



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

**KOLON KANSERİNİN TEDAVİ ETKİNLİĞİNİ ARTIRMAK  
AMACIYLA; ENTERİK KAPSÜLLERE DOLDURULMUŞ  
KUERSETİN YÜKLÜ SİLİKA NANOPARTİKÜLLERİ İÇEREN  
NANOFİBER FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ,  
KARAKTERİZASYONLARI VE *İN VİTRO* ÇALIŞMALARI**

**NAİLE ÇAKIT  
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Murat İNAL**

**KIRIKKALE-2024**

Naile ÇAKIT tarafından hazırlanan “KOLON KANSERİNİN TEDAVİ ETKİNLİĞİNİ ARTIRMAK AMACIYLA; ENTERİK KAPSÜLLERE DOLDURULMUŞ KUERSETİN YÜKLÜ SİLİKA NANOPARTİKÜLLERİ İÇEREN NANOFİBER FORMÜLASYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ, KARAKTERİZASYONLARI VE *İN VİTRO* ÇALIŞMALARI” adlı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Murat İNAL

Biyomühendislik Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

İmza.....

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Başkan : Doç. Dr. Aykut Arif Topçu

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü,  
Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Aksaray Üniversitesi

İmza.....

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum.

Üye : Doç. Dr. Zehra Gün Gök

Biyomühendislik Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi

İmza.....

Tez Savunma Tarihi: 27/09/2024

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Recep ÇALIN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYANI

Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Naile ÇAKIT

## ÖZET

KOLON KANSERİNİN TEDAVİ ETKİNLİĞİNİ ARTIRMAK AMACIYLA;  
ENTERİK KAPSÜLLERE DOLDURULMUŞ KUERSETİN YÜKLÜ SİLİKA  
NANOPARTİKÜLLERİ İÇEREN NANOFİBER FORMÜLASYONLARININ  
GELİŞTİRİLMESİ, KARAKTERİZASYONLARI VE *İN VİTRO* ÇALIŞMALARI

Kırıkkale Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomhendislik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Murat İNAL

Eylül 2024, 96 sayfa

Bu tez çalışmasında antioksidan, antikanserojen, antibakteriyel etki gibi pek çok faydalı özelliği bulunan bir bileşik olan kuersetinin suda çözünmemesi onun biyoyararlanımını azaltmaktadır. Bu çalışma kapsamında kuersetinin biyoyararlanımını arttırarak faydalı etkilerini ortaya çıkarmak için mezogözenekli silika nanopartiküllerin alt türü olan Mobil Madde Bileşimi No. 41 (MCM-41) içerisine yüklenerek, kuersetin içeren MCM-41 nanopartiküller oluşturulmuştur. Çalışmamızda kolay uygulanabilir bir yöntem olan elektroegirme tekniğiyle kuersetin içeren MCM-41 nanopartikülleri yüklü poli(vinil alkol) nanolifleri üretilmiştir. Üretilen nanolifler kuersetinin kolon kanseri olan bağırsak bölgesine gidene kadar salım yapmasını engellemek amacıyla enterik kaplı kapsüller içerisine doldurulmuştur. Boş ve kuersetin yüklü MCM-41 nanopartiküllerin ve yine boş ve kuersetin yüklü MCM-41 nanopartikülleri içeren nanoliflerin lif çapları ve morfolojik yapıları taramalı elektron mikroskobu (SEM), gözenek boyutu ve yüzey alanı Brunauer-Emmett-Teller (BET), fonksiyonel grup analizleri Fourier Dönüşümlü Kızılötesi spektroskopisi (FTIR), ısısal dönüşümleri diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC), termal davranışları termogravimetrik analiz (TGA), malzemedeki etkin madde ve yardımcı maddelerin kristal yapıları X-ışını difraktometresi (XRD)

ile analiz edilmiştir. Kuersetin içeren MCM-41 nanopartiküller yüklü nanoliflerin zamanla etkin madde salım hızının anlaşılması amacıyla pH 6,8 ve 7,4 fosfat tamponu ortamlarında salım çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca nanoliflerin kapsüllendikten sonra zamanla etkin madde salım hızının belirlenmesi için pH 1,2 ve pH 6,8 salım ortamlarında disolüsyon testi yapılmıştır. Oluşturulan nanoliflerin sitotoksik etkisini değerlendirmek için sağlıklı fare fibroblast (L-929) ve insan kolorektal adenokarsinoma epitel hücre (Caco-2) hatları kullanılarak 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testi yapılmıştır.

Üretilen MCM-41 nanopartiküllerin BET sonuçları literatür ile uyumlu bulunmuştur. MCM-41'in SEM analizi sonuçlarında yuvarlak şekilli,  $87,67 \pm 12,74$  nm boyuta sahip, homojen nanopartiküllerin üretildiği ve kuersetin hapsedilmesi ile yüzey özelliklerinin değişmiş olduğu belirlenmiştir. Boş PVA nanoliflerin  $216,73 \pm 18,97$  nm çapa, farklı miktarlarda kuersetin içeren MCM-41 yüklü nanoliflerin 240 ile 350 nm arasında değişen çaplara sahip olduğu bulunmuştur. FTIR, DSC, TGA ve XRD karakterizasyon testi sonuçları kuersetinin nanopartiküllere ve kuersetin içeren nanopartiküllerin ise nanoliflere başarılı bir şekilde hapsedildiğini göstermiştir. pH 6,8 ortamında yapılan salım çalışmalarında kuersetin içeren MCM-41 nanopartikülleri yüklü (%24) nanoliflerin, diğer nanoliflere ve pH 7,4 salım ortamına göre daha yüksek ilaç salım oranlarına ulaştığı (maksimum %63,8) belirlenmiştir. Kapsüllendikten sonra nanoliflerin pH 1,2 ortamında salım yapmadığı, pH 6,8 ortamına geçtiği zaman nanoliflerin salım yapmaya başladığı bulunmuştur. Ayrıca nanoliflerin, kuersetin içeren MCM-41 nanopartiküller ile kıyaslandığı salım hızını kontrol ettiği böylece ani salım gerçekleştirmediği ve uzun süreli salım sağlayabildiği anlaşılmıştır. Disolüsyon verilerinden MCM-41 nanopartikülleri içerisine hapsedmenin, kuersetinin çözünürlüğünü belirgin bir şekilde arttırdığı da bulunmuştur.

MTT testi sonuçlarına göre boş MCM-41 nanopartiküllerin L-929 hücre hattı üzerinde  $10 \mu\text{g/mL}$  derişimin altında sitotoksik etki oluşturmadığı boş nanoliflerin ise  $1 \text{ mg/mL}$  derişimde %80 üzeri canlılık gösterdiği ve sitotoksik etki oluşturmadığı anlaşılmıştır. Saf kuersetinin Caco-2 hücre hattı üzerinde sitotoksik etki oluşturduğu ( $\geq 6,75 \mu\text{g/mL}$  derişimde) belirlenmiştir. Yine Caco-2 hücre hattında yapılan çalışmalarda kuersetin yüklü MCM-41 nanopartiküllerin %80 civarında olan hücre canlılığının  $277,2 \mu\text{g/mL}$ 'de %60'lara kadar düştüğü, kuersetin yüklü MCM-41

nanopartikülleri içeren nanoliflerde ise 4 mg/mL derişimden sonra canlılığın azalmaya başladığı ve 8 mg/mL derişimde %65'lere kadar düştüğü görölmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Kuersetin, mezogözenekli silika nanopartiköl, kolon kanseri, nanolif, ilaç salım sistemleri, MCM-41.



## ABSTRACT

### DEVELOPMENT, CHARACTERIZATION AND *IN VITRO* STUDIES OF NANOFIBER FORMULATIONS CONTAINING QUERCETIN-LOADED SILICA NANOPARTICLES FILLED IN ENTERIC CAPSULES TO IMPROVE THE TREATMENT EFFICACY OF COLON CANCER

Kırıkkale University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Bioengineering, Master's Thesis

Supervisor: Associate prof. Murat İNAL

September 2024, 96 pages

In this thesis study, the fact that quercetin, a compound with many beneficial properties such as antioxidant, anticarcinogen, antibacterial effect, is not soluble in water reduces its bioavailability. In this study, MCM-41 nanoparticles containing quercetin were formed by loading into Mobile Compound No. 41 (MCM-41), which is a subtype of mesoporous silica nanoparticles, in order to increase the bioavailability of quercetin and reveal its beneficial effects. In our study, poly(vinyl alcohol) nanofibres loaded with MCM-41 nanoparticles containing quercetin were produced by electrospinning technique, which is an easily applicable method. The produced nanofibres were filled into enteric coated capsules in order to prevent the release of quercetin until it travelled to the colon cancer intestine. Fibre diameters and morphological structures of empty and quercetin-loaded MCM-41 nanoparticles and nanofibres containing empty and quercetin-loaded MCM-41 nanoparticles were measured by scanning electron microscopy (SEM), pore size and surface area by Brunauer-Emmett-Teller (BET), The functional group analyses were carried out by Fourier Transform Infrared spectroscopy (FTIR), thermal transformations by differential scanning calorimetry (DSC), thermal behaviours by thermogravimetric analysis (TGA), and crystal structures of the active substance and excipients in the

material were analysed by X-ray diffractometer (XRD). Release studies were carried out at pH 6.8 and 7.4 phosphate buffer in order to understand the release rate of the active substance over time in nanofibres loaded with MCM-41 nanoparticles containing quercetin. In addition, a dissolution test was performed in pH 1.2 and pH 6.8 release media to determine the rate of active substance release over time after the nanofibres were encapsulated. To evaluate the cytotoxic effect of the nanofibres, 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) test was performed using healthy mouse fibroblast (L-929) and colon cancer (Caco-2) cell lines.

The BET results of the MCM-41 nanoparticles produced were found to be consistent with the literature. In the results of SEM analysis of MCM-41, it was determined that round shaped,  $87.67 \pm 12.74$  nm sized, homogeneous nanoparticles were produced and their surface properties changed with quercetin entrapment. It was found that empty PVA nanofibres had a diameter of  $216.73 \pm 18.97$  nm and nanofibres loaded with different amounts of quercetin-MCM-41 were found to have diameters ranging from 240 to 350 nm. FTIR, DSC, TGA and XRD characterisation test results showed that quercetin was successfully entrapped in nanoparticles and quercetin containing nanoparticles were successfully entrapped in nanofibres. In the release studies carried out in pH 6.8 medium, it was determined that nanofibres loaded with MCM-41 nanoparticles containing quercetin (24%) reached higher drug release rates (maximum 63.8%) compared to other nanofibres and pH 7.4 release medium. After encapsulation, it was found that the nanofibres did not release in pH 1.2 environment, but when the pH passed to 6.8 environment, the nanofibres started to release. It was also found that the nanofibres controlled the release rate compared to MCM-41 nanoparticles containing quercetin, so that they did not release suddenly and could provide long-term release. From the dissolution data, it was also found that entrapment in MCM-41 nanoparticles significantly increased the solubility of quercetin.

According to the MTT assay results, it was found that empty MCM-41 nanoparticles did not cause cytotoxic effect on L-929 cell line below 10  $\mu\text{g/mL}$  concentration, while empty nanofibres showed over 80% viability at 1 mg/mL concentration and did not cause cytotoxic effect. It was determined that pure quercetin had a cytotoxic effect on Caco-2 cell line ( $\geq 6.75$   $\mu\text{g/mL}$  concentration). Again, in the studies carried

out on Caco-2 cell line, it was observed that the cell viability of quercetin-loaded MCM-41 nanoparticles, which was around 80%, decreased to 60% at 277.2  $\mu\text{g/mL}$ , and in nanofibres containing quercetin-loaded MCM-41 nanoparticles, the viability started to decrease after 4 mg/mL concentration and decreased to 65% at 8 mg/mL concentration.

**Key words:** Quercetin, mesoporous silica nanoparticles, colon cancer, nanofiber, drug delivery systems, MCM-41.



## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimimde ve tez çalışmamın her basamağında bilgi birikimi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, yalnız bırakmayan, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Murat İNAL'a teşekkür ederim.

Bu süreçte bana yol gösteren, manevi desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Nuran ERDURAN'a ve Öğr. Gör. Hilal TOPUZ'a teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmalarında yanımda olan ve yardımlarını eksik etmeyen arkadaşım Deniz ÖZCAN'a teşekkür ederim.

Hayatımda desteğini her zaman hissettiğim, bu süreçte de beni yalnız bırakmayan sevgili aileme çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışması Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı'nın (TÜSEB'in) 2022B02-22721 numaralı projesi kapsamında desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı TÜSEB'e teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

|                                                                            |             |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>ÖZET.....</b>                                                           | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                      | <b>vii</b>  |
| <b>TEŞEKKÜR .....</b>                                                      | <b>x</b>    |
| <b>İÇİNDEKİLER DİZİNİ .....</b>                                            | <b>xi</b>   |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>                                               | <b>xiv</b>  |
| <b>ÇİZELGELER DİZİNİ .....</b>                                             | <b>xvi</b>  |
| <b>KISALTMALAR .....</b>                                                   | <b>xvii</b> |
| <b>1. GİRİŞ.....</b>                                                       | <b>1</b>    |
| 1.1. Kanser .....                                                          | 1           |
| 1.2. Kolon Kanseri / Koleraktal Kanser .....                               | 5           |
| 1.2.1. Kolon Kanserinin Tedavi Seçenekleri .....                           | 6           |
| 1.3. Flavonoidler .....                                                    | 7           |
| 1.3.1. Flavanonlar .....                                                   | 9           |
| 1.3.2. İzoflavonlar .....                                                  | 10          |
| 1.3.3. Flavonoller .....                                                   | 10          |
| 1.3.4. Antosiyaninler .....                                                | 10          |
| 1.3.5. Flavonlar .....                                                     | 10          |
| 1.4. Kuersetin .....                                                       | 11          |
| 1.4.1. İnsan Bağırsak Sistemi ve Flavonoidlerin Kolona Etkisi .....        | 12          |
| 1.5. Kontrollü Salım Sistemleri.....                                       | 13          |
| 1.6. Polimerik Nanomalzemelerde Kullanılan Polimerler .....                | 16          |
| 1.6.1. Doğal Polimerler .....                                              | 16          |
| 1.6.2. Sentetik polimerler .....                                           | 17          |
| 1.7. Mezogözenekli Silika Nanopartiküller (MSN) .....                      | 17          |
| 1.7.1. MSN Oluşturma Yöntemleri .....                                      | 19          |
| 1.8. Elektroegirme Tekniği .....                                           | 22          |
| <b>2. MATERYAL VE METOT.....</b>                                           | <b>31</b>   |
| 2.1. Materyaller .....                                                     | 31          |
| 2.1.1. Cihazlar .....                                                      | 31          |
| 2.1.2. Kimyasallar .....                                                   | 31          |
| 2.2. Metot .....                                                           | 32          |
| 2.2.1. Mezogözenekli Silika (MCM-41) Nanopartiküllerin oluşturulması ..... | 32          |
| 2.2.2. Mezogözenekli Silika Nanopartiküllere Kuersetin Yüklenmesi .....    | 33          |

|                                                                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.3. Qu-MSN İçeren Poli(vinil alkol) Nanoliflerin (Qu-MSN-NF) Üretimi .....                                            | 34        |
| 2.4. Qu-MSN-NF'lerin Enterik Kaplı Jelatin Kapsüllere Doldurulması .....                                               | 36        |
| 2.5. İlaç Hapsetme oranı (% Verimlilik) .....                                                                          | 36        |
| 2.5.1. Qu'nun Miktar Tayini Yapılacak Ortam İçin UV-VİS Spektrofotometre ile Kalibrasyon Eğrilerinin Çizilmesi .....   | 37        |
| 2.5.2. Qu-MSN'lerin İlaç Hapsetme Verimliliği .....                                                                    | 37        |
| 2.5.3. Qu-MSN-NF'lerin İlaç Hapsetme Verimliliği .....                                                                 | 37        |
| 2.6. Karakterizasyon Testleri .....                                                                                    | 37        |
| 2.6.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Çalışmaları .....                                                            | 37        |
| 2.6.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) .....                                                        | 38        |
| 2.6.4. Brunauer-Emmett-Teller (BET) Analizi .....                                                                      | 38        |
| 2.6.5. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Çalışmaları .....                                                       | 38        |
| 2.6.6. Termogravimetrik Analiz (TGA) Çalışmaları .....                                                                 | 38        |
| 2.6.7. X-Işını Difraktometresi (XRD) Çalışmaları .....                                                                 | 38        |
| 2.7. Qu-MSN-NF'lerin Salım Çalışması .....                                                                             | 38        |
| 2.8. Enterik Kaplı Jelatin Kapsüllere Doldurulmuş Qu, Qu-MSN ve Qu-MSN-NF'lerin Disolüsyon Çalışması .....             | 39        |
| 2.9. Sitotoksite Çalışmaları .....                                                                                     | 39        |
| 2.9.1. Hücrelerin Ekilmesi ve Çoğaltılması .....                                                                       | 39        |
| 2.9.2. Hücrelerin Pasajlanması .....                                                                                   | 40        |
| <b>3. BULGULAR ve TARTIŞMA .....</b>                                                                                   | <b>41</b> |
| 3.9. İlaç Hapsetme oranı (% Verimlilik) Hesaplaması .....                                                              | 41        |
| 3.9.1. Qu'nun Miktar Tayini Yapılacak Ortam İçin UV-VİS Spektrofotometresi ile Kalibrasyon Eğrilerinin Çizilmesi ..... | 41        |
| 3.9.2. Qu-MSN'lerin İlaç Hapsetme Oranının Hesaplanması .....                                                          | 44        |
| 3.9.3. Qu-MSN-NF'lerin İçerisindeki Kuersetinin (Qu'nun) Hapsetme Verimliliğinin Hesaplanması .....                    | 44        |
| 3.10. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Çalışmaları .....                                                             | 45        |
| 3.11. BET Analizi .....                                                                                                | 50        |
| 3.12. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizi .....                                                 | 51        |
| 3.13. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analizi .....                                                            | 54        |
| 3.14. Termogravimetrik Analizi (TGA) .....                                                                             | 58        |
| 3.7. X-Işını Difraktometresi (XRD) Çalışmaları .....                                                                   | 62        |
| 3.8. Qu-MSN-NF'lerin Salım Sonuçları .....                                                                             | 64        |
| 3.9. Enterik Kaplı Jelatin Kapsüllere Doldurulmuş Qu-MSN-NF'lerin Dağılıma Sonuçları .....                             | 68        |

|                                                      |           |
|------------------------------------------------------|-----------|
| 3.10. Disolüsyon Sonuçları.....                      | 69        |
| 3.11. MTT Testi ile Toksisitesinin Belirlenmesi..... | 71        |
| <b>4. SONUÇLAR.....</b>                              | <b>78</b> |
| <b>KAYNAKÇA .....</b>                                | <b>80</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>                                 | <b>96</b> |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### ŞEKİL

### SAYFA

|                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1. Flavonoidlerin açık formülleri (Şekil Nishiumi ve arkadaşlarının makalesinden uyarlanarak oluşturulmuştur, Nishiumi vd., 2011) ..... | 9  |
| 1.2. Qu'nun açık formülü (Şekil Nishiumi ve arkadaşlarının makalesinden uyarlanarak oluşturulmuştur (Nishiumi vd., 2011) .....            | 12 |
| 1.3. Farklı nanotaşıyıcı çeşitlerini kullanarak ilaçların kontrollü salımına dair sistemler .....                                         | 16 |
| 1.5. MSN'lerin sentezi için şematik gösterimi .....                                                                                       | 20 |
| 1.6. Elektroegirme tekniğinin kurulum şeması .....                                                                                        | 23 |
| 2.1. Santrifüj sonrası MSN'lerin görüntüsü .....                                                                                          | 33 |
| 2.2. MCM-41 nanopartiküllerin liyofilizatörden sonraki görünümü .....                                                                     | 33 |
| 2.3. (A) MCM-41 nanopartikülleri üzerine Qu çözeltisi eklenmiş görüntüleri (B) Qu-MSN'lerin kurutmadan sonraki görüntüleri .....          | 34 |
| 2.4. NF üretim sistemi .....                                                                                                              | 35 |
| 2.5. Elde edilmiş Qu-MSN-NF'lerin son görüntüsü. (A) NF-1, (B) NF-2, (C) NF-3 .....                                                       | 35 |
| 2.6. Jelatin kapsüllere doldurulmuş boş NF'lerin görüntüsü .....                                                                          | 36 |
| 2.7. Jelatin kapsüllere doldurulmuş NF-3'lerin görüntüsü .....                                                                            | 36 |
| 3.1. Qu'nun etanol çözeltisi için kalibrasyon eğrisi .....                                                                                | 41 |
| 3.2. Qu'nun dimetil sülfoksit (DMSO):su (h/h 1:1) çözeltisi için kalibrasyon eğrisi .....                                                 | 42 |
| 3.3. Qu'nun etanol:%0,2 Tween 80 (k/h) içeren pH 6,8 fosfat tamponu (h/h 30:70) çözeltisi için kalibrasyon eğrisi .....                   | 43 |
| 3.4. Qu'nun etanol:%0,2 Tween 80 (k/h) içeren pH 7,4 fosfat tamponu (h/h 30:70) çözeltisi için kalibrasyon eğrisi .....                   | 43 |
| 3.5. Saf Qu'nun (A) x5.000 ve (B) x20.000 büyütme SEM görüntüleri .....                                                                   | 46 |
| 3.6. Boş MCM-41 nanopartiküllerinin (A) x20.000, (B) x50.000 ve (C) x100.000 büyütme SEM görüntüsü .....                                  | 46 |
| 3.7. Qu-MSN'lerin (A) x20.000, (B) x40.000 ve (C) x100.000 büyütme SEM görüntüsü .....                                                    | 47 |
| 3.8. Boş PVA NF'lerin (A) x20.000 ve (B) x50.000 büyütme SEM görüntüsü .....                                                              | 48 |
| 3.9. NF-1 Formülasyonunun (A) x16.000 ve (B) x20.000 büyütme SEM görüntüsü .....                                                          | 49 |
| 3.10. NF-2 Formülasyonunun (A) x10.000 ve (B) x20.000 büyütme SEM görüntüsü .....                                                         | 49 |
| 3.11. NF-3 Formülasyonunun (A) x10.000 ve (B) x20.000 büyütme SEM görüntüsü .....                                                         | 49 |
| 3.12. Saf Qu, boş MCM-41 nanopartiküllerin ve Qu-MSN'nin FTIR spektrumları .....                                                          | 51 |
| 3.13. Boş PVA NF ve NF-1 formülasyonunun FTIR spektrumları .....                                                                          | 52 |
| 3.15. MCM-41 nanopartiküllerin DSC termogramı .....                                                                                       | 55 |
| 3.16. Qu-MSN DSC termogramı .....                                                                                                         | 56 |
| 3.17. Boş PVA NF'lerin DSC termogramı .....                                                                                               | 57 |

|                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>3.18.</b> NF-1 Formülasyonunun DSC termogramı.....                                                                                                                                               | 58 |
| <b>3.19.</b> Qu'nun TGA termogramı.....                                                                                                                                                             | 59 |
| <b>3.20.</b> MCM-41 nanopartiküllerin TGA termogramı .....                                                                                                                                          | 59 |
| <b>3.21.</b> Qu-MSN TGA termogramı .....                                                                                                                                                            | 60 |
| <b>3.22.</b> Boş PVA NF'lerin TGA termogramı .....                                                                                                                                                  | 61 |
| <b>3.23.</b> NF-1 Formülasyonunun TGA termogramı .....                                                                                                                                              | 62 |
| <b>3.24.</b> (1) Qu, (2) boş MCM-41 ve (3) Qu-MSN'lerin XRD sonuçları.....                                                                                                                          | 63 |
| <b>3.25.</b> (1) Boş PVA NF ve (2) NF-1 Formülasyonunun XRD spektrumları .....                                                                                                                      | 64 |
| <b>3.26.</b> NF-1 için pH 6,8'de salım çalışması sonuçları .....                                                                                                                                    | 65 |
| <b>3.27.</b> NF-1 için pH 7,4'de salım çalışması sonuçları .....                                                                                                                                    | 65 |
| <b>3.28.</b> NF-2 için pH 6,8'de salım çalışması sonuçları .....                                                                                                                                    | 66 |
| <b>3.29.</b> NF-2 için pH 7,4'de salım çalışması sonuçları .....                                                                                                                                    | 66 |
| <b>3.30.</b> NF-3 için pH 6,8'de salım çalışması sonuçları .....                                                                                                                                    | 67 |
| <b>3.31.</b> NF-3 için pH 7,4'de salım çalışması sonuçları .....                                                                                                                                    | 67 |
| <b>3.32.</b> 0,1 N HCl (ilk 2 saat) ve pH 6,8 (2-62 saat) fosfat tamponu ortamlarında, işlem görmemiş Qu, Qu-MSN ve NF-3 içeren enterik kaplı kapsüllerden, zamana karşı Qu'nun salım grafiği ..... | 69 |
| <b>3.33.</b> Boş MCM-41 nanopartiküllerinin L-929 fibroblast hücre hattındaki hücre canlılık oranları .....                                                                                         | 71 |
| <b>3.34.</b> Boş NF'lerin L-929 fibroblast hücre hattı üzerindeki hücre canlılık oranları ..                                                                                                        | 73 |
| <b>3.35.</b> Saf Qu'nun Caco-2 hücre hattındaki hücre canlılık oranları .....                                                                                                                       | 74 |
| <b>3.36.</b> Caco-2 Hücre hattı için Qu-MSN'lerin MTT sonuçları.....                                                                                                                                | 75 |
| <b>3.37.</b> Caco-2 Hücre hattı için NF-3'ün MTT sonuçları .....                                                                                                                                    | 76 |

## ÇİZELGELER DİZİNİ

### ÇİZELGE

### SAYFA

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1. Kolon kanseri evrelerinin gösterimi.....                                   | 7  |
| 3.1. Qu-MSN içeren nanoliflerin (Qu-MSN-NF'lerin) ilaç yükleme kapasitesi ..... | 45 |



## KISALTMALAR

|                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| <b>mg</b>                | Miligram            |
| <b>mL</b>                | Mililitre           |
| <b><math>\mu</math>L</b> | Mikrolitre          |
| <b>Rpm</b>               | Dakika devir sayısı |
| <b>%</b>                 | Yüzde               |
| <b>°C</b>                | Santigrat derece    |



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Kanser

Kanser, milattan önceki yıllarda yaşamış eski insan topluluklarında da görülmüş ve kayıt altına alınmış bir hastalıktır. Eski kaynaklardaki hastalık tanımı kanseri betimlemektedir ancak 'kanser' adıyla geçmemektedir (Knowles ve Selby, 2005). Kanseri terimi ilk kez Hipokrat tarafından karsinoma tümörlerini tanımlamak için kullanılmıştır. Yunanca karkinos kelimesinden türetilmiştir. İnsanların kanserle tanışmasından bu yana kanser üzerine farklı teoriler üzerinde durulmuştur. Orta çağlarda, Hipokrat vücudun 4 sıvı (kan, balgam, sarı safra ve kara safra) içerdiğini düşünmekteydi. Kara safranın fazlasının ise kansere neden olduğuna inanılmaktaydı. 17. Yüzyılda ise lenf sıvısının kansere yol açtığı düşünülmekteydi. 1838 yılında kanserin hücrelerden oluştuğu ancak lenflerden oluşmadığı Muller tarafından kanıtlanmıştır. 18. Yüzyıla kadar araştırmacılar kanserin parazitler tarafından bulaşıcı bir hastalık olduğuna inanmışlardır (Sudhakar, 2009).

Geçmişte ölümlerin başlıca nedeni olan bulaşıcı hastalıklar, tıbbi ve halk sağlığı alanındaki ilerlemeler sayesinde kontrol altına alındığı için kanser riski önemli derecede artmıştır. Günümüzde insan sağlığını tehdit eden 100'den fazla kanser türü bilinmektedir. Kanserin insan üzerindeki etkisi yaşa, cinsiyete, yaşam koşullarına ve/veya farklı hastalıklara sahip olmaya bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Özellikle yaşlı nüfusta kalp ve damar hastalıklarının yanı sıra önemli bir ölüm nedeni haline gelmiştir. Ayrıca her geçen gün hızla artış gösteren kanser, sadece yaşlı nüfusla sınırlı değil bütün yaş aralıklarını kapsayarak hızla büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Kanseri sadece insan ve diğer memelilerle sınırlı olmayıp neredeyse tüm çok hücreli organizmaları, bitkileri ve hayvanları olumsuz etkilemektedir. Kanseri bir hücre hastalığıdır ve genellikle bir hücre kitlesinden oluşan bir tümör olarak görünmesine rağmen, gelişmesi uzun yıllar almış olabilecek bir dizi değişikliğin sonucudur (Knowles vd., 2005).

Tümörler, hücrelerdeki kontrol mekanizmasındaki bozukluktan kaynaklı olarak anormal bir şekilde bölünmeyle, hücre ölümünün gerçekleşmemesiyle veya hücre üretiminin durdurulması gereken zamanda kontrolün sağlanamamasıyla görülür (Patel, 2020).

İyi Huylu Tümörler: Vücutta oluştukları bölgeden farklı doku veya organlara yayılmadan kalabilen tümörlerdir. Bu tümörlerde büyüme hızı yavaştır. İyi huylu tümörler çıkarıldıktan sonra tekrar oluşum göstermezler. Bu tümörlere rahim miyomları ve derideki lipomlar örnek verilebilir. Ancak bazı iyi huylu tümörler kötü huylu tümörlere dönüşebilir. Bu tümörlere kolon polipleri örnek olarak verilebilir (Patel, 2020).

Kötü huylu (Malign) tümörler: Oluştukları doku veya bölge dışında farklı dokulara veya bölgelere hızla yayılan tümörlerdir. Bu tümörler kan dolaşımını veya lenfik sistemi kullanıp metastaz yaparak saldırganca yayılırlar (Patel, 2020).

Kanser tedavisinde en yaygın kullanılan kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlerle beraber veya tek başına biyolojik yöntemler, immünoterapi, kök hücre tedavisi, hormon terapisi gibi farklı avantajlara sahip yöntemler de kullanılabilir (Baykara, 2016).

Kanser farklı zaman dilimlerinde, farklı popülasyonlarda çeşitli türlerde sıklıkla görülür. Çevresel, davranışsal (fiziksel) ve/veya genetik faktörler, görülen kanser türü, görülme sıklığı, görülen yaş aralığı ve ilerleme hızı gibi durumlarda geniş oranda etki göstererek çeşitliliğe sebep olur. Kanser insidansı ile ilişkili olan değiştirilebilir risk faktörlerindeki (tütün ve alkol kullanımı, yeme-içme alışkanlıkları gibi faktörler) değişiklikler yoluyla kanserlerin tahminen %30-40'ı önlenabilir (Friedenreich, Ryder-Burbidge ve McNeil, 2021).

Genel olarak kanser riskini arttıran faktörler şu şekilde sıralanabilir;

- Tütün ve alkol kullanımı,
- Enfeksiyonlar,
- İşlenmiş gıdalar,
- Beslenme düzeniyle ilgili (diyetle) faktörler,
- Üreme ve hormonal faktörler,
- Radyasyon,
- Mesleki kanserojenlere maruz kalma,

- Tıbbi kanserojenlere (radyasyon dışı) maruz kalma,
- Çevre kirliliği,
- Fiziksel aktivitelerdeki yetersizlik,
- Genetik yatkınlık,
- Kanseri türleriyle ilişkili olarak mutajenler (Knowles vd., 2005).

Fiziksel aktivitenin bazı kanser türlerinde (mesane, meme, kolon, mide, endometrial) yüksek oranda riski azalttığı, sedanter davranışın ise kolon, endometriyal ve akciğer kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir. Düzensiz ve sağlıklı beslenmenin bir sonucu olan obezitenin ise endometrial, postmenopozal meme, kolorektal, özofagus, böbrek, menenjiyom, pankreas, mide kardiyası, karaciğer, multipl miyelom, yumurtalık, safra kesesi ve tiroid kanserleri için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Friedenreich vd., 2021). Ayrıca tütün ürünlerinin akciğer, üreme faktörlerinin meme, insan papilloma virüsü enfeksiyonunun rahim ağzı kanseri üzerinde önemli etkilerinin olduğu bilinmesine rağmen bazı yaygın kanser türlerinin nedenleri kesin olarak bilinmemektedir (Knowles vd., 2005).

Küresel olarak bakıldığında her 6 ölümden biri, ülkemizde ise her 5 ölümden biri kanser nedeniyle gerçekleşmektedir (Gültekin ve Boztaş, 2014). Dünya genelinde 2022 yılında yaklaşık 20 milyon yeni kanser vakası ve 9,74 milyon kanser sebebiyle ölüm gerçekleşmiştir. İleriye dönük tahminlerde 2030 yılında dünya genelinde 22 milyondan fazla kişiye kanser tanısı konulacağı, 2050 yılına kadar kanser vakalarının 35 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. (Iragorri, de Oliveira, Fitzgerald ve Essue, 2021; Bray vd., 2024). 2070 yılında ise 34 milyon yeni kanser vakası tespit edileceği öngörülmektedir (Soerjomataram ve Bray, 2021).

Küresel kanser istatistiklerinin 2020 yılı verileri incelendiğinde yaklaşık 19,3 milyon yeni kanser vakası ve neredeyse 9,6 milyon kanser sebepli ölüm olduğu anlaşılmıştır. Bölgesel olarak incelendiğinde Avrupa'da yaklaşık 4,4 milyon, Asya'da yaklaşık 9,6 milyon, Kuzey Amerika'da neredeyse 2,56 milyon, Afrika'da yaklaşık 1,2 milyon vaka olduğu anlaşılmıştır. Bu raporun ışığında Türkiye'ye bakıldığında yaklaşık 240 bin yeni vaka görülmüştür (Cao, Chen, Yu, Li ve Chen, 2021).

Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre; yaşam boyu (75 yaşından önce) kansere yakalanma riski yaklaşık %20 ve kanser sebebiyle ölüm riski %10 civarındadır (Baksi vd., 2018; Ferlay vd., 2021).

Kanser istatistik verileri incelendiğinde 2022 yılında görülen kanser türleri arasında hem görülme sıklığı hem ölüm oranı en yüksek kanser türü yaklaşık 2,48 milyon (%12,4) teşhis, 1,81 milyon ölüm oranıyla akciğer kanseridir. Bunu görülme sıklığı bakımından sırasıyla meme (%11,6) ve kolorektum (%9,6) kanserleri takip etmektedir. Ölüm oranlarındaki sıralamada ise ikinci sırada kolorektum sonrasında karaciğer kanseri yer almaktadır. Cinsiyete göre incelendiğinde kadınlarda 9,7 milyon yeni kanser vakası tespit edilmiştir. Teşhis edilen ilk üç kanser türü sırasıyla %23,8'i meme, %9,4'ü akciğer ve %8,9'u kolorektum kanserleridir. Erkeklerde ise 10,3 milyon yeni kanser vakası tespit edilmiştir. Bu vakaların arasında en sık görülen ilk üç kanser türünün %15,3'ü akciğer, %14,2'si prostat ve %10,4'ü kolorektum kanserleri şeklindedir. Kolorektal kanser, kolon ve rektal olarak ayrılarak oranlandığında; kolon kanseri insidans oranlarının Avrupa, Avustralya/Yeni Zelanda, Kuzey Amerika, gibi bölgelerde yüksek olduğu görülmüştür. Danimarka ve Norveç'te ise her iki cinsiyet için de birinci sırada yer almaktadır. Rektal kanser insidans oranları incelendiğinde aynı bölgelerde benzer dağılım gösterdiği ancak Doğu Asya bölgesinin Kuzey Amerika'yı geçerek en yüksek bölgesel oranlara sahip olduğu görülmüştür. Kolon ve rektal kanserlerin ikisi de Güney Asya, Orta Asya ve çoğu Afrika bölgesinde düşük oranlardadır. Dünya çapındaki bu verilerle gelişmiş ve/veya gelişmekte olan ülkelerde kolorektal kanserin istikrarlı bir artış gösterdiği anlaşılmıştır (Bray vd., 2024).

Amerikan Kanser Derneği kolorektal kanser verilerinde erkekler için ortalama yaşam boyu risk 23'te 1, kadınlar için ortalama yaşam boyu risk 25'te 1 dir. (Amerikan Kanser Derneği Kanser İstatistik Merkezi, Kolorektal Kanser Gerçekler ve Rakamlar 2020-2022).

Türkiye'nin de içinde olduğu 11 Balkan ülkesinde kolorektal kanser verileri incelenmiştir. Bu ülkeler arasında en çok yeni kolorektal kanser tanısı konulan ülkeler Türkiye, Romanya ve Yunanistan'dır. En yüksek ölüm sayıları da bu ülkelerde gerçekleşmiştir. Türkiye seçilmiş balkan ülkeleri arasında 2018 yılında en yüksek yeni teşhis ve ölüm sayısına sahip ülke olmuştur (Vekic vd., 2020).

Dünya genelinde 2020 yılı içinde yaklaşık 1,93 milyon insana kolorektal kanser tanısı konmuştur (Xi ve Xu, 2021). Yayımlanan bir raporda 2040 yılında yaklaşık 3,2 milyon kolorektal kanser vakası görüleceği tahmin edilmiştir (Chhikara ve Parang, 2023). 2070 yılında yeni kolorektal kanser tanısı konulan hasta sayısının 4,4 milyon

olacağı ve kolorektal kanserin diğer kanser türlerini geçerek ilk sıraya yerleşeceği öngörülmektedir (Soerjomataram vd., 2021). Kanser hem yüksek maliyet gerektiren hem de emek stoku üzerinde büyük ölçüde yıpratıcı etkiler yapan bir hastalıktır.

Klimeck ve arkadaşları (2023) yaptıkları araştırma ile ABD’de 2020 yılı içinde kolorektal kanser vakalarının tıbbi maliyetinin 24,3 milyar ABD doları olduğu ve bu maliyetin tüm kanser tedavi maliyetlerinin %12,6’sını oluşturduğu hesaplamıştır. Kolorektal kanserin sadece Avrupa bölgesindeki ekonomik maliyeti 19 milyar avro olduğu belirlenmiştir. Bu yüksek külfet Avrupa bölgesindeki diğer sindirim sistemi kanser türleri (pankreas, mide, yemek borusu gibi) ile kıyaslandığında kolorektal kanserin açık ara farkla birinci sırada olduğunu göstermiştir (Klimeck, Heisser, Hoffmeister ve Brenner, 2023). DSÖ, kanserin küresel olarak yıllık ekonomik yükünün 1,16 trilyon dolar olduğunu belirlemiştir. Yiğit (2022), yaptığı çalışmada Türkiye’deki kanser vakalarının ekonomik yükünü 2019 yılında 20 milyar dolar olarak hesaplamıştır. Bu maliyetin yaklaşık 2 milyon doları kolon ve rektum kanserleri için harcanmıştır.

## **1.2. Kolon Kanseri / Koleraktal Kanser**

Küresel boyutta veya ülkemizde en yaygın kanser türlerini düşündüğümüzde aklımıza gelen ilk kanser türlerinden birisi hiç şüphesiz kolon veya kolorektal kanseridir.

Kolon kanseri, kalın bağırsakta başlayıp anüse kadar uzanan sindirim sisteminde çeşitli faktörlerin (genetik, çevresel vb.) etkisiyle görülen en yaygın üçüncü kanser türüdür (Esmeeta vd., 2022; Keum ve Giovannucci, 2019).

Tanım olarak bakıldığında kolon kanseri; displazi ve metaplazi dahil olmak üzere normal kolon epitelinin, genetik değişiklikler ve bu değişikliklerin fonksiyonel etkisinin bir sonucu olarak, hem polipli hem de polipsiz kanserli tümöre dönüşmesi sonucu oluşur. Kolorektal kanser ise, rektum veya kolonun iç astarında bir tümör veya doku büyümesi olarak başlayan, yavaş gelişen bir kanseri ifade eder. Bu kanser türü, başladığı yere göre kolon kanseri veya rektum kanseri olarak adlandırılabilir. Kolon kanseri ve rektal kanser, birçok ortak özelliğe sahip oldukları için genellikle birlikte gruplandırılır (İlyas, Straub, Tomlinson ve Bodmer, 1999; Sawicki vd., 2021; Kolligs, 2016).

Kolon kanseri tedavisinin birçok bilimsel ve alternatif yöntemi bulunmaktadır. Oluşturulan tedavi denemeleri, hastadaki kanserin evresine ve hastaların yaşına bağlı olarak tedaviye verilen yanıtı göstermektedir (Gulbake, Jain, Jain, Jain ve Jain, 2016).

Kolon kanseri tedavisi için en yaygın seçenekler arasında kemoterapi, cerrahi müdahale, radyasyon tedavisi ve hedefe yönelik tedavi gibi tedavi seçenekleri yer almaktadır. Cerrahi müdahale kanserin erken evrelerinde standart terapötik seçenek olarak görülmektedir ancak cerrahi işlem beraberinde mutlaka kemoterapi uygulanmaktadır. Kemoterapi birçok kanser türünün tedavisinde malign tümörlere karşı etkili bir sonuç elde etmek amacıyla kullanıldığı gibi kolon kanseri tedavisinde de sıklıkla kullanılmaktadır (Hagan, Orr ve Doyle, 2013; Farinha, Pinho, Matias ve Gaspar, 2022).

Bu tedavi seçenekleri sonucunda hastalarda ağrı, bitkinlik/yorgunluk, depresyon, mutsuzluk, anksiyete, günlük yaşam aktivitelerinde zorluklar sıklıkla görülen semptomlar arasındadır (Çetinkaya ve Şahin, 2020).

### **1.2.1. Kolon Kanserinin Tedavi Seçenekleri**

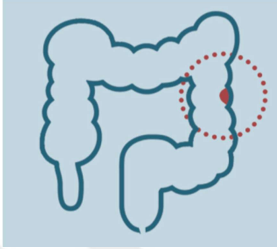
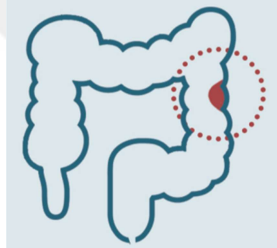
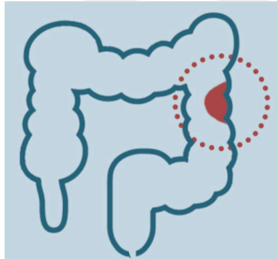
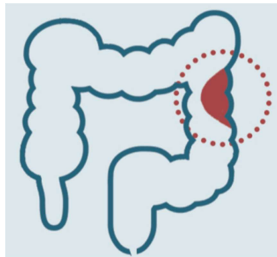
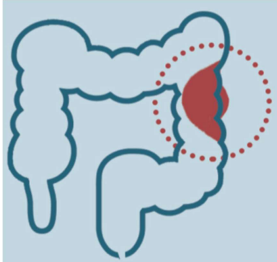
Kolon kanserinin tedavisinde birçok yöntem vardır. En yaygın olarak kullanılan yöntemlerin başında kemoterapi, cerrahi işlemler, radyasyon tedavisi ve hedefe yönelik tedaviler gibi yöntemler yer alır. Cerrahi işlemler özellikle erken evrelerde teşhis edilen kanser türlerinde standart olarak kullanılan ilk tedavi şeklidir. Bu tedavi yöntemi erken evrelerdeki kolon kanseri için de sıklıkla kullanılan yaygın bir yöntemdir (Farinha vd., 2022).

Kemoterapi ise kanser hücrelerindeki kontrolsüz çoğalmayı önlemek, metastazı durdurmak ve hastalık semptomlarını engellemek veya en aza indirmek amacıyla uygulanan etkili ve yaygın bir tedavi şeklidir. Ancak kemoterapide kullanılan ilaçlar hastalıklı hücrelere (kanseri hücrelerine) zarar verdiği kadar sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir. Kolon kanserinin safhalarına bağlı olarak tedavi yöntemlerinin etkinliklerini arttırmak amacıyla farklı yöntemler kullanılabilir (Gulbake vd., 2016).

Türk Tıbbi Onkoloji Derneği, uygulanacak olan tedavi şekillerini belirleyebilmek ve hastalığın gidişatı hakkında bilgi sahibi olabilmek amacı ile vücuttaki yaygınlığına göre kolon kanserini evrelere ayırmıştır (Çizelde 1.1) (Türk Tıbbi Onkoloji Derneği

[TTOD]- kolon kanseri evreleri <https://www.kanser.org/saglik/toplum/kanser-turleri-alt-kategori/kolon-kanseri-evreleri>).

**Çizelge 1.1.** Kolon kanseri evrelerinin gösterimi  
(<https://www.kanser.org/saglik/toplum/kanser-turleri-alt-kategori/kolon-kanseri-evreleri>)

| Evre                                                                                | Tedavi yöntemi                                                                                                                                                                                              |                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|    | <b>EVRE 0:</b> Kanser en erken aşamadır. Kanser dokusu kolon duvarının en iç katmanı olan mukozanın içinde izlenmektedir.                                                                                   | Cerrahi işlemler                                       |
|   | <b>EVRE I:</b> Tümör hücreleri kolon duvarı katmanlarından mukozanın altındaki submukoza katmanına veya daha da ilerleyerek kas tabakasına ulaşmıştır. Fakat herhangi bir lenf bezinde tümör izlenmemiştir. | Cerrahi işlemler                                       |
|  | <b>EVRE II:</b> kanser hücreleri kolon duvarlarının tüm katmanlarını kaplamış olup çevre dokulara da yayılım gösterebilmektedir. Fakat herhangi bir lenf bezinde kanser gözlenmemiştir.                     | Cerrahi işlemler,<br>Kemoterapi,<br>Radyasyon tedavisi |
|  | <b>EVRE III:</b> Bu evrenin en önemli özelliği kanser dokusunun kolon çevresindeki lenf bezlerinde ya da lenf bezlerine yakın dokular içerisinde izleniyor olmasıdır.                                       | Cerrahi işlemler,<br>Kemoterapi,<br>Radyasyon tedavisi |
|  | <b>EVRE IV:</b> Bu evrede kanser kolon ve lenf bezleri dışında diğer organlara da yayılmıştır.                                                                                                              | Cerrahi işlemler,<br>Kemoterapi,<br>Radyasyon tedavisi |

### 1.3. Flavonoidler

Flavonoidler, bitkilerdeki fenolik bileşiklerden oluşan bir gruptur. İki benzen halkasının bir heterosiklik piron veya piron halkası ile bağlanması sonucu oluşan yapılardır (Cai, Fang, Dou, Yu ve Zhai, 2013).

C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> iskelet sistemine sahip bitki ikincil metabolitleridir. Yapılarındaki karbon halkasının (kroman halkası) yapısal özelliklerine göre farklı gruplar oluşturur. Bunlar arasında flavonlar, flavonoller, flavanonlar, flavanonoller, flavanoller ve antosiyanidinler vardır (Tsao ve McCallum, 2010).

Bu gruplar birçok farklı modifikasyon ile çok sayıda flavonoid bileşiğinin oluşmasını sağlar. Günümüzde 9000'den fazla flavonoid tanımlanmıştır (Liu vd., 2021).

Flavonoidler, meyve ve sebzelerde bulunan büyük ve çok çeşitli bir fitokimyasal gruptur. Antosiyaninler (kırmızı, turuncu, mavi ve mor pigmentleri), flavonoller ve flavonlar (beyaz ve soluk sarı pigmentleri), kalkonlar ve auronlar (sarı pigmentleri) bitkilere çeşitli renkleri sağlayan temel pigmentleri oluştururlar (Tsao vd., 2010; Liu vd., 2021).

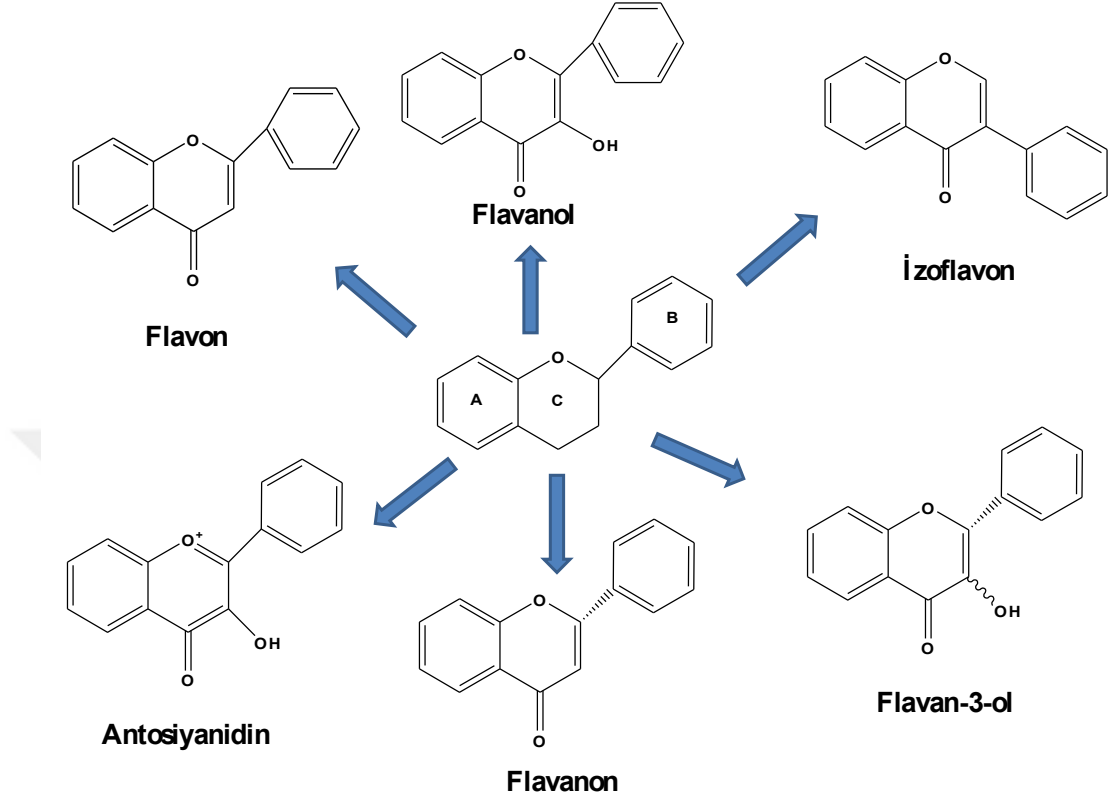
Bu bileşikler bitkilerin kendini savunma mekanizması olarak ürettiği kimyasallardır. Neredeyse hepsi antioksidan özelliğe ve reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleme yeteneğine sahiptir. Bitkileri patojen enfeksiyonu, soğuk stresi, UV ışınları veya böcek beslenmesi gibi faktörlerden korumaktadır. Ayrıca bitkilerde sinyal molekülleri olarak görev alırlar. Tozlaşma olayı için böcekleri cezbedebilir ve oksin metabolizmasına katılabilirler (Tsao vd., 2010; Liu vd., 2021).

Flavonoidler genellikle bitkilerde yaprak, çiçek ve meyvelerdeki kırmızı ve turuncunun tonlarına katkıda bulunur (Pietta, 2000).

Ayrıca flavonoidler baharatlarda, tohumlarda, tahıllarda, kabuklu yemişlerde bulunurken, şarap (özellikle kırmızı şarapta), çay ve birada da bulunur. Bitkiler üzerindeki fizyolojik etkilerinin yanında, insan beslenmesinde de etkili bileşenlerdir (Pietta, 2000). Örneğin, antosiyaninler gıdalarda tat düzenleyici bileşenlerdir (Liu vd., 2021).

Bitkilerin hasat öncesi ve sonrası hali (bitkinin genotipi, mahsulün işlenme aşaması, saklanma koşulları vb.) elde edilen gıdanın flavonoid miktarını etkiler. İnsan vücuduna alım miktarı ortalama olarak 60-600 mg/gün olarak belirlenmiştir. Bu

miktar bireyin beslenme şekline bağlıdır (Pei, Liu ve Bolling, 2020). Ayrıca flavonoidlerin günlük alım miktarı ortalama olarak C vitamini (70 mg/gün) ve E vitamininden (7-10 mg/gün) çok yüksektir (Pietta, 2000).



**Şekil 1.1.** Flavonoidlerin açık formülleri (Şekil Nishiumi ve arkadaşlarının makalesinden uyarlanarak oluşturulmuştur, Nishiumi vd., 2011).

### 1.3.1. Flavanonlar

Narenciye ve meyve suyu, portakal kabuğu, ağaç kavunu, yaban mersini özü, tatlı kök, kırmızı ve mavi çiçekler gibi bitkilerde ve sebze veya meyvelerde bulunur. Pıhtılaşma önleyici, anti-tümör aktivite, anti-kanser, antimutajenik, anti-oksidan, anti-bakteriyel, antienflamatuar, kardiyovasküler hastalık ve aterosklerozun önlenmesi gibi faydaları vardır. Bu gruptaki ana flavonoidler; hesperetin, naringenin, eriodiktyol, isosakuranetin ve bunların glikozitleridir (Xiong, Lin, Chen, Ouyang ve Wang, 2023).

### 1.3.2. İzoflavonlar

Baklagiller, tahıllar, özellikle çavdar, yulaf, şarap ve çayda bulunur. Anti-kanser, antioksidan, menopozun önlenmesi, osteoporozun iyileştirilmesi, diyabetin

iyileştirilmesi, kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra kemik sağlığı gibi pek çok olumlu etkileri vardır. Bu gruptaki ana flavonoidler; daidzein, genistein, glisitin, biochanin A, formononetein'dir (Xiong vd., 2023).

### 1.3.3. Flavonoller

Flavonoller grubundaki bileşenler, meyve ve sebzelerde en yaygın karşılaşılan bileşiklerdir. Elma, çilek, brokoli, lahana, frenk soğanı, kıızılcık, üzüm, soğan, biber, ıspanak, pazı, domates, çay ve kırmızı şarap gibi pek çok bitki ve besinde bulunan bir flavonoid grubudur. Anti-alerjik, anti-kanser, anti-oksidan anti-enflamatuvar, nörodejeneratif hastalıkların ve gastrointestinal bozuklukların tedavisi için kullanılır. Bu gruptaki ana flavonoidler; kemferol, kuersetin, izorhamnetin, mirisetin, prunetin ve rutin'dir. (Tsao vd., 2010; Xiong vd., 2023).

### 1.3.4. Antosiyaninler

Bitki çiçeklerinin, meyvelerinin, saplarının, yapraklarının ve köklerinin hücre özsuyunda bulunur. Anti-oksidan, anti-tümör, anti-kanser, anti-enflamatuvar, lipid peroksidasyonunun ve trombosit agregasyonunun inhibisyonu, diyabetin önlenmesi, görme yeteneğinin korunması gibi faydaları vardır. Bu gruptaki ana flavonoidler; pelargonidin, siyanidin, peonidin, delfinidin, petunidin ve malvidin'dir (Xiong vd., 2023).

### 1.3.5. Flavonlar

Kapalı tohumlular, nane ailesi (*Lamiaceae*), tahıllar ve baklagiller (darı ve sorgum) gibi bitkilerde bulunur. Antioksidan, kolesterolü düşürücü, ilaç metabolize eden enzimlerin aktivitesinin inhibisyonu gibi olumlu etkileri vardır. Bu gruptaki ana flavonoidler; apigenin ve luteolin flavon ve bunların glikozitleridir (Xiong vd., 2023).

## 1.4. Kuersetin

Kuersetin kelimesi, quercus (meşe) veya meşe ormanı anlamında kullanılan latince quercetum kelimesinden türetilmiştir. Kuersetin (Qu), 3,3',4',5,7-pentahidroksi flavon olarak adlandırılan flavonoidler ailesi flavonol alt grubuna ait bir polifenoldür (Şekil 1.2) (Xiao, Luo, Tang ve Yao, 2018; Tang vd., 2020). Suda çözünmeyen,

alkollerde ve sulu alkali çözücülerde çözünen, sarı renkte kristal formda tadı acı bir katıdır (Baghel, Shrivastava, Baghel, Agrawal ve Rajput, 2012).

Flavonoller arasında en iyi bilinen bileşik kuersetindir (Qu'dur). Qu gıda tüketiminde günde yaklaşık 5-40 mg arasında alımla en çok alım sağlanan flavonoidler arasında bulunur (Barreca vd., 2021). Flavon çekirdeğini sadece bitkiler sentezleyebildikleri için flavonoidler yalnızca bitkiler sınıfında üretilir. İnsanlar Qu'yu bitkiler ve bitkisel gıdalardan faydalanarak elde edebilir. (Baghel vd., 2012).

Sebzelerde en başta soğanda olmak üzere lahana, domates, kuşkonmaz, marul ve turp yaprakları gibi sebzelerde, meyvelerde ise elma, portakal/turunçgiller, kiraz, çilek, armut gibi meyvelerin içeriğinde ve/veya kabuklarında yüksek oranda Qu vardır. Meyve ve sebzelerin dışında tohumlarda da bulunur (Xiao vd., 2018; Baghel vd., 2012).

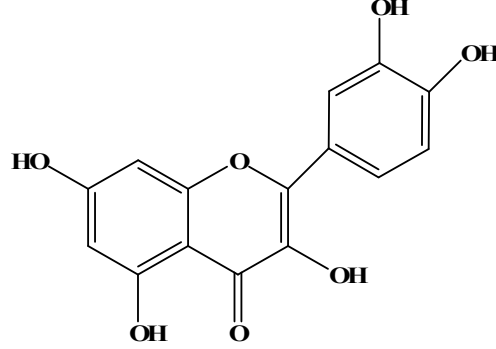
Bazı bitkilerde Qu içeriği incelendiğinde (100 gramda); çiğ soğanda 13,27 mg, ıspanakta 4,28 mg, brokolide 3,21 mg, kabuklu elmada 4,42 mg, çiğ kaparide 234 mg, mürver suyunda 108 mg, kuş üzümünde 68 mg, böğürtlende 22 mg, ardıçta 42 mg, dereotunda 55 mg, kişnişte 52 mg Qu bulunduğu anlaşılmıştır. Qu meyve ve sebzelerde glikozit yani şeker türevi formlarında bulunur, glikozit formu insan vücudunda en iyi emilim sağlayan flavanoid formudur. (Baghel vd., 2012; Barreca vd., 2021).

Qu, aslında glikozit formunda bağırsak hücrelerine emilerek bağırsak lümenine geçer. Dönüşüm sürecinin büyük kısmı bağırsaklarda gerçekleşir. Bir kısmı ise kan ve karaciğerde gerçekleşebilir. Qu ve metabolitleri genellikle bağırsak tarafından atılır. Az bir kısmı idrar yoluyla böbreklerden atılır. Yapılan bazı çalışmalarda, bağırsak mikrobiyatasının, Qu için glikozidazlar ve enzimler ürettiği böylece bunlar sayesinde Qu'yu daha kolay emilen ve daha küçük moleküllere dönüştürmede önemli bir etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır (Tang vd., 2020).

Bitkiler çevrelerinde oluşan etki faktörlerine karşı (zararlı güneş ışınları gibi) kendilerini korumak için flavonoid türü fitokimyasalları sentezlerler. Bu yüzden Qu anti-oksidan, anti-tümör, anti-enflamatuar ve güçlü demir şelatlama özelliklere sahiptir (Yin, Liu ve Chen, 2021; Tang vd., 2020; Baghel vd., 2012).

İnsan sağlığı üzerindeki potansiyel yararlı etkisi nedeniyle, Qu tıbbi alanda ilgi odağı haline gelmiştir. Qu, güçlü bir antioksidandır. Ayrıca kanıtlanmış anti-kanser

özelliğinden dolayı kanser ilacıdır. Kanser önleyici etkileri arasında kanserojenleri aktivite eden enzimlerin inhibisyonu, reseptör ve/veya proteinlerle etkileşimi, hücrelerdeki sinyal iletim yollarında oluşturduğu modifikasyonlar yer alır (Cai vd., 2013).



**Şekil 1.2.** Qu'nun açık formülü (Şekil Nishiumi ve arkadaşlarının makalesinden uyarlanarak oluşturulmuştur (Nishiumi vd., 2011).

#### 1.4.1. İnsan Bağırsak Sistemi ve Flavonoidlerin Kolona Etkisi

İnsan bağırsak sistemi, yararlı, nötr ve zararlı bakteri çeşitlerinden oluşan mikrobiyal organizmaları bulundurur. Bağırsakların, insan vücudunun mikroekosistemini oluşturan 1000'den fazla çeşitte bakteri türü içerdiği düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyotası insan metabolizması üzerinde rol oynayarak, konakçı olarak bulunduğu canlının sağlığını etkiler. Bağırsaklarda bulunan bakterilerin konakçı metabolizması üzerinde, bağırsak bariyerlerinde ve konak-konakçı bağışıklığı üzerinde işlevleri vardır. Bakteriler ve konak canlı olarak kullandıkları insanlar arasındaki simbiyoz ilişki bozulduğunda konak ortamı (bağırsak) disbakterizasyon oluşturur. Bu da insan sağlığını olumsuz etkileyerek çeşitli bağırsak hastalıkları oluşturabileceği gibi tüm vücudu etkileyerek karaciğer rahatsızlıkları, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite gibi hastalıklara da yol açabilir (Xiong vd., 2023).

Flavonoidler bitkilerde, genellikle, şekerlere bağlanarak glikozit yapılarını oluşturur. Bu yapılar bağırsak mikrobiyotasında üretilen  $\alpha$ -ramnosidaz ve  $\beta$ -glukosidaz enzimleri ile kolay emilen metabolitlere dönüştürülür (Xiong vd., 2023).

Bağırsak emilimi, flavanoidlerin yapısı, metabolik enzimlerin türleri ve işlevi gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu da flavanoidlerin geçirgenliğini, çözünürlüğünü veya stabilitesini etkiler (Naeem vd., 2022).

Kolona ulaşan flavanoidler bağırsak mikrobiyotası ile etkileşime girer. Flavanoidler, çeşitli patojenlerin büyümesini engelleyerek ve faydalı bakterileri artırarak bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilir. Ayrıca endotoksin üretimini azaltarak, birincil safra asitlerinin ikincil safra asitlerine dönüşümünü artırarak, bağırsak bağışıklık homeostazını koruyarak ve besin emilimini teşvik ederek bağırsak sağlığımızı olumlu etkiler.

Flavanoidlerin mikrobiyatayı modüle etme yeteneği önemli bir anti-solitik mekanizmadır. Ayrıca flavanoid tüketimi, T hücrelerinin farklılaşmasını ve ardından kolondaki pro-enflamatuar immünoisitlerin aktivasyonunu ve infiltrasyonunu sağlar (Pei vd., 2020).

### **1.5. Kontrollü Salım Sistemleri**

İlaç salım sistemleri temel olarak vücuttaki bir hastalığı tedavi etmek amacı ile oluşturulan sistemlerdir. Son on yılda, önemli hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak oral uygulamaya uygun olan haplar, tabletler, kapsüller, transdermal kremler veya merhemler ve/veya direk olarak kan dolaşımına katılan enjekte edilebilen yöntemler kullanılmaktadır. İlacın verilme yönteminin belirlenmesinde hastalığın türü, hedeflenen etkinin elde edilmesi ve ilaç etkinliği önemlidir (Laffleur ve Keckeis, 2020; Jain, 2020).

Tarihsel olarak bakıldığında ilaç taşıma yöntemleri arasında en çok kullanılan ve en klasik yöntem oral yani ağızdan ilaç verme yöntemidir. Bu yüzden hem geleneksel hem de yeni ilaç taşıma sistemleri için kolay uygulanabilirliği sayesinde en çok tercih edilen yöntemdir. Ancak bu sistemin bazı kısıtlamaları vardır:

- İlaçlar çözüldükten sonra kan dolaşımına katılarak etkisini gösterir. Ancak sindirim sistemindeki pH seviyesine bağlı olarak ilaçların etkinlik gösterme durumu değişir. Örneğin; sindirim sistemindeki asidik pH ve sindirim enzimleri bazı ilaçları kan dolaşımı emilim bölgesine ulaşmadan bozabilir ya da bazı ilaçlar düşük pH değerlerinde çözünmediğinden etkinlik göstermeden vücuttan atılır.
- Sindirim sisteminde ilaçların emilim hızındaki değişiklikler ve ani salım riskleri de önemli kısıtlama sebepleri arasındadır.

Bu dezavantajlar göz önünde bulundurularak sürekli salımlı ve kontrollü salımlı sistemlerin geliştirilmesi üzerine çalışılmaktadır (Jain, 2020).

Yıllar içerisinde geleneksel ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi ve tasarlanması için çabalar devam etmektedir. İlaç salım sisteminin amacı ilacın hedef bölgeye ulaşmasını sağlamaktır. Ancak yeni ilaç salım sistemlerinde olabildiğince yüksek performans, ilaç salımının kontrollü bir şekilde gerçekleşmesi, kontrollü salım sayesinde ilaç yarılanma ömrünün uzatılması, ilaç uygulama sıklığının azaltılması, hasta konforunun sağlanması, ekonomik olarak daha ucuz olması gibi sebeplerden dolayı kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaç endüstrisinde gündemde olan ve hızla gelişen bir alandır (Laffleur, 2020).

Modern ilaç taşıma sistemleri genelde;

- Hedef bölgede tedavi etkinliğini arttırmak,
- Etkin maddenin sudaki çözünürlüğünü ve stabilitesini iyileştirmek,
- Oluşabilecek yan etki ve toksisitelerini en aza indirmeyi amaçlar (Liv vd., 2019).

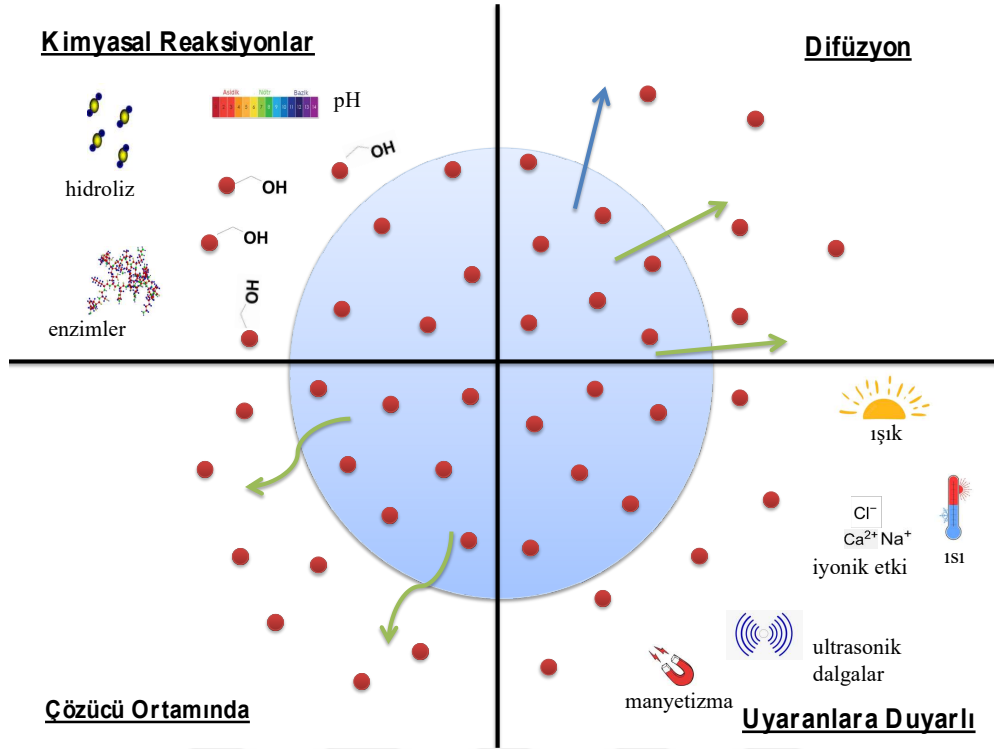
İlaç salım sistemlerinde çeşitli sentetik ve doğal polimerler, proteinler, polisakkaritler gibi malzemeler kullanılabilir. Malzeme seçimi;

- Oluşturulacak ilaç salım sisteminin şekil ve boyutuna,
- İlacın fiziksel özelliklerine,
- Biyouyumluluk ve biyobozunurluk derecesine,
- Üretim aşamasında ölçeklendirmeye uygunluğuna,
- Ekonomik olarak uygun olmasına bağlıdır (Vega-Vásquez, Mosier ve Irudayaraj, 2020).

Kontrollü ilaç salım sistemlerinin, geleneksel ilaç salım sistemleri ile kıyaslandığında pek çok önemli avantajlar sağladığı bilinmektedir. Örneğin; kanser tedavisi için kullanılan kemoterapötik ilaçlar geleneksel yollarda spesifik olmayan bir şekilde vücutta dağıtılır bu da kanserli hücelere zarar verdiği kadar normal hücrelerin de zarar görmesini sağlar. Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kemoterapötik ilaçları spesifik bir şekilde tümörlere ileterek kanser hücrelerindeki ilaç derişimi artırılıp etkili bir tedavi sağlanır ve normal hücreler sitotoksik etkilerden korunur. Ayrıca kontrollü ilaç salım sistemleri, ilaçların bozunması önlenerek ve ani salımlar kontrol edilerek hedeflenen bölgeye ulaşmasına yardımcı olur (Dang ve Guan, 2020).

Nanoteknolojinin her geçen gün daha da ilerlemesi nanomalzeme biliminin de gelecek vadederek ilerlemesine sebep olmuştur. Nanomalzemelerin boyutları genellikle 1-100 nm arasındadır. Nanomalzemeler, geleneksel malzemelerle kıyaslandığında eşsiz ve üstün özelliklerinde dolayı popülerdir. Bu malzemeler; elektronik, kataliz, çevre gibi çeşitli alanlarda kullanıldığı gibi biyosensörler, doku mühendisliği, hastalık teşhisi, ilaç salım sistemleri gibi nanotıp alanında da kullanılmaktadır. Nano ölçekteki malzemeler benzersiz biyolojik, fiziksel, mekanik, kimyasal, manyetik ve elektriksel özelliklere sahiptir. Özellikle nanotıp ve nano bazlı ilaç salım sistemleri ilgi görmektedir. Nanomalzemeler arasındaki nanopartiküller, kontrollü ilaç salım sistemleri oluşturmak için yaygın ve popüler malzemelerdir. 1960'lı yıllarda ilaç salım sistemi olarak ilk kez keşfedilen lipozomlar, ilaçları ve proteinleri taşımada kullanılmıştır (Dang, 2020; Jacob, Haponiuk, Thomas ve Gopi, 2018; Lu vd., 2018). Geliştirilen ilaç salım sistemleri arasında miseller, nanokapsüller, dendrimerler, lipozomlar ve nanoküreler gibi sistemler yer almaktadır (Liv vd., 2019).

Her bir kontrollü salım sisteminin kendisine özgü morfolojik, fiziksel (van der waals etkileşimleri gibi) ve kimyasal (kovalent bağlar veya hidrojen bağları gibi) özellikleri vardır. Ayrıca bu ilaç salım sistemleri dış faktörler ile uyaranlara duyarlı olarak tetiklenmiş salım yaparak (pH, ısı, ışık, manyetik alan gibi) ilaç salım profilini kontrol altında tutmaya yardımcı olabilir (Şekil 1.3). İlaç salım sistemleri tasarlanırken genellikle polimerik, organik, inorganik ve metalik nanoyapılar oluşturulur. Özellikle emilimi ve çözünürlüğü zayıf ilaçlar bu nanoyapılar ile iletilir (Patra vd., 2018).



**Şekil 1.3.** Farklı nanotaşıyıcı çeşitlerini kullanarak ilaçların kontrollü salımına dair sistemler (Şekil Patra ve arkadaşlarının çalışmasından uyarlanarak oluşturulmuştur (Patra vd., 2018).

## 1.6. Polimerik Nanomalzemelerde Kullanılan Polimerler

Polimerik nanomalzemeler özellikle 1980’li yıllardan başlayıp günümüze kadar ilaç salım sistemlerinin tasarlanması ve geliştirilmesi için kullanılan malzemelerdir. Çapları ortalama 10-1000 nm arasında değişen polimerik nanomalzemeler, ilaç salımı için ideal özellikler gösterir. Biyouyumluluk ve biyobozunurlukları yüksektir. Poli(vinil alkol), poli(laktik asit), poli(etilen glikol) gibi çeşitli sentetik polimerler ve aljinat, kitosan gibi doğal polimerler nanomalzemelerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır (Patra vd., 2018; Sung ve Kim, 2020).

### 1.6.1. Doğal Polimerler

- **Kitin/Kitosan:** Kitin ve türevleri, böceklerdeki dış iskelet yapısında, mantar hücre duvarında ve kabuklu deniz canlılarında bulunan bir polisakkarittir. Kitinin en önemli türevi kitosandır. Kitosan biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilen bir kitin türevidir. Bu doğal polimer antibakteriyel, antioksidan, antitümör özelliği gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Gıda, tarım, ilaç, tekstil gibi pek çok

alandaki kullanılmaktadır. Nanopartiküller, mikroküreler, hidrojel, lipozamlar gibi nanomalzemelerde kullanılmaktadır (Aranaz vd., 2021; Wang, Xue ve Mao, 2020).

- **Aljinat:** Aljinat, kahverengi deniz yosunlarından elde edilen bir biyopolimerdir. Kolaylıkla jelleşebilen, biyolojik olarak parçalanabilen, biyouyumlu bir yapısal malzemedir. Bina yalıtımı, gıda, kozmetik, deterjanlar, protez üretimi, doku mühendisliği ve kontrollü ilaç salım sistemleri gibi birçok alanda uygulanabilir (Hurtado, Aljabali, Mishra, Tambuwala ve Serrano-Aroca, 2022; Grøndahl, Lawrie, Anitha ve Shejwalkar, 2020).
- **Ksantan sakızı:** Ksantan sakızı ilk kez 1950'lerde bulunmuştur. *Xanthomonas campestris* mikroorganizmalarından elde edilen ve suda çözünebilen bir polisakarittir. Kozmetik, gıda, kontrollü ilaç salım sistemleri gibi alanlarda kullanılabilir (Nsengiyumva ve Alexandridis, 2022; Chaturvedi, Kulshrestha, Bhardwaj ve Jangir, 2021).
- **Selüloz:** Selüloz, doğada bitkilerde, alglerde, mantarlarda bulunur. Yapı ve kaplama malzemesi, dolgu malzemesi, kağıt üretimi, optik filmler gibi çeşitli alanlarda kullanılır (Heinze, 2016).

#### 1.6.2. Sentetik polimerler

- **Poliesterler:** Biyomedikal uygulamalarda poliestherler, biyolojik olarak parçalanabildiği için tercih edilen bir polimerdir. (Maitz, 2015).
- **Poliamidler:** Yüksek gerilme mukavemeti sayesinde dikiş malzemesi olarak kullanılır. Klinik uygulamadaki en önemli poliamid naylon ve türevleridir. (Maitz, 2015).

### 1.7. Mezogözenekli Silika Nanopartiküller (MSN)

Silika, 50 yıldan daha uzun süredir Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından “genel olarak güvenli olarak tanınan” sınıfta yer almaktadır (Huang vd., 2020). Mezogözenekli silika malzemeler ilk kez 1990'lı yıllarda Japonya'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan çalışmalarda raporlanmıştır. MSN'lerin gözenek boyutu, gözenek hacmi, partikül boyutunun ayarlanabilmesi/şekillendirilebilmesi, yüzeyinin kolay işlevselleştirilmesi gibi

ayarlanabilen fizikokimyasal özellikleri vardır. Biyolojik olarak uyumlu ve biyobozunurdur. Genellikle 10-300 nm arasında partikül boyutuna sahiptir ve bu özellikleri de onların ilaç salım sistemleri için dikkat çekmelerini sağlar. Mezogözenekli silika malzemeler mezoyapılı bir biyoseramiktir. Bu mezogözenekli malzemeleri oluşturmak için kendi kendine birleşen yüzey aktif maddeler şablon olarak kullanılır. Yüzey aktif maddenin ortamdan uzaklaştırılmasıyla ağ boşluklarına sahip malzemeler oluşur (Manzano ve Vallet-Regí, 2020).

Kronolojik olarak ilk kez,

1990'lı yıllarda kataliz endüstrisinde kullanım amacıyla keşfedilmiştir.

2001 yılında ilk kez ilaç salım sistemlerinde MSN olan Mobil Madde Bileşimi No. 41 (MCM-41) kullanılmıştır (Mehmood, Ghafar, Yaqoob, Gohar ve Ahmad, 2017).

2003 yılında ilk kez uyarıcı-reaktif yönlendirmeli modifiye edilmiş mezogözenekli silikalar oluşturulmuştur (Niculescu, 2020).

2006 yılında görüntüleme amaçlı modifiye edilmiş silika malzemeler sentezlenmiştir (Niculescu, 2020).

2008 yılında ve sonrasında mezogözenekli silikaların toksisitesi, biyouyumluluğu ve terapötik etkisi gibi özelliklerinin incelenmesi için *in vivo* çalışmalar yürütülmüştür (Niculescu, 2020).

Keşfedildiği tarihlerden itibaren günümüze kadar biyokataliz ve biyotalayma materyalleri, doku mühendisliği malzemeleri, hedefe yönelik kontrollü ilaç/gen taşıma sistemleri, optik cihazlar gibi çeşitli alanlarda ilgi görmüştür (Pal, Lee ve Cho, 2020).

İlaç taşıma sistemleri arasında MSN'leri çekici kılan özellikler:

- **Geniş yüzey alanı ve düzgün gözenek yapısı:** MSN sentezinde kullanılan yüzey aktif madde ile oluşturulan şablona bağlı olarak yüzey alanı ve gözenek yapısı ayarlanabilir.
- **Ayarlanabilir partikül boyutu:** MSN'lerin partikül boyutu çok kolay değiştirilebilir.
- **Güçlü inorganik yapısı:** MSN'ler pH ve/veya sıcaklık gibi çevresel faktörlere karşı son derece dayanıklıdır.

- **Fonksiyonel yapı:** MSN'ler üzerinde silanol grupları vardır. Bu gruplar partikülün dış yüzeyinde ve gözenek yüzeyinde bulunur. Silanol gruplarının işlevselleştirilmesi ile hedeflenen dağıtım, ilaç salımı ve/veya ilaç yükleme potansiyeli üzerinde farklı etkiler oluşturulabilir.
- **Biyoyumluluk ve güvenlik:** MSN, FDA tarafından "Genel Olarak Güvenli Olarak Tanındı" statüsüne sahiptir.
- **Üretim:** Basit ve ucuz maliyetle üretim prosedürü oluşturma imkanı diğer ilaç salım sistemleri açısından avantajlıdır (Seljak, Kocbek ve Gašperlin, 2020).

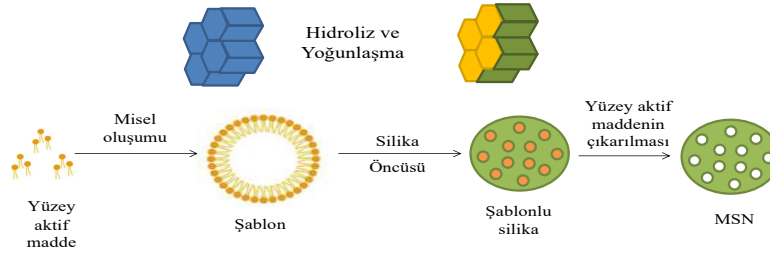
### 1.7.1. MSN Oluşturma Yöntemleri

MSN sentezi temelde dört ana bileşenden oluşur. Bunlar; bir yüzey aktif madde, çözücüler, bir katalizör ve bir silika öncüsü içerir.

Silika nanopartiküller genellikle asidik veya bazik koşullar altında sentezlenir. Sentezde katalizör görevi gören asit veya baz seçimi reaksiyondaki hidroliz veya kondensasyon (yoğunlaşma) aşamasının hızını belirler. Katalizörü asidik olan sentezde hidroliz daha hızlı gerçekleşir böylece nanopartiküller jel benzeri form oluşturur. Katalizörü bazik olan sentezde ise kondensasyon adımı daha hızlı gerçekleşir ve silika kürecikleri elde edilir. Silika nanopartikülleri sentezlemek hem basit hem oldukça karmaşıktır. Dört temel malzeme kullanılır ama sentez sırasındaki ayarlamalar farklı sonuçlar oluşturabilir (Downing ve Jain, 2020).

- **Sol-Jel Yöntemi**

MSN oluşturma yöntemleri arasında en çok tercih edilen yöntemdir. Sentez asidik, bazik veya nötr sulu çözelti içerisinde yüzey aktif madde ile kendiliğinden miseller oluşturulur. Bu miseller gözenek iskeleleridir. Ortama silika öncüleri eklendiğinde iskelelerin etrafında yoğunlaşarak MSN oluşturur. Son aşama nanopartikül içerisindeki gözenek iskeletinin uzaklaştırılmasıdır. Bunun için kalsinasyon veya ekstraksiyon yolları kullanılarak iskeletler tamamen uzaklaştırılır ve bu sayede MSN'ler elde edilir. Bu yöntem diğer yöntemlere kıyasla daha güvenilirdir, ayrıca partikül ve gözenek boyutu ayarlanabilir. Ancak diğer yöntemlere göre daha zahmetli ve zaman alıcıdır (Huang vd., 2020; Azadani vd., 2021).



**Şekil 1.5.** MSN'lerin sentezi için şematik gösterimi. (Huang ve arkadaşlarının makalesinden uyarlanarak oluşturulmuştur (Huang vd., 2020).

- **Buharlaştırma Yoluyla Kendiliğinden Birleşme**

Çözücü içerisinde silika öncülleri ve yüzey aktif madde çözündürülür. Yüzey aktif maddenin oluşturduğu şablon etrafına silika öncülleri yoğunlaşarak nanopartikülleri oluşturur. Ardından çözücü ortamı aşamalı olarak buharlaştırılır. Ardından nanopartiküllerdeki yüzey aktif madde uzaklaştırılır. Bu yöntemde zamandan tasarruf sağlanır. Ancak nanopartikül boyutu veya gözenekleri daha az ayarlanabilir düzeydedir (Huang vd., 2020; Bharti, Nagaich, Pal ve Gulati, 2015).

- **Mikrodalga Destekli Teknik**

MSN sentezi için ucuz maliyetli bir yöntemdir. Öncü silika malzemesi yaklaşık 1 saat kadar 150°C'ye mikrodalgada ısıtılmasıyla, altıgen mezogözenekli silika oluşturulur. Sol-jel yöntemine kıyasla daha kısa sürede nanopartiküller elde edilir. Ancak nanopartikül boyutu veya gözenekleri daha az ayarlanabilir düzeydedir (Huang vd., 2020).

- **Ultrasonik Sentez**

Çözücü ortamına eklenen katalizörle sentez ortamının asidik veya bazik olması sağlanır. Sonrasında sentez ortamına yüzey aktif madde eklenerek ultrasonik ses dalgası altında çözündürülür. Homojen bir çözelti oluştuktan sonra silika öncü maddesi güçlü karıştırma ile damla damla eklenir. Sentez ortamı ultrasonik ses dalgası ile titreştirilir. Elde edilen çökelti süzülür ve distile su ile yıkanır. Yüksek sıcaklıkta kalsine edilerek yüzey aktif madde uzaklaştırılır. Bu sentezde zamandan tasarruf edilir ancak yapısal tekdüzelik ve verim düşüktür (Vetrivel, Chen ve Kao, 2010).

### 1.7.2. MSN'lere İlaç Hapsetme Yöntemleri

Bu işlem temelde ilaçları MSN'lerin porlarına ve/veya yüzeyine adsorbe etme işlemidir. Çözücü içeren ve çözücü içermeyen yöntemler olmak üzere iki grupta incelenebilir.

- **Çözücü içeren yöntemler**

**Adsorpsiyon yöntemi:** Bu yöntem basit ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçlar için de kullanılabilir. MSN derişik ilaç çözeltisi içine daldırılır. İlaç çözeltisi mezogözenekleri doldurur. İlaç çözeltisinin silika nanopartiküllere adsorbe olması 48 saat sürebilen bir işlemdir. Sonrasında ilaç yüklü MSN'ler filtreleme veya santrifüjleme yoluyla çözeltiden ayrılır (Seljak vd., 2020; Trzeciak, Chotera-Ouda, Bak-Sypien ve Potrzebowski, 2021).

**Çözücü buharlaştırma yöntemi:** İlaç hapsetmek için sıklıkla kullanılan bir başka yöntemdir. Bu yöntemde ilaç uçucu bir çözücü içerisinde çözdürülür. İlaç çözeltisi üzerine MSN'ler eklenir. Çözünmüş ilaç MSN'lerle birlikte 24 saat boyunca karıştırılır. İlaç yüklü MSN'leri elde etmek için çözücü döner buharlaştırıcı ile ortamdan uzaklaştırılır. Bu yöntemde çözünen ilaç moleküllerinin MSN içinde tekrardan kümeleşmeleri için yeterli zaman oluşur. (Seljak vd., 2020; Trzeciak vd., 2021).

**Aynı anda sentez ve ilaç yükleme:** Aynı anda hem MSN sentezinin ve hem de ilaç yükleme işleminin gerçekleştirildiği yöntemdir. Bu yöntemin dezavantajı ilaç yükleme oranının düşük olmasıdır (Seljak vd., 2020; Trzeciak vd., 2021).

- **Çözücü içermeyen Yöntemler**

**Fiziksel karıştırma yöntemi:** Bu yöntem MSN ve ilacın karıştırılması yöntemidir. Özel bir laboratuvar ekipmanına ihtiyaç duymadan yapılır. Suda çözünen ilaçların MSN içerisine yüklenmesi için en uygun yöntemdir (Seljak vd., 2020).

**Birlikte öğütme yöntemi:** İlaç ve silika malzemenin çözücüsüz bir şekilde beraber öğütülmesi işlemidir. Endüstriyel olarak uygulanabilir bir yöntemdir (Seljak vd., 2020).

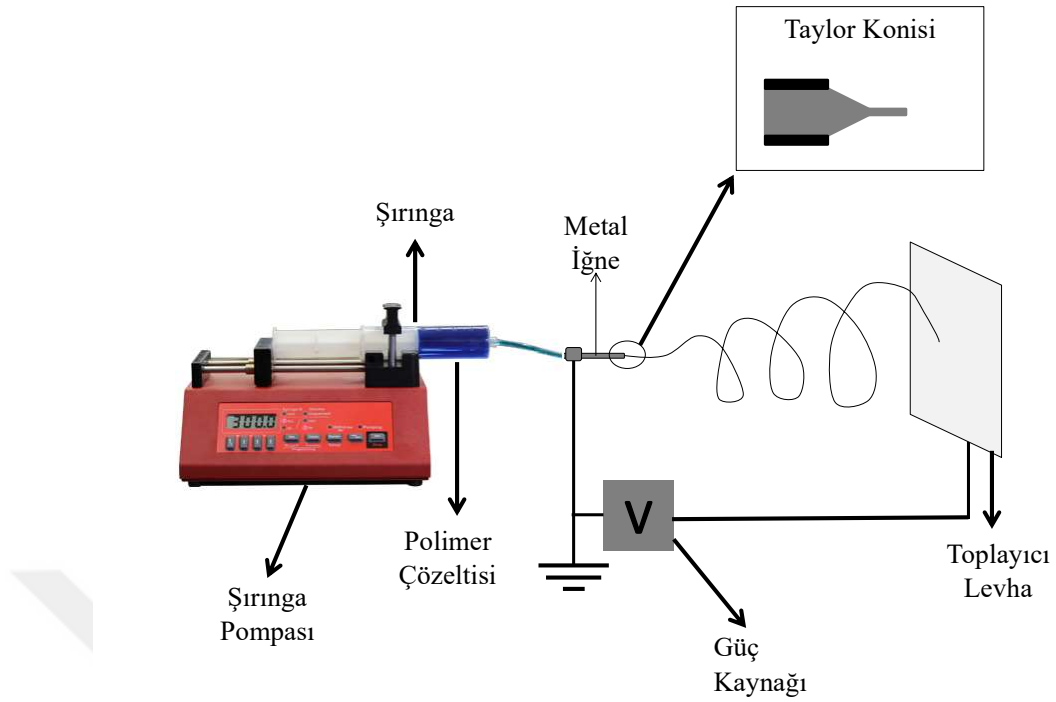
**Eriyik yöntemi:** Bu yöntemde ilaç ve MSN birlikte karıştırılır. Sonrasında ortam sıcaklığı ilacın erime noktasının üzerine çıkarılarak ilaç tutuklanması hedeflenir.

Ancak ilacın eridikten sonraki viskozitesi MSN üzerinde bulunan mezogözeneklerin içine işlemesi için sınırlayıcıdır (Seljak vd., 2020).

## **1.8. Elektroeğirme Tekniği**

Elektroeğirme tekniğinin ilk keşfi 1700’lü yıllarda elektrostatik etkisi altındaki suyun davranışının gözlemlenmesi olayına kadar dayandırılabilir. 1900’ler de Cooley ve Morton tarafından lif üretmek amacıyla elektroeğirme icat edilmiştir. İlerleyen zamanlarda da bu tekniği geliştirmek için birçok yenilikçi ve farklı tasarımlara sahip elektroeğirme teknikleri oluşturulmuştur (Teo ve Ramakrishna, 2006; Agarwal, Wendorff ve Greiner, 2008).

Elektroeğirme tekniği, yüzey yükleri arasındaki elektrostatik itmeye dayanan ve viskoelastik bir çözeltinin tek eksenli gerilmesi ile sürekli olarak nanolifler (NF’ler) oluşturan basit ve çok yönlü bir tekniktir. Polimerler, seramikler gibi pek çok farklı malzeme kullanılarak NF’ler oluşturulmuştur (Xue, Xie, Liu ve Xia, 2017). Bu teknik temelde üç ana malzeme ile oluşturulmaktadır: yüksek voltajlı güç kaynağı, eğirme işlemi için başlık (şırınga ucu gibi) ve toplayıcı levha. Elektroeğirme işleminde, güç kaynağı sayesinde eğirme başlığı ve toplayıcı levha arasında elektrik alanı oluşturulur. Güç kaynağının pozitif ucu eğirme ucuna negatif ucu ise toplayıcı levhaya tutturulur. Lif oluşturulacak çözelti, eğirme başlığının ucunda yüzey gerilimi sayesinde tutunur. Uygulanan elektrik alanı kritik değere geldiğinde yüzey gerilimini yener ve çözeltinin yüklü jeti (sıvıyı/damlacığı/parçacığı) Taylor konisinden atılır. Böylece elektrik alan içerisinde toplayıcı levhaya doğru hareket eden çözeltinin çözücüsü buharlaşır ve geriye kalan polimer levhada toplanır (Bhardwaj ve Kundu, 2010).



**Şekil 1.6.** Elektroğirme tekniğinin kurulum şeması (Kajdič ve arkadaşlarının makalesinden uyarlanarak oluşturulmuştur (Kajdič, Planinšek, Gašperlin ve Kocbek, 2019).

Elektroğirme tekniğinin işlevselleştirme kolaylığı, üstün mekanik özellikleri, büyük ölçekli üretim olanağı, tekniğin kolaylığı, ayarlanabilir gözeneklilik, çok küçük boyutlarda geniş yüzey alanına sahip liflerin üretilebilmesi gibi avantajları vardır. Bu olumlu özellikleri sayesinde elektroğirme ile üretilmiş NF'ler su arıtımı, tekstil, sensörler, ilaç salım sistemleri, doku mühendisliği gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (Agarwal vd., 2008; Xue vd., 2017; Bhardwaj vd., 2010).

Elektroğirme işleminde birçok parametre etkilidir. Bunlar genel olarak çözelti parametreleri, işlem parametreleri ve ortam parametreleri olarak sınıflandırılır (Bhardwaj vd., 2010).

### Çözelti parametreleri

**Derişim:** Elektroğirme işleminde çözelti derişimi optimum olmalıdır. Çözücü derişimi düşük olursa lif yapısında boncuklanmalar oluşmaktadır. Yüksek derişimde ise şırınga ucundaki çözelti akışı tam sürdürülemez bu yüzden sürekli lif oluşumu engellenir (Bhardwaj vd., 2010).

**Molekül ağırlığı:** Kullanılan polimerin molekül ağırlığı oluşturulan NF'lerin morfolojisini etkilemektedir. Düşük molekül ağırlıklı bir polimer çözeltisinin NF yerine boncuklar oluşturduğu anlaşılmıştır. Yüksek molekül ağırlıklı bir polimer çözeltisinin ise ortalaması daha büyük çaplara sahip NF'ler oluşturmaktadır (Bhardwaj vd., 2010).

**Viskozite:** Elektroegirme işleminde kullanılan çözelti viskozitesi lif boyutunu ve morfolojisini önemli ölçüde etkiler. Çok düşük viskoziteye sahip bir çözücü kullanıldığında sürekli lif oluşumunun sağlanmadığı, yüksek viskozitede ise şırınga ucunda toplanan polimer çözeltisinin atılmasının zorlaştığı anlaşılmıştır (Bhardwaj vd., 2010).

**İletkenlik/yüzey yük yoğunluğu:** Çözelti iletkenliğini, kullanılan polimerin türü, kullanılan çözücü ve iyonlaşabilir tuzların varlığı belirler. Polimer çözeltisinin iletkenliğinin artmasıyla oluşan NF'lerin çapında önemli bir düşüş olduğu anlaşılmıştır. İletkenliğin düşük olduğu polimer çözeltilerinde ise NF elde etmek için oluşturulan elektriksel alan içerisindeki şırınga ucundan çekilen polimer çözeltisi yeterli iletkenlikte olmadığı için toplayıcı levha üzerine ulaşacak kadar uzayamadığı ve böylece NF yerine boncuk oluşumu görüldüğü rapor edilmiştir (Bhardwaj vd., 2010).

### **İşlem parametreleri**

**Uygulanan voltaj:** Elektroegirme sürecinde kritik bir unsurdur. Yüksek voltajın polimer çözeltisinin daha fazla gerilmesine neden olduğu anlaşılmıştır. Bu etki sayesinde lif çapının azaldığı ve ortamdaki çözücünün hızla buharlaşmasının sağlandığı anlaşılmıştır. Ancak voltajın çok yüksek olması lif yapısında boncuk oluşum ihtimalini de arttırmaktadır (Bhardwaj vd., 2010).

**Akış hızı:** Şırıngadaki polimerin akış hızı, şırınga ucundan jet hızını (püskürtme hızını) etkilediği için önemli bir parametredir. Akış hızı yüksekse ortamdaki çözücü buharlaşmadan levhaya ulaşacağı için boncuklu lifler oluşacağı anlaşılmıştır. Akış hızı yavaşladıkça oluşan çözücünün buharlaşması için zamanın olduğu ve oluşan NF'lerin çaplarının azaldığı belirlenmiştir (Bhardwaj vd., 2010).

**Toplayıcı levha türleri:** Toplayıcı levha olarak en çok alüminyum folyo kullanılmaktadır (Bhardwaj vd., 2010).

Uç ile toplayıcı levha arasındaki mesafe: Aradaki mesafe çok uzak veya çok yakın olduğunda boncuk oluşumu görülmüştür. Püskürtülen çözeltideki çözücünün buharlaşması için gerekli sürenin sağlanmasında aradaki mesafe önemli rol oynamaktadır (Bhardwaj vd., 2010).

### **Ortam parametreleri**

Sıcaklık: Ortam sıcaklığındaki artışın lif çapında azalmaya neden olduğu anlaşılmıştır (Bhardwaj vd., 2010).

Nem: Nem oranının yüksek olması ile lif yapısında dairesel gözeneklerin oluşmasına etki ettiği sonucuna varılmıştır (Bhardwaj vd., 2010).

## **1.9. Literatür Özeti**

Tambe vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada doksorubisin yüklenmiş poli(etilen glikol) ve triptorelin ligand konjuge edilmiş MSN'ler sentezlemişlerdir. Bu poli(etilen glikol)-triptorelin-MSN'lerin boyutu  $159 \pm 50$  nm olarak bildirilmiştir. Oluşturdukları doksorubisin yüklenmiş poli(etilen glikol)-triptorelin-MSN'leri ile meme (MCF-7 hücre hattı) ve prostat (LNCaP hücre hattı) kanseri hücrelerini hedeflemişlerdir. Çalışma sonucunda, doksorubisin yüklü konjuge edilmiş MSN'lerin, sadece doksorubisin ve doksorubisin yüklü konjuge edilmemiş MSN'lere göre meme ve prostat kanseri hücreleri üzerinde daha yüksek etki gösterdiği anlaşılmıştır. Yapılan apoptoz testlerinde doksorubisin yüklenmiş poli(etilen glikol)-triptorelin-MSN'lerin daha yüksek oranda ( $\sim 36\%$ ) apoptotik etki gösterdiği anlaşılmıştır.

Nežević vd. (2016) bir antikanser ilacı olan vinblastin'i folik asitle işlevselleştirdikleri MSN'lere hapsederek bir tedavi yöntemi geliştirmişlerdir. Sol-jel yöntemi ile ilk olarak MSN'leri sentezlemişlerdir. MSN'lerin yüzeyini folik asitle işlevselleştirmişler ve vinblastin içeren folik asitle işlevselleştirilmiş MSN'leri elde etmişlerdir. Son aşama olarak ise oluşturdukları MSN'leri fullerenol ile kaplamışlardır. Folik asit işlevselleştirilmiş MSN'lerin boyutunun 60-200 nm arasında olduğunu, fullerenol kaplandıktan sonra ise MSN yüzeyinde daha parlak bir şekilde görüldüğü anlaşılmıştır. Düşük tedavi konsantrasyonun da ( $6,25 \mu\text{g/mL}$ ) bile sağlıklı MRC-5, MCF-7 (meme kanseri) ve HeLa (rahim ağzı kanseri) üzerinde yapılan çalışmalarla oluşturdukları ilaç taşıma sisteminin tümörlü dokulara karşı

seçiciliği anlaşılmıştır. HeLa hücre hattında %55, MCF-7’de %71 ve MRC-5’te %83 oranında hücre canlılığı görülmüştür. Böylece en yüksek aktiviteyi HeLa hücre hattında gösterdiği anlaşılmıştır. Böylece geliştilen işlevselleştirilmiş MSN’lerin gelişmiş kanser hedefleme yeteneği oluşturduğu anlaşılmıştır.

Meng vd. (2015) pankreas kanseri tedavisinde kullanılan bir ilaç olan gembisatin ve paklitaksel içeren lipit kaplı MSN’ler üretmişlerdir. Paklitaksel, tümör stromasının baskılanmasını ve gembisatin’i inaktive eden enzimi inhibe ederek ilacın farmasötik etkinliğini arttırmaktadır. MSN, sol-jel yönteminden yola çıkılarak üretilmiş ve 65 nm boyutunda düzgün formda nanopartiküller oluşturulmuştur. Oluşturulan ilaç içeren MSN’ler sayesinde %50 oranında hücre ölümüne sebep olan dozun 5,2  $\mu\text{g/mL}$ ’den 2,3  $\mu\text{g/mL}$ ’ye düştüğü görülmüştür. Üretilen ilaç salım sistemi sayesinde tümörlerin baskılanmasında yüksek verimlilik gösterilmiştir. Böylece suda zayıf çözünen ilaçları iletme ve anti tümör etkinliğini arttırmak için MSN’lerin kullanımının önemli bir potansiyeli olduğu gösterilmiştir.

Rao vd. (2015) tarafından doksorubisin yüklü kitosan modifiyeli MSN’ler üretilmiştir. Ortalama 250-300 nm boyutunda, yuvarlak şekilli nanopartiküller sentezlenmiştir. Bu çalışmada, nanopartiküller asidik tümör çevresinde ilaç salımı yapabilmek üzere tasarlanmiştir. Ayrıca MSN yüzeyindeki kitosanlar yardımıyla kanser kök hücrelerindeki CD44 reseptörleri spesifik olarak hedeflenmiştir. Böylece ilaç sisteminin kanser kök hücresine lokalize olması sağlanmiştir. Doksorubisin içeren kitosan modifiyeli MSN’lerin pH 7 ile kıyaslandığında pH 5’te çok daha hızlı salım gerçekleştirdiği görülmüştür. Ayrıca serbest doksorubisinle karşılaştırıldığında hedeflenen bölgede yaklaşık 2,3 kat daha fazla ilaç birikimi oluşturduğu anlaşılmıştır. Geliştirilen ilaç salım sisteminin hedeflenen bölgedeki tümörleri küçülttüğü gözlemlenmiştir. Öte yandan serbest doksorubisin’e kıyasla kanda daha uzun süre kaldığı, böbrek ve karaciğerde ilaç birikiminin ciddi oranda azaldığı tespit edilmiştir. Bu da geliştirilen MSN’lerin hem sağlıklı dokular üzerindeki toksik etkisini azalttığını hem de kandaki dolaşım süresini arttırarak ilaç etkinliğinin arttırılabileceğini göstermektedir. Böylece sentezlenen MSN’lerin hedeflenen bölgelere ulaşabildiği ve etkinlik sağladığı anlaşılmıştır.

Choi vd. (2016) kanser tedavisinde kullanılan aksitinib ve bir bitki bileşeni olan selastroln tedavi etkinliğini arttırmak için poli(etilen glikol) kaplamalı aksitinib/selastrol içeren MSN’ler oluşturmuşlardır. Sol-jel tekniğine benzeyen bir

teknikle MSN'leri oluştururken yzey aktif madde ile birlikte selastrol eklenmiş ve MSN içerisine hapsedilmiştir. Bu haliyle neredeyse 50 nm boyutunda nanopartiküller oluşturulmuştur. İnce film hidrasyon tekniği ile poli(etilen glikol) ile modifiye edilmiş lipit çift katmanları ve aksitinib MSN yzeyine kapsüllenmiştir. Böylece oluşan ilaç salım sisteminin partikül boyutu 120 nm olarak belirlenmiştir. Oluşturulan ilaç salım sisteminde, poli(etilen glikol) ile modifiye edilmiş lipit çift katmanlarıyla oluşturulan kaplamanın pH 5'te salım daha çabuk parçalandığı bu yüzden salım hızının arttığı, pH 7,4 ortamında daha yavaş bir salım sergilediği grlmştir. SCC-7 hücre hattında yapılan çalışmada poli(etilen glikol) kaplamalı aksitinib/selastrol içeren MSN %79, aksitinib/selastrol karışımı %67, selastrol %65 ve aksitinib %60 oranında tümörlerde büyümeyi engellediği anlaşılmıştır. Diğer hücre hatlarında (BT-474 ve SH-SY5Y hücrelerinde) yapılan denemelerde de oluşturulan poli(etilen glikol) kaplamalı aksitinib/selastrol içeren MSN'lerin apoptozu indüklediği ve böylece anti tümör etkinliğinin artmasını sağladığı gösterilmiştir.

Cheng vd. (2017) rahim ağzı kanseri tedavisi için doksorubisin yüklü polidopamin ile modifiye edilmiş ve yzeyine poli(etilen glikol) ve folik asit bağlı MSN'ler oluşturmuşlardır. MSN'ler oluşturulurken sol-jel benzeri bir yöntem izlenmiştir ve doksorubisin MSN'lerin içerisine difüzyon yoluyla yüklenmiştir. Polidopamin ile ilaç yüklü MSN yzeyi kaplanmıştır. Sonrasında poli(etilen glikol) ve folik asit ile yzeyi işlevselleştirilmiştir. Doksorubisin yüklü modifiye MSN'lerin morfolojik olarak düzgün küresel formda olduğu ve partikül boyutunun  $193,08 \pm 8,1$  nm olduğu belirlenmiştir. Üretilen MSN'lerin pH 5,6 %38,3, pH 2'de %49,5 salım gerçekleştirdiği grlmştir. Böylece ortamın asitliği arttığı salım hızının arttığı anlaşılmıştır. HeLa hücrelerinde yapılan hücre canlılığı çalışmasında geliştirilen ilaç salım sisteminin hücre canlılığı %20,7, doksorubisin yüklü polidopamin kaplı MSN'de %33,4 ve doksorubisin yüklü polidopamin kaplı poli(etilen glikol) - MSN'de %29,6'dır. Bu hücre canlılığı sonuçları folik asit işlevselleştirmesinin daha spesifik olduğunu göstermiştir. Gerçekleştirilen in vivo çalışmalarda serbest doksorubisin'e kıyasla doksorubisin yüklü nanopartiküller daha fazla antitümör etki göstermiştir. Genel olarak bu ilaç taşıma sistemi serbest doksorubisin ve doksorubisin-MSN'ler ile kıyaslandığında hücresel alımı ve hücresel hedefleme verimini arttırmıştır. Böylece daha yüksek anti tümör aktivitesi sergilemiştir.

MSN'lerin pH duyarlı ilaç salım sistemleri oluşturularak kullanılması etkili ve umut verici sistemlerden biri olmuştur.

Vafadar vd. (2020) tarafından yumurtalık kanseri tedavisinde ilaç olarak bir doğal bileşen olan Qu kullanılmıştır. Monometoksi poli (etilen glikol) ve poli ( $\epsilon$ -kaprolakton) polimerleri ile miseller oluşturmuştur. Bu misellerin ortalama boyutu 36 nm ve ilaç yüklenme kapasitesi %6,9 olarak bildirilmiştir. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* deneylerde kanser hücreleri üzerinde önemli sitotoksik etki oluşturduğu gösterilmiştir.

Chirumbolo (2013) tarafından yapılan bir çalışmada Qu'nun insan metabolizmasındaki günlük alımı ile kanser hücrelerinin büyümesini engelleyici sonuçlar gösterdiğini böylece kanser tedavisinde doğal bileşiklerin dikkat çekmesini sağlamıştır.

Li vd. (2018) tarafından Qu kullanılarak doksorubisin'in dirençli meme kanseri hücreleri üzerindeki etkinliğini artırma çalışması yapılmıştır. Doksorubisin ile Qu'yu birleştirerek yaptıkları uygulamada, doksorubisin sayesinde tümör hücrelerine karşı sitotoksik etkinin arttığı ayrıca sağlıklı hücelere karşı sitotoksik etkinin azaldığı anlaşılmıştır. Qu'nun MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde, doksorubisin sitotoksitesinin arttığı ve sağlıklı meme hücrelerinde ise doksorubisin sitotoksitesini azaltma potansiyeli gösterdiği anlaşılmıştır. Oluşturulan Qu-doksorubisin kombinasyonu ile antitümör etkinlik için gereken yüksek doz doksorubisin azaltılabilir böylece sağlıklı hücreler üzerindeki toksik etki azalırken de kanserli hücreler üzerinde etki göstermeye devam edebileceği anlaşılmıştır.

Hashemzaei vd. (2017) 9 farklı kanser hücre hatları üzerinde (kolon karsinomu (CT-26) hücreleri, prostat adenokarsinomu (LNCaP) hücreleri, insan prostat (PC3) hücreleri, feokromositoma (PC12) hücreleri, meme kanseri (MCF-7) hücreleri, akut lenfoblastik lösemi (MOLT-4 T) hücreleri, insan miyelom (U266B1) hücreleri, insan lenfoid Raji hücreleri ve over kanseri (CHO) hücreleri) kuersetin'in anti kanser etkinliğini göstermek için bir çalışma yapmıştır. MTT testleride, bütün hücre hatlarına, farklı dozlarda (10-120  $\mu$ M aralığında) ve farklı sürelerde (24, 48 ve 72. saatlerde) muamele edilmiş Qu sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu verilerde doz miktarı arttıkça ve zaman ilerledikçe hücre canlılığının azaldığı anlaşılmıştır. Bütün doz miktarlarında raji hücre hattının canlılığı daha düşük bulunmuştur. En yüksek dozda

ve 72. saatte raji hücrelerini neredeyse tamamen öldürdüğü anlaşılmıştır (hücre canlılığı  $0,18 \pm 0,09$ ). Çalışma sonucunda Qu'nun kullanılan tüm kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği anlaşılmıştır. Ayrıca kanserli farelerde (MCF-7 ve CT-26) kuersetin ile tedavi edilen gruptaki farelerdeki tümörlerde önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir. Bu da Qu'nun hem *in vivo* hem *in vitro* deneylerle anti kanser özelliğini gösterir.

Stoyanova vd.(2022) Qu ve rutin içeren selüloz asetat- poli(etilen glikol) NF'lerini oluşturmuşlardır. Ortalama  $366 \pm 230$  nm çapına sahip Qu-rutin-selüloz asetat- poli(etilen glikol) NF'ler elde edilmiştir. pH 5,5 ortamında salım profilinde 360 dakika boyunca Qu- selüloz asetat- poli(etilen glikol) NF'lerin %85,3, rutin-selüloz asetat- poli(etilen glikol) NF'lerin %93,5 oranında salım gerçekleştirmiştir. Qu-rutin-selüloz asetat- poli(etilen glikol) NF'lerdeki salım miktarı ise flavonoidlerin ayrı ayrı salımları ile benzer olduğu anlaşılmıştır. HeLa ve BALB/c 3T3 fibroblast hücre hatlarında MTT çalışmaları yapılmıştır. Sadece Qu içeren nanolifler 24. saatte  $14,3 \pm 4,6$ , 48. saatte  $6,0 \pm 0,9$  olarak en düşük hücre canlılığını göstermiştir. Böylece sadece Qu içeren liflerin sadece rutin içeren liflerle kıyaslandığında daha yüksek toksik etki gösterdiği anlaşılmıştır. Qu ve/veya rutin içeren liflerin sağlıklı hücrelerde düşük toksik etki gösterdiği ancak kanser hücreleri üzerinde etkinliğinin arttığı anlaşılmıştır.

Vashisth vd. (2016) kuersetin'in etkinliğini arttırmak amacıyla Qu içeren poli(laktik-ko-glikolik asit)-poli( $\epsilon$ -kaprolakton) NF'lerini üretmişlerdir. Bu lifler içerisine farklı oranlarda (%1, 2 ve 4) Qu yüklemesi gerçekleştirilmiştir. Oluşan NF'lerin sırasıyla ortalama çapları  $400 \pm 158$ ,  $450 \pm 129$  ve  $520 \pm 192$  nm olarak belirlenmiştir. Bu verilerle lif içerisindeki Qu miktarı arttıkça lif çapının da arttığı anlaşılmıştır. Oluşturulan liflerin pH 7,4 ortamında ilk 12. saatte salımları ise sırasıyla %61,1, %77 ve %82 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlarla Qu salım hızının lif içerisindeki Qu miktarı arttıkça arttığı anlaşılmıştır. Oluşturulan tüm NF'lerden ilk 4 saatte ani salım yaptığı sonrasında yavaşlayarak 120. saate kadar sürekli salım sağladığı görülmüştür. HepG2 hücre hattında yapılan inhibasyon deneylerinde 24. saatte NF'lerin sırasıyla %12,7, %50,8 ve %69,3 hücre büyümesini inhibe ettiği, 120. saate geldiğinde ise bu oranların %29, %72 ve %80,1'e kadar yükseldiği belirlenmiştir.

Hudecki vd. (2023) tarafından Qu-polilaktit ve Qu- polilaktit-polietilen oksit nanoliflerini oluşturulmuştur. Bu liflerin Qu yüklenme oranları sırasıyla  $84 \pm 2$  ve

%91  $\pm$  2 olarak belirlenmiştir. Bu lifler meme kanseri hücre hattı üzerinde test edilmiştir. Sonuçlar serbest Qu etkisi ile kıyaslandığında Qu yüklü liflerin meme kanseri hücrelerinde daha etkili olduğunu göstermiştir.

Li vd. (2023) tarafından kolondaki Qu etkinliğini artırmak amacıyla Qu içeren zein-etil selüloz NF'lerini üretmişlerdir. Bu NF'leri oluştururken zein çekirdek, etil selüloz kabuk maddesi olarak kullanılmıştır. Öncelikle belirlenen oranlarda zein ve etil selüloz çözeltileri hazırlanmış içerisine Qu eklenmiştir. Çekirdek-kabuk formunu oluşturmak için iki iğne iç içe geçilirdiği bir eğirme nozülü tasarlanmıştır. Böylece çekirdek-kabuk yapısında NF'ler oluşmuştur. Oluşturulan lifler morfolojik olarak düzgün, şerit benzeri yapıda, ortalama çapı ise yaklaşık 962,12 nm'dir. Bu liflerin ilaç kapsülleme verimliliği %97 civarındadır. Bu lifler, serbest Qu ile kıyaslandığında HCT-116 hücre hattı üzerine yapılan çalışmalarda benzer inhibitör etki göstermiştir. Bu sonuçlardan, çekirdek-kabuk yapılı liflerin fonksiyonel bileşiklerin kolon hedefli iletimini iyileştirmek için etkili olabileceği anlaşılmıştır.

## **2. MATERYAL VE METOT**

### **2.1. Materyaller**

#### **2.1.1. Cihazlar**

- Santrifüj (Nüve–NF 200)
- Vorteks (Heidolph–Reax top)
- Saf su cihazı (Millipore)
- Yatay çalkalayıcı inkübatör (Edmund Bühler-Johanna Otto GmbH TH 15)
- Mikropipet (100-1000 µL ve 0,5-5 mL Eppendorf Research plus)
- Hassas terazi (Sartorius–CP224 S)
- Rotary evaporatör (Heidolph–Laborota 4000)
- Vakum etüv (DZ-2BC II Vacuum Drying Oven)
- Manyetik karıştırıcı (Hotplate stirrer–Multi position)
- Ultrasonik su banyosu (Bandelin–Sonorex Digital 10P)
- UV spektrofotometre (LibraS70, Biochrom)
- Elektroegirme Cihazı (Nanofen, Ankara)
- Kül fırını (Nevola-Thermevo)
- Liyofilizatör (Heto Power Dry PL3000, Danimarka)
- Dağılma cihazı (Pharma test PTB)
- Çözünme tayini cihazı (Sotax, Binningerstrassefor)

#### **2.1.2. Kimyasallar**

- Kuersetin (Qu) (Sigma)

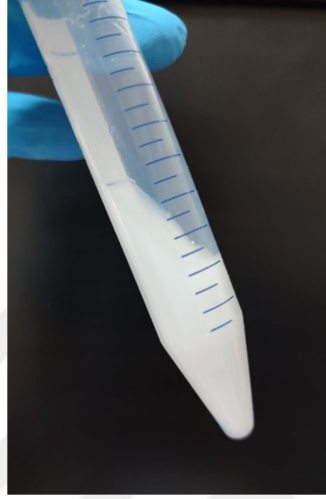
- Dimetil formamit (DMF) (Fluka)
- Kloroform (Sigma-Aldrich)
- Trietanol amin (TEA) (İsolab)
- Dimetil sülfoksit (DMSO) (Merck)
- Mutlak etanol (Merck-Emsure)
- Setiltrimetil amonyum bromür (CTAB) (Roth)
- Tetraetil ortosilikat (TEOS) (Merck)
- Poli (vinil alkol) (PVA) (Tamamen hidrolize olmuş) (Merck)
- Tween 80 (Merck)
- Duplecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (Sigma)
- Fetal bovine serum (Capricorn Scientific)
- Pensilin-Streptomisin çözeltisi (PenStrep)
- Tripsin EDTA (Sigma)
- Tripan Mavisi (Sigma)
- 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) (Sigma)

## 2.2. Metot

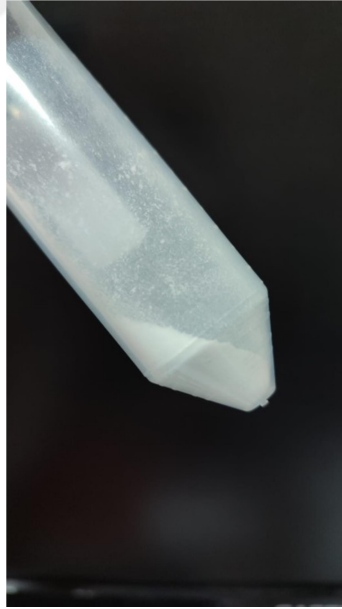
### 2.2.1. Mezogözenekli Silika (MCM-41) Nanopartiküllerin oluşturulması

Bu tez kapsamında, Elmowafy ve arkadaşları (2022) tarafından gerçekleştirilen çalışma referans alınarak MSN çeşidi olan MCM-41 üretimi yapılmıştır. MCM-41 nanopartiküller sol-jel yöntemi kullanılarak üretilmiştir. Bu üretimde setiltrimetil amonyum bromür (CTAB), trietanol amin (TEA) ve ultra saf su ile bazik ortama içerisine eklenmiştir. 1 saat boyunca 95°C'de yağ banyosu içinde manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bu şekilde nanopartiküllerin üzerinde oluşabileceği bir şablon elde edilmiştir. Oluşan çözeltiye tetraetil ortosilikat (TEOS) damla damla eklenmiştir. 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Oluşan beyaz çökelek şeklinde partiküller santrifüj edilmiştir. Sonrasında ultra saf su ile birkaç kez daha santrifüj edilmiştir. Aynı şekilde mutlak etanol ile birkaç kez santifüj edilerek yıkanmıştır (Şekil 2.1).

Daha sonra CTAB'ın uzaklaştırılması için etanol-hidroklorik asit karışımı ile sokslet cihazıyla 24 saat boyunca yıkanmıştır. Sonra birkaç kez mutlak etanol ile yıkanmıştır. Aynı şekilde ultra saf su ile yıkanmıştır. Yıkama sonrasında, elde edilen karışım liyofilizatör kullanılarak 72 saat boyunca liyofilize edilmiştir. Böylece MCM-41 nanopartikülleri oluşturulmuştur (Şekil 2.2; Elmowafy, Alruwaili, Ahmad, Kassem ve Ibrahim, 2022).



**Şekil 2.1.** Santrifüj sonrası MSN'lerin görüntüsü

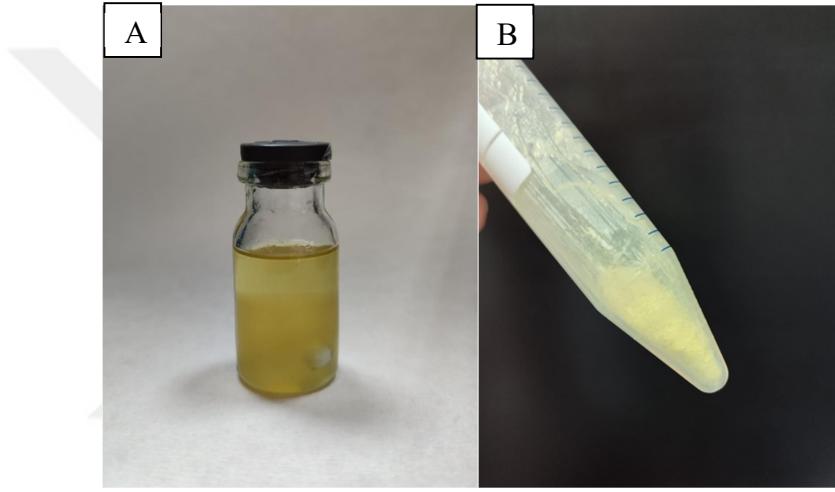


**Şekil 2.2.** MCM-41 nanopartiküllerin liyofilizatörden sonraki görünümü

### **2.2.2. Mezogözenekli Silika Nanopartiküllere Kuersetin Yüklenmesi**

Elmowafy ve arkadaşları (2022) tarafından gerçekleştirilen çalışma referans alınarak silika nanopartiküllere Qu yüklenmesi yapılmıştır. Dimetil formamit (DMF) ve

kloroform (hacimsel olarak 1:3 oranında) ile çözücü karışımı hazırlanmıştır. Belirlenen miktarda Qu, çözücü içerisinde çözdürülmüştür. Kullanılacak olan MSN'ler 1 saat boyunca 150 °C'de kül fırınında içerisindeki havanın uzaklaştırılması amacıyla ısıtılmıştır. Nanopartiküller desikatöre alınarak soğutulmuştur. Nanopartiküller soğuduktan sonra hazırlanan Qu çözeltisi içerisine eklenmiştir (Kütlece Qu:Nanopartikül oranı 1:3) (Şekil 2.3.A). Çalkalayıcıda 24 saat boyunca 37°C'de karıştırılmıştır. İlaç yüklü nanopartiküller rodajlı bir balona aktarılıp 35°C'de evapore edilmiştir. Ultra saf su ile yıkanmıştır. En son olarak 35°C'lik vakum etüvünde kurutulmuştur (Elmowafy vd., 2022). Böylece Qu yüklü MCM-41 nanopartiküller (Qu-MSN) elde edilmiştir (Şekil 2.3.B).

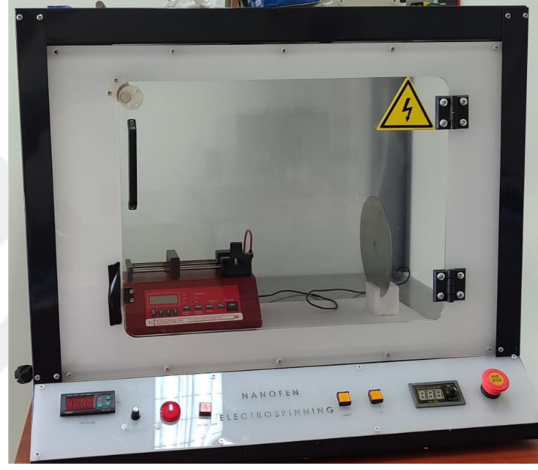


**Şekil 2.3.** (A) MCM-41 nanopartikülleri üzerine Qu çözeltisi eklenmiş görüntüleri (B) Qu-MSN'lerin kurutmadan sonraki görüntüleri.

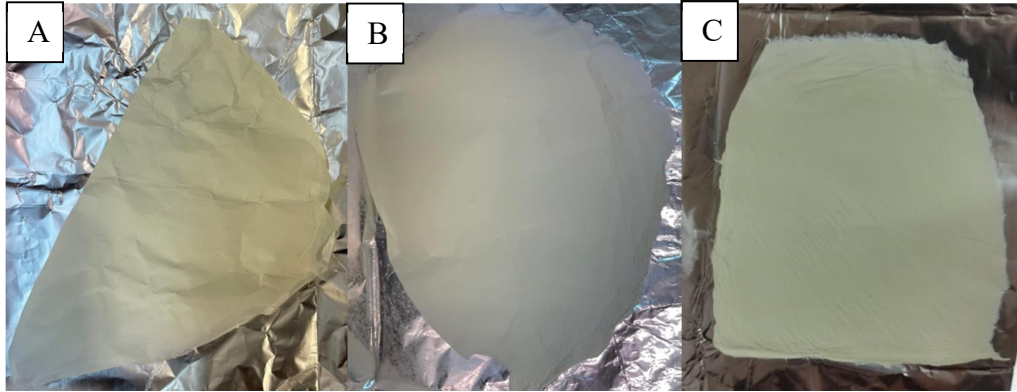
### **2.3. Qu-MSN İçeren Poli(vinil alkol) Nanoliflerin (Qu-MSN-NF) Üretimi**

Nanolif (NF) sentezi için poli (vinil alkol) (PVA) polimeri kullanılmıştır. PVA çözeltisini hazırlamak için PVA polimeri 80°C'de su ile çözdürülmüştür. Bu çözeltiye PVA kütlesine oranla kütlece %8, 16 ve 24 olacak şekilde Qu-MSN eklenmiştir. Eklenen ilaç miktarları artırılarak NF yapısı bozulmadan en verimli ilaç yükleme kapasitesi belirlenmeye çalışılmıştır (NF-1: kütlece %8 Qu-MSN içeren NF, NF-2: kütlece %16 Qu-MSN içeren NF, NF-3: kütlece %24 Qu-MSN içeren NF).

Qu-MSN'ler su içerisinde dağıtılmıştır. Üzerine PVA çözeltisi eklenmiştir ve manyetik karıştırıcıda homojen olana kadar karıştırılmıştır. Oluşturulan ilaç içeren PVA karışımı enjektöre aktarılmıştır. Enjektör şırınga pompasına yerleştirilmiştir. Toplayıcı levha olarak alüminyum folyo kullanılmıştır. Güç kaynağının negatif ucu alüminyum folyoya, pozitif ucu enjektör ucuna yerleştirilmiştir. Böylece şırınga ucu ve toplayıcı levha arasında elektriksel alan oluşturulmuştur. Toplayıcı levha ve enjektör arasındaki mesafe 18 cm, gerilim 20 kV, şırınga pompası akış hızı ise 20  $\mu\text{L}/\text{dakika}$  olacak şekilde optimum koşullar oluşturulmuştur (Şekil 2.4). Toplayıcı levhada oluşan NF 1 saat süreyle toplanmıştır. Qu-MSN-NF'ler elde edilmiştir (Şekil 2.5).



**Şekil 2.4.** NF üretim sistemi.



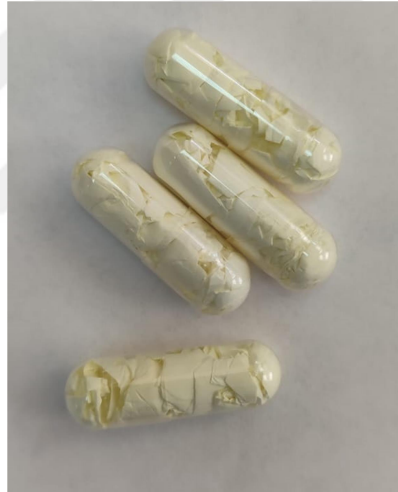
**Şekil 2.5.** Elde edilmiş Qu-MSN-NF'lerin son görüntüsü. (A) NF-1, (B) NF-2, (C) NF-3

## 2.4. Qu-MSN-NF'lerin Enterik Kaplı Jelatin Kapsüllere Doldurulması

Boş NF ve Qu-MSN-NF'ler enterik kaplı jelatin kapsüllere doldurulmuş ve Şekil 2.6 ve Şekil 2.7'de verilmiştir. Bağırsaklara ulaşmadan kapsüllerin açılmaması için jelatin kapsüller kullanılmıştır.



Şekil 2.6. Jelatin kapsüllere doldurulmuş boş NF'lerin görüntüsü



Şekil 2.7. Jelatin kapsüllere doldurulmuş NF-3'lerin görüntüsü

## 2.5. İlaç Hapsetme oranı (% Verimlilik)

### 2.5.1. Qu'nun Miktar Tayini Yapılacak Ortam İçin UV-VİS Spektrofotometre ile Kalibrasyon Eğrilerinin Çizilmesi

MCM-41 nanopartikülleri ve NF'lerin içerisine hapsedilen Qu'nun ortamdaki miktarını belirlemek için UV-VİS spektrofotometrede etanol, DMSO:saf su (h/h : 1/1), hacimce %0,2 Tween 80 içeren pH 6,8 fosfat tamponu:etanol (h/h : 70/30) ve

hacimce %0,2 Tween 80 içeren pH 7,4 fosfat tamponu:etanol (h/h : 70/30) kalibrasyon eğrileri çizilmiştir.

### **2.5.2. Qu-MSN'lerin İlaç Hapsetme Verimliliği**

Qu-MSN'lerin ilaç hapsetme verimliliği hesaplanmıştır. Bunun için Qu içeren nanopartiküller üzerine mutlak etanol eklenmiştir. Ultrasonik su banyosunda 15 dakika boyunca bekletilmiştir. Etanol içerisinde nanopartiküllerdeki Qu'nun çözünmesi ve nanopartiküllerden çıkması amaçlanmıştır. Qu yüklü nanopartiküller 5000 rpm'de 15 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Çökelme oluştuktan sonra süpernatant kısmı dekante edilerek toplanmıştır. Süpernatant kısmından alınan örnek etanol ile seyreltilmiş ve UV-VİS spektrofotometre'de 374 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüştür. Kalibrasyon eğrilerinden yararlanılarak derişim hesaplanmıştır.

### **2.5.3. Qu-MSN-NF'lerin İlaç Hapsetme Verimliliği**

Qu-MSN-NF'lerin ilaç hapsetme verimliliği hesaplanmıştır. Bunun için belirli bir kütlede alınan NF'lerin üzerine DMSO çözücüsü eklenmiştir. Ultrasonik su banyosunda 10 dakika boyunca bekletilmiştir. Çözücü içerisine DMSO ile eşit hacimde distile su eklenmiştir. Ultrasonik su banyosunda 10 dakika boyunca daha bekletilmiştir. Sonra 5000 rpm'de 15 dakika boyunca santrifüj edilmiştir. Dip kısımda çökelme oluştuktan sonra süpernatant kısmı dekante edilerek alınmıştır. Bu kısımdan alınan örnek DMSO:distile su (h/h 1:1) karışımı ile seyreltilmiştir. UV-VİS spektrofotometre'de 374 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüştür. Kalibrasyon eğrilerinden yararlanılarak derişim hesaplanmıştır.

## **2.6. Karakterizasyon Testleri**

### **2.6.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Çalışmaları**

Saf Qu, boş MCM-41, Qu-MSN, boş NF ve Qu-MSN-NF'lerin SEM görüntüleri elde edilmiştir. SEM analizi ile, silika nanopartiküllerin partikül büyüklüğü ile yüzey özellikleri ile NF'lerin çapları ve yüzey özellikleri incelenmiştir.

### **2.6.3. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)**

Saf Qu, boş MCM-41, Qu-MSN, boş NF ve Qu-MSN-NF'lerin FTIR spektrumları ile fonksiyonel grup analizleri yapılmıştır.

### **2.6.4. Brunauer-Emmett-Teller (BET) Analizi**

Sentezlenen MSN'lerin gözenek boyutu, gözenek çapı ve yüzey alanı gibi özellikleri BET analizi ile belirlenmiştir.

### **2.6.5. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Çalışmaları**

Saf Qu, boş MCM-41, Qu-MSN, boş NF ve Qu-MSN-NF'lerin DSC analizi yapılarak erime noktası tayini de dahil olmak üzere termogravimetrik özellikleri incelenmiştir.

### **2.6.6. Termogravimetrik Analiz (TGA) Çalışmaları**

Saf Qu, boş MCM-41, Qu-MSN, boş NF ve Qu-MSN-NF'lerin TGA analizi yapılarak hem MCM-41 içine yüklenmiş olan hem de NF'ler içerisinde bulunan Qu'nun miktar tayini ve malzemelerin termal kütle kayıpları incelenmiştir.

### **2.6.7. X-Işını Difraktometresi (XRD) Çalışmaları**

Saf Qu, boş MCM-41, Qu-MSN, boş NF ve Qu-MSN-NF'lerin X-ışını kırınımı analizleri ile etkin madde ve yardımcı maddelerin kristal yapıları üzerindeki etkileri incelenmiştir.

## **2.7. Qu-MSN-NF'lerin Salım Çalışması**

Oluşturulan NF'lerden zamana karşı etkin madde salımını göstermek amacıyla sodyum azid ve Tween 80 içeren pH 6,8 ve 7,4 fosfat tamponlarında belirli aralıklarda (0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 ve 72 saatlerde) salım çalışmaları yapılmıştır. Salım ortamının toplam hacmi 20 mL olarak ayarlanmış ve 37°C'de 150 rpm karıştırma hızında çalkalanmıştır. Belirlenen saatlerde salım ortamından 700 µL örnek alınmış ortama aynı miktarda taze tampon eklenmiştir. Alınan örneklerin üzerine 300 µL etanol eklenerek seyreltilmiştir. 374 nm'de UV-VİS spektrofotometre'de ölçülmüş ve Qu derişimi kalibrasyon eğrilerinden yararlanılarak belirlenmiştir.

## **2.8. Enterik Kaplı Jelatin Kapsüllere Doldurulmuş Qu, Qu-MSN ve Qu-MSN-NF'lerin Disolüsyon Çalışması**

Saf Qu, Qu-MSN ve NF-3 formülasyonu 6 mg Qu içerecek şekilde jelatin kapsüllere doldurulmuştur. Üretilen formülasyonların ve saf Qu'nun kapsül içerisinde farklı pH ortamlarında nasıl etki göstereceği incelenmiştir. Disolüsyon deneyi  $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$ , 150 rpm'de sırasıyla 0,1 N HCl (900 mL) tamponunda 2 saat, pH 6,8 fosfat tamponunda (500 mL) 72 saat olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Qu'nun çözünürlük problemi olduğu için sink koşulun sağlanması amacıyla ortama %0,2 (k/h) Tween 80 eklenmiştir. Disolüsyon deneyi için, başta mide pH'sını temsil etmesi amacıyla 0,1 N HCl, daha sonra da bağırsak pH'sını taklit etmesi amacıyla pH 6,8 fosfat tamponları çözünme ortamı olarak seçilmiştir. Çözünme hızı tayini, çözünme tayini cihazı kullanılarak yapılmıştır. 0,1 N HCl için çözünme ortamından 15. ve 30. dakikalar ile 1. ve 2. saatlerde, 6,8 fosfat tamponu içeren çözünme ortamından ise 10., 20., 30., 60., dakikalar ve 2., 4., 6., 8., 12., 24., 30., 36., 48. ve 60. saatlerde 2'şer mL örnek alınmış ve aynı miktardaki taze ortam çözünme ortamına ilave edilmiştir. Alınan örnekler UV spektrofotometrede köre karşı 374 nm'de okutulup kalibrasyon denkleminde yerine konularak miktar belirlenmiştir. Alınan örneklerde, çözünen kuersetin miktarının yüzdesi hesaplanmıştır. Deney her bir formülasyon için 6 kez tekrarlanmıştır. MSN ve NF formülasyonları ve işlem görmemiş Qu için, çözünen Qu değerlerinin yüzdeleri, zamana karşı grafiğe geçirilmiş ve çözünme hızı profilleri oluşturulmuştur.

## **2.9. Sitotoksikite Çalışmaları**

### **2.9.1. Hücrelerin Ekilmesi ve Çoğaltılması**

Deneyisel çalışmalarda sağlıklı fibroblast hücre hattı (L929) ve insan kolorektal adenokarsinoma epitel hücre (Caco-2) hatları kullanılmıştır. Hücreler kullanıma kadar  $-180^{\circ}\text{C}$  azot tankında muhafaza edilmiştir. Çalışmalarda kullanılacak olan besi ortamı taze olarak hazırlanmıştır. Besi ortamı olarak %10 (h/h) fetal bovine serum (FBS), 50 ünite/mL penisilin ve 50  $\mu\text{g/mL}$  streptomisin içeren Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) kullanılmıştır. Dondurulmuş hücreleri içeren vial  $37^{\circ}\text{C}$  su banyosunda sıvılaşıp kadar bekletilmiştir. Hücreler laminar akış kabini içerisinde besi ortamı bulunan tüpe eklenerek 1000 rpm'de 3 dakika süreyle santrifüj edildikten

sonra dibe çöken hücreler taze besi ortamında tekrar dağıtılarak 25 cm<sup>2</sup>'lik T-kültür kaplarına aktarılmıştır. Hücreler 37 °C'de %90 bağıl nemli hava, %5 CO<sub>2</sub> içeren atmosferde %80-90 konfluent hale gelene kadar inkübe edilmiştir.

### **2.9.2. Hücrelerin Pasajlanması**

Kültür kabı içindeki besi ortamı uzaklaştırılarak pH 7,4 fosfatla tamponlanmış tuz ortamı ile iki kez yıkanmıştır. Kültür kaplarına %0,025 (h/h) tripsin-EDTA çözeltisi eklenerek 15 dakika süreyle inkübatörde bekletildikten sonra besi ortamı içeren tüpe eklenmiştir. 2000 rpm'de 3 dakika santrifüjlendikten sonra üzerindeki ortam atılarak taze ortamda hücreler tekrar dağıtılmıştır. Hücre süspansiyonu 1:6 oranında pasajlanarak yeni kültür kaplarına alınmış ve inkübatörde çoğaltılmıştır. Uygun pasaj sayısındaki (3-10) hücreler tripan mavisi dışlama yöntemi ile sayıldıktan sonra kullanılacak kültür kaplarına ekilmiştir.

### **2.9.3. MTT Testi ile Hücre Hatları Üzerinde Sitotoksik Etkinin Araştırılması**

Boş MCM-41 ve boş NF'lerin sitotoksik etkisini araştırmak amacıyla sağlıklı fare fibroblast hücre hattı (L-929) ve kuersetin'in sitotoksik etkisini araştırmak amacıyla kolorektal adenokarsinoma epitel hücre (Caco-2) hattı kullanılmıştır.

İlk olarak tripsinize edilen hücreler 96-kuyucuklu plakalara kuyucuk başına 100 µL (%10 (h/h) fetal bovine serum (FBS), 50 ünite/mL penisilin ve 50 µg/mL streptomisin içeren DMEM) büyüme ortamı içinde 5.000 hücre olacak şekilde tripan mavisi ile sayılıp kuyucuklara eklenmiş ve tutunmaları için 37°C'de %5'lik CO<sub>2</sub>'li etüvde 24 saat inkübe edilmiştir. 24 saat sonra belirlenen dozlarda boş MCM-41, boş NF'ler, Qu, Qu-MSN ve NF-3'lerin uygulaması yapılmıştır. İlaç uygulamasından sonra çeşitli sürelerde plakalara 5 mg/mL derişimde MTT çözeltisi ilave edilmiştir. Dört saat boyunca 37 °C %5 CO<sub>2</sub>'li etüvde inkübe edilmiş ve inkübasyon sonunda kuyucuklara 80 µL %45 SDS/DMF (k/h) eklenerek 570 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüştür.

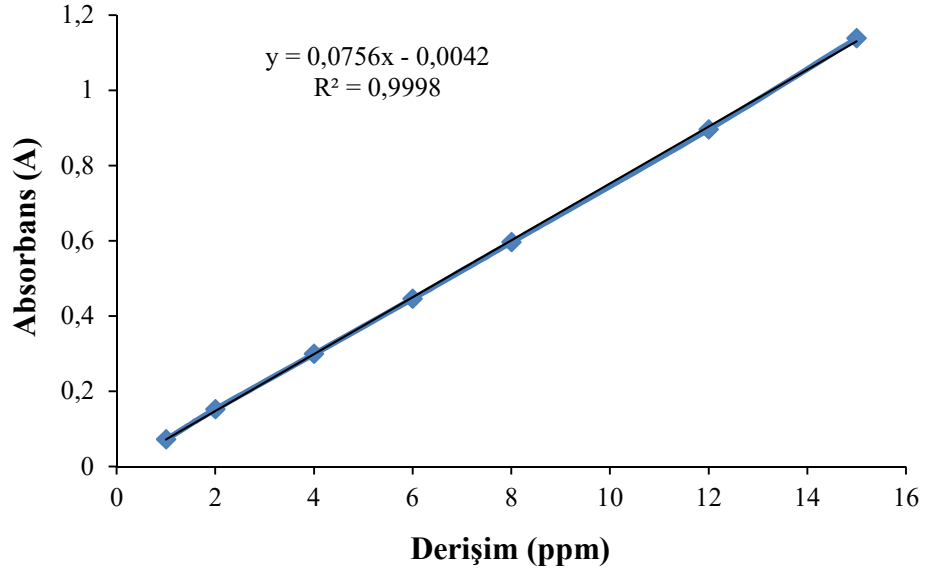
### 3. BULGULAR ve TARTIŞMA

#### 3.9. İlaç Hapsetme oranı (% Verimlilik) Hesaplaması

##### 3.9.1. Qu'nun Miktar Tayini Yapılacak Ortam İçin UV-VİS Spektrofotometresi İle Kalibrasyon Eğrilerinin Çizilmesi

- Qu'nun etanol çözeltisi için kalibrasyon eğrisinin çizilmesi

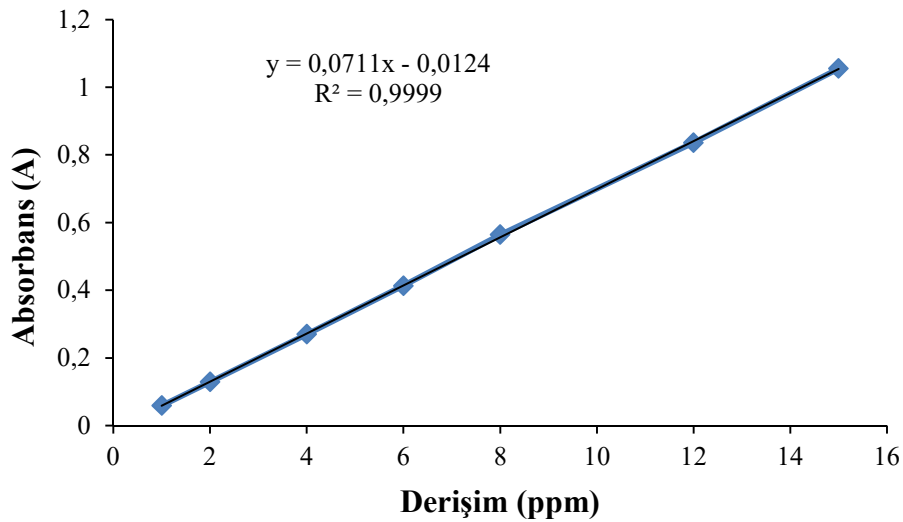
Etanol kalibrasyon eğrisi MCM-41 nanopartiküllerindeki ilaç hapsetme verimliliğini hesaplamak için kullanılmıştır. Etanol kullanılarak 250 ppm'lik Qu stok çözeltisi hazırlanmıştır. Stok çözelti kullanılarak 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 15 ppm'lik Qu çözeltileri oluşturulmuştur. Bu çözeltilerin UV-VİS spektrofotometre ile 374 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüş ve kalibrasyon eğrisi çizilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Qu'nun etanol çözeltisi için kalibrasyon eğrisi

- **Qu'nun dimetil sülfoksit (DMSO)-su çözeltisi için kalibrasyon eğrisinin çizilmesi**

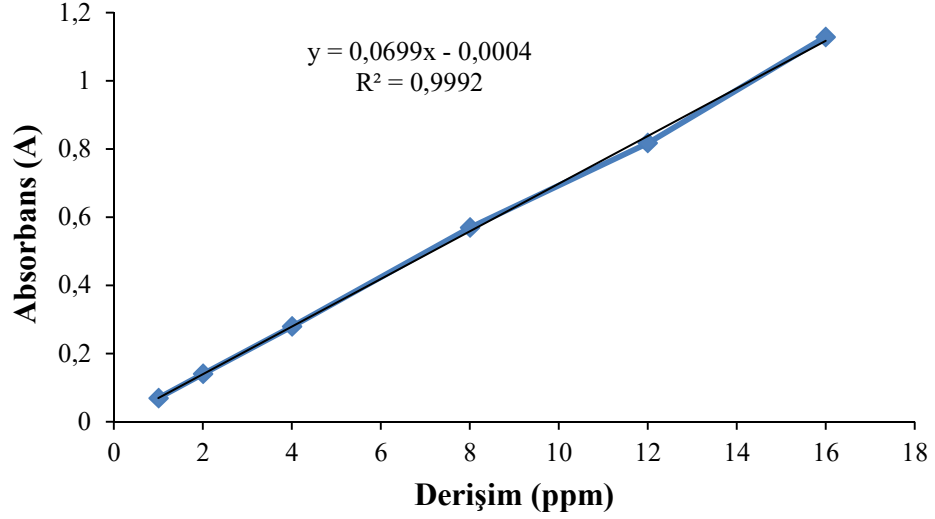
DMSO:su kalibrasyon eğrisi Qu-MSN-NF'lerin ilaç hapsedme verimliliğini hesaplamak için kullanılmıştır. DMSO:su (h/h 1:1 oranında) karışımı ile kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. DMSO:su (h/h 1:1) karışımı ile 250 ppm'lik Qu'nun stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu stok çözelti kullanılarak 1, 2, 4, 6, 8, 12 ve 15 ppm'lik kuersetin çözeltileri hazırlanmıştır. UV-VİS spektrofotometre ile 374 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüş ve kalibrasyon eğrisi çizilmiştir (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2.** Qu'nun dimetil sülfoksit (DMSO):su (h/h 1:1) çözeltisi için kalibrasyon eğrisi

- **Qu'nun etanol:%0,2 Tween 80 (k/h) içeren pH 6,8 fosfat tamponu (h/h 30:70) çözeltisi için kalibrasyon eğrisinin çizilmesi**

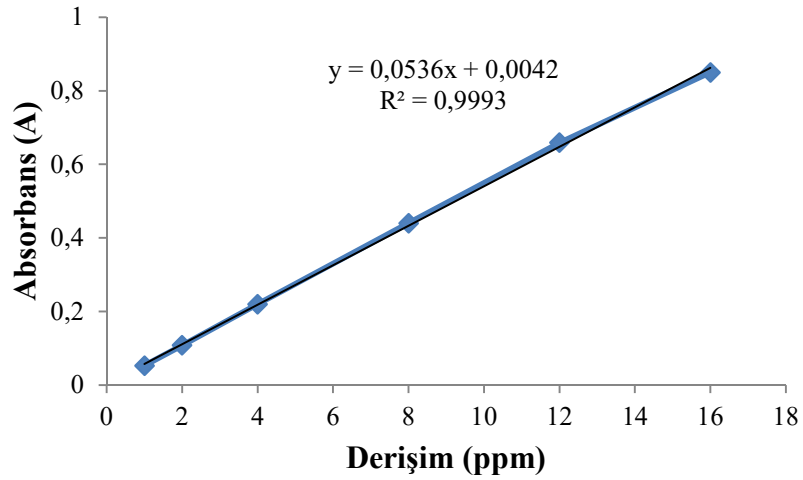
Bu çözelti sistemi Qu-MSN-NF'lerin salım çalışmalarında ortama geçen ilaç miktarının hesaplanması için kullanılmıştır. Etanol:%0,2 tween 80 içeren pH 6,8 fosfat tamponu (h/h 30:70) ile 50 ppm'lik Qu stok çözeltisi hazırlanmıştır. Stok çözeltilerden 1, 2, 4, 8, 12 ve 16 ppm'lik Qu çözeltileri hazırlanmıştır. UV-VİS spektrofotometre ile 374 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüş ve kalibrasyon eğrisi çizilmiştir (Şekil 3.3).



**Şekil 3.3.** Qu'nun etanol:%0,2 Tween 80 (k/h) içeren pH 6,8 fosfat tamponu (h/h 30:70) çözeltisi için kalibrasyon eğrisi

- Qu'nun etanol:%0,2 Tween 80 (k/h) içeren pH 7,4 fosfat tamponu (h/h 30:70) çözeltisi için kalibrasyon eğrisinin çizilmesi**

Bu çözelti sistemi kuersetin yüklü MCM-41 içeren NF'lerin salım çalışmalarında ortama geçen ilaç miktarının hesaplanması için kullanılmıştır. Etanol:%0,2 Tween 80 içeren pH 7,4 fosfat tamponu (h/h 30:70) karışımı ile 50 ppm'lik Qu stok çözeltisi hazırlanmıştır. Stok çözeltiden 1, 2, 4, 8, 12 ve 16 ppm'lik çözeltiler hazırlanmıştır. UV-VİS spektrofotometre ile hazırlanan çözeltilerin 374 nm'de absorbans değerleri ölçülmüş ve kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. (Şekil 3.4).



**Şekil 3.4.** Qu'nun etanol:%0,2 Tween 80 (k/h) içeren pH 7,4 fosfat tamponu (h/h 30:70) çözeltisi için kalibrasyon eğrisi

### 3.9.2. Qu-MSN'lerin İlaç Hapsetme Oranının Hesaplanması

Qu-MSN'lerin % ilaç hapsetme verimliliği, nanopartiküldeki Qu'nun çözücü ile çözünür hale getirilip çözeltiden direkt ölçüm yöntemi ile hesaplanmıştır. Bu hesaplama için 3.1'de belirtilen formül kullanılmıştır.

$$\% \text{ilaç hapsetme verimliliği} = \frac{m_D}{m_T} \times 100 \quad (3.1)$$

$m_D$ : Deneysel olarak çözeltide bulunan Qu kütlesi,  $m_T$ : Teorik olarak MCM-41 nanopartiküllerine ilaç yüklenmesi sırasında ortama ilave edilen Qu kütlesi.

Yukarıdaki denklem kullanılarak hesaplanan MCM-41 nanopartiküllerine hapsedilen kuersetin miktarları ortalama  $\%24,91 \pm 1,07$  olarak hesaplanmıştır.

### 3.9.3. Qu-MSN-NF'lerin İçerisindeki Kuersetinin (Qu'nun) Hapsetme Verimliliğinin Hesaplanması

Qu-MSN-NF'lerin %ilaç hapsetme verimliliği, NF'deki Qu'nun çözücü ile çözünür hale getirilip çözeltiden direkt ölçüm tekniği ile hesaplanmıştır. Bu hesaplama için 3.2'de belirtilen formül kullanılmıştır.

$$\% \text{ilaç hapsetme verimliliği} = \frac{m_D}{m_T} \times 100 \quad (3.2)$$

$m_D$ : Deneysel olarak çözeltide bulunan Qu kütlesi,  $m_T$ : Teorik olarak NF'lerin oluşturulması sırasında çözeltiye ilave edilen Qu-MSN içerisinde bulunan Qu'nun kütlesi.

Bu denklem kullanılarak hesaplanan Qu yüklü MCM-41 nanopartikülleri içeren NF'lere hapsedilen kuersetin miktarları Çizelge 3.1'de verilmiştir. Üretilen NF'lerin hepsinde (NF-1, NF-2 ve NF-3) ilaç hapsetme verimliliğinin  $\%90$  üzerinde olduğu anlaşılmıştır. Üretilen NF'lerin Qu-MSN'leri sorunsuz bir şekilde hapsettiği elde edilen sonuçlarda görülmüştür. İlk olarak NF-1 üretilmiş, ayarlanan NF deney parametrelerinde hiçbir sıkıntı oluşmadan üretim sağlanmıştır. Üretilen NF'nin ilaç hapsetme verimliliği incelendiğinde  $\%93,77 \pm 1,93$  Qu verimliliği hesaplanmıştır. Bir sonraki denemede NF-2'nin ilaç hapsetme verimliliği  $\%97,63 \pm 4,99$  olarak hesaplanmıştır. NF'deki ilaç miktarını arttırmak amacıyla en son üretilen NF-3 formülasyonunda ilaç verimliliğinin yüksek olduğu ( $\%94 \pm 2,44$ ) anlaşılmıştır. Üretilen NF'ler içerisine hapsedilebilecek en yüksek miktarda Qu-MSN'nin sorunsuz bir şekilde hapsedildiği gösterilmiştir. Karuppanan ve arkadaşları (2022)

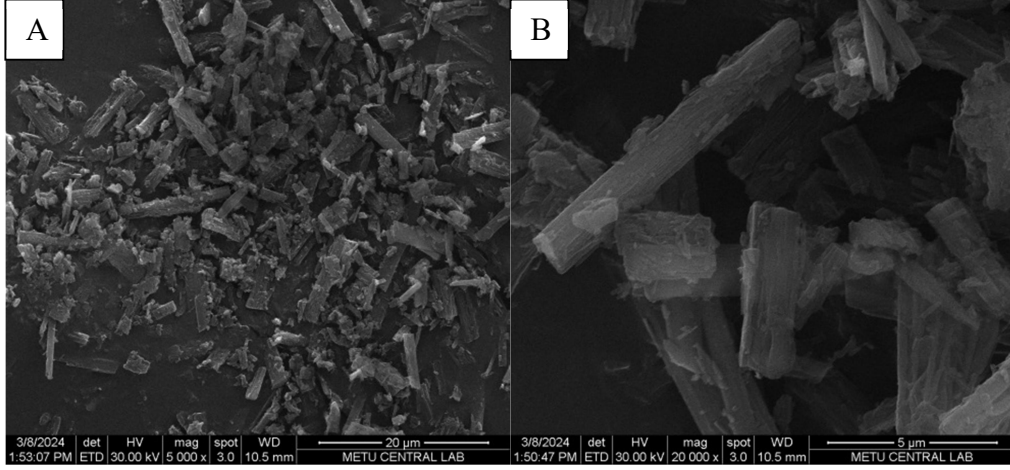
polikaprolakton kullanarak ürettikleri NF'ler içerisinde Qu hapsetmişlerdir. Böylece Qu yüklü düzgün ve boncuksuz yapıda NF'ler oluşturmuşlardır. Oluşturulan bu NF'lerin ilaç hapsetme verimliliği %79,1 olarak bulunmuştur. Li ve arkadaşları (2024) tarafından Qu içeren jelatin NF'ler oluşturulmuş, üzeri şellak ile kaplanarak kolon kanseri tedavisinde etki etmesi hedeflenmiştir. NF'lerin içerisinde farklı miktarlarda Qu eklenmiştir (%2,5, %5, %7,5). Üretilen Qu içeren NF'lerin ilaç hapsetme verimliliğine bakıldığında sırasıyla %87,6/%94,1/%98,5 Qu içerdiği anlaşılmıştır. Li ve arkadaşlarının (2023) ürettiği Qu içeren zein-etil selüloz NF ile kolon kanseri tedavi etkinliği artırılmak istenmiştir. Üretilen NF'lerin ilaç hapsetme verimliliği yaklaşık %97 civarında bulunmuştur.

**Çizelge 3.1.** Qu-MSN içeren nanoliflerin (Qu-MSN-NF'lerin) ilaç yükleme kapasitesi.

| NF numarası | Deney Parametreleri                                                         | Kuersetin Yükleme Kapasitesi (%) |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| NF-1        | Voltaj 20 kV,<br>Mesafe 18 cm,<br>Akış hızı 20 µL/dakika,<br>Süre 60 dakika | 93,77±1,93                       |
| NF-2        | Voltaj 20 kV,<br>Mesafe 18 cm,<br>Akış hızı 20 µL/dakika,<br>Süre 60 dakika | 97,63±4,99                       |
| NF-3        | Voltaj 20 kV,<br>Mesafe 18 cm,<br>Akış hızı 20 µL/dakika,<br>Süre 60 dakika | 94±20,44                         |

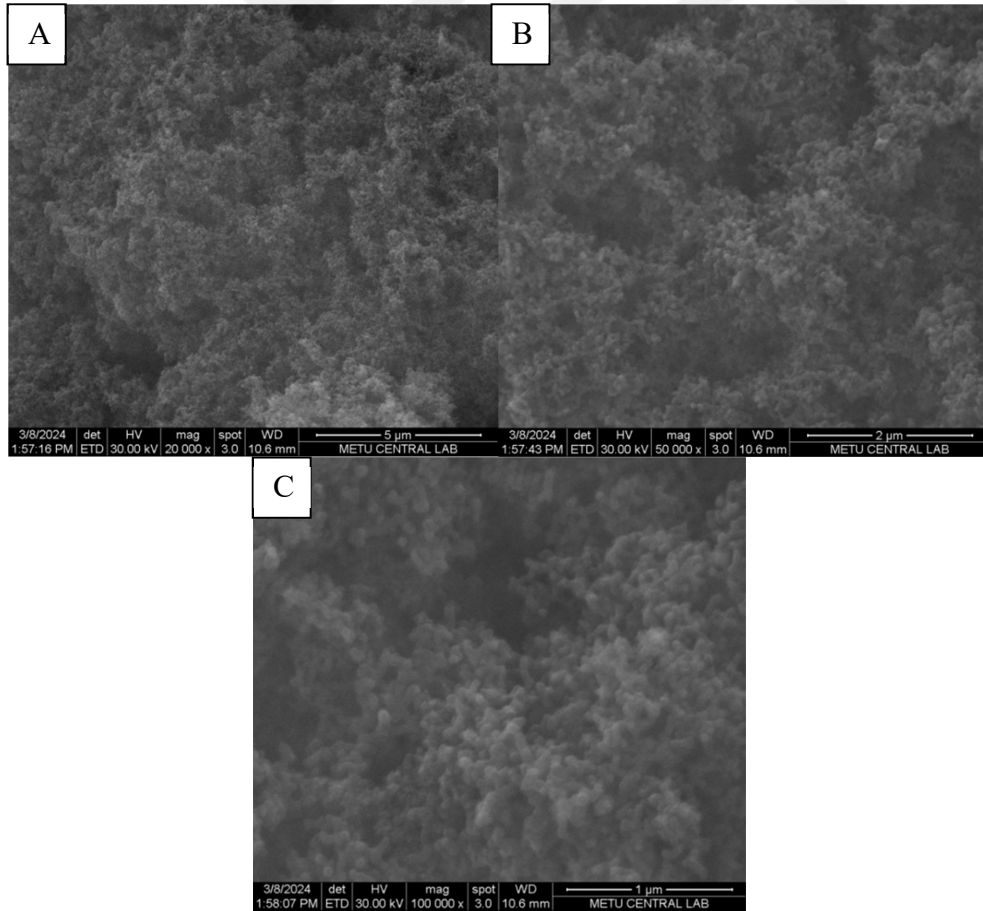
### 3.10. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Çalışmaları

Saf qu, boş MCM-41, kuersetin yüklü MCM-41 (Qu-MSN), boş PVA NF ve Qu-MSN-NF morfolojik yapıları taramalı elektron mikroskobu çalışmaları ile incelenmiştir.



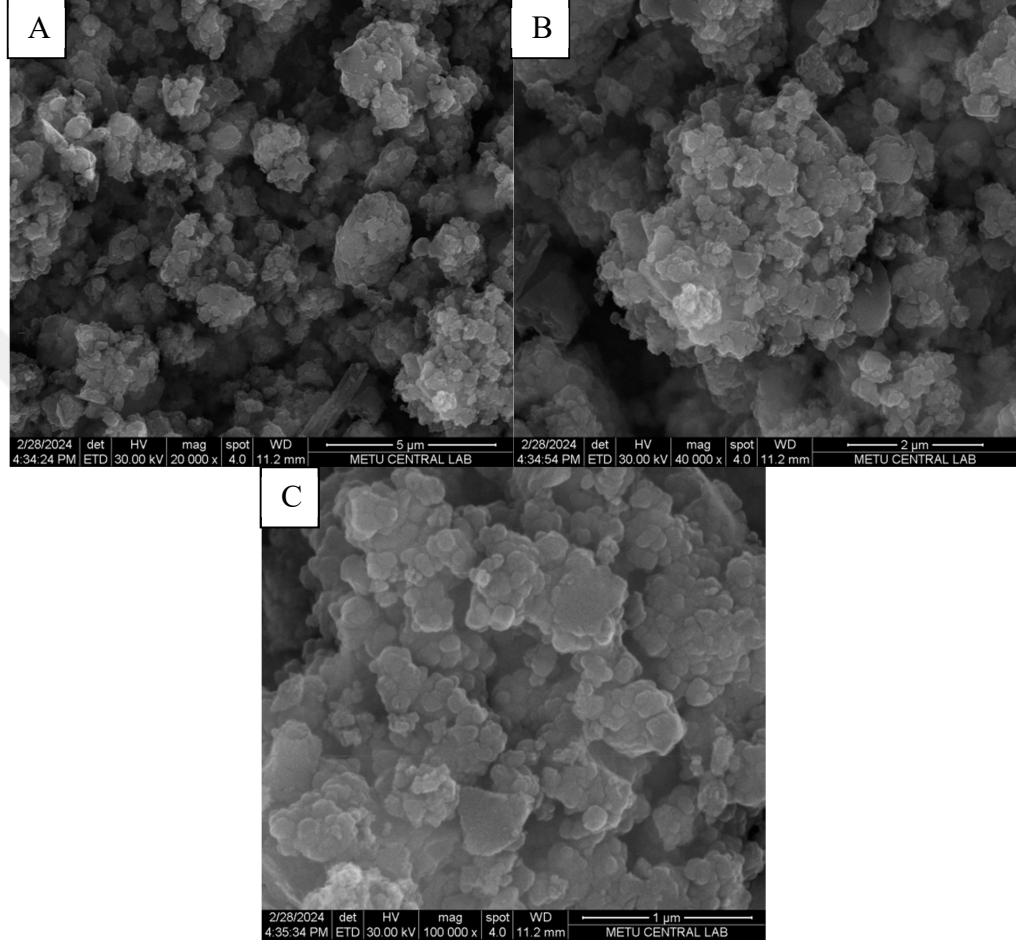
**Şekil 3.5.** Saf Qu'nun (A) x5.000 ve (B) x20.000 büyütmeli SEM görüntüleri

Şekil 3.5'te saf Qu'nun SEM görüntüleri incelendiğinde kristal formda fakat tekdüze olmayan yapılardan oluştuğu gözlemlenmiştir. Bulunan sonuçların Abd El-Rahman and ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında kullanılan Qu'nun SEM görüntüsü ile benzer yapıda olduğu anlaşılmıştır.



**Şekil 3.6.** Boş MCM-41 nanopartiküllerinin (A) x20.000, (B) x50.000 ve (C) x100.000 büyütmeli SEM görüntüsü

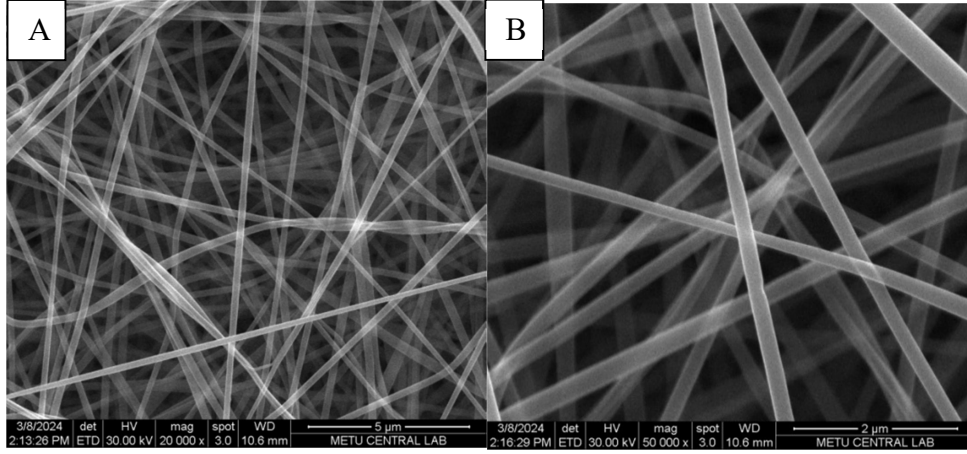
Şekil 3.6’da Üretilen MCM-41 nanopartiküllerin SEM analizi sonuçları incelendiğinde yuvarlak şekilli, ortalama  $87,67 \pm 12,74$  nm partikül boyutuna sahip, homojen formda nanopartiküllerin üretildiği belirlenmiştir. Saputra ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışma incelendiğinde yuvarlak şekilli ve yakın boyut dağılımına sahip nanopartiküller üretildiği görülmüştür.



**Şekil 3.7.** Qu-MSN’lerin (A) x20.000, (B) x40.000 ve (C) x100.000 büyütmeli SEM görüntüsü

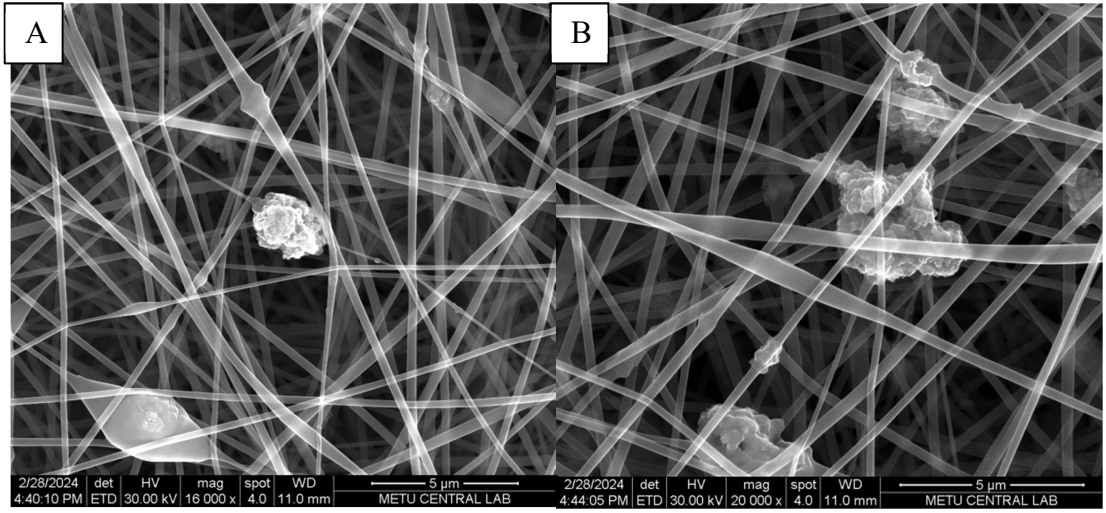
Şekil 3.7’deki Qu-MSN’lerin SEM görüntülerine bakıldığında boş MCM-41 nanopartiküllere kıyasla yüzey morfolojisindeki değişiklikler belirgin bir şekilde görülmektedir. Qu-MSN’ler, boş nanopartiküllerin bir özelliği olan yuvarlak şekilli yapısını kaybetmişlerdir. Li ve arkadaşlarının (2019) yaptıkları çalışmada ürettikleri nanopartiküllere ilaç yüklemesi yaptıklarında, ilaç yüklü nanopartiküllerin morfolojik olarak tezimiz kapsamında üretilen Qu yüklü nanopartiküller ile benzerlik gösterdiği anlaşılmıştır. Bu sonuç kuersetin’in hem nanopartikülün porlarının içerisine girdiğinin hem de yüzeylerine tutunduğunun göstergesidir. Ayrıca Qu

hapsedilmesi sırasında nanopartiküller topaklanarak birbirlerine tutundukları bu sebeple de yüzey morfolojilerinin değişmiş olabileceği düşünülmektedir.

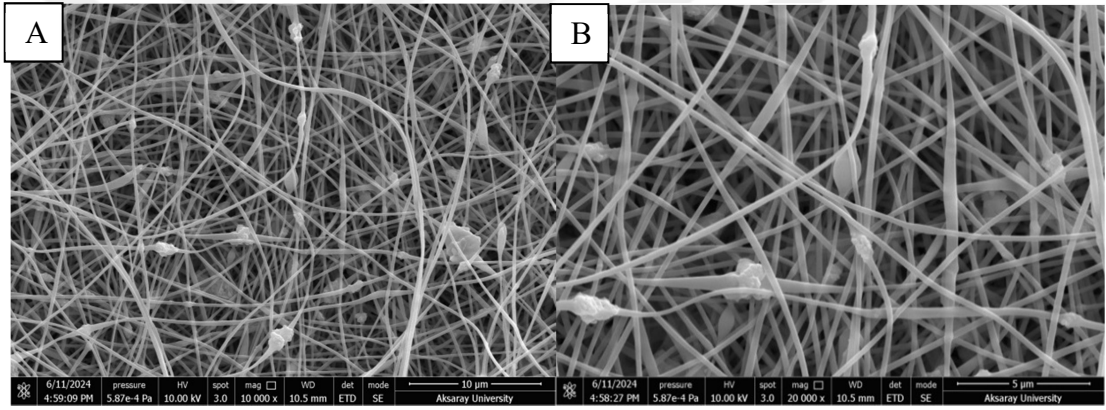


**Şekil 3.8.** Boş PVA NF'lerin (A) x20.000 ve (B) x50.000 büyütme SEM görüntüsü

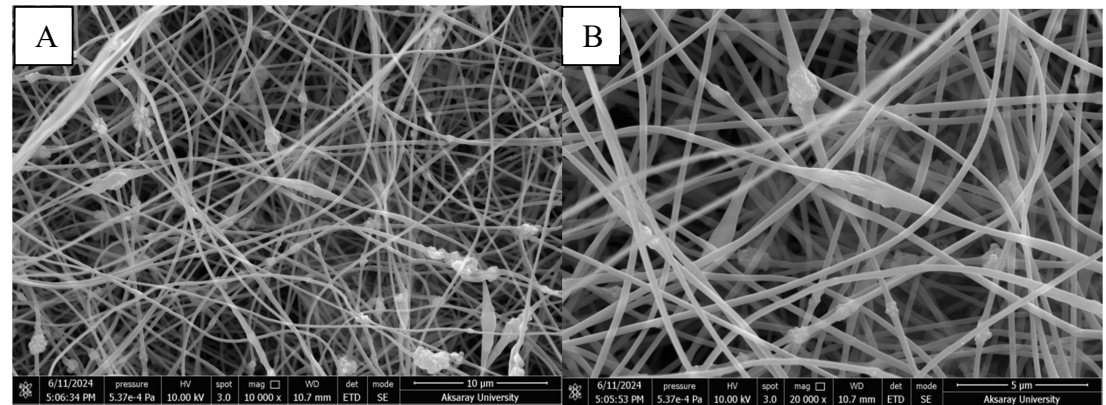
Şekil 3.8'teki boş PVA NF'lerin SEM görüntüleri incelendiğinde, 18 cm mesafede, 20 kV akımda, 20 µL/dakika akış hızında, 1 saat boyunca toplanan NF'lerin ortalama çapının  $216,73 \pm 18,97$  nm olduğu, düzenli yapıda ve boncuksuz bir şekilde oluştuğu gözlemlenmiştir. Alwan vd. (2016) yaptıkları çalışmada 101,5 nm boyutunda düzenli yapıda PVA NF'ler üretmişlerdir. Doustgani (2016)'nin yaptığı çalışmada farklı işlem koşullarında (mesafe, akış hızı, akım gibi parametrelerdeki değişiklikler) PVA NF'ler üretmiştir. Ürettiği NF'ler incelendiğinde ortalama lif çapını 284,0/304,8/305,8/307,9 nm olarak bulmuştur. 284 nm çapa sahip lifin işlem koşulları; %10,8 (k/h) derişiminde PVA çözeltisi, 17 kV voltaj, 12 cm mesafe olarak belirtilmiştir. 304,8 nm çaptaki lifler %10,8 (k/h) PVA derişimi, 20,2 kV akım ve 18 cm mesafe ile oluşturulmuştur. 305,8 nm çaptaki lifler %10 (k/h) PVA derişimi, 19 kV akım ve 15 cm mesafe ile oluşturulmuştur. 307,9 nm çaptaki lifler ise %12 (k/h) PVA derişimi, 21 kV akım ve 15 cm mesafe ile oluşturulmuştur (Doustgani, 2016). PVA içerisine kafein ve riboflavin etkin maddelerini içeren NF'ler üretmiştir. Üretilen PVA, PVA-kafein ve PVA-riboflavin NF'lerin ortalama çapının 260-370 nm arasında değiştiği bildirilmiştir (Li, Kanjwal, Lin ve Chronakis, 2013).



**Şekil 3.9.** NF-1 Formülasyonunun (A) x16.000 ve (B) x20.000 büyütmeli SEM görüntüsü



**Şekil 3.10.** NF-2 Formülasyonunun (A) x10.000 ve (B) x20.000 büyütmeli SEM görüntüsü



**Şekil 3.11.** NF-3 Formülasyonunun (A) x10.000 ve (B) x20.000 büyütmeli SEM görüntüsü

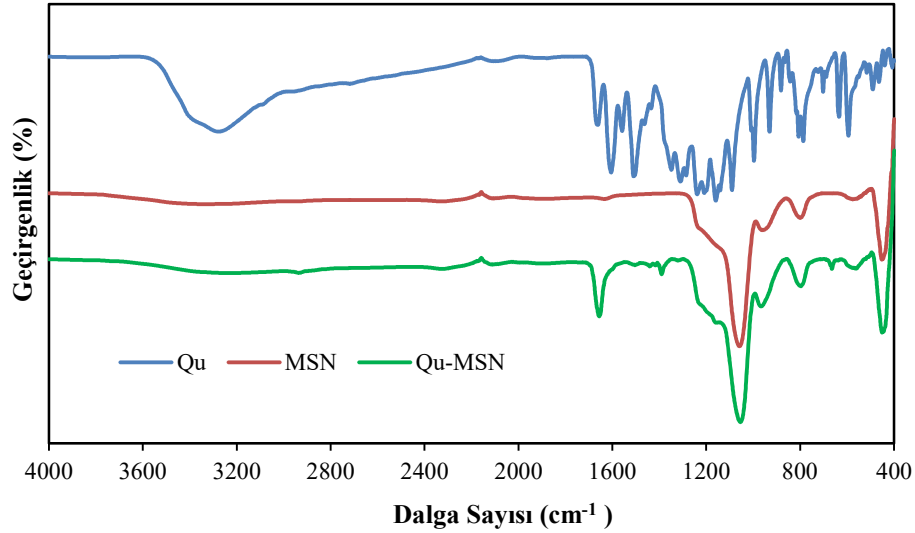
Şekil 3.9, 3.10 ve 3.11 sırasıyla NF-1, NF-2 ve NF-3 NF'lerin SEM görüntüleridir. Bu NF'lerde kısım kısım bazı alanlarda şişkin yapıların varlığı tespit edilmiştir. Bu yapıların PVA NF'ler içerisine hapsedilen Qu-MSN'den kaynaklandığı düşünülmektedir. SEM görüntülerine bakıldığında kütlece Qu miktarı arttıkça NF'ler içerisindeki şişkinlikler artmıştır. En fazla şişkinlik NF-3'te görülmüştür. NF'lerin lif çapları belirlenirken şişkin kısımlardan değil düzgün NF yapısının olduğu kısımlardan ölçümler alınmıştır ve NF-1, NF-2 ve NF-3'ün ortalama çapları sırasıyla  $246,29 \pm 24,43$ ,  $273,68 \pm 30,17$ ,  $327,26 \pm 24,40$  nm olarak ölçülmüştür. NF içerisindeki Qu-MSN miktarının artması ile NF çaplarının belirgin bir şekilde arttığı bulunmuştur. Qu-MSN'lerin NF içerisine başarılı bir şekilde hapsedildiği anlaşılmıştır. Diğer NF'lerle kıyaslandığında, amaçlandığı gibi NF'nin yapısını bozmadan içerisindeki ilaç miktarını artırma çalışmasının da NF-3 formülasyonunda başarılı bir şekilde sonuçlandığı görülmektedir (Şekil 3.11).

### 3.11. BET Analizi

Üretilen MCM-41 nanopartiküllerin BET analizi sonuçları incelendiğinde gözenek boyutu 3,40 nm, gözenek hacmi  $2,64 \text{ cm}^3/\text{g}$  ve yüzey alanı  $1422 \text{ m}^2/\text{g}$  olan nanopartiküllerin oluşturulduğu belirlenmiştir. Saedodin vd. (2019) yaptıkları çalışmada yaklaşık 50 nm çapında küresel formda nanopartiküller elde etmişlerdir. Pourahmad vd. (2009) yaptığı çalışmada yaklaşık 90 nm çapında küresel şekilli nanopartiküllerin oluştuğu gösterilmiştir. Li vd. (2022) yaptıkları çalışmada yüzey alanı  $1246 \text{ m}^2/\text{g}$ , gözenek hacmi ve ortalama gözenek boyutu sırasıyla  $1,75 \text{ cm}^3/\text{g}$  ve 3,11 nm olan MSN'ler üretmişlerdir. Porrang vd. (2021) yaptıkları çalışmada yüzey alanı  $950,76 \text{ m}^2/\text{g}$ , gözenek hacmi ve ortalama gözenek boyutu sırasıyla  $1,1218 \text{ cm}^3/\text{g}$  ve 2,44 nm olan MSN'ler üretmişlerdir. Shariatnia vd. (2017) yaptığı çalışmada yüzey alanı  $1033,91 \text{ m}^2/\text{g}$ , gözenek hacmi  $1,08 \text{ m}^3/\text{g}$  ve gözenek boyutu 4,19 nm olan MCM-41 nanopartiküller üretmişlerdir. Carucci vd. (2022) yüzey alanı  $1142 \text{ m}^2/\text{g}$ , gözenek boyutunda 2,8 nm, gözenek hacmi  $0,9 \text{ cm}^3/\text{g}$  olan nanopartiküller üretmişlerdir. İncelenen SEM ve BET analizi sonuçlarında ise tez kapsamında üretilen MCM-41 nanopartiküllerin, literatürdeki MCM-41 nanopartiküller ile uyumlu olduğu anlaşılmıştır.

### 3.12. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizi

Saf Qu, boş MCM-41, Qu-MSN, boş NF ve Qu-MSN-NF'lerin kimyasal bileşimini ve yapısal değişikliklerini değerlendirmek için FTIR spektrumları incelenmiştir.



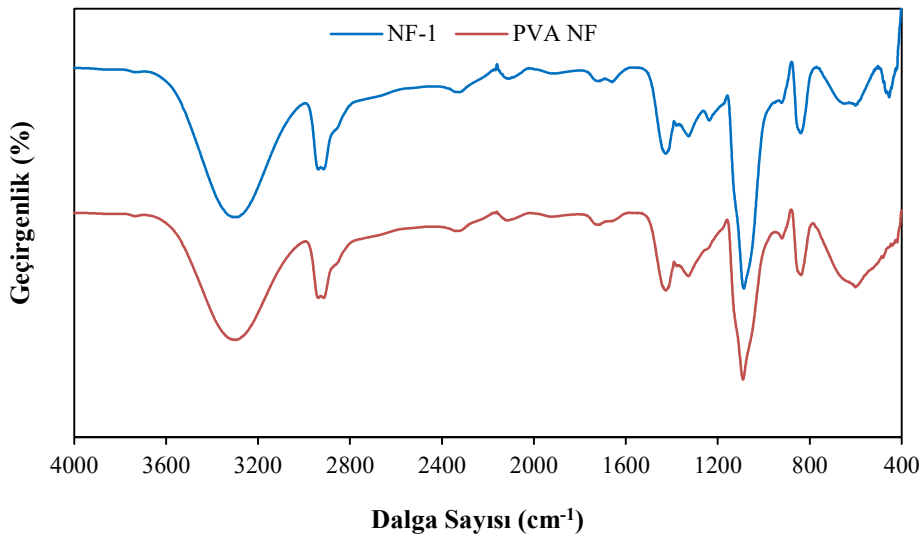
**Şekil 3.12.** Saf Qu, boş MCM-41 nanopartiküllerin ve Qu-MSN'nin FTIR spektrumları

Şekil 3.12'de saf Qu'nun FT-IR spektrumu incelendiği zaman  $3279\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik fenol gruplarının O-H gerilme titreşimine,  $1662\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik ise C=O gerilme titreşimine karşılık gelmektedir.  $1100$  ve  $1600\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler aromatik halkaların eğilme ve gerilme titreşim bantlarına karşılık gelmektedir.  $1200\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$  arasındaki pikler fenolik -C-OH gerilmesine karşılık gelmektedir. Bu pikler Qu'nun karakteristik piklerini göstermektedir (Wu vd., 2008; Milanezi vd., 2019; Jardim, Siqueira, Bão ve Parize, 2022; Yadav, Mehrotra, Bhartiya, Singh ve Dutta, 2020).

Şekil 3.12'deki boş MCM-41 nanopartiküllerinin FTIR spektrumlarına bakıldığında  $3000\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$  aralığında MSN üretiminde kullanılan CTAB kimyasalının karakteristik bantlarının (C-H gerilme) görülmesi beklenmektedir. Ancak bu pikler üretilen MSN'lerde gözlemlenmemiştir. Böylece üretilen MSN nanopartiküllerin içerisinde bulunan CTAB moleküllerinin çıkarak kanalların boşaldığı anlaşılmaktadır (Yuan vd., 2011).  $1631\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik nanopartiküllerin yüzeyine tutulmuş olan su molekülleri ile partiküller arasındaki Si-OH silanol gruplarından kaynaklanan gerilme titreşimine atfedilebilir (Dau vd., 2021).  $1250\text{-}1030\text{ cm}^{-1}$  aralığında bulunan ve  $1060\text{ cm}^{-1}$  civarında yer alan geniş bant, Si-O-Si gruplarının asimetrik gerilme

titreşimleri ile ilişkilendirilebilir. Parmak izi bölgesinde  $1000\text{ cm}^{-1}$  altında oluşan bantlar atomlar arası titreşimlerden kaynaklanmaktadır. Yani  $963$ ,  $798$ ,  $575$  ve  $451\text{ cm}^{-1}$ 'deki bantlar Si-O gerilme ve bükülme bantlarına karşılık gelmektedir.  $1080$ - $1230\text{ cm}^{-1}$  ve  $808$ - $798\text{ cm}^{-1}$  aralığındaki piklere karşılık gelen  $\nu(\text{Si-O-Si})$ 'nin simetrik ve asimetrik eğilme titreşimlerini açıkça gösteren spesifik pik sergilemiştir. Bu sonuçlar bize oldukça saf bir şekilde MSN nanopartiküllerinin oluşturulduğunu göstermektedir (Shariatnia ve Pourzadi, 2021; Sarkar, Ghosh, Chowdhury, Pandey ve Sil, 2016).

Şekil 3.12'de Qu-MSN'lerin FTIR spektrumları boş nanopartiküller ile karşılaştırıldığı zaman benzer piklerin varlığı gözlemlenmiştir. Spektrum incelendiği zaman normalde  $1631\text{ cm}^{-1}$ 'de MCM-41 nanopartiküllerde gözlemlenen onların yüzeyine tutulmuş halde bulunan su moleküllerinden kaynaklanan pikin  $1655\text{ cm}^{-1}$ 'e kaydığı ve pik yoğunluğunun bariz bir şekilde arttığı belirlenmiştir. Ayrıca yine bu pikin kuersetinin C=O gerilme titreşiminden kaynaklanan karakteristik pik olabileceği de düşünülmektedir.  $1389\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlemlenen pikin ise yine kuersetin moleküllerinden kaynaklanan -C-OH gerilmesine karşılık geldiği belirlenmiştir. Yine  $1200\text{ cm}^{-1}$  civarında gözlemlenen piklerin fenolik -C-OH gerilmesine karşılık gelebileceği öngörülmektedir. Bütün bu sonuçlar Qu'nun nanopartiküller içerisine başarılı bir şekilde hapsedildiğinin kanıtıdır.



**Şekil 3.13.** Boş PVA NF ve NF-1 formülasyonunun FTIR spektrumları

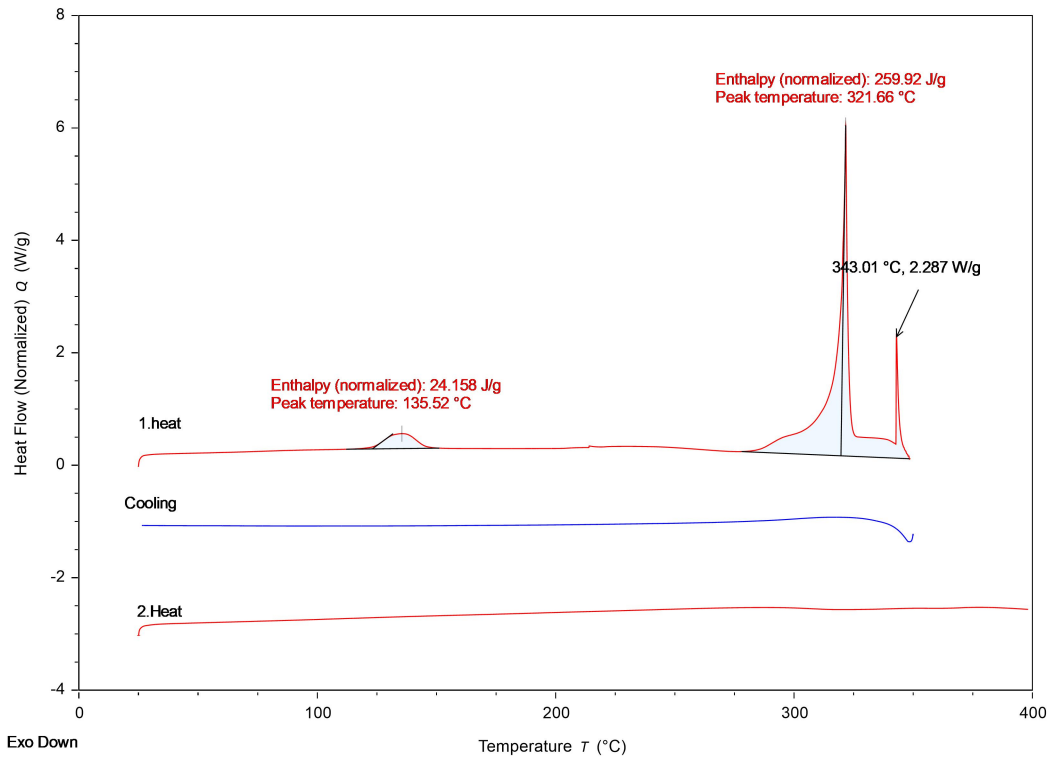
Şekil 3.13'teki boş PVA NF'nin FTIR spektrumu incelendiğinde  $3400\text{ cm}^{-1}$  civarında geniş ve yoğun bir pik olarak OH gerilme titreşimleri gözlenmiştir.  $2937,51\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik, PVA zincirleri üzerindeki asimetric  $-\text{CH}_2$  gerilmesi ile ilgilidir.  $1722,27\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik, PVA'da kalan vinil asetat birimleri üzerindeki  $\text{C}=\text{O}$  gruplarının gerilme titreşimleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir (Koosha ve Mirzadeh, 2015). Bu grupların sayısı çok az olduğu için pik şiddeti de oldukça düşüktür.  $1327,03\text{ cm}^{-1}$ 'deki bant O-H düzlem içi eğilme titreşimlerinden ve  $1426,48\text{ cm}^{-1}$ 'deki bant ise C-H sallanma titreşimlerinden kaynaklanmaktadır (Bai vd., 2007).  $1089,96\text{ cm}^{-1}$ 'deki pik C-O bağlarının gerilme titreşiminden kaynaklı olduğu düşünülmektedir.  $920,44$  ve  $837,47\text{ cm}^{-1}$  civarında  $-\text{CH}_2-$  sallanma titreşim bantları tespit edilmiştir (Koosha vd., 2015).

Şekil 3.13'teki NF-1 formülasyonunu FTIR spektrum piklerinin neredeyse boş NF ile aynı çıktığı görülmektedir. Sadece boş NF'lerde belirgin olmayan bazı pikler daha belirgin hale gelmiştir. Bu sonuç Qu-MSN'lerin NF'ler içerisinde çok iyi dağıldığının bir kanıtıdır. Boş NF'lerle kıyaslandığında  $1090\text{ cm}^{-1}$  civarındaki yoğun pikin C-O bağlarının gerilme titreşiminden kaynaklandığı ve çevresindeki piklerin boş NF'lerle benzer olduğu,  $3400\text{ cm}^{-1}$  civarındaki geniş pikin OH gerilme titreşimleri ile ilişkili olduğu,  $2947\text{ cm}^{-1}$  civarındaki pikin PVA zincirleri üzerindeki asimetric  $-\text{CH}_2$  gerilmesi ile oluştuğu anlaşılmıştır. Alavarse vd. (2017) doku mühendisliğinde kullanılmak üzere Tetrasiklin hidroklorür içeren PVA-kitosan NF'ler üretmiştir. Bu çalışmada üretilen PVA-kitosan-tetrasiklin hidroklorür NF'lerin FTIR spektrumları  $3400-3000\text{ cm}^{-1}$  arasındaki pikin OH gerilmesinden kaynaklandığı,  $2924\text{ cm}^{-1}$  civarındaki pikin C-H gerilmesi ile oluştuğu,  $1152\text{ cm}^{-1}$  pikin  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$  bağlarından kaynaklandığı anlaşılmıştır. Böylece yaptıkları çalışmada tetrasiklin hidroklorür etki maddesini başarılı bir şekilde PVA liflerin içerisine hapsedmeyi başarmışlardır. Balashanmugam ve Sucharithra (2020) altın nanopartikülleri PVA NF'ler içerisine hapsederek altın nanopartikül-PVA NF'leri elde etmiştir. Oluşturdukları PVA NF'lerde  $3200\text{ cm}^{-1}$  civarında OH gerilmesi,  $2916\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin  $\text{CH}_2$  gerilmesi ile oluştuğu,  $1094\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin C-O-C bağları ile titreşim oluşturduğu anlaşılmıştır. Altın nanopartikül-PVA NF'lerinde de neredeyse aynı piklerin görülmesi başarılı bir şekilde nanopartiküllerin hapsedildiğini göstermektedir. Tez çalışmasında üretilen Qu-MSN-NF'lerin FTIR spektrumlarında hem nanopartiküllerin hem de Qu'nun piklerinin görülmemesi ayrıca literatürdeki

etkin madde içeren PVA NF'lerin pikleri ile benzerlik göstermesi Qu-MSN'lerin başarılı bir şekilde PVA NF'ler içerisine hapsedildiğinin kanıtıdır.

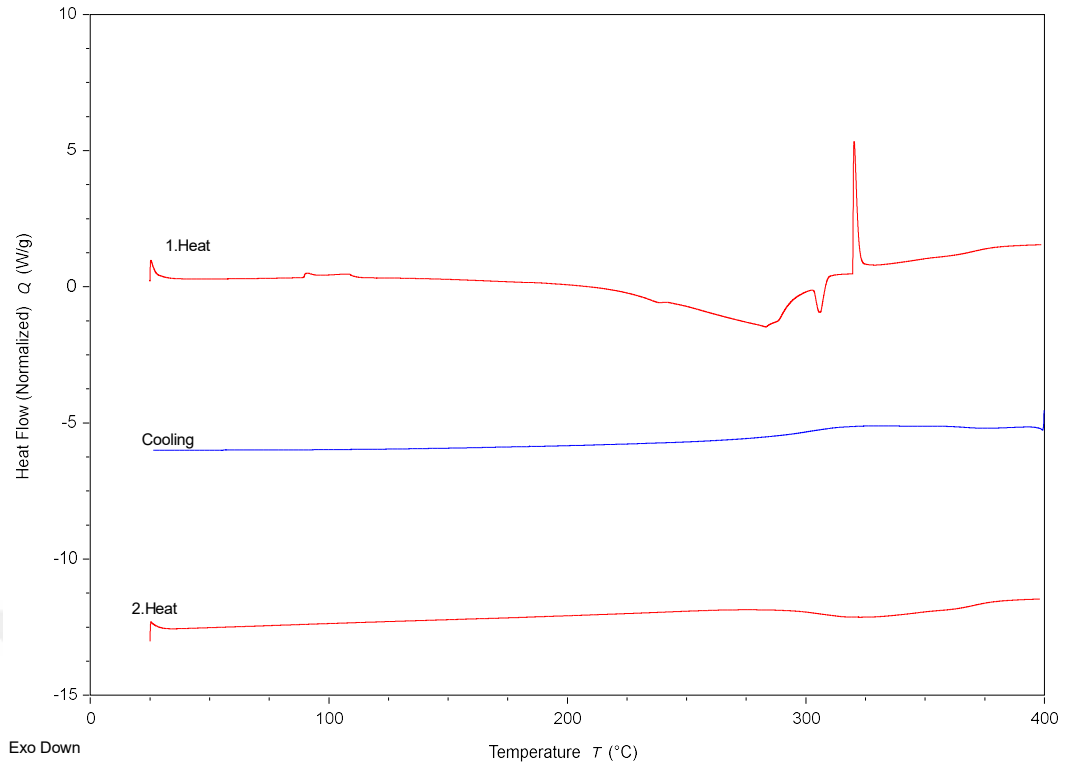
### 3.13. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) Analizi

Saf Qu, MSN, Qu-MSN, boş NF ve Qu-MSN-NF'in DSC analizi yapılarak erime noktası tayini de dahil olmak üzere termogravimetrik özellikleri incelenecektir. Sıcaklıktaki artışa bağlı olarak örneklerde meydana gelen ısı değişimi ölçülecektir.



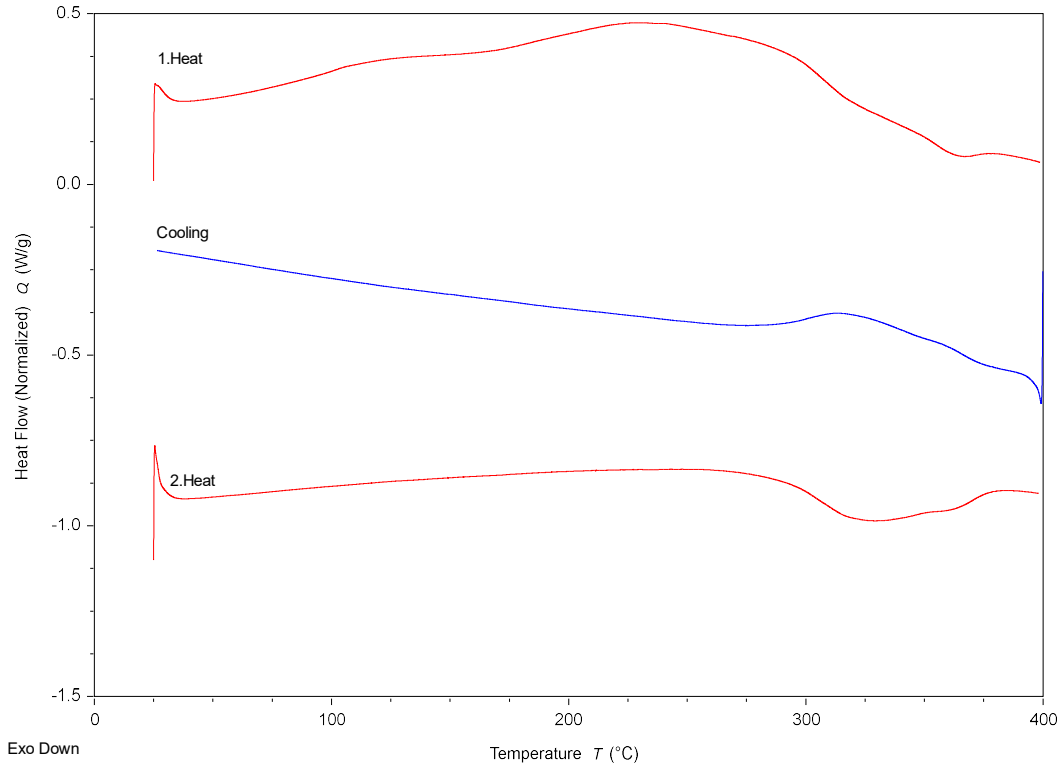
**Şekil 3.14.** Saf Qu'nun DSC termogramı

Şekil 3.14'teki saf Qu'nun DSC sonuçları incelendiğinde 90-140°C aralığında küçük bir endotermik pik gözlenmiştir. Bu pikin molekül yapısındaki suyun uzaklaşmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Termogram yaklaşık 135°C'nin sonrasında stabil olarak ilerlemiştir (Tsioptsias ve Tsivintzelis, 2022). 275°C'den sonra oluşmaya başlayan ve 321,66°C'de zirve yapan endotermik pik, kuersetinin erime piki olarak değerlendirilmiştir. Hemen peşinden gelen 343,01°C'deki endotermik pik ise, kuersetinin bozunma piki olarak değerlendirilmektedir (Verma, Sharma, Sharma, Lamba ve Lamba, 2017; Pralhad ve Rajendrakumar, 2004).



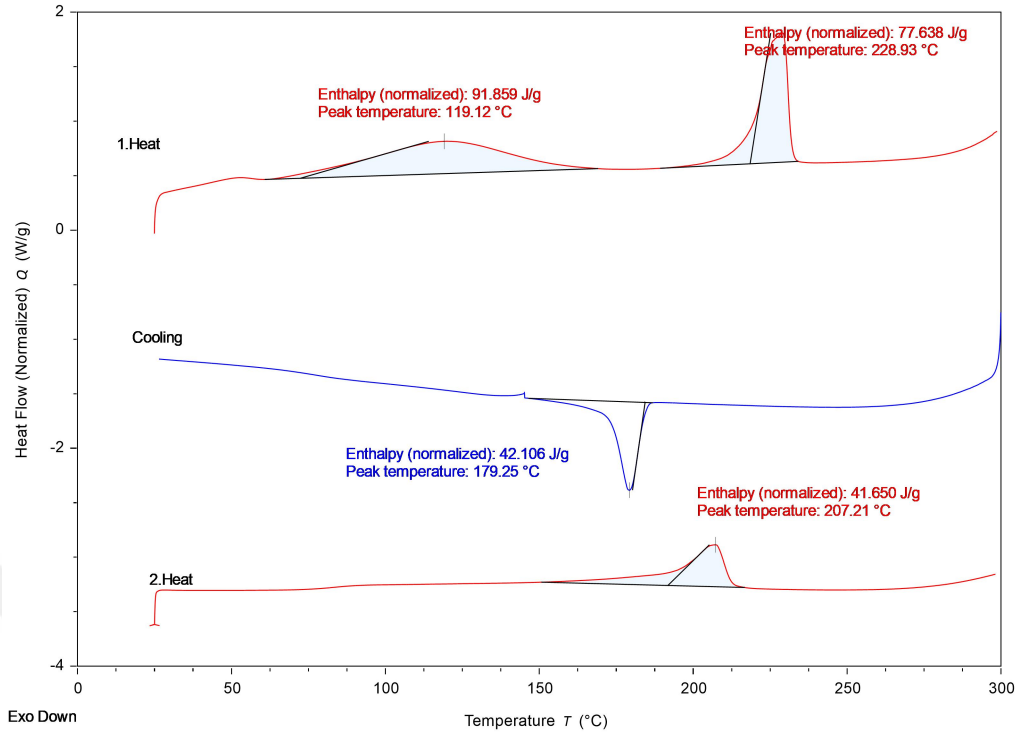
**Şekil 3.15.** MCM-41 nanopartiküllerin DSC termogramı

Şekil 3.15'te verilen boş MCM-41 nanopartiküllerinin DSC sonuçları incelendiğinde, yaklaşık 250°C'den sonra başlayan ve 300-315°C'de ekzotermik dalgalanmalar gözlenmiştir. Yaklaşık 325°C'de gözlemlenen küçük pik, nanopartiküllerin degradasyonundan veya oksidasyonundan kaynaklanan endotermik bir reaksiyonu göstermektedir (Esfahani, Alavi, Cabot, Islam ve Izake, 2021; Ghaferi, Zahra, Akbarzadeh, Ebrahimi Shahmabadi ve Alavi, 2022).



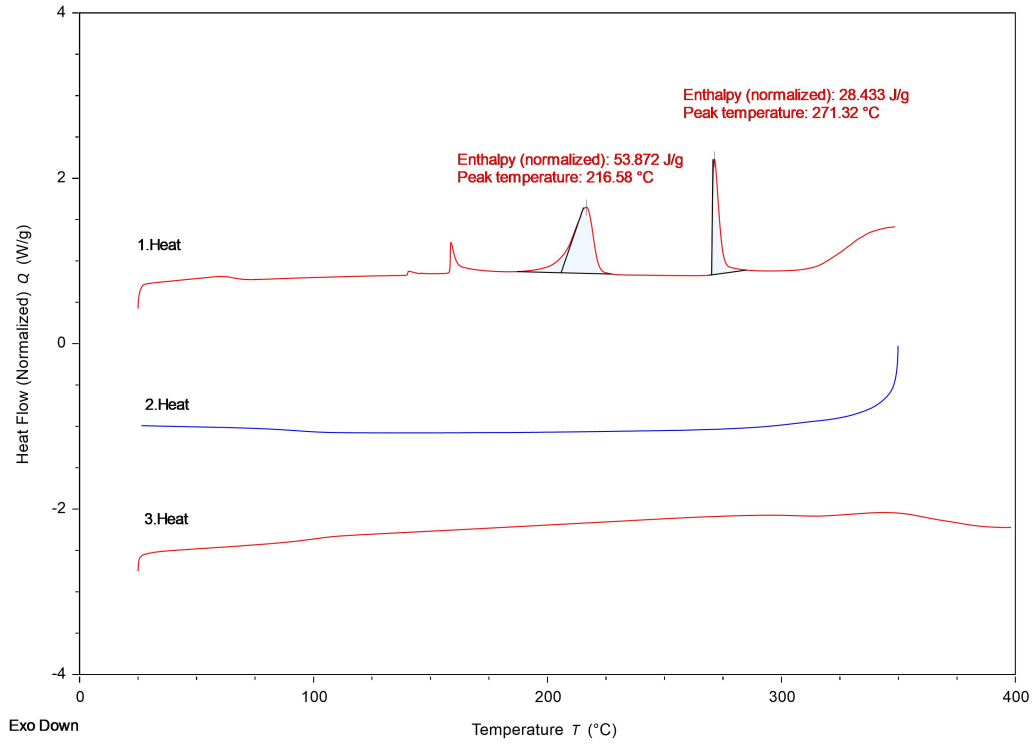
**Şekil 3.16.** Qu-MSN DSC termogramı

Şekil 3.16'daki Qu-MSN'lerin DSC termogramı incelendiğinde Qu'nun belirgin erime pikinin Qu'nun yüklenmesi sonrasında yok olması, Qu moleküllerinin MCM-41 nanopartiküllerinin gözeneklerinde amorf bir şekilde dağıldığını göstermektedir (Elmowafy vd., 2022).



**Şekil 3.17.** Boş PVA NF'lerin DSC termogramı

Şekil 3.17'de boş PVA NF'lerin DSC termogramı incelendiğinde, 50°C ile 150°C arasında oluşan geniş pikin PVA'nın hidrofilik yapısından kaynaklanan mevcut nemin kaybıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. 228,93°C'deki ikinci geniş endotermik pik ise yarı kristal yapıdaki PVA'nın erime pikine atfedilebilir (Fraga vd., 2023).



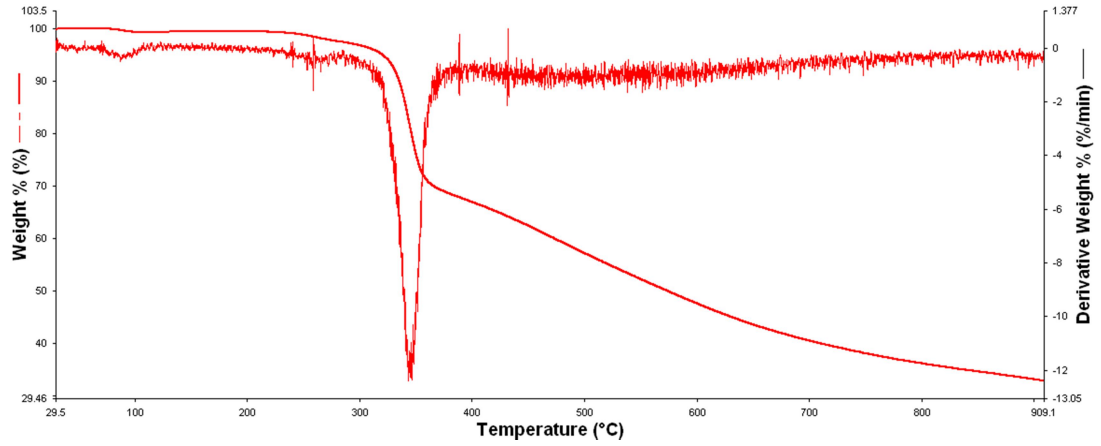
**Şekil 3.18.** NF-1 Formülasyonunun DSC termogramı

Şekil 3.18’de Qu-MSN-NF’lerin DSC termogramı incelendiği zaman, 3 adet endotermik pik ( $160^{\circ}\text{C}$ ,  $216,58^{\circ}\text{C}$  ve  $271,32^{\circ}\text{C}$ ) gözlenmiştir. Yaklaşık  $160^{\circ}\text{C}$ ’de gözlenen pik NF’lerin yapısındaki az miktardaki suyun uzaklaşmasından kaynaklanmaktadır.  $216,58^{\circ}\text{C}$ ’de görülen geniş endotermik pikin ise yarı kristal yapıdaki PVA’nın erime piki olduğu düşünülmüştür. Serbest Qu’nun veya MSN’ler içine yüklenmiş Qu’nun DSC termogramlarında erime pikine rastlanılmamıştır. Ama PVA NF’ler içerisine hapsedildikten sonra, PVA’nın yüksek hidrofilik yapısından dolayı Qu moleküllerinin hidrate olmuş forma dönüştüğü ve Qu-MSN içeren NF’lerin DSC termogramında da  $271,32^{\circ}\text{C}$ ’de görülen pikin iki mol su ile hidrat formuna dönüşmüş Qu’nun yapısındaki suyun uzaklaşmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (Elmowafy vd., 2022).

### 3.14. Termogravimetrik Analizi (TGA)

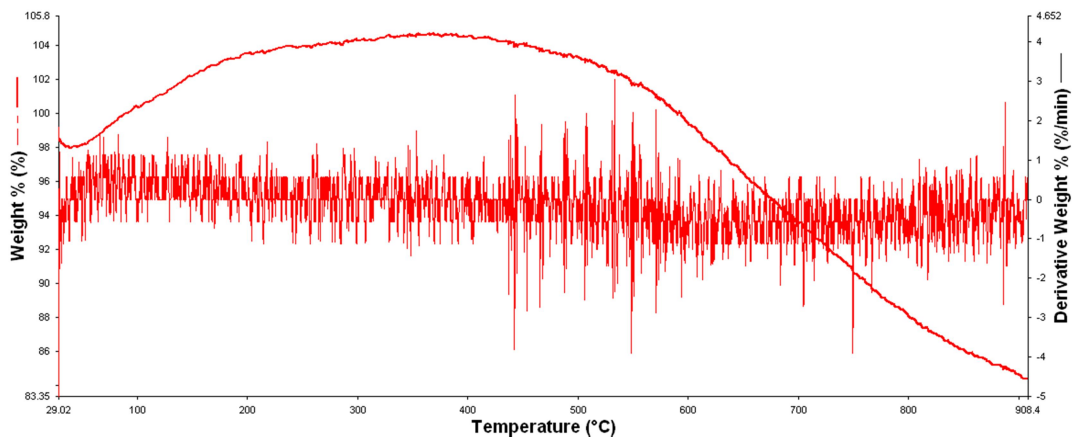
Nanopartiküllere yüklenmiş olan Qu miktarları, TGA ve UV-VİS spektrofotometre ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Qu, boş MCM-41 ve Qu-MSN’lerin (UV-VİS spektrofotometre ile yapılan analiz sonuçlarına göre 100 mg MCM-41 8,149 mg Qu

içermektedir) 10°C/dakika ısıtma hızında 25-900°C aralığında termogramları alınmış ve sonuçlar Şekil 3.23, 3.24 ve 3.25'te gösterilmiştir.



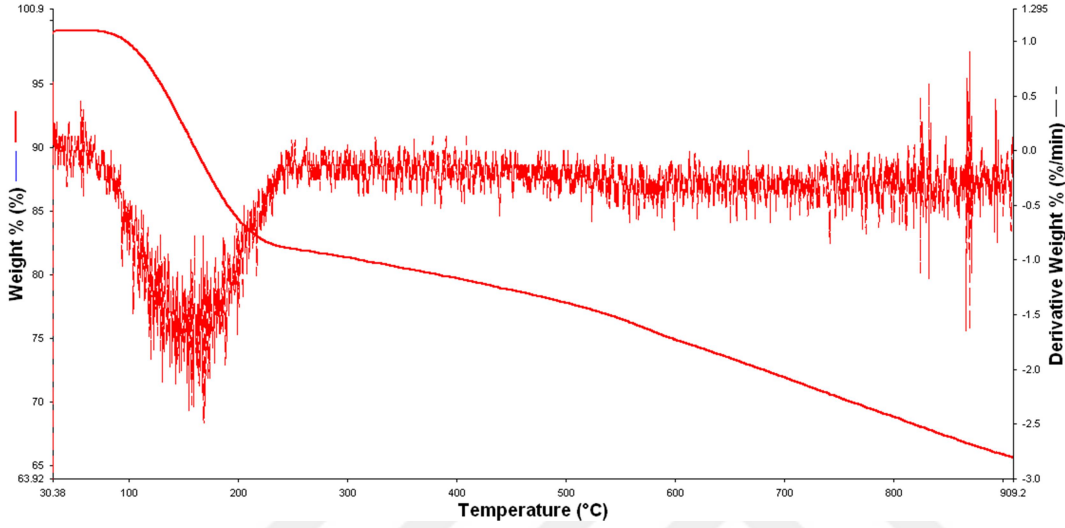
**Şekil 3.19.** Qu'nun TGA termogramı

Şekil 3.19'daki TGA analizi incelendiğinde Qu'nun iki aşamada bozunmaya uğradığı anlaşılmıştır. İlk bozunma basamağı yaklaşık 100°C'de çok düşük kütle kaybı (%1-2 seviyesinde) ile meydana gelmiştir. Bunun, yapıdaki serbest su moleküllerinin uzaklaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İkinci bozunma basamağı ise 320-370°C aralığında ve maksimum bozunma sıcaklığı da yaklaşık 350°C'de meydana gelmiştir. Bu basamakta yaklaşık %30'luk önemli bir kütle kaybı meydana gelmiştir. Bu kütle kaybının Qu'nun parçalanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (Li vd., 2020). Kütle kaybı yavaş yavaş sıcaklığın artışı ile devam etmiş ve 900°C'de toplamda %67,12 kütle kaybına ulaşılmıştır.



**Şekil 3.20.** MCM-41 nanopartiküllerin TGA termogramı

Şekil 3.20’de gösterilen boş MCM-41 nanopartiküllerin TGA termogramı incelendiği zaman, yaklaşık 580°C’ye kadar belirgin bir kütle kaybı oluşmamıştır. Bu sıcaklıktan sonra kütle kaybı oluşmaya başlamış ve 900°C’de nanopartiküllerin %14,86 oranında parçalandığı belirlenmiştir. Bu kütle kaybının da nanopartiküllerde bulunan silanol moleküllerinin kondensasyonu ile meydana geldiği düşünülmektedir (Esfahani, Islam, Cabot ve Izake, 2021).

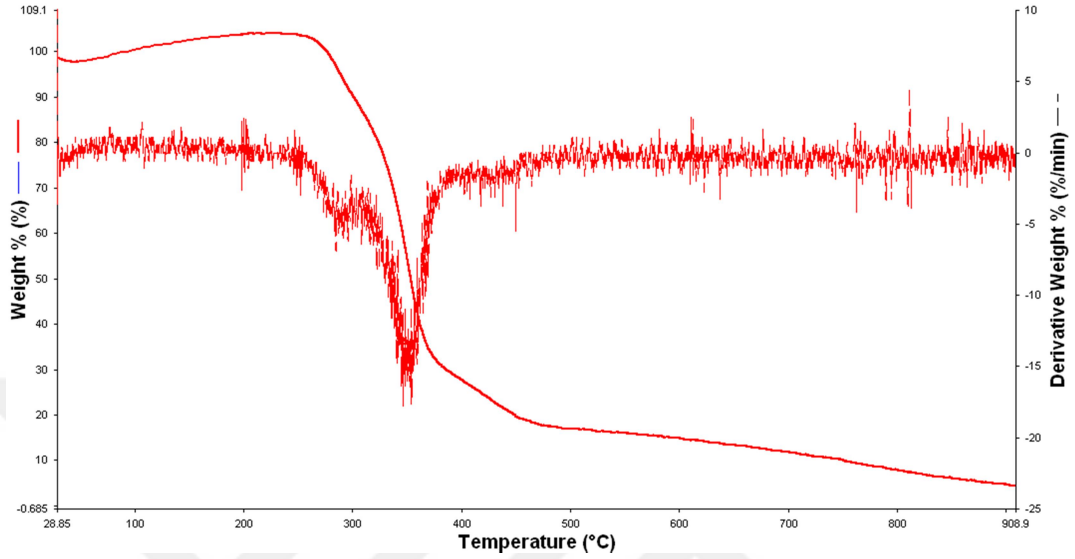


**Şekil 3.21.** Qu-MSN TGA termogramı

Qu-MSN’lerin TGA termogramı şekil 3.21’de verilmiştir. Saf Qu ile karşılaştırıldığı zaman Qu-MSN’lerde daha düşük bir sıcaklıkta (yaklaşık 100°C) ilk kütle kaybının olduğu gözlemlenmiştir. Normalde susuz olan Qu’nun yükleme ve yıkama prosedürleri sırasında iki su molekülü içeren bir sulu forma dönüştüğü, bu sebeple 100-225°C aralığında yaklaşık %16’lık bir kütle kaybı meydana geldiği gözlemlenmiştir ve bunun yapıdaki su moleküllerinin uzaklaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Qu’nun 300-400°C aralığında bir kütle kaybı göstermemesinin bu yeni sulu formdaki molekül yapısından kaynaklandığı düşünülmüştür. Kütle kaybı yavaş yavaş sıcaklığın artışı ile devam etmiş ve 900 °C’de toplamda %33,40’lık bir kütle kaybına ulaşılmıştır (Tzankov vd., 2023).

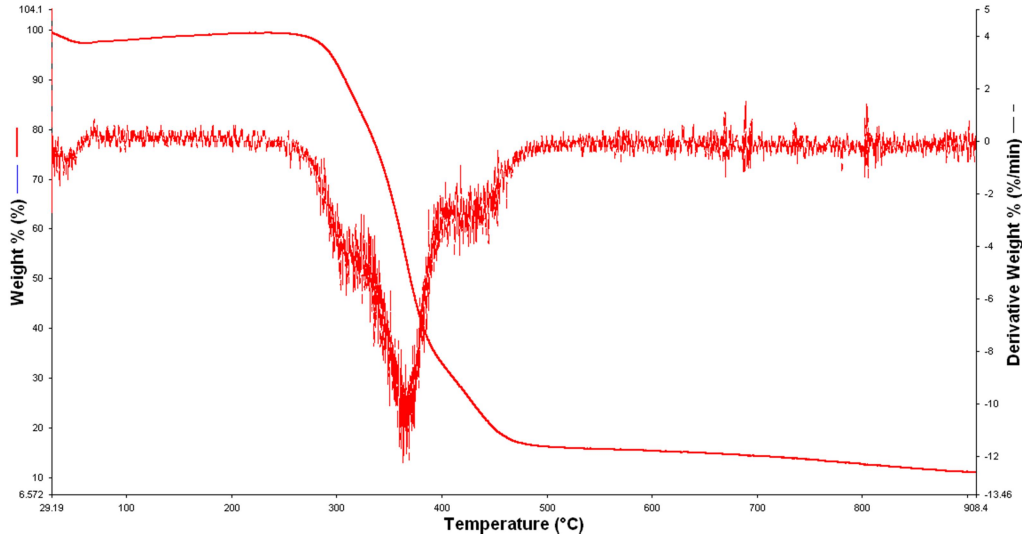
Burada analizi yapılan MSN-Qu 100 mg MSN’ye karşılık 8,149 mg Qu bulundurmaktadır. Qu ve MSN için analiz yapıldığında, toplamda 100 mg MSN-Qu’nun, teorik olarak 900°C’de yaklaşık %18,80’lik bir kütle kaybına ulaşması beklenmektedir. Deneysel analizde ise, Qu’dan gelen su moleküllerinin kütle kaybını çıkardığımız zaman yaklaşık %17,4’lük bir kütle kaybı meydana gelmiştir. Bu kütle

kaybı hem MSN hem de Qu moleküllerinden kaynaklanmaktadır. Teorik ve deneysel sonuçları karşılaştırdığımız zaman birbirine çok yakın sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Bu da hem TGA hem de UV-VİS spektrofotometre ile elde edilen kuersetin yükleme verimi sonuçlarının tutarlı olduğunu göstermektedir.



**Şekil 3.22.** Boş PVA NF'lerin TGA termogramı

Boş PVA NF'lerin TGA sonuçları Şekil 3.22'de verilmiştir. Boş PVA NF'lerinin TGA sonuçları incelendiğinde NF'lerde hemen hemen hiç su olmadığı görülmektedir. 280-450°C aralığında 3 adet kütle kaybı meydana gelmiştir. İlk kütle kaybı 280-320°C aralığında (%20), ikinci ve en büyük kütle kaybı 320-370°C aralığında (%50) ve sonuncu kütle kaybı ise 370-450°C aralığında (%15) meydana gelmiştir. 450°C'den sonra NF'lerin degradasyonu yavaş bir şekilde devam etmekte ve 900°C'ye gelindiği zaman toplamda %94,60'lük bir kütle kaybı oluşmaktadır (Ozturk, Nergis ve Candan, 2018; Kim ve Kim, 2011).

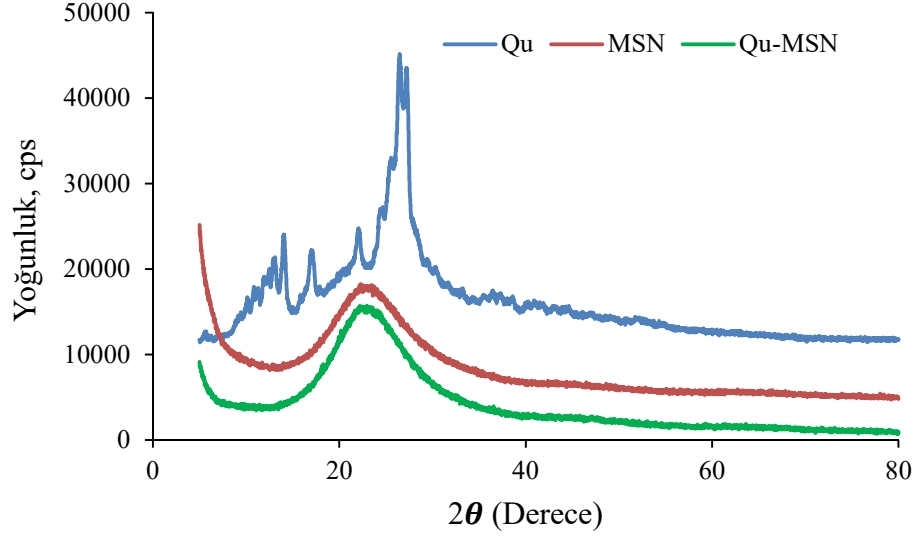


**Şekil 3.23.** NF-1 Formülasyonunun TGA termogramı

Qu-MSN-NF'lerin TGA analizleri ise Şekil 3.23'te gösterilmiştir. Qu-MSN-NF'lerin termogramları boş PVA NF'lerine çok benzer çıkmıştır, sadece NF'lerin içinde bulunan Qu ve MSN'den dolayı kütle kayıpları değişmiştir. 370-450°C aralığında meydana gelen kütle kaybı çok daha belirgin bir şekilde görülmektedir. Bu sonuç TGA grafiğinden de açıkça belli olmaktadır. Yine 900°C'ye gelindiği zaman kütle kaybı toplamda %88,68 olarak gözlenmiştir. NF'lerin sentezi sırasında kütlece %8 kuersetin yüklü MSN, PVA ile karıştırılmaktadır. 900°C'de boş PVA NF'lerde %94,60, Qu'da %67,12, MSN'de ise %14,86'lık bir kütle kaybı meydana gelmektedir. Bu sonuçlar irdelendiği zaman toplam kütle kaybının 900°C'de %88,45 olması beklenmektedir. Elde edilen sonuç teorik olarak beklenen ile tam olarak örtüşmektedir.

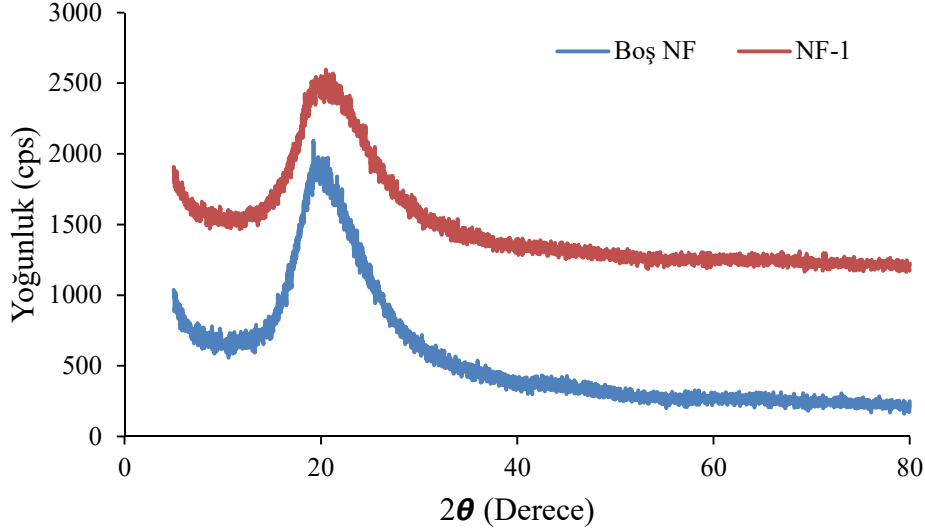
### 3.7. X-Işını Difraktometresi (XRD) Çalışmaları

Şekil 3.24'te saf Qu, MSN (boş MCM-41) ve Qu yüklü MSN'lerin (Qu-MSN'lerin) XRD sonuçları verilmiştir.



**Şekil 3.24.** (1) Qu, (2) boş MCM-41 ve (3) Qu-MSN'lerin XRD sonuçları

Şekil 3.24'te Qu, boş MCM-41 ve Qu-MSN'lerin XRD sonuçları verilmiştir. Qu'nun (1) X-ışını kırınım desenleri çok sayıda farklı pikin ( $12,84^\circ$ ,  $13,96^\circ$ ,  $16,86^\circ$ ,  $21,96^\circ$ ,  $26,48^\circ$  ve  $27,2^\circ$ ) varlığını göstermiştir. Bu sonuç bize ilacın (kuersetin) yüksek kristalin bir formda olduğunu göstermektedir (Sahoo vd., 2011). Boş MSN (2), amorf formundan dolayı herhangi bir belirgin tepe noktası göstermemiştir. Qu-MSN (3) içinde herhangi bir tepe noktası gözlenmemiş ve Qu'nun mevcut tepe noktaları da ortadan kaybolmuştur. Qu'nun tepe noktalarının kaybolması çözücü ile MSN içine yükleme sırasında ilacın kristalin formdan amorf forma geçmesi şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca bu tür malzemeler için sıklıkla gözlemlendiği gibi piklerin yoğunluğu Qu yüklemesinden sonra azalmıştır. Bu eğilim, mezogözenekli yapı korunurken, gözeneklerin Qu molekülleri ile dolması şeklinde yorumlanmıştır (He, Liang, Long ve Xu, 2017; Sapino vd., 2015).

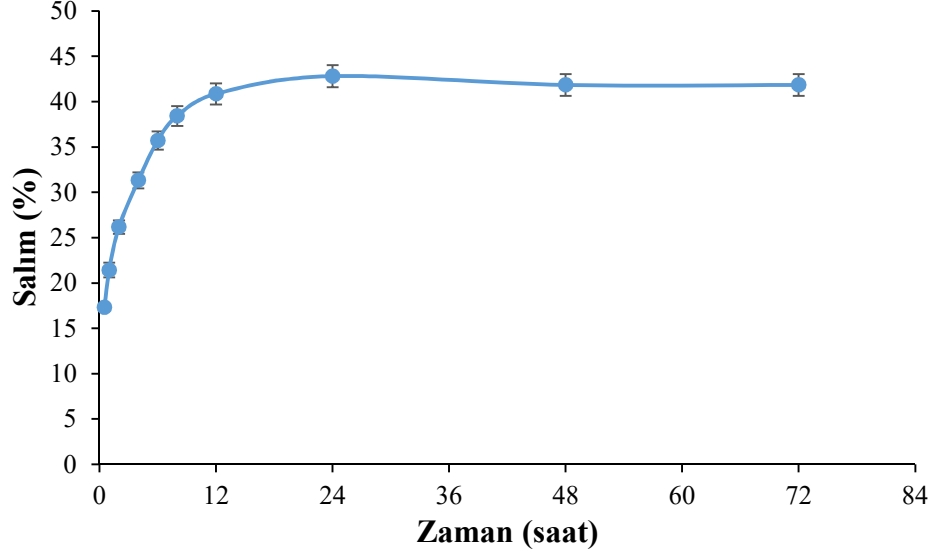


**Şekil 3.25.** (1) Boş PVA NF ve (2) NF-1 Formülasyonunun XRD spektrumları

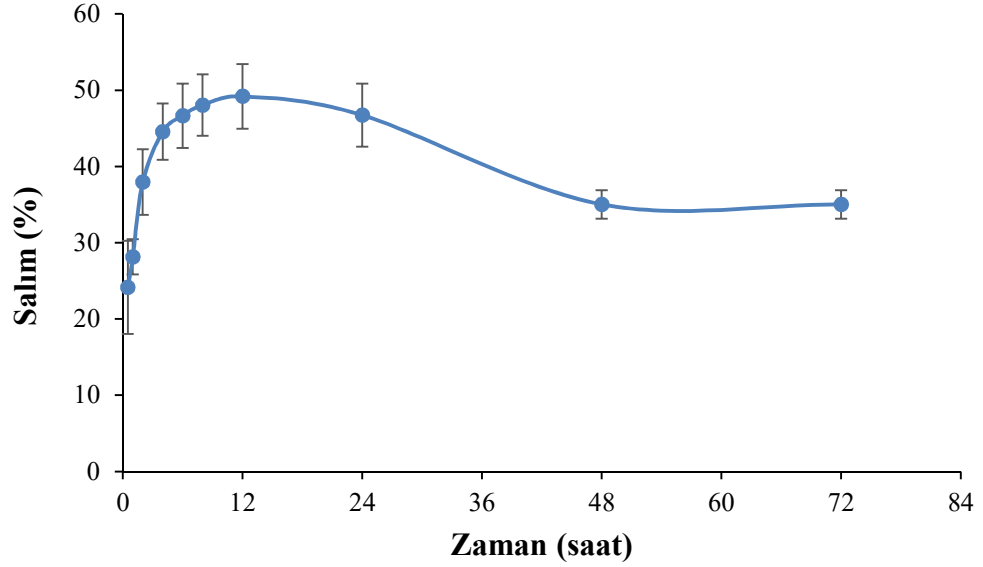
Boş NF ve NF-1 formülasyonunun XRD sonuçları şekil 3.25'te verilmiştir. Boş NF'lerde (1), tepe noktası kesin olmayan bir dalgalanma gözlemlenmiştir. Bu dalgalanmaya çok benzeyen bir dalgalanma da NF-1'de gözlemlenmiştir. İki numunenin de  $2\theta = 19,6^\circ$ 'da değişen yoğunlukta aynı karakteristik piki sergilediği gözlemlenmiştir. Bu pik genellikle PVA'nın yarı kristal yapısından kaynaklanan standart bir piktir (Alwan, Toma, Kudhier ve Ziad, 2016; Ullah vd., 2019). Fakat boş NF ile karşılaştırıldığında yaklaşık  $20^\circ$ 'deki pikin bariz bir şekilde genişlediği açıkça görülmektedir. NF-1'de kristalin piklerinin görülmemesi ve boş NF'lerle çok benzer pikler oluşması ve pikin bir miktar genişlemesi Qu-MSN'lerin NF'ler içerisine başarılı bir şekilde yüklendiğini kanıtlamıştır.

### 3.8. Qu-MSN-NF'lerin Salım Sonuçları

NF-1, NF-2 ve NF-3 için iki ayrı pH değerinde (pH 6,8 ve pH 7,4) yapılan salım çalışmasında belirlenen saatlerde örnekler alınmıştır. Elde edilen asorbans değerleri ile salım grafikleri oluşturulmuştur.



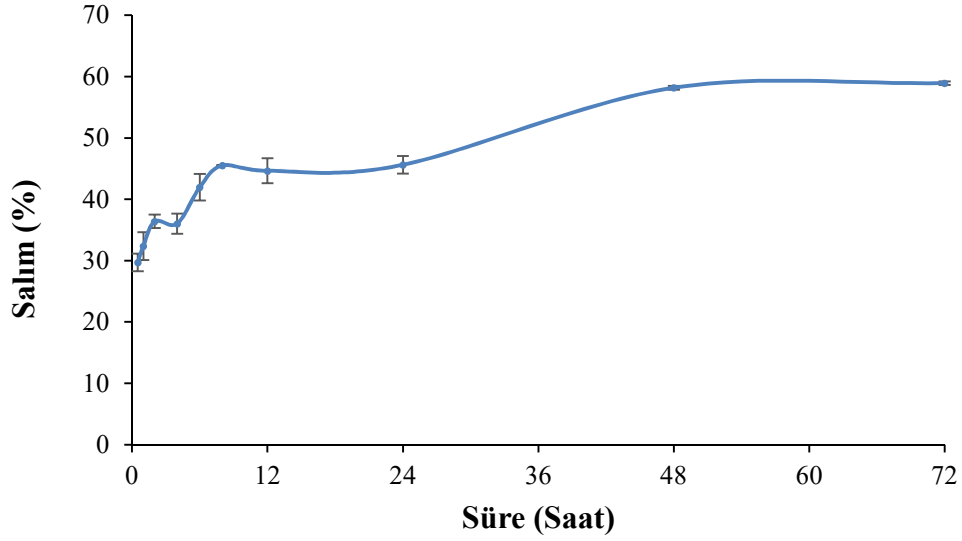
**Şekil 3.26.** NF-1 için pH 6,8’de salım çalışması sonuçları



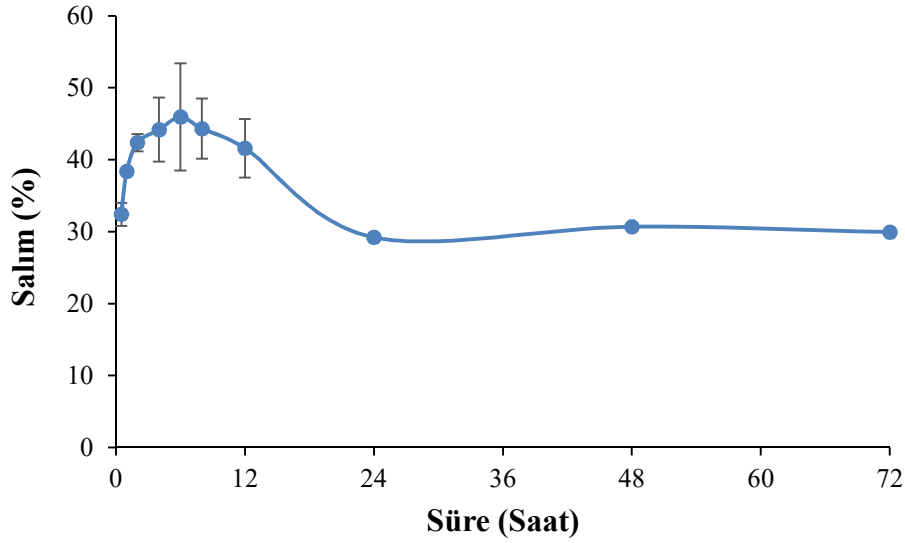
**Şekil 3.27.** NF-1 için pH 7,4’de salım çalışması sonuçları

NF-1’in pH 6,8 tampon ortamı için Şekil 3.26’daki grafik incelendiğinde ilk 12 saat içinde maksimum  $Q_u$  salımının gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Bu süredeki maksimum salım miktarı %40,85’tir. Bu salım ortamında bulunan NF’lerde 12. saatten sonra 72. saate kadar çok fazla bir artış olmasa bile stabilitesini koruyarak kontrollü bir şekilde salıma devam ettiği gözlemlenmiştir. PH 7,4 tampon ortamının salım sonuçları için Şekil 3.27’deki grafik incelendiğinde pH 6,8 ortamındaki gibi ilk 12 saatte salım oranında artış olduğu gözlemlenmiştir. Maksimum artışın da 12. saatte meydana geldiği görülmüştür. Bu süredeki maksimum salım miktarı

%49,19'dur. Bunun yanı sıra 12. saatten sonra salım oranının bir miktar düştüğü görülmüştür. Bunun sebebinin ise Qu'nun pH 7,4 ortamında oksidasyona uğrayarak uzun süre stabil kalamaması olarak düşünülmüştür (Carucci vd., 2022).



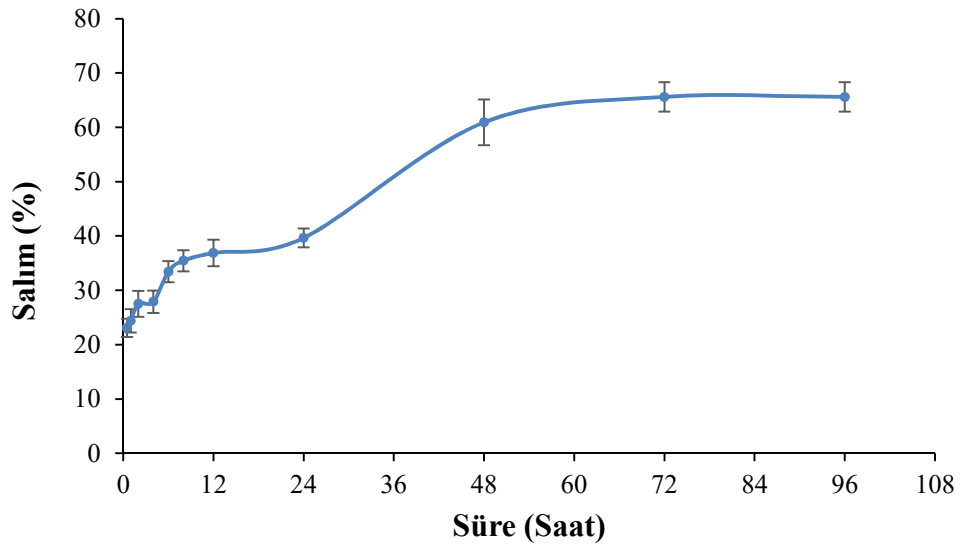
Şekil 3.28. NF-2 için pH 6,8'de salım çalışması sonuçları



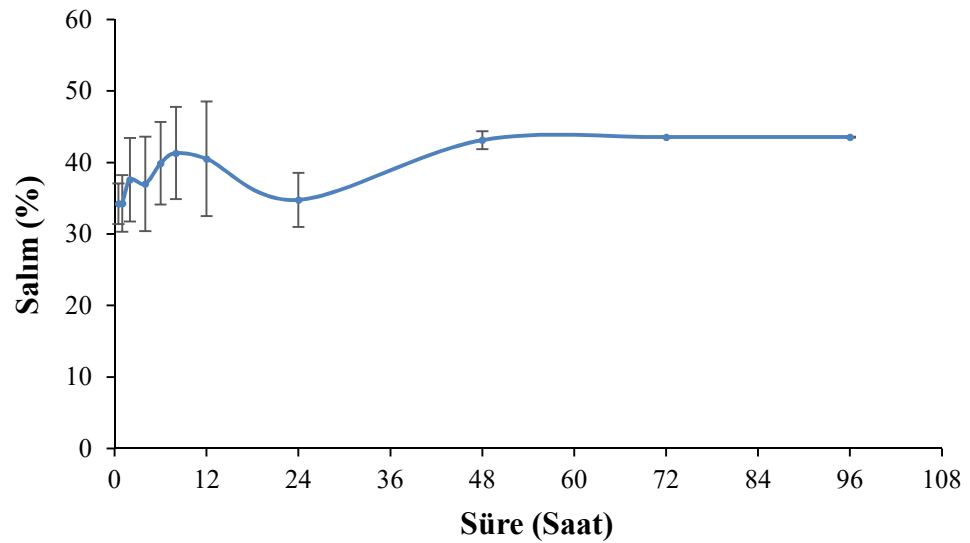
Şekil 3.29. NF-2 için pH 7,4'de salım çalışması sonuçları

NF-2'nin pH 6,8 tampon ortamı için Şekil 3.28'deki grafiği incelendiğinde ilk 8 saat içinde hızlı bir salım hızı gösterdiği ve ilacın salım miktarının %45,63 olduğu görülmüştür. 8. saatten 24. saate kadar neredeyse hiç artışın gözlemlenmemesi salım ortamının doygunluk oranına ulaşmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. 24. saatten sonra yeni tampon ortamı eklendiğinde, 48. saate ilaç salım oranının

%58,26'ya çıktığı görülmüştür. Sonrasında ise salım stabilitesini koruduğu anlaşılmıştır. Bu salım ortamında, NF-1 ile kıyaslandığında ilaç miktarının artmasından kaynaklı olarak salım süresinin uzadığı ve salım oranının arttığı anlaşılmıştır. pH 7,4 tampon ortamının salım sonuçları için Şekil 3.29'daki grafik incelendiğinde pH 6,8'de olduğu gibi ilk 8 saatte hızlı bir salım olduğu görülmüştür. Bu süredeki maksimum salım %45,75'tir. 8. saatten sonra salım hızının düştüğü, 24. saatten sonra ise neredeyse stabil olarak devam ettiği görülmüştür. Bu ortamda NF-1'deki sonuçlar gibi Qu'nun bu ortamda okside olarak uzun süre stabil kalamamasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.



Şekil 3.30. NF-3 için pH 6,8'de salım çalışması sonuçları



Şekil 3.31. NF-3 için pH 7,4'de salım çalışması sonuçları

NF-3'ün pH 6,8 tampon ortamı grafiği Şekil 3.30'da verilmiştir. Bu grafik incelendiğinde ilk 12 saat boyunca hızlı bir salım gerçekleştirdiği sonrasında salım hızının yavaşladığı anlaşılmıştır. 12. saatten 24. saate kadar salım ortamında oluşan doygunluktan dolayı salımın stabile yakın ilerlediği düşünülmektedir. 24. saatten sonra salım ortamının değişmesiyle NF'nin salıma devam ettiği görülmüştür. Maksimum ilaç salım miktarı 72. saatte %63,8'dir. 72. saatten sonra salımın stabil olarak devam ettiği anlaşılmıştır. Bu ortamda NF-3 diğer iki NF'ye (NF-1 ve NF-2) kıyasla daha yüksek salım miktarı göstermiş hiçbir bozulma olmadan daha uzun süre salıma devam etmiştir. pH 7,4 tampon ortamının salım sonuçları için Şekil 3.31'deki grafik incelendiğinde yine ilk 8 saate hızlı bir salım görülmüş, 8. saatten sonra yavaş yavaş düşüş olduğu anlaşılmıştır. Bu düşüş ortamdaki Qu'nun oksitlendiğini göstermektedir. 24. saatten sonra tampon yenilediğinden ve NF'lerdeki ilaç miktarı diğer NF'lere kıyasla daha fazla olduğundan ortamdaki bozulmaya rağmen bir miktar artış tespit edilmiştir. Böylece 48. saate maksimum salım oluşmuştur. Maksimum salım miktarı %42'dir ve 48. saaten sonra salımın stabil olarak devam ettiği anlaşılmıştır.

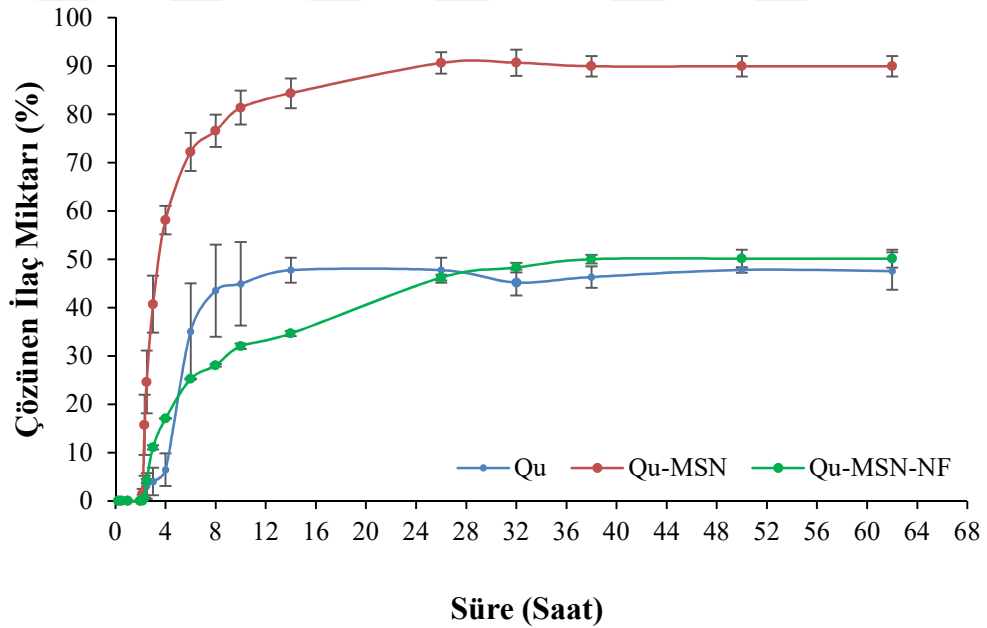
Üç NF için de salım ortamları kıyaslandığında pH 6,8 ortamının pH 7,4'e göre hem salım için daha uygun olduğu hem de daha stabil bir ortam sağladığı anlaşılmıştır. pH 6,8 ortamında NF-3 maksimum salımının diğer NF'lere kıyasla daha yüksek olduğu ve daha uzun süreli salım sağladığı anlaşılmıştır. pH 7,4 ortamında ise en yüksek salım yine NF-3'te görülmüştür. Ancak grafikteki düşüşler açık bir şekilde Qu'nun ortamda uzun süreli stabil kalamadığını ve oksitlenmeye başladığını göstermektedir. İnsan bağırsak pH'sının 6,8 olduğu düşünüldüğünde üretilen NF'lerin ilacı bozmadan sürekli bir salım yapabileceği öngörülmektedir. Özellikle NF-3'lerin sonuçları uzun süreli ve sürekli salımı destekler niteliktedir.

### **3.9. Enterik Kaplı Jelatin Kapsüllere Doldurulmuş Qu-MSN-NF'lerin Dağılma Sonuçları**

Gastrointestinal kanalı taklit eden ortamlar olan pH 1,2 (2,0 g sodyum klorür 900 mL suda çözünmüş, 7,0 mL hidroklorik asit eklenmiş ve su ile 1 L'ye tamamlanmıştır) ve pH 6,8 (6,8 g potasyum dihidrojen fosfat 500 mL suda çözünmüş, 0,8 g sodyum hidroksit eklenmiş ve su ile 1 L'ye tamamlanmıştır) tamponlarında dağılma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla, altı adet enterik kaplı kapsül NF-1 ile

doldurulmuştur. Kapsül ağırlıkları sırasıyla, 27,32 mg, 22,26 mg, 20,29 mg, 16,17 mg, 18,16 mg ve 27,81 mg olarak kaydedilmiştir. Bu amaçla, dağılma testi, USP 701 Dağılma monografında belirtilen prosedürlere uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Dağılma cihazının her bir bölmesine birer kapsül yerleştirilmiş, önce mide ortamını taklit etmek amacıyla pH 1,2 tampon ortamı içerisinde  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 'de kapsüller 1 saat bekletilmiştir. Daha sonra bağırsak ortamını taklit etmek amacıyla pH 6,8 fosfat tamponu kullanılmış ve 30 dakika boyunca kapsüllerin dağılması incelenmiştir. Kapsüllerin pH 1,2 tamponunda 1 saat içerisinde açılmadığı ve dağılmadığı gözlenmiştir. Bunun yanı sıra aynı kapsüller belirtilen süre sonunda alınarak pH 6,8 tamponu içeren dağılma cihazının her bir bölmesine yerleştirilmiştir. Tüm kapsüllerin 5 dakika içerisinde açıldığı gözlenmiştir. Bu sonuç da tezde hedeflendiği gibi, kapsüllerin mide ortamında açılmadan dayanıklı kalacağı ve bağırsak ortamına geçtiğinde ise kapsülün açılarak Qu içeren NF'nin ortam sıvısı ile temas edeceğini ve sonrasında ise Qu'yu salabileceğini göstermiştir.

### 3.10. Disolüsyon Sonuçları



**Şekil 3.32.** 0,1 N HCl (ilk 2 saat) ve pH 6,8 (2-62 saat) fosfat tamponu ortamlarında, işlem görmemiş Qu, Qu-MSN ve NF-3 içeren enterik kaplı kapsüllerden, zamana karşı Qu'nun salım grafiği

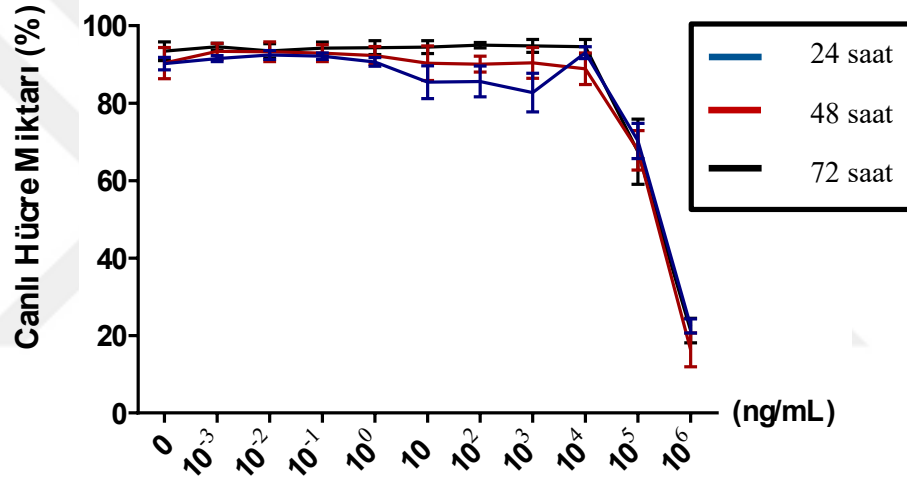
Şekil 3.32'deki *in vitro* disolüsyon testlerine göre bütün formülasyonların 0,1 N HCl çözünme ortamında salım gerçekleştirmediği belirlenmiştir. NF-3'ten pH 6,8 tamponunda etkin maddenin yaklaşık %50'sinin 36 saat içerisinde salındığı görülmektedir. Bununla birlikte, işlem görmemiş Qu içeren kapsüllerden 24 saat içerisinde yaklaşık %46 etkin madde salımı gerçekleşirken, Qu-MSN içeren kapsüller ise 24 saat içerisinde işlem görmemiş Qu içeren kapsüllere göre daha yüksek oranda (yaklaşık %90) Qu saldıgı görülmüştür. Bu sonuç da MSN'lerin Qu salımını arttırdığını göstermektedir. Bununla birlikte, çözünme hızı deneyleri MSN'lerin NF'lere yüklenmesiyle Qu'nun kontrollü olarak salındığını göstermiştir. MSN içeren kapsüllerde salım 24 saatte asimptota ulaşırken MSN yüklü NF içeren kapsüllerde 36 saatte asimptota ulaşmıştır. Maleki ve arkadaşlarının (2017) yaptığı bir derlemede, MSN'lerin suda çözünürlüğü zayıf etkin maddelerin çözünme hızlarının partikül ve por büyüklüğü ve yüzey alanının artmasına bağlı olarak arttığını gösteren birçok çalışmaya yer verilmiştir. Bir başka çalışmada ise, MSN'ler, antikanser oral tedavi için pirolokinolinon grubuna ait bir antikanser ajan ve anti-inflamatuar ibuprofen kullanılarak hazırlanmış ve çözünme hızı üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla, saf silika ya da aminopropil kalıntıları ile modifiye edilmiş silikadan oluşan mezogözenekli tozlar üretilmiştir. Tüm formülasyonlar, çözünme ortamındaki ilacı hızlı bir şekilde salmıştır. Tüm formülasyonlarda, doyumluk konsantrasyonlarına ulaşmak için 90 dakikadan fazla zaman gerektiren işlem görmemiş etkin maddelerin aksine, maksimum ilaç konsantrasyonuna 5 dakika içinde ulaşıldığı gösterilmiştir. Ayrıca, çözünme hızındaki bu artışın etkin maddeler veya matrisin kimyasal özelliklerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Kısaca, MSN hazırlayarak çözünme hızını arttırmışlardır (Brigo vd., 2016). Zang ve arkadaşlarının (2024) NF hazırlanarak kontrollü salım elde edilmesi konusu üzerine yaptıkları derlemede, çok sayıda etkin maddenin NF'lere yüklenmesi ile kontrollü salım elde edildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu derlemede, elektroëirilmiş liflerin farklı iç yapılarını geliştirerek veya çok katmanlı, seyrek üç boyutlu yapılar tasarlayarak ilaçlar için çoklu kontrollü salım stratejileri elde edebileceği de vurgulanmıştır. Bir diğer çalışmada, polimer (polikaprolakton) ile düşük uyumluluğa sahip olduğu bilinen bir model hidrofilik ilacın (ampisilin) kontrollü salımını sağlamak için elektroëirme yöntemi ile NF'ler hazırlanmıştır. İlaç salım çalışmaları sonucunda 72 saat içinde ilacın yaklaşık %95'ini kontrollü olarak saldıgı gösterilmiştir (Sultanova, Kaleli, Kabay ve Mutlu, 2016). Tez kapsamında

hedeflendiği gibi MSN ile disolüsyon artarken NF ile kontrollü salım elde edilmiştir ve bu veriler literatür ile uyumludur.

### 3.11. MTT Testi ile Toksisitesinin Belirlenmesi

Boş MCM-41 ve boş PVA NF'lerin sitotoksik etkisi L-929 sağlıklı fare fibroblast hücre hattında, saf Qu, Qu-MSN ve Qu-MSN-NF'lerin sitotoksik etkisi ise Caco-2 insan kolorektal adenokarsinoma epitel hücre hattı üzerinde MTT testi ile belirlenmiştir.

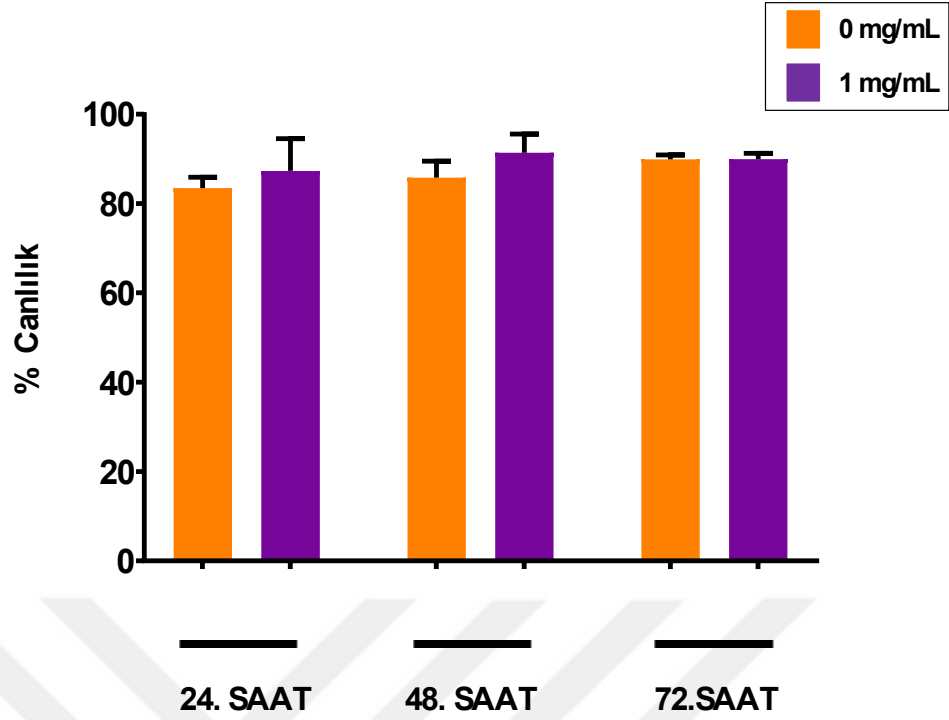
Boş MCM-41 nanopartiküllerin L-929 hücre hattı üzerindeki toksik etkisi Şekil 3.33'de verilmiştir.



**Şekil 3.33.** Boş MCM-41 nanopartiküllerinin L-929 fibroblast hücre hattındaki hücre canlılık oranları

Şekil 3.33'deki hücre canlılık oranları incelendiğinde 24. saatte 100 ng/mL derişiminde nanopartikül uygulandığında yaklaşık %90 ve 10 µg/mL derişimde ise yaklaşık %95 oranında hücre canlılığı belirlenmiştir. Bu derişimden sonra nanopartiküllerin hücreler üzerinde ani toksik etki oluşturduğu ve hücre canlılığının hızla düştüğü görülmüştür. 100 µg/mL derişimde yaklaşık %70 ve 1 mg/mL derişimde ise neredeyse %20 canlılık oranına kadar düşüş olduğu görülmüştür. 48. saatte de 10 µg/mL derişime kadar olan tüm derişimlerde %85 üzerinde canlılık belirlenmiştir. Hücre canlılığı 24. saatte olduğu gibi 10 µg/mL'den sonra 1 mg/mL derişimde aniden %20'lere kadar düşmüştür. 24. saatte görüldüğü gibi ani bir toksik etki ile hücre canlılığında düşüşün yaşandığı görülmüştür. 72. saatte de diğer zaman

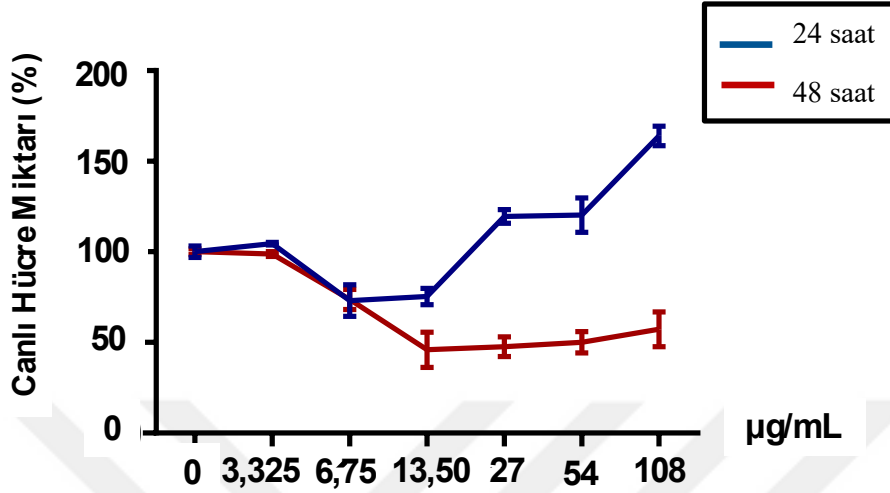
aralıklarındakine benzer şekilde 10 µg/mL'ye kadar yaklaşık %90 civarında canlılık görülmüş bu derişimden sonra toksik etki artarak canlılık %20'lere kadar azalmıştır. Bu hücre canlılık oranları ile güvenli MCM-41 dozajının 10 µg/mL'nin altında olduğu belirlenmiştir. Tzankova vd. (2021) oluşturdukları MCM-41 nanopartiküllerine çözücü emdirme yöntemi ile Lomefloksasin etkin maddesini yüklemişlerdir. Yaptıkları deneylerde oluşturdukları boş MCM-41 nanopartiküllerin 100, 200 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarda sitotoksik etkisi incelenmiştir. Boş MCM-41 nanopartiküllerin 200 µg/mL'nin altında hiçbir toksik etki oluşturmadığı gösterilmiştir. Kim vd. (2015) fare embriyonik fibroblast (NIH/3T3) hücre hattına 24 ve 72 saat boyunca 10-500 µg/mL derişim aralığında çeşitli boyutlarda (20, 40, 60, 80, 100, 150 ve 200 nm) sentezledikleri MCM-41 nanopartikülleri uygulayarak sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Fare embriyonik fibroblast (NIH/3T3) hücrelerine uygulanan nanopartiküllerde hem 24 saat hem de 72 saatte 50 µg/mL ve üzeri dozların hücre canlılığını azalttığı anlaşılmıştır. Çalışmadaki 80 nm boyutundaki nanopartiküllerin toksik doz oranı incelendiğinde NIH/3T3 hücre hattında 24 saat sonunda 10 µg/mL MSN uygulandığında canlılık oranının %70'ler de olduğu doz miktarı 50 µg/mL'ye çıkarıldığında hücre canlılığının %50'ler civarında olduğu diğer dozlarda ise (100, 200 ve 500 µg/mL) yaklaşık %40'lar civarında hücre canlılığı olduğu anlaşılmıştır. 72 saatlik uygulamada ise 10 µg/mL'de canlılığın yaklaşık %70 civarında olduğu, 50 µg/mL derişimde bu oranın %40 civarına düştüğü sonraki derişimlerde daha da azalarak neredeyse %20 civarında canlılık görüldüğü anlaşılmıştır. 10 µg/mL'nin üzerindeki dozlarda uygulanan tüm nanopartiküllerin genellikle memeli hücrelerinin canlılığını etkilediği anlaşılmıştır. Tez kapsamında ürettiğimiz MCM-41 nanopartikülün ortalama boyutu yaklaşık 80 nm civarında olduğu için Kim vd. (2015)'nin yaptığı çalışmadaki 80 nm boyutundaki MCM-41 ile kıyaslandığında güvenli dozaj miktarı sonuçlarının tutarlı olduğu anlaşılmıştır.



**Şekil 3.34.** Boş NF'lerin L-929 fibroblast hücre hattı üzerindeki hücre canlılık oranları

Boş NF'lerin 1 mg/mL derişimdeki hücre canlılık yüzdeleri Şekil 3.34'te verilmiştir. Grafik incelendiğinde 24. saatte NF uygulanan hücre hattında neredeyse %85 oranında bir canlılık görülmüş ve bu canlılığın NF uygulanmayan kontrol grubundan daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. 48. saatteki NF uygulanan hücre hattında hücre canlılığının %90'larda olduğu ve yine 24. saatteki gibi NF uygulanmayan hücre hattı ile kıyaslandığında daha yüksek canlılık oranı gösterdiği anlaşılmıştır. 72. saatte de NF uygulanan hücrelerdeki canlılığın %85'in üzerinde olduğu ve NF uygulanmayan grupla neredeyse aynı canlılık oranına sahip olduğu görülmüştür. Parın vd. (2022) transdermal tedaviye yönelik PVA ve PVA-folik asit NF'leri oluşturmuştur. Ürettikleri boş PVA NF'lerin L929 hücre hattı üzerindeki toksik etkisini incelediklerinde 24 saatte  $89,66 \pm 11,1$  oranında hücre canlılığı tespit etmişlerdir. Alavare vd. (2017) doku mühendisliği uygulamaları için ürettikleri PVA-kitosan-tetrasiklin hidrolorür NF'ler ve boş PVA NF'ler, tavşan aort düz kas hücreleri (SMC) üzerine uygulanarak toksik etkisi incelenmiştir. Boş NF'lerin 48 saatlik uygulamasında hücre canlılığının %80 civarında olduğu anlaşılmıştır.

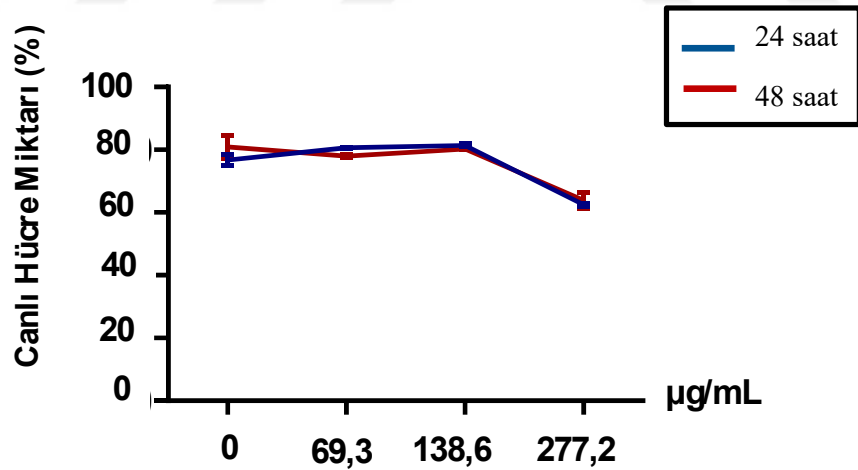
Saf Qu, Qu-MSN ve Qu-MSN-NF'lerin toksik etkisini anlamak amacıyla Caco-2 insan kolorektal adenokarsinoma epitel hücre hattı üzerinde MTT testi yürütülmüştür.



Şekil 3.35. Saf Qu'nun Caco-2 hücre hattındaki hücre canlılık oranları

Şekil 3.35'te Qu'nun hücre canlılık oranları incelendiğinde özellikle 48. saatte 3,325 µg/mL derişimden sonra canlılık oranlarının azalmaya başladığı 13,5 µg/mL derişimde canlılığın neredeyse %50'lere kadar düştüğü ve derişimin artırılmasına rağmen canlılığını hemen hemen %50'ler civarında kaldığı, fakat 108 µg/mL derişimde ise canlılığın bir miktar arttığı belirlenmiştir. 24. saate ise 3,325, 7,75 ve 13,5 µg/mL derişimde toksik etki gözlenirken daha yüksek derişimlerde ise toksik etki gözlemlenmemiştir. Bu durumun Qu'nun etkileşim süresi ile alakalı olduğu, yani Qu'nun hücreler üzerinde uygulama süresi arttıkça hücre canlılığını etkilediği anlaşılmıştır. Bunun üç sebepten kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Birinci sebep hücre kültür ortamı içerisinde daha uzun süre kalan Qu'nun çözünmesinden kaynaklanabileceği. İkinci olarak Qu'nun uzun süre kültür ortamında kalmasının okside olmuş başka bir forma dönüşmesinden ve bununda Caco-2 hücre hattı üzerinde sitotoksik etki yaratmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu sebebi destekleyen kanıt ise Qu yüklü NF'lerin uzun süreli pH 7,4 ortamında kaldıkları zaman Qu miktarının azalarak okside kuersetine dönüştüğü salım sonuçlarıdır. Literatürde bu oksitlenmeyi destekleyen makaleler vardır (Carucci vd., 2022). Üçüncü sebep ise Qu'nun antioksidan aktivitesinden dolayı hücreler üzerinde hormesis etkisi göstermesinden kaynaklanabileceği öngörülmüştür (Vargas ve Burd,

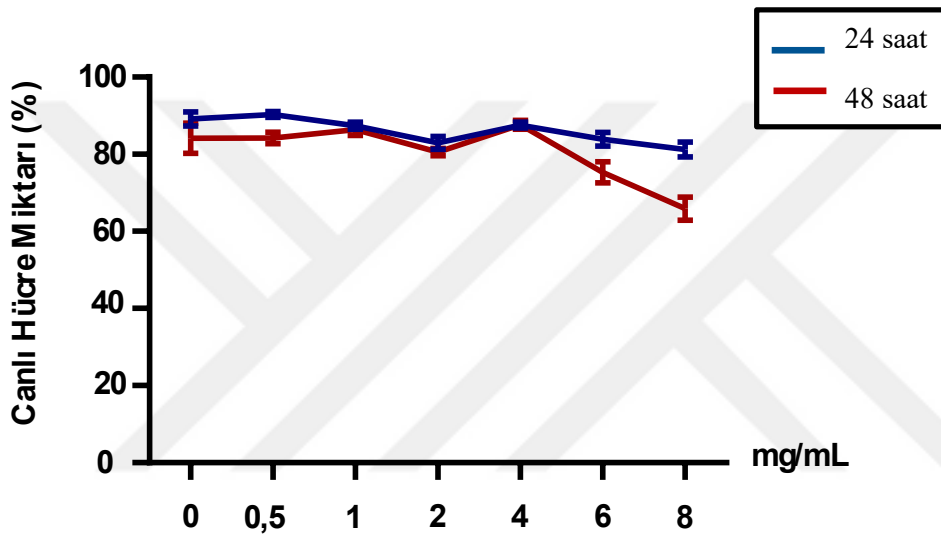
2010; Calabrese vd., 2023). Benzer derişim sonuçları literatürde mevcuttur. Agullo vd. (1994) Qu'nun sitotoksik etkisini anlamak amacıyla HT-29 ve Caco-2 hücre hattı üzerinde çalışmıştır. Belirlenen konsantrasyonlarda (15  $\mu$ M-120  $\mu$ M aralığında) 48 saat boyunca hücre hatları üzerine uygulanmıştır. İki hücre hattı için de %50 inhibisyonu ( $IC_{50}$ ) 45-50  $\mu$ M olarak belirlenmiştir. Caco-2 hücre hattı incelendiğinde 15  $\mu$ M konsantrasyonda hücre canlılığının %80 altına düştüğü, artan dozaj miktarıyla (30  $\mu$ M, 60  $\mu$ M ve 120  $\mu$ M konsantrasyonlarda) sırasıyla hücre canlılığının yaklaşık %70, %60 ve %30'lara kadar düştüğü görülmüştür. C. Maiyo vd. (2016) Qu'nun kanser hücreleri (HepG2, Caco-2 ve HEK293) üzerindeki sitotoksik etkisini incelemiştir. Yapılan çalışmada Qu'nun diğer hücre hatlarına kıyasla Caco-2 üzerinde daha fazla sitotoksik etki gösterdiği anlaşılmıştır. Caco-2 hücre hattında belirli konsantrasyonlarda (20, 40, 60 ve 80  $\mu$ g/mL) uygulamalar yapılmıştır. Bu hücre hattındaki kontrol grubunun hücre canlılığının neredeyse %100'e yakın olduğu, 20  $\mu$ g/mL kuersetin uygulandığında %80 civarına düştüğü sonrasında artan konsantrasyonlardaki canlılık oranlarının ise sırasıyla %80, %60 ve %55 civarında olduğu görülmüştür. En yüksek konsantrasyonda (80  $\mu$ g/mL) hücre canlılığını yaklaşık %55'lere kadar düşürerek önemli sitotoksik etki oluşturduğunu göstermiştir.



**Şekil 3.36.** Caco-2 Hücre hattı için Qu-MSN'lerin MTT sonuçları

Qu-MSN'lerin hücre canlılıkları Şekil 3.36'da verilmiştir. Grafik incelendiğinde her iki saat için de (24. ve 48. saat) başlangıçtaki kontrol grubunun hücre canlılık oranının %80'lerde olduğu görülmüştür. Bu canlılığın 138,6  $\mu$ g/mL derişime kadar devam ettiği sonrasında 277,2  $\mu$ g/mL derişimde canlılığın azalmaya başladığı yaklaşık %70'lerde canlılık oranı gösterdiği anlaşılmıştır. Saf Qu ile karşılaştırıldığı

zaman Qu-MSN'lerin hücre canlılığının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu sonuç Qu ile elde edilen MTT sonuçları ile son derece tutarlı olarak bulunmuştur. Çünkü yaklaşık 27 µg/mL Qu içeren Qu-MSN'ler serbest Qu ile benzer sitotoksositeye sahip olduğu belirlenmiştir. Fakat saf Qu'nun daha düşük derişimlerde (12,6 µg/mL) sitotoksik etkisi daha fazla bulunmasına rağmen aynı derişimde Qu içeren nanopartiküllerin hücre canlılıkları neredeyse kontrol grubuna benzer bulunmuştur. Bu sonuç disolüsyon çalışmalarında her ne kadar saf Qu'ya oranla daha fazla çözündüğü belirlense de, kültür ortamında Qu-MSN'lerden Qu salımının daha düşük olmasından kaynaklanabileceği öngörülmüştür.



**Şekil 3.37.** Caco-2 Hücre hattı için NF-3'ün MTT sonuçları

Şekil 3.37'de verilen grafikte NF-3'ün hücre canlılık oranları verilmiştir. Hem 24 hem de 48. saatteki kontrol grubunda hücre canlılığının %80 civarında olduğu görülmüştür. 4 mg/mL NF-3 derişimine kadar hücre hattı üzerinden herhangi bir sitotoksik etki gözlemlenmemiştir. Sonuçlar kontrol grubuna göre oldukça yakın bulunmuştur. Bununla birlikte özellikle 48. saatte 6 mg/mL ve 8 mg/mL NF derişimlerinde ise belirgin bir sitotoksik etkinin olduğu ve hücre canlılığının %65'lere kadar düştüğü grafikten açıkça görülmektedir. Bütün bu sonuçların değerlendirmesi olarak aynı miktar Qu içeren NF'ler ile neden saf Qu'ya benzer sonuçlar alınamadığı sorusu akla gelmektedir. Bunun sebebinin NF'lerin içerisinde bulunan Qu'nun tamamının kültür ortamına salınmamasından kaynaklanabileceği akla gelmektedir. Özellikle pH 7,4 salım ortamında NF'lerden yalnızca Qu'nun yaklaşık %50'si salınmaktadır. Bu sebeple ancak yüksek NF derişimlerinde

sitotoksik etki elde edilebileceği düşünülmüştür. Sonuçlarda düşüncelerimizi doğrulamaktadır. Wen vd. (2018) kolon kanseri hedefli kuersetin yüklü kitosan nanopartiküllerini içeren PVA NF'ler oluşturmuşlardır. Bu çalışma sırasında ürettikleri kuersetin yüklü NF'lerin sitotoksik etkisini Caco-2 hücre hattında incelenmiştir. 0,8 mg/mL derişime hücre canlılığının %14,11 olduğu, 1,6 mg/mL ve 3,2 mg/mL konsantrasyonlarda ise sırasıyla %12,44 ve %11,42 hücre canlılığı sağladığı görülmüştür. Derişim arttıkça sitotoksik etkinin de paralel şekilde arttığını belirlemişlerdir. Yapılan bir çalışmada Qu'nun kolondaki biyoyararlanımını arttırmak için Qu yüklenmiş kitosan nanopartikülleri içeren PVA NF'ler üremiştir. Oluşturulan NF'lerin sitotoksik etkisi Caco-2 Hücre hattı üzerinde (24, 48 ve 72. saatlerde) denenmiştir. 24. saatte 1,6 mg/mL konsantrasyonda hücre canlılığının %80 civarında olduğu, 4,5 mg/mL konsantrasyonda ise %60'lara kadar düştüğü, 48. saatte 1,6 mg/mL konsantrasyonda %70 oranına yakın olduğu, 4,5 mg/mL konsantrasyonda ise %50'lere kadar düştüğü, 72. saatte ise 1,6 mg/mL konsantrasyonda yaklaşık %60 oranında, 4,5 mg/mL konsantrasyonda %40 oranında hücre canlılığı görülmüştür. Bütün saatlerde konsantrasyon arttıkça hücre canlılığının azaldığı anlaşılmıştır (Wen, Zong, Hu, Li ve Wu, 2018).

## 4. SONUÇLAR

- Kolon kanserinin tedavi etkinliğini arttırmayı amaçlanan Qu-MSN-NF'ler üretilmiş ve bu NF'lerin karakterizasyonları yapılmış, ilaç salım profilleri, disolüsyon profilleri ve sitotoksik etkileri incelenmiştir.
- Sol jel yöntemi ile  $87,67 \pm 12,74$  nm partikül boyutunda, gözenek boyutu 3,40 nm, gözenek hacmi  $2,64 \text{ cm}^3/\text{g}$  ve yüzey alanı  $1422 \text{ m}^2/\text{g}$  olan yuvarlak şekilli MCM-41 silika nanopartiküller sentezlenmiştir.
- Etkin madde olan Qu MCM-41 nanopartiküllerinin porlarına ve yüzeyine hapsedilmiş, Qu-MSN'ler başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Qu'nun nanopartiküllere hapsediği FTIR, SEM, DSC, TGA ve XRD sonuçları ile doğrulanmıştır. MCM-41 nanopartiküllerine hapsedilen Qu miktarları ortalama  $\%24,91 \pm 1,07$  mg Qu/g MSN olarak hesaplanmıştır.
- Elektroegirme tekniği kullanılarak Qu-MSN içeren PVA NF'leri başarılı bir şekilde üretilmiştir.
- SEM görüntüleri ile üretilen Qu-MSN-NF'lerin içerisine hapsolmuş Qu-MSN'ler gösterilmiştir.
- FTIR, TGA, DSC ve TGA analizleri ile Qu-MSN'lerin PVA NF içerisine yüklendiği kanıtlanmıştır.
- Qu-MSN-NF'lerin salım çalışmasında pH 7,4 ortamına kıyasla pH 6,8 ortamında daha düzenli ve sürekli salım sağladığı belirlenmiştir. pH6,8 ortamında Qu'nun bozunmadan uzun süre stabil kalabildiği anlaşılmıştır.
- pH 6,8 ortamında NF-3 liflerin neredeyse 48 saat boyunca düzenli, uzun ve süreli salım yaptığı kanıtlanmıştır.

- Üretilen Qu-MSN-NF'lerin hedef bölge olan bağırsak ortamına bozunmadan ve ilaç salımı oluşturmada ulaşabilmesini sağlamak için jelatin kapüller içerisine başarılı bir şekilde dolurulmuştur.
- Yapılan disolüsyon çalışmasında kapsüllenmiş Qu ve kapsüllenmiş Qu-MSN'lerin ilaç çözünme oranları kıyaslandığında sırasıyla maksimum ilaç çözünme miktarları %48 ve %96,69 olarak belirlenmiştir. MSN'lerin Qu'nun çözünürlüğünü yaklaşık iki kat arttırdığı görülmüştür. Bu sonuçlar da MSN'lerin Qu çözünürlüğünü arttırdığını kanıtlamaktadır. Kapsüllenmiş Qu-MSN'lerdeki ilaç salımı 24. saatte sabitlenirken kapsüllenmiş Qu-MSN-NF'lerin 36.saatte sabitlenmiştir. Qu-MSN-NF'lerin ani salımı önemli derecede önleyerek kontrollü salımı sağladığı ve salım süresini uzattığı kanıtlanmıştır.
- Fibroblast hücre hattında MCM-41 nanopartiküllerinin güvenli doz derişiminin 10 µg/mL'nin altında olduğu,boş PVA NF'lerin ise uygulanan en yüksek derişim olan 1 mg/mL derişimde bile sitotoksik etkisinin olmadığı gösterilmiştir.
- Caco-2 hücre hattında saf Qu'nun 3,325 µg/mL derişimden sonra canlılığın azalmaya başladığı 13,5 µg/mL derişimde canlılığın neredeyse %50'lere kadar düştüğü belirlenmiştir. Bununla birlikte Qu-MSN'lerin 138,6 µg/mL derişime kadar kontrol grubuna benzer etki gösterirken 277,2 µg/mL derişimde canlılığın yaklaşık %70'lerde olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre Qu-MSN'lerin sitotoksik etkisi saf Qu'ya oranla daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç disolüsyon çalışmalarında her ne kadar saf Qu'ya oranla daha fazla çözündüğü belirlense de, kültür ortamında Qu-MSN'lerden Qu salımının daha düşük olmasından kaynaklanabileceği öngörülmüştür.
- Qu-MSN-NF'lerde 4 mg/mL derişimden sonra hücre canlılığının azaldığı ve 8 mg/mL derişimde canlılığın %65'lere kadar düştüğü gösterilmiştir. Saf Qu'ya oranla yüksek derişimlerde sitotoksik etkinin gözlemlenmesi NF'lerden Qu salımının düşük olmasından kaynaklandığına yorumlanmıştır.
- Dünya'da ve ülkemizde kolon kanserinin oral yolla tedavisi için umut vaad eden yeni bir ilaç salım formülasyonu geliştirilmiştir.

## KAYNAKÇA

Abd El-Rahmanand, S. N., & Suhailah, S. (2014). Quercetin nanoparticles: Preparation and characterization. *Indian J Drugs*, 2(3), 96-103.

Agarwal, S., Wendorff, J. H., & Greiner, A. (2008). Use of electrospinning technique for biomedical applications. *Polymer*, 49(26), 5603-5621.

Agullo, G., Gamet, L., Besson, C., Demigné, C., & Rémésy, C. (1994). Quercetin exerts a preferential cytotoxic effect on active dividing colon carcinoma HT29 and Caco-2 cells. *Cancer letters*, 87(1), 55-63.

Ahmed, M. (2020). Colon cancer: a clinician's perspective in 2019. *Gastroenterology research*, 13(1), 1-10.

Alavarse, A. C., de Oliveira Silva, F. W., Colque, J. T., da Silva, V. M., Prieto, T., Venancio, E. C., & Bonvent, J. J. (2017). Tetracycline hydrochloride-loaded electrospun nanofibers mats based on PVA and chitosan for wound dressing. *Materials Science and Engineering: C*, 77, 271-281.

Alsaad, A. A., Hussien, A. A., & Gareeb, M. M. (2020). Solid lipid nanoparticles (SLN) as a novel drug delivery system: A theoretical review. *Syst. Rev. Pharm*, 11(5), 259-273.

Alwan, T. J., Toma, Z. A., Kudhier, M. A., & Ziadan, K. M. (2016). Preparation and characterization of the PVA nanofibers produced by electrospinning. *Madridge J Nanotechnol Nanosci*, 1(1), 1-3.

Amerikan Kanser Derneği Kanser İstatistik Merkezi, Kolorektal Kanser Gerçekler ve Rakamlar 2020-2022. Erişim adresi: <https://www.ccalliance.org/colorectal-cancer-information/facts-and-statistics>.

Aranaz, I., Alcántara, A. R., Civera, M. C., Arias, C., Elorza, B., Heras Caballero, A., & Acosta, N. (2021). Chitosan: An overview of its properties and applications. *Polymers*, 13(19), 3256, 1-27.

Azadani, R. N., Sabbagh, M., Salehi, H., Cheshmi, A., Raza, A., Kumari, B., & Erabi, G. (2021). Sol-gel: Uncomplicated, routine and affordable synthesis procedure for utilization of composites in drug delivery. *Journal of Composites and Compounds*, 3(6), 57-70.

Baghel, S. S., Shrivastava, N., Baghel, R. S., Agrawal, P., & Rajput, S. (2012). A review of quercetin: antioxidant and anticancer properties. *World J Pharm Pharmaceutical Sci*, 1(1), 146-160.

Bai, X., Wang, Y., Song, Z., Feng, Y., Chen, Y., Zhang, D., & Feng, L. (2020). The basic properties of gold nanoparticles and their applications in tumor diagnosis and treatment. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2480, 1-17.

Bai, J., Li, Y., Yang, S., Du, J., Wang, S., Zheng, J., ... & Jing, X. (2007). A simple and effective route for the preparation of poly (vinylalcohol)(PVA) nanofibers containing gold nanoparticles by electrospinning method. *Solid State Communications*, 141(5), 292-295.

Balashanmugam, P., & Sucharithra, G. S. M. T. S. (2020). Efficacy of biopolymeric PVA-AuNPs and PCL-Curcumin loaded electrospun nanofibers and their anticancer activity against A431 skin cancer cell line. *Materials Today Communications*, 25, 101276, 1-15.

Baksi, R., Singh, D. P., Borse, S. P., Rana, R., Sharma, V., & Nivsarkar, M. (2018). In vitro and in vivo anticancer efficacy potential of Quercetin loaded polymeric nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106, 1513-1526.

Barreca, D., Trombetta, D., Smeriglio, A., Mandalari, G., Romeo, O., Felice, M. R., ... & Nabavi, S. M. (2021). Food flavonols: Nutraceuticals with complex health benefits and functionalities. *Trends in Food Science & Technology*, 117, 194-204.

Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.

Bharti, C., Nagaich, U., Pal, A. K., & Gulati, N. (2015). Mesoporous silica nanoparticles in target drug delivery system: A review. *International journal of pharmaceutical investigation*, 5(3), 124.

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence

and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263.

Brigo, L., Scomparin, E., Galuppo, M., Capurso, G., Ferlin, M. G., Bello, V., ... & Morpurgo, M. (2016). Mesoporous silica sub-micron spheres as drug dissolution enhancers: Influence of drug and matrix chemistry on functionality and stability. *Materials Science and Engineering: C*, 59, 585-593.

Cai, X., Fang, Z., Dou, J., Yu, A., & Zhai, G. J. C. M. C. (2013). Bioavailability of quercetin: problems and promises. *Current medicinal chemistry*, 20(20), 2572-2582.

Calabrese, E. J., Hayes, A. W., Pressman, P., Dhawan, G., Kapoor, R., Agathokleous, E., & Calabrese, V. (2023). Quercetin induces its chemoprotective effects via hormesis. *Food and Chemical Toxicology*, 114419.

Cao, W., Chen, H. D., Yu, Y. W., Li, N., & Chen, W. Q. (2021). Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chinese medical journal*, 134(07), 783-791.

Carucci, C., Sechi, G., Piludu, M., Monduzzi, M., & Salis, A. (2022). A drug delivery system based on poly-L-lysine grafted mesoporous silica nanoparticles for quercetin release. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 648, 1-30.

C Maiyo, F., Moodley, R., & Singh, M. (2016). Cytotoxicity, antioxidant and apoptosis studies of quercetin-3-O glucoside and 4-( $\beta$ -D-glucopyranosyl-1 $\rightarrow$  4- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyloxy)-benzyl isothiocyanate from *Moringa oleifera*. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 16(5), 648-656. Chaturvedi, S., Kulshrestha, S., Bhardwaj, K., & Jangir, R. (2021). A review on properties and applications of xanthan gum. *Microbial Polymers: Applications and Ecological Perspectives*, 87-107.

Cheng, W., Nie, J., Xu, L., Liang, C., Peng, Y., Liu, G., ... & Zeng, X. (2017). pH-sensitive delivery vehicle based on folic acid-conjugated polydopamine-modified mesoporous silica nanoparticles for targeted cancer therapy. *ACS applied materials & interfaces*, 9(22), 18462-18473.

Chhikara, B. S., & Parang, K. (2023). Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*, 10(1), 451-451.

Chirumbolo, S. (2013). Quercetin in cancer prevention and therapy. *Integrative cancer therapies*, 12(2), 97-102.

Choi, J. Y., Ramasamy, T., Kim, S. Y., Kim, J., Ku, S. K., Youn, Y. S., ... & Kim, J. O. (2016). PEGylated lipid bilayer-supported mesoporous silica nanoparticle composite for synergistic co-delivery of axitinib and celastrol in multi-targeted cancer therapy. *Acta biomaterialia*, 39, 94-105.

Çetinkaya, M., & Şahin, S. (2020). Kanser ve ergoterapi. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2), 14-24.

Dang, Y., & Guan, J. (2020). Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. *Smart Materials in Medicine*, 1, 10-19.

Dau, T. A. N., Le, V. M. H., Pham, T. K. H., Le, V. H., Cho, S. K., Nguyen, T. N. U., ... & Van Tran, T. T. (2021). Surface functionalization of doxorubicin loaded MCM-41 mesoporous silica nanoparticles by 3-aminopropyltriethoxysilane for selective anticancer effect on A549 and A549/DOX cells. *Journal of Electronic Materials*, 50, 2932-2939.

Doustgani, A. (2016). Optimization of mechanical and structural properties of PVA nanofibers. *Journal of Industrial Textiles*, 46(3), 901-913.

Downing, M. A., & Jain, P. K. (2020). Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, properties, and biomedical applications. *In Nanoparticles for biomedical applications*, 267-281.

Elmowafy, M., Alruwaili, N. K., Ahmad, N., Kassem, A. M., & Ibrahim, M. F. (2022). Quercetin-loaded mesoporous silica nanoparticle-based lyophilized tablets for enhanced physicochemical features and dissolution rate: formulation, optimization, and in vitro evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 24(1), 6, 1-21.

Esfahani, M. K. M., Alavi, S. E., Cabot, P. J., Islam, N., & Izake, E. L. (2021). PEGylated Mesoporous Silica Nanoparticles (MCM-41): A promising carrier for the targeted delivery of fenbendazole into prostate cancer cells. *Pharmaceutics*, 13(10), 1-16.

Esfahani, M. K. M., Islam, N., Cabot, P. J., & Izake, E. L. (2021). Development of thiabendazole-loaded mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 8(10), 4153-4162.

Esmeeta, A., Adhikary, S., Dharshnaa, V., Swarnamughi, P., Maqsummiya, Z. U., Banerjee, A., ... & Duttaroy, A. K. (2022). Plant-derived bioactive compounds in colon cancer treatment: An updated review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 1-12.

Fang, J., Zhang, S., Xue, X., Zhu, X., Song, S., Wang, B., ... & Gao, L. (2018). Quercetin and doxorubicin co-delivery using mesoporous silica nanoparticles enhance the efficacy of gastric carcinoma chemotherapy. *International journal of nanomedicine*, 5113-5126.

Farinha, P., Pinho, J. O., Matias, M., & Gaspar, M. M. (2022). Nanomedicines in the treatment of colon cancer: A focus on metallodrugs. *Drug Delivery and Translational Research*, 1-18.

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 149(4), 778-789.

Fraga, G. N., Dragunski, D. C., Vilsinski, B. H., da Silva Azevedo, C. K., Wiggers, H. J., Faria, M. G. I., ... & Gibin, M. S. (2023). Dressings produced from PVA nanofibers containing chloramphenicol. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 674, 1-19.

Friedenreich, C. M., Ryder-Burbidge, C., & McNeil, J. (2021). Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Molecular oncology*, 15(3), 790-800.

Gavas, S., Quazi, S., & Karpiński, T. M. (2021). Nanoparticles for cancer therapy: current progress and challenges. *Nanoscale research letters*, 16(1), 1-17.

Ghaferi, M., Zahra, W., Akbarzadeh, A., Ebrahimi Shahmabadi, H., & Alavi, S. E. (2022). Enhancing the efficacy of albendazole for liver cancer treatment using mesoporous silica nanoparticles: an *in vitro* study. *EXCLI journal*, 21, 236-249.

Grøndahl, L., Lawrie, G., Anitha, A., & Shejwalkar, A. (2020). Applications of alginate biopolymer in drug delivery. In *Biointegration of medical implant materials*, pp. 375-403.

Gulbake, A., Jain, A., Jain, A., Jain, A., & Jain, S. K. (2016). Insight to drug delivery aspects for colorectal cancer. *World journal of gastroenterology*, 22(2), 582-595.

- Gültekin, M., & Boztaş, G. (2014). Türkiye kanser istatistikleri. *Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*, 43, 12-32.
- Hagan, S., Orr, M. C., & Doyle, B. (2013). Targeted therapies in colorectal cancer—an integrative view by PPPM. *EPMA Journal*, 4, 1-16.
- Hashemzaei, M., Delarami Far, A., Yari, A., Heravi, R. E., Tabrizian, K., Taghdisi, S. M., ... & Rezaee, R. (2017). Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncology reports*, 38(2), 819-828.
- He, Y., Liang, S., Long, M., & Xu, H. (2017). Mesoporous silica nanoparticles as potential carriers for enhanced drug solubility of paclitaxel. *Materials Science and Engineering: C*, 78, 12-17.
- Heikkilä, T., Santos, H. A., Kumar, N., Murzin, D. Y., Salonen, J., Laaksonen, T., ... & Lehto, V. P. (2010). Cytotoxicity study of ordered mesoporous silica MCM-41 and SBA-15 microparticles on Caco-2 cells. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 74(3), 483-494.
- Heinze, T. (2016). Cellulose: structure and properties. *Cellulose chemistry and properties: fibers, nanocelluloses and advanced materials*, 1-52.
- Hofmarcher, T., Lindgren, P., Wilking, N., & Jönsson, B. (2020). The cost of cancer in Europe 2018. *European Journal of Cancer*, 129, 41-49.
- Huang, R., Shen, Y. W., Guan, Y. Y., Jiang, Y. X., Wu, Y., Rahman, K., ... & Luan, X. (2020). Mesoporous silica nanoparticles: Facile surface functionalization and versatile biomedical applications in oncology. *Acta Biomaterialia*, 116, 1-15.
- Hudecki, A., Rzeszutek, I., Lewińska, A., Warski, T., Baranowska-Korczyc, A., Wojnarowska-Nowak, R., ... & Wnuk, M. (2023). Electrospun fiber-based micro-and nano-system for delivery of high concentrated quercetin to cancer cells. *Biomaterials Advances*, 153, 1-15.
- Hurtado, A., Aljabali, A. A., Mishra, V., Tambuwala, M. M., & Serrano-Aroca, Á. (2022). Alginate: Enhancement strategies for advanced applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 1-28.
- Ilyas, M., Straub, J., Tomlinson, I. P. M., & Bodmer, W. F. (1999). Genetic pathways in colorectal and other cancers. *European Journal of Cancer*, 35(14), 1986-2002.

- Iragorri, N., de Oliveira, C., Fitzgerald, N., & Essue, B. (2021). The out-of-pocket cost burden of cancer care—a systematic literature review. *Current Oncology*, 28(2), 1216-1248.
- Jacob, J., Haponiuk, J. T., Thomas, S., & Gopi, S. (2018). Biopolymer based nanomaterials in drug delivery systems: A review. *Materials today chemistry*, 9, 43-55.
- Jain, K. K. (2020). An overview of drug delivery systems. *Drug delivery systems*, 1-54.
- Jardim, K. V., Siqueira, J. L. N., Bão, S. N., & Parize, A. L. (2022). In vitro cytotoxic and antioxidant evaluation of quercetin loaded in ionic cross-linked chitosan nanoparticles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 74, 1-8.
- Kajdič, S., Planinšek, O., Gašperlin, M., & Kocbek, P. (2019). Electrospun nanofibers for customized drug-delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 672-681.
- Karuppannan, S. K., Dowlath, M. J. H., Ramalingam, R., Musthafa, S. A., Ganesh, M. R., Chithra, V., ... & Arunachalam, K. D. (2022). Quercetin functionalized hybrid electrospun nanofibers for wound dressing application. *Materials Science and Engineering: B*, 285, 1-10.
- Keum, N., & Giovannucci, E. (2019). Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 16(12), 713-732.
- Khattabi, A. M., Al-Dabash, S., & Mahmoud, N. N. (2023). Quercetin loaded silica and gold-coated silica nanoparticles: Characterization, evaluation and comparison of their in vitro characteristics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112(6), 1698-1704.
- Kim, I. Y., Joachim, E., Choi, H., & Kim, K. (2015). Toxicity of silica nanoparticles depends on size, dose, and cell type. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 11(6), 1407-1416.
- Kim, H. G., & Kim, J. H. (2011). Preparation and properties of antibacterial poly (vinyl alcohol) nanofibers by nanoparticles. *Fibers and polymers*, 12, 602-609.

Klimeck, L., Heisser, T., Hoffmeister, M., & Brenner, H. (2023). Colorectal cancer: A health and economic problem. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 66, 1-6.

Knowles, M.A. ve Selby, P. J. (2005). *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. Oxford University Press.

Knežević, N. Ž., Mrđanović, J., Borišev, I., Milenković, S., Janačković, Đ., Cunin, F., & Djordjevic, A. (2016). Hydroxylated fullerene-capped, vinblastine-loaded folic acid-functionalized mesoporous silica nanoparticles for targeted anticancer therapy. *RSC advances*, 6(9), 7061-7065.

Kockaya, G., Polat, M., Wertheimer, A., Ozet, A., Malhan, S., Vural, İ. M., ... & Kerman, S. (2013). Treatment cost of metastatic colon cancer in Turkey. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, 14(1), 19-25.

Kolligs, F. T. (2016). Diagnostics and epidemiology of colorectal cancer. *Visceral medicine*, 32(3), 158-164.

Koosha, M., & Mirzadeh, H. (2015). Electrospinning, mechanical properties, and cell behavior study of chitosan/PVA nanofibers. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 103(9), 3081-3093.

Laffleur, F., & Keckeis, V. (2020). Advances in drug delivery systems: Work in progress still needed?. *International journal of pharmaceutics*, 590, 1-15.

Lee, S. G., Kim, Y. H., Bae, J. T., Lee, C. H., Pyo, H. B., Kang, K. H., & Lee, D. K. (2015). Fabrication of hollow porous silica using a combined emulsion sol-gel process and amphiphilic triblock copolymer for loading of quercetin. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 15(10), 7935-7941.

Li, C., Wang, J., Wang, Y., Gao, H., Wei, G., Huang, Y., ... & Jin, Y. (2019). Recent progress in drug delivery. *Acta pharmaceutica sinica B*, 9(6), 1145-1162.

Li, S., Yuan, S., Zhao, Q., Wang, B., Wang, X., & Li, K. (2018). Quercetin enhances chemotherapeutic effect of doxorubicin against human breast cancer cells while reducing toxic side effects of it. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 100, 441-447.

Li, S. F., Wu, J. H., Hu, T. G., & Wu, H. (2023). Encapsulation of quercetin into zein-ethyl cellulose coaxial nanofibers: Preparation, characterization and its anticancer activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 248, 1-12.

- Li, X., Kanjwal, M. A., Lin, L., & Chronakis, I. S. (2013). Electrospun polyvinyl-alcohol nanofibers as oral fast-dissolving delivery system of caffeine and riboflavin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 103, 182-188.
- Li, C., Qiu, X. L., Lu, L. X., Tang, Y. L., Long, Q., & Dang, J. G. (2019). Preparation of low-density polyethylene film with quercetin and  $\alpha$ -tocopherol loaded with mesoporous silica for synergetic-release antioxidant active packaging. *Journal of food process engineering*, 42(5), 1-9.
- Li, Y., Gao, S., Ji, X., Liu, H., Liu, N., Yang, J., ... & Wang, M. (2020). Evaluation studies on effects of quercetin with different concentrations on the physicochemical properties and in vitro digestibility of Tartary buckwheat starch. *International Journal of Biological Macromolecules*, 163, 1729-1737.
- Li, Y. N., Wang, R., Luo, X., Chen, Z., Wang, L., Zhou, Y., ... & Zhang, C. (2022). Synthesis of rice husk-based MCM-41 for removal of aflatoxin B1 from peanut oil. *Toxins*, 14(2), 1-12.
- Li, S. F., Hu, T. G., & Wu, H. (2024). Development of quercetin-loaded electrospun nanofibers through shellac coating on gelatin: Characterization, colon-targeted delivery, and anticancer activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 1-12.
- Liu, W., Feng, Y., Yu, S., Fan, Z., Li, X., Li, J., & Yin, H. (2021). The flavonoid biosynthesis network in plants. *International journal of molecular sciences*, 22(23), 1-18.
- Lu, J., Li, Y., Zhang, A., Liu, W., Wang, X., Zhang, F., ... & Sun, P. (2021). Sustained release of Ganoderma lucidum antitumor drugs using a sandwich structured material prepared by electrospinning. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 64, 102627, 1-30.
- Lu, H., Wang, J., Wang, T., Zhong, J., Bao, Y., & Hao, H. (2016). Recent progress on nanostructures for drug delivery applications. *Journal of Nanomaterials*, 2016(1), 1-12.
- Maitz, M. F. (2015). Applications of synthetic polymers in clinical medicine. *Biosurface and Biotribology*, 1(3), 161-176.

- Maleki, A., Kettiger, H., Schoubben, A., Rosenholm, J. M., Ambroggi, V., & Hamidi, M. (2017). Mesoporous silica materials: From physico-chemical properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs. *Journal of Controlled Release*, 262, 329-347.
- Manzano, M., & Vallet-Regí, M. (2020). Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery. *Advanced functional materials*, 30(2), 1-13.
- Mariotto, A. B., Enewold, L., Zhao, J., Zeruto, C. A., & Yabroff, K. R. (2020). Medical care costs associated with cancer survivorship in the United States. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 29(7), 1304-1312.
- Mehmood, A., Ghafar, H., Yaqoob, S., Gohar, U. F., & Ahmad, B. (2017). Mesoporous silica nanoparticles: a review. *J. Dev. Drugs*, 6(02), 1-14.
- Meng, H., Wang, M., Liu, H., Liu, X., Situ, A., Wu, B., ... & Nel, A. E. (2015). Use of a lipid-coated mesoporous silica nanoparticle platform for synergistic gemcitabine and paclitaxel delivery to human pancreatic cancer in mice. *ACS nano*, 9(4), 3540-3557.
- Memar, M. Y., Dalir Abdolahinia, E., Yekani, M., Kouhsoltani, M., Sharifi, S., & Maleki Dizaj, S. (2023). Preparation of rutin-loaded mesoporous silica nanoparticles and evaluation of its physicochemical, anticancer, and antibacterial properties. *Molecular Biology Reports*, 50(1), 203-213.
- Milanezi, F. G., Meireles, L. M., de Christo Scherer, M. M., de Oliveira, J. P., da Silva, A. R., de Araujo, M. L., ... & Scherer, R. (2019). Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities of gold nanoparticles capped with quercetin. *Saudi pharmaceutical journal*, 27(7), 968-974.
- Naeem, A., Ming, Y., Pengyi, H., Jie, K. Y., Yali, L., Haiyan, Z., ... & Qin, Z. (2022). The fate of flavonoids after oral administration: A comprehensive overview of its bioavailability. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(22), 6169-6186.
- Naji, G. H., Fareed, N. Y., & Al-Zheery, W. H. (2022). Dendrimer as a recent drug delivery system: An overview. *J Biomed Biotech*, 1(3), 57-69.

- Nsengiyumva, E. M., & Alexandridis, P. (2022). Xanthan gum in aqueous solutions: Fundamentals and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 216, 583-604.
- Niculescu, V. C. (2020). Mesoporous silica nanoparticles for bio-applications. *Frontiers in Materials*, 7, 1-14.
- Nishiumi, S., Miyamoto, S., Kawabata, K., Ohnishi, K., Mukai, R., Murakami, A., ... & Terao, J. (2011). Dietary flavonoids as cancer-preventive and therapeutic biofactors. *Front Biosci*, 3(3), 1332-1362.
- Ozturk, M. K., Nergis, B., & Candan, C. (2018, December). Thermal analysis of PVA nanofibrous membranes. *In IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, Vol. 460, p. 1-5.
- Pal, N., Lee, J. H., & Cho, E. B. (2020). Recent trends in morphology-controlled synthesis and application of mesoporous silica nanoparticles. *Nanomaterials*, 10(11), 1-38.
- Pan, P., Yu, J., & Wang, L. S. (2018). Colon cancer: what we eat. *Surgical Oncology Clinics*, 27(2), 243-267.
- Patel, A. (2020). Benign vs malignant tumors. *JAMA oncology*, 6(9), 1488-1488.
- Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., Rodriguez-Torres, M. D. P., Acosta-Torres, L. S., ... & Shin, H. S. (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of nanobiotechnology*, 16, 1-33.
- Pei, R., Liu, X., & Bolling, B. (2020). Flavonoids and gut health. *Current Opinion in Biotechnology*, 61, 153-159.
- Pietta, P. G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, 63(7), 1035-1042.
- Porrang, S., Rahemi, N., Davaran, S., Mahdavi, M., Hassanzadeh, B., & Gholipour, A. M. (2021). Direct surface modification of mesoporous silica nanoparticles by DBD plasma as a green approach to prepare dual-responsive drug delivery system. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 123, 47-58.

- Pourahmad, A., & Sohrabnezhad, S. (2009). Preparation and characterization of Ag nanowires in mesoporous MCM-41 nanoparticles template by chemical reduction method. *Journal of Alloys and Compounds*, 484(1-2), 314-316.
- Pralhad, T., & Rajendrakumar, K. (2004). Study of freeze-dried quercetin–cyclodextrin binary systems by DSC, FT-IR, X-ray diffraction and SEM analysis. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 34(2), 333-339.
- Rao, W., Wang, H., Han, J., Zhao, S., Dumbleton, J., Agarwal, P., ... & He, X. (2015). Chitosan-decorated doxorubicin-encapsulated nanoparticle targets and eliminates tumor reinitiating cancer stem-like cells. *ACS nano*, 9(6), 5725-5740.
- Saedodin, S., Kashefi, M. H., & Bahrami, Z. (2019). Experimental study on the rheological behavior of nanolubricant-containing MCM-41 nanoparticles with viscosity measurement. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 137, 1499-1511.
- Sahoo, N. G., Kakran, M., Shaal, L. A., Li, L., Müller, R. H., Pal, M. L. P. T., & Tan, L. P. (2011). Preparation and characterization of quercetin nanocrystals. *Journal of pharmaceutical sciences*, 100(6), 2379-2390.
- Sapino, S., Ugazio, E., Gastaldi, L., Miletto, I., Berlier, G., Zonari, D., & Oliaro-Bosso, S. (2015). Mesoporous silica as topical nanocarriers for quercetin: characterization and in vitro studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 89, 116-125.
- Saputra, O. A., Lestari, W. A., Kurniansyah, V., Lestari, W. W., Sugiura, T., Mukti, R. R., ... & Wibowo, F. R. (2022). Organically surface engineered mesoporous silica nanoparticles control the release of quercetin by pH stimuli. *Scientific Reports*, 12(1), 1-14.
- Sarkar, A., Ghosh, S., Chowdhury, S., Pandey, B., & Sil, P. C. (2016). Targeted delivery of quercetin loaded mesoporous silica nanoparticles to the breast cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1860(10), 2065-2075.
- Sawicki, T., Ruszkowska, M., Danielewicz, A., Niedźwiedzka, E., Arłukowicz, T., & Przybyłowicz, K. E. (2021). A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers*, 13(9), 1-23.

Schübbe, S., Schumann, C., Cavelius, C., Koch, M., Müller, T., & Kraegeloh, A. (2012). Size-dependent localization and quantitative evaluation of the intracellular migration of silica nanoparticles in Caco-2 cells. *Chemistry of Materials*, 24(5), 914-923.

Seljak, K. B., Kocbek, P., & Gašperlin, M. (2020). Mesoporous silica nanoparticles as delivery carriers: An overview of drug loading techniques. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 59, 1-9.

Shariatnia, Z., & Pourzadi, N. (2021). Designing novel anticancer drug release vehicles based on mesoporous functionalized MCM-41 nanoparticles. *Journal of Molecular Structure*, 1242, 1-16.

Shariatnia, Z., & Zahraee, Z. (2017). Controlled release of metformin from chitosan-based nanocomposite films containing mesoporous MCM-41 nanoparticles as novel drug delivery systems. *Journal of colloid and interface science*, 501, 60-76.

Soerjomataram, I., & Bray, F. (2021). Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070. *Nature reviews Clinical oncology*, 18(10), 663-672.

Stoyanova, N., Spasova, M., Manolova, N., Rashkov, I., Georgieva, A., & Toshkova, R. (2022). Quercetin-and rutin-containing electrospun cellulose acetate and polyethylene glycol fibers with antioxidant and anticancer properties. *Polymers*, 14(24), 1-17.

Sudhakar, A. (2009). History of cancer, ancient and modern treatment methods. *Journal of cancer science & therapy*, 1(2), 1-7.

Sultanova, Z., Kaleli, G., Kabay, G., & Mutlu, M. (2016). Controlled release of a hydrophilic drug from coaxially electrospun polycaprolactone nanofibers. *International journal of pharmaceuticals*, 505(1-2), 133-138.

Sung, Y. K., & Kim, S. W. (2020). Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research*, 24(1), 1-12.

Tambe, P., Kumar, P., Paknikar, K. M., & Gajbhiye, V. (2018). Decapeptide functionalized targeted mesoporous silica nanoparticles with doxorubicin exhibit enhanced apoptotic effect in breast and prostate cancer cells. *International journal of nanomedicine*, 7669-7680.

- Tang, S. M., Deng, X. T., Zhou, J., Li, Q. P., Ge, X. X., & Miao, L. (2020). Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 121, 1-7.
- Teo, W. E., & Ramakrishna, S. (2006). A review on electrospinning design and nanofibre assemblies. *Nanotechnology*, 17(14), 89-106.
- Tsao, R., & McCallum, J. (2010). Chemistry of flavonoids. *Fruit and vegetable phytochemicals*.
- Tsioptsias, C., & Tsivintzelis, I. (2022). On the thermodynamic thermal properties of quercetin and similar pharmaceuticals. *Molecules*, 27(19), 1-13.
- Tzankov, B., Voycheva, C., Tosheva, A., Stefanova, D., Tzankova, V., Spassova, I., ... & Yoncheva, K. (2023). Novel oleogels for topical delivery of quercetin based on mesoporous silica MCM-41 and HMS particles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 86, 1-11.
- Tzankova, V., Aluani, D., Yordanov, Y., Valoti, M., Frosini, M., Spassova, I., ... & Tzankov, B. (2021). In vitro toxicity evaluation of lomefloxacin-loaded MCM-41 mesoporous silica nanoparticles. *Drug and chemical toxicology*, 44(3), 238-249.
- Türk Tıbbi Onkoloji Derneği [TTOD]- kolon kanseri evreleri. Erişim adresi: <https://www.kanser.org/saglik/toplum/kanser-turleri-alt-kategori/kolon-kanseri-evreleri>
- Trzeciak, K., Chotera-Ouda, A., Bak-Sypien, I. I., & Potrzebowski, M. J. (2021). Mesoporous silica particles as drug delivery systems—the state of the art in loading methods and the recent progress in analytical techniques for monitoring these processes. *Pharmaceutics*, 13(7), 1-43.
- Ullah, S., Hashmi, M., Hussain, N., Ullah, A., Sarwar, M. N., Saito, Y., ... & Kim, I. S. (2019). Stabilized nanofibers of polyvinyl alcohol (PVA) crosslinked by unique method for efficient removal of heavy metal ions, *J. Water Process Eng.* 33, 1-8.
- Vafadar, A., Shabaninejad, Z., Movahedpour, A., Fallahi, F., Taghavipour, M., Ghasemi, Y., ... & Mirzaei, H. (2020). Quercetin and cancer: new insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. *Cell & bioscience*, 10, 1-17.

- Vargas, A. J., & Burd, R. (2010). Hormesis and synergy: pathways and mechanisms of quercetin in cancer prevention and management. *Nutrition reviews*, 68(7), 418-428.
- Vashisth, P., Singh, R. P., & Pruthi, V. (2016). A controlled release system for quercetin from biodegradable poly (lactide-co-glycolide)–polycaprolactone nanofibers and its in vitro antitumor activity. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 31(3), 260-272.
- Vega-Vásquez, P., Mosier, N. S., & Irudayaraj, J. (2020). Nanoscale drug delivery systems: from medicine to agriculture. *Frontiers in Bioengineering and biotechnology*, 8, 1-16.
- Vekic, B., Dragojevic-Simic, V., Jakovljevic, M., Kalezic, M., Zagorac, Z., Dragovic, S., ... & Rancic, N. (2020). A correlation study of the colorectal cancer statistics and economic indicators in selected Balkan countries. *Frontiers in public health*, 8, 1-8.
- Vetrivel, S., Chen, C. T., & Kao, H. M. (2010). The ultrafast sonochemical synthesis of mesoporous silica MCM-41. *New Journal of Chemistry*, 34(10), 2109-2112.
- Verma, V., Sharma, P., Sharma, J., Lamba, A. K., & Lamba, H. S. (2017). Development, characterization and solubility study of solid dispersion of Quercetin by solvent evaporation method. *Materials Today: Proceedings*, 4(9), 10128-10133.
- Yadav, S., Mehrotra, G. K., Bhartiya, P., Singh, A., & Dutta, P. K. (2020). Preparation, physicochemical and biological evaluation of quercetin based chitosan-gelatin film for food packaging. *Carbohydrate polymers*, 227, 1-9.
- Yiğit, A. (2022). ECONOMIC BURDEN OF DISABILITY ADJUSTED LIFE YEARS (DALYs) OF CANCER IN TURKEY. *International Journal of Health Management and Tourism*, 7(3), 377-388.
- Yin, M., Liu, Y., & Chen, Y. (2021). Iron metabolism: an emerging therapeutic target underlying the anti-cancer effect of quercetin. *Free Radical Research*, 55(3), 296-303.
- Yuan, L., Tang, Q., Yang, D., Zhang, J. Z., Zhang, F., & Hu, J. (2011). Preparation of pH-responsive mesoporous silica nanoparticles and their application in controlled drug delivery. *The Journal of Physical Chemistry C*, 115(20), 9926-9932.

- Wang, W., Xue, C., & Mao, X. (2020). Chitosan: Structural modification, biological activity and application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 4532-4546.
- Wen, P., Hu, T. G., Li, L., Zong, M. H., & Wu, H. (2018). A colon-specific delivery system for quercetin with enhanced cancer prevention based on co-axial electrospinning. *Food & function*, 9(11), 5999-6009.
- Wen, P., Zong, M. H., Hu, T. G., Li, L., & Wu, H. (2018). Preparation and characterization of electrospun colon-specific delivery system for quercetin and its antiproliferative effect on cancer cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 66(44), 11550-11559.
- Wu, T. H., Yen, F. L., Lin, L. T., Tsai, T. R., Lin, C. C., & Cham, T. M. (2008). Preparation, physicochemical characterization, and antioxidant effects of quercetin nanoparticles. *International journal of pharmaceutics*, 346(1-2), 160-168.
- Xi, Y., & Xu, P. (2021). Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational oncology*, 14(10), 1-7.
- Xiao, L., Luo, G., Tang, Y., & Yao, P. (2018). Quercetin and iron metabolism: What we know and what we need to know. *Food and chemical toxicology*, 114, 190-203.
- Xiong, H. H., Lin, S. Y., Chen, L. L., Ouyang, K. H., & Wang, W. J. (2023). The interaction between flavonoids and intestinal microbes: A review. *Foods*, 12(2), 1-34.
- Xue, J., Xie, J., Liu, W., & Xia, Y. (2017). Electrospun nanofibers: new concepts, materials, and applications. *Accounts of chemical research*, 50(8), 1976-1987.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler:

Adı Soyadı : Naile ÇAKIT

Doğum Tarihi :

Yabancı Dil : İngilizce

### Eğitim Durumu:

Lisans : Kırıkkale Üniversitesi/Mühendislik Fakültesi – Biyomühendislik Bölümü

Yüksek Lisans : Kırıkkale Üniversitesi/Fen Bilimleri Enstitüsü– Biyomühendislik Anabilim Dalı

### Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl/Yıllar:

Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (KÜBTUAM) – (Kısmi zamanlı Öğrenci) 2021/2022

### Yayınları (SCI):

### Yayınları (Diğer):

Çakıt N., İnal M., Akdağ Çaylı Y. ve Gülsün İnal T. (2024). Birlikte Çöktürme Yöntemi İle Elde Edilen Kuersetin Yüklü MCM-41 Nanopartiküllerin Sentezi, Karakterizasyonu ve İlaç Salım Profillerinin Belirlenmesi. 3. Uluslararası Boğaziçi Bilimsel Çalışmalar Kongresi. İstanbul, Türkiye, 20-21 Ocak 2024.

**Araştırma Alanları:** İlaç salım sistemleri, biyoteknolojik ilaçlar, elektroegirme, kanser