



T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

PLLA/PCL KOPOLİMERİ İLE KAPLANMIŞ
PAKLİTAKSEL YÜKLÜ GRAFEN NANOTAŞIYICILARIN
ARAŞTIRILMASI

Meryem ALIYEVA

Tez Danışmanı
Dr.Öğr.Üyesi Mehdi Partovi Meran

İSTANBUL-2023

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI
BİYOMÜHENDİSLİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

**PLLA/PCL KOPOLİMERİ İLE KAPLANMIŞ
PAKLİTAKSEL YÜKLÜ GRAFEN NANOTAŞIYICILARIN
ARAŞTIRILMASI**

Meryem ALIYEVA

Tez Danışmanı
Dr.Öğr.Üyesi Mehdi Partovi Meran

İSTANBUL-2023

ÖZET

Kötü huylu hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu ortaya çıkan insan sağlığına yönelik en ciddi küresel tehditlerden biri olan kanserin onkolojideki en son gelişmeleri, çok fonksiyonlu nanoyapıların oluşturulmasını içerir. Nanopartiküllerin kanser tedavisi alanına entegrasyonu, tümör eliminasyonundaki mevcut zorlukları ve sınırlamaları ele alma yaklaşımında devrim yaratan dönüştürücü bir değişim getirmiştir. Grafen, özellikle biyotıp alanında, çeşitli alanlarda giderek daha fazla fayda bulan karbon türevi bir nanopartikül olarak duruyor. Bu çalışmada, indirgeyici kopolimerler olan PCL ve PLLA ile kaplı olan grafen ile antikanser ilacı Paklitaksel arasındaki etkileşimi, moleküler dinamik simülasyonu ile inceleme yaptık. Bunun için ilk olarak, Nanotube Modeller Paketi kullanılarak bir grafen yapısının oluşturulmasıyla başlayarak modellenmiş Grafen tabakasının yüzeyine Paklitaksel molekülünün yerleştirilmesiyle tasarlanmıştır. Daha sonra, simülasyon sırasında dinamik yeniden düzenlemeye izin vermek için başlangıç konfigürasyonunda rastgele bir bobin olarak modellenmiş olan PLA-PCL kopolimeri Paclitaxel-grafen kompleksinin etrafını sarmasına izin veren bir başlangıç konfigürasyonu ile sisteme eklenmiştir. Araştırmanın sonucunda bulgular, istenen ilaç-nanokariyer etkileşimlerini sağlamak için PLA ve PCL bileşimi arasında optimum bir denge kurulması gerektiğini göstermektedir. Bu araştırmanın amacı, etkili ve bölgeye özgü ilaç dağıtımı için umut verici bir ilaç nanotaşıyıcısı geliştirmek ve mevcut kemoterapötiklerin antikanser etkinliğini arttırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Grafen, PLA/PCL kopolimeri, Nanotaşıyıcı, Paklitaksel

ABSTRACT

Cancer, which is widespread all over the world, is caused by the uncontrolled growth of cells in any organ or tissue of the body, which acquire the ability to invade and metastasize. The recent advancement of nanotechnology has provided additional opportunities for cancer therapeutics, suggesting that the unique physicochemical properties of nanoparticles in drug delivery systems can be used to overcome the limitations of conventional cancer therapy. Among nanoparticles, Graphene has become one of the most popular biomaterials in biomaterials in the last decade due to its affinity and safety, biocompatibility and unique surface modification, low cost, as well as its ability to adapt to the body's specific physiological environment (blood, tissue, body fluid, extracellular matrix, etc.) and avoid the bad consequences caused by aggregation (thrombus, inflammation, bacterial infection, etc.). The fact that graphene is stable in water and that cancer stem cells do not form tumor structures but transform into non-cancer stem cells suggests that it has an important role in designing an effective anticancer drug. However, the toxicity of graphene in the body can be said to be a disadvantage. Given this property, the use of PLLA and PCL reducing agents to prevent damage to graphene can be of great advantage. And the polymers to be used: Poly(ϵ -caprolactone) (PCL) and polylactide (PLA) are biodegradable polymers used in biomedical engineering. The biopolymer coating makes graphene biocompatible. It allows it to be used in the body without the risk of toxicity or infection. Various methods are used to further improve the results of the researches conducted. Among these methods, the most widely used in intracellular and extracellular analysis is in silico analysis. The best in silico example can be said to be Molecular dynamics (MD) simulation. Different methods are used to deliver this compound to the target tumor cell. At the same time, Molecular Dynamics Simulation is used in drug design to monitor important biochemical events, model the motion of molecular systems and continuously contribute to the drug development process. In this article, we will talk about the simulation of the drug designed using MD simulation, considering the advantages and disadvantages of graphene used for cancer treatment.

Keywords: Graphene, PLA/PCL copolymer, Nanocarrier, Paclitaxel

TEŞEKKÜR

Tez danışmanım, çok kıymetli, saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehdi Partovi Meran’a tez sürecim boyunca yoluma ışık tuttuğu, en zor zamanlarımda manevi desteğini esirgemediği, istikrarlı, sabırlı ve umutla yola devam etmem için örnek olduğu, bana verdiği bilgi, deneyim, desteklerinden dolayı çok büyük teşekkür eder ve minnet duyarım.

Yüksek lisans eğitim dönemim boyunca çok sevgi ve saygı duyduğum hocalarım bölüm başkanımız Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gizem Avcı’ya ve Dr. Öğr. Üyesi Tuba Sevimoğlu’na yardımlarından ötürü teşekkürlerimi arz ederim.

Attığım her adımda yanımda olan, beni destekleyen annem Tamilla Aliyeva’ya, babam Fizuli Aliyeye ve kardeşlerime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve řkdar niversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

10.08.2023

Meryem ALİYEVA

İmzası

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Nanoteknolojide nanopartiküller	3
2.1.1. Nanopartiküllerin özellikleri.....	5
2.1.2.Su sisteminde nanoparçacıkların davranışı.....	6
2.1.3.Nanomateriyellerin sınıflandırılması	7
2.1.3.1.Demir Oksit nanopartikülleri	8
2.1.3.2. Kuantum noktaları(QD).....	9
2.1.3.3.Karbon Nanotüpler(CNTler).....	10
2.2.Grafen	12
2.2.1.Grafenin atomik yapısı.....	14
2.2.2.Grafenin sentezlenme yöntemi	15
2.2.2.1 Katı faz yöntemi.....	15
2.2.2.1.1 Katman ayırma yöntemi.....	15
2.2.2.1.2 Silisyüm karbür yöntemi.....	16
2.2.2.2 Sıvı faz yöntemi.....	16
2.2.2.3 Gaz fazı yöntemi	17

2.2.3.1 Kimyasal Buhar biriktirme yöntemi	17
2.3.Grafen ve grafen bazlı malzemelerin ilaç salım sistemlerinde rolü.....	17
2.4.İlaç dağıtım sisteminde kullanılan polimerler	20
2.4.1 Poli(laktikasit) fiziksel ve kimyasal özellikleri	21
2.4.2 Poli(kaprolakton)	23
2.5 Kopolimerler	24
2.6 Moleküler Dinamik simülasyonu.....	25
2.6.1MD simülasyonlarının avantaj ve dezavantajı.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1.Materyel ve metod	30
3.2. Simülasyon Modeli	30
3.2.1Grafen	30
3.2.2 Paklitaksel.....	30
3.2.3 PLLA-PCL Kopolimeri	31
3.2.4 Su modeli	31
3.3.Sistem Hazırlığı	31
3.3.1Moleküller ilk yerleşimi.....	31
3.3.2 Solvasyon.....	32
3.3.3.Sistem Nötraizasyonu ve İyonizasyonu	32
3.3.4 Enerji minimizasyonu.	32
3.4.Moleküler Dinamik simülasyonu.....	33
3.4.1Başlatma ve dengeleme	33
3.4.2.Üretim Çalışması	33
3.4.3 Sınır Koşulları ve Uzun menzilli etkileşimler.	33
4. BULGULAR.....	35
4.1 PLA-PCL Blok Kopolimerlerinin RMSD Analizi.....	35
4.1.1 RMSD'ye Genel Bakış ve Kararlılık Analizindeki Önemi	35

4.1.2 RMSD Bulguları Üzerine Düşünmek.....	35
4.1.3 Detaylı Analiz ve Bulgular	36
4.2 Mesafe Analizinden Çıkarımlar.....	37
4.2.1 Mesafe Analizinden Elde Edilen Bulgular.....	37
5.TARTIŞMA.....	39
 6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	 40
KAYNAKLAR	42
EKLER	47
Ek 1. Özgeçmiş	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1: Polimerlerin sınıflandırılması.....	21
---	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Nanomalzemelerin üretim yolları	4
Şekil 2: Kuantum noktaların boyutlarının renk ışıması.....	9
Şekil 3: (a)grafit,(b) grafen levha ve (c) karbon nanotüp.....	11
Şekil 4: TEAM 0.5 ile çekilen tek bir asılı grafen tabakasının bu görüntüsü,petek kafesi üzerindeki bireysel karbon atomları(sarı)	13
Şekil 4.1: (a)grafitin yapısı,(b)grafenin yapısı	14
Şekil 4.2: Bernal istifleme mekanizması.....	16
Şekil 4.3: İki boyutlu kristalin mekaniksel ayrıştırma yöntemi, a) İki boyutlu kristal tabakaların üzerine yapışkan bant bastırılması, b) Birkaç kez üstüne yapışkan bant ile tekrarlanması, c) Tabakalara ayrılmış halde bulunan banttıan seçilerek bir alttaşııı yüzeyine bastırılması, d) Soyulma işleminde sonra alt tabakada alttaşııı üzerinde kalan görüntüsü.....	16
Şekil 4.4: SiC bileşiminin yüksek sıcaklıkta bozulması yöntemi ile grafen sentezinin şematik gösterimi.....	16
Şekil 5: PLLA”nın kimyasal yapısı.....	23
Şekil 5.1: PCL kimyasal yapısı	24
Şekil 5.2: PCL sentezi	24
Şekil 6: Moleküler simülasyon yöntemleri	26
Şekil 7 (a),(b),(c): RMSD analizi	36
Şekil 8 (a),(b),(c): Uzaklık_analizi	37,38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

EPR : Geçirgenlik ve Retansiyon

PLLA : Poli(laktikasit)

PCL:Poli(kaprolakton)

PTFE:Politetrafloroetilen polimeri

STM:Aramalı Tünelleme Mikroskopi

AFM:Atomik Kuvvet Mikroskopi

CdSe:Kodmium Selen

PbSe:Plumnum Selen

Fe₃O₄: Manyetit

α -Fe₂O₃: Hematit

γ - Fe₂O₃: Magemit

QD: Kuantum noktaları

LED:İşık yayan Diyot

PEG: Polietilen glikol

CNT: Karbon Nanotüp

SWNT: Bir Silindir Grafen Tabakasından Oluşan Tek Duvarlı\

MWNT: Eşmerkezli Grafen Tabakası İçeren Çok Duvarlı

PTT :Fototermal terapi

PDT: Fotodinamik terapi

SiC: Silisium Karbür

CVD: Buhar Biriktirme Metodu

PEDOT: Poli (3,4-etilendioksitiyofen)

PMMA: Polimetil Metakrilat

PS: Polistiren

EDLC: Çift Katmanlı Kapasitör

mfG:Fonksiyonlu Grafen

FA:Folik Asit

GO:Grafen Oksit

rGO:İndirgenmiş Grafen Oksit

MLG:Çok Katmanlı Grafen

PP:Polipropilen

PET: Polietilenteraftalat

MD: Moleküler Dinamik

cryo-EM: Kriyoelektron Mikroskopisi

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans

FRET: Forster Rezonans Enerji Transferi

ATB: Automated Topology Builder

NVT: sabit Parçacık Sayısı, Hacim ve Sıcaklık

PME: Particle Mesh Ewald

RMSD:Kök Ortalama Kare Sapma

PTX:Paklitaksel

1. GİRİŞ

Dünya üzerinde sık rastlanan,vücudun her hangi bir organ ve ya dokusunda meydana gelen hücrelerin kontrolsüz büyümesi invaze edebilme yeteneği ve metastaz yapabilme özellikleri kazanması ile gerçekleşen kanser hastalığı ülkemizde de 1970’li yıllarda döründe sırada yer alırken son yıllarda kardiyovasküler sistem rahatsızlıklarından sonra \gelmekte ve ölüm sebeplerinin başında yer almaktadır. Dünya sağlık örgütünün 2014 yılında yayınlamış olduğu raporda dünyada 2012 yılında 14.1 milyon kişinin kanser tanısı aldığı ve 8.2 milyon kişinin de kansere bağlı nedenlerden öldüğü belirtilmiştir.^{1 2} Kansere neden olan birçok faktör var.Bunlar içinde bakteri,virüs,beslenme alışkanlığı,sigara ve s.aynı zamanda fiziksel etkenler de var ki,bunlara radyasyon,ısı,güneş ışığı,mekanik darbeler aittir. Fakat kansere sebep ne olursa olsun hücrenin genetiğinde bozunmalar gerçekleşir ve tek bir gendeki mutasyondan çok, birkaç gende birden oluşan hasar (hücre sayısının artması yönünde çalışan genler oncogenler, tümör önleyici genler ve DNA onarım genleri) kanser oluşumuna neden olur³.Kanser Latince “canker” ve ya ‘’carcinosa’’ kelimelerinden türetilmiş olan yengeç anlamına gelir. İlk defa MÖ 3.yüzyılda tümörün etrafındaki şişmiş damarları bir yengecin bacaklarına benzetilmiş.Şuanda kanser temel tedavi yöntemleri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapidir.⁴ Kemoterapi ilaçla tedavi anlamına gelmekte, kanser hücrelerini etkileyen kanser ilaçlarının kullanılarak yapılan tedavi yöntemidir ve kanser türüne göre kemoterapinin amaç,yan etkisi ve uygulama süresinde farklılıklar olabilir. Fakat kemoterapi kanserli hücreleri öldürecek konsantrasyonlarda tümörlü dokuya ulaşamaması ve çevre canlı hücrelere ciddi şekilde zarar vermesi bilinen en büyük dezavantajlarından ve kemoterapi, “Çoklu İlaç Dirençliliği “ mekanizmaları nedeniyle başarısız olabilir.⁵ En eski yöntemlerden olan cerrahi yöntemi ile tedavinin amacı tümörün çıkarılmasıdır. Kanser tedavisinde cerrahi müdahalelerin amacı her zaman hastalığı yok etmek olmayabilir. Başlangıçta tanıyı koymak için doku örneklemeleri ve safhayı tespit etmek, ayrıca ileri safhalarda ağrıyı kesmek, beslenmeyi sağlamak, enfeksiyonu ortadan kaldırmak, bozulmuş organ fonksiyonlarını düzeltmek ve tıkanmaları ortadan kaldırarak hayat süresini uzatmak veya kalitesini arttırmak da cerrahın görevidir. Temel tedavi yöntemlerinden biri radyoterapidir. Radyoterapi yöntemi tümör hücrelerini iyonizan ışınları ve ya atom partiküllerini kullanarak etkisin hale getirmesine dayanmaktadır. Günümüzde kanser tedavisinin %80`nde radyoterapi yöntemi kullanılmakta.⁶ Son dönemlerde nanoteknolojinin ilerlemesi kanserin tedavi yöntemleri için ek fırsatlar sunmuştur ve

nanopartiküllerin ilaç taşıma sistemlerinde benzersiz fizikokimyasal özelliklerinin, geleneksel kanser tedavisinin sınırlamalarını aşmak için kullanılabileceğini göstermektedir. Kullanımın kolay olması, geniş yüzey alanına sahip olması ve s.gibi benzersiz özelliklere sahip olması ilaç dağıtım sistemlerinin başarılı uygulamaları için kullanılmaktadır. Nanopartiküller, antikanser ilaçların hedeflemesini ve çözünürlüğünü artırır, hızlı kan / böbrek klirensini önleyerek ilaç dolaşım süresini uzatır ve geçirgenlik ve retansiyon (EPR) etkilerini artırarak katı tümörler etrafında ilaç birikimini artırır.⁷ Bu nanopartiküller arasında Grafen, son on yılda, afiniteli ve güvenli olması, biyouyumluluğu ve benzersiz yüzey modifikasyonu, hem düşük maliyetli hem de vücudun özel fizyolojik ortamını (kan, doku, vücut sıvısı, hücre dışı matris, vb.) uyarlamak ve karmaşık yaşam sistemindeki malzemelerin topaklaşması, bloke edilmesi ve kirlenmesinden kaynaklanan herhangi bir kötü sonuçtan (trombüs, iltihaplanma, bakteriyel enfeksiyon vb.) kaçınmak gibi özellikleriyle biyomedikal alanda, özellikle de ilaç dağıtımı ve tümör tedavisi için en iyi alternatif haline gelmiştir.⁸ Grafen bazlı nanomalzemeler, birçok biyomedikal alanda, özellikle iyileştirilmiş terapötik etkinlik ve azaltılmış ters etki nedeniyle kanser tedavisi ve bakteri kaynaklı bulaşıcı hastalıkların tedavisi gibi kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve yaygın olarak kullanılıyor. Grafenin suda kararlı olumu ve kanser kök hücreleri tümör yapılarını oluşturmamakla beraber kanser olmayan kök hücrelere dönüşümünü sağlaması onun etkili bir antikanser ilacı tasarlanmasında önemli rolü olduğunu göstermektedir. Ancak grafenin vücutta toksik özelliğinin olması dezavantaj olarak söylenebilir. Bu özelliği göz önünde bulundurarak, grafenin zararlarını önlemek için PLLA ve PCL indirgeyici ajanların kullanılması büyük avantaj sağlayabilir. Ve kullanılacak polimerler: Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) ve polilaktid (PLA), biyomedikal mühendisliğinde kullanılan biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerdir. Bir biyopolimer kaplama, grafeni biyolojik olarak uyumlu hale getirir. Toksisite veya enfeksiyon riski olmadan vücutta kullanılmasına izin verir.^{9,10} İlaç tasarımında önemli biyokimyasal olayların izlenebilmesi, aynı zamanda moleküler sistemlerin hareketlerini modellemek, ayrıca ilaç geliştirme sürecine sürekli katkı sağlamak için Moleküler Dinamik Simülasyonu kullanılır.¹¹

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nanoteknolojide nanopartiküller:

Nanoteknolojinin temelini oluşturan,sıradışı özellikleri ile dikkat çeken ve günümüzde sıkça rastladığımız ürünlerin geliştirilmesinde yer alan nanopartiküller bir çok alanda şimdiye kadar umutverici işler başarmıştır. Nanokil, nanogümüş, demir oksit, bor nitrür, PTFE, titanyum dioksit, magnezyum oksit ve fulleren gibi nanopartiküller önemli bazı nanopartiküller arasında yer almakta ve birçok uygulamada kullanılmaktadır. Nanoölçek boyutlardaki yapıların ve bileşenlerinin fiziksel, kimyasal, biyolojik özellikleri ile değişen malzeme sistemlerini kapsamak,nanoölçekte belli bir işlevi olabilecek yapıların malzemelerini ve kendilerini kontrollü bir şekilde üretebilmek, özelliklerini,işlevlerini belirleyecek nano ebatlarda aygıt yapabilmek, bu aygıtları günlük hayatımızda kullanılır hale getirebilmek nanobilim ve nanoteknolojinin hedefleri arasında yer alır.Nanoteknoloji bilimi mühendislik,biyoloji,kimya,fizik ve tıp alanlarının birlikte kombinasyonu olarak düşünülebilir. Tıp alanında nanoteknolojinin imkanlarından kullanarak nanoölçek aletler yapılmıştır ki,bunlar da antikorlar ile bağlı oldukları zaman tümör hücrelerini yüksek spesifikle ve yakınlıkla hedefleyebilirler. Bu ilaç taşıyıcı sistemlere, nanomateriyallerden yapılmış mişeller içinde kapsüllenmiş küçük ilaç moleküllerini istenilen yerlere taşıyabilme imkânı sağlar ve böylece toplam ilaç tüketimi ve yan etkileri azalmış olur.Nano kelimesi, Yunanca “cüce” anlamındaki “nanos” tan gelmekte olup,herhangi bir fiziksel büyüklüğün bir milyarda biri anlamındadır.Nanoteknolojinin son dönemlerde gelişmesiyle birlikte nanomateriyellerle de ilgili araştırma çalışmaları gün geçtikçe artmakta ve araştırmacılar tarafından ilgi odağı olmaktadır.¹¹ Boyutları 100 nm ve altında kalan tozlar olarak tanımlanan nanopartiküller nanoteknolojinin temelini oluşturmaktadır. Günümüzde sıkça kullanılan nanopartikül özellikleri esas olarak şunlardır: kuantum boyut etkileri, elektronik yapısının boyut bağımlılığı, yüzey atomlarının benzersiz karakterleri ve yüksek yüzey/hacim oranı. Nanopartikül sentezi bu yapıların sergiledikleri olağandışı özellikler sebebiyle yüksek aktiviteli katalizörler, optik uygulamalar için özel teknolojik malzemeler ile birlikte süperiletkenler, aşınmaya karşı katkılar, yüzey aktif maddeler, ilaç taşıyıcılar ve özel teşhis aletleri gibi birçok teknolojik ve farmakolojik ürünlerin hazırlanmasının yolunu açmıştır.Açık bir şekilde görülebilir ki, Nanoteknolojinin gelişmesine nanoyapılı malzemelerin ve cihazların tasarlanması, üretimi ve işlevsel olarak kullanımını kapsayan

nanoteknoloji alanındaki yeni gelişmeler için vazgeçilemez ilk adım nanopartiküllerin üretimi büyük etkenlerden biri olmuştur.¹² Örneğin,temiz enerji üretiminde önemli bir role sahiptir,şöyle ki, daha verimli güneş pilleri ve çevre dostu pillerin üretimi nanoteknolojide sağlanmaktadır. Nanopartiküllerin kaynağı çok çeşitlidir ve çoğunluğu doğal olarak meydana gelmekte ve ortamda sürekli bulunabilirler. Sağlık, kozmetik, biyomedikal, gıda ve yem, ilaç-gen dağıtımı, çevre, sağlık, mekanik, optik, kimyasal endüstriler, elektronik, uzay endüstrileri, enerji bilimi, kataliz, ışık yayıcılar, tekli elektron transistörleri, doğrusal olmayan optik cihazlar ve foto-elektrokimyasal uygulamalar gibi birçok alanda yaygınlık kazanmaktadır. Suda bulunan koloitler, ince taneli çöl kumu, petrol dumanları, volkanik aktivitelerden veya orman yangınlarından ortaya çıkan duman ve bazı atmosferik tozlar, doğada üretilen nanoparçacıkları temsil etmektedir. Aynı zamanda canlılarda olan birçok biyolojik prosesler nanoölçek aralığındadır. Mesela, DNA molekülü neredeyse 2,5 nm aralığında, oksijen transferi yapan bir protein olan hemoglobin 5.5 nm ölçüm aralığındadır. Ayrıca, araba eksozu, endüstriyel emisyonlar ve kaynak yapımında kullanılan lehim dumanları da insan faaliyetlerinin yan ürünü olarak, antropojenik kaynaklardan çevreye istem dışı olarak salınırlar. İster insan yapımı olsun,isterse de doğada doğal olarak bulunan nanoparçacıklar tüm sularda(yeraltı,yüzey,okyanus,buzul ve s.) bulunabilirler. Nanoteknolojik malzemelerin çıkış noktasını oluşturan nanopartiküller geniş bir kimyasal aralık ve morfolojide üretilebilirler. Nanomalzemelerin üretimi gelen olarak ikiye ayrılabilir.

Bottom-up(aşağıdan yukarıya yaklaşımı)	Top-down(yukarıdan aşağıya yaklaşımı)
Atomik ve ya moleküler boyuttaki yapıları kimyasal reaksiyonlar ile büyütürük partikül oluşumunun gerçekleşmesi.Buraya kimyasal buhar kaplama,kimyasal buhar yoğunlaştırma,sol jel ve sprej piroliz yöntemleri dahil edilir.	Hacimsel malzemeye dışarıdan mekaniksel ve ya kimyasal işlemler ile enerji verilmesi sonucunda malzemenin nano boyuta kadar inebilecek küçük parçalara ayrılmasıdır.Buraya ise mekanik öğütme ve aşındırma ait edilir.

Şekil 1:Nanomalzemelerin üretim yolları

Bu yapılar biyomedikal uygulamalar için, antiseptik olarak yara pansumanlarına, topikal kremlere, antiseptik spreylere ve kumaşlara eklenir ve hücre zarlarının bozulması böylece

enzimatik aktivitelerinin inhibe edilmesi aracılığıyla mikroorganizmalara karşı geniş biyosidal etki gösterirler. Bazı araştırmacılar, damar sertleşmesinin erken teşhisinde kullanılan, özellikle plaklarda biriken antikornanopartikül komplekslerinin sayısını ölçmede kullanılan bir görüntüleme tekniğinde geliştirmişlerdir.^{13,11}

2.1.1 Nanopartiküllerin özellikleri:

Son yıllarda Nanoteknoloji tıp ve Biyoteknoloji alanlarında olan gelişmelerle alakalı olarak, özellikle de tıpta gösterdiği performanslar da göz önünde bulunduğunda (ilaç, gen ve antijenler için taşıyıcı olarak kullanılması, in vitro/in vivo diagnostiklerin uygulanması, diyet destekleyiciler, geliştirilmiş biyouyumlu materyallerin üretimi) ilaçların yanı sıra, proteinler, peptitler ve genlerin de ilgili dokuya hedeflendirilmeleri için kullanılan nanopartiküllerin sağladığı avantajlar iki temel özelliklerinden ileri gelmektedir ki, bu özelliklerinden birincisi, nanopartiküllerin küçük partikül boyutlarına sahip olmasıdır. Böylece küçük kapillerlerden geçerek hücrelere alınırlar ve hedef bölgede etkili etkin madde alışverişini sağlarlar. İkincisi ise, nanopartiküllerin hazırlanmasında biyobozunur materyallerin kullanılmasıdır. Biyobozunur maddeler hedef hücrelerde kontrollü etkin madde salımını sağlamaktadırlar. Diğer bir taraftan da nanopartiküller ilaçların/proteinlerin yada peptidlerin stabilitesinin artmasını sağlarlar. Diğer bir yandan kolaylıkla sterilize edilebilmesi, fizyolojik ortamda parçalanabilmesi, etkin maddelerin hedefe doğru iletilmesi, kontrolü ve sürdürülmesini sağlamakla birlikte hedef bölgede enjeksiyonu takiben, günler hatta haftalar süren etkin madde salımına olanak sağlarlar. Birçok nanopartiküllerin etkin madde yükleme kapasitesi yüksek olduğu için etkin maddenin hücre içi dağılımı da artıyor. Küçük partikül boyutları, nanopartiküllerin küçük kapillerlere penetrasyonuna imkan verir ve hücreler tarafından tutulmalarını sağlar. Böylece, vücutta hedeflenen bölgede istenen etkin madde salımı sağlanır. Mikropartiküllere kıyasla hücre içine alımları yüksektir. Nanopartiküllerin avantajlarından biri de üretim tekniklerinin genel olarak basit ve kolay olması, ilacın katı dozaj şekillerinde, uzun süre ve ilave saklama şartlarına gerek kalmaksızın saklanmasına imkan vermeleridir. Nanopartiküllerin sahip oldukları bu avantajlardan dolayı son dönemlerde birçok alanda (nanoteknoloji, tıp, biyoteknoloji ve s.) ilgi odağı olmakta ve aynı zamanda hastalıkların teşhis, tedavi ve izlenmesi için geliştirilmektedir¹⁴. Nanopartiküllerin avantaj özelliklerini gözönünde bulundursak da, bu

malzemelerin insan ve çevreye olan zararlarının olup olmadığı ve aynı zamanda zararı varsa da ne kadar, nasıl etki etmesi de soru işaret olarak kalmakta. Nano formadaki malzemelerin toksikliği ya doğrudan zehir etki oluşturarak ya da bir yan etkiyi tetikleyecek şekilde meydana gelebilir. Bu malzemeler daha küçük parçalara bölünürse ve nanoparçacıklar olarak dağılırsa, yüzey alanları çok büyür (on üzeri birkaç derece artar) ve çok ciddi bir tehlikeye dönüşebilir. Ek olarak da, genelde nanoparçacıklar yığın halinde iken kavisliğinden dolayı kimyasal olarak çok daha reaktif özellik gösterebilirler, Bu nedenle, metalik nanoparçacıkların yığın metal halinde iken çok daha kolay iyonlaştığı anlaşılr. Son olarak ise nanoparçacıklar küçük olduğu için büyük parçacıkların içinden geçmesine engel olabileceği yapılardan geçebilir bu yüzden nanoparçacıkların yaşayan hücrelerin içine bir kere girdiklerinde ne yaptıkları hakkında nispeten çok az şey bilinmektedir. Nanomateryellerin artması bu malzemelerin insan temasının da artmasına ve aynı zamanda çevreye salınımı da artırmakta. Bu yüzden ki, bu malzemelerin çevreye atılımı ve ya istek dışı sızması akuatik organizmalar üzerinde toksik etki oluşturmaya sebep olur. Toksisite mekanizması tam olarak açıklanamasa da, akuatik omurgalılarda nanoparçacıkların öldürücü olmayan etkileri ile ilgili mevcut ekotoksikoloji verileri, bu toksisitenin ana özelliklerinin oksidatif stres, genotoksisite ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkiler olduğunu tahmin etmektedir.

2.1.2 Su sisteminde nanoparçacıkların davranışı:

Su yoluyla taşınan nanoparçacıklar daha büyük parçacıklarına nazaran daha geç çökerler ve suyun kitle hareketlerinin bir sonucu olarak daha uzak mesafelere taşınma kapasitesi sağlar. Bununla birlikte bu mesafe agregasyon (nanoparçacıkların topaklanmaları) olayından dolayı daha düşük seviyelere düşürülebilir. Su sisteminde, nanopartiküllerin davranışını ve akıbeti birçok fiziko-kimyasal özelliklere ve faktörlere bağlıdır. Nano boyuttaki parçacıklar, birbirine yapışarak topaklanabilir ve çökelmiş olarak suda kalabilir ya da su ile taşınabilirler. Fiziko-kimyasal prosesler nanopartiküllerin biyolojik olarak kullanılabilirliklerini ve ortamdaki davranışlarını etkilerler. Nanopartiküllerin stabilizasyonu, su sütununda onları kullanılabilir tutar ve su sistemindeki taşınmasını kolaylaştırır¹¹

2.1.3 Nanomateryellerin sınıflandırılması

Nanoteknolojinin ve nanopartiküllerin araştırmalarının temelini ilk defa Fraday atmış ve aynı zamanda nano ölçeğin umut verici potensieline de ilk kez 1957`de o dikkat çekmiştir.Fakat nanopartiküllerin kullanımı daha eskilere dayanmaktadır. Örneğin, 6. ve 15. Yüzyıllar arasında Avrupa`da inşa edilen katedrallerin cam süslemelerinde ve 17. Yüzyılda İslam Dünyası`nda seramik süslemelerde farklı renklere ulaşmak amacıyla metalik nanopartiküller kullanılmaktadır. Genel olarak, nanopartiküllerin bilimsel olarak incelenmesi 19. Yüzyıla kadar gerçekleşmemiştir.ilk defa nanoteknolojinin temellerinin atılması Fradayın nanopartiküller içeren koloitler üzerine yaptığı çalışmalarla birlikte gerçekleşmiş ve şimdiye kadar çalışılan birçok buluşun da yolu açılmışdır. ilk defa 1925 yılında kimya alanında Nobel ödülü alan Richard Zsigmondy tarafından nanometer kavramı kullanılmıştır, şöyle ki nano ölçekte boyutların tanımlanmasında kullanılıyor. Zsigmondy nanopartiküllerin boyutunu ölçen bilim adamı olarak tarihe geçmiştir. Nano boyutlarda görüntüleme ve ölçüm yapılabilmek, nanomalzemeler işlenebilmesi özellikleri ile nanoteknolojiye en büyük katkıyı sağlayan aramalı tünelleme mikroskobu (scanning tunnelling microscope, STM) ve atomik kuvvet mikroskobunun (atomic force microscope, AFM) geliştirilmesi olmuştur. Büyüklüğü 1-100nm olan bu malzemeleri diğer malzemelerden ayıran en iyi özellikleri yüksek yüzey alanı ve kuantum alan etkileridir. Bunlar büyük malzemelere göre daha yüksek yüzey/hacim oranına sahiptirler. Yani,boyut küçüldükçe yüzeyde bulunan atom miktarı artmakta ve bununla alakalı olarak da malzemenin çevre ile etkileşimi değişmektedir. Bu malzemeleri farklı sınıflarda sınırlandırabiliriz, şöyle ki yapılarına göre nanopartiküller, tabakalı veya lamelli nanoyapılar, telseli nanoyapılar ve kütleli nanoyapılı malzemeler olarak sınıflandırılabilir. Bunların içinde nanopartiküller sıfır boyutlu (0-D), tabakalı veya lamelli nanoyapılar bir boyutlu (1-D), telseli nanoyapılar iki boyutlu (2-D) ve kütleli nanoyapılı malzemeler üç boyutlu (3-D) malzemelerdir¹⁵. Yüksek reaktivite ve mekanik direnç, daha iyi elektriksel ve termal özellikler göstermekte,kuantum etkisi ile farklı optik, manyetik ve elektriksel özellikler gösterebilirler.Fakat genellikle, nano boyutdaki parçacıklar 3 sınıfa ayrılır (kimyasal kompozisyonlarına göre):

a) Demir, demir oksit, bakır, bakır oksit ve titanyum dioksit gibi metal ve metal oksitleri de kapsayan metal içeren nanopartiküller

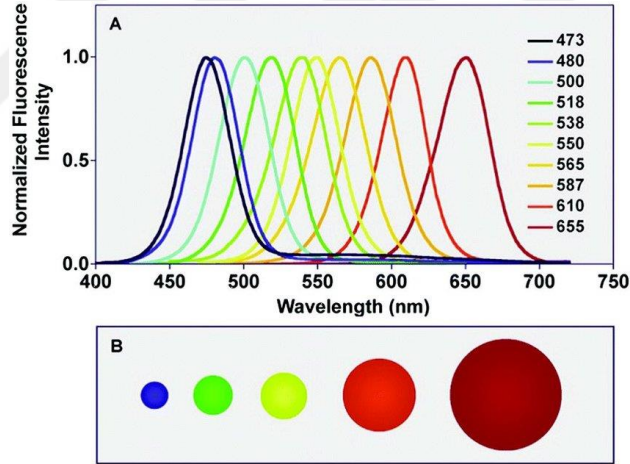
- b) Kuantum noktaları olarak bilinen (CdSe, PbSe v.b) semi kondöktör nanokristaller gibi geniş kategorilere ayrılır
- c) Karbon nanotüpler ve C60 sınıfı fuleren'i de (karbonun grafit ve elmas haricindeki allotroplarına verilen isim) içine alan karbon bazlı yapılar¹¹

2.1.3.1Demir oksit nanopartikülleri:

Demir oksit bileşikleri doğada mineral halinde bulunan, manyetit (Fe_3O_4), hematit ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) ve magemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) gibi farklı formlarda görülen bir nanomalzemedir. Hematit olarak bilinen en eski ve en yaygın demir oksit bileşiği, tipik olarak kayalarda ve tuz yataklarında bulunur. Bu nanopartikülleri az miktarlarda incelendiğinde kırmızı bir görünüm verirken toplu halde incelendiğinde siyah bir görünümü vardır. Termal olarak kararsız olan Magemit yüksek sıcaklıkta hematit formuna dönüşür. Hematit nötr bir yüke sahiptir. Şöyle ki, demir iyonları oktahedral alanların 3'te ikisini doldururken oksijen iyonları tetrahedral alanları doldurur. Oda sıcaklığında zayıf ferromanyetik ve anti-ferromanyetik özellikler gösterirken, hematit aynı zamanda paramanyetik özellik göstermektedir. Ters spinel bir yapıya sahip olan bir diğer ilgi gören demir oksit bileşiği de Manyetitdir. Bu nanopartiküller siyah bir yapıya sahip olup, paramanyetik ve ferromanyektir. Manyetit teknolojik uygulamalarda önemli bir yere sahiptir. Çünkü geçiş metal oksitleri arasında bilinen en güçlü manyetik özelliğe sahiptir ve bu yüzden büyük ilgi çekmektedir. Bu malzemeler oksidasyona daha az duyarlı oldukları için manyetik etkilerini korumakta kararlılık sergilerler. Çok küçük tanecik boyutunda ve çekirdek yapısında olması nanopartiküller için önemli bir özelliktir. Fakat, yüzey alanının geniş olması sebebiyle nanotanecikler hava ile temas etmesiyle çabucak oksitlenebilirler. Bunun önüne geçmek için farklı polimerik veya organik malzemelerle modifiye edilir. Modifiye edilmiş manyetik nanopartiküller, veri saklama sistemlerinde, NH_3 üretimi ve dehidrasyon gibi çeşitli reaksiyon mekanizmalarında katalist olarak ve boya, seramik ve porselen malzemeler de pigment olarak kullanılmakla beraber, biyomedikal alanında ilaç taşıyıcı sistemler için, kanser tedavisinde ve biyo sensörlerde, manyetik rezonans görüntüleme, proteinleri ayırma ve çevresel arıtım gibi birçok uygulamalı alanlarda kullanılıyor.^{16 15}

2.1.3.2 Kuantum noktaları (QD):

Yarı kristal nano partiküller ya da bilinen ismiyle kuantum noktalar cam matrislerde ve Louis E. Brus tarafından yapılan koloidal çözeltileri çalışmaları sırasında Alexie Ekimov tarafından 1980'li yıllarda keşfedilmiştir. Nanometre boyutunda ışıldayan yarı iletken kristal formunda olup, boyutları ve son derece kompakt yapıları nedeniyle benzersiz kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip olan, aynı zamanda benzersiz optofiziğe sahip olan Kuantum noktaları, (QD'ler) Görüntüleme, Algılama ve Hedeflemede kullanılan nanopartiküllerden biridir. En çok kullanılan kuantum noktalar: CdSe, InAs, CdS, CdTe, ZnS, PbSe'dir. Kuantum noktaların en önemli özelliği olan boyut kontrolü bize bir renk skalası sunmaktadır. En küçük noktalar mavi ışığa ve en büyük noktaların kırmızı ışığı yapılması sağlanarak güneş enerjisi, LED teknolojisi ve medikal görüntüleme de kullanılmaktadır.



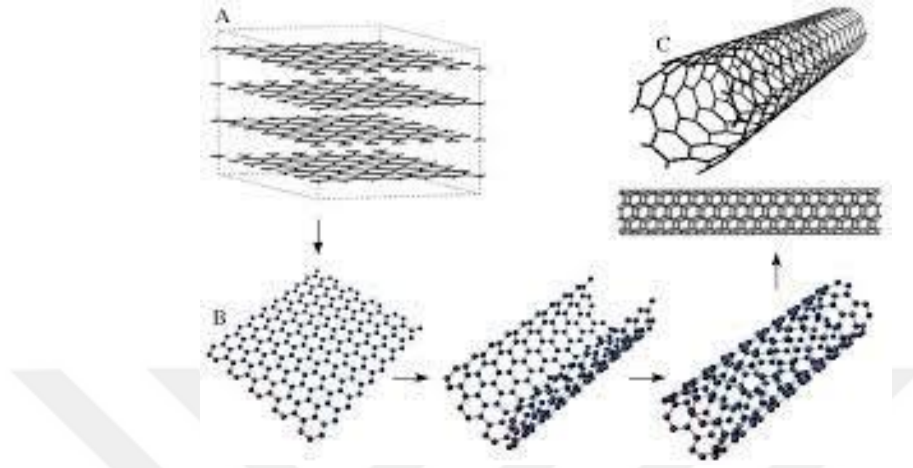
Şekil 2.1: Kuantum noktaların boyutlarının renk ışıması

QD'ları görünürden kızılötesine kadar geniş bir ışık spektrumu aralığında farklı dalga boyları yayarlar bu da büyüklüklerine ve kimyasal bileşimlerine bağlı olarak gerçekleşir.¹⁷ Kuantum noktaları kanser araştırma çalışmalarında tümörün klinik tanı testlerinin geliştirilmesinde önemli ölçüde kullanılmaktadır. Kuantum noktalar sentezlendikleri halleriyle insan ya da hayvan çalışmalarında kullanılmaya uygun

olmasalar da, sentezlenen kuantum noktaların yüzey modifikasyonları yapılarak, toksik etkisinin ölçülerek ve hedef moleküllere bağlanması hedeflenerek insan vücuduna uyumlu çeşitli enkapsülasyon çalışmaları sayesinde toksik etki azalmaktadır. Fakat kuantum noktaları için en iyi malzemeler; kadmiyum sülfür, CdS ve kadmiyum selenit, CdSe oldukça toksik olabilir. Bu nanopartikülün biyouyumluluğunu arttırırken, çeşitli kapsülleme teknikleri de su dağılılabirliğine ve işlevselleşmesine yardımcı olmuştur. Gopee NV ve ark. Yapmış olduğu çalışmada peligasyon yapılmış CdSe kuantum noktaları sentezlenmiştir. Polietilen glikol (PEG) sentezlenen kuantum noktaları toksik etkiyi azaltmakta ve diğer moleküllerle etkileşimi sağlamaktadır. Sentezlenmiş kuantum noktaların radyonüklid ile işaretlenmesi ve hedefe gönderilmesi Nükleer görüntüleme sistemlerinde kuantum noktalarının kullanımı sonucu yapılmıştır. Örnek olarak, Hao-Wen Kao ve ark. Yaptıkları bir çalışmada bilgisayarlı tomografi ajanı olan altın nanoparçacıkları sentezlemişlerdir. Epidermal büyüme faktör antikorlarla konjuge edilmiş ve I-131 ile işaretleme yapmışlardır. Sonuç olarak, A549 insan akciğer hücreleri hedeflenmiştir.^{17 18}

2.1.3.3 Karbon Nanotüpler (CNT'ler):

Grafit ve elmas ile birlikte karbonun üçüncü allotropik formu olan fullerener ailesine ait olan Karbon Nanotüpler, İlk olarak 1991 yılında Iijima tarafından keşfedilen dikişsiz bir boru şeklindeki yapı şeklinde yuvarlanmış ince benzen halkası karbon tabakalarından oluşmaktadır. Grafenin tek katlı olarak sarılmasıyla elde edilen karbon nanotüp yapısı tek duvarlı karbon nanotüp olarak adlandırılmaktadır. Bunun yanında, birden fazla sarım yapılarak elde edilen çift katlı ve çok duvarlı karbon nanotüpler de yaygın olarak görülmekte ve kullanılmaktadır. Genel olarak, yapılarıyla alakalı olarak 2 kategoriye ayrılırlar. Şöyle ki, bir silindir grafen tabakasından oluşan tek duvarlı (SWNT'ler) ve birkaç eşmerkezli grafen tabakası içeren çok duvarlı (MWNT'ler)¹⁹. Diğer bir ifade ile CNT'ler, yapısal açıdan bakıldığında, tek ya da daha çok grafen (grafitin tek bir katmanı) levhadan yapılı, içi boş bir silindir gibi hayal edilebilir.²⁰



Şekil 3:(A) grafit, (B) grafen levha ve (C) karbon nanotüp

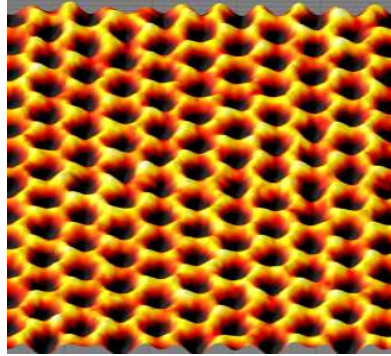
CNT elde etmek için üç ana teknik (elektrik ark deşarjı, lazer ablasyon ve termal veya plazma ile güçlendirilmiş kimyasal buhar birikimi (CVD)) kullanılır. CNT'ler yüksek en boy oranı, ultra hafiflik, yüksek mekanik mukavemet, yüksek elektrik iletkenliği ve yüksek ısı iletkenliği gibi benzersiz fiziksel ve kimyasal özellik kombinasyonuna sahip olması, CNT'yi, özellikle biyomedikal alanda, çeşitli uygulamalar için potansiyele sahip benzersiz bir nanomalzeme haline getirir.¹⁹ CNT'ler iğne şeklindedirler ve bu yüzden yüksek spesifik yüzey alanına sahiptirler. Bu malzemelerin iğne şekilli olması onların hedef hücrelerle içselleşmesini sağlamakla, bu malzemelerin genlerin, ilaçların ve proteinlerin verilmesinde çok umut verici bir nanotaşıyıcı olarak bilinmesine olanak sağlamıştır. Aynı zamanda yüksek en boy oranlarına sahip olmakla beraber, çok küçük ölçekdediler ve bu da çeşitli terapötik moleküllere adsorbe olmalarını veya konjuge olmalarını sağlar. Bununla birlikte, lipozomlar gibi vezikül bazlı taşıyıcılar kanser dışındaki diğer hastalıkları azalttığından, CNT bazlı nanotaşıyıcılar antikanser ajanlarının verilmesi için yaygın olarak çalışılmıştır. Bu malzemelerin keşf edilmesinden sonra uygun işlevsellik yoluyla, CNT'ler kemoterapi için antikanser ilaçları, genleri ve proteinleri taşımak için nanotaşıyıcılar olarak kullanılmıştır. Ayrıca kanser hücrelerini doğrudan yok etmek için fototermal terapi (PTT) ve fotodinamik terapi (PDT) için araçlar olarak kullanılmıştır. Bu nedenle, kanser tedavisi için CNT'lerin dağıtım vektörleri ve yıkım araçları olarak

kullanımı ile ilgili kazanımları tanımlamaktayız.²¹ CNT'lerin bu kadar yüksek verimli beklentilerinin olmasına rağmen insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkiler ve beklenmedik etkiler de dile getirilmişti. Hücreler *in vitro* CNT'lere maruz bırakıldıktan sonra, hücre canlılığı üzerinde farklı derecelerde toksisite gözlenmiştir. Aynı zamanda CNT'ler farelere ve sıçanlara çeşitli çalışmalarda farklı yollarla uygulanmıştır ve sonuç olarak, bunların çoğunun, CNT'lerin akciğer, karaciğer ve dalak gibi ana organlarda birikmesinden kaynaklanan olumsuz etkiler bildirmiştir. Ayrıca, akciğer, karaciğer veya dalakta biriken belirgin bir karbon nanotüp aglomera bulunamadı, bu da sistemik kan dolaşımına sadece az miktarda CNT'nin girdiğini gösterdi.¹⁹

2.2.Grafen

Grafen karbonun allotropu olan grafitten çeşitli yöntemlerle sentezlenmiştir. Petek kafeste düzenlenmiş tek atomlu kalın, yoğun bir sp²-hibrid karbon atom ağından oluşan iki boyutlu düzlemsel karbon nanoyapıdır. 2004 yılında Andre Geim ve Konstantin Novoselov tarafından keşfedildi ve ilk ortaya çıkışından bu yana bilin dünyasında büyük ilgi uyandırmıştır. İnsan saçından milyonlarca kat daha ince olan bu bitki, şimdiye kadar yaratılmış en ince nesnedir. Grafen sadece hafif ve esnek değil, aynı zamanda çelikten 200 kat daha güçlü olan dünyanın en güçlü malzemesidir. Yüksek Young modülü, yüksek kırılma mukavemeti, mükemmel elektriksel ve termal iletkenlik, yük taşıyıcılarının hızlı hareketliliği, geniş spesifik yüzey alanı ve biyouyumluluk dahil olmakla eşsiz özellikleri ile grafenin kuantum fiziği, nanoelektronik, enerji araştırması, kataliz ve nanokompozitlerin ve biyomalzemelerin mühendisliğinden başlayarak birçok fazla uygulamalarda kullanılan eşsiz bir malzemedir.^{22,23} Elektriği diğer malzemelerin çoğundan daha hızlı iletir ve katmanlar halinde istiflenirse, kalemlerde de bulunan grafit oluşturur. Grafeni keşfeden Nobel ödüllü Konstantin Novoselov şunları söyledi: "Bilim kolay kısımdır. Bir teknoloji geliştirmek için hangi ürünleri hedeflediğinizi bilmeniz ve bunun sektörden gelmesi gerekiyor."²² Genellikle bilim adamları nanotüp olarak da adlandırılan yuvarlanmış karbon tabakaları ve ya fullerener veya buckeyballs olarak adlandırılan içi boş karbon topları gibi tek katmanlı karbon yapıları keşfetmişler ama az kesim tek bir karbon tabakasının üretileceğine inanıyordu. Ve bu dönemde Andre Geim ve Konstantin Novoselov grafit parçası aldılar ve Scotch bant kullanarak katman katman soydular ve geri kalan kısımları analiz ettiklerinde grafen bulunmuş oldu ve TEAM 0.5 ile çekilen tek bir asılı grafen tabakasının bu görüntüsü, petek kafesi üzerindeki bireysel

karbon atomlarını (sarı) gösterilmiş. (Geim A, Novoselov K. The Nobel Prize in Physics 2010)²⁴.

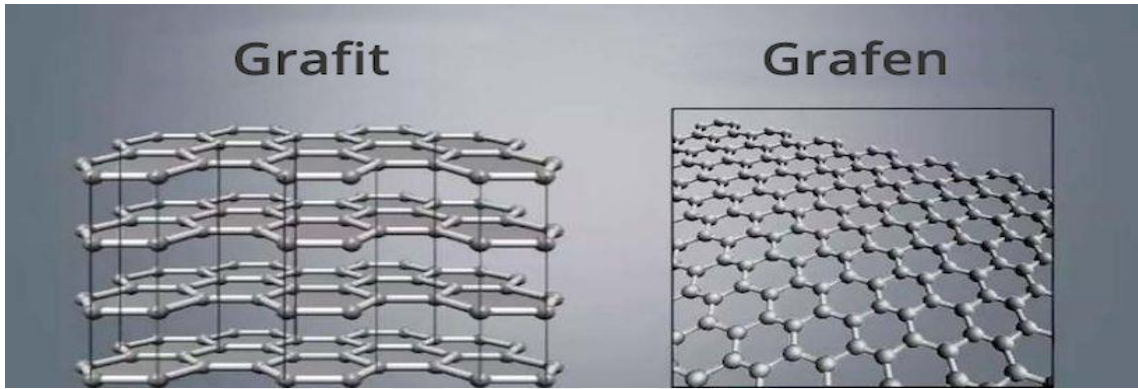


Şekil 4: TEAM 0.5 ile çekilen tek bir asılı grafen tabakasının bu görüntüsü, petek kafesi üzerindeki bireysel karbon atomlarını (sarı) göstermektedir. (Geim A, Novoselov K. The Nobel Prize in Physics 2010)

Grafen bir elektrik,ısı iletkenlik özelliği olan diğer tüm malzemelerden daha iyi performans göstermektedir ve aynı zamanda oldukça şeffaftır ancak o kadar yoğundur ki,en küçük gaz atomu olan helyum bile içinden geçemez.Bu gibi özelliklerinden dolayı grafen şeffaf dokunmatik ekranlar, ışık panelleri ve hatta güneş pilleri üretmek için uygundur ve Plastiklere karıştırıldığında, grafen onları daha ısıya dayanıklı ve mekanik olarak sağlam hale getirirken onları elektrik iletkenlerine dönüştürebilir.²⁴ Grafen, istisnai nitelikleri nedeniyle biyomedikal uygulamalar için yaygın olarak araştırılmıştır: iki boyutlu düzlemsel yapı, geniş yüzey alanı, kimyasal ve mekanik sabitlik, üstün iletkenlik ve mükemmel biyouyumluluk ve bular gibi benzersiz nitelikler nedeniyle, grafen uygulamaları gelişmiş ilaç taşıma çerçeveleri ve çok çeşitli terapötiklerin taşınmasını sağlar²⁵.Grafenin düşük maliyetli olması da ayrıca bir avantaj sunmaktadır.Bu özelliklerin yanısıra bir kaç dezavantajları da vardır.Mesela Grafen bir katalizör olarak ana dezavantajı, oksidatif ortamlara duyarlılığı olabilir.İlave olarak araştırmalar, grafenin bazı toksik nitelikler sergilediğini kanıtlamıştır.Şöyleki bilim adamları, grafenin hücre zarlarını kolayca delebilen pürüzlü kenarlara sahip olduğunu ve hücreye girmesine ve normal işlevleri bozmasına izin verdiğini keşfettiler.²⁶

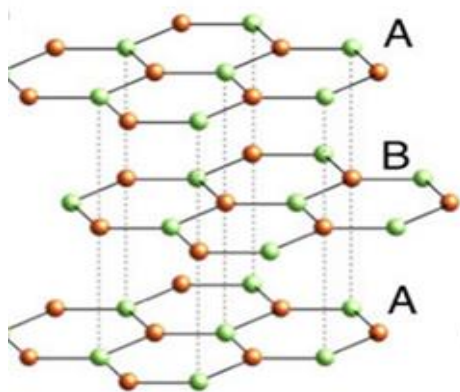
2.2.1 Grafenin atomik yapısı:

Grafenin kristal benzeri Atomik şekli Raman ve Rayleigh yöntemlerini kullanarak yüksek çözünürlüklü mikroskop ile incelenmiş ve bir petek deseni olduğu bulunmuş ve karbon atomunun iki boyutlu altıgen (bal peteği) yapıda dizilmiş bir formu olup, doğada iki boyutlu tek malzeme örneğidir. Kurşun kalemdeki grafit grafen tabakalarının üst üste binmesi ile oluşur.



Şekil 4.1: a) grafitin yapısı, b) grafenin yapısı

Grafenin atomik yapısı Bernal istiflemesidir. Aynı zamanda bu en yaygın ve en kararlı dizilim olarak da adlandırılır. Bu dizilimde, B düzlemindeki ikincil karbon örgüsündeki atomların üzerine, A düzlemindeki birincil karbon örgüsündeki boşlukların denk gelmesiyle oluşur. Arkasında üçüncü tabaka olarak tekrar A düzlemindeki karbon atomlarının gelmesiyle bu yapı tekrarlanarak devam eder.²⁷



Şekil 4.2: Bernal istiflenme mekanizması

2..2.2 Grafenin sentezlenme yöntemleri:

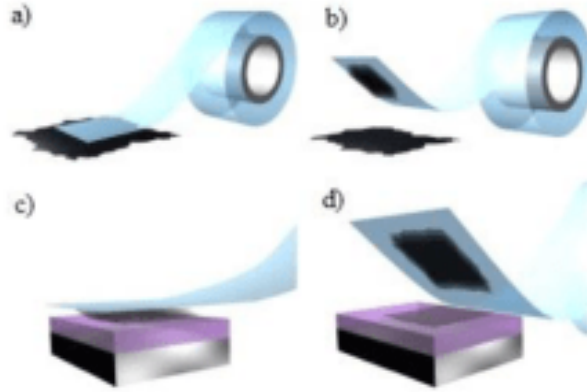
Grafenin olan hem kullanım,hem de sentezlenme yöntemleri gün geçtikçe artmakta olan araştırmalardır.Katı,sıvı ve gaz yöntemleri grafen sentezinin birincil stratejileridir.

2.2.2.1 Katı faz yöntemi

Mekaniksel ayrıştırma yöntemi, epitaksiyel büyütme gibi katı fazda tedarik sağlatılan karbon kaynağı ile birlikte gerçekleştirilir. Bu metotlar, diğer metotlar ile karşılaştırıldığında daha düşük maliyetten ziyade, yüksek kaliteli grafenler hazırlanabilmektedir.²⁸

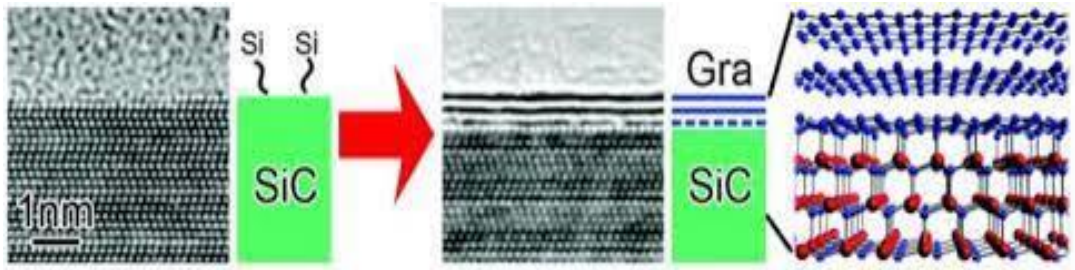
2.2.2.1.1 Katman ayırma yöntemi

Katman ayırma yöntemi de adlandırılan mekaniksel ayrıştırma yöntemi grafenin edilebilmesi için ilk yöntemlerden birisidir. Grafit, grafen tabakalarının paketlenmiş şekilde Van der Waals bağları ile birbirine bağlanmış olarak bulunduğu halidir . Grafitin iç tabakalarındaki Van der Waals etkileşimi enerjinin yaklaşık 2 eV/nm² olduğu düşünülürse grafiti ayrıştırmak için uygulaması gereken kuvvet şiddetini yaklaşık 300 nN/μm² olması gerekir. Sonuç olarak yüksek saflıkta grafit kullanarak aradaki zayıf bağların kırılmasıyla grafit ham maddesi olan grafenler elde edilmektedir. 1960 yılında Fernandez Moran, katman ayırma yöntemi ile grafit kristalinden grafen tabakaları elde edilebileceğini savunmuştur ancak bir tabakanın izole edilmesinin zor olduğunu açıklamıştır. 2004'da ilk kez Novoselov ve Geim bu yöntemle yapışkan bandı 12 kez yapıştırıp kaldırma sonucunda 100 mikrometre kadar kalınlıkta grafit tabakalarına ayırmayı başarmıştır²⁴(Şekil4.3: İki boyutlu kristalin mekaniksel ayrıştırma yöntemi).Bu yöntem oldukça geniş yüzey alanına sahip aynı zamanda kaliteli grafen tabakaları üretimine izin verir, ancak büyük miktarlarda üretim gerçekleşmeye imkan tanımamaktadır.³⁰



Şekil 4.3: İki boyutlu kristalin mekaniksel ayrıştırma yöntemi, a) İki boyutlu kristal tabakaların üzerine yapışkan bant bastırılması, b) Birkaç kez üstüne yapışkan bant ile tekrarlanması, c) Tabakalara ayrılmış halde bulunan banttan seçilerek bir alttaşın yüzeyine bastırılması, d) Soyulma işleminden sonra alt tabakada alttaşın üzerinde kalan görüntüsü.

2.2.2.1.2 Silisyum Karbür de adlandırılan Epitaksiyel büyütme yöntemi tek kristal SiC'un grafitlenmesi ve metal alttaşların üzerine büyütülmesiyle gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemde büyütme şartlarına vakum altında yaklaşık 1150-2000 derece arasında silisyum karbür ısı ile işleme tabi tutulduğunda silisyum atomlarının süblimleşmesi sonucunda yüzeyde karbon bölgesi kalır ve dikkatli bir şekilde kontrol edildiğinde SiC tabakası yüzeyinde çok ince grafen oluştuğu görülebilir. Şekil 3.4'de bu metodla grafen sentezlenmesinin şematik gösterimi verilmiştir.³⁰



Şekil 4.4: SiC bileşiğinin yüksek sıcaklıkta bozulması yöntemi ile grafen sentezinin şematik gösterimi

2.2.2.2 Sıvı faz yolu

Esas olarak çözücülerin içinde yapılmaktadır. Şöyle ki, yükseltgenme-indirgenme, genleşme ve doğrudan sentez gibi işlemler gerçekleşir. Genel olarak kimyasal

tepkimelerin çoğu sıvı fazda oluşur ve bunların da çoğu yüksek üretimli ve düşük maaliyetlidir.

2.2.2.3 Gaz fazı yöntemi

Kimyasal buhar biriktirme, ark deşarjı ve s. gibi yollar dahil edilir. Gaz fazında yapılan işlemlerin birkaç avantajları vardır, şöyleki gaz fazında yapılan işlemleri enerji gideri daha düşüktür ve grafen filiminin üretim miktarı için uygun, bir dereceye kadar da grafenin yapısı kontrol etmek de kolaydır.

2.2.3.1 Kimyasal biriktirme metodu

Grafen üretimi için birçok yöntem bulunmuş olsa da verimli, oldukça kaliteli ve tekrarlanabilir bir üretim yöntemi olduğu için kimyasal buhar biriktirme metodu (CVD) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem ile tek tabakalı grafit yani grafen, uygun metal bakır (Cu), rutenyum (Ru) , iridyum (Ir) ,nikel (Ni) , platin (Pt) vs. yüzeyler üzerinde büyütülür. Kimyasal buhar biriktirme yönteminde, karbon kaynağı olarak genellikle metan, etan veya asitelen gazları kullanılmaktadır. Ayrıca düşük molekül ağırlığına sahip hidrokarbonlar kullanılmaktadır. Kimyasal buharla biriktirme yönteminde en çok tercih edilen metal alttaş bakır'dır. Çünkü bakırın aşındırılması kolay ve ucuz olup grafen ile etkileşimi olarak fiziksel mümkündür.²⁸

2.3. Grafen ve grafen bazlı nanomalzemelerin ilaç salım sistemlerinde rolü:

Dünyadaki en yüksek mortalite hastalıklarından biri olan kanser için etkili terapötikler ve etkili tedaviler geliştirmek büyük önem taşımaktadır. Kemoterapi klinikte en sık görülen kanser tedavilerinden biri olmasına rağmen, ciddi yan etkiler, düşük terapötik etkinlik, çoklu ilaç direnci, off-targeting ve benzeri gibi bazı içsel dezavantajlar var. Grafen ailesi materyalleri ilk olarak biyomedikal alanda antikanser ilaç dağıtımı için yüksek performanslı vektörler olarak tanıtıldı ve araştırmacılar, grafen ailesi materyallerinin, şimdiye kadar geliştirilmiş diğer malzemelerden daha üstün olan son derece yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olduğunu bulmuşlardır ve sonuç olarak, grafen bazlı taşıyıcılara yüklenerek, spesifik olmayan hedefleme, kısa kan dolaşımı süresi ve metabolik döngü yoluyla hızlı eliminasyon dahil olmak üzere serbest ilaçların doğal

kusurları etkili bir şekilde üstesinden gelinebilir.³¹ İlaç salım sistemlerinin ana amacı ilaç dozunu azaltma, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma, kokuyu ve tadı maskeleyme, çevre koşullarından koruma ve hatta ilacı hedef bölgeye gönderme çalışmalarıdır. İlaç dağıtım performansını daha da artırmak için, taşıyıcıların yüzey modifikasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin, fizyolojik durumda grafen bazlı taşıyıcıların stabilitesini arttırmak için iyi biyouyumluluğa sahip polimerler kullanılabilir. Eliud Mushibe ve ark. grafen ile karıştırılabilen polianilin ve polipirrol gibi içsel olarak iletken birkaç polimerden biri olan Poli (3,4-etilendioksitiyofen) (PEDOT) kullanarak, süper kapasitörler için aktif elektrot malzemesi hazırlamışlar. Süper kapasitörler, enerjiyi depolayabilen ve kısa bir aralıkta yüksek güç kapasitesi ve yüksek akım yoğunluğu ile serbest bırakabilen umut verici elektrokimyasal cihazlardır. Grafen, düşük maliyeti, iyi kapasitif performansı ve çevresel saygınlığı nedeniyle süper kapasitörler için en umut verici elektrot malzemelerinden biridir. PEDOT birçok harika özelliklere sahiptir. Örneğin, geri dönüşümlü doping durumu gibi özelliğe sahiptir, tekrar tekrar katkılı ve katkısız olabilir. Oksitlenmiş durumda neredeyse şeffaf ve açık mavidir ve nötr durumda kolayca opak ve koyu mavi renklere dönüştürülebilir, mükemmel stabilitesi vardır, gelişmiş kimyasal ve termal stabiliteye sahiptir, bozulma 150 ° C'nin üzerinde meydana gelir ve 390 ° C'nin üzerinde tam ayrışma meydana gelir, elektriksel iletkenlik çevresel koşullarda yaşlanmadan sonra neredeyse değişmeden kalır, düzenli yapı, monomerin yapısı nedeniyle, tiyofen analoglarından daha az kusuru vardır, düşük bant aralığı var (daha yüksek iletkenlik) ve 1.5 - 1.6 eV'lik düşük bir bant boşluğuna sahiptir. Çalışma sonunda, Grafen yüklü polimetil metakrilat (PMMA) ve polistiren (PS) nanokompozitleri, ağırlıkça %2'lik düşük yüklerde $2,11 \times 10^{-1} \text{ S} \cdot \text{cm}^{-1}$ kadar yüksek elektriksel iletkenlik göstermiştir. Grafen kullanımı, yüksek etkili yüzey alanı sağladığı için EDLC kapasitesini ve enerji yoğunluğunu artırma ihtiyacı ile zorunlu hale gelmiştir³¹. Klinikte kanser tedavi yöntemi olan kemoterapinin çoklu ilaç direncinin üstesinden gelmek için etkili bir strateji geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. PTT(fototermal terapi) ve hipertermi yoluyla tümör bölgesinde ilaç salınımının teşvik edilmesi yoluyla kemoterapinin terapötik etkinliğini artırabilir, ardından artan hücre zarı geçirgenliği yoluyla ilacın hücresel alımını artırabilir. Aynı zamanda GMB'ler geniş yüzey alanına sahiptir ve kemoterapi için ilaç taşıyıcıları olarak kullanılabilen kolayca işlevselleştirilebilir. Lucherelli ve ark., PTT ve kemoterapi kombinasyonu yoluyla üstün sinerjik terapötik etkinlik sergileyen çok fonksiyonlu grafene (mfG) dayalı bir mfG / PEG-FA / ICG / Dox nanokompozit tasarlamış ve hazırlamışlardır. Yazarlar daha sonra

in vitro olarak mfG / PEG-FA / ICG / Dox nanokompozitlerinin anti-tümör yeteneğini ölçtüler ve HeLa hücrelerinin hücre canlılığı, 40 saat boyunca mfG / PEG-FA / ICG / Dox nanokompozitleri ile tedavi edildikten sonra yaklaşık% 48'a düşürüldüğü görülmüş. Bilindiği üzere, tümör hücreleri folik asit (FA) reseptörlerini normal hücrelere kıyasla aşırı eksprese etmiştir ve FA işlevselleştirilmiş mfG / PEG-FA / ICG / Dox nanokompozitleri, özellikle tümör hücrelerini hedefleyebilir. Bu çalışmada, yazarlar mfG, çok fonksiyonlu ilaç dağıtım sisteminin üretimi için bir şablon olarak kullanmış, ardından tümör hedefli ligand olarak PEG-FA ile modifiye etmiş ve kemoterapi için Dox ile yüklemişler³¹. Daha önceki çalışmalarda da gördüğümüz gibi, ilgili grafen bazlı taşıyıcı ilaçlar, π - π istifleme etkileşimleri yoluyla doğrudan grafen materyallerine konjuge edilmiş ve hazırlama işleminin basit olması ve yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olması görülmüştür, ancak nihai grafen-ilâç nanohibritlerinin stabilitesi ve biyouyumluluğunun kontrol edilmesi zordur. Bu yüzden, nanotaşıyıcıların stabilitesini ve biyouyumluluğunu artırmak için bazı fonksiyonel küçük moleküller kullanılmıştır. Başka bir örneğe baktığımızda: Zhou ve meslektaşları, Hipokrelin A'nın (ışığa duyarlı bir antikanser ilacı) aktivitesinin, 7-etil-10-hidroksikamptothecin ve Hipokrelinin A, tek başına Hipokrelin A'nın modifikasyonu ile karşılaştırıldığında GO yüzeyine birlikte yüklendiğinde önemli ölçüde artabileceğini keşfetmişler³³. Başka bir çalışmada, Park ve ark., indirgenmiş grafen oksidi (rGO) kovalent olmayan işlevselleştirme yoluyla folik asit (FA) ile konjuge etmiştir. Hazırlanan rGO/FA konjugatı fizyolojik ortamlarda yüksek dispersiyon stabilitesi göstermiş ve hidrofobik DOX birikimini sağlamıştır. *In vitro* sonuçlar, rGO / FA yüklü OX'un MDA-MB 231 hücrelerine (insan meme kanseri hücreleri) mükemmel bir ilaç salınım etkinliği (% >90) ile spesifik olarak hedef alabileceğini göstermiştir³⁴. Grafen ve türevleri başka malzemelerle entegre edilebilir ve sonuç olarak birden fazla özelliği üzerinde toplayabilir. Ve bu nanoyapı kullanılarak kanser biyobelirteçlerinin tespiti için biyosensör geliştirilebilir. Örnek olarak, akciğer kanseri için bir biyosensör geliştiren Kovalska ve iş arkadaşları çok katmanlı grafen (MLG) yapısı oluşturdular ve etanol, izopropanol ve aseton gibi akciğer kanseri biyobelirteçlerinin tespiti için biyosensör yeteneklerini gösterdiler. Biyosensör, akciğer kanseri biyobelirteçlerinin farklı çözümleri ile ilgili f-MLG ve p-MLG elektrotlarının ölçülen elektriksel yanıtları kullanılarak belirlendi. Yazarlar, yüksek özgüllüğe ve seçiciliğe sahip akciğer kanseri biyobelirteçlerinin erken tespiti için çok katmanlı grafene dayalı e-burun teknolojisine yeni bir yaklaşım geliştirmeye çalıştılar. Çalışmaları, akciğer kanseri biyobelirteçlerini tespit etmek için grafen bazlı biyosensörlerde potansiyel olarak

bir basamak olabilecek öncü sonuçlar gösterdi. Bunula birlikte grafen ve türevleri yalnızca tümören tedavisinde değil, aynı zamanda tümörün erken teşhisi için de kullanılabilir. Bunun için bu malzemelerin bazı reseptörlerle ilişkisi gözönünde bulundurulur. Şöyle ki, meme kanserinin erken tanısında ERBB2, miRNA'lar ve folik asit reseptörleri ile iletişimi kullanılabilir. DNA biyosensörü-ERBB2, normal meme kanseri hücre büyümesini, bölünmesini ve kendi kendini onarmasını kontrol etmeye yardımcı olan insan 17q kromozomunun uzun kolundaki proto-onkogen tarafından kodlanmış bir protein reseptörüdür. Ancak ERBB2 geninin aşırı ekspresyonu kanserin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle, ERBB2 sıklıkla meme kanseri belirteci olarak kullanılır ve CD24 de kanserojen bir belirteçtir. İki farklı DNA (ERBB2c ve CD24c) altın nanopartikül modifiye grafen oksit camsı karbon elektroda bağlanarak yapılan DNA biyosensörü, meme kanserinin erken tanısı için kullanılabilir. Azotlu grafen kuantum noktaları floresan probu-Folik asit reseptörleri meme kanseri hücreleri üzerinde aşırı ifade edilir. Grafen kuantum noktaları bir tür ultra yüksek alan floresan malzemesidir. Azotla kubbeli grafen kuantum noktaları folik asidin bağlanması için daha bağlayıcı alanlar sağlayabilir. Bu nedenle, folik asidin bağlayıcı miktarı arttığında, meme kanserine giren SK-N-GQD'lerin miktarı da artar ve etiketli hücreler meme kanserinin floresan teşhisine faydalı olan daha güçlü floresan yayar. Bu nedenle, grafen kuantum noktalarına doped azot miktarını kontrol ederek, kanser hücrelerini daha iyi tespit etmek için floresan yoğunluğu kontrol edilebilir^{34, 36}.

2.4 İlaç dağıtım sistemlerinde kullanılan polimerler

Çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli (yüksek molekül ağırlıklı) bileşikler olan polimerler Kontrollü salım sisteminin en temel konularından biridir.İlaç salım sistemlerinde ana amaç nanopartiküllerin insan vücudunda ve ya çevrede olan toksikliğini önlemektir.İnsan vücudunda etkin madde taşıyan polimer vücutda kaldığı sürede olumsuz etki yapmamalıdır bu yüzden, ilk olarak iyi biyouyumluluğa sahip olması gerek.Bu nedenle polimer seçiminde kullanılış yolu, etken maddenin cinsi, dozu ve salım süresi dikkate alınır.

Polimerleri daha da yakından inceleyebilmek için sınıflandırma yapılması gerek.Bu sınıflandırmalar farklı şekillerde gösterilebilir. Şöyle ki, Tablo1'de polimerlerin sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 1: Polimerlerin sınıflandırılması

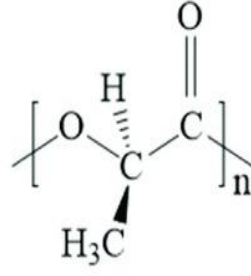
Kaynağına göre	Doğal Yarı-sentetik Sentetik polimerler
Zincir omurgasına göre	Organik İnorganik polimerler
Yapısına göre	Doğrusal Dallanmış Çapraz bağlı polimerler
Polimerleşme şekline göre	Katılma polimerleri Ve Kondenzasyon polimeri
Bileşenlerine göre polimerler	Homopolimerler Kopolimerler

Diğer yandan polimerler biyoparçalanın ve biyoparçalanmayan olmakla da kategoriye ayrılırlar. Biyoparçalanmayan polimerler genel olarak biyolojik ortamda çözünmezler. Hidrofil olarak adlandırılan hidrojeller suda çözünmezler ancak şişerler. Biyolojik olarak parçalanmayan polimerlere Hidrojeller - PHEMA - PVA - PEG - PEGA , Hidrofob Polimerler - Silikonlar - Poli (etilen vinil asetat) - Poli (dimetil siloksan) ait edilir. Tam tersi olarak ise hidrofoblar şişmezler. Biyoparçalanın polimerlere baktığımızda ise bunlar suda çözünmezler; fakat biyolojik sıvılarla temas edince kimyasal ve fiziksel değişime uğrarlar. Bu değişim biyolojik parçalanma adlandırılır. Biyoparçalanın polimerlere ise poli(laktikasit), Poli(glikolikasit), Poli(kaprolakton), Poli(ortoester), Poli(aminoasitler), Poliamit, Poliüretan, Pektin, Dekstran, Kitosan ait edilebilir. Biyolojik parçalanma adlandırdığımız bu değişim iki aşamadan oluşur. Birinci aşama, moleküler bağların rastgele kopmasıdır; bunun sonucunda değişen molekül ağırlığı polimerin mekanik özelliklerinde ve morfolojisinde değişimlere neden olur. İkinci aşamada polimerin molekül ağırlığı iyice azalır ve yapıdan koparak çözünen en küçük birim oligomerler oluşur. Bu oligomerler en yakın dokuya difüze olacaklarından biyolojik olarak uyumlu olmaları istenir⁵.

2.4.1 Poli(laktikasit) fiziksel ve kimyasal özellikleri:

Laktik asidin birkaç farklı polilaktid formu mevcuttur: poly-L-lactide (**PLLA**) L, L - laktidin (L -lactide olarak da bilinir) polimerizasyonundan kaynaklanan üründür. Doğada

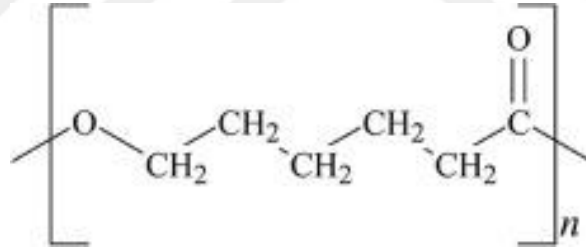
doğal olarak bulunan laktik asitte Poli-l-laktik asit(PLLA) sentelenmektedir. Yarı kristalin ya da amorf yapıda olan (Şekil 6 :PLLA'nın kimyasal yapısı), rijit termoplastik ve alifatik polimerler diye geçen PLLA, laktik asitle aynı metabolik yol boyunca güvenli bir şekilde parçalanarak, biyouyumlu, biyolojik olarak parçalanabilen sentetik bir polimerdir. Bu polimer hem polietilenteraftalat (PET) karakteristiğine sahip olması hem de polipropilen (PP) özelliğini sergilemekle beraber, mısır, şeker kamışı ve buğday gibi nişasta zengini bitkisel kaynaklardan üretilen biyo bozunur bir polimer olması önemli özelliklerindendir. Bu malzemenin erime sıcaklığı 40–50 °C dir. PLLA mikropartiküllerinin çapı 40 ila 63 µm arasındadır. Bu parçacık boyutu, parçacıkların dermal makrofajlar veya kılcal duvarlardan geçişle fagositozu önleyecek kadar büyük olmasını sağlar, ancak 26 gauge kadar ince iğnelerle kolayca enjekte edilebilecek kadar küçüktür^{36 37}. Çok önemli ölçüde kristal morfolojilerine ve kristaliniteye bağlı olsun PLLA, termal plastisiteye ve şeffaflığa sahip termoplastik bir polimerdir. Bu malzeme, biyolojik olarak uyumluluğu, parçalanabilirliği, yüksek mukavemet ve modülü nedeniyle büyük avantajları vardır. Fakat kırılabilirliği dezavantaj olarak gösterilebilir. Şöyle ki, kırılabilirliği ambalaj malzemelerinden tıbbi implantlara kadar uzanan uygulamalarını engellemektedir. Kopma ve darbe gibi zararlara dayanımını artırmak için karıştırmak için modifiye edici çeşitli polimerler (mesela mükemmel esnekliğe sahip kauçuk ve ya başka polimerler) geniş çapta kullanılır. Aynı zamanda ikili karışımda her zaman faz ayrımı görülmekte çünkü zayıf arayüz etkileşimi ve PLLA ile diğer polimerler arasında zayıf karışabilirlik sergilemektedir³⁹. Ve aynı zamanda kırılabilirliği, katılık ve hidrofobiklik özellikleri PLLA'ı diğer polimerlerden saf kılmaktadır bu yüzden de genel olarak başka polimerlerle karıştırılarak kopolimer şeklide kullanılır. Ve böylece kullanım alanları genişlemekte devam eder. Bu malzeme çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Şöyle ki, medikal dikişlerde, ilaç iletim sistemlerinde, farmasötik alanlarda ve diğer biyomedikal uygulamalarda en çok tercih edilen madde olduğu söylenebilir.³⁹



Şekil5: PLLA'nın kimyasal yapısı

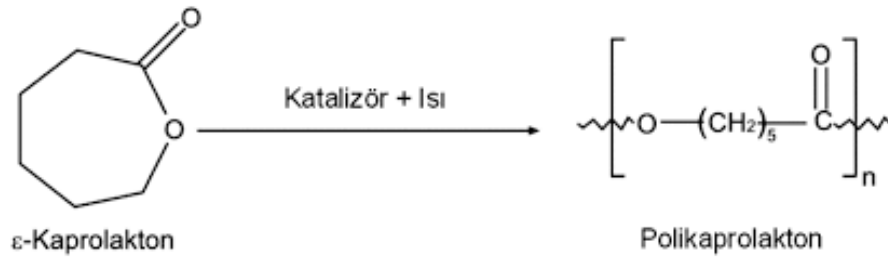
2.4.2 Poli(kabrolakton)

PCL ilk kez Carothers tarafından alifatik polyester ailesinin biyobozunur bir üyesi olarak sentezlenmiştir⁴⁰. Bu malzeme yarı kristalindir, hidrofobik karakterlidir, toksik değildir, tamamen bozunabilir ve kolaylıkla işlenebilir, aynı zamanda erime sıcaklığı (Tm) yaklaşık 60°C civarındadır ve bu düşük erime sıcaklığı kompozit sistemleri için uygun olmasını sağlar. Şekil 5.1 de PCL yapısı gösterilmiştir.



Şekil 5.1:PCL kimyasal yapısı

Bu malzemenin homopolimer yapısında beş çetil grubu yanı sıra nisbeten polar bir ester grup var ki, alifatik-ester bağının hidrolitik olarak kararsız olması nedeniyle polimer biyobozunur özelliklidir. Ve PCL ε-kaprolakton'un yüksek molekül ağırlığına sahip kopolimerleri halka açılma ve katılma polimerizasyonu ile elde edilebilir. Şekil 5.2'de ε-kaprolakton'dan poli kaprolakton sentezi gösterilmektedir.



Şekil 5.2:PCL sentezi

PCL düşük kristalleşme özelliğine sahiptir. Bu yüzden ki, kristalleşme işlemi, ürünün üretilmesinden sonra uzun bir süre boyunca ilerlemekte ve kristalinite çeşitlilik yaratarak özelliklerde istenmeyen değişikliklere neden olmaktadır. Oldukça esnek ve işlenmesi kolay olan bu malzeme, oda sıcaklığında klorlu çözücülerde kolay bir şekilde çözülebilir özelliğe sahiptir. PCL tek kullanılabildiği gibi başka polimerlerle de karıştırılarak kullanılabilir. PCL tek halde ya da başka polimerlerle karıştırılarak farklı amaçlar için kullanılabilir. Mesela bir çok ilaca geçirgenliği sayesinde ilaç iletimi için yaygın olarak kullanılır⁴¹. Aynı zamanda dikiş ipliği kaplamaları, absorblanabilen medikal cihazlar, mikro gözenekli damar içi stentler, damar nakilleri gibi uygulama alanları mevcuttur. Aynı zamanda ilaç salım sistemleri için matriks olarak kullanılabilen PCL kırılan kemiklerin iyileşmesi süresince katkı maddesi ve dental baskı tablaları uygulama alanlarında da yer almaktadır.^{42, 40, 44}

2.5.Kopolimerler:

Kopolimerler iki ve ya daha fazla monomerlerle üretilmekte olan malzemelerdir. Monomerlerin polimerizasyon sonucu kopolimerlere dönüşmesi olayına kopolimerizasyon adı verilir. Bazen iki monomerin polimerizasyonundan elde edilen maddelere bipolimer adı da verilir⁴⁵. Kopolimerlerin hazırlanmasında amaç yenilikçi malzemeler hazırlamak ve bu malzemelerin sürekli modifikasyonları ve iyileştirmelerini amaçlamaktır. En yaygın olarak kullanılan ise polimerlerin hazırlanması ve çapraz bağlanmasıdır. İki biyobozunur polimer karıştırılarak mümkün olmayacak özelliklere sahip maddeler elde edilebilir. Fakat elde edilen ürünün dezavantajı göz önünde olabilir ve ya tamamen hiç gözlemlenmeyebilir. Bunun ise termodinamik uyumsuzluk olabilir. Ek maddeler kullanılarak iki tamamen uyumsuz polimerler birleştirilerek fonksiyonel özelliklerini geliştirmek ve kullanımlarını genişletmek mümkün kılınır.⁴⁶

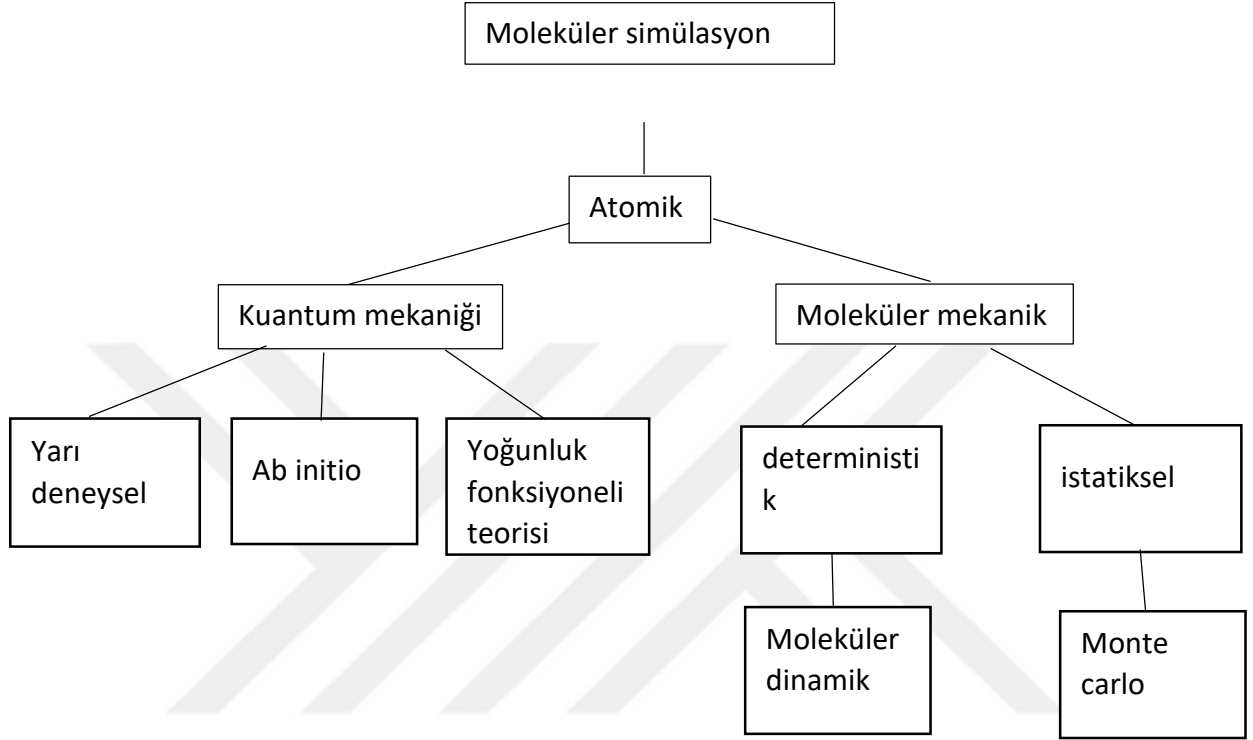
Kopolimerlerin içinde iki farklı monomer vardır ve bu monomerlerin dizilişine göre kopolimerler sınıflandırılır. Şöyle ki, alternating, random, graft ve block kopolimerler vardır.⁴⁷

Doğal olarak bulunan l-laktik asitten elde edilen PLLA, biyolojik olarak uyumlu, sentetik ve parçalanabilen bir polimerdir. Aynı zamanda yüksek işlenebilirlik, üstün mekanik özellikleri ile genellikle biyomedikal uygulamalarında ve ilaç dağıtımı gibi farmasötik alanlarda da geniş çapta kullanılır. Ancak PLLA'nın işleme sırasında kristalleşmemesi yetersiz tokluğa ve düşük dirence neden olmaktadır. Tokluğun elde edilmesiyle, PLLA'nın PCL poli (ϵ -kaprolakton) ile harmanlanması yöntemiyle gerçekleşir. PCL PLA ile karıştırılırsa PCL'nin bozunma süresinin birkaç aydan birkaç yıla kadar artabilir. PCL poli (ϵ -kaprolakton) oldukça esnek, biyolojik olarak parçalanabilen, düşük elastik modül ve yüksek uzama özelliğine sahiptir. Laktik-kaprolakton kopolimeri karıştırılarak ve çözelti dökümü yoluyla elde edilir. Bu iki biyopolimerin ve kopolimerlerinin harmanlanması, cerrahi sütürler, yapay cilt ve kemik, makroskopik geçici implantlar ve kontrollü ilaç dağıtım sistemleri dahil olmak üzere çeşitli farmasötik ve tıbbi uygulamalar için sıklıkla çalışılmıştır. Toksisite olmaması, biyouyumluluk ve biyolojik olarak parçalanabilirlik avantajlarını sunarlar. PCL, ilaçlara ve termal özelliklere uygun geçirgenliği nedeniyle, bir ilaç dağıtım matrisi olarak kullanım için düşünülmüş olmasına rağmen, PLA ile karşılaştırıldığında nispeten biyostabil bir polimer olarak bilinir ve kontrollü bir bozunma oranı gerektiren hedefli terapötik uygulamalar için sınırlı kullanımına neden olur.⁴⁸

2.6.Moleküler dinamik simülasyonu

Bazı deneylerin uygulanması yüksek maliyet, güç, zaman gerektirdiği ve bazı deneyler imkansız ve tehlikeli olduğu için araştırmacılar bilgisayar simülasyonlarından geniş çapta kullanıyorlar. Son dönemlerde yaygın olarak kullanılan moleküler simülasyonlar mikroskopik dünyayı makroskopik dünyayla birleştiren bir köprü görevi görmektedir. Simülasyon yöntemleri malzemelerin özelliklerinin belirlenmesi, ürünleri endüstriyel açıdan iyileştirme, özellikle karmaşık bir yapıya sahip olan maddelerin sentezinden önce fizikokimyasal özelliklerinin değerlerinin hesaplanmasını ve tasarımını amaçlamışlar. Modern nano teknoloji çağında, yeni fonksiyonel materyaller üretmek ve fiziksel olayları moleküler düzeyde araştırmak için mikroskopik analiz yöntemlerinin büyük önemi

vardır.Bu amaç için de moleküler simülasyon yöntemleri büyük önem arz etmektedir.Moleküler simülasyon yöntemleri bir kaç ana başlık olarak ayrılmıştır.Şekil 7'de Moleküler simülasyon yöntemleri verilmiştir.⁴⁹



Şekil 6:Moleküler simülasyon yöntemleri⁴⁹

Yapılan araştırmaların sonuçlarını daha da iyileştirmek için çeşitli metodlar kullanılır.Bu metodlar arasında en çok kullanılan hücre içi ve hücre dışı analizlerde olan in silico analizlerdir.En iyi in silico örneği olarak Moleküler dinamik (MD) simülasyonu olduğu söylenebilir.^{50, 51} Moleküler dinamik simülasyonu üç uygulama alanı olarak bölünebilir. Bunlardan birincisiI, biyomoleküler yapıları yeniden canlandırma işlemini gerçekleştirmekle beraber bu yapıların farklı zaman ölçeklerinde dinamikler hakkında bilgi elde edilebilir. İkinci uygulama yolu, MD simülasyonu moleküler özelliklerin termal ortamlarını sağlamakta. Mesela, sıvıların kütle özelliklerini ve ligand bağlama gibi kimyasal işlemler için serbest enerji farklılıklarını hesaplamak için kullanılır.Sonuncusu MD bir molekülün veya bir kompleksin hangi konformasyonlarının termal olarak erişilebilir olduğunu keşfedebilir. Bu teknik, örneğin ligand-docking uygulamalarında olabilir.⁵² Genel olarak moleküllerin potansiyel enerji ve enerji

değişimlerini hesaplaya bilmek için her atom üzerindeki kuvvet ve ya her belirli kaba tanelerin üzerinde olan kuvvetler aracılığıyla yapılır. Bu da MD simülasyonlarının temelini klasik mekaniğe dayandığını göstermektedir. Böylece bir proteinin dinamik değişimleri gözlenebilmekte, atomların çevre-çözücü etkisine göre ortamla ve birbirleriyle etkileşimi, bu etkileşimlerine göre konformasyonları ve konformasyon değişimine neden olan yapı fonksiyonuna dair bilgiler elde edilebilmektedir.^{52,53} Molekül ve atomların fiziksel hareketlerini gözlemlene imkanı sunan bu simülasyonlar biyofizik sistemlerini incelemek için güçlü bir mekanizma haline gelmiştir. MD simülasyonları proteinlerin, peptidlerin yanlış katlanması sonucu olan dinamik süreci göstermekle beraber çevresel değişimler üzerine olan varyasyonları gösterir. Çevresel değişimler olarak pH, sıcaklık, rezidü ve s. mutasyonlar söylenebilir. MD simülasyonları genel olarak bir protein ve ya her hangi bir molekül sisteminde olan her atomun ve bunlar arasında olan etkileşimi bir fizik modeline dayanarak bu atomların zamanla nasıl değişeceği ve nasıl hareket edeceğini tahmin ederek tüm atomların femtosaniye ölçeğinde temporal çözünürlükte pozisyonlarını ortaya koyan; konformasyonel değişim, ligand bağlanması ve protein katlanması gibi çok çeşitli önemli biyomoleküler süreçleri yakalayabilir. MD simülasyonları biyofiziğe önemli katkıda bulunsada bazı aşılması gereken zorluklar var ki, bunlar içinde serbest enerji yüzeyinin ve kinetiğin nasıl verimli bir şekilde örnekleneyeceği ve mikrosaniye uzunluğundaki bir MD simülasyon için üretilen verilerin insanlarda nasıl anlaşılır hale getirileceğidir.

Genel olarak Moleküler Dinamik simülasyonları kullanıldığı zaman çeşitli biyolojik tekniklerle birlikte kullanılır. Mesela, e X-ışını kristalografisi, kriyoelektron mikroskopisi (criyo-EM), nükleer manyetik rezonans (NMR), elektron paramanyetik rezonans (EPR) ve Forster rezonans enerji transferi (FRET) bu teknikler arasındadır. Bu tekniklerle birlikte MD simülasyonlarıyla ligand ayrılması, protein katlanması ve çeşitli süreçlerin araştırılması mümkün olmuştur. MD simülasyonlarında mekaniği doğrudan ileriye döndürür. Şöyle ki simülasyon zamanı her bir atomun üzerine diğer atomlar tarafından olan kuvvet hesaplanır ve sonuç olarak da her bir atomun uzamsal konumunu zamanın bir fonksiyonu olarak tahmin etmek için Newton'un hareket yasaları kullanılabilir.

Moleküler dinamik kullanımında farklı kuvvet alanları (force field) kullanılır, şöyle ki, bu seçenekler arasında AMBER, CHARMM ve OPLS'un çeşitli versiyonları yer alır. Bu kuvvet alanlarının her biri benzer fonksiyonel alanları var, fakat her birinde belli güç ve

zayıf noktalar vardır. Mesela proteinler, lipidler ve ilaç benzeri ligandlar için kapsamlı bir şekilde optimize edilmiş ve onaylanmış parametrelere sahip simülasyonlar CHARMM36m ve Tamamlayıcı CHARMM Genel Kuvvet Alanı (CGenFF)dir. MD’de Moleküler mekanik kuvvet alanı diye adlandırılan bir model kullanılarak hesaplamalar yapılır. Bu alan MD simülasyonundaki kuvvetler, kuantum mekaniği hesaplamalarının sonuçlarına ve belirli deneysel ölçümlere uygundur. Sayısal kararlılığı sağlamak için bir MD simülasyonundaki zaman adımları kısa olmalıdır. Genel olarak her bir simülasyon birkaç femtosaniye (10-15s) olmalıdır. Biyokimyasal olayların çoğu (örneğin, proteinlerdeki fonksiyonel olarak önemli yapısal değişiklikler) nanosaniye, mikrosaniye veya daha uzun zaman dilimleri üzerinde gerçekleşir. Dolayısıyla tipik bir simülasyon milyonlarca veya milyarlarca zaman adımını içerir. Bu sayede tek bir zaman adımında değerlendirilen milyonlarca atomlar arası etkileşimle birleştiğinde, simülasyonların hesap olarak çok talep edilmesine neden olur.

Simülasyon için farklı yazılımlar var: bu seçenekler arasında GROMACS, NAMD, AMBER, CHARMM, Desmond ve OpenMM yer alır. Ancak bu yazılımları kuvvet alanları ile karıştırılmamalıdır. Şöyle ki, bu yazılımların çoğu çoklu kuvvet alanlarına sahipler ve benzer hesaplamalar gerçekleştirirler ve bunlar sistem hazırlığı için farklı yazılımlar içerir. Ancak çeşitli donanımların ve desteklenen özelliklerin ne kadar verimli olduklarına göre farklılık göstermektedir.⁵³⁻⁵⁵

2.6.1 MD simülasyonlarının avantaj ve dezavantajları

MD simülasyonları sayensinde masraflı, tehlikeli pratikte yapılacak bir çalışma için uygun verilerin elde edilmesi ve sonuç olarak zamandan ve malzemedan kazanç elde edilmekte ve aynı zamanda, küçük zaman aralıklarında dinamik görüntü sağlanabilmekle birlikte sürenin artması yöntemin uygulanabilirliğini zorlaştırabilmektedir. Bu yüzden de simülasyon teknik ve parametrelerine dair bilgiler gelişmekte devam etmektedir. Moleküler sistemler çok fazla parçacıktan oluştuğu için bu parçacıkların özelliklerini belirlemek mümkünsüzdür, bu yüzden, MD simülasyonu sayısal yöntemleri kullanarak bu sorunu çözmektedir. Greener ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmalar sonucunda incelenen proteinler üzerindeki allosterik bölgelerin tahmin edilenden daha fazla olduğu MD simülasyonları ve aynı zamanda yararlandıkları ek yöntemlerle bulmuşlar. Fakat söylemek gerekir ki, bu araştırmada protein yapıları üzerindeki allosterik bölgeler MD simülasyonu ile gözlemlenmesi zorluk yaratmıştır. Sonuçlar, kuvvet alanları ve

yöntemler üzerinde yapılacak geliştirmelerin önemini göstermektedir; çünkü bir molekülün değişken konformasyonlara yönelik allosterik bölgeleri, glikozilasyon terminal bölgeleri veya protein katlanma bölgeleri gibi dinamik etkiler altındaki fonksiyonlarını tanımlamak gerekmektedir.⁵⁶



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyaller ve Metod

Bu bölümde simülasyon modellerinin, sistemleri oluşturmak için kullanılan yöntemlerin ve bu çalışmada Moleküler Dinamik (MD) simülasyonlarını gerçekleştirmek için kullanılan prosedürlerin kapsamlı bir açıklaması sunulmaktadır. Temel amaç, moleküllerin etkileşimlerine ve dinamiklerine odaklanarak PLLA-PCL kopolimerleri ile Paklitaksel yüklü bir grafen kaplamanın simülasyonunu yapmaktır. Bu araştırma için kullanılan yazılım paketleri, her biri süreçte farklı bir rol üstlenen LAMMPS, VMD ve OVITO'dur.

3.2. Simülasyon Modeli

Simülasyon modeli dört temel bileşen etrafında yapılandırılmıştır: grafen, Paklitaksel, PLLA-PCL kopolimeri ve su molekülleri. Bu bileşenlerin yapısal inceliklerini ve dinamik davranışlarını anlamak, bu moleküler dinamik çalışmasının temel taşı oluşturmaktadır.

3.2.1 Grafen

Grafen, Nanotube Modeler Paketi kullanılarak bir grafen yapısının oluşturulmasıyla başlayarak modellenmiştir. Grafenin ilk yapısı $40 \times 40 \text{ Å}^2$ boyutlarında tasarlanmıştır. Grafen tabakasının kenarlarındaki sarkan bağlar hidrojen atomları eklenerek doyuruldu. Bu fonksiyonel gruplar için parametreler OPLS-AA kuvvet alanına göre ayarlanmıştır.

3.2.2 Paklitaksel

Antikanser ajan Paclitaxel'in karmaşık yapısı doğrudan Automated Topology Builder (ATB) ve Repository'den alınmıştır. Depo, moleküler dinamik simülasyonunda kullanılan en yaygın kuvvet alanlarıyla uyumlu güncellenmiş topoloji parametreleri sunarak Paclitaxel gibi karmaşık yapıları simülasyona dahil etme sürecini basitleştirir.

3.2.3 PLLA-PCL Kopolimer

Çalışmada, polimer bloklarının bileşiminin Paklitaksel yüklemesini nasıl etkilediğini incelemek için üç spesifik PLLA-PCL kopolimeri kullanılmıştır. Bu kopolimerler, özellikle %25, %50 ve %75 PLLA içeriğinden oluşan farklı blok yoğunlukları ile tasarlanmıştır. Kopolimerleri doğru bir şekilde temsil etmek ve farklı özelliklerini yakalamak için modelleme amacıyla OPLS-AA kuvvet alanı kullanılmıştır.

3.2.4 Su Modeli

Sistemde çözücü olarak görev yapan su molekülleri TIP4P/2005 kuvvet alanı kullanılarak modellenmiştir. Bu su modeli, su özelliklerini tahmin etmedeki yüksek doğruluğu ve diğer bileşenler için kullanılan OPLS-AA kuvvet alanı ile uyumluluğu nedeniyle seçilmiştir.

Sonuç olarak, simülasyon modeli, her biri en uygun kuvvet alanları ve yapısal parametreler kullanılarak modellenen titizlikle oluşturulmuş bir grafen, Paklitaksel, üç tip PLLA-PCL kopolimeri ve su içermektedir.

3.3. Sistem Hazırlığı

Simülasyon sisteminin hazırlanması, çalışma için moleküler ortamın doğru bir şekilde temsil edilmesini sağlamak için bir dizi hassas adım gerektirmiştir. Python komut dosyaları, simülasyonlar için gerekli girdi dosyalarının oluşturulmasında etkili olmuş, daha yüksek düzeyde verimlilik ve daha az hata riski sunmuştur.

3.3.1 Moleküllerin İlk Yerleşimi

İlk sistem, Paklitaksel molekülünün grafen tabakasının yüzeyine yerleştirilmesiyle tasarlanmıştır. Paklitaksel molekülünün konumu, grafen ile maksimum etkileşime izin verecek ve böylece ilacın yükleme kapasitesini potansiyel olarak artıracak şekilde belirlenmiştir.

PLLA-PCL kopolimeri daha sonra Paclitaxel-grafen kompleksinin etrafını sarmasına izin veren bir başlangıç konfigürasyonu ile sisteme eklenmiştir. Kopolimer zinciri, simülasyon sırasında dinamik yeniden düzenlemeye izin vermek için başlangıç konfigürasyonunda rastgele bir bobin olarak modellenmiştir.

3.3.2 Solvasyon

Kompleks oluşturulduktan sonra sistem su molekülleriyle çözülmüştür. Simülasyon için temsili bir fizyolojik ortam oluşturmak üzere Paklitaksel yüklü grafen kompleksi ve PLLA-PCL kopolimerinin etrafına TIP4P/2005 su modeli eklenmiştir. Su kutusu, periyodik görüntüleriyle herhangi bir etkileşimi önlemek için kompleksten yeterince uzağa uzatılmıştır.

3.3.3 Sistem Nötralizasyonu ve İyonizasyon

Sistem daha sonra gerektiği gibi karşı iyonlar eklenerek nötralize edilmiştir. Sistemin net yüküne bağlı olarak, genel nötralityi sağlamak için uygun sayıda sodyum veya klorür iyonu eklenmiştir. Ayrıca, vücut sıvılarının iyonik gücünü taklit etmek için sistemde 0,15 M NaCl fizyolojik tuz konsantrasyonu muhafaza edilmiştir.

3.3.4 Enerji Minimizasyonu

Simülasyonlara başlamadan önce, herhangi bir sterik çatışmayı veya yüksek enerjili konformasyonları gidermek için sistem üzerinde enerji minimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu adım, sistemin sıcaklık ve basınç etkisi altında dinamik davranışın gözlemlenebileceği makul ve istikrarlı bir başlangıç noktasından başlamasını sağlar.

Sonuç olarak, simülasyon sisteminin hazırlanması tüm bileşenlerin dikkatli bir şekilde konumlandırılmasını, solvasyonu, iyonizasyonu ve enerji minimizasyonunu içererek PLLA-PCL kopolimerleri ile Paklitaksel yüklü grafen kaplamanın doğru moleküler dinamik simülasyonuna zemin hazırlamıştır.

3.4. Moleküler Dinamik Simülasyonları

Moleküler dinamik (MD) simülasyonları LAMMPS yazılım paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Simülasyonlar, sistemin dengeye ulaşmasına ve anlamlı moleküler etkileşimlerin gözlemlenmesine izin vermek için yeterli olan 30 nanosaniyelik bir simülasyon süresi için NVT topluluğu (sabit Parçacık Sayısı, Hacim ve Sıcaklık) altında gerçekleştirilmiştir.

3.4.1 Başlatma ve Dengeleme

Sistem hazırlandıktan sonra MD simülasyonlarını başlattık. Başlangıçta sistem, moleküllerin termal dalgalanmalara uyum sağlamasına izin vermek için NVT koşulları altında 100 pikosaniye boyunca 0'dan 300 K'ye yavaşça ısıtıldı.

Isıtma işleminin ardından, sistem 300 K'de aynı NVT topluluğu altında 1 nanosaniye boyunca dengelenmiştir. Bu denge aşaması sırasında, sistemin denge durumuna ulaştığından emin olmak için sistemin kinetik ve potansiyel enerjileri ile diğer termodinamik özellikleri izlenmiştir.

3.4.2 Üretim Çalışması

Sistemin dengede olduğu doğrulandıktan sonra MD simülasyonlarının üretim aşaması gerçekleştirilmiştir. NVT topluluğu altında 30 nanosaniye boyunca çalıştırılan bu aşama, analiz için gerekli yörüngelerin ve verilerin toplanmasına hizmet etmiştir. Bu simülasyonlarda 2 femtosaniyelik bir zaman adımı kullanılmıştır. Atomik koordinatlar analiz için her 10 pikosaniyede bir kaydedildi.

Üretim çalışması boyunca sıcaklık, moleküler dinamik çalışmalarında sağlamlığı ve geniş kullanımı ile bilinen bir yöntem olan Nosé-Hoover termostadı kullanılarak 300 K'de tutuldu.

3.4.3 Sınır Koşulları ve Uzun Mesafeli Etkileşimler

Sonsuz bir sistemi taklit etmek ve kenar etkilerini azaltmak için her üç boyutta da periyodik sınır koşulları kullanılmıştır. Elektrostatik etkileşimler Particle Mesh Ewald

(PME) yöntemi kullanılarak hesaplanmış ve van der Waals etkileşimleri için 10 Å'luk bir kesme mesafesi kullanılmıştır.

Özet olarak, moleküler dinamik simülasyonları sistematik olarak başlatma ve dengeleme ile gerçekleştirilmiş, ardından sistemin dinamiklerinin doğru temsilini sağlamak için uygun parametreler ve koşullar kullanılarak bir üretim çalışması yapılmıştır. Toplanan simülasyon yörüngeleri ayrıca PLLA-PCL kopolimerleri ile Paklitaksel yüklü grafen kaplamanın analizi ve yorumlanması için kullanılmıştır.



4. BULGULAR

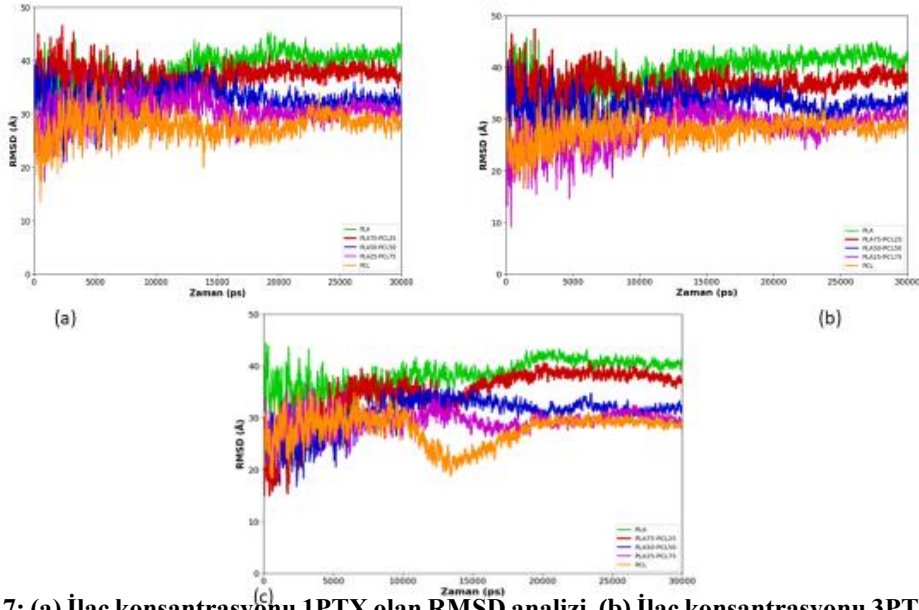
4.1. PLA-PCL Blok Kopolimerlerinin RMSD Analizi

4.1.1 RMSD'ye Genel Bakış ve Kararlılık Analizindeki Önemi

Kök Ortalama Kare Sapma (RMSD), moleküler dinamik çalışmalarında zaman içinde yapılarıdaki konformasyonel değişimleri ölçmek için kullanılan önemli bir metriktir. Moleküler sistemlerin yapısal kararlılığı ve dinamikleri hakkında değerli bilgiler sağlar. Paklitaksel (PTX) hidrofobik bir ilaçtır ve polimer matrisi ile etkileşimi ilaç dağıtım etkinliğinin belirlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Bu etkileşim, grafen nanotaşıyıcılarla entegre edildiğinde, ilaç dağıtım verimliliğini artırma potansiyelleri göz önüne alındığında daha da kritik hale gelir. Bu çalışma kapsamında RMSD, simülasyon sırasında polimer-ilac kompleksinin uzamsal sapmalarını incelemek için kullanılmıştır.

4.1.2 RMSD Bulguları Üzerine Düşünmek

Polimerlerle kaplanmış ve PTX ile yüklenmiş grafen nanotaşıyıcılar için ilaç konsantrasyonu ile RMSD dalgalanmaları arasında ters bir ilişki fark edilmiştir. Spesifik olarak, ilaç konsantrasyonu şekil 7’de görüldüğü üzere 1 PTX(a), 3 PTX(b) ve 5 PTX'e(c) yükselecek şekilde analiz yapıldığında RMSD dalgalanmalarında azalma görülmüştür. Bu gözlem, polimerler ve PTX molekülleri arasında güçlendirilmiş bir etkileşime işaret etmektedir. RMSD dalgalanmasındaki bu azalmanın PTX, PCL ve PLA birimleri arasındaki güçlü hidrofobik etkileşimlerden kaynaklandığı ve daha kararlı yapılara yol açtığı düşünülmektedir.



Şekil 7: (a) İlaç konsantrasyonu 1PTX olan RMSD analizi ,(b) İlaç konsantrasyonu 3PTX olan RMSD analizi, (c) İlaç konsantrasyonu 5PTX olan RMSD analizi

Gözlemlenen RMSD eğilimlerinin sonuçları çok yönlüdür. En önemli çıkarım, blok kopolimer bileşiminin ayarlanmasının, özellikle hidrofobik ilaçlarla ilaç dağıtım sistemlerinde sunabileceği vaattir. Daha iyi stabilite sağlayan PCL baskınlığı, verimli nanotaşıyıcılar tasarlamak için bir kılavuz sunmaktadır.

4.1.3 Detaylı Analiz ve Bulgular

PLA-PCL blok kopolimerinin değişen bileşimler altındaki RMSD'sini incelediğimizde, net bir eğilim gözlemledik. Kopolimerdeki PCL içeriği arttıkça, RMSD değerinde belirgin bir düşüş oldu. Bu, daha yüksek PCL içeriği ile kopolimerin stabilitesinin arttığına işaret etmektedir. PLA'ya kıyasla PCL'nin hidrofobik karakteri göz önüne alındığında, bu gelişmiş stabilite PCL birimleri arasındaki daha güçlü hidrofobik etkileşimlere bağlanabilir

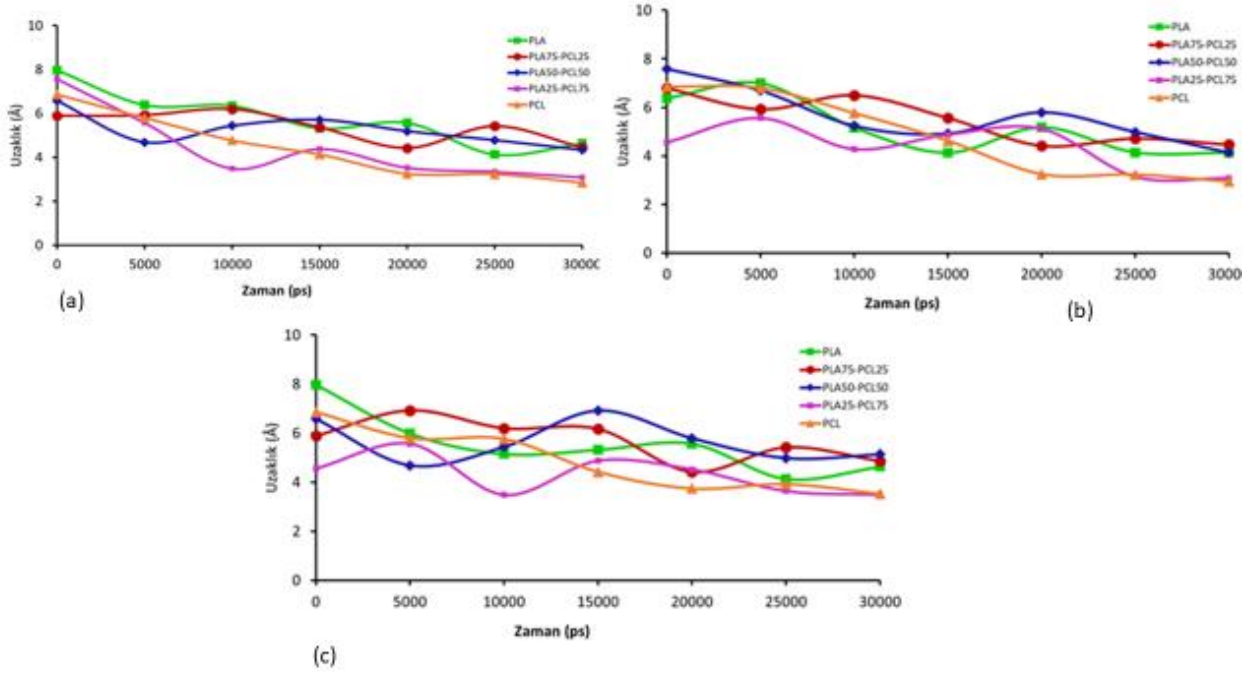
Şöyle ki, analiz için stabil grafen ve 5 farklı tür polimer kaplı sistem kullanıldı (PCL, PLA,%25PCL ve %75 PLA,%50 PCL ve %50 PLA,%25PLA ve %75PCL).PCL polimeri PLA'a kıyasla daha çok hidrofobik olduğundan ilaç konsantrasyonunu zamanla artırdığımızda ilaçla PCL ve ya kopolimer arasında bağlanma da artıyor. RMSD analizi sonunda 2 sonuç elde ettik: Kullanılan kopolimerin hidrofobisitesi arttıkça bağlanma artıyor, diğer sonuç ise ilaç miktarı arttıkça aynı şekilde bağlanma artıyor ve dalgalanma da azalmaya başlıyor.

4.2 Mesafe Analizinden Çıkarımlar

İlaç molekülleri ve nanotaşıyıcılar arasındaki etkileşim mesafesinin araştırılması, ilişkilerinin doğasını ve gücünü ortaya çıkarmak için çok önemlidir. Hidrofobik ilaçlar için, ilaç taşıyıcıya ne kadar yakınsa, hidrofobik etkileşimleri de o kadar güçlü olma eğilimindedir. Mesafe analizi, kopolimer bileşiminin önemini yinelemektedir. Bulgular, istenen ilaç-nanokariyer etkileşimlerini sağlamak için PLA ve PCL bileşimi arasında optimum bir denge kurulması gerektiğini göstermektedir. Bu da etkili ilaç dağıtımının, yan etkilerin azaltılmasının ve terapötik etkinliğin geliştirilmesinin önünü açabilir.

4.2.1 Mesafe Analizinden Elde Edilen Bulgular

RMSD analizinde olduğu gibi Mesafe analizinde stabil grafen, ilaç konsantrasyonu şekil 8’de görüldüğü üzere 1 PTX(a), 3 PTX(b) ve 5 PTX(c) ve kopolimerler aynı şekilde kullanıldı. Bildiğimiz üzere PLA polimeri PCLden daha az hidrofobik özelliğe sahip. Bu yüzden ilaçla PLA arasında bağlanma etkileşimi zamanla azaldığı için mesafe de artmaktadır.



Şekil 8: (a) İlaç konsantrasyonu 1PTX olan Mesafe analizi ,(b) İlaç konsantrasyonu 3PTX olan Mesafe analizi, (c) İlaç konsantrasyonu 5PTX olan Mesafe analizi

Sonuç olarak, kopolimerdeki PLA içeriği arttıkça PTX ile grafen nanotaşıyıcı arasındaki etkileşim mesafesinin de arttığı ortaya çıkmıştır. Bu daha uzun mesafe, PLA'nın baskın olduğu durumlarda potansiyel olarak daha zayıf bir etkileşime işaret etmektedir. Buna karşılık, PTX konsantrasyonundaki artışla birlikte, PTX ve nanotaşıyıcı arasındaki mesafe azaldıkça tersine bir eğilim gözlenmiştir.

5.TARTIŞMA

Bu çalışma, grafen/PLA-PCL blok kopolimerlerinin moleküler dinamik simülasyonları kullanarak yapısının ve kararlılığının değerlendirilmesine odaklanmıştır. Kök Ortalama Kare Sapma (RMSD), bu simülasyonların temel bir metriği olup, moleküler sistemlerin zaman içindeki konformasyonel değişimlerini ölçmek için kullanılır. Bu çalışmada, RMSD analizi, polimer-ilaç kompleksinin uzamsal sapmalarını incelemek için kullanılmıştır.

RMSD sonuçları, blok kopolimerin bileşimine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. En dikkat çekici gözlem, PCL içeriğinin artmasıyla RMSD değerlerinde belirgin bir düşüş olduğudur. Bu, PCL'nin hidrofobik yapısının, kopolimerin stabilitesini artırdığını göstermektedir. Bu gelişmiş stabilite, PCL birimleri arasındaki daha güçlü hidrofobik etkileşimlerin sonucu olabilir. Özellikle hidrofobik ilaçların ilaç dağıtım sistemlerine entegrasyonu düşünüldüğünde, bu bulgular, ilaç taşıyıcılarının tasarım sürecinde önemli bir kılavuz sunmaktadır.

Mesafe Analizi ve Bulguları:

Ayrıca, mesafe analizi sonuçları, PLA ve PCL bileşiminin ilaç-nanotaşıyıcı etkileşimleri üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. Bulgular, optimal bir denge kurulmasının gerekliliğini göstermektedir. İlaç-nanotaşıyıcı etkileşimlerini sağlamak için PLA ve PCL'nin optimal bir dengede bir araya getirilmesi gerekmektedir. Bu denge, etkili ilaç dağıtımını sağlayabilir, yan etkileri azaltabilir ve terapötik etkinliği artırabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Elde edilen RMSD analizi ve mesafe analizi sonuçları, PLA-PCL blok kopolimerlerinin ilaç dağıtım sistemlerindeki kullanım potansiyelini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmanın önemli sonuçlarıdır. Bu sonuçlar, bu blok kopolimerlerin moleküler yapılarının ve kararlılıklarının anlaşılmasına yönelik önemli bir katkı sağlamaktadır. Aşağıda, bu çalışmanın ana sonuçları ve çıkarımları sunulmuştur:

Kopolimer bileşimi ve RMSD değişiklikleri: RMSD analizi, kopolimerin bileşimine bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Özellikle PCL içeriğinin artması, kopolimerin stabilitesini artırmıştır. Bu, hidrofobik ilaçlarla çalışırken daha iyi bir ilaç taşıma potansiyeline işaret etmektedir.

Optimal bileşim ihtiyacı: Mesafe analizi sonuçları, PLA ve PCL bileşimi arasında optimal bir denge kurmanın gerekliliğini göstermektedir. İlaç-nanotaşıyıcı etkileşimlerini sağlamak için bu dengeyi sağlamak, etkili ilaç dağıtımının temelini oluşturabilir.

İlaç dağıtımı ve terapötik etkinlik: Bu sonuçlar, daha iyi anlaşılan bir kopolimer yapısının, ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi ve terapötik etkinliğin artırılmasına katkı sağlayabileceğini öne sürmektedir. Bu yüzden, yan etkilerin azaltılması ve tedavi başarısının artırılması açısından büyük önem arz etmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, PLA-PCL blok kopolimerlerinin ilaç dağıtım sistemlerindeki potansiyelini değerlendirmek için moleküler dinamik simülasyonlarla elde edilen sonuçları sunmaktadır. Bu sonuçlar, ilaç taşıyıcılarının tasarımında, ilaç formülasyonlarının iyileştirilmesinde ve daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kılavuz niteliği taşımaktadır. Bu çalışma, gelecekteki farmasötik araştırmalara önemli bir perspektif sunabilir.

Bu çalışma, ilaç dağıtımı için özelleştirilmiş polimer kaplamalara sahip grafen bazlı nanotaşıyıcılar için zemin hazırlamaktadır. Sonraki araştırmalar ilaç salınım kinetiği, hücresel alım mekanizmaları ve potansiyel biyouyumluluk konularına odaklanabilir. Bu bulgular daha sonra ilaç dağıtım sistemi tasarımlarına dahil edilerek modern farmakoloji bir adım ileriye götürülebilir.

KAYNAKLAR

- Akepati AR, Roy S, Unnikrishnan V, Barkey M, Haque A, Chopra N. A METHODOLOGY FOR PREDICTING FRACTURE TOUGHNESS OF NANO-GRAPHENE REINFORCED POLYMERS USING MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS.
- Ateş M, Demir V, İmamoğlu H. Nanoparçacıkların Özellikleri ve Akuatik Çevreye Etkisi. Published online 2013.
- Ballı Öİ, Coşkuntan İ. Moleküler Dinamik Simülasyonları.
- Barakat I, Dubois Ph, Grandfils Ch, Jérôme R. Macromolecular engineering of polylactones and polylactides. XXV. Synthesis and characterization of bioerodible amphiphilic networks and their use as controlled drug delivery systems. *J Polym Sci Part Polym Chem*. 1999;37(14):2401-2411. doi:10.1002/(SICI)1099-0518(19990715)37:14<2401::AID-POLA14>3.0.CO;2-9
- Baykara O. Current Modalities in Treatment of Cancer. *Balıkesir Health Sci J*. 2016;5(3):154-165. doi:10.5505/bsbd.2016.93823
- Bei JZ, Li JM, Wang ZF, Le JC, Wang SG. Polycaprolactone–poly(ethylene-glycol) block copolymer. IV: Biodegradation behavior in vitro and in vivo. *Polym Adv Technol*. 1997;8(11):693-696. doi:10.1002/(SICI)1099-1581(199711)8:11<693::AID-PAT702>3.0.CO;2-B
- Chemistry (IUPAC) TIU of P and A. IUPAC - kopolimer (C01335). doi:10.1351/goldbook.C01335
- Chiguma J, Mushibe E, Gonopolskaya N, E. Jones Jr W. Graphene-Polymer Nanocomposites and Roll-to-Roll (R2R) Compatible Flexible Solid-State Supercapacitor Based on Graphene Nanoplatelets and Ionic Liquid-Polymer Gel. *Graphene*. 2022;11(01):1-18. doi:10.4236/graphene.2022.111001
- Çelebi M, Karagöz İ. BIYOBOZUNUR POLİMERLER VE ÖZELLİKLERİ; NIŞASTA, POLİ(GLİKOLİK ASİT), POLİ(LAKTİK ASİT) VE POLİ(ΕΚAPROLAKTON). In: ; 2019:273-292.
- Daniyal M, Liu B, Wang W. Comprehensive Review on Graphene Oxide for Use in Drug Delivery System. *Curr Med Chem*. 2020;27(22):3665-3685. doi:10.2174/13816128256661902011296290
- Dave PN, Chopda LV. Application of Iron Oxide Nanomaterials for the Removal of Heavy Metals. *J Nanotechnol*. 2014;2014:1-14. doi:10.1155/2014/398569
- Eren D, Yalçın İ. THE AIM OF IMPLEMENTATION OF THE MOLECULAR MECHANIC AND THE MOLECULAR DYNAMIC METHODS IN RATIONAL DRUG DESIGN. *Ank Univ Eczacılık Fak Derg*. Published online May 31, 2020:334-355. doi:10.33483/jfpau.688351
- Espinoza SM, Patil HI, San Martin Martinez E, Casañas Pimentel R, Ige PP. Poly-ε-caprolactone (PCL), a promising polymer for pharmaceutical and biomedical applications: Focus on nanomedicine in cancer. *Int J Polym Mater Polym Biomater*. 2020;69(2):85-126. doi:10.1080/00914037.2018.1539990
- Fitzgerald R, Bass LM, Goldberg DJ, Graivier MH, Lorenc ZP. Physiochemical Characteristics of Poly-L-Lactic Acid (PLLA). *Aesthet Surg J*. 2018;38(suppl_1):S13-S17. doi:10.1093/asj/sjy012
- Frenkel D, Smit B. Molecular Dynamics in Various Ensembles. In: *Understanding Molecular Simulation*. Elsevier; 2002:139-163. doi:10.1016/B978-012267351-1/50008-0
- Geim A, Novoselov K. The Nobel Prize in Physics 2010.
- Gelpi J, Hospital A, Goñi R, Orozco M. Molecular dynamics simulations: advances and applications. *Adv Appl Bioinforma Chem*. Published online November 2015:37. doi:10.2147/AABC.S70333

- Ghasemi Y, Peymani P, Afifi S. Quantum dot: magic nanoparticle for imaging, detection and targeting.
- Greener JG, Filippis I, Sternberg MJE. Predicting Protein Dynamics and Allostery Using Multi-Protein Atomic Distance Constraints. *Structure*. 2017;25(3):546-558. doi:10.1016/j.str.2017.01.008
- Gürmen S, Ebin B. Nanopartiküller ve Üretim Yöntemleri -.
- Hansson T, Oostenbrink C, van Gunsteren WF. Molecular dynamics simulations.
- Hollingsworth SA, Dror RO. Molecular Dynamics Simulation for All. *Neuron*. 2018;99(6):1129-1143. doi:10.1016/j.neuron.2018.08.011
- Inaugural lecture_ray_sc.pdf. Accessed January 4, 2023. https://uir.unisa.ac.za/bitstream/handle/10500/21715/inaugural%20lecture_ray_sc.pdf?sequence=1
- Ji S rong, Liu C, Zhang B, et al. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. 2010;1806(1):29-35. doi:10.1016/j.bbcan.2010.02.004
- Kang YM, Lee SH, Lee JY, et al. A biodegradable, injectable, gel system based on MPEG-b-(PCL-ran-PLLA) diblock copolymers with an adjustable therapeutic window. *Biomaterials*. 2010;31(9):2453-2460. doi:10.1016/j.biomaterials.2009.11.115
- Kim T, Lee S, Park SY, Chung I. Biodegradable PCL-b-PLA Microspheres with Nanopores Prepared via RAFT Polymerization and UV Photodegradation of Poly(Methyl Vinyl Ketone) Blocks. *Polymers*. 2021;13(22):3964. doi:10.3390/polym13223964
- Köktürk, N., Yeğin, D., Çiftçi, U. T., Mullaoglu, B. S., & Öztürk, C. (2004). Akciğer kanserlerinde epidemiyolojik özellikler yıllar içinde değişim gösteriyor mu. *Toraks Dergisi*, 5(3), 137-142.
- Li X. *Synthesis, Properties and Application of Graphene Woven Fabrics*. Springer; 2015.
- Li Y, Tang L, Li J. Preparation and electrochemical performance for methanol oxidation of pt/graphene nanocomposites. *Electrochem Commun*. 2009;11(4):846-849. doi:10.1016/j.elecom.2009.02.009
- Modeling of polyethylene and poly (L-lactide) polymer blends and diblock copolymer: Chain length and volume fraction effects on structural arrangement: The Journal of Chemical Physics: Vol 127, No 6. Accessed March 27, 2023. <https://aip.scitation.org/doi/full/10.1063/1.2751498>
- MÜHENDİS BEYİNLER DERİĞİSİ | JOURNAL OF ENGINEER BRAINS. 1(1).
- Nanopartikül üretim yöntemleri. prezi.com. Accessed February 12, 2023. <https://prezi.com/g8o0w0anichi/nanopartikul-uretim-yontemleri/>
- Nanopartiküller: Özellikleri ve Uygulama Alanları. Nanografi Türkiye. Accessed February 16, 2023. <https://shop.nanografi.com.tr/blogafi/nanopartikuller-ozellikleri-ve-uygulama-alanlari/>
- Park YH, Park SY, In I. Direct noncovalent conjugation of folic acid on reduced graphene oxide as anticancer drug carrier. *J Ind Eng Chem*. 2015;30:190-196. doi:10.1016/j.jiec.2015.05.021
- polimerler.pdf. Accessed March 27, 2023. <http://www.baskent.edu.tr/~cokeliler/polimerler.pdf>
- Przybysz-Romatowska M, Haponiuk J, Formela K. Poly(ε-Caprolactone)/Poly(Lactic Acid) Blends Compatibilized by Peroxide Initiators: Comparison of Two Strategies. *Polymers*. 2020;12(1):228. doi:10.3390/polym12010228
- Pul M, pul muharrem. Karbon Nanotüp (CNT) Ve Nano Grafen (G) Takviyeli Al 2024 Kompozitlerin Vorteks Yöntemiyle Üretilerek Aşınma Ve İşlenebilme Özelliklerinin İncelenmesi. *Uluslar Muhendislik Arastirma Ve Gelistirme Derg*. Published online January 31, 2019:370-382. doi:10.29137/umagd.493868
- Son KH, Hong JH, Lee JW. Carbon nanotubes as cancer therapeutic carriers and mediators. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:5163-5185. doi:10.2147/IJN.S112660

Song S, Shen H, Wang Y, et al. Biomedical application of graphene: From drug delivery, tumor therapy, to theranostics. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020;185:110596. doi:10.1016/j.colsurfb.2019.110596

The World Health Report. 2004: Changing History.; 2004.

Tian B, Hua S, Liu J. Multi-functional chitosan-based nanoparticles for drug delivery: Recent advanced insight into cancer therapy. *Carbohydr Polym*. Published online May 2023;120972. doi:10.1016/j.carbpol.2023.120972

Tousian B, Ghasemi MH, Khosravi AR. Targeted chitosan nanoparticles embedded into graphene oxide functionalized with caffeic acid as a potential drug delivery system: New insight into cancer therapy. *Int J Biol Macromol*. 2022;222:295-304. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.09.084

Tuncer S. ÇOKLU GLACA DĞRENÇLĞ KANSER HÜCRE HATTINA NANOPARTİKÜLLERLE GLAÇ AKTARIMI.

Üner İ, Koçak ED. POLİ(LAKTİK ASİT)'İN KULLANIM ALANLARI VE NANO LİF ÜRETİMDEKİ UYGULAMALARI. Published online 2012.

Vlăsceanu GM, Amărăndi RM, Ioniță M, et al. Versatile graphene biosensors for enhancing human cell therapy. *Biosens Bioelectron*. 2018;117:283-302. doi:10.1016/j.bios.2018.04.053

Wang Y, Lamim Ribeiro JM, Tiwary P. Machine learning approaches for analyzing and enhancing molecular dynamics simulations. *Curr Opin Struct Biol*. 2020;61:139-145. doi:10.1016/j.sbi.2019.12.016

Wang Y, Li J, Li X, Shi J, Jiang Z, Zhang CY. Graphene-based nanomaterials for cancer therapy and anti-infections. *Bioact Mater*. 2022;14:335-349. doi:10.1016/j.bioactmat.2022.01.045

Wei T, Bao L, Hauke F, Hirsch A. Recent Advances in Graphene Patterning. *ChemPlusChem*. 2020;85(8):1655-1668. doi:10.1002/cplu.202000419

Woodruff MA, Huttmacher DW. The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century. *Prog Polym Sci*. 2010;35(10):1217-1256. doi:10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002

Yan K, Peng H, Zhou Y, Li H, Liu Z. Formation of Bilayer Bernal Graphene: Layer-by-Layer Epitaxy via Chemical Vapor Deposition. *Nano Lett*. 2011;11(3):1106-1110. doi:10.1021/nl104000b

YOKUŞ, B., & ÇAKIR, D. Ü. (2012). Kanser biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 7-18.

Yu W, Sisi L, Haiyan Y, Jie L. Progress in the functional modification of graphene/graphene oxide: a review. *RSC Adv*. 2020;10(26):15328-15345. doi:10.1039/D0RA01068E

Zhang Y, Li F, Yu Q, et al. Fabrication of PLLA with High Ductility and Transparency by Blending with Tiny Amount of PVDF and Compatibilizers. *Macromol Mater Eng*. 2019;304(11):1900316. doi:10.1002/mame.201900316

Zheng J, Meng D, Zheng X, Zhang Y, Chen H. Graphene-based materials: A new tool to fight against breast cancer. *Int J Pharm*. 2021;603:120644. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120644

Zhou L, Zhou L, Wei S, et al. Combination of chemotherapy and photodynamic therapy using graphene oxide as drug delivery system. *J Photochem Photobiol B*. 2014;135:7-16. doi:10.1016/j.jphotobiol.2014.04.010

Zişan_Şen.pdf. Accessed May 4, 2023. http://acikerisim.uludag.edu.tr/jspui/bitstream/11452/30656/1/Zi%C5%9Fan_%C5%9Een.pdf

2093966.pdf. Accessed February 12, 2023. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/2093966>