

T.C.

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK
ANABİLİM DALI

YENİ NESİL CORE-SHELL KOMPOZİT
MALZEMELERİN KARAKTERİZASYONU VE
HEDEFLENEİLİR KANSER İLACI
SALIM SİSTEMİ UYGULAMALARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYŞEGÜL YILDIRIM

HAZİRAN 2020

MUĞLA

**T.C.
MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK
ANABİLİM DALI**

**YENİ NESİL CORE-SHELL KOMPOZİT
MALZEMELERİN KARAKTERİZASYONU VE
HEDEFLENEBİLİR KANSER İLACI
SALIM SİSTEMİ UYGULAMALARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AYŞEGÜL YILDIRIM

HAZİRAN 2020

MUĞLA

MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEZ ONAYI

AYŞEGÜL YILDIRIM tarafından hazırlanan **YENİ NESİL CORE-SHELL KOMPOZİT MALZEMELERİN KARAKTERİZASYONU VE HEDEFLENEBİLİR KANSER İLACI SALIM SİSTEMİ UYGULAMALARI** başlıklı tezin 30/06/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans derecesi için gerekli şartları sağladığı oybirliği ile kabul edilmiştir.

TEZ SINAV JURİSİ

Prof. Dr. Mustafa Kemal SEZGİNTÜRK (**Jüri Başkanı**) İmza:

Biyomühendislik ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı,
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Muğla

Dr. Öğretim Üyesi Yasemin İSPİRLİ DOĞAÇ (**Danışman**) İmza:

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

Doç.Dr. Ergun KAYA (**Üye**) İmza:

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI ONAYI

Prof. Dr. Ramazan GÜP İmza:

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

Dr. Öğretim Üyesi Yasemin İSPİRLİ DOĞAÇ (**Danışman**) İmza:

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla

Savunma Tarihi: 30/06/2020

Tez çalışmalarım sırasında elde ettiğim ve sunduğum tüm sonuç, doküman, bilgi ve belgelerin tarafımdan bizzat ve bu tez çalışması kapsamında elde edildiğini; akademik ve bilimsel etik kurallarına uygun olduğunu beyan ederim. Ayrıca, akademik ve bilimsel etik kuralları gereği bu tez çalışması sırasında elde edilmemiş başkalarına ait tüm orijinal bilgi ve sonuçlara atıf yapıldığımı da beyan ederim.

Ayşegül Yıldırım

30/06/2020

ÖZET

YENİ NESİL CORE-SHELL KOMPOZİT MALZEMELERİN KARAKTERİZASYONU VE HEDEFLENEBİLİR KANSER İLACI SALIM SİSTEMİ UYGULAMALARI

Ayşegül YILDIRIM

Yüksek Lisans Tezi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Yasemin İSPİRLİ DOĞAÇ

Haziran 2020, 117 sayfa

Core-shell manyetik kompozitler, yeni bir kompozit sınıfı olan inorganik polimer nanokompozitler ailesine dahildir. Bunlar, değişik boy ve şekillere sahip, gözenekli ya da gözeneksiz özellikte ve farklı yüzey alanlarına sahip manyetik özellikli malzemeler olup, manyetik özellikli bir partikülden oluşan bir merkez ve bunu kaplayan polimerik malzemeden oluşmaktadır. Buradaki polimerik malzemenin şekli ve yapısı, çalışmanın hedefi ve ne tür bir işlevsellik istendiğine göre değişebilir. Özellikle, bu manyetik polimerik yapılar, kanser tedavisinde manyetik hedefleme ve hipertermi için de kullanılmaktadır. Manyetik hipertermi ve kemoterapi ilaçlarının birlikte kullanımı ile kanser tedavisinde sinerjik etki yaratılması ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Bu amaçla hazırlanan sunulan bu tez çalışması üç kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda, dört farklı doğal polimer içerikli core-shell manyetik kompozit malzemelerin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirildi. Bu kısımda sentezlenen malzemeler, boncuk formunda hazırlanmış olup, kobalt ferrit/aljinat (CFA), mangan ferrit/aljinat (MFA), kobalt ferrit/kitosan (CFC) ve mangan ferrit/kitosan (MFC) çiftlerinden oluşturuldu. Burada CoFe_2O_4 veya MnFe_2O_4 kompozit materyalin çekirdeğini (core), aljinat veya kitosan ise materyalin kabuğunu (shell) oluşturmaktadır. Core-shell malzemelerin karakterizasyonu için, termogravimetrik analiz (TGA) ve taramalı elektron mikroskopisi (SEM) kullanıldı. İkinci kısımda manyetik boncukların şişme deneyleri yapıldı. Üçüncü kısımda ise, hazırlanan bu dört farklı manyetik malzemede, farklı oranlarda bir kanser ilacı olan 5-Florourasil (5-FU) tutuklandı, pH 7.4, pH 6.8 ve pH 1.2'de salım deneyleri gerçekleştirildi ve ilaç salımlarının hangi modele göre gerçekleştiği belirlendi. Matematiksel modellemede Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırıncı derece modelleri kullanıldı. Dört farklı tip taşıyıcıyla hazırlanan ilaç sistemlerinin hepsi, model olarak seçilen 5-FU için kontrollü ilaç salımına uygun bulundu.

Anahtar Kelimeler: CoFe_2O_4 , MnFe_2O_4 , Aljinat, Kitosan, İlaç Salımı, Core-Shell Kompozit, Manyetik Kompozit, 5-Fluorourasil.



ABSTRACT

CHARACTERIZATION OF NEW GENERATION CORE-SHELL COMPOSITE MATERIALS AND TARGETABLE CANCER DRUG DELIVERY SYSTEM APPLICATIONS

Ayşegül YILDIRIM

Master of Science (M.Sc.)

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Yasemin İSPİRLİ DOĞAÇ

June 2020, 117 pages

Core-shell magnetic composites are included in a new family of composites, the inorganic polymer nanocomposites family. These are magnetic materials of different sizes and shapes, with or without porous properties and different surface areas, consisting of a magnetic center and the polymeric material covering it. The shape and structure of the polymeric material can vary depending on the goal of the study and what kind of functionality is desired. In particular, these magnetic polymeric structures are also used for magnetic targeting and hyperthermia in cancer treatment. studies on creating synergistic effects with the use of magnetic hyperthermia and chemotherapy drugs together in cancer treatment have been intensified.

This thesis study prepared for this purpose consists of three parts. In the first part, the synthesis and characterization of four different core-shell magnetic composite materials containing natural polymers was carried out. The materials synthesized in this section were prepared in the form of beads and were formed from cobalt ferrite / alginate (CFA), manganese ferrite / alginate (MFA), cobalt ferrite / chitosan (CFC) and mangan ferrite / chitosan (MFC) pairs. Here, CoFe_2O_4 or MnFe_2O_4 compose the core of the composite material, and alginate or chitosan form the shell of the material. Thermogravimetric analysis (TGA) and scanning electron microscopy (SEM) were used for characterization of core-shell materials. In the second part, swelling experiments of magnetic beads were performed. In the third part, 5-Fluorouracil (5-FU), a cancer drug was arrested in these four different magnetic materials. The drug delivery experiments were carried out at pH 7.4, pH 6.8 and pH 1.2 and it was determined which model the drug delivery occurred. Korsmeyer-Peppas, Higuchi, first degree and zero degree models were used for mathematical

modeling. All of the drug systems prepared with four different types of carriers were found suitable for controlled drug release for the 5-FU chosen as a model drug.

Keywords: CoFe_2O_4 , MnFe_2O_4 , Alginate, Chitosan, Drug Delivery, Core-Shell Composite, Magnetic Composite, 5-Fluorouracil.



Canım kardeşlerim Mehmet ve İbrahim Metehan'a



ÖNSÖZ

Yapmış olduğum bu tez çalışması boyunca; ilgisini, edinmiş olduğu kıymetli tecrübelerini, zamanını, bu tez çalışmasını tamamlayabilmem için elinden gelen tüm çaba ve emeğini; tüm samimiyetiyle, insanlığını ve ahlalığını esirgemeyen çok değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Yasemin İSPİRLİ DOĞAÇ'a,

Deneyim ve bilgileriyle birlikte güler yüzünü ve arkadaşlığını esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Daniela GIANNETTO'ya

Laboratuvar imkanlarını sunan ve yardımcı olan değerli hocam Doç.Dr. Ersin DOĞAÇ'a

Her zaman ve her koşulda, hep yanımda olan canım dostlarım, güzel arkadaşlarım Yasemin ALPARSLAN ve Aslı EGELİ'ye

Anlayış ve yol göstermeleriyle elimi tutan, canım yengem Habise YILDIRIM ve canım teyzem Halise TURGUT YILDIZ'a

Sabır ve anlayışlarıyla her zaman yanımda olan, her koşulda bana desteklerini gösteren, verdikleri değeri hiçbir zaman unutturmayan; dedem Mehmet YILDIRIM, babaannem Cennet YILDIRIM, babam Ömer YILDIRIM, annem Songül YILDIRIM'a

Varlıklarının bile güçlü olamama yettiği , can kardeşlerim Mehmet Yıldırım ve İbrahim Metehan YILDIRIM'a

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	x
İÇİNDEKİLER	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xix
1.GİRİŞ	1
1.1.Amaç ve Kapsam.....	1
1.2.Manyetizma	3
1.2.1. Manyetizmanın temel kavramları	4
1.2.2. Maddelerin manyetik özelliklerine göre sınıflandırılması.....	7
1.2.2.1. Diamanyetizma	8
1.2.2.3. Antiferromanyetizma	9
1.2.2.4. Ferrimanyetizma	10
1.2.2.6. Spin Cam Sistemler.....	12
1.2.3. Manyetik partiküller	12
1.2.3.1. Manyetik Partiküller Hakkında Genel Bilgi	12
1.2.3.2. Manyetik Partiküllerin Sınıflandırılması.....	12
1.2.3.3. Manyetik Partiküllerin Gelişimi.....	13
1.2.4. Kobalt ferrit (CoFe ₂ O ₄) ve Mangan ferrit (MnFe ₂ O ₄)	14
1.2.5.3. Termal Parçalama Yöntemi.....	17
1.2.5.4. Mikroemülsiyon Yöntemi	17
1.3. Manyetik Polimerik Yapılar	18
1.3.1.1. Emülsiyon Polimerizasyonu.....	19
1.3.1.2. Süspansiyon Polimerizasyonu.....	19
1.3.1.3. Dispersiyon Polimerizasyonu	19
1.3.1.4. Çöktürme Polimerizasyonu	20
1.3.1.5. Çözelti Polimerizasyonu	20
1.3.1.6. Kontrollü/Yaşayan Radikal Polimerizasyon	20
1.3.2. Manyetik materyallerin kullanım alanları ve yapılan bazı çalışmalar	21
1.4. İlaç Taşıyıcı Sistemler	24
1.4.1. İlaç salım sistemleri	26
1.4.1.1. Konvansiyonel salım sistemleri	27

1.4.1.2. Değiştirilmiş salım sistemleri.....	27
1.4.2. İlaç salım kinetiği.....	28
1.4.2.1. Modellemeye bağlı yöntemler.....	29
1.4.2.1.1. Sıfır derece modeli	29
1.4.2.1.2. Birinci derece modeli	29
1.4.2.1.3. Higuchi modeli	30
1.4.2.1.4. Hixson-Crowell modeli	30
1.4.2.1.5. Korsmeyer- Peppas modeli	31
1.4.2.2. Modellemeye bağlı olmayan yöntemler.....	31
1.5. 5-Fluorourasil	32
1.5.1. Etki mekanizması.....	33
1.6. Literatürdeki İlaç Salımı Çalışmaları	35
1.6.1. Manyetik materyaller kullanılarak yapılan ilaç salımı çalışmaları	35
1.6.2. 5-FU ile yapılan ilaç salımı çalışmaları	36
2. MATERYAL VE METOT	39
2.1. Kimyasal Maddeler	39
2.2. Cihazlar	39
2.3.1. CoFe ₂ O ₄ manyetik nanopartiküllerin sentezi.....	40
2.3.2. CoFe ₂ O ₄ /aljinat (CFA) manyetik boncukların sentezi.....	41
2.3.3. CoFe ₂ O ₄ /kitosan (CFC) manyetik boncukların oluşturulması ve optimizasyonu	42
2.4. MnFe ₂ O ₄ /aljinat (MFA) ve MnFe ₂ O ₄ /kitosan (MFC) manyetik boncukların sentezi ve karakterizasyonu	43
2.4.1. MnFe ₂ O ₄ manyetik nanopartiküllerin sentezi.....	43
2.4.2. MnFe ₂ O ₄ /aljinat (MFA) manyetik boncukların sentezi	44
2.4.3. MnFe ₂ O ₄ /kitosan (MFC) manyetik boncukların sentezi	44
2.5. Manyetik Boncukların Karakterizasyonu.....	45
2.5.1. Termogravimetrik analiz (TGA).....	45
2.5.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM-EDS).....	45
2.6. Manyetik Boncukların Şişme Davranışlarının Belirlenmesi	46
2.7. Manyetik Boncukların İlaç Salım Sistemlerinde Uygulanması	46
2.7.1. 5-FU yüklü CFA boncukların hazırlanması ve ilaç salım deneyleri	46
2.7.2. 5-FU yüklü MFA boncukların hazırlanması ve ilaç salım deneyleri.....	47
2.7.3. 5-FU yüklü CFC boncukların hazırlanması ve ilaç salım deneyleri.....	47
2.7.4. 5-FU yüklü MFC boncukların hazırlanması ve ilaç salım deneyleri.....	48
2.7.5. 5-FU yüklü manyetik boncukların ilaç salım profillerinin belirlenmesi ..	48

3.BURGULAR VE TARTIŞMA	49
3.1. Core-shell Manyetik Kompozitlerin Optimizasyonu ve Karakterizasyonu	49
3.1.1. TGA sonuçları.....	53
3.1.2. SEM-EDS analizi.....	56
3.2. Boncukların Şişme Davranışlarının Belirlenmesi	60
3.3. İlaç Salım Deneyleri ve İlaç Salım Kinetiklerinin Belirlenmesi	63
3.3.1. 5-FU kalibrasyon grafiği.....	64
3.3.2. CFA/5-FU ilaç salım kinetiklerinin belirlenmesi	65
3.3.3. MFA/5-FU ilaç salım kinetiklerinin belirlenmesi	72
3.3.4. CFC/5-FU ilaç salım kinetiklerinin belirlenmesi.....	79
3.3.5. MFC/5-FU ilaç salım kinetiklerinin belirlenmesi.....	87
3.3.6. İlaç salım kinetiklerinin değerlendirilmesi ve tartışma.....	94
4. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME	100
KAYNAKLAR	103

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Manyetizmanın temel kavramlarının SI ve CGS sistemlerine göre birimleri.....	7
Çizelge 1.2. İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler (Fung, 1997)	26
Çizelge 1.3. Korsmeyer-Peppas denklemindeki 'n' değerine göre salım mekanizmaları.....	31
Çizelge 1.4. 5-FU'in bazı kimyasal özellikleri	32
Çizelge 3.1. Core-shell manyetik kompozitleri hazırlama parametreleri ve gözlemler	52
Çizelge 3.2. Core-shell manyetik kompozitlerin manyetik partikül ve polimer oranları	55
Çizelge 3.3. Core-shell manyetik boncukların 5 saat sonundaki %SR oranları.....	63
Çizelge 3.4. Tüm salım sistemleri için kinetik modellerin regresyon değerleri	96
Çizelge 3.5. Manyetik kompozit malzemelerle yapılan ilaç salım örnekleri(2010-2020)	99

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Bir maddenin basit atomik modeli	4
Şekil 1.2.	Atomik manyetik moment oluşumunda elektronların orbital ve spin..... hareketleri.....	5
Şekil 1.3.	Diamanyetik maddelerde manyetik momentler	8
Şekil 1.4.	Ferromanyetik maddelerde manyetik momentler	9
Şekil 1.5.	Antiferromanyetik maddelerde manyetik momentler	10
Şekil 1.6.	Ferrimanyetik maddelerde manyetik momentler	10
Şekil 1.7.	Paramanyetik maddelerde manyetik momentler	11
Şekil 1.8.	Yumuşak ferritler için spinel birime ait hücre yapısının şematik gösterimi	15
Şekil 1.9.	Farklı morfolojilerdeki manyetik nanoyapıların şematik gösterimi.....	18
Şekil 1.10.	İlaç taşıyıcı sistemler a) ilaç konjugatı b) dendrimer c) vezikül d) lipozom veya misel.....	25
Şekil 1.11.	a) Urasil b) 5-Florourasil kimyasal yapısı	33
Şekil 1.12.	5-FU metabolik yolları ve etki mekanizması.....	34
Şekil 2.1.	CoFe ₂ O ₄ (Kobalt ferrit) partikülleri	41
Şekil 2.2.	CFA ve CFC manyetik boncuklar	42
Şekil 2.3.	MnFe ₂ O ₄ (Mangan ferrit) partikülleri	43
Şekil 2.4.	MFA ve MFC manyetik boncuklar	44
Şekil 3.1.	Kobalt ferrit/aljinat (CFA) ve mangan ferrit/aljinat (MFA) manyetik boncukların hazırlanma aşamalarının şematik gösterimi	50
Şekil 3.2.	Kobalt ferrit/kitosan (CFC) ve mangan ferrit/kitosan (MFC) manyetik boncukların hazırlanma aşamalarının şematik gösterimi	51
Şekil 3.3.	TGA eğrileri (a) Kobalt ferrit grubu örneklerin (CFA-25, CFA-50, CFC-25 ve CFC-50) ve ham kobalt ferrit (CF); (b) Mangan ferrit grubu örneklerin (MFA-25, MFA-50, MFC-25 ve MFC-50) ve ham mangan ferrit (MF)	54
Şekil 3.4.	Core-shell CFA yapılarının SEM fotoğrafları ve EDS spektrumu (%2 aljinat ve 25 mg CoFe ₂ O ₄ (a) ve (b) CFA, (c) CFA-5-FU, (d) CFA yapılarının EDS spektrumu	57
Şekil 3.5.	Core-shell MFA yapılarının SEM fotoğrafları ve EDS spektrumu (%2 aljinat ve 25 mg MnFe ₂ O ₄) (a) ve (b) MFA, (c) MFA-5-FU, (d) MFA yapılarının EDS spektrumu	58
Şekil 3.6.	Core-shell CFC yapıların SEM fotoğrafları ve EDS spektrumu (%1 kitosan ve 25 mg CoFe ₂ O ₄) (a) ve (b) CFC, (c) CFC-5-FU, (d) CFC yapıların EDS spektrumu	59
Şekil 3.7.	Core-shell MFC yapıların SEM fotoğrafları ve EDS spektrumu (%1 kitosan ve 25 mg MnFe ₂ O ₄) (a) ve (b) MFC, (c) MFC-5-FU, (d) MFC yapıların EDS spektrumu	60
Şekil 3.8.	Core-shell manyetik boncukların pH 7.4'deki şişme davranışları profilleri	61
Şekil 3.9.	Core-shell manyetik boncukların pH 6.8'deki şişme davranışları profilleri	62
Şekil 3.10.	Core-shell manyetik boncukların pH 1.2'deki şişme davranışları profilleri	62

Şekil 3.11. 5-FU kalibrasyon grafiği	64
Şekil 3.12. CFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri	65
Şekil 3.13. CFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	66
Şekil 3.14. CFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	66
Şekil 3.15. CFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Sıfıncı derece modeli ilaç salım profilleri.....	67
Şekil 3.16. CFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri	68
Şekil 3.17. CFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	68
Şekil 3.18. CFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	69
Şekil 3.19. CFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Sıfıncı derece modeli ilaç salım profilleri.....	69
Şekil 3.20. CFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri	70
Şekil 3.21. CFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	71
Şekil 3.22. CFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	71
Şekil 3.23. CFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Sıfıncı derece modeli ilaç salım profilleri.....	72
Şekil 3.24. MFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri	73
Şekil 3.25. MFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	73
Şekil 3.26. MFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	74
Şekil 3.27. MFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Sıfıncı derece modeli ilaç salım profilleri	74
Şekil 3.28. MFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri	75
Şekil 3.29. MFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	75
Şekil 3.30. MFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	76
Şekil 3.31. MFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Sıfıncı derece modeli ilaç salım profilleri	76
Şekil 3.32. MFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, Birinci derece ve Sıfıncı derece modellerine uygun ilaç salım profilleri	77
Şekil 3.33. MFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	78
Şekil 3.34. MFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	78

Şekil 3.35. MFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Sıfıncı derece modeli ilaç salım profilleri	79
Şekil 3.36. CFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri	80
Şekil 3.37. CFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	80
Şekil 3.38. CFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	81
Şekil 3.39. CFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Sıfıncı derece modeli ilaç salım profilleri.....	81
Şekil 3.40. CFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri	82
Şekil 3.41. CFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	83
Şekil 3.42. CFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	83
Şekil 3.43. CFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Sıfıncı derece modeli ilaç salım profilleri.....	84
Şekil 3.44. CFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri	85
Şekil 3.45. CFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	85
Şekil 3.46. CFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	86
Şekil 3.47. CFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Sıfıncı derece modeli ilaç salım profilleri.....	86
Şekil 3.48. MFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri	87
Şekil 3.49. MFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	88
Şekil 3.50. MFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	88
Şekil 3.51. MFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Sıfıncı derece modeli ilaç salım profilleri	89
Şekil 3.52. MFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri	90
Şekil 3.53. MFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	90
Şekil 3.54. MFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	91
Şekil 3.55. MFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Sıfıncı derece modeli ilaç salım profilleri	91
Şekil 3.56. MFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri	92
Şekil 3.57. MFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri.....	93
Şekil 3.58. MFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri.....	93

Şekil 3.59. MFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Sıfırıncı derece modeli ilaç salım profilleri..... 94



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

m:Metre

μm :Mikrometre

μl :Mikrolitre

ml:Mililitre

$^{\circ}\text{C}$:Santigrat derece

Φ :Manyetik akı

nm:Nanometre

dk:Dakika

M:molar

rpm:Revolutions per minute

DNA:Deoksiribonükleik asit

RNA:Ribonükleik asit

UV:Ultraviyole

DSÖ(WHO):Dünya Sağlık Örgütü

AMF:Alternatif manyetik alan

5-FU:5-Fluorourasil

CoFe_2O_4 :Kobalt ferrit

MnFe_2O_4 :Mangan ferrit

CFA:Kobalt ferrit/aljinat

MFA:Mangan ferrit/aljinat

CFC:Kobalt ferrit/kitosan

MFC:Mangan ferrit/kitosan

TGA:Termogravimetrik analiz

SEM:Taramalı elektron mikroskopisi

pH:Hidrojen gücü

SI:Uluslararası birim sistemi

CGS:Santimetre-gram-saniye birim sistemi

Fe:Demir

Ni:Nikel

Co:Kobalt

Gd:Godolinyum

Fe₂O₃:Manyetit

γ -Fe₂O₃:Maghemit

Fe₂O₄:Magnetit

Mn:Mangan

Zn:Çinko

H:Manyetik alan

M:Manyetizasyon

NH₄OH:Amonyum hidroksit

NaOH:Sodyum hidroksit

MR:Manyetik rezonans

RF:Radyo frekans

PEI:Poly ethyleneimine

MA-SERS:Yüzey arttırılmış Raman spektroskopisi

SBF:Yapay vücut sıvısı

PBS:Fosfat tampon çözeltisi

K:Birinci derece hız sabiti

T:Zaman

A:İlaç taşıyıcı yüzey alanı

D:Matris içindeki ilaç difüzyon katsayısı

C:Matris içindeki başlangıç ilaç konsantrasyonu

FdUMP:Florodeoksiuridin monofosfat

FdUTP:Florodeoksiuridin trifosfat

FUTP:Florouridin trifosfat

TS:Timidilat sentaz

dTMP:Deoksitimidin monofosfat

dUMP:Deoksiuridin monofosfat

Du145:İnsan prostat kanser hücresi

PNT1A:İnsan sağlıklı prostat hücresi

MRG:Manyetik Rezonans Görüntüleme

PEGA:Polietilen glikol bis amin

XRD:X-ışını kırınımı

PLGA:Poly lactic-co-glycolic acid

GA:Gluteraldehit

SEM-EDS:Taramalı elektron mikroskopisi

UV-VIS:Ultraviyole-görünür ışık absorpsiyon spektrofotometresi

R²:Regresyon değeri

1.GİRİŞ

1.1.Amaç ve Kapsam

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2018 raporuna göre, kanser görülme sıklığı son 6 yılda 4 milyon daha artarak 18 milyona ulaşmıştır. Ayrıca yine aynı rapordaki verilere göre, 2016 yılında 9 milyon kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir (WHO, 2018). Hiç şüphe yok ki, kanser dünyadaki başlıca ölüm nedenlerinden biridir. Kanser tedavisi ile ilgili bilimsel çalışmalar devam ederken, tedavi süreci kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlerle sürdürülmektedir. Bununla birlikte, tümörlü hücrelerin çevresindeki sağlıklı hücrelere karşı toksisite, ilaç direnci, biyolojik engellerin üstesinden gelmede güçlük ve tümörün tekrarlaması gibi sorunlar yaygın tedavilerin etkinliğini sınırlandırmıştır (Szakács vd., 2006, Cho vd., 2008, Brindle 2008). Bu nedenle, geleneksel tedavilerin yerini almak veya bunları modifiye etmek için yeni ileri tekniklerin geliştirilmesi için çok fazla çalışma devam etmektedir. Günümüzde, fototermal terapi, gen terapisi, immünoterapi, fotodinamik terapi gibi yan etkilerin azaltıldığı nanomalzemelere dayanan çeşitli yeni teknikler özellikle de manyetik hipertermi ve hedefleme oluşturacak malzemelerle ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır (Laurent vd., 2011, Kumar ve Mohammad, 2011, Huang vd., 2012, Fan vd., 2017, Gong vd., 2017, Luo vd., 2017). Manyetik hiperterminin çeşitli avantajları vardır. Hipertermi, manyetik olarak istenen tümör hücresine hedeflenen manyetik nanoparçacıkların, ısı aracı olarak seçici olarak uygulanmasını ve ardından bu tümörün, harici bir alternatif manyetik alana (AMF) maruz bırakılmasını içerir. Sonuç olarak, tümörün içindeki sıcaklık, yüksek frekanslı AMF altında dahili manyetik nanoparçacıklardan ısı oluşumu nedeniyle artar. Artan sıcaklık ve ısı şoku, proteinleri denatürasyona neden olurken, ayrıca bağışıklık sisteminin aktivasyonuna da aracılık ettiği dolaylı yanıt ile kanser hücrelerini öldürür. Ayrıca manyetik hipertermi temelli kanser tedavileri özellikle kemoterapi ile

kombinasyon halinde sinerjistik etkileri nedeniyle kanser tedavisinde daha etkilidir (Ito vd., 2003, Prasad vd., 2007, Laurent vd., 2011, Kumar ve Mohammad, 2011).

Bu bilgiler ışığında, sunulan tez çalışmasında manyetik kompozitler ile kolon, rektum, meme, mide, pankreas, mesane, serviks, baş-boyun, karaciğer, over, prostat ve cilt kanserlerinde kanser kemoterapisinde kullanılan önemli bir ilaç olan 5-Fluorourasil (5-FU) seçilerek bu sinerjik etkinin yaratılabileceği dört farklı sistem tasarlanmıştır. Çalışma, aslında bu sistemlerin kanser hücre hatlarında başarısının araştırılacağı ana hedefimiz olan ileriki çalışmalarımız için, sistemleri oluşturan kompozit malzemelerin karakterizasyonunun, sistemlerin şişme karakterinin ve ilaç salım kinetiklerinin ortaya konduğu öncül bir çalışmadır.

Bu amaçlar çerçevesinde, çalışma kapsamında, manyetik özellikli aljinat ve kitosan boncukların optimizasyonu ve karakterizasyonu gerçekleştirildi. Bu boncuklara manyetik özellik kazandırmak için literatürde Fe_3O_4 manyetik merkeze yoğunlaşan çalışmaların dışında manyetik nanopartiküller kullanılmak istendi ve $CoFe_2O_4$ ile $MnFe_2O_4$ manyetik nanopartikülleri seçildi. Bu nanopartiküllerin hem aljinat hem de kitosana kompozitleri sentezlenerek boncukları hazırlandı. Böylelikle dört farklı tip manyetik core-shell malzeme hazırlanmış oldu. Bunlar, kobalt ferrit/aljinat (CFA), mangan ferrit/aljinat (MFA), kobalt ferrit/kitosan (CFC) ve mangan ferrit/kitosan (MFC) olarak isimlendirildi. Burada $CoFe_2O_4$ veya $MnFe_2O_4$ kompozit materyalin çekirdeğini (core), aljinat veya kitosan ise materyalin kabuğunu (shell) oluşturmaktadır. Core-shell malzemelerin karakterizasyonu için, termogravimetrik analiz (TGA) ve taramalı elektron mikroskopisi (SEM) kullanıldı. İkinci kısımda manyetik boncukların şişme deneyleri yapıldı. Üçüncü kısımda, hazırlanan bu dört farklı manyetik malzemede, farklı oranlarda bir kanser ilacı olan 5-FU tutuklandı, pH 7.4, pH 6.8 ve pH 1.2'de salım deneyleri gerçekleştirildi ve ilaç salımlarının hangi modele göre gerçekleştiği belirlendi.

Tez çalışması sırasında sentezlenen dört farklı tip ilaç taşıyıcısından MFA ve CFC ile ilgili literatürde, ne malzeme karakterizasyonu ne de ilaç salımıyla ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu anlamda, bu malzemelerin ilk örneklerinin hem karakterize edilmesi hem de ilaç salımında kullanılması açısından, bu çalışmanın ilk kayıt olduğunu düşünmekteyiz. Bu taşıyıcıların dışında diğer iki taşıyıcı ile ilgili

birkaç çalışma olsa da sunulan tez çalışmasında olduğu gibi kapsamlı bir ilaç salım kinetiği çalışmasına ve model ilaç olarak seçilen 5-FU ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

1.2.Manyetizma

Neredeyse her alanda, özellikle teknoloji, tıp, mühendislik, fizik gibi bilim alanlarında kullandığımız cihazların mekanizmaları ve uygulamaların temelleri manyetizmaya dayanmaktadır.

Tarihçesine bakıldığı zaman, manyetizma ile ilgili ilk bilimsel çalışma 1600'lü yılların başında William Gilbert tarafından yapılmıştır. Gilbert, manyetizma ve mıknatıslar hakkında ilk detaylı çalışmayı yaparak elektrik ve elektromanyetizma bilimlerinin temellerini atmıştır (Kamachi, 2002). Gilbert, bu alanda yayımlanan ilk eser olması özelliğini taşıyan 'De Magnete' (Mıknatıslara Dair) adını verdiği eserinde, 'dünyanın küresel bir mıknatıs olduğunu ve pusula göstergesinin dünyanın manyetik kutbunu gösterdiğini' söylemiştir.

1750'li yıllarda John Michell tarafından manyetik kutupların birbirleri üzerinde etkileri araştırılmış,1820'li yıllarda ise Hans Christian Oersted tarafından manyetizmanın, elektrikle olan ilgisi açıklanmıştır. Yine aynı yıllarda, Fransız matematikçi ve fizikçi Andre Marie Ampere tarafından üzerinden akım geçen iki telin birbirine kuvvet etki ettiği bulunmuş ve yasa haline getirilmiştir (Ampere Yasası). 1800 yılların ortalarına doğru Micheal Faraday tarafından mıknatısların elektriksel bir akım yarattığı ve değişen manyetik alanın bir elektrik alan oluşturduğu bulunmuştur. 1800'lü yılların sonuna doğru, Warburg tarafından histeris eğrileri keşfedilmiştir. Yine bu yıllarla eş zamanlı olarak, malzemelerin manyetiklik özelliklerinin değiştiği sıcaklık olarak tanımlanan Curie Sıcaklığı bulunmuş ve Curie Kanunları olarak bilim tarihindeki yerini almıştır.

1900'lü yıllarda elektronların spin teorileri ve elektronların değişim mekanizmaları üzerine çalışılmış, 20. yüzyıla bakıldığı zaman ise, maddeler manyetik özelliklerine

göre sınıflandırılarak, manyetizma ile ilgili temel kavramların ve yasaların temelleri atılmıştır.

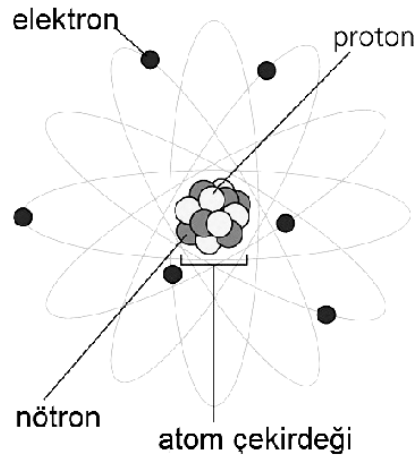
Manyetizma ile ilgili tüm bu çalışmalar, teknoloji alanında ilerlemeyi beraberinde getirmiştir. Uzay sanayi ve havacılık başta olmak üzere, çoğu alanda, istenilen şekilde manyetik özellik taşıyan malzemeler geliştirilmeye başlanmıştır (Aras, 2013).

1.2.1. Manyetizmanın temel kavramları

Bir maddenin basit atomik modeli ele alındığında; atomlar, bir çekirdek ve bunun çevresinde değişik yörüngelerde yer alan elektronlardan oluşur. Çekirdeğin içinde pozitif yüklü protonlar ve yüksüz nötronlar bulunurken, yörüngede yer alan elektronlar ise negatif yüklüdür (Şekil 1.1).

Negatif yüklü olan bu elektronlar, hem çekirdek etrafında yörüngesel olarak hem de kendi eksenleri etrafında bir dönme hareketi (spin) yaparlar. Çekirdekte de spin hareketi olmasına rağmen elektronlarınkine göre çok düşük olduğu için göz ardı edilirler.

Maddelerin sahip olduğu manyetik özellikleri, elektronlarının yörüngedeki hareketleri, spin hareketleri ve elektronlarının birbirleriyle olan etkileşimlerinden kaynaklanır.



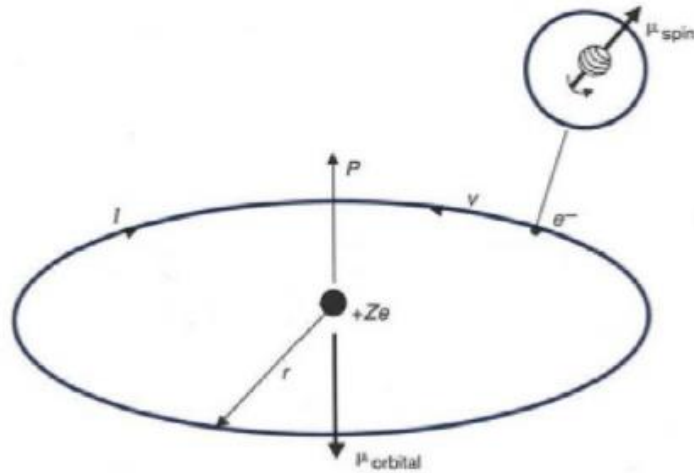
Şekil 1.1. Bir maddenin basit atomik modeli

Yasa haline getirilmesi ve formülize edilmesi ünlü Fransız fizikçi Andre Marie Ampere (1775-1836) tarafından, üzerinden akım geçen iki telin, tellerden geçen akım aynı yönlüyken tellerin birbirini çektiğini, zıt yönlüyken ise ittiğini fark etmesi ve böylece tellerin birbirine kuvvet etki ettiğini gözlemlemesiyle meydana gelmiştir. Ampere, maddelerin manyetik özelliklerinin, madde içinde dolaşan küçük atomik akımlardan kaynaklandığını öne sürmüştür.

Ortaya koyulan ve günümüzde de hala geçerli olan bu yaklaşıma göre; elektrik yüklü parçacıklar hareket halinde ise ortamda değişiklik meydana gelir ve bu değişiklik 'manyetik alan' olarak tanımlanır (Anonim, 2004).

Manyetik alan, şiddeti ve yönü olan vektörel bir büyüklüktür. Pozitif yüklü çekirdek etrafında, çekirdeğin yörüngesinde olan elektronlar bir akım meydana getirir. Sürekli devam eden ve direnci olmayan bu akım devreleri ise yörüngedeki elektronların hareketlerinden meydana gelir (Çöktüren, 2008).

Bir maddenin manyetik özellik taşımasının kaynağı, sahip olduğu atomik manyetik momenttir. Atomik manyetik moment üç sebepten kaynaklanabilir. Birincisi, elektronların sahip oldukları spinden, ikincisi, elektronların çekirdek etrafındaki yörünge açısız momentumundan, üçüncüsü ise elektronların dış manyetik alanda kazandıkları yörünge momentinden alır (Şekil 1.2) (Kittel, 1996).



Şekil 1.2. Atomik manyetik moment oluşumunda elektronların orbital ve spin hareketleri

(Ohring, 1995)

Maddelerin manyetizasyonlarının kaynağında, manyetik moment kavramı vardır. ‘*Manyetizasyon*’ (M), maddenin birim hacmindeki net manyetik moment olarak tanımlanır ve şu şekilde hesaplanır:

$$M=m/V$$

M manyetizasyon, m net moment, V maddenin hacmini ifade eder.

Maddenin manyetizasyonu, manyetik indüksiyonla ilişkilidir. ‘*Manyetik indüksiyon* ya da *manyetik akı yoğunluğu*’ ise, manyetik alan tarafından oluşturulan ve ortamın manyetik alana karşı davranışını ifade eden bir kavramdır. ‘*Manyetik akı*’ manyetik alanda belirli bir yüzeyden geçen kuvvet çizgisi sayısıdır ve Φ ile gösterilir. Manyetik alan (H) ve manyetik indüksiyon (B) arasındaki bağlantı ise şu şekildedir:

$$B=\mu.H$$

μ ‘*manyetik geçirgenliği(permabilite)*’ ifade etmektedir ve maddenin manyetik akıyı iletme yeteneği olarak tanımlanmıştır. Manyetik geçirgenlik, manyetik maddelerin karakteristik bir özelliğidir. Manyetik alan ve manyetik indüksiyon, manyetik geçirgenlik ile birbirlerine bağlıdır.

‘*Manyetik alınganlık*’ ise, maddenin uygulanan manyetik alana gösterdiği tepkinin bir ölçüsüdür ve şu şekilde ifade edilir:

$$X=M/H$$

(Jiles, 1996)

Manyetizma terimleri konusunda iki farklı birim sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan biri SI (Uluslararası sistem), diğeri ise CGS (elektromanyetik veya emu) sistemleridir.

Manyetizmanın bazı temel kavramlarının SI ve CGS sistemlerinde birimleri (Çizelge 1.1) de verilmiştir.

Çizelge 1.1. Manyetizmanın temel kavramlarının SI ve CGS sistemlerine göre birimleri

Tanım	Sembol	SI	CGS
Manyetizasyon	M	A/m	emu/cm ³
Manyetik indüksiyon	B	Tesla	Gauss
Manyetik akı	Φ	Webers	Maxwells
Manyetik alan	H	A/m	Oersted
Manyetik geçirgenlik	M	Henrv/m	Gauss/oersted

1.2.2. Maddelerin manyetik özelliklerine göre sınıflandırılması

Faraday yapmış olduğu çalışmalar sonucunda maddelerin, manyetik alana bir tepki gösterdiğini ve bu tepki sonucunda karşılıklı etkileşim meydana geldiğini savunmuş ve buna göre maddeleri sınıflandırmıştır.

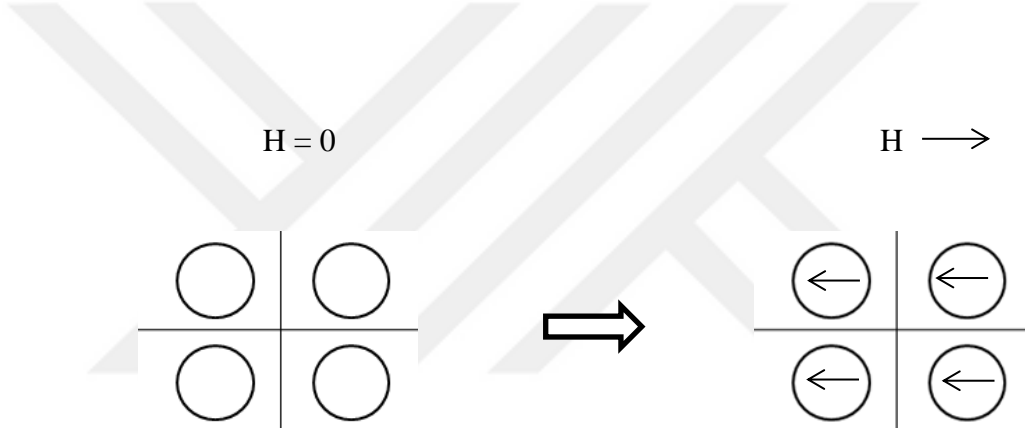
Maddelerin manyetik özelliklerinin saptanması ‘*magnetometre*’ adı verilen alet yardımıyla yapılır. Magnetometre, maddenin manyetik alınganlığını ölçer. Sınıflandırılma ise maddenin, alınganlık büyüklüğü ve işareti ile yapılır (Mattis, 1981).

Manyetik sistemler

- Diamanyetik
- Paramanyetik
- Ferromanyetik
- Antiferromanyetik
- Ferrimanyetik
- Spin-camlar olarak sınıflandırılmıştır.

1.2.2.1. Diamanyetizma

Birçok madde yapısından dolayı net manyetik momente sahip değildir. Yani, dışarıdan manyetik alan uygulanmadığı sürece mıknatıslanmaları sıfırdır. Fakat maddelerin dışarıdan uygulanan bir manyetik alanla, manyetiklik durumları değişebilir. Uygulanan bu manyetik alanla, moleküllerin az da olsa manyetik momentleri oluşur. Moleküllerin bu manyetik momentlerini dışardan uygulanan alan indükler. İndüklenen bu manyetik moment, uygulanan manyetik alana zıt yöndedir. Böylece maddenin mıknatıslanması, manyetik alana zıt yönde oluşur. Bu tür maddelere ‘diamanyetik maddeler’ denir.



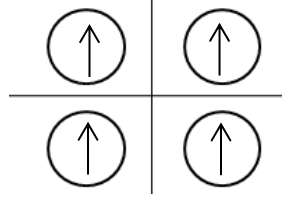
Şekil 1.3. Diamanyetik maddelerde manyetik momentler

Diamanyetik maddeler, dış manyetik alanın zıt yönüne doğru mıknatıslanırlar ve manyetik alanın daha zayıf olduğu yöne doğru hareket ederler. Bu olaya diamanyetizma denir (Keller, 1996). Çiftlenmemiş elektronu bulunmayan atomlarda diamanyetizma görülür yani başka bir deyişle yörüngelerinin tümü dolu olan maddeler diamanyetiktir. Bu maddelerin alınganlıkları ise negatiftir (Kıymaç, 2006).

1.2.2.2. Ferromanyetizma

Zayıf bir dış manyetik alan içinde birbirlerine paralel olacak şekilde yönelim gösteren momentlere sahip maddelere ‘ferromanyetik maddeler’ denir. Demir (Fe), Nikel (Ni), Kobalt (Co) ve Gadolinyum (Gd) manyetik olarak kuvvetli olup, ferromanyetik maddelere örnektir (Mattis, 1981). Ferromanyetik maddeler domain

(bölge) adı verilen yapılara ayrılmıştır. Domainlerin her birindeki manyetik momentlerin hepsi belirli bir yöne doğru dizilmiştir (Kıymaç, 2006).



Şekil 1.4. Ferromanyetik maddelerde manyetik momentler

Ferromanyetizma, atomik manyetik momentlerin birbirleriyle paralel olacak şekilde sıralandığı durumlarda mümkündür. Bu maddelerin manyetik momentleri, dışarıdan uygulanan bir manyetik alan olmadığı durumlarda bile, paralel şekilde düzenlendikleri için, net mıknatıslanmaya sahiptirler. Ferromanyetik bir maddeye, dışarıdan manyetik alan uygulanırsa, manyetik momentler alan yönüne yönelirler ve maddenin mıknatıslanmasını artırırlar (Enönlü, 2017).

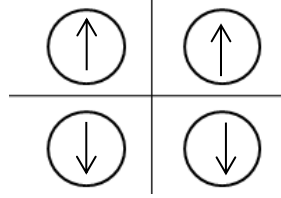
Ferromanyetik maddeler de sert ve yumuşak ferromanyetikler olarak ikiye ayrılır. Sürekli olarak mıknatıslanma durumunu koruyanlara sert ferromanyetik, mıknatıslanmalarını sürekli olarak koruyamayanlara ise yumuşak ferromanyetikler denir. Örneğin demir ferromanyetik olmasına rağmen mıknatıslanma durumu sürekli değildir (Mattis, 1981).

1.2.2.3. Antiferromanyetizma

Antiferromanyetizma kavramı ilk kez Neel tarafından tanımlanmıştır.

Ferromanyetiklerde spin yönü aynı iken, antiferromanyetiklerde spin yönleri birbirine zıttır.

Antiferromanyetik bir maddenin alınganlığı, tüm sıcaklıklarda pozitifdir. Fakat sıcaklık azaldıkça alınganlık önce artar ve $T=T_N$ Neel sıcaklığında maksimumdan geçerek azalmaya başlar. Madde, T_N Neel sıcaklığının üstünde paramanyetik, altında ise antiferromanyetikdir (Özçelik, 1986).



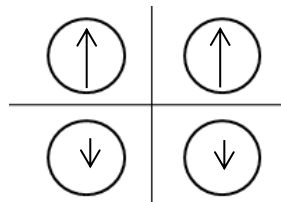
Şekil 1.5. Antiferromanyetik maddelerde manyetik momentler

Periyodik tabloya bakıldığında, oda sıcaklığında antiferromanyetik özellik gösteren tek element kromdur. Antiferromanyetik maddelerde; manyetik momentler, birbirine komşu atomlar arasındaki alış-veriş etkileşimlerinden dolayı anti paralel olarak düzenlenmiştir ve birbirlerini yok edecek şekildedir. Bu yüzden bu maddeler kendiliğinden net mıknatıslanmaya sahip değildirler (Enönlü, 2017).

1.2.2.4. Ferrimanyetizma

'Ferrimanyetik maddeler' içlerinde iki farklı manyetik iyon bulunduran bileşiklere sahip maddelerdir. Manyetik alan etkisinde ferromanyetiklere benzer davranış gösterirler (Onaran, 1996).

Ferrimanyetik maddelerde, manyetik momentler antiferromanyetik maddelerde olduğu gibi antiparalel şekildedir. Fakat birbirlerine zıt yönlü olan manyetik momentler farklı büyüklükte dirler. Bu maddelerde antiferromanyetik ve ferromanyetiklerdeki gibi Curie sıcaklığının üzerinde paramanyetik etki gösterirler (Enönlü, 2017).

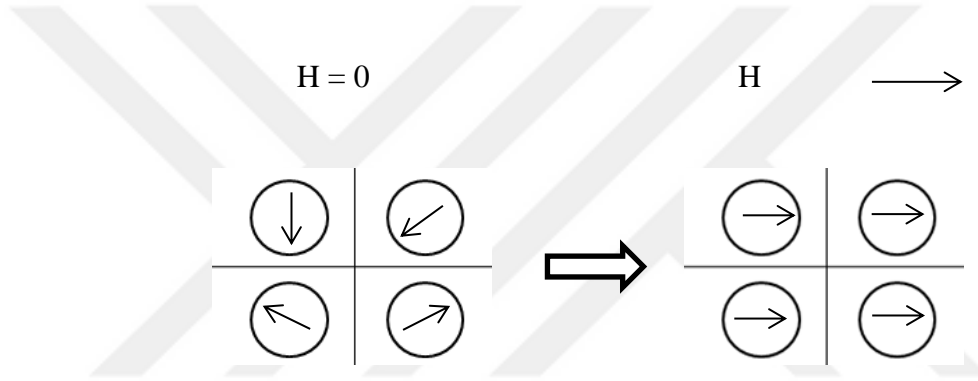


Şekil 1.6. Ferrimanyetik maddelerde manyetik momentler

1.2.2.5. Paramanyetizma

Atomik ve ya moleküler elektron yörüngelerindeki çiftlenmemiş serbest elektronlar maddenin manyetik özelliklerine katkıda bulunur (Keller, 1996).

Bir maddeye, manyetik alan uygulanmıyorsa, manyetik momentler gelişmiş güzel yönde sıralanır ve mıknatıslanma, vektörel olarak sıfır olur. Ancak dışarıdan bir manyetik alan uygulandığında, bu gelişmiş güzel olan manyetik momentler değişir ve alanla aynı doğrultuda yönelim gösterirler. Uygulanan manyetik alan kaldırıldığında ise, mıknatıslanma tekrar sıfır olur. Bu özeliği taşıyan maddelere '*paramanyetik maddeler*' denir.



Şekil 1.7. Paramanyetik maddelerde manyetik momentler

Paramanyetik olan bir maddenin mıknatıslanması sıcaklık ve manyetik alana bağlıdır. Bu ilişki ilk defa Piere Curie (1859-1906) tarafından keşfedilmiştir. Curie, paramanyetik bir maddenin mıknatıslanmasının manyetik alanla doğru, mutlak sıcaklıkla ters orantılı olduğunu bulmuştur. Bu bağıntı;

$$M=C H/T$$

şeklinde olup, '*Curie yasası*' olarak bilim tarihindeki yerini almıştır. '*Curie sabiti*' adı verilen C, maddeye özgü olup, moleküllerin manyetik momentine bağlıdır (Keller, 1996).

Manyetik maddelerin sıcaklığı, '*Curie sıcaklığı*' denen kritik sıcaklığa ulaştığında ve ya geçtiğinde, madde paramanyetik duruma geçer. Bu olay manyetik faz geçişini anlatır (Mattis, 1981).

1.2.2.6. Spin Cam Sistemler

Ferromanyetik bağların arasına gelişigüzel olacak şekilde antiferromanyetik bağlar yerleşmesi sonucu oluşan spinlerin rastgele yönlerde donmalarının sonucunda meydana gelen sistemdir (Özdemir, 2007).

1.2.3. Manyetik partiküller

1.2.3.1. Manyetik Partiküller Hakkında Genel Bilgi

Nano boyutlardan mikro boyutlara kadar istenilen farklı büyüklüklerde sentezlenebilen manyetik partiküller, bilimsel çalışmalarda sahip oldukları farklı özellikleriyle ilgi çekici hale gelmiştir.

Manyetik partiküllerin sahip oldukları özellikler ve farklı davranışlar; şekilleri, yüzey etkileri ve boyutlarından kaynaklanır. Boyutun küçülmesi; manyetik duyarlılık ve manyetikleşme değerini artırır (Goya vd., 2003).

Manyetik partiküllerin en büyük avantajlarından biri olan, istenilen şekilde hareket ettirilebilir olma özellikleri, dış manyetik alan etkisi sayesinde ve bu manyetik alanın doğrultusundadır. Sahip oldukları bu özelliklerinden dolayı çalışmalarda sıkça tercih edilmişlerdir ve oldukça yaygın kullanım alanları vardır. Manyetik partiküller; hücre ayırıştırma metodları, tümör hipertermiası, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), retinal dekolman tedavisi, kontrollü ilaç salımı gibi uygulamalarda radyoaktif maddelerin veya ilaçların istenilen doğrultuda yönlendirilmesinde veya izlenmesinde manyetik taşıyıcılar olarak kullanılmaktadır (Reddy vd., 2012).

1.2.3.2. Manyetik Partiküllerin Sınıflandırılması

Büyüklüklerine göre, manyetik partiküller 3 sınıftır.

- Büyük partiküller (>36 nm)
- Küçük partiküller (29-36 nm)
- Çok küçük partiküller (<29 nm)

Boyutları büyük ve küçük olan manyetik partiküller; yaygın olarak, biyomedikal ve biyoteknoloji gibi alanlarda sıkça kullanılmaktadır.

Kristal yapılarının anizotropisine rağmen küçük partiküller, sahip oldukları manyetik momentlerinin uygun şekilde yer değiştirmesiyle manyetik özellik kazanırlar (Collinson, 1983).

Boyutun küçülmesiyle doğru orantılı olarak manyetik özellik artar. Çok küçük partiküller, süperparamanyetikdir. Yani manyetik özellikleri çok yüksektir (Arshady, 2003).

1.2.3.3. Manyetik Partiküllerin Gelişimi

İlk olarak 1960lı yıllarda, manyetit(Fe_2O_3) temelli manyetik sıvı (ferrosıvı), mikron ölçekli manyetiti öğütüp, sonrasında oleik asitli partiküller stabilize edilerek hazırlanmıştır. Hazırlanan bu ferrosıvı, farklı şekillerde hazırlanan ve sentetik olan ‘nano’ ölçekli manyetik materyalleri hazırlamaya yardımcı olmuştur. Böylece manyetik alana maruz kaldığı zaman manyetik nanopartikül içeren ferromanyetik sıvı terimi ortaya çıkmıştır.

İlk olarak 1962 yılında, ‘Chiton’ adı verilen biyolojik bir organizmada tespit edilen manyetik nanopartiküller daha sonra çelik baş alabalık ve evcil güvercinde de görülmüştür (Diebel, 2000; Mora, 2004).

İnsan organizması incelendiği zaman, beyin ve kalpte nanopartiküllü manyetite de rastlanmıştır. Uygulamalardaki sentetik olarak elde edilen manyetit ve insan metabolizmasındaki manyetitin potansiyel olarak biyouyumlu olduğu görülmüştür (Grassi, 1997; Schultheiss, 1999). Bu da tasarlanan çalışmalarda, manyetik nanopartiküllerin, canlı dokularda kullanılmasını tercih sebebi haline getirmiştir.

Manyetik nanopartiküller, sahip oldukları yüksek yüzey alanı, yardımcı adsorplayıcı herhangi bir malzeme olmaksızın kimyasallarla kolayca etkileşebildikleri için avantajlıdır ve bu yüzden kullanımda tercih edilmektedirler (Şener, 2011).

Manyetik nanopartiküller farklı şekillerde oluşturulabilmektedir. Bunlar;

- Toz metalleri Fe ve Co
- Alaşımlar $CoPt_3$ ve $FePt$

- Spinel yapıda ferrimagnetler $MgFe_2O_4$, $MnFe_2O_4$ ve $CoFeO_4$
 - Demir oksitler $\gamma-Fe_2O_3$ (maghemit) ve Fe_2O_4 (magnetit)
- (Sakallıoğlu, 2013)

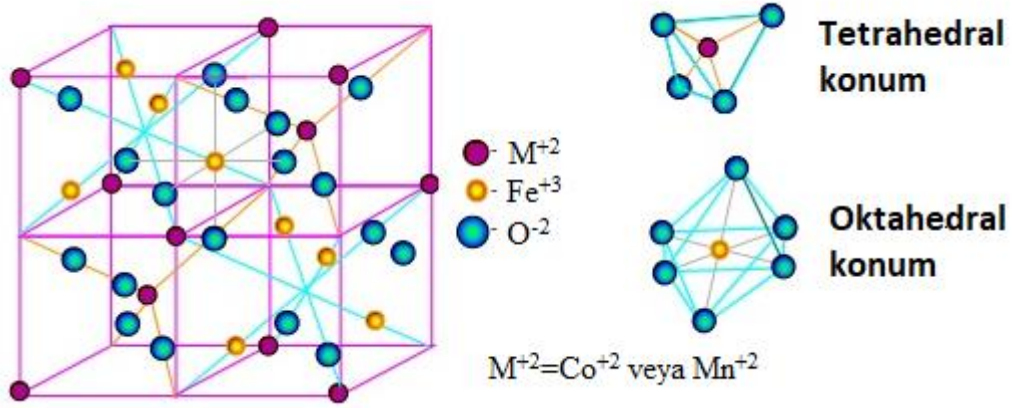
Yapılan bu tez çalışmasında, kobalt ferrit ve mangan ferrit manyetik nanopartiküller kullanıldığı için, bunlarla ilgili detaylı bilgi verilmiştir.

1.2.4. Kobalt ferrit ($CoFe_2O_4$) ve Mangan ferrit ($MnFe_2O_4$)

Manyetik seramik malzeme olarak da tanımlanan ferritler, ilave metalik iyon içeren demir oksitli bileşiklerdir. Ferritlerin yapısında demir oksit (Fe_2O_3) ile birlikte çeşitli metal iyonları bulunur. Fe_2O_3 ile birleşen iyonlar, ferritin cinsini ve kristal yapısını belirler.

Ferritler, yumuşak ferritler ve sert ferritler olmak üzere 2 gruptur. Manyetik alandan çıkarıldıktan sonra manyetikliğini kaybeden yani geçici olarak manyetiklik gösteren ferritlere '*yumuşak ferritler*' denir. Yumuşak ferritler, dakikada birden fazla manyetizasyon ve demanyetizasyon olabilme yeteneğine sahiptirler ve bu özelliklerinden dolayı yüksek frekans işlemleri gerektiren uygulamalar için avantajlıdır. Genelde, yumuşak ferritlerin çoğu ters spinal yapıya ve $MOFe_2O_3$ veya MFe_2O_4 bileşimine sahiptirler. M iki değerlikli metal iyonudur (Fe^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Mn^{+2} , Zn^{+2}) (Poudyal, 2005; Ayyapan, 2009; Maaz, 2009). Üstün elektriksel ve manyetik özelliklerinden dolayı spinel ferritler teknolojik açıdan önemli malzemelerdir. Bu malzeme sınıfları, otuz yıldır yaygın olarak kullanılmakta ve son zamanlarda, fiziksel özelliklerini geliştirmek ve uygulamalarını genişletmek için ferritlere karşı araştırmacıların ilgi artışı olduğu görülmektedir.

$CoFe_2O_4$ ve $MnFe_2O_4$ en basit kristal yapıya sahip spinel ferrit grubuna dahildirler. Bu yapılar, ters kübik spinel yapıdadır (Maaz 2009). Oksijen atomları, tetrahedral ve oktahedral bölgeleri geçiş metali katyonları ile doldurmuş biçimde kapalı kübik örgü oluşturmuştur. Co^{+2} ve Mn^{+2} ise dört ve sekiz yüzlü alanları kaplar (Şekil 1.8). Manyetik gruplaşmanın olabilmesi için MFe_2O_4 in manyetik düzeni, M^{+2} nin kimyasal yapısının düzenlenmesiyle kontrol edilebilir (Poudyal 2005, Lu 2007).



Şekil 1.8. Yumuşak ferritler için spinel birime ait hücre yapısının şematik gösterimi

Kobalt ferriti diğer ferritlerden ayrıcalıklı kılan özellikleri; yüksek manyetostriktivite ve koersivitesi (40 nm boyutlu bir tek domain $CoFe_2O_4$ 'in oda sıcaklığındaki değeri 4.3 KOe dir), yüksek anizotropi sabiti ($2.65 \times 10^6 - 5.1 \times 10^6$ erg/cm³), orta derecedeki doyum manyetizasyonudur ($M_s = 80$ emu/g) (Poudyal, 2005; Ayyapan, 2009). Çeşitli kübik spinel ferrit nano yapıları arasında $MnFe_2O_4$ ise; çevre dostu olması, yüksek teorik kapasitesi (928 mAhg-1) ve düşük maliyeti nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Spinel bileşikleri elektrokimyasal kapasitörler için önemli bir potansiyel oldukları düşünülmektedir. Kapasitans değerleri ise $MnFe_2O_4 > CoFe_2O_4 >> NiFe_2O_4 > Fe_3O_4$ (Kuo ve Wu, 2007) sırasına göre bulunmuştur. Bu elektrokimyasal özelliklerle birlikte, $MnFe_2O_4$ sert redoks ortamında çok kararlı yapısal, elektriksel ve kimyasal özelliklere sahiptir (Shrikant vd., 2017).

Nanoparçacıkların manyetik özellikleri, boyutlarıyla ilişkili olarak değişmektedir. Boyutları aynı olan nanoparçacıkların sentezi, uygulama alanlarına göre farklılık göstermektedir ve oldukça önemlidir. Ferrit nanoparçacıklarını istenilen boyutta elde etmek için, farklı sentez teknikleri, sentez parametreleri değiştirilerek ayarlanır.(Poudyal, 2005). Yumuşak ferritleri elde etmek için kullanılan başlıca sentez teknikleri aşağıda verilmiştir.

- Ortak çöktürme
- Hidrotermal sentez
- Termal parçalama
- Mikroemülsiyon (Lu, 2007)

1.2.5.1. Ortak Çöktürme Yöntemi

En büyük avantajı fazla miktarda istenilen ürünün elde edilmesidir. Tepkime süresi diğer yöntemlere göre daha kısa olup, oda sıcaklığında veya yüksek sıcaklıklarda gerçekleştirilebilir. (Bhattacharyya, 2009; Karaağaç, 2011; Prijic, 2011).

Uygun oranda karıştırılan M^{+2} (Co^{+2} veya Mn^{+2}) ve Fe^{+3} iyonlarının bazik bir ortamda, güçlü bir karıştırıcı altında çöktürülmesi mantığına dayanır (Lu, 2007). Bu yöntemde tepkimenin gerçekleşebilmesi için, uygun pH 8 ile 14 arasındadır. Elde edilen parçacıkların boyutları; M^{+2}/Fe^{+3} oranı, sıcaklık, pH , kullanılan baz çeşidi, kullanılan tuz, iyonik şiddet gibi parametrelere bağlı olarak değişir.

Tepkime en basit haliyle aşağıda verilmiştir (Doğan, 2006; Karaağaç, 2011).



($M^{+2}=Co^{+2}$ veya Mn^{+2})

1.2.5.2. Hidrotermal Sentez Yöntemi

Çözelti fazında gerçekleştirilen bir sentez olup, yüksek sıcaklık ve yüksek basınçta, metal tuzların hidrolizi ve dehidratasyonu esasına dayanır. (Can, 2005; Bhattacharyya, 2009). Kimyasallar, sıvı olarak, yüksek basınca dayanıklı basınçlı kaba konulur ve 100 ile 300 °C sıcaklık aralığında bir süre ısıtılır. Kabın içinde bulunan su, kaynama sıcaklığının üstüne çıktığı zaman, kabın hacmi sabit olduğu için, içeride yüksek bir basınç meydana gelir. (Bhattacharyya, 2009).

Tepkime süresi, basınç, sıcaklık gibi değişken parametreler, elde edilen nanoparçacığa ait olan kimyasal yapı, saflık, kristal yapıyı etkiler (Can, 2005; Bhattacharyya, 2009).

Dezavantajı, elde edilen ürün miktarının az olması ve parçacıkların kristalleri büyüdüğü zaman, süperparamanyetik özelliklerini kaybetme ihtimalidir (Roco, 2003)

1.2.5.3. Termal Parçalama Yöntemi

Organik bazlı bir yöntem olup, küçük boyutlu monodispers süperparamanyetik nanoparçacıklar, yüksek sıcaklıkta termal parçalama yöntemiyle sentezlenir. Organometalik bileşiklerden sürfaktant içerenler, yüksek kaynama noktasına sahip organik çözücü ortamında parçalanmasıyla daha küçük manyetik nanokristaller sentezlenebilir (Mihriyan, 2012). Parçacığın morfolojisini ve boyutunu belirleyen parametreler ise; kullanılan öncül madde, kullanılan çözücünün cinsi, tepkime süresi ve sıcaklığı, kullanılan sürfaktant ve miktarıdır (Roco, 2003).

1.2.5.4. Mikroemülsiyon Yöntemi

Birbiri içinde çözünmeyen iki sıvı arasında meydana gelen mikroemülsiyona en bilinen örnek olarak su ve yağ verilebilir. Su ve yağ molekülleri karıştırıldığı zaman, birbiri içinde çözünmeyen kararlı askılar oluşur (Can, 2005; Bhattacharyya, 2009). Yağ içinde su mikroemülsiyonlarında oluşan mikrodamlacıklara ters misel, su içinde yağ emülsiyonlarında oluşan mikrodamlacıklara ise misel adı verilir (Karaağaç, 2011). Sentezleme yönteminde, su-yağ karışımında sulu çözelti kısmı, karışıma konulan Fe^{+2} , Fe^{+3} , Co^{+2} , Mn^{+2} gibi metal tuzlarını veya amonyum hidroksit (NH_4OH) sodyum hidroksit ($NaOH$) gibi çöktürücüler içerir.

Yağ fazı, çözeltideki suda çözünmeyen organik sıvıyı oluşturmaktadır. Yağ fazı için; tolüen, hegzan, heptan gibi polar olmayan organik çözücüler kullanılır. Birbirini çözmeyen bu sıvıların yüzeyleri arasında gerilimler oluşmaktadır.

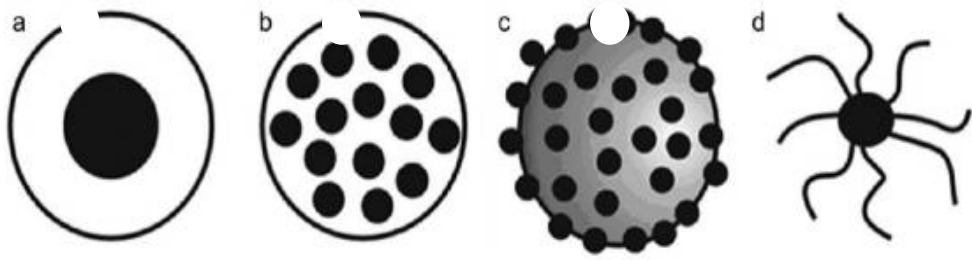
Yüzey aktif malzemeler, mikroemülsiyonu kararlı hale getirmek için kullanılır. Bu malzemelerin bir ucu hidrofilik diğer ucu ise hidrofobiktir. Bu nedenle yüzey aktif malzeme, iki faz arasında bir sınır oluşturur (Bhattacharyya, 2009).

Mikroemülsiyon yöntemiyle, farklı şekillere sahip nanoparçacıklar elde edilebilir. Nanoparçacıkların boyutu, kristalize olmaları ve dağılımları kontrol edilebilir durumdadır. Dejavantajı ise, ürün miktarının az olmasıdır. Üretim hızı düşüktür (Can, 2005; Karaağaç, 2011).

1.3. Manyetik Polimerik Yapılar

Çok sayıda monomerin kovalent bağlar ile bağlandıkları makro moleküllere polimer adı verilir (Sorenson vd., 2001; Rubinstein ve Colby, 2004; Saçak, 2008). Polimerlerin kullanım alanlarına bakıldığı zaman biyosensör, ayırma ve saflaştırma teknikleri, tıp, kontrollü ilaç salım sistemleri, çevre teknolojileri gibi geniş kullanım yelpazesine sahip olduğu görülür. Esnek yapıya sahip olmaları, işlenmelerinin kolay olması, mekanik davranışlar sergilemeleri gibi cazip özelliklere sahip oldukları için, polimerler, günümüzde sıkça tercih edilmektedir (Sorenson vd., 2001; Saçak, 2008; Gnanou ve Fontanille, 2008; Şen vd., 2010; Kabiri vd., 2011).

Manyetik alana duyarlı polimerler ise, manyetik alana göre hareket ettirilebilme, dışarıdan uygulanan bir manyetik alanda; büzüşme ve ya şişme, sabit bir manyetizma ile ısınma gösterebilme özelliklerini taşıyan polimerlerdir (Ménager vd., 2004; Sahiner, 2006; Hernández ve Mijangos, 2009; Stabik vd., 2010; Fan vd., 2011; Chen vd., 2009; Wang vd., 2013). Manyetik polimerlerin genel yapısına bakıldığı zaman, manyetik özellik taşıyan partiküllerden oluşturulmuş çekirdek veya çekirdekler ve bu çekirdek veya çekirdekleri kaplayan polimerik malzemeden oluşan kabuk yapısı görülür (Şekil 1.9.).



Şekil 1.9. Farklı morfolojilerdeki manyetik nanoyapıların şematik gösterimi

(Oh ve Park 2011)

1.3.1. Manyetik polimerlerin sentezinde kullanılan bazı yöntemler

1.3.1.1. Emülsiyon Polimerizasyonu

Bu yöntemde, birbirine karışmayan iki faz vardır. Monomer fazı, dağıtma fazının içinde emülsiyon halinde dağıtılmıştır. Emülsiyon polimerizasyonu tekniği ile, tek düze küresel partiküller elde edilir (Çalıklı, 2008).

1.3.1.2. Süspansiyon Polimerizasyonu

En önemli avantajı, boyut kontrolünün istendiği gibi ayarlanabilmesi olan bu yöntem, suda çözünmeyen bir monomerin, uygun dağıtma ortamında (genellikle su kullanılır) karıştırılarak, sıvı damlalar haline getirilmesi sonucu polimerik partiküller elde edilmesi esasına dayanır. Kısacası polimerizasyon sonucunda her monomer damlası bir polimer partiküle dönüşür. Bu polimerizasyon sonucunda şartlara bağlı olarak, boyutları 10 µm-10mm arasında değişen, gözenekli ve ya gözeneksiz partiküller elde edilir.

Bu yöntemde karşılaşılan en büyük sorun, partiküllerin birbirlerine yapışarak birikmesidir. Bunun için dağıtma fazına, partikülleri stabil olarak ortamda tutabilme yeteneğine sahip stabilizatör maddeler eklenir (Çökeliler, 2009-2010).

1.3.1.3. Dispersiyon Polimerizasyonu

Monomer faz dağıtma fazının içinde çözünürken, polimerin dağıtma fazı içinde çözünmemesi esasına dayanan bir yöntemdir.

Polimerizasyon tepkimesinin başlatılmasıyla birlikte, homojen olan yapı, oluşan hızlı çekirdeklenme sonucunda polimer ve dağıtma ortamını içeren, iki fazlı bir yapıya dönüşmektedir (Özlü, 2004).

1.3.1.4. Çöktürme Polimerizasyonu

Çöktürme polimerizasyonu, büyümekte olan zincirlerin çökmediği, polimerizasyon ortamından monomer ve oligomerlerin eklenmeye devam ettiği bir yöntemdir. Çökme, kürelerin boyutları sebebiyle çözünemez duruma geldiklerinde gerçekleşir (Ye vd., 2000).

1.3.1.5. Çözelti Polimerizasyonu

Bu polimerizasyon yönteminde; ortamda başlatıcı, çözücü ve monomer bulunur. Bu tepkimedeki çözücü, monomeri ve oluşan polimeri çözebilir özellikte seçilmelidir. Çözücü, viskoziteyi azaltır ve bu azalma sonucunda karıştırma kolaylaşır. Ortam seyreltik olduğu için ısı transferi daha kolay gerçekleşir.

Bu polimerizasyon, homojen ve heterojen olmak üzere iki şekilde yürür. Çözücü, monomeri ve başlatıcıyı çözüyorsa tepkime homojen olarak başlar, devam eder ve sonlanır. Buna '*homojen çözelti polimerizasyonu*' denir. Çözücü, monomeri çözer ama polimeri çözmezse oluşan polimer ortamda kalır ve homojenlik durumu bozulur. Buna da '*heterojen çözelti polimerizasyonu*' denir.

Bu polimerizasyon yöntemi, sıcaklık kontrol edilebilir olduğu için avantajlıdır. Oluşan polimerin hemen kullanılabilir olması da sağladığı diğer bir kolaylıktır (Saçak, 2005).

1.3.1.6. Kontrollü/Yaşayan Radikal Polimerizasyon

Bu polimerizasyon yöntemi, zincir transferi ve sonlanma basamakları olmaksızın ilerler. Polimerleşme, monomerin tamamı tükeninceye kadar sürer. Ekstra monomer ilave edilmesi durumunda polimerizasyon da devam eder (Quirk vd., 1992).

1.3.2. Manyetik materyallerin kullanım alanları ve yapılan bazı çalışmalar

Manyetik materyaller, kullanım alanlarının çokluğu ve popülerliğiyle, günümüzde oldukça geniş yer tutmakta ve önemli rol oynamaktadır. Özellikleri bakımından incelendiğinde, özgün olmaları, manyetik materyalleri ,uygulamalarda ve kullanım tercihlerinde daha çekici hale getirmiştir.

Biyouyumluluklarından dolayı özellikle biyotıp, doku mühendisliği, biyoteknoloji, ilaç salım sistemleri, manyetik rezonans görüntüleme, kataliz, biyo-etiketleme ve biyo-ayırma, hipertermi, immobilizasyon, bilgi depolama, gibi geniş kullanım alanlarına sahiptir.

Bu uygulamaların bazıları aşağıda sunulmaktadır.

- 1976 yılında Goldman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kanser tedavisinde hipertermi yönteminin araştırılması için, kombine test modeli olarak, manyetik demir partiküller, lazer ve mikrodalgalar kullanılmıştır (Goldman ve Dreffer, 1976).

Aşırı yüksek sıcaklık anlamına gelen hipertermi, kanserli hücrelerin tedavisinde sıkça kullanılan bir yöntemdir (Habash, 2006). Bu yöntemde, dokulardaki anormal hücreler, normal vücut sıcaklığının üstüne çıkıldığı zaman yok olmaya başlarlar (Zee, 2002). Manyetik nanomalzemeler kullanılarak yapılan tedavi manyetik akışkan hipertermisi olarak bilinir ve tümörlü olan dokuya bu manyetik malzeme verilmesi ve dışarıdan uygulanan bir manyetik alanla nanoparçacıklar ısı üreterek, üretilen bu ısının tümörlü olan doku hücrelerinin yüksek sıcaklıkta ölmesine neden olmasını hedefler (Mattis, 1981).

- Molday ve arkadaşlarının 1982 yılında yapmış oldukları çalışmada ise, ferromanyetik demir parçacıklar hazırlamışlar, hazırladıkları bu parçacıkları, hücre ayırma için kullanmışlardır (Molday, 1982).
- 1986 yılında yapılan yine benzer bir çalışmada, Kronick ve Gilpin, hücrelerin izolasyonu için süperparamanyetik mikroküreler kullanmışlardır (Kronick ve Gilpin, 1986).
- 1990 yılında Josephson ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, MR (manyetik rezonans) kontrast maddesi olarak süperparamanyetik demir oksit ajanları kullanılmıştır (Josephson vd., 1990).

Manyetik rezonans görüntüleme, vücuda manyetik bir alan içerisinde radyofrekans (RF) dalgalarının gönderilmesi ve gönderilen bu dalgaların oluşturduğu sinyallerin toplanarak görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir (d'Anjou, 1996).

- Shankai ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı bir çalışmada, kanserin tanısında manyetik nanoparçacıklar için algılama yöntemi geliştirmeyi hedeflemişlerdir. Manyetik parçacıkla içeren tümör dokusunun algılanması için son derece hassas bir manyetik sensör geliştirmişlerdir (Shinkai vd., 1998).
- 2000 yılında Nagatani ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada, bir plazmid vektörü ve manyetik alanı kullanarak, transformantların seçimi ile ilişkili manyetik katyonik lipozomlar kullanarak, hücrelerin transfekte edilmesiyle ilgili çalışmışlardır (Nagatani vd., 2000).
- Ito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, manyetik nanoparçacıklar ve Mag-TE adı verilen bir manyetik kuvvet kullanılarak In vivo dokudakilere benzer 3 boyutlu dokular oluşturmayı hedeflemiş ve bunun üzerine çalışmışlardır (Ito vd., 2004).
- 2006 yılında yapılan bir çalışmada, sulardaki E. Coli tayini üzerine araştırılma yapılmıştır. Paramanyetik kürelerin yüzeyleri Escherichia coli'ye özgü antikorlarla kaplanmış ve küreler örnekle karıştırılmıştır. Sonra E. Colinin immunomanyetik ayrımı gerçekleştirilmiştir (Dudak, 2006).
- Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kardiyovasküler gen hedefleme amacıyla, Streptavidin kaplanmış, süperparamanyetik demir oksit nanopartiküller araştırılmıştır. Yapılan çalışmada, PEI (poly ethyleneimine) ve çeşitli DNA plazmitleriye konjuge manyetik nanopartiküller oluşturulmuştur. In vitro yapılan çalışmada, 2 farklı hücre kültüründe, manyetik nanopartiküllerin, manyetik olmayan nanopartiküllere göre 30-80 kat daha fazla transfekte olduğu saptanmıştır (Li vd.,2007).
- McBain ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada, uygulamaları In-vivo olarak yapılan, manyetik nanopartikül-DNA kompleksleri, damar yoluyla verildiği zaman, manyetik alanın etkisiyle hedef bölgeye yönlendirilebildiği görülmüştür. Terapötik genlerin, istenilen hedef bölgeye ulaştığı zaman, çapraz bağlı olan molekülün; enzimatik ayrılma, polimer

matriksin degridasyonu veya yük etkileşimiyle salınabildiği söylenmiştir (McBain vd., 2008).

- Kuan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, makrogözenekli manyetik kürelere insan anti-CD133 antipadisi immobilize edilmiştir. CD133 beyin, karaciğer ve kolon kanserlerinde kullanılan bir biyobelirteçtir. Manyetik küreler, hücre süspansiyonu ile etkileştirildikten sonra ortamdaki CD133 hücrelerinin belli bir kısmının antipadi immobilize küreler tarafından adsorbe olduğu görülmüştür (Kuan, 2014).
- 2015 yılında yapılan bir çalışmada ise, reaksiyon ortamından enzimlerin geri kazanımında karşılaşılan zorlukları aşmak ve enzimlerin tekrar kullanılabilirliğini arttırmak amacıyla farklı özelliklere sahip tepkime ortamlarından manyetik olarak ayrılabilen yeni bir biyokatalizör geliştirilmesi amaçlanmış ve sentezlenmiştir (Akkuş, 2015).
- Yine 2015 yılında yapılan bir çalışmada, kanser termoterapisi için yeni bir nanomeditör olarak manyetik ısı indüksiyonunun güçlendirilmesine yardımcı olan ferrimanyetik vorteks-alan nanorings süspansiyonu geliştirmişlerdir (Liu vd., 2015)
- 2015 yılında yapılan bir çalışmada, bakterilerin fototermal terapisinde kullanılmak üzere nano ısıtıcı olarak işlev görebilen gümüşün kontrollü olarak salımı için çekirdek-kabuk nanorodlar geliştirilmesi amaçlanmıştır (Bo vd., 2015)
- 2016 yılında yapılan bir çalışmada, non-viral gen taşıyan sistemlerden bir tanesi olan manyetik nanopartiküllerin yeni bir üretim yöntemi kullanılarak, gen taşınmasına uygun özellikleri barındıracak şekilde elde edilmesi hedeflenmiş ve bunun üzerine çalışılmıştır (Akbaba, 2016)
- 2017 yılında yapılan bir çalışmada, yüzeyi biyotinle kaplanmış antikorlarla fonksiyonel hale getirilmiş ve gümüş nanopartiküller ile kaplanan streptavidin ile modifiye edilmiş manyetik nanopartiküller kullanılarak, manyetik olarak desteklenen yüzey artırılmış Raman spektroskopisine(MA-SERS) dayanan yeni bir protez eklem enfeksiyonu saptaması yapılmıştır (Fargašová, 2017).
- 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada, manyetofloresan nanosensör geliştirilerek gıda kaynaklı patojen taraması üzerine çalışılmıştır (Shelby vd., 2017)

- 2018 yılında yapılan bir çalışmada, doku iskelelerinde manyetik nanopartiküller kullanılmış ve bu doku iskelelerinin biyouyumlulukları incelenmiştir (Odabaş, 2018).
- 2019 yılında yapılan bir çalışmada, sitidin saflaştırmak için, moleküler baskılama yöntemi kullanılarak, manyetit içeren nanoküreler sentezlenmiştir (Öngün, 2019)
- 2019 yılında Pon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hidrofobik manyetik nanoparçacıklar, yüksek doygunluk mknatıslanma ile daha büyük manyetik parçacıklarda kararlılık problemlerini çözmek amacıyla boyut, şekil ve manyetik davranışlardan bağımsız olarak grafen okside tutturmak için çalışılmıştır (Pon vd., 2019).
- 2020 yılında yapılan bir çalışmada, çift hedefli tedavi amaçlanmış, iki farklı yapının immobilizasyonu için avidin-biyotin etkileşimiyle modifiye edilmiş manyetik nanopartiküller hazırlanmıştır (Chen vd., 2020)

1.4. İlaç Taşıyıcı Sistemler

İlaç; *'fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları ilacı alacak kişinin yararına olacak şekilde değiştiren, üzerinde modifikasyon yapan her çeşit madde'* olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanmıştır. İlacın uygulanmasıyla yapılan işleme *'tedavi'* denilmektedir. Bilimsel kullanımda ise ilacın tanımı, biyolojik olarak aktif olan maddeleri ifade eder.

İlaçta aktif madde kadar, aktif olmayan yardımcı maddeler de büyük önem taşır. İlacın aktif maddesiyle birlikte, ilacın tutarlılığı , potansiyeli, miktarı gibi parametrelerin kontrolü ilacın yardımcı maddeleri ile sağlanır. Bu yardımcı maddeler ilacın bağlanması, parçalanması veya çözünebilmesi için avantaj sağlamaktadır (Jean ve Iosif, 2005). Genel olarak bakıldığında, ilaçlarla ilgili yapılan çalışma ve araştırmaların başlıca amaçları; hastalıkları tedavi edici yeni moleküller geliştirmek , ilaçların yan etkilerini azaltmak, doz aralıklarını uzatmak ve hastalığın tedavisi sırasında hastanın yaşam kalitesini arttırmak olduğu bilinmektedir.

İlaç taşıyıcı sistemler ise *'bir bileşenin bir başka kimyasal ile, ilaç uygulama aygıtı ya da ilaç uygulama süreci ile salım hızını, dokulara salınışını ya da her ikisini de*

İlaç taşıyıcı sistemler, polimerik malzemeler kullanılarak; nanopartiküller, mikropartiküller , miseller veya hidrojel şeklinde hazırlanabilir. Kullanılan bu malzemeler, yan etkileri azaltmakta ve teröpatik etkiyi arttırmaktadır (Çapan, 2002). İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerlerin sınıflandırılması ve her grupta yer alan polimer örnekleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Çizelge 1.2.).

Çizelge 1.2. İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan polimerler (Fung, 1997)

Polimerler	Polimer Grupları	Numuneler
Doğal ve biyolojik olarak parçalanabilenler	Proteinler	Albumin, Kolajen, Jelatin, Sığır ve İnsan Serum Albuminleri (BSA ve HSA)
	Polisakkaritler	Selüloz, dekstran, kitozan, Kondroitin sülfat, aljinat Nişasta, hiyaluronik asit
	Poliamidler	Poliamino asit, polipeptid
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanabilenler	Polyesterler	Poli(laktik asit) Poli(glikolik asit) Poli(laktik-ko-glikolik asit)* Poli(kaprolakton) Poli(dioksanon) Poli(hidroksibütirat)
	Polianhidridler Poliortoesterler Polifosfoesterler	Polifosfat, polifosfonat, polifosfit
Sentetik ve biyolojik olarak parçalanamayanlar	Silikon elastomerler Poli(etilen-ko-vinil asetat) Poliakrilatlar	Poli(metil metakrilat)

1.4.1. İlaç salım sistemleri

İlaç taşıyıcı sistemleri kullanmanın temel amacı, belirli zaman aralığında ve bu zaman aralığı boyunca uygun terapötik seviyeyi bulmaktır. İstenen bu amacı gerçekleştirmeye yönelik yöntemler vardır. Bu yöntemlerden biri, hedeflenen bölgeye etki etmesi istenen ilacın hemen salımı şeklinde uygulanan tek doz kullanımudur. Kısa sürede etki etmesi istenen tedavilerde avantajlı olan bir yöntemdir. Diğer bir yöntem ise, kronik hastalıklar varlığında, ilacın plazma içerisindeki konsantrasyonu belli seviyede tutulması esasına dayanan, tekrarlanan doz yöntemidir. Bu sistemin, ilaç konsantrasyonu seviyesi ve hastanın dozu alması gereken zamanı aksatması gibi dezavantajları vardır. İstenilen amaca uygun olarak,

ilaç taşıma süresi uzun olan ve ilaç salımını hemen yapmayan sistemler seçilmelidir (Barich vd., 2005).

İlaç salım sistemlerini 2 gruba ayırmak mümkündür. Bunlardan birincisi değiştirilmiş salım sistemleri (modified release systems), diğeri ise konvansiyonel (klasik) salım sistemleridir. Değiştirilmiş salım sistemleri de kendi içinde ayrılmıştır ve gruplandırılması şu şekildedir:

- Uzatılmış salım sistemleri (extended release systems)
 - a. Kontrollü salım sistemleri (controlled release systems)
 - b. Sürekli salım sistemleri(sustained release systems)
- Geciktirilmiş salım sistemleri(delayed release systems)

Tekrarlanan dozlama sistemleri (Gürsoy, 2002; Türkyılmaz, 2013)

1.4.1.1. Konvansiyonel salım sistemleri

İlacın emilim veya farmakolojik etkisini hemen gösterdiği sistemlerdir. İlaç salımı veya emilimi gecikme yada uzama eğiliminde değildir (Roy vd., 2011). Bu salım sisteminde, ilaç konsantrasyonu ani şekilde yükselir ve yine ani ve keskin bir şekilde düşer. İlaç konsantrasyonun, ilaç ilk alındığı zaman, yan veya toksik etkilere sebebiyet verebilecek şekilde yüksek olması gibi sorunları vardır. Hızlı etki istendiği zaman tercih edilen bu sistemde, tedavi edici etkinin verimliliği; ilacın yarılanma ömrüne, ilacın kullanım aralığına, dozajın şekline bağlıdır (Nierstrasz, 2007).

1.4.1.2. Değiştirilmiş salım sistemleri

Etkin maddenin salımı şekline göre sınıflandırılmıştır.

Uzatılmış salım sistemleri

Konvansiyonel ilaç salan dozaj şekline göre terapötik etkisi daha iyi bir sistemdir. İlaç dozunu alma sıklığının en az iki kat azalma olduğu ilaç salım sistemidir (Tiwari ve Siahboomi, 2008).

a. Kontrollü salım sistemleri

Sıfırıncı derece kinetikle ilacın etkin maddesini salabilen sistemlerdir. Salımın hızı önceden belirlenebilir. Konvansiyonel dozaj şeklinde, ilaç konsantrasyonunun terapötik olarak aktif olduğu aralığı yakalamak ve devam ettirmek amacıyla, birden çok kez doz uygulanması gerekir. Kontrollü salımda ise, ilaç kullanım sıklıklarının azaltılması mümkündür (Kumar vd., 2003).

Bu sistemlerin hazırlanmasında birden çok farklı polimer kullanılmaktadır. Bu polimerler seçilirken ; biyo-uyumlu ve istenilen mekanik özellikleri yerine getirecek şekilde olmasına dikkat edilmelidir (Kumar vd., 2003; Tiwari ve Siahboomi, 2008).

b. Sürekli salım sistemleri

Konvansiyonel dozaj formuyla karşılaştırıldığı zaman, ilacın etkin maddesinin, plazma veya doku düzeyini daha uzun süre devam ettirebilme yeteneğine sahip sistemlerdir. Ortam şartlarından etkilenmediği için, salımın mekanizmasını önceden belirlemek zordur. Salım hızı ise, birinci derece kinetikle uyumludur (Gürsoy, 2002).

Geciktirilmiş salım sistemleri

Uygulandıktan belirli bir zaman sonra salım yapan bu sistemlerde, ilacın etkin maddesinin salımı belirli bir bölgede olmaktadır. Enterik kaplı dozaj şekilleri için tercih edilir (Gürsoy, 2002).

Tekrarlanan doz içeren sistemler

Belli zaman aralıklarında, etkin maddenin birden çok salındığı sistemlerdir (Gürsoy, 2002).

1.4.2. İlaç salım kinetiği

İlacı taşıyan maddenin şekli, bağlanabilme yeteneği, ilacın polimer ile etkileşimi, polimerin bozunma hızı, ilacın taşıyıcı ile etkileşimi gibi faktörlere bağlı olarak değişen ilaç salım mekanizması, ilacın kullanımından önce belirlenmelidir (Mucola, 2015).

Salım kinetiğini optimize etmek, ilacın salım profilini doğru tahmin edebilmek ve ilacın terapötik etkililiğini geliştirmek, tasarım parametrelerinin etkisini önceden tahmin etmek gibi amaçlarla matematiksel modellemelerden yararlanır (Shaikh vd., 2015). Ayrıca, laboratuvar şartlarında ilaç salım mekanizmasının belirlenmesi, yapay vücut sıvısı (SBF) veya fosfat tampon çözeltisi (PBS) ortamında alına ölçümler ile yapılır. İlaç salım süresi boyunca, ortam sıvısı, 37°C olan vücut sıcaklığında tutulur (Mucola, 2015). In vivo şartlarda gerçekleştirilen salımı tahmin etmek için, laboratuvar ortamında elde edilen verilerin modellenmesi için farklı modeller geliştirilmiştir.

1.4.2.1. Modellemeye bağlı yöntemler

1.4.2.1.1. Sıfır derece modeli

Belirli dozlarda ilacın çözünerek yavaş şekilde salımı aşağıdaki denklemle ifade edilmektedir. Sıfırinci derece, sistemdeki ilaç salım hızı ve ilacın konsantrasyonun birbirinden bağımsız olduğunu tanımlayan modeldir.

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

Q_t: t zamanında salınan ilaç miktarı

Q₀:Başlangıçta çözeltide bulunan ilaç miktarı

K₀: Sıfır derece salım katsayısı(konsantrasyon/zaman)

(Dash vd., 2010; Shaikh vd., 2015; Jain vd., 2016).

1.4.2.1.2. Birinci derece modeli

$$dC/dt = -KC$$

$$\log C = \log C_0 - Kt/2,303$$

C₀: Başlangıçtaki ilaç konsantrasyonu

K: birinci derece hız sabiti

T: Zaman

Birikimli ilaç konsantrasyonu yüzdelere ait logaritma değerlerinin zamana karşı grafiği ile $-K/2,303$ eğimine ait bir doğru elde edilir (Dash vd., 2010; Shaikh vd., 2015; Jain vd., 2016).

1.4.2.1.3. Higuchi modeli

1961 yılında Higuchi tarafından oluşturulan bu model, bir matris sisteminden gerçekleşen ilaç salımını tanımlamayı hedefleyen ilk matematik model olma özelliğini taşımaktadır. İlk olarak düzlemsel sistemlerde kullanılmak için tasarlanmışsa da, daha sonra gözenekli ve farklı geometriye sahip sistemlerde de kullanılmıştır.

$$F_t = Q = A\sqrt{D(2C - C_s)Cst}$$

Q: t zamanında birim yüzey alanından salınan ilaç miktarı

A: İlaç taşıyıcı yüzey alanı

D: Matris içindeki ilaç difüzyon katsayısı

C: Matris içindeki başlangıç ilaç konsantrasyonu

C_s: Matris içindeki ilaç çözünürlüğü

Bu modelin daha basit hali aşağıda verilmiştir (Higuchi, 1962; Siepmann ve Peppas, 2011)

$$F_t = Q = K_H \times t^{1/2}$$

K_H, Higuchi çözünme sayısını ifade etmektedir.

1.4.2.1.4. Hixson-Crowell modeli

1931 yılında Hixson ve Crowell tarafından oluşturulan bu modelde, parçacıklara ait yüzey alanının, hacimlerinin küp kökü ile orantılı olduğu saptanmıştır. Denklem ise şu şekildedir (Kahraman, 2016).

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = Kt$$

W₀: İlaça ait farmasötik dozaj formunun miktarı

W_t: t zamanında farmasötik dozaj formunda kalan ilaç miktarı

K: Yüzey-hacim ilişkisi sabiti

Bu denklemde parçacıkların çapında ve yüzey alanında gerçekleşen değişim oluştuğunda gerçekleşen salım için kullanılır. Matriste geride kalan yüzde ilaç miktarını küp kökünün zamana karşı grafiği ile ilaç salım profili elde edilir.

1.4.2.1.5. Korsmeyer- Peppas modeli

Bu model 1983 yılında Korsmeyer ve arkadaşları tarafından, polimerik sistemlerle oluşturulan ilaç salımını açıklamak için hazırlanmıştır (Siepmann vd., 2008; Dash vd., 2010; Ramteke vd., 2014; Haroosh vd., 2014; Jain vd., 2016).

$$M_t/M_{\infty} = Kt^n$$

M_t/M_{∞} : t zamanında salınan ilaç fraksiyonu

K: Salım hız sabiti

n: Salım üsteli

n değeri, şekli silindirik olan matrislerde gerçekleşen salım sistemlerini ifade eder. Bu n değerine göre de farklı salım mekanizmaları aşağıdaki gibidir (Çizelge 1.3.). Salınan birikimli ilaç miktarının zamana karşı grafiği salım profilini vermektedir (Dash vd., 2010; Ramteke vd., 2014).

Çizelge 1. 3. Korsmeyer-Peppas denklemindeki 'n' değerine göre salım mekanizmaları

(Suvakanta, 2010)

Salım üsteli (n)	İlacın taşınma mekanizması	Zamanın fonksiyonu olarak hız
0,89 dan büyük	Süper case II taşınım	t^{n-1}
0,89	Case II taşınım	Sıfırıncı derece salım
0,5	Fickian difüzyonu	t^{-1}
$0,45 < n < 0,89$	Fickian olmayan taşınım	t^{n-1}

1.4.2.2. Modellemeye bağlı olmayan yöntemler

Bu modelleme yönteminde, salım profilindeki fark(f1) ve benzerlik(f2) belirlenerek karşılaştırma yapılır. f1 iki farklı zaman için eğriler arasındaki yüzde farkı verir. Aşağıdaki denkleme göre iki eğri arasındaki bağıl hatayı gösterir (Kahraman, 2016).

$$f1 = \left\{ \frac{[\sum_{t=1}^n (Rt - Tt)]}{[\sum_{t=1}^n Rt]} \right\} \times 100$$

n: Zaman noktalarının sayısı

Rt:Referans grubunun t zamanındaki çözünme değeri

Tt: Test edilen grubun t zamanındaki çözünme değeri

f2 ise benzerlik faktörü olup, iki farklı zaman için eğriler arasındaki benzerliği gösterir. Modellemeden bağımsız olan bu yöntem, 3 veya daha fazla zaman noktasının bulunduğu salım profillerini karşılaştırmada tercih edilir.

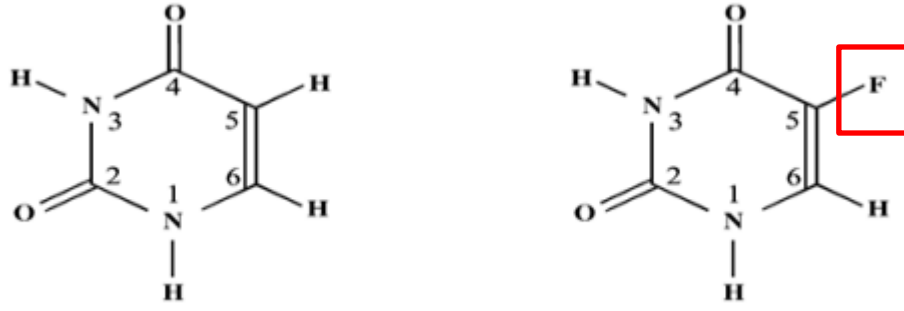
1.5. 5-Fluorourasil

Molekül formülü $C_4H_3FN_2O_2$ olan 5-FU; ilk kez 1957 yılında, bazı tümörlü hücrelerin urasili normal vücut hücrelerine göre daha fazla kullandığını tespit etmesi üzerine, Dr. Charles Heidelberger tarafından sentezlenmiştir (Çağlar, 2006). Kimyasal özelliklerinin bazıları (Çizelge 1.4.) te gösterilmiştir.

Çizelge 1.4. 5-FU'in bazı kimyasal özellikleri

Moleküler Ağırlık	130,77 g/mol
Erime Noktası	282 °C
Çözünürlük	11,01 g/litre
pKa	8.00

Kanser hastalığının tedavisinde sıklıkla kullanılan 5-florourasil (5-FU), C-5 konumunda hidrojen atomu yerine flor atomu taşıyan urasil(pirimidin) analogu bir anti-metabolittir (Longley vd., 2003). Kolon, rektum, göğüs, mide, pankreas, mesane, baş-boyun, karaciğer kanserleri başta olmak üzere çeşitli kanser terapilerinde kemoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır.



Şekil 1. 11. a) Urasil b) 5-Florourasil kimyasal yapısı

(Kulaksız, 2017)

5-FU, RNA ve DNA'nın pirimidin moleküllerine benzeyen yapısıyla, heterosiklik aromatik organik bir bileşiktir (Hulme, 2005). Sahip olduğu yapı sebebiyle DNA ve RNA içerisine dahil olabilen 5-FU, sitotoksikite ve hücre ölümüne yol açabilir (Noordhuis ve Holwerda, 2004). 5-FU ile ilgili son 50 yılda yapılan çalışmalar incelendiğinde, ilaç direnci sebebiyle klinik uygulamalarda sınırlı kaldığı görülmüştür. Bu yüzden genellikle diğer antitümör ilaç kombinasyonlarıyla kullanılmaktadır (Douillard vd., 2000).

Genel mekanizmasına bakıldığında zaman, 5-FU geri dönüşümü olmayacak şekilde, timidilat sentetaz enzimini inhibe eder. Bu da DNA sentezi inhibasyonuna neden olur. Bu şekilde vücuttaki kanser hücrelerinin büyümesini yavaşlar, yaşamsal proteinlerinin oluşmasını önler veya üremelerini durur. 5-FU'nin etkisi dönerseldir ve hücre döngüsünde özellikle S fazında etkili olduğu görülmüştür (Akidil, 2014).

1.5.1. Etki mekanizması

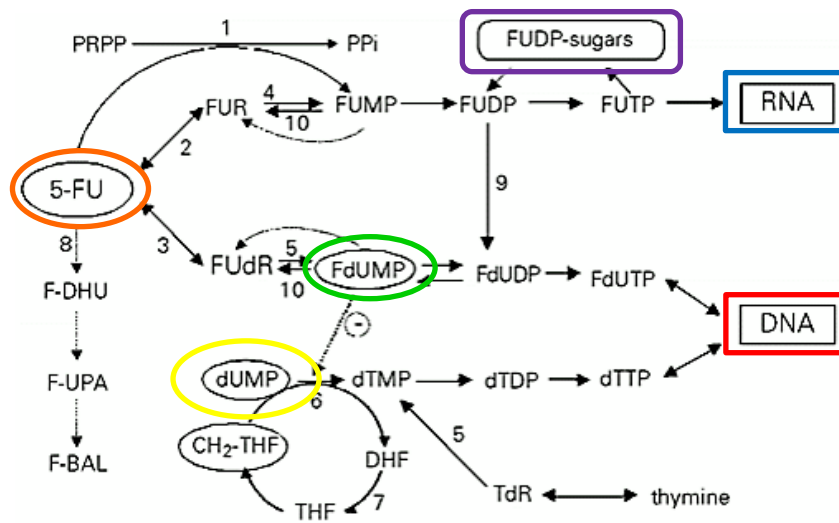
5-FU, hücre içine, urasilin hücre içine girerken kullandığı transport yollarını kullanır. Hücre içine girdiği zamansa aktif metabolitlerine dönüştürülür. Bu metabolitler:

- Florodeoksiuridin monofosfat (FdUMP)
- Florodeoksiuridin trifosfat (FdUTP)
- Florouridin trifosfat (FUTP)

Bu aktif metabolitler, RNA sentezini ve timidilat sentaz (TS) aktivitesini bozarlar (Akidil, 2014). TS, timidilat biyosentezini katalizlemek için gerekli olan bir enzimdir ve protein sentezinde de görev alır (Bruni vd., 2002; Chernyshev, 2007).

5-FU, RNA ve DNA sentezini etkiler ve bu etkilerini hem timidilat sentaz enzimini inhibe ederek, hem de DNA ve RNA yapısına birleşip fonksiyonlarını bozarak yaparlar (Akidil, 2014).

TS, deoksitimidin monofosfat (dTMP) için, deoksiuridin monofosfat (dUMP) metilasyonunu katalizler (5,10-metilentetrahidrofolat (CH_2THF) metil donörüdür.) (Roberts vd., 2006). dTMP ise, DNA onarımı ve replikasyonu için gereklidir (Longley vd., 2003). 5-FU'nun metabolitlerinden biri olan FdUMP, TS üzerindeki nükleotid bağlayıcı kısma bağlanır ve normal substratı olan dUMP'nin enzime bağlanmasını engeller. Böylece dTMP sentezi engellenir. dTMP sentezinin engellenmesi ise, daha sonraki aşamada dTTP sentezinin engellenmesine neden olur. Bunun sonucunda, diğer deoksinükleotidler (DATP, DGTP, DCTP) miktarında artışa sebep olur. Bu artış DATP/DDTP dengesini bozar. Bu bozulma sonucunda DNA sentezi ve onarımı bozulur ve DNA üzerinde ölümcül bir hasar meydana gelir. TS inhibasyonu dUTP miktarında da artışa sebep olur. Hem dUTP hem de FdUTP, DNA ile yanlış birleşerek DNA da hasar meydana getirir (Longley vd., 2003).



Şekil 1. 12. 5-FU metabolik yolları ve etki mekanizması

5-FUin etki mekanizmalarından bir diğeri ise, RNA üretim ve fonksiyonunun bozulmasıdır. FUTP, RNA ile birleşir ve normal RNA fonksiyonunun bozulmasına sebep olur (Akidil, 2014).

1.6. Literatürdeki İlaç Salımı Çalışmaları

1.6.1. Manyetik materyaller kullanılarak yapılan ilaç salımı çalışmaları

- Zhu ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada, Fe₃O₄ nanoparçacıkları Kitosan, Karboksimetil Kitosan ve N-Suksinil-O-Karboksimetil Kitosan polisakkaritleriyle kaplanmıştır. Anti-kanser ilacı olan Kemptotesini kullanarak, hazırladıkları bu farklı yüzeylere yüklemişlerdir. Sonuç olarak, ilacın yüklendiği yüzeyin dağılım büyüklüğü, parçacık boyutu, ilacı salma gibi özelliklerin kullanılan polisakkarit ile yakından ilişkili olduğunu saptamışlardır (Zhu vd., 2008).
- 2009 yılında Gaihre ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, jelatin içeren Doksorubisin ile kaplanmış demir oksit parçacıklar sentezlemiş ve bu parçacıkların rollerini araştırmışlardır. Sonuç olarak, kapsülasyon verimliliğindeki azalma veya artışın kaplanmış olan parçacıkların yüzey yüküne bağlı olduğunu saptamışlardır (Gaihre vd., 2009).
- Agotegaray ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, kitosan ve oleik asitle fonksiyonel hale getirilen manyetite, enflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılan Diklofenak yüklenmiştir (Agotegaray vd., 2014).
- Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada, Topotekan yüklü dallanmış manyetik malzemeler kullanılmıştır. Biyouyumlu ve biyoboznur polimer olarak da dekstran ve kitosan tercih edilmiştir. Çalışmada insan prostat kanser hücresi (Du145) ve insan sağlıklı prostat hücresi (PNT1A) hücre hatlarına uygulanarak sitotoksosite özellikleri incelenmiştir. Sonuç olarak, kitosan nanokompozit kullanılan yapıda, kanserli hücre canlılığının anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (Tarhan, 2017).

- Abbasi ve Shaterian tarafından yapılan bir çalışmada, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmak üzere lisinopril yüklü süperparamanyetik nanopartiküller tasarlanmıştır. Lisinopril kaplı manyetik nanopartiküllerin ilaç salım profillerini iki farklı pH ta incelemişlerdir (Abbasi ve Shaterian, 2017).
- 2019 yılında yapılan bir çalışmada, antikanser ilaçlardan biri olan Paklitaksel, manyetik Janus partiküllerine yüklenerek sonuçları araştırılmıştır (Feng vd., 2019).
- Kemoterapötik bir ajan olan Metotreksat, polietilen glikol bis amin (PEGA) işlevselleştirilmiş grafen oksit ve demir oksit nanokompozitlerine yüklenmiş ve ilaç salım profili incelenmiştir (Abdollahi vd., 2019).
- Çok yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise; manyetit, silikon dioksit ve grafen oksit nanoparçacıkları kitosanla kaplanmış ve oluşturulan bu yapılar sisplatin yüklenmiştir. Sisplatinin ilaç salım profili incelenmiştir (Abdel vd., 2020).

1.6.2. 5-FU ile yapılan ilaç salımı çalışmaları

Literatürde 5-FU yüklenmiş organik ve inorganik malzemelerle birlikte çeşitli kompozitlerin kullanılmış olduğu ilaç salımı çalışmaları bulunmaktadır.

- Zinutti ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise; yağ, yağ buharlaştırma/ekstraksiyon yöntemleri kullanılarak, farklı ilaç ve polimer oranları ve çözücü türleri kullanılarak 5-FU yüklenmiş etil selüloz mikroküreler yapmışlardır. Yapılan bu çalışmanın amacı; ilaç, polimer ve çözücü türünün ilaç salımı üzerine etkisini incelemektir. Sonuç olarak, kullanılan çözücünün ve ilaç/polimer oranının salım profilini etkilediğini gözlemlemişlerdir (Zinutti, 1996).
- Santoz ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, araştırmacılar püskürtmeli kurutucu kullanarak 5-FU yüklü HAp nano parçacıkları elde edilmiş ve PBS ortamında ilaç salım profillerini incelemişlerdir. Elde ettikleri nano parçacıkların X-ışını kırınımı (XRD) karakterizasyonu sonucunda, HAp ve 5-FU kristallerinin varlığı doğrulanmıştır. Fakat yüksek sıcaklıklara (180°C) çıkıldığı zaman, HAp yapısında değişim ve 5-FU da ise bozunma meydana geldiğini saptamışlardır. İlaç salım profiline bakıldığında, yüklenen ilaç miktarı ve salınan

ilaç miktarı arasındaki değerin birbirine çok yakın olduğu görülmüştür. Bu sebeple, HAp ın 5-FU için uygun bir taşıyıcı olduğu kanısına varılmıştır. Ancak, ilacın salım profilinde ani bir pik görülmüş, tüm ilacın 5 dakika gibi bir sürede salınması yalnızca HAp ın taşıyıcı olarak 5-FU in kontrollü olarak salımında yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (Santoz, 2009).

- Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, emülsiyon çapraz bağlama yöntemi kullanılarak, kitosan/kondroitin sülfat kompleks mikrokapsüllerine 5-FU yüklenmiş ve bu kapsüllerin ilaç salım profilleri incelenmiştir. Sonuç olarak, ilaç salım performansının; pH, çapraz bağlama derecesi ve ilaç yüklenmesine bağlı olduğu görülmüştür (Huang, 2010).
- Peng Z ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada su/yağ emülsiyon yöntemi kullanılarak 5-FU yüklenmiş jelatin mikrokürecikler yapılmış ve ilaç salım profilleri incelenmiştir. Çalışmada, gluteraldehit ile çaprazlama yapılarak jelatine sabit yapı kazandırılması ve 5-FU salımının yavaşlatılması hedeflenmiştir. Sonuç olarak, ilaç salım profiline bakıldığı zaman, gluteraldehit konsantrasyonu arttıkça, ilk 30 dakikada ani salımın azaldığı, çapraz bağlama süresi arttırıldığında da ilk salım miktarı azaldığı görülmüştür. Çapraz bağlamada kullanılan ajanın miktarı ve süresi ile 5-FU salım hızının kontrol edilebileceği sonucuna varılmıştır (Peng, 2012).
- Lin Y ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, HAp/PLGA 5-FU yüklenmiş kompozit mikrokürecikler üretmişleridir. Bu mikroküreciklerin ilaç yükleme ve ilaç salım profilleri incelenmiştir. Sonuç olarak, değişen HAp/ PLGA oranında HAp oranının arttırılması ile ilk ani salımın azaldığı görülmüştür. HAp ın ani salımı sınırlandırması, doz aşımının önüne geçilmesine bu da HAp/PLGA kompozitinin, 5 –FU taşıyıcısı olarak istenilen profilin elde edilebileceği sonucuna varılmıştır (Lin, 2012).
- Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 5-FU yüklenmiş GEL/kitosan mikrokürecikleri yapılmıştır. Çapraz bağlama ajanı olarak gluteraldehit kullanılan bu çalışmada, mikroküreciklerin ilaç yükleme profilleri incelenmiştir. Peng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekler şekilde sonuçlar elde edilmiştir (Peng, 2012). Çapraz bağlama ajanı miktarı arttırıldığı zaman ilk ani salım oranının azaldığı ve ilaç salım hızının da arttığı sonucuna varılmıştır. Farklı

5-FU dozlarının çalışmalarında, 5-FU yükleme miktarı arttırıldığı zaman, ilk ani salım ve salım hızının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu gözlem, mikroküreciklerin içinde daha fazla boş alan olmasının 5-FU moleküllerinin taşınmasını yavaşlattığı şeklinde açıklanmıştır (Zhou, 2012).

- Olukman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, sıvıda olgunlaştırma yöntemi kullanılarak 5-FU içeren sodyum aljinat mikrokürecikleri hazırlanmış ve çapraz bağlayıcı türünün 5-FU salımının nasıl etkilediğine bakmışlardır. Sonuç olarak da en yüksek ilaç salımının Fe^{+3} ile çapraz bağlanan mikroküreciklerde olduğunu bulmuşlardır (Olukman, 2012).
- 2014 yılında yapılan başka bir çalışmada, FeII ve FeIII tuzları kullanılarak 5-FU manyetik nanoparçacıklar hazırlanmıştır. Hazırlanan bu nanoparçacıklarda kitosan ve metilselüloz kaplama materyali olarak seçilmiş ve emülsiyon çapraz bağlama yöntemi kullanılmıştır. Salım çalışmalarında pH 7.4 olarak seçilmiş, çapraz bağlama süresi ve derişimin ilaç salım profili üzerine etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak, çapraz bağlayıcı derişiminin artmasıyla ilaç salımının da arttığı gözlemlenmiştir. Çapraz bağlama süresi arttırıldıkça ilaç salımının azaldığı görülmüştür (Kahraman, 2014).
- Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise, hidroksiapatit-jelatin(HAp-GEL) ve hidroksiapatit-kitosan(HAp-CTS)nin farklı miktarlarda(yüzde 5 ve yüzde 2) gluteraldehit (GA) kullanılarak, SFB ortamında, ilaç yükleme verimi ve ilaç salım profilleri incelenmiştir. İlaç olarak 5-FU kullanılmış, pH olarak 7.4 seçilmiş ve yaş çöktürme yöntemi kullanılmıştır. 5-FU in yüklenme performansı PBS, deiyonize su, HCl çözelti ortamlarında incelenmiştir. Sonuç olarak, tüm kompozitlerde ilaç salımının ilk 10 dakika içerisinde olduğu görülmüştür. HAp-GEL kompozitlerinde GA artışı ile salım profilinde değişiklik görülmemiştir. HAp-CTS kompozitlerinde ise, GA oranı arttıkça ilk ani salımın arttığı görülmüştür (Erdöl, 2018).

2. MATERYAL VE METOT

Sunulan çalışma kapsamında, ilaç salımında kullanılmak amacıyla yeni manyetik core-shell kompozit boncuklar sentezlendi. Sentezlenen bu boncuklar CoFe_2O_4 /aljinat boncuklar (CFA), MnFe_2O_4 /aljinat boncuklar (MFA), CoFe_2O_4 /kitosan boncuklar (CFC) ve MnFe_2O_4 /kitosan boncuklar (MFC) olup, bu manyetik boncukların optimizasyonları ve termogravimetrik analiz (TGA) ve taramalı elektron mikroskopisi (SEM-EDS) ile karakterizasyonları gerçekleştirildi. Karakterizasyonları tamamlanan manyetik malzemelerin şişme karakterleri belirlendikten sonra, boncuklara önemli bir kanser ilacı olan 5-Fluorourasil yüklendi ve ilaç salım deneyleri pH 7.4, pH 6.8 ve pH 1.2'de gerçekleştirildi ve ilaç salımlarının hangi modele göre gerçekleştiği belirlendi. Kullanılan kimyasallar, cihazlar ve yöntemler aşağıda verilmektedir.

2.1. Kimyasal Maddeler

Disodyum hidrojen fosfat, asetik asit, sodyum sitrat dihidrat, Tris, HCl, etanol, kobalt (II) klorür, demir (III) sülfat monohidrat, mangan (II) klorür, kitosan, aljinik asit sodyum tuzu *Sigma Chemical* firmasından; sodyum hidroksit, kalsiyum klorür (susuz), sitrik asit monohidrat *Merck Chemical* firmasından; ve polietilenimin ise *Fluka* firmasından, 5-Fluorouracil (500mg/10ml) ise Koçak Farma satın alınarak temin edildi.

2.2. Cihazlar

Kullanılan cihazlar şunlardır: ultraviyole-görünür ışık absorpsiyon spektrofotometresi (UV-VIS) (THERMO multiscan ve Shimadzu UV-1601), taramalı elektron mikroskobu (SEM) (JEOL JSM-7600 F model), soğutmalı santrifüj (Hettich micro 220R), santrifüj (NÜVE NF800), su banyosu (NÜVE BM402), inkübatör (NÜVE EN500), çalkalamalı karıştırıcı (Nüve SL350), pHmetre

(THERMO Orion 4star), manyetik karıştırıcı (WiseStir MSH-20A), hassas terazi (Precisa 321).

2.3. CoFe₂O₄ /aljinat (CFA) ve CoFe₂O₄ /kitosan (CFC) manyetik boncukların sentezi ve karakterizasyonu

2.3.1. CoFe₂O₄ manyetik nanopartiküllerin sentezi

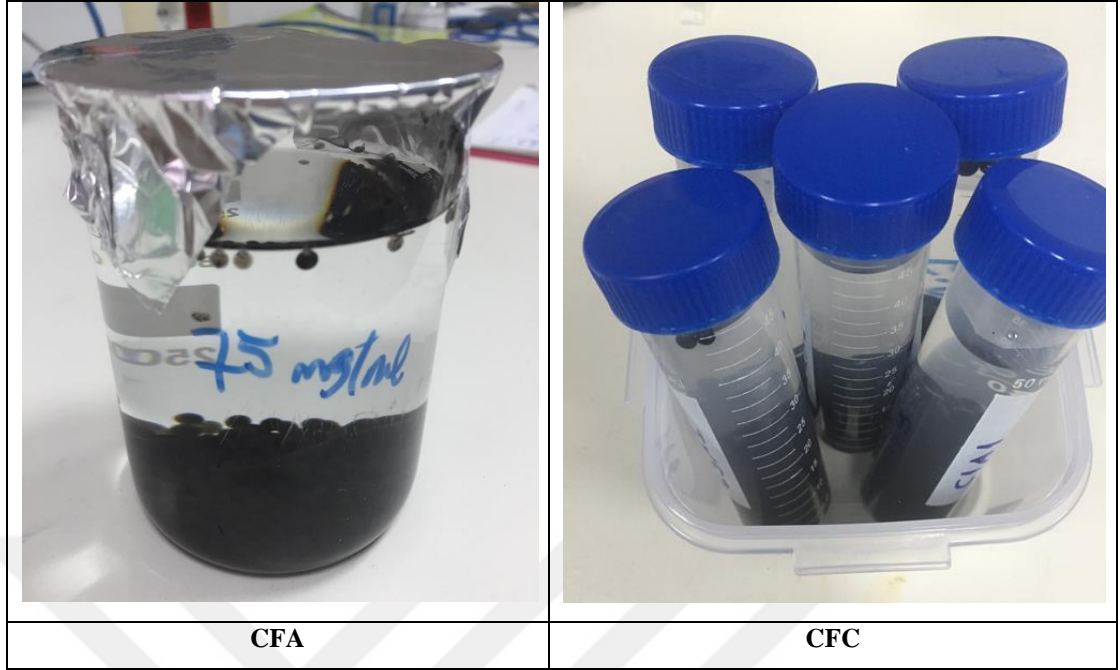
CoFe₂O₄ manyetik nanopartiküller, Fe⁺³ ve Co⁺² iyonlarının birlikte çöktürülmesiyle elde edildi (Reddy vd., 2015). Bu amaçla 0,4 M Fe⁺³ çözeltisi elde etmek amacıyla, Fe⁺³ kaynağı olarak Fe₂(SO₄)₃ kullanılarak ve 8 gr. Fe₂(SO₄)₃ 50 ml destile suda çözüldü. 0,2 M Co⁺² çözeltisi elde etmek amacıyla Co⁺² kaynağı olarak CoCl₂ kullanılarak, 2,38 gr. CoCl₂ 50 ml destile suda çözüldü. 3 M NaOH çözeltisi 100 ml hazırlandı. 0,4 M Fe⁺³ ve 0,2 M Co⁺² çözeltileri beherde karıştırıldı. Bu karışıma pH 12 olana kadar damla damla NaOH çözeltisinden eklendi. Elde edilen çözelti 80°C'de yarım saat inkübasyona bırakıldı ve sonrasında oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çözelti 6 eşit santrifüj tüpüne paylaştırıldı ve 30 dakika, 1500 rpm'de santrifüjlendi. Oluşan süpernatant pipet yardımıyla ayrıldı. Partiküller 3 kez destile suyla yıkandı ve daha sonra 60°C'de 2 hafta boyunca etüvde kurumaya bırakıldı. Kuruyan çökelekler sonraki aşamada kullanılmak üzere toz haline getirildi (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. CoFe_2O_4 (Kobalt ferrit) partikülleri

2.3.2. CoFe_2O_4 /aljinat (CFA) manyetik boncukların sentezi

CFA manyetik boncukların oluşturulması için %1.5 veya %2 (w/v) aljinat çözeltisi hazırlandı. CoFe_2O_4 nanopartiküllerinin 25; 50; 75; 100 mg olacak şekilde aljinat çözeltisi içinde homojen olarak dağılması sağlandı. Hazırlanan % 2 (w/v) CaCl_2 çözeltisi manyetik karıştırıcıda karıştırırken, içine enjektörle damla damla CoFe_2O_4 /aljinat karışımı ilave edildi ve biçimlenen boncuklar 1 gün boyunca bu çözelti içinde inkübe edildi (Şekil 2.2). Oluşan bu boncuklar 1 gün sonra destile suda 3 kez yıkandı ve 50 ml'lik falcon tüplere konularak destile su içinde +4 °C'de saklandı.



Şekil 2.2. CFA ve CFC manyetik boncuklar

2.3.3. CoFe₂O₄/kitosan (CFC) manyetik boncukların oluşturulması ve optimizasyonu

CoFe₂O₄/kitosan manyetik boncukların oluşturulması için, %1 veya %1.5 (w/v) kitosan çözeltisi, % 1.5 (v/v)'lik asetik asit çözeltisi içinde çözülerek hazırlandı. CoFe₂O₄ nanopartiküllerinin 25; 50; 75; 100 mg olacak şekilde kitosan çözeltisi içinde homojen olarak dağılması sağlandı. Hazırlanan 1 M NaOH çözeltisi manyetik karıştırıcıda karıştırırken, içine enjektörle damla damla CoFe₂O₄/kitosan karışımı ilave edildi ve biçimlenen boncuklar 1 gün boyunca bu çözelti içinde inkübe edildi (Şekil 2.2). Oluşan bu boncuklar 1 gün sonra destile suda 3 kez yıkandı ve 50 ml'lik falcon tüplere konularak destile su içinde +4 °C'de saklandı.

2.4. MnFe₂O₄ /aljinat (MFA) ve MnFe₂O₄ /kitosan (MFC) manyetik boncukların sentezi ve karakterizasyonu

2.4.1. MnFe₂O₄ manyetik nanopartiküllerin sentezi

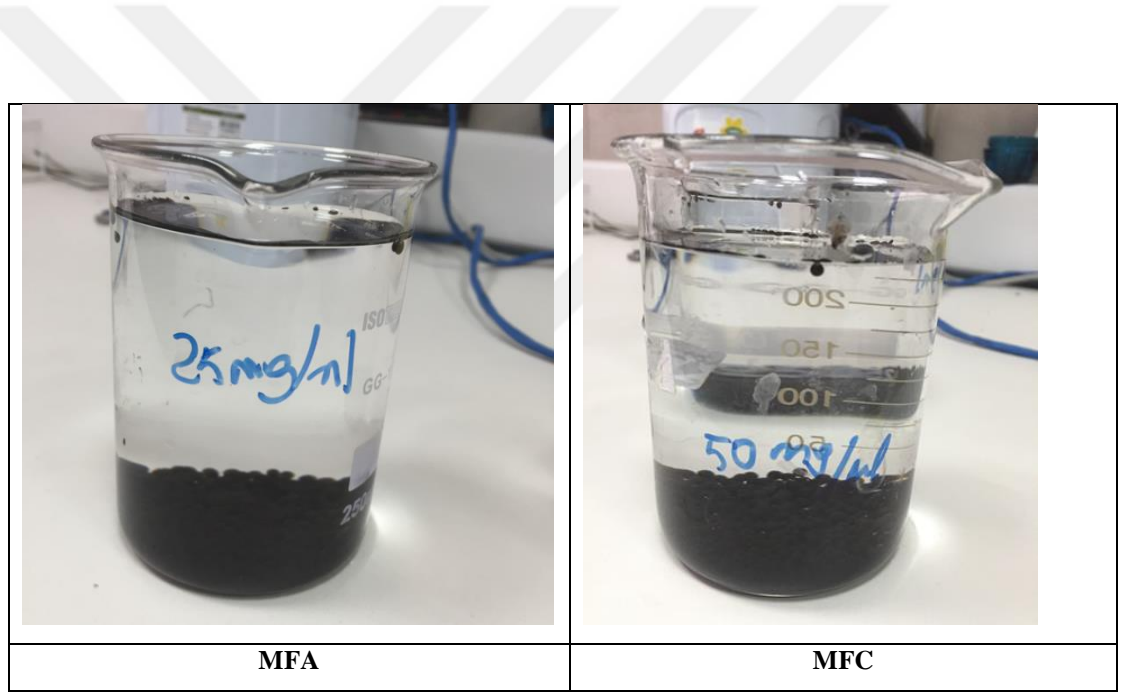
MnFe₂O₄ manyetik nanopartiküller, Fe⁺³ ve Mn⁺² iyonlarının birlikte çöktürülmesiyle elde edildi. Bu amaçla 0,4 M Fe⁺³ çözeltisi elde etmek amacıyla, Fe⁺³ kaynağı olarak Fe₂(SO₄)₃ kullanılarak ve 8 gr. Fe₂(SO₄)₃ 50 ml destile suda çözüldü. 0,2 M Mn⁺² çözeltisi elde etmek amacıyla Mn⁺² kaynağı olarak MnCl₂ kullanılarak, 2,38 gr. MnCl₂ 50 ml destile suda çözüldü. 3 M NaOH çözeltisi 100 ml hazırlandı. 0,4 M Fe⁺³ ve 0,2 M Mn⁺² çözeltileri beherde karıştırıldı. Bu karışıma pH 12 olana kadar damla damla NaOH çözeltisinden eklendi. Elde edilen çözelti 80°C'de yarım saat inkübasyona bırakıldı ve sonrasında oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Çözelti 6 eşit santrifüj tüpüne paylaştırıldı ve 30 dakika, 1500 rpm'de santrifüjlendi. Oluşan süpernatant pipet yardımıyla ayrıldı. Partiküller 3 kez destile suyla yıkandı ve daha sonra 60°C'de 2 hafta boyunca etüvde kurumaya bırakıldı. Kuruyan çökelekler sonraki aşamada kullanılmak üzere toz haline getirildi (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. MnFe₂O₄ (Mangan ferrit) partikülleri

2.4.2. MnFe₂O₄/aljinat (MFA) manyetik boncukların sentezi

MFA manyetik boncukların oluşturulması için %1.5 veya %2 (w/v) aljinat çözeltisi hazırlandı. MnFe₂O₄ nanopartiküllerinin 25; 50; 75; 100 mg olacak şekilde aljinat çözeltisi içinde homojen olarak dağılması sağlandı. Hazırlanan % 2 (w/v) CaCl₂ çözeltisi manyetik karıştırıcıda karıştırırken, içine enjektörle damla damla MnFe₂O₄/aljinat karışımı ilave edildi ve biçimlenen boncuklar 1 gün boyunca bu çözelti içinde inkübe edildi (Şekil 2.4). Oluşan bu boncuklar 1 gün sonra destile suda 3 kez yıkandı ve 50 ml'lik falcon tüplere konularak destile su içinde +4 °C'de saklandı.



Şekil 2.4. MFA ve MFC manyetik boncuklar

2.4.3. MnFe₂O₄/kitosan (MFC) manyetik boncukların sentezi

MnFe₂O₄/kitosan manyetik boncukların oluşturulması için, %1 veya %1.5 (w/v) kitosan çözeltisi, % 1.5 (v/v)'lik asetik asit çözeltisi içinde çözülerek hazırlandı. MnFe₂O₄ nanopartiküllerinin 25; 50; 75; 100 mg olacak şekilde kitosan çözeltisi içinde homojen olarak dağılması sağlandı. Hazırlanan 1 M NaOH çözeltisi manyetik karıştırıcıda karıştırırken, içine enjektörle damla damla MnFe₂O₄/kitosan karışımı ilave

edildi ve biçimlenen boncuklar 1 gün boyunca bu çözelti içinde inkübe edildi (Şekil 2.4). Oluşan bu boncuklar 1 gün sonra destile suda 3 kez yıkandı ve 50 ml'lik falcon tüplere konularak destile su içinde +4 °C'de saklandı.

CFA manyetik boncukların oluşturulması için %1.5 veya %2 (w/v) aljinat çözeltisi hazırlandı. CoFe₂O₄ nanopartiküllerinin 25; 50; 75; 100 mg olacak şekilde aljinat çözeltisi içinde homojen olarak dağılması sağlandı. Hazırlanan % 2 (w/v) CaCl₂ çözeltisi manyetik karıştırıcıda karıştırken, içine enjektörle damla damla CoFe₂O₄/aljinat karışımı ilave edildi ve biçimlenen boncuklar 1 gün boyunca bu çözelti içinde inkübe edildi (Şekil 2.2). Oluşan bu boncuklar 1 gün sonra destile suda 3 kez yıkandı ve 50 ml'lik falcon tüplere konularak destile su içinde +4 °C'de saklandı.

2.5. Manyetik Boncukların Karakterizasyonu

2.5.1. Termogravimetrik analiz (TGA)

Deneysel gözlemler sonucu eş boyutlu boncuklar oluşturan %2 aljinat derişimli ve % 1 kitosan derişimli örnekler olan CFA-25, CFA-50, CFC-25, CFC-50, MFA-25, MFA-50-, MFC-25 ve MFC-50 olmak üzere 8 farklı örneğin TGA analizleri yapıldı. Analizler, 30-650°C arasında 20°C/dakika sabit ısıtma hızında Perkin Elmer TGA 4000 marka termogravimetrik analiz cihazı ile gerçekleştirildi.

2.5.2. Taramalı elektron mikroskobu (SEM-EDS)

Morfolojik yapılarının değerlendirilmesi için manyetik taşıyıcıların ilaç yükleme öncesi ve sonrası SEM görüntüleri ve EDS spektrumları alındı. Bu amaçla, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Araştırma Laboratuvarları Merkezi'nde bulunan JEOL JSM-7600F model SEM cihazı kullanıldı.

2.6. Manyetik Boncukların Şişme Davranışlarının Belirlenmesi

Sentezlenen manyetik boncukların şişme oranları, ilaç salım deneylerinde kullanılan pH 7.4, pH 6.8 ve pH 1.2 ortamları için ayrı ayrı araştırıldı. Bu deneylerde kullanılan manyetik boncuklardaki manyetik partikül miktarı, 25 mg/ml olarak sabit tutuldu. İlk önce yaklaşık 0.05 g olacak şekilde kurutulmuş boncuklar, 50 ml tampon çözeltiye (pH 7.4, pH 6.8 veya pH 1.2) daldırıldı ve şişme dengesine ulaşması için 5 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi. 5 saat boyunca belirli aralıklarla boncuklar tampon çözeltiden çıkarılarak tekrar tartıldı. Her bir grup için deneyler üç tekrarlı olarak yapıldı ve sonuçların ortalaması alındı.

2.7. Manyetik Boncukların İlaç Salım Sistemlerinde Uygulanması

2.7.1. 5-FU yüklü CFA boncukların hazırlanması ve ilaç salım deneyleri

5-FU yüklü CFA boncukların oluşturulması için %2 (w/v) aljinat çözeltisi hazırlandı. CoFe_2O_4 nanopartiküllerinin 25 mg olacak şekilde aljinat çözeltisi içinde homojen olarak dağılması sağlandı. 5-FU'nun boncuklardaki hacimsel oranı 1/2, 1/4, 1/6 ve 1/8 olarak değiştirildi. Hazırlanan %2 (w/v) CaCl_2 çözeltisi manyetik karıştırıcıda karıştırırken, içine enjektörle damla damla CoFe_2O_4 /aljinat/5-FU karışımı ilave edildi ve biçimlenen boncuklar 2 saat boyunca bu çözelti içinde inkübe edildi. Oluşan bu boncuklar sonra destile suda 3 kez yıkandı. İlaç salım çalışmaları, 37°C'lik su banyosunda yapıldı. Mide, bağırsak ve kan pH ortamındaki ilaç salımını incelemek amacıyla pH 1.2, 6.8 ve 7.4'de ayrı ayrı yürütüldü. İlaç yüklü manyetik boncuklar, falkon tüplere koyularak fosfat tampon çözelti içinde olmak üzere, belirli sürelerde (30. Dakika, 60. Dakika, 90. Dakika, 120. Dakika, 150. Dakika, 180. Dakika, 4. Saat, 5. Saat, 6. Saat, 9. Saat, 12. Saat, 24. Saat) 2000 µl örnek alındı ve yerine 2000 µl taze tampon çözeltisi ilave edildi. İlaç salım profillerinin anlaşılması için, alınan örnekler UV spektrofotometre kullanılarak 266 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçüldü. İlaç salım deneyleri 3 tekrarlı olarak yapıldı.

2.7.2. 5-FU yüklü MFA boncukların hazırlanması ve ilaç salım deneyleri

5-FU yüklü MFA boncukların oluşturulması için %2 (w/v) aljinat çözeltisi hazırlandı. $MnFe_2O_4$ nanopartiküllerinin 25 mg olacak şekilde aljinat çözeltisi içinde homojen olarak dağılması sağlandı. 5-FU'nun boncuklardaki hacimsel oranı 1/2, 1/4, 1/6 ve 1/8 olarak değiştirildi. Hazırlanan %2 (w/v) $CaCl_2$ çözeltisi manyetik karıştırıcıda karıştırırken, içine enjektörle damla damla $MnFe_2O_4$ /aljinat/5-FU karışımı ilave edildi ve biçimlenen boncuklar 2 saat boyunca bu çözelti içinde inkübe edildi. Oluşan bu boncuklar sonra destile suda 3 kez yıkandı. İlaç salım çalışmaları, 37°C'lik su banyosunda yapıldı. Mide, bağırsak ve kan pH ortamındaki ilaç salımını incelemek amacıyla pH 1.2, 6.8 ve 7.4'de ayrı ayrı yürütüldü. İlaç yüklü manyetik boncuklar, falkon tüplere koyularak fosfat tampon çözelti içinde olmak üzere, belirli sürelerde (30. Dakika, 60. Dakika, 90. Dakika, 120. Dakika, 150. Dakika, 180. Dakika, 4. Saat, 5. Saat, 6. Saat, 9. Saat, 12. Saat, 24. Saat) 2000 µl örnek alındı ve yerine 2000 µl taze tampon çözeltisi ilave edildi. İlaç salım profillerinin anlaşılması için, alınan örnekler UV spektrofotometre kullanılarak 266 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçüldü. İlaç salım deneyleri 3 tekrarlı olarak yapıldı.

2.7.3. 5-FU yüklü CFC boncukların hazırlanması ve ilaç salım deneyleri

5-FU yüklü CFC boncukların oluşturulması için %1 (w/v) kitosan çözeltisi hazırlandı. $CoFe_2O_4$ nanopartiküllerinin 25 mg olacak şekilde kitosan çözeltisi içinde homojen olarak dağılması sağlandı. 5-FU'nun boncuklardaki hacimsel oranı 1/2, 1/4, 1/6 ve 1/8 olarak değiştirildi. Hazırlanan 1 M NaOH çözeltisi manyetik karıştırıcıda karıştırırken, içine enjektörle damla damla $CoFe_2O_4$ /kitosan/5-FU karışımı ilave edildi ve biçimlenen boncuklar 2 saat boyunca bu çözelti içinde inkübe edildi. Oluşan bu boncuklar sonra destile suda 3 kez yıkandı. İlaç salım çalışmaları, 37°C'lik su banyosunda yapıldı. Mide, bağırsak ve kan pH ortamındaki ilaç salımını incelemek amacıyla pH 1.2, 6.8 ve 7.4'de ayrı ayrı yürütüldü. İlaç yüklü manyetik boncuklar, falkon tüplere koyularak fosfat tampon çözelti içinde olmak üzere, belirli sürelerde (30. Dakika, 60. Dakika, 90. Dakika, 120. Dakika, 150. Dakika, 180. Dakika, 4. Saat, 5. Saat, 6. Saat, 9. Saat, 12. Saat, 24. Saat) 2000 µl örnek alındı ve yerine 2000 µl

taze tampon çözeltisi ilave edildi. İlaç salım profillerinin anlaşılması için, alınan örnekler UV spektrofotometre kullanılarak 266 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçüldü. İlaç salım deneyleri 3 tekrarlı olarak yapıldı.

2.7.4. 5-FU yüklü MFC boncukların hazırlanması ve ilaç salım deneyleri

5-FU yüklü MFC boncukların oluşturulması için %1 (w/v) kitosan çözeltisi hazırlandı. $MnFe_2O_4$ nanopartiküllerinin 25 mg olacak şekilde kitosan çözeltisi içinde homojen olarak dağılması sağlandı. 5-FU'nun boncuklardaki hacimsel oranı 1/2, 1/4, 1/6 ve 1/8 olarak değiştirildi. Hazırlanan 1 M NaOH çözeltisi manyetik karıştırıcıda karıştırırken, içine enjektörle damla damla $MnFe_2O_4$ /kitosan/5-FU karışımı ilave edildi ve biçimlenen boncuklar 2 saat boyunca bu çözelti içinde inkübe edildi. Oluşan bu boncuklar sonra destile suda 3 kez yıkandı. İlaç salım çalışmaları, 37°C'lik su banyosunda yapıldı. Mide, bağırsak ve kan pH ortamındaki ilaç salımını incelemek amacıyla pH 1.2, 6.8 ve 7.4'de ayrı ayrı in vitro olarak yürütüldü. İlaç yüklü manyetik boncuklar, falkon tüplere koyularak fosfat tampon çözelti içinde olmak üzere, belirli sürelerde (30. Dakika, 60. Dakika, 90. Dakika, 120. Dakika, 150. Dakika, 180. Dakika, 4. Saat, 5. Saat, 6. Saat, 9. Saat, 12. Saat, 24. Saat) 2000 µl örnek alındı ve yerine 2000 µl taze tampon çözeltisi ilave edildi. İlaç salım profillerinin anlaşılması için, alınan örnekler UV spektrofotometre kullanılarak 266 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçüldü. İlaç salım deneyleri 3 tekrarlı olarak yapıldı.

2.7.5. 5-FU yüklü manyetik boncukların ilaç salım profillerinin belirlenmesi

Elde edilen absorbans sonuçlarıyla farklı pH değerlerinde ve farklı sürelerde salınan ve salınmayan ilaç miktarları kümülatif ve logaritmik olarak hesaplanarak, polimerik taşıyıcılarla hazırlanan ilaç salım sistemlerinde görülen Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırıncı derece modelleri esas alınarak grafiklere geçirildi.

3.BURGULAR VE TARTIŞMA

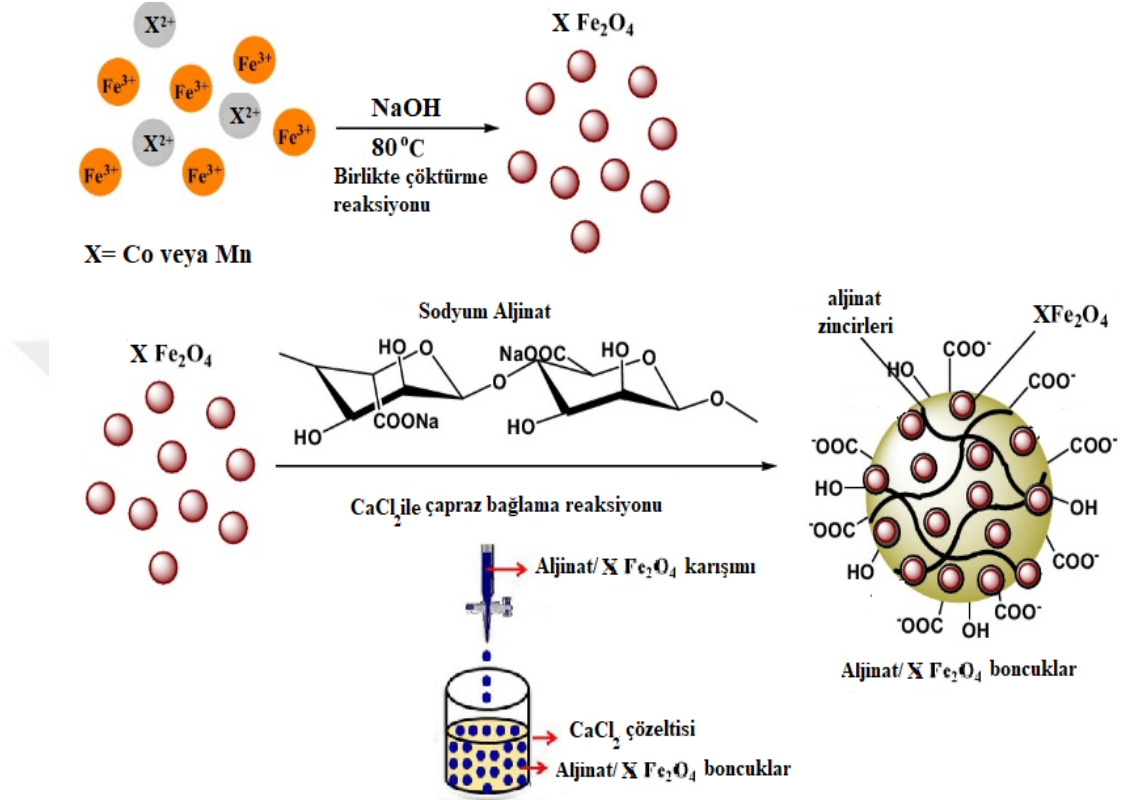
Core-shell manyetik kompozitler, yeni bir kompozit sınıfı olan inorganik polimer nanokompozitler ailesine dahildir. Bunlar, değişik boy ve şekillere sahip, gözenekli ya da gözeneksiz özellikte ve farklı yüzey alanlarına sahip manyetik özellikli malzemeler olup, manyetik özellikli bir partikülden oluşan bir merkez ve bunu kaplayan polimerik malzemenin oluşmaktadır. Buradaki polimerik malzemenin şekli ve yapısı, çalışmanın hedefi ve ne tür bir işlevsellik istendiğine göre değişebilir.

Sunulan bu tez çalışması üç kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda, dört farklı doğal polimer içerikli core-shell manyetik kompozit malzemelerin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirildi. Bu kısımda sentezlenen malzemeler, boncuk formunda hazırlanmış olup, kobalt ferrit/aljinat (CFA), mangan ferrit/aljinat (MFA), kobalt ferrit/kitosan (CFC) ve mangan ferrit/kitosan (MFC) çiftlerinden oluşturuldu. Burada $CoFe_2O_4$ veya $MnFe_2O_4$ kompozit materyalin çekirdeğini (core), aljinat veya kitosan ise materyalin kabuğunu (shell) oluşturmaktadır. Core-shell malzemelerin karakterizasyonu için, termogravimetrik analiz (TGA) ve taramalı elektron mikroskopisi (SEM) kullanıldı. İkinci kısımda manyetik boncukların şişme deneyleri yapıldı. Üçüncü kısımda, hazırlanan bu dört farklı manyetik malzeme, farklı oranlarda bir kanser ilacı olan 5-Florourasil (5-FU) tutuklandı, pH 7.4, pH 6.8 ve pH 1.2'de salım deneyleri gerçekleştirildi ve ilaç salımlarının hangi modele göre gerçekleştiği belirlendi. Yukarıda özetle anlatılan tez çalışması kapsamı, aşağıdaki alt başlıklarda detaylı olarak verilen sonuçlarla ve literatürdeki benzer çalışmalarla tartışılarak anlatıldı.

3.1. Core-shell Manyetik Kompozitlerin Optimizasyonu ve Karakterizasyonu

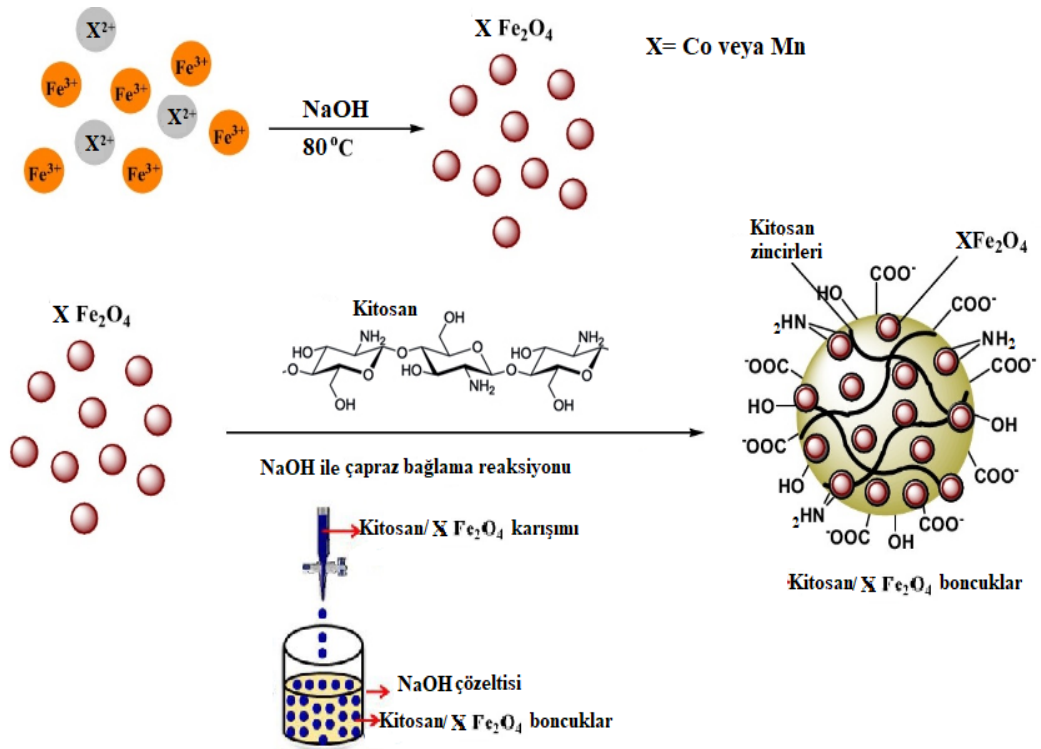
CFA ve MFA manyetik boncukların hazırlanması için öncelikle $CoFe_2O_4$ ve $MnFe_2O_4$ manyetik nanopartikülleri ayrı ayrı sentezlendi. Sentez için bazik ortamda, birlikte çöktürme yöntemi kullanıldı. Ardından aljinat/manyetik partikül karışımı

CaCl₂ çözeltisine damla damla enjekte edildi ve Ca⁺² çapraz bağlama reaksiyonu gerçekleştirildi. (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Kobalt ferrit/aljinat (CFA) ve mangan ferrit/aljinat (MFA) manyetik boncuklarının hazırlanma aşamalarının şematik gösterimi

CFC ve MFC manyetik boncuklarının hazırlanması için öncelikle CoFe₂O₄ ve MnFe₂O₄ manyetik nanopartikülleri ayrı ayrı sentezlendi. Sentez için bazik ortamda, birlikte çöktürme yöntemi kullanıldı. Ardından kitosan/manyetik partikül karışımı NaOH çözeltisine damla damla enjekte edildi ve çapraz bağlama reaksiyonu gerçekleştirildi. (Şekil 3.2).



Şekil 3. 2. Kobalt ferrit/kitosan (CFC) ve mangan ferrit/kitosan (MCF) manyetik boncukların hazırlanma aşamalarının şematik gösterimi

Burada, manyetik partiküllerin $-\text{OH}$ grubundan kaynaklanan hidrojen bağlarına ek olarak, aljinatta bulunan $-\text{COO}^-$ ile kitosanda bulunan $-\text{NH}_2$ gruplarının koloidal stabilite ve core-shell yapının oluşmasına katkısı büyüktür. Ayrıca, manyetik partiküller ve polimerler arasında şelasyon oluşur ve bu sayesinde manyetik kompozitlerin yüksek adsorpsiyon yeteneği oluşur (Gong vd., 2009).

Bu tez çalışmasında hazırlanan CFA, CFC, MFA ve MFC tipi manyetik boncukların tamamının sentez parametreleri % aljinat derişimi (%1.5-2) veya % kitosan derişimi (%1-1.5), MnFe_2O_4 veya CoFe_2O_4 olmak üzere manyetik partikül miktarı (25-100 mg) olarak belirlendi. Sentez sırasında tüm malzemelerde boncukların eş boyutlu olması ana kriter olarak değerlendirilirken, kuyruk oluşumu gözlenen örnekler bir sonraki aşamadaki deneylerde kullanılmadı. Bunun yanında bazı örneklerde polimer/manyetik partikül karışımının yüksek viskozitesi nedeniyle boncuk oluşumu gerçekleştirilemedi. Hazırlanan tüm manyetik boncuklar için gözlem sonuçları Çizelge 3.1'de toplu olarak verildi. Deneysel çalışmalar sırasında yapılan gözlemler doğrultusunda, bir sonraki aşamada kullanılmak üzere aljinat derişimi %2, kitosan derişimi %1, manyetik partikül miktarı ise 25 mg ve 50 mg olarak belirlendi.

Çizelge 3.1. Core-shell manyetik kompozitleri hazırlama parametreleri ve gözlemler

Malzeme grubu	Malzemenin ismi	Aljinat derişimi (%) (w/v)	Kitosan derişimi (%) (w/v)	MnFe ₂ O ₄ Miktarı (mg/ml)	CoFe ₂ O ₄ Miktarı (mg/ml)	*Gözlemler
CFA	CFA-25-1.5	% 1.5	-	-	25	- *
CFA	CFA-50-1.5	% 1.5	-	-	50	- *
CFA	CFA-75-1.5	% 1.5	-	-	75	- *
CFA	CFA-100-1.5	% 1.5	-	-	100	- *
CFA	CFA-25-2	% 2	-	-	25	+
CFA	CFA-50-2	% 2	-	-	50	+
CFA	CFA-75-2	% 2	-	-	75	- **
CFA	CFA-100-2	% 2	-	-	100	- **
CFC	CFC-25-1	-	%1	-	25	+
CFC	CFC-50-1	-	%1	-	50	+
CFC	CFC-75-1	-	%1	-	75	- *
CFC	CFC-100-1	-	%1	-	100	- **
CFC	CFC-25-1.5	-	% 1.5	-	25	- **
CFC	CFC-50-1.5	-	% 1.5	-	50	- **
CFC	CFC-75-1.5	-	% 1.5	-	75	- **
CFC	CFC-100-1.5	-	% 1.5	-	100	- **
MFA	MFA-25-1.5	% 1.5	-	25	-	- *
MFA	MFA-50-1.5	% 1.5	-	50	-	- *
MFA	MFA-75-1.5	% 1.5	-	75	-	- *
MFA	MFA-100-1.5	% 1.5	-	100	-	- *
MFA	MFA-25-2	% 2	-	25	-	+
MFA	MFA-50-2	% 2	-	50	-	+
MFA	MFA-75-2	% 2	-	75	-	- **
MFA	MFA-100-2	% 2	-	100	-	- **
MFC	MFC-25-1	-	%1	25	-	+
MFC	MFC-50-1	-	%1	50	-	+
MFC	MFC-75-1	-	%1	75	-	- **

MFC	MFC-100-1	-	%1	100	-	-	**
MFC	MFC-25-1.5	-	%1.5	25	-	-	**
MFC	MFC-50-1.5	-	%1.5	50	-	-	**
MFC	MFC-75-1.5	-	%1.5	75	-	-	**
MFC	MFC-100-1.5	-	%1.5	100	-	-	**

Gözlemler: Parametreler incelenirken eş boyutlu boncuk oluşumunu sağlayan malzemeler pozitif (+) olarak değerlendirilmiştir.

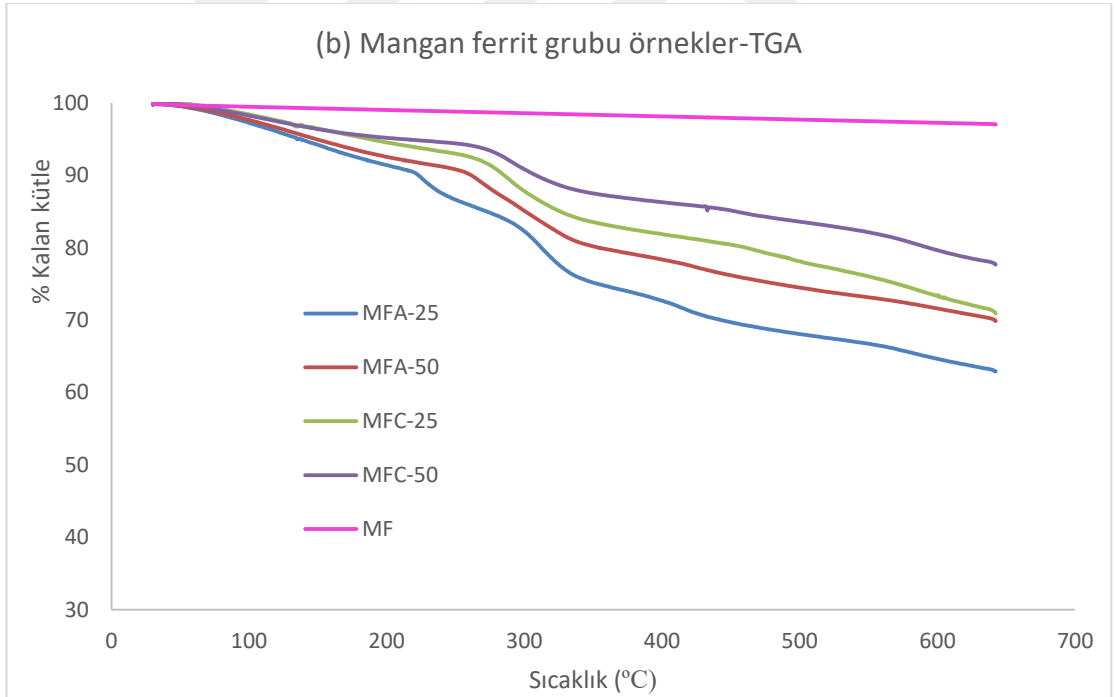
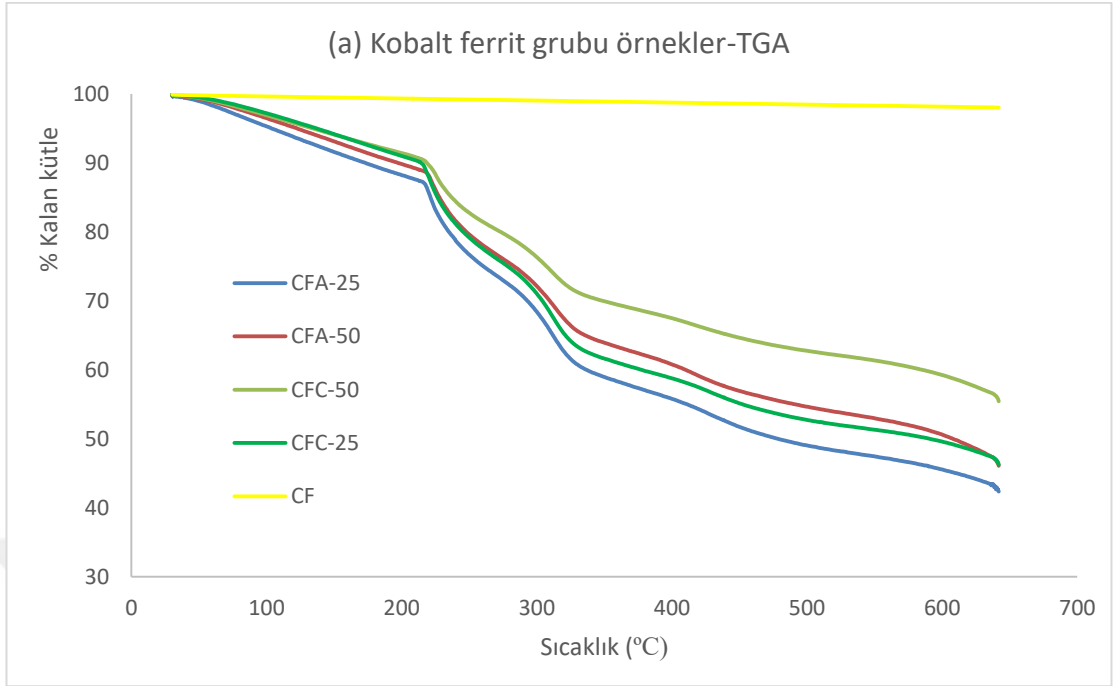
*Boncuklarda kuyruk oluşumu meydana geldiği için bu örnekler kullanılmamıştır.

- ** Yüksek vizkozite nedeniyle boncuk oluşturulamamıştır.

3.1.1. TGA sonuçları

Deneysel gözlemler sonucu eş boyutlu boncuklar oluşturan %2 aljinat derişimli ve % 1 kitosan derişimli örnekler olan CFA-25, CFA-50, CFC-25, CFC-50, MFA-25, MFA-50-, MFC-25 ve MFC-50 olmak üzere 8 farklı örneğin TGA analizleri yapıldı. Analizler, 30-650°C arasında 20°C/dakika sabit ısıtma hızında Perkin Elmer TGA 4000 marka termogravimetrik analiz cihazı ile gerçekleştirildi ve sonuçlar, sıcaklık-% kalan kütle eğrileri olarak Şekil 3.3'de verildi.

Tüm örneklerde iki aşamalı bozunma gerçekleşti. Aljinat içeren örneklerde (CFA-25, CFA-50, MFA-25 ve MFA-50), sıcaklık arttıkça, kütle kaybı yavaş yavaş arttı ve ilk keskin bozunma aşamaları 220 °C'den sonra gerçekleşti. Bunun nedeni, aljinatın karboksilat grupları ile polar etkileşimler yoluyla sıkı bir şekilde bağlanan suyun salınması ve siklik ürünlerin ayrışması ve ardından polisakkaritten CO₂ kaybıdır. Benzer şekilde yine bir polisakkarit olan kitosan içeren örneklerde (CFC-25, CFC-50, MFC-25 ve MFC-50) ise kütle kaybına neden olan ilk bozunma (230°C'den sonra), kitosanın birincil ayrışmasına (kitosan ve su yapısında bulunan -NH₂ ve -OH grupları arasında oluşan hidrojen bağının kopması ve suyun salınması) karşılık gelir. Daha yüksek sıcaklıklarda ise kitosan omurgasının tamamen bozulması gerçekleşir.



Şekil 3.3. TGA eğrileri (a) Kobalt ferrit grubu örneklerin (CFA-25, CFA-50, CFC-25 ve CFC-50) ve ham kobalt ferrit (CF); (b) Mangan ferrit grubu örneklerin (MFA-25, MFA-50, MFC-25 ve MFC-50) ve ham mangan ferrit (MF)

Manyetik partikül/polimer kompozitlerinin termogravimetrik analizlerde, polimer kısım belirli sıcaklıklarda tamamen yanmaya uğrarken, yapısal özellikleri nedeniyle manyetik partiküllerde önemli derecede yanma gerçekleşmemektedir. Ham manyetik

partikül (CoFe_2O_4 ve MnFe_2O_4) örneklerinde, anlamlı bir kütle kaybının olmaması (~%2-2.5) bu sonucu desteklemektedir. Bu nedenle analiz sonucunda kalan kütlenin manyetik partikül oranını gösterdiği söylenebilir. Şekil 3.3'deki eğriler incelenerek, örneklerde Çizelge 3.2'de verilen şekilde, boncukların manyetik partikül/polimer oranları hesaplandı.

Çizelge 3.2. Core-shell manyetik kompozitlerin manyetik partikül ve polimer oranları

Örneğin adı	TGA eğrisindeki % kalan CoFe_2O_4 oranı	Düzeltilmiş % CoFe_2O_4 oranı	TGA eğrisindeki % kalan MnFe_2O_4 oranı	Düzeltilmiş % MnFe_2O_4 oranı	% Aljinat oranı	% Kitosan oranı
CFA-25	%42.36	%44.34	-	-	%55.66	-
CFA-50	%46.10	%48.08	-	-	%51.92	-
CFC-25	%46.27	%48.25	-	-	-	%51.75
CFC-50	%55.46	%57.44	-	-	-	%42.56
MFA-25	-	-	%62.92	%65.88	%34.12	-
MFA-50	-	-	%69.88	%72.84	%27.16	-
MFC-25	-	-	%70.67	%73,63	-	%26.37
MFC-50	-	-	%77.67	%80.63	-	%19.37

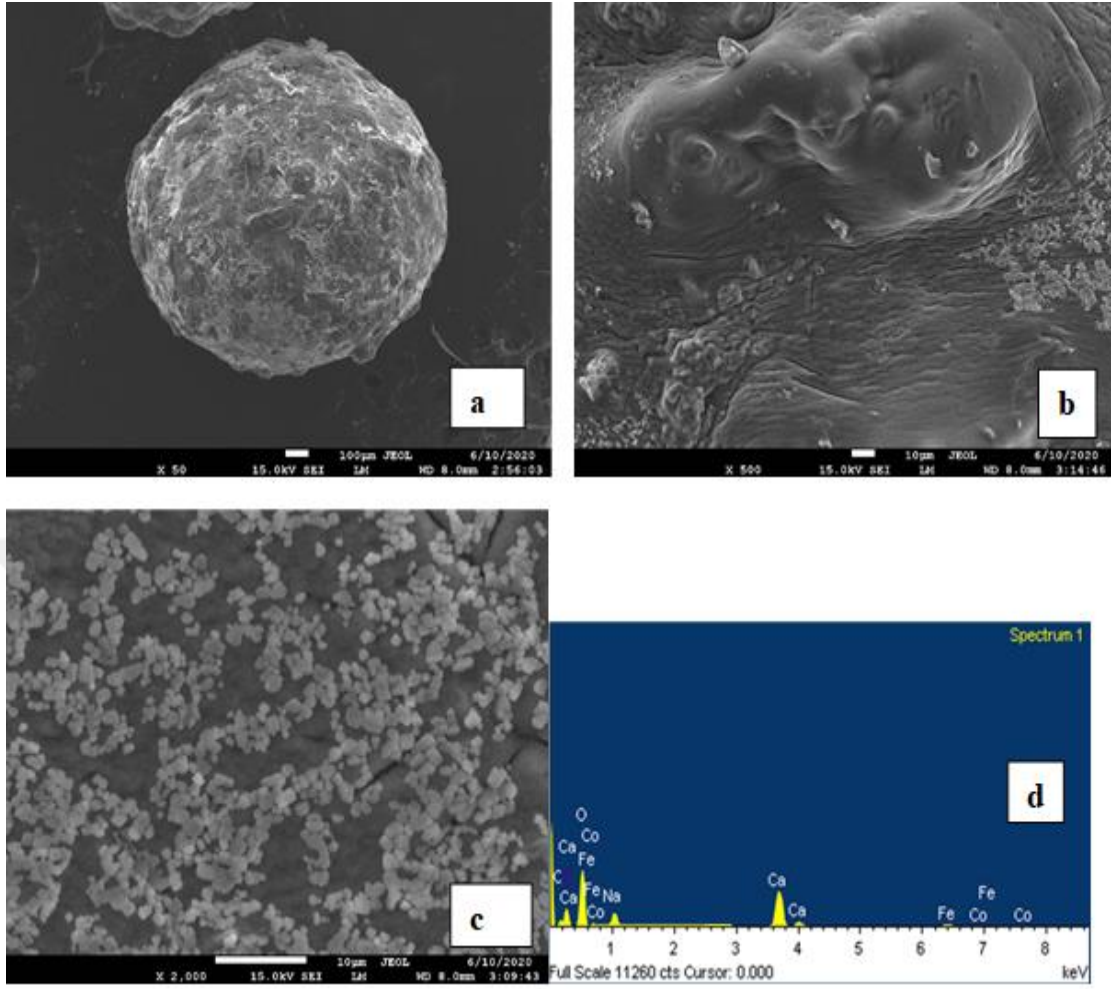
Kobalt ferrit temelli dört farklı tip core-shell boncuk örnekleri incelendiğinde, tümünde kompozitlerin yaklaşık olarak %50 (%44-57) oranında CoFe_2O_4 manyetik partiküllerden oluştuğu görüldü. Mangan ferrit temelli boncuklarda ise, MnFe_2O_4 oranı %65-80 aralığında bulundu. Sunulan çalışmada bulunan TGA eğrileri ve manyetik partikül/ polimer oranları literatür verileriyle uyum göstermektedir. CoFe_2O_4 /alginat hidrojellerin sentezlendiği bir çalışmada, 2.5 g/ml olarak kullanılan CoFe_2O_4 için TGA sonuçlarına göre hidrojinin bileşim oranı, %5 aljinat, %95 CoFe_2O_4 olarak bulunmuştur (Amiri vd., 2018). MnFe_2O_4 /alginat ve MnFe_2O_4 /kitosan kompozitlerin çalışıldığı diğer bir çalışmada sunulan çalışmayla benzer bozunma sıcakları elde edilmiştir (Jardim vd., 2018).

Sunulan tez çalışmasında yer alan TGA sonuçlarına göre, tüm örneklerde, manyetik partikül miktarının 25 veya 50 mg olması ile oranlarda anlamlı farklılıkların

oluşmadığı sonucuna ulaşıldı. Bu nedenle, diğer deneysel çalışmalarda manyetik partikül miktarı olarak 25 mg'ın sabit tutularak devam edilmesine karar verildi.

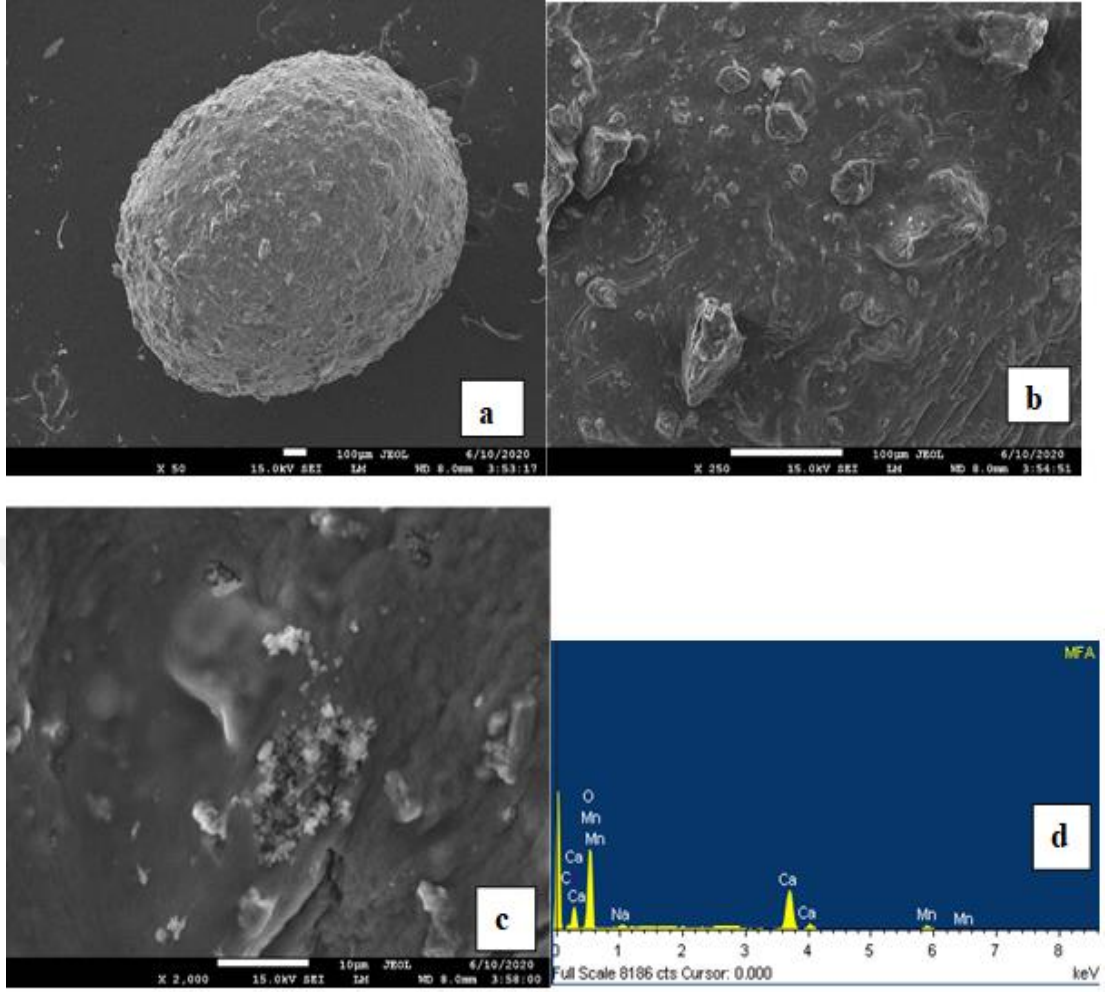
3.1.2. SEM-EDS analizi

SEM, nanomalzemelerin morfolojilerini belirleyebilmek için çok güçlü bir teknolojidir. CFA, MFA, CFC, MFC yapıların 5-FU yüklenmiş ve yüklenmemiş örneklerinin SEM fotoğrafları Şekil 3.4, 3.5, 3.6 ve 3.7'de verildi. SEM fotoğrafları incelendiğinde, manyetik kompozit yapıların küresel oluşları, yüzeyinin morfolojik pürüzlülüğü açıkça görülmektedir. Yüzeydeki pürüzlülüğün fazlalığı yüksek yüzey alanına sahip olduğunun da bir göstergesidir. SEM analizleri sırasında, dört farklı core-shell malzemenin de büyük oranda eş boyutlu boncuklardan oluştuğu belirlendi. Öte yandan, yine SEM görüntülerinden (Şekil 3.4-c, Şekil 3.5-c, Şekil 3.6-c, Şekil 3.7-c) 5-FU enkapsülasyonundan sonra 5-FU moleküllerinin kompozit yüzeyleri üzerinde gözlenmesi, ilacın tüm yapıya dağıldığını göstermektedir.



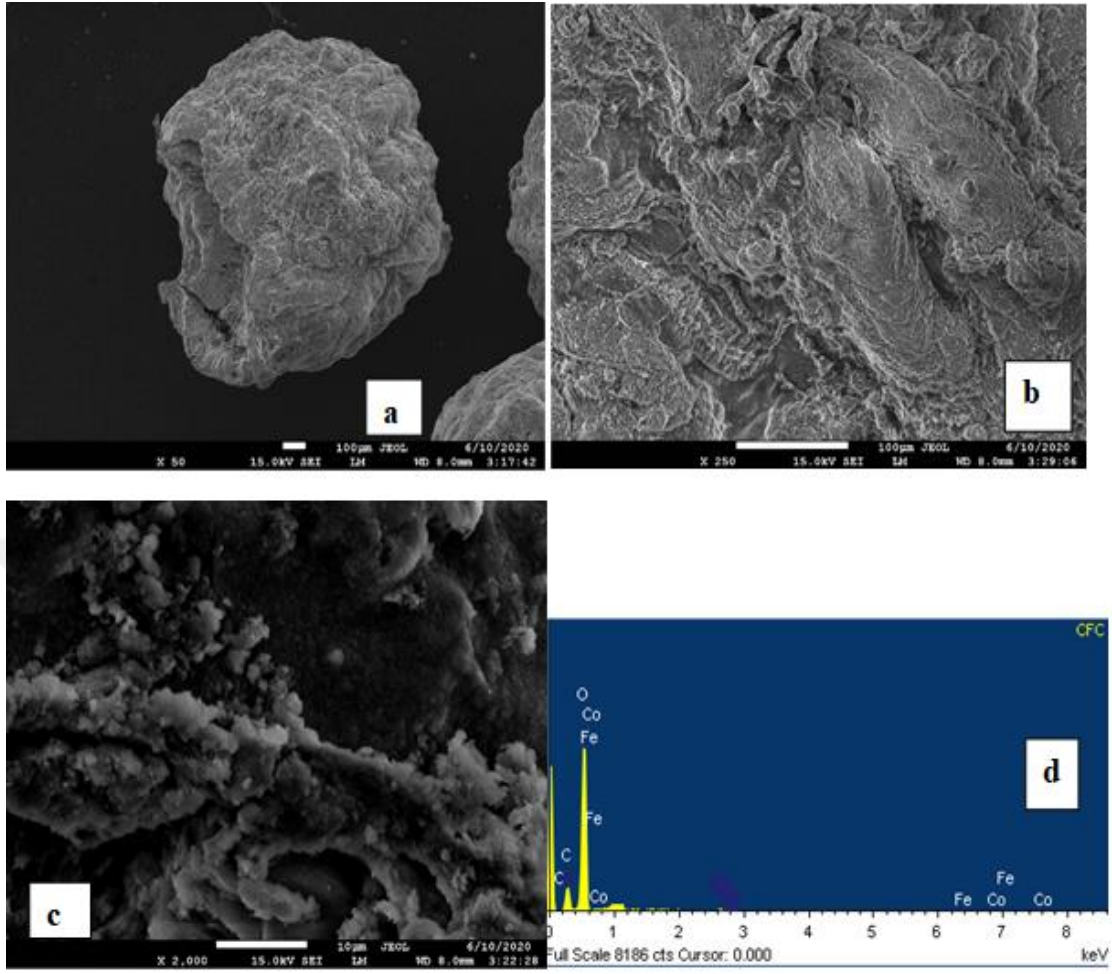
Şekil 3.4. Core-shell CFA yapılarının SEM fotoğrafları ve EDS spektrumu (%2 aljinat ve 25 mg CoFe₂O₄ (a) ve (b) CFA, (c) CFA-5-FU, (d) CFA yapılarının EDS spektrumu

Şekil 3.4-d, CFA yapıların EDS spektrumları incelendiğinde, yapıda O (aljinat ve CoFe₂O₄'dan kaynaklanan), C (aljinatdan kaynaklanan), Fe (CoFe₂O₄'dan kaynaklanan), Co (CoFe₂O₄'dan kaynaklanan), CoFe₂O₄ ve aljinatın kompozit bir yapı oluşturduğunu gösterdi. Ayrıca spektrumda belirlenen Na varlığı, kompozit yapıyı oluşturan sodyum aljinattan, Ca varlığı ise, aljinat zincirleri çapraz bağlayarak boncuk formunda kompozit eldesini sağlayan Ca⁺²'den kaynaklanmaktadır.



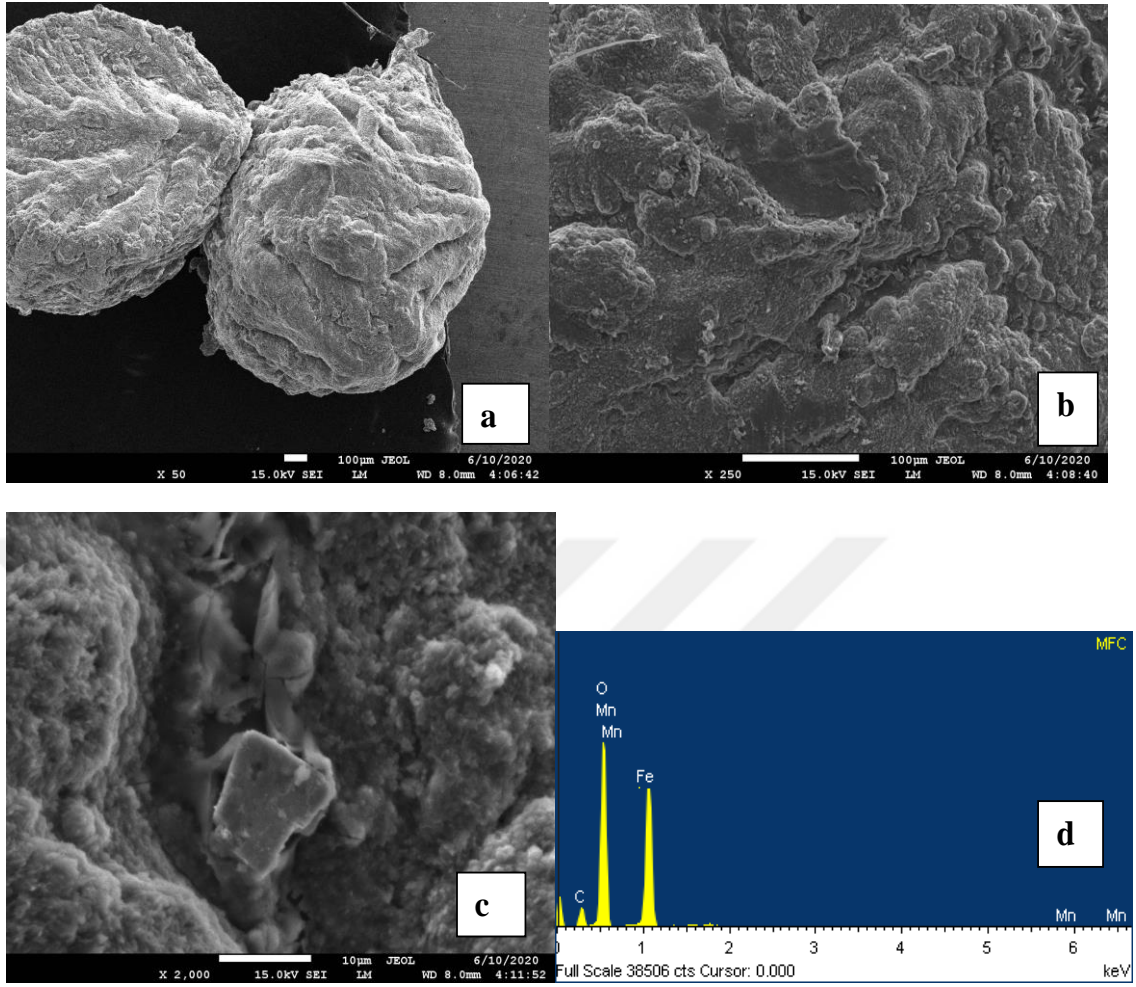
Şekil 3.5. Core-shell MFA yapılarının SEM fotoğrafları ve EDS spektrumu (%2 aljinat ve 25 mg MnFe₂O₄) (a) ve (b) MFA, (c) MFA-5-FU, (d) MFA yapıların EDS spektrumu

Şekil 3.5-d, MFA yapıların EDS spektrumları incelendiğinde, yapıda O (aljinat ve MnFe₂O₄'dan kaynaklanan), C (aljinatdan kaynaklanan), Fe (MnFe₂O₄'dan kaynaklanan), Mn (MnFe₂O₄'dan kaynaklanan), MnFe₂O₄ ve aljinatın kompozit bir yapı oluşturduğunu gösterdi. Ayrıca spektrumda belirlenen Na varlığı, kompozit yapıyı oluşturan sodyum aljinattan, Ca varlığı ise, aljinat zincirleri çapraz bağlayarak boncuk formunda kompozit eldesini sağlayan Ca⁺²'den kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.6. Core-shell CFC yapıların SEM fotoğrafları ve EDS spektrumu (%1 kitosan ve 25 mg CoFe_2O_4) (a) ve (b) CFC, (c) CFC-5-FU, (d) CFC yapıların EDS spektrumu

Şekil 3.6-d, CFC yapıların EDS spektrumları incelendiğinde, yapıda O (kitosan ve CoFe_2O_4 'dan kaynaklanan), C (kitosandan kaynaklanan), Fe (CoFe_2O_4 'dan kaynaklanan), Co (CoFe_2O_4 'dan kaynaklanan), CoFe_2O_4 ve kitosanın kompozit bir yapı oluşturduğunu gösterdi.



Şekil 3.7. Core-shell MFC yapıların SEM fotoğrafları ve EDS spektrumu (%1 kitosan ve 25 mg MnFe₂O₄) (a) ve (b) MFC, (c) MFC-5-FU, (d) MFC yapıların EDS spektrumu

Şekil 3.7-d, MFC yapıların EDS spektrumları incelendiğinde, yapıda O (kitosan ve MnFe₂O₄'dan kaynaklanan), C (kitosandan kaynaklanan), Fe (MnFe₂O₄'dan kaynaklanan), Mn (MnFe₂O₄'dan kaynaklanan), MnFe₂O₄ ve kitosanın kompozit bir yapı oluşturduğunu gösterdi.

3.2. Boncukların Şişme Davranışlarının Belirlenmesi

Sentezlenen manyetik boncukların şişme oranları, ilaç salım deneylerinde kullanılan pH 7.4, pH 6.8 ve pH 1.2 ortamları için ayrı ayrı araştırıldı. Bu deneylerde kullanılan manyetik boncuklardaki manyetik partikül miktarı, 25 mg/ml olarak sabit tutuldu. İlk önce yaklaşık 0.05 g olacak şekilde kurutulmuş boncuklar, 50 ml tampon çözeltiye

(pH 7.4, pH 6.8 veya pH 1.2) daldırıldı ve şişme dengesine ulaşması için 5 saat boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi. 5 saat boyunca belirli aralıklarla boncuklar tampon çözeltiden çıkarılarak tekrar tartıldı. Her bir grup için deneyler üç tekrarlı olarak yapıldı ve sonuçların ortalaması alındı. Şişme oranı, aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplandı (Eşitlik 3.1). pH 7.4, pH 6.8 ve pH 1.2'deki şişme davranışlarının profilleri ise sırasıyla Şekil 3.8, Şekil 3.9 ve Şekil 3.10'da verildi.

$$\%SR = [(W_t - W_d) / W_s] \times 100$$

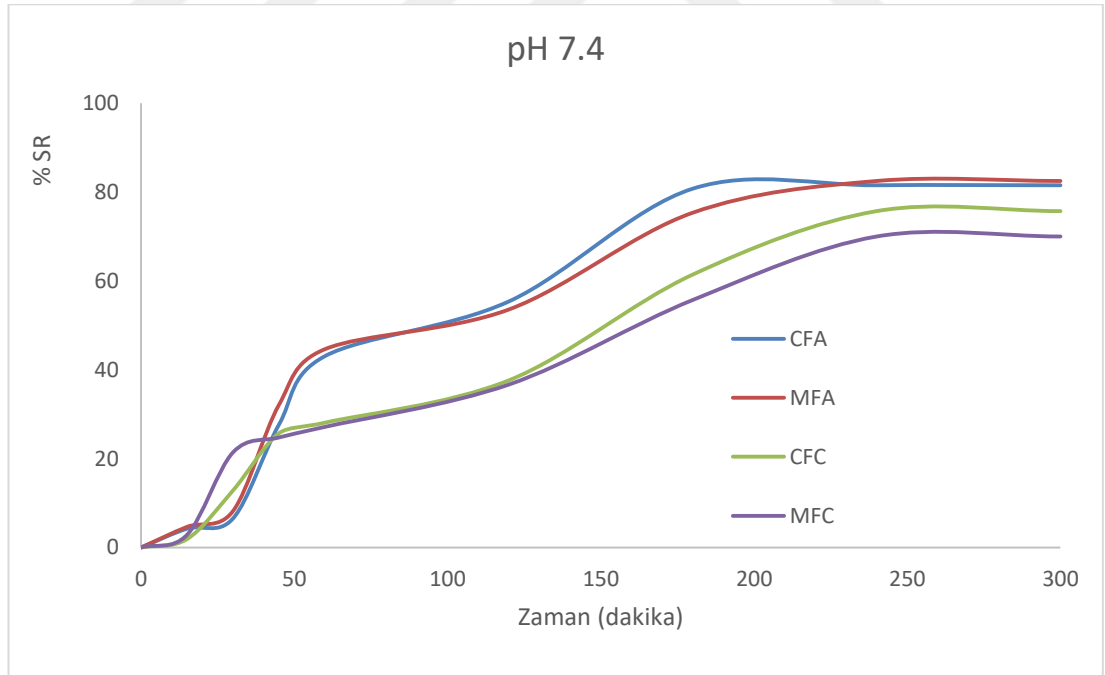
(Eşitlik 3.1)

%SR: %Şişme oranı

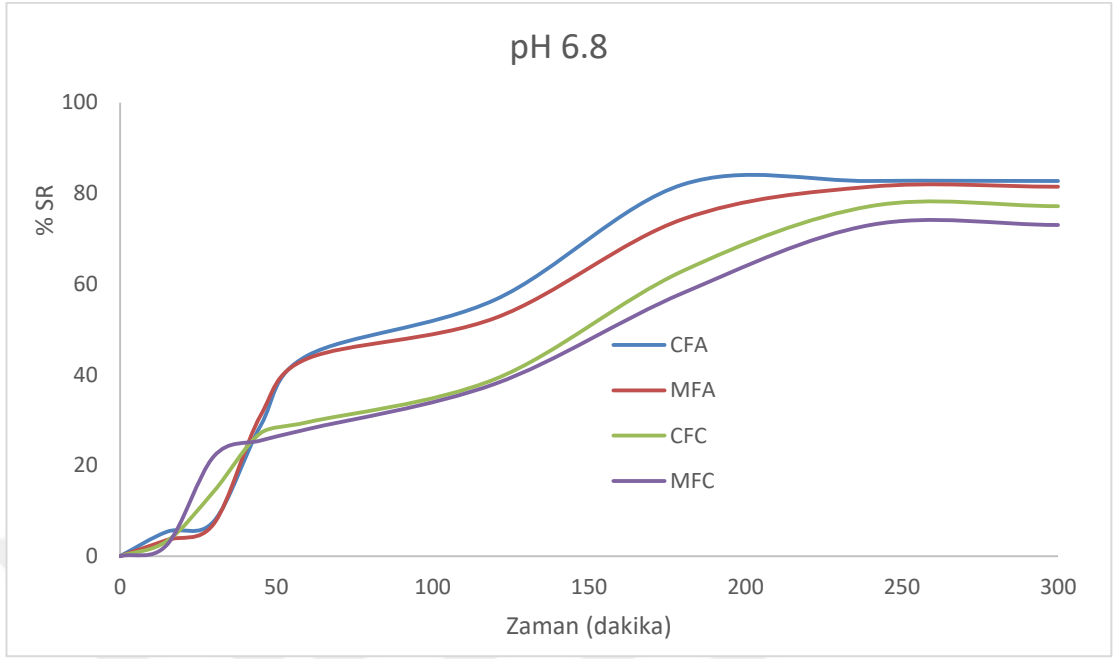
W_t : Boncukların herhangi bir t anındaki kütlesi

W_d : Boncukların kuru kütlesi

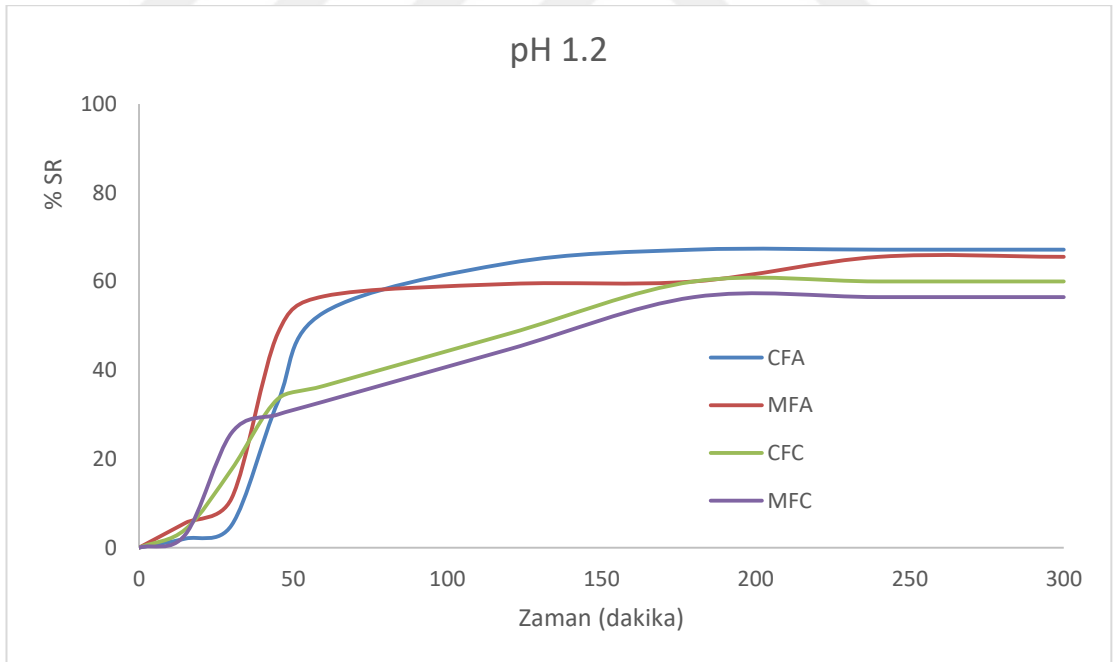
W_s : Boncukların şişme sonrası kütlesi



Şekil 3.8. Core-shell manyetik boncukların pH 7.4'deki şişme davranışları profilleri



Şekil 3.9. Core-shell manyetik boncukların pH 6.8'deki şişme davranışları profilleri



Şekil 3.10. Core-shell manyetik boncukların pH 1.2'deki şişme davranışları profilleri

Çizelge 3.3. Core-shell manyetik boncukların 5 saat sonundaki %SR oranları

Manyetik boncuk tipi	pH 7.4 % SR	pH 6.8 % SR	pH 1.2 % SR
CFA	% 81.54	% 82.69	% 67.17
MFA	% 82.50	% 81.43	% 65.56
CFC	% 75.71	% 77.14	% 60.11
MFC	%70.00	% 73.20	% 56.47

Şekil 3.8, Şekil 3.9, Şekil 3.10 ve Çizelge 3.3 birlikte değerlendirildiğinde, pH 7.4 ve pH 6.8’de yani nötral pH yakınlarında, CFA ve MFA’nın yaklaşık %80 oranında, CFC ve MFC’nin ise yaklaşık % 75 oranında şiştiği ve dört manyetik boncuk tipinde bu iki pH’da benzer davranışlar sergiledikleri ve oldukça iyi şişme davranışı gösterdikleri görüldü. pH 1.2’de yani asidik ortamda ise, dört boncuk tipinde de şişme oranlarında yaklaşık olarak % 15 düşme gözlenirse de yapıların pH kararlıklarını korumaya devam ettiği görüldü. Hazırlanan manyetik boncukların şişme karakteri içeriklerindeki polimerler yani aljinat ve kitosandan kaynaklanmaktadır. Şişme olayının temel olarak, aljinatın yapısında bulunan -OH veya kitosanın yapısında bulunan -OH ve -NH₂ grupları suyla H bağları yapmasına dayandığı, ayrıca aljinat ve kitosan zincirlerinin kendi aralarındaki iyonik etkileşimlerin de şişmeye destek olduğu düşünülmektedir. Literatürde bu iyonik etkileşim, zincir hareketliliğini kontrol ettiği için çapraz bağlayıcı yoğunluğuna bağlanmış, çapraz bağlanma yoğunluğundaki artış, şişme ve pH` a duyarlılığı azalttığı, yapısal kararlılığını ise arttırdığı rapor edilmiştir (Dai vd., 2008).

3.3. İlaç Salım Deneyleri ve İlaç Salım Kinetiklerinin Belirlenmesi

İlaç salım deneyleri sırasında, kullanılan boncuklarda manyetik partikül miktarı ise 25 mg/ml’de, CFA ve MFA’da aljinat derişimi % 2, CFC ve MFC’de kitosan derişimi %1’de sabit tutuldu.

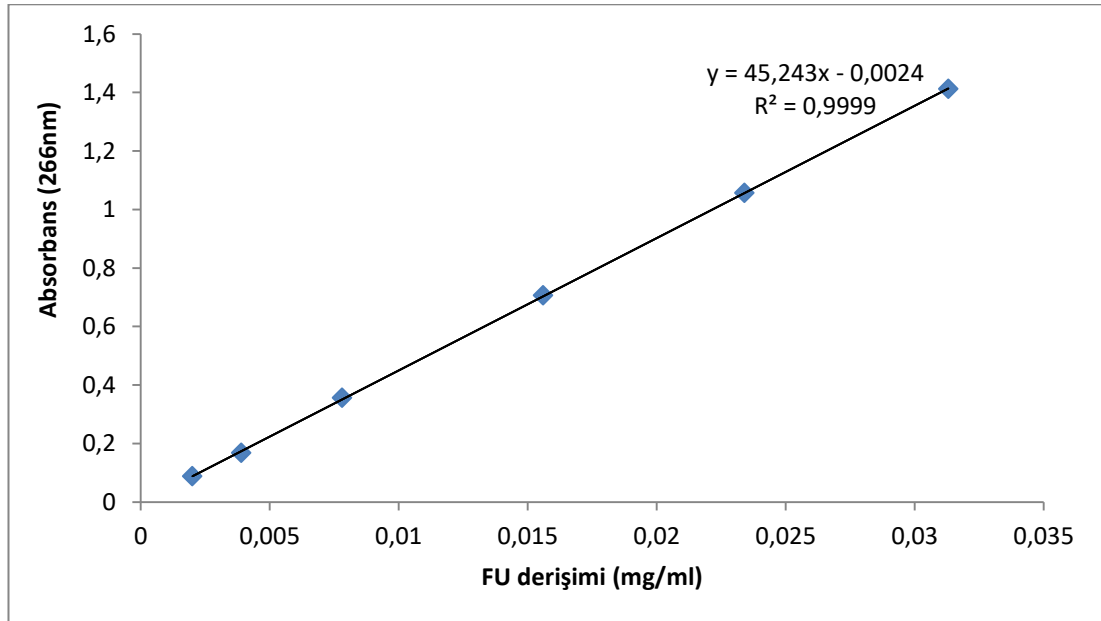
İlaç salım deneyleri sırasında tercih edilen 5-Fluorouracil (5-FU) ilacı kolon, rektum, meme, mide, pankreas kanserlerinin tedavisinde kullanılır. Ayrıca, mesane, serviks, baş-boyun, karaciğer, over, prostat ve cilt kanserlerinde de destekleyici ilaç olarak verilir. Serbest halde vücuda verildiğinde 3 saat sonra plazmadaki max düzeyine

erişir. Kandaki miktarı kısa sürede yükseldiği için, hastada şiddetli yan etkiler oluşturulur. Bu çalışmada, ilacın taşıyıcıya enkapsüle edilip verilmesiyle plazma ve dokulardaki ilaç miktarının yavaş yavaş artması, böylelikle de hastada oluşacak yan etkilerin şiddetin azaltılması hedeflendi.

İlaç salım deneylerinde, 5-FU'nun boncuklardaki hacimsel oranı 1/2, 1/4, 1/6 ve 1/8 olarak değiştirildi. Tüm örneklerdeki salım deneyleri kan, kalın bağırsak-rektum ve mide pH'ı göz önünde bulundurularak pH 7.4, pH 6.8 ve pH 1.2'de in vitro olarak gerçekleştirildi. Sonuçlar, polimerik taşıyıcılarla hazırlanan ilaç salım sistemlerinde görülen Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırıncı derece modelleri esas alınarak grafiğe geçirildi.

3.3.1. 5-FU kalibrasyon grafiği

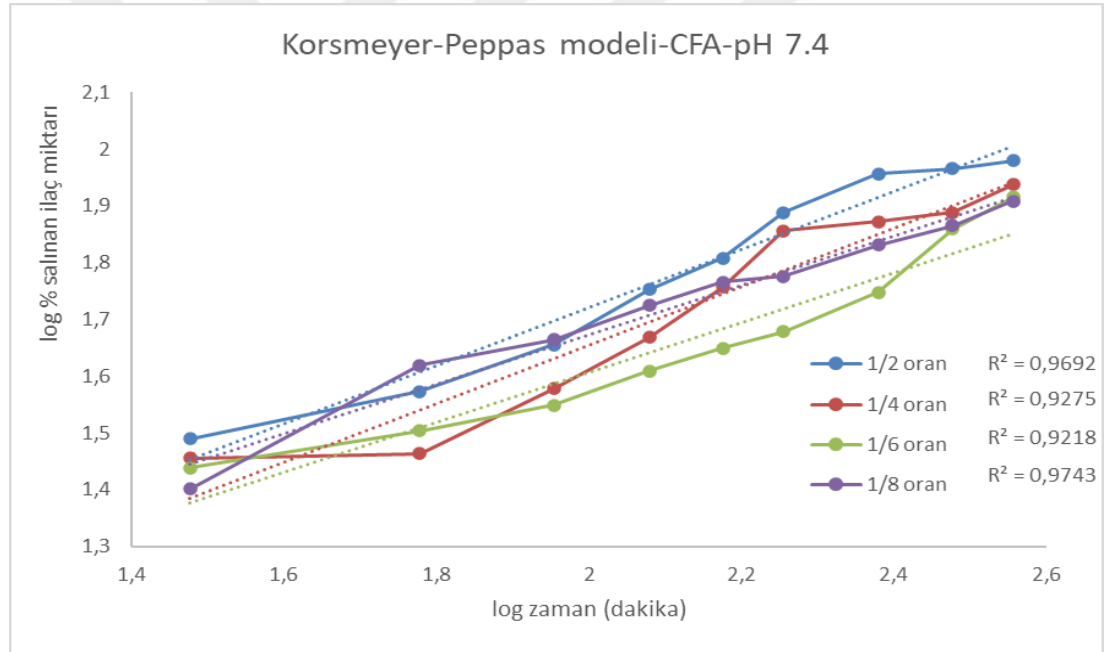
Öncelikle, 5-FU 200-600 nm dalga boyu aralığında tarandı. 5-FU'nun maksimum absorbans gösterdiği dalga boyu 266 nm olarak belirlenip ve 0.002- 0.0313 mg/ml aralığında ilaç derişimi değiştirilerek, UV-VIS Spektrofotometrede ölçüm alınarak, kalibrasyon doğrusu çizildi.



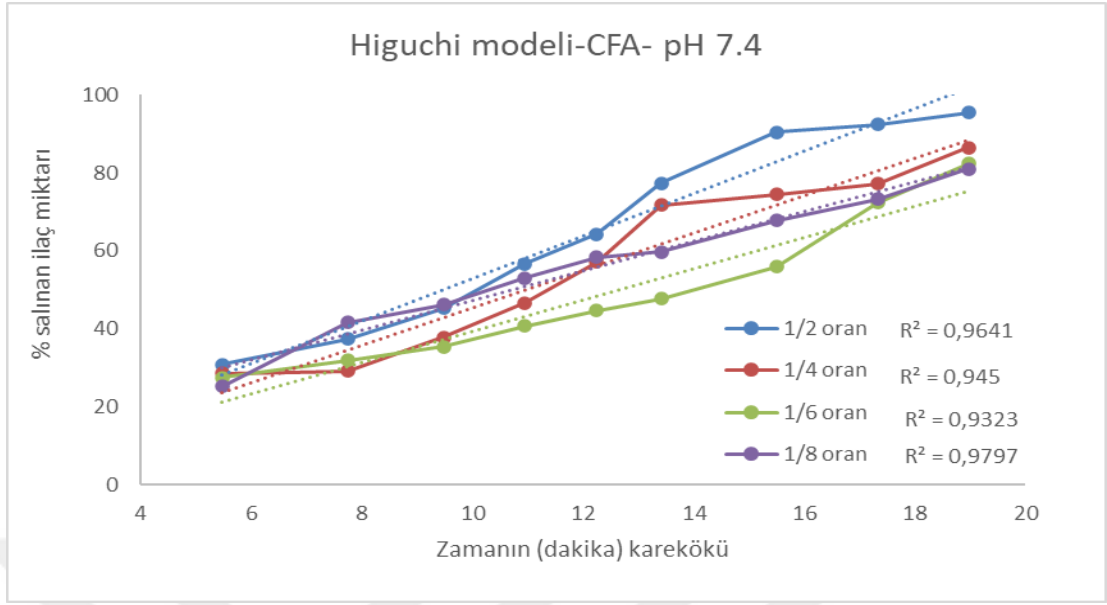
Şekil 3.11. 5-FU kalibrasyon grafiği

3.3.2. CFA/5-FU ilaç salım kinetiklerinin belirlenmesi

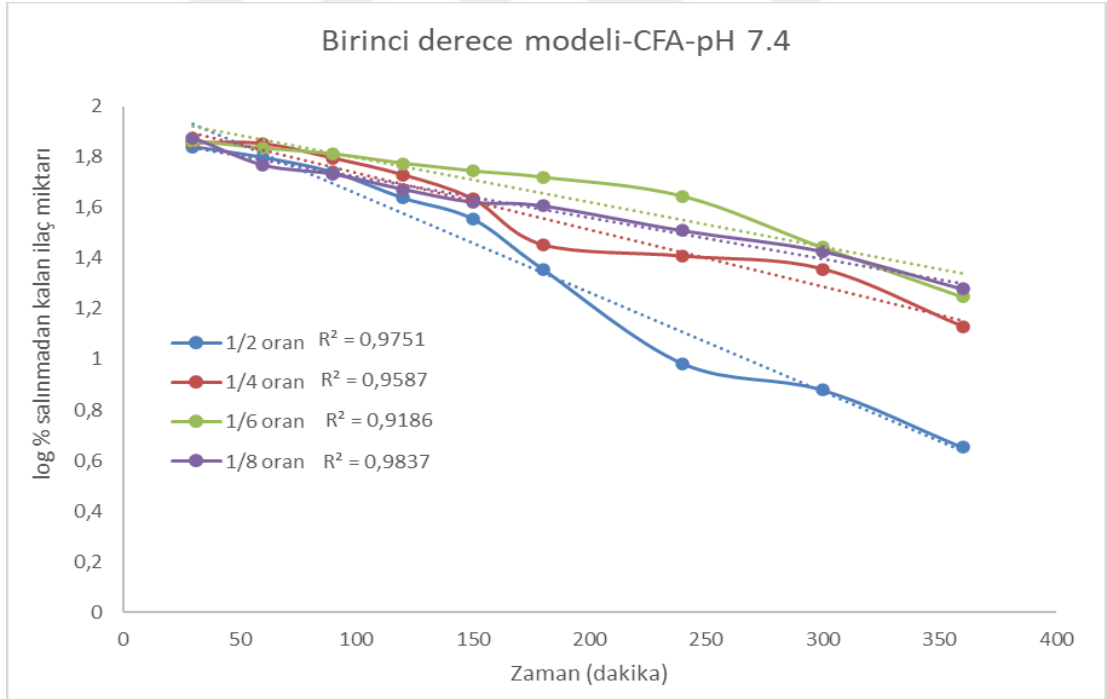
CFA-5FU ilaç salım sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırıncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.12, 3.13, 3.14 ve 3.15'de verildi. CFA-5FU ilaç salım sisteminin pH 7.4'de tüm modellere uygun salım gerçekleştirdiği ve tüm modeller göz önüne alındığında tüm ilaç oranlarında salımın düzgün ilerlediği görüldü. Buna göre, CFA-5FU ilaç salım sistemi için pH 7.4 değerinde, polimerik ve gözenekli yapının korunduğu, salımın gecikmediği, ani salımın olmadığı ve yavaş gerçekleştiği sonucu çıkarılabilir.



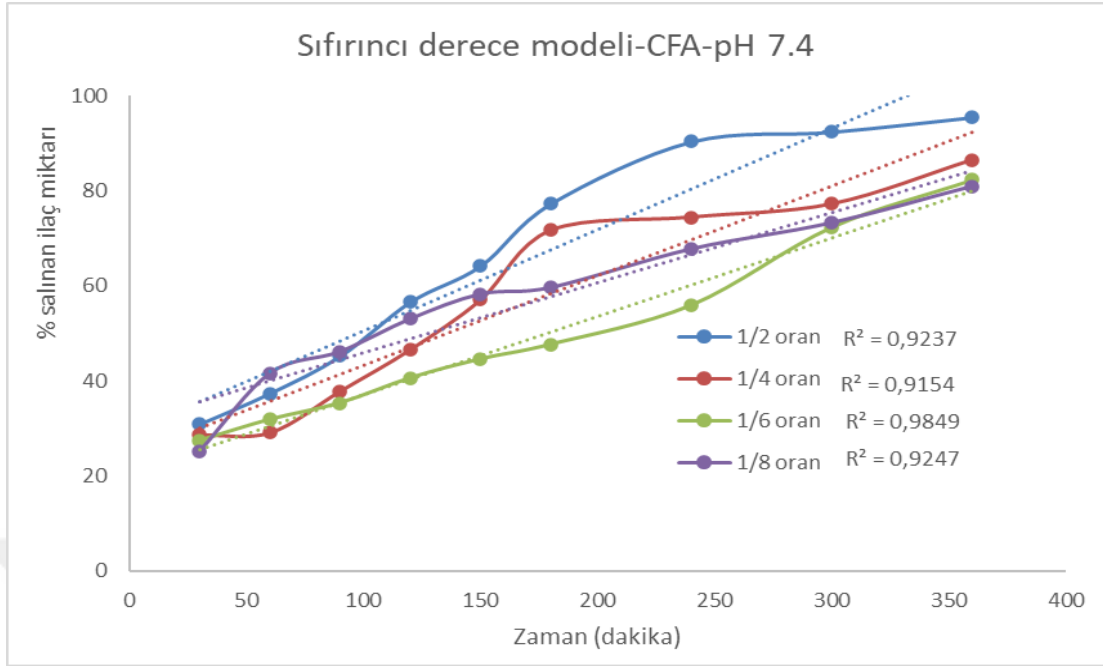
Şekil 3.12. CFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.13. CFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri

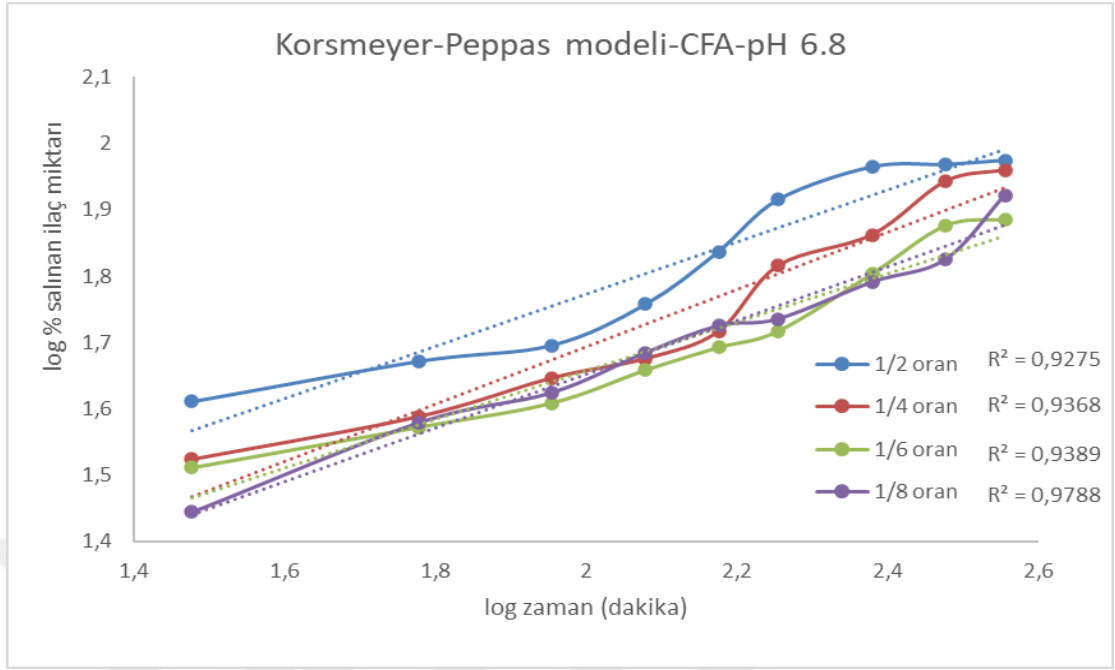


Şekil 3.14. CFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri

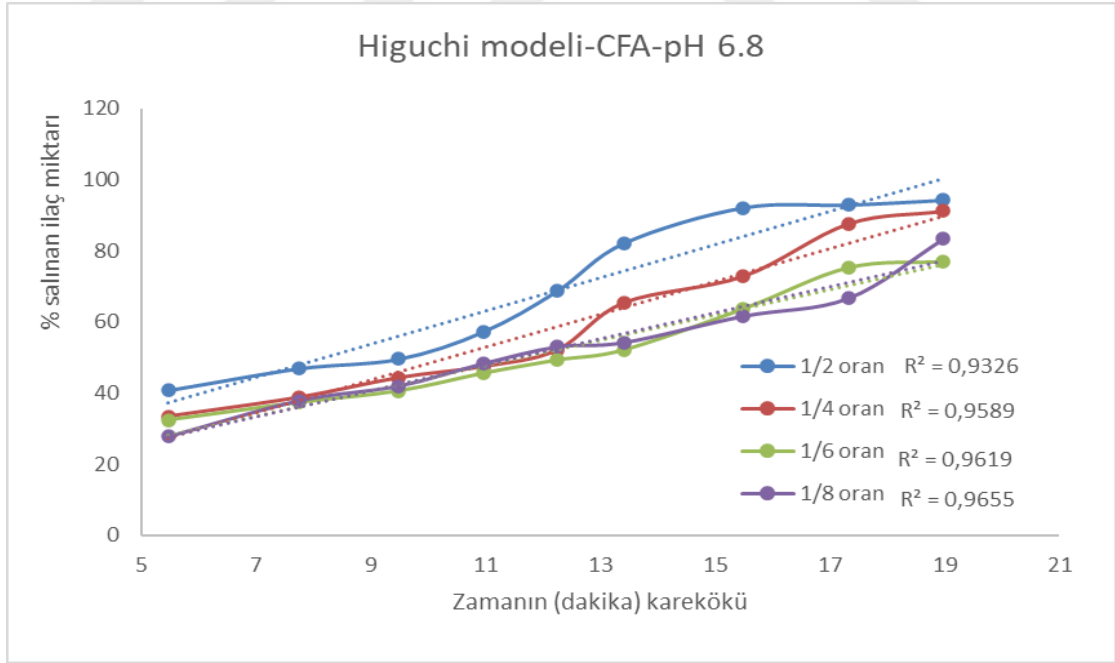


Şekil 3.15. CFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Sıfırncı derece modeli ilaç salım profilleri

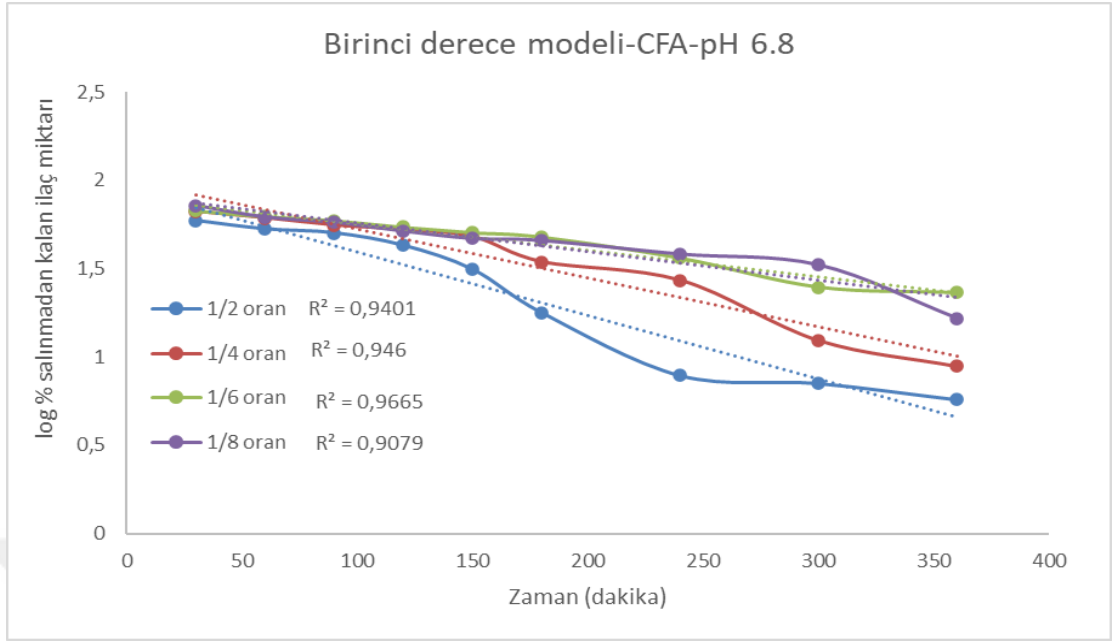
CFA-5FU ilaç salım sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.16, 3.17, 3.18 ve 3.19'da verildi. CFA-5FU ilaç salım sisteminin pH 6.8'de tüm modellere uygun salım gerçekleştirdiği ve tüm modeller göz önüne alındığında tüm ilaç oranlarında salımın düzgün ilerlediği görüldü. Buna göre, pH 7.4'de olduğu gibi, CFA-5FU ilaç salım sistemi için pH 6.8 değerinde, polimerik ve gözenekli yapının korunduğu, salımın gecikmediği, ani salımın olmadığı ve yavaş gerçekleştiği sonucu çıkarılabilir.



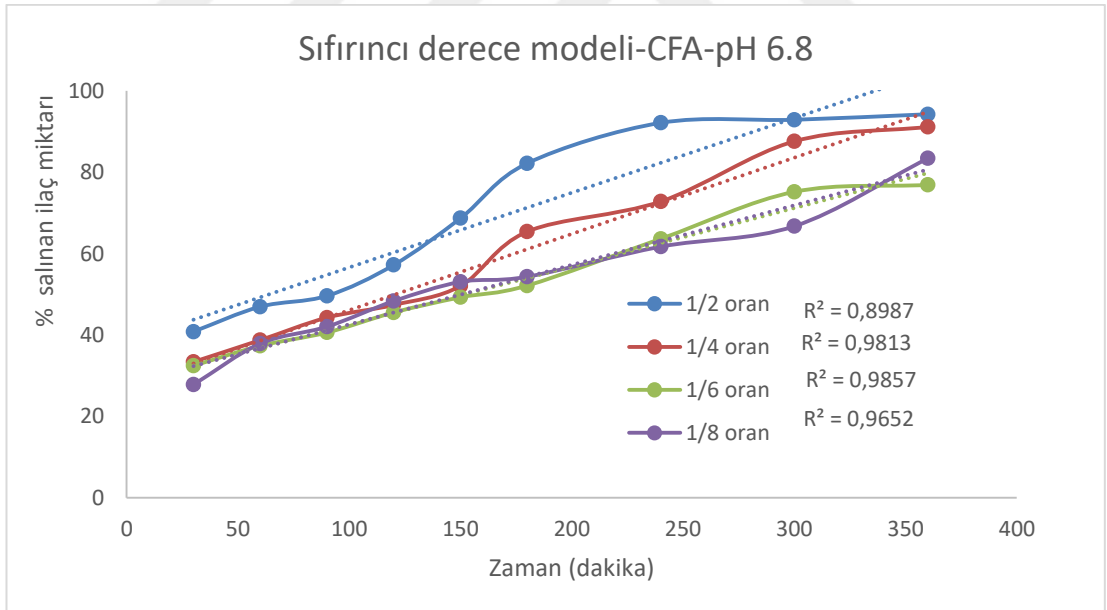
Şekil 3.16. CFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.17. CFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri



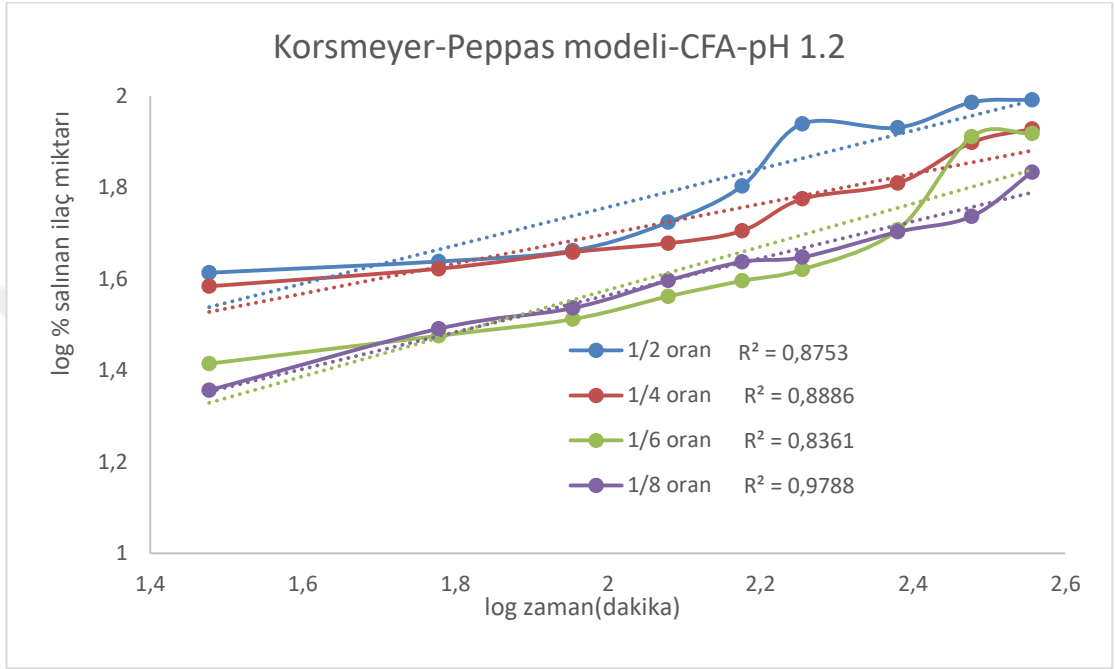
Şekil 3.18. CFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri



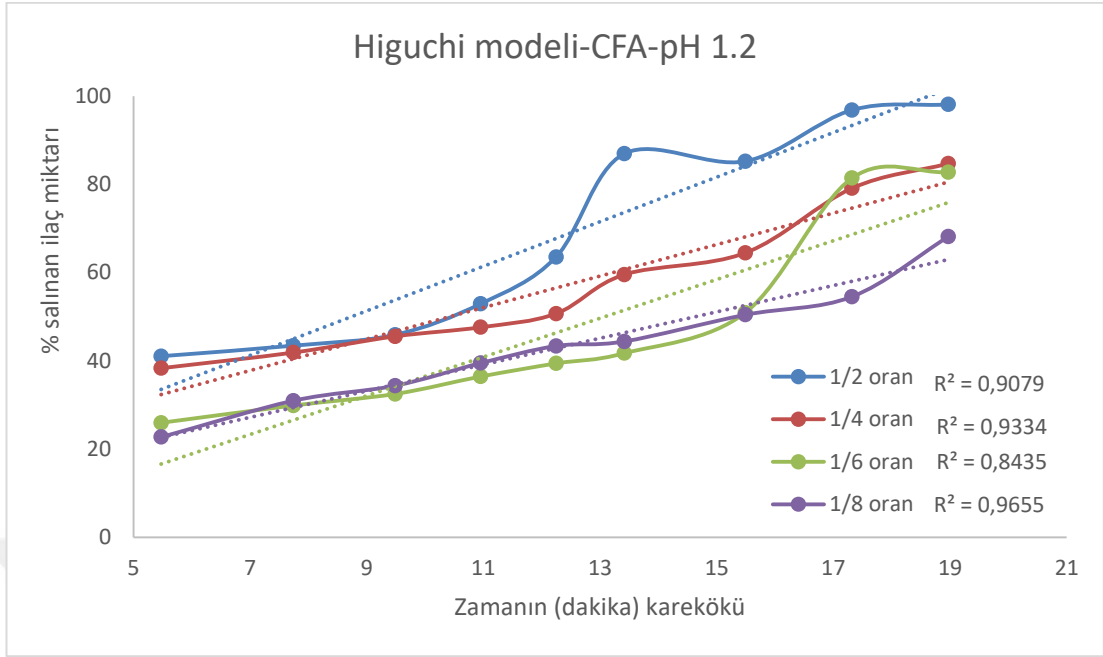
Şekil 3.19. CFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Sıfırncı derece modeli ilaç salım profilleri

CFA-5FU ilaç salım sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.20, 3.21, 3.22 ve 3.23'de verildi. CFA-5FU ilaç salım sisteminin pH 1.2'de tüm modellere uygun salım gerçekleştirdiği ve tüm modeller göz önüne alındığında tüm ilaç oranlarında salımın düzgün ilerlediği

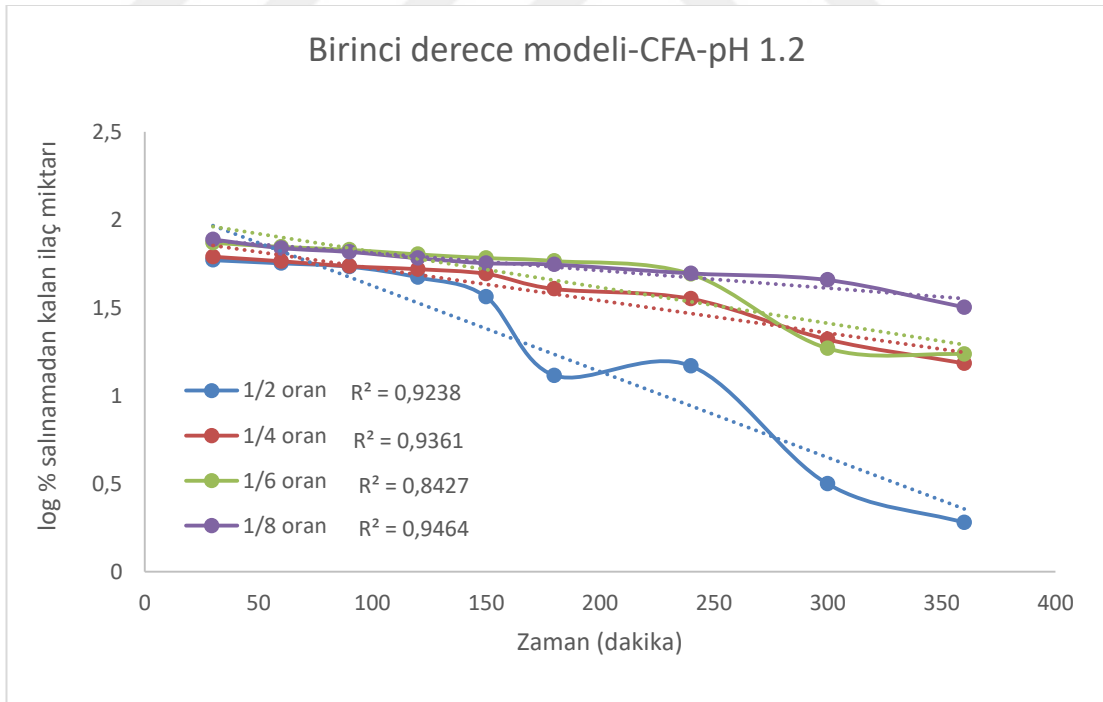
görüldü. Buna göre, pH 7.4 ve 6.8’de olduğu gibi, CFA-5FU ilaç salım sistemi için pH 1.2 değerinde, polimerik ve gözenekli yapının korunduğu, salımın gecikmediği, ani salımın olmadığı ve yavaş gerçekleştiği sonucu çıkarılabilir.



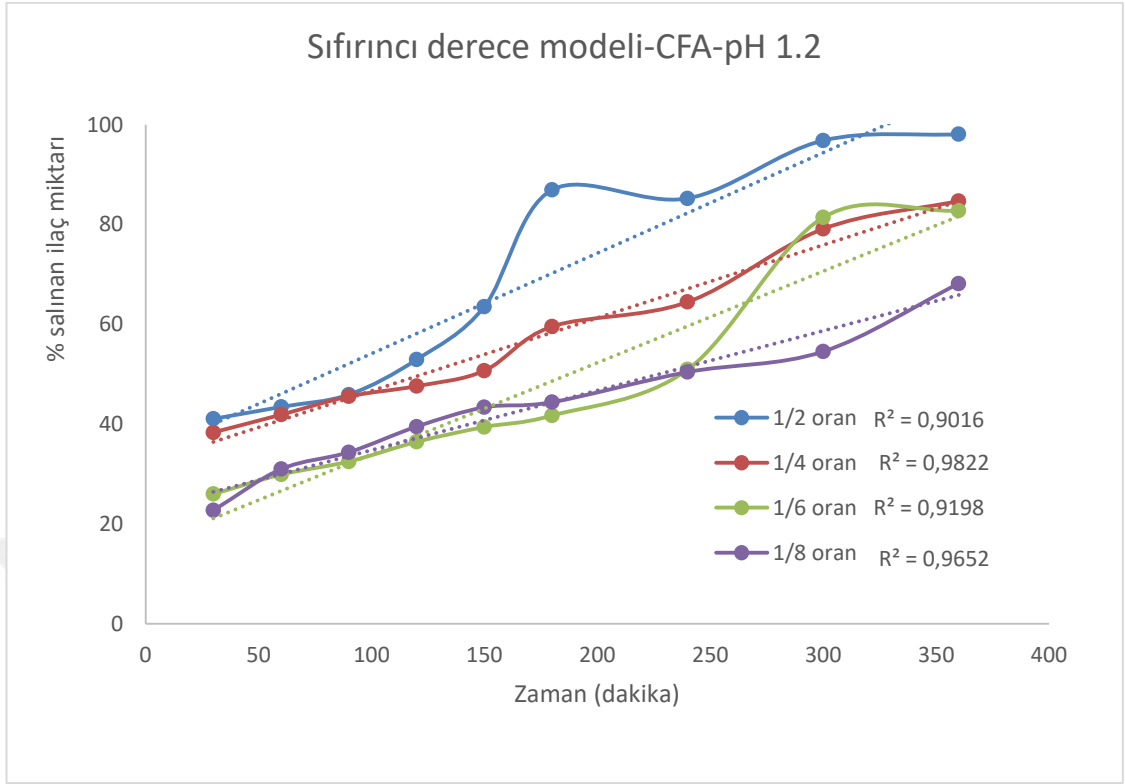
Şekil 3.20. CFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.21. CFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri



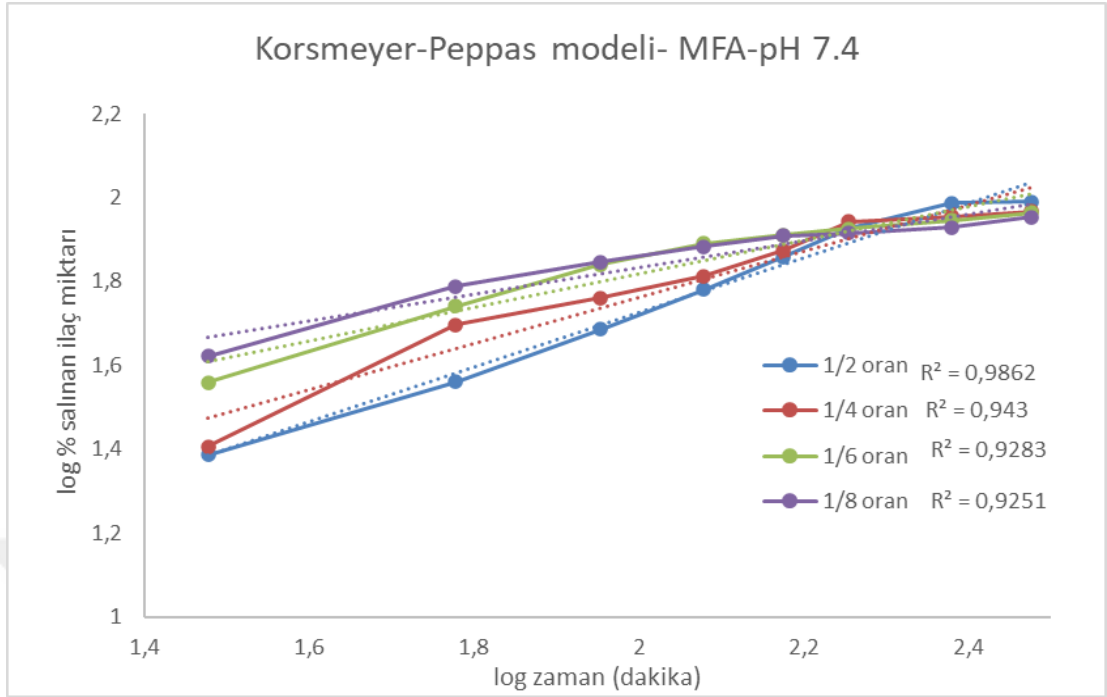
Şekil 3.22. CFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri



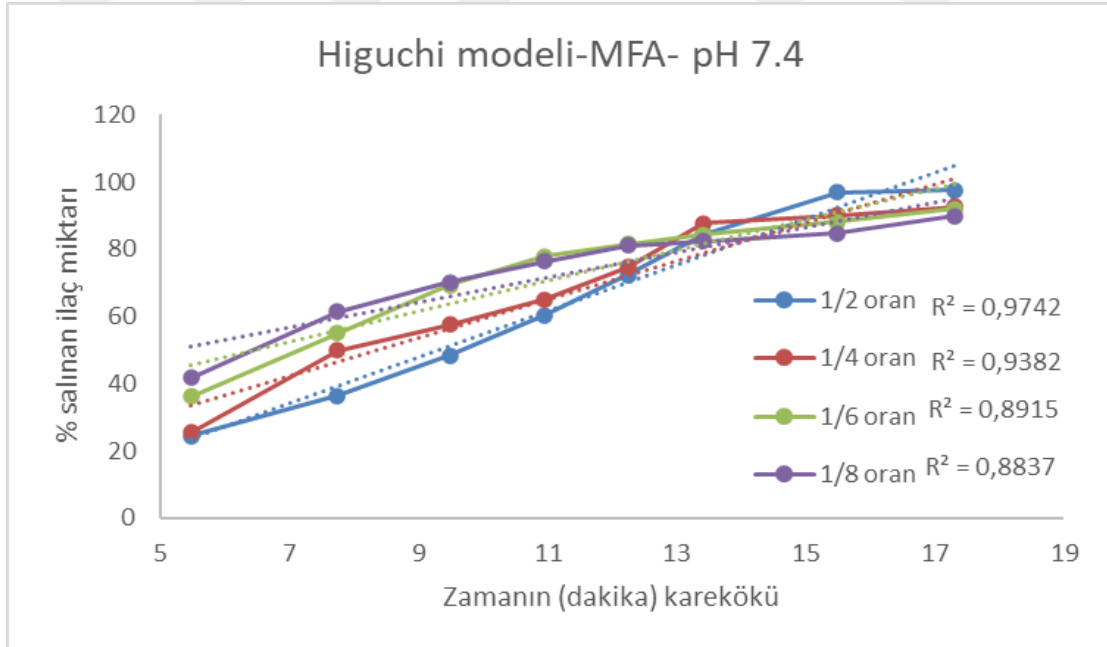
Şekil 3. 23. CFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Sıfırncı derece modeli ilaç salım profilleri

3.3.3. MFA/5-FU ilaç salım kinetiklerinin belirlenmesi

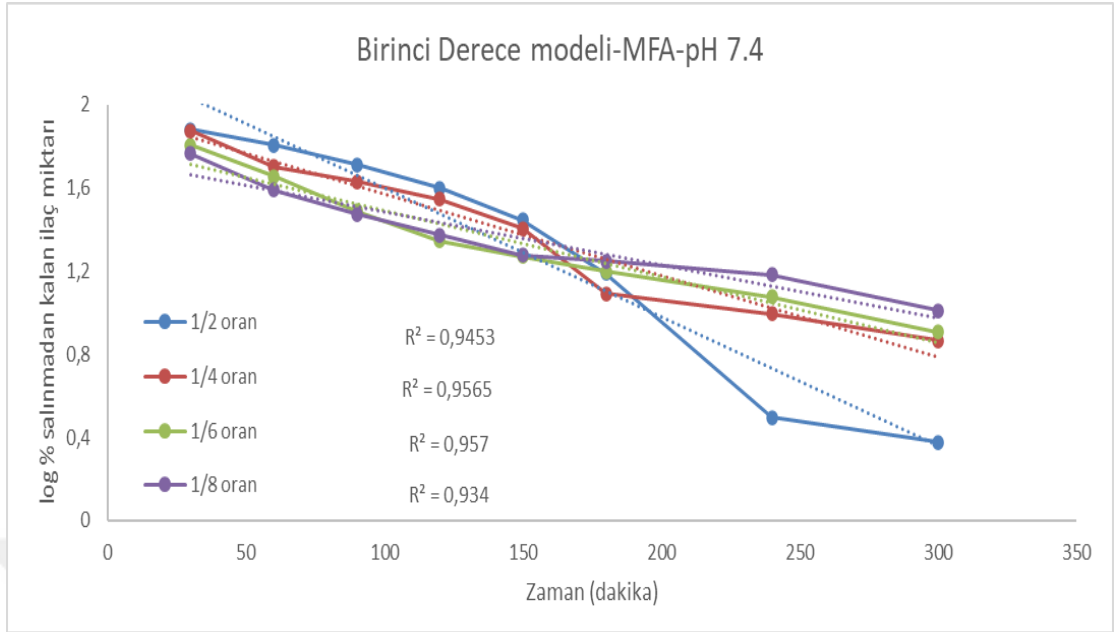
MFA-5FU ilaç salım sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.24, 3.25, 3.26 ve 3.27’de verildi. MFA-5FU ilaç salım sisteminin pH 7.4’de tüm ilaç oranları için değerlendirildiğinde, salımın Korsmeyer-Peppas ve birinci derece modellerine uygun ilerlediği görüldü. Buna göre, MFA-5FU ilaç salım sistemi için pH 7.4 değerinde, gözeneklerin CFA-5FU sistemine göre küçüldüğü, polimerik yapının korunduğu, sistemde salımın gecikmediğini ve ani salımın olmadığını sonucu çıkarılabilir.



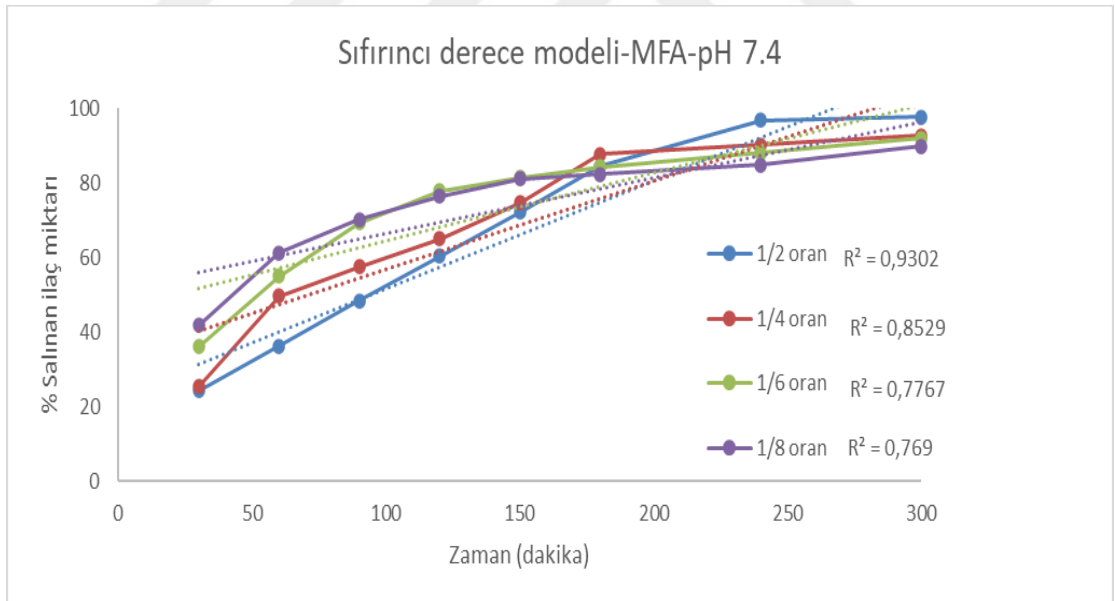
Şekil 3.24. MFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.25. MFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri



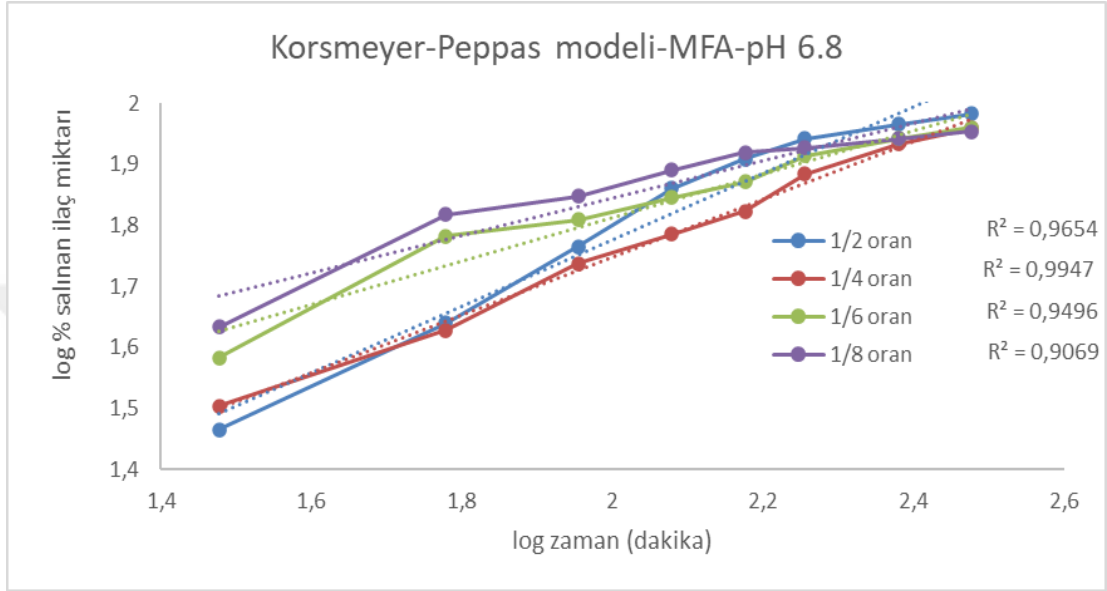
Şekil 3.26.MFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri



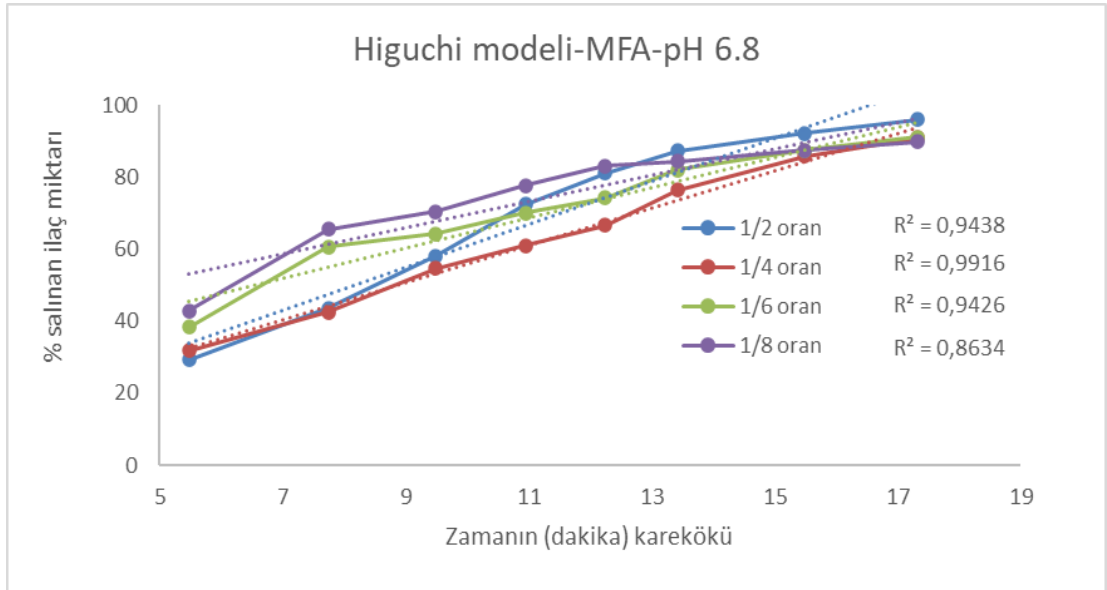
Şekil 3.27. MFA/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Sıfırıncı derece modeli ilaç salım profilleri

MFA-5FU ilaç salım sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırıncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.28, 3.29, 3.30 ve 3.31’de verildi. MFA-5FU ilaç salım sisteminin pH 6.8’de tüm ilaç oranları için değerlendirildiğinde, salımın Korsmeyer-Peppas ve birinci derece modellerine uygun ilerlediği görüldü.

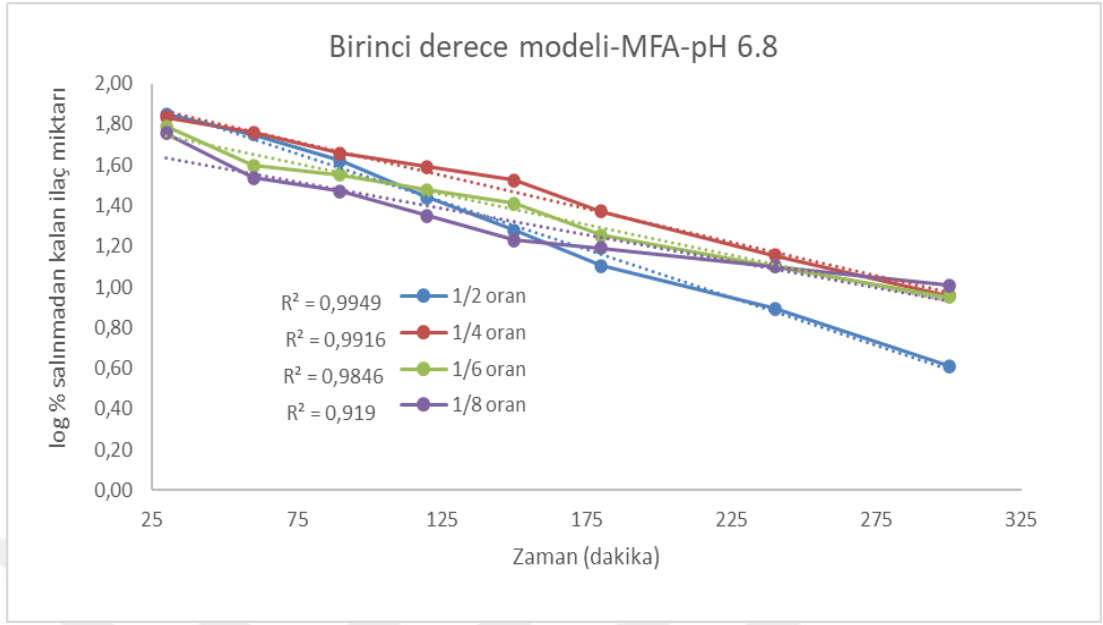
Buna göre, pH 7.4'de olduğu gibi, MFA-5FU ilaç salım sistemi için pH 6.8 değerinde, gözeneklerin CFA-5FU sistemine göre küçüldüğü, polimerik yapının korunduğu ve ani salımın olmadığı sonucu çıkarılabilir.



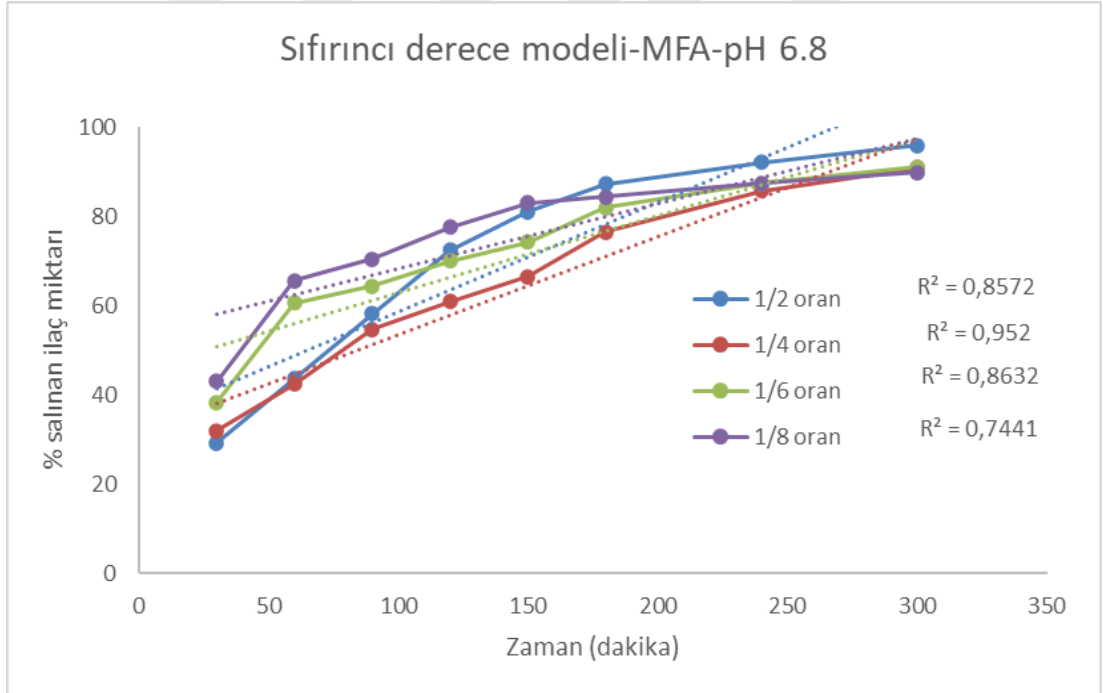
Şekil 3.28. MFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.29. MFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri



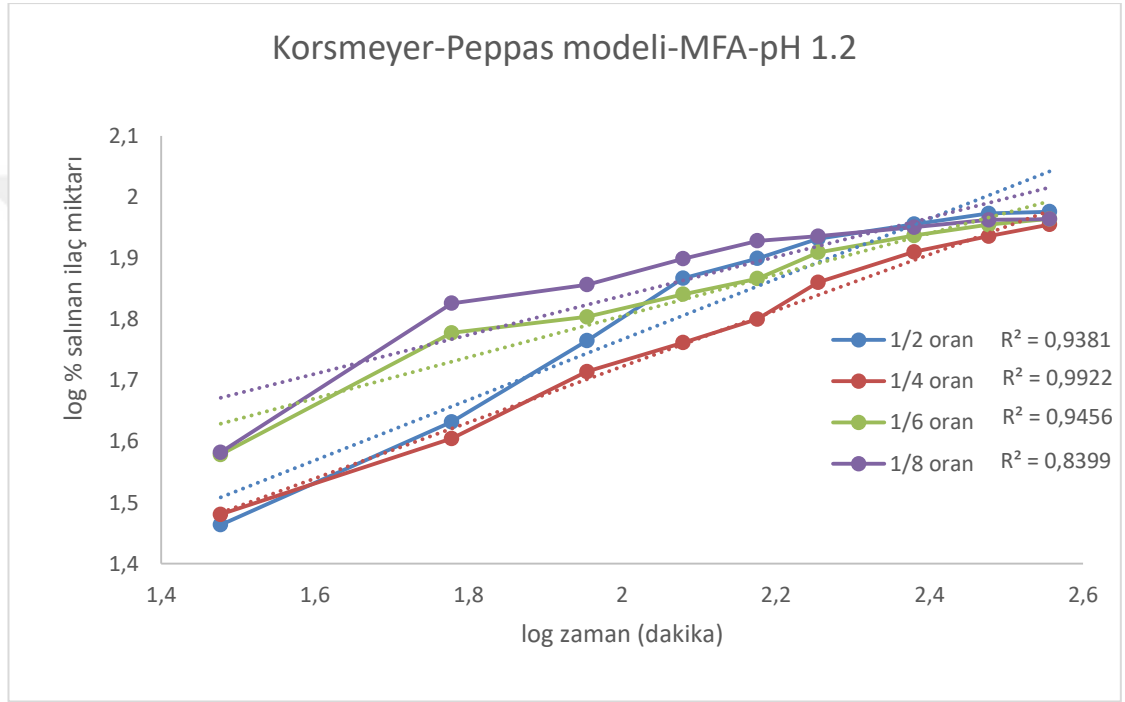
Şekil 3.30. MFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri



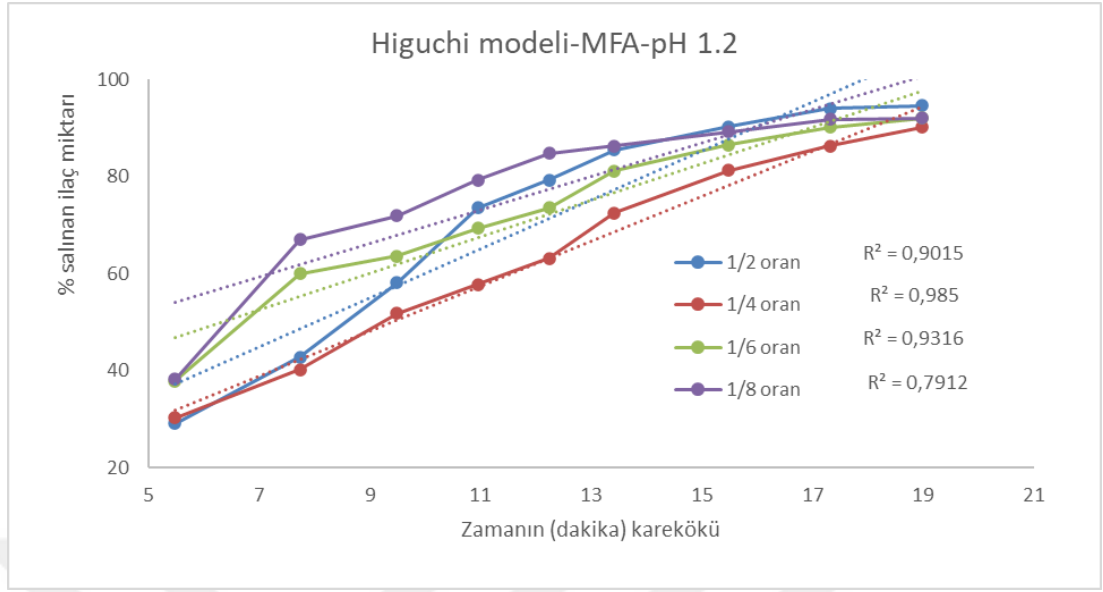
Şekil 3.31. MFA/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Sıfırıncı derece modeli ilaç salım profilleri

MFA-5FU ilaç salım sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırıncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.32, 3.33, 3.34 ve 3.35'de verildi. MFA-

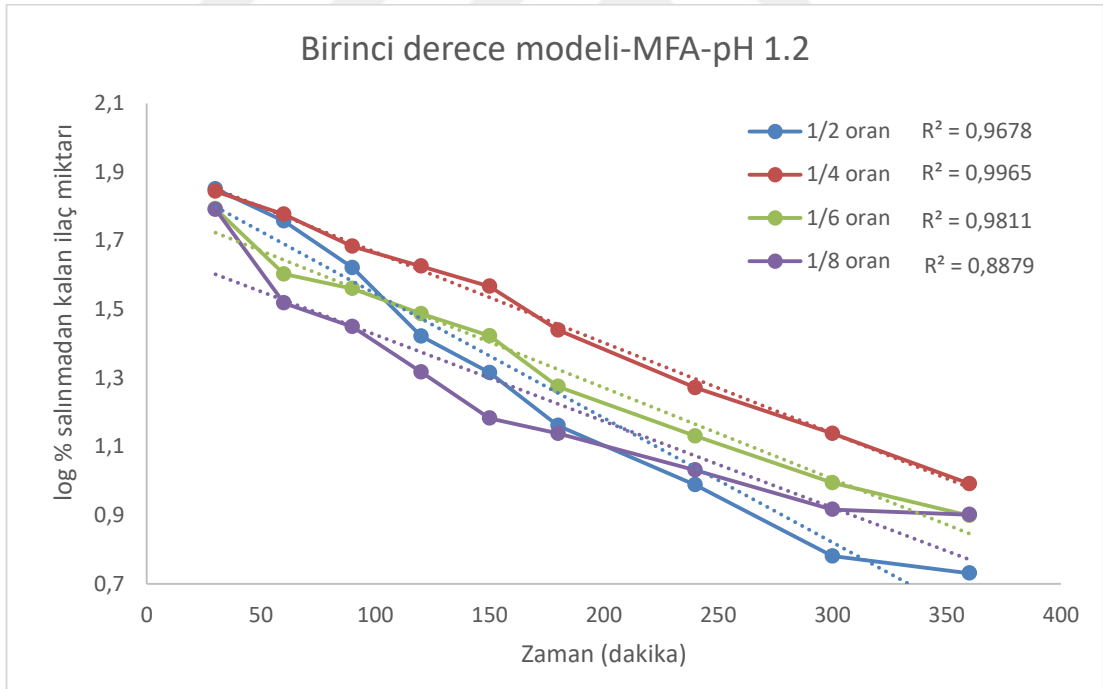
5FU ilaç salım sisteminin pH 1.2’de tüm ilaç oranları için değerlendirildiğinde, salımın Korsmeyer-Peppas ve birinci derece modellerine uygun ilerlediği görüldü. Buna göre, pH 7.4 ve pH 6.8’de olduğu gibi, MFA-5FU ilaç salım sistemi için pH 1.2 değerinde, gözeneklerin küçüldüğü, polimerik yapının korunduğu ve salımın gecikmediği sonucu çıkarılabilir.



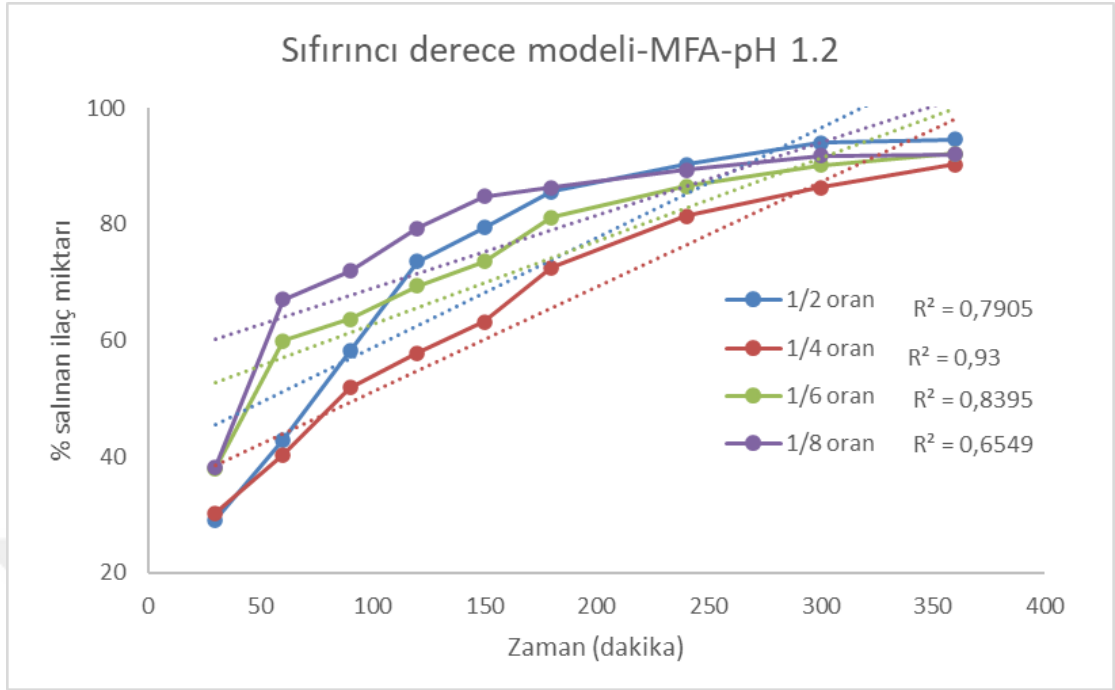
Şekil 3.32. MFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, Birinci derece ve Sıfırıncı derece modellerine uygun ilaç salım profilleri



Şekil 3.33. MFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri



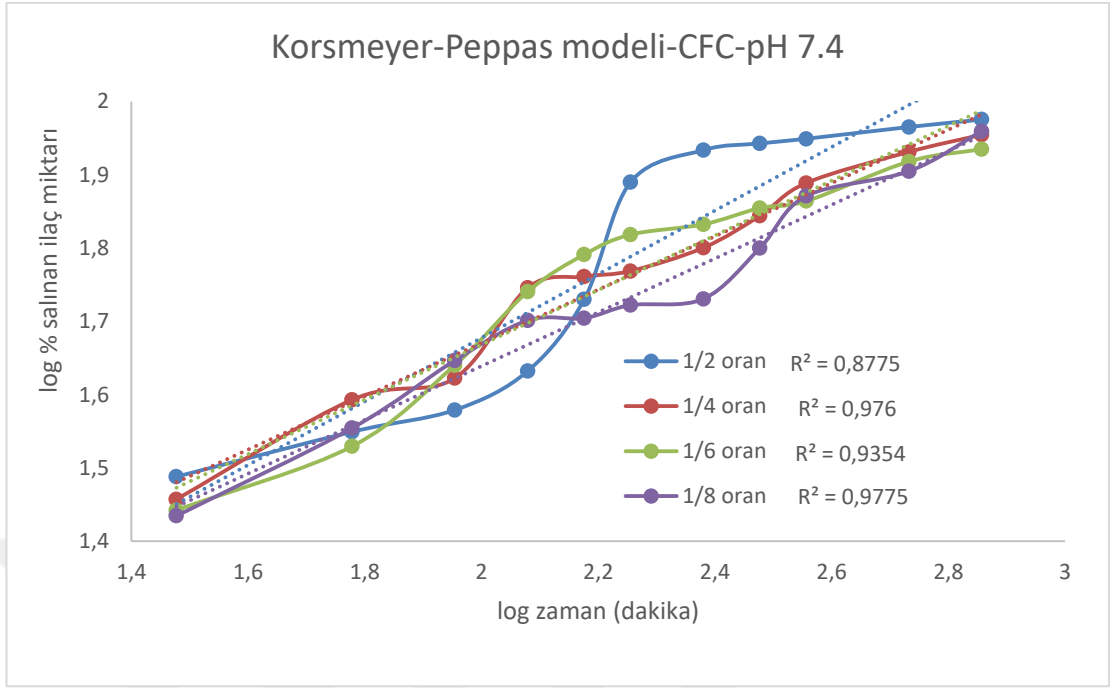
Şekil 3.34. MFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri



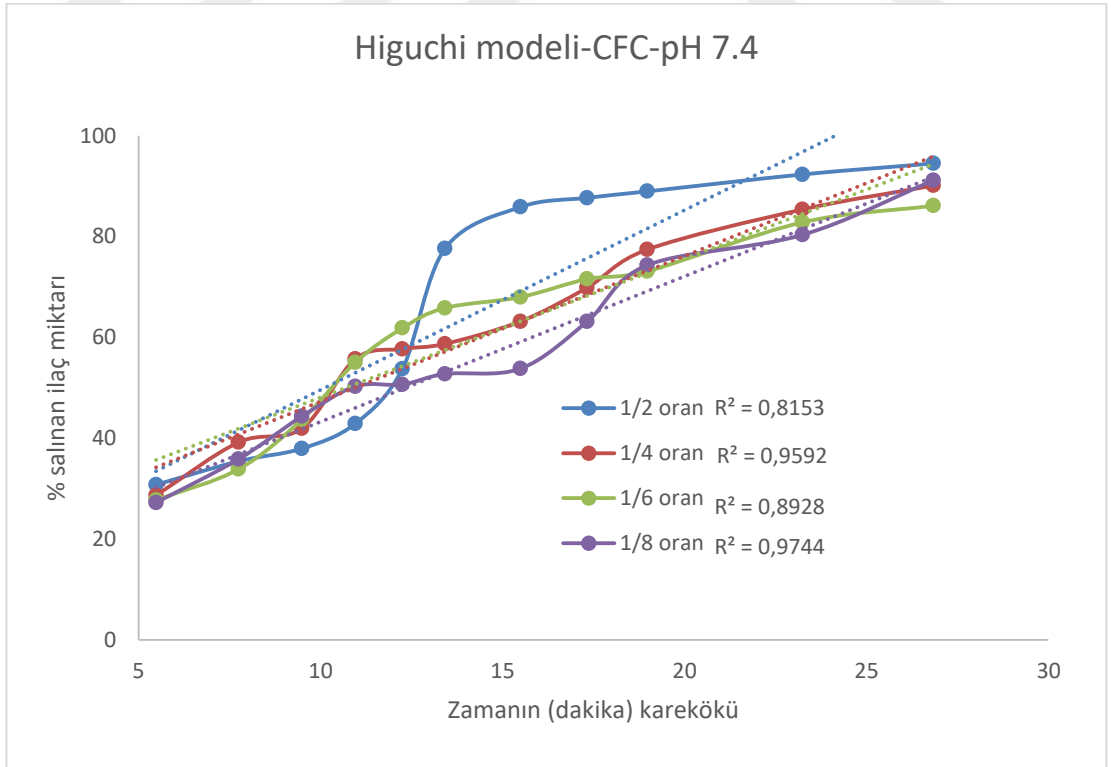
Şekil 3.35. MFA/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Sıfırıncı derece modeli ilaç salım profilleri

3.3.4. CFC/5-FU ilaç salım kinetiklerinin belirlenmesi

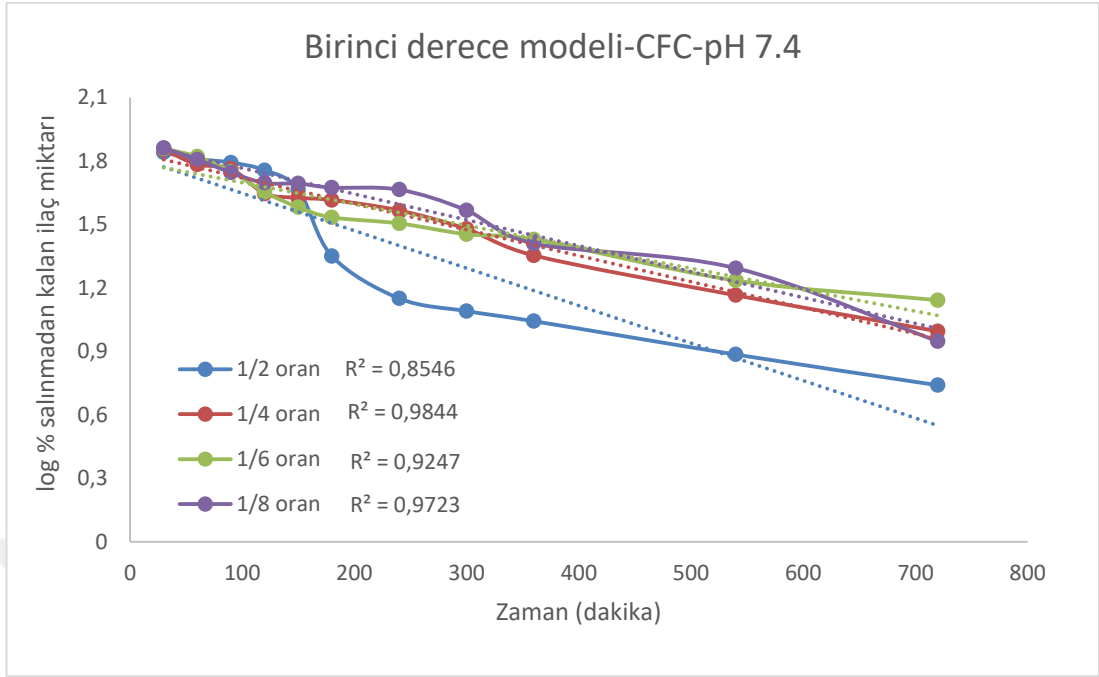
CFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırıncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.36, 3.37, 3.38 ve 3.39'da verildi. CFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 7.4'de tüm ilaç oranları için değerlendirildiğinde, salımın Korsmeyer-Peppas, Higuchi ve birinci derece modellerine uygun ilerlediği görüldü. Buna göre, CFC-5FU ilaç salım sisteminde, gözenekli polimerik yapının korunduğu, salımın yavaş ve gecikmesiz gerçekleştiği çıkarılabilir.



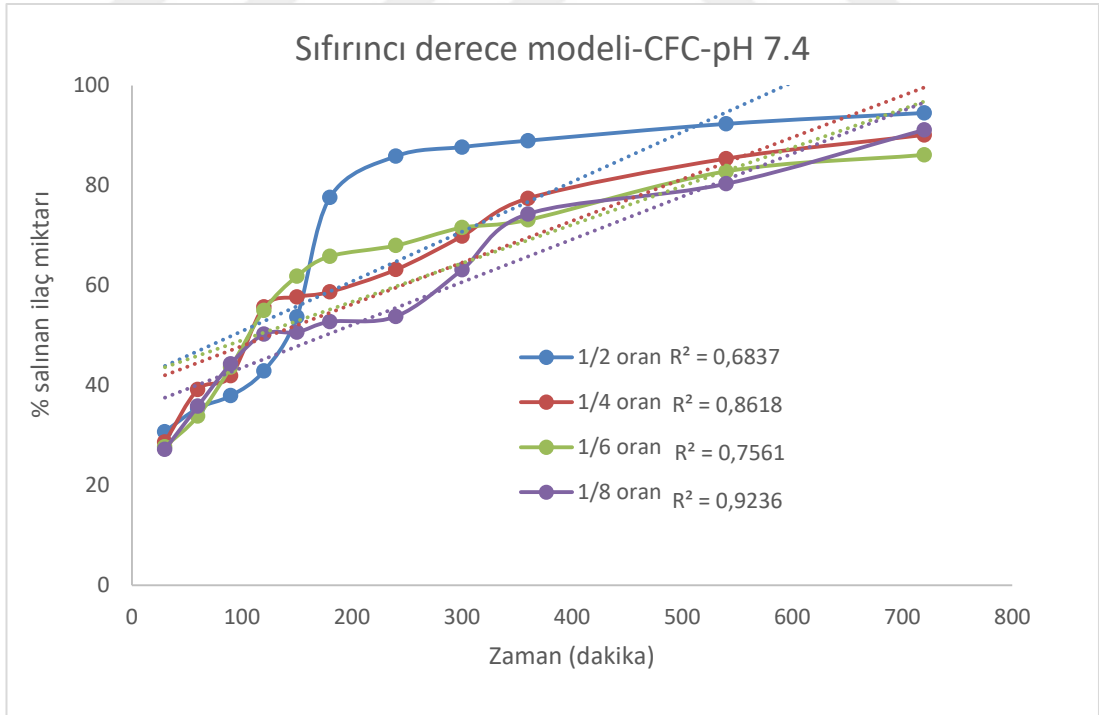
Şekil 3.36. CFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.37. CFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri



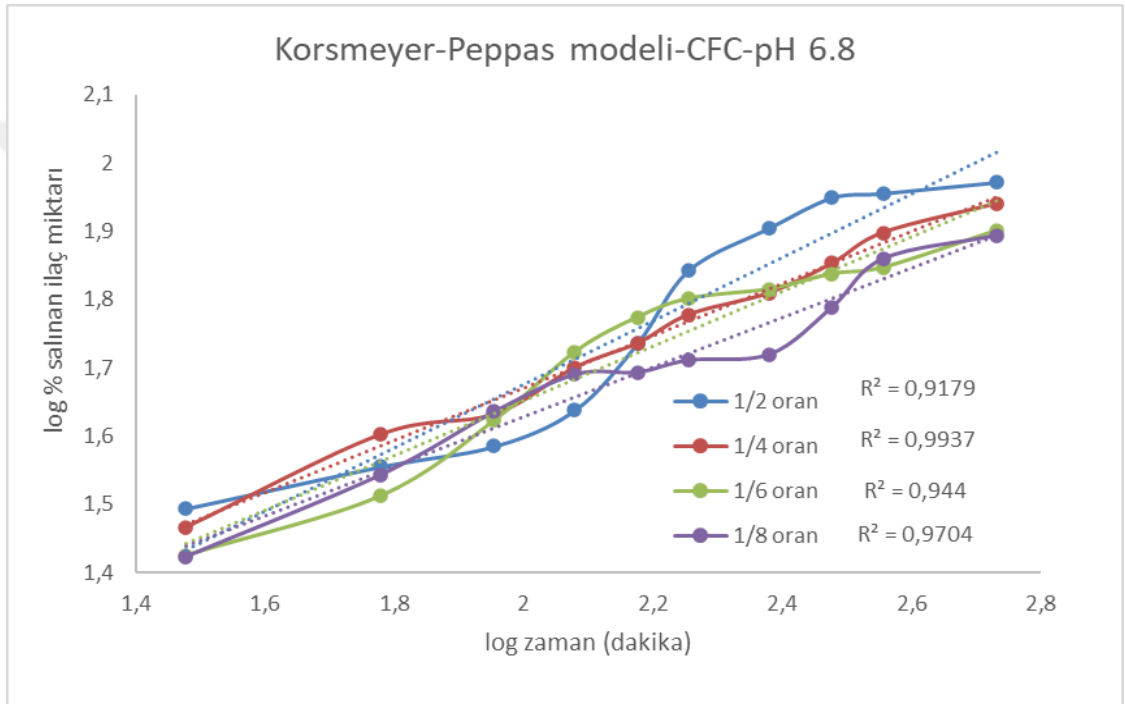
Şekil 3.38. CFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri



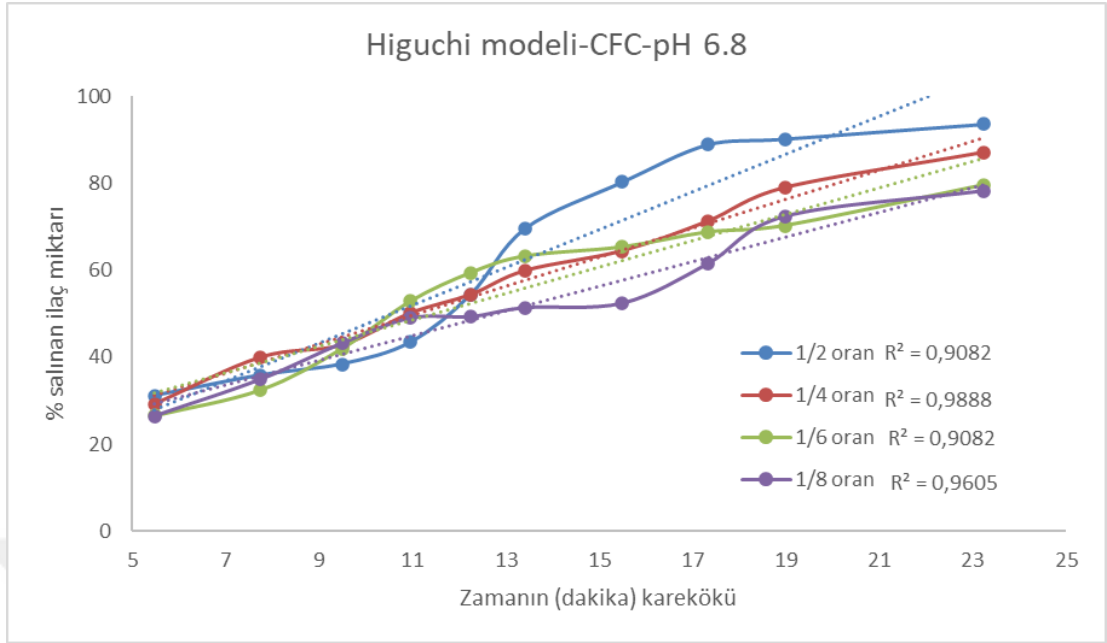
Şekil 3.39. CFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Sıfırncı derece modeli ilaç salım profilleri

CFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve

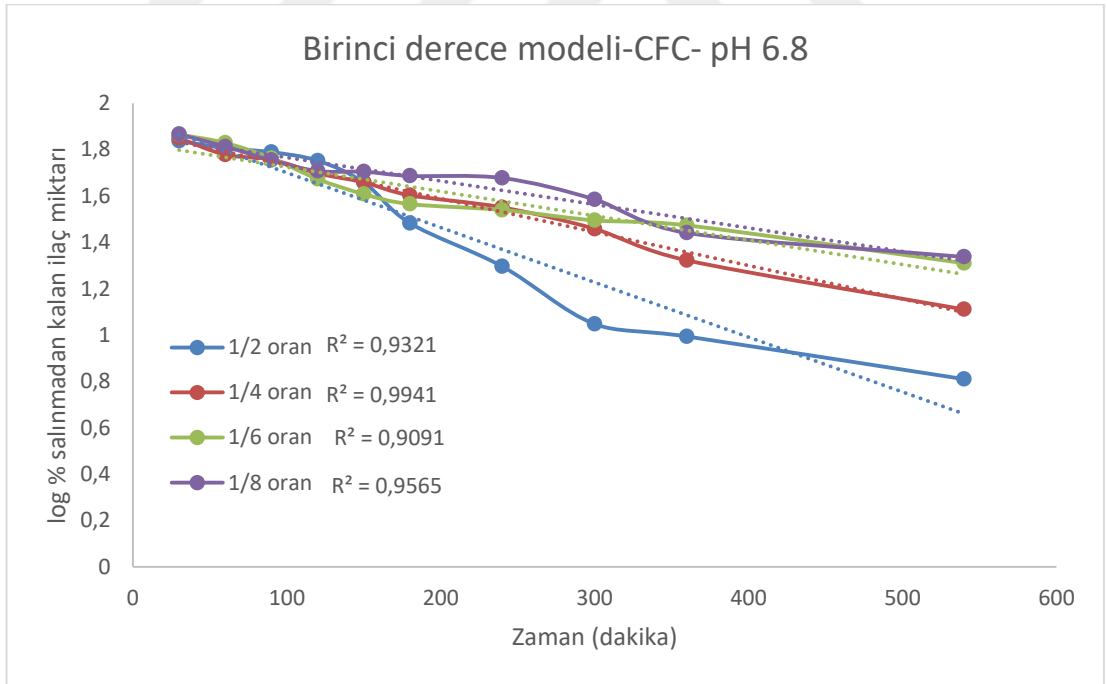
regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.40, 3.41, 3.42 ve 3.43’de verildi. CFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 7.4’de olduğu gibi pH 6.8’de de tüm ilaç oranları için değerlendirildiğinde, salımın Korsmeyer-Peppas, Higuchi ve birinci derece modellerine uygun ilerlediği görüldü. Buna göre, CFC-5FU ilaç salım sisteminde, gözenekli polimerik yapının korunduğu, salımın yavaş ve gecikmesiz gerçekleştiği çıkarılabilir.



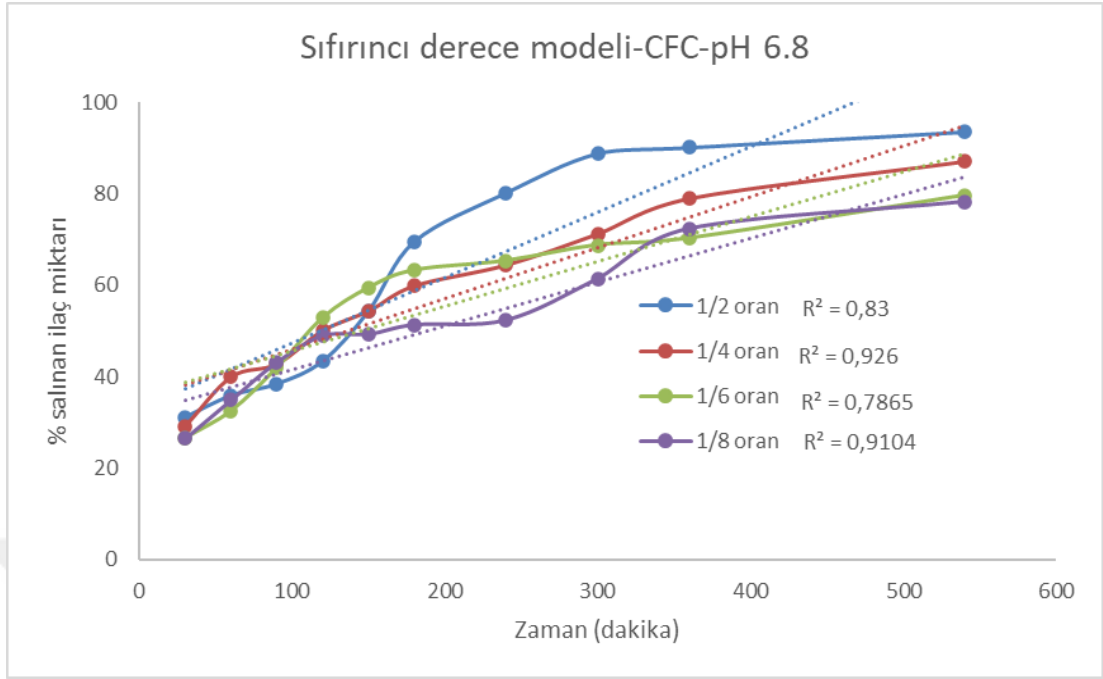
Şekil 3.40. CFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.41. CFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri

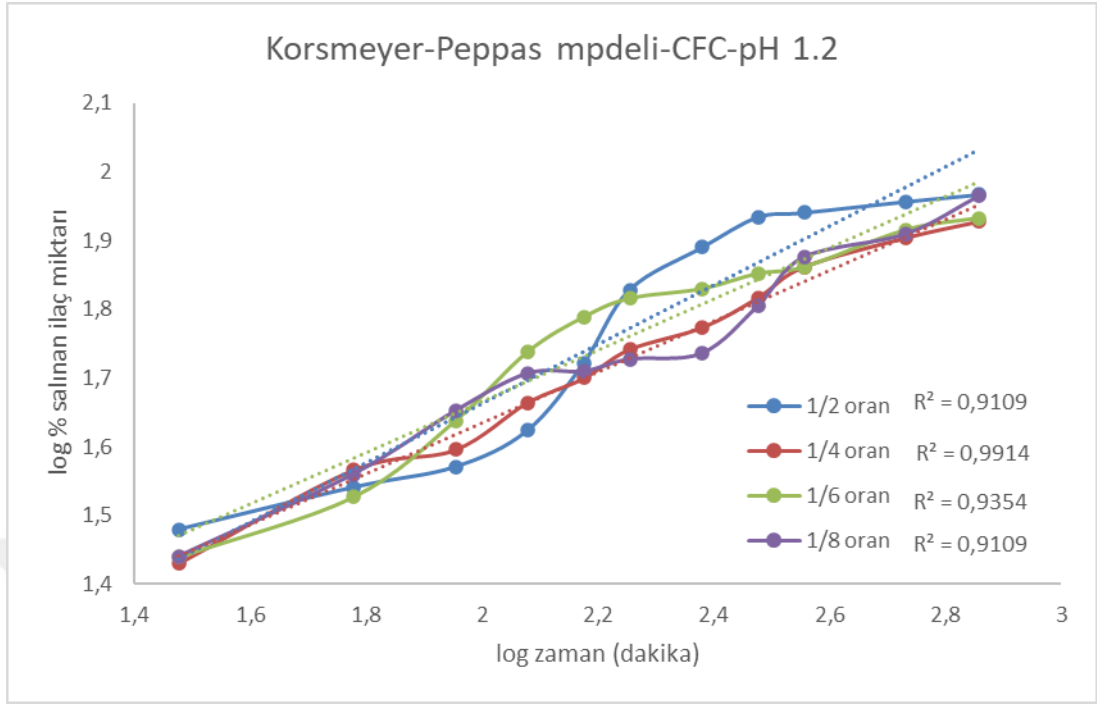


Şekil 3.42. CFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri

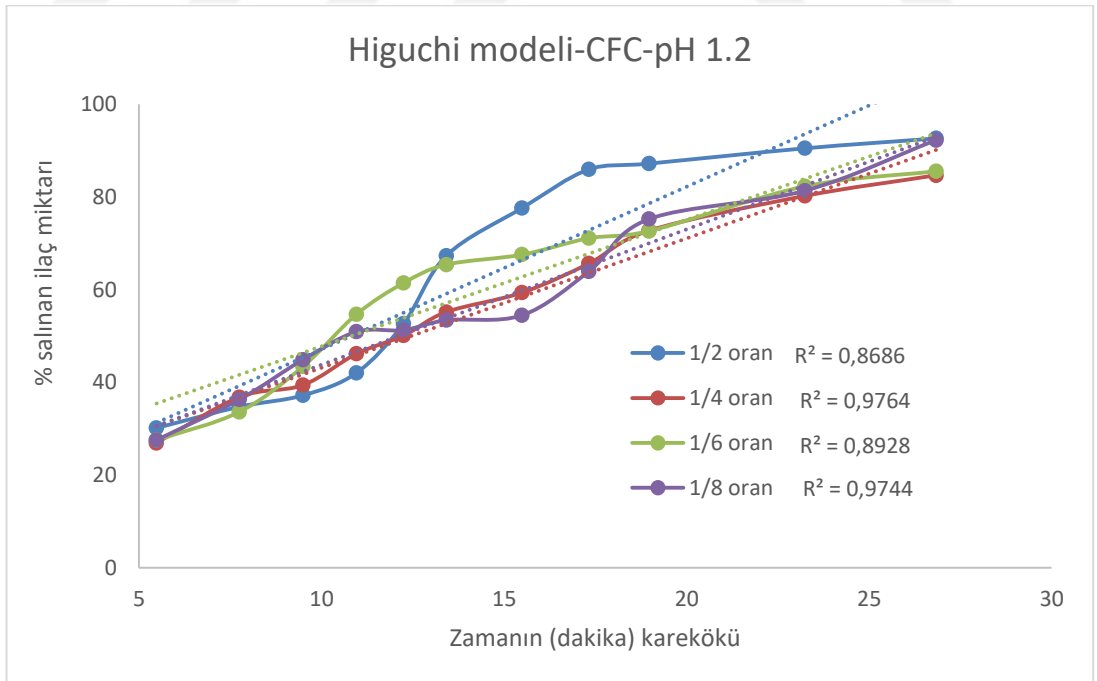


Şekil 3.43. CFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Sıfırncı derece modeli ilaç salım profilleri

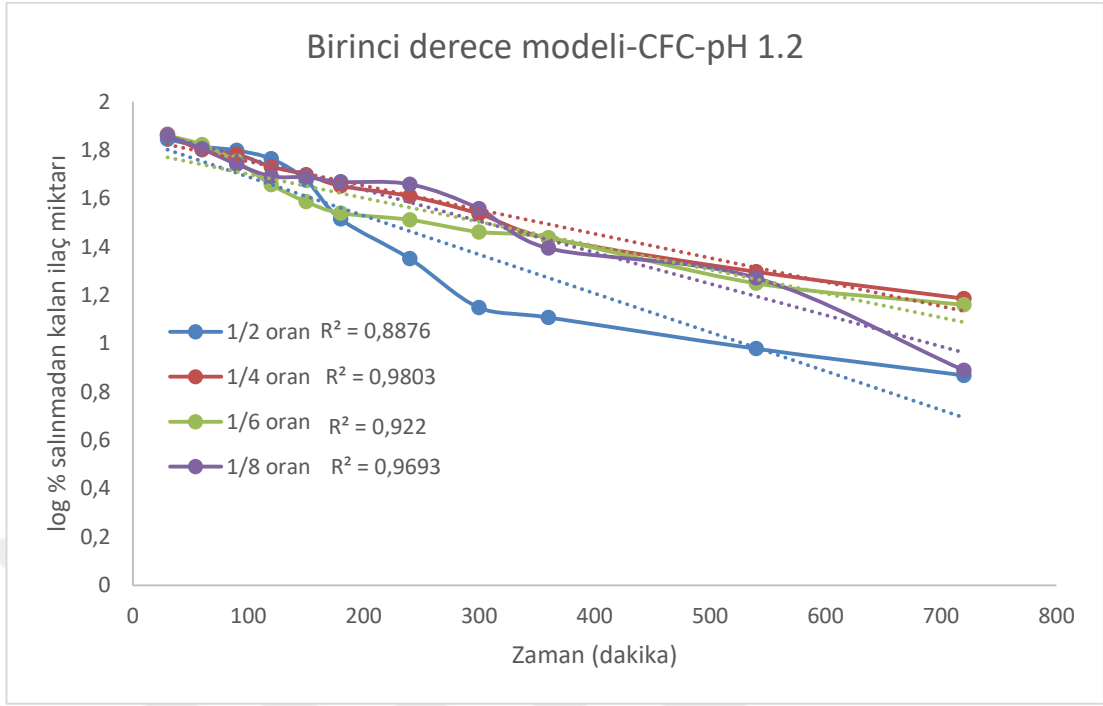
CFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.44, 3.45, 3.46 ve 3.47'de verildi. CFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 1.2'de tüm ilaç oranları için değerlendirildiğinde, salımın Korsmeyer-Peppas, Higuchi ve birinci derece modellerine uygun ilerlediği görüldü. Buna göre, CFC-5FU ilaç salım sisteminde, gözenekli polimerik yapının korunduğu, salımın yavaş ve gecikmesiz gerçekleştiği çıkarılabilir.



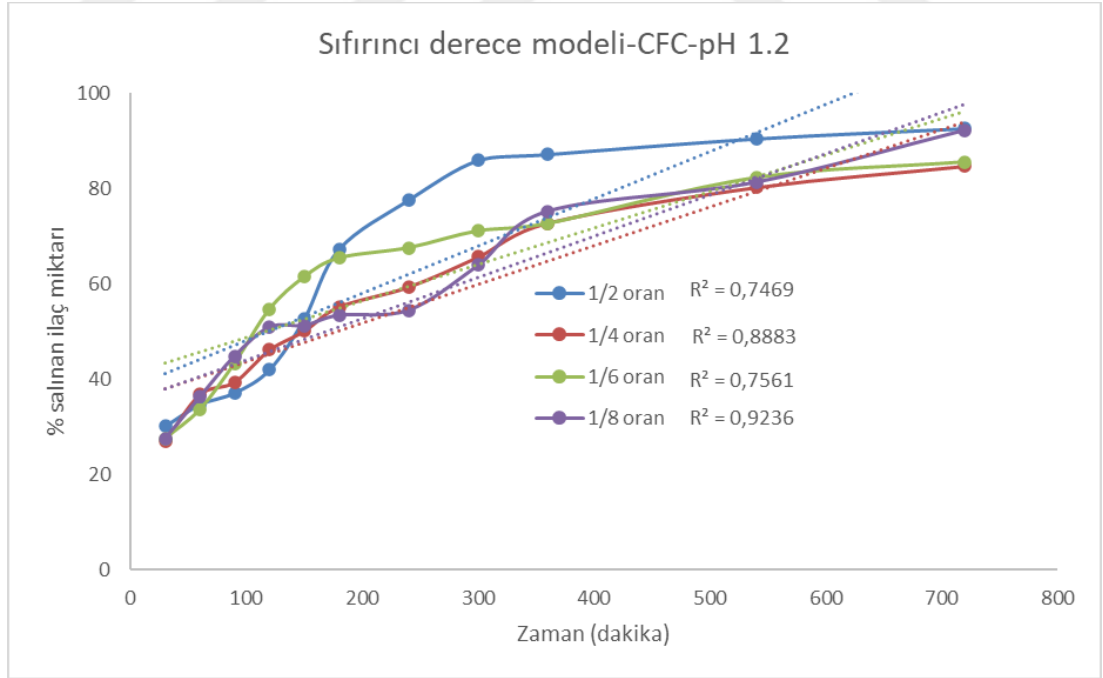
Şekil 3.44. CFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.45. CFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri



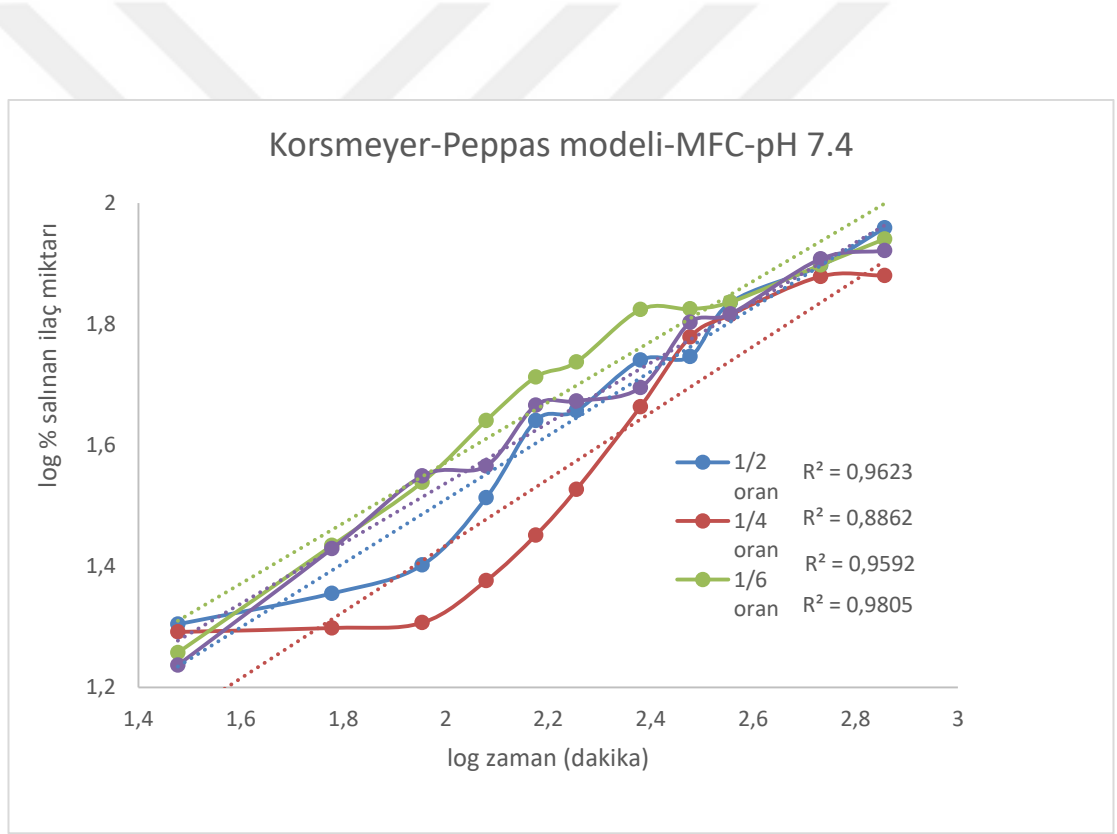
Şekil 3.46. CFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri



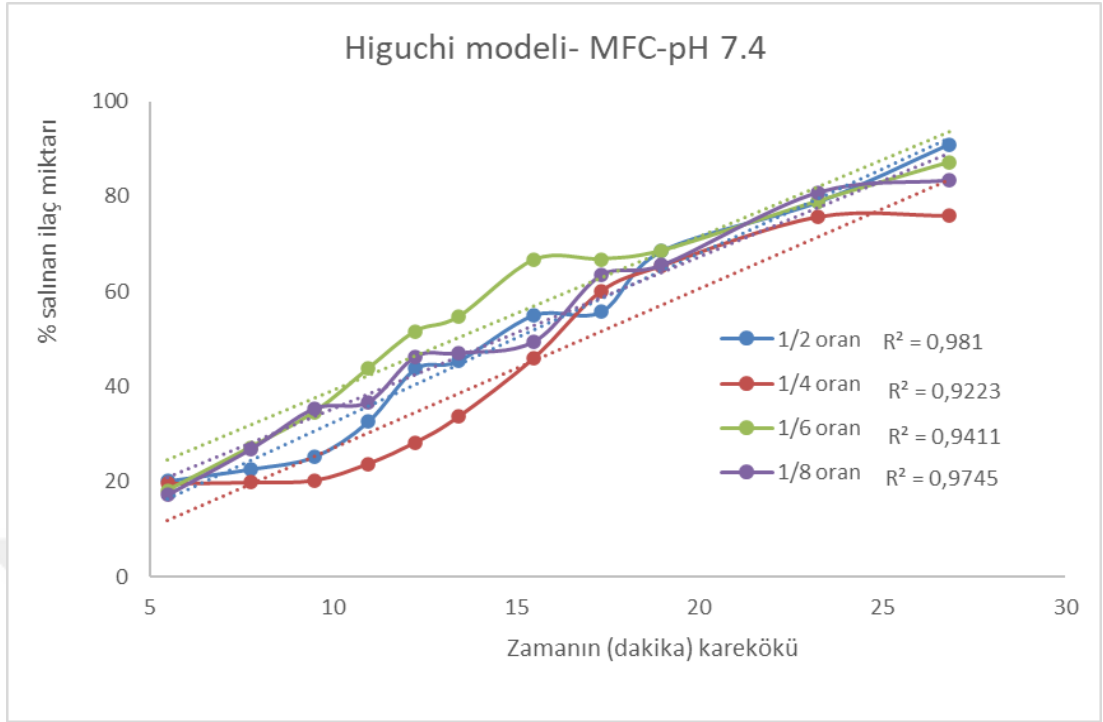
Şekil 3.47. CFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Sıfırncı derece modeli ilaç salım profilleri

3.3.5. MFC/5-FU ilaç salım kinetiklerinin belirlenmesi

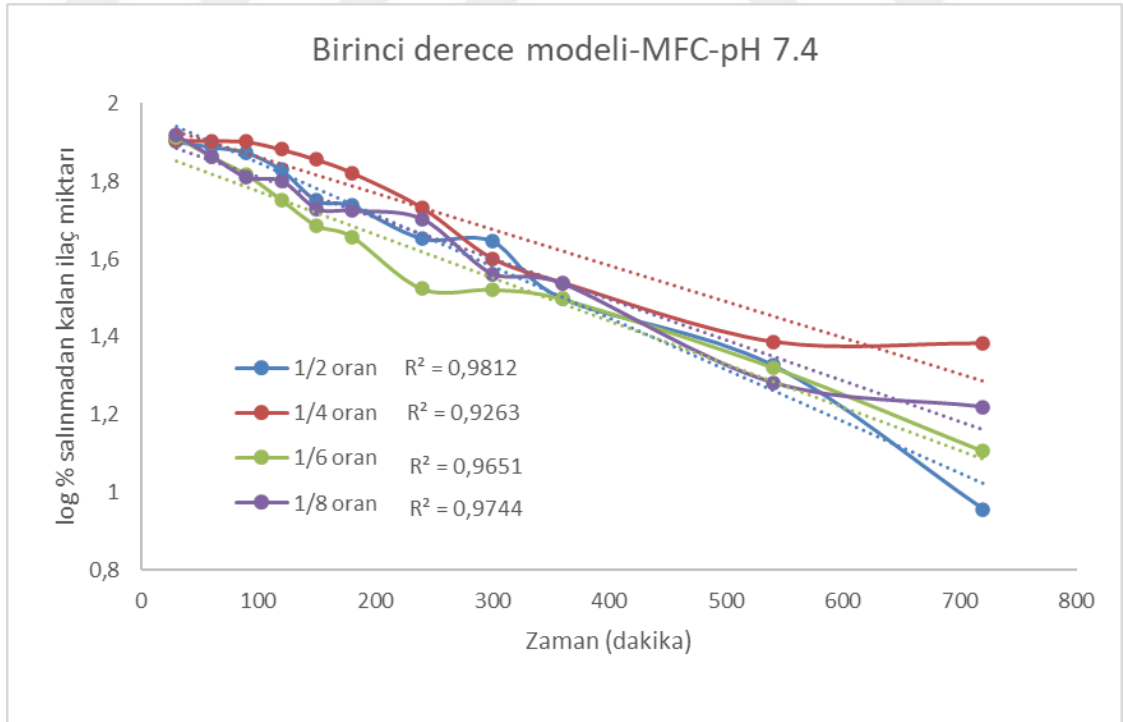
MFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırıncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.48, 3.49, 3.50 ve 3.51’de verildi. MFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 7.4’de tüm ilaç oranları için değerlendirildiğinde, salımın Korsmeyer-Peppas, Higuchi ve birinci derece modellerine uygun ilerlediği görüldü. Buna göre, pH 7.4 değerinde, MFC-5FU ilaç salım sisteminde, yüksek gözenekli polimerik yapının korunduğu, salımın gecikmesiz ve yavaş gerçekleştiği sonucu çıkarılabilir.



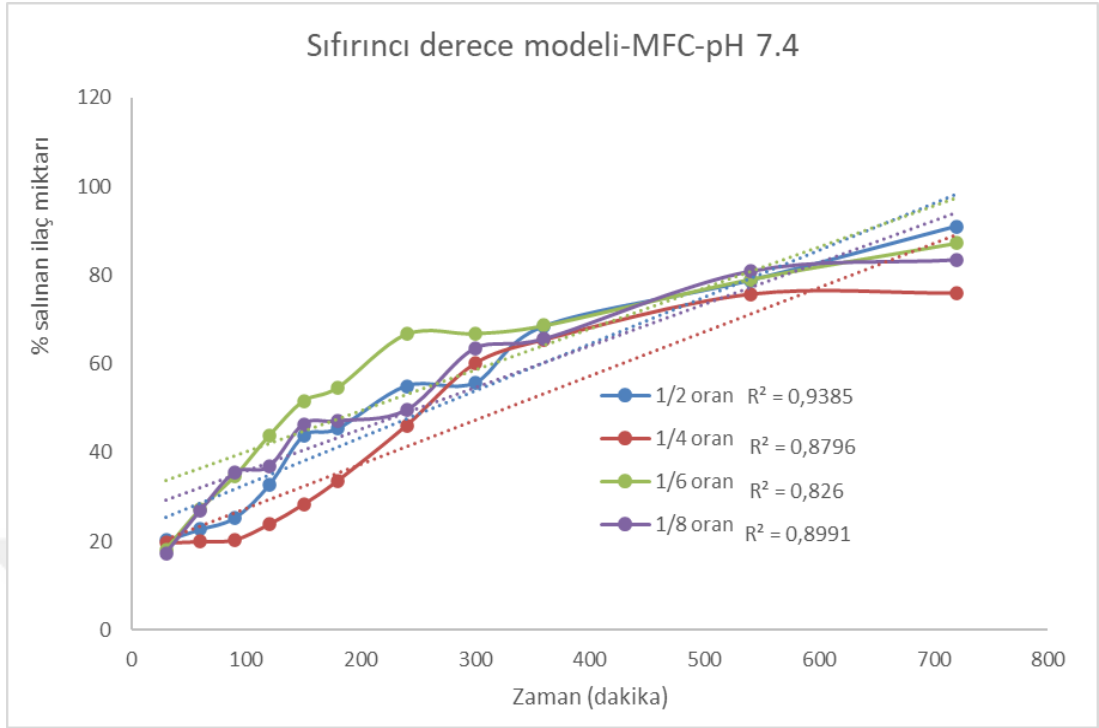
Şekil 3.48. MFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.49. MFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri

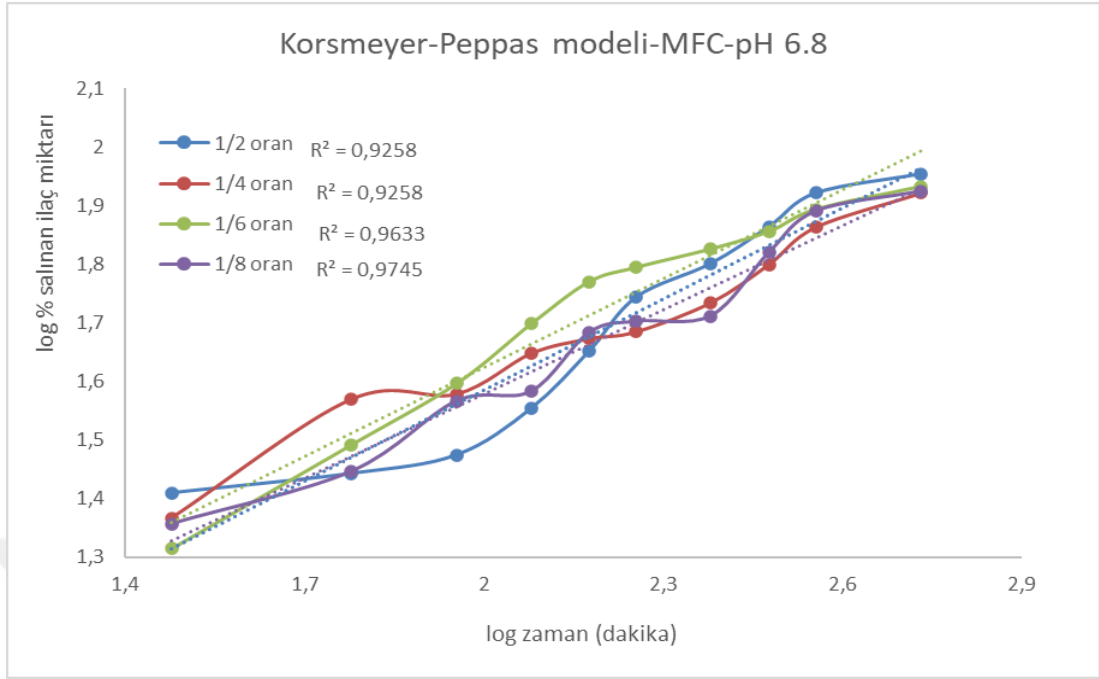


Şekil 3.50. MFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri

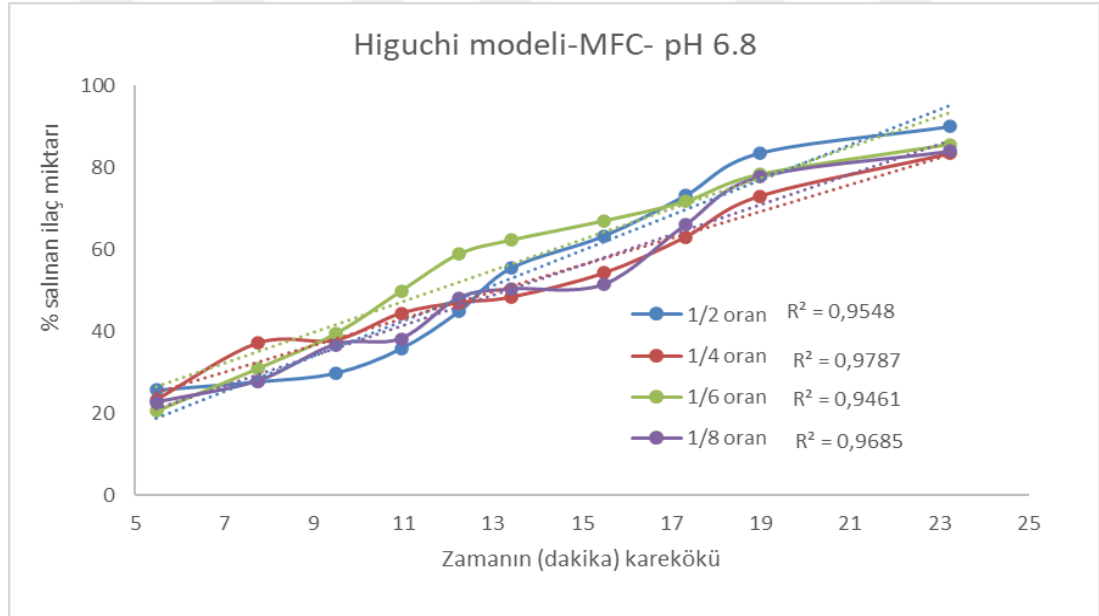


Şekil 3.51. MFC/5-FU sisteminin pH 7.4 ortamında Sıfırncı derece modeli ilaç salım profilleri

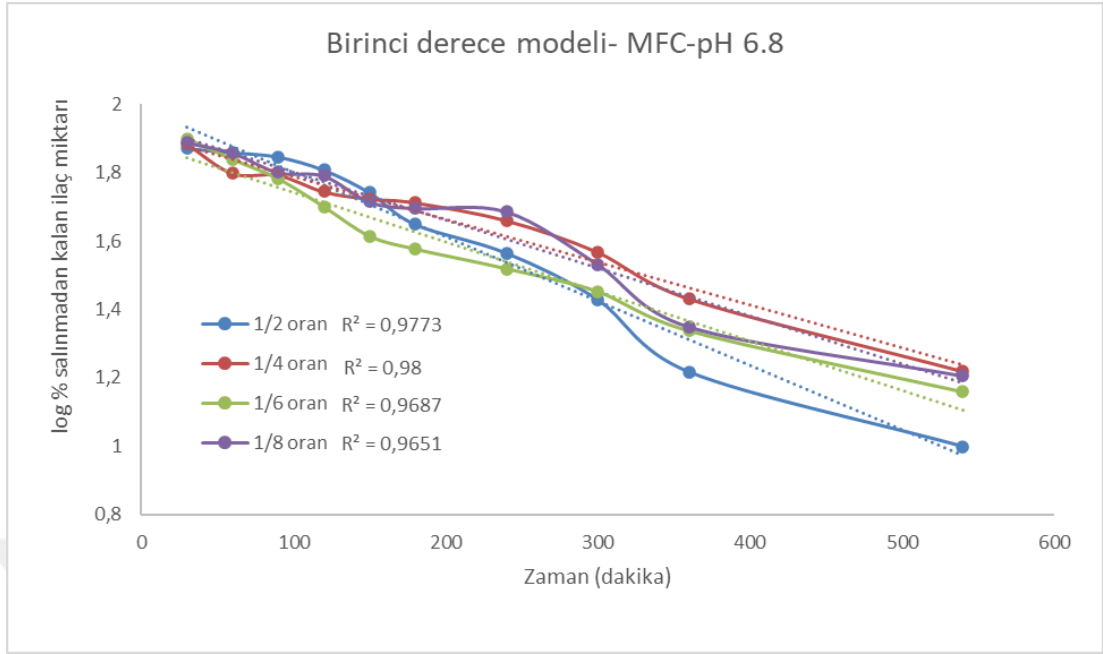
MFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.52, 3.53, 3.54 ve 3.55’de verildi. MFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 6.8’de tüm ilaç oranları için değerlendirildiğinde, pH 7.4’de olduğu gibi salımın Korsmeyer-Peppas, Higuchi ve birinci derece modellerine uygun ilerlediği görüldü. Buna göre, pH 6.8 değerinde, MFC-5FU ilaç salım sisteminde, yüksek gözenekli polimerik yapının korunduğu, salımın gecikmesiz ve yavaş gerçekleştiği sonucu çıkarılabilir.



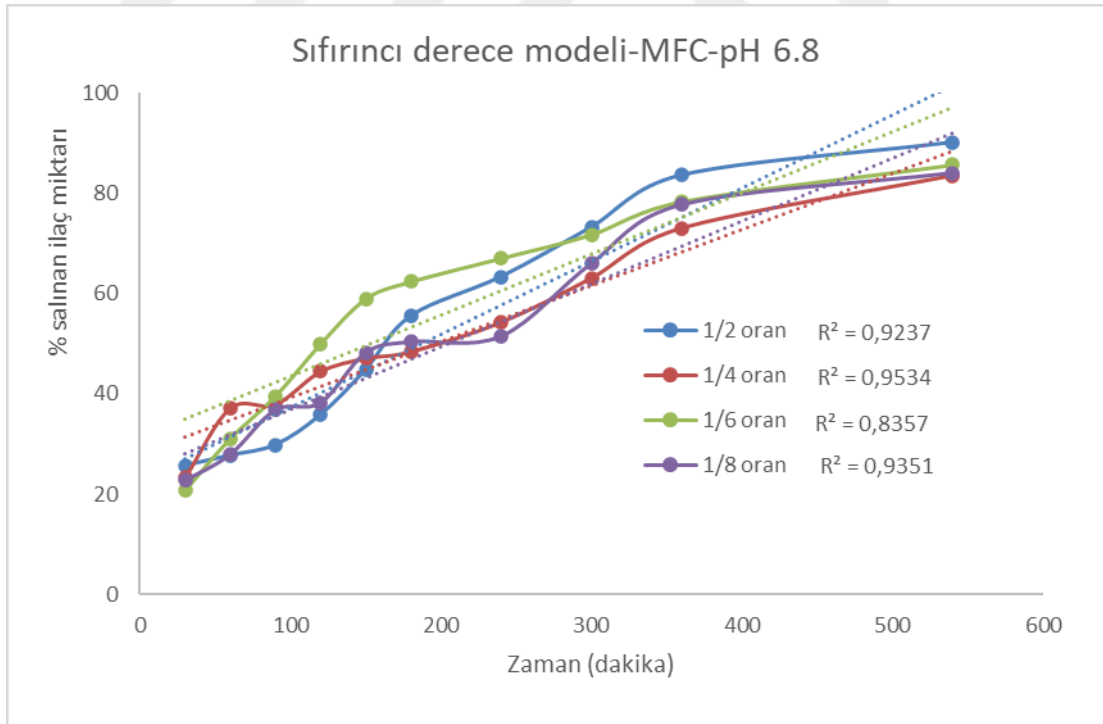
Şekil 3.52. MFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.53. MFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri



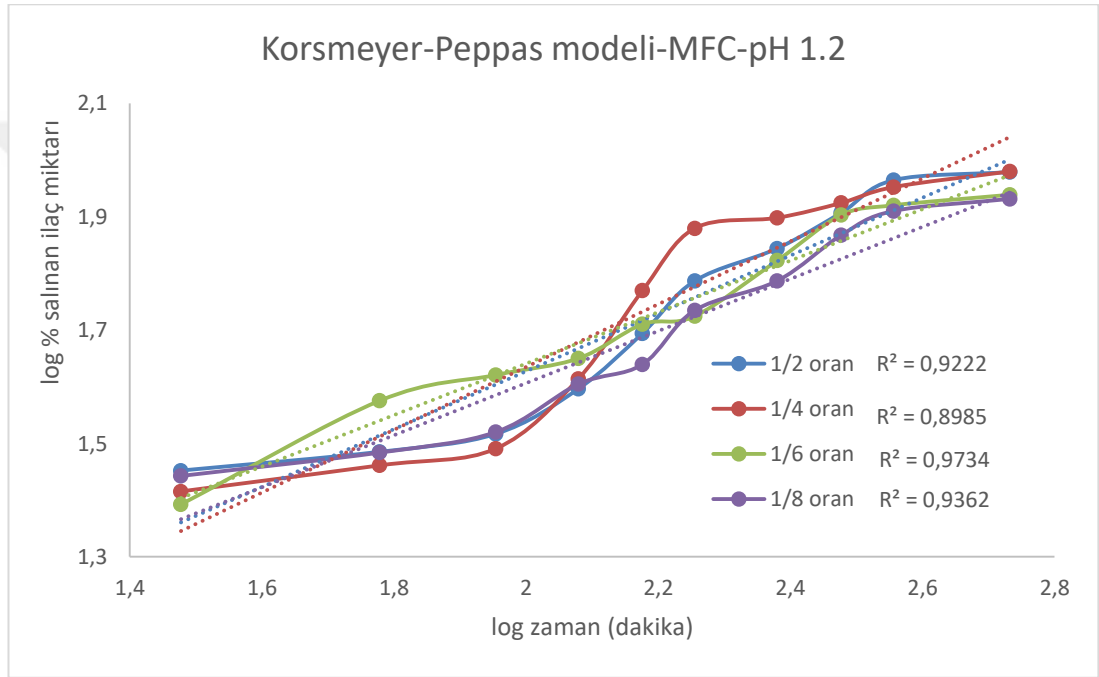
Şekil 3.54. MFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri



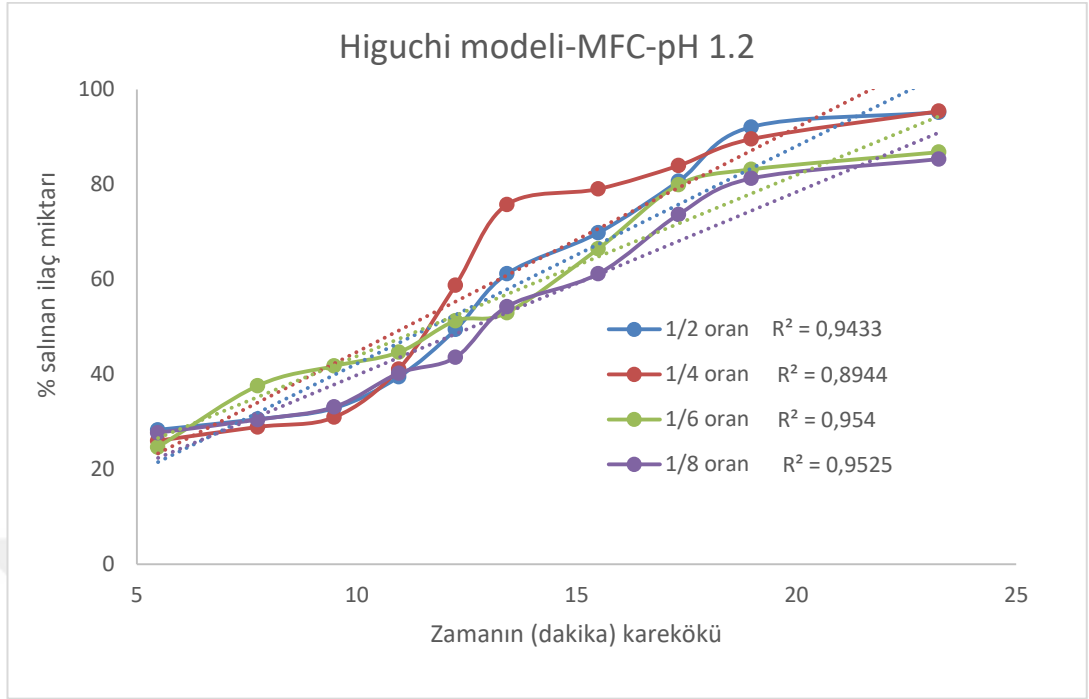
Şekil 3.55. MFC/5-FU sisteminin pH 6.8 ortamında Sıfırncı derece modeli ilaç salım profilleri

MFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırncı derece modelleri esas alınarak çizilen grafikleri ve

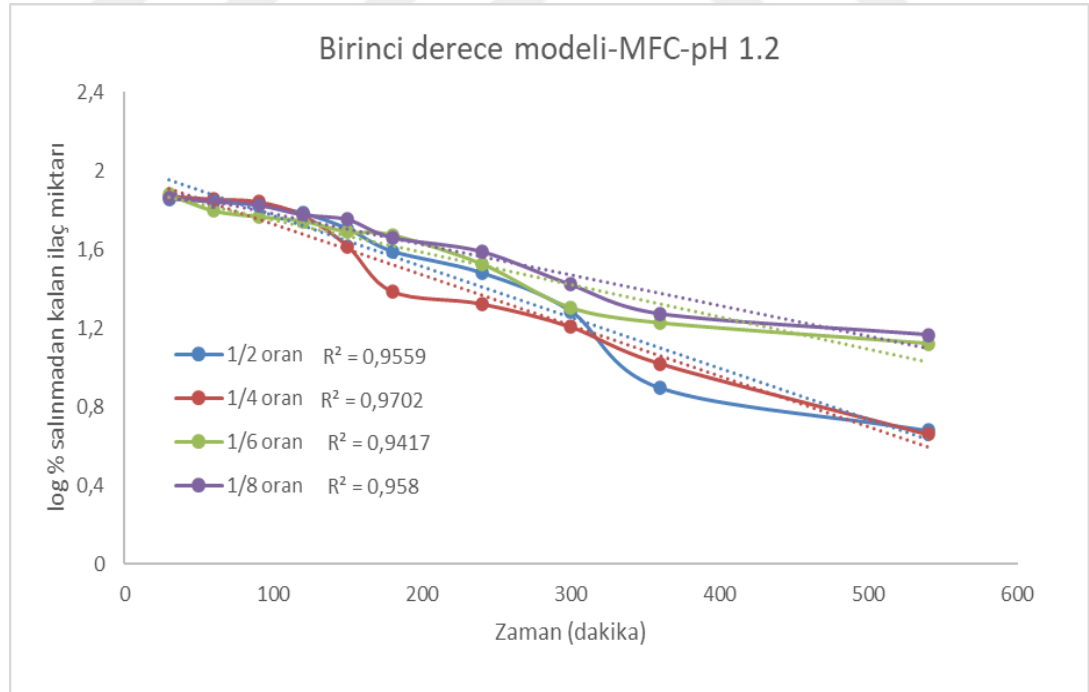
regresyon değerleri (R^2) değerleri, Şekil 3.56, 3.57, 3.58 ve 3.59’da verildi. MFC-5FU ilaç salım sisteminin pH 1.2’de tüm ilaç oranları için değerlendirildiğinde, pH 7.4 ve pH 6.8’de olduğu gibi salımın Korsmeyer-Peppas, Higuchi ve birinci derece modellerine uygun ilerlediği görüldü. Buna göre, pH 1.2’de yüksek asidik ortama rağmen, MFC-5FU ilaç salım sisteminde, yüksek gözenekli polimerik yapının korunduğu, salımın gecikmesiz ve yavaş gerçekleştiği sonucu çıkarılabilir.



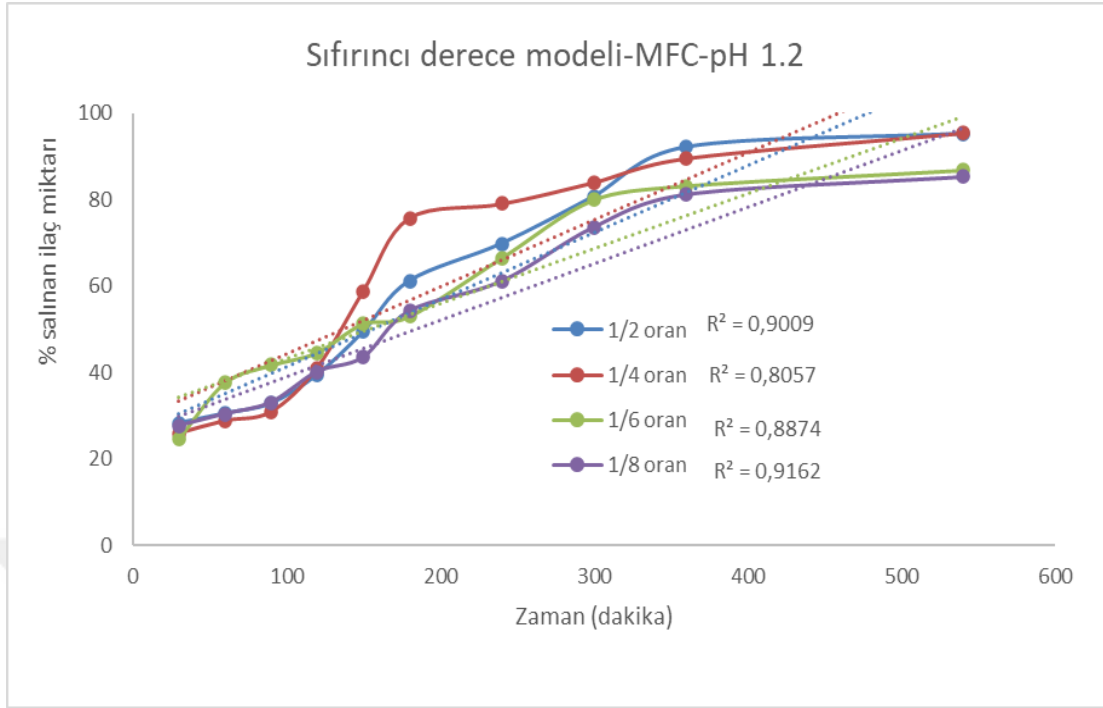
Şekil 3.56. MFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Korsmeyer-Peppas modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.57. MFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Higuchi modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3. 58. MFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Birinci derece modeli ilaç salım profilleri



Şekil 3.59. MFC/5-FU sisteminin pH 1.2 ortamında Sıfırıncı derece modeli ilaç salım profilleri

3.3.6. İlaç salım kinetiklerinin değerlendirilmesi ve tartışma

Hazırlanan salım sistemlerinin sayısının fazla olması nedeniyle sonuçların değerlendirilmesi ve tartışılması toplu olarak yapıldı. Tüm ilaç sistemlerinin tüm modellere göre elde edilen R² değerleri toplu olarak Çizelge 3.4’de verildi.

Öncelikle burada kullanılan ilaç salım modellerinin ne anlama geldiğinin açıklanması yerinde olacaktır. Korsmeyer-Peppas modeli, özellikle tabaka, silindir, küre ve disk gibi farklı geometrik şekillerde oluşturulan kontrollü ilaç sistemlerinin uyum gösterdiği bir modeldir. Sistemde salımın gecikmediğini ve ani salımın olmadığını gösterir (Korsmeyer ve Peppas, 1983). Higuchi modeli, gözenekliliği yüksek katı veya yarı katı taşıyıcılar içinde rastgele dağılan etken madde moleküllerinin salımını açıklayan ve yavaş salım gerçekleştirilen sistemlere uygun bir modeldir. Bu modelde salım hızı, taşıyıcının yüzey alanına yani gözenekliliğine bağlıdır (Higuchi, 1963). Birinci derece modeli, zaman bağlı olarak, salınmayan etkin madde miktarının logaritmik olarak azaldığını gösteren, klasik ilaç dozlarının ve sürekli salım yapan sistemlerin çoğunun uyduğu bir modeldir. Sıfırıncı derece modeli ise, her bir zaman aralığında, salınan etken madde miktarının sabit olduğunu gösteren bir modeldir ve

özellikle kontrollü veya uzatılmış salım sistemlerinin bu modele uyması hedeflenmektedir.

Hazırlanan salım sistemleri değerlendirilirken, tüm modellerdeki R^2 değerleri dikkate alındı ve 0.9 ve üzerindeki değerlerin matematiksel modele uyduğu kabul edildi. Bu bağlamda hazırlanan tüm core-shell taşıyıcılı salım sistemlerinin, çalışılan tüm pH değerlerinde (kuvvetli asidik ortam olan pH 1.2'de dahi), Korsmeyer-Peppas modeli ve birinci derece modele uyduğu yani polimerik yapılardan oluşan taşıyıcıların salımı geciktirmediği, ani salıma neden olmadığı, salınmayan etken madde miktarının zamanla logaritmik olarak azaldığı ve kontrollü bir ilaç sistemi olduğu görüldü. Bunun yanında CFA-5FU, CFC-5FU ve MFC-5FU sistemlerinin Higuchi modeline de uyması nedeniyle, gözenekliliğinin yani yüzey alanlarının yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Ayrıca, hazırlanan dört farklı taşıyıcı tipinden (CFA, MFA, CFC ve MFC), CFA'nın çalışmalarda kullanılan ilaç miktarlarının hepsinde, kontrollü ilaç sistemlerinin uyması gereken hedef modele yani sıfırıncı derece modeline uyarak salınan etken madde miktarını zaman bağı olarak sabit tutmayı başardığı görüldü. MFA, CFC ve MFC taşıyıcılarında ise ilaç miktarının uygun oranda seçilerek, sıfırıncı derece modeline uyduğu sonucuna ulaşıldı. Görüldüğü gibi, dört farklı tip taşıyıcıyla hazırlanan ilaç sistemlerinin hepsi, model olarak seçilen 5-FU için, kontrollü ilaç salımına uygundur.

Çizelge 3. 4. Tüm salım sistemleri için kinetik modellerin regresyon değerleri

Kinetik modeller	İlaç oranı	R ² DEĞERLERİ											
		CFA			MFA			CFC			MFC		
		pH 7.4	pH 6.8	pH 1.2	pH 7.4	pH 6.8	pH 1.2	pH 7.4	pH 6.8	pH 1.2	pH 7.4	pH 6.8	pH 1.2
Korsmeyer - Peppas modeli	1/2	0.9692	0.9275	0.9053	0.9862	0.9654	0.9381	0.9075	0.9179	0.9109	0.9623	0.9258	0.9222
	1/4	0.9275	0.9368	0.9086	0.9430	0.9947	0.9922	0.9760	0.9937	0.9914	0.9062	0.9258	0.9085
	1/6	0.9218	0.9389	0.9061	0.9283	0.9496	0.9456	0.9354	0.9440	0.9354	0.9592	0.9633	0.9734
	1/8	0.9743	0.9788	0.9788	0.9251	0.9069	0.9099	0.9775	0.9704	0.9109	0.9805	0.9745	0.9362
Higuchi modeli	1/2	0.9641	0.9326	0.9079	0.9742	0.9438	0.9015	0.9053	0.9082	0.9086	0.9801	0.9548	0.9433
	1/4	0.9450	0.9589	0.9334	0.9382	0.9916	0.9850	0.9592	0.9888	0.9764	0.9223	0.9787	0.9044
	1/6	0.9323	0.9619	0.9035	0.8915	0.9426	0.9316	0.9028	0.9082	0.9028	0.9411	0.9461	0.9540
	1/8	0.9797	0.9655	0.9655	0.8837	0.8634	0.7912	0.9744	0.9605	0.9744	0.9745	0.9685	0.9525
Birinci derece modeli	1/2	0.9751	0.9401	0.9238	0.9453	0.9949	0.9678	0.9046	0.9321	0.9076	0.9812	0.9773	0.9559
	1/4	0.9587	0.9460	0.9361	0.9565	0.9916	0.9965	0.9844	0.9941	0.9803	0.9263	0.9800	0.9702
	1/6	0.9186	0.9665	0.9027	0.9570	0.9846	0.9811	0.9247	0.9091	0.9220	0.9651	0.9687	0.9417
	1/8	0.9837	0.9079	0.9464	0.9340	0.9160	0.9079	0.9723	0.9565	0.9693	0.9744	0.9651	0.9580
Sıfıncı derece modeli	1/2	0.9237	0.9887	0.9016	0.9302	0.8572	0.7905	0.6837	0.8300	0.7469	0.9385	0.9237	0.9009
	1/4	0.9154	0.9813	0.9822	0.8529	0.9520	0.9300	0.8618	0.9260	0.8883	0.8796	0.9534	0.8057
	1/6	0.9849	0.9857	0.9198	0.7767	0.8632	0.8395	0.7561	0.7865	0.7561	0.8260	0.8357	0.8874
	1/8	0.9247	0.9652	0.9652	0.7690	0.7441	0.6549	0.9236	0.9104	0.9236	0.8991	0.9351	0.9162

pH 7.4, pH 6.8 ve pH 1.2’de deneyler değerlendirildiğinde, aljinat içeren örnekler olan CFA ve MFA’da pH 1.2’de salım hızında az da olsa göreceli bir düşme görüldü. Bu durum, aljinatta var olan açıkta kalan karboksilik asit gruplarının asidik ortamda yani pH 1.2’de protonlanması ilişkilendirilebilir. Yapının protonlanması, ilacın difüzyonunda azalmaya neden olmuş olabilir. Bu sonuç, şişme deneylerinde elde edilen şişme oranlarındaki düşüşle de paralel görünmektedir. pH 7.4 ve 6.8’de elde edilen yüksek şişme oranları, bu pH’lardaki salım hızının da yüksek olmasını desteklemektedir.

Tez çalışması sırasında sentezlenen dört farklı tip ilaç taşıyıcısından MFA ve CFC ile ilgili literatürde, ne malzeme karakterizasyonu ne de ilaç salımıyla ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu anlamda, bu malzemelerin ilk örneklerinin hem karakterize edilmesi hem de ilaç salımında kullanılması açısından, bu çalışmanın ilk kayıt olduğunu düşünmekteyiz. Bu taşıyıcıların dışında diğer iki taşıyıcı ile ilgili aşağıda sıralanan birkaç çalışma olsa da sunulan tez çalışmasında olduğu gibi kapsamlı bir ilaç salım kinetiği çalışmasına rastlanmamıştır.

Sunulan tez çalışmasında da kullanılan taşıyıcılardan biri olan CFA’nın farklı bir ilaçla iki ayrı salım çalışması mevcuttur. Bu taşıyıcı, 2017 yılında chlorpheniramine maleate salımı için çalışılmış ve pH 7.4’de pH 1.2 ‘ye kıyasla salım difüzyonunun daha hızlı olduğu rapor edilmiş fakat R^2 değerleri verilmemiştir (Amiri vd., 2017). Bu anlamda bu tez çalışmasında bulunan pH sonuçlarıyla uyumlu bulunduğu halde, makalede R^2 değerleri verilmediği için bu yönde bir kıyaslama yapılamadı. Bu çalışmanın devamı niteliğinde olan 2018 yılında yapılan diğer bir çalışmada (chlorpheniramine maleate yüklenmiş $CoFe_2O_4$ /aljinat boncuk), Korsmeyer-Peppas salım modeline göre salım kinetikleri belirlenmiş ve bu model uygun olduğu rapor edilmiştir (Amiri vd., 2018).

Yine bu sunulan tez çalışmasında da kullanılan taşıyıcılardan biri olan MFC’nın farklı bir ilaçla bir salım çalışması mevcuttur. Bu çalışmada Theophylline bir model olarak seçilmiş ve kitosan kaplı $MnFe_2O_4$ partiküllerine adsorbe edilmiş ve salım kinetikleri çalışılmamış, sadece yapının yükleme kapasitesi rapor edilmiştir (Kim vd., 2010). Bunun dışında, 2018 yılında bir başka çalışmada, $MnFe_2O_4$ ’ün manyetik merkez olarak kullanılıp, üzerini katman katman aljinat ve kitosanla kaplayarak MNP sistemi ($MnFe_2O_4$ /aljinat/kitosan) oluşturulmuş ve curcumin yüklenerek sadece yapının yükleme kapasitesi rapor edilmiş, salım kinetikleri çalışılmamıştır (Jardim vd., 2018).

Literatürde, kontrollü ilaç sistemlerinde, bu tez çalışmasında kullanılmayan farklı manyetik kompozitlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı ve farklı ilaçların yüklendiği örnekler de daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Bu çalışmalar Çizelge 3.5’de verildi. Çalışmalar incelendiğinde, manyetik merkez olarak genellikle Fe_3O_4 ’ün tercih edildiği görülmüştür. Bu anlamda, tez çalışmasında kullanılan $CoFe_2O_4$ ve $MnFe_2O_4$ manyetik partiküllerin literatüre katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yine çizelgede verilen literatürdeki çalışmalar incelendiğinde ağırlıklı olarak kanser ilaçlarının (Doxorubicin) kullanılması bir tesadüf değildir. Özellikle kanser terapi için manyetik malzemelerin yarattığı hedefleme ve hipertermiden faydalanmaya yönelik birçok çalışma vardır. Hipertermi, manyetik olarak istenen tümör hücresine hedeflenen manyetik nanoparçacıkların, ısı aracı olarak seçici olarak uygulanmasını ve ardından bu tümörün, harici bir alternatif manyetik alana (AMF) maruz bırakılmasını içerir. Sonuç olarak, tümörün içindeki sıcaklık, yüksek frekanslı AMF altında dahili manyetik nanoparçacıklardan ısı oluşumu nedeniyle artar. Artan sıcaklık ve ısı şoku, proteinleri denatürasyona neden olurken, ayrıca bağışıklık sisteminin aktivasyonuna da aracılık ettiği dolaylı yanıt ile kanser hücrelerini öldürür. Ayrıca manyetik sıvı hipertermi temelli kanser tedavileri özellikle kemoterapi ile kombinasyon halinde sinerjistik etkileri nedeniyle kanser tedavisinde daha etkilidir (Ito vd., 2003, Prasad vd., 2007, Laurent vd., 2011, Kumar vd., 2011).

Bu nedenle bu tez çalışmasında manyetik kompozitler ile kolon, rektum, meme, mide, pankreas, mesane, serviks, baş-boyun, karaciğer, over, prostat ve cilt kanserlerinde kanser kemoterapisinde kullanılan önemli bir ilaç olan 5-Fluorourasil (5-FU) seçilerek bu sinerjik etkinin yaratılabileceği dört farklı sistem tasarlanmıştır. Bu sistemlerin kanser hücre hatlarında başarı sağlayıp sağlamayacağı ise, grubumuzun ileriki çalışmalarının ana hedefini oluşturmaktadır.

Çizelge 3.5. Manyetik kompozit malzemelerle yapılan ilaç salım örnekleri(2010-2020)

Taşıyıcı	İlaç	Kompozit formu	İlaç yükleme metodu	İçeriği	Kaynak
Fe ₃ O ₄ / Polivinil alkol	Doxorubicin	Partikül	Adsorpsiyon	Kümülatif salım çalışması	Kayal ve Ramanujan, 2010
Fe ₃ O ₄ /silika	Doxorubicin	Partikül	Adsorpsiyon	Salım modeli yok	Chen vd., 2010
Fe ₃ O ₄ /silika	Aspirin	Küre	Adsorpsiyon	Kümülatif salım çalışması	Huang vd., 2012
Fe ₃ O ₄ /κ-Carrageenan/aljinat	Riboflavin	Boncuk	Tutuklama	Peppas modeli kinetik, şişme deneyleri	Mahdavinia vd., 2014
Fe ₃ O ₄ /κ-Carrageenan/chitosan	Diclofenac sodium	Boncuk	Tutuklama	İkinci derece modeli, şişme deneyleri	Mahdavinia vd., 2015
Fe ₃ O ₄ / Poly(3-hydroxybutyric acid)/poly(3-hydroxyvaleric acid) copolymer	Pyrene	Küre	Tutuklama	Salım modeli yok	Oka vd., 2015
Fe ₃ O ₄ / selüloz/aljinat	İbuprofen	Hidrojel	Enkapsülasyon	Korsmeyer-Peppas modeli, şişme deneyleri	Supramaniam vd., 2018
Fe ₃ O ₄ / poly (ε-caprolactone)	Doxorubicin	Küre	Tutuklama	Kümülatif salım çalışması	Wang vd., 2018
Fe ₃ O ₄ / Jelatin	Methylene blue	Hidrojel	Kovalent bağlanma	0°, 1°, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modelleri çalışılmış	Siangsanoh vd., 2018
Salecan-g-PCH/Fe ₃ O ₄ /SiO ₂	Doxorubicin	Hidrojel	Adsorpsiyon	Kümülatif salım çalışması	Hu vd., 2018
Fe ₃ O ₄ / karboksimetil selüloz /aljinat/kitosan	Dexamethasone	Boncuk	Tutuklama	Kümülatif salım çalışması, şişme deneyleri	Jeddi ve Mahkam, 2019
Fe ₃ O ₄ / Poly(D, L-lactide-co-glycolic acid)	curcumin	Küre	Tutuklama	Kümülatif salım çalışması	Ayyanaar vd., 2019
Fe ₃ O ₄ / Karboksimetil selüloz	İbuprofen	Partikül	Adsorpsiyon	0°, 1°, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modelleri çalışılmış	Pooresmaeil vd., 2020
Fe₃O₄-alginate	Amoxicillin	Hidrojel	Adsorpsiyon	0°, 1°, Korsmeyer-Peppas ve Higuchi modelleri çalışılmış	Soumia vd., 2020

4. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

Manyetik hipertermi tedavisinin giderek daha fazla kanser tedavisinde önemli bir rol oynayacağı tahmin edilmektedir. Hipertermi tedavisinin kemoterapi ile kombine kullanımın sinerjik etkileri, tek başına hipertermi tedavisi veya tek başına kemoterapiye göre daha etkilidir. Ayrıca, kontrast maddesi olarak kullanılabilen manyetik malzemelerin tümörün manyetik rezonans görüntülemesini mümkün kıldığı için tedavinin ilerlemesini izlemek için de yararlıdır. Bu nedenle, bu çalışma kapsamında kobalt ferrit/aljinat (CFA), mangan ferrit/aljinat (MFA), kobalt ferrit/kitosan (CFC) ve mangan ferrit/kitosan (MFC) olmak üzere dört farklı tip manyetik core-shell malzeme başarıyla hazırlandı, optimize ve karakterize edildi.

Çalışma kapsamında manyetik hipertermi-kanser ilacı sinerjik etkisini yaratmak için bu dört farklı manyetik malzeme ilaç taşıyıcı olarak kullanıldı. Çalışmada model kanser ilacı olarak, kolon, rektum, meme, mide, pankreas, mesane, serviks, baş-boyun, karaciğer, over, prostat ve cilt kanserlerinde kanser kemoterapisinde kullanılan önemli bir ilaç olan 5-Fluorourasil (5-FU) seçildi. Çalışma, aslında bu sistemlerin kanser hücre hatlarında başarısının araştırılacağı ana hedefimiz olan ileriki çalışmalarımız için, sistemleri oluşturan kompozit malzemelerin karakterizasyonunun, sistemlerin şişme karakterinin ve ilaç salım kinetiklerinin ortaya konduğu öncül bir çalışmadır.

Bu öncül çalışmada elde edilen önemli sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

- Öncelikle CoFe_2O_4 ve MnFe_2O_4 manyetik nanopartikülleri ayrı ayrı sentezlendi. Sentez için bazik ortamda, birlikte çöktürme yöntemi kullanıldı.
- CFA ve MFA boncukları elde etmek için, aljinat/manyetik partikül karışımı CaCl_2 çözeltisine damla damla enjekte edildi ve Ca^{+2} çapraz bağlama reaksiyonu gerçekleştirildi.
- CFC ve MFC boncukları elde etmek için, kitosan/manyetik partikül karışımı NaOH çözeltisine damla damla enjekte edildi ve çapraz bağlama reaksiyonu gerçekleştirildi.
- Manyetik core-shell boncukların termogravimetrik analizlerde, polimer kısım belirli sıcaklıklarda tamamen yanmaya uğrarken, yapısal özellikleri nedeniyle manyetik partiküllerde önemli derecede yanma gerçekleşmedi.

- SEM analizleri ile manyetik kompozit yapıların küresel oluşları, eş boyutlulukları yüzeyinin morfolojik pürüzlülüğü (yüksek yüzey alanı) gösterildi. Ayrıca, 5-FU enkapsülasyonundan sonra 5-FU molekülleri kompozit yüzeyleri üzerinde gözlemlendi. EDS spektrumları ile kompozitleri oluşturan atom içerikleri doğrulandı.
- Sentezlenen manyetik boncukların şişme oranları, ilaç salım deneylerinde kullanılan pH 7.4, pH 6.8 ve pH 1.2 ortamları için ayrı ayrı araştırıldı. pH 7.4 ve pH 6.8’de yani nötral pH yakınlarında, CFA ve MFA’nın yaklaşık %80 oranında, CFC ve MFC’nin ise yaklaşık % 75 oranında şiştiği ve dört manyetik boncuk tipinde bu iki pH’da benzer davranışlar sergiledikleri ve oldukça iyi şişme davranışı gösterdikleri görüldü. pH 1.2’de yani asidik ortamda ise, dört boncuk tipinde de şişme oranlarında yaklaşık olarak % 15 düşme gözlemlense de yapıların pH kararlılıklarını korumaya devam ettiği görüldü.
- İlaç salım deneylerinde, 5-FU’nun boncuklardaki hacimsel oranı 1/2, 1/4, 1/6 ve 1/8 olarak değiştirildi. Tüm örneklerdeki salım deneyleri kan, kalın bağırsak-rektum ve mide pH’ı göz önünde bulundurularak pH 7.4, pH 6.8 ve pH 1.2’de in vitro olarak gerçekleştirildi. Sonuçlar, polimerik taşıyıcılarla hazırlanan ilaç salım sistemlerinde görülen Korsmeyer-Peppas, Higuchi, birinci derece ve sıfırıncı derece modelleri esas alınarak grafiğe geçirildi. Hazırlanan tüm core-shell taşıyıcılı salım sistemlerinin, çalışılan tüm pH değerlerinde (kuvvetli asidik ortam olan pH 1.2’de dahi), Korsmeyer-Peppas modeli ve birinci derece modele uyduğu yani polimerik yapılardan oluşan taşıyıcıların salımı geciktirmediği, ani salıma neden olmadığı, salınmayan etken madde miktarının zamanla logaritmik olarak azaldığı ve kontrollü bir ilaç sistemi olduğu görüldü. Bunun yanında CFA-5FU, CFC-5FU ve MFC-5FU sistemlerinin Higuchi modeline de uyması nedeniyle, gözenekliliğinin yani yüzey alanlarının yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Ayrıca, hazırlanan dört farklı taşıyıcı tipinden (CFA, MFA, CFC ve MFC), CFA’nın çalışmalarda kullanılan ilaç miktarlarının hepsinde, kontrollü ilaç sistemlerinin uyması gereken hedef modele yani sıfırıncı derece modeline uyarak salınan etken madde miktarını zaman bağlı olarak sabit tutmayı başardığı görüldü. MFA, CFC ve MFC taşıyıcılarında ise ilaç miktarının uygun oranda seçilerek, sıfırıncı derece modeline uyduğu sonucuna ulaşıldı. Dört farklı tip taşıyıcıyla hazırlanan ilaç sistemlerinin hepsi, model olarak seçilen 5-FU için kontrollü ilaç salımına uygun bulundu.

Bu çalışmada bulunan önemli ve başarılı bulgular ışığında, çalışma bu dört farklı manyetik kontrollü ilaç sisteminin manyetik hipertermi ve kanser hücre hatlarındaki etkisinin araştırılmasıyla devam edecektir.



KAYNAKLAR

Abbasi, P.S. ve Shaterian, H.R. (2017) Design and characterization of lisinopril-loaded superparamagnetic nanoparticles as a new contrast agent for in vitro, in vivo MRI imaging, diagnose the tumors and drug delivery system, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 28(6):91.

Abdel-Bary, A.S., Tolan, D.A., Nassar, M.Y., Taketsugu, T., El-Nahas, A.M. (2020) Chitosan, magnetite, silicon dioxide, and graphene oxide nanocomposites: Synthesis, characterization, efficiency as cisplatin drug delivery, and DFT calculations, *International Journal of Biological Macromolecules*, 154: 621-633.

Abdollahi, Z., Taheri-Kafrani, A., Bahrani, S.A., Kajani, A.A. (2019) PEGylated graphene oxide/superparamagnetic nanocomposite as a high-efficiency loading nanocarrier for controlled delivery of methotrexate, *Journal of Biotechnology*, 298: 88-97.

Agotegaray, M., Palma, S., Lassalle, V. (2014) Novel chitosan coated magnetic nanocarriers for the targeted Diclofenac delivery, *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 14(5):3343-7.

Akgün, M. (2006) *Kemoterapi Amacı ile Primidin Antimetabolitlerini Kullanan Hastalarda Timidilaz Sentetaz Polimorfizmine Dayalı Yan Etkilerin ve İlaç Rezistansının İzlenmesi*, Tezsiz Yüksek Lisans Dönem Projesi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 103-107.

Akbaba, H. (2016) *Yeni bir manyetik nanopartikül üretim yöntemi ve manyetik alan düzenlemeleri altında manyetofeksiyon*, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, İzmir, 109s.

Akidil, A.Ö. (2014) *Nazal sineşi oluşumunun önlenmesinde mitomycine-c, 5-florourasil ve halofuginone'un etkinliklerinin karşılaştırılması*, Uzmanlık tezi Sakarya Üniversitesi, Sakarya, 82s.

Akkuş, E. (2015) *Manyetik nanopartiküller ve çapraz bağlı lipaz agregatları kullanılarak yeni bir biyokatalizör geliştirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas, 89s.

Amiri, M., Salavati-Niasari, M., Pardakhty, A., Ahmadi, M., & Akbari, A. (2017) Caffeine: A novel green precursor for synthesis of magnetic CoFe₂O₄ nanoparticles and pH-sensitive magnetic alginate beads for drug delivery, *Materials science and engineering: C*, 76:1085-1093.

Amiri, M., Akbari, A., Ahmadi, M., Pardakhti, A., & Salavati-Niasari, M. (2018) Synthesis and in vitro evaluation of a novel magnetic drug delivery system; proecological method for the preparation of CoFe₂O₄ nanostructures. *Journal of Molecular Liquids*, 249: 1151-1160.

Aras, M. (2013) *Ni_{1-x}Zn_xFe₂O₄ yapısındaki mıknatısların toz metalurjisi yöntemiyle üretimi; manyetik ve karakteristik özelliklerinin incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne, 140s.

Arshady, R. (2003) *Microspheres Microcapsules & Liposomes*, London: Citus Books, Londra, 576s.

Ayyanaar, S., Kesavan, M. P., Sivaraman, G., Maddiboyina, B., Annaraj, J., Rajesh, J., & Rajagopal, G. (2019) A novel curcumin-loaded PLGA micromagnetic composite system for controlled and pH-responsive drug delivery, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 573: 188-195.

Ayyapan, S., Philip, J., Raj, B. (2009) A facile method to control the size and magnetic properties of CoFe₂O₄ nanoparticles, *Materials Chemistry and Physics*, 115: 712-717

Barich, D. H., Munson, E. J., Zell, M. T. (2005) Physicochemical properties, formulation, and drug delivery, 57-71, , Wang, B., Siahaan, T. J., Soltero, R. A., John Wiley & Sons, 448, *Drug Delivery: Principles and Applications*, 2. Baskı, Wiley, 674s.

Bioimaging, <http://www.scienceinyoureyes.com/index.php?id=75>

Bhattacharyya, D. Singh., S., Satnalika, N., Khandelwall, A. And Jeon, S. H. (2009) Nanotechnology, Big things from a Tindy World: a Review, *Science and technology*, 2(3): 29-38.

Brindle, K. (2008) New approaches for imaging tumour responses to treatment, *Nat. Rev. Cancer*, 8: 94–107.

Bruni, P., Minopoli, G., Brancaccio, T., Napolitano, M., Faraonio, R., Zambrano, N., Hansen, U., Russo, T. (2002) Fe⁶⁵, a ligand of the Alzheimer's beta-amyloid precursor protein, blocks cell cycle progression by down-regulating thymidylate synthase expression. *J. Biological Chemistry*, 277(38):35481-8.

Can, M.M. (2005) *Manyetik nanoparçacıkların fiziksel özelliklerinin araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 120s.

Chen, F. H., Zhang, L. M., Chen, Q. T., Zhang, Y., & Zhang, Z. J. (2010) Synthesis of a novel magnetic drug delivery system composed of doxorubicin-conjugated Fe₃O₄ nanoparticle cores and a PEG-functionalized porous silica Shell, *Chemical Communications*, 46(45): 8633-35.

Chen, H.A., Ma Y.H., Hsu, T.Y., Chen, J.P. (2020) Preparation of Peptide and Recombinant Tissue Plasminogen Activator Conjugated Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) (PLGA) Magnetic Nanoparticles for Dual Targeted Thrombolytic Therapy, *Int J Mol Sci.*, 21(8).

Chernyshev, A., Fleischmann, T., Kohen, A. (2007). Thymidyl biosynthesis enzymes as antibiotic targets, *J. Applied Microbiology and Biotechnology*, 74: 282-9.

Cho, K., Wang, X., Nie S., Chen Z., Shin, D.M. (2008) Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer, *Clin. Cancer Res.*, 14: 1310-16.

Collinson, D.W. (1983) *Magnetic cleaning techniques. Methods in Rock and Paleomagnetism: Techniques and Instrumentation*, Chapman and Hall, New York, 308–317.

Çağlar, Ç. (2015) *5-Fluorourasil Molekülünün Su Komplekslerinin Titreşim Frekanslarının AB-Inito DFT Yöntemi ile Hesaplanması*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Kültür Üniversitesi, İstanbul, 66s.

Çakır, Ö. (2006) *HfFe₆Ge₆ tipi intermetalik bileşiklerin magnetik özelliklerinin incelenmesi*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 124s.

Çalimli, A. (2008) *Nanokil-polimer kompozitlerinin sentez ve karakterizasyonu*, Ankara Üniversitesi, Ankara, 85s.

Çapan, Y. (2002) Kontrollü Salım Sistemlerinin Salım Mekanizmaları ve Kullanılış Yolları, 41-60, *Kontrollü Salım Sistemleri*, Gursoy, A. Z., Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, 441s.

Çökeliler, D. (2009-2010) *Biyomedikal Mühendisliği Ders Notları*.

Çöktüren, E. (2008) *Ferromanyetik filmlerde oluşan yüzey manyetik anizotropisinin nümerik çözümlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne, 88s.

d'Anjou, M.A. (1996) Magn. Reson. Imaging Comput. Tomogr. Head Spine, 10-58, Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging, Williams&Wilkins.

Dai, Y. Li, P. Zhang, J. Wang, A. ve Wei, Q. (2008) Swelling Characteristics And Drug Delivery Properties Of Nifedipine-Loaded pH Sensitive Alginate–Chitosan Hydrogel Beads, *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, 86: 493–500.

Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L., and Chowdhury, P. (2010) Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery system, *Acta Pol Pharm.*, 67(3):217-23.

Diebel, C.E., Proksch, R., Gren, C.R., Neilson, P., Walker, M.M., (2000) Magnetite defines a vertebrate magnetoreceptor, *Nature*, 406(6793):299-302.

Doğan, M. (2006) Kapak yazısı, *Kimya ve Sanayi dergisi*, 39, 12-18.

Douillard, J.Y., Cunningham, D., Roth, A.D., Navarro, M., James, R.D., Karasek, P., Jandik, P., Iveson, T., Carmichael, J., Alakl, M., Gruia, G., Awad, L., Rougier, P. (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial, *Lancet.*, 355(9209):1041-7.

Dudak, F.C. (2006) *Sulardaki Escherichia coli'nin tayini için paramanyetik küreler kullanarak immunolojik analiz yönteminin geliştirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 54s.

Anonim, TMMOB Elektrik Mühendisleri Odası, Ankara, 2004, 157 s.

Enönlü, E. (2017) *Mikro manyetik soğutucularda kullanılacak ni-mn tabanlı manyetik ince filmlerin üretimi ve bunların yapısal, manyetik ve manyetik soğutma özelliklerinin incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, 151s.

Erdöl, N. (2018) Hidroksiapatit-Jelatin ve Hidroksiapatit-Kitosan Biyokompozitlerin Yapay Vücut Sıvısı Ortamında Üretimi Sırasında 5-FU İlacının Yüklenmesi ve İlaç Salım Çalışmaları, *Erzincan Üniversitesi Erzincan University Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi Journal of Science and Technology*, 11(3): 587-605.

Fargašová A., Balzerová A., Pucek R., Sedláková M. H., Bogdanová K., Gallo J., Kolář, M., Ranc, V., Zboil, R. (2017). Detection of prosthetic joint infection based on magnetically assisted surface enhanced raman spectroscopy, *Anal. Chem.*, 89: 6598-6607.

Fan, W., Yung, B., Huang, P., Chen, X. (2017) Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy, *Chem. Rev.*, 117: 13566–13638.

Feng, Z.Q., Yan, K., Li, J., Xu, X., Yuan, T., Wang, T., Zheng, J. (2019) Magnetic Janus particles as a multifunctional drug delivery system for paclitaxel in efficient cancer treatment, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.*, 104:110001.

Fung, L.K, Saltman, W.M. (1997) Polymeric implants for cancer chemotherapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 26: 209-230.

Gaihre, B., Khil, M.S., Lee, D.R., Kim, H.Y. (2009) Gelatin-coated magnetic iron oxide nanoparticles as carrier system: drug loading and in vitro drug release study, *International Journal of Pharmaceutics*, 365(1), 180-9.

Grassi-Schultheiss, P.P., Heler, F., Dobson, J. (1997) Analysis of magnetic material in the human heart, spleen and liver, *BioMetals*, 10:351- 5.

Goldman, L., Dreffer, R. (1976) Microwaves, magnetic iron particles and lasers as a combined test model for investigation of hyperthermia treatment of cancer, *Arch Dermatol Res.*, 257(2):227-32.

Gong, L., Yan, L., Zhou, R., Xie J., Wu, W., Gu, Z. (2017) Two-dimensional transition metal dichalcogenide nanomaterials for combination cancer therapy, *J. Mater. Chem. B*, 5, 1873-95.

Goya, G.F., Berque, T.S., Fonseca, F.C. ve Moales, M.P. (2003) Static and dynamic magnetic properties of spherical magnetite nanoparticles, *J Appl Phys.*, 94:3520-28.

Gürsoy, A.Z. (2002) Kontrollü Salım Sistemlerinin Salım Mekanizmaları ve Kullanılış Yolları, 41-60, *Kontrollü Salım Sistemleri*, Gürsoy, A. Z., Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, 441s.

Habash, R.W.Y., Bansal R., Krewski D., Alhafid H.T. (2006) Thermal therapy, part 1: An introduction to thermal therapy, *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 34 (6), 459-89.

Haroosh, H.J., Du, Y., Lau, K. T. (2014) Tetracycline hydrochloride (TCH)-loaded drug carrier based on PLA:PCL nanofibre mats: experimental characterisation and release kinetics modelling, *Journal of Material Science*, 49:6270- 81.

Higuchi, T. (1963) Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices, *Journal of pharmaceutical sciences*, 52(12): 1145-49.

Hu, B., Wang, N., Han, L., Chen, M.L., Wang, J.H. (2015) Core-shell-shell nanorods for controlled release of silver that can serve as a nanoheater for photothermal treatment on bacteria, *Acta biomaterialia*, 11:511-9.

Hu, X., Wang, Y., Zhang, L., Xu, M., Zhang, J., & Dong, W. (2018) Design of a pH-sensitive magnetic composite hydrogel based on salean graft copolymer and Fe₃O₄@ SiO₂ nanoparticles as drug carrier. *International journal of biological macromolecules*, 107: 1811-20.

Huang, L., Sui, W., Wang, Y., Jiao, Q. (2010) Preparation of chitosan/chondroitin sulfate complex microcapsules and application in controlled release of 5-fluorouracil, *Carbohydrate Polymers*, 80:168-173.

Huang, S., Li, C., Cheng, Z., Fan, Y., Yang, P., Zhang, C., Yang, K., Lin, J. (2012) Magnetic Fe₃O₄@ mesoporous silica composites for drug delivery and bioadsorption. *Journal of colloid and interface science*, 376(1), 312-21.

Huang, Y., He, S., Cao, W., Cai, K., Liang, X.J. (2012) Biomedical nanomaterials for imaging-guided cancer therapy, *Nanoscale*, 4(20):6135-49.

Hulme, A.T., Price, S.L., Tocher, D.A. (2005). A New Polymorph of 5- Fluorouracil Found Following Computational Crystal Structure Predictions, *J Am Chem Soc.*, 127(4): 1116-7.

Ito, A., Matsuoka, F., Honda, H., Kobayashi, T. (2003) Heat shock protein 70 gene therapy combined with hyperthermia using magnetic nanoparticles, *Cancer Gene Ther.*, 10(12):918-25.

Ito, A., Hayashida, M., Honda, H., Hata, K., Kagami, H., Ueda, M., Kobayashi, T. (2004) Construction and harvest of multilayered keratinocyte sheets using magnetite nanoparticles and magnetic force, *Tissue Eng.*, 10(5-6):873-80.

Jain, A. ve Jain, S.K. (2016) In vitro release kinetics model fitting of liposomes: An insight, *Chemistry and Physics of Lipids*, 201: 28-40.

Jardim, K. V., Palomec-Garfias, A. F., Andrade, B. Y. G., Chaker, J. A., Bao, S. N., Marquez-Beltran, C., Moya, S.E., Parize, A.L., Sousa, M. H. (2018) Novel magneto-responsive nanoplatforms based on MnFe₂O₄ nanoparticles layer-by-layer functionalized with chitosan and sodium alginate for magnetic controlled release of curcumin, *Materials Science and Engineering: C*, 92: 184-195.

Jean, M.V., Iosif, D.R. (2005) *Assessing Bioavailability of Drug Delivery Systems: Mathematical Modeling*, Taylor & Francis Group, New York, 248s.

Jeddi, M. K., & Mahkam, M. (2019) Magnetic nano carboxymethyl cellulose-alginate/chitosan hydrogel beads as biodegradable devices for controlled drug deliver, *International journal of biological macromolecules*, 135: 829-38.

Jiles, D. (1996) *Introduction to Magnetism and Magnetic Materials*, Chapman & Hall, London, 568s.

Josephson, L., Groman, E.V., Menz, E., Lewis, J.M., Bengel, H. (1990) A functionalized superparamagnetic iron oxide colloid as a receptor directed MR contrast agent, *Magn Reson Imaging.*, 8(5):637-46.

Kahraman, A., Sanlı O. (2012) Kanser İlacı 5-fluorouracil'in Magnetit İçeren Kitosan/Metil Selüloz Nanokurelerden Kontrollü Salımı, *IV. Ulusal Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi*, 5-8 Eylül 2012, Çanakkale, Sayfa No:12.

Kahraman, E. (2016) *SBF ortamında üretilen hidroksiapatit-jelatin kompozit malzemelerin ilaç salım performansının incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul, 109s.

Kamachi, M. (2002) Magnetic Polymers, *J Macromol Sci Part C-Poly*, 42(4): 541-61.

Karaağaç, O. (2011) *Optimum doyum manyetizasyonlu süperparamanyetik nanoparçacıkların sentezi, karakterizasyonu ve enzim immobilizasyon uygulaması*, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir, 167s.

Kaş, H.(2000) İlaç taşıyıcı partiküler Sistemler, 65-99, Gürsoy AZ, *Kontrollü Salım Sistemleri*, Elma Bilgisayar Basım, İstanbul.

Kayal, S., & Ramanujan, R. V. (2010) Doxorubicin loaded PVA coated iron oxide nanoparticles for targeted drug delivery, *Materials Science and Engineering: C*, 30(3), 484-90.

Keller, F.J., Gettys, W.E., Skove, M.J. (1996) *Fizik*, Ömür Akyüz, Erhan Gülmez, Bekir Karaoğlu (Çeviri), 2. Cilt Literatür Yayıncılık İstanbul, 1025s.

Kim, D. H., Nikles, D. E., & Brazel, C. S. (2010) Synthesis and characterization of multifunctional chitosan-MnFe₂O₄ nanoparticles for magnetic hyperthermia and drug delivery, *Materials*, 3(7): 4051-65.

Kıymaç, K. (2003) Magnetizma Ders Notları.

Kittel, C. (1996) *Katı hal Fiziğine Giriş (İngilizce 6. Basımdan Çeviri)*, Karaoğlu Bekir, Güven Kitap Yayın Dağıtım, İstanbul, 434s.

Korsmeyer, R. W., & Peppas, N. A. (1983) Controlled release delivery systems, 77-90, by Roseman TJ, Mansdorf, S.Z., *Macromolecular and Modelling Aspects of Swelling-Controlled Systems*, New York, 232s.

Kronick, P., Gilpin, R.W. (1986) Use of superparamagnetic particles for isolation of cells, *J Biochem Biophys Methods.*, 12(1-2):73-80.

Kuan, W., Horak, D., Plichta, Z., Lee, W. (2014) Immunocapture of CD133-positive cells from human cancer cell lines by using monodisperse magnetic poly (glycidyl methacrylate) microspheres containing amino groups, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.*, 34:193-200.

Kulaksız, E. (2017) *5-Florourasil Bileşiğinin İleri Oksidasyon Yöntemleri İle Giderilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Aksaray Üniversitesi, Aksaray, 82s.

Kumar, N., Chaubal M., Domb A. J., Kumar, R., Majeti, N.V (2003) Controlled Release Technology, 697-721, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Kroschwitz, J. I. and Mark, H.F. (Eds.), John Wiley & Sons, ABD., 776s.

Kumar, C.S.S.R., Mohammad,F. (2011) Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 63(9): 789-808.

Kuo, S.L. ve Wu, N.L. (2007) Electrochemical capacitor of MnFe_2O_4 with organic Li-ion electrolyte, *Electrochemical and Solid State Letters*, 10(7).

Laurent, S., Dutz, S., Häfeli U.O., Mahmoudi, M. (2011) Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 166: 8-23.

Li, W., Nesselmann, C., Zhou, Z., Ong, L.L., Öri, F., Tang, G., Kaminski, A., Lützow, K., Lendlein, A., Liebold, A., Stamm, C., Wang, J., Steinhoff, G., Ma, N. (2007) Gene delivery to the heart by magnetic nanobeads, *PLoS One.*, 7(7): e39490.

Lin, Y., Li, Y. ve Ooi, C.P. (2012) 5-Fluorouracil encapsulated HA/PLGA composite microspheres for cancer therapy, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 23(10): 2453– 60.

Liu, X.L., Yang, Y., Ng, C.T., Zhao, L.Y., Zhang, Y., Bay, B.H., Fan, H.M., Ding, J. (2015) Magnetic vortex nanorings: A new class of hyperthermia agent for highly efficient in vivo regression of tumors, *Adv Mater.*, 27(11):1939-44.

Longley, D.B., Harkin, D.P. and Johnston, P.G. (2003) 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies, *Nat Rev Cancer*, 3(5): 330-8.

Longley, D.B., Latif, T., Boyer, J., Allen, W. L., Maxwell, P J., Johnston, P.G. (2003) The interaction of thymidylate synthase expression with p53- regulated signaling pathways in tumor cells, *Semin Oncol.*, 30(3 Suppl 6):3-9.

Lu, A.H., Salabas, E.L., Schüth, F. (2007) Magnetic nanoparticles: synthesis protection, functionalization and application, *Angew Chem Int Ed Engl.*, 46(8): 1222-44.

Luo L., Shu, R. , Wu, A. (2017) Nanomaterial-based cancer immunotherapy, *J. Mater.Chem. B*, 5:5517-31.

Maaz, K., Karim, S., Mashiatullah, A., Liu, J., Hou, M.D., Sun, Y. M., Duan, J.L., Yao, H.J., Mo, D., Chen, Y.F. (2009) Structural analysis of nickel doped cobalt ferrite nanoparticles prepared by coprecipitation route, *Physica B*, 404: 3947- 51.

Mahdavinia, G. R., Rahmani, Z., Karami, S., & Pourjavadi, A. (2014) Magnetic/pH-sensitive κ -carrageenan/sodium alginate hydrogel nanocomposite beads: preparation, swelling behavior, and drug delivery, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 25(17): 1891-1906.

Mahdavinia, G. R., Etemadi, H., & Soleymani, F. (2015) Magnetic/pH-responsive beads based on caboxymethyl chitosan and κ -carrageenan and controlled drug release, *Carbohydrate polymers*, 128: 112-21.

Mattis, D.C. (1981) *The Theory of Magnetism* , Springer Verlag, New York, 283s.

Ménager vd., 2004; Sahiner, 2006; Hernández ve Mijangos, 2009; Stabik vd., 2010; Fan vd., 2011; Chen vd., 2009; Wang vd., 2013.

Mihranyan, A., Ferraz, N., Stromme, M. (2012) Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics, *Progress in Materials Science*, 57(5): 875-910.

Molday, R.S., MacKenzie, D. (1982) Immunospecific ferromagnetic iron-dextran reagents for the labeling and magnetic separation of cells, *J Immunol Methods.*, 52(3): 353-67.

Mora, C.V., Davison, M., Wild, J.M., Walker, M.M. (2004) Magnetoreception and its trigeminal mediation in the homing pigeon, *Nature*, 432(7016): 508-11.

Mucalo, M. (2015) *Hydroxyapatite (HAp) for biomedical applications*, Woodhead Publishing, 404s.

Nagatani, N., Shinkai, M., Honda, H., Kobayashi, T. (1998) Development of a new transformation method using magnetite cationic liposomes and magnetic selection of transformed cells, *Biotechnology Techniques*, 12: 525–28.

Nierstrasz, V. A. (2007) Textile-based drug delivery systems, 50-73, *Smart Textile for Medicine and Healthcare*, Van Langenhove, L. (Ed.), Woodhead Publishing Limited, Cambridge, 312s.

Noordhuis, P., Holwerda, U., Van der Wilt, C.L., Van Groeningen, C.J., Smid, K., Meijer, S., Pinedo, H.M., Peters, G.J. (2004). 5-Fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidylate synthase inhibition of human colorectal cancers. *Ann Oncol.*, 15(7): 1025- 32.

Odabaş, S. (2018) *Manyetik elastomerik doku iskelelerinin hazırlanması ve biyouyumluluklarının belirlenmesi*, Araştırma Projesi, Ankara üniversitesi, Ankara, 15s.

Oh, J.K. ve Park, J.M. (2011) Iron oxide-based superparamagnetic polymeric nanomaterials: design, preparation, and biomedical application, *Progress in Polymer Science*, 36(1): 168–89.

Ohring, M. (1995) *Magnetic properties of materials in Engineering Materials Science*, Academic Press, San Diego, 827s.

Oka, C., Ushimaru, K., Horiishi, N., Tsuge, T., & Kitamoto, Y. (2015) Core–shell composite particles composed of biodegradable polymer particles and magnetic iron oxide nanoparticles for targeted drug delivery, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 381: 278-84.

Olukman, M., Şanlı, O., Kondolot, Solak, E. (2012) Release of anticancer drug 5-fluorouracil from different ionically crosslinked alginate beads, *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, 3: 469-79.

Onaran, K. (1993) *Malzeme Bilimi*, Bilim Teknik Yayınevi, İstanbul, 368s.

Öngün, E. (2019) *Nükleotid Saflaştırılması İçin Baskılanmış Manyetik Poli(Hidroksietil Metakrilat) (MPHEMA) Nanoküreler*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 108s.

Özçelik, B. (1986) *Oda Sıcaklığında Manyetik Maddelerin Miknatıslanmasını Ölçen Bir Magnetometre Yapımı Kalibrasyonu ve Ön Ölçümler*, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 76s.

Özdemir, A.T. (2007) *Spin camlarında alt kritik boyut ve donmuş olasılık dağılımının ölçeklenmesi: ara boyutlarda renormalizasyon-grubu çözümü*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul, 35s.

Özlü, V. (2004) *Emülsiyon Polimerizasyon Yöntemini Kullanarak Sıcaklığa Duyarlı DEG Bazlı Polimerik Partiküllerinin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.

Peng, Z., Li, Z. ve Shen, Y. (2012) Preparation and in vitro characterization of gelatin microspheres containing 5-fluorouracil, *Journal of Macromolecular Science, Part B*, 51(6): 1117-1124.

Petrelli, N., Douglass, J.H.O., Herrera, L., Russell, D., Stablein, D.M., Bruckner, H.W., Mayer, R.J., Schinella, R., Green, M.D., Muggia, F.M. (1989) The Modulation of Fluorouracil With Leucovorin in Metastatic Colorectal Carcinoma: A Prospective

Randomized Phase III Trial. Gastrointestinal Tumor Study Group, *Journal of Clinical Oncology*, 7: 1419-26.

Pooresmaeil, M., Javanbakht, S., Nia, S. B., & Namazi, H. (2020) Carboxymethyl cellulose/mesoporous magnetic graphene oxide as a safe and sustained ibuprofen delivery bio-system: Synthesis, characterization, and study of drug release kinetic. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 594:124662.

Poudyal, N. (2005) *Synthesis and characterization of magnetic nanoparticles*, Master of Science in Physics, The University of Texas at Arlington, ABD, 119s.

Prasad, N.K., Rathinasamy K., Panda D., Bahadur, D. (2007) Mechanism of cell death induced by magnetic hyperthermia with nanoparticles of γ - $\text{MnxFe}_{2-x}\text{O}_3$ synthesized by a single step process, *J. Mater. Chem.*, 48: 5042-51.

Prijic, S. ve Sersa, G. (2011) Magnetic Nanoparticles at Targeted Delivery Systems in Oncology, *Radiol. Oncol*, 45(1): 1-16.

Ramteke, K.H., Dighe, P.A., Kharat, A.R., Patil, S.V. (2014) Mathematical models of drug dissolution: A review., *Scholars Academic Journal of Pharmacy*, 3(5): 388- 96.

Ranade, V.V. (2004a) Site-specific drug delivery using liposomes as carriers, Ranade, V. V. and Hollinger, M. A. (Eds.), *Drug Delivery Systems 2nd Edition*, CRC Press, New York, 448s.

Reddy L. H., Arias, J.L., Nicolas, J., Couvreur, P. (2012) Magnetic nanoparticles: Design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications, *Chem. Rev.*, 112(11): 5818-78.

Reddy, M.P., Mohamed A.M.A., Zhou, X.B., Du, S., Huang, Q. (2015) A facile hydrothermal synthesis, characterization and magnetic properties of mesoporous CoFe_2O_4 nanospheres, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 388: 40-4.

Roco, M.C. (2003) Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine, *Current Opinion in Biotechnology*, 14(3): 337-46.

Roberts, S. A., Hyatt, D.C., Honts, J.E., Changchien, L., Maley, G.F., Maley, F., Montfort, W.R. (2006) Structure of the Y94F mutant of Escherichia coli thymidylate synthase, *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.*, 62: 840-43.

Roy, A., Bajpai, J., Bajpai, A.K. (2011) Carbohydrate Polymers as Versatile Materials in Controlled Release Technologies, 1195-1225, Jones, C.E. (Ed.), *Encyclopedia of Polymer Research*, Nova Science Publishers, New York, 1627s.

Saçak, M. (2005), *Polimer Teknolojisi*, Gazi Kitapevi, Ankara, 461s.

Sakalliođlu, H. (2013) *Manyetik nanopartiküller üzerine desteklenmiş schiff bazı türevi metal komplekslerinin sentezleri ve katalitik etkinliklerinin incelenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 86s.

Sorenson vd., 2001; Rubinstein ve Colby, 2004; Saçak, 2008

Santos, C., Rovath, C.F., Franke, R.P., Almeida, M.M., Costa, M. E.V. (2009) Spray-dried hydroxyapatite-5-Fluorouracil granules as a chemotherapeutic delivery system, *Ceramics International*, 35(1): 509-13.

Schaefer, H.E. (2010) *Nanoscience: The Science of the Small in Physics, Engineering, Chemistry, Biology and Medicine*, Springer Science & Business Media, New York, 772s.

Schultheiss-Grassi, P.P., Dobson, J. (1999) Magnetic analysis of human brain tissue, *BioMetals.*, 12:67-72.

Shaikh, H.K., Kshirsagar, R.V., Patil, S. G. (2015) Mathematical models for drug release characterization: A review, *World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences*, 4(4):324-38.

Shelby, T., Sulthana, S., McAfee, J., Banerjee, T., Santra, S. (2017) Foodborne pathogen screening using magneto-fluorescent nanosensor: Rapid detection of E. coli O157: H7, *J Vis Exp.*, 127: 55821.

Shinkai, M., Ohshima, A., Yanase, M., Uchiyama, T., Mohri, K., Wakabayashi, T., Yoshida, J., Honda, H., Kobayashi, T. (1998) Development of novel magnetic sensing for brain lesion using functional magnetic particles, *Kagaku Kougaku Ronbunshu*, 24(2): 174-78.

Shrikant, K., Balu, T., Patil. S. (2017) MnFe₂O₄: Synthesis, Morphology and electrochemical properties, *American Institute of Physics*, 1837(1): 040044.

Siangsanoh, C., Ummartyotin, S., Sathirakul, K., Rojanapanthu, P., & Treesuppharat, W. (2018) Fabrication and characterization of triple-responsive composite hydrogel for targeted and controlled drug delivery system, *Journal of Molecular Liquids*, 256: 90-99.

Siepmann, J. ve Peppas, N.A. (2011) Higuchi equation: Derivation, application, use and misuse, *International Journal of Pharmaceutics*, 418(1): 6-12.

Siepmann, J. ve Siepmann, F. (2008) Mathematical modeling of drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 364: 328-43.

Sorenson vd., 2001; Saçak, 2008; Gnanou ve Fontanille, 2008; Şen vd., 2010; Kabiri vd., 2011.

Soumia, A., Adel, M., Amina, S., Bouhadjar, B., Amal, D., Farouk, Z., Abdelkader, B., Mohamed, S. (2020) Fe₃O₄-alginate nanocomposite hydrogel beads material: One-pot preparation, release kinetics and antibacterial activity, *International Journal of Biological Macromolecules*, 145: 466-75.

Sugumaran, P.J., Liu, X.L., Heng, T.S., Peng, E., Ding, J. (2019) GO-Functionalized Large Magnetic Iron Oxide Nanoparticles with Enhanced Colloidal Stability and Hyperthermia Performance, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 25: 22703-713.

Supramaniam, J., Adnan, R., Kaus, N. H. M., & Bushra, R. (2018) Magnetic nanocellulose alginate hydrogel beads as potential drug delivery system, *International journal of biological macromolecules*, 118, 640-48.

Suvakanta, D., Murthy, P. N., Nath, L., Chowdhury, P. (2010) Kinetic Model on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Pol Pharm.*, 67(3): 217-23.

Szakács, G., Paterson, J.K., Ludwig, J.A., Booth-Genthe, C., Gottesman, M.M. (2006) Targeting multidrug resistance in cancer, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 5(3): 219-34.

Şener, G., Manyetik Nanopartiküller, Nanobülten, Sayfa No:70.

Tarhan, T. (2017) *Manyetik nanokompozitlerin sentezlenmesi, karakterize edilmesi, anti-kanser ilaç yüklenmesi ve kemoterapi ajanı olarak sitotoksitelerinin araştırılması*, Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır, 325s.

Tiwari, S.B. ve Rajabi-Siahboomi, A.R. (2008) Extended-release oral drug delivery technologies: monolithic matrix systems, 217-243, Jain, K.K. (Ed), *Drug delivery systems*, , Humana Press, 255s.

Türkyılmaz, A. (2013) Yeni ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesi, *1. İlaç Kimyasi, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi*, 29-31 Mart 2013, Antalya, 8s.

Ye, L., Weiss, R., Mosbach, K. (2000) Synthesis and characterization of molecularly imprinted microspheres, *Macromolecules*, 33: 8239-45.

Zee Van der, J. (2002) Heating the patient: a promising approach?, *Annals of oncology*, 13(8): 1173-84.

Zhou, Z., Liu, L., Liu, Q., Zhao, Y., Xu, G., Tang, A., Zeng, W., Yi, Q. ve Zhou, J. (2012) Study on controlled release of 5-fluorouracil from gelatin/chitosan microspheres, *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry*, 49(12):1030-34.

Zhu, A., Yuan, L., Liao, T. (2008) Suspension of Fe₃O₄ nanoparticles stabilized by chitosan and o-carboxymethylchitosan, *International Journal of Pharmaceutics*, 350(1): 361-68.

Zinutti, C., Kedzierewicz, F., Hoffman, M., Benoit, J.P., Maincent, P. (1996) Influence of the casting solvent on the physico-chemical properties of 5-fluorouracil loaded microspheres, *International Journal of Pharmaceutics*, 133: 97-105.

Quirk, R. P. ve Lee, B. (1992) Experimental Criteria for Living Polymerizations, *Polymer International*, 27:359-67.

Wang, G., Zhao, D., Li, N., Wang, X., & Ma, Y. (2018) Drug-loaded poly (ε-caprolactone)/Fe₃O₄ composite microspheres for magnetic resonance imaging and controlled drug delivery, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 456: 316-23.

World Health Organization (2018) World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals.