phase analysis light scattering (PALS) respectively. The structural changes of SPION and drug carrier system was analyzed with FTIR spectrometer and their morphological structure was analyzed with SEM analysis.

Key Words: Magnetic iron nanoparticle, contrast agent, MRI, siklodextrin, drug carrier.

KATKI BELİRTME VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans ve lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım ve bu suretle her zaman akademik gelişmeye katkıda bulunan, çalışmalarımda bana yol gösteren ve başarılı sonuçlara ulaşmam için bana ışık tutan değerli danışman hocam Sayın Prof.Dr. Sema SALGIN'a çok teşekkür ederim. Deneysel sonuçlarımın yorumlanmasında ve bazı aşılması zor konularda verdiği fikirlerle çalışmalarına destek olan hocam Prof. Dr. Uğur SALGIN'a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca benden yardımlarını esirgemeyen araştırma grubumuzun üyeleri Kimya Mühendisleri Emre AKKUŞ, Ayşenur ÖZER, Hasan Hüseyin EKE, Serhat CEYLAN ve Halil İbrahim ÇETİNTAŞ'a çok teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren, benden maddi, manevi desteğini esirgemeyen çok sevdiğim aileme özellikle her yaptığım işte benden fikirlerini ve dualarını eksik etmeyen annem Memnune KUBİLAY ve sevgili babam İbrahim KUBİLAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
KATKI BELİRTME VE TEŞEKKÜR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xv
SİMGELER DİZİNİ	xvi
KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	4
2.1 Nanoteknoloji ve Nanopartiküllerin Uygulamaları.....	4
2.2 Manyetik Nanopartikül Sentezi	7
2.3 İlaç Taşıyıcı Sistemler	13
2.4 Siklodekstrinler	14
2.5 Siklodekstrin İnklüzyon Kompleksleri	16
2.6 Çapraz Bağlayıcı: Epiklorhidrin.....	18
2.7 Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Kontrast Ajanı.....	20
2.8 Literatür Özeti.....	24
3. MATERYAL VE YÖNTEM	31
3.1 Materyal.....	31
3.2 Manyetik Demir Nanopartikül Üretimi	31
3.3 Manyetik Demir Nanopartikülün Yüzey Modifikasyonu	32
3.4 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı İlaç Taşıyıcı Sentezi.....	33
3.5 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı Taşıyıcı Sistemlere İlaç Yüklemesi	35
3.6 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı Taşıyıcı Sistemlerden İlaç Geri Salımı	36
3.7 Analitik Yöntemler.....	36
3.7.1 Uv-vis spektrofotometre.....	36
3.7.2 FTIR spektrofotometre.....	37
3.7.3 Manyetik demir nanopartiküllerin hidrodinamik boyut ve zeta potansiyelinin belirlenmesi	37
3.7.4 SEM analizleri.....	38
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	39
4.1 Manyetik Demir Nanopartiküllerin Üretimi ve Karakterizasyonu	39
4.2 Manyetik Demir Nanopartikülün Yüzey Modifikasyonu.....	42
4.3 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Karakterizasyonu	44
4.4 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı Taşıyıcı Sistemlere Gd-DTPA İlaç Yüklemesi	49

4.5 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı Taşıyıcı Sistemlerden Gd-DTPA Geri Salımı.....	52
5. SONUÇLAR.....	56
KAYNAKLAR.....	59
EKLER.....	66
EK 1. Gd-DTPA kontrast ajanı için kalibrasyon doğrusu	67
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1	MNP ile teşhis, tedavi ve tanı..... 6
Şekil 2.2	Biyolojik uygulamalar için MNP'nin yüzey modifikasyonu..... 10
Şekil 2.3	α -, β - ve γ -siklodekstrinler..... 14
Şekil 2.4	CD'lerin yapısı: (a) β -CD 3 boyutlu molekül yapısı, (b) β -CD'nin konik yapısı, (c) CD'lerin kimyasal yapısı..... 15
Şekil 2.5	Konuk-konak etkileşim mekanizması ve inklüzyon kompleksi oluşumu..... 16
Şekil 2.6	CD'in organik bir bileşikle inklüzyon kompleksi oluşturması... 18
Şekil 2.7	Epiklorhidrin kimyasal yapısı..... 19
Şekil 2.8	Paramanyetik relaksasyon mekanizmalarının şematik görünümü 21
Şekil 2.9	Gd şelatların kimyasal yapısı..... 22
Şekil 3.1	Birlikte çöktürme yöntemi ile manyetik demir nanopartikül üretim tepkimesi..... 32
Şekil 3.2	Manyetik demir nanopartiküllerin neodyum mıknatısla yıkanması..... 32
Şekil 3.3	Manyetik demir nanopartikülün APTES ile yüzey modifikasyon tepkimesi..... 33
Şekil 3.4	Yöntem 1 ile manyetik nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcı sistem üretim tepkimesi..... 34
Şekil 3.5	Yöntem 2 ile manyetik nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcı sistem üretim tepkimesi..... 35
Şekil 4.1	Birlikte çöktürme yöntemiyle üretilen manyetik demir nanopartikülün FTIR spektrumu..... 39
Şekil 4.2	Manyetik demir nanopartikül SEM görüntüsü..... 40
Şekil 4.3	Manyetik nanopartiküllerin ortalama boyut dağılımı 41
Şekil 4.4	Manyetik demir nanopartikül FTIR spektrumları: (a) Orijinal manyetik demir nanopartikül, (b) APTES ile yüzeyi fonksiyonel hale getirilen manyetik demir nanopartikül 42
Şekil 4.5	Farklı yöntemlerle üretilen manyetik nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerin karşılaştırmalı FTIR spektrumu: (a) Yöntem 1, (b) Yöntem 2..... 45
Şekil 4.6	İki farklı yöntemle üretilen CD bazlı manyetik demir nanopartikül ilaç taşıyıcı sistem SEM görüntüsü; (a) Yöntem 1, (b) Yöntem 2..... 48
Şekil 4.7	Yöntem 1 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistem; (a) orijinal, (b) Gd-DTPA yükleme sonrası..... 49
Şekil 4.8	Yöntem 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistem; (a) orijinal, (b) Gd-DTPA yükleme sonrası..... 50
Şekil 4.9	Yöntem 1 ile üretilen ilaç taşıyıcı sisteme Gd-DTPA yüklemesi sırasında zamanla Gd-DTPA derişiminin değışimi 51
Şekil 4.10	Yöntem 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sisteme Gd-DTPA yüklemesi sırasında zamanla Gd-DTPA derişiminin

	değişimi.....	51
Şekil 4.11	Yöntem 1 ile üretilen CD bazlı manyetik ilaç taşıyıcı sistemden Gd-DTPA'nın geri salımında zamanla Gd-DTPA derişiminin değişimi.....	53
Şekil 4.12	Yöntem 2 ile üretilen CD bazlı manyetik ilaç taşıyıcı sistemden Gd-DTPA'nın geri salımında zamanla Gd-DTPA derişiminin değişimi.....	53
Şekil 4.13	Yöntem 1 ile üretilen CD bazlı manyetik ilaç taşıyıcı sistem FTIR spektrumları: Gd-DTPA yüklü (a), Gd-DTPA geri salınım sonrası (b).....	54
Şekil 4.14	Yöntem 2 ile üretilen CD bazlı manyetik ilaç taşıyıcı sistem FTIR spektrumları: Gd-DTPA yüklü (a), Gd-DTPA geri salınım sonrası (b).....	55
Şekil 5.1	MNP'lerin manyetik alan altındaki hareketi.....	57
Şekil E1	Gd-DTPA kontras ajanı için kalibrasyon doğrusu.....	67

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1 Nano ölçekli teknolojinin uygulamaları.....	7
Çizelge 2.2 Demir oksit manyetik nanopartiküllerin yüzey modifikasyonu için kullanılan maddeler, uygulamaları ve avantajları.....	12
Çizelge 2.3 α -, β - ve γ -CD'lerin karakteristik özellikleri.....	15
Çizelge 2.4 EPI'nin fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	19
Çizelge 4.1 Orijinal Fe ₃ O ₄ nanopartikülün Z _{ort.} ve ZP değerleri.....	40
Çizelge 4.2 APTES ile fonksiyonelleştirilmiş Fe ₃ O ₄ nanopartikülün Z _{ort.} ve ZP değerleri.....	43
Çizelge 4.3 İki farklı yöntemle üretilen ilaç taşıyıcı sistemlerin Z _{ort.} ve ZP değerleri.....	46

SİMGELER DİZİNİ

a	Partikül yarıçapı, nm
C₀	Model ilaç Gd-DTPA'nın sıvı faz başlangıç derişimi, g/L
C_{TS}	İlaç taşıyıcı sistemdeki model ilaç Gd-DTPA'nın derişimi,
C[*]	Model ilaç Gd-DTPA'nın sıvı içerisindeki denge derişimi, g/L
k_B	Boltzmann sabiti, birimi J/K
T_{1,2}	Relaksasyon zamanı
ε	Ortamın dielektrik sabiti (78.5)
ζ	Zeta potansiyeli, mV
η	Ortamın viskozitesi (0.8872 cP)
κ	Elektriksel çift tabaka kalınlığının/ Debye uzunluğunun tersi
λ	Dalga boyu (nm)
μ₀	Vakum ya da manyetik sabitinin geçirgenliği
μ	Elektroforetik hareketlilik (8.854x10 ⁻¹² F m ⁻¹)

KISALTMALAR DİZİNİ

APTES	: 3-Aminopropil Trietoksisilan
BPA	: Bisfenol A
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CD	: Siklodekstrin
CM	: Karboksimetil
CM-β-CD	: Karboksimetil -β- Siklodekstrin
CMCD-MNP	: Karboksimetil-β-siklodekstrin Modifiyeli Fe ₃ O ₄ Nanopartiküller
CMCD-MNP(C)	: İki basamaklı MNP üretimi
CMCD-MNP(P)	: Tek basamaklı MNP üretimi
CH	: Kitosan
DLS	: Dinamik Işık Saçılımı
DTA	: Diferansiyel Termal Analiz
FA	: Folik Asit
FTIR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
Gd	: Gadolinyum
Gd-DTPA	: Gadolinyum Dietilentriaminpentaasetik Asit
Gd-DOTA	: Gadolinyum Tetraazasiklododekantetraasetik Asit
GAMNPs	: Arap Sakızı Modifiyeli Manyetik Nanopartiküller
MB	: Metilen Mavisi
MNP	: Manyetik Nanopartikül
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NP	: Nanopartikül
PEG	: Polietilen Glikol
PALS	: Faz Analizi Işın Saçılımı
PAMAM	: Poliamidoamin Dendrimer
PDI	: Polidispersivite İndeksi
SPION	: Süperparamanyetik Demir Oksit Nanopartikül
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
TEM	: Geçirimli Elektron Mikroskobu
TGA	: Termogravimetrik Analiz
UV	: Ultraviyole
VSM	: Titreşimli Örnek Manyetometre
XPS	: X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi
XRD	: X-ışını Kırınımı
Z_{ort.}	: Ortalama Hidrodinamik Çap
ZP	: Zeta Potansiyeli

1. GİRİŞ

Nanoteknolojinin tüm dünyadaki araştırma alanı hızla genişlemektedir. Bu konuya olan ilginin nedeni; nanoteknolojinin yaşam kalitesini iyileştirmek için geniş bir spektruma sahip olmasıdır. Nanopartiküller, nanotüpler, nanoteller, son derece ince filmler, nanokompozitler gibi dikkatte değer yeni biyolojik, kimyasal ve fiziksel öneme sahip nano boyutlu yapı materyalleri bu alanda kilit konumdadır. Yüksek yüzey/hacim oranı biyomedikal uygulamalarda birçok farklı ligand, protein vb. ile nanopartiküllerin fonksiyonelleştirilmesini sağlar. Günümüzde sağlık sektörü, mühendislik nanomalzemelerin kullanımına dayalı mükemmel bir geleceğe sahiptir.

Nanotıp sadece mevcut uygulamaların iyileştirilmesinde değil ayrıca teşhis ve tedavi için yeni oldukça etkili yöntemlerde gelecek vadeden araştırmaların ciddi bir alanıdır. Nano ölçekli bulgular ile tanı kesin konulabilir ve ileriye dönük olarak minimum yan etkiye sahip tedaviler sağlar. Yüksek verimli manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrast ajanları, kuantum nokta temelli görüntüleme yöntemleri, doğru termosensitif ilaç dağılım sistemleri, hipertermia tümör tedavisi sadece gelişen bir kaç hızlı nanotıp teknolojilerinden bazılarıdır. Yakın gelecekte nanocihazlar bize hayatımızın her alanında yardımcı olacak, bir atom dünyayı değiştirebilecek kapasiteye sahip olacaktır [1].

Manyetik nanopartiküller, mikro akışkandan veya biyolojik süreçlerdeki akışkan ortamından daimi mıknatıs ya da elektromıknatıs tarafından kolayca ayrılabilme avantajına sahiptir. Biyomoleküllerin ayrılması saflaştırma veya karakterizasyon manyetik parçacıkların başka bir uygulama alanıdır. Manyetik ayırma kompleks kimyasal veya biyolojik çözeltilerin santrifüjle ayrılmasının çok önemli bir alternatiftir. Biyomedikal uygulamalarda genelde manyetik demir oksit partiküller uygun biyouyumlu bir madde ile kaplanır ve sonra belirli bir bölgeye bağlanması için biyolojik veya kimyasal madde ile fonksiyonel hale getirilir.

Nanopartiküller, birim ağırlığı başına yüksek manyetizasyon, agregre olmadan daha uzun süre süspansiyon içinde kalma yeteneği ve çözelti içinde daha hızlı hareket etme gibi özellikleri sayesinde mikropartiküllere göre biyolojik moleküllerin

saptanmasında birçok avantaja sahiptir. Biyomedikal uygulamalarda kullanılan nanopartikül (NP)'ün dar boyut dağılımına sahip, imünojenik ve antijenliği olmayan, protein adsorpsiyonuna dayanıklı yüzey modifiye edicilerle uyumlu olması gerekir [2].

MRG'de, süperparamanyetik demir oksit nanopartikül (SPION)'ler hedefle yönlendirilmiş kontrast madde ajanı olarak devam eden hastalıkların erken teşhisinde kullanılmaktadır. SPION'lar boyutları 10-100 nm arasında olan küçük sentetik partiküllerdir. Ayrıca bakır, nikel, kobalt ve manganez gibi geçiş metal iyonları ile demir oksitlerin karışımında süperparamanyetik özellikler gösterir ve SPION kategorisine girerler. Nano boyutta malzemeler eşsiz boyutları ve fiziksel özelliklerinden dolayı birçok önemli avantaj sunmaktadır ve modern bilimin en önemli araştırma ve geliştirme sınırlardan biri haline gelmiştir. Günümüzde magnetit (Fe_3O_4) NP'ler biyouyumluluklarının iyi olması, üstün süperparamanyetik özellikleri, toksik olmaması, kolay hazırlanması gibi avantajlarından dolayı birçok araştırma alanının odağı haline gelmiştir. Özellikle bu NP'ler enzim enkapsülasyonunda, deoksiribonükleik asit transfeksiyonunda, biyosensör, bioayırma ve hedefe yönelik ilaç sistemlerinin tasarımında çok büyük ilgi çekmektedir. Bu bahsedilen uygulamaların çoğunluğu manyetik nanopartikülün kimyasal kararlılığının, boyut homojenitesinin ve sıvı ortamda çok iyi bir şekilde dağılma özelliklerinin sağlanmasını gerektirir. SPION'lar dış bir manyetik alanda kolayca manyetize olmaktadır ve dış manyetik alan uzaklaştırıldığında bu özelliklerini kaybederler ve üzerinde herhangi bir manyetik etki kalmamaktadır. Fakat yüksek yüzey enerjileri ve anizotropik dipolar çekimden dolayı, manyetik demir nanopartiküller agrege olma eğilimindedirler. Bu eğilim büyük bir olasılıkla süperparamanyetik özelliklerinin kaybolmasına yol açar ve uygulamalarını sınırlar. Magnetit, maghemite kıyasla ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) daha yüksek manyetik doygunluğa sahiptir. Oksijene maruz kaldığında magnetit oksidasyon durumunu değiştirebilir ve dereceli olarak maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) dönüşebilir. Bunun sonucunda manyetik performansta ciddi düşüşler meydana gelir ve uygulamada sorunlar çıkar. Dolayısıyla kararlı SPION için yüzey modifikasyonu gereklidir. SPION'ların organik veya inorganik materyaller ile yüzey modifikasyonu yapılabilmektedir. Yüzeyi modifiye edilen SPION üzerine veya içine ilaç yüklenerek dışarıdan bir manyetik alan uygulanması ile taşıyıcı sistem hedef dokuya

yönlendirilir. SPION'un süperparamanyetizma özelliği partikül boyutu ile ilgilidir ve bu özelliğin partikül boyutu azaldıkça arttığı gözlenmektedir. Küçük boyutlu nanopartiküller büyük mıknatısların sahip olduğu çok yönlü manyetik alan özelliğine sahip değildirler ancak tek yönlü manyetik alan özelliği gösterirler ve yüksek manyetik duyarlılığa sahip tek süper spin hareketi göstermektedirler [3].

Nanoteknoloji bazlı cihazların ve nanomateryallerin, biyolojik tayin ve tıbbi tanıda verim ve etkinliğin ilerlemesi için oldukça kullanışlı olduğu yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Farklı nanomateryal türleri arasında MRG kontrast ajanı olarak manyetik demir nanopartiküller, inorganik partiküllerin medikal uygulaması için başarılı sonuçlar vermektir. Şimdiye kadar, çeşitli demir manyetik nanopartikül bazlı kontrast ajanları diğer birkaç malzemeye birlikte klinik araştırmaların farklı basamaklarında kullanılmıştır [4].

Hedefe yönelik ilaç taşıyım sistemleri günümüzün ihtiyacıdır. SPION'lar yeni ilaç taşıyım sistemleri olarak biyolojik uygulamalarda oldukça önemli ve başarılı sonuçlar vermiştir. SPION'un tanı ajanı olarak kullanımı MRG'de de önemli aşamalar kaydedilmiştir.

Klinik MRG'de genelde gadolinium (Gd) temelli kontrast ajanları kullanılmaktadır. Bu yüksek lisans tez projesinin amacı SPION taşıyıcı platformuna lineer gadolinium şelatlarından olan Gd-DTPA konjügasyonunun farklı yöntemlerle sağlanarak yüksek relaksivite ve düşük toksisiteye sahip yeni bir MRG kontrast ajanı geliştirmektir. Bu amacı gerçekleştirmek için öncelikle birlikte çöktürme yöntemi ile SPION üretimi yapılmış ve yüzeyleri silanlama reaksiyonu ile fonksiyonel hale getirilmiştir. SPION'lar CM- β -CD ile iki farklı yöntemle kaplanarak manyetik özellikli ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiş ve sonra model ilaç olarak seçilen Gd-DTPA'nın taşıyıcı SPION üzerine yüklemeleri yapılarak en uygun ilaç taşıyıcı sistem belirlenmiştir. SPION ve ilaç taşıyıcı sistemlerin ortalama hidrodinamik çapı ve zeta potansiyeli değerleri sırası ile DLS ve PALS yöntemi ile kimyasal yapıları ise FTIR spektrofotometresiyle, partikül morfolojisi SEM analizleriyle belirlenmiştir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1 Nanoteknoloji ve Nanopartiküllerin Uygulamaları

Nanobilim kavramını ilk kez 1959 yılında Nobel Fizik Ödülü sahibi Richard Feynman bilim felsefesiyle ilgili bir sohbeti sırasında gündeme getirmiştir. Drexler, 1986 yılında moleküler yapıdaki nanoteknolojinin dikkat çekici olanaklarını tartışmaya açmıştır. Kir tutmaz bebek elbiseleri, leke tutmaz masa örtüleri, su tutmaz-ıslanmaz-kirlenmez boyalar, tıraş losyonları, güneş kremleri, hatta tanı ve tedavi amacıyla yapılan bir takım ilaç-tıbbi uygulamalar bunlardan bazılarıdır [5-7]. Nanoteknolojideki bu akıl almaz hızlı gelişmeler bu teknolojinin özünü oluşturan nanopartiküllere dikkatleri çevirmiştir. Nanoteknolojide kullanılan nanopartiküller; "American Society for Testing and Materials'in standart tanımlamasına göre partikül boyutları iki ya da üç boyutlu olarak 1-100 nm uzunluktaki parçacıklar olarak tanımlanmaktadır. Farklı özelliklerine göre farklı sınıflandırmalar bulunmakla birlikte basit olarak şu şekilde sınıflandırılabilir [8, 9];

- Karbon bazlı nanopartiküller (fullerenler, çok duvarlı karbon nanotübler vb.)
- Metal bazlı nanopartiküller (altın kolloidler, nanokabuklar, nanoçubuklar, SPION'lar vb.)
- Yarı iletken bazlı nanopartiküller (kuantum noktaları vb.).

Tıp alanında nanoteknoloji ve nanopartiküller; manyetik rezonans, ultrason, floresan, nükleer ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi radyolojik alanlarda moleküler görüntüleme amacıyla, ilaç geliştirme sistemleri, hedefe yönelik tedavi, aşı geliştirilmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Bu yaygın ve yararlı kullanım özelliklerinin yanı sıra moleküler özellikleri nedeniyle solunum sistemi, kan, merkezi sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve cilt üzerindeki muhtemel toksik etkileri de araştırmalara konu olmuştur [10].

Nanobilim modern bilimin en önemli araştırma ve geliştirme alanlarından biridir. Nanoteknoloji artık yaygın bir biçimde ilaç endüstrisi, elektronik, robotik ve doku mühendisliğinde gibi alanlarda kullanılmaktadır. Nanopartikül malzemelerin kullanılması eşsiz boyut ve fiziksel özelliklerinden dolayı birçok avantaj

sunmaktadır. Nanopartiküller enzimler tarafından bozulmaya karşı stabilitenin artırılması ve hedef dokuya ilaç taşınımı için kullanılmışlardır.

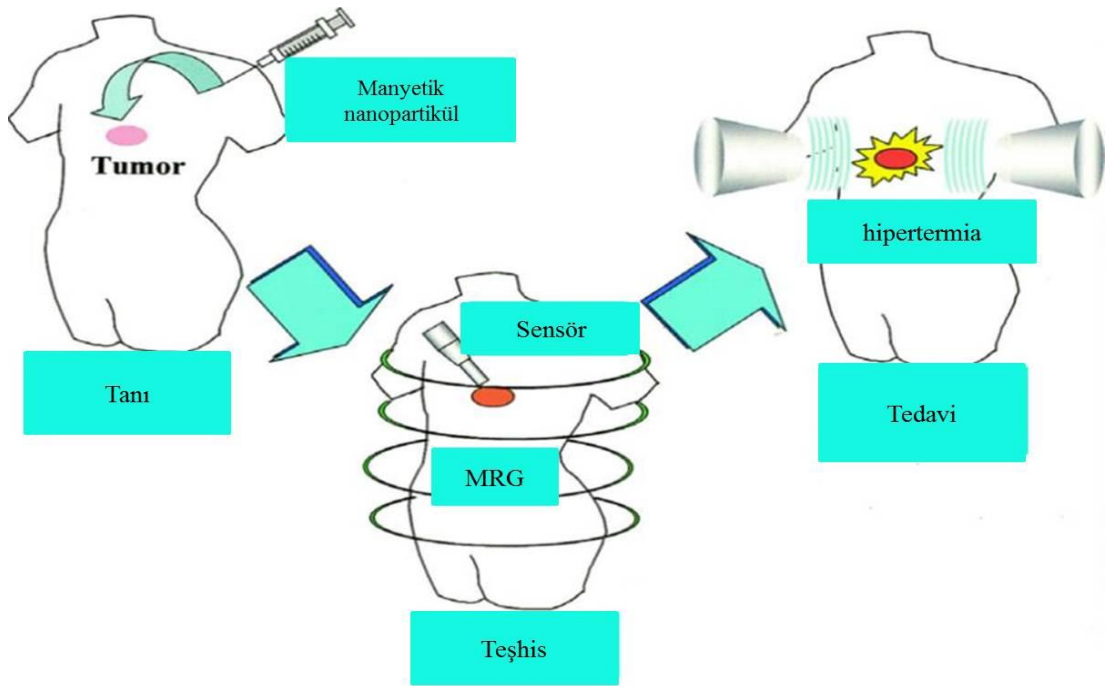
Süperparamanyetik nanopartikül, hedef dokuya harici bir manyetik alan yolu ile yönlendirebilen nanopartiküldür. Kendilerine özgü fiziksel, kimyasal, termal ve mekanik özelliklere sahip süperparamanyetik nanopartiküller hücre tedavisinde hücre etiketleme, hedefleme -bir organ, doku ya da tümöre yönlendirilebilme-, doku tedavisi, ilaç ve radyoaktif tedavilerin lokalize edilmesinde manyetik alan yönlendirmeli taşıyıcı, MRG, tümör için hipertemia tedavisi gibi çeşitli biyomedikal uygulamalara sahiptir. NP'lerin teşhis uygulamalarında kullanımı son 40 yılda yaygın hale gelmiştir. *In vitro* üretilen nano yapıların, geniş yüzey alanı/hacim oranı, yüksek yoğunluk, dokulara ulaşılabilirlik, aglomerasyon ve plazma proteinlerini adsorbe edebilme gibi birçok önemli özellikleri vardır. MNP'ler ayrıca kataliz ve veri depolama gibi geniş bir yelpazede incelenen ve hızla gelişen bir araştırmaların konusudur [11, 12].

Nanopartiküller, aglomere halde ya da plazma proteinleri ile kaplandıktan sonra hızlı bir şekilde makrofajlar tarafından temizlenirler. Bu nedenle, MNP'ler için yüzey modifikasyonu gerekli olmaktadır. Böylelikle fizyolojik bir ortamda magnetit nanopartiküllerin fonksiyonelleştirilerek stabilize ve fiziksel uyarıcılara yanıt verebilmesi biyomedikal uygulamalar için sağlanabilmiştir. Yüzey modifikasyonu sayesinde manyetik uyarılara duyarlı magnetit nanopartiküller ile diğer uyarılara duyarlı, tıpkı manyeto-termo duyarlı yapılar gibi birleşik sistemler oluşturmak mümkündür [13].

MNP'ler ayrıca biyolojik materyellerle kaplanabilir, etkileşime girebilir ve bağ yapabilir olduklarından kullanımları tercih edilebilir bir hal almıştır. Bir diğer güzel özelliği ise MNP'ler Coulomb yasası'na uyduğundan manyetik alanda hareket edebilirler. Bu sayede belli bir mesafede etkileşim gösterebilir ve belirli bir alandaki biyolojik aktivitede görev alabilmesi sağlanabilmektedir. MNP'ler ilaç ile bağlanıp, damara enjekte edilerek kullanılabilir. Damarda harici bir manyetik alan ile spesifik bir alana etki etmesi sağlanmaktadır. Özellikle sıvı faz katalitik reaksiyonlarda, bu tür küçük ve manyetik parçacıkların yüksek bir dispersiyon ve reaktiviteye sahip

olması, kolay ayrılma avantajları ile yarı homojen sistemler için yararlı olabileceği kanıtlanmıştır [14].

Manyetik nanopartiküller MRG’de kendi sinyal amplifikasyonu nedeniyle canlı yapı görüntülemenin yanı sıra canlı yapıda hücre ayırmada sıklıkla kullanılmaktadır. Manyetik hücre içi hipertermia tedavisinde kullanılmak üzere manyetik hücre etiketleme, tedavi için gelecek vadeden gelişmeler arasındadır [15]. MNP’ler zaman içinde değişen oranlarda rezonant yapıda bulunabilirler ve bu sayede enerji transferiyle ilgili aydınlatıcı sonuçlara ulaşılabilirler. Hedeflenen tümör hücrelerine toksik miktarlarda verilebilirler ve termal enerji iletimi yardımıyla orta dereceli doku ısıtması ile daha etkili hücre yıkımı sağlanarak radyoterapi ve kemoterapi ajanlarının etkilerini artırıcı olarak kullanılabilirler (Şekil 2.1). Ayrıca boyar maddelerle fonksiyonelleştirilmiş manyetik nanopartiküller floresan işaretlemeye kullanılabilirler [16, 17].



Şekil 2.1 MNP ile teşhis, tedavi ve tanı [18].

Manyetik partikül üretiminde genelde kolay sentezlenebilme, düşük maliyet ve kimyasal stabilizasyonlarından dolayı demir oksitler kullanılmaktadır. Biyomedikal

uygulamalarda da için düşük sitotoksiste, ilaç dağılım ve hipertermia ajanı gibi özelliklerinden dolayı demir oksitler tercih edilmektedirler [19].

Nanoteknolojinin uygulama alanları Çizelge 2.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 2.1 Nano ölçekli teknolojinin uygulamaları [20]

Elektronik, optoelektronik ve manyetik uygulamalar	Biyomedikal, ilaç ve kozmetik uygulamalar	Enerji, katalizör ve yapısal uygulamalar
Kimyasal-mekanik cilalama Elektro-iletken kaplamalar Manyetik akışkan contalar Çoklu tabakalı seramik Kondansatörler Optik fiberler Fosforlar Kuantum optik aygıtlar	Anti-mikrobiyaller MRG kontrast ajanları Ortopedi ve implantlar Koruyucu güneş kremleri Termal sprej kaplamalar	Otomotiv katalizörü Seramik membranlar Yakıt pilleri Fotokatalizör Çizilmeye dayanıklı kaplamalar Yapısal seramikler Güneş pilleri

2.2 Manyetik Nanopartikül Sentezi

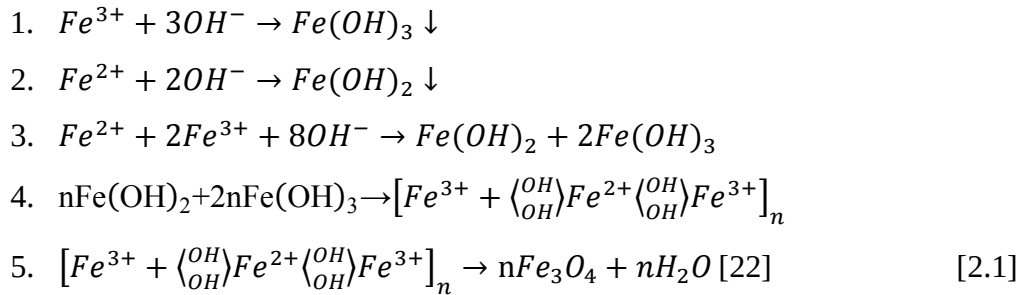
Eşsiz boyut, biyouyumluluk, düşük toksisite ve süperparamanyetik özelliklerinden dolayı manyetik nanopartiküller fizik, tıp, biyoloji, çevre ve malzeme bilimi gibi çeşitli alanlarda gelecek vadeden araçlar olarak ortaya çıkmaktadır. Demir oksitlerden, birkaç tür nano boyutlu parçacıkların manyetik alanda (maghemit, (γ - Fe_2O_3) ve magnetit (Fe_3O_4), çapı yaklaşık 5-20 nm) biyouyumlulukta popüler bir aday olduğu ve aralarında Fe_3O_4 ’ün en çok göz önünde olduğu gözlenmiştir. Son yıllarda birlikte çöktürme, sol-jel sentezi, mikroemülsiyon sentez, sonokimyasal reaksiyon hidrotermal reaksiyon, termal ayrışma, lazer piroliz içeren demir oksit nanopartiküllerin sentezlenmesi için çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Kimyasal birlikte çöktürme yöntemi, basitlik ve verimlilik açısından en yaygın olanıdır [21]. Sentez yöntemine ve şartlarına bağlı olarak, örneğin demir oksit FeO (wustite), Fe_3O_4 , α - Fe_2O_3 (hematit), γ - Fe_2O_3 (maghemite), ϵ - Fe_2O_3 , β - Fe_2O_3 gibi çeşitli fazlar birinden elde edilebilir. Belirtilen demir oksitler arasında magnetit ve maghemit oda

sıcaklığından 100°C'ye kadar gerçekleştirilen sentez yöntemlerinden en yaygın olarak elde edilenidir.

Demir oksit nanopartikülleri elde etmek için kullanılan sentez yolları genel olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

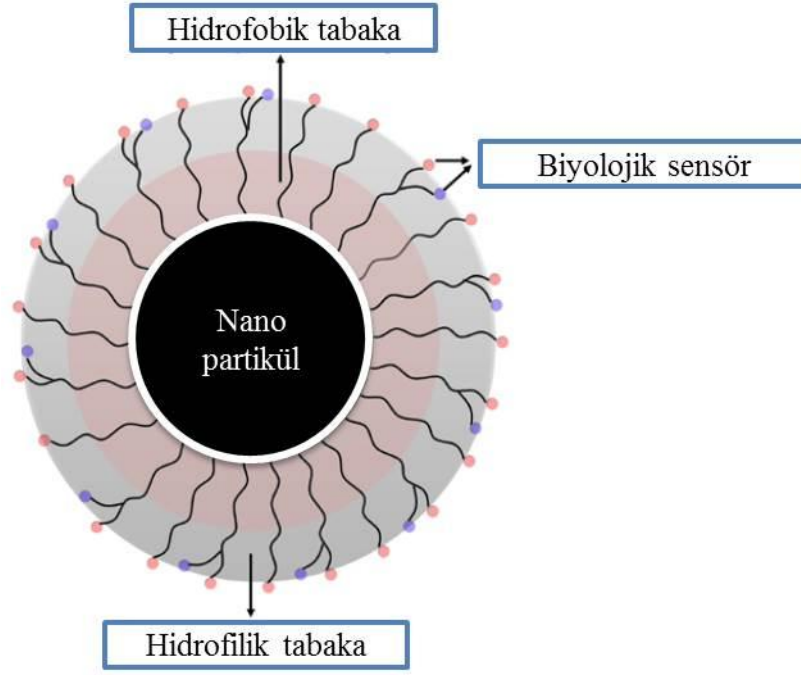
- Katı faz sentezi; yanmalı sentez, tavlama, katı hal kimyasal reaksiyon yöntemi
- Sıvı faz sentezi; çöktürme, ters/normal/birlikte çöktürme, hidrotermal reaksiyon, sol-jel reaksiyonları, mikroemülsiyon, sonoliz (kimyasal bağ kopması), organometalik bileşiklerin termal bozulması, poliol yöntemleri, mikrodalga
- Gaz faz sentezi; kimyasal buhar biriktirme, ark deşarjı, lazer piroliz.

Yöntemlerin sadece prensipleri değil ayrıca gerekli ekipman maliyeti ve uygulanabilirliği farklıdır [21]. Birlikte çöktürme yöntemi, demir oksit nanopartikülleri elde etmek için hızlı ve yüksek verimli en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Birlikte çöktürme yönteminde, demir oksitler (Fe_3O_4 ya da γ - Fe_2O_3), genellikle stokiyometrik reaksiyona uygun olarak, sulu bir ortam içinde çözülmüş demir ve demir tuzları (genellikle, $FeCl_2$ ve $FeCl_3$ gibi) içeren bir karışımdan bazik ortamda hazırlanır. Alkali çözeltilerde Fe^{3+} ve Fe^{2+} çok az çözünürlüğe sahiptir. Birlikte çöktürme yöntemi ile Fe_3O_4 üretim tepkimesi aşağıda verilmiştir.



Tepkimenin başarısı için stokiyometrik oran ($\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$), pH ve işlem koşulları (oksitleyici atmosfer-hava veya inert gaz N_2) önemlidir. Maghemite, magnetite (92 emu g^{-1}) kıyasla (73.5 emu g^{-1}) daha düşük bir doygunluk mıknatıslanmasında olmasına rağmen, hala en kararlı form olması nedeniyle tercih edilmektedir. Maity Kim vd. (2009) aynı öncü maddeler ile sono kimyasal ve kimyasal birlikte çökeltme yöntemleri ile elde Fe_3O_4 nanopartiküllerin özellikleri karşılaştırılmıştır ve her iki yöntemle üretilen ürünün spinel kristal yapısına sahip magnetit olduğunu, fakat sono kimyasal yöntemle üretilen magnetit nanopartiküllerin kristallik düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuşlardır [23]. Kim vd (2009) Fe_3O_4 kristalinite boyutunun kontrolünde pH değerinin önemi üzerinde durmuşlardır [24]. Bu yöntemde, reaksiyon sıcaklığı suyun kaynama sıcaklığı ile sınırlıdır ve sentezlenen demir oksit nanopartiküller genellikle bu koşullarda düşük derece kristalinite ve büyük polidispersite gösterirler [25].

MNP'lerin yüzey kimyasının kontrolü biyolojik temelli uygulamalar için gereklidir. Süspansiyondaki MNP'lerin stabilitesini üç temel unsur kontrol ederler; bunlar hidrofobik-hidrofobik, manyetik ve van der Waals kuvvetleridir. Saf SPION'lar ara yüzey veya tüm yüzey enerjisini minimize etmek için van der Waals kuvvetlerinin etkileşimlerinden dolayı süspansiyon içerisinde daha büyük kümeler haline gelme eğilimindedirler. Elde edilen iri topraklar gerçek süperparamanyetik özellikleri azaltır. SPION'ların yüzeyinin modifikasyonu sadece koloidal stabilizasyona yol açan partiküllerin birikmesini/yığılmasını engellemez ayrıca onları suda çözünür, biyouyumlu, hücrelere özgün olmayan adsorpsiyon ve biyokonjugasyon uygun hale getirir [25].



Şekil 2.2 Biyolojik uygulamalar için MNP'nin yüzey modifikasyonu.

Biyomedikal uygulamalarda MNP'ler yüksek kararlılık için bir hidrofobik tabakaya, biyouyumluluk için hidrofilik bir tabakaya ve hücre tanısı/hedefe yönlenebilmesi için en dışta fonksiyonel bir tabakaya sahip olmalıdır (Şekil 2.2). Nanopartikül yüzey modifikasyonu için farklı kriterler mevcuttur. Yüzey bileşimi ve yapısı yüzey kaplama tabakasının sentezi ve tasarımında çok önemlidir. MNP yüzey modifikasyonu için farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar, Stöber yöntemi ve diğer sol-jel yöntemleriyle inorganik öncülerin polikondenzasyonu veya organik monomerlerin polimerleşmesine dayalı çekirdek-kabuk yapısının oluşması ile sonuçlanan kovalent bağlama, küçük moleküllerin veya polimerlerin adsorpsiyonu işlemlerini içerir [26–30].

Farklı şekillerde yapılabilmesine karşın MNP'lerin yüzey modifikasyonlarını ligand değişimi, ligand ilavesi ve inorganik kaplama olarak üç kategoride sınıflandırmak mümkündür.

Ligand değişiminde, hidrofobik yüzey ligandları doğal tek tabaka manyetik nanoparçacık yüzeyi ve sulu çözücü ile etkileşimde hidrofobik uca bağlanan baş gruplarını ihtiva eden ligandlar ile değiştirilir. En yaygın olarak kullanılan ligandlar; oleik asit, laurik asit, alkan sülfonik asitler, fosfonik asitler ve alkanlardır. Silanlar,

ferrit manyetik nano yapıların üzerindeki hidrofobik ligandların değiş tokuşu için kullanılmaktadır.

Ligand ilavesi, amfifilik moleküllerin MNP'lere adsorpsiyonu ile gerçekleşir. Hidrofilik gruplar MNP'lerin dış yüzeyin daki –OH kısmına bağlanarak MNP'yi suda nr hale getirirken, hidrofobik grup orijinal bir hidrokarbon zinciri bulunan, çift katmanlı bir yapı oluşturur.

MNP yüzey modifikasyonu için üçüncü yöntemde temel olarak silisten oluşan bir inorganik kabuğun sentezi vardır. Silis kaplama Stber işlemi yoluyla ya da sentez yoluyla bir mikroemülsiyon ortamında gerçekleştirilir. Silika yaygın olarak MNP stabilitesini iyileştirmek, dış ortamdan çekirdek nano partikülleri korumak için kullanılmaktadır. Ayrıca, silika yüksek biyoyumlu ve yüzeyi kolayca biyolojik moleküllerin partikül yüzeylerinin kovalent bağlanmasını sağlayan amin, tiol, karboksil ile modifiye edilebilmektedir [25].

Çizelge 2.1'de demir oksit nanopartiküllerinin sentezi esnasında stabilizasyon ajanları olarak kullanılabilen maddelerin listesi yer almaktadır. Bu maddeler nanopartiküller üzerinde etkili olan van der Waals ekim kuvvetlerini dengelemek için itici (sterik iteleme) kuvvetleri oluşturan ve bu süreçte magnetit partikülleri dengeleyen tek veya çift tabakalar olarak MNP'ler üzerinde kimyasal olarak sabitlenmiş ya da fiziksel absorbsiyonla oluşmuş olabilirler [25].

Çizelge 2.2 Demir oksit manyetik nanopartiküllerin yüzey modifikasyonu için kullanılan maddeler, uygulamaları ve avantajları [25]

Kullanılan Materyal	Boyut ve Boyut Dağılımı, nm	Uygulamaları	Avantajları
Silica	10-200	Hücrel MRG, atık sulardan ağır metal giderimi, ilaç taşınımı	Biyo uyumluluğu, hidrofilikliği ve kimyasal kararlılığı geliştirir. Sıvı parçacıkların agregasyonunu önler. Daha fazla işlevselleştirme sağlar.
Polietilen glikol (PEG)	20-40	MRG kontrast ajanı	Biyo uyumluluğu geliştirir, kan dolaşımsüresini artırır ve işlevselleştirilmesi kolaydır.
Kitosan	10-200	Ağır metallerin ayrılması, ilaç taşıyıcı, gıda maddeleri, kozmetik	Doğal polisakkarit ile hidrofillik, biyouyumluluk, biyoçözünabilirlik, antibakteriyel özellik ve birçok makromolekül için dikkat çekici afinite özelliği.
Dekstran	10-50	Biyomedikal uygulamalar	Kan dolaşımı süresini artırır, kolloidal çözelti stabilizasyonu sağlar.
Poliakrilik asit	8-20	Ağır metalleri çıkarma, boya kaldırma, enzim geri kazanımı	Partiküllerin stabilitesi ve biyolojik uyumluluğunu artırır ve aynı zamanda biyo-yapışabilirliğe yardımcı olur.
Arap sakızı	13-67	Ağır metalleri çıkarma	Doğal, zararsız ve çevre dostu polimer, geniş uygulama alanı olan bir stabilizatör, kıvam artırıcı ve hidrokolloid emülgatör, çoğunlukla gıda ve ilaç endüstrilerinde kullanılır.
Poli (3,4-etilendioksi tiofen)	11	Ağır metaller çıkarma	Yüksek iletkenliği nedeniyle gelecek vaat eden iletken polimerler, mükemmel çevresel kararlılık sağlar.
Hümik asit	10-190	Ağır metaller çıkarma	Agregasyonu önleyerek nanodispersiyonların stabilitesini artırır.
Poli-metoksipropil ya da akrilamid	10-25	Hipertermi, protein ayrılması, kontrollü ilaç salınımı	Termo duyarlı polimer, yüzey hidrofiliklik veya hidrofobiklikliği kolayca değiştirilebilir
Dimerkaptosük sinik asit	~6 nm	Ağır metaller çıkarma	Ağır metaller için mükemmel şelatlama(kenetleme) maddesi

2.3 İlaç Taşıyıcı Sistemler

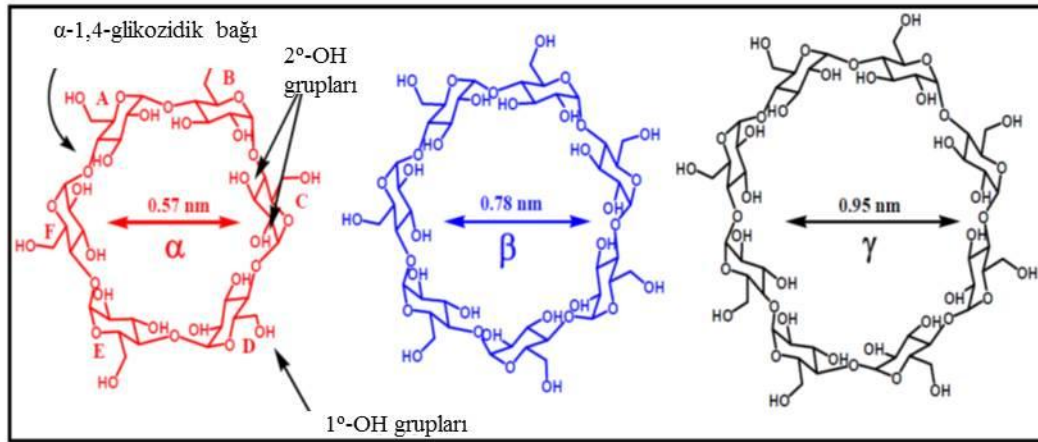
Son yıllarda yapılan ilaç araştırmalarında, tanımlanan yeni ilaç adaylarının suda çözünürlüklerinin çok düşük olduğu görülmektedir. İlaçların suda çözünürlüğünün düşük olması bu araştırmalar esnasında bazı sorunları da beraberinde getirmektedir. Çözünme derecesi ilaç için kritik bir belirleyicidir. Çünkü oral kullanımda bu ilaçların absorblanması sınırlı olacağı için biyoyararlılığıda düşük olmaktadır. Bu sorunu çözmek için doz artırımı yapıldığında ise damarda mevcut tedavi derişimi elde edilmiş olmasına rağmen mide ve bağırsak için toksik etki gösterebilmektedir [31]. İlaç taşıyıcı sistemler, ilaç geliştirme ve tedavi açısından çok önemli bir bileşendir. Bu sistemler tedavi edici maddenin vücut içerisinde verimini ve güvenliğini artırma, derecesini kontrol etme ve nerede salınacağını belirlenmesi gibi özellikler bakımından katkı sağlamaktadır. Ayrıca hasta ve ilaç arasında bir ara yüzey görevindedir. Vücutta ilacın dağılımını sağlamak amacıyla bugüne kadar tablet, kapsül ya da enjeksiyon şeklinde çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları polimerik taşıyıcılar, kollajenler, mikroküreler, nanosüngerler olarak sıralanabilir. İdeal bir ilaç taşıyıcı materyalin bazı özellikleri şöyle sıralanabilir [32]:

1. İlacın boyutu üzerinde yapısal kontrol sağlayabilmelidir
2. Biyouyumlu, biyobozunur ve toksik olmayan polimer olmalıdır
3. Nano boyutta ve yapı itibarı ile yüksek ilaç taşıma kapasitesi göstermelidir
4. Hücrelere özgü hedefleme için değiştirilebilir yüzey özelliği olmalıdır
5. Kontrollü ya da tetiklenebilir ilaç salımı yapmalıdır
6. Kolay ulaşılabilir, tutarlı ve ucuz olmalıdır

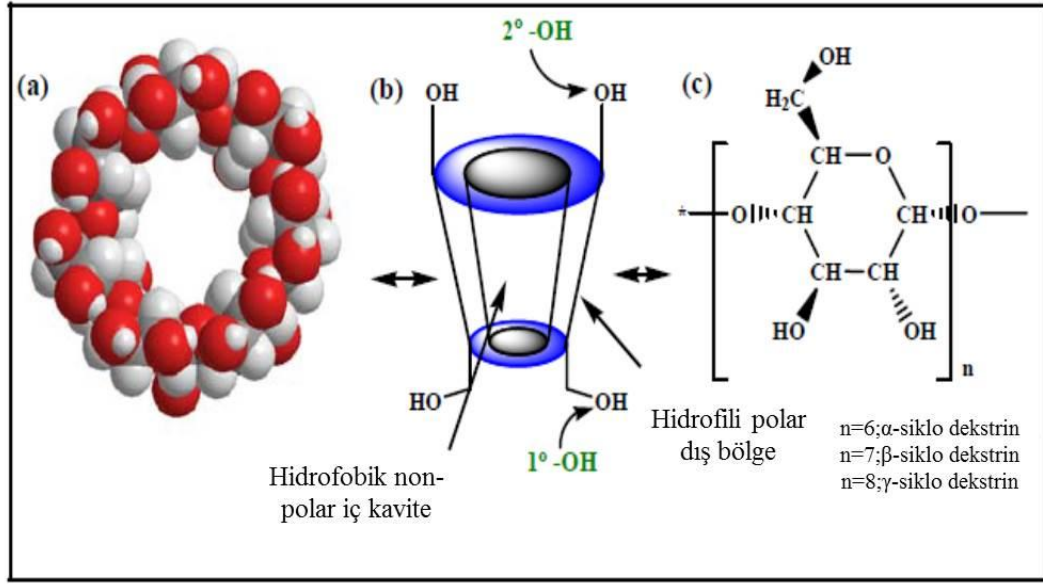
Magnetit nanopartikül sadece ses, video kaydı, yüksek yoğunluklu dijital kayıtlar, manyetik akışkanlar, veri depolama gibi manyetik kayıt ortamında değil ayrıca ilaç taşınım sistemleri, medikal uygulamalar, radyo frekans hipertermia, manyetik görüntüleme ve MRG medikal tanı ve kanser tedavisinde çok fazla ilgi çekmişlerdir Siklodekstrin (CD)'ler, sahip oldukları üstünlükler nedeniyle son yıllarda yeni ilaç taşıyıcısı olarak üzerinde en çok çalışılan konu olmuştur [33].

2.4 Siklodekstrinler

Schardinger dekstrinleri, siklikamilozlar ve sikloglukoamilozlar olarak da bilinen siklodekstrin nişastanın enzimatik bozunması ile elde edilen siklik oligosakkaritler ailesindendir. 1891 yılında Villers tarafından keşfedilmiş fakat ilk tanımlaması ve hazırlanması 1903'de Schardinger tarafından yapılmıştır. Hazırlanma prosesinde nişasta, bir amilaz grubu olan glukotransferaz ya da siklodekstrinaz ile işleminden geçirilmiştir. Kapalı nişasta sarmalı hidrolize edilir ve uçlardan α -1,4 bağları ile birbirine bağlanır. CD'ler kesik koni şeklinde halkalı yapıya sahip oligosakkaritlerdir. Bu halkalı yapılar α -(1-4) glikozidik bağlı α -(D-) glikopiranoz birimlerden meydana gelmiştir glikoz birimlerinin sayısına göre α -, β - ve γ -CD olmak üzere üçe ayrılırlar (Şekil 2.3). Ayrıca siklo amilozlar, siklo maltozlar ve Schardinger dekstrinleri olarak da bilinir. CD'lerin tüm türleri dışı hidrofilik çember yapı ve iç yüzeyi hidrofobik boşluk ile içi boş kesik koniler şeklindedir. Hidrofobik kavitesi sulu ortamda konuk molekül ile inklüzyon oluşturabilmesine karşın hidrofilik molekül grupları bağlanma ajanları ile çapraz bağlanma yeteneğine sahiptir (Şekil 2.4) [15, 34-36].



Şekil 2.3 α -, β - ve γ -siklodekstrinler



Şekil 2.4 CD'lerin yapısı: (a) β -CD 3 boyutlu molekül yapısı, (b) β -CD'nin konik yapısı, (c) CD'lerin kimyasal yapısı.

Çizelge 2.3'de CD'lerin bazı fizikokimyasal özellikleri sunulmuştur.

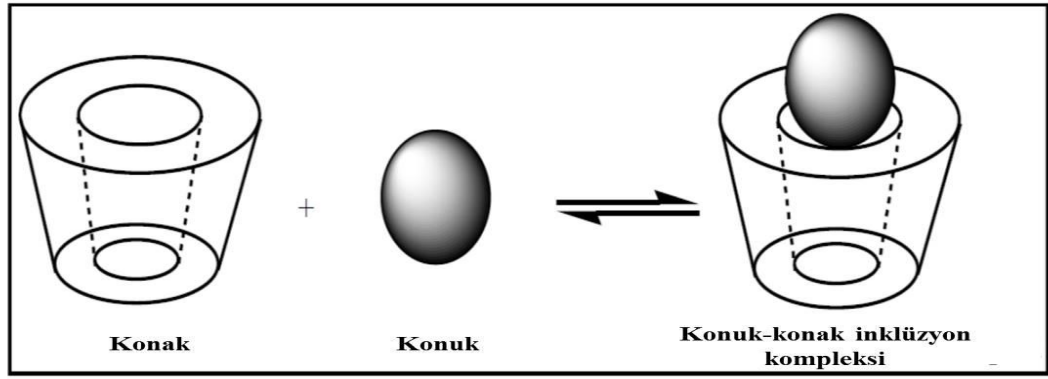
Çizelge 2.3 α -, β - ve γ -CD'lerin fizikokimyasal özellikleri [36,37]

Karakteristik özellik	α -CD	β -CD	γ -CD
Glukoz birim sayısı	6	7	8
Molekül ağırlığı	972	1135	1297
Suda çözünürlük (g/100mL 25°C)	14.5	1.85	23.2
Kavite çapı (pm)	470-530	600-650	750-830
Halka yüksekliği (pm)	790 $\pm$ 10	790 $\pm$ 10	790 $\pm$ 10
Dış çevre çapı (pm)	1460 $\pm$ 40	1540 $\pm$ 40	1750 $\pm$ 40
Yaklaşık kavite hacmi (10^6 pm ³)	174	262	427
CD'nin 1 molünde yaklaşık kavite hacmi	104	1257	256
Kristal formu (su içerisinde)	hegzagonal	monoklinik	kuadratik
Yüzey gerilimi	71	71	71
Erime aralığı (°C)	255-260	255-265	240-245
Kavite içindeki su molekülü sayısı	6	11	17
Difüzyon sabiti (40°C)	3.443	3.224	3.000
Çözeltilerde kısmi molar hacimleri (mlmol ⁻¹)	611.4	703.8	801.2
pKa değeri (25°C)	012.332	12.202	12.081

CD'ler yaklaşık 200°C'a kadar termal olarak stabildir. Ayrıca CD'ler, alkali çözeltiler ve asidik çözeltilerde kararlıdır. CD'ler güçlü asidik koşullarda hidrolize edilebilirler. Hidrolizin oranı asitin konsantrasyonuna ve sıcaklığa bağlıdır [36,37].

2.5 Siklodekstrin İnküzyon Kompleksleri

CD'lerin en önemli, eşsiz ve olağanüstü özelliği çözelti içerisinde konak-konuk etkileşmesi ile inküzyon kompleksleri oluşturabilmeleridir. İnküzyon kompleksi terimi bilimsel literatüre 1950 yılında Schlenk'e tarafından tanıtıldı. İnküzyon kompleksi, iki veya daha fazla molekül içeren yapılardır ve konak-konuk ilişkisi kovalent bağ olmadan, sadece fiziksel güçler tarafından molekülün tamamen veya kısmen bağlamasını içerir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Konuk-konak etkileşim mekanizması ve inküzyon kompleksi oluşumu

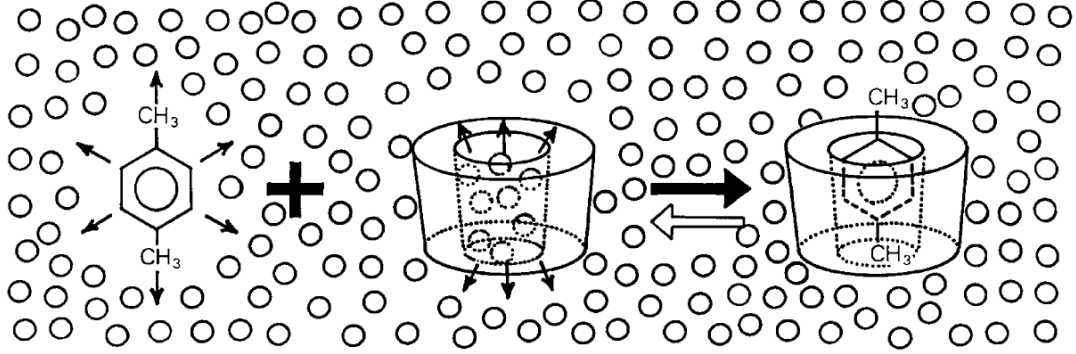
CD'ler için tipik konuk genelde bir veya iki benzen halkası boyutuna sahip moleküllerin büyük bir kısmı olarak düşünülebilir. Kompleksleşme konak molekül ve CD kavitesi arasında sterik uyumdan meydana gelir ve CD kavitesi için konak molekülün afinitesi mevcut olan diğer bileşenler için daha fazladır [36]. Sterik uyumluluğun yanı sıra, hidrofobik etkileşimler, van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları, bağımsız olarak ya da kombinasyon halinde inküzyon kompleksleri oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır ve hidrofobik etkileşim gibi kovalent olmayan fiziksel etkileşimler meydana gelmekte bunun sonucunda çözeltide diassosiasyon-assosiasyon dengesini oluşturmaktadır. Oluşan bu diassosiasyon-assosiasyon dengesi termodinamik denge koşullarıyla kontrol edilmektedir [38]. İnküzyon kompleksin oluşumunda konak molekülleri fizikokimyasal olarak

etkileşimlere neden olur ve böylece geçici olarak tutunabilir veya CD'nin konak boşluğu içerisine hapsedilebilirler [35].

Kompleks oluşumunda itici güç suyun CD boşluğundan uzaklaştırılmasıdır. Çünkü CD'ler suda çözündükleri zaman, boşluk içindeki polar su molekülleri apolar iç yüzey tarafından itilmekte ve enerji açısından kararsız duruma geçmektedir. Konuk molekülün apolar CD boşluğuna girmesiyle ise enerji açısından kararlı inklüzyon kompleksi oluşmaktadır. Konuk molekül ve CD arasındaki bağlanma dinamik bir dengede gerçekleşir. Bağlanma gerilimi, konak-konuk kompleksinin birbirine nasıl uyum sağladığı ve yüzey atomları arasındaki spesifik lokal etkileşimlere bağlıdır. Bazı hidrofobik ilaçların sudaki çözünürlüğünü veya kontrollü salımını arttırmak amacıyla CD ile inklüzyon kompleksleri oluşturulur. Bu şekilde sudaki çözünürlüğü artan konuk molekülün potansiyel uygulamalarında önemli derecede bir artış sağlanabilir [39].

Çoğunlukla konak-konuk etkileşim oranı 1:1'dir. Bu en basit ve en sık görülen bir durumdur. Bununla birlikte 2:1, 1:2, 2:2 hatta daha karmaşık birleşmeler ve daha yüksek dereceden denge değerleri hemen hemen eş zamanlı olarak mevcuttur. İlaçların fiziksel ve kimyasal özellikleri, inklüzyon kompleksi oluşması aracılığıyla değiştirilebilir. Bu değişim, ağızdan alınacak ilaçların oluşumu için arzu edilmektedir. Inklüzyon kompleksi oluşumu ilaçların fiziksel ve kimyasal stabilitesini artırmanın yanı sıra, suda çözünürlüğü düşük olan ilaçların biyoyararlılığını arttırmak için de potansiyele sahiptir. Gıda ve kozmetik sanayilerinde, CD'ler su tutma özelliklerine göre aroma ve koku moleküllerinin kapsüllemesi için kullanılmaktadır. Bu uygulamada, CD'lerin en önemli avantajları, çeşitli kimyasal reaksiyon ve kimyasal ortadan kaldırma ya da arzu edilmeyen tadı/kokuyu ve mikrobik kirlenmenin azalmasına karşı aktif bileşenin koruması da içerir. Kimya endüstrisinde CD'ler yaygın olarak, tepkimeleri katalize etmekte, çeşitli işlemlerde yardımcı olmak için atık maddeleri ortadan kaldırmak ya da atık maddelerin zehrinden arındırmada, izomerleri ve enantiyomerleri ayırmada kullanılmaktadır [15].

Genelde CD'ler düz ya da dallanmış zincirli alifatikler, aldehitler, ketonlar, alkoller, organik maddeler vb. bileşikler ile kararlı kompleks form oluşturabilmektedir (Şekil 2.6) [35].



Şekil 2.6 CD'in organik bir bileşikle inklüzyon kompleksi oluşturması.

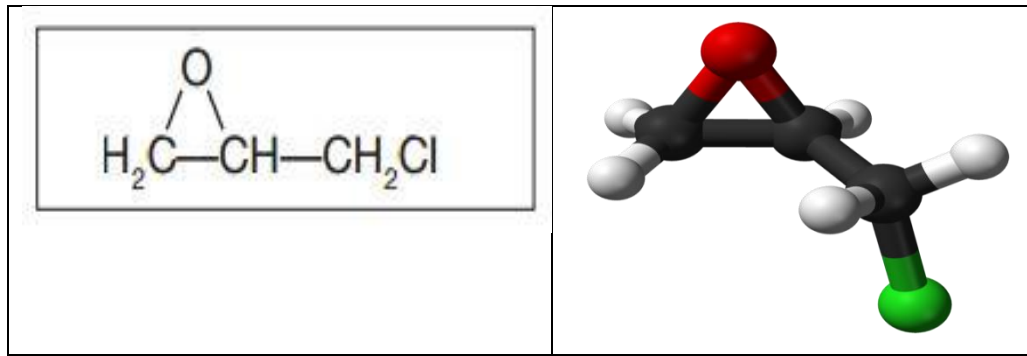
Komplekslerinin yapısı ve stabilitesi substrat polaritesine ve geometrik uygunluğa bağlıdır. Sadece sudan daha az polar olan bileşikler CD'ler ile inklüzyon kompleksleri oluşturabilir. Hidrofilik moleküller, güçlü hidratlar ve iyonize gruplar CD'ler ile zayıf kompleksler oluşturabilirler ya da oluşturmazlar. CD'lerin kavitesinin boyutlarına göre konuk substratın geometrisinin uygun olması bu kompleks oluşması için gereklidir [35].

CD bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerin sentezinde kullanılan polikondenzasyon tepkimesinde CD'ler birbirlerine polifonksiyonel grup içeren çapraz bağlayıcılar ile bağlanırlar. En çok kullanılan çapraz bağlayıcı ajanlar: epiklorhidrin, diizosiyanatlar, polikarboksilik asitler, anhidritler ve diepoksitler olarak belirtilmiştir.

2.6 Çapraz Bağlayıcı: Epiklorhidrin

Epiklorohidrin (EPI) çapraz bağlayıcı olarak kullanılan bir kimyasaldır. EPI son derece reaktif ve yanıcı bir kimyasaldır. EPI çoğunlukla gliserin ve modifiye edilmemiş epoksi reçinelerinin üretimi için kullanılmaktadır. Ayrıca elastomer üretimi, çapraz bağlı gıda nişastası, kâğıt endüstrisi için reçine üretimi, plastikleştiriciler, su arıtma reçineleri, eczacılık ürünleri, sürfaktanlar, iyon değiştirici reçineler, renklendiriciler, yağ emülgatörleri, madeni yağ ve yapıştırıcılarda kullanılmaktadır.

EPI (C_3H_5ClO) renksiz bir sıvıdır ve buharı havada patlayıcı özellik göstermektedir. Yanması esnasında fosgen, karbon monoksit ve hidrojen klorür ortaya çıkmaktadır. Kimyasal yapısı Şekil 2.7’de verilen EPI asitler, kostik çözeltiler ve halojen tuzları ile polimerleşme reaksiyonlarını başlatabilir, ayrıca çinko ve aliminyum, susuz metal halojenürler, güçlü asit ve bazlar ile alkol içeren maddelere karşı oldukça reaktiftir. Nemli ortamlarda metalleri aşındırmaktadır. Çizelge 2.4’te EPI’nin bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri verilmiştir.



Şekil 2.7 Epiklorhidrin kimyasal yapısı [40].

Çizelge 2.4 EPI’nin fiziksel ve kimyasal özellikleri [41]

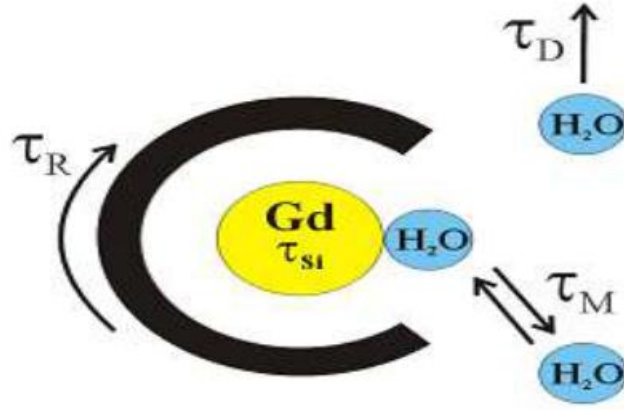
Molekül ağırlığı, g/mol	92.53
Yoğunluk, g/mL (20 °C)	1.18
Erime noktası, °C	-26
Kaynama noktası, °C	115
Alevlenme noktası, °C (açık kapta)	34
Fiziksel durum	Sıvı
Renk	Renksiz
Koku	Kloroforma benzer
Buhar basıncı, kPa (12.5 mmHg, 20 °C)	1.7
Sudaki çözünürlüğü, g/L (20°C)	66

EPI endüstriyel açıdan önemli bir bileşiktir ve propilenden üretilmektedir. EPI çapraz bağlama ajanı olarak farklı uygulamalarda kullanılmaktadır. Kitosan (CH) fiberlerin çağraz bağlanması, CH mikrokürelerin ve CH-heparin mikroküre komplekslerinin çapraz bağlanması, patates nişastasının çapraz bağlanması, poli(N-izopropilakrilamid-koakrilik asit) polimer jellerinin çapraz bağlanması EPI'in farklı uygulamalarına örnek olarak verilebilir [41].

2.7 Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Kontrast Ajanı

1980'lerin başında MRG klinik tanıda tanısal görüntüleme devrim yarattı. Bilgisayar teknolojisindeki gelişim veri işlemede, zaman kaybı olmadan saniyeler içinde görüntü üretme, çok yönlü gerçekçil görüntülemeyi kullanılabilir olmasını sağladı. Bu teknikler doğru noninvaziv birçok patolojilerin hekimler tarafından teşhis edilmesine olanak sağlamıştır. MRG, paramanyetik metalik şelatlar kullanılmasıyla daha duyarlı ve daha özel tanısal metot haline gelmiştir. Birinci nesil MRG kontrast ajanlar intravasküler ve interstisyel alanlarda etkilidirler ve kan/beyin-bariyerinin varlığını veya durumu veya böbrek fonksiyonu gibi fizyolojik parametrelerin değerlendirilmesini sağlarlar [42].

MRG'de kontrast maddeler, kontrastsız görüntülerde yeterli doku ayrımının yapılamadığı durumlarda kullanılırlar. Burada temel amaç hem patolojik doku ile normal dokuların hem de değişik karakterdeki lezyonların birbirinden ayrımının yapılmasıdır. Bunun sağlanabilmesi için normal dokunun ya da patolojik dokunun sadece birinin kontrast maddeyi tutması diğerinin ise kontrast maddeyi tutmaması gereklidir. Ancak bu ideal durum çoğu zaman sağlanamaz. Kontrast maddeler dokuların sadece morfolojisi hakkında bilgi vermekle kalmaz bazı durumlarda fonksiyonu hakkında da önemli bilgiler sağlayabilir. MRG'de kullanılan kontrast maddeler kendilerine yakın olan su moleküllerinin relaksasyon zamanlarını kısaltarak etki gösterirler (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 Paramanyetik relaksasyon mekanizmalarının şematik görünümü [43].

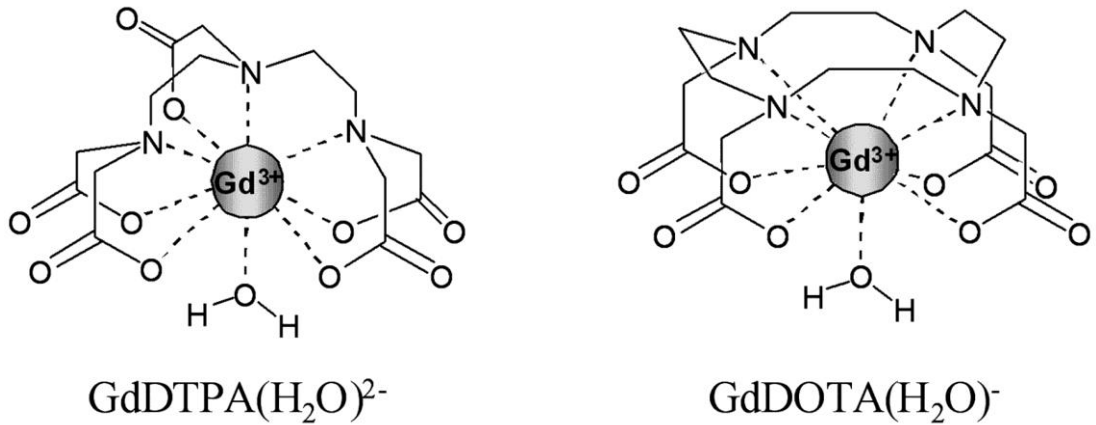
Bu nedenle paramanyetik kontrast maddeler tüm diğer radyografik kontrast maddelerden daha farklı bir mekanizma ile etki ederler. Bu tür kontrast maddeler sinyal intensitesini artırıyorsa pozitif, sinyal intensitesini azaltıyorsa negatif kontrast maddeler olarak adlandırılır. Çoğu kontrast madde hem T_1 hem de T_2 relaksasyon zamanını kısaltarak etki ederler, ancak bazı kontrast maddelerin bir etkisi diğerinden daha fazla olabilir. Kontrast maddelerin etkisi hem kontrast maddenin biyodağılımına hem de puls parametrelerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. MRG’de kullanılan kontrast maddeler biyodağılımlarına bağlı olarak beş grupta incelenebilir [44]:

1. Ekstraselüler boşluk kontrast maddeleri
2. Retiküloendotelial sisteme yönelik kontrast maddeler
3. Hepatobiliyer sisteme yönelik kontrast maddeler
4. Kan havuzu kontrast maddeleri
5. Oral kontrast maddeler

MRG’de kontrast maddeler konusunda çok büyük aşamalar kaydedilmemiş olsa da, dünyada birçok merkezde özellikle kontrast maddeler konusu üzerinde çalışılmaktadır. Kontrast maddelerin aktif biçimde kullanılmaya başlanması ile MRG’nin bugün için optimal olmayan incelemelerinin, çok başarılı inceleme yöntemleri haline gelmesi beklenmelidir. MRG’de kontrast maddelerin uygulanmaya başlanması ile dokular arasında dinamik fizyolojik bilgi ile birlikte, yüksek anatomik

detay da elde edilebilmektedir. Bu sayede sintigrafinin anatomik detay yetersizliğini ve BT'nin fizyolojik bilgi yetersizliğini ortadan kaldırmaktadır. Aslında MRG'nin ilk yıllarında yaygın olan görüş, MRG'nin kontrast maddeye ihtiyacı olmadığı şeklindeydi. Ancak özellikle son yıllarda optimal inceleme için MRG'de kontrast maddenin gerekliliği hususunda ortak görüş mevcuttur. MRG görüntülerinde sinyal intensitesini belirleyen unsurlar dokuların relaksasyon zamanları (T_1 , T_2) ve proton dansitesidir; MRG'de kontrast maddeler protonların relaksasyon zamanlarını kısaltarak veya proton dansitesini değiştirerek etkili olurlar. Kontrast madde protonlar arasına yayılınca nükleer relaksasyonları stimüle eder ve T_1 ve T_2 relaksasyon zamanlarını kısaltır. T_2 ve T_2^* 'daki kısalma mikroskobik manyetik çevrede homojen olmayan yapının artması ile T_1 'deki kısalma ise, dipol-dipol etkileşimi ile açıklanmaktadır [3].

Gadolinium, yedi çiftlenmemiş elektrona sahip olan Gd^{3+} iyonu içermektedir ve aynı zamanda birçok güçlü proton hidrojen spin-latis relaksivite etkisine sahiptir. Gadolinium iyonu nükleer manyetik rezonans (NMR) biyokimyasal araştırmalarında bir paramanyetik proton relaksasyon probu olarak kullanılmıştır. Değiştirilmemiş Gd iyonların zayıf toleransından dolayı, detoksifikasyon anlamında *in vivo* koşullarda uygulama için gereklidir. Gd iyonları organik moleküllerle kovalent bağla sabit olmadıktan dolayı, paramanyetik Gd iyonların kompleksleşmesiyle zehir etkisi giderilebilir. Gd'nin etilendiamintetra asetik asit (DOTA) ve dietilentriaminpenta asetik asit (DTPA) ile stabil şelatlar oluşturduğu bilinmektedir (Şekil 2.9) [45].



Şekil 2.9 Gd şelatların kimyasal yapısı [46].

Magnevist® şu anda ticari ölçekte Gd-DTPA'nin sulu bir çözeltisi olarak klinik uygulamalarda kullanılan kontrast maddesidir. Gd^{3+} iyonunun paramanyetizması MRG kontrast oluşumuyla su gevşemesindeki önemli azalma ile sonuçlanmaktadır. Gd-DTPA'yı çevreleyen üç tip su molekülü vardır Gd'nin varlığından etkilenmeyen bir T1 değerine sahip kompleks yapıdan çok uzak (kompleks olmayan) su ;DTPA'nın karboksilik parçası ile hidrojen bağı oluşturan kompleksin dış alanı içindeki su ve içerisinde Gd 'nin relaksivitesinin artmasına neden olan sudur. suyun bu üçüncü tipi, Gd-DTPA kompleksinin dış küresi içerisinde bulunur. paramanyetik Gd (III) atomu, bu iç kordinasyon küresi içerisinde bulunan su ile hızlı bir şekilde yer değiştirir ve bu yüzden Gd (III) atomu, yığın halinde bulunan su protonlarının lokal (konum) olarak rahatlamasına ve kontrast artışına neden olur [47].

Gadolinium şelatları kullanımından kısa zaman sonra kontrast ajan olarak geliştirilen SPION'lar günümüzde tercih edilen yeni bir nano malzemedir. SPION'ların avantajları aşağıda sıralanmıştır:

- 1) Binlerce demir atomundan oluşması ve MRG'ye özgü düşük kontrast madde duyarlılığını yenmesininden dolayı T_2 ağırlıklı görüntülemelerde, her metal birim başına sinyalde en fazla değişimi sağlamaktadır.
- 2) SPION'lar biyolojik olarak uyumlu olan ve böylece demir metabolizmasının normal biyokimyasal yollar kullanarak hücreler tarafından geri dönüşümünü ya da yeniden kullanılabilirliğini sağlayan, biyolojik olarak parçalanabilir demirden oluşmaktadır.
- 3) Yüzey kaplama, dekstran gibi biyoyumlu maddeler ile kolayca sağlanmaktadır.
- 4) Kolaylıkla ışık ve elektron mikroskobu ile tespit edilebilirler.
- 5) SPION'lar boyutuna göre manyetik özelliklerini değiştirebilir ve manyetik olarak manipüle olabilirler [48].

2.8 Literatür Özeti

Cruz vd. (2008) çalışmalarında magnetit ve β -CD'den oluşan kompleks sentezlemişlerdir. CD ile magnetit arasındaki kimyasal bağlanmayı konak-konuk arasındaki etkileşimlerinin kanıtı olarak incelenmişler ve CD'nin içinde magnetit olan bir reaktör gibi çalıştığını dolayısıyla partikül büyümesinin magnetit-CD'nin elektrostatik etkileşmesi ile sınırlandırıldığını vurgulamışlardır. Magnetit-CD kompleksinin partikül boyutunun %0.5 CD eklenmesiyle %79.1 azaldığını bildirmişlerdir Magnetit-CD kompleksinin ortalama partikül büyüklüğü 10 nm olarak bulunmuştur. Manyetik doygunluğun %10 ve gerçek gidergenliğin %20 arttığı gözlemlenmiştir. CD ve magnetit arasındaki etkileşimleri ve partikül karakterizasyonlarını; ultraviyole (UV) spektroskopisi, FTIR, SEM, termogravimetrik analiz (TGA) cihazı, diferansiyel termal analiz (DTA) cihazı, X-ışınımı kırınım (XRD) ve titreşimli örnek manyetometre (VSM) analizleriyle belirlemişlerdir [49].

Banerjee ve Chen (2008), heksametilen diizosiyanat ile arap sakızı modifiyeli manyetik nano partiküller (GAMNP) üzerine CD aşılıyarak anti-kanser özellikli yeni bir manyetik nanotaşıyıcı (CD-GAMNP) sentezlemişlerdir. Geçirimli elektron mikroskopisi (TEM) ve DLS analizlerinden ürünün 17.1 nm ve 44.1 nm'lik bir ortalama hidrodinamik çap ($Z_{ort.}$)'a sahip olduğunu gözlemlemişlerdir. FTIR ve TGA analizleri ile CD'nin üzerine 16.8 mg.g^{-1} miktarında GAMNP'ün aşılınmış olduğunu bildirmişlerdir. Antikanser ilacı retinoik asit yüklenmesi retinoik asit ile konak-konuk kompleksi oluşturan CD'nin özel hidrofobik kavite yapısından dolayı GAMNP'lerle karşılaştırıldığında, yeni üretilen manyetik nano taşıyıcının oldukça yüksek bir adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğunu bulmuşlardır. Dahası düz yapılı sodyum dodesil sülfat (SDS) sürfektanı varlığında daha az düz yapılı retinoik asitle karşılatırıldığında CD kavitesine SDS'in daha kolay girmesinden dolayı retinoik asitin içeriye alınımının azalmış olduğu ve retinoik asit ile CD GAMNP kompleksinin oluşumunun ekzotermik bir tepkime olduğu belirtmişlerdir [50].

Badruddoza vd. (2011) bir yeni nano adsorban olarak CM- β -CD modifiyeli Fe_3O_4 nano partikülleri (CMCD-MNP) karbodiimid yöntemi kullanılarak üretmişlerdir. Üretilen nano adsorban ile sulu çözeltiden bakır iyonlarının uzaklaştırılması amaçlanmıştır. FTIR, TEM, TGA ve X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS)

karakteristik sonuçlarına göre CM- β -CD'in Fe_3O_4 nanopartiküller üzerine aşılınmış olduğu belirlenmiştir. CM- β -CD MNP'lerin Cu^{2+} adsorpsiyonunun pH ve sıcaklığa bağlı olduğu bulunmuştur. Adsorpsiyonun 30 dakikada dengeye ulaştığı belirlenmiştir ve Cu^{2+} iyonlarının adsorpsiyon kinetiğinin *sözde*-ikinci dereceden kinetik modele uyduğunu Cu^{2+} iyonlarının adsorpsiyonunun ise Langmuir izoterm modeline uyduğu belirtilmiştir. Cu^{2+} iyonları için en yüksek adsorpsiyon kapasitesi 25°C 'de 47.2 mg/g olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, bakır iyonları % 96.2 lik desorpsiyon verimiyle sitrik asit çözeltisi ile CMCD-MNP'den desorbe edilebilinmiş ve CMCD-MNP'lerin tekrar tekrar kullanılabilir olduğu kanıtlanmıştır [51].

Li vd. (2013) β -siklodekstrin ile modifiye edilmiş suda dağılabilen Fe_3O_4 nanopartiküllerin sentezi için yeni bir yöntem olan N_2 -kaynaklı plazma aşılama tekniğini kullanmışlardır. Üretilen β -CD bağlı Fe_3O_4 kompoziti sulu çözelti içerisindeki inorganik ve organik kirletici uzaklaştırmada kullanmışlardır. FTIR ve TGA analizlerinden β -CD'nin Fe_3O_4 partikülleri üzerine aşılınmış olduğunu belirlenmiştir. Fe_3O_4 partiküller üzerine aşılınmış β -CD'in, metal iyonları ve organik kirletici maddelerin adsorpsiyonunda hidrofobik kavitesinin ve hidroksil gruplarının çok önemli olduğunu belirtmişlerdir. Fe_3O_4 bağlı β -CD kompozitin su içerisinde iyi bir dağılıma özeliğine sahip olduğunu ve sulu faz içerisinde manyetik ayırma ile partiküllerin ayrılabilirdiğini bildirmişlerdir. Fe_3O_4 bağlı β -CD kompozite 1-naftilaminin adsorpsiyonunun ortam pH'ı ve iyonik kuvvete bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak Fe_3O_4 bağlı β -CD kompozitin sulu çözeltiler içerisinde inorganik ve organik kirleticilerin ayrıştırılmasında ve ön deriştirilmesinde gelecek vadeden bir madde olduğunu belirtmişlerdir [52].

Saraswathy vd. (2014), çalışmalarında MRG'de kontrast ajanı olarak kullanılmak üzere partikül büyüklüğü 12 nm olan SPION'ları -manyetik özelliklerini koruyarak büyüklüğü 50 nm olan partiküller elde etmek üzere, yüksek moleküler ağırlıklı dekstran ile modifiye ederek partikül boyutu, kaplama verimi, manyetik özellikleri ve biyolojik uyumluluğu için sistematik karakterizasyonlar gerçekleştirmişlerdir. 1.5 Tesla klinik mıknatıs ortamında manyetik relaksivitesi r_2/r_1 oranı 56.28 olarak belirlenmiş ve bu değerin daha önce dektran kaplanmış demir oksit partiküllerden elde edilen değere kıyasla daha büyük olduğunu belirtmişlerdir [53].

Darras vd. (2010) MRG’de kontrast ajanı olarak kullanılmak üzere kitosan (CH) ve Gd-DTPA’dan oluşan konjugatlar hazırlamışlardır. Konjugantlar düşük moleköl ağırlıklı CH’den hazırlanmış ve DTPA’nın CH’ye bağlandığı FTIR analizleri ile belirlenmiştir. Farklı derecelerde DTPA konjugantları eldesi için farklı DTPA/amin oranları kullanılmış ve konjugatlar NMR spektroskopisi, kolorimetrik ve izotermal titrasyon kalorimetrisi ile analizlenmiştir. Üretilen CH-Gd-DTPA komplekslerine plazmid DNA pEGFP_{Luc} (6367 bp) yüklenerek TEM ve SEM analizleri yapılmıştır. Parçacıklar 30-150 nm aralığında çaplara sahip küresel formda elde edilmiştir. Nanopartiküller içerisinde Gd varlığı dispersif X-ışını enerji spektroskopisi ile teyit edilmiştir. Gd nanopartiküllerinin nanopartiköl etrafında 2-5 nm genişlikteki bir alanda bulunduğunu belirtmişlerdir [47].

Bhargav ve Prabha (2013) adsorpsiyon süreci ile belediye su kaynağı kirleticilerinden As (V) ve Cu (II) gibi ağır metallerin uzaklaştırılması için Fe₃O₄ nanopartiköl sentezlemişlerdir. Fe₃O₄ manyetik nanopartikülleri Fe³⁺ ve Fe²⁺ tuzlarının birlikte çöktürülmesi ile üretmişler ve Fe₃O₄ nanopartiküllerin çöktürülmesi için 8 ve 14 arasındaki bir pH değeri gerektiğini bildirmişlerdir. Nanopartiküllerin boyutu ve şeklinin pH, iyonik kuvvet, sıcaklık ve demir tuzların ayarlanması ile kontrol edilebileceğini bildirmişlerdir. Optimum pH değerlerinde elde Fe₃O₄ nanopartiküllerin yüzeyi kaplama ajanları ile kaplanmıştır. Bu sulu süspansiyonlar minyatür agregatlardan meydana gelmiştir. As (V) ve Cu (II) gibi metallerin sorpsiyonu bu agregant yüzeylerinde meydana gelmiş ve agregatlar dış manyetik alan uygulanması ile ortamdan uzaklaştırılmışlardır [54].

Xu vd. (2009) çalışmalarında PEG ile kaplanmış Fe₃O₄ nanopartiküllerinin tek aşamalı sentezini açıklamışlardır. Fe₃O₄ çekirdeğin oluşumunun ve polimer kaplamanın eş zamanlı olduğunu belirtmişleridir. Üretilen nanopartiküller yüzeyde -NH₂ fonksiyonel grubu sağlamak için APTES’le modifiye edilmiştir ve lizozim immobilizasyonu işleminde kullanılmıştır. Bu çalışmada, protein immobilizasyonunda kullanılan manyetik nanopartiküllerin boyutu yaklaşık 10 nm’dir. Protein immobilizasyonunun glutaraldehid miktarı veya tampon miktarından etkilendiğini belirtmişlerdir [55].

Zhang vd. (2008) karbosimetil (CM) ve (CH) ile işlevselleştirilmiş Fe_3O_4 manyetik nanopartikülleri püskürtmeli birlikte çöktürme yöntemi ile hazırlanmıştır. Sentez reaksiyonu, çekirdek büyüme mekanizması açısından ele alınmıştır. CMCH kaplı magnetit partiküllerin manyetik özellikleri, stabilitesi ve yapısı FTIR, XRD, SEM, TG ve VSM ölçümleri ile yapılmıştır. Bu çalışmada, manyetik parçacıkların ilaçlara nanomanyetik taşıyıcılar olarak uygun olduğu, püskürtmeli birlikte çöktürme işleminin otomatik hale getirilebilen bir işlem olduğu ve manyetik partikül üretimi için bu yöntemin daha az basamak gerektirdiği için uygun olduğu belirlenmiştir [56].

Hu vd. (2011) pozitif (T_1) ya da çift kontrast (hem pozitif hem de negatif, $T_1 + T_2$) özellikli MRG nanopartikül maddelerinin geliştirilmesinin büyük önem taşıdığını belirtmişlerdir. Çalışmalarında T_1 ve T_2 ağırlıklı MRG için PEG ile kaplı SPION sentezlemişlerdir. SPION'ların yüksek kristaliniteye, boyut homojenitesine ve 5.4 nm ortalama çapa sahip olduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca fizyolojik tampon içinde SPION'ların yüksek kararlılıkla dağıtılabildiği görülmüştür. SPION'ların doygunluk manyetisasyon değeri 94 emu g^{-1} olarak belirlenmiştir. T_1 ve T_2 ağırlıklı MR resimleri, SPION'ların sadece T_1 ağırlıklı görüntüde çevredeki su protonlarının sinyallerini arttıramadığını fakat T_2 ağırlıklı görüntüde önemli sinyal azalmasına neden olduğunu belirlemişlerdir. Laboratuvar ortamındaki hücre deneylerinde SPION'ların HeLa hücrelerinin canlılığı üzerinde küçük bir etkiye sahip olduğunu belirlenmiştir [57].

Badruddoza vd. (2012) yaptıkları çalışmada CM- β -CD polimer ile modifiye edilmiş Fe_3O_4 manyetik nanopartikül (CM- β -CD MNP) üretmişler ve bisfenol A (BPA) ve sulu çözeltiden Pb^{2+} iyonlarının uzaklaştırılması için bu nano adsorbentlerin kullanımını incelemişlerdir. Partiküllerin özellikleri TEM ve FTIR ile karakterize edilmiştir. Nanopartikül yüzey üzerine aşılınmış CM- β -CD polimerin metal iyonlarıyla, CM- β -CD polimer içindeki çok sayıda hidroksil/karboksil gruplarının güçlü kompleksleşme yeteneği ve konak-konuk etkileşimleri yoluyla organik kirleticileri hidrofobik boşluğuna alarak inklüzyon kompleksi oluşturma özelliğinin Fe_3O_4 nanopartiküllerin adsorpsiyon kapasitesinin artmasına katkı sağladığı gözlenmiştir. CM- β -CD MNP'ler üzerine hem BPA hem de Pb^{2+} iyonlarının adsorpsiyonunun pH değerine bağlı olduğu bulunmuştur. Adsorpsiyonun 10-30 dakika

içerisinde dengeye ulaştığı ve her iki kirletici için aadsorpsiyon kinetiğinin *sözde*-ikinci dereceden kinetik modele uyduğunu ve adsorpsiyon izoterminin Langmuir izoterm modeline uyduğunu belirtmişlerdir [58].

Hong vd. (2010) biyo-uyumlu, CH ile kaplanmış Fe_3O_4 nanopartiküller bir MRG kontrast maddesi olarak kullanılmak üzere sentezlenmiştir. Kaplama, Fe_3O_4 nanopartiküllerin sentezi ile eş zamanlı olarak sentezlenmiştir. Z_{ort} ölçmek için DLS ve TEM cihazları kullanılmıştır ve CH kaplanmış nanopartiküllerinin Z_{ort} değeri 67.0 nm olduğu gözlenmiştir. FTIR ölçümlerinde, Fe_3O_4 nanopartiküllerin yüzeylerine CH moleküllerinin güçlü bir bağ ile bağlandığı gözlenmiştir. CH kaplı Fe_3O_4 nanopartiküllerin çeşitli konsantrasyonlardaki sulu çözeltilerinde, nükleer spinlerin (hidrojen protonları) spin-örgü (T_1) ve spin-spin (T_2) relaksivite süreleri, NMR spektrometresi kullanılarak belirlenmiştir. Bu veriler kullanılarak, Fe_3O_4 nanopartiküllerin sulu çözeltilerinde nükleer spinin T_1 ve T_2 relaksiviteleri sırasıyla 0.00291 ve 0.0691 ppm⁻¹s⁻¹ olduğu bulunmuştur. Özellikle, T_2 relaksivite değerinin ticari kontrast maddesi Gd-DTPA'ya göre çok daha büyük olduğu gözlenmiştir. Sentezledikleri nanopartiküllerle gerçekleştirdikleri hayvan deneylerinde tavşan karaciğerininin T_2 görüntüsünde %31.2'lik şiddet kaybı gözlemlenmişler ve bu bulguyu sentezlenen nanopartiküllerinin T_2 MRG kontrast ajanı olarak kullanılabileceği yönünde yorumlamışlardır [59].

Jiang vd. (2014), Fe_3O_4 manyetik nanopartikülleri Fe^{3+} ve Fe^{2+} tuzlarının birlikte çöktürülmesi ile üreterek karboksimetil dekstran ile yüzey modifikasyonunu sağlamışlar ve karboksil grubuyla fonksiyelleştirilmiş MNP'lere folik asit (FA) yüklemişlerdir. Elde edilen nanopartiküllerin morfolojisi ve özellikleri FTIR, UV, TEM, DLS, XRD, VSM ve TGA analizleri ile karakterize edilmiştir. FA konjüge manyetik nanopartiküllerin oldukça yüksek doyma manyetizasyonuna ve hipertermia tedavisinde uygulanabilen hızlı manyeto sıcaklık tepkisine sahip olduğu görülmüştür. FA'nın doğru hedefi efektif belirlenmesi için laboratuvar ortamında ve canlı yapısında ekspresyonu için folat reseptörü ile KB hücrelerinin saptanmasında FA konjüge manyetik nanopartikülleri MRG kontrast artırma ajanı olarak kullanmışlardır. Sonuç olarak bu manyetik nanopartiküllerin lokal hipertermia ve MRG için gelecek vadeden malzemeler olduğunu belirlenmiştir [60].

Ghosh vd. (2011), manyetik silika nanoparçacıklarının yüzeyini karbodiimid aktivasyonu yoluyla modifiye ederek, CM- β -CD ile bağlanmasını sağlamışlardır. Fonksiyonelleştirilmiş manyetik nanopartiküller TEM, XRD, XPS, VSM, FTIR cihazlarıyla ile karakterize edilmiştir. Bu nano boyutlu partikülleri aromatik enantiyomerlerin yani D-ve L-triptofan, D- ve L-fenilalanin ve D- ve L-tirozin adsorpsiyonunda kullanmışlardır. Manyetik nanopartiküllerin amino asit adsorpsiyon kapasiteleri L- triptofan > L- fenilalanin > L-tirozin olarak belirlenmiştir. Aynı koşullar altında D enantiyomerlerinin, L enantiyomerlerinden daha yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu gözlenmiştir. Tüm denge adsorpsiyon izotermelerinin Freundlich modeline uyduğu görülmüştür. FTIR spektrumlarında nanopartiküller üzerine amino asitlerinin adsorpsiyonundan sonra önemli değişiklikler gözlenmiştir [61].

Huang vd. (2014) yaptıkları çalışmada, yüksek kaliteli antikorla fonksiyonelleştirilmiş Fe₃O₄ manyetik nanopartiküller sentezlenmiştir. Parçacık şekli, parçacık boyutu, stabilitesi ve manyetik partiküllerin relaksivite gibi fiziksel karakterizasyonlarını incelemişlerdir. Biyo-işlevselleştirilmiş MNP'nin immüno reaktivitesi immüno manyetik azalma kullanılarak incelenmiştir. Manyetik işlevselleştirilmiş antikorun ortalama çapının yaklaşık 50 nm ve manyetik parçacıkların relaksivitesinin 145 mM·s⁻¹ olduğu belirlenmiştir. Manyetik nanopartiküllerin karakterize edilmesine ilaveten, hedef MRG kontrast madde için antikor ile işlevselleştirilen MNP kullanımının uygulanabilirliği araştırılmıştır. Bu antikorlarla işlevselleştirilmiş manyetik nanopartiküller tümör taşıyan farelere enjekte edilmiştir. Tümörün MRG enjeksiyonundan sonra rengi koyulmuştur ve enjeksiyondan 50 saat sonra vücuttan atıldığı gözlemlenmiştir. Tümörün MRG enjeksiyondan yaklaşık 20 saat sonra oldukça koyu bir renk aldığı belirlenmiştir. Dolayısıyla antikor işlevselleştirilmiş bir MNP ile tümörün özgün etiketlemesi için gerekli sürenin 20 saat olduğu belirlenmiştir [62].

Badruddoza vd. (2010) bir yeni nano adsorban olarak CM- β -CD kaplı Fe₃O₄ nanopartikülleri sentezleyerek sulu çözeltilerden metilen mavisi (MB)'nin giderimini incelemişlerdir. Adsorban CMCD-MNP(C) (2 basamaklı) ve CMCD-MNP (P) (tek basamaklı) için üretim yöntemleri sırasıyla karbodiimid yöntemiyle kovalent

bağlanmayla magnetit yüzeyi üzerine CM-β-CD bağlanması ve birlikte çöktürme yöntemiyle Fe₃O₄ üretimi esnasında CM-β-CD'in kullanılması olarak verilmiştir. Yapılan TEM ve VSM analizleri hem CMCD-MNP(C) hem de CMCD-MNP(P) yöntemleriyle üretilen partiküllerin yaklaşık 12 nm ortalama çapa sahip, süperparamanyetik özellikte olduğunu ortaya koymaktadır. CM-β-CD aşılama FTIR, TGA ve ZP ölçümü ile teyit edilmiştir. CMCD-MNP(C) ve CMCD-MNP(P) üzerine aşılınmış CM-β-CD miktarı TGA analiz sonuçlarına göre sırasıyla ağırlıkça % 4.7 ve %12'dir. Her iki adsorbentin MB'nin adsorpsiyonunun pH ve başlangıç MB konsantrasyonuna bağlı olduğu bulunmuştur. pH= 4-10 arasında MB adsorpsiyonu sabitken pH=12'de MB adsorbsiyonun daha fazla olduğu belirlenmiştir. MB adsorpsiyonunun *sözde*-ikinci dereceden kinetik modele, adsorpsiyon denge verilerinin ise Langmuir izoterm modeline uyduğu gözlemlenmiştir. CMCD-MNP (P) ve CMCD MNP (C) üzerine MB adsorpsiyon kapasiteleri sırasıyla 277.8 ve 140.8 mg/g olarak bulunmuş ve adsorpsiyon sırasında negatif değer olarak bulunan ΔG, adsorpsiyonun kendiliğinden gerçekleştiği göstermiştir. Adsorbe edilen MB'nin asetik asit içeren metanol çözeltisi kullanılarak desorbe edilebileceği belirtmişlerdir [63].

3. MATERYAL ve METOD

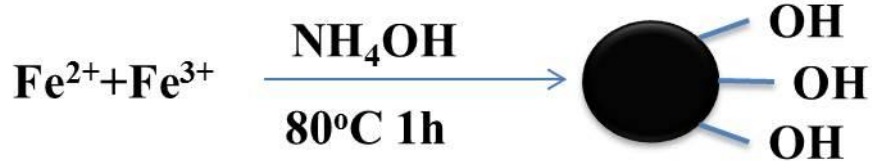
3.1 Materyaller

Manyetik demir nanopartikül üretimi için birlikte çöktürme yönteminde FeCl₃ (Sigma-Aldrich, 157740) ve FeSO₄.7H₂O (Sigma-Aldrich, 215422) tuzları kullanılmıştır. Çöktürücü ajan olarak %30'luk NH₄OH bazı (Sigma Aldrich, 320145) ve stabilizasyon için oleik asit (27728, Sigma-Aldrich) kullanılmıştır. Üretilen nanopartikülün yüzey modifikasyonunda silanlama işleminde APTES (Sigma Aldrich, 322415), çözücü olarak metanol (Sigma Aldrich, 322415), yüzey aktif ajan olarak gliserol (Sigma Aldrich, G5516) ve de-iyonize su kullanılmıştır. Yüzeyi silanlanarak fonksiyonel hale getirilen demir nanopartiküllere model ilacın yüklenebilmesi için karboksimetil- β -siklodekstrin (CM- β -CD) (21906, Sigma-Aldrich) ilaç taşıyıcı platformu çapraz bağlayıcı ajan epiklorhidrin (EPI) (Saflık derecesi ≥ 99 , Fluka, 45340) ile bağlanmıştır. Tepkime ortamının pH'ı Na₂HPO₄ (Merck, 1,06586) ve NaH₂PO₄.2H₂O (Merck, 1,06345) tuzları kullanılarak hazırlanan tampon çözeltisiyle sağlanmıştır. Manyetik özellikli CD bazlı ilaç taşıyıcı sistemlere yüklenmek üzere model ilaç olarak dietilentriaminpentaasetik asit gadolinyum (III) tuzu (Gd-DTPA) (381667, Sigma-Aldrich) kullanılmıştır. Deneylerde tüm çözeltilerin hazırlanmasında iletkenlik değeri 18.2 M Ω .cm olan de-iyonize su (Milli Q, Gradient, Millipore) kullanılmıştır.

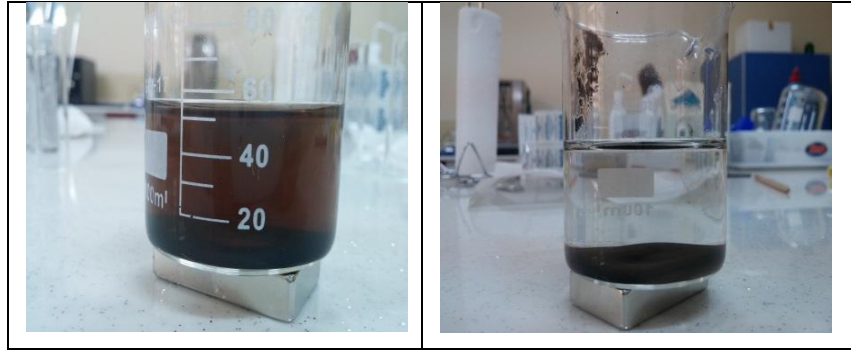
3.2 Manyetik Demir Nanopartikül Üretimi

Birlikte çöktürme yöntemi ile manyetik demir nanopartikül üretimi için 1:2 mol (Fe²⁺:Fe³⁺) oranında Fe₂SO₄.7H₂O ve FeCl₃ tuzlarının 50 mL deiyonize su (Milli Q, Gradient Model, Millipore) içinde sonikatör (Elma S30H) cihazı kullanılarak oda sıcaklığında 1-2 dakika boyunca çözünmesi sağlanmıştır. Çözünme işleminden sonra 150 mL hacmindeki tepkime kabına geri soğutucu bağlanarak 800 rpm karıştırma hızında, önceden 80 °C'ye ayarlanmış su banyosunda tepkime başlatılmış ve 2 mL hacminde %30'luk NH₄OH çözeltisi 30 dakika boyunca tepkime ortamına eklenmiştir. Baz eklenmesi işleminin ardından çözelti üzerine 300 μ L oleik asit eklenerek 80 $\pm$ 3°C ve 800 rpm karıştırma hızında bir saat boyunca olgunlaştırma işlemine bırakılmıştır (Şekil 3.1). Olgunlaştırma işlemi sonrası birlikte çöktürme

yöntemi ile üretilen manyetik demir nanopartiküller oda sıcaklığında pH=7 olana kadar -neodyum mıknatıs yardımıyla- deiyonize su ile yıkanmıştır (Şekil 3.2). Yıkama işleminde neodyum mıknatıs kullanılmıştır. pH'ı 7 olan demir nanopartikül çözeltisi liyofilizatörde (Lyoquest-85, Telstar) dondurularak kurutulmuş ve sonrasında +4°C'de buzdolabında saklanmıştır.



Şekil 3.1 Birlikte çöktürme yöntemi ile manyetik demir nanopartikül üretim tepkimesi.

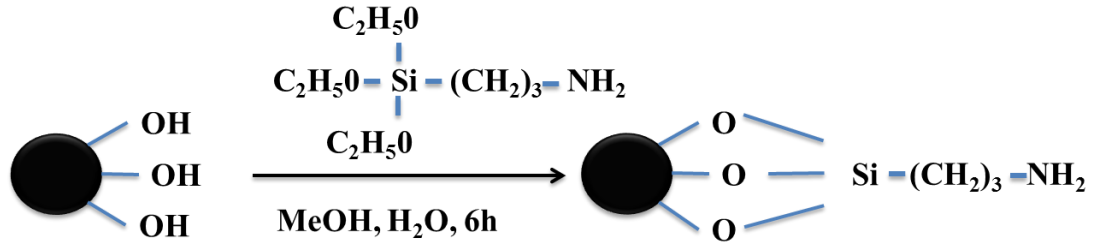


Şekil 3.2 Manyetik demir nanopartiküllerin neodyum mıknatısla yıkanması.

3.3 Manyetik Demir Nanopartikülün Yüzey Modifikasyonu

Üretilen manyetik demir nanopartikülün yüzey modifikasyonu için APTES kullanılarak silanlama işlemi uygulanmıştır. Silanlama tepkimesinin ilk aşamasında; manyetik demir nanopartikül, metanol, deiyonize su ve APTES içeren ortama oda sıcaklığında 30 dakika boyunca sonikasyon işlemi uygulanmış ve ardından çözelti üzerine gliserol eklenerek 90°C'ye ayarlanmış manyetik karıştırıcılı ısıtıcıda 6 saat boyunca 800 rpm karıştırma hızında silanlama tepkimesi gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.3). Tepkime sonunda yüzeyi silanlanarak aktif hale getirilen manyetik nanopartiküller metanol ve su ile yıkanmıştır. Silanlanmış manyetik nanopartiküller vakum etüvünde (Forma Scientific 6515) 40°C sıcaklık, 20 kPa vakum basıncında,

15 kw/h kurutma hızında kurutulmuştur. Kuruyan örnekler, bir sonraki basamağa kadar +4 °C’de buzdolabında saklanmıştır [64].

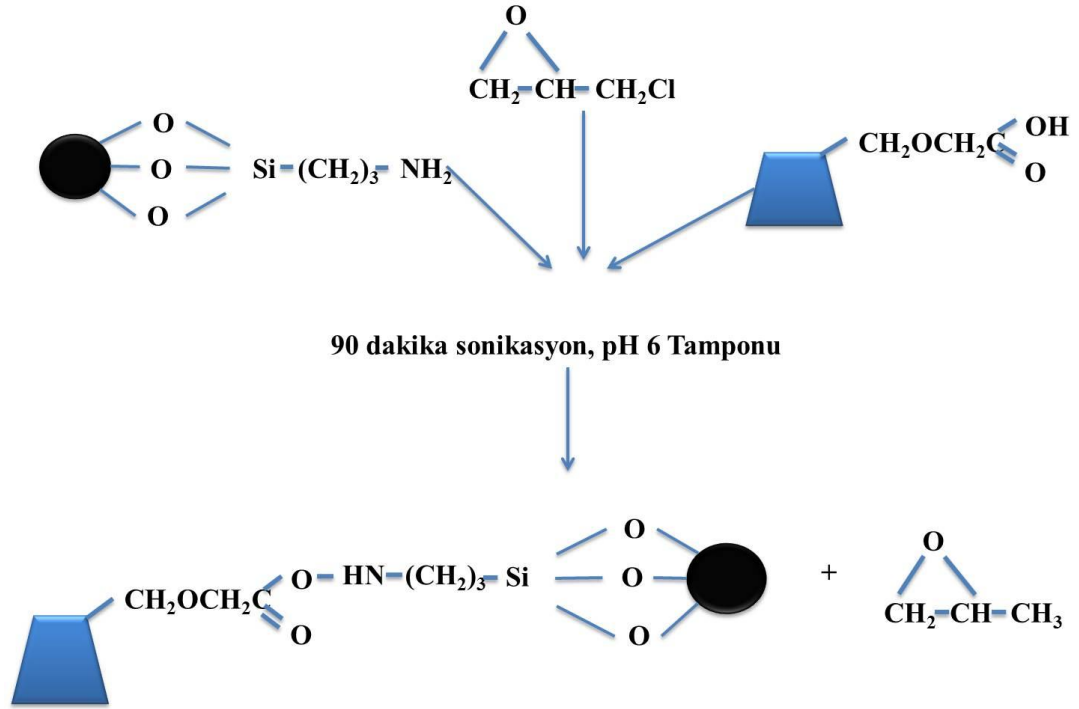


Şekil 3.3 Manyetik demir nanopartikülün APTES ile yüzey modifikasyon tepkimesi.

3.4 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı İlaç Taşıyıcı Sentezi

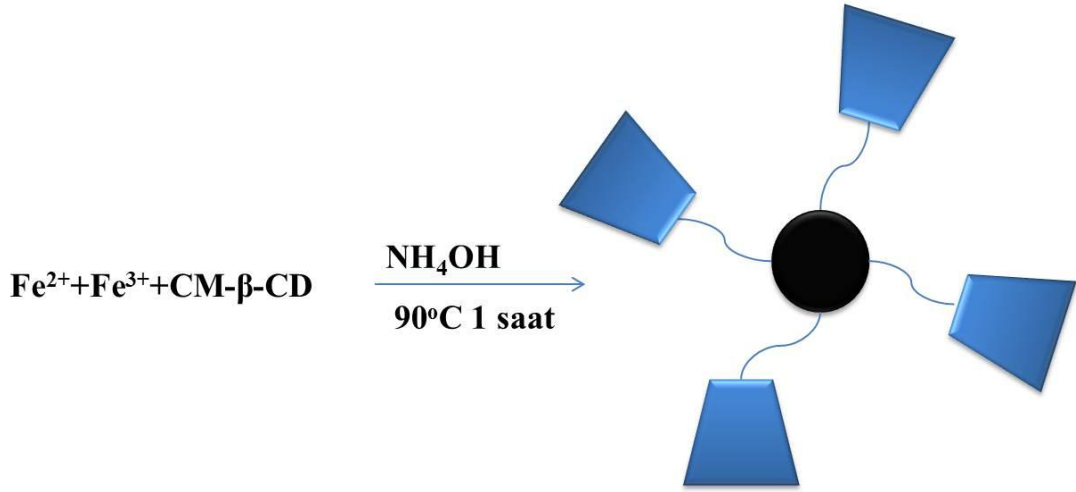
Yüzeyi silanlama işlemi ile modifiye edilen manyetik demir nanopartiküllere model ilaç olarak seçilen Gd-DTPA’nın yüklenebilmesi için manyetik demir nanopartiküllerin CM-β-CD ile konjugasyonu iki farklı yöntem ile gerçekleştirilmiştir. Birinci yöntem iki basamaktan oluşmuştur; ilk basamakta önceden sentezlenen manyetik demir nanopartiküllerin yüzeyi silanlama reaksiyonu ile fonksiyonel hale getirilmiş, ikinci basamakta modifiye edilen manyetik nanopartikül yüzeyine çapraz bağlayıcı EPI yardımı ile CM-β-CD bağlanmış ve CD bazlı manyetik ilaç taşıyıcı sistem sentezlenmiştir. İkinci yöntem tek basamaktan oluşmaktadır; birlikte çöktürme yöntemi ile manyetik demir nanopartikül üretiminin başlangıç aşamasında tepkime ortamına demir tuzları ile birlikte CM-β-CD eklenmiştir. Yöntemler sırası ile detaylı bir şekilde aşağıda açıklanmıştır.

Birinci yöntemde, pH’ı 6 olan Na₂HPO₄ ve NaH₂PO₄.2H₂O tamponu içerisinde yüzeyi fonksiyonel hale getirilen manyetik demir nanopartiküller sonikasyon işlemi ile 5 dakika disperse edildikten sonra içerisine 50 mg/mL derişimde olacak şekilde CM-β-CD ve ardından 0.5 mL çapraz bağlayıcı ajan EPI eklenerek 90 dakika boyunca oda sıcaklığında sonikasyon işlemi uygulanmıştır. Sonikasyon işlemi sonrası üretilen manyetik özellikteki CM-β-CD bazlı ilaç taşıyıcılar üçer kez tampon çözeltisi ile yıkanmış ve vakum etüvünde kurutulmuştur (Şekil 3.4) [25].



Şekil 3.4 Yöntem 1 ile manyetik nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcı sistem üretim tepkimesi.

İkinci yöntemde ise Bölüm 3.2’de anlatılan manyetik demir nanopartikül üretim aşamasındaki yöntem modifiye edilerek uygulanmıştır. 50 mL deiyonize su içinde 1:2 mol oranında $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ve FeCl_3 tuzları ile birlikte 0,23 mol CM- β -CD içeren tepkime ortamı oda sıcaklığında 1-2 dakika sonikatörde çözüldükten sonra, geri soğutucu altında 1200 rpm karıştırma hızı ve 90°C koşullarında tepkime gerçekleştirilerek tek basamakta manyetik nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcı üretilmiştir (Şekil 3.5). Bu aşamadan sonra Bölüm 3.2’de anlatılan adımlar takip edilmiştir [33].



Şekil 3.5 Yöntem 2 ile manyetik nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcı sistem üretim tepkimesi.

3.5 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı Taşıyıcı Sistemlere İlaç Yüklemesi

İki farklı yöntem ile üretilen manyetik demir nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerin performansı MRG ajanı olan model ilaç Gd-DTPA'nın yükleme verimi hesaplanarak belirlenmiştir. Gd-DTPA'nın ilaç taşıyıcı sisteme yükleme işlemi ilaç:taşıyıcı oranı 1:4 (w/w) olacak şekilde 200 rpm karışma hızında ve 25°C sıcaklık koşullarında çalışan orbital karıştırıcıda (MaxQ 4000 Barnstead) gerçekleştirilmiştir. İlaç yükleme işlemi sırasında sıvı fazdan belirli periyotlarda alınan örneklerle Gd-DTPA'nın derişim değerleri UV spektrofotometrede $\lambda=196.5$ nm dalga boyunda analizlenerek belirlenmiştir. Sıvı faz Gd-DTPA derişimi sabit bir değere yani denge değerine ulaşana kadar ilaç yükleme işlemine devam edilmiştir. Eşitlik 3.1 ile ilaç taşıyıcı sistemlerin % yükleme verimleri hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Yükleme verimi} = \frac{C_0 - C^*}{C_0} * 100 \quad [3.1]$$

Eşitlik 3.1'de C_0 ; Gd-DTPA başlangıçta sıvı faz derişimini, C^* ; Gd-DTPA sıvı faz denge derişimini göstermektedir.

Manyetik demir nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcı sistemdeki Gd-DTPA derişimi Eşitlik 3.2 ile verilen kütle korunum denklemi ile bulunmuş ve ilaç geri salım deneylerinde geri salım verimi hesaplama işleminde kullanılmıştır.

$$C_{TS} = C_0 - C^* \quad [3.2]$$

Eşitlik 3.2’de C_{TS} ; İlaç taşıyıcı sistemdeki model ilaç Gd-DTPA’nın derişimi, C_0 ; model ilaç Gd-DTPA’nın sıvı faz başlangıç derişimi, C^* ; model ilaç Gd-DTPA’nın sıvı içerisindeki denge derişimini göstermektedir.

3.6 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı Taşıyıcı Sistemlerden İlaç Geri Salımı

Manyetik demir nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcı sistemlere Bölüm 3.5’de belirtilen yöntemle yüklenen Gd-DTPA’nın geri salımı 200 rpm karıştırma hızında ve 25°C sıcaklık koşullarında çalışan orbital karıştırıcıda (MaxQ 4000 Barnstead) incelenmiştir. Eşitlik 3.2’den yararlanarak başlangıçta Gd-DTPA derişimi bilenen ilaç yüklü manyetik demir nanopartikül-CD taşıyıcı sistemler 9.44×10^{-3} g/mL derişiminde olacak şekilde deiyonize su içinde çözülerek ilaç geri salım deneylerine başlanmış ve işlem sırasında sıvı fazdan belirli periyotlarda alınan örneklerle Gd-DTPA’nın derişim değerleri UV spektrofotometre analizleriyle takip edilmiştir. Sıvı faz Gd-DTPA derişimi sabit bir değere yani denge değerine ulaşana kadar deneye devam edilmiştir. Eşitlik 3.3 ile ilaç taşıyıcı sistemlerin geri salım verimleri hesaplanmıştır.

Eşitlik 3.3’de C_{TS} ; başlangıçtaki taşıyıcı sistemdeki model ilaç Gd-DTPA derişimi; C^* ; model ilaç Gd-DTPA sıvı faz denge derişimini göstermektedir.

$$\% \text{ Geri salım verimi} = \frac{C_{TS} - C^*}{C_{TS}} * 100 \quad [3.3]$$

3.7 Analitik Yöntemler

3.7.1 Uv-vis spektrofotometre

Model ilaç Gd-DTPA’nın derişim değerleri UV-vis spektrofotometrede (UV 1800, Shimadzu) yapılan analizler ile belirlenmiştir. Gd-DTPA derişim analizi için spektrum taraması sonucu belirlenen maksimum dalga boyu olan $\lambda=196.5$ nm dalga boyunda kalibrasyon doğrusu hazırlanmış ve hazırlanan kalibrasyon doğrusu EK 1’de sunulmuştur.

3.7.2 FTIR spektrofotometre

Üretilen manyetik demir nanopartiküllerin yapısal karakterizasyonları, yüzey modifikasyon işlemleri sonrası ya da ilaç yükleme işlemlerinden sonra yapısında meydana gelen değişimler KBr pelletler şeklinde hazırlanılarak FTIR (Fourier Transform Infrared Spectrum 100, Perkin Elmer) spektrofotometresinde, 4000–400 cm^{-1} bölge aralığında, 4 cm^{-1} spektral çözünürlüğünde ve 4 tarama sayısı ile belirlenmiştir.

3.7.3 Manyetik demir nanopartiküllerin hidrodinamik boyut ve zeta potansiyelinin belirlenmesi

Üretilen manyetik demir nanopartiküller ile yüzey modifikasyon işlemleri sonrası ya da ilaç yükleme işlemlerinden sonra manyetik demir nanopartiküllerin Z_{ort} ve polidispersivite indeksi (PDI) ve zeta potansiyeli (ZP) ölçümleri Zetasizer (NanoZS, Malvern) cihazında yapılmıştır. Analizlerden önce örnekler 1/99 oranında seyreltilerek beş dakika sonikasyona tabi tutulmuştur.

Hidrodinamik boyut analizleri; 25°C sıcaklıkta, 633 nm dalga boyunda 4.0 mV He-Ne lazer kullanılarak foton kolerasyon spektroskopisi yöntemi ile yapılmaktadır. DLS ile ölçülen hidrodinamik boyut değeri bir partikülün sıvı içerisinde nasıl hareket ettiğini göstermektedir. Analizlerde ortamın viskozite değeri 0.8872 cP ve kırılma indisi 1.33 olarak alınmıştır. Z_{ort} değeri, Eşitlik 3.4 ile verilen Stokes-Einstein denkleminde hesaplanmaktadır.

$$Z_{\text{ort}} = \frac{k_B * T}{3 * \pi * \eta * D} \quad [3.4]$$

Eşitlik 3.4’de Z_{ort} ; hidrodinamik çapı (nm), k_B ; Boltzmann sabiti ($1.38 \times 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$), T ; sıcaklık (K), η ; viskozite, D ; difüzyon katsayısını göstermektedir.

Zetasizer NanoZS cihazında ZP ölçümü PALS yöntemine göre yapılmaktadır. Partiküllerin ZP değerleri, ölçülen elektroforetik hareketlilik yardımı ile Henry denklemi kullanılarak Eşitlik 3.5 ile hesaplanmaktadır [65].

$$\mu_E = \frac{2 * \epsilon * \zeta * f(\kappa a)}{3 * \eta} \quad [3.5]$$

Eşitlik 3.5’de μ ; elektroforetik hareketlilik ($8.854 \times 10^{-12} \text{ F m}^{-1}$), ϵ ; ortamın dielektrik sabiti (78.5), ζ ; zeta potansiyeli (mV), η ; ortamın viskozitesi (0.8872 cP) ve $f(\kappa a)$; Henry fonksiyonudur. κ ; elektriksel çift tabaka kalınlığının/ Debye uzunluğunun tersi, a ; partikül yarıçapıdır. Çift tabaka kalınlığının partikül boyutundan daha küçük olduğu varsayımını kullanan Smoluchowski yaklaşımı ile $f(\kappa a)=1.5$ değeri alınarak zeta potansiyeli değeri polar çözücüler için hesaplanabilmektedir [60].

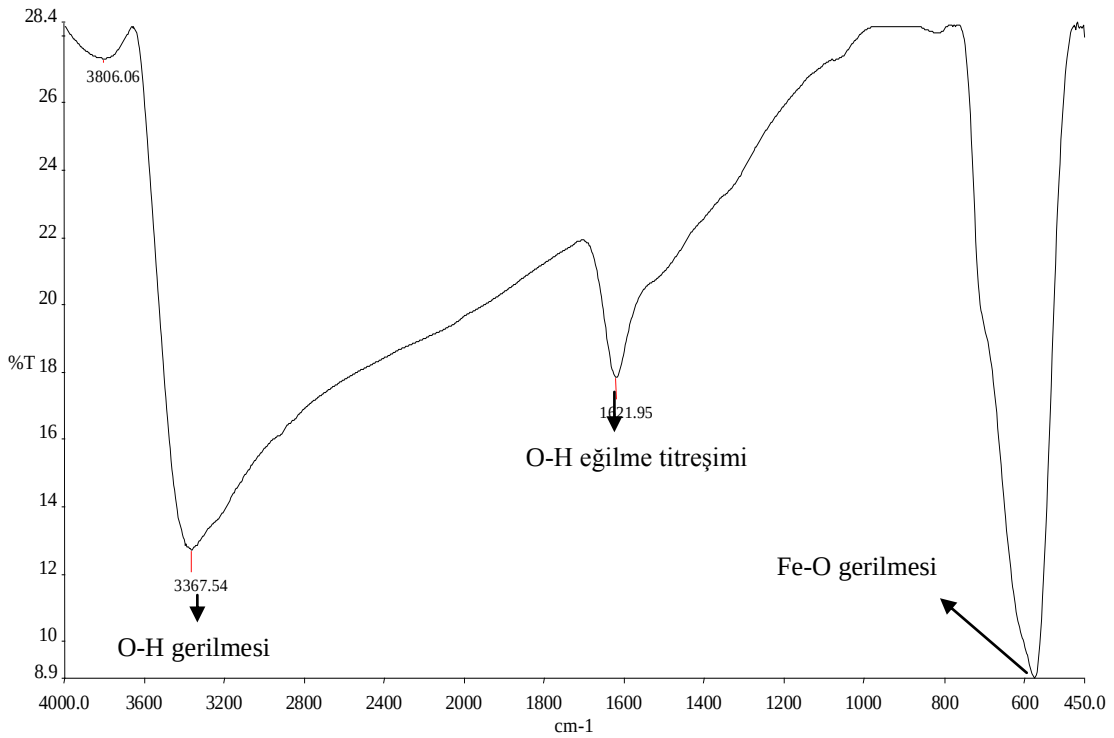
3.7.4 SEM analizleri

Birlikte çöktürme yöntemi ile üretilen ve yüzeyi çeşitli işlemlerle fonksiyonel hale getirilmiş manyetik nanopartiküllerin SEM analizi Ankara Üniversitesi Elektronik Mikroskobu biriminde hizmet alımı yoluyla yaptırılmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1 Manyetik Demir Nanopartiküllerin Üretimi ve Karakterizasyonu

Manyetik demir nanopartiküller; 1:2 mol ($\text{Fe}^{2+}:\text{Fe}^{3+}$) oranında $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ve FeCl_3 tuzları kullanılarak birlikte çöktürme yöntemi Bölüm 3.2’ de detaylı olarak açıklanan yöntem ile üretilmiştir. Elde edilen manyetik demir nanopartiküllerin yapısal karakterizasyonu Şekil 4.1’de sunulan FTIR spektrumun ile belirlenmiştir.



Şekil 4.1 Birlikte çöktürme yöntemiyle üretilen manyetik demir nanopartikülün FTIR spektrumu.

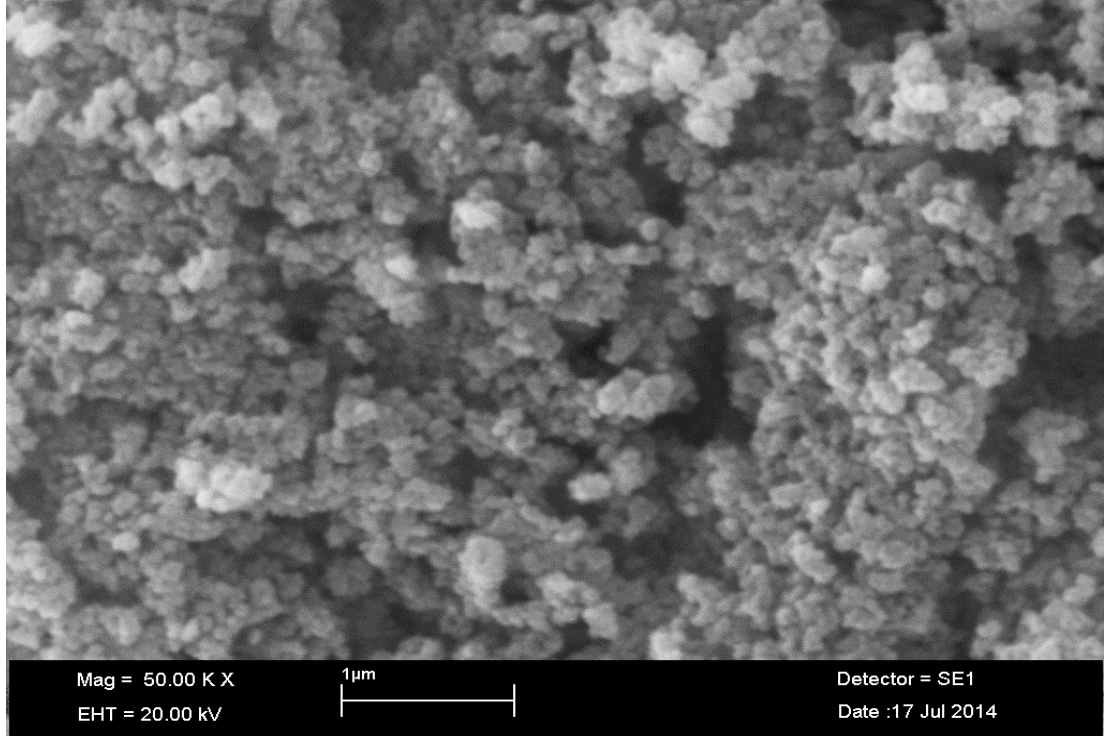
Üretilen manyetik demir nanopartikülün Şekil 4.1 verilen FTIR spektrumunda; 586 cm^{-1} dalga sayısında manyetik demir nanopartikülün tetrahedral kristal kafes yapısındaki Fe-O gerilme titreşimi, 1621.95 cm^{-1} ve 3367.54 cm^{-1} dalga sayısında O-H eğilme titreşimini gözlenmiştir. 1621.95 cm^{-1} ve 3367.54 cm^{-1} dalga sayısındaki absorpsiyon bantları nanomateriyallerin mezo gözenekli yapıları nedeniyle bulundukları çevreden su absorplamasından kaynaklanmaktadır. Düşük frekansta gözlenen titreşim bandı (586 cm^{-1}) Fe_3O_4 molekülünün kristal lateks yapısının oluştuğunu göstermektedir [25, 66, 67].

Üretilen manyetik demir nanopartiküllerin $Z_{ort.}$, ZP ve PDI değerleri Çizelge 4.1’de verilmiştir.

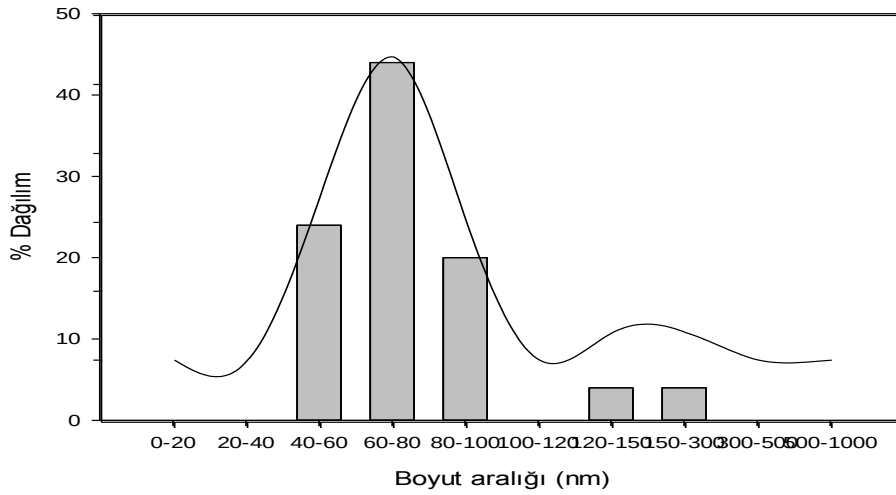
Çizelge 4.1 Orijinal Fe_3O_4 nanopartikülün $Z_{ort.}$ ve ZP değerleri

	$Z_{ort.}$ (nm)	PDI	ZP (mV)
Fe_3O_4	72.06	0.187	-28.8

Birlikte çöktürme yöntemi ile üretilen manyetik demir nanopartikülün DLS analizlerinden elde edilen $Z_{ort.}$ değeri 72.06 nm olarak belirlenmiştir. Şekil 4.2’de üretilen manyetik nanopartiküllerin SEM fotoğrafı sunulmuştur. SEM fotoğrafından yararlanarak üretilen manyetik nanopartiküllerin yapılan boyut dağılımı analizinde (Şekil 4.3) farklı büyüklükte partiküller olmasına karşın ortalama çapının %45 oranında 60-80 nm aralığında olduğu partiküllerin homojen, düzenli ve küresel yapıda olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.2 Manyetik demir nanopartikül SEM görüntüsü.



Şekil 4. 3 Manyetik nanopartiküllerin ortalama boyut dağılımı.

Marinin (2012) birlikte çöktürme yöntemiyle sentezlediği manyetik demir nanopartiküller için DLS analizi ile ortalama hidrodinamik çapı 115.2 ± 18.1 nm olarak, TEM analizleri ile 10.4 ± 3.6 nm olarak belirlemiştir [1, 68]. Rahman vd. (2011) hidrotermal sentez yöntemi ile ürettikleri demir nanopartiküllerin çapının SEM analizleri yardımı ile 50-90 nm aralığında olduğunu ve ortalama olarak 60 nm çaplı uniform, küresel demir nanopartiküller ürettiklerini bildirmişlerdir [67]. Shen vd. (2013) Fe^{2+} ve Fe^{3+} sülfat tuzlarını kullanarak NaOH ortamında birlikte çöktürme yöntemi ile ürettikleri demir nanopartiküllerin ortalama çapını TEM analizlerinden belirleyerek, partiküllerin 50-70 nm aralığında düzenli bir yapıya sahip olduğunu bildirmişlerdir [69]. Williams (2004) elde ettikleri manyetik demir nanopartiküllerin ortalama çapının 80 nm olduğunu ve zamanla moleküllerin agregasyona uğrayarak ortalama çapın 300 nm değerine ulaştığını gözlemlemiştir [70]. Fe_3O_4 çözeltisinin PDI değeri 0.187 olarak ölçülmüştür. Ölçülen PDI değerinin düşük olması DLS analizleri için örneğin uygun olduğunu, mono disperse yapının hakim olduğunu ve agregasyonun olmadığı göstermektedir [71]. SEM analiz sonuçlarının da literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

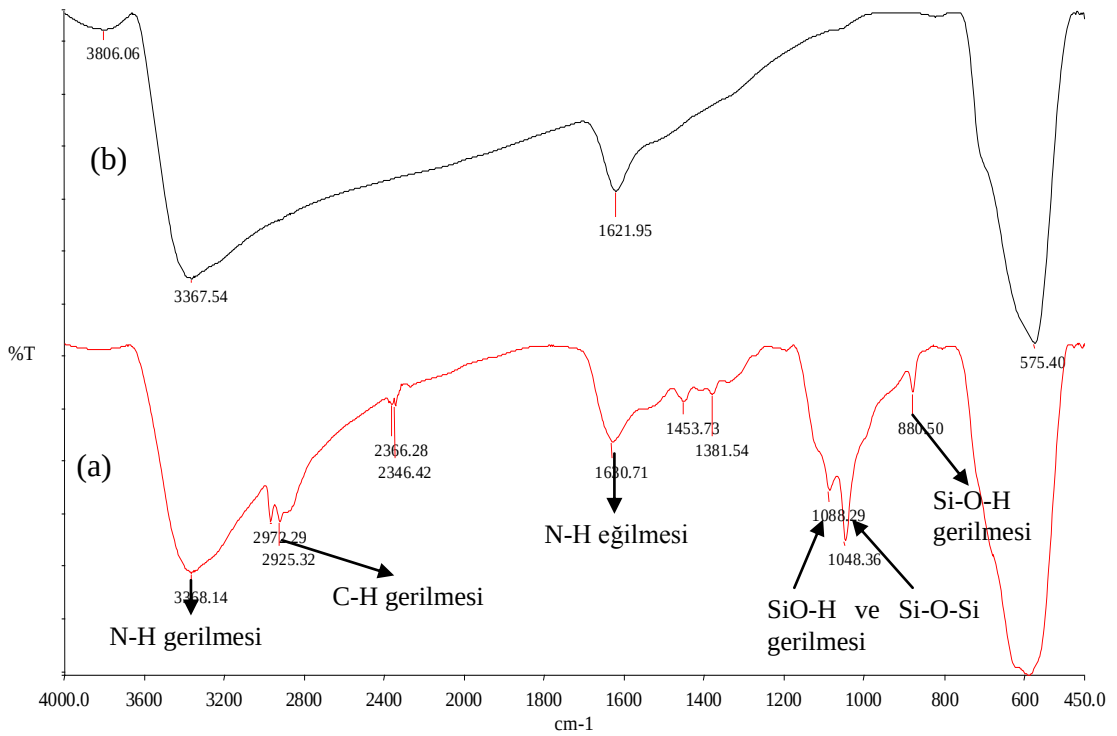
Demir nanopartiküllerin kararlılığı yani agrege olmaması için ZP mutlak değerinin 30 mV değerinden yüksek olması gerekmektedir [65]. ZP'nin büyüklüğü koloidal sisteminin kararlılığı hakkında bilgi verir. Tüm partiküller nispeten büyük negatif

veya pozitif ZP değerine sahipse, birbirlerini iterler ve kararlı bir yapı oluşur. Oldukça düşük ZP değerlerine sahip partiküller varsa agregasyon önlenemez ve kararsız bir yapı oluşur.

Demir nanopartiküllerin ZP değeri -28.8 mV olarak ölçülmüştür. ZP'nin negatif değerde olması manyetik demir nanopartikül yüzeyindeki NH_4^+ iyonlarının yüzeyden uzaklaşmasından ve yüzeyde FeO^- ve $-\text{OH}^-$ iyonlarının açığa çıkmasından kaynaklanmaktadır [72]. Üretilen demir nanopartiküllerin ZP değeri -30 mV sınırına oldukça yakındır. Ölçülen bu değerler demir nanopartiküllerin kararlı yapıda olabileceğini göstermektedir [70, 72].

4.2 Manyetik Demir Nanopartikülün Yüzey Modifikasyonu

Birlikte çöktürme yöntemi ile üretilen manyetik demir nanopartiküllerin yüzeyi APTES ile silanlama tepkimesi sonucunda fonksiyonel hale getirilerek yüzeyde CM- β -CD'in bağlanması için NH_2 grupları yaratılmıştır [73]. Yüzeyi fonksiyonel hale getirilmiş Fe_3O_4 nanopartiküllerinin orjinal Fe_3O_4 ile karşılaştırmalı spektrumu Şekil 4.4'de sunulmuştur.



Şekil 4.4 Manyetik demir nanopartikül FTIR spektrumları: (a) Orijinal, (b) APTES ile yüzeyi fonksiyonelleştirilmiş.

APTES ile yüzeyi fonksiyonel hale getirilen edilen manyetik demir nanopartikülün FTIR spektrumunda (Şekil 4.4b) orijinal manyetik demir nanopartikül spektrumunda (Şekil 4.4a) yer almayan yeni pikler gözlenmiştir. Bu ortaya çıkan yeni pikler manyetik demir nanopartikül yüzeyine yeni grupların bağlandığını silanlama reaksiyonunun başarılı olduğunu göstermektedir. 2972.2 ve 2925.32 cm^{-1} dalga sayısındaki pikler C-H gerilme titreşimine, 1088.29 cm^{-1} dalga sayısındaki pik Si-O-H gerilme titreşimine, 1048.36 cm^{-1} dalga sayısındaki pik Si-O-Si grubuna ait olan piklerdir. 885.2 cm^{-1} dalga sayısındaki pik ise Si-O-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. 3368 ve 1630 cm^{-1} dalga sayısındaki pikler sırasıyla N-H gerilme titreşimini ve serbest NH_2 grubunun eğilme titreşimini göstermektedir. Zaten orijinal demir nanopartikül yapısında da belirtilen dalga sayılarında O-H gruplarının gerilme titreşiminden kaynaklanan pikler gözlenmiştir [55, 73, 74].

Yüzeyi APTES ile tepkime sonucunda fonksiyonel hale getirilen demir nanopartikülün $Z_{\text{ort.}}$ ve ZP değerleri Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2 APTES ile fonksiyonelleştirilmiş Fe_3O_4 nanopartikülün $Z_{\text{ort.}}$ ve ZP değerleri

	$Z_{\text{ort.}}(\text{nm})$	PDI	ZP (mV)
Fe_3O_4	159.3	0.309	-20.9

Yüzeyi modifiye edilmiş demir nanopartikülün $Z_{\text{ort.}}$ değeri 159.3 nm olarak belirlenmiştir. Orijinal demir nanopartikülün $Z_{\text{ort.}}$ değeri 72.06 nm iken (Çizelge 4.1) fonksiyonel hale getirilen demir nanopartikülün $Z_{\text{ort.}}$ değerindeki artış yüzeye bir grup bağlandığını dolayısıyla hidrodinamik çapın arttığını göstermektedir.

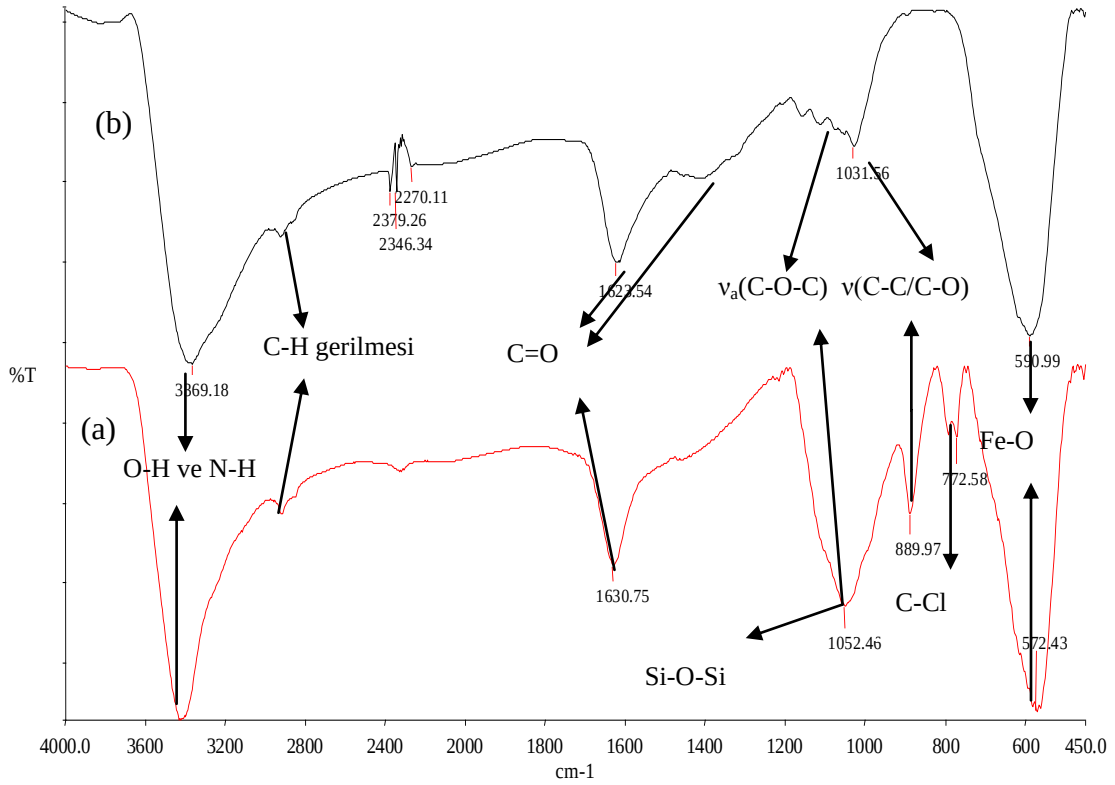
Marinin (2012) çalışmasında birlikte çöktürme yöntemi ile ürettiği demir nanopartikülleri SiO_2 ile kaplamış ve kaplama işleminden sonra yaptığı boyut analizinde $Z_{\text{ort.}}$ değerinin arttığını bildirmiştir [1]. Lancucka vd. (2014) katyonik CHla modifiye ettikleri demir nanopartikülleri silika ile kaplamışlar ve kaplama işlemi sonucunda $Z_{\text{ort.}}$ değerlerinde artış gözlemlemişlerdir. Bu artışı partikül boyutunun artması ile saçılan ışığın yoğunluğundaki artıştan dolayı kümülant

analizde fazla hesaplama nedeniyle olduğunu belirtmiştir [75]. Kumar vd. (2013) yüzeyi modifiye edilmiş manyetik taşıyıcının DLS ölçümü sonucu Z_{ort} değerini 150 nm olarak ölçmüşler, TEM analizlerinden ise aynı partikül için partikül çapını 10 nm olduğu belirlemişlerdir. DLS analizlerinde, yüzeyde biriken hidrat tabakasından dolayı ölçülen çapın gerçek çapdan daha büyük olduğunu belirtmişlerdir [76].

Yüzeyi APTES ile fonksiyonel hale getirilmiş demir nanopartikülün ZP değeri -20.9 mV olarak, orijinal demir nanopartikülün ZP değeri ise -28.8 mV (Çizelge 4.1) olarak belirlenmiştir. Yükteki bu değişim APTES molekülünden kaynaklanan pozitif yüklü $-NH_2$ grubu ile negatif yüklü SiO^- grubunun yer değiştirmesi sebebiyle olmaktadır. Bu yer değiştirme yükte pozitif bir artışa neden olmaktadır [76,77].

4.3 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Karakterizasyonu

Birlikte çöktürme yöntemi ile üretilen manyetik demir nanopartiküllere ilaç yüklemesi yapabilmek için manyetik demir nanopartiküllere CM- β -CD konjugasyonu iki farklı yöntemle yapılmıştır. Birinci yöntemde önceden sentezlenerek yüzeyi silanlama reaksiyonu ile modifiye edilen manyetik nanopartikül yüzeyine çapraz bağlayıcı EPI yardımı ile CM- β -CD bağlanmıştır. İkinci yöntemde ise manyetik demir nanopartikül üretim aşamasında demir tuzları ile birlikte CM- β -CD tepkime ortamına eklenmiştir. Bu iki farklı yöntemle üretilen ilaç taşıyıcı sistemlerin FTIR spektrumu Şekil 4.5’de sunulmuştur.



Şekil 4.5 Farklı yöntemlerle üretilen manyetik nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcısıstemlerin karşılaştırmalı FTIR spektrumu: (a) Yöntem 1, (b) Yöntem 2.

Her iki yöntem ile üretilen manyetik nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerin FTIR spektrumları benzerlik gösterecek şekilde yaklaşık 1100-700 cm^{-1} aralığında piklerde farklılık olduğu gözlenmiştir. Bu bölgedeki farklılık üretim yönteminden kaynaklanmaktadır. Yöntem 1’de (Şekil 4.5a) manyetik nanopartikül-CD bazlı taşıyıcı sistemlerin üretiminde yüzeyi APTES ile fonksiyonel hale getirilmiş demir nanopartikül kullanılmıştır. APTES ile ilgili temel pikler 1052.46 cm^{-1} dalga sayısındaki Si-O-Si grubuna ait olan pik ve 889.97 cm^{-1} dalga sayısındaki Si-O-H gerilme titreşiminden kaynaklanan piklerdir. 772 cm^{-1} dalga sayısında EPI çapraz bağlayıcısından kaynaklanan C-Cl gerilme titreşimi gözlenmiştir. Yöntem 2 ile üretilen (Şekil 4.5b) manyetik nanopartikül-CD bazlı ilaç taşıyıcı sistemin FTIR spektrumunda 1031.56 ve 1132 cm^{-1} dalga sayılarında CM- β -CD yapısından kaynaklanan antisimetrik glikozitik C-O-C ve çiftli C-C/C-O gerilme titreşimi gözlenmiştir.

Her iki yöntemle üretilen ilaç taşıyıcı sistemde; 3369.18 cm^{-1} dalga sayısında gözlenen CM- β -CD kaynaklı O-H ve/veya APTES kaynaklı N-H gerilmesi, 2926.55 cm^{-1} dalga sayısında asimetrik C-H gerilmesi, 1623 ve 1631.36 cm^{-1} dalga sayısında CM- β -CD yapısındaki C=O gerilmesine ait pikler gözlenmiştir. Ayrıca her iki yöntemle üretilen ilaç taşıyıcı sistemde 572 ve 590 cm^{-1} dalga sayılarında Fe_3O_4 yapısına Fe-O gerilme titreşimleri gözlenmiştir [25, 31, 63, 79-82].

Üretilen CD bazlı manyetik ilaç taşıyıcı sistemlerin $Z_{\text{ort.}}$ ve ZP değerleri Çizelge 4.3'de verilmiştir.

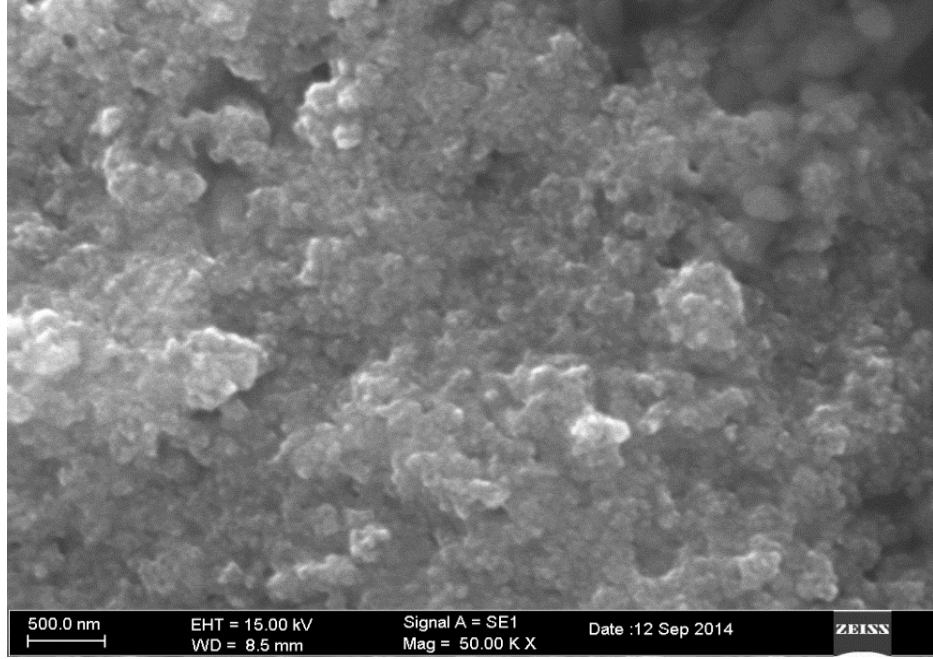
Çizelge 4.3 İki farklı yöntemle üretilen ilaç taşıyıcı sistemlerin $Z_{\text{ort.}}$ ve ZP değerleri

	$Z_{\text{ort.}}$ (nm)	PDI	ZP (mV)
Yöntem 1 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistem	292	0.230	-3.36
Yöntem 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistem	115.1	0.299	-42.5

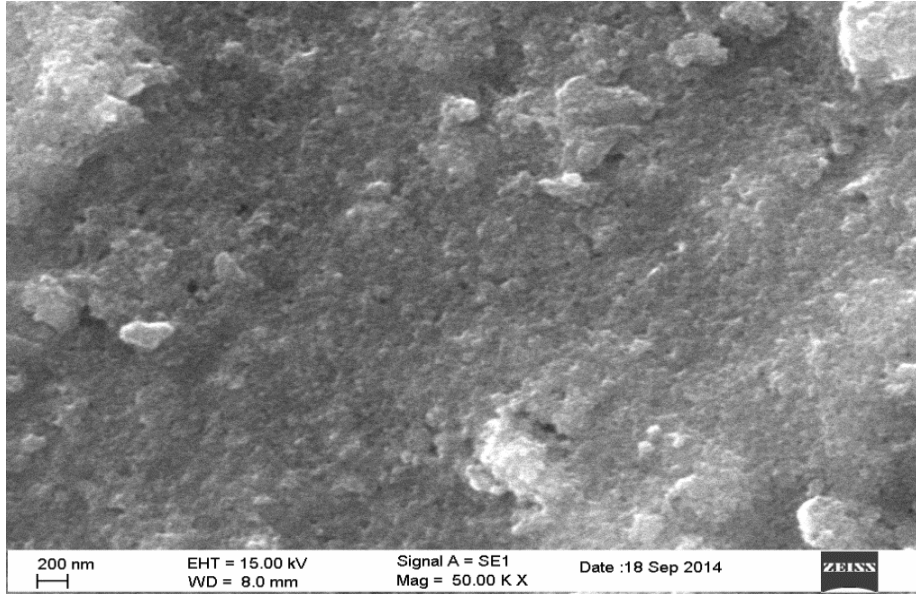
Üretilen manyetik demir nanopartikülün $Z_{\text{ort.}}$ değeri 72.06 nm (Çizelge 4.1) olarak bulunmuş ve yüzeyinin APTES molekülü ile modifiye edilmesinden sonra 159.3 nm (Çizelge 4.2) olarak değiştiği gözlenmiştir. APTES ile yüzeyi fonksiyonel hale getirilen demir nanopartikülden üretilen CD bazlı taşıyıcının (Yöntem 1) boyutu ise 292 nm olarak bulunmuştur. Üretilen manyetik nanopartikül boyutunun yüzey modifikasyon işlemlerinden sonra artması moleküllerin başarılı bir şekilde yüzeye entegre olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde literatürde yapılmış olan çalışmalarda; Li vd. (2013) 200 nm boyutunda ürettikleri monodispers yapıdaki manyetik nano ilaç taşıyıcının CD ile işlem görmesinden sonra boyutunun 292 nm değerine arttığını, Wang vd. (2012) hibrit nano kompozit ürettikleri çalışmalarında manyetik demir nanopartikülün DLS ölçümü sonucu ortalama çapını 44 nm olarak, β -CD bazlı manyetik nano kompozitin boyutunu ise 80 nm olarak bulmuşlardır [52, 83].

Yöntem 1 ile üretilen manyetik ilaç taşıyıcı sistemin ZP değeri -3.36 mV, yöntem 2 ile üretilen manyetik ilaç taşıyıcı sistemin ZP değeri -42.5 mV olarak bulunmuştur (Çizelge 4.3). İlaç taşıyıcı sistemlerin ZP değerleri arasındaki fark üretim yönteminden kaynaklanmaktadır. Yöntem 1’de, fonksiyonel manyetik nanopartikül yüzeyine CM- β -CD, EPI ile çapraz bağlanmıştır. Dolayısı ile nanopartikül yüzeyindeki iyonlaşabilecek gruplar (silanlama reaksiyonu sonucu yüzeyde oluşan -NH₂ ve CM- β -CD’in -OH grupları) çapraz bağlanarak yüzey yükünde dolayısıyla ZP’de azalmaya sebep olmuştur. Yöntem 2’de ise manyetik demir nanopartiküller CM- β -CD ile inklüzyon kompleksi oluşum mekanizmasına göre üretilmişlerdir. Dolayısıyla CM- β -CD’in yüzeyindeki -OH grupları serbesttir ve bu gruplar ZP’nin mutlak değerce artışına sebep olmuşlardır. Bhargav ve Prabha (2013) ve Badruddoza vd. (2013), çalışmalarında manyetik demir nanopartikülü CM- β -CD ile kaplamışlar ve kaplama işleminden sonra izoelektrik noktasında değişim olduğunu dolayısıyla kaplama işleminin başarılı olduğunu bildirmişlerdir [25, 35, 52, 54, 78, 84, 85].

Şekil 4.6’da her iki yöntemle üretilen CM- β -CD bazlı manyetik demir nanopartikül ilaç taşıyıcı sistemin SEM görüntüsü sunulmuştur. Birlikte çöktürme yöntemi ile üretilen demir nanopartikülün SEM fotoğrafı (Şekil 4.2) ile kıyaslandığında Yöntem 1 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistemde demir nanopartikül yapısının gözlenbilmesine rağmen yöntem 2 ile üretilen taşıyıcı sistemde demir nanopartikül yapısı etkin bir şekilde gözlenememiştir. Bunun sebebi CM- β -CD’in kavitelerine demir nanopartiküllerin inklüzyon kompleksi oluşumu ile penetre olması olarak düşünülmektedir.



(a)

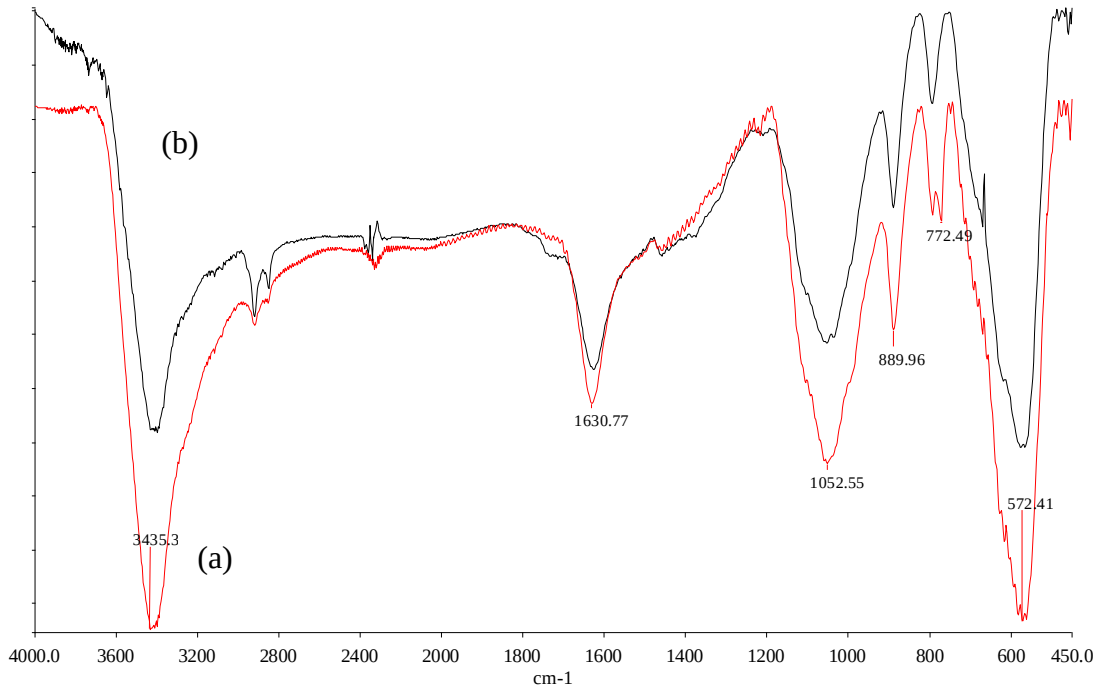


(b)

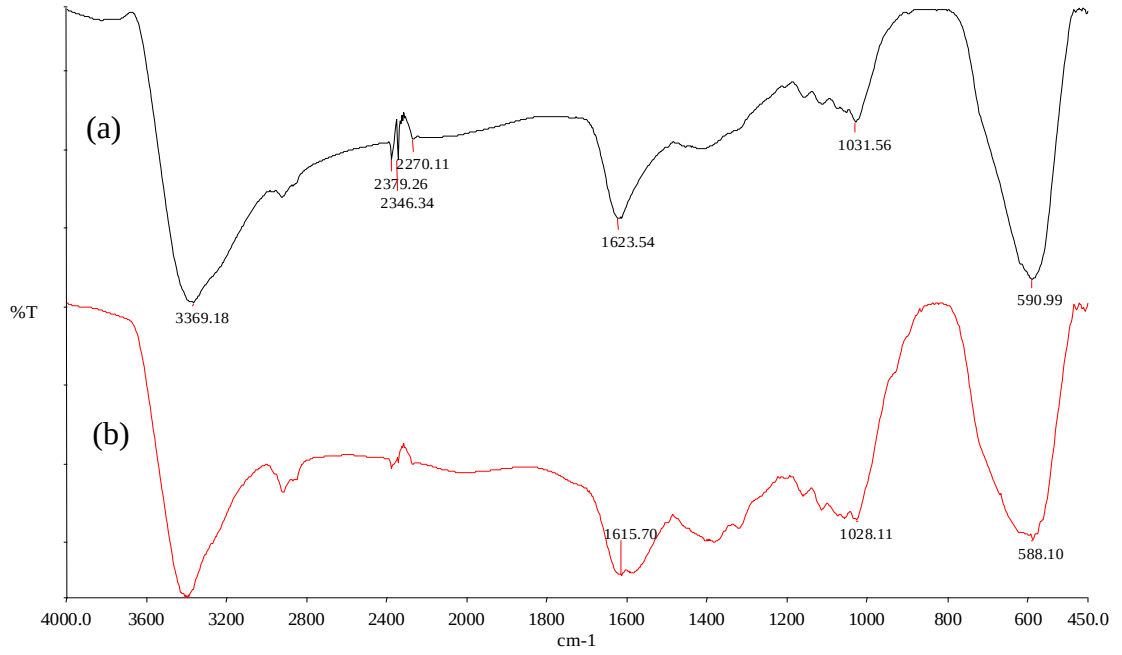
Şekil 4.6 İki farklı yöntemle üretilen CD bazlı manyetik demir nanopartikül ilaç taşıyıcı sistem SEM görüntüsü; (a) Yöntem 1, (b) Yöntem 2.

4.4 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı Taşıyıcı Sistemlere Gd-DTPA İlaç Yükleme

Farklı yöntemlerle sentezlenen CD bazlı manyetik nano ilaç taşıyıcı sistemlere Bölüm 3.5’te belirtildiği gibi MRG kontras ajanı olan Gd-DTPA ilaç yüklemesi ilaç:taşıyıcı oranı 1:4 (w/w) olacak şekilde 200 rpm karışma hızında ve 25°C sıcaklık koşullarında yapılmıştır. Yöntem 1 ve yöntem 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistemlere ilaç yüklemesi yapıldıktan sonra yapısal karakterizasyonları FTIR ile yapılarak sırası ile Şekil 4.7 ve 4.8’de sunulmuştur.



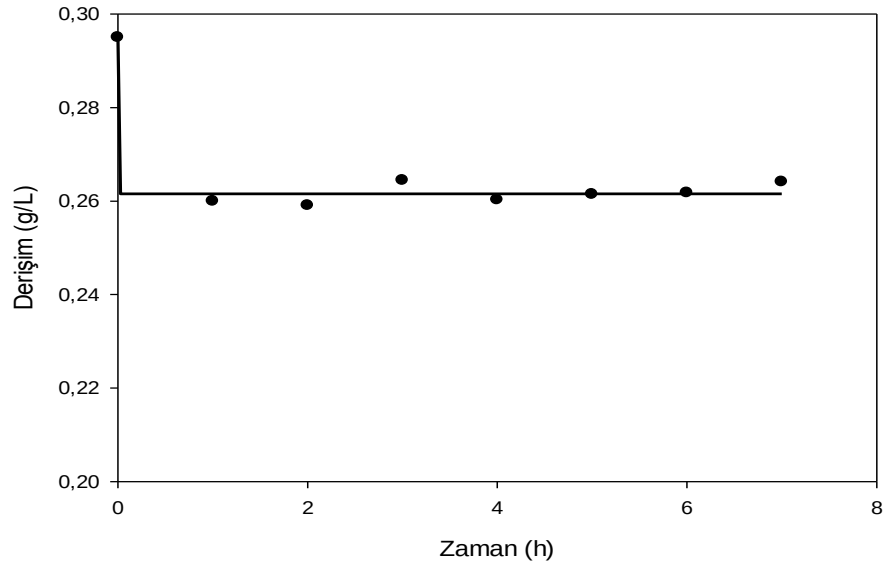
Şekil 4.7 Yöntem 1 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistem; (a) orijinal, (b) Gd-DTPA yükleme sonrası.



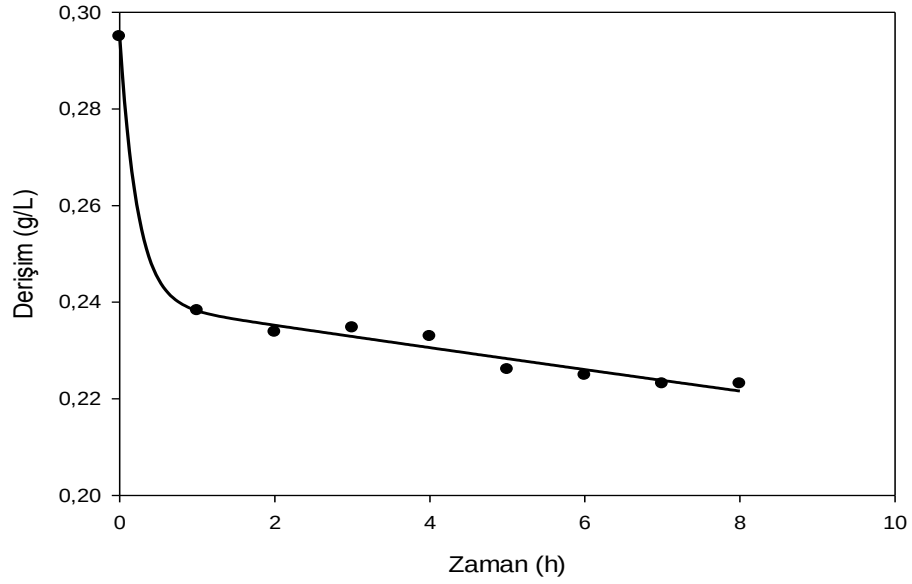
Şekil 4.8 Yöntem 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistem; (a) orijinal, (b) Gd-DTPA yükleme sonrası.

Her iki yöntemle üretilen ilaç taşıyıcı sisteme ilaç yüklendikten sonra yapılan FTIR analizleri sonucunda temel yapılar korunmakla birlikte, 1615-1630 cm^{-1} bandı aralığında orijinal ilaç taşıyıcı sistem piklerine kıyasla ilaç yüklendikten sonra meydana gelen piklerdeki değişimler ve kaymalar Gd-DTPA'nın yapıya entegre olduğunu göstermektedir. Bu bant aralığındaki piklerdeki değişim Gd-DTPA'nın karboksilat formundaki COOH grubundaki C=O eğilmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca 1400 cm^{-1} dalga sayısı civarındaki değişimlerde yine Gd-DTPA'nın COOH grubundaki $-\text{COO}^-$ simetrik gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır ve yapıda Gd-DTPA varlığını kanıtlamaktadır [47, 85].

Sentezlenen ilaç taşıyıcı sistemlere Gd-DTPA yüklemesi sırasında Gd-DTPA derişimi izlenerek ilaç derişimi sabit değere ulaşana kadar yükleme işlemine devam edilmiştir. Her iki yöntemle üretilen ilaç taşıyıcı sistemlere yüklenen ilacın başlangıç miktarı 0.295 g/L derişimindedir. Şekil 4.9'da yöntem 1 ile üretilen, Şekil 4.10'de yöntem 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistemlere Gd-DTPA yüklemesi işlemi sırasında zamanla sıvı faz Gd-DTPA derişiminin değışimi sunulmuştur.



Şekil 4.9 Yöntem 1 ile üretilen ilaç taşıyıcı sisteme Gd-DTPA yüklemesi sırasında zamanla Gd-DTPA derişiminin değışimi.

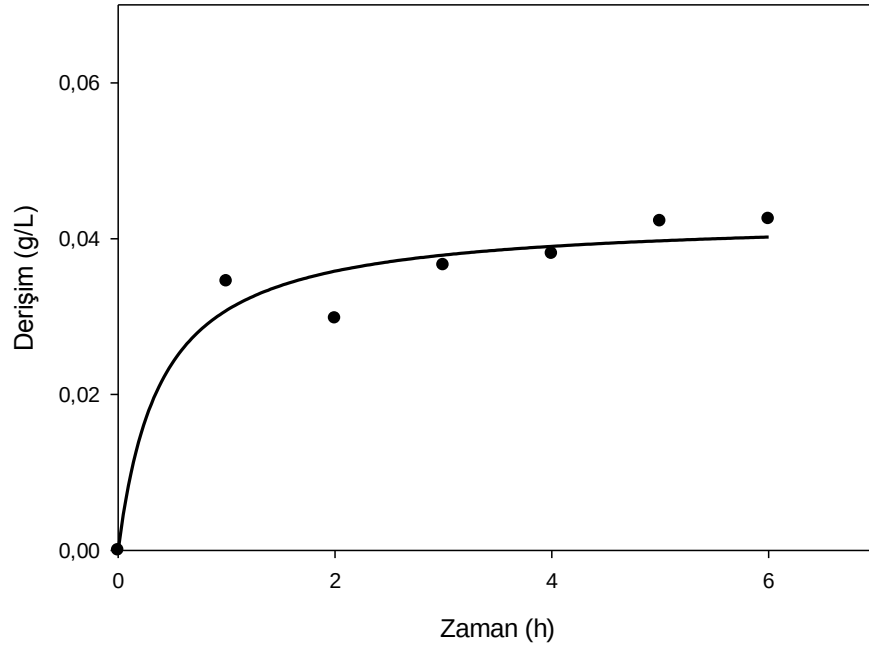


Şekil 4.10 Yöntem 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sisteme Gd-DTPA yüklemesi sırasında zamanla Gd-DTPA derişiminin değışimi.

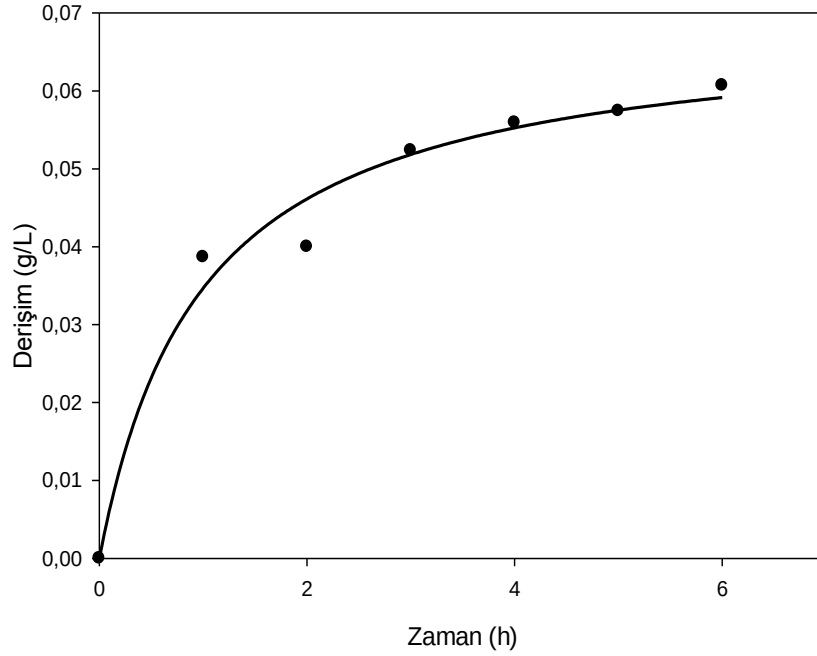
Her iki ilaç taşıyıcı sistem için Gd-DTPA yükleme verimi Eşitlik 3.1 ile hesaplanarak yöntem 1 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistem için %12.20, yöntem 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistem için %24.40 olarak bulunmuştur. Şekil 4.8'deki FTIR spektrumundan yöntem 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sisteme, yöntem 1 ile üretilene kıyasla (Şekil 4.7) daha fazla Gd-GTPA yüklendiği 1400 cm^{-1} dalga sayısındaki pik şiddetinin fazla olmasından anlaşılmaktadır. Dolayısıyla MRG ajanı Gd-GTPA'nın yöntem 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistemine yükleme verimi, yöntem 1 ile üretilen ilaç taşıyıcı sisteme yükleme veriminin iki katıdır. Benzer bir sonucu Badruddoza vd (2010) çalışmalarında rapor etmişlerdir. Badruddoza vd (2010) metilen mavisinin giderimi için geliştirdikleri manyetik nano adsorbentleri, çalışmamızda belirtilen yöntem 1 ve yöntem 2 ile üretmişlerdir. Yöntem 2 ile üretilen manyetik nano adsorbent verimini yöntem 1 ile üretilen adsorbent veriminin yaklaşık iki katı olarak bulmuşlardır. Bu durumu Yöntem 2 ile üretilen adsorbentin daha fazla miktarda CM- β -CD içermesine ve dolayısıyla adsorpsiyon için fazla aktif konuma sahip olmasına bağlamışlardır [25, 53, 54].

4.5 Manyetik Nanopartikül-CD Bazlı Taşıyıcı Sistemlerden Gd-DTPA Geri Salımı

İki farklı yöntemle üretilen manyetik CD bazlı nano taşıyıcılardan MRG kontrast ajanı Gd-DTPA'nın geri salınımı Bölüm 3.6'da belirtildiği gibi yapılmış ve zamanla geri salınan ilaç miktarının derişimi izlenerek Şekil 4.11 ve Şekil 4.12'de sunulmuştur.



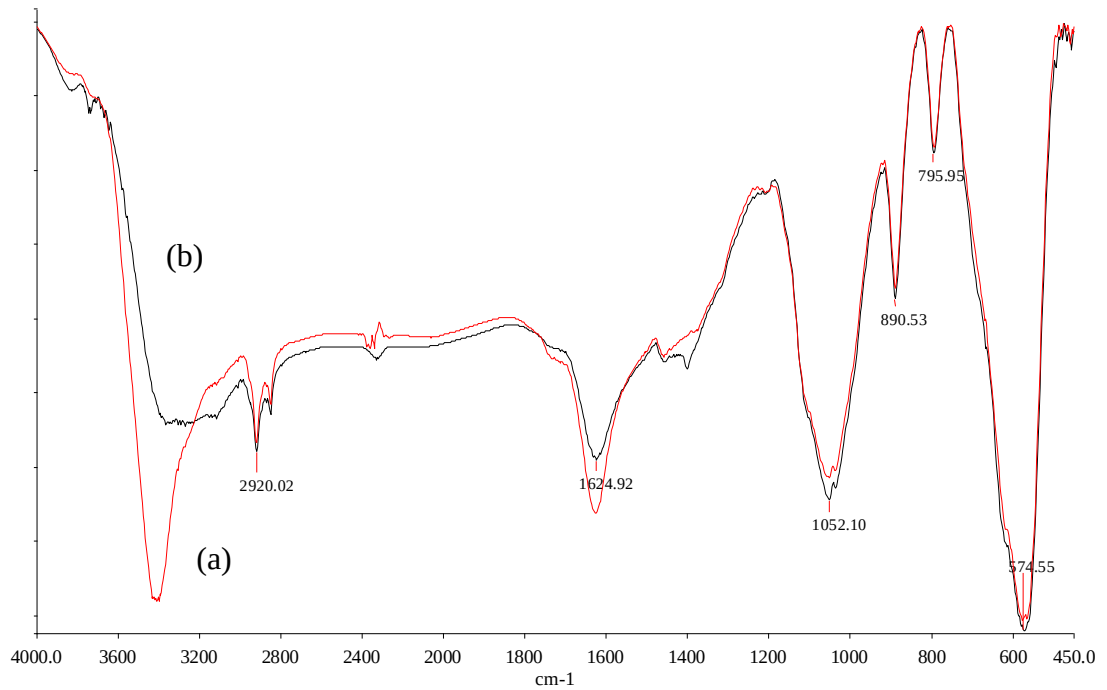
Şekil 4.11 Yöntem 1 ile üretilen CD bazlı manyetik ilaç taşıyıcı sistemden Gd-DTPA'nın geri salımında zamanla Gd-DTPA derişiminin değışimi.



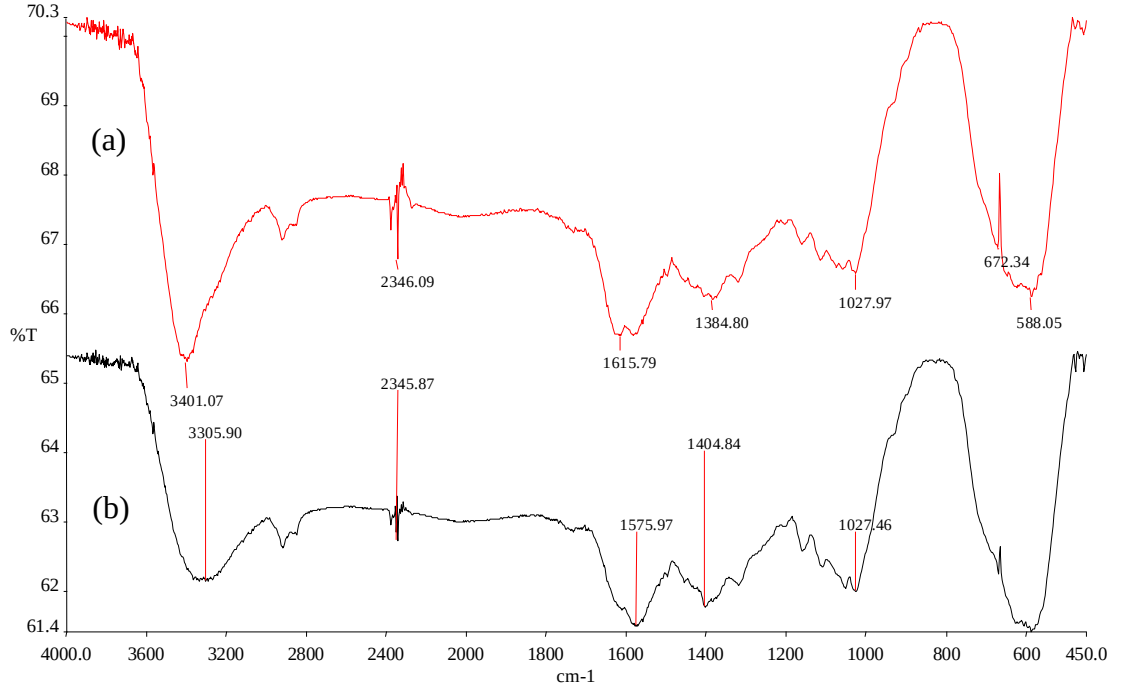
Şekil 4.12 Yöntem 2 ile üretilen CD bazlı manyetik ilaç taşıyıcı sistemden Gd-DTPA'nın geri salımında zamanla Gd-DTPA derişiminin değışimi.

Yöntem 1 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistemden Eşitlik 3.3 ile hesaplanan Gd-DTPA'nın geri salınım verimi %82.6, yöntem 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistemden Gd-DTPA'nın geri salınım verimi %84.3 olarak bulunmuştur. Yöntem 2 ile üretilen nano ilaç taşıyıcı sistemlerin hem ilacın yükleme verimi olarak hem de ilacın geri salınım verimi olarak yöntem 1 ile üretilen nano ilaç taşıyıcı sistemlerden daha yüksek performansa sahip oldukları gözlenmiştir.

Şekil 4.13'de ve 4.14'te sırası ile yöntem 1 ve yöntem 2 ile üretilen CD bazlı Gd-DTPA yüklü manyetik ilaç taşıyıcı sistem ile Gd-DTPA geri salınım sonrası manyetik ilaç taşıyıcı sistemin FTIR spektrumları karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.



Şekil 4.13 Yöntem 1 ile üretilen CD bazlı manyetik ilaç taşıyıcı sistem FTIR spektrumları: Gd-DTPA yüklü (a), Gd-DTPA geri salınım sonrası (b).



Şekil 4.14 Yöntem 2 ile üretilen CD bazlı manyetik ilaç taşıyıcı sistem FTIR spektrumları: Gd-DTPA yüklü (a), Gd-DTPA geri salınım sonrası (b).

Yöntem 1 ve yöntem 2 ile üretilen CD bazlı Gd-DTPA yüklü manyetik ilaç taşıyıcı sistemlerden Gd-DTPA'nın geri salınım sonrası FTIR spektrumlarının incelenmesi sonucu, 1400 cm⁻¹ dalga sayısı civarındaki Gd-DTPA'nın COOH grubundaki -COO⁻ simetrik gerilme titreşimine ait pik şiddetindeki azalmalar gözlenmiştir, pik şiddetindeki azalmalar ilacın geri salındığını kanıtlamaktadır.

5. SONUÇLAR

MRG’de kullanılan kontrast maddeler kimyasal olarak paramanyetik ve ferromanyetik elementler (superparamanyetik) olarak ayrılabilir. SPION boyutları 10-100 nm arasında olan γ -Fe₂O₃, Fe₃O₄ veya α -Fe₂O₃ küçük sentetik partiküllerdir. Nano boyutta malzemeler eşsiz boyutları ve fiziksel özelliklerinden dolayı birçok önemli avantaj sunmaktadır ve modern bilimin en önemli araştırma ve geliştirme alanlarından biri haline gelmiştir. Günümüzde Fe₃O₄ nanopartiküller biyoyumluluklarının iyi olması, üstün süperparamanyetik özellikleri, toksik olmaması, kolay hazırlanması gibi avantajlarından dolayı birçok araştırma alanının odağı haline gelmiştir. SPION uygulamalarında manyetik nanopartikülün kimyasal kararlılığının, boyut homojenitesinin ve sıvı ortamda çok iyi bir şekilde dağılma özelliklerinin sağlanmasını istenmektedir. Ancak SPION’lar yüksek yüzey enerjileri ve anizotropik dipolar çekimden dolayı agregre olma eğilimindedirler. Dolayısıyla kararlı SPION sentezi için yüzey modifikasyonu gereklidir. Yüzeyi modifiye edilen SPION taşıyıcı sisteme ilaç yüklenerek dışarıdan bir manyetik alan uygulanması ile taşıyıcı sistem hedef dokuya yönlendirilir.

Bu yüksek lisans tez projesinde, yüzeyi fonksiyonel hale getirilen ve getirilmeyen manyetik Fe₃O₄ nanopartikül taşıyıcı platformuna MRG’de kontrast ajanı olarak kullanılan Gd-DTPA’nın konjugasyonu iki farklı yöntemle sağlanarak yeni bir ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiş, ilaç taşıyıcı sistem FTIR, SEM, DLS ve PALS analizleri ile karakterize edilmiş; ilaç yükleme ve salım performansı incelenerek elde edilen sonuçlar ve bulgular aşağıda özetlenmiştir:

- Birlikte çöktürme yöntemi ile üretilen MNP yapısının Fe₃O₄ yani magnetitden oluştuğu FTIR analizlerinden yaklaşık 586 cm⁻¹ dalga sayısında gözlenen tetrahedral kristal kafes yapısındaki Fe-O gerilme titreşiminden belirlenmiştir. Üretilen MNP’ler manyetik alan uygulaması ile kolaylıkla hareket edebilmektedir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1 MNP'lerin manyetik alan altındaki hareketi

- Manyetik Fe_3O_4 nanopartikül üretimi birlikte çöktürme yöntemi gerçekleştirilmiş ve SEM analizinden elde edilen partikül boyut dağılımına göre 60-80 nm partikül çapına, DLS analizinden elde edilen sonuçlara göre 72.06 nm $Z_{\text{ort.}}$ sahip manyetik Fe_3O_4 nanopartikül sentezlenmiştir. SEM ve DLS analiz sonuçlarının uyum içinde olduğu gözlenmiştir.
- Manyetik Fe_3O_4 nanopartikül yüzey modifikasyonu silanlama tepkimesi ile yapılmış, tepkimenin başarısı FTIR analizleri yardımı ile yüzeyde yeni yaratılan Si-O-Si, Si-O-H gibi grupların varlığından ve ayrıca Fe_3O_4 nanopartikülün DLS ve PALS analizlerinden belirlenen $Z_{\text{ort.}}$ ve ZP değerlerinin değişiminden belirlenmiştir. APTES ile kaplı Fe_3O_4 nanopartiküllerde yüzey üzerinde $-\text{NH}_2$ fonksiyonel grubunun yaratılması CM- β -CD'in yüzey üzerine bağlanması için gereklidir.
- Yüzey modifikasyonu işlemlerinde modifikasyonun başarısı hakkında FTIR, DLS ve PALS analizleri oldukça önemli ve birbirini tamamlayan bilgiler vermektedir. CM- β -CD'in Fe_3O_4 nanopartiküllerde konjugasyonu gerçekleştirilmiş ve bu bağlanma FTIR, DLS ve PALS analizleri ile desteklenmiştir.
- Yöntem 1 ve 2 ile üretilen ilaç taşıyıcı sistemlerde 572 ve 590 cm^{-1} dalga sayılarında Fe_3O_4 yapısına Fe-O gerilme titreşimlerinin gözlenmesi yapının manyetik özellikte olduğunu ve Fe_3O_4 yapısının korunduğunu göstermiştir.

- İki farklı yöntemle CM- β -CD bazlı manyetik ilaç taşıyıcı sistem sentezlenmiş, tek basamakta üretilen (yöntem 2) ilaç taşıyıcı sistemin MRG ajanı Gd-DPTA'nın yükleme ve geri salım verimi açısından daha iyi sonuç verdiği, bunun sebebinin yöntem 2'de ilaç adsorpsiyonu için ortamda daha fazla serbest halde CM- β -CD'e ait aktif konumların bağlı olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] **Marinin, A.** (2012). Synthesis and characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with silica, *Division of Functional Materials School of Information and Communication Technology Royal Institute of Technology*, 50 sayfa, Stockholm.
- [2] **Nidumolu, B.S.G.R.** (2005). Functionalization of gold and glass surfaces with magnetic nanoparticles using biomolecular interactions, *The Department of Biological and Agricultural Engineering*, 64 sayfa, Jawaharlal.
- [3] **Wahajuddin, Arora S.** (2012). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: magnetic nanoplatforms as drug carriers, *International Journal of Nanomedicine*, 7: 3445–3471.
- [4] **Qiao, R., Yang, C. ve Gao, M.** (2009). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to in vivo MRI applications, *J. Mater. Chem.*, 19; 6274–6293.
- [5] **Anthony, S., Kenneth, D.** (2005). Nanoscience, nanotoxicology, and the need to think small, *The Lancet*, 365, 923–924
- [6] **Roco, M.C.** (2005). International perspective on government nanotechnology funding in 2005, *Journal of Nanoparticle Research*, 7, 707–712.
- [7] **Tse, A.H., Yu, I.T., Goggins, W., Clements, M., Wang, X.R., Au, J.S., Yu, K.S.** (2010). Are Current or Future Mesothelioma Epidemics in Hong Kong the Tragic Legacy of Uncontrolled Use of Asbestos in the Past?, *Environmental Health Perspectives, Environ Health Perspect*, 118, 382–386.
- [8] **Klaessig, F., Marrapese, M. ve Abe, S.** (2011). Current perspectives in nanotechnology terminology and nomenclature, *Nanostructure Science and Technology*, 21–55.
- [9] **Lewinski, N., Colvin, V., ve Drezek, R.** (2008). Cytotoxicity of Nanoparticles, *Small*, 1, 26–49.
- [10] **Medina, C., Santos-Martinez, M.J., Radomski, A., Corrigan, O.I. ve Radomski, M.W.** (2007). Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance, *British Journal of Pharmacology*, 150, 552–558.
- [11] **Mahdavi, M., Ahmad, M.B., Haron, M.J., Namvar, F., Behzad Nadi, B., Rahman, M.Z.A., ve Amin J.** (2013). Synthesis, Surface Modification and Characterisation of Biocompatible Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications, *Molecules*, 18, 7533–7548.
- [12] **Berry, C.C. ve Curtis, A.S.G.** (2003). Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, 36, 13.
- [13] **Sun, L., Huang, C., Gong ve T., Zhou, S.** (2010). A biocompatible approach to surface modification: Biodegradable polymer functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles, *Materials Science and Engineering*, 30, 583–589.
- [14] **Lu, A.H, Salabas, E.L ve Schüth, F.** (2007). Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 1222 – 1244.

- [15] **Wilhelm, C., Billotey, C., Roger, J., Pons, J.N., Bacri, J.C ve Gazeau, F.** (2003). Intracellular uptake of anionic superparamagnetic nanoparticles as a function of their surface coating, *Biomaterials* 24, 1001–1011.
- [16] **Laurent, S., Dutz, S, Häfeli, U.S, ve Mahmoudi, M.** (2011). Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles, *Advances in Colloid and Interface Science* 166, 8–23.
- [17] **Pankhurst, Q.A., Connolly, J., Jones, S.K. ve Dobson, J.** (2003). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 36, 167–181.
- [18] **Ito, A., Shinkai, M., Honda, H., ve Kobayashi, T.** (2005). Medical Application of Functionalized Magnetic Nanoparticles, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 100, 1–11
- [19] **Lai, B.H, Yeh, C.C., ve Chen, D.H.** (2012). Surface modification of iron oxide nanoparticles with polyarginine as a highly positively charged magnetic nano-adsorbent for fast and effective recovery of acid proteins, *Process Biochemistry*, 47, 799–805.
- [20] **Şahan, N.** (2011) Faz Değiştiren Maddelerin Nano Malzemelerle Kullanımının Araştırılması, *Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*, 66 Sayfa, Adana.
- [21] **Singh, M., Ulbrich, P., Prokopec, V., Svoboda, P., Santava, E. ve Stepanek, F.** (2013). Vapour phase approach for iron oxide nanoparticle synthesis from solid precursors, *Journal of Solid State Chemistry*, 200, 150–156.
- [22] **Feng, B., Hong, R.Y., Wang, L.S., Guo, L., Li, H.Z., Ding, J., Zheng, Y ve Wei, D.G.** (2008) Synthesis of Fe₃O₄/APTES/PEG diacid functionalized magnetic nanoparticles for MR imaging, *Colloids and Surfaces A: Physicochem.*, 328, 52–59.
- [23] **E.H. Kim, H.S. Lee, B.K. Kwak, B.K. Kim** (2005). Synthesis of ferrofluid with magnetic nanoparticles by sonochemical method for MRI contrast agent, *J. Magn. Magn. Mater.*, 289, 328–330
- [24] **D.K. Kim, Y. Zhang, W. Voit, K.V. Rao, M. Muhammed** (2001). Synthesis and characterization of surfactant-coated super-paramagnetic mono-dispersed iron oxide nano-particles, *J. Magn. Magn. Mater.*, 225, 30–36
- [25] **Badruddoza, A.Z.M.** (2011). Beta-cyclodextrin conjugated magnetic nanoparticles for bio- and environmental applications, *Thesis Submitted For The Degree Of Doctor Of Philosophy Department Of Chemical & Biomolecular Engineering National University Of Singapore*, 271 sayfa, Singapore.
- [26] **You, C. C.; Chompoosor, A. ve Rotello, V. M.,** (2007). The biomacromolecule-nanoparticle interface. *Nano Today*, 2, (3), 34-43.
- [27] **Ge, J. P.; Huynh, T.; Hu, Y. P. ve Yin, Y. D.,** (2008). Hierarchical magnetite/silica nanoassemblies as magnetically recoverable catalyst-supports. *Nano Letters*, 8, (3), 931-934.
- [28] **Ge, J. P.; Hu, Y. X.; Zhang, T. R. ve Yin, Y. D.,** (2007). Superparamagnetic composite colloids with anisotropic structures. *Journal of the American Chemical Society* 2007, 129, (29), 8974-8975.

- [29] **Lee, J.; Park, J. C. ve Song, H.**, (2008). A nanoreactor framework of a Au@SiO₂ yolk/shell structure for catalytic reduction of p-nitrophenol. *Advanced Materials*, 20, (8), 1523-1528.
- [30] **Kim, J., Kim, H. S.; Lee, N.; Kim, T.; Kim, H.; Yu, T.; Song, I. C.; Moon, W. K. ve Hyeon, T.**, (2008) Multifunctional uniform nanoparticles composed of a magnetite nanocrystal core and a mesoporous silica shell for magnetic resonance and fluorescence imaging and for drug delivery. *Angewandte Chemie International Edition*, 47, (44), 8438-8441.
- [31] **Kawabata, Y. Wada, K., Nakatani, M., Yamada, S, ve Onoue, S.** (2011). Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications, *International Journal of Pharmaceutics*, 420, 1– 10.
- [32] **Walker, J.M.** (2008). Drug Delivery Systems, *Department of Medicine, Gastroenterology and Hepatology Division, University of Rochester School of Medicine and Dentistry* Basel, Switzerland.
- [33] **Ghandoor, H.E., Zidan, H. M., Khalil, M.M.H. ve Ismail, M. I. M.** (2012). Synthesis and Some Physical Properties of Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles, *Int. J. Electrochem. Sci.*, , 5734 – 5745.
- [34] **Song, Li**, (1992). Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers and Structurally-related Compounds on β -Cyclodextrin Stationary Phases, *Department of Chemistry McGill University*, 186 sayfa, Canada.
- [35] **Cahyadi, D.C.** (2012). Surface modification of magnetic nanoparticles with carboxymethyl-beta-cyclodextrin for removal of dyes in wastewater, *CHEMICAL & BIOMOLECULAR ENGINEERING*, 133 sayfa Indonesia.
- [36] **Bhoi, V.I.** (2012). Synthesis and characterization of cyclodextrin based polymers for novel applications, *Faculty of Technology & Engineering Gujarat*, 193 sayfa India.
- [37] **Vesole, S.M.** (2011). Affinity-based delivery of retinoids, *Department of Biomedical Engineering Case Western Reserve University*, 157 sayfa, Cleveland.
- [38] **Akçakoca, E.P. ve Atav, R.** (2006). siklodekstrinlerin inklüzyon kompleksleri, *Tekstil ve Konfeksiyon*, 1-6.
- [39] **Temürer C.** (2012). Siklodekstrin Modifiyeli Membranlar ile Steroidal Olmayan Anti-Inflammatuvar İlaç (NSAID) Karışımlarının Ayrılması, *Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*, 68 Sayfa, Sivas.
- [40] <<http://en.wikipedia.org/wiki/Epichlorohydrin>> alındığı tarih 22.10.2014
- [41] <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc33.htm>> alındığı tarih 22.10.2014
- [42] **Weinmann, H-J, , Ebert, W., Misselwitz, B. Ve Schmitt-Willich, H.** (2003). Tissue-specific MR contrast agents, *European Journal of Radiology* 46, 33-44.
- [43] <<http://www.iop.kiev.ua/~nanotwinning/iss/presentations/Pylypchuk.pdf>> alındığı tarih 26.10.2014

- [44] **Akın, O. ve Ağildere, A. M.** (2000). MRG’de Kullanılan Kontrast Maddeler, *Tanısıl ve Girişimsel Radyoloji*, 6; 348-354.
- [45] **Joachim, H., Brasch, R.C., Press, W.R. ve Wesbey, G.E.** (1984). Characteristics of Gadolinium-DTPA Complex: A Potential NMR Contrast Agent, *AJR Am J Roentgenol.* 142(3),619-24.
- [46] <<http://www.ajnr.org/cgi/content-nw/full/31/3/401/F1>> Alındığı tarih 22.10.2014
- [47] **Darras, V., Nelea, V., Winnik, F.M. ve Buschmann, M.D.** (2010). Chitosan modified with gadolinium diethylenetriaminepentaacetic acid for magnetic resonance imaging of DNA/chitosan nanoparticles, *Carbohydrate Polymers*, 80, 1137–1146.
- [48] **Bulte, J.W.M ve Kraitchman, D.L.** (2004). Iron oxide MR contrast agents for molecular and cellular imaging, *NMR Biomed.* ,17,484–499.
- [49] **Cruz, L.A.C.,Perez, C.A.M , Romero,H.A.M ve Casillas P.E.G** (2008). Synthesis of magnetite nanoparticles- β -cyclodextrin complex, *Journal of Alloys and Compounds*, 466, 330–334.
- [50] **Banerjee, S.S. ve Chen, D-H.** (2008). Cyclodextrin conjugated magnetic colloidal nanoparticles as a nanocarrier for targeted anticancer drug delivery, *Nanotechnology*, 19,26.
- [51] **Badrudodoza, A.Z.M, Tay, A.S.H., Tan, P.Y., Hidajat, K. ve Uddin, M.S.** (2011). Carboxymethyl- β -cyclodextrin conjugated magnetic nanoparticles as nano-adsorbents for removal of copper ions: Synthesis and adsorption studies, *Journal of Hazardous Materials*, 185,1177-1186.
- [52] **Li, J., Chen, C.** (2013). Synthesis of water-dispersible Fe₃O₄@ β -cyclodextrin by plasma-induced grafting technique for pollutant treatment, *Chemical Engineering Journal*, 229,296–303.
- [53] **Saraswathy, A. Nazeer, S.S., Nimi, N., Arumugam, S., Shenoy, S.J. ve Jayasree, R.S.** (2014). Synthesis and characterization of dextran stabilized superparamagnetic iron oxide nanoparticles for in vivo MR imaging of liver fibrosis, *Carbohydrate Polymers*, 101, 760–768.
- [54] **Bhargav, S.ve Prabha, I.** (2013). Removal of Arsenic and Copper Metals from Contaminated Water using Iron (III) Oxide Nanoparticle, *International Journal of Chemistry and Chemical Engineering* 3,107-112
- [55] **Xub, L., Kim, M.J., Kim, K.D., Choa, Y.H. ve Kim, H.E.** (2009). Surface modified Fe₃O₄ nanoparticles as a protein delivery vehicle, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 350 , 8–12.
- [56] **Zhang, W., Shen, H. , Xie, M.Q., Zhuang, L. Deng, Y.Y. Hu, S.L.ve Lin, Y.Y.** (2008). Synthesis of carboxymethyl-chitosan-bound magnetic nanoparticles by the spraying co-precipitation method, *Scripta Materialia*, 59, 211–214.
- [57] **Hu, F., Jia, Q.,Li, Y. ve Gao, M.** (2011). Facile synthesis of ultrasmall PEGylated iron oxide nanoparticles for dual-contrast T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging, *Nanotechnology*,24.

- [58] **Badruddoza, A.Z.M., Tay, A.S.H., Tan, P.Y., Hidajat, K., Uddin, M.S. ve Shawon, Z.B.Z.** (2012) .Endocrine Disrupters and Toxic Metal Ions Removal by Carboxymethyl- β -Cyclodextrin Polymer Grafted onto Magnetic Nanoadsorbents, *Journal of Chemical Engineering*, 27,70-74.
- [59] **Hong, S., Yongmin, C. ve Iisu, R.**(2010). Chitosan-coated ferrite (Fe_3O_4) nanoparticles as a T_2 contrast agent for magnetic resonance Imaging, *Journal of the Korean Physical Society*, 56(3), 868-873.
- [60] **Jiang, Q.L., Zheng, S.W., ve Hong, R.Y.** (2014).Folic acid-conjugated Fe_3O_4 magnetic nanoparticles for hyperthermia and MRI in vitro and in vivo. *Applied Surface Science* 307, 224–233.
- [61] **Ghosh, S., Uddin, M.S., Hidajat, K. ve Badruddoza, A.Z.M.** (2011). Adsorption of chiral aromatic amino acids onto carboxymethyl- β -cyclodextrin bonded $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ core-shell nanoparticles, *Journal of Colloid and Interface Science*, 354,483–492.
- [62] **Huang, K.W. Yang, S. Y., Horng, H. E., Chieh, J. J., Chen, H. H., Wu, C. C., Chen, J. H., Lin, I.T., Yang, C. C., ve Yang, H. C.** (2014), Time-Evolution Contrast of Target MRI Using High-Stability Antibody Functionalized Magnetic Nanoparticles: An Animal Model, *Hindawi Publishing Corporation Journal of Nanomaterials*, 2014,7sayfa.
- [63] **Badruddoza, A.Z.M. ,Uddin, M.S., Hidajat, K. ve Hazel, G.S.S.** (2010). Synthesis of carboxymethyl- β -cyclodextrin conjugated magnetic nano-adsorbent for removal of methylene blue, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Enq. Aspects* 367, 85–95.
- [64] **Talekar, S. Ghodake, V., , Rathod, P., Deshmukh, P., Nadar, S., Mulla, M. ve Ladole, M.**(2012). Novel magnetic cross-linked enzyme aggregates (magnetic CLEAs) of alpha amylase, *Bioresour Technol*,123:542-547.
- [65] **Bahadır S.** (2012). Ligand Destekli Ultrafiltrasyon ile Rasemik Aminoasit Karışımlarının Ayrılması, *Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitü Yüksek Lisans Tezi*, 75 sayfa,Sivasi.
- [66] **Yang, K.,Peng, H., Wen, Y. ve Li, N.** (2010). Re-examination of characteristic FTIR spectrum of secondary layer in bilayer oleic acid-coated Fe_3O_4 nanoparticles, *Applied Surface Science*, 256, 3093–3097.
- [67] **Rahman, M.M., Khan, S.B., Jamal, A., Faisal, M. ve Aisiri, A.M.** (2011) Iron Oxide Nanoparticles,Nanomaterials,22,346sayfa.
- [68] **Hu, Z., Zhang, H., Zhang, Y., Wu, R. ve Zou, H.** (2014).Nanoparticle size matters in the formation of plasma protein coronason Fe_3O_4 nanoparticles, *Colloids Surf B Biointerfaces*,121,354-361.
- [69] **Shen, L., Qiao, Y.ve Hong, R.Y.** (2013).Preparation and formation mechanism of nano-iron oxide black pigment from blast furnace flue dust, *Ceramics International*,39,737–744.
- [70] **Bloemen, M., Brullot, W., Luong, T.T., Geukens, N., Gils, A.ve Verbiest, T.** (2012) Improved functionalization of oleic acid-coated iron oxide nanoparticles for biomedical applications, *J Nanopart. Res.* 14 1100-1115 (2012).

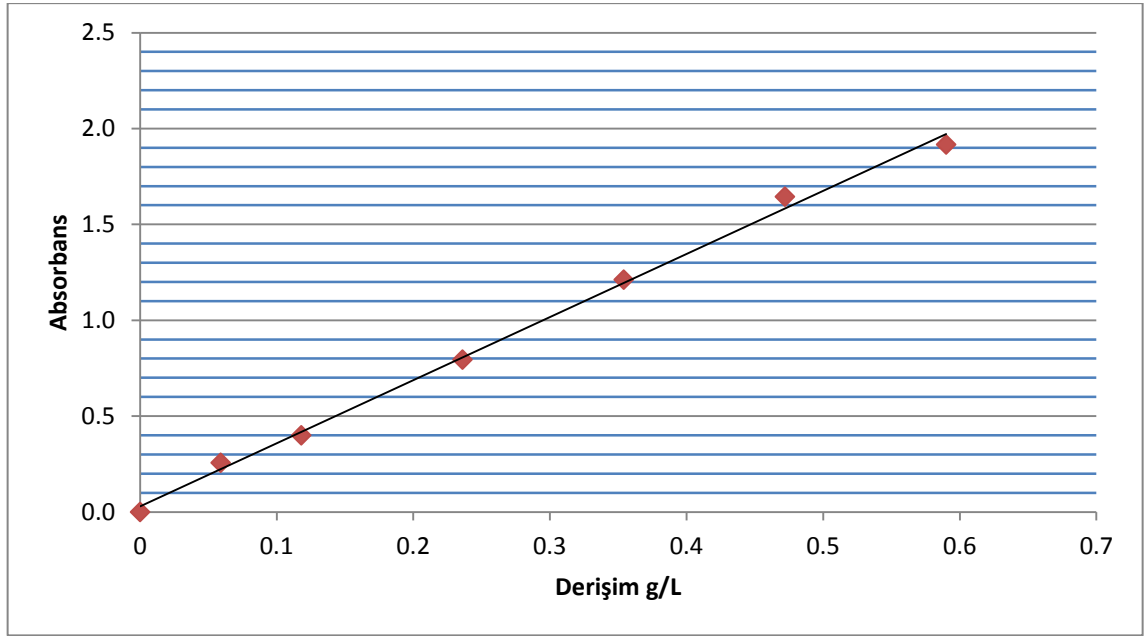
- [71] **Williams, D N**, (2004). Surface-modified magnetic nanoparticles for cellular interactions and improved biological applications, *Department of Chemical Engineering*, 101 sayfa, Maryland.
- [72] **Mandel, K., Hutter, F., Gellermann, C. ve Sextl, G.** (2011) Synthesis and stabilisation of superparamagnetic iron oxide nanoparticle Dispersions, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 390 173– 178 (2011).
- [73] **Yamaura, M., Camilo, R.L., Sampaio, L.C., Macêdo, M.A., Nakamura, M. ve Toma, H.E.** (2004). Preparation and characterization of (3-aminopropyl) triethoxysilane-coated magnetite nanoparticles, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 279, 210–217.
- [74] **Ming, M., Zhang, Y., Yu, W., Shen, H.Y., Zhang, H.Q. ve Ning, Gu N.** (2003). Preparation and characterization of magnetite nanoparticles coated by amino silane, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 212, 219-226.
- [75] **Łancucka, J. L., Staszewska, M., Szuwarzyński, M., Kępczyński, M., Romek, M., Tokarz, W., Szpak, A., Kania, G. ve Nowakowska, M.** (2014). Synthesis and characterization of the superparamagnetic iron oxide nanoparticles modified with cationic chitosan and coated with silica Shell, *Journal of Alloys and Compounds*, 586, 45–51.
- [76] **Kumar, S., Jana, A.K., Dhamija, I., Singla, Y. ve Maiti, M.** (2013) Preparation, characterization and targeted delivery of serratiopeptidase immobilized on amino-functionalized magnetic nanoparticles, *Eur J Pharm Biopharm*, 85, 413-426.
- [77] **Dixit, C.H.**, (2011). Surface Modification and Conjugation Strategies for Bioassay/ Biomaterial Applications, *School of Biotechnology, Centre for Bioanalytical Sciences, and National Biophotonics and Imaging Platform, Dublin City University*, 193 sayfa, Ireland.
- [78] **Digigow, R.G., Dechézelles, F.J., Dietsch, H., Geissbühler, I., Vanhecke, D., Geers, C., Hirt, A.M., Rothen-Rutishauser, B. ve Petri-Fink, A.** (2014). Preparation and characterization of functional silica hybrid magnetic nanoparticles, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 362, 72–79.
- [79] **Yu, J.C., Jiang, Z.T., Liu, H.Y., Yu, J. ve Zhang, L.** (2003). β -Cyclodextrin epichlorohydrin copolymer as a solid-phase extraction adsorbent for aromatic compounds in water samples, *Analytica Chimica Acta* 477, 93–101.
- [80] **Banerjee, S.S. ve Chen D.H.** (2008). Cyclodextrin conjugated magnetic colloidal nanoparticles as a nanocarrier for targeted anticancer drug delivery, *Nanotechnology*, 19, 26 sayfa.
- [81] **Li, R., Liu, S., Zhao, J. Otsuka, H. ve Takahara, A.** (2011). Preparation of superparamagnetic cyclodextrin functionalized composite nanoparticles with core–shell structures, *Polym. Bull.* 66, 1125–1136.
- [82] **Gong, A., Ping, W., Wang, J. ve Zhu, X.** (2014). Cyclodextrin polymer/ Fe_3O_4 nanocomposites as solid phase extraction material coupled with UV–vis spectrometry for the analysis of rutin, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 122, 331–336.

- [83] **Wang, H., Zhou, Y., Guo, Y., Liu, W., Dong, C., Wu, Y. Li, S. ve Shuang, S.** (2012). β -Cyclodextrin/ Fe_3O_4 hybrid magnetic nano-composite modified glassy carbon electrode for tryptophan sensing, *Sensors and Actuators B*, 163, 171– 178.
- [84] **Badruddoza, A.Z.M., Uddin, M.S., Shawon, Z.B.Z., Tay, W.J.D. ve Hidajat, K.** (2013). Fe_3O_4 /cyclodextrin polymer nanocomposites for selective heavy metals removal from industrial wastewater, *Carbohydrate Polymers* 91,322– 332.
- [85] **Saha, T. K., Ichikawa, H. ve Fukumori, Y.** (2006). Gadolinium diethylenetriamino-pentaacetic acid-loaded chitosan microspheres for gadolinium neutron-capture therapy, *Carbohydr Res*,341,2835-2841.

EKLER

EK 1. Gd-DTPA kontrast ajanı için kalibrasyon doğrusu

Model ilaç Gd-DTPA'nın derişim değerleri UV-vis spektrofotometrede yapılan analizler ile belirlenmiştir. Gd-DTPA için spektrum taraması sonucu belirlenen maksimum dalga boyu olan $\lambda=196.5$ nm dalga boyunda farklı derişilerde hazırlanan Gd-DTPA derişimlerine karşı absorbanslar ölçülerek kalibrasyon doğrusu ($R^2=0.997$) çizilmiştir.



Şekil E1. Gd-DTPA kontrast ajanı için kalibrasyon doğrusu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Burak GÜNER
Doğum Yeri ve Tarihi	Eminönü, 01.07.1990
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Yahya Bey Mah. 1. Sokak Hatip Oğlu Apt. No:2 D:3 Merkez/ Sivas
E-posta Adresi	burakguner1@hotmail.com



Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sakarya Anadolu Lisesi,2008
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2012

Kongreler ve Bildiriler

Ulusal	Burak Güner , Emre Akkuş, , Uğur Salgın, Sema Salgın, Manyetik Fe ₃ O ₄ Nanotanelerin Topaklaşmasının Önlenmesi için Uygun Dağıtıcı Seçimi, 11. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi,Osman Gazi Üniversitesi, 2-5 Eylül 2014, Eskişehir. Emre Akkuş, Burak Güner , Uğur Salgın, Sema Salgın, Birlikte Çöktürme Yöntemi ile Manyetik Demir Nanopartikül Sentezinde Baz Türü Etkisi, 11. Ulusal Kimya Mühendisliği Kongresi,Osman Gazi Üniversitesi, 2-5 Eylül 2014, Eskişehir.
--------	--

Proje Yürütücüsü	Destekleyen Kurum	Projedeki Görevi
Prof.Dr. Sema /SALGIN	TÜBİTAK 113Z170 Synthesis of bioactive iron nanoparticle with magnetically seperable from reaction medium <i>MPNS COST Action MP1201: Nanoscale Superconductivity: Novel Functionalities through Optimized Confinement of Condensate and Fields (NanoSC -COST)</i>	Bursiyer 01.01.2014- 31.10.2014
Prof.Dr. Sema SALGIN	TÜBİTAK 113M047 Ultrafiltrasyon Membranların Zeta Potansiyelleri Üzerine Membran Yüzey İletkenliğinin Etkisi	Bursiyer 15.04.2013- 15.12.2013
Prof.Dr. Sema SALGIN	CÜBAP M-519 Manyetik Rezonans Görüntülemeye Kontrast Ajanı Taşıyıcı Platformu Olarak Süperparamanyetik Demir Oksit Nanopartikül (SPION) Sentezi	Araştırmacı