



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



**YENİ AKILLI SİLİKA NANOTAŞIYICI SENTEZİ
VE İLAÇ SALIM UYGULAMALARI**

Halil ATTAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

**Şubat, 2020
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Halil ATTAR tarafından hazırlanan “Yeni Akıllı Silika Nanotaşıyıcı Sentezi ve İlaç Salım Uygulamaları” adlı tez çalışması 28/01/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Doç.Dr. H.Filiz AYYILDIZ

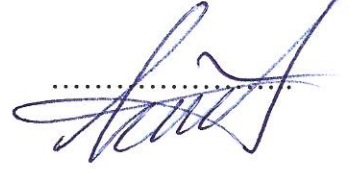
Danışman

Prof.Dr. Pervin SOYLU

Üye

Dr. Öğr. Üyesi İlker AKIN

İmza



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
FBE Müdürü

Bu tez çalışması S.Ü BAP tarafından 18201110 nolu proje ile desteklenmiştir.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.



Halil ATTAR

Tarih:28.01.2020

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ AKILLI SİLİKA NANOTAŞIYICI SENTEZİ VE İLAÇ SALIM UYGULAMALARI

Halil ATTAR

**Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. Pervin SOYLU

2020, 63 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Pervin SOYLU

Doç. Dr. H.Filiz AYYILDIZ

Dr. Öğr. Üyesi İlker AKIN

Son yıllarda, özellikle kanser hastalığında teşhis ve tedavi amaçlı kullanılmak üzere, nano boyutta yeni akıllı sistemlerin tasarımı ve geliştirilmesi oldukça ilgi görmektedir. Özgün ilaç taşıyıcı yaklaşımlar, akıllı nano taşıyıcıların kanser hücrelerine hedeflenmesi yönündedir. Bu nedenle, etkin tümör-hedefli sistem için, taşıyıcının kimyasal yapısının yanı sıra, tümör tespit edebilme, vücudun diğer kısımlarına göre tümörün daha yüksek olan sıcaklık ve daha düşük olan pH duyarlılığı gibi diğer kriterler de önem taşımaktadır. Günümüzde grafen, karbon nanotüp, silika nanopartikül, altın nanopartikül, gümüş nanopartikül gibi çok çeşitli akıllı ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir, bu konudaki çalışmalarda hızla devam etmektedir. Bu sistemler arasında, eşsiz fiziko kimyasal özellikleri, ilaç taşıma kapasitesinin yüksek olması, biyouyumlu olması, kolay fonksiyonlandırılabilir olması gibi eşsiz özellikleriyle silika nanopartiküller, akıllı nano taşıyıcıların önemli bir sınıfını oluşturmaktadır. Bu tarz ilaç taşıma sistemlerinin dizaynında ki gereklilik, vücutta spesifik bölgelerde yüklerini salabilmesi ve sağlıklı dokulara herhangi bir zararlı etkisi olmadan hastalığı tedavi etmesidir. Bu nedenle, tezde sentezlenmesi planlanan akıllı nanotaşıyıcı, sadece asidik ortam ve glutasyon ortamında ilaç salımını gerçekleştirecek şekilde dizayn edilmiştir. Öncelikle mezogözenekli silika nanopartikül sentezlenerek, yapısında S-S bağı içerecek şekilde fonksiyonlandırılmıştır. pH:7.4 te silika gözeneklerinden ilaç salımını engellemek amacıyla yüzeye ZnO kuantum nokta bağlanmıştır. ZnO kuantum nokta, pH:7.4 te kararlı fakat pH 5'in altında Zn^{2+} halinde çözünmektedir. Bu özelliği ile pH duyarlı ilaç salım sistemlerinde silika gözeneklerini kapatmak amacıyla kullanılmaktadır. Bu sistemde model ilaç olarak günümüzde oldukça çok kullanılan doksorubisin kullanılmış çeşitli pH ve GSH ortamlarında ilaç salım profili incelenmiştir.

Yapılan çalışmalarda nanotaşıyıcının ilaç yükleme kapasitesinin %11, ilaç yükleme etkinliğinin %58 olduğu tesbit edilmiş asidik ortamda ve yüksek GSH ortamında ilaç salımının arttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akıllı ilaç salım sistemi, Doksorubisin, Mezogözenekli silika nanopartikül, ZnO kuantum nokta

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS AND DRUG DELIVERY APPLICATIONS OF NEW SMART SILICA NANOCARRIER

Halil ATTAR

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN CHEMISTRY**

Advisor: Prof. Dr. Pervin SOYLU

2020, 63 Pages

Jury

Prof. Dr. Pervin SOYLU

Assoc. Prof. Dr H.Filiz AYYILDIZ

Assist.Prof. Üyesi İlker AKIN

In recent years, the design and development of new nano-sized intelligent systems, especially for the diagnosis and treatment of cancer, has received much attention. Specific drug delivery approaches aim at targeting smart nano carriers to cancer cells. Therefore, for the effective tumor-targeted system, besides the chemical structure of the carrier, other criteria such as ability to detect tumors, higher temperature of the tumor and lower pH sensitivity than other parts of the body are important. Today, a wide variety of intelligent drug delivery systems such as graphene, carbon nanotube, silica nanoparticle, gold nanoparticle, silver nanoparticle have been developed and the studies on this subject are continuing rapidly. Among these systems, silica nanoparticles are an important class of smart nanoparticles with their unique physico-chemical properties, high drug carrying capacity, biocompatibility, and easy functionality. The requirement in the design of such drug delivery systems is that it can release loads in specific areas of the body and treat the disease without any harmful effects to healthy tissues. Therefore, the intelligent nanocarrier, which is planned to be synthesized in the thesis, is designed to perform drug release only in acidic and high glutathione medium. Firstly, porous silica nanoparticle was synthesized and functionalized to contain S-S bond in its structure. In order to prevent drug release from silica pores at pH 7.4, ZnO quantum dot was attached to the surface. ZnO quantum dot is stable at pH 7.4 but dissolves into Zn^{2+} below pH 5. With this feature, it is used in pH sensitive drug delivery systems to cover the silica pores. In this system, doxorubicin, which is widely used as a model drug, is used and the drug release profile is investigated in various pH and GSH environments.

In studies, it has been observed that drug release capacity of the nanocarrier is 11%, drug loading efficiency is 58% and drug release is increased in acidic medium and high GSH medium.

Keywords: Doxorubicin, Mesoporous silica nanoparticles, Smart drug delivery systems, ZnO quantum dots

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın tüm aşamalarında destek veren değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Pervin SOYLU'ya saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Benim yanımda hep duran anneme babama ve kardeşlerime, ve benim için manevi desteğin kaynağı olan sevgili nişanlıma ve onun değerli ailesine de teşekkürlerimi sunarım.

Halil ATTAR

KONYA-2020



İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Nanopartiküller	2
1.2. Nanopartiküllerin Sentezi için Sol-Jel Yöntemi	2
1.3. Nanopartiküllerin Yüzey Modifikasyonu	3
1.4. Nanopartiküllerin Özellikleri.....	4
1.4.1. Kimyasal özellikleri	4
1.4.2. Yüzey alanı ve parçacık büyüklüğü	4
1.4.3. Manyetik özellikler	4
1.4.4. Optik Özellikler.....	5
1.4.5. Mekanik özellikler	5
1.5. Nanopartikül Çeşitleri.....	5
1.5.1. Metal Nanopartiküller	5
1.5.2. Altın Nanopartiküller	6
1.5.3. Metal oksit nanopartikülleri	8
1.5.4. Çinko oksit nanopartikülleri	8
1.5.5. Demir oksit nanopartiküller	9
1.5.6. Manyetik oksit nanopartiküller	10
1.5.7. Polimerik nanopartiküller	11
1.5.8. Mezogözenekli silika nanopartiküller	11
1.6. Kanser ve Kanser Tedavisi	12
1.7. Akıllı Nanotaşıyıcı Sistemler.....	13
1.8. İlaç Taşıma Sisteminde Nanopartiküllerin Kullanılmasının Avantaj ve Dezavantajları	14
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	16

3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	22
3.1. Kullanılan Cihazlar	22
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	22
3.3. İlaç Taşıyıcı Sistemin Sentezi.....	23
3.3.1. Mezogözenekli silika nanopartiküllerinin sentezi (MSN)	24
3.3.2. Amin grubu içeren mezogözenekli silika nanopartikül (MSN-NH ₂) sentezi	24
3.3.3. MSN-GSSG Sentezi.....	24
3.3.4. ZnO QDs Sentezi	24
3.3.5. ZnO-NH ₂ QDS Sentezi	25
3.3.6. Nanotaşıyıcıya DOX yükleme ve gözeneklerin ZnO QDs ile kapatılması (MSN-GSSG-DOX-ZnO)	25
3.4. Nanotaşıyıcının İlaç Yükleme Kapasitesinin (%YK) ve İlaç Yükleme Etkinliğinin (%YE) Belirlenmesi.....	25
3.5. İn Vitro İlaç Salım Çalışmaları.....	25
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	27
4.1. FT-IR Sonuçları	29
4.2. TEM Sonuçları.....	32
4.3. İn Vitro İlaç Salım Çalışmaları.....	33
4.3.1. İlaç yükleme kapasitesinin (% YK) ve ilaç yükleme etkinliğinin (% YE) bulunması.....	33
4.3.2. pH:3'de yapılan ilaç salım çalışmalarına ait sonuçlar	34
4.3.3. pH:5'de yapılan ilaç salım çalışmalarına ait sonuçlar	36
4.3.4. pH:7.4'de Yapılan İlaç Salım Çalışmalarına Ait Sonuçlar	37
4.3.5. pH:3/10 mM GSH'de yapılan ilaç salım çalışmalarına ait sonuçlar	38
4.3.6. pH:7.4/10 mM GSH'de Yapılan İlaç Salım Çalışmalarına Ait Sonuçlar	40
4.3.7. Dializ torbası kullanılmadan pH:3'de yapılan ilaç salım çalışmalarına ait sonuçlar	41
4.3.8. Dializ torbası kullanılmadan pH:3-10 mM GSH ortamında yapılan ilaç salım çalışmalarına ait sonuçlar	42
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	43
5.1. Sonuçlar	43
5.2. Öneriler	43
KAYNAKLAR	46
ÖZGEÇMİŞ.....	45

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 4.1. 498 nm dalga boyunda standart Dox çözeltilerine (PBS:7.4) ait UV-Vis sonuçları	33
Çizelge 4.2. 498 nm dalga boyunda standart Dox çözeltilerine (PBS pH:3) ait UV-Vis sonuçları	35
Çizelge 4.3. pH:3'de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları	35
Çizelge 4.4. 498 nm dalga boyunda standart Dox çözeltilerine (PBS pH:5) ait UV-Vis sonuçları	36
Çizelge 4.5. pH:5'de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları	37
Çizelge 4.6. 498 nm dalga boyunda standart Dox çözeltilerine (PBS pH:7.4) ait UV-Vis sonuçları	37
Çizelge 4.7. pH:7.4'de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları	38
Çizelge 4.8. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS pH:3/10 mM GSH) ait UV-Vis sonuçları	39
Çizelge 4.9. pH:3/10 mM GSH'de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları	39
Çizelge 4.10. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS pH:7.4/10 mM GSH) ait UV-Vis sonuçları	40
Çizelge 4.11. pH:7.4/10mM GSH'de nanopartiküle ait DOXsalım sonuçları	41
Çizelge 4.12. pH:3'de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları	41
Çizelge 4.13. pH:3-10 mM GSH'de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Nanomalzeme boyutu (yaklaşık 1-100 nm aralığı) (Bloemen, 2015)	2
Şekil 1.2. Hidroliz ve yoğunlaşmanın aşamaları (Zhang ve Cresswell, 2016).....	3
Şekil 1.3. Modifiye nanopartikül yüzeyleri.	4
Şekil 1.4. Metal nanopartikül çeşitleri ve uygulama alanları (Mittal ve ark., 2013)	6
Şekil 1.5. Altın nanopartiküllerin farklı türleri	7
Şekil 1.6. Altın nanoçubuk yapısına ait TEM görüntüsü.....	7
Şekil 1.7. Farklı türdeki Altın nanokabuk yapılarına ait TEM görüntüleri	8
Şekil 1.8. ZnO QDs'lerin sentezi	9
Şekil 1.9. α -Fe ₂ O ₃ SEM görüntüleri. (Hermanek ve ark., 2007)	10
Şekil 1.10. Mezogözenekli silika nanopartikül ile fonksiyonlandırılmış manyetik nanopartiküllere ait SEM (a,d) ve TEM (b,c,e,f) görüntüleri (Knežević ve ark., 2013)	10
Şekil 1.11. MSNs sentezi.....	12
Şekil 1.12. Doksorubisin yapısı	13
Şekil 1.13. İlacın nanotaşıyıcıya yüklenmesi, taşınması ve hücre içinde serbest bırakılması (Li ve ark., 2015)	14
Şekil 2.1. Yakın kızıl ötesi ışın (NIR) ve GSH duyarlı nanotaşıyıcının ilaç yüklenmesi ve salımı.....	16
Şekil 2.2. DOX/MSN@CaCO ₃ @CM sentez şeması.....	17
Şekil 2.3. Hidrazon bağı vasıtasıyla pH duyarlı nanotaşıyıcının sentezi.....	17
Şekil 2.4. Hidrazon ile, mezogözenekli silika yüzeyine hyaluronik asit (HA) bağlayarak, pH duyarlı nanotaşıyıcının sentezi.	18
Şekil 2.5. GSH duyarlı ilaç taşıma sisteminin sentezi (DOX-Fe ₃ O ₄ @mSiO ₂ @R-S-S R1)	19
Şekil 2.6. DOX@Fe ₃ O ₄ @mSiO ₂ @Au nanotaşıyıcının sentezi.	20
Şekil 2.7. Fe ₃ O ₄ @mSiO ₂ -P(EO-ko-LLA) nanotaşıyıcının hazırlaması ve kontrollü ilaç salımı.	21
Şekil 3.1. Nanotaşıyıcının sentezi ve ilaç salımı	23
Şekil 3.2. İlaç salımının incelendiği dializ ortamı	25
Şekil 4.1. Glutatyon disülfid yapısı	27

Şekil 4.2. Disülfid bağlarının GSH ile biyolojik parçalanması ve ilaç serbest bırakması	28
Şekil 4.3. MSN'nin FT-IR spektrumu	29
Şekil 4.4. CTAB uzaklaştırılmış MSN-NH ₂ 'nin FT-IR spektrumu	30
Şekil 4.5. MSN-GSSGS'nin FT-IR spektrumu	31
Şekil 4.6. ZnO QDs (siyah) ve ZnO-NH ₂ QDs'un (mavi) FT-IR spektrumu.....	31
Şekil 4.7. Sentezlenen nanopartiküllere ait TEM sonuçları; MSN-NH ₂ (a,b); ZnO QDs (c,d); MSN-GSSG-Dox-ZnO (e,f).....	32
Şekil 4.8. Dox'a ait UV-Vis spektrumu kalibrasyon doğrusu ve denklemi	33
Şekil 4.9. 498 nm dalga boyunda standart Dox çözeltilerine (PBS pH:3) ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi.....	35
Şekil 4.10. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS pH:5) ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi	36
Şekil 4.11. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS pH:7.4) ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi	38
Şekil 4.12. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS pH:3/10mM GSH) ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi	39
Şekil 4.13. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS PH:7.4/10mM GSH) ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi.....	40

SİMGELER VE KISALTMALAR

TEM	Geçirimli Elektron Mikroskopi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
XRD	X Işınları Kırınım Deseni
FT-IR	Infrared spektroskopisi
UV-Vis	Ultraviyole visible spektroskopisi
nm	Nano metre
µm	Mikro metre
°C	Santigrat derece
Å	Angstrom
mg	Miligram
ml	Mililitre
QDs	Kuantum noktalar
DDS	İlaç salım sistemi
MSN	Mezogözenekli silika nanopartikül
CTAB	Setiltrimetilamonyumbromür
TEOS	Tetraetilortosilikat
EDC	(1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimit hidroklorür)
NHS	(N-hidroksisüksinimit)
GSH	İndirgenmiş glutatyon
GSSG	Yükseltgenmiş(oksidede) glutatyon
DOX	Doksorubisin

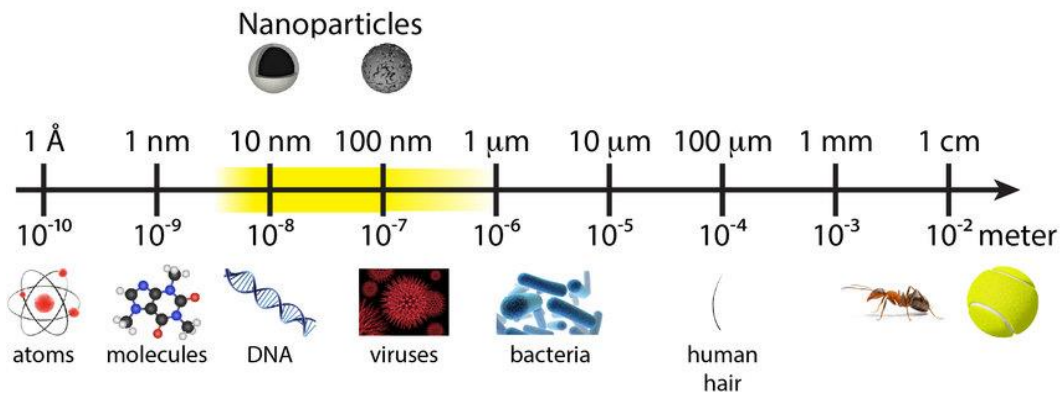
1. GİRİŞ

Kanser, günümüzde giderek artan ölümcül bir hastalıktır. Cerrahi yöntemler, kemoterapi, radoterapi gibi çeşitli tedavi yöntemleri olmasına rağmen kemoterapi yöntemi en çok kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Fakat pek çok kemoterapi ilacı ciddi yan etkilere sahiptir. Bu nedenle kemoterapi ilaçlarının yan etkilerini azaltacak, yeni akıllı ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi son derece önemlidir. Bugüne kadar çeşitli uyarı-cevaplayıcı ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bu taşıyıcılar arasında mezogözenekli silika (MSN), üstün fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle oldukça ilgi çekmiştir. Silika yüzeyi, ilaç salım verimliliğini arttırmak için, ışık, sıcaklık, pH ve biyomoleküller gibi dışsal veya içsel uyarılara göre gözeneklerin açılıp kapanmasını kontrol edebilen çeşitli nanopartiküller, polimerler, DNA ve proteinler gibi malzemelerle fonksiyonlandırılmıştır. İdeal uyarıcıya duyarlı bir ilaç dağıtım sisteminde, ilaç salınımı izlenebilmeli ve salınım sadece hedef bölgede gerçekleşmelidir. Günümüzde hücre içi ilaç salınımını gözleyebilmek için organik boyaların ve geleneksel optik propların kullanıldığı, temel ve klinik uygulamalara yönelik birçok optik görüntüleme teknolojisi geliştirilmiştir. Kendileri floresans özellikte olan ilaç molekülleri de, ilaç salınımını gözlemek için ideal prop olarak kullanılabilirler. Fakat pek çok ilaç molekülü ne floresan özellik gösterir ne de ışık absorplayıcı özelliktedir. Bu nedenle, ilaç salınımını izlemek için, floresan boyalar genellikle ilaç moleküllerine kovalent bağla bağlanırlar. Fakat bu durum ilacın yapısının değişmesine ve terapatik etkinliğinin azalmasına neden olmaktadır. Bunun için bir başka yol kuantum noktaların (QDs) nanotaşıyıcılar içerisine kapsüllenmesi olarak düşünülebilir. Bütün QDs çeşitleri arasında ZnO QDs, pH 7.4'de kararlı oldukları halde pH <5.5'te hızla çözünmesi nedeniyle pH duyarlı bir bileşiktir. Dahası, ZnO QDs kanser hücreleri üzerinde normal partiküllerden daha fazla sitotoksite sergilediği kanıtlanmıştır. Bu nedenle, ZnO QDs kullanılması tümör hücrelerine etkiyi arttıracaktır. Glutatyon (GSH) miktarının kanser hücrelerinin hücre içi matrisinde, hücre dışı ortamlarda bulunan miktarından, çok daha yüksek seviyelerde mevcut olduğunu iyi bilinmektedir. Tümör hücrelerinin sağlıklı hücrelere nazaran daha asidik özellikte olması ve GSH miktarının tümör hücrelerinde daha fazla olması bu projede önerilen nano ilaç taşıyıcı sistemin tasarlanmasında oldukça önemlidir. İlaç salınımının sadece daha asidik ve GSH miktarı daha fazla olan tümör mikro çevresinde olması

hedeflenmektedir. Sağlıklı hücre ve dokulara zarar en aza indirecek bu tür yöntemlerin gelişmesi kanser tedavisinde oldukça önemlidir.

1.1. Nanopartiküller

“Nano” kelimesi “cüce” anlamına gelen Yunanca “nanos” kelimesinden türetilmiştir. Nanopartiküller (NPs), parçacık boyutları iki ya da üç boyutlu olarak 1-100 nm (Şekil 1.1) uzunluktaki partiküller olarak tanımlanır (Whitesides, 2003; Bloemen, 2015). Nanopartiküller çok küçük boyutlarından dolayı, birim hacim başına geniş ve büyük yüzey alanına sahip olup, yüzeyde ve yüzeye yakın tabakalarda farklı kuantum özellikleri göstermektedirler. Nanopartiküller; metaller, metal oksitler, yarı iletkenler, polimerler, organik veya biyolojik formda olmak üzere farklı kimyasal yapılarda ve küresel, silindirik, çubuk benzeri, çekirdek kabuk yapılı, boşluklu gibi çeşitli morfolojilerde elde edilebilmektedir. Nanopartiküller, gaz, sıvı veya katı faz yaklaşımlarına dayalı çeşitli sentetik yollarla üretilebilir. Nano ölçekte kimyasal olarak çok duyarlı hale geldiklerinden çoğunlukla, sentezlenen nanopartiküllerin stabilizasyonu için yüzey modifikasyonu gerekmektedir. Günümüzde nanopartiküller, pek çok nanoteknoloji uygulamaları için temel yapı taşları halinde olup, özel uygulamalar için yüzeyleri fonksiyonlandırılmaktadır.

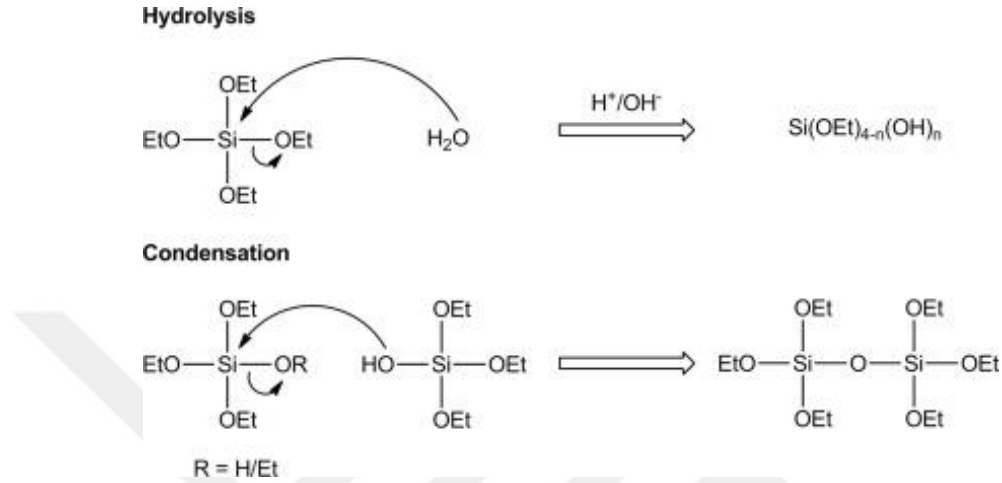


Şekil 1.1. Nanomalzeme boyutu (yaklaşık 1-100 nm aralığı) (Bloemen, 2015)

1.2. Nanopartiküllerin Sentezi için Sol-Jel Yöntemi

Sol-jel yönteminde iki tip bileşen vardır; sıvı içinde katı partiküllerin kolloidal süspansiyonu olan "sol" ve sıvı içeren polimerler olan "jel"dir. Bu proses, sıvıda "soller" oluşumunu içerir, bu da "sol" partiküllerin bağlanmasıyla ayrık partiküllerin veya ağ

polimerlerinin bir ağının oluşumuna yol açar. Hidroliz ve yoğunlaşma (Şekil 1.2), sol-jel yönteminin tipik adımlarıdır. Bu basamakta, jel fazının oluşumunda ilk adım olan öncülün bağlarını parçalamak için su kullanır. Bu işlemi daha sonra nanomalzemelerin oluşumuna yol açan yoğunlaşma izler, ve fazla su yapıdan uzaklaştırılır. (Dhand ve ark., 2015)



Şekil 1.2. Hidroliz ve yoğunlaşmanın aşamaları (Zhang ve Cresswell, 2016)

1.3. Nanopartiküllerin Yüzey Modifikasyonu

Nanopartiküller sentezlenip saflaştırıldıktan sonra çeşitli uygulamalar için yüzeylerinin modifiye edilmesi gerekmektedir. Yüzey modifikasyonları;

- çok duyarlı nanopartiküllerin pasifleştirilmesi,
- agregasyona meyilli nanopartiküllerin, çeşitli ortamlarda (bir çözücü veya bir polimer eriyiği içerisinde) kararlı hale getirilmesi
- nanopartikülün, moleküler tanıma gibi çeşitli uygulamaları için fonksiyonlandırılması

gibi çeşitli amaçlar için yapılmaktadır (Şekil 1.3).

Yaygın olarak kullanılan yüzey modifikasyon yöntemleri aşağıda verilmiştir (Nagarajan, 2008).

- Tiyollenmiş yüzey aktif maddelerinin/polimerlerinin bağlanması
- Çeşitli yüzey aktif maddelerinin, ligandların veya polimerlerin adsorpsiyonu
- DNA, peptit, protein gibi çeşitli biyolojik moleküllerin bağlanması



Şekil 1.3. Modifiye nanopartikül yüzeyleri

1.4. Nanopartiküllerin Özellikleri

Nanopartiküller pek çok üstün fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. Bu özelliklerinden bazıları aşağıda açıklanmıştır.

1.4.1. Kimyasal özellikleri

Nanopartiküllerin kimyasal özellikleri nano boyutta değişir. Nanopartiküllerde yüzeydeki atomlarının bolluğu, diğer maddelere kıyasla daha çok olduğundan, nanomalzemelerin reaktiviteleri, daha fazladır. Nanopartiküllerdeki atomlar, daha büyük yüzey alanı nedeniyle daha yüksek yüzey enerjisine sahiptir. Bu özellikleri nedeniyle katalizör olarak kullanımları oldukça önemlidir.

1.4.2. Yüzey alanı ve parçacık büyüklüğü

Nanopartiküllerde nanopartikül boyutu azaldıkça, yüzey/hacim oranının arttığı görülür. Parçacık büyüklüğü ve yüzey alanı, malzemelerin biyolojik sistemle etkileşiminde önemli bir rol oynamaktadır. Malzemelerin boyutunun küçülmesi, hacme göre yüzey alanında üssel bir artışa neden olmakta, buda nanomalzeme yüzeyindeki atomların diğer atomlarına göre daha aktif olmasını sağlamaktadır (Gatoo ve ark., 2014).

1.4.3. Manyetik özellikler

Parçacık boyutunun nano-aralığa indirgenmesi çoğu zaman gelişmiş manyetik davranışla sonuçlanır. Nanopartiküller, bir matris veya substratta düzgün bir şekilde

dağıtılarak, veri depolama malzemesi olarak kullanılabileceği gibi manyetik metalik nanopartiküller (genellikle çekirdek/kabuk yapısında olanlar) süper paramanyetik özellikler gösterdiğinden dolayı ilaç salımı gibi çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadırlar (Mørup ve ark., 2010).

1.4.4. Optik Özellikler

Nanopartiküllerin absorpsiyon veya emisyon yapabileceği dalga boyunun, partikül boyutu, partikül şekli, ligandlarla veya çözücü ile etkileşim gibi çeşitli faktörlerle kontrol edilebilmesi nanopartiküllerin optik özelliklerini oldukça çekici hale getirmektedir. Bu nedenle nanopartiküller (örn; metaller, silikatlar veya metal oksit seramikleri) manyetik rezonans görüntüleme, optik rezonans görüntüleme, çeşitli film kaplama çalışmalarında oldukça çok kullanılmaktadır (Khan ve ark., 2017).

1.4.5. Mekanik özellikler

Nano boyuttaki malzemelerin mekanik özellikleri, yığın hallerine göre oldukça farklılıklar göstermektedir. Bu durum, sertlik, yüksek oksidasyon direnci ve düşük ağırlık gibi daha iyi mekanik özelliklere yol açar. Bu fonksiyonel özellikler, otomotiv, havacılık, rekreasyon endüstrisi ve genel endüstriyel uygulamalar için parça imalatında büyük önem taşımaktadır (Sekunowo ve ark., 2015; Hasan, 2016).

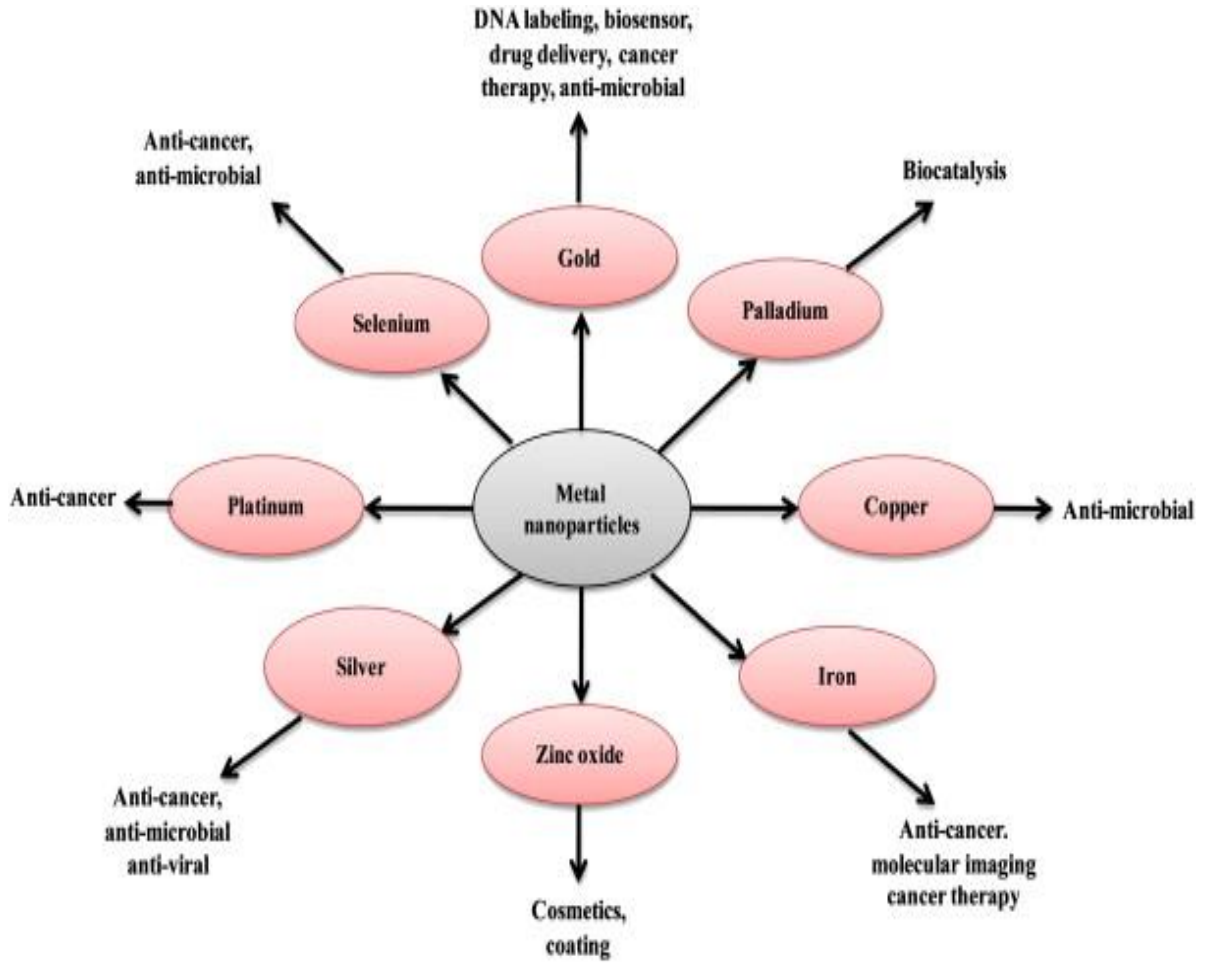
1.5. Nanopartikül Çeşitleri

Günümüzde oldukça çok çalışılan ve umut vadeden pek çok nanopartikül vardır. Bunlardan bazıları hakkında aşağıda bilgi verilmiştir.

1.5.1. Metal Nanopartiküller

Metalik nanopartiküller, 1-100 nm arasında değişen ebatlarda (uzunluk, genişlik, kalınlık) nano boyutlu metallerdir. İlk olarak 1857'de, Faraday çözeltide metalik nanopartiküllerin varlığını araştırmıştır. 1908'de Mie, metalik nanopartiküllerin renkleri hakkında nicel bir açıklama yapmıştır. Bugün bu nano malzemeler çeşitli şekillerde fonksiyonladırılarak, ligand, ilaç ve antikörlara bağlanabilmektedir. Metalik nanopartiküller; (altın, gümüş, kurşun, platin ve bakır) gen ve ilaç salımı başta olmak

üzere pek çok biyomedikal ve farmasötik alanlarda uygulamada alanı bulmaktadır (Harish K K, 2018) (Şekil 1.4).



Şekil 1.4. Metal nanopartikül çeşitleri ve uygulama alanları (Mittal ve ark., 2013)

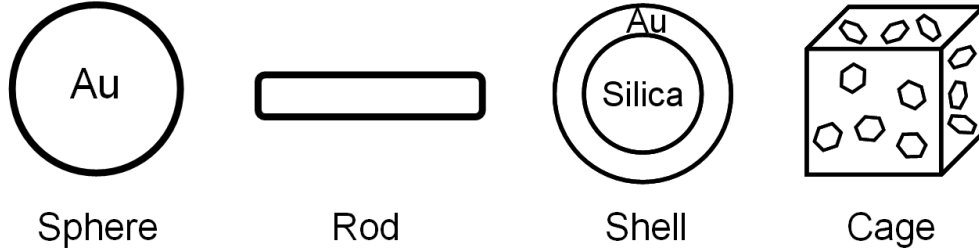
1.5.2. Altın Nanopartiküller

Altın nanopartiküller, fotofiziksel özelliklerinden ve optik özelliklerinden dolayı metal nanopartiküller arasında oldukça çok çalışılmaktadır. Biyomedikal alanda, özellikle hedefli ve kontrollü ilaç salım sistemlerinde oldukça geniş uygulama alanı bulmuştur (Pp ve ark., 2017). Altın nanopartikülleri koloidal altın diye adlandırılır ve nano boyutlu altın kolloidler mavi veya kırmızı renkte görünebilir. (Sapsford ve ark., 2013)

- Altın nanopartiküller biyoyumlu olup, kimyasal olarak inerttir.
- Yüzey Plazmon Rezonansına sahiptirler.
- Tiyo grupları sayesinde kolaylıkla fonksiyonlandırılabirler. Altın-sülfür bağları nedeniyle yüksek stabiliteye sahiptir.

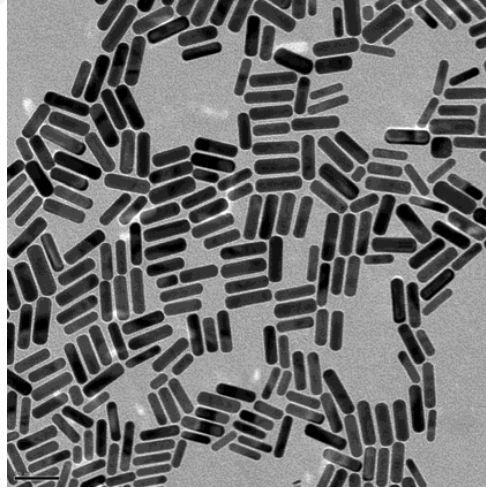
•Fotofiziksel özellikleri, kontrollü ilaç salımı için kullanılabilir (Bhattacharya ve Srivastava, 2003; Chah ve ark., 2005; Connor ve ark., 2005; El-Sayed ve ark., 2006; Duncan ve ark., 2010).

Şekil 1.5'te verilği gibi altın anopartiküller çok farklı geometrik şekillerde sentezlenebilmektedir.



Şekil 1.5. Altın nanopartiküllerin farklı türleri

Altın nanoçubukları: Altın nanoçubukları, şablon (kalıp) yöntemi ile sentezlenir, nanogözenekli polikarbonat şablon membranların gözenekleri içinde altının elektrokimyasal biriktirmesi ile hazırlanabilir. Altın nanoçubuklarının çapı, şablon membranın gözenek çapına göre değişir (Şekil 1.6.) (Das ve ark., 2012).



Şekil 1.6. Altın nanoçubuk yapısına ait TEM görüntüsü

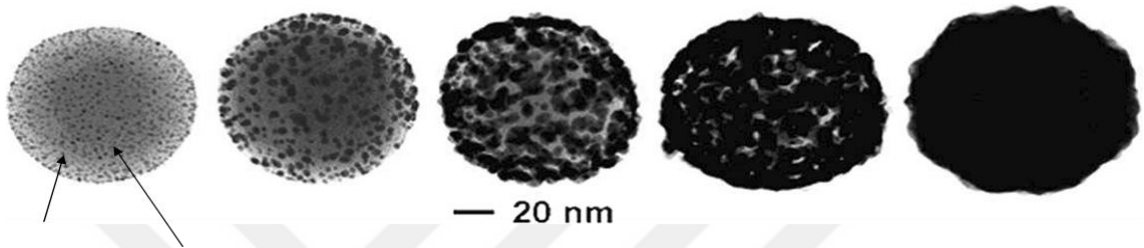
Altın nanokafesleri: Altın nanokafesleri, kesilmiş gümüş nanoküpleri ve sulu HAuCl_4 arasındaki reaksiyon ile sentezlenir.

Altın nanokürecikleri: Altın kolloid'in diğer adı "Altın nanokürecikleri"dir. Farklı parametreler ve koşullar altında çeşitli indirgeyici ajanların eklenmesi ile sulu HAuCl_4 çözeltisinin indirgenmesiyle sentezlenebilir. Nanokürelerin çapları, 2 nm ile 100 nm arasında değişebilir. Sitrat, en yaygın olarak kullanılan indirgeyici maddedir.

Nanokürelerin boyutu da sitrat ve HAuCl_4 oranını değiştirerek kontrol edilebilir. Nanoküreler sentezi için birçok farklı yöntem, diğer indirgeyici ajanlar veya ligandlar kullanılarak denenmiştir.

Altın nanokabukları: Nanokabukların keşfi 2003 yılında Rice Üniversitesi'nden Profesör Naomi J. Halas ve ekibi tarafından yapılmıştır. Altın nanokabukları, çeşitli şekillerde fonksiyonlandırılarak, kanserli hücrelerin teşhisi ve tedavisinde kullanılabilmektedir (Loo ve ark., 2004; Cai ve ark., 2008).

Altın nanokabuklara ait TEM görüntüsü Şekil 1.7'de verilmiştir.



Şekil 1.7. Farklı türdeki Altın nanokabuk yapılarına ait TEM görüntüleri

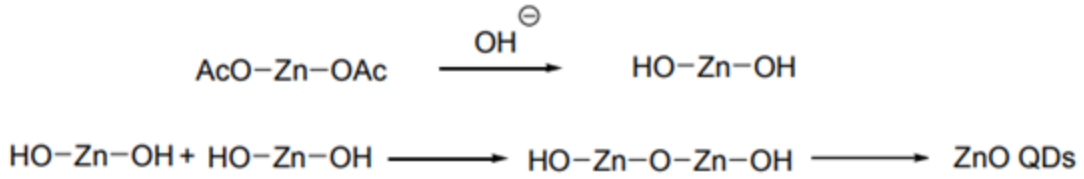
1.5.3. Metal oksit nanopartikülleri

Metal oksitler; kimya, fizik, biyoloji ve malzeme bilimi gibi pek çok alanda oldukça önemlidirler. Mikroelektronik devrelerin, sensörlerin, piezoelektrik cihazların ve yakıt hücrelerinin yapımı, yüzeylerin korozyona karşı korunması ve katalizör olarak çok geniş kullanım alanlarına sahiptir. (Khan ve ark., 2015). Fe_2O_3 , Al_2O_3 , MgO , TiO_2 , ZnO , SnO gibi pek çok metal oksit nanopartikül örneği vardır.

1.5.4. Çinko oksit nanopartikülleri

Çinko oksit (ZnO) nanopartikülleri veya çinko oksit kuantum noktaları (ZnO QDs), günümüzde düşük maliyet, düşük toksisite, biyouyumluluk, yıkıcı reaktif oksijen türlerini (ROS) üretebilmesi, yüksek katalitik etki, güçlü adsorpsiyon kabiliyeti ve yüksek izoelektrik noktası gibi eşsizkimyasal özellikleri sebebiyle biyomedikal alanda oldukça geniş kullanım alanına sahiptir (Martinez-Carmona ve ark., 2018). ZnO QDs sol-jel yöntemi ile sentezlenebilir (Şekil 1.8.) Bu yöntem kısaca, bir öncül çözeltinin kimyasal yollarla inorganik bir katıya dönüştürülmesi olarak tanımlanabilir ve bir alkolde bir alkali hidroksit veya tetrametilamonyum hidroksitin (TMAH) aracılığıyla

çinko asetat $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 'nin bazık hidrolizini içerir (Bahnmann ve ark., 1987; Spanhel ve Anderson, 1991).

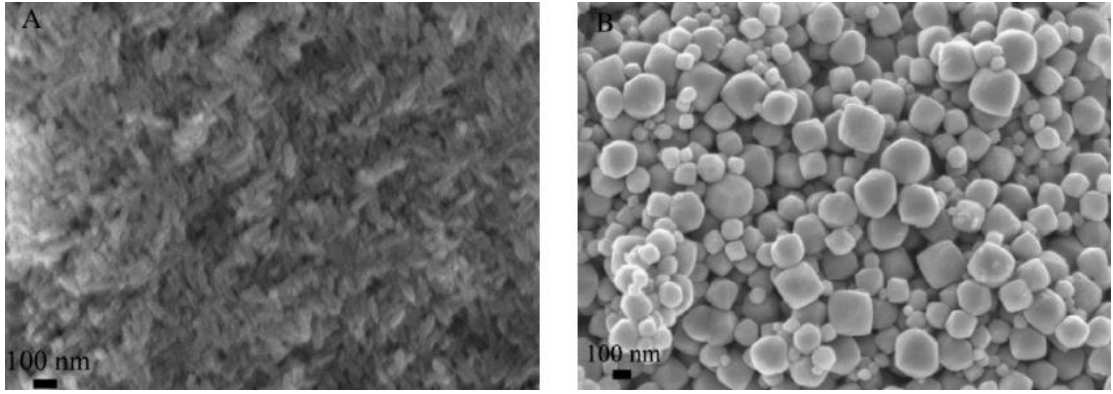


Şekil 1.8. ZnO QDs'lerin sentezi

Çekirdeklenme aşamasından sonra, ZnO'nin fotoluminesansı, sürekli bir kırmızı-kayma sergiler ve kuantum verimi yavaş yavaş azalır (van Dijken ve ark., 2001). Bu nedenle daha fazla kristal büyümesini ve toplanmasını önlemek için ZnO yüzeyine koruyucu organik ligandların eklenmesi gerekir. Polimerler, alkoksisilanlar, oleik asit ve trietanolamin, yığın halindeki ZnO oluşumunu engellemek amacıyla ZnO QDs yüzeyindeki Zn atomları ile koordine etmek için kullanılan en yaygın stabilizatörlerdir.

1.5.5. Demir oksit nanopartiküller

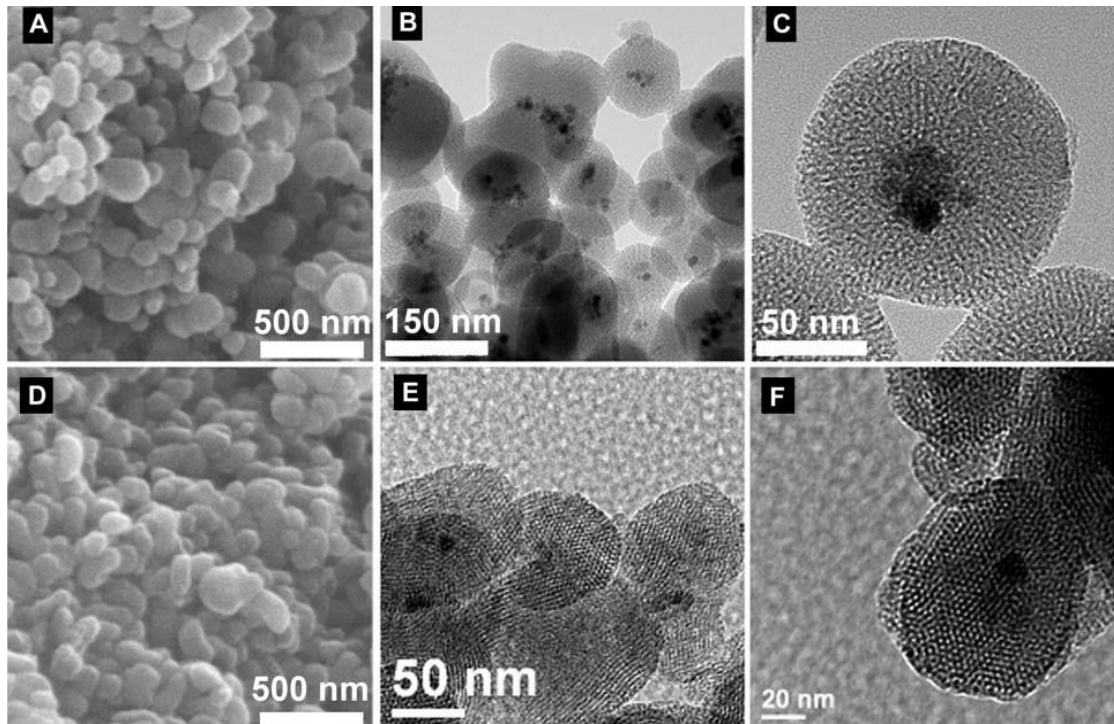
Bu bileşik, hematit (α - Fe_2O_3), manyetit (Fe_2O_3) ve maghemit (γ - Fe_2O_3) dahil olmak üzere, farklı polimorfik formlar gösterir (Şekil 1.9). Ayrıca, demir oksit nanopartikülleri, nanotel, nanoçubuk, nanotüp, içi boş elyaflar, kar tanesi benzeri ve halka benzeri çeşitli şekil ve boyutlarda sentezlenebilmektedir (Marius ve Grozescu, 2009). Nano boyutlu metal oksitler benzersiz elektriksel, optik ve manyetik özelliklerinden dolayı tıp, inorganik pigmentlerin üretimi, manyetik depolama ortamı, elektronik ve optik cihazlar gibi gaz sensörlerinin geliştirilmesi, bilgi depolama, görüntüleme, biyoalgılama ferrofluid teknolojisi ve atık su arıtma adsorbanları gibi ve pek çok uygulama alanı bulmaktadır (Hermanek ve ark., 2007; Xu ve ark., 2008; Mohapatra ve S, 2010).



Şekil 1.9. α -Fe₂O₃ SEM görüntüleri. (Hermanek ve ark., 2007)

1.5.6. Manyetik oksit nanopartiküller

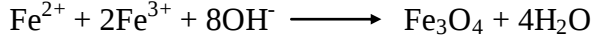
Manyetik demir oksit, Fe₃O₄ kimyasal formülüne sahip demir oksitlerinden biridir. Manyetik nanopartiküller, biyomedikal ve çevresel uygulamalarda, hedefli ilaç salımı gibi tıbbi uygulamalarda (Jain ve ark., 2005), biyo-algılamada (Miller ve ark., 2002) ve manyetik rezonans görüntüleme teknolojisinde kullanılır (Stephen ve ark., 2011). Ayrıca manyetik nanopartiküller, mezogözenekli silika nanopartiküller ile fonksiyonlandırılarak (Şekil 1.10.) hedefli ve kontrollü ilaç salım sistemlerinde, fototermal terapide uygulama alanı bulmuştur (Knežević ve ark., 2013).



Şekil 1.10. Mezogözenekli silika nanopartikül ile fonksiyonlandırılmış manyetik nanopartiküllere ait SEM (a,d) ve TEM (b,c,e,f) görüntüleri

Kopresipitasyon tekniği, manyetik partiküller elde etmek amacıyla kullanılan en etkili ve en basit kimyasal yoldur. Manyetik demir oksitler (Fe_3O_4) genellikle sulu ortamda zamanla değişen stokiometrik demir (II) ve demir (III) tuzları karışımı ile hazırlanır. (Jolivet ve ark., 2004).

Fe_3O_4 sentezinin reaksiyonu aşağıdaki gibi yazılabilir.



1.5.7. Polimerik nanopartiküller

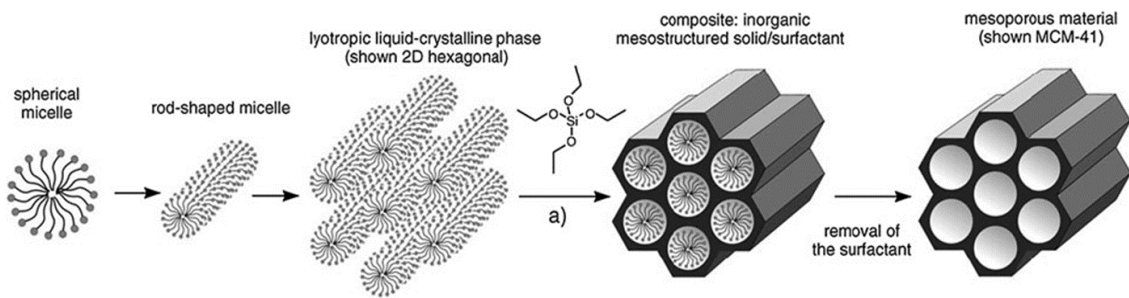
Polimerik nanopartiküller, partikül dispersiyonu ve 10-1000 nm aralığındaki katı partiküller olarak tanımlanır. Polimerik nanopartiküller, farmasötik ve tıbbi alanlarda nanotaşıyıcı olarak kullanılmaktadır. Polimerik nanopartiküller biyobozunur ve biyoyumlu polimerlerden de sentezlenebilir (Nagavarma ve ark., 2012).

1.5.8. Mezogözenekli silika nanopartiküller

1992 yılında Mobil Oil Corporation tarafından keşfedilen mezogözenekli silika nanopartiküller; Mobil Composition of Matter veya Mobil Crystalline Materials, (MCM) olarak adlandırılmıştır. (Kresge ve ark., 1992) 6 yıl sonra Kaliforniya, Santa Barbara Üniversitesi'nde daha büyük gözenek boyutu (5 – 30 nm) ile elde edilen silika nanopartikül, SAB-15 (Santa Barbara Amorphous) adını almıştır. Bu partiküller altıgen bir gözenek dizisine sahiptir (Zhao ve ark., 1998). Mezogözenekli silika nanopartiküller (MSNs), kimyasal stabilitesi, biyoyumluluğu, kolay fonksiyonlandırılabilirliği, geniş yüzey alanı, geniş gözenek hacmi, ayarlanabilir gözenek çapı gibi özellikleri nedeniyle umut verici bir ilaç taşıyıcı sistem olarak oldukça büyük ilgi görmüştür (Kwon ve ark., 2013). Ayrıca, bu nanopartiküllerin tıp, biyosensörler (Valenti ve ark., 2016), termal enerji depoları (Mitran ve ark., 2015), kataliz, görüntüleme, hücre içi algılama ve hayvan ve bitki hücreleri için gen/ilaç dağıtımında kullanılması gibi pek çok uygulamaları vardır (Trewyn ve ark., 2008).

MCM-41, biyomedikal uygulamalar için en çok araştırılan MSN'ler tipidir (Şekil 1.11). Setiltrimetil-amonyum bromür sürfaktanının sıvı kristal şablonu ile, silika öncülü olarak kullanılan tetraetil ortosilikat (TEOS) veya sodyum metasilikat (Na_2SiO_3) ile, ve katalizör olarak kullanılan alkali ile düzgün iki boyutlu (2D) altıgen P6m mezogözenek ile düzenlenmiş düzenine sahip MSNs ilk önce sentezlenmiştir ve MCM-41 olarak

adlandırılmıştır. Bu sentezde, konsantrasyon kritik misel konsantrasyonunun üstünde olduğunda, CTAB'ın sürfaktanı miseller halinde kendi kendine toplanır. Misellerin kutupsal baş bölgesi çevresinde silika öncülleri, sürfaktan yüzeyinde yoğunlaşır ve misellerin yüzeyi çevresinde silika çeperini oluşturur. MCM-41 tipi olan MSNs sürfaktanın çıkarılmasından sonra elde edilebilir. Belirli yüzey alanı $700 \text{ m}^2/\text{g}$ 'dan yüksektir ve gözenek büyüklüğü 1.6-10 nm arasında ayarlanabilir(Tang ve ark., 2012). Gözenek büyüklüğü ve oryantasyonu, sürfaktanın şablonlarının yapısı ile belirlenir. Partikül büyüklüğü ve morfoloji, pH, sıcaklık, şablonlar ve molar oranlar ile kontrol edilebilir (Hoffmann ve ark., 2006; Wan ve Zhao, 2007).



Şekil 1.11. MSNs sentezi

1.6. Kanser ve Kanser Tedavisi

Kanser vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan 100'den fazla ölümcül hastalık grubudur. Bu güne kadar kemoterapi, cerrahi tedavi, radyasyon tedavisi, hormonal tedavi gibi pek çok tedavi yöntemi araştırılmıştır.

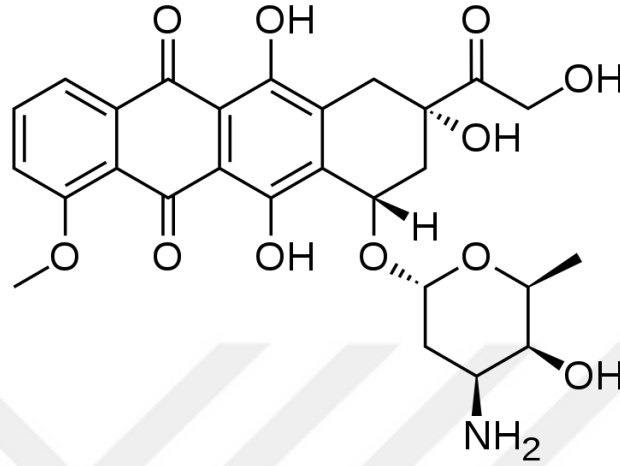
Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek veya bu hücrelerin büyümesini kontrol altına almak için antikanser ilaçlar kullanılarak yapılan tedavi olup günümüzde en çok kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir.

Kemoterapi tedavisindeki en büyük kısıtlamalardan biri, ilaçların kanser hücrelerine etki ederken diğer sağlıklı hücrelere zarar vermesidir. Bağışıklık sisteminin zayıflaması, alerjik reaksiyonlar, bulantı ve kusma, iştahsızlık ve tad alma bozukluğu, ağız yaraları, yorgunluk ve halsizlik, saç dökülmesi, deri ve tırnak değişiklikleri gibi pek çok yan etkisi bulunmaktadır.

Doksorubisin (DOX); en güçlü ve en yaygın kullanılan antikanser ilaçlarından biridir. Kanser hücrelerinde nükleik asitlerin sentezini inhibe ederek hücrelerin ölümüne

neden olmaktadır (Şekil 1.12.). DOX, “antrasiklin antibiyotik” olarak sınıflandırılmıştır, meme kanseri, mesane kanseri, lenfoma ve akut lenfositik lösemi tedavisinde kullanılır.

Potansiyel anti-kanser aktivitesine rağmen, doksorubisinlerin kullanımı hastalarda ciddi yan etkilere neden olmaktadır (Yoo ve ark., 2000).



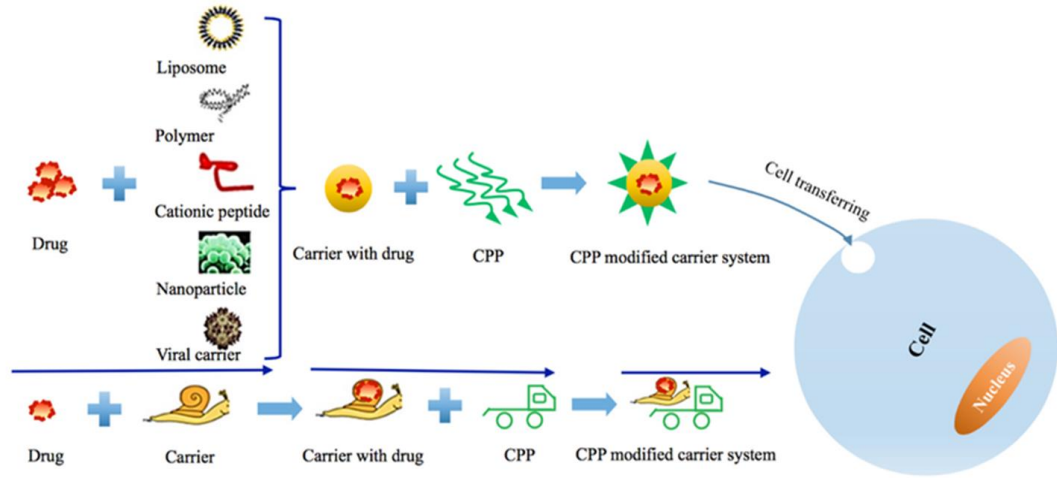
Şekil 1.12. Doksorubisin yapısı

1.7. Akıllı Nanotaşıyıcı Sistemler

Kanser, günümüzde giderek artan ölümcül bir hastalıktır. Kemoterapi, kanser tedavisi için en etkili yöntemlerden biridir. Bununla birlikte, birçok anti-tümör ilacı, normal hücreler tarafından ilacın spesifik olmayan alımı nedeniyle önemli yan etkilere sahiptir. Bu nedenle, sağlıklı hücrelere zararı en aza indirecek yeni etkili terapötik stratejilerin tasarlanması ve nano boyutta yeni akıllı sistemlerin geliştirilmesine oldukça ihtiyaç vardır.

İlaç taşıma sistemleri; kimyasal bir uyarıya cevap olarak ilacın serbest bırakıldığı sistemlerdir. Bu sistemlerin şu özelliklere sahip olması beklenir;

- İlacı kontrollü olarak salması
- Etki edilmesi istenilen bölgede toplanması
- Taşıyıcının fizyolojik ortamda parçalanmaması
- Parçalanma ürünlerinin toksik olmaması



Şekil 1.13. İlacın nanotaşıyıcıya yüklenmesi, taşınması ve hücre içinde serbest bırakılması (Li ve ark., 2015)

1.8. İlaç Taşıma Sisteminde Nanopartiküllerin Kullanılmasının Avantaj ve Dezavantajları

Nanopartiküllerin ilaç salım sistemlerinde kullanılmasının bazı avantajları vardır, bunlar şu şekilde açıklanabilir;

- Nanopartiküllerin partikül boyutu ve yüzey özellikleri, kolaylıkla ayarlanabilir.
- Etkin madde yüklenmesi nispeten yüksektir ve etkin maddeler bu sistemlere herhangi bir kimyasal reaksiyon olmadan yüklenebilir bu da ilacın aktivitesini korumak için önemli bir faktördür.

- Bölgeye özel hedeflendirme, partiküllere hedeflendirme sağlayan ligandların ilavesi ile ya da manyetik parçacıklarla yapılabilir.

- Nanopartiküller ile kontrollü ilaç salımı gerçekleştirilebilir, böylece ilacın terapötik etkinliğinin artırılmasını ve yan etkilerinin azaltılması sağlanır.

- Toksisite ve ters ilaç reaksiyonlarının oluşumu azaltılabilir.

- Nanopartiküller, az çözünen ilaçların çözünürlüğünü artırarak biyo yararlılığının arttırmasında yardımcı olurlar.

Dezavantajları

- Küçük boyutları ve geniş yüzey alanları partikül agregasyonuna neden olabilir bu da fiziksel stabilitelerini etkiler.

- Ayrıca küçük partikül boyutu ve geniş yüzey alanı, sınırlı etkin madde yüklenmesine ve ani salım etkisine neden olur.

- Nanopartiküller aşırı kullanılırsa vücudun bağışıklık sistemine zarar verebilir.

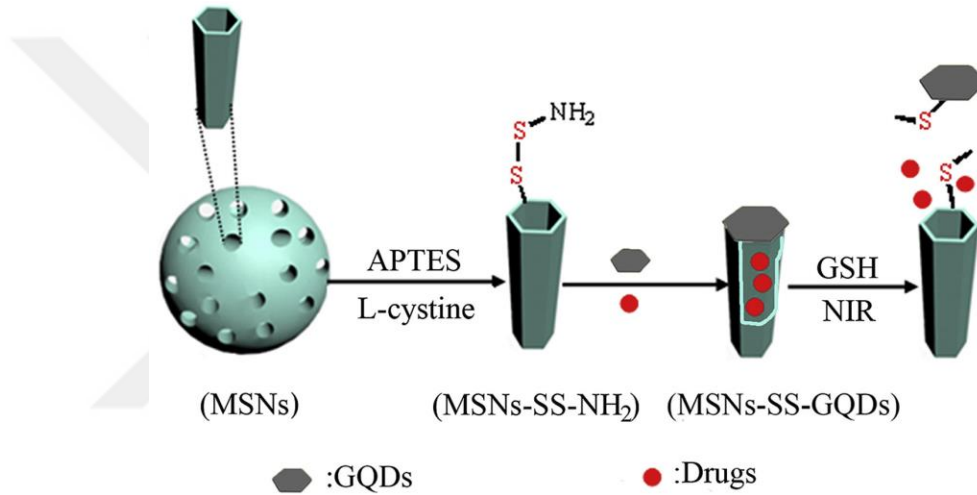
- İnce parçacıkların ağızdan solunması, Silikozis, kanser ve amfizem gibi hastalıklara yol açabilir.

- Nanopartiküller, cilt yüzeyinde tahrişe neden oldukları için cilt tarafından emilemezler (Deepak Gupta, 2013; Banach, 2014; M, 2015).



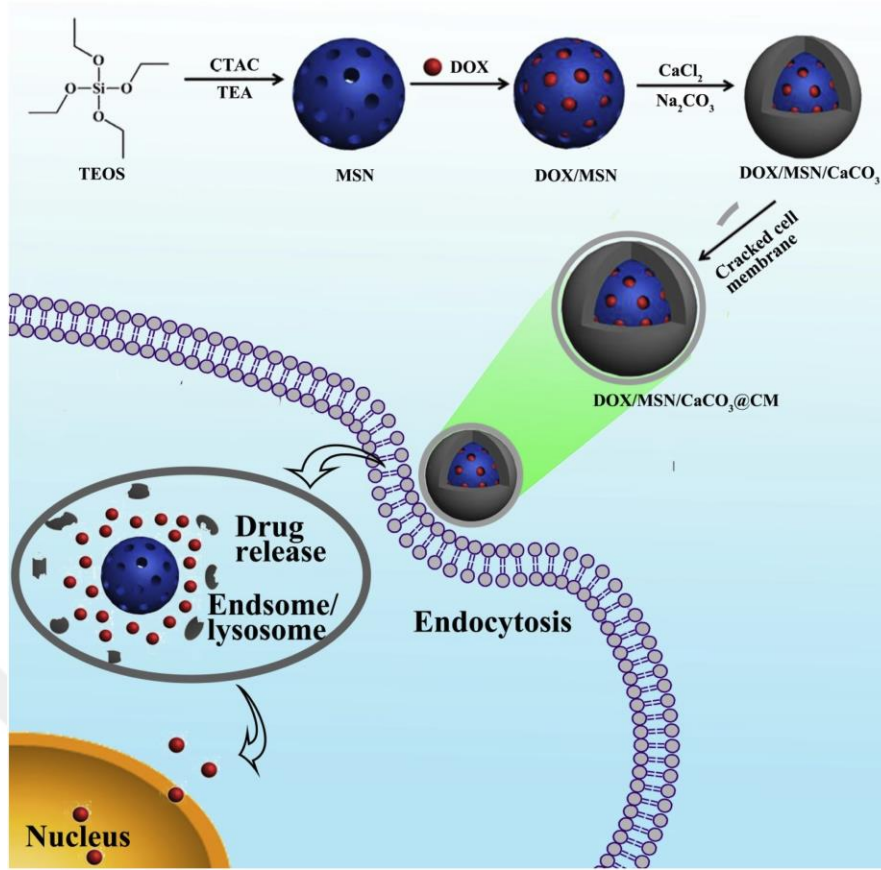
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Gao ve ark., yaptıkları çalışmada (Şekil 2.1) silika yüzeyini amin grubu ile fonksiyonlandırdıktan sonra, disülfid bağları içeren sistein ile kaplayarak, ışık, ısı ve redoks duyarlı bir nanotaşıyıcı sentezlemişlerdir. Mezogözenekli silika gözeneklerine model ilaç olarak kırmızı floresan bir boya olan, Rhodamine B (Rh), yükleyerek gözenekleri grafen kuantum nokta (GQD) ile kapatmışlardır. Yaklaşık olarak 100 nm boyutta elde edilen nano yapının, GQD'lerden kaynaklı ışık ve ısı duyarlılığına sahip olduğu ayrıca yapıdaki, disülfid bağlarından kaynaklı GSH duyarlı olduğu sonucuna varmışlardır (Gao ve ark., 2019).



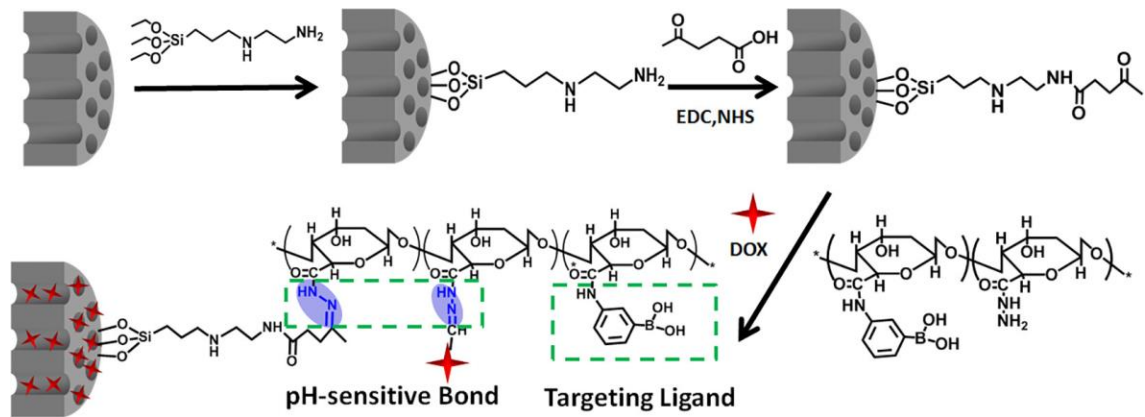
Şekil 2.1. Yakın kızıl ötesi ışın (NIR) ve GSH duyarlı nanotaşıyıcının ilaç yüklenmesi ve salımı

Liu ve çalışma grubu; prostat kanseri tedavisine yönelik, çekirdek/ kabuk yapılı, pH duyarlı bir nanotaşıyıcı sentezlemişlerdir (Şekil 2.2). Çekirdek olarak mezogözenekli silika nanopartikülleri kullanarak DOX yüklemişlerdir. Silika yüzeyini ilk olarak pH 'a bağlı ilaç salımını kontrol ederek fizyolojik ortamda ilaç salımını engellemek için CaCO_3 ara katmanı ile sonrasında nanopartiküllerin kararlılığını ve tümör hücrelerinde birikimini arttırmak için kanser hücresi membranı (CM) ile kaplamışlardır. (DOX/MSN@ CaCO_3 @CM). Doğal bir biyo-mineral olan CaCO_3 , mükemmel biyoyumluluk ve biyobozunurluk özellikleriyle biyomedikal uygulamalarda oldukça ilgi çekmektedir. Çalışmalarda, pH 7.4'te CaCO_3 'ün silika gözeneklerini kapattığı, dolayısıyla fizyolojik pH ortamında herhangi bir ilaç salımının tespit edilmediği, fakat asidik ortamda kararsız olan CaCO_3 'ün çözünmesi nedeniyle asidik ortamda ilaç salımının gerçekleştiği gözlenmiştir (Liu ve ark., 2019).



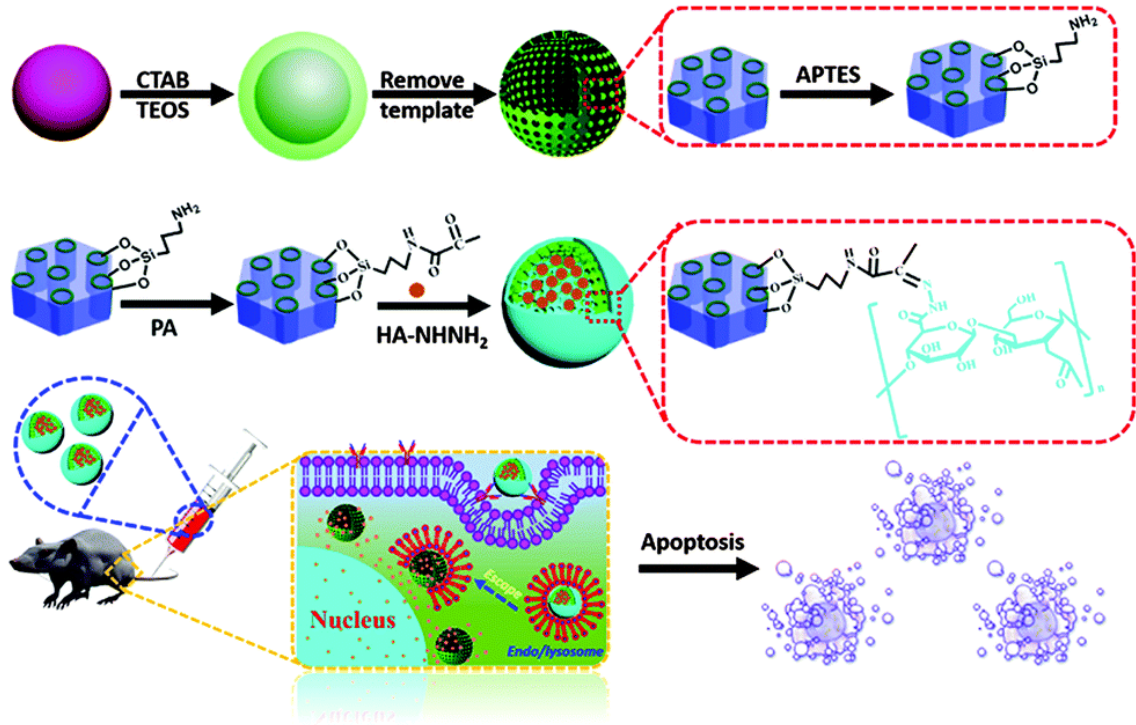
Şekil 2.2. DOX/MSN@ CaCO_3 @CM sentez şeması

Zhang ve arkadaşları, pH duyarlı, silika tabanlı yeni bir ilaç taşıyıcı sistem sentezlemişlerdir (Şekil 2.3). MSN yüzeyini ilk olarak karbonil grubu ile fonksiyonlandırarak, gözeneklere kemoterapi ajanı yüklenerek gözenekler asidik ortamda kararsız olan hidrazon bağı yardımıyla kapatılmıştır. Bu nanotaşıyıcının ilaç yükleme kapasitesinin %10.6 olduğu belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2018).



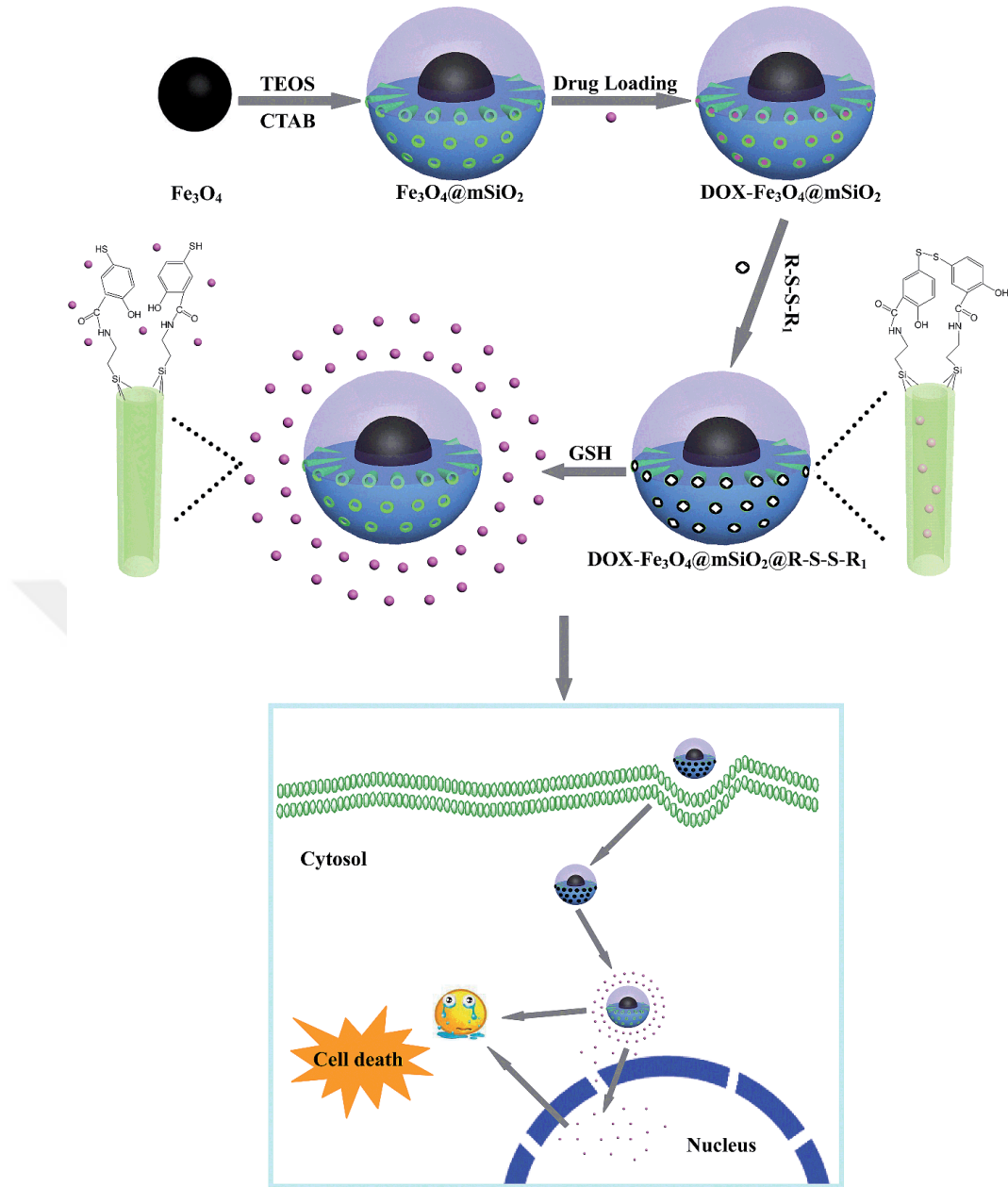
Şekil 2.3. Hidrazon bağı vasıtasıyla pH duyarlı nanotaşıyıcının sentezi

Dai ve ark. tarafından yapılan çalışmada, pH duyarlı hidrazon bağları kullanılarak, yeni bir hedefli ilaç salım sistemi geliştirilmiştir (Şekil 2.4). Bu sistemde hyaluronik asit (HA) hem silika gözeneklerini kapatmak için, hem de hedefleme ajanı olarak kullanılmıştır. Sentezlenen ilaç taşıyıcı sistemin yaklaşık 88 nm boyutunda olduğu, asidik ortamda aktive olduğu ve etkili bir şekilde tümör hücrelerinde biriktiği belirtilmiştir (Dai ve ark., 2016).



Şekil 2.4. Hidrazon ile, mezogözenekli silika yüzeyine hyaluronik asit (HA) bağlayarak, pH duyarlı nanotaşıyıcının sentezi

Çekirdek olarak manyetik Fe_3O_4 nanopartikül ve kabuk olarak bis-(3-karboksi-4-hidroksi fenil) disülfür (R-S-S-R1) modifiye edilmiş mezogözenekli silika içeren fonksiyonel nanotaşıyıcı ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2@\text{R-S-SR1}$), Yang ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Şekil 2.5). Anti-kanser ilacı olan DOX sistemin ilaç salım davranışını belirlemek için model ilaç olarak kullanılmıştır. İlaç salımının GSH ortamında arttığı gözlenmiştir. Çalışmada ayrıca, nanonataşıyıcının in vitro çalışmaları HeLa hücrelerine karşı yapılmıştır. Nanotaşıyıcının hücrelere hızlı bir şekilde nüfuz ettiği 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ konsantrasyonuna kadar herhangi bir sitotoksik etki göstermediği belirtilmiştir. (Yang ve ark., 2015)

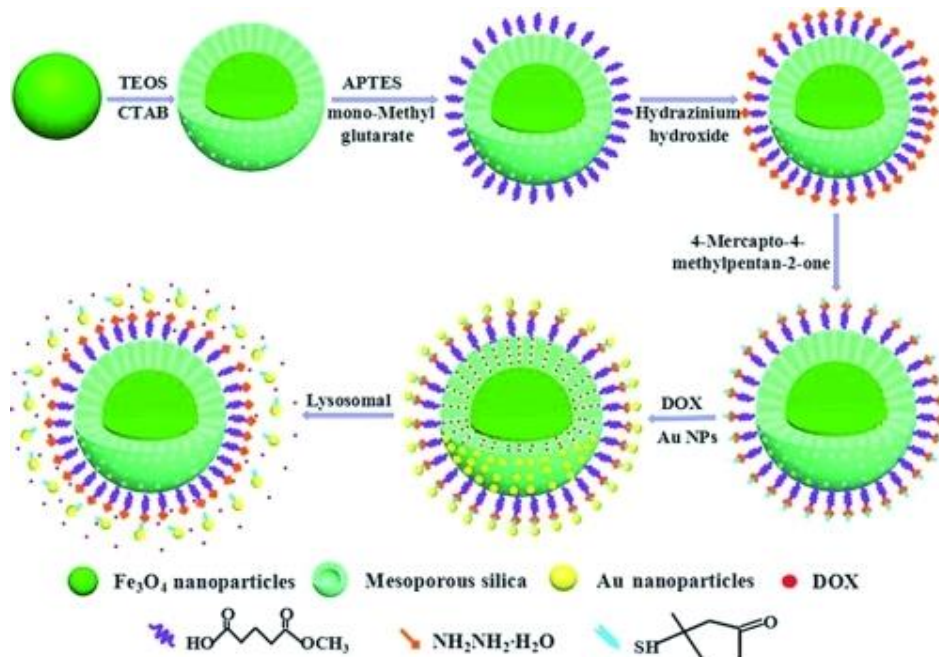


Şekil 2.5. GSH duyarlı ilaç taşıma sisteminin sentezi ($\text{DOX-Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2@\text{R-S-S-R}_1$)

Gimenez ve ark., GSH duyarlı, MSN tabanlı bir ilaç taşıma sistemi sentezlemişlerdir. Elde edilen yapıda polietilen glikol (PEG) zincirleri disülfür bağı ile MSN yüzeyine bağlanmıştır. Kontrollü salınım çalışmalarını safranin boyası O ve DOX ilaçları kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen yapıdaki PEG zincirlerinin MSN yüzeyindeki gözenekleri kapatarak ilaç/boya salınımını engellediği, fakat GSH ortamında S-S bağının kırılarak PEG yapısının yapıdan uzaklaştığı, dolayısıyla MSN gözeneklerinin açılarak ilaç/boya nın salınımının gerçekleştiği gözlenmiştir. (Gimenez ve ark., 2015)

Uribe Madrid ve ark., yaptıkları çalışmada farklı kabuk kalınlıklarında $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2$ çekirdek-kabuk sentezleyerek elde ettikleri yapıların biyoyumluluklarını, ilaç yükleme ve salınım çalışmalarını ibuprofen ilacı kullanarak meme kanseri (MCF-7), yumurtalık kanseri (SKOV3), normal insan akciğer fibroblastları MRC-5 ve IMR-90 hücreleriyle gerçekleştirmişlerdir. Sentezledikleri kompozit nano yapılar ortalama 208 nm boyuta sahip süperparamanyetik manyetit çekirdeğe ve 15 ila 40 nm kalınlığa sahip mezo-silika kabuklara sahiptir. Bu nanopartiküllerin mezo-silika kabuğunun kalınlığına bağlı olarak oldukça umut verici ilaç tutma ve bırakma davranışları gösterdiklerini tesbit etmişlerdir (Uribe Madrid ve ark., 2015).

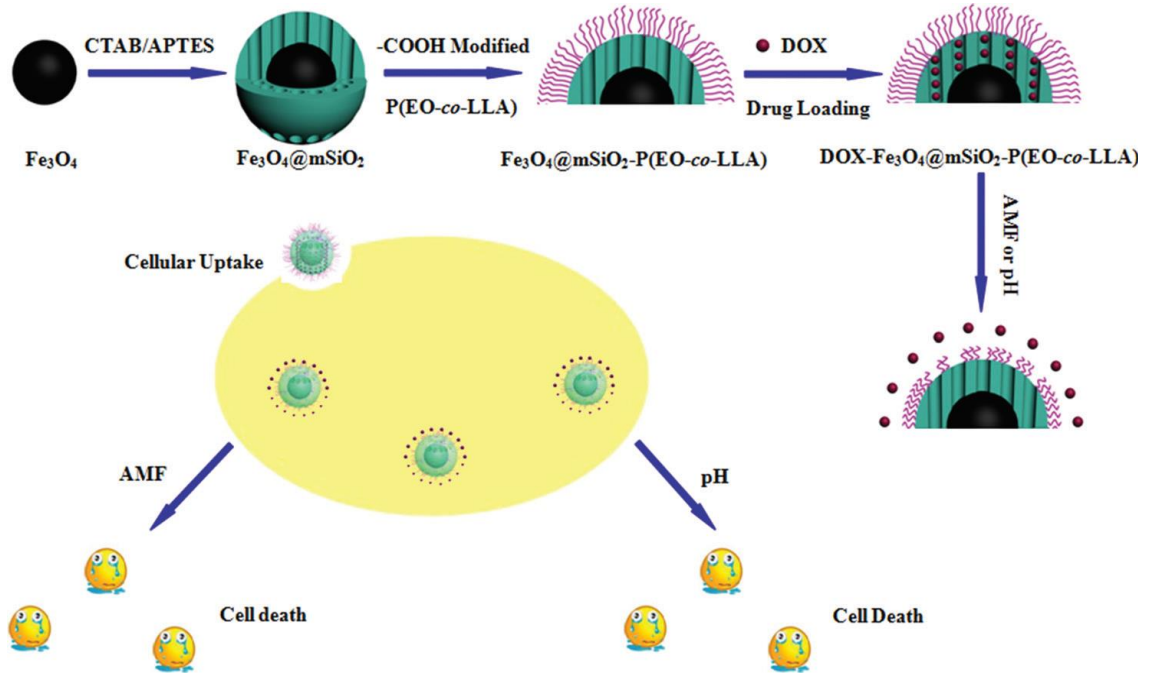
Cui ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada pH duyarlı, manyetik ve hedefli bir ilaç salım sistemi hazırlanmışlardır (Şekil 2.6). Bunun için öncelikle, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{silika}$ çekirdek kabuk yapısını sentezlemişlerdir. Nanotaşıyıcıya DOX yükledikten sonra silika gözeneklerini 5 nm boyutunda altın nanopartikül ile hidrazon bağı vasıtasıyla kapatmışlardır. HeLa hücreleri ile yapılan deneyler nanotaşıyıcının ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2@\text{Au}$) biyoyumlu olduğunu ve ihmal edilebilir düzeyde toksisiteye sahip olduğunu göstermiştir (Cui ve ark., 2014).



Şekil 2.6. DOX@ $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2@\text{Au}$ nanotaşıyıcının sentezi

Guo ve çalışma grubu, manyetik Fe_3O_4 nanopartikül çekirdeği ve mezogözenekli silika nanopartikül kabuğundan oluşan $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{mSiO}_2$ nanotaşıyıcıyı Stöber yöntemi ile

sentezlemişlerdir (Şekil 2.7). Model ilaç olarak DOX kullanılarak, silika gözeneklerini kapatmak için ısıya duyarlı polimer olan poli [(etilen glikol)-co-(L-laktit)](P(EO-co-LLA)) kullanılmıştır. Sistem, demir çekirdeğinin alternatif bir manyetik alan (AMF) altında ısıtılması ile aktif hale getirilmiştir. Silika gözenekler düşük sıcaklıkta kapalı, yüksek sıcaklıkta açık olması nedeniyle ilaç salımının gerçekleştiği belirtilmiştir. (Guo ve ark., 2014)



Şekil 2.7. $\text{Fe}_3\text{O}_4@m\text{SiO}_2\text{-P(EO-co-LLA)}$ nanotaşıyıcının hazırlanması ve kontrollü ilaç salımı

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar

Cihazlar	Marka
TEM	JEOL JEM-2100 (UHR)
FT-IR Spektrofotometre	Perkin Elmer 100 FT-IR
UV-Spektrofotometre	Shimadzu UV-1700
Santrifüj Cihazı	Heidolph
Sonikatör	Elma Sonic

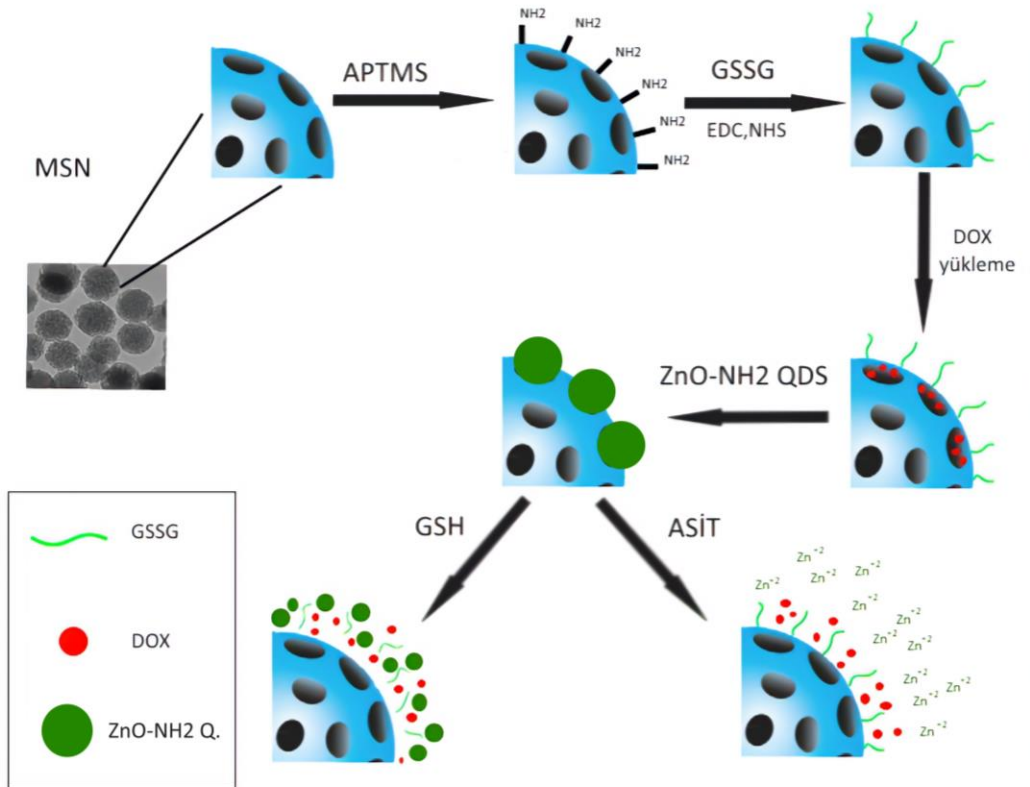
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kimyasal Maddeler	Firma
Tetraetilortosilikat (TEOS)	Across
Setil-trimetil-amonyum bromür (CTAB)	Across
3-aminopropiltrimetoksisilan (APTMS)	Across
Çinko asetat	Alfa Aesar
Doksorubisin hidroklorür (DOX)	Fisher
N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimidhidroklorür (EDC)	Sigma
N-Hidroksisüksinimid (NHS)	Sigma
Okside glutasyon (GSSG)	Sigma
L-Glutasyon (GSH)	Sigma
Sodyum hidroksit (NaOH)	Sigma
Diyaliz torbası (MWCO 12,000 Da)	Sigma
N,N-dimetilformamid (DMF)	Merck
Metanol (MeOH)	Merck
Etanol (EtOH)	Merck
Hidroklorik asit (%37) (HCl)	Merck
orto-Fosforik asit% 85 (H ₃ PO ₄)	Merck
N,N-dimetilformamid (DMF)	Merck

3.3. İlaç Taşıyıcı Sistemin Sentezi

Tez kapsamında mezogözenekli silika içeren bir nanotaşıyıcı sentezlenmiştir. Nanotaşıyıcıya ait sentez şeması Şekil 3.1’de verilmiştir. Şemaya göre, nanopartikül sentezi aşağıda verilen basamaklardan oluşmaktadır.

- Mezogözenekli silika nanopartikül sentezi; (MSN)
- MSN nanopartikülün APTMS ile reaksiyonu sonucu silika yüzeyinin-NH₂ grubu ile fonksiyonlandırılması; (MSN-NH₂)
- MSN-NH₂ nanopartikülünün, yükseltgenmiş glutatyon (GSSG) ile reaksiyonu (MSN-GSSG)
- Çinko oksit kuantum nokta (ZnO QDs) sentezlenmesi ve amin grubu ile fonksiyonlandırılması (ZnO-NH₂-QDs).
- Nanotaşıyıcıya, DOX yüklenmesi ve silika gözeneklerinin ZnO-NH₂ QDs ile kapatılması ((MSN-GSSG-DOX-ZnO))
- İlaç salım çalışmaları



Şekil 3.1. Nanotaşıyıcının sentezi ve ilaç salımı

3.3.1. Mezogözenekli silika nanopartiküllerinin sentezi (MSN)

Mezogözenekli silika nanopartikül literatür yöntemine göre sentezlenmiştir (Zhang ve ark., 2013). CTAB (1g) ve NaOH (0.28g) saf suda çözülerek (480 ml) 80 °C'ye ısıtılır. Bu çözeltiye TEOS (5.30 ml) kuvvetli bir şekilde karıştırılarak damla damla eklenir. Karışım 80 °C'de 2 saat karıştırılır, santrifüjlenir (8000 r/dk, 10 dk.) elde edilen ürün, birkaç kez MeOH ile yıkanır ve vakumda kurutulur.

3.3.2. Amin grubu içeren mezogözenekli silika nanopartikül (MSN-NH₂) sentezi

Amin grubu içeren mezogözenekli silika nanopartikül literatür yöntemine göre sentezlenmiştir (Bilalis ve ark., 2016).

(0.65 g) MSN, metanolde (44 mL) homojen haline getirilir. Bu çözeltiye APTES (2,45 mL) damla damla eklenerek, oda sıcaklığında 24 saat karıştırılır. Çözelti santrifüjlenir (7500 r/dk, 10 dk.). Elde edilen ürün, iki kere su ile ve beş kere metanol ile yıkanır. 60 °C'de vakumda kurutulur. CTAB yi yapıdan uzaklaştırmak için MSN-NH₂, metanol (34 mL) ve %37'lik HCl (2 ml) karışımında 24 saat 60 °C'de geri soğutucu altında karıştırılır. Çözelti santrifüjlenir (7500 r/dk, 10 dk.), su ve metanol ile yıkanır vakumda kurutulur.

3.3.3. MSN-GSSG Sentezi

Bu maddenin sentezi literatür de verilen yönteme göre yapılmıştır (Qiu ve ark., 2017). 60 mg GSSG, 20 mL PBS (pH: 7.4) de çözülür. Karboksil gruplarını aktive etmek için bu çözeltiye 100 mg EDC ve 100 mg NHS ilave edip 30 dakika daha karıştırılır. Daha sonra, 5 mL PBS (pH: 7.4) içinde 60 mg MSN-NH₂ süspansiyon halinde çözeltiye eklenir ve oda koşullarında 8 saat karıştırılır. Çözelti santrifüjlenir (7500 r/dk, 10 dk.), yıkanır ve vakumda kurutulur.

3.3.4. ZnO QDs Sentezi

Bu maddenin sentezi literatür de verilen yönteme göre yapılmıştır (Patra ve ark., 2009). 0.55 g çinko asetat 25 ml MeOH de çözülerek 0.1M çinko asetat çözeltisi hazırlanır. 2.8 g of KOH 50 ml metanol de çözülerek 1M KOH çözeltisi hazırlanır. Oda koşullarında çinko asetat çözeltisi üzerine KOH çözeltisi damla damla ilave edilerek

çözeltinin pH'sı 10' a sabitlenir. Çözelti oda sıcaklığında 60 dakika karıştırılır. Bu çözeltiye 0.25 ml TEOS eklenir. Daha sonra 0.5 ml saf su ilave edilir. Çözelti santrifüjlenir (4000 r/dk, 15 dk.). Elde edilen ürün, üç kez metanol ve saf su ile yıkanır ve oda koşullarında vakum da kurutulur.

3.3.5. ZnO-NH₂ QDS Sentezi

Bu maddenin sentezi literatür de verilen yöntemle göre yapılmıştır (Qiu ve ark., 2017). 0.5 g ZnO QDs 20 ml DMF de homojen hale getirilir. Bu çözeltiye 0.1 ml APTMS eklenerek 20 dakika karıştırılır, santrifüjlenir (4000 r/dk, 15 dk), DMF ile yıkanır ve oda sıcaklığında vakum da kurutulur.

3.3.6. Nanotaşıyıcıya DOX yükleme ve gözeneklerin ZnO QDs ile kapatılması (MSN-GSSG-DOX-ZnO)

Bu aşama literatür de olmayıp aşağıda verilen şekilde yapılmıştır. MSN-GSSG (20 mg) ve DOX (4 mg), 5 ml PBS (pH: 7.4) tampon çözeltisine eklenerek 12 saat, 37 °C'de karıştırılır. Bu çözeltiye, 40 mg EDC ve 40 mg NHS' nin 2 ml sudaki çözeltileri eklenir ve 30 dakika karıştırılır. Daha sonra, 20 mg ZnO-NH₂ QDs, 10 ml PBS (pH: 7.4) de homojen haline getirilerek bu çözeltiye eklenir. Çözelti 8 saat 37 °C de karıştırılır, santrifüjlenir (7500 r/dk, 10 dk.) ve PBS (pH: 7.4) ile yıkanır. Bütün yıkama çözeltisi toplanır. UV spektroskopisi yardımıyla DOX yükleme kapasitesi ve DOX yükleme etkinliği hesaplanır. Elde edilen ürün oda sıcaklığında vakum da kurutulur.

3.4. Nanotaşıyıcının İlaç Yükleme Kapasitesinin (%YK) ve İlaç Yükleme Etkinliğinin (%YE) Belirlenmesi

Nanopartikülün ilaç yükleme kapasitesi (%YK) ve ilaç yükleme etkinliği (%YE) UV-Vis yöntemi ile tayin edilmiştir.

3.5. In Vitro İlaç Salım Çalışmaları

Çeşitli pH ve GSH ortamlarındaki ilaç salım çalışmaları dializ membran kullanılarak 37 °C'de yapılmıştır.

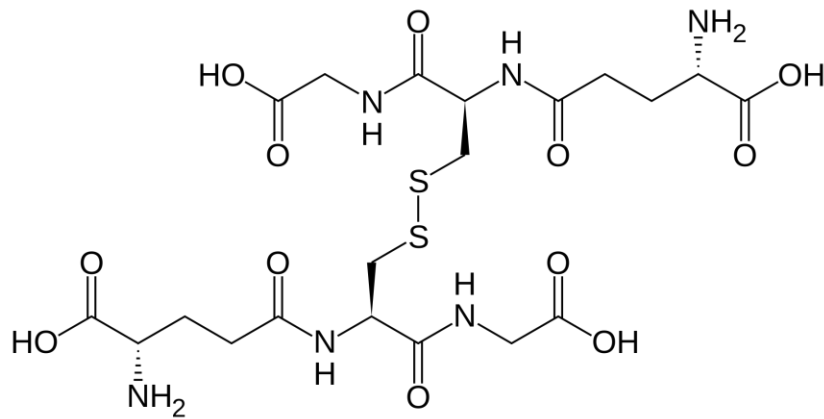


Şekil 3.2. İlaç salımının incelendiği dializ ortamı

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

Günümüzde grafen (Wang ve ark., 2017; Imani ve ark., 2018) karbon nanotüp (Hadidi ve ark., 2013), gözenekli silica nanoparçacıklar (MSNs)(Deveci ve ark., 2017; Sodagar Taleghani ve ark., 2019; Zhou ve ark., 2019), Altın nanopartiküller(Choi ve ark., 2011; Ekin ve ark., 2014), gümüş nanoparçacıklar(Locatelli ve ark., 2012; Chen ve ark., 2016) gibi çok çeşitli akıllı ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemler arasında, eşsiz fiziko kimyasal özellikleri, geniş yüzey alanı ve gözenek hacmi, ayarlanabilir gözenek boyutu, yüksek ilaç taşıma kapasitesi, biyoyumluluğu ve kolay fonksiyonlandırılabilir olması gibi mükemmel özellikleriyle MSNs, akıllı nano taşıyıcıların önemli bir sınıfını oluşturmaktadır (Amolegbe ve ark., 2018; Yi ve ark., 2018; Hernández Montoto ve ark., 2019).

Glutasyon (GSH); glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan, intraselüler konsantrasyonu daha fazla olan bir tripeptittir. Önemli bir indirgeyici ajan ve antioksidan olan glutasyon, hücrenin oksido-redüksiyon dengesini sürdürüp hücreleri endojen ve ekzojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır. (Masip ve ark., 2006). Proteinlerdeki- SH gruplarının korunması ve bazı reaksiyonlarda koenzim olarak görev almasının yanı sıra amino asitlerin taşınmasında, protein ve DNA sentezinde de önemli rol oynar (Dalle-Donne ve ark., 2009). Yükseltgenmiş glutasyon ya da glutasyon disülfid (Şekil 4.1) iki glutasyon molekülünden oluşmuştur (Meister ve Anderson, 1983).



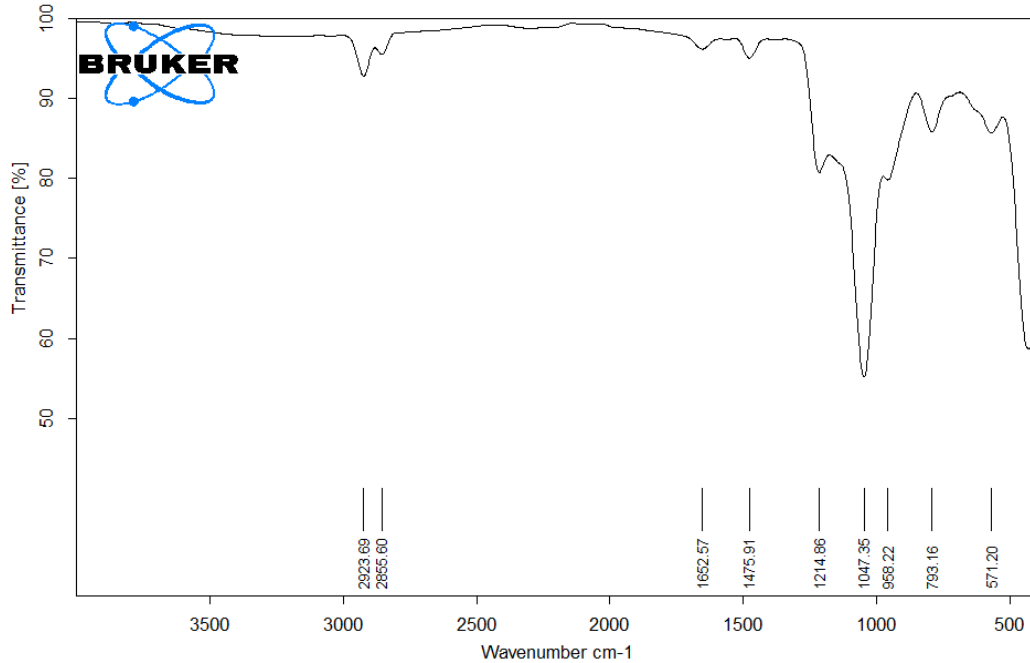
Şekil 4.1. Glutasyon disülfid yapısı

Disülfid bağlarının, fizyolojik pH'da termodinamik olarak kararlı, fakat yüksek GSH ortamında kararsız olması ve GSH'un, kanser hücrelerinin hücre içi matriksinde,

Tez kapsamında gerçekleştirilen sentezler Şekil 3.1’de verilmiştir. Bu şemaya göre, öncelikle mezogözenekli silika nanopartikül (MSN) sentezlenerek silika yüzeyi – NH₂ grubu ile fonksiyonlandırılmıştır (MSN-NH₂). Silika nanopartikül yüzeyinde yüksek GSH varlığında kırılan S-S bağlarını oluşturabilmek için MSN-NH₂ nin, yükseltgenmiş glutatyon (GSSG) ile reaksiyonu gerçekleştirilmiştir (MSN-GSSG). Sonraki adımda kontrol ilacı olarak DOX kullanılarak, nanotaşıyıcıya ilaç yüklemesi yapılmıştır. İlaç salımının kontrollü olabilmesi için silika gözenekleri asidik ortamda kararsız olan ZnO QDs ile kapatılmıştır (MSN-GSSG-DOX-ZnO). Sentezlenen nanopartikülün yapısı çeşitli spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmış ve farklı pH ve farklı GSH konsantrasyonlarında ilaç salım çalışmaları yapılmıştır.

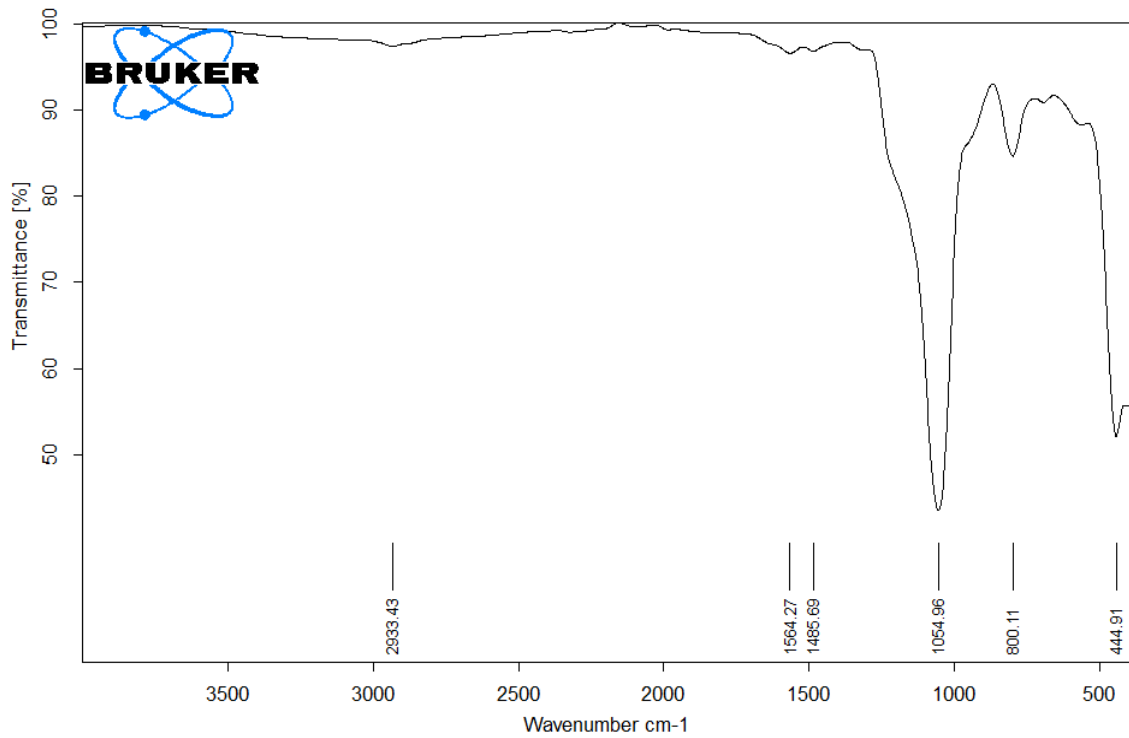
4.1. FT-IR Sonuçları

Şekil 4.3’de MSN’ye ait FT-IR spektrumu görülmektedir. Spektrumda, Si-O-Si bağına ait gerilme bandları 1047 cm⁻¹ ve 793 cm⁻¹’de, Si-OH bağına ait gerilme titreşimi 958 cm⁻¹’de gözlenmiştir (Feifel ve Lisdat, 2011). Yapıdaki su molekülüne ait 3300 cm⁻¹ civarında geniş bir absorpsiyon bandı gözlenirken, 1652 cm⁻¹’deki absorpsiyon bandının da H₂O molekülüne ait makaslama titreşimi olduğu görülmektedir. 2923 cm⁻¹, 2855 cm⁻¹ ve 1476 cm⁻¹ deki bandlar, CTAB molekülündeki C-H gruplarına ait olan titreşimlerdir.



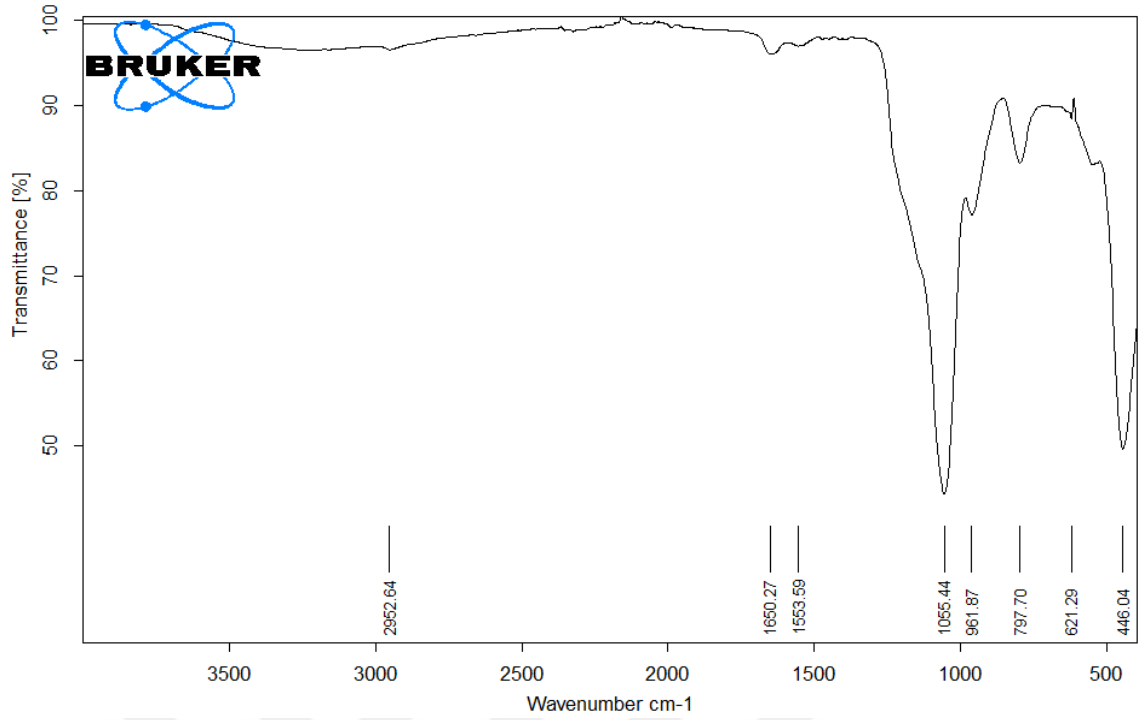
Şekil 4.3. MSN'nin FT-IR spektrumu

Şekil 4.4’de CTAB uzaklaştırılmış MSN-NH₂ nanopartikülüne ait FT-IR spektumu görölmektedir. MSN’nin FT-IR spektrumunda; 2923 cm⁻¹, 2855 cm⁻¹ de görölen piklerin MSN-NH₂ ye ait FT-IR spektrumunda görölmeyişi CTAB’nin yapıdan büyük oranda uzaklaştırıldığıının göstergesidir. Yapıda ayrıca 1564 cm⁻¹’de -NH₂ grubunun varlığını destekleyen yeni bir pik ortaya çıkmıştır. Bu sonuç bize mezogözenekli silika yüzeyinin -NH₂ grubu ile fonksiyonlandırıldığını ve yapısından CTAB’nin uzaklaştırıldığını göstermektedir. Spektrumda, Si-O bağına ait asimetrik gerilme bandı 1054 cm⁻¹, Si-OH bağına ait asimetrik gerilme bandı 958 cm⁻¹ ve Si-O bağına ait simetrik gerilme bandı 800 cm⁻¹’de gözlenmiştir.



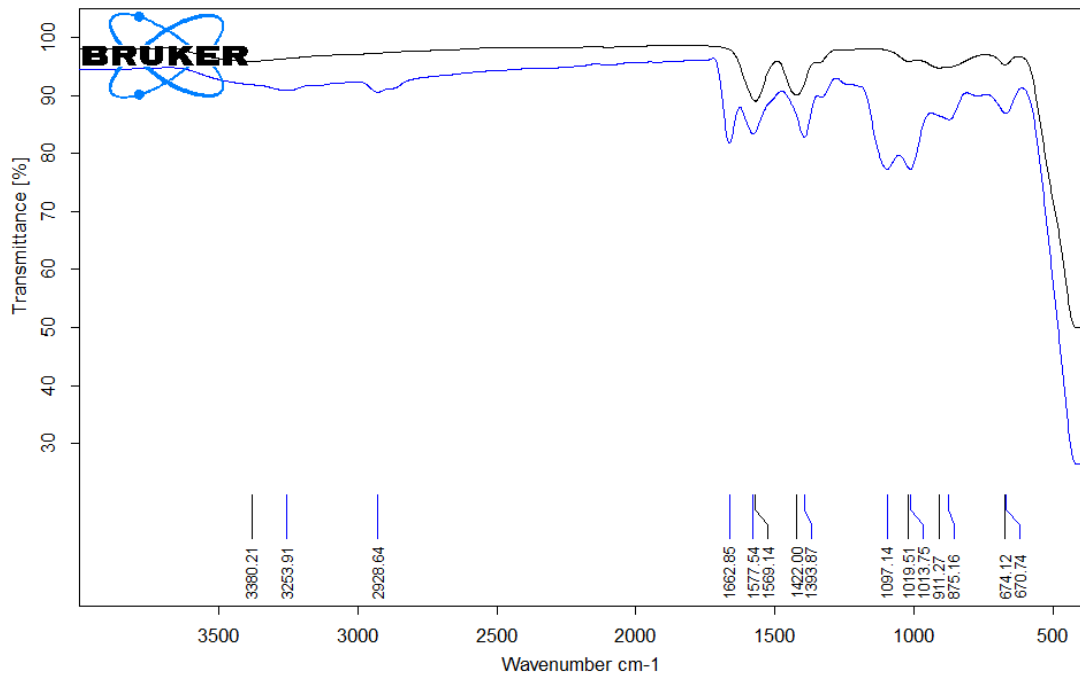
Şekil 4.4. CTAB uzaklaştırılmış MSN-NH₂’nin FT-IR spektumu

Şekil 4.5.’de MSN-NH₂’nin GSSG ile reaksiyonu sonucu elde edilen nanopartikülün (MSN-GSSG) FT-IR spektumu görölmektedir. Mezoför silika yapısına ait olan pikler korunurken, spektrumda 1650 cm⁻¹ civarında gözlenen pikin karboksilik asitlerde görölen C=O gerilme bandına ait olduğu düşünölmektedir. Bu bandın gözlenmesi GSSG’nin MSN yüzeyine başarılı bir şekilde modifiye olduğu şeklinde yorumlanmıştır.



Şekil 4.5. MSN-GSSGS'nin FT-IR spektrumu

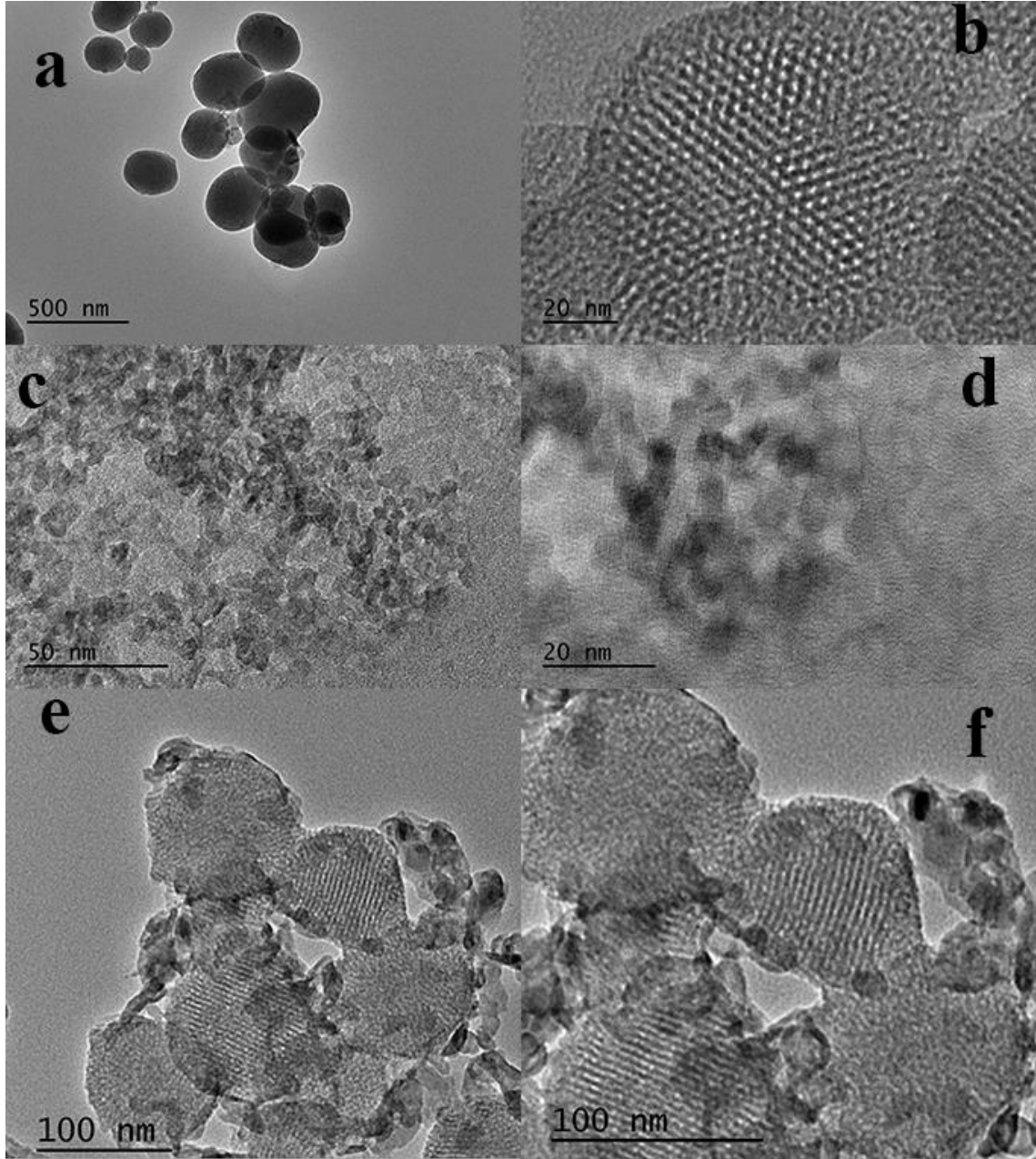
Şekil 4.6'da ZnO QDs ve ZnO-NH₂ QDs'a ait FT-IR spektrumu verilmiştir. Spektrumlar karşılaştırıldığı zaman, 3253 cm⁻¹ ve 1663 cm⁻¹ 'de N-H gruplarına, 2928 cm⁻¹ ve 2825 cm⁻¹ 'de alkil gruplarına ait piklerin ortaya çıkması ZnO QDs nanopartikülünün -NH₂ grubu ile başarılı bir şekilde fonksiyonlandırıldığının göstergesidir.



Şekil 4.6. ZnO QDs (siyah) ve ZnO-NH₂ QDs'un (mavi) FT-IR spektrumu

4.2. TEM Sonuçları

Bu çalışmada, MSN'yi $-NH_2$ grupları ile fonksiyonlandırmak için APTMS kullanılmış, karboksilik asit ile fonksiyonlandırmak için ise GSSG kullanılmıştır. Sentezlenen nanopartiküllere ait TEM sonuçları Şekil 4.7'de verilmiştir.



Şekil 4.7. Sentezlenen nanopartiküllere ait TEM sonuçları; MSN- NH_2 (a,b); ZnO QDs (c,d); MSN-GSSG-Dox-ZnO (e,f)

Elde edilen TEM görüntülerinden (Şekil 4.7 a,b,c) MSN- NH_2 nanopartikülünün yaklaşık 100 nm çapında ve küresel olduğu görünmektedir. ZnO QDs nanopartikülünün (Şekil 4.7 c,d) ise yaklaşık 5 nm çapında ve küresel olduğu görünmektedir. MSN-GSSG

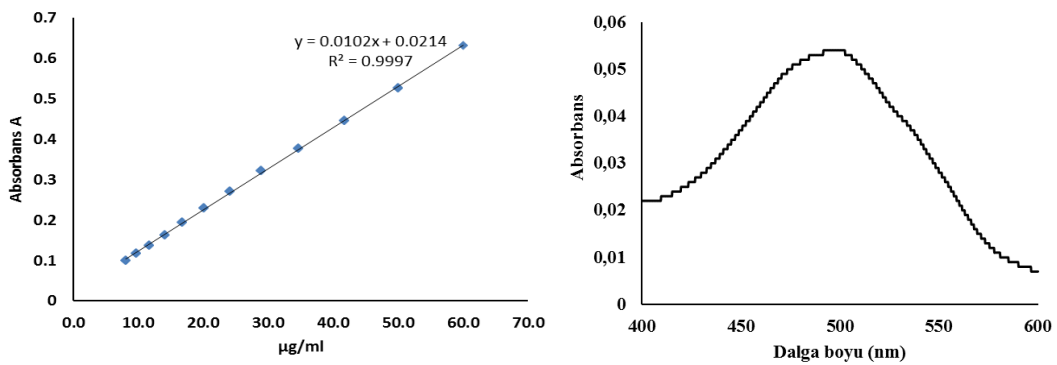
nanopartikül yüzeyinde karboksilik asit grupları olduğu için ZnO-NH₂ QDs, MSN-GSSG nanopartikül yüzeyine kolaylıkla bağlanmıştır. Nanopartikül yüzeyinde ZnO QDs olduğunu TEM görüntüleri de desteklemektedir (Şekil 4.7 e,f).

4.3. İn Vitro İlaç Salım Çalışmaları

4.3.1. İlaç yükleme kapasitesinin (% YK) ve ilaç yükleme etkinliğinin (% YE) bulunması

Nanotaşıyıcının, DOX yükleme kapasitesinin ve DOX yükleme etkinliğinin bulunması için, DOX'un PSB (pH 7.4) içinde stok çözeltisi (0.06 mg/mL) hazırlanmış ve bu çözeltiden, 8.1, 9.7, 11.6, 14.0, 16.7, 20.1, 24.1, 28.9, 34.7, 41.7, 50.0 ve 60.0 µg/ml konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmış ve absorbansları ölçülmüştür. Ölçülen absorbans değerleri, ilgili konsantrasyon değerlerine karşı grafiğe geçirilmiş, kalibrasyon doğrusu ve lineer regresyon ile doğru denklemi elde edilmiştir.

Standart DOX çözeltilerine ait konsantrasyon ve absorbans değerleri Çizelge 4.1'de, kalibrasyon doğru ve denklemi ile UV-Vis spektrumu Şekil 4.8'de verilmiştir. Spektrumdan da görüleceği üzere Dox' ait $\lambda_{\max}$ 498 nm olarak belirlenmiş, dializ sonunda elde edilen numunelerin absorbans ölçümleri bu dalga boyunda yapılmıştır.



Şekil 4.8. Dox'a ait UV-Vis spektrumu kalibrasyon doğrusu ve denklemi

Çizelge 4.1. 498 nm dalga boyunda standart Dox çözeltilerine (PBS:7.4) ait UV-Vis sonuçları

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
µg/ml	60	50	41.7	34.7	28.9	24.1	20.1	16.7	14.0	11.6	9.70	8.10
A	0.632	0.527	0.445	0.377	0.321	0.271	0.229	0.194	0.163	0.138	0.117	0.100

Hazırlanan nanopartikülün ilaç yükleme kapasitesi (%YK) serbest halde bulunan ve nanopartikül içerisine girmeyen etkin madde miktarının tayini ile hesaplanmıştır. Nanotaşıyıcıya DOX yükleme ve gözeneklerin ZnO QDs ile kapatılması aşamasında (Bölüm 3.3.6) yıkama basamağında, bütün yıkama çözeltileri toplanmıştır. Bu yıkama çözeltisindeki DOX miktarı UV-Vis yöntemi ile tayin edilmiştir. Bu aşamada toplam 106 ml çözelti toplanmış ve bu çözeltinin 498 nm deki absorbansı 0.183 olarak ölçülmüştür. Bu absorbans değerinden nanopartiküle yüklenmeyen DOX miktarı 15.85 µg/ml olarak, 106 ml deki miktarı ise 1680 µg olarak bulunmuştur. Bu durumda nanopartiküle yüklenmiş DOX miktarı 2.32 mg (4.00-1.68=2.32 mg) olarak tesbit edilmiştir.

Bu sonuçlardan faydalanılarak Nanopartikülün %YK ve %YE değerleri aşağıdaki formüller kullanılarak bulunmuştur.

$$\%YK = \frac{\text{Yüklenmiş Dox miktarı (mg)}}{\text{Nanopartikül ağırlığı (mg)}} \times 100$$

$$\%YK = \frac{2,32 \text{ (mg)}}{20 \text{ (mg)}} \times 100 = 11,6$$

$$\%YE = \frac{\text{Yüklenmiş Dox miktarı (mg)}}{\text{Toplam Dox miktarı (mg)}} \times 100$$

$$\%YE = \frac{2,32 \text{ (mg)}}{4 \text{ (mg)}} \times 100 = 58$$

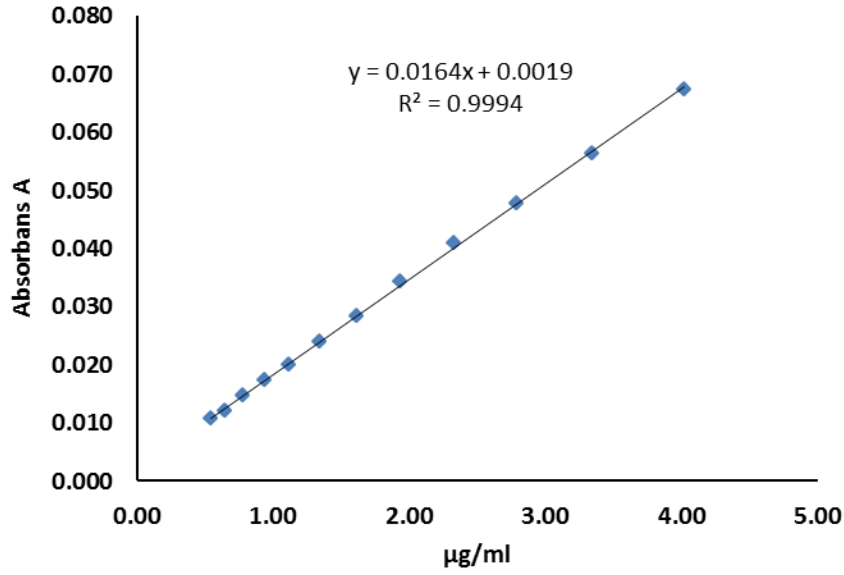
4.3.2. pH:3'de yapılan ilaç salım çalışmalarına ait sonuçlar

pH:3'de ilaç salım çalışmalarına geçmeden önce, ilk olarak DOX'un PSB (pH: 3) içinde stok çözeltisi (0.05 mg/mL) hazırlanarak bu çözeltiden, çeşitli konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmış ve absorbansları ölçülmüştür. Ölçülen absorbans değerleri, ilgili konsantrasyon değerlerine karşı grafiğe geçirilmiş, kalibrasyon doğrusu ve lineer regresyon ile doğru denklemi elde edilmiştir. Çizelge 4.2'de, standart DOX çözeltilerin konsantrasyon ve 498 nm de ölçülen absorbans

değerleri, Şekil 4.9’da kalibrasyon doğru ve denklemi verilmiştir. Her bir ölçüm 3 kere tekrarlanarak, ortalama değer alınmıştır.

Çizelge 4.2. 498 nm dalga boyunda standart Dox çözeltilerine (PBS pH:3) ait UV-Vis sonuçları

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
µg/ml	4.0	3.35	2.97	2.33	1.94	1.62	1.35	1.12	0.93	0.78	0.65	0.54
A	0.067	0.056	0.048	0.041	0.034	0.028	0.024	0.020	0.017	0.015	0.012	0.011



Şekil 4.9. 498 nm dalga boyunda standart Dox çözeltilerine (PBS pH:3) ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi

Kalibrasyon grafiği oluşturulduktan sonra bölüm 3.5’te anlatıldığı şekilde dializ işlemi gerçekleştirilmiş ve kümülatif salım yüzdesi aşağıda verilmiştir (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. pH:3’de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları

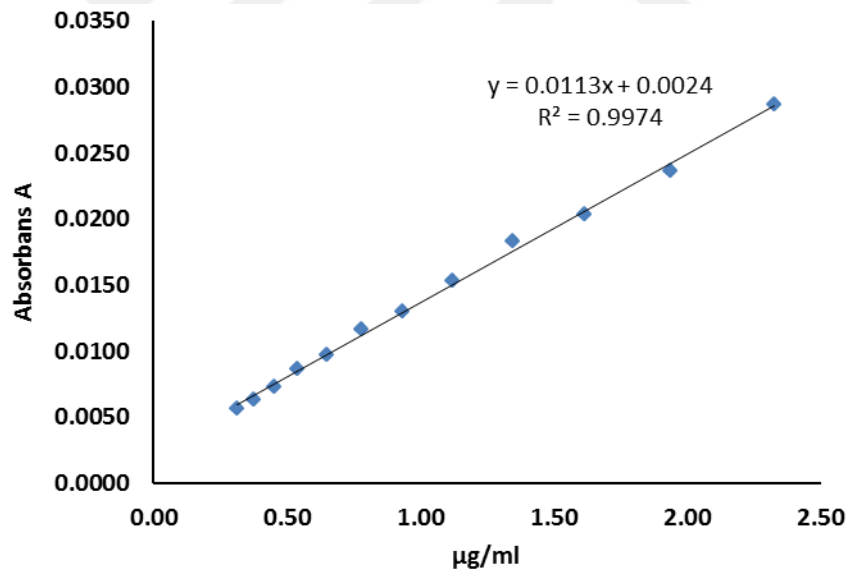
Zaman/h	Absorbans	İlaç salım ortamındaki ilaç miktarı, mg	Kümülatif salım, mg	Kümülatif salım yüzdesi (%)
0.0	0.001	0.0000	0.0000	0.00
0.5	0.023	0.0193	0.0193	17.54
1.0	0.026	0.0220	0.0259	23.55
1.5	0.024	0.0202	0.0285	25.90
2.0	0.023	0.0193	0.0316	28.73
2.5	0.019	0.0156	0.0318	28.92

4.3.3. pH:5’de yapılan ilaç salım çalışmalarına ait sonuçlar

pH:5’de ilaç salım çalışmalarına geçmeden önce, ilk olarak DOX’un PSB (pH 5) içinde stok çözeltisi (0.05 mg/mL) hazırlanmış ve bu çözeltiden, çeşitli konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmış ve absorbansları ölçülmüştür. Ölçülen absorbans değerleri, ilgili konsantrasyon değerlerine karşı grafiğe geçirilmiş, kalibrasyon doğrusu ve lineer regresyon ile doğru denklemi elde edilmiştir. Çizelge 4.4’de, standart DOX çözeltilerin konsantrasyon ve 498 nm de ölçülen absorbans değerleri, Şekil 4.10’da kalibrasyon doğru ve denklemi verilmiştir. Her bir ölçüm 3 kere tekrarlanarak, ortalama değer alınmıştır.

Çizelge 4.4. 498 nm dalga boyunda standart Dox çözeltilerine (PBS pH:5) ait UV-Vis sonuçları

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
µg/ml	2.326	1.938	1.615	1.346	1.122	0.935	0.779	0.649	0.541	0.451	0.376	0.313
A	0.029	0.024	0.020	0.018	0.015	0.013	0.012	0.010	0.009	0.007	0.006	0.006



Şekil 4.10. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS pH:5) ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi

Kalibrasyon grafiği oluşturulduktan sonra bölüm 3.5’te anlatıldığı şekilde dializ işlemi gerçekleştirilmiş ve kümülatif salım yüzdesi aşağıda verilmiştir (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5. pH:5’de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları

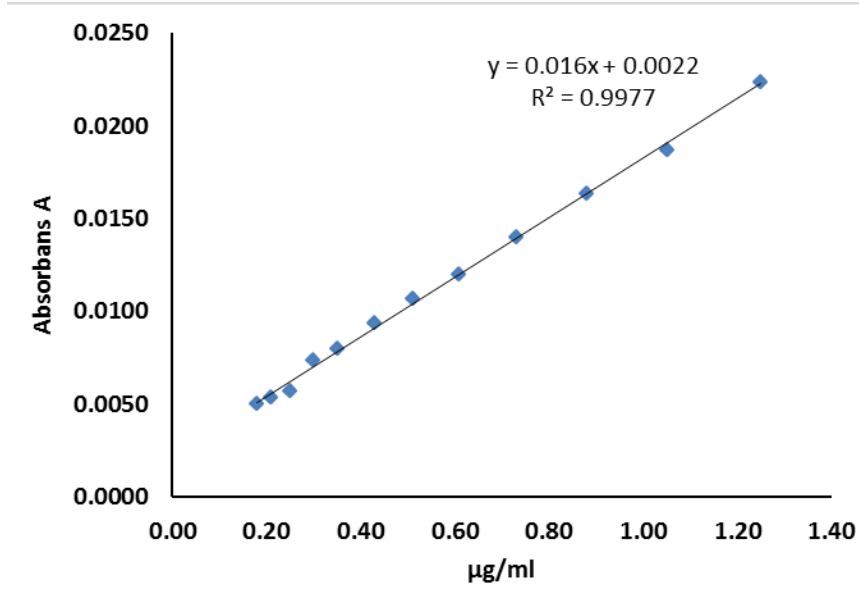
Zaman/h	Absorbans	İlaç salım ortamındaki ilaç miktarı	Kümülatif salım; mg	Kümülatif salım yüzdesi (%)
0.0	0.0015	0.0000	0.0000	0.00
0.5	0.0055	0.0041	0.0041	3.74
1.0	0.0085	0.0081	0.0089	8.10
1.5	0.0095	0.0094	0.0119	10.79
2.0	0.0095	0.0094	0.0138	12.50
2.5	0.011	0.0114	0.0176	16.03

4.3.4. pH:7.4’de Yapılan İlaç Salım Çalışmalarına Ait Sonuçlar

pH:7.4’de ilaç salım çalışmalarına geçmeden önce, ilk olarak DOX’un PSB (pH 7.4) içinde stok çözeltisi (0.05 mg/mL) hazırlanmış ve bu çözeltiden, çeşitli konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmış ve absorbansları ölçülmüştür. Ölçülen absorbans değerleri, ilgili konsantrasyon değerlerine karşı grafiğe geçirilmiş, kalibrasyon doğrusu ve lineer regresyon ile doğru denklemi elde edilmiştir. Çizelge 4.6’de, standart DOX çözeltilerin konsantrasyon ve 498 nm de ölçülen absorbans değerleri, Şekil 4.11’da kalibrasyon doğru ve denklemi verilmiştir. Her bir ölçüm 3 kere tekrarlanarak, ortalama değer alınmıştır.

Çizelge 4.6. 498 nm dalga boyunda standart Doxçözeltilerine (PBS pH:7.4) ait UV-Vis sonuçları

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
µg/ml	1.250	1.050	0.880	0.730	0.610	0.510	0.430	0.350	0.300	0.250	0.210	0.180
A	0.022	0.019	0.016	0.014	0.012	0.011	0.009	0.008	0.007	0.006	0.005	0.005



Şekil 4.11. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS pH:7.4) ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi

Kalibrasyon grafiği oluşturulduktan sonra bölüm 3.5'te anlatıldığı şekilde dializ işlemi gerçekleştirilmiş ve kümülatif salım yüzdesi aşağıda verilmiştir (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. pH:7.4'de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları

Zaman/h	Absorbans	İlaç salım ortamındaki ilaç miktarı	Kümülatif salım; mg	Kümülatif salım yüzdesi (%)
0.0	0.001	0.0000	0.0000	0.00
0.5	0.010	0.0073	0.0073	6.65
1.0	0.008	0.0054	0.0069	6.27
1.5	0.008	0.0054	0.0080	7.26
2.0	0.008	0.0054	0.0091	8.25
2.5	0.007	0.0045	0.0092	8.39

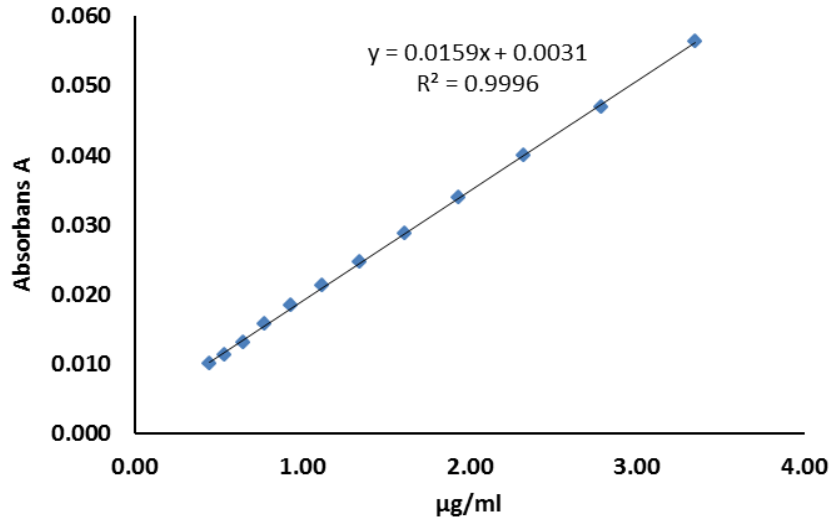
4.3.5. pH:3/10 mM GSH'de yapılan ilaç salım çalışmalarına ait sonuçlar

pH:3/10 mM GSH'de ilaç salım çalışmalarına geçmeden önce, ilk olarak DOX'un 10 mM GSH içeren pH:3'deki stok çözeltisi (0.05 mg/mL) hazırlanmış ve bu çözeltiden, çeşitli konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmış ve absorbansları ölçülmüştür. Ölçülen absorbans değerleri, ilgili konsantrasyon değerlerine karşı grafiğe geçirilmiş, kalibrasyon doğrusu ve lineer regresyon ile doğru denklemi elde edilmiştir.

Çizelge 4.8’de, standart DOX çözeltilerin konsantrasyon ve 498 nm de ölçülen absorbens değerleri, Şekil 4.12’da kalibrasyon doğru ve denklemi verilmiştir. Her bir ölçüm 3 kere tekrarlanarak, ortalama değer alınmıştır.

Çizelge 4.8. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS pH:3/10 mM GSH) ait UV-Vis sonuçları

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
µg/ml	3.349	2.791	2.326	1.938	1.615	1.346	1.122	0.935	0.779	0.649	0.541	0.451
A	0.056	0.047	0.040	0.034	0.029	0.025	0.021	0.018	0.016	0.013	0.011	0.010



Şekil 4.12. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS pH:3/10mM GSH) ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi

Kalibrasyon grafiği oluşturulduktan sonra bölüm 3.5’te anlatıldığı şekilde dializ işlemi gerçekleştirilmiş ve kümülatif salım yüzdesi aşağıda verilmiştir (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. pH:3/10 mM GSH’de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları

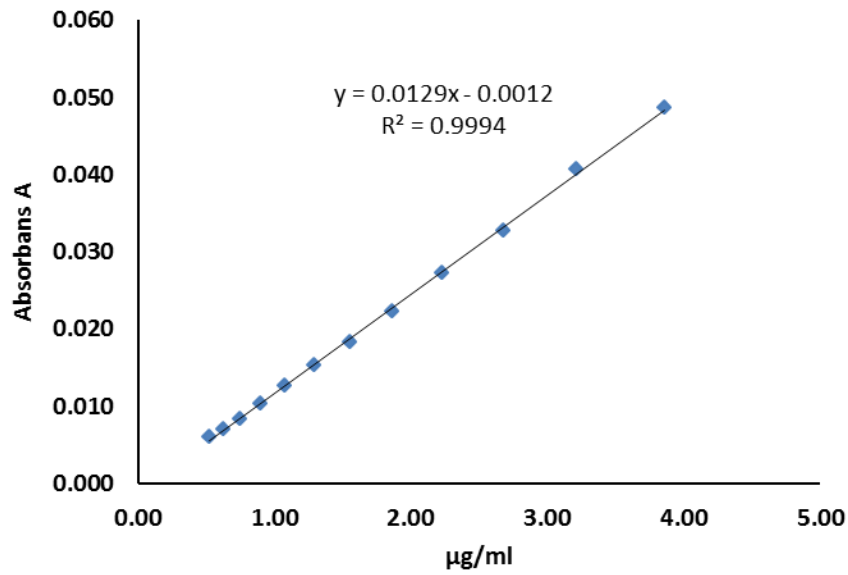
Zaman/h	Absorbans	İlaç salım ortamındaki ilaç miktarı, mg	Kümülatif salım, mg	Kümülatif salım yüzdesi (%)
0.5	0.015	0.0112	0.0112	10.21
1.0	0.018	0.0141	0.0163	14.82
1.5	0.019	0.0150	0.0201	18.23
2.0	0.022	0.0178	0.0259	23.53
2.5	0.022	0.0178	0.0295	26.78
3.0	0.020	0.0159	0.0311	28.30

4.3.6. pH:7.4/10 mM GSH'de Yapılan İlaç Salım Çalışmalarına Ait Sonuçlar

pH:7.4/10 mM GSH'de ilaç salım çalışmalarına geçmeden önce, ilk olarak Dox'nin 10 mM GSH içeren pH:7.4'deki stok çözeltisi (0.04 mg/mL) hazırlanmış ve bu çözeltiden, çeşitli konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmış ve absorbansları ölçülmüştür. Ölçülen absorbans değerleri, ilgili konsantrasyon değerlerine karşı grafiğe geçirilmiş, kalibrasyon doğrusu ve lineer regresyon ile doğru denklemi elde edilmiştir. Çizelge 4.10'de, standart DOX çözeltilerin konsantrasyon ve 498 nm de ölçülen absorbans değerleri, Şekil 4.13'da kalibrasyon doğru ve denklemi verilmiştir. Her bir ölçüm 3 kere tekrarlanarak, ortalama değer alınmıştır.

Çizelge 4.10. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS pH:7.4/10 mM GSH) ait UV-Vis sonuçları

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
µg/ml	3.858	3.215	2.679	2.233	1.861	1.550	1.292	1.077	0.897	0.748	0.623	0.519
A	0.049	0.041	0.033	0.027	0.022	0.018	0.015	0.013	0.010	0.008	0.007	0.006



Şekil 4.13. 498 nm dalga boyunda standart DOX çözeltilerine (PBS PH:7.4/10mM GSH) ait kalibrasyon doğrusu ve denklemi

Kalibrasyon grafiği oluşturulduktan sonra bölüm 3.5'te anlatıldığı şekilde dializ işlemi gerçekleştirilmiş ve kümülatif salım yüzdesi aşağıda verilmiştir (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. pH:7.4/10mM GSH’de nanopartiküle ait DOXsalım sonuçları

Zaman/h	Absorbans	İlaç salım ortamındaki ilaç miktarı*, mg	Kümülatif salım; mg	Kümülatif salım yüzdesi (%)
0.0	0.000	0.0000	0.0000	0.00
0.5	0.006	0.0084	0.0084	7.61
1.0	0.0135	0.0171	0.0188	17.06
1.5	0.0125	0.0159	0.0210	19.11
2.0	0.0085	0.0113	0.0196	17.78
2.5	0.0055	0.0078	0.0183	16.66

4.3.7. Dializ torbası kullanılmadan pH:3’de yapılan ilaç salım çalışmalarına ait sonuçlar

Dializ torbası kullanılarak yapılan ilaç salım denemelerinde ilaç salımının oldukça yavaş olması nedeniyle ilaç salımı dializ torbası kullanılmadan gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada, kalibrasyon grafiği olarak bölüm 4.3.2’de elde edilen grafik kullanılmıştır.

Kalibrasyon grafiği oluşturulduktan sonra bölüm 3.5’te anlatıldığı şekilde dializ işlemi gerçekleştirilmiş ve kümülatif salım yüzdesi aşağıda verilmiştir (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12. pH:3’de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları

Zaman/h	Absorbans	İlaç salım ortamındaki ilaç miktarı*, mg	Kümülatif salım; mg	Kümülatif salım yüzdesi (%)
0.5	0.042	0.03738	0.03738	33.98
1.0	0.050	0.04485	0.05233	47.57
1.5	0.047	0.04205	0.05850	53.18
2.0	0.037	0.03271	0.05756	52.33
2.5	0.030	0.02616	0.05756	52.33
3.0	0.027	0.02336	0.05999	54.54
3.5	0.016	0.01290	0.05343	48.58

4.3.8. Dializ torbası kullanılmadan pH:3-10 mM GSH ortamında yapılan ilaç salım çalışmalarına ait sonuçlar

Bu aşamada, kalibrasyon grafiği olarak bölüm 4.3.5’de elde edilen grafik kullanılmıştır.

Kalibrasyon grafiği oluşturulduktan sonra bölüm 3.5’te anlatıldığı şekilde dializ işlemi gerçekleştirilmiş ve kümülatif salım yüzdesi aşağıda verilmiştir (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.13. pH:3-10 mM GSH’de nanopartiküle ait DOX salım sonuçları

Zaman/h	Absorbans	İlaç salım ortamındaki ilaç miktarı*, mg	Kümülatif salım; mg	Kümülatif salım yüzdesi (%)
0.5	0.044	0.03968	0.03968	36.07
1.0	0.053	0.04852	0.05645	51.32
1.5	0.043	0.03870	0.05633	51.21
2.0	0.038	0.03308	0.05846	53.15
2.5	0.031	0.02654	0.05854	53.22
3.0	0.024	0.02000	0.05730	52.09
3.5	0,020	0.01594	0.05640	51.27

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

● Bu tez çalışmasında, mezogözenekli silika nanopartikülün fonksiyonlandırılmasıyla akıllı bir ilaç salım sistemi geliştirilmiştir.

● Mezogözenekli silika nanopartikül amin grubu içerecek şekilde fonksiyonlandırılarak, sonrasında yükseltgenmiş glutatyon ile reaksiyonu sonucu disülfid ve karboksilik asit grubu içeren nanopartikül elde edilmiştir.

● Model ilaç olarak DOX kullanılmış ve DOX un salımını kontrol edebilmek için yüzeye asidik ortamda kararsız olan ZnO bağlanmıştır.

● Nanotaşıyıcının DOX yükleme kapasitesi %11, yükleme etkinliği %58 olarak belirlenmiştir.

● Nanotaşıyıcıya ait; çeşitli pH/GSH ortamlarında DOX salım grafikleri oluşturulmuştur. Dializ yöntemi ile gerçekleştirilen ilaç salım çalışmalarında 2.5 saat sonunda pH 3' de % 28.92; pH 5' de %16.03; pH 7.4' de % 8.39 ilaç salımı tesbit edilmiştir. Sonuçlardanda anlaşılabacağı üzere, asidik ortamda ZnO QDs'un Zn^{2+} halinde çözünmesiyle, MSN gözenekleri açılması sonucu pH:3'te maksimum ilaç salımı gözlenmiştir.

● Asidik ortamda ilaç salımına GSH etkisi gözlenmezken, fizyolojik pH olarak kabul edilen 7.4'te ilaç salımının (%8.39) 10 Mm GSH varlığında (%16.66) %100 oranında arttığı gözlenmiştir.

● Dializ torbası kullanılmadan yapılan çalışmada ilaç salımının daha hızlı olduğu gözlenmiştir.

5.2. Öneriler

Tez kapsamında deneysel çalışmalar in vitro ortamda yapılmıştır. Hücrelere etkisini görebilmek için in vivo çalışmalar yapılması gerekir. In vivo çalışmaların yapılmasına imkan verecek şekilde yapıda floresans madde olan ZnO ODs kullanılmıştır. Floresans özelliği nedeniyle nanotaşıyıcının kanser hücrelerine geçişi kolaylıkla gözlenebilir.

Bu nanotaşıyıcı ile ilgili in vitro çalışmalar iyi sonuçlar vermiştir. Dolayısıyla in vivo çalışmalar ile nanotaşıyıcının kanser hücrelerine etkisi incelenmelidir. Bundan

sonra gerçekleştirilmesi planlanan çalışmalarda, yikleme kapasitesinin arttırılması ve bu sistemlerin in vivo etkinliğinin incelenmesi planlanmaktadır.



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Halil ATTAR
Uyruğu :
Doğum Yeri ve Tarihi : Halep 24.10.1989
Telefon : +905386921681
Faks :
E-mail : Mk.atttar@gmail.com

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Merkez, Halep	
Üniversite	: Aleppo University	
Yüksek Lisans	: Selçuk Üniversitesi	
Doktora	:	

UZMANLIK ALANI

Analitik Kimya

YAYINLAR

Mohamad Khalil Attar, Safaa Hashim Mohammed Albayati, Pervin Deveci, Bilge Taner, “Synthesis and applications of new magnetic silica based smart drug delivery system” XI International Conference "Electronic Processes in Organic and Inorganic Materials” (ICEPOM-11), 2018, Ukrayna

KAYNAKLAR

- Amolegbe, S. A., Hirano, Y., Adebayo, J. O., Ademowo, O. G., Balogun, E. A., Obaleye, J. A., Krettli, A. U., Yu, C. ve Hayami, S., 2018, Mesoporous silica nanocarriers encapsulated antimalarials with high therapeutic performance, *Scientific Reports*, 8 (1), 3078.
- Bahnmann, D. W., Kormann, C. ve Hoffmann, M. R., 1987, Preparation and characterization of quantum size zinc oxide: a detailed spectroscopic study, *The Journal of Physical Chemistry*, 91 (14), 3789-3798.
- Banach, M., 2014, Building Materials with Antifungal Efficacy Enriched with Silver Nanoparticles, *Chemical Sciences Journal*, 05 (01).
- Bhattacharya, S. ve Srivastava, A. J. J. o. C. S., 2003, Synthesis of gold nanoparticles stabilised by metal-chelator and the controlled formation of close-packed aggregates by them, 115 (5), 613-619.
- Bilalis, P., Tziveleka, L.-A., Varlas, S. ve Iatrou, H., 2016, pH-Sensitive nanogates based on poly(L-histidine) for controlled drug release from mesoporous silica nanoparticles, *Polymer Chemistry*, 7 (7), 1475-1485.
- Bloemen, M., 2015, Immunomagnetic separation of bacteria by iron oxide nanoparticles.
- Cai, W., Gao, T., Hong, H. ve Sun, J., 2008, Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology, *Nanotechnology, science and applications*, 1 (1), 17-32.
- Chah, S., Hammond, M. R. ve Zare, R. N., 2005, Gold nanoparticles as a colorimetric sensor for protein conformational changes, *Chem Biol*, 12 (3), 323-328.
- Chen, P., Wang, Z., Zong, S., Zhu, D., Chen, H., Zhang, Y., Wu, L. ve Cui, Y., 2016, pH-sensitive nanocarrier based on gold/silver core-shell nanoparticles decorated multi-walled carbon nanotubes for tracing drug release in living cells, *Biosensors and Bioelectronics*, 75, 446-451.
- Choi, W. I., Kim, J.-Y., Kang, C., Byeon, C. C., Kim, Y. H. ve Tae, G., 2011, Tumor Regression In Vivo by Photothermal Therapy Based on Gold-Nanorod-Loaded, Functional Nanocarriers, *ACS Nano*, 5 (3), 1995-2003.
- Connor, E. E., Mwamuka, J., Gole, A., Murphy, C. J. ve Wyatt, M. D., 2005, Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity, *Small*, 1 (3), 325-327.
- Cui, L., Lin, H., Yang, C., Han, X., Zhang, T. ve Qu, F., 2014, Synthesis of Multifunctional Fe₃O₄@mSiO₂@Au Core-Shell Nanocomposites for pH-Responsive Drug Delivery, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2014.
- Dai, L., Zhang, Q., Shen, X., Sun, Q., Mu, C., Gu, H. ve Cai, K., 2016, A pH-responsive nanocontainer based on hydrazone-bearing hollow silica nanoparticles for targeted tumor therapy, *Journal of Materials Chemistry B*, 4 (26), 4594-4604.
- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, G., Giustarini, D. ve Milzani, A., 2009, Protein S-glutathionylation: a regulatory device from bacteria to humans, *Trends in Biochemical Sciences*, 34 (2), 85-96.
- Das, M., Shim, K. H., An, S. S. A. ve Yi, D. K., 2012, Review on gold nanoparticles and their applications, *Toxicology and Environmental Health Sciences*, 3 (4), 193-205.
- Deepak Gupta, P. N., Monica Yu, 2013, Nanoparticles for Superior Pharmacokinetics and Enhanced Efficacy, *Journal of Developing Drugs*, 03 (02).

- Deveci, P., Taner, B. ve Albayati, S. H. M., 2017, Mesoporous silica and chitosan based pH-sensitive smart nanoparticles for tumor targeted drug delivery, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 89 (1), 15-27.
- Dhand, C., Dwivedi, N., Loh, X. J., Jie Ying, A. N., Verma, N. K., Beuerman, R. W., Lakshminarayanan, R. ve Ramakrishna, S., 2015, Methods and strategies for the synthesis of diverse nanoparticles and their applications: a comprehensive overview, *RSC Advances*, 5 (127), 105003-105037.
- Duncan, B., Kim, C. ve Rotello, V. M., 2010, Gold nanoparticle platforms as drug and biomacromolecule delivery systems, *J Control Release*, 148 (1), 122-127.
- Ekin, A., Karatas, O. F., Culha, M. ve Ozen, M., 2014, Designing a gold nanoparticle-based nanocarrier for microRNA transfection into the prostate and breast cancer cells, *The Journal of Gene Medicine*, 16 (11-12), 331-335.
- El-Sayed, I. H., Huang, X. ve El-Sayed, M. A., 2006, Selective laser photo-thermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles, *Cancer Lett*, 239 (1), 129-135.
- Feifel, S. C. ve Lisdat, F., 2011, Silica nanoparticles for the layer-by-layer assembly of fully electro-active cytochrome c multilayers, *Journal of nanobiotechnology*, 9, 59-59.
- Gao, Y., Zhong, S., Xu, L., He, S., Dou, Y., Zhao, S., Chen, P. ve Cui, X., 2019, Mesoporous silica nanoparticles capped with graphene quantum dots as multifunctional drug carriers for photo-thermal and redox-responsive release, *Microporous and Mesoporous Materials*, 278, 130-137.
- Gatoo, M. A., Naseem, S., Arfat, M. Y., Dar, A. M., Qasim, K. ve Zubair, S., 2014, Physicochemical properties of nanomaterials: implication in associated toxic manifestations, *Biomed Res Int*, 2014, 498420.
- Gimenez, C., de la Torre, C., Gorbe, M., Aznar, E., Sancenón, F., Murguía, J. R., Martínez-Manez, R., Marcos, M. D. ve Amoros, P., 2015, Gated mesoporous silica nanoparticles for the controlled delivery of drugs in cancer cells, *Langmuir*, 31 (12), 3753-3762.
- Guo, W., Yang, C., Lin, H. ve Qu, F., 2014, P(EO-co-LLA) functionalized Fe₃O₄@mSiO₂ nanocomposites for thermo/pH responsive drug controlled release and hyperthermia, *Dalton Trans*, 43 (48), 18056-18065.
- Hadidi, N., Kobarfard, F., Nafissi-Varcheh, N. ve Aboofazeli, R., 2013, PEGylated Single-Walled Carbon Nanotubes as Nanocarriers for Cyclosporin A Delivery, *AAPS PharmSciTech*, 14 (2), 593-600.
- Harish K K, N. V., Himangshu B, Anuttam K, 2018, Metallic Nanoparticle: A Review, *Biomed J Sci &Tech Res*, 4 (2).
- Hasan, T., 2016, Mechanical Properties of Nanomaterials A Review., *International Journal Of Advance Research And Innovative Ideas In Education*, 2 (4), 1131-1138.
- Hermanek, M., Zboril, R., Medrik, I., Pechousek, J. ve Gregor, C., 2007, Catalytic Efficiency of Iron(III) Oxides in Decomposition of Hydrogen Peroxide: Competition between the Surface Area and Crystallinity of Nanoparticles, *Journal of the American Chemical Society*, 129 (35), 10929-10936.
- Hernández Montoto, A., Llopis-Lorente, A., Gorbe, M., M. Terrés, J., Cao-Milán, R., Díaz de Greñu, B., Alfonso, M., Ibañez, J., Marcos, M. D., Orzáez, M., Villalonga, R., Martínez-Mañez, R. ve Sancenón, F., 2019, Janus Gold Nanostars–Mesoporous Silica Nanoparticles for NIR-Light-Triggered Drug Delivery, *Chemistry – A European Journal*, 25 (36), 8471-8478.

- Hoffmann, F., Cornelius, M., Morell, J. ve Froba, M., 2006, Silica-based mesoporous organic-inorganic hybrid materials, *Angew Chem Int Ed Engl*, 45 (20), 3216-3251.
- Imani, R., Mohabatpour, F. ve Mostafavi, F., 2018, Graphene-based Nano-Carrier modifications for gene delivery applications, *Carbon*, 140, 569-591.
- Jain, T. K., Morales, M. A., Sahoo, S. K., Leslie-Pelecky, D. L. ve Labhasetwar, V., 2005, Iron oxide nanoparticles for sustained delivery of anticancer agents, *Mol Pharm*, 2 (3), 194-205.
- Jolivet, J. P., Chaneac, C. ve Tronc, E., 2004, Iron oxide chemistry. From molecular clusters to extended solid networks, *Chem Commun (Camb)* (5), 481-487.
- Khan, I., Saeed, K. ve Khan, I., 2017, Nanoparticles: Properties, applications and toxicities, *Arabian Journal of Chemistry*.
- Khan, M. M., Adil, S. F. ve Al-Mayouf, A., 2015, Metal oxides as photocatalysts, *Journal of Saudi Chemical Society*, 19 (5), 462-464.
- Knežević, N. Ž., Ruiz-Hernández, E., Hennink, W. E. ve Vallet-Regí, M., 2013, Magnetic mesoporous silica-based core/shell nanoparticles for biomedical applications, *RSC Advances*, 3 (25).
- Kresge, C. T., Leonowicz, M. E., Roth, W. J., Vartuli, J. C. ve Beck, J. S., 1992, Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism, *Nature*, 359 (6397), 710-712.
- Kwon, S., Singh, R. K., Perez, R. A., Abou Neel, E. A., Kim, H. W. ve Chrzanowski, W., 2013, Silica-based mesoporous nanoparticles for controlled drug delivery, *J Tissue Eng*, 4, 2041731413503357.
- Li, H., Tsui, T. Y. ve Ma, W., 2015, Intracellular Delivery of Molecular Cargo Using Cell-Penetrating Peptides and the Combination Strategies, *Int J Mol Sci*, 16 (8), 19518-19536.
- Liu, C.-M., Chen, G.-B., Chen, H.-H., Zhang, J.-B., Li, H.-Z., Sheng, M.-X., Weng, W.-B. ve Guo, S.-M., 2019, Cancer cell membrane-cloaked mesoporous silica nanoparticles with a pH-sensitive gatekeeper for cancer treatment, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 175, 477-486.
- Locatelli, E., Broggi, F., Ponti, J., Marmorato, P., Franchini, F., Lena, S. ve Franchini, M. C., 2012, Lipophilic Silver Nanoparticles and Their Polymeric Entrapment into Targeted-PEG-Based Micelles for the Treatment of Glioblastoma, *Advanced Healthcare Materials*, 1 (3), 342-347.
- Loo, C., Lin, A., Hirsch, L., Lee, M.-H., Barton, J., Halas, N., West, J. ve Drezek, R., 2004, Nanoshell-Enabled Photonics-Based Imaging and Therapy of Cancer, *Technology in Cancer Research & Treatment*, 3 (1), 33-40.
- M, D., 2015, An Overview on Nanoparticles, *Journal of Pharmaceutics and Nanotechnology*, 3 (1).
- Marius, C. ve Grozescu, I., 2009, 1. Fe₂O₃-Nanoparticles, Physical Properties and Their Photochemical And Photoelectrochemical Applications, *POLITEHNICA" Univ. (Timișoara) Volume*, 54.
- Martinez-Carmona, M., Gun'ko, Y. ve Vallet-Regi, M., 2018, ZnO Nanostructures for Drug Delivery and Theranostic Applications, *Nanomaterials (Basel)*, 8 (4).
- Masip, L., Veeravalli, K. ve Georgiou, G., 2006, The Many Faces of Glutathione in Bacteria, *Antioxidants & Redox Signaling*, 8 (5-6), 753-762.
- Meister, A. ve Anderson, M. E., 1983, GLUTATHIONE, 52 (1), 711-760.
- Miller, M. M., Prinz, G. A., Cheng, S. F. ve Bounnak, S., 2002, Detection of a micron-sized magnetic sphere using a ring-shaped anisotropic magnetoresistance-based

- sensor: A model for a magnetoresistance-based biosensor, *Applied Physics Letters*, 81 (12), 2211-2213.
- Mitran, R. A., Berger, D., Munteanu, C. ve Matei, C., 2015, Evaluation of Different Mesoporous Silica Supports for Energy Storage in Shape-Stabilized Phase Change Materials with Dual Thermal Responses, *The Journal of Physical Chemistry C*, 119 (27), 15177-15184.
- Mittal, A. K., Chisti, Y. ve Banerjee, U. C., 2013, Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts, *Biotechnology Advances*, 31 (2), 346-356.
- Mohapatra, M. ve S, A., 2010, Synthesis and applications of nano-structured iron oxides/hydroxides - A review, *International Journal of Engineering, Science and Technology*, 2.
- Mørup, S., Frandsen, C. ve Hansen, M., 2010, Magnetic Properties of Nanoparticles, In, Eds, p. 713-744.
- Nagarajan, R., 2008, Nanoparticles: Building Blocks for Nanotechnology, In: Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Passivation, and Functionalization, Eds: American Chemical Society, p. 2-14.
- Nagavarma, B. V. N., Yadav, H., Ayaz, A., S. Vasudha, L. ve G. Shivakumar, H., 2012, Different techniques for preparation of polymeric nanoparticles- A review, *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5, 16-23.
- Patra, M. K., Manoth, M., Singh, V. K., Siddaramana Gowd, G., Choudhry, V. S., Vadera, S. R. ve Kumar, N., 2009, Synthesis of stable dispersion of ZnO quantum dots in aqueous medium showing visible emission from bluish green to yellow, *Journal of Luminescence*, 129 (3), 320-324.
- Pp, S., V, I. ve T, S., 2017, Gold nanoshells: A ray of hope in cancer diagnosis and treatment, *Nuclear Medicine and Biomedical Imaging*, 2 (2).
- Qiu, L., Zhao, Y., Li, B., Wang, Z., Cao, L. ve Sun, L., 2017, Triple-stimuli (protease/redox/pH) sensitive porous silica nanocarriers for drug delivery, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 240, 1066-1074.
- Sapsford, K. E., Algar, W. R., Berti, L., Gemmill, K. B., Casey, B. J., Oh, E., Stewart, M. H. ve Medintz, I. L., 2013, Functionalizing nanoparticles with biological molecules: developing chemistries that facilitate nanotechnology, *Chem Rev*, 113 (3), 1904-2074.
- Sekunowo, O., Durowaye, S. ve Lawal, G. I., 2015, An overview of nano-particles effect on mechanical properties of composites, *Int. J. Mech. Aerosp. Ind. Mechatron Manuf. Eng.*, 9, 1-7.
- Sodagar Taleghani, A., Ebrahimnejad, P., Heidarinasab, A. ve Akbarzadeh, A., 2019, Sugar-conjugated dendritic mesoporous silica nanoparticles as pH-responsive nanocarriers for tumor targeting and controlled release of deferasirox, *Materials Science and Engineering: C*, 98, 358-368.
- Spanhel, L. ve Anderson, M. A., 1991, Semiconductor clusters in the sol-gel process: quantized aggregation, gelation, and crystal growth in concentrated zinc oxide colloids, *Journal of the American Chemical Society*, 113 (8), 2826-2833.
- Stephen, Z. R., Kievit, F. M. ve Zhang, M., 2011, Magnetite nanoparticles for medical MR imaging, *Materials Today*, 14 (7-8), 330-338.
- Tang, F., Li, L. ve Chen, D., 2012, Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, biocompatibility and drug delivery, *Adv Mater*, 24 (12), 1504-1534.
- Trewyn, B. G., Nieweg, J. A., Zhao, Y. ve Lin, V. S. Y., 2008, Biocompatible mesoporous silica nanoparticles with different morphologies for animal cell membrane penetration, *Chemical Engineering Journal*, 137 (1), 23-29.

- Uribe Madrid, S. I., Pal, U., Kang, Y. S., Kim, J., Kwon, H. ve Kim, J., 2015, Fabrication of Fe₃O₄@mSiO₂ Core-Shell Composite Nanoparticles for Drug Delivery Applications, *Nanoscale Res Lett*, 10, 217.
- Valenti, G., Rampazzo, E., Bonacchi, S., Petrizza, L., Marcaccio, M., Montalti, M., Prodi, L. ve Paolucci, F., 2016, Variable Doping Induces Mechanism Swapping in Electrogenerated Chemiluminescence of Ru(bpy)₃(2+) Core-Shell Silica Nanoparticles, *J Am Chem Soc*, 138 (49), 15935-15942.
- van Dijken, A., Makkinje, J. ve Meijerink, A., 2001, The influence of particle size on the luminescence quantum efficiency of nanocrystalline ZnO particles, *Journal of Luminescence*, 92 (4), 323-328.
- Wan, Y. ve Zhao, 2007, On the Controllable Soft-Templating Approach to Mesoporous Silicates, *Chemical Reviews*, 107 (7), 2821-2860.
- Wang, Y., Li, Z., Liu, M., Xu, J., Hu, D., Lin, Y. ve Li, J., 2017, Multiple-targeted graphene-based nanocarrier for intracellular imaging of mRNAs, *Analytica Chimica Acta*, 983, 1-8.
- Whitesides, G. M., 2003, The 'right' size in nanobiotechnology, *Nature Biotechnology*, 21 (10), 1161-1165.
- Xu, H., Wang, X. ve Zhang, L., 2008, Selective preparation of nanorods and micro-octahedrons of Fe₂O₃ and their catalytic performances for thermal decomposition of ammonium perchlorate, *Powder Technology*, 185 (2), 176-180.
- Yang, C., Guo, W., Cui, L., An, N., Zhang, T., Guo, G., Lin, H. ve Qu, F., 2015, Fe₃O₄@mSiO₂ core-shell nanocomposite capped with disulfide gatekeepers for enzyme-sensitive controlled release of anti-cancer drugs, *Journal of Materials Chemistry B*, 3 (6), 1010-1019.
- Yi, S., Zheng, J., Lv, P., Zhang, D., Zheng, X., Zhang, Y. ve Liao, R., 2018, Controlled Drug Release from Cyclodextrin-Gated Mesoporous Silica Nanoparticles Based on Switchable Host-Guest Interactions, *Bioconjugate Chemistry*, 29 (9), 2884-2891.
- Yoo, H. S., Lee, K. H., Oh, J. E. ve Park, T. G., 2000, In vitro and in vivo anti-tumor activities of nanoparticles based on doxorubicin-PLGA conjugates, *Journal of Controlled Release*, 68 (3), 419-431.
- Zhang, J., Yuan, Z. F., Wang, Y., Chen, W. H., Luo, G. F., Cheng, S. X., Zhuo, R. X. ve Zhang, X. Z., 2013, Multifunctional envelope-type mesoporous silica nanoparticles for tumor-triggered targeting drug delivery, *J Am Chem Soc*, 135 (13), 5068-5073.
- Zhang, X. ve Cresswell, M., 2016, Chapter 1 - Materials for Inorganic Controlled Release Technology, In: *Inorganic Controlled Release Technology*, Eds: Zhang, X. ve Cresswell, M., Boston: Butterworth-Heinemann, p. 1-16.
- Zhang, Y., Wang, W., Zhang, Y., Cheng, M., Wu, Q. ve Yuan, Z., 2018, "Three-in-One" Multifunctional Gatekeeper Gated Mesoporous Silica Nanoparticles for Intracellular pH-Activated Targeted Cancer Therapy, *ACS Applied Bio Materials*, 1 (3), 572-580.
- Zhao, D., Feng, J., Huo, Q., Melosh, N., Fredrickson, G. H., Chmelka, B. F. ve Stucky, G. D., 1998, Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores, *Science*, 279 (5350), 548-552.
- Zhao, J., Liu, J., Xu, S., Zhou, J., Han, S., Deng, L., Zhang, J., Liu, J., Meng, A. ve Dong, A., 2013, Graft copolymer nanoparticles with pH and reduction dual-induced disassemblable property for enhanced intracellular curcumin release, *ACS Appl Mater Interfaces*, 5 (24), 13216-13226.

Zhou, X., Zhang, Q., Chen, L., Nie, W., Wang, W., Wang, H., Mo, X. ve He, C., 2019, Versatile Nanocarrier Based on Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles to Codeliver Osteogenic Gene and Drug for Enhanced Osteodifferentiation, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 5 (2), 710-723.

