

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK KULLANILACAK PEG KAPLI KARBON
NANOTÜPLERİN SENTEZİ VE İLAÇ TAŞIMA PERFORMANSLARININ
BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Muhammed Berkcan ARSLAN

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma Seniha GÜNER

ŞUBAT 2021

İSTANBUL TEKNİK ÜNİVERSİTESİ ★ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**İLAC TAŞIYICI SİSTEM OLARAK KULLANILACAK PEG KAPLI KARBON
NANOTÜPLERİN SENTEZİ VE İLAC TAŞIMA PERFORMANSLARININ
BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Muhammed Berkcan ARSLAN
(506181009)**

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Kimya Mühendisliği Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma Seniha GÜNER

ŞUBAT 2021

İTÜ, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü'nün 506181009 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Muhammed Berkcan ARSLAN, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK KULLANILACAK PEG KAPLI KARBON NANOTÜPLERİN SENTEZİ VE İLAÇ TAŞIMA PERFORMANSLARININ BELİRLENMESİ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Fatma Seniha GÜNER**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Fatma Seniha GÜNER**
İstanbul Teknik Üniversitesi

Prof. Dr. Nilgün YAVUZ
İstanbul Teknik Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem TAŞDELEN YÜCEDAĞ
Gebze Teknik Üniversitesi

Teslim Tarihi : 22 Ocak 2021
Savunma Tarihi : 10 Şubat 2021





Aileme,



ÖNSÖZ

MYL-2019-42344 kodlu bu proje İstanbul Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince desteklenmiştir. Bu sebeple verilen destek için İstanbul Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmamın bütün aşamalarında bilgi ve deneyimleriyle beraber gösterdiği ilgi ve yardımları ile her zaman beni destekleyen ve yanımda olan kıymetli hocam Prof. Dr. Fatma Seniha GÜNER'e çok teşekkür ederim. Deneylerimi ve çalışmalarımı yapabilmem amacıyla bana laboratuvarlarını açan saygı değer hocalarım Prof. Dr. Gürkan HİZAL'a ve Prof. Dr. Nilgün KARATEPE YAVUZ'a ve çalışmalarında yardımcı olan ve emeği geçen Serdar BOZOĞLU'na teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca bana hep destek veren hep yanımda olan bilgilerinden yararlandığım Dr. Öğretim Üyesi Mehdi MERAN'a ve laboratuvar çalışmalarım sırasında bilgisine başvurduğum, bana yardımcı olan Sayın Araş. Gör. Elif BAYSAK'a, Sıla KILIÇ'a, Banu KOCAĞA'ya ve yine bilgilerinden yararlandığım Zeynep GÜNER'e teşekkürlerimi sunarım.

Her fırsatta destek olan, her zaman yanımda olan, beni cesaretlendiren ve yardımlarını asla esirgemeyen en büyük destekçilerim olan aileme ve Su GÜRKAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Şubat 2021

Muhammed Berkcan ARSLAN
(Kimya Mühendisi, Araştırma Görevlisi)



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR.....	xi
SEMBOLLER	xiii
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xvi
ÖZET	xix
SUMMARY	xxii
1. GİRİŞ.....	1
2. KARBON NANOTÜPLER	3
2.1 Karbon	3
2.2 Karbon Nanotüpler	5
2.2.1 Karbon nanotüplerin özellikleri.....	6
2.2.2 Karbon nanotüplerin üretim yöntemleri	7
2.2.2.1 Kimyasal buhar birikimi yöntemi (KBB).....	7
2.2.2.2 Ark boşalım yöntemi	8
2.2.2.3 Lazer aşındırma yöntemi	10
2.2.3 Karbon nanotüplerin saflaştırılma yöntemleri.....	11
2.2.3.1 Asit ile saflaştırma yöntemi.....	11
2.2.3.2 Manyetik saflaştırma yöntemi	12
2.2.3.3 Kromatografi ile saflaştırma yöntemi.....	12
2.2.3.4 Oksidasyon ile saflaştırma yöntemi	12
2.2.3.5 Pirana çözeltisi ile saflaştırma yöntemi.....	12
2.2.4 KNT üretim tekniklerinin ve verimliliklerinin karşılaştırılması	13
2.2.5 Karbon nanotüplerin fonksiyonelleştirme yöntemleri.....	14
2.2.5.1 Kovalent fonksiyonelleştirme yöntemi	15
2.2.5.2 Kovalent olmayan fonksiyonelleştirme yöntemi.....	16
3. NANO TAŞIYICILAR VE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER	19
3.1 Lipozomlar	22
3.2 Polimer / lipit Bazlı Nanoparçacıklar ve Miseller	22
3.3 Karbon Bazlı Nanoparçacıklar	23
3.4 Dendrimerler	23
3.5 Metalik ve Manyetik Nanopartiküller	24
4. KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN ETKEN MADDELER.....	27
4.1 Mitoxantrone İlacının Nanotaşıyıcı Sistemlerdeki Kullanımı	29
5. ÇALIŞMANIN MOTİVASYONU.....	31
6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	33
6.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasallar.....	33
6.2 Tek Duvarlı Karbon Nanotüp Üretimi ve Saflaştırılması	35
6.3 Fmoc-PEG Kompleksinin Hazırlanması	37

6.4 Sentezlenen Fmoc-PEG Kompleksinin Tek Duvarlı Karbon Nanotüpe Bağlanması	38
6.5 Karakterizasyon Yöntemleri.....	38
6.5.1 Geçirimli elektron mikroskobu (TEM).....	39
6.5.2 Fourier transform infrared spektroskopisi (FTIR)	39
6.5.3 Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR)	39
6.5.4 Floresans spektroskopisi.....	39
6.5.5 Termogravimetrik analiz (TGA)	39
6.5.6 Fmoc-PEG ile kaplı TDKNT'nin sudaki dağılımı	39
6.6 Tampon Çözeltilerinin Hazırlanması ve Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması	40
6.7 İlaç Yükleme ve Salımı	40
6.8 Mitoxantrone Yüklü Nanotaşıyıcıların Kinetik Modelleme Çalışmaları	41
7. SONUÇLAR	45
7.1 TDKNT Sentezi.....	45
7.2 Fmoc-PEG Sentezi	47
7.3 TDKNT'lerin Fmoc-PEG ile Kaplanması	51
7.4 Kaplı TDKNT'lerin Sudaki Dağılımı.....	54
7.5 İlaç Yükleme ve Salımı	55
7.6 Mitoxantrone Yüklü Nanotaşıyıcıların Kinetik Modelleme Çalışmaları	58
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR.....	63
EKLER	71
ÖZGEÇMİŞ	73

KISALTMALAR

KNT	: Karbon Nanotüp
FDA	: Food and Drug Administration
PEG	: Polietilen Glikol
TDKNT	: Tek Duvarlı Karbon Nanotüp
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
FTIR	: Fourier Transform Infrared Spektrofotometresi
TGA	: Termogravimetrik Analiz
MTO	: Mitoxantrone
Fmoc	: 9-florenilmetil kloroformat
Trp	: Triptofan
UV-VIS	: Ultraviyole-Görünür Spektroskopi
ÇDKNT	: Çok Duvarlı Karbon Nanotüp
TEM	: Transmisyon Elektron Mikroskobu
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
STM	: Taramalı Tünelleme Mikroskobu
AFM	: Atomik Kuvvet Mikroskobu
EDS	: Enerji Saçılım Spektroskopisi
XRD	: X-Ray Difraktometre
KBB	: Kimyasal Buhar Birikimi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PAMAM	: Poli amidoamin
PPI	: Poli propilenimin
DCM	: Diklorometan
THF	: Tetrahidrofuran
DMAP	: Dimetilaminopiridin
DCC	: N,N'-Disikloheksilkarbodiimid
CPT	: Kamptotesin



SEMBOLLER

C	: Karbon
H	: Hidrojen
g	: Gram
cm	: Santimetre
K	: Kelvin
t	: Zaman
S	: Siemens
W	: Watt
m	: metre
nm	: Nanometre
%	: Yüzde
°C	: Derece Santigrat
Ni	: Nikel
Co	: Kobalt
O	: Oksijen
Fe	: Demir
M_a	: Molekül Ağırlığı
Mol	: Molekül
mPas	: Mili Paskal Saniye
L	: Litre
MHz	: Megahertz
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mmHg	: Milimetre Civa
σ	: Sigma
π	: Pi



ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 2.1 : Karbonun allotropları ve bazı özellikleri.....	4
Çizelge 2.2 : KNT’lerin mekanik özelliklerinin diğer materyallerle karşılaştırılması.	7
Çizelge 2.3 : KNT üretim teknikleri ve verimlilikleri.	13
Çizelge 2.4 : Karbon nanotüpün fonksiyonelleştirilme stratejileri ve özellikleri.....	15
Çizelge 4.1 : Meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapi ajanları ve sınıfları.	28
Çizelge 6.1 : PEG monometil eterin özellikleri.....	34
Çizelge 6.2 : Mitoxantrone molekülüne ait fiziksel ve kimyasal özellikler	34
Çizelge 6.3 : Fmoc-Trp-OH kimyasalının bazı özellikleri.	35
Çizelge 6.4 : Nanotaşıyıcı sistemlerin ilaç salım kinetiklerini incelemek için kullanılan kinetik modeller ve denklemleri.	42
Çizelge 7.1 : Kinetik model parametreleri	59



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Karbon yapıları.....	4
Şekil 2.2 : Tek bir grafen tabakasından tek duvarlı karbon nanotüp, fulleren ve grafit oluşumu.....	5
Şekil 2.3 : Tek duvarlı ve çok duvarlı karbon nanotüpler.	6
Şekil 2.4 : Kimyasal buhar birikimi yönteminin şematik gösterimi.	8
Şekil 2.5 : Ark boşaltma yöntemi şematik gösterimi.....	9
Şekil 2.6 : Lazer aşındırma yöntemi.	11
Şekil 2.7 : KNT yüzeyinin Fmoc-triptofan-OH ile kaplanması.	18
Şekil 3.1 : İlaç taşınmasında nanotaşıyıcıların avantaj ve dezavantajları.....	21
Şekil 3.2 : Biyomedikal uygulamalar için yaygın olarak kullanılan nanomalzemeler. (A) Lipozomlar, (B) Polimer Konjugat, (C) Miseller, (D) Dendrimerler, (E) Karbon nanoparçacıkları ve (F) İnorganik (metal) nanoparçacıklar.	25
Şekil 6.1 : PEG ₅₀₀₀ ve PEG ₁₂₀₀₀ monometil eterin kimyasal yapısı.	33
Şekil 6.2 : Mitoxantrone dihydrochloride kimyasal yapısı.....	33
Şekil 6.3: Fmoc-Trp-OH kimyasal yapısı.....	34
Şekil 6.4 : TDKNT üretiminde kullanılan fırın ve kuartz reaktör... ..	36
Şekil 6.5 : Karbon nanotüp üretim şeması.....	36
Şekil 6.6 : Fmoc-PEG kompleks sisteminin sentezi.....	37
Şekil 6.7 : Manyetik karıştırıcıda Fmoc-PEG kompleksinin TDKNT'ye bağlanması	38
Şekil 7.1 : Tek duvarlı karbon nanotüpün TGA eğrisi.	46
Şekil 7.2 : Tek duvarlı karbon nanotüplerin TEM görüntüleri (20nm)	46
Şekil 7.3 : Tek duvarlı karbon nanotüplerin TEM görüntüleri (50nm)	46
Şekil 7.4 : Fmoc-PEG kompleksi sentezi.	47
Şekil 7.5 : Fmoc-Trp-OH'ın ¹ H NMR spektrumu.....	48
Şekil 7.6 : Fmoc-PEG ₅₀₀₀ 'in ¹ H NMR spektrumu.....	48
Şekil 7.7 : Fmoc-PEG ₁₂₀₀₀ 'in ¹ H NMR spektrumu.....	49
Şekil 7.8 : PEG ₅₀₀₀ , Fmoc-Trp-OH ve Fmoc-PEG ₅₀₀₀ kompleksinin FT-IR spektrumu	50
Şekil 7.9 : PEG ₁₂₀₀₀ , Fmoc-Trp-OH, ve Fmoc-PEG ₁₂₀₀₀ kompleksinin FT-IR spektrumu.....	50
Şekil 7.10 : Fmoc-Trp-OH'nin TDKNT yüzeyine bağlanması ve şematik gösterimi	51
Şekil 7.11 : Etüvde kurutulmuş TDKNT'ye bağlanmış Fmoc-PEG kompleksleri. ..	51
Şekil 7.12 : Fmoc-PEG ₅₀₀₀ ve Fmoc-PEG ₅₀₀₀ /TDKNT'nin floresans spektrumu.	52
Şekil 7.13 : Fmoc-PEG ₁₂₀₀₀ ve Fmoc-PEG ₁₂₀₀₀ /TDKNT'nin floresans spektrumu....	52
Şekil 7.14 : TDKNT, Fmoc-PEG ₅₀₀₀ /TDKNT, Fmoc-PEG ₁₂₀₀₀ /TDKNT, Fmoc-PEG ₅₀₀₀ ve Fmoc-PEG ₁₂₀₀₀ örneklerinin sıcaklığa karşı kütle kayıpları	53

Şekil 7.15 : Fmoc-PEG ₅₀₀₀ ve Fmoc-PEG ₁₂₀₀₀ kaplı TDKNT'lerin 700°C'deki kütle kayıpları.	53
Şekil 7.16 : İlaç taşıyıcı sistemlerin deiyonize sudaki dağılımları.....	55
Şekil 7.17 : (a) Doxorubicin ve mitoxantrone ilaçlarının 5 ila 9 arasında değişen pH ortamlarında yüklenme verimleri. (b) Doxorubicin ve mitoxantrone ilaçlarının kimyasal yapısı	56
Şekil 7.18 : pH 9.1 ortamında Mitoxantrone ilacının TDKNT, Fmoc-PEG ₅₀₀₀ /TDKNT ve Fmoc-PEG ₁₂₀₀₀ /TDKNT'ye yükleme verimleri (A) ve yükleme oranları (B).	56
Şekil 7.19 : pH 5.5, pH 7.4 ve hücre kültürü ortamlarında mitoxantrone ilacı salımı ve kalan ilaç miktarı.....	57
Şekil 7.20 : (A) pH 5.5 ortamında mitoxantrone ilacının TDKNT, Fmoc-PEG ₅₀₀₀ /TDKNT ve Fmoc-PEG ₁₂₀₀₀ /TDKNT numunelerindeki kümülatif salım ilaç miktarı (%) (B) pH 5.5 ortamında mitoxantrone ilacının TDKNT, Fmoc-PEG ₅₀₀₀ /TDKNT ve Fmoc-PEG ₁₂₀₀₀ /TDKNT numunelerindeki kümülatif salım ilaç miktarı (mg).	58
Şekil 7.21 : Mitoxantrone ilacının salım davranışının farklı modellere göre hesaplanan profili.....	60
Şekil A.1 : pH=9.1 ortamında mitoxantrone ilacı için oluşturulan kalibrasyon eğrisi	72
Şekil A.2 : pH 5.5 ortamında mitoxantrone ilacı için kalibrasyon eğrisi... ..	72

İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK KULLANILACAK PEG KAPLI KARBON NANOTÜPLERİN SENTEZİ VE İLAÇ TAŞIMA PERFORMANSLARININ BELİRLENMESİ

ÖZET

Günümüzde kanser en önemli hastalıklardan biridir. Ölümlerin çoğu kanser hastalığı sebebiyle olmaktadır. Tedavi amacıyla kullanılan yöntemler genel olarak cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Kemoterapi yöntemleri ilacın kan dolaşımına geçtikten sonraki etkisini göstermektedir. Ayrıca hormon tedavileri, biyolojik tedavi yöntemleri ve hedefe yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Yeni nanoteknolojik gelişmelerle birlikte ilaç taşıma sistemleri, ilacın sorunlu bölgeye nüfuzunu artırarak doğrudan ulaştırılmasını sağlayabilmektedir.

Bu çalışmamızda kanser tedavisinde kullanılabilecek ilaç taşıyıcı sistem olarak yeni bir nanomalzeme geliştirilmiştir. Bu malzemenin temelini tek duvarlı karbon nanotüp (KNT) oluşturmaktadır. Karbon nanotüplerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin diğer malzemelere göre daha üstün ve avantajlı olması bu malzemenin seçilmesinde önemli bir rol oynamıştır. Çözünürlüklerinin az olması KNT'ler için bir dezavantajdır. Bu problemi gidermek, KNT'lerin yabancı madde olarak algılanmasını önlemek ve kanda kalış zamanını arttırmak amacıyla, literatürde belirtildiği gibi polietilen glikol (PEG) kaplama malzemesi olarak seçilmiştir. PEG zincirlerini KNT duvarına tutturmak için yapısında aromatik gruplar içeren Fmoc aminoasiti ile PEG reaksiyona sokularak kompleks bir yapı hazırlanmıştır. Çalışmada iki farklı molekül ağırlığında PEG (PEG₅₀₀₀ ve PEG₁₂₀₀₀), Fmoc-Trp-OH ile reaksiyona sokulmuştur.

Hazırlanan Fmoc-PEG kaplı KNT'lerin karakterizasyonu için, floresans spektroskopisi, nükleer manyetik rezonans (NMR), Fourier dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi ve bağlanma verimini saptamak amacıyla da termogravimetrik analiz (TGA) yöntemleri kullanılmıştır.

Çalışmanın bir sonraki aşamasında ise, meme kanseri tedavisinde kullanılan mitoxantrone ilacı PEG₅₀₀₀ ve PEG₁₂₀₀₀ ile kaplanmış olan tek duvarlı KNT'lere pH=9.1 ortamında yüklenmiş ve pH=5.5 ortamında salım performansları belirlenmiştir. İlaç yükleme ve salım çalışmalarında ultraviyole ve görünür ışık absorpsiyon spektroskopisi (UV-VIS) spektroskopisi kullanılmıştır.



SYNTHESIS OF PEG COATED CARBON NANOTUBES USED AS DRUG CARRIER SYSTEM AND DETERMINATION OF THEIR DRUG DELIVERY PERFORMANCES

SUMMARY

Today, cancer is one of the most important diseases. Most deaths are due to cancer. The methods used for treatment are generally surgery, radiotherapy and chemotherapy. Chemotherapy methods show the effect of the drug after it enters the bloodstream. In addition, hormone treatments, biological treatment methods and targeted therapies are applied. With new nanotechnological developments, drug delivery systems can increase the penetration of the drug to the problematic area and provide direct delivery.

In this study, a new nanomaterial has been developed as a drug delivery system that can be used in cancer treatment. The basis of this material is carbon nanotube (CNT). The fact that the physical and chemical properties of CNT are superior and advantageous compared to other materials played an important and large role in the selection of this material. The low solubility of CNTs is a disadvantage for CNTs. Polyethylene glycol (PEG) was chosen as a coating material, as stated in the literature, in order to eliminate this problem, to prevent the perception of CNTs as foreign substances and to increase the residence time in blood. In order to attach the PEG chains to the CNT wall, a complex structure was prepared by reacting PEG with the Fmoc amino acid containing aromatic groups in its structure. In the study, PEG (PEG₅₀₀₀ and PEG₁₂₀₀₀) of two different molecular weights were reacted with Fmoc-Trp-OH.

Fluorescence spectroscopy, Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy and Thermogravimetric Analysis (TGA) methods were used to determine the binding efficiency in this synthesized product in order to determine the functionalization of Fmoc-PEG chains with single walled carbon nanotubes (SWCNTs).

In the next stage of the study, SWCNTs coated with mitoxantrone drugs PEG₅₀₀₀ and PEG₁₂₀₀₀ used in breast cancer treatment were loaded in pH = 9.1 environment and their release performance was determined in pH = 5.5 environment. Ultraviolet and visible light absorption spectroscopy (UV-VIS) spectroscopy were used in drug loading and release studies.



1. GİRİŞ

Günümüzde sanayileşmenin ve endüstrileşmenin etkisiyle başta kanser olmak üzere birçok hastalıkta artış vardır. Kanser anormal hücre çoğalması ile birlikte vücudun diğer bölgelerine yayılma potansiyeli içeren bir hastalıktır. Genel anlamda ise kanser vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan 100'den fazla hastalık grubudur. Yayılma kontrol edilmezse, ölümle sonuçlanır. Kanser, sağlık sorunlarının yanı sıra, maddi ve manevi yönden uzun süreli mücadele gerektiren bir hastalıktır. Dünyada her yıl 14 milyon kişinin yakalandığı ve 8,2 milyon kişinin ölümüne sebep olan kanser; yaş, cinsiyet, dil, din, ırk ayırımı yapmaksızın tüm insanları etkilemektedir. Ölüm nedeni istatistikleri incelendiğinde, kanserden ölüm tüm ölümlerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır [1]. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde, yaklaşık 1.665.540 kişi kansere yakalanmış ve 2014 yılına kadar 585.720 kişi bu hastalık nedeniyle ölmüştür [2]. Bu nedenle kanser tüm insan toplumlarının sağlığını etkileyen ciddi bir sorundur ve çok çeşitli tipleri olması sebebiyle teşhisi ve tedavisi oldukça zordur [3]. Erkeklerde en fazla prostat, akciğer ve bronş, kolon ve rektum ve idrar kesesi kanserleri görülür. Kadınlarda meme, akciğer ve bronş, kolon ve rektum ve tiroid en fazla görülen kanser türleridir. Elde edilen veriler meme ve prostat kanserinin sırasıyla kadın ve erkeklerde kanserin büyük bir bölümünü oluşturduğunu göstermektedir [4].

Kanser tedavisindeki en önemli amaç kanser ortaya çıktıktan sonra tedavi etmek değil henüz ortaya çıkmadan engellemektir. Bu nedenle ilk önlem olarak sigara ve tütün ürünlerinin kullanılmaması, alkol ürünlerini sınırlamak, fiziksel aktiviteyi arttırmak, taze vitamin ve mineral desteği almak, stresi olabildiğince azaltmak gibi koruyucu önlemleri almak kanserin oluşması ve ilerlemesini engellemek açısından oldukça önemlidir. Bununla birlikte kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemler kanser tedavisinde kullanılan yöntemlerdir. Fakat bilinen bu yöntemlerin avantajları olduğu gibi dezavantajları da bulunmaktadır. Bu tedavi yöntemleri uygulanırken zararlı kanser hücrelerinin yanında sağlıklı olan hücreler de ölmektedir. Bu en büyük dezavantajdır. Bu sebeple bu yöntemlere ek olarak farklı immünolojik ve biyolojik

tedavi yöntemleri de geliştirilmektedir. Son yıllarda ise ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar oldukça hız kazanmıştır. İlaç taşıyıcı sistem olarak KNT'ler ile yapılan çalışmalar son zamanlarda artış göstermiştir. Kansere hastalığı teşhisinde de ilaç taşıyıcı sistemler oldukça sık kullanılmaya başlamıştır. Polimerle kaplı karbon nanotüpler de bu sistemlerdendir. Biyo-bozunurluğunun yüksek olması ve çözünürlüğünün düşük olması sebebiyle KNT'ler biyouyumlu olan polimerler ve aminoasitlerle modifiye edilmektedir. Bu işlemler KNT'lerin suda çözünürlüğü, sitotoksitesi ve ilaç taşıyıcı sistem haline gelmesi gibi özelliklerini oldukça geliştirmektedir. Bu sayede ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılacak bu sistemler yan etkileri en düşük şekilde olacak biçimde, zararlı etkileri minimum düzeyde tutarak ve tam hedefleme gerçekleştirerek kanser hastalığı tedavisinde önemli bir rol oynayacaktır.

Meme kanseri tedavisinde daha etkin rol oynamak, olası yan etkileri azaltmak ve tedavide daha performansı yüksek sistemler geliştirmek amacıyla bu çalışmada kanser tedavisinde önemli bir rol oynayan karbon nanotüpler sentezlenmiştir. KNT'lerin biyouyumlu olmasını sağlamak için duvarları, FDA (Food and Drug Administration) onaylı bir polimer olan poli etilen glikol (PEG₅₀₀₀, PEG₁₂₀₀₀) ile zincir ucuna Fmoc-Triptofan (trp)-OH aminoasiti bağlanarak kaplanmıştır. Hazırlanan nanomalzeme karakterize edildikten sonra ilaç yükleme ve salım performansları belirlenmiştir. Çalışmanın motivasyonu, günümüzde çok yaygın görülen meme, karaciğer ve lösemi (kan kanseri) tedavisinde kullanılan mitoxantrone ilacını taşıyacak yeni bir nanobiyomalzeme hazırlamaktır.

2. KARBON NANOTÜPLER

2.1 Karbon

Karbon (Latince'den: karbon "kömür"), evrende en çok bulunan altıncı elementtir. C sembolü ile gösterilmektedir ve 6 atom numarasına sahip kimyasal bir elementtir. Periyodik tabloda 14. grupta bulunmaktadır [5]. Karbon, Dünya'nın kabuğunda en bol bulunan 15. Element olmasıyla birlikte hidrojen, helyum ve oksijen elementlerinden hemen sonra kütlece evrende en fazla mevcudiyeti bulunan elementtir. Oksijenden sonra kütlece (yaklaşık% 18,5) insan vücudunda en bol bulunan ikinci element olma özelliği taşır. Karbonun bu bolluğu, organik bileşik çeşitliliği ve polimer oluşturma konusundaki kabiliyeti bu elementin tüm yaşamın ortak bir unsuru olarak hizmet etmesini sağlamaktadır [6].

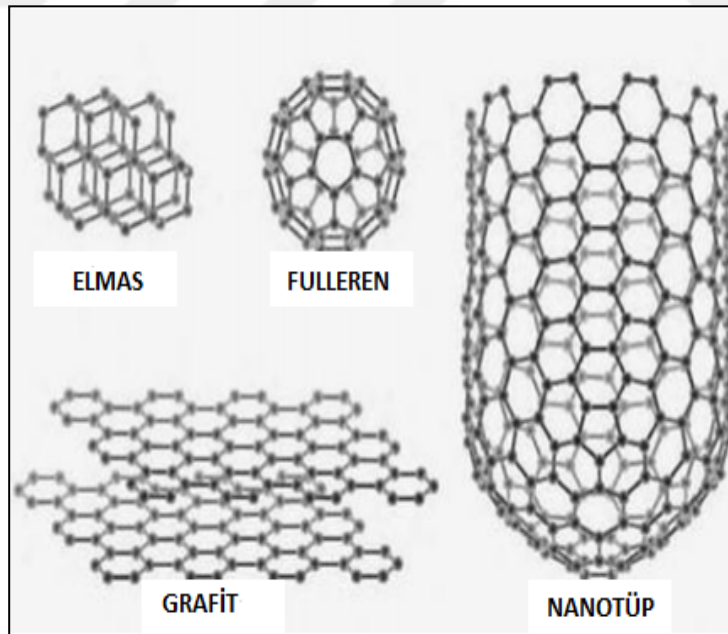
Periyodik tablodaki elementler içinde sıfır boyuttan üç boyuta kadar allotroplara sahip olan tek element karbon atomudur. En çok bilinenler arasında fullerenler, nanotüpler, grafitler ve elmaslar vardır. Karbonun fiziksel özellikleri allotropik forma göre büyük ölçüde değişir. Elmas bilinen en zor doğal olarak oluşan malzemedir. Grafit iyi bir elektrik iletkenidir, elmas düşük elektrik iletkenliğine sahiptir. Normal koşullar altında, elmas, karbon nanotüpler ve grafen bilinen tüm malzemelerin en yüksek termal iletkenliklerine sahiptir. Tüm karbon allotropları normal koşullar altında katıdır, grafit standart sıcaklık ve basınçta termodinamik olarak en kararlı formdur. Kimyasal olarak dayanıklıdırlar ve oksijenle bile reaksiyona girmeleri için yüksek sıcaklık gerektirirler [7].

Karbon, molekül oluştururken σ ve π bağı ile bağlanabilir. Son oluşan moleküler yapı, karbon orbitallerinin hibritleşme seviyesine bağlıdır. Bağların sayısı, karbon allotroplarının geometrisini ve özelliklerini belirlemektedir. Hibritleşme orbitallerine bağlı olarak karbon malzemeler grafit, elmas, fulleren, karbon nanotüp gibi yapılar oluşturur. Bu karbon allotroplarının bir takım özellikleri aşağıdaki Çizelge 2.1'de detaylı olarak özetlenmiştir. Elmas, fulleren, nanotüp, grafit gibi en çok bilinen karbon

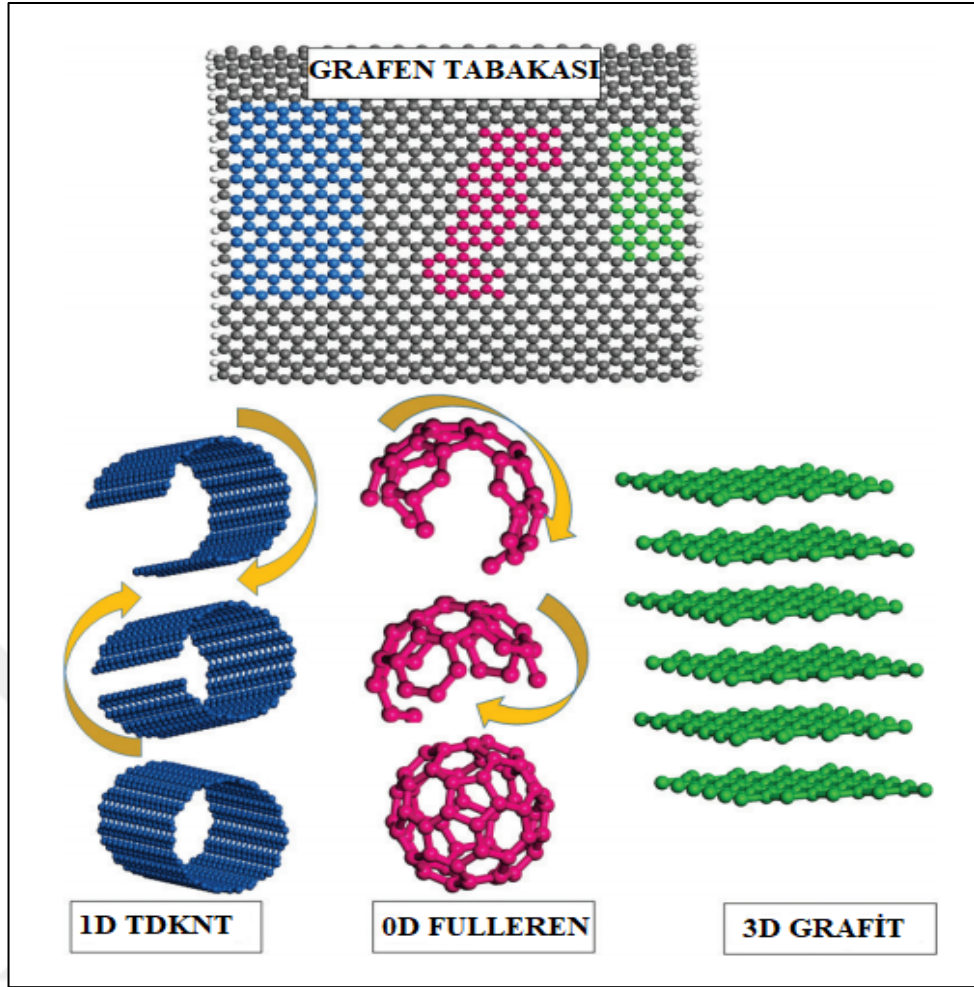
yapıları şematik olarak Şekil 2.1’ de gösterilmiştir. Ayrıca tek bir grafen tabakasından tek duvarlı karbon nanotüp, fullerene, ve grafit oluşumu da Şekil 2.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1 : Karbonun allotropları ve bazı özellikleri [8].

KRİSTAL YAPI ÖZELLİĞİ	FULLEREN	NANOTÜP	GRAFİT	ELMAS
Boyut	0	1	2	3
Bağ yapısı	sp^2	sp^2	sp^2	sp^3
Spesifik yer çekimi (g/cm^3)	1,7	0,8	1,9-2,3	3,5
Elektrik iletkenliği (S/cm)	10^{-5}	10^2-10^6	4000(p), 3,3(c)	$10^{-2}-10^{-15}$
Termal genişleme katsayısı (K^{-1})	$6,2 \times 10^{-5}$	ihmal	$2,2 \times 10^{-6}$ (p) $2,9 \times 10^{-5}$ (c)	$(1 \sim 3) \times 10^{-6}$



Şekil 2.1 : Karbon yapıları.

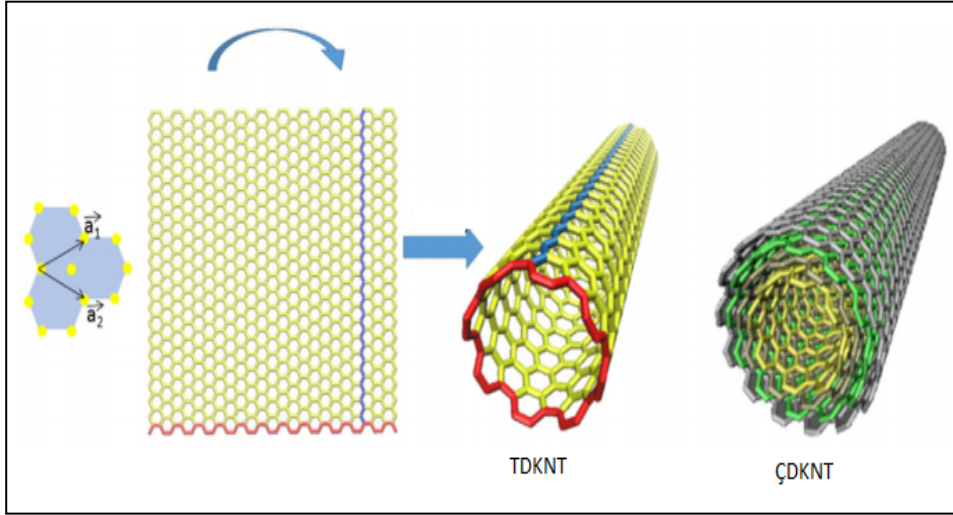


Şekil 2.2 : Tek bir grafen tabakasından tek duvarlı karbon nanotüp, fulleren ve grafit oluşumu.

2.2 Karbon Nanotüpler

Karbon nanotüpler (KNT'ler) günümüzde en yoğun olarak araştırılan nano ölçekli malzemelerdir. KNT'ler esasen tamamen karbon atomlarından yapılmış silindirik moleküllerdir ve nanotaşıyıcı olarak kullanılabilir. KNT'ler, açık uçlu veya kapaklı olabilen, 1 nm kadar küçük çaplara ve yüksek mikrometrelere sahip, yüksek boy oranına sahip bir silindire sarılmış grafen levhalardan oluşmaktadır. Tek bir grafenden yapılan KNT'ler, tek duvarlı TDKNT'leri oluşturur. Birkaç grafen levhadan oluşan KNT'ler ise çok duvarlı karbon nanotüpleri (ÇDKNT'leri) oluşturur [9]. Şekil 2.3'te tek duvarlı ve çok duvarlı karbon nanotüplerin gösterimi verilmiştir.

KNT'ler, fulleren familyası ile ilgili allotropik bir karbon şeklidir. Tübüler değişken çaplı formlarının ilk gözlemleri ilk olarak 1952'de Rus Fizik Kimya Dergisi'ndeki Radushkevich ve Lukyanovich tarafından belirtilmiştir [10].



Şekil 2.3 : Tek duvarlı ve çok duvarlı karbon nanotüpler.

İlk keşif 1991 yılında Lijima tarafından yapılmıştır [11]. Karbon nanotüplerin karakterizasyonları genellikle geçirimli elektron mikroskobu (TEM), taramalı elektron mikroskobu (SEM), atomik kuvvet mikroskobu (AFM) ve taramalı tünelleme mikroskobu (STM) tarafından belirlenebilmektedir. Elektron kırınımı (EDS), x-ışını kırınımı (XRD), Raman ve diğer yöntemlerle de nanotüplerin yapısal özellikleri karakterize edilebilmektedir [12].

2.2.1 Karbon nanotüplerin özellikleri

Karbon nanotüpler, gerilme dayanımı ve elastik modül açısından şu ana kadar keşfedilmiş en güçlü ve en sert malzemelerden biridir. Bu güç, tek tek karbon atomları arasında oluşan kovalent sp^2 bağlarından kaynaklanmaktadır. 2000 yılında çok duvarlı bir karbon nanotüpün 63 gigapaskal (9,100,000 psi) gerilme mukavemetine sahip olduğu belirlenmiştir [13]. 2008'de yapılan bir çalışmada, KNT'lerin 100 gigapaskal'a (15.000.000 psi) kadar güçlü olduğunu ortaya koymuştur [14]. Fakat KNT'ler baskı ve basınç altında güçlü değildir. İçi boş yapıları ve yüksek en boy oranı nedeniyle sıkıştırma veya bükülme gerilmelerine maruz kaldıklarında bükülme eğilimine sahiptirler [15].

Elektrik iletkenliği açısından iki boyutlu bir yarı metal olan grafenden farklı olarak, karbon nanotüpler boru eksenı boyunca metalik veya yarı iletkenidir. Nanotüp için koordinat gösterimi olan (n, m) için, $n = m$ ise nanotüp metaliktir; $n - m, 3$ 'ün katları ve $n \neq m$ ve $nm \neq 0$ ise, nanotüp çok küçük bir bant boşluğu ile yarı metaliktir, diğer türlü durumlarda karbon nanotüpler orta dereceli yarı iletkenidir [15].

Karbon nanotüpler, yuvarlanmış grafit levhalar (veya daha kesin olarak grafen) olarak düşünülebilecek "tek boyutlu sistemler" dir. Bu yuvarlanma farklı açılarda ve farklı eğimlerde yapıldığında, farklı nanotüp özelliklerini ortaya çıkarmaktadır. Çap genel olarak 0,4-40 nm aralığında değişir, uzunluk ise 0,14 nm ila 55,5 cm arasında değişebilir. KNT'lerin olağanüstü mekanik özellikleri onun süper güçlü lifler, balistik zırhlar ve hatta uzay sektörü için oldukça umut verici adaylar olduğunu kanıtlar niteliktedir [16].

Tüm nanotüpler termal açıdan çok iyi iletken olmaları beklenir. Bu da "balistik iletken" olarak bilinen bir özellik gösterir. Ayrıca tüp eksenine yatay durumda iyi bir yalıtkanlardır. Ölçümler, bir TDKNT'nin eksen boyuncası oda sıcaklığında yaklaşık $3500 \text{ W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ termal iletkenliğe sahip olduğunu göstermektedir [17]. KNT'lerin mekanik özelliklerinin diğer materyallerle karşılaştırılması Çizelge 2.2'de verilmiştir.

Çizelge 2.2 : KNT'lerin mekanik özelliklerinin diğer materyallerle karşılaştırılması [18].

Mekanik Özellik	TDKNT	ÇDKNT	Karbon Fiber	Çelik	Epoksi	Odun
Young Modülü	1054	1200	350	208	3.5	16
Gerilme Direnci	150	140	2.5	0.4	0.05	0.08

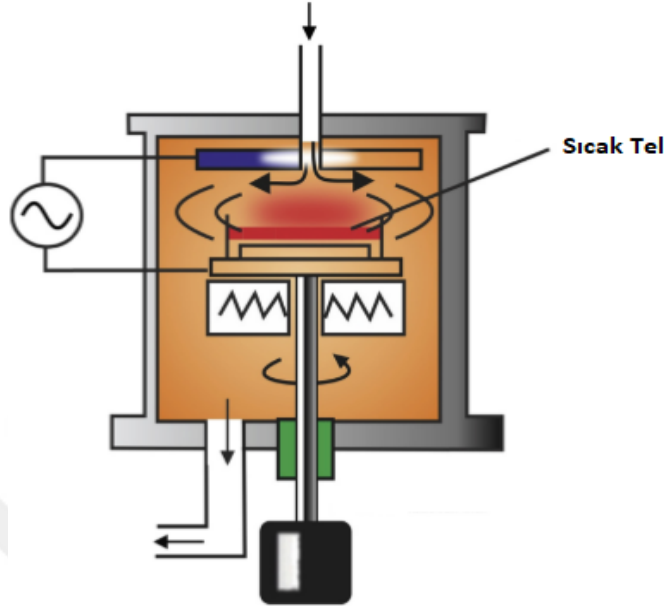
2.2.2 Karbon nanotüplerin üretim yöntemleri

Karbon nanotüpler genel olarak dört farklı yöntem ile üretilir. Bu teknikler kimyasal buhar birikimi yöntemi (KBB), buhar faz üretim yöntemi, ark boşalım yöntemi ve lazer aşındırma yöntemi bu yöntemleridir. Dördüncü teknik olan buhar faz üretimi ise kısmen bahsedilmektedir.

2.2.2.1 Kimyasal buhar birikimi yöntemi (KBB)

Kimyasal buhar biriktirme (KBB), KNT'lerin sentezlenmesi amacıyla kullanılan standart yöntemlerden biridir ve KNT'lerin büyük ölçekli üretimi için kullanılır. Bu yöntemde, karbonun ayrışması ve KNT oluşumu, katalizör parçacıklarının yüzeyinde gerçekleşir [19]. KBB yönteminin bir şeması Şekil 2.4'te gösterilmiştir.

KNT'lerin sentezi için en önemli iki kimyasal buhar biriktirme tekniği termal KBB [20] ve plazma ile geliştirilmiş KBB [21]'dir. Bununla birlikte, oksijen destekli KBB, su destekli KBB [22] gibi başka teknikler de mevcuttur.



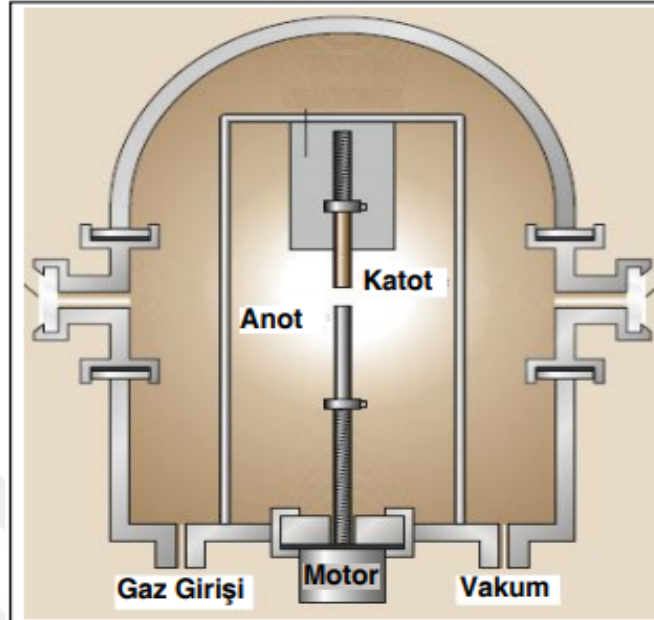
Şekil 2.4 : Kimyasal buhar birikimi yönteminin şematik gösterimi [19].

Bu yöntemde, gaz halindeki bir karbon molekülüne enerji vermek için gaz fazında bir karbon kaynağı (metan, karbon monoksit, asetilen, vb.) ve ısıtılmış bir bobin kullanılarak büyük ölçekte KNT üretilir [22]. KBB kullanarak KNT sentezi temel olarak iki aşamada gerçekleşir. Birinci adım katalizör hazırlama aşaması, ikinci adım ise KNT'lerin sentezidir. Katalizör genellikle fiziksel buhar biriktirme, püskürtme gibi yöntemlerle hazırlanır. Bir sonraki adımda ise substrat karbon bakımından zengin bir gaz ortamında ısıtılır. Bu teknikte nanotüplerin sentezi için sıcaklık genellikle 500-1000 °C arasındadır [23]. KBB yöntemi lazer aşındırma yöntemine kıyasla büyük ölçekli ve oldukça saf KNT üretimi için hem ekonomik olarak hem de pratik olma yönünden avantajlı bir yöntemdir. Bu nedenle KBB'nin önemli avantajları, elde edilen malzemenin yüksek saflığı ve reaksiyonun kolay kontrol edilebilir olmasıdır [24].

2.2.2.2 Ark boşalım yöntemi

Düzenegın şematik bir diyagramı Şekil 2.5'te gösterilmiştir. Düzenek, buharlaştırılmış karbon molekülleri ve nikel, kobalt, demir gibi bazı metal katalizörleri içeren ve iki grafit çubuk (katot ve anot) içeren dikey olarak yerleştirilmiş bir bölmeden oluşur. Doğrudan akım, bir ark prosesi olarak adlandırılan bölmeden geçirilir, ardından oda basınçlandırılır ve yaklaşık 4000 K'ye ısıtılır.

Bu prosedür sırasında, katot (negatif elektrot) ucu üzerindeki buharlaştırılmış karbon katılaşmalarının yaklaşık yarısı ve anot (pozitif elektrot) tüketilirken 1 mm / dak hızında bir tortu oluşur [21].



Şekil 2.5 : Ark boşaltma yöntemi şematik gösterimi [25].

KNT'lerin ark boşalım sentezinde iki ana yöntem vardır: birincisi farklı katalizör öncülleri kullanımı ile sentez, ikincisi ise herhangi bir katalizör öncüsü kullanılmayan sentezdir. Genel olarak, ÇDKNT sentezi katalizör öncülleri kullanılmadan yapılabilir. Fakat TDKNT'lerin sentezinde, farklı katalizör öncülleri kullanılır ve ark boşalım sentezinde genişleme için, grafit ve bir metal kompozisyonundan yapılan kompleks bir anot kullanılır [26].

Ark boşalım tekniğinin temel avantajı, büyük miktarda nanotüp üretim potansiyeline sahip olmasıdır. Bu yöntemin temel dezavantajı, KNT sentezi için genel olarak diğer yöntemlere kıyasla daha az yapısal kusur ile KNT'lerin fazla genişlemesine neden olan daha yüksek sıcaklıklar kullanmasıdır. Bu nedenle, oluşturulan nanotüplerin hizalanması (yani kiralite) üzerinde işlevleri ve karakterizasyonu için önemli olan nispeten az kontrol vardır. Öte yandan, bu yöntemin temel dezavantajı, KNT sentezi için genel olarak daha yüksek sıcaklıklar kullanılması ve böylece KNT'lerin genişlemesine neden olması ve daha az yapısal KNT sentezi için kullanılmasıdır. Ek olarak, reaksiyon için gereken metalik katalizör nedeniyle, elde edilen ürünlerin saflaştırılması esastır [19].

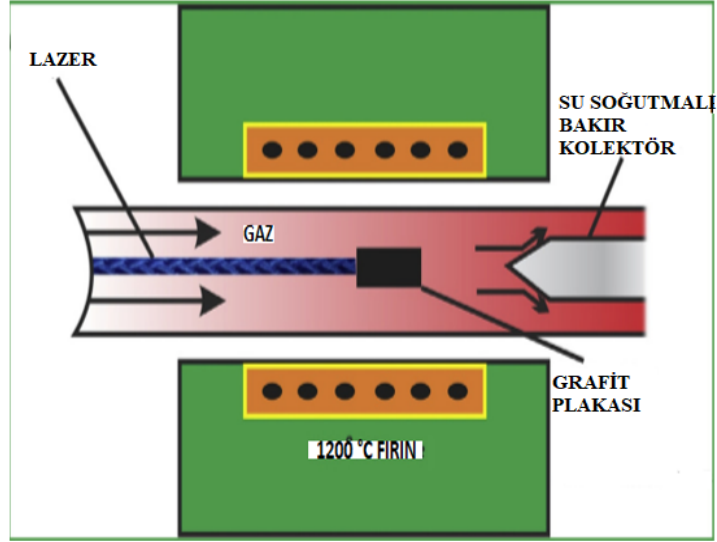
2.2.2.3 Lazer aşındırma yöntemi

Lazerle aşındırma yönteminde lazer genellikle, katalizör metal tozu ile doldurulmuş grafit hedefi buharlaştırmak için kullanılır. Bu yöntemde, bir grafit hedefi, yüksek sıcaklık altında inert bir atmosferde lazerle buharlaştırılır ve lazer, yüksek sıcaklık bölgesinden su soğutmalı bakır kolektöre inert gazla birlikte gelen karbon türlerini üretir.

Bu ürünlerin kalitesi ve verimi reaksiyon sıcaklığına bağlıdır. Tek duvarlı karbon nanotüpler nikel, kobalt veya demir karbon hedefine eklenir. Lazeri, büyüme sıcaklığını, katalizör bileşimini, gazların doğası ve gaz basıncını değiştirerek, ortalama nanotüp çap ve boyut dağılımı değiştirilebilir. Buharlaştıran bileşenler soğudukça, küçük karbon molekülleri ve atomları, genellikle fullerenler de dahil olmak üzere daha büyük kümeler oluşturmak için hızla yoğunlaşır. Katalizörler de yoğunlaşmaya başlar ve karbon kümelerine yapışır. Bu kümeler, tüp şeklindeki moleküller, katalizör parçacıkları çok büyük hale gelene kadar veya koşullar karbonun artık katalizör parçacıklarının yüzeyi boyunca ya da üzerinde yayılamayacağı kadar yeterince soğuyana kadar tek duvarlı karbon nanotüplere dönüşmektedir.

Enerji verimliliği, salınım dalga boyu ve tekrarlama hızı gibi lazer özelliklerinin de karbon nanotüp üretimini etkilediği belirtilmiştir [26]. TDKNT'ler, Ni, Co veya Fe gibi az miktarda bir geçiş metali karbon hedefine eklendiğinde üretilir. Lazer aşındırma yönteminde, büyüme sıcaklığı, katalizör bileşimi, gazların doğası ve gaz basıncının değiştirilmesiyle ortalama nanotüp çapı ve boyut dağılımı değişebilir [27,28].

Lazer aşındırma yönteminin avantajları, genel olarak yüksek verim ve nispeten düşük metalik safsızlıklardır. Öte yandan dezavantaj, elde edilen nanotüplerin bir miktar dallanma içermesidir. Ayrıca, lazer aşındırma yöntemi ekonomik olarak avantajlı değildir. Çünkü yüksek saflıkta grafit çubukları kullanılır, bu nedenle gereken lazer güçleri çok fazla olmalıdır (bazı durumlarda iki lazer ışını gereklidir) [26]. Şekil 2.6'da lazer aşındırma yöntemine ait şematik bir diyagram verilmiştir.



Şekil 2.6 : Lazer aşındırma yöntemi [19].

2.2.3 Karbon nanotüplerin saflaştırma yöntemleri

Büyük ölçekli sentezlerin yanında, nanotüp uygulaması ile ilgili başka bir sorun ise saflaştırmadır. KNT'ler grafit levhalardan, metal katalizörlerden, amorf karbonlardan ve küçük fullerenlerden kaynaklanan çok fazla safsızlık içerebilmektedirler. Bu safsızlıkları gidermek son derece önemlidir. Aksi halde bu safsızlıklar KNT'lerin gerekli özelliklerine zarar vermekte ve TDKNT'lerin özelliklerini olumsuz bir şekilde etkilemektedir. TDKNT'lerin olabildiğince homojen olması istenmektedir. Bu nedenle temel olarak kullanılan saflaştırma teknikleri; oksidasyon, asit arıtımı, ısıtma işlemi, mikro filtrasyon, kromatografi, ferromanyetik ayırma, sertleştirme ve ultrasonik teknikler olarak sıralanabilir [19].

2.2.3.1 Asitle saflaştırma yöntemi

Asitle saflaştırma işlemi temel olarak metal katalizörü aşağıdaki adımlarla uzaklaştırılmaktadır: metal yüzeye ilk olarak oksidasyon veya sonikasyon işlemleri uygulanmaktadır. Ayrıca ikinci olarak, metal katalizör asite maruz bırakılır ve çözülür. Bu durumda sadece metal katalizörü etkilediği için nitrik asit (HNO_3) kullanılır. TDKNT'ler de süspansiyonda kalırlar [29]. Temel olarak metal yüzeye oksitlenme uygulanmalıdır. Daha sonra bu yüzey, asite maruz bırakılmalı ve çözünmesi sağlanmalıdır. Böylece metal safsızlıklar yok olur ve geriye yalnızca karbon nanotüpler kalır. HNO_3 kullanılarak gerçekleştirilen saflaştırmada, asit sadece metal katalizör üzerine etki yapmaktadır. Tek duvarlı nanotüp ve diğer karbon tanecikleri üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Eğer saflaştırmada hidroklorik asit (HCl) kullanılırsa,

asitin tek duvarlı nanotüp ve diğer karbon partikülleri üzerinde az da olsa etkisi olmaktadır [30].

2.2.3.2 Manyetik saflaştırma yöntemi

Manyetik saflaştırma yönteminde ferromanyetik parçacıklar, grafitik kabuklarından mekanik olarak çıkarılır. Katalitik parçacıklar uzaklaştırılmaktadır. TDKNT süspansiyonları, ferromanyetik tanecikleri ayırmak için ultrasonik bir banyo içinde inorganik nano taneciklerle (genel olarak ZrO_2 veya $CaCO_3$) karıştırılmakta ve tanecikler sürekli olarak manyetik kutuplarla temasta tutulmaktadır. Daha sonra ise kimyasal arıtma yöntemiyle yüksek saflıklarda TDKNT'ler elde edilmektedir [30].

2.2.3.3 Kromatografi ile saflaştırma yöntemi

Bu teknik genellikle, çok fazla olmayan sayıdaki TDKNT'leri küçük uzunluk ve çaplara dağıtmak için kullanılmaktadır. Karbon nanotüpler gözenekli geçirgen bir malzeme ile bir kolon üzerinde hareket ettirilmektedir. Kullanılan kolonlar; Jel Nüfüz Etme Kromatografisi ve Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi-Boyut Ayırıcı Kromatografisi kolonlarıdır. TDKNT'lerin hareket ettikleri gözeneklerin sayısı, boyutlarına bağlıdır. Gözenek boyutu, boyut dağılımını kontrol etmektedir [31].

2.2.3.4 Oksidasyon ile saflaştırma yöntemi

Saflaştırma yöntemleri arasında genellikle en sık kullanılan yöntemdir. TDKNT'lerin karbondan dolayı oluşan safsızlıklardan kurtulmasında en etkili yollardan biri, oksidasyon ile saflaştırma yöntemidir. Bu yöntemde sadece safsızlıklar oksitlenmemekte, bununla birlikte TDKNT'ler de oksitlenmektedir. Ancak, bu işlemin nanotüplere verdiği zarar, safsızlıklara verdiği kadar fazla değildir. Sentezlenen KNT'lerle birlikte varolan karbonlu safsızlıklar esas olarak amorf karbon ve karbon nanopartiküllerdir. KNT'lerle karşılaştırıldığında, bu safsızlıklar genellikle daha yüksek oksidasyon aktivitesine sahiptir. Amorf karbonun gösterdiği yüksek oksidatif aktivite, bağların ve kolay okside olma eğilimindeki yapısal kusurların varlığından kaynaklanmaktadır [32,33].

2.2.3.5 Pirana çözeltisi ile saflaştırma

KNT'lerin saflaştırılması ve dağıtılması için en yaygın yöntemdir. Bu işlem genellikle nanotüplerin Pirana çözeltisi ile etkileşimiyle gerçekleştirilir. Bu çözeltide KNT'ler

disperse biçimde kalmaktadır. Genel olarak sülfürik asit ve hidrojen peroksit 1:3 oranında kullanılır. Pirana çözeltisi ile muamele sadece safsızlıkları nanotüplerden ayırmaz aynı zamanda karbon nanotüplerin uzunluklarını da kısaltmaktadır (kısa nanotüpler). Tüplerin eğriliğinin daha yüksek gerilimi gösterdiği uçlarda ve yan duvarların çevresinde karboksilik fonksiyonel gruplar oluşturulur [34].

2.2.4 KNT üretim tekniklerinin ve verimliliklerinin karşılaştırılması

Karbon nanotüplerin verimlilikleri ve tekniklerinin karşılaştırmaları Çizelge 2.3'te gösterilmiştir.

Çizelge 2.3 : KNT üretim teknikleri ve verimliliklerinin karşılaştırılması [35].

Yöntem	Ark Boşalım	Lazer Aşındırma	Kimyasal Buhar Biriktirme
Verim	%30-90	%20-100	%70 üzeri
Tek Duvarlı Nanotüpler	0.6-1.4 nm çapındaki kısa tüpler	0.6-4 nm çapındaki uzun tüpler	1-2 nm tek çaplı ve 5 mikron uzunluktaki tüpler
Çok Duvarlı Nanotüpler	İç çapı 1-3 nm, dış çapı ise 10 nm olan kısa tüpler	Çapları 10 ile 240 nm arasında değişen uzun tüpler	Pahalı bir yöntem
Avantajları	ÇDKNT üretiminde ucuz, basit ve katalizörsüz	Oldukça yüksek saflıkta oda sıcaklığında üretim, kontrol edilebilir çap	Basit, ucuz, düşük sıcaklık, yüksek saflık, yüksek verim, kontrol edilebilir çap
Dezavantajları	Yüksek sıcaklık, safsızlıklar	ÇDKNT için uygun değil	Kusurlu ÇDKNT
Tek Duvarlı ve Çok Duvarlı Yapılar	Her ikisi için uygun	TDKNT için uygun	Her ikisi için uygun

KNT üretim tekniklerinden Ark Boşalım, Lazer Aşındırma ve Kimyasal Buhar Biriktirme yöntemlerinin tek duvarlı karbon nanotüpler ve çok duvarlı karbon nanotüplerin üretim özellikleri, bu yöntemlerin avantajları ve dezavantajları, tek duvarlı ve çok duvarlı yapılar için uygun olup olmadığı, verimliliklerinin karşılaştırılması hangi yöntemin kullanılacağına seçimi açısından oldukça önemlidir. Örneğin KBB yönteminde tek duvarlı karbon nanotüpler basit, ucuz, düşük sıcaklık, yüksek saflık, yüksek verimle üretilirken bu yöntem ÇDKNT'ler için pahalı ve kusurlu bir yöntemdir. Lazer aşındırma yöntemi de TDKNT için uygunken, ÇDKNT için uygun değildir. Ark boşalım yönteminde ÇDKNT üretimi ucuz, basit iken yüksek sıcaklık ve safsızlık gibi dezavantaj özellikleri de vardır.

2.2.5 Karbon nanotüplerin fonksiyonelleştirme yöntemleri

Son yıllarda fonksiyonelleştirilmiş KNT'ler üzerine yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Fonksiyonelleştirme, çözünürlük ve biyouyumluluk açısından işlevsel grupların KNT duvarlarına eklenebileceği bir kimyasal sentez yöntemidir. Çeşitli polimerlerle fonksiyonelleştirilmiş karbon nanotüpler ve nanotüplerin polimerler tarafından kaplandığına dair kanıtlar literatürde rapor edilmiştir [36,37].

Fonksiyonelleştirilmiş bir nanotüp, orijinal nanotüpünkinden farklı mekanik, optik veya elektriksel özelliklere sahip olabilir. Bu nedenle, her türlü uygulama için KNT'leri fonksiyonelleştirmek önemlidir. Bununla birlikte, TDKNT'ler gruplar oluşturma eğilimindedir ve yaygın çözücülerde çözünürlükleri çok sınırlıdır. Bu da onlara müdahale edilmesini ve saflaştırılmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Önemli bir zorluk ise seçilen çözeltilerde veya matrislerde iyi bir dispersiyon elde etmek için topaklaşmış KNT'lerin nasıl dağıtılacağıdır. KNT'lerin özelliklerini geliştirmek için kovalent veya kovalent olmayan yöntemler dahil olmak üzere çeşitli yöntemler geliştirilmiştir [18]. Kullanılan yöntemlere bağlı olarak, nanotüplerin yüzeyine fonksiyonel gruplar eklenebilir. Aynı zamanda, çeşitli malzemelerin KNT yüzeylerine entegre edilmesiyle birlikte çok işlevli uygulamalarda kullanılır hale getirilebilir [37].

Karbon nanotüplerin çözünürlüğü için büyük fonksiyonel grupların nanotüplere bağlanması gerekir. Chen ve arkadaşlarının nanotüp bağlı karboksilik asitlerin uzun zincirli alkilaminlerle (örneğin, oktadesilamin) amidleşme konusundaki ilk raporundan bu yana, çözünürlükleri için karbon nanotüplerin işlevselleştirilmesinde ortak organik çözücülerde veya suda çeşitli polimerik bileşikler kullanılmıştır [38].

Popüler üretim yöntemlerinin çoğunluğuyla ilgili olarak düşünülen en büyük ana problem, metalik ve amorf safsızlıklarla kontamine olmuş çeşitli çaplarda ve kiralitedeki nanotüplerin karışımını veren örnekler üretilmesidir. Ek olarak KNT'lerin kullanımı zayıf ara yüzey etkileşimleri, KNT'ler ile polimer matris arasındaki van der Waals etkileşimi gibi nedenlerle ciddi şekilde sınırlandırılmıştır. KNT'ler için dispersiyon probleminin doğası, küresel partiküller ve karbon fiberler gibi diğer geleneksel dolgu maddelerinden oldukça farklıdır. Çünkü KNT'ler, nanometre ölçeğinde yüksek en-boy oranına (> 1000) sahiptir ve bu KNT'ler için karakteristik bir özelliktir. Küçük çap ve geniş yüzey alanına sahiplerdir. Bu tür sorunları çözmek ve TDKNT'lerin yüzey özelliklerini değiştirmek için farklı yöntemler geliştirmeye çalışılmıştır. Aktif malzemeler ve KNT'ler arasındaki etkileşimler olarak basitçe kimyasal (kovalent) ve fiziksel (kovalent olmayan) işlevselleştirme olarak ikiye ayrılmaktadır [39]. Çizelge 2.4'te karbon nanotüpün fonksiyonelleştirme stratejileri ve özellikleri verilmiştir.

Çizelge 2.4 : Karbon nanotüpün fonksiyonelleştirilme stratejileri ve özellikleri [18].

Strateji	Metot/Fonksiyonelleştirme Prosedürü	Fonksiyonelleştirme Örnekleri	Uygulama/Özellik
Kovalent Bağlanma	Moleküllerin, KNT'lerin π konjuge iskeletinin sp^2 karbon atomlarına kimyasal olarak bağlanması	Güçlü asit ile oksidasyon ve hidrofilik polimerlerin bağlanması	Fizyolojik ortamlarda kararlı
Kovalent Olmayan Bağlanma	KNT'lerin amfifilik yüzey aktif madde molekülleri veya polimerler ile kaplanması	Sonikasyon ve santrifüj	Özellikle tuz içeriği yüksek serumda birçok biyolojik uygulama

2.2.5.1 Kovalent fonksiyonelleştirme yöntemi

Kovalent fonksiyonelleştirme yönteminde, fonksiyonel gruplar nanotüplerin karbon iskeletine kovalent bir bağ oluşumu ile tutturulur. Ayrıca, KNT'lerin yüzeyindeki karboksilik gruplarla girdiği etkileşimler direkt kovalent yan duvar fonksiyonelleştirme ve indirekt kovalent fonksiyonelleştirme olarak ikiye ayrılabilir. Direkt kovalent yan duvar fonksiyonelleştirilmesi, sp^2 'den sp^3 'e olan hibritleşmedeki

bir değişiklik ve eş zamanlı bir konjugasyon kaybıyla (örneğin, nanotüplerin florlanması) ilişkilidir [40,41]. İndirekt kovalent fonksiyonelleştirme, açık uçlardaki karboksilik grupların kimyasal dönüşümlerinden ve yan duvarlardaki deliklerden faydalanır. Karboksilik gruplar arttıkça KNT'ler üzerinde varlık gösterebilmektedir. Ayrıca oksidatif saflaştırmada karboksilik asit gruplarının genellikle asit klorit'e dönüştürülmeleri ve daha sonra bir esterifikasyon veya amidasyon reaksiyonundan geçirilmeleri gerekmektedir [42,43].

KNT'leri fonksiyonelleştirmek amacıyla geliştirilen kovalent reaksiyonlardan oksidasyon yöntemi en çok kullanılan yöntemlerden biridir. KNT oksidasyonu yapılırken oksitleyici ajanlar kullanılmaktadır. Bunların başında nitrik asit gelmektedir. Uygulama esnasında, karboksil grupları tüplerin uçlarında ve yan duvarlardaki deliklerde oluşmaktadır. Her ne kadar oksitlenmiş KNT'ler suda çözünabilir olsa da tuzların varlığında topaklaşmaktadırlar. Bu sebeple, bir çok biyolojik çözeltinin yüksek tuz içermesi sebebiyle biyolojik uygulamalar için direkt ve doğrudan kullanılamamaktadır. Polietilen glikol (PEG) gibi hidrofilik polimerler, biyolojik ortamlarda stabil olan KNT-polimer birleşimini oluşturacak biçimde oksitlenmiş nanotüplere eklenerek modifikasyon yapılabilir. Genellikle kovalent fonksiyonelleştirme yönteminin sağlam oluşuna rağmen, fotoluminesans ve Raman saçılması gibi KNT'lerin doğal fiziksel özellikleri, bozulan nanotüp yapısından dolayı kimyasal reaksiyonlardan sonra genellikle yok edilmektedir ve bu da bu malzemelerin optik uygulama potansiyelini azaltmaktadır [44]. Bu sebeple, kovalent bağlanma, fototermal uzaklaştırma ya da görüntüleme amacıyla kullanılan KNT'leri fonksiyonelleştirmek için kullanılamamaktadır [45]. Kovalent fonksiyonelleştirme yönteminin önemli bir diğer dezavantajı, KNT'lerin muntazam yapısının, fiziksel özelliklerinde önemli değişikliklere neden olacak şekilde bozucu ve tahrip edici etkiye sahip olabilme olasılığı bulundurmasıdır.

2.2.5.2 Kovalent olmayan fonksiyonelleştirme yöntemi

Moleküllerin KNT'lere kovalent olmayan yollarla bağlanması, genellikle literatüre göre daha yaygın olarak kullanılan ilaç taşıma yöntemidir.

Kovalent fonksiyonelleştirmenin aksine KNT'lerin kovalent olmayan yollarla fonksiyonelleştirilmesi, KNT'lerin amfifilik yüzey aktif madde molekülleri veya polimerleri ile kaplanmasıyla gerçekleştirilebilmektedir [46]. Kovalent olmayan

fonksiyonelleşmiş bir KNT, spesifik özelliklere sahip olmalıdır. KNT yüzeyi ile moleküller ne kadar yakın eşleşirse biyolojik ortamda faydası da o kadar fazla olacaktır. Bu da, amfifilik moleküllerin KNT'ye kaplandığı misel tipi yapılar oluşturularak gerçekleştirilebilir.

Yaygın olarak kullanılan diğer bir fonksiyonelleştirme türü, piren moleküllerinin KNT'nin yüzeyine bağlanmasıyla elde edilebilen π - π bağlanmasıdır. Bu bağlanma türü, aromatik DNA baz üniteleri sayesinde tek DNA dizisine de uygulanabilmektedir.

Kovalent olmayan bağlanma, KNT'lerin fiziksel özelliklerinin korunduğu, uzunluğun kısaltılması haricinde görüntüleme ve fototermal uzaklaştırma işlemi için büyük umut vaat eden π ağını bozmamaktadır [47].

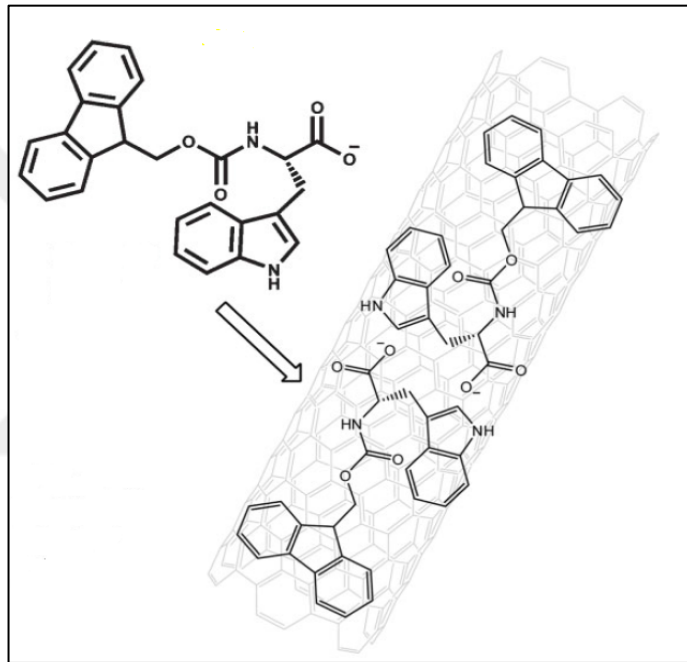
KNT'lerin fonksiyonelleştirilebilmesi için polietilen, naylon ve PEG gibi çeşitli polimerler kullanılmaktadır. Genel olarak Van der Waals kuvvetleri ve elektrostatik etkileşimlerle yapılar KNT duvarına tutunur. Fonksiyonelleştirilme yöntemlerinden bir tanesi olan PEGilasyon işlemi, günümüzde gelişmiş biyouyumluluk, çözünürlük ve düşük toksisite sebebiyle büyük önem arz etmektedir. PEG ile fonksiyonelleştirilmiş KNT'ler, toksik olmamaları ve gelişmiş çözünürlük özellikleri sebebiyle ilaç dağıtımında çok geniş ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Hem hidrofobik hem de hidrofilik özelliklerin yanı sıra çok sayıda aromatik bölgenin varlığından dolayı doğal biyolojik moleküllerin KNT'lerin sulu ortamlarda etkin dağılımına aracılık edebildiği gösterilmiştir [48].

Brain ve arkadaşları, $\pi - \pi$ etkileşimleri aracılığıyla nanotüp yüzeylerine monte edilen aromatik fonksiyonlara sahip yüzey aktif maddeler ve polimerler kullanılarak kovalent olmayan modifikasyon ile KNT dispersiyonları elde etmişlerdir. KNT ve biyolojik sistemler arasında bir ara yüzey oluşturmak için ise Fmoc aminoasitleri kullanmışlardır. Triptofan, histidin, tirozin, fenilalanin ve glisin olmak üzere beş çeşit Fmoc aromatik aminoasit seçilmiş, ve Fmoc-glisin referans olarak kullanılmıştır. En yüksek dispersiyon Fmoc-triptofan ile sağlanmıştır [49].

Literatürdeki çalışmalar doğrultusunda, Fmoc aminoasitlerinin KNT modifikasyonları için uygun malzemeler olduğu düşünülmektedir. Fmoc aminoasitleri, hidrofobik olan KNT yüzeyine bağlanarak stabil bir yapı oluşturmaktadır. PEG hidrofilik bir polimer zinciri olduğu için KNT duvarıyla doğrudan etkileşime girmez. Ancak aromatik yapıdaki ara yüzlerle, örneğin Fmoc aminoasitinin yapısındaki aromatik gruplarla

PEG zincirleri KNT duvarına tutturulur. Son yıllarda KNT yüzeyinin kaplanması ara yüz olarak Fmoc aminoasitlerinin kullanılmasıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır [47].

Son on yılda, moleküler simülasyon farklı uygulamalarda kullanılmak üzere TDKNT'ler ve küçük moleküller, polimer zincirleri ve proteinler arasındaki etkileşimler üzerinde yararlı moleküler gözlemler sağlamıştır. Sayısız hesaplama dayalı çalışma, aromatik birimlere sahip polimerlerin, TDKNT'ler ve benzer şekilde grafen ile kararlı π - π etkileşimleri oluşturduğunu doğrulamıştır [50,51]. Şekil 2.7'de TDKNT yüzeyinin Fmoc-Triptofan ile kaplanması gösterilmiştir.



Şekil 2.7 : KNT yüzeyinin Fmoc-triptofan-OH ile kaplanması [47].

3. NANOTAŞIYICILAR VE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Nano taşıyıcı sistemlerin ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılması sonucunda birçok önemli avantaj sağlanmaktadır. Örneğin, kanser ilaçlarının salımında, ilaçların toksik etkisini minimize etmesi ve çoklu ilaç dirençliliğinin önüne geçmesi nedeniyle tercih edilmekte ve kullanılmaktadır. Bu zamana kadar yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, kanser ilacı yüklenmiş nano taşıyıcı sistemlerin hedeflenmesi sayesinde daha yüksek seçicilikte tedavi alternatiflerin ortaya çıktığı şeklindedir [52].

Çeşitli etken madde salım sistemleri ve hedefleme sistemleri geliştirilmiştir. Örneğin, lipozomlar, nanopartiküller, etken madde polimer konjugatları ve polimerik miseller bunlardan birkaç tanesidir [53].

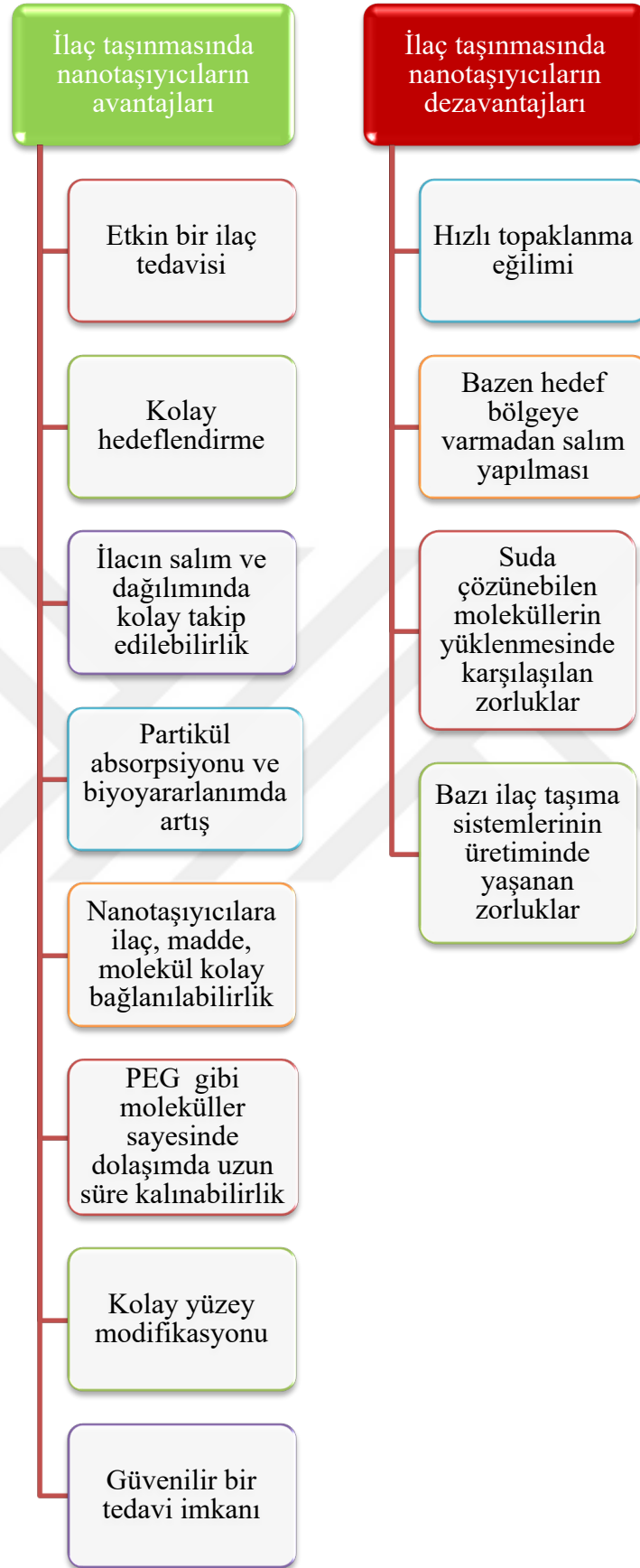
Hedeflenmiş ilaç taşıyıcı sistemler ilaçları daha etkili ve günümüzdeki ilaçlara nispeten daha pratik olarak hedefe iletilmesini sağlar. İlaçların etkilerini belirlenen süre içerisinde gösterebilmesi önemlidir, fakat hedef bölge dışında tüm vücutta etkisini göstermesi istenen bir olay değildir. Diğer bir sorun ise; etken maddenin vücuttaki engelleri aşarak hedef alana ulaşamamasıdır. Etken madde kullanımında ortaya çıkan bu tür problemlerin çözümünde nanoteknoloji uygulamaları devreye girmektedir. Nano taşıyıcıların geliştirilmesi neticesinde kan-beyin bariyeri, solunum sistemindeki bronşiyoller ve derideki sıkı bağlantılar gibi çeşitli anatomik ve biyolojik yapıları aşarak ilaçların istenilen hedef dokuya ulaştırılması sağlanılmaktadır [54].

Yetersiz ilaç çözünürlüğü, aşırı doz, kısa dağıtım süresi, yetersiz biyo-dağılım, yetersiz seçicilik, olumsuz etkiler, toksin seviyeleri ve istenmeyen farmakokinetik ve farmakodinamiğin neden olduğu geleneksel ilaç dağıtımıyla ilgili zorluklarla başa çıkmak için, 21. yüzyılın başından beri yeni, daha etkili ve kullanışlı ilaç dağıtım sistemlerinin gelişmesi yönünde önemli çalışmalara odaklanılmıştır. Araştırmalara göre, ilaçların çoğu hidrofobiktir ve kan dolaşımında çözünemezler, bu da farmakolojik etkinliklerini ve performanslarını azaltır. Bu nedenle taşıma yolları zordur. Alternatif olarak, oral veya hatta intravenöz yollarla uygulanan birkaç biyoaktif madde, örneğin proteinler, nükleik asitler, enzimler ve genler, metabolizma

tarafından tipik olarak kolayca ayrıştırılır ve belirlenen hedef bölgelere erişemezler. Lokal ilaç dağıtım sistemleri, geleneksel ilaç dağıtım sistemlerine umut verici bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Gelişimin önceki aşamalarındaki lokal ilaç verme sistemleri; poli (metil metakrilat), poli (glikolik asit) matrisler, poli (laktik asit), hyaluronan, kitosan, fibrin, kollajen, hidroksiapatit, ipek enjekte edilebilir kalsiyum fosfat çimentoları ve seramik bazlı biyobozunur implantlardan yapılmıştır [55-58].

Bu tip sistemlerde birçok dezavantaj vardır; örneğin, ilaçların kontrolsüz salımı ve çok uzun süre boyunca veya tercih edilen dozajda sürekli salımın yapılamamasıdır. Bu problemler ağırlıklı olarak biyomalzemelerin şekilsiz durumundan veya bunların düzensiz gözenekli mimari yapısından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, öngörülebilir salım kinetiği olan ilaçların yanı sıra çeşitli hastalıkların (kanserler, iltihaplanma ve patojenik enfeksiyonlar) tedavisi için önerilen yeterli miktarlarda ilacı başarılı bir şekilde verebilen yerel bir ilaç salım sisteminin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu tür çalışmaları ele almak adına nanoteknoloji bazlı tekniklerden faydalanarak nano gözenekli, nanotubüler yapılar ve düzenlemelerle ilaç taşınımı için yenilikçi uygulamalar geliştirilmektedir [56-60].

Şekil 3.1’de ilaç taşınmasında kullanılan nanotaşıyıcıların avantajları ve dezavantajları ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Etkin ilaç tedavisi, kolay hedeflendirme, ilacın salım ve dağılımında kolay takip edilebilirlik, partikül absorpsiyonu ve biyoyararlanımda artış, nanotaşıyıcılara ilaç, madde ve moleküllerin kolay bağlanabilirliği, PEG gibi moleküller sayesinde dolaşımda uzun süre kalabilme, yüzey modifikasyonlarındaki kolaylıklar ve güvenilir tedavi imkanları gibi avantajlar sunarken hızlı topaklanma eğilimi, suda çözünebilen moleküllerin yüklenmesinde karşılaşılan zorluklar, bazı ilaç taşıma sistemlerinin üretiminde yaşanan zorluklar gibi de dezavantajlara sahiptir.



Şekil 3.1 : İlaç taşınmasında nanotaşıyıcıların avantaj ve dezavantajları.

3.1 Lipozomlar

Lipozomlar, kendiliğinden toplanan, tek katmanlı veya çok katmanlı küresel veziküller olup, esas olarak bitki veya hayvan kaynaklı fosfolipitlerden oluşur [61]. Her mikroskobik vezikül hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçların bağlanmasını sağlayan bir hidrofilik çekirdek ve bir hidrofobik fosfolipid çift tabakasına sahiptir [62]. Lipozomlar, sulu çekirdek içindeki hidrofilik ilaçları ve lipit tabakasındaki hidrofobik ilaçları içine alır, bu da ilaçları sistemik dolaşım sırasında çevresel bozulmalardan korur [63]. Lipozom yüzeyleri, kan dolaşımındaki dolaşım sürelerini arttırmak için çift katmana PEG üniteleri eklenerek kolayca değiştirilebilir [64]. Boyutları, hidrofobik ve hidrofilik özellikleri ve biyouyumlulukları nedeniyle lipozomlar ilaç salımı için umut verici sistemlerdir [65].

3.2 Polimer / Lipit Bazlı Nanoparçacıklar ve Miseller

Polimer bazlı nanoparçacıkların kullanılması, nano-boyut, mükemmel biyouyumluluk, biyobozunurluk, kan dolaşımında uzamış dolaşım süresi, nanotaşıyıcıların dikkate değer özellikleri nedeniyle tanı ve kanser tedavisi için bir umut olarak kabul edilmiştir [66].

Miseller ise amfifilik kolloidal yapılardır, partikül çapları 5 ila 100 nm arasındadır. Miselleri oluşturan bu amfifilik moleküller, belirli sıcaklıklarda ve uygun konsantrasyonlarda birleşirler. Son zamanlarda, sulu çözelti içinde miseller oluşturmak için kendiliğinden birleşebilen ve yaygın olarak ilaç taşıyıcıları olarak incelenen çeşitli amfifilik blok kopolimerlerine dikkat çekilmiştir [67-69]. Polimerik miseller, fizyolojik çözeltide daha iyi termodinamik stabiliteye sahip olmaları nedeniyle geleneksel yüzey aktif misellere göre daha avantajlıdır. Diğer taşıyıcılarda olduğu gibi, polimerik misellerin ilaç verme potansiyeli, antikorlar dahil hedefleme ligandlarının misel yüzeyine konjüge edilmesi suretiyle artırılabilir [70]. Torchilin ve arkadaşları anti-tümör antikor konjuge polimerik miselleri, misellerin hidrofobik çekirdeği içinde suda çözülmeyen taxol ilacını kapsül haline getirmişlerdir [71]. Bu immünomisellerin etkili bir şekilde tanındığını ve in vitro olarak çeşitli kanser hücrelerine bağlandığını bulmuşlardır. Hedeflenmemiş misellerle karşılaştırıldığında, immünomisellerin farelerdeki tümörlere daha yüksek konsantrasyonlarda ilaç verebildiklerini göstermişlerdir.

3.3 Karbon Bazlı Nanoparçacıklar

KNT'ler, "iğne benzeri penetrasyon" tekniği kullanarak hücrelere girebilir ve molekülleri sitoplazmaya verebilir. KNT'lerin ilaç dağıtımı için nanotaşıyıcı olarak uygulanması, bu materyalin hücrelere nüfuz etme kapasitesinin ilk gösterilmesinden hemen sonra dikkat çekici hale gelmiştir. Transfekte edilmesi zor hücre türleri de dahil olmak üzere her tür hücreye kolayca nüfuz eder [72].

KNT'ler, büyüklüğü, benzersiz şekli, yapısı ve çekici fiziksel özellikleri nedeniyle biyolojik uygulamalar için geniş çapta araştırılmaktadır. Yeni bir nanomateryal türü olarak KNT'nin potansiyel toksisitesi in vitro ve in vivo olarak yoğun şekilde araştırılmıştır. Uygun şekilde fonksiyonelleştirilmiş KNT'ler, örneğin PEG ile fonksiyonelleştirilmiş KNT'ler, belirgin bir toksisiteye neden olmamaktadır [73]. Bu tip sonuçlar, KNT'lerin kanser tedavisinde uygulanmasının yolunu açmıştır. Son yıllarda TDKNT'ler, kanser ilacı taşıyıcı, tümör görüntüleme ve tanı gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda uygulanmaktadır [74]. İlaçlar doğrudan KNT'ye yüklendiğinde, KNT kaplama polimerleri diğer işlevlerle konjugasyon için serbest bırakılır. Örnek olarak çok fonksiyonlu uygulama için molekülleri, antikoları veya diğer ilaçlar hedefe yönelik olarak KNT'ye verilebilir. Bununla birlikte, paclitaxel gibi hacimli yapılara sahip ilaçlar için, nanotüp üzerindeki ilaçların emilimi tatmin edici değildir. Bu da kararsız bir sisteme neden olmaktadır. Bu nedenle, hacimli ilaçlar genellikle KNT-yüzey fonksiyonelleştirmesi için uzak uçlarında KNT-dispersiyon polimerlere konjuge edilir [75].

3.4 Dendrimerler

İlk olarak 1980'lerin başında keşfedilen dendrimerler, bir iç çekirdek etrafında bir dizi dallanma bölümleri içeren makromoleküler bileşiklerdir [76].

Dendrimerler, nanometre boyut aralığı, fonksiyonelleştirme kolaylığı ve biyolojik yeniden yapılanma süreçleri için yüzey gruplarının birden fazla kopyasını gösterme yetenekleri nedeniyle ilaç dağıtımı için oldukça çekici ve etkin sistemlerdir [77,78].

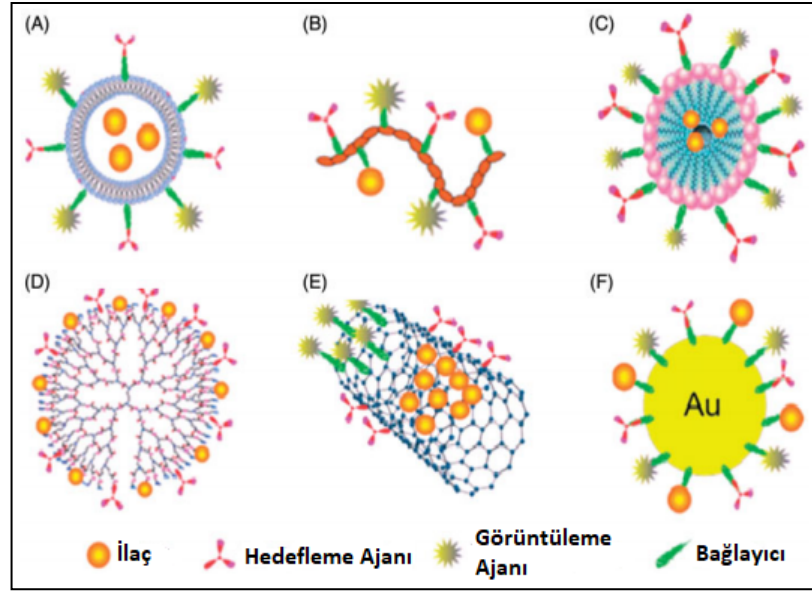
Tipik bir dendrimer esas olarak dört bölümden oluşur: (1) dendronların (kolların) bağlı olduğu bir veya iki reaktif gruba sahip başlatıcı çekirdek, (2) çekirdeğe bağlı tekrarlanan dallı birimlerden oluşan iç katmanlar ve kabuk, (3) nanoyapının uçlarında bulunan ve dendrimerin doğasını ve ilacı tutma kabiliyetini belirleyen terminal

fonksiyonel grup, (4) boşluklardır [79]. Dendrimerler, küresel şekilleri ve iç boşlukların varlığı ile ilgili bazı eşsiz özelliklere sahiptir. En önemlisi, terapötik ajanların makromolekül iç kısmında kapsüllenebilme olasılığıdır [78,80]. İlaç molekülleri hem dendrimerlerin içine hem de yüzey gruplarına eklenebilir [81]. Dendritik mimarilere sahip birçok polimer arasında, poli (amidoamin) (PAMAM) ve poli (propilenimin) (PPI) dendrimerleri, biyomedikal uygulamalar için en çok çalışılan dendrimerlerdir [82].

3.5 Metalik ve Manyetik Nanopartiküller

1971'de metalik nanopartiküllerin keşfinden bu yana, çeşitli metal bazlı nanoparçacıklar klinik çalışmalara kadar ilerlemiştir. Metal nanoparçacıklar, hücresel bileşenleri görselleştirmek için elektron mikroskobu için problemler de dahil olmak üzere farklı biyomedikal uygulamalarda, ilaç, protein ve peptitlerin taşınması için bir araç olarak kullanılmıştır [83]. Altın veya gümüş gibi metalik nanoparçacıklar, boyutlarından ve bileşimlerinden gelen etkili optik ve elektronik özelliklere sahiptir. Altın nanopartiküller, renk değişimi ile tespit edilen tamamlayıcı DNA ipliklerini algılamak için spesifik oligonükleotidlerle konjuge edildiğinde kimyasal bir sensör görevi görür [84]. Altın nanopartiküller, ilaçların yanı sıra antikorlar, enzimler ve nükleotitler gibi moleküller ile kolayca işlevselleştirilebilir [85]. Şu anda, manyetik nanoparçacıklar, yüzey işlevselleştirme kabiliyeti ile birlikte benzersiz manyetik özelliklere sahip oldukları için ilgi çekmektedirler. Bu özelliklerinden dolayı da manyetik rezonans görüntüleme (MRI) için kontrast maddeleri ve ilaç taşıyıcıları olarak ümit vaat etmektedirler [86].

Biyomedikal uygulamalar için yaygın olarak kullanılan nanomalzemeler Şekil 3.2'deki şemada gösterilmiştir. Biyomedikal uygulamalar için genellikle en yaygın olarak kullanılan nanomalzemeler arasında lipozomlar, polimer konjugat, miseller, dendrimerler, karbon nanoparçacıklar ve inorganik (metal) nanoparçacıklar bulunmaktadır.



Şekil 3.2 : Biyomedikal uygulamalar için yaygın olarak kullanılan nanomalzemeler. (A) Lipozomlar, (B) Polimer Konjugat, (C) Miseller, (D) Dendrimerler, (E) Karbon nanoparçacıkları ve (F) İnorganik (metal) nanoparçacıklar.



4. KANSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN ETKEN MADDELER VE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Kanseri tedavi etmek için tek başına, diğer ilaçlarla veya tedavilerle kombinasyon halinde birçok farklı türde kemoterapi ilacı kullanılır. Bazı kemoterapi ilaçlarına örnek olarak alkile edici ajanlar, nitrozüreler, antimetabolitler, antibiyotikler, topoizomera inhibitörleri, mitotik inhibitörler, kortikosteroidler verilebilir [87]. Bu ilaçlar kimyasal bileşimleri, reçete edilme ve verilme şekilleri, belirli kanser türlerinin tedavisinde sağladığı yararları ve olabilecek yan etkileri bakımından birbirinden çok farklıdır.

Kanseri tedavi edecek tüm ilaçların aynı şekilde çalışmadığını bilmek önemlidir. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar, hedefe yönelik tedavi, hormon tedavisi ve immünoterapi gibi farklı mekanizmalarla çalışır.

Her yeni hücre oluştuğunda, tam olarak işleyen (veya olgun) bir hücre haline gelmek için olağan bir süreçten geçer. Süreç bir dizi aşama içerir ve hücre döngüsü olarak adlandırılır [87]. Kemoterapi ilaçları, hücre döngüsünün farklı aşamalarındaki hücreleri hedef alır. Bu ilaçların nasıl çalıştığını anlamak, doktorların hangi ilaçların birlikte daha iyi çalışacağını tahmin etmesine yardımcı olur. Doktorlar ayrıca, hücre fazlarının zamanlamasına bağlı olarak her bir ilacın dozunun ne sıklıkla verilmesi gerektiğini planlamaktadır. Örneğin, tez çalışmasında model ilaç olarak seçilen mitoxantrone ilacı için önerilen başlangıç dozu 21 gün aralıklarla tekrarlanabilen tek doz olarak verilen $14 \text{ mg} / \text{m}^2$ vücut yüzey alanı olduğu belirtilmiştir [88]. Normal bir insan vücudunun yüzölçümü yaklaşık 2 m^2 'dir. Mitoxantrone ilacının tedavi uygulaması 30 dk toplardamardan serbest infüzyon (serum) şeklindedir. İnfüzyon 5-15 dakika sürer ve her üç ayda bir tekrarlanabilmektedir. Verilen doz, boy, kilo kullanılarak hesaplanan vücut yüzey alanına bağlı olarak değişmektedir [89].

Kanser hücreleri yeni hücreleri normal hücrelere göre daha hızlı oluşturma eğilimindedir ve bu da onları kemoterapi ilaçları için daha iyi bir hedef haline getirir. Ancak kemoterapi ilaçları sağlıklı hücreler ile kanser hücreleri arasındaki farkı belirleyemez. Bu da normal hücrelerin kanser hücreleri ile birlikte zarar gördüğü

anlamına gelir ve yan etkilere neden olur. Her kemoterapi tedavisinde, kanser hücrelerini öldürmek (hastalığı iyileştirmek veya kontrol etmek için) ile normal hücreleri korumak (yan etkileri azaltmak için) arasında bir denge bulmaya çalışmak gerekir. Kemoterapi ilaçları nasıl çalıştıkları, kimyasal yapıları ve diğer ilaçlarla olan ilişkilerine göre gruplandırılmaktadır. Bazı ilaçlar birden fazla şekilde etki ettiği için birden fazla gruba ait olabilmektedir [87]. Kemoterapi ilaç çeşitleri ile meme kanseri tedavisinde kullanılan etken maddeler Çizelge 4.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1 : Meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapi ajanları ve sınıfları [90].

Sınıf	Etken madde	Etki mekanizması
Antrasiklinler	Mitoxantrone Doksorubisin Epirubisin	DNA eşlemede görev alan enzimlerin aktivitesini engelleme
Alkile edici ajanlar	Siklofosfamid Sisplatin	DNA eşlemedi sırasında nükleotitlere bağlanarak aktivitesini engelleme
Toksoidler	Dosetaksel Paklitaksel	Hücreli mikrotübüllerin fonksiyonunu deęiřtirme
Antimetabolitler	5-florourasil (5-FU) Kapasitabin	DNA eşlemede görev alacak yapı taşlarının yerine Kapasitabin geçme

Bahsedilen kemoterapi tedavilerinde kullanılan etken maddelerden başka tiplerde de kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etken maddeler vardır. Ancak bu tip ilaçlar kemoterapi ilacı olarak kabul görmemektedirler. Genellikle kemoterapiden farklı yan etkileri vardır. Birçoęu ameliyat veya radyasyon tedavisi ile birlikte kullanılır. İbritumomab tiuxetan isimli ilaç bu tip ilaçlara örnek olarak verilebilir. Örneğin, hedefe yönelik tedaviler, bazı kanser hücrelerinin sahip olduğu proteinler veya reseptörler adı verilen belirli maddeleri bularak çalışır. Protein veya reseptör tam olarak ilaç tarafından hedeflenir ve bu nedenle normal hücreler ilaçlardan

etkilenmemektedir. Bu sebeple geleneksel kemoterapi ilaçlarının çalışma şekllinden farklıdır. Hedefe yönelik ilaçlar, bir kanserin ana tedavisi olarak kullanılabilir veya tedaviden sonra kanseri kontrol altında tutmak veya geri gelmesini önlemek için kullanılabilir. Hormon terapisi kategorisindeki ilaçlar, bazı kanserlerin büyümesine neden olan farklı hormon etkileri üzerinde çalışır. Bu ilaçlar, normalde vücuttaki doğal hormonlara yanıt olarak büyüyen bazı meme, prostat ve endometriyal (uterus) kanserlerinin büyümesini yavaşlatmak için kullanılır. Kanser hücrelerini büyüme için ihtiyaç duydukları hormonu kullanamaz hale getirerek veya vücudun hormonu yapmasını engelleyerek çalışmaktadırlar. Bir diğer tedavi yöntemi de immünoterapi yöntemidir. Bir kişinin bağışıklık sistemini güçlendirmek veya değiştirmek için ilaç kullanan bir tedavi türüdür. Bu ilaçlar, bir hastanın bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanımasına ve onlara karşı etkili olmasına yardımcı olmak için belirli kanser türleriyle birlikte kullanılır [87].

4.1 Mitoxantrone İlacının Nanotaşıyıcı Sistemlerdeki Kullanımı

Mitoxantrone, bir anti-kanser ("antineoplastik" veya "sitotoksik") kemoterapi ilacıdır. Antitümör antibiyotik olarak sınıflandırılır. Hormon tedavisine yanıt vermeyen ileri meme kanseri, prostat kanseri, akut miyelojenöz lösemi ve Non-Hodgkin lenfoma hastalıklarında kullanılmaktadır.

Mitoxantrone ilacının taşınımı literatürde çok fazla olmasa da çeşitli ilaç taşıyıcı nanosistemler için çalışma yapılmış, kemoterapi tedavisinin çeşitli yan etkilerini azaltmak ayrıca tedavinin etkinliğini ve performansını daha iyi hale getirmek amacıyla çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler kullanılmıştır. Bunlara örnek olarak polimerik nanopartiküller, karbon nanotüpler, lipozomlar, grafen kuantum noktaları verilebilir.

Heister ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kovalent olarak fonksiyonelleştirilmiş farklı PEG türleriyle kaplı KNT'lerde ve kovalent olmayan yöntemlerle fosfolipit-PEG kompleksi ile kaplı KNT'lerde dispersiyon özellikleri incelenmiş ve mitoxantrone ilacının bu sistemlerdeki yükleme ve salım performansları belirlenmiştir [91]. Risi ve arkadaşları nanotaşıyıcı sistem olarak çok duvarlı karbon nanotüp kullanmıştır. Kovalent ve kovalent olmayan fonksiyonelleştirme yöntemleri uygulanmıştır. Kovalent bağlanma uygulanabilir bir prosedür olarak kabul edilmesine rağmen, antikanser ilaçlarda kimyasal değişikliklere neden olabileceği öne sürülmüş ve bu da potansiyel etkinliklerinin değişebileceğini göstermektedir. Bu nedenle

kovalent olmayan fonksiyonelleştirme yöntemi tercih edilmiştir. ÇDKNT üzerindeki karboksilik grupları ve mitoxantrone üzerindeki amin grupları amonyum tuzları oluşturabileceğinden, kovalent olmayan bir strateji araştırılmıştır. Mitoxantrone yüklü ÇDKNT elde etmek için ÇDKNT yüzeyinin ve mitoxantrone ilacının antrasen halkasının $\pi - \pi$ etkileşimleri yoluyla ÇDKNT üzerine sabitlemek için çalışmalar yapılmıştır. İki farklı hücre türü üzerinde gerçekleştirilen deneylerde çok duvarlı karbon nanotüpler üzerinde kovalent olmayan bir şekilde adsorbe edilen mitoxantrone ilacı, salım açısından değerlendirilmiş ve her iki hücre türü üzerindeki etkisi ve bu hücreleri öldürmedeki etkinliğini göstermiştir [92]. Lipozom bazlı bir nanotaşıyıcı ile mitoxantrone ilacının taşınımı Ugwu ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Mitoxantrone, dioleoilfosfokolin, kolesterol ve kardiyolipinden oluşan küçük, tek lamelli lipozomlar içine eklenmiştir. Çalışmada lipit bileşenleri (dioleoilfosfokolin, kolesterol, kardiyolipin ve alfaatokoferil asit süksinat) etanol içerisinde çözünmüştür. Daha sonra, etanol / lipit karışımı, sulu bir liyoprotektan (farklı konsantrasyonlarda süktroz veya trehaloz) ve mitoxantrone çözeltisine aktarılmış ve seyreltilmiştir. Böylece çok katmanlı mitoxantrone lipozomlarının oluşumu başarıyla sağlanmıştır [93]. Bir başka çalışmada, mitoxantrone ilacının tedavi etkinliğini iyileştirmek ve yan etkilerini azaltmak için, $\text{NH}_2\text{-PEG-NH}_2$ ve folik asit modifikasyonlu karboksilatlı grafen kuantum noktaları kullanarak mitoxantrone için Li ve arkadaşları tarafından bir ilaç taşıyıcı nanosistem oluşturulmuştur. Folik asit ve PEG yüzey modifikasyonu mitoxantrone ilacının yüklenme verimini arttırmıştır. İlk olarak $\text{NH}_2\text{-PEG-NH}_2$, bir uçtaki amino grubu yoluyla kuantum noktalara bağlanmış ve kalan amino grubu, folik asit-PEG-kuantum noktaları kompleksleri oluşturmak için folik asitin karboksil grubu ile etkileşime girmiştir. Folik asit-PEG-kuantum noktalarından oluşan nanopartiküller mitoxantrone ilacını yüzeyde $\pi - \pi$ etkileşimleri ve hidrojen bağları yoluyla adsorbe etmek amacıyla taşıyıcı olarak kullanılmış ve taşıyıcının ilaç salım performansları belirlenmiştir [94]. Xin ve arkadaşları antitümör etkinliğini arttırmak ve ciddi yan etkileri azaltmak amacıyla, tümör hedeflemeye yönelik yeni bir ultrasona duyarlı lipozomal sistem hazırlamışlardır. Poli (laktik asit-ko-glikolik asit) nanopartikülü ve mitoxantrone içeren ultrasona duyarlı lipozomlar amonyum sülfat yöntemi ile hazırlamıştır. Mitoxantrone lipozomları, çekirdek-kabuk yapısı ile oluşturulmuş, iç çekirdek poli (laktik asit-ko-glikolik asit) nanopartikülleri ve mitoxantrone molekülleri, dış tabaka lipit membranlardan hazırlanmıştır [95].

5. ÇALIŞMANIN MOTİVASYONU

Bu kısımda ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılacak Fmoc-Trp-OH bağlanmış PEG zincirleriyle kaplı karbon nanotüplerin sentezinde kullanılan yöntem ve malzemelerin nedenleri, ilaç taşıma performanslarına olabilecek etkileri ve bu çalışmanın motivasyonunu oluşturan sorunlar tartışılmıştır. Bu çalışmanın motivasyonunu oluşturan konular şunlardır:

1) Neden tek duvarlı karbon nanotüp kullanılmıştır?

Bu çalışmanın amacı, meme kanseri tedavisi için kullanılabilecek karbon nanotüp temelli bir nano sistem geliştirmektir. Karbon nanotüplerin önemli ve ön planda olan fiziksel, kimyasal, optik ve NIR floresan özellikleri nedeniyle, taşıyıcı olarak sıklıkla araştırılmakta olan malzemelerdir. Tasarlanan ilaç taşıyıcı sistemin iskeletini oluşturmak amacıyla TDKNT'ler kullanılmıştır. Literatürde kimyasal, fiziksel ve biyolojik özellikleri nedeniyle TDKNT'ler, hücrel görüntüleme, kemik iskelesi, MRI kontrast ajanları, tümör yıkım ajanları ve hücre içi protein taşıyıcıları gibi biyomedikal uygulamalar için en umut verici nanomalzemelerden biri olarak görülmektedir [96]. Örnek olarak bir çalışmada paklitaksel ilacı ile yüklü poli (etilen glikol) (PEG) kaplı TDKNT, MCF-7 hücre hattı kullanarak göğüs kanseri hücrelerini etkili bir şekilde öldürerek kanser tedavisi için umut verici olduğunu göstermiştir [97]. Bu tip kanser tedavilerindeki etkin rolü sebebiyle tez çalışmasında TDKNT kullanılmıştır.

2) Neden Fmoc-Trp-OH kullanılmıştır?

Bu çalışmada ilaç taşıyıcı sistemimizin iskeletini oluşturan TDKNT'nin biyolojik uyumluluğunu geliştirmek ve suda çözünürlüğünü arttırmak amaçlanmaktadır. Fmoc aminoasitler de bu amaçla doğrudan KNT immobilizasyonu için kullanılmaktadır [49]. Öte yandan, Fmoc amino asitlerinin π - π bağı aracılığıyla TDKNT'lerin yüzeyiyle etkileşime girebileceği bilinmektedir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, Fmoc-Trp-OH'ın içerdiği triptofan amino asitinin bulundurduğu aromatik halkalar sebebiyle TDKNT yüzeyine daha fazla bağlanacağı öngörülmektedir [49,98]. Fmoc-Trp-

OH'deki aromatik triptofan halkası da, TDKNT duvarlarına bağlanmayı teşvik edecektir. Fmoc ayrıca TDKNT ile PEG arasında köprü görevi görecektir.

3) Neden kovalent olmayan bağlanma yöntemi tercih edilmiştir?

Biyomedikal görüntüleme ve moleküler terapi uygulamaları için kovalent olmayan yöntemle kaplanmış TDKNT'ler önemli derece ümit vaat etmektedir. Kovalent olmayan bu yöntem sitotoksit özellikleri iyileştirmek için de kullanılan bir yaklaşımdır.

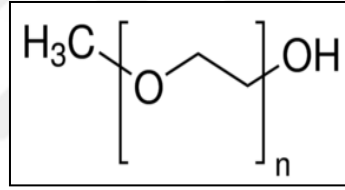
4) Neden mitoxantrone ilacı kullanılmıştır?

Mitoxantrone, literatürde sıklıkla kullanılan doxorubicin ilacına göre de çok daha az yan etkiler göstermektedir [99]. Sentetik yolla elde edilmiş, antrokinon grubuna ait, meme kanseri tedavisinde etkin rol oynayan bir ilaç olan mitoxantrone, literatürde Fmoc-PEG kompleksi ile kaplı TDKNT taşıyıcı sistemlerinde çalışılmamış olması açısından da çalışmamızı yenilikçi kılmaktadır.

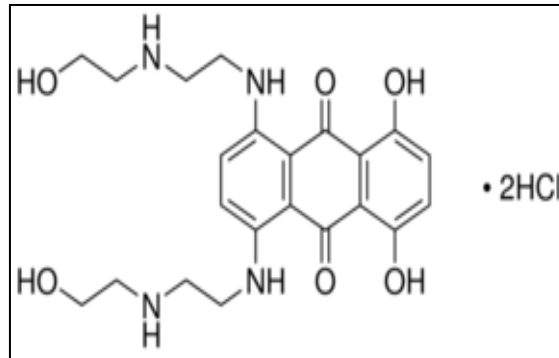
6. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

6.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

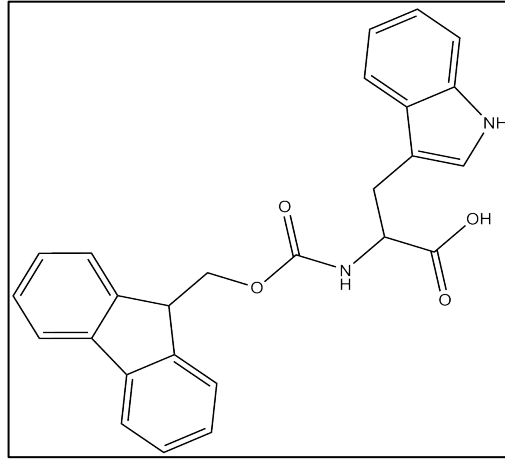
Meme kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve anti kanser ilacı olan Mitoxantrone dihydrochloride, molekül ağırlıkları 5000 g/mol ve 12000 g/mol olan polietilen glikol (PEG) monometil eter ve Fmoc-triptofan (Fmoc-Trp-OH) aminoasiti Sigma Aldrich'ten temin edilmiştir. Diklorometan (DCM), tetrahidrofuran (THF), dietileter, dimetilaminopiridin (DMAP), N,N' - disikloheksilkarbodiimid (DCC) Sigma Aldrich'ten temin edilmiştir. Çalışmada kullanılan PEG, Mitoxantrone dihidroklorit ve Fmoc-Trp-OH, kimyasal yapıları ve özellikleri sırasıyla Şekil 6.1-6.3 ve Çizelge 6.1-6.3'te verilmiştir.



Şekil 6.1 : PEG₅₀₀₀ ve PEG₁₂₀₀₀ monometil eterin kimyasal yapısı.



Şekil 6.2 : Mitoxantrone dihydrochloride kimyasal yapısı.



Şekil 6.3 : Fmoc-Trp-OH kimyasal yapısı.

Çizelge 6.1 : PEG monometil eterin özellikleri.

M_a (g/mol)	Buhar Basıncı (mmHg, 20°C)	Erime Noktası (°C)	Viskozite (mPa.s, 20 °C)
PEG ₅₀₀₀	0.05	60-64	167-219
PEG ₁₂₀₀₀	<0.01	64-65	1100-1400

Çizelge 6.2 : Mitoxantrone molekülüne ait fiziksel ve kimyasal özellikler

Özellik	Değer
Molekül Ağırlığı (g/mol)	517.4
pKa	8.5
Sudaki Çözünürlük (mg/mL)	5.17
Maksimum Absorbans (nm)	611- 664
Molekül Yüzey Alanı (Å ²)	163

Çizelge 6.3 : Fmoc-Trp-OH kimyasalının bazı özellikleri.

Özellik	Değer
Molekül Ağırlığı (g/mol)	426.46
Erime Noktası (°C)	182-185

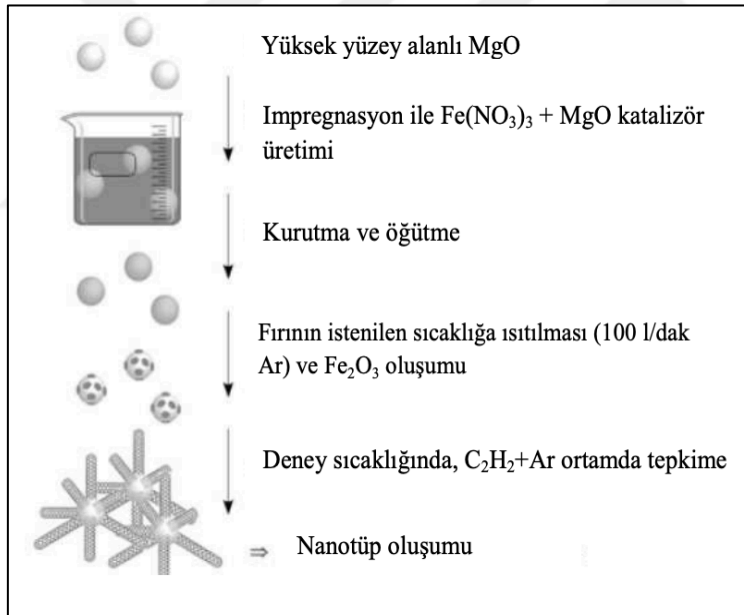
6.2 Tek Duvarlı Karbon Nanotüp Üretimi ve Saflaştırılması

Tek duvarlı karbon nanotüp (TDKNT) sentezi, İTÜ Enerji Enstitüsü öğretim üyesi Prof. Dr. Nilgün Yavuz'un laboratuvarlarında Nanobilim ve Nanomühendislik Bölümü lisansüstü öğrencisi Serdar Bozoğlu danışmanlığında kimyasal buhar biriktirme yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Sistem, malzeme olarak çok yüksek sıcaklıklara dayanabilen bir fırın ve kuartz bir reaktörden oluşmaktadır. Hazırlanan katalizör reaktör içerisindeki gözenekli diske yerleştirilmiştir. Sistemde inert argon taşıyıcı gaz olarak kullanılmıştır ve hidrokarbon ile beraber sisteme verilmiştir. İnert gaz kullanılmasının en önemli sebebi, katalizörün akışkanlaşmasının gerçekleşmesi için hidrokarbon akış hızına ek olarak gerekli akışkan hızının sağlanmasıdır. Taşıyıcı inert gaz olarak argon kullanılmıştır ve hidrokarbon ile reaktör içerisine gönderilmiştir. İnert gaz kullanılmasının en önemli sebebi, katalizörün akışkanlaşmasının gerçekleşmesi için hidrokarbon akış hızına ek olarak gerekli akışkan hızının sağlanmasıdır. Ayrıca taşıyıcı gazın diğer bir kullanım sebebi ise reaktörde kalan istenmeyen maddelerin ortamdan uzaklaştırılması ve temizlenmesidir.

Katalizör üretiminde ilk olarak demir nitrat ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) ve magnezyum oksit (MgO) etanol içinde 30 dakika homojen karıştırılmış, daha sonra sırasıyla kurutma ve öğütme işlemleri gerçekleştirilmiştir. Fe, MgO destek malzemesi üzerine impregnasyon (emdirme) yöntemi ile çöktürülerek hazırlanmıştır. Katalizör/destek oranı, ağırlıkça 5:100 olarak seçilmiştir. Karıştırıcıda homojen karışım sağlandıktan sonra (80°C'de 18 saat) kurutma ve öğütme işlemleri gerçekleştirilmiştir. Üretim 800-900°C'de gerçekleştirilmiştir. Isıtma işlemi bittikten sonra sistem yaklaşık 100 °C'ye kadar inert gaz varlığında soğutulmuştur. KNT üretiminde kullanılan fırın ve kuartz reaktör Şekil 6.4'te, KNT üretim şeması ise Şekil 6.5'te verilmiştir.



Şekil 6.4 : TDKNT üretiminde kullanılan fırın ve kuartz reaktör.



Şekil 6.5 : Karbon nanotüp üretim şeması.

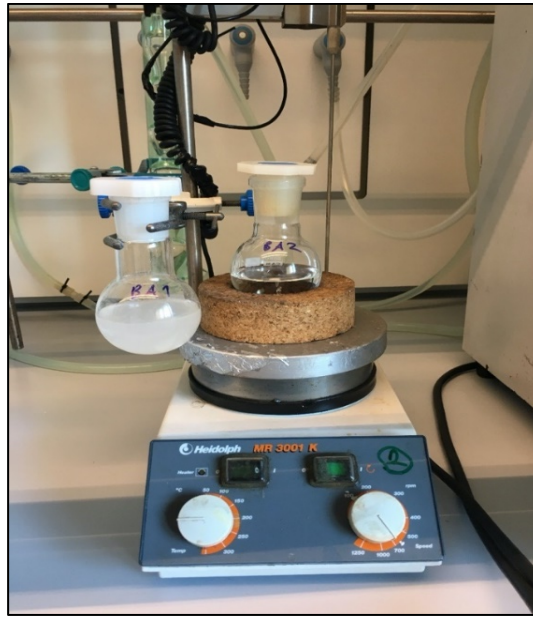
Sentezlenen KNT'lerden metal katalizör ve destek malzemelerin giderilmesi için saflaştırılmaları gerekmektedir. Saflaştırma amacıyla, kimyasal oksidant olarak piranha çözeltisi (96% H_2SO_4 /30% H_2O_2 , v/v 4:1) hazırlanmıştır. Daha sonra, belli bir miktar KNT önce oksidant içinde ultrasonik karıştırıcı yardımıyla dağıtılmıştır. Ardından manyetik karıştırıcı ile 2 saat süreyle 100 rpm hızında karıştırılmıştır. Karışım saf su ile pH değeri 7 olana kadar yıkanmış ve 100°C 'de gece boyu kurutulmuştur.

6.3 Fmoc-PEG Kompleksinin Hazırlanması

Fmoc-Trp-OH ve PEG₅₀₀₀ reaksiyonunda PEG₅₀₀₀ (2 g) DCM (30 mL) içerisinde çözülmüş ve karışıma THF (2 mL) eklenmiştir. Daha sonra karışıma Fmoc-Trp-OH (0.26 g) ilave edilmiş ve karıştırılmaya bırakılmıştır. Bu karışıma DCC (0.15 g) ve DMAP (0.024 g) ilave edilmiş ve yaklaşık olarak 72 saat boyunca karıştırılmıştır. Bu sürenin sonunda oluşan karışım dietil eterde çöktürülmüş ve Fmoc-PEG₅₀₀₀ karışımı katı olarak elde edilmiştir.

Sentez sırasında reaksiyon ortamında üre tuzu oluşmaktadır. Bunu ortamdan uzaklaştırmak için çözünürlük testi uygulanmış ve üre tuzunun DCM, eter, metanol ve THF çözücülerini arasından metanolde çözüldüğü belirlenmiştir. Oluşan tuz metanol ile ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra süzme işlemi uygulanmış ve son olarak elde edilen ürün vakum etüvünde kurutulmuştur.

Benzer şekilde Fmoc-Trp-OH ve PEG₁₂₀₀₀ reaksiyonunda, PEG₅₀₀₀ ile eşit molde olacak şekilde PEG₁₂₀₀₀ (4.8 g) metilen klorür (30 mL), daha sonra da THF (2 mL) içerisinde çözülmüştür. Karışıma Fmoc-Trp-OH (0.26 g) eklenmiş ve karıştırılmıştır. Sırasıyla, DCC (0.15 g) ve DMAP (0.024 g) eklenmiş ve 72 saat boyunca 100 rpm hızında manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Oluşan karışım dietil eterde çöktürülmüş, sonrasında süzme işlemi uygulanmış, vakum etüvünde 30 °C'yi aşmayacak şekilde kurutulmuştur. Fmoc-Trp-OH ve PEG kullanarak Fmoc-PEG kompleksinin hazırlanmasında kullanılan deney sistemi Şekil 6.6'da gösterilmiştir.



Şekil 6.6: Fmoc-PEG kompleksinin sentez sistemi.

6.4 Sentezlenen Fmoc-PEG Kompleksinin Tek Duvarlı Karbon Nanotüpe Bağlanması

Sentezlenen Fmoc-PEG kompleksinin TDKNT'ye bağlanması için; 50 mL THF, 50 mg karbon nanotüp ve 250 mg Fmoc-PEG kompleksi ultrasonik banyoda yaklaşık yarım saat kadar bekletilmiştir. Daha sonra 48 saat boyunca manyetik karıştırıcıda 100 rpm hızında karıştırılmıştır. Bu sürenin sonunda bağlanmayan komplekslerin ortamdan uzaklaştırılması amacıyla karışım filtre edilmiştir. Filtre (Sartorius, PTFE) işleminde, alta geçen KNT duvarlarına bağlanmamış Fmoc-PEG uzaklaştırılmış olup, üstte kalan katıya tekrar THF ve aseton çözücülerini eklenerek süzme işlemi yapılmıştır. Daha sonra, filtre kağıdında kalan ürün 24 saat boyunca vakum etüvünde kurutulmuştur. Böylece Fmoc-PEG kompleksinin TDKNT'e bağlanma işlemi gerçekleşmiş ve fonksiyonelleştirilmiş KNT elde edilmiştir. Şekil 6.7'de manyetik karıştırıcıda Fmoc-PEG kompleksinin TDKNT'e bağlanması çalışmasının yapıldığı deney düzeneği gösterilmiştir.



Şekil 6.7 : Manyetik karıştırıcıda Fmoc-PEG kompleksinin TDKNT'e bağlanması

6.5 Karakterizasyon Yöntemleri

Fmoc-PEG kompleksinin ve fonksiyonelleştirilen TDKNT'lerin karakterizasyonu geçirimli elektron mikroskobu (TEM), Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi, nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, floresans

spektroskopisi ve termogravimetrik analiz (TGA) yöntemleri kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca Fmoc-PEG ile kaplı TDKNT'nin sudaki dispersiyon davranışı incelenmiştir.

6.5.1 Geçirimli elektron mikroskobu

Geçirimli elektron mikroskobu (TEM), nanopartikül örneklerini, malzemelerini görüntülemek için elektron ışını kullanan ve ışık tabanlı görüntüleme teknikleriyle mümkün olandan çok daha yüksek çözünürlük sağlayan bir tekniktir. Yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskobu (HR-TEM) görüntüleri elde etmek amacıyla JEOL 2100 TEM cihazı kullanılmış ve bu cihaz 200 kV'da çalıştırılmıştır. Görüntüleri alınacak numuneler, elektron mikroskobunda bulunan karbon kaplı bakır ızgara üzerinde numunenin THF içinde seyreltilmiş çözeltisinin damlatılması ile hazırlanmıştır.

6.5.2 Fourier transform infrared spektroskopisi

Agilent Technologies Cary 630 FTIR ölçüm aleti kullanılarak FT-IR spektrumları $4000-650\text{ cm}^{-1}$ dalga boyu aralığında elde edilmiştir.

6.5.3 Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi

^1H (500 MHz) spektrumları için Agilent VNMR 500 NMR kullanılmıştır.

6.5.4 Floresans spektroskopisi

Hitachi F-4500 spektrofotometresi kullanılarak floresans spektrumları elde edilmiştir.

6.5.5 Termogravimetrik analiz

Termogravimetrik analizi için oda sıcaklığı ile $800\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralığında, inert gaz atmosferinde altında $10\text{ }^{\circ}\text{C/dk'lık}$ ısıtma hızı ile Perkin-Elmer Diamond TGA cihazı kullanılarak yapılmıştır.

6.5.6 Fmoc-PEG ile kaplı TDKNT'nin sudaki dağılımı

Fmoc-PEG ile kaplı TDKNT'nin ve Fmoc-PEG ile kaplı olmayan TDKNT'nin sudaki dağılımını belirlemek amacıyla her bir numune deiyonize su bulunan şişelere alınmış ve her bir numunenin sudaki sıfırıncı, birinci, üçüncü ve beşinci saatlerdeki dispersiyonları incelenerek fotoğraf çekilmiştir.

6.6 Tampon Çözeltilerinin Hazırlanması ve Kalibrasyon Eğrisinin Oluşturulması

İlaç yükleme için pH=9.1 ve salım için pH=5.5'teki kalibrasyon eğrileri Perkin Elmer LS45 UV spektrofotometre kullanılarak elde edilmiştir. pH=9.1'lik çözelti hazırlamak için tris baz ve tris hidroklorit kullanılmıştır. İlaç yükleme çalışması için tampon çözelti hazırlama amacıyla deiyonize suya (1L) tris baz yaklaşık olarak 0.0025 g eklenmiş ve manyetik karıştırıcıda yaklaşık 30 dakika kadar karıştırılmıştır. Salım çalışmaları için ise fosfat tampon çözeltisi (PBS) hazırlamak amacıyla öncelikle 13.61 g potasyum dihidrojen fosfat deiyonize suda çözölmüş ardından balon jojede 1000 mL'ye tamamlanmıştır. Sonrasında 35.81 g disodyum hidrojen fosfat yine deiyonize suda çözölmüş ardından balon jojede 1000 mL'ye tamamlanmıştır. Daha sonra potasyum dihidrojen fosfat çözeltisinden 96.4 mL, disodyum hidrojen çözeltisinden ise 3.6 mL alınarak karıştırılmış ve pH metre ile ölçüm alınmıştır.

Mitoxantrone için bulunan maksimum absorbans değeri olan 611 nm değeri baz alınarak farklı konsantrasyonlardaki absorbans değeri ölçölerek hem yükleme hem de salım ortamları için ayrı ayrı kalibrasyon eğrileri oluşturulmuştur. Bunun için ilk olarak 20 mL hacminde 2.5 mg/mL derişimde ilaç çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözelti stok çözelti olarak kullanılarak, 100 µg/mL, 90 µg/mL, 80 µg/mL, 70 µg/mL, 60 µg/mL, 50 µg/mL, 40 µg/ mL, 30 µg/mL, 20 µg/mL, 10 µg/mL konsantrasyonlarında çözeltiler hazırlanmış ve UV cihazından her bir çözeltinin absorbans değeri belirlenmiştir.

6.7 İlaç Yükleme ve Salımı

Mitoxantrone ilacının Fmoc-PEG ile kaplanmış ve kaplanmamış TDKNT'ye yüklenmesi çalışmaları pH=9.1 tampon çözeltisi ortamında gerçekleştirilmiştir.

Mitoxantrone 0.75 mg/mL (1.5 mM) konsantrasyonunda olacak şekilde pH=9.1 tris tampon çözeltisi ile hazırlanmış, oda sıcaklığında önce ultrasonik banyoda 30 dakika boyunca bekletilmiş ve 48 saat boyunca tris tampon çözeltisinde (pH = 9.1) TDKNT ve fonksiyonelleştirilmiş TKDKNT'ler (0.37 mg/mL) ile manyetik karıştırıcıda 100 rpm hızında karıştırılmıştır. Daha sonra hazırlanan karışımda yüklenmeden kalan mitoxantrone ilacını uzaklaştırmak için tekrarlanan filtrasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. UV-vis absorbans değeri Perkin Elmer LS 45 spektrometre kullanılarak ölçölmüş ve ilaç yükleme sonuçları elde edilmiştir. Farklı molekül

ağırlıklı PEG ile kaplanmış mitoxantrone yüklü TDKNT taşıyıcı sistemlerinin oluşumu solüsyonun mavimsi bir renk almasıyla doğrulanmıştır.

Her bir deney üç kez tekrarlanmış ve sonuçların ortalamaları alınmıştır. Filtrasyon işleminde ise filtrasyon düzeneği hazırlanmış, etanol ile filtre kağıdı aktive edilmiş ve numune süzölmeye bırakılmıştır. Süzölen kısım, yani nanotüpe bağlanmayan kısımların mayerin alt kısmında toplanmış ve bu numunenin içerdiği ilaç UV-VIS vasıtasıyla belirlenmiştir. Mitoxantrone ilacının dalga boyu karakteristik tepe noktasını net bir şekilde belirlemek için tarama 200-650 nm arasında gerçekleştirilmiştir. 611 nm tepe noktası olarak görölmüş ve yükleme ve salım çalışmalarında bu değeri kullanılmıştır. Literatürde de mitoxantrone molekölü için karakteristik absorpsiyon değeri 608 nm olarak belirtilmektedir [91]. KNT'ye ilaç yükleme verimi 6.1 numaralı denkleme göre hesaplanmıştır. İlaç yüklenmiş TDKNT'ler salım çalışmalarını yapmak amacıyla 48 saat boyunca etüvde kurutulmaya bırakılmıştır.

$$\% \text{ İlaç Yükleme Verimi} = \frac{(\text{Başlangıçta çözeltideki ilaç miktarı} - \text{Yükleme sonunda çözeltideki ilaç miktarı})}{\text{Başlangıçta çözeltideki ilaç miktarı}} \times 100 \quad (6.1)$$

Salım çalışmaları, 37 °C'de pH 5.5 PBS tampon çözeltisi ortamında 200 saat boyunca gerçekleştirilmiş. Mitoxantrone yüklü TDKNT (0.37 mg/mL), pH 5.5'te 37 °C'de 20 mL tampon çözelti içerisine konulmuştur. Farklı zaman aralıklarında, 0.8 mL çözelti çekilmiş ve Perkin Elmer LS45 spektrometre ile 611 nm'de çözeltideki ilaç derişimi saptanmıştır. Her seferinde, numuneler anında salım ortamına geri döndürölmüştür. Ölçömler, mitoxantrone salım profili denge haline gelene kadar devam ettirilmiştir. Her deney 3 kez tekrarlanmıştır.

6.8 Mitoxantrone Yöklü Nanotaşıyıcıların Kinetik Modelleme Çalışmaları

Nanotaşıyıcılardan ilacın salınımını gösteren çok sayıda kinetik model vardır. Bu nedenle in vivo biyolojik performansı tespit edebilmek için in vitro ilaç salım verilerinin kullanımı ve kontrollü salım formölasyonlarının gelişimi deneysel verilerin değeriendirilebilmesinde oldukça büyük öneme sahiptir. Bu amaçla en çok kullanılan kinetik modellerden, Sıfıncı Mertebe Modeli, Birinci Mertebe Modeli, Higuchi Modeli ve Korsmeyer-Peppas Modeli bu çalışmada da kullanılmıştır. Çalışmada Fmoc-PEG ile kaplanmış ve kaplanmamış TDKNT'lerden ilaç salımı verileri

kullanılarak model sabitleri hesaplanmıştır. Çizelge 6.4'te de ilaç salım kinetiklerini incelemek için kullanılan kinetik modeller ve denklemleri gösterilmiştir.

Çizelge 6.4: Nanotaşıyıcı sistemlerin ilaç salım kinetiklerini incelemek için kullanılan kinetik modeller ve denklemleri.

Model İsmi	Matematiksel Denklem
Sıfırıncı mertebe	$F = k_0t$
Birinci mertebe	$\ln(1-F) = -k_1t$
Higuchi	$F = k_H t^{1/2}$
Korsmeyer Peppas	$F = kt^n$

İlaç salınımının yavaş olmadığı formlarındaki ilaç salınımı, Sıfırıncı Mertebe Modeli ile temsil edilebilir. Salım kinetiğini incelemek için, in vitro ilaç salım çalışmalarından elde edilen veriler, zamana karşı salım yüzdesel kümülatif ilaç miktarı olarak grafiklenmiştir.

Birinci Mertebe Modeline göre, taşıyıcıda kalan ilaç miktarının logaritmasının, salım için geçen zamanla doğru orantılı olduğu literatürde belirtilmektedir [100]. Bu model difüzyon kontrollü salım ve çözünme kontrollü salım çalışmalarına uygunluk gösterebildiği gibi, suda fazlasıyla yüksek çözünürlüğe sahip olan ilaçların suda çözünür olmayan ve şişme özelliği göstermeyen taşıyıcılardan salım davranışına da uygundur. Bu modelde elde edilen veriler, zamana karşı taşıyıcıda kalan ilacın log kümülatif yüzdesi olarak çizilmektedir [100].

1960'lı yıllarda öne sürülen Higuchi modelinde ise çözünürlüğü genelde düşük olan ilaçların yarı-katı veya katı taşıyıcılardan salımı açıklanmaktadır. Higuchi modeline uygun salım davranışında salım ilaç kesri zamanın karekökü ile orantılıdır [101].

1983 yılında Korsmeyer tarafından geliştirilen bu modele göre ilacın salım kesri, zamanın üssü ile ilişkilendirilmiştir. Çizelge 6.4'te gösterilen denklemde t zamanı, k_{KP}

Korsmeyer-Peppas salım hız sabiti ve n ise salımın derecesini belirtmektedir. n değerine göre salım dört farklı sınıflandırmaya sahiptir. Bunlar, n değeri 0,45'ten küçük veya 0,45 olduğu durumda Fick yasasına uyan (Fickian) difüzyon mekanizması, 0,45 ile 1 arasında olduğu durumda ise Fick yasasına uymayan (Non-Fickian) difüzyon mekanizmasıdır. $n=0.89$ olduğu durum Case II taşınım, $n>0.89$ olduğu durum ise Super case II taşınımı ifade etmektedir.





7. SONUÇLAR

Bu tez kapsamında, mitoxantrone ilacının taşınması için TDKNT temelli bir nanotaşıyıcı sistem hazırlanmış karakterize edilmiş ve ilaç taşıma performansı belirlenmiştir. Nanotaşıyıcı sistem 3 adımda sentezlenmiştir. Bunlar;

-TDKNT sentezi

-Fmoc-PEG sentezi

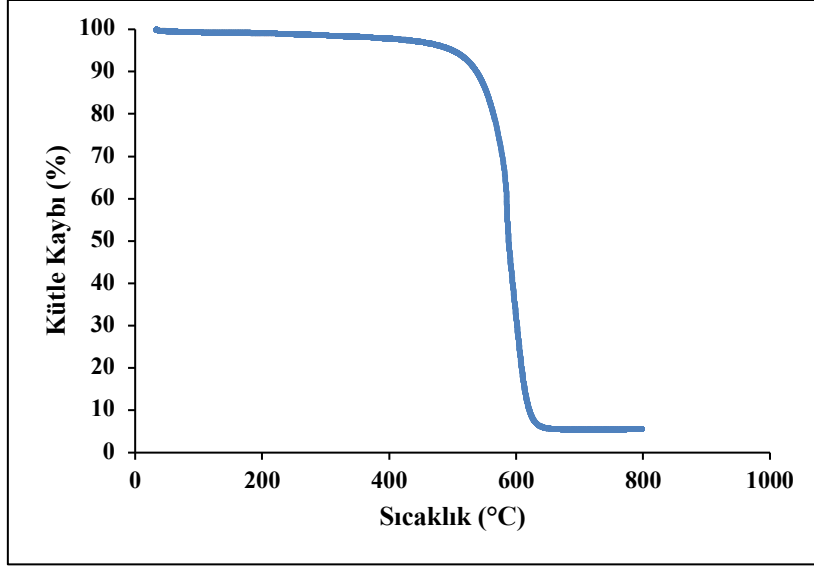
-TDKNT'lerin Fmoc-PEG kompleksi ile kaplanması

Her bir adımda hazırlanan malzemelerin karakterizasyon sonuçları ve nanotaşıyıcının ilaç taşıma performansı aşağıdaki bölümlerde açıklanmıştır.

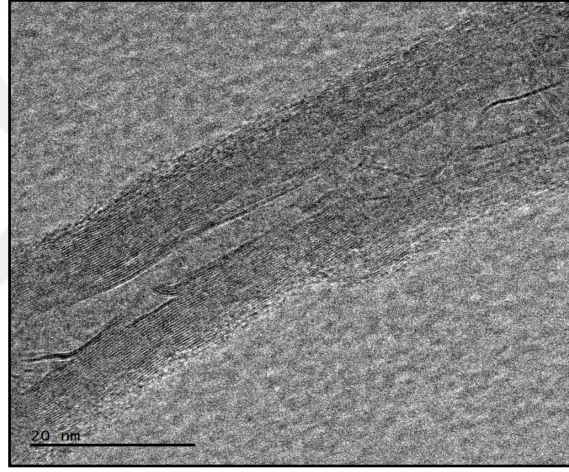
7.1 TDKNT Sentezi

Deneyisel çalışmalarda belirtilen yöntemlerle sentezlenen TDKNT'ler için TEM ve TGA yöntemleri kullanılarak karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. TEM nanopartikül, malzemeleri görüntülemek için elektron ışını kullanan ve ışık tabanlı görüntüleme teknikleriyle mümkün olandan çok daha yüksek çözünürlük sağlayan bir tekniktir. TEM, nanoparçacık büyüklüğü, tane büyüklüğü, boyut dağılımı ve morfolojiyi doğrudan ölçmek için kullanılabilir. Kimyasal buhar biriktirme metoduyla üretilen KNT'lerin, tek duvarlı yapıları TEM analizlerinden belirlenmiştir. Şekil 7.2'de tek duvarlı karbon nanotüpün 20 nm'de ve Şekil 7.3'te 50 nm'deki TEM görüntüleri verilmiştir. Buna göre KNT'lerin ortalama 1.5 nm çapında olduğu, dolayısıyla tek duvarlı olduğu belirlenmiştir.

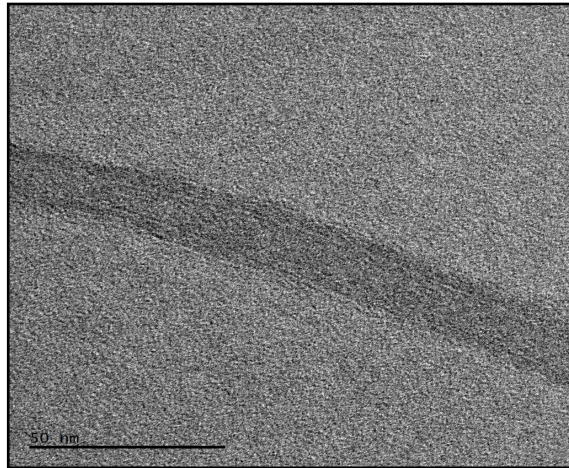
Sentezlenen TDKNT'lerin saflaştırma işlemi sonrası içerdikleri safsızlık yüzdesini belirlemek için TGA analizi yapılmıştır. Bu amaçla da TGA ile hava ortamında sıcaklığı arttırarak KNT'ler okside edilmiştir. Kütle kaybındaki kalan miktar safsızlıkları göstermektedir. Saflaştırma işlemi sonrası KNT'lerdeki safsızlık miktarı yaklaşık % 5.5 bulunmuştur (Şekil 7.1). Bu kabul edilebilir bir değerdir ve TDKNT'nin oldukça saf olduğunun göstergesidir.



Şekil 7.1 : Tek duvarlı karbon nanotüpün TGA eğrisi.



Şekil 7.2 : Tek duvarlı karbon nanotüplerin TEM görüntüsü (20 nm).

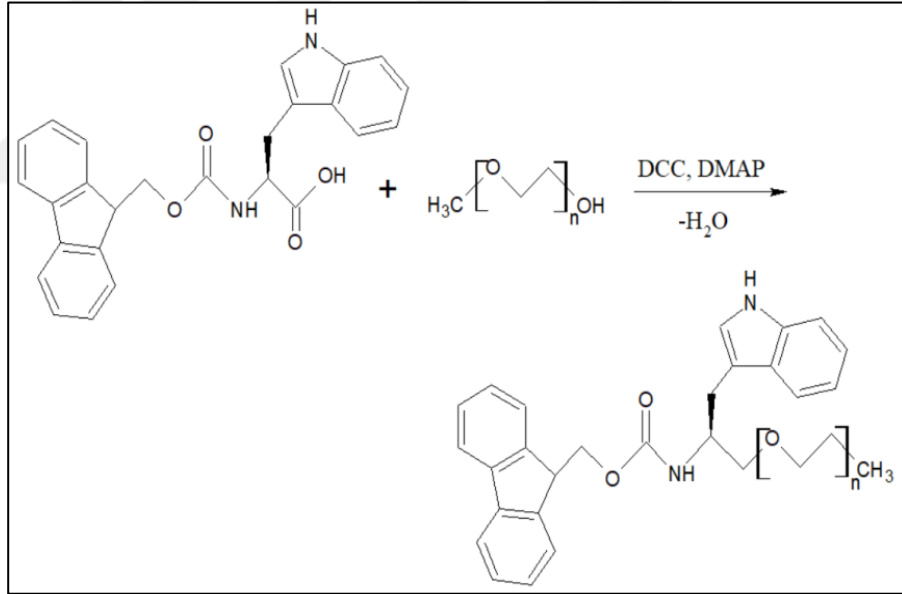


Şekil 7.3 : Tek duvarlı karbon nanotüplerin TEM görüntüsü (50 nm).

7.2 Fmoc-PEG Sentezi

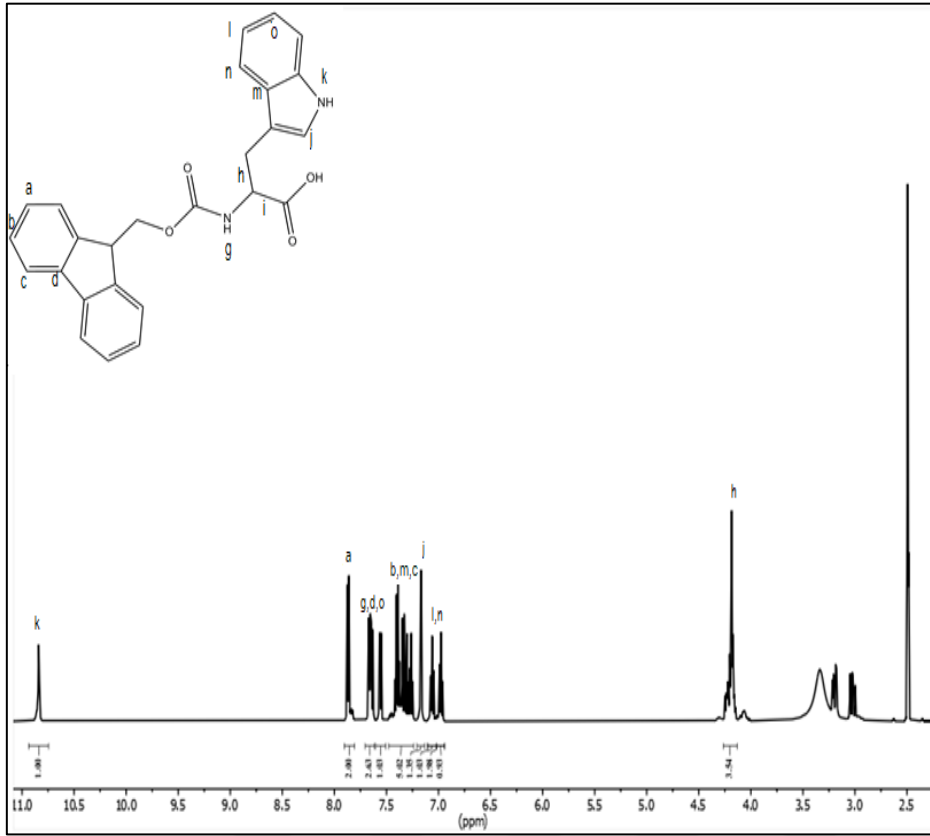
Aromatik triptofan grupları KNT'lerin yüzeyi ile bağlanma eğilimleri yüksektir. Yapılan bir çalışmada Fmoc-Trp-OH'nin diğer Fmoc-aminoasit (Fmoc-aa) moleküllerine kıyasla daha yüksek kaplama verimine sahip olduğu bildirilmektedir [100]. Ayrıca Fmoc-Trp-OH kaplanmış nanoparçacık suda iyi dispersan özelliği gösterir. Bu sebeple Fmoc-Trp-OH, PEG₅₀₀₀ ve PEG₁₂₀₀₀ ile ayrı ayrı reaksiyona sokulmuş ve Fmoc-PEG kompleksleri üretilmiştir.

Direkt esterifikasyon reaksiyonu neticesinde Fmoc-triptofan aminoasiti PEG ile reaksiyona sokularak PEG zincirinin sonuna Fmoc temelli grup bağlanmıştır. Oluşan ürünler tartılarak verim hesabı yapılmıştır. Fmoc-PEG₅₀₀₀ sentezi için verim %98.5 iken Fmoc-PEG₁₂₀₀₀ için verim %91 olarak belirlenmiştir. Daha sonra elde edilen Fmoc-PEG kompleksinin karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Fmoc-PEG kompleks sentezinin şematik gösterimi Şekil 7.4'te gösterilmiştir.

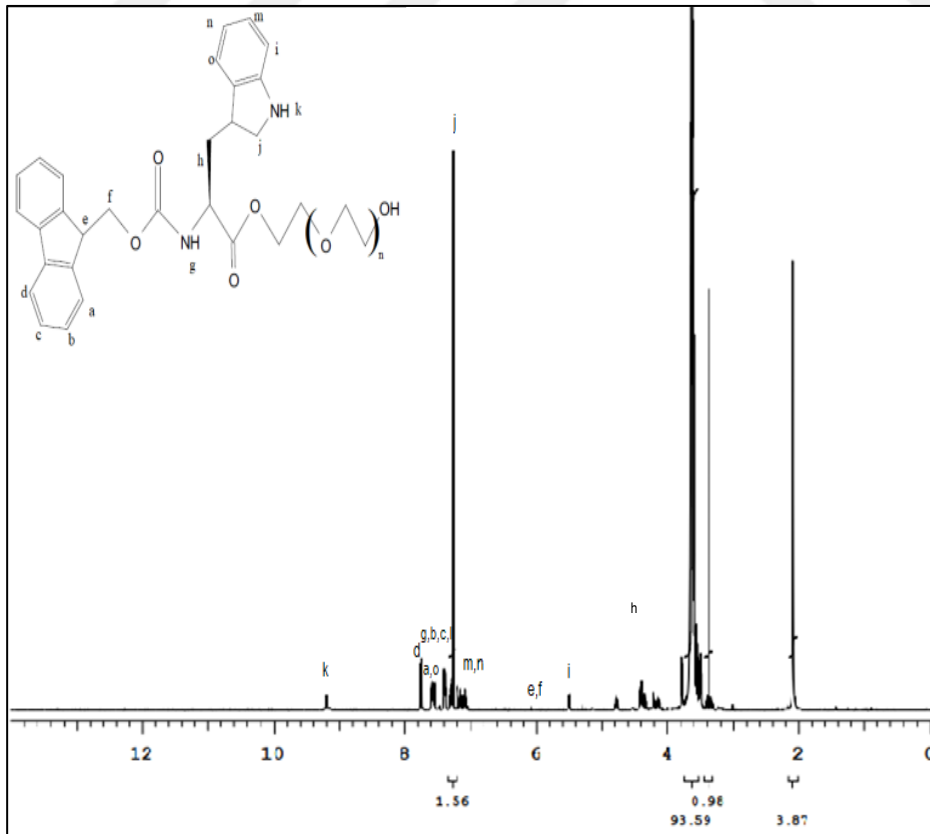


Şekil 7.4 : Fmoc-PEG kompleksi sentezi.

Fmoc-PEG kompleksinin yapısını belirlemek amacıyla numunelerin ¹H NMR spektrumları incelenmiştir. Fmoc grubu proton pikleri, Fmoc-Trp-OH'ın ¹H NMR spektrumu Şekil 7.5'te, Fmoc-Trp-PEG₅₀₀₀ ve Fmoc-Trp-PEG₁₂₀₀₀'in ¹H NMR spektrumları Şekil 7.6 ve Şekil 7.7'de gösterilmiştir. Şekil 7.5'te Fmoc-Trp-OH'ın ¹H NMR spektrumunda gözüken 7-8 ppm arasındaki pikler triptofanın aromatik halkalarındaki protonlara işaret etmektedir.

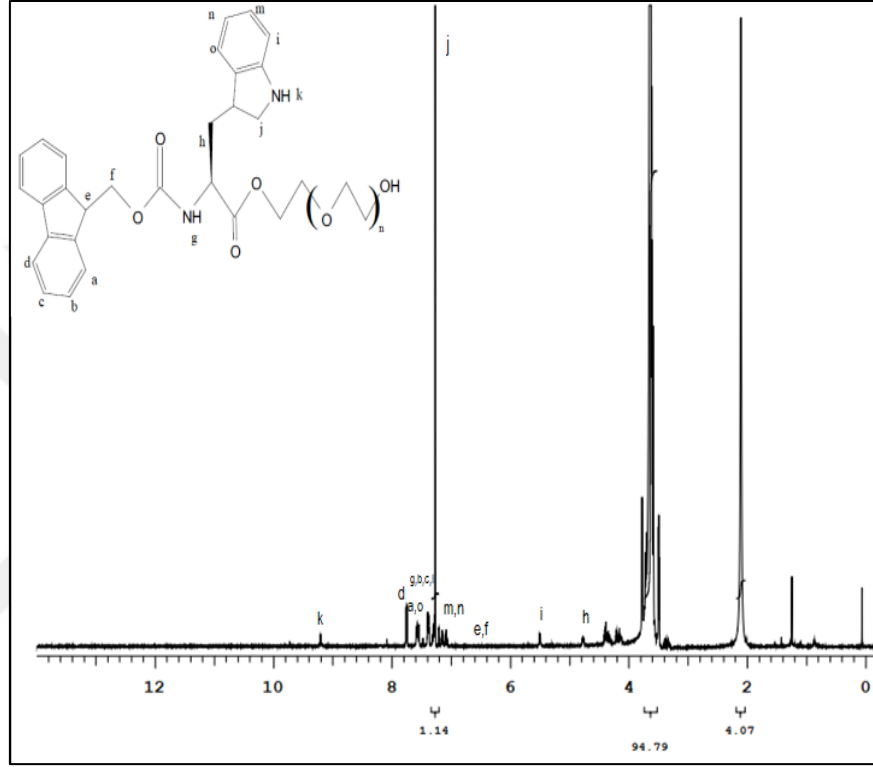


Şekil 7.5 : Fmoc-Trp-OH'in ¹H NMR spektrumu.



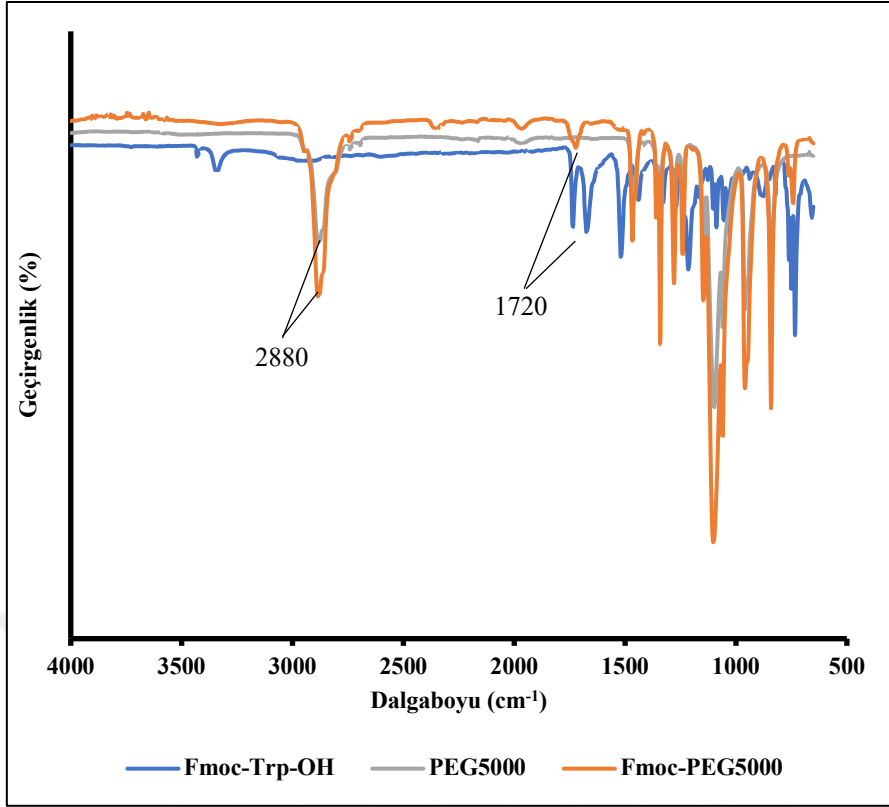
Şekil 7.6 : Fmoc-PEG₅₀₀₀'in ¹H NMR spektrumu.

Şekil 7.6'da 9 ppm civarında gözükten karakteristik pik triptofan'da bulunan –NH grubuna, 7-8 ppm aralığındaki karakteristik pikler Fmoc protonlarına, 3.6 ppm'de bulunan karakteristik pikler ise PEG molekülünün metilen protonlarına karşılık gelmektedir. Elde edilen sonuçlara göre Fmoc-Trp-OH ile PEG'den Fmoc-PEG sentezinin başarıyla gerçekleştiği belirlenmiştir.

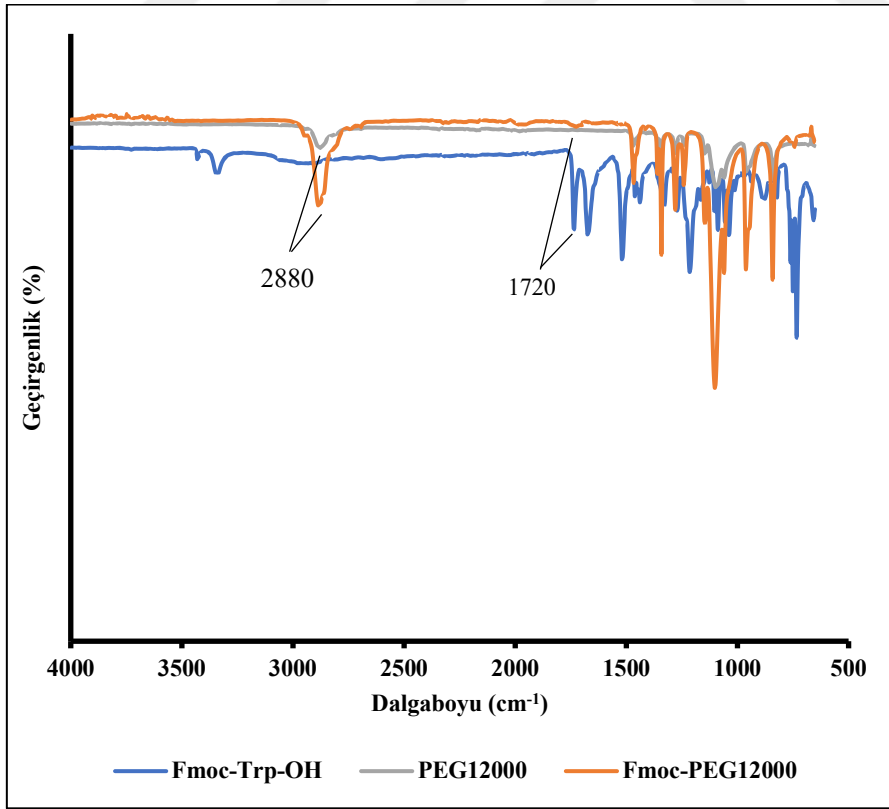


Şekil 7.7 : Fmoc-PEG₁₂₀₀₀'in ¹H NMR spektrumu.

PEG₅₀₀₀ ve PEG₁₂₀₀₀ ile bağlanmış olan Fmoc-Trp-OH'ın yapısı FT-IR spektrometresi ile de analiz edilmiştir. Yaklaşık 2880 cm⁻¹'de görülen karakteristik pikler PEG molekülünün içerdiği etilen oksit (-CH₂CH₂O-) grubuna karşılık gelir (Şekil 7.8 ve Şekil 7.9) [102]. Literatür kaynaklarına göre Fmoc-PEG spektrumlarında görülen 1720 cm⁻¹'deki pikler de Fmoc grubunun karbonil grubunu göstermektedir [103]. Bu sonuçlara göre de elde edilen spektrumlarda ve bu spektrumların sahip olduğu piklerden yola çıkılarak Fmoc-Trp-OH ile PEG'in reaksiyonundan Fmoc-PEG bileşeninin başarılı bir şekilde sentezlendiği görülmektedir.



Şekil 7.8: PEG₅₀₀₀, Fmoc-Trp-OH ve Fmoc-PEG₅₀₀₀ kompleksinin FT-IR spektrumu.

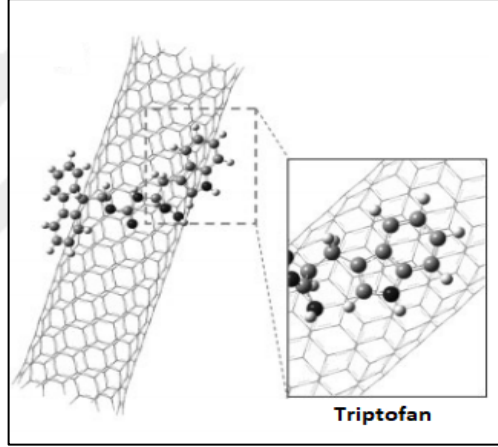


Şekil 7.9 : PEG₁₂₀₀₀, Fmoc-Trp-OH, ve Fmoc-PEG₁₂₀₀₀ kompleksinin FT-IR spektrumu.

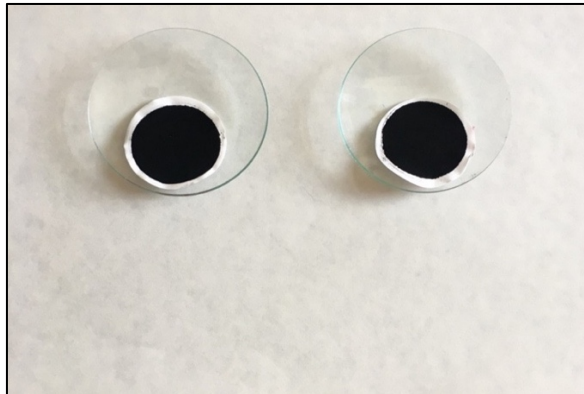
7.3 TDKNT'lerin Fmoc-PEG ile Kaplanması

Fmoc aminoasitleri, doğrudan KNT immobilizasyonu amacıyla kullanılmakta ve Fmoc amino asitleri π - π bağı yaparak KNT ile etkileşime girebilmektedir [104]. Şekil 7.10'da Fmoc-Trp-OH molekülünün TDKNT yüzeyine istiflenmiş hali şematik olarak gösterilmiştir.

Tez çalışmasında KNT duvarlarına, fonksiyonelleştirme amacıyla Fmoc grubu içeren aminoasit bağlı PEG moleküllerinin bağlandığı TGA analiz yöntemiyle gösterilmiştir. Şekil 7.11'de Fmoc-PEG ile kaplanan TDKNT'nin etüvde kurutulduktan sonraki fotoğrafı görülmektedir. Literatürde Fmoc kimyasalının triptofan amino asitinde mevcut olan aromatik halkalar nedeniyle tek duvarlı karbon nanotüp yüzeyine yüksek oranda tutunacağı belirtilmiştir [98].



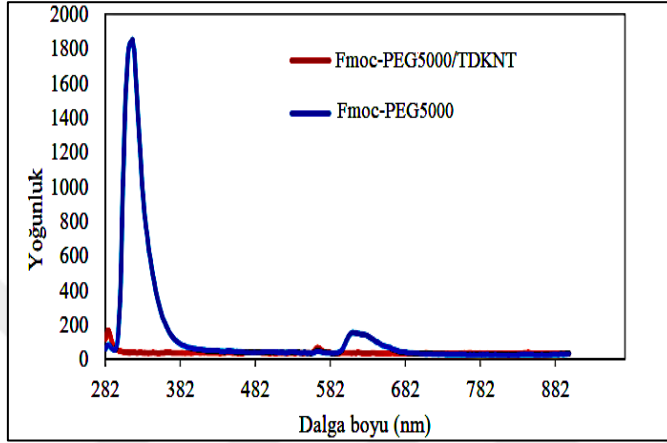
Şekil 7.10 : Fmoc-Trp-OH'nin TDKNT yüzeyine bağlanması ve şematik gösterimi [104].



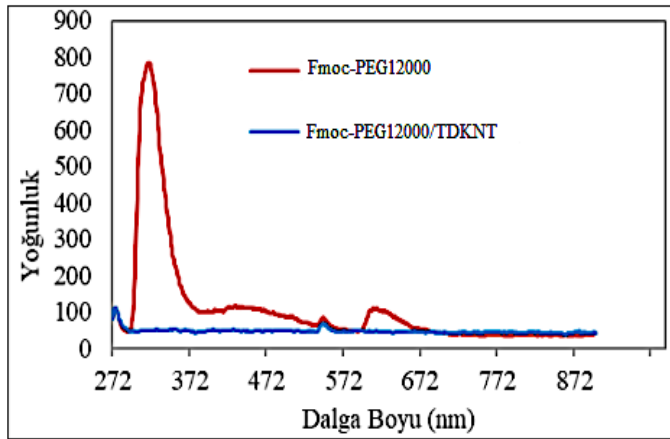
Şekil 7.11: Etüvde kurutulmuş TDKNT'ye bağlanmış Fmoc-PEG kompleksleri.

Fmoc-PEG zincirlerinin TDKNT duvarlarına tutturulduğunun diğer bir kanıtı da örneklerin floresan spektrumu incelenerek elde edilmiştir. Şekil 7.12 ve şekil 7.13'te

Fmoc-PEG komplekslerinin floresans spektrumları görülmektedir. Şekil 7.13'te Fmoc-PEG bileşiminin 320 nm'deki pikinin kompleks karbon nanotüpe bağlandıktan hemen sonra sönümlendiğini görülmektedir. Bu da Fmoc grubunun uç kısmındaki hidrofobik gruplarının karbon nanotüpe başarılı bir şekilde bağlandığını ve tutunduğunu göstermektedir. Aromatik halkalar arasındaki π - π etkileşimlerinin, enerji aktarımında floresan spektrumunun sönümlenmesini sağlayabileceği literatürde belirtilmektedir [104].



Şekil 7.12 : Fmoc-PEG₅₀₀₀ ve Fmoc-PEG₅₀₀₀/TDKNT'nin floresans spektrumu.

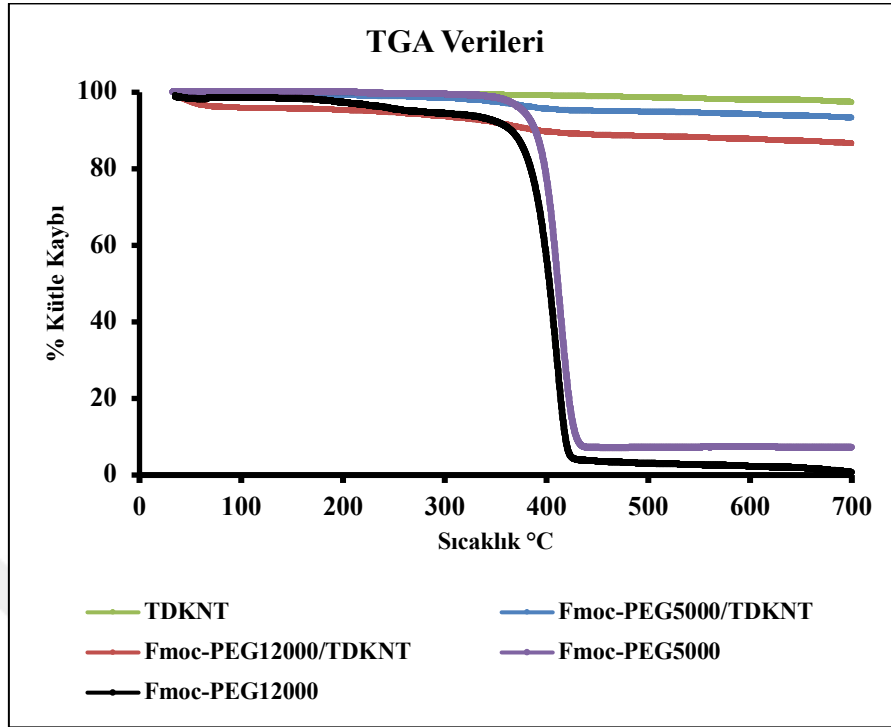


Şekil 7.13 : Fmoc-PEG₁₂₀₀₀ ve Fmoc-PEG₁₂₀₀₀/TDKNT'nin floresans spektrumu.

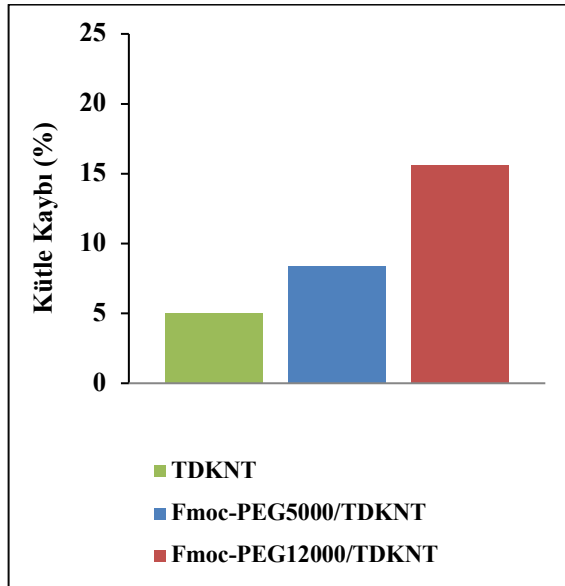
TDKNT'lere bağlı Fmoc-PEG miktarını belirlemek için TGA analizi gerçekleştirilmiştir. Şekil 7.14 ve Şekil 7.15'te Fmoc-PEG komplekslerinin TGA verileri gösterilmiştir.

Sıcaklığa bağlı olarak Fmoc-PEG kaplı TDKNT'nin kütle kaybı işlemi çok adımlı bir prosestir. Şekil 7.14'te azot ortamında sıcaklığı arttırılarak numuneler ısıl degradasyona uğratılmıştır. 150°C'ye kadar olan sıcaklıklarda adsorplanmış olan suyun buharlaşması az miktarda kütle kaybına neden olmuştur. 250 °C ve 450 °C

arasındaki kütle kaybı ise PEG zincirlerinin degradasyonu nedeniyledir. Yaklaşık 500 °C ve 600 °C'de görülen bozulma ise Fmoc-PEG zincirlerine aittir.



Şekil 7.14 : TDKNT, Fmoc-PEG₅₀₀₀/TKDNT, Fmoc-PEG₁₂₀₀₀/TKDNT, Fmoc-PEG₅₀₀₀ ve Fmoc-PEG₁₂₀₀₀ örneklerinin sıcaklığa karşı kütle kayıpları.



Şekil 7.15 : Fmoc-PEG₅₀₀₀ ve Fmoc-PEG₁₂₀₀₀ kaplı TDKNT'lerin 700°C'deki kütle kayıpları.

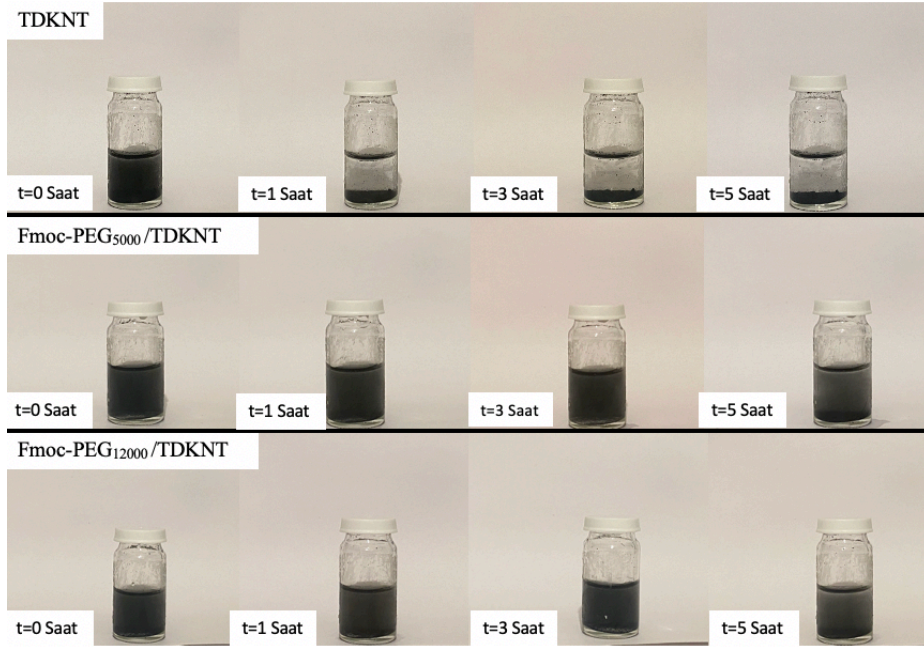
Sonuçları karşılaştırmak için sentezlenen Fmoc-PEG bileşenlerinin de TGA analizi yapılmış ve 700°C’de Fmoc-PEG₅₀₀₀ ve Fmoc-PEG₁₂₀₀₀ için ağırlık kaybı yaklaşık % 95 olarak bulunmuştur. Öte yandan 700°C’de TDKNT %5 ağırlık kaybederken Fmoc-PEG₅₀₀₀ ile kaplı örnek %9 ve Fmoc-PEG₁₂₀₀₀ kaplı örnek ise %16 ağırlık kaybetmiştir. Beklenildiği gibi, yüksek molekül ağırlıklı PEG ile kaplanan KNT’ler daha fazla kütle kaybına uğramışlardır (Şekil 7.15).

Grubumuzda yapılan moleküler simülasyon çalışmasında da PEG zincir uzunluğu TDKNT'lere bağlanan Pyr-PEG miktarı üzerinde önemli bir rol oynadığı görülmüştür. PEG’lerin molekül ağırlığı arttıkça ağırlık kaybı miktarı da artmıştır [105].

7.4 Kaplı TDKNT’lerin Sudaki Dağılımı

Grubumuzda yapılan daha önceki bir yüksek lisans tez çalışmasında, Fmoc amino asitleri ile fonksiyonelleştirilmiş TDKNT’in suda dağılma davranışını belirlemek için yapılan deneylerin sonucunda Fmoc-Trp-OH kaplı TDKNT’nin Fmoc glisin molekülü (Fmoc-Gly-OH) ile kaplı olan TDKNT ve kaplı olmayan TDKNT örneklerine kıyasla daha iyi dispersan özelliği gösterdiği görülmüştür [106].

Bu tez çalışmasında hazırlanan kaplı KNT’lerin kanda kalış süresiyle ilgili bir yaklaşım elde edebilmek için kaplı ve kaplı olmayan KNT’lerin sudaki dispersiyonları zamanla izlenmiştir (Şekil 7.16). Kan ve deiyonize suyun pH’ı neredeyse eşit olduğundan, elde edilen dispersiyonlar malzemenin belirli bir zaman dilimindeki davranışını ve o malzemenin kanda kalabileceği süre hakkında fikir vermektedir. Sonuçlar, Fmoc-PEG ile kaplanmış olan TDKNT’nin 5 saat sonunda deiyonize suda başarılı bir şekilde dağıldığını açıkça göstermiştir. Fakat Fmoc-PEG ile kaplı olmayan TDKNT’nin zaman ilerledikçe çöktüğü görülmektedir. Bu sebeple en iyi dispersan özelliği PEG ile kaplı olan TDKNT’ler göstermiştir. Literatürde belirtildiği gibi, yüzeye bağlı ve bağlanmamış Fmoc amino asitleri arasında π - π istifleme ve hidrojen bağıyla tamamlayıcı etkileşimler ortaya çıkar; bu, sulu ortamda kararlı bir nanotüp dağılımının tam gelişimini desteklemektedir [49].

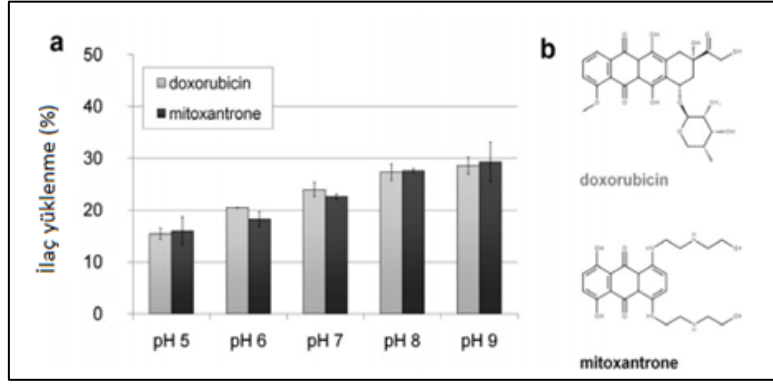


Şekil 7.16: İlaç taşıyıcı sistemlerin deiyonize sudaki dağılımları.

7.5 İlaç Yükleme ve Salımı

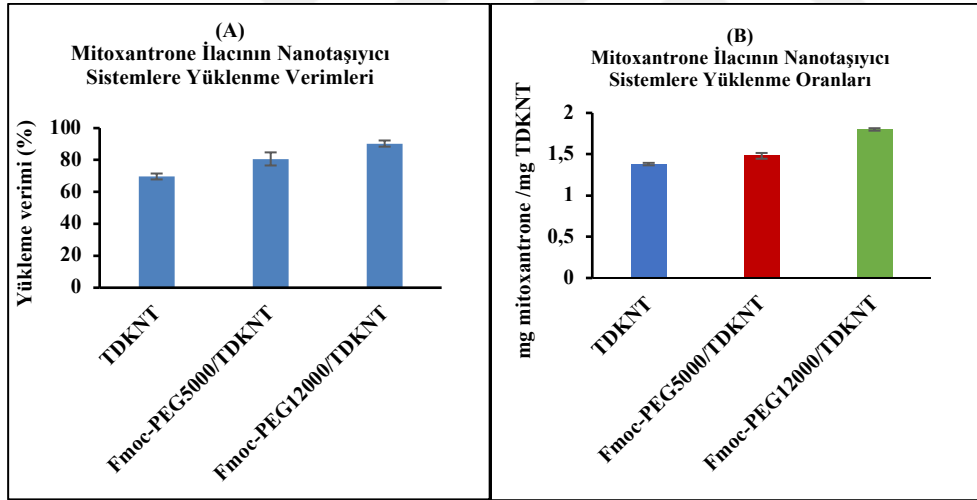
Fmoc-PEG kaplı karbon nanotüplere mitoxantrone ilaç yüklenmesi ve sonrasında ilaç salım çalışmaları, mitoxantrone'nun suda çözünürlüğü yüksek olduğu için, deiyonize su ve tampon çözelti ortamında yapılmıştır. Çözeltideki ilaç konsantrasyonunu belirleyebilmek amacıyla UV-VIS spektroskopisi yardımıyla elde edilen kalibrasyon eğrileri (Ek Şekil A.1-A.2) kullanılmıştır.

İlaç yükleme çözeltisinin pH değerinin ilaç yükleme verimine etkisi literatürdeki bir çalışmada mitoxantrone ilaçları için incelenmiştir [91]. Bu çalışmada 5 ila 9 pH değer aralıklarında 18 saat boyunca inkübasyon yapılmış ardından numuneler süzölmüş ve filtrattaki bağlanmamış ilaç miktarı UV-VIS spektroskopisi ile belirlenmiştir. Şekil 7.17'de de görüldüğü gibi mitoxantrone ilacının artan pH değeri ile pH 8 ila 9 arasında nanotüplere daha fazla yüklendiği göstermektedir. Bunun nedeni, mitoxantrone molekülünün pKa değerinin yaklaşık 8.3 ve 8.6 arasında olması ve amino gruplarının çoğunun bu pH'da protondan arındırılması, onları daha hidrofobik hale getirmesi ve $\pi-\pi$ etkileşimleriyle nanotüp yüzeyine bağlanabilmesi olarak belirtilmiştir. Bu bilgi esas alınarak çalışmamızda mitoxantrone ilacını yüklemek için çözeltinin pH=9.1 olmasına karar verilmiştir.



Şekil 7.17 : (a) Doxorubicin ve mitoxantrone ilaçlarının 5 ila 9 arasında değişen pH ortamlarında yüklenme verimleri. (b) Doxorubicin ve mitoxantrone ilaçlarının kimyasal yapısı [91].

Elde edilen bulgulara göre Fmoc-PEG₁₂₀₀₀ kompleksi ile kaplı karbon nanotüpün Fmoc-PEG₅₀₀₀ ile kaplı karbon nanotüpten daha yüksek, Fmoc-PEG₅₀₀₀ ile kaplı olan karbon nanotüpün ise kaplanmamış karbon nanotüpe göre mitoxantrone ilacının yükleme veriminin daha iyi olduğu anlaşılmıştır. Şekil 7.18’de mitoxantrone yüklü TDKNT nanotaşıyıcı sistemlerinin yükleme verimleri ve ağırlık oranları verilmiştir.

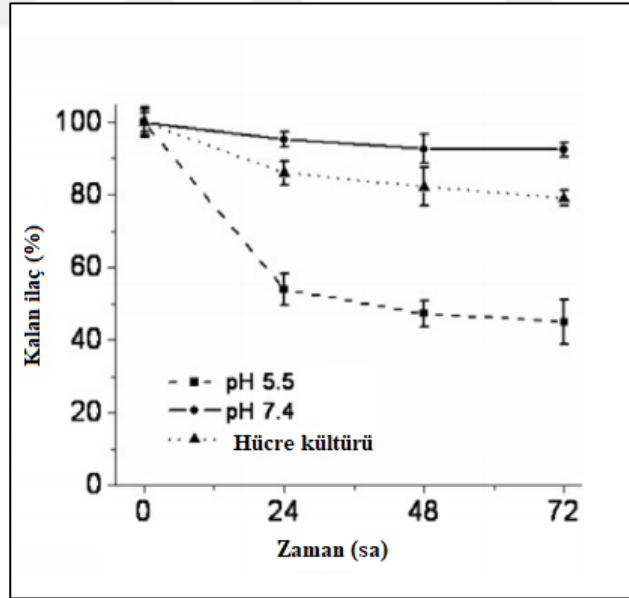


Şekil 7.18 : pH 9.1 ortamında Mitoxantrone ilacının TDKNT, Fmoc-PEG₅₀₀₀/TDKNT ve Fmoc-PEG₁₂₀₀₀/TDKNT’ye yükleme verimleri (A) ve yükleme oranları (B).

Buna göre başlangıçta 1:2 oranında koyulan taşıyıcı sistemler/mitoxantrone için Fmoc-PEG₁₂₀₀₀ ile kaplı olan KNT’de %90, Fmoc-PEG₅₀₀₀ ile kaplı olan KNT’de %80, Fmoc-PEG kaplı olmayan KNT’de ise %69 verimle ilaç yükleme verimi görülmüştür. Bu da TDKNT için 0.51 mg, Fmoc-PEG₅₀₀₀/TDKNT için 0.60 mg ve Fmoc-PEG₁₂₀₀₀/TDKNT için 0.67 mg ilaç yükleme miktarına karşılık gelmektedir. Aslında bu sonuç bize kaplamanın KNT ilaç yükleme kapasitesini azaltmadığını göstermektedir.

Kullanım dozuna yönelik yapılan literatür çalışmasında mitoxantrone ilacının önerilen başlangıç dozu, 21 gün aralıklarla tekrarlanabilen tek doz olarak verilen 14 mg/m² vücut yüzey alanı olarak belirtilmiştir [88]. Salım hedefi olarak bu değer seçildiğinde tez çalışmasında kullanılan doz miktarı bu tedavi dozuna göre daha düşük olduğu görülür. Fakat istenildiği takdirde bu miktarlar arttırılabilir. Tez çalışmasında elde edilen sonuçlar literatürdeki sonuçlarla uyumludur [107,108].

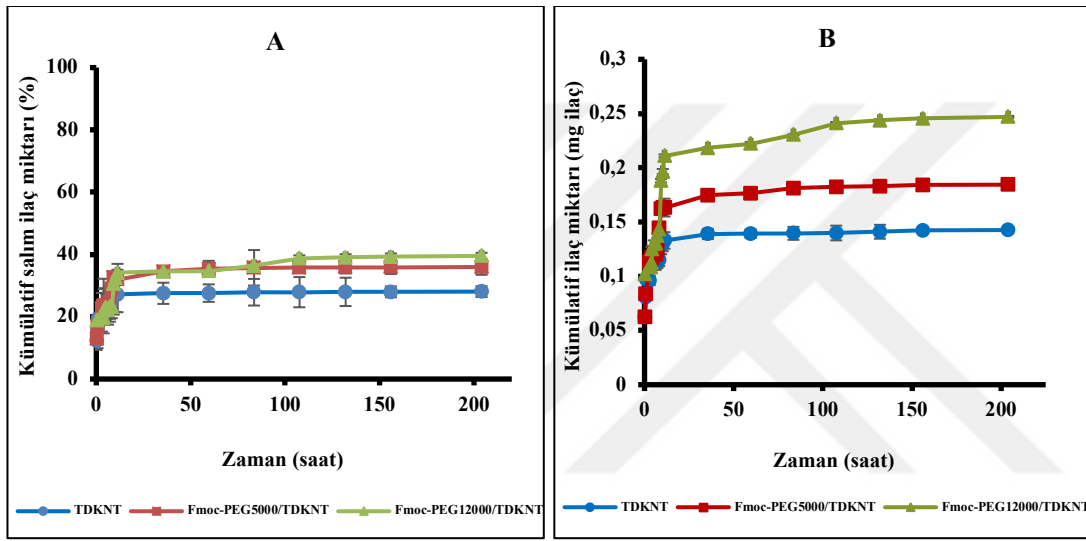
İlaç salım ortamı şartlarının belirlenmesi için yapılan literatür çalışmasında, Heister ve çalışma arkadaşlarının pH=5.5'te mitoxantrone ilacının salım davranışını 72 saat boyunca inceledikleri görülmüştür (Şekil 7.19) [91]. Bu şartlarda yaklaşık %50 ilaç salımı belirlenmiştir. Buna karşılık, pH 7.4'te yine 72 saat boyunca mitoxantrone ilacı yalnızca %8 salım ortamına geçmiştir. Hücre kültüründe ise bu oran %21 ile sınırlı kalmıştır. Buna göre mitoxantrone ilacının salımı için pH=5.5'in uygun olacağı sonucuna varılmıştır. Heister ve çalışma arkadaşları tarafından bunun nedeni, mitoxantrone ilacında bulunan amin gruplarının varlığı ile açıklanmıştır. Bu gruplar onları düşük pH'ta hidrofilik, yüksek pH'ta hidrofobik hale getirir. Bu da nanotüplere bağlanmalarını pH'a bağımlı hale getirir. Yüksek pH'ta karbon nanotüpe bağlanma verimi artarken düşük pH'ta azalır [91].



Şekil 7.19: pH 5.5, pH 7.4 ve hücre kültürü ortamlarında mitoxantrone ilacı salımı ve kalan ilaç miktarı [91].

Çalışmamızda TDKNT nano taşıyıcılarının fizyolojik pH 5.5'teki salım performansı, yaklaşık 20 saat sonra %25-45 aralığında düz platoya erişmiştir (Şekil 7.20). PEG ile kaplanmış ve kaplanmamış TDKNT'lerin salım hızı arasında gözlemlenen fark, PEG

ile kaplanmış TDKNT'lerde PEG'in molekül ağırlığı arttıkça, mitoxantrone molekülünün aromatik kısımları ile TDKNT'lerin iç ve dış yan duvarları arasındaki π - π istifleme etkileşiminin zayıflamaya başladığını gösterir. Bu nedenle, PEG zincirinin moleküler ağırlığı azaldığında, kümülatif salım miktarı da azalmaktadır. Bu da TDKNT'lerin yüzeyi hidrofilik moleküllerle kaplıysa daha yüksek ilaç salımı elde edilebileceğini gösterir. Dolayısıyla PEG kaplanmamış olan sistemde en düşük salım miktarı görülmüştür. PEG kaplanmamış TDKNT'lerden mitoxantrone salınımının yavaş olmasına, mitoxantrone ile KNT'lerin iç ve dış yan duvarları arasındaki güçlü π - π etkileşimleri sebep olmaktadır.



Şekil 7.20 : (A) pH 5.5 ortamında mitoxantrone ilacının TDKNT, Fmoc-PEG₅₀₀₀/TDKNT ve Fmoc-PEG₁₂₀₀₀/TDKNT numunelerindeki kümülatif salım ilaç miktarı (%) (B) pH 5.5 ortamında mitoxantrone ilacının TDKNT, Fmoc-PEG₅₀₀₀/TDKNT ve Fmoc-PEG₁₂₀₀₀/TDKNT numunelerindeki kümülatif salım ilaç miktarı (mg).

7.6 Mitoxantrone Yüklü Nanotaşıyıcılarından İlaç Salımının Kinetik Modelleme Çalışmaları

Çalışmamızda, ilaç salım mekanizmalarını ve kinetiğini açıklığa kavuşturmak için kinetik modellere dayalı bir yaklaşım kullanılmıştır. Bunun için, ilaç salım verileri 4 farklı modele uygulanmıştır. Sıfıncı Mertebe Model, Birinci Derece Mertebe Model, Higuchi Modeli ve Korsmeyer-Peppas Modelleri için hesaplanan model parametreleri Çizelge 7.1'de gösterilmektedir.

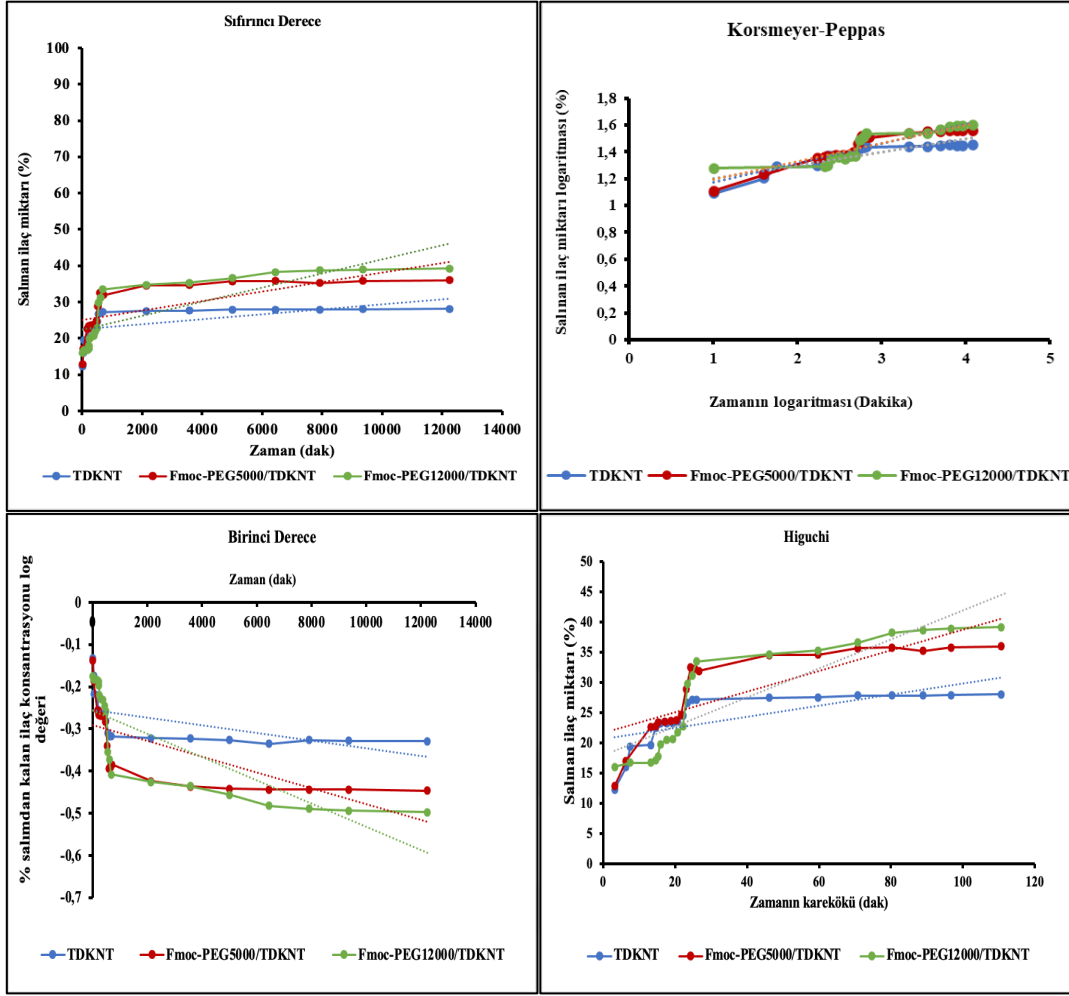
Her bir veri seti için Korsmeyer-Peppas ve için doğrusal regresyon analizinin (R^2) diğer modellere göre oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Şekil 7.21'de

mitoxantrone ilacının salım davranışının farklı modellere göre hesaplanan profilleri gösterilmiştir. Sonuçlar salım mekanizmasının Korsmeyer-Peppas Modeli ile açıklanabileceğini göstermiştir. Ayrıca bu modelde tüm örnekler için ilacın salım mekanizmasını karakterize eden n değerinin $0,45 \geq n$ olduğu görülmüştür. Bu değer, literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu ve Fick kanununa uyan difüzyon mekanizmasına karşılık gelmektedir [109,110].

Çizelge 7.1 : Kinetik model parametreleri.

Kinetik Model	Parametre	İlaç Taşıyıcı Sistemler		
		TDKNT	Fmoc-PEG ₅₀₀₀ /TDKNT	Fmoc-PEG ₁₂₀₀₀ /TDKNT
Sıfırıncı Mertebe	K_0	0.0036	0.0046	0.0049
	R^2	0.5759	0.6061	0.7998
Birinci Mertebe	K	0.000043	0.000057	0.000062
	R^2	0.5904	0.7054	0.8162
Higuchi	K_H	0.4103	0.5040	0.5164
	R^2	0.7087	0.8106	0.8803
Korsmeyer-Peppas	K	14.2273	6.7899	9.5339
	n	0.0803	0.2285	0.1609
	R^2	0.9692	0.9362	0.8956

Çalışmada elde edilen tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde özel olarak tasarlanmış ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılacak karbon nanotüpler Fmoc-PEG zincirleriyle başarıyla fonksiyonelleştirildikten sonra, kemoterapi tedavisinde kullanılan mitoxantrone ilacının yükleme ve salım çalışmaları gerçekleştirilmiş ve farklı modellerle salım profilleri irdelenmiştir. Böylece bu tez kapsamında ilaç tutma kapasitesi yüksek ilaç taşıyıcı sistemleri geliştirilmiş ve performans özelliklerinin belirlenmesi çalışmaları başarıyla tamamlanmıştır.



Şekil 7.21 : Mitoxantrone ilacının salım davranışının farklı modellere göre hesaplanan profili.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nanoteknolojinin gelişmesi ile beraber üretilen malzemelerin bir üyesi olan KNT'ler, sahip oldukları gelişmiş ve avantajlı özellikleri sebebiyle üzerinde en çok çalışılan ve emek harcanan malzemeler arasında kendine yer bulmaktadır. KNT'lerin kullanım alanlarıyla ilgili yapılan birçok çalışma başarıya ulaşmış ve bu sayede dayanıklı malzemelerden biyoloji, tıp, kimya, mühendislik ve malzeme tasarımı gibi alanlarda önemli gelişmelere yol açmıştır. Nanotüpler kullanım alanları açısından daha halen cevabı bulunamamış birçok soruyu, birçok sırrı içinde barındırsa da bu nanomalzemelerin günlük hayatımızda ve gelecekte çok önemli yerlere geleceğini şimdiden görebilmek mümkündür.

Bu çalışmada, ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılacak PEG kaplı karbon nanotüplerin sentezi ve ilaç taşıma performanslarının belirlenmesi üzerine bir araştırma yapılmıştır. Model ilaç olarak seçilen ve meme kanseri tedavisinde kullanılan mitoxantrone ilacını taşıma amacıyla tasarlanan bu sistemde ilk olarak, kimyasal buhar biriktirme yöntemi kullanılarak tek duvarlı karbon nanotüp sentezlenmiştir. KNT'lerin biyoyumumluluğunu geliştirmek için kovalent olmayan fonksiyonelleştirme yapılmış, bu amaçla önce PEG₅₀₀₀, PEG₁₂₀₀₀ ve Fmoc-Trp-OH kullanılarak Fmoc-PEG₅₀₀₀ ve Fmoc-PEG₁₂₀₀₀ komplekslerinin sentezi yapılmış ve nanotüpün yüzeyine sentezlenen kompleksler bağlanmıştır. Sentezlerin her adımında karakterizasyon çalışmaları yapılarak ürün saflığı, yapısı gibi bilgilere ulaşılmıştır. İlk olarak, TEM ve TGA analizleriyle KNT'nin karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Fmoc-PEG yapısının aydınlatılması için ¹H NMR ve FT-IR çalışmaları yapılmıştır. Fmoc-PEG kaplı TDKNT'lerin karakterizasyon çalışmaları için ise floresans spektroskopisi ve TGA analizi yapılmıştır. Bu adımda floresans spektrofotometresi ile Fmoc-PEG'in TDKNT'ye bağlandığı tespit edilmiştir. Fmoc grubu içerdiği aromatik florenil halkalarının varlığı nedeniyle TDKNT duvarlarına başarılı bir şekilde bağlandığı da TGA analizleriyle belirlenmiştir. PEG'in molekül ağırlığı arttıkça bağlanma yüzdesi artmıştır.

Literatürdeki çalışmalarda Fmoc aminoasitleriyle oluşturulan komplekslere kanser tedavisi için çoğunlukla paklitaksel ve doxorubicin molekülünün yüklendiği saptanmıştır. Bu tez kapsamında ise daha önce literatürde üzerinde az çalışılmış olan ve meme kanseri tedavisinde kullanılan mitoxantrone molekülünün PEG kaplı KNT'lere yükleme çalışması yapılmıştır. Elde edilen Fmoc-PEG kaplı TDKNT ilaç taşıyıcı sisteme pH=9.1 ortamında mitoxantrone molekülü yüklemesi yapılmış, yükleme sonuçlarına göre sisteme Fmoc-PEG bileşimi dahil oldukça TDKNT'nin ilaç yükleme veriminin arttığı gözlemlenmiştir. Daha sonra, ilaç taşıyıcı olarak kullanılması hedeflenen bu sistemlerin pH=5.5 ortamında salım performansları belirlenmiş ve kinetik çalışmalarla elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Düşük molekül ağırlığına sahip PEG ile kaplanmış ve kaplanmamış sistemlerde ilaç molekülü ile TDKNT arasındaki π - π etkileşimi daha güçlü olmasından dolayı ilaç salımı daha düşük miktarda gerçekleşmiştir.

Elde edilen tüm veriler değerlendirildiğinde, tasarlanan Fmoc-PEG kaplı ilaç taşıyıcı nanosistemlerin, özellikle ilaç taşıma amacıyla hedefe yönelik kanser tedavilerinde çok önemli bir rol oynaması beklenmektedir. İleriki çalışmalarda Fmoc-PEG kaplı TDKNT'lerin biyolojik olarak özelliklerinin araştırılabilmesi için in vitro sitotoksite testleri gerçekleştirilmelidir. Bu sistem, kanser tedavisinde hali hazırda uygulanan tedavi yöntemlerine alternatif bir tedavi yöntemi olma özelliği taşımakla birlikte, aynı zamanda diğer tedavi yöntemlerindeki zararlı yan etkileri de minimum seviyeye getirebilme açısından hedefe yönelik ilaç taşınımı ve salımı gerçekleştirebilecek bir nanotaşıyıcı sistem olarak umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] **Vasir, J.K. & Labhasetwar, V.** (2005). Targeted drug delivery in cancer therapy, *Technology in Cancer Research and Treatment*, 4(4), 363-374.
- [2] **Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A.** (2013). Cancer statistics,. CA: *A cancer journal for clinicians*. American Cancer Society.63:11-30.
- [3] **Meacham, C.E. & Morrison, S.J.** (2013). Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*. 501:328-37.
- [4] **Siegel, R.L., Miller, K.D. & Jemal, A.** (2016). Cancer statistics. CA: *A Cancer Journal for Clinicians*, 66(1), 7–30.
- [5] **Carbon (t.y.). Britannica.** Erişim: 10 Temmuz, 2020, <https://www.britannica.com/science/carbon-chemical-element>.
- [6] **Reece, J.B.** (2013). Campbell Biology (10 ed.). *Pearson*. ISBN 9780321775658.
- [7] **World of Carbon – Interactive Nano-visulisation in Science & Engineering Education (IN-VSEE).** (n.d). Archived from the original on 2001-05-31. Retrieved 2008-10-09.
- [8] **Ma, P.C., Siddiqui, N.A., Marom, G. & Kim, J.K.** (2010). Dispersion and functionalization of carbon nanotubes for polymer-based nanocomposites: A review. *Compos. Part A*, 41, 1345-1367.
- [9] **Ahmed, W., Elhissi, A., Dhanak, V. & Subramani, K.** (2018). Carbon nanotubes. *Emerging Nanotechnologies in Dentistry*, 371–389. doi:10.1016/b978-0-12-812291-4.00018-2.
- [10] **Radushkevich, L.V. & Lukyanovich, V.M.** (1952). The Structure of Carbon Forming in Thermal Decomposition of Carbon Monoxide on an Iron Catalyst. *Russian Journal of Physical Chemistry*, 26, 88-95. (In Russian)
- [11] **Iijima, S. & Ichihashi, T.** (1993). Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter. *Nature* 363, 603–605.
- [12] **Meyyapan, M.** (2005). Carbon Nanotubes: Science and Applications, *CRC Press LLC, Boca Raton*, 3,6,7.
- [13] **Yu, M.F., Lourie, O., Dyer, M.J., Moloni, K., Kelly, T.F. & Ruoff, R.S.** (2000). "Strength and Breaking Mechanism of Multiwalled Carbon Nanotubes Under Tensile Load". *Science*. 287(5453): 637–640.
- [14] **Peng, B., Locascio, M., Zapol, P., Li, S., Mielke, S.L., Schatz, G.C. & Espinosa, H.D.** (2008). "Measurements of near-ultimate strength for multiwalled carbon nanotubes and irradiation-induced crosslinking improvements". *Nature Nanotechnology*. 3 (10): 626–631.

- [15] Laird, E.A., Kuemmeth, F., Steele, G.A., Grove-Rasmussen, K., Nygård, J., Flensberg, K. & Kouwenhoven, L.P. (2015). "Quantum Transport in Carbon Nanotubes". *Reviews of Modern Physics*. 87 (3): 703–764.
- [16] Zhang, R., Zhang, Y., Zhang, Q., Xie, H., Qian, W. & Wei, F. (2013). "Growth of Half-Meter Long Carbon Nanotubes Based on Schulz–Flory Distribution". *ACS Nano*. 7 (7): 6156–6161.
- [17] Pop, E., Mann, D., Wang, Q., Goodson, K. & Dai, H. (22 December 2005). "Thermal conductance of an individual single-wall carbon nanotube above room temperature". *Nano Letters*. 6 (1): 96–100
- [18] Raval, J.P., Joshi, P., & Chejara, D.R. (2018). Carbon nanotube for targeted drug delivery. *Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery*, 203–216.
- [19] Kaur, J., Gill, G.S. & Jeet, K. (2019). Applications of Carbon Nanotubes Drug Delivery: A Comprehensive Review. In *Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery: Nanoscience and Nanotechnology in Drug Delivery*, 1st ed.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 133.
- [20] Vander Wal, R.L., Berger, G.M. & Ticich, T.M. (2003). Carbon nanotube synthesis in a flame using laser ablation for in situ catalyst generation. *Appl Phys A*. 77(7):885-9.
- [21] Iijima, S. (1991) Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*. 1991;354(6348):56-8.
- [22] He, Z.B., Maurice, J.L., Lee, C.S., Cojocaru, C.S. & Pribat, D. (2010). Nickel catalyst faceting in plasma-enhanced direct current chemical vapor deposition of carbon nanofibers. *Arabian J Sci Eng*. 35:11-9.
- [23] Purohit, R., Purohit, K., Rana, S., Rana, R.S. & Patel, V. (2014). Carbon nanotubes and their growth methods. *3rd International Conference on Materials Processing and Characterisation (ICMPC 2014) Proc Mater Sci*. 6:716-28.
- [24] Patole, S.P., Alegaonkar, P.S., Lee, H.C. & Yoo, J.B. (2008). Optimization of water assisted chemical vapor deposition parameters for super growth of carbon nanotubes. *Carbon*. 46(14):1987-93.
- [25] Rafique, M., & Iqbal, J. (2011). "Production of Carbon Nanotubes by Different Routes-A Review," *Journal of Encapsulation and Adsorption Sciences*, 1, 29-34.
- [26] Eatemadi, A., Daraee, H., Karimkhanloo, H., Kouhi, M., Zarghami, N., Akbarzadeh, A., Abasi, M., Hanifehpour, Y. & Joo, S.W. (2014). Carbon nanotubes: properties, synthesis, purification, and medical applications. *Nanoscale Res Lett*. 9:393.
- [27] Thess, A., Lee, R., Nikolaev, P., Dai, H., Petit, P., Robert, J., Xu, C., Lee, Y., Kim, S., Linzler, A., Colbert, D., Scuseria, G., Tomanek, D., Fischer, J. & Smalley, R. (1996). Crystalline ropes of metallic carbon nanotubes. *Science*. 273(5274):483-7.
- [28] Yudasaka, M., Yamada, R., Sensui, N., Wilkins, T., Ichihashi, T. & Iijima S. (1999). Mechanism of the effect of NiCo, N and Co catalysts on the

yield of single-wall carbon nanotubes formed by pulsed Nd:YAG laser ablation. *J Phys Chem.*130(30):6224-9.

- [29] **Rummeli, M.H., Borowiak-Palen, E., Gemming, T., Pichler, T., Knupfer, M., Kalbac, M., Dunsch, L., Jost, O., Silva, S.R.P., Pompe, W. & Buchner, B.** (2005). Novel catalysts, room temperature, and the importance of oxygen for the synthesis of single-walled carbon nanotubes. *Nano Lett.*5(7):1209-15.
- [30] **Gilchrist, L.** (1904) *J. Phys. Chem.*, 8, 539.
- [31] **Terrones, M.** (2003). Science and Technology of the Twenty-First Century: Synthesis, Properties and Applications of Carbon Nanotubes, *Annu. Rev. Mater. Res.* 33:419-501.
- [32] **Chang, H.P. & Bard, A.J.** (1991). Scanning tunneling microscopy studies of carbon oxygen reactions on highly oriented pyrolytic-graphite. *J Am Chem Soc.*113(15):5588–96.
- [33] **Colbert, D.T., Zhang, J., McClure, S.M., Nikolaev, P., Chen, Z. & Hafner, J.H.** (1994). Growth and sintering of fullerene nanotubes. *Science.*266(5188):1218–22.
- [34] **Lodhi, N., Mehra, N.K., Jain, N.K.** (2013). Development and characterization of dexamethasone mesylate anchored on multi walled carbon nanotubes. *J Drug Target.* 21(1): 67-76.
- [35] **Corrias, M., B. Caussat, A. Ayral, J. Durand, Y. Kihn, P. Kalck & P. Serp,** (2003). Carbon nanotubes produced by fluidized bed catalytic CVD: First approach of the process. *Chem. Eng. Sci.*, 58: 4475-4482.
- [36] **Czerw, R., Guo, Z., Ajayan, P.M., Sun, Y.P. & Carroll, D.L.** (2001). Organization of polymers onto carbon nanotubes: A route to nanoscale assembly. *Nano Lett.* 1, 423-427.
- [37] **Lin, Y., Hill, D.E., Bentley, J., Allard, L.F. & Sun, Y.P.** (2003). Characterization of functionalized single-walled carbon nanotubes at individual nanotube level. *J. Phys. Chem. B.* 107, 1294-8.
- [38] **Chen, J., Hamon, M. A., Hu, H., Chen, Y., Rao, A. M., Eklund, P. C. & Haddon, R.C.** (1998). Solution properties of single-walled carbon nanotubes. *Science.* 282, 95-98.
- [39] **Jeon, I.Y., Wook, D., Ashok, N., & Baek, J.B.** (2011). Functionalization of Carbon Nanotubes. *Carbon Nanotubes - Polymer Nanocomposites*. doi:10.5772/18396
- [40] **Dang Z.M., Wang, L. & Zhang, L.P.** (2006). Surface functionalization of multiwalled carbon nanotube with trifluorophenyl. *J Nanomater* 2006;83583:1–5.
- [41] **Fischer, J.E.** (2002). Chemical doping of single-wall carbon nanotubes. *Acc Chem Res*, 35:1079–86.
- [42] **Kim, W., Nair N., & Lee, C.Y.** (2008). Covalent functionalization of single walled carbon nanotubes alters their densities allowing electronic and other types of separation. *J Phys Chem C.*112(19):7326–31.
- [43] **Zhu W.H., Minami, N. & Kazaoui, S.,** (2003). Fluorescent chromophore

functionalized single-wall carbon nanotubes with minimal alteration to their characteristic one-dimensional electronic states. *J Mater Chem.*13(9):2196–201.

- [44] **Liu, Z., Tabakman, S., Welsher, K. & Dai, H.** (2009). “Carbon nanotubes in biology and medicine: In vitro and in vivo detection, imaging and drug delivery,” *Nano Res.*, vol. 2, no. 2, pp. 85–120.
- [45] **S. Kumar, S., Kushwaha, S., Ghoshal, A., K. Rai, and S. Singh,** (2013). “Carbon nanotubes as a novel drug delivery system for anticancer therapy : a review,” *Braz. J. Pharm. Sci.* vol.49 no.4 São Paulo Oct./Dec.
- [46] **Digge, M.S., Moon, R.S. & Gattani, S.G.** (2012). Application of carbon nanotubes in drug delivery: a review. *Int J of Pharm Tech Res* 2012;4:839-47.
- [47] **Liu, Z., Fan, A.C., Rakhra, K., Sherlock, S., Goodwin, A. & Chen, X.** (2009). Supramolecular stacking of doxorubicin on carbon nanotubes for in vivo cancer therapy. *Angew Chem Int Ed Engl.*48:7668-772.
- [48] **Crescenzo, A., Ettorre, V. & Fontana, A.** (2014). Non-covalent and reversible functionalization of carbon nanotubes. *Beilstein J Nanotechnol* 5:1675–1690.
- [49] **Brian, G. Cousins, Apurba K. Das & Raman Sharma** (2009). Enzyme-Activated Surfactants for Dispersion of Carbon Nanotubes. *Small*, 587-590.
- [50] **Cai, L., Lv, W., Zhu, H. & Xu, Q.** (2016). Molecular Dynamics Simulation on Adsorption of Pyrene-Polyethylene onto Ultrathin Single-Walled Carbon Nanotube. *Phys. E Low-Dimensional Syst. Nanostructures*, 81, 226–234.
- [51] **Xu, L. & Yang, X.** (2014). Molecular Dynamics Simulation of Adsorption of Pyrene-Polyethylene Glycol onto Graphene. *Journal of Colloid and Interface Science*, 418, 66–73.
- [52] **Wong, E.W., Sheehan, P.E. & Lieber, C.M.** (1997). Nanobeam mechanics: elasticity, strength, and toughness of nanorods and nanotubes, *Science* 277, 1971–1975.
- [53] **Simonazzi, A., Cid, A. G., Villegas, M., Romero, A. I., Palma, S. D., & Bermúdez, J. M.** (2018). *Nanotechnology applications in drug controlled release. Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems* 81–116. doi:10.1016/b978-0-12-813689-8.00003-3.
- [54] **Wickham, T J.** (2003). Ligand-directed targeting of genes to the site of disease. *Nature Medicine*. 9(1) 135-139.
- [55] **De Jong, W.H. & Borm, P.J.A.** (2008). Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomed.*3:133-49.
- [56] **Liu, J., Huang, Y., Kumar, A., Tan, A., Jin, S., Mozhi, A. & Liang, X.J.** (2014). PH-Sensitive nanosystems for drug delivery in cancer therapy. *Biotechnol Adv.* 32:693-710.
- [57] **Nandi, S.K., Mukherjee, P., Roy, S., Kundu, B., De, D.K. & Basu, D.** (2009).

Local antibiotic delivery systems for the treatment of osteomyelitis - a review. *Mater Sci Eng C*.29: 2478-85.

- [58] **Peppas, L.B.** (1995). Recent advances on the use of biodegradable microparticles and nanoparticles in controlled drug-delivery. *Int J Pharm*.116:1-9.
- [59] **Lee, S.H. & Shin, H.** (2007). Matrices and scaffolds for delivery of bioactive and cartilage tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev*.59:339-59.
- [60] **Monteiro, N., Martins, A., Reis, R.L. & Neves, N.M.** (2015). Nanoparticle-based bioactive agent release systems for bone and cartilage tissue engineering. *Regener Ther*.1: 109-18.
- [61] **Torchilin, V.P.** (2005). Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov*.4:145–60.
- [62] **Zhang, L., Gu, F. & Chan, J.** (2007). Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. *Clin Pharmacol Ther*.83:761–9.
- [63] **Portney, N.G. & Ozkan, M.** (2006). Nano-oncology: drug delivery, imaging, and sensing. *Analyt Bioanalyt Chem*.384:620–30.
- [64] **Lasic, D.D., Vallner, J.J. & Working, P.K.** (1999). Sterically stabilized liposomes in cancer therapy and gene delivery. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 1, 177–185.
- [65] **Sahoo, S. K., & Labhasetwar, V.** (2003). Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Discovery Today*, 8(24), 1112–1120.
- [66] **Kumari, P., Ghosh, B., & Biswas, S.** (2015). Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. *Journal of Drug Targeting*, 24(3), 179–191.
- [67] **Nishiyama, N. & Kataoka, K.** (2003) Polymeric micelle drug carrier systems: PEGPAsp(Dox) and second generation of micellar drugs. *Adv. Exp. Med. Biol.* 519, 155–177.
- [68] **Kataoka, K., Harada, A. & Nagasaki, Y.** (2001). Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 47, 113–131.
- [69] **Rosler, A, Vandermeulen, G.W. & Klok, H.A.** (2001). Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic block copolymers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 53, 95–108.
- [70] **Torchilin, V.P.** (2001) Structure and design of polymeric surfactantbased drug delivery systems. *J. Control. Release* 73, 137–172.
- [71] **Torchilin, V.P. Lukyanov, A.N., Gao, Z. & Papahadjopoulos-Sternberg, B.** (2003). Immunomicelles: targeted pharmaceutical carriers for poorly soluble drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 6039–6044.
- [72] **Kostarelos K, Lacerda L, Pastorin G, Wu, W., Wieckowski, S., Luangsivilay, J., Godefroy, S., Pantarotto, D., Briand, J.P., Muller, S., Prato, M. & Bianco, A.** (2007). Cellular uptake of functionalized carbon nanotubes is independent of functional group and cell type. *Nat Nanotechnol*.2: 108–13.
- [73] **Schipper, M.L., Nakayama-Ratchford, N., Davis, C.R., Kam, N.W., Chu, P. Liu, Z., Sun, X., Dai, H. & Gambhir, S.S.** (2008). A pilot

toxicology study of single-walled carbon nanotubes in a small sample of mice. *Nat Nanotechnol*,3:216–21.

- [74] **Liu, Z., Tabakman, S.M., Chen, Z. & Dai, H.** (2009). Preparation of carbon nanotube bioconjugates for biomedical applications. *Nat Protoc*, 4:1372–81.
- [75] **Liu, Z., Chen, K., Davis, C., Sherlock, S., Cao, Q., Chen, X. & Dai, H.** (2008). Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment. *Cancer Res*,68: 6652–60.
- [76] **Tomalia, D.A., Baker, H., Dewald, J., Hall, M., Kallos, G., Martin, S., Roeck, J., Ryder, J. & Smith, P.** (1985). A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules. *Polym. J.* 17, 117–132.
- [77] **Quintana, A. Raczka, E., Piehler, L., Lee, I., Myc, A., Majoros, I., Patri, A.K., Thomas, T., Mulé, J. & Baker, J.R. Jr.** (2002). Design and function of a dendrimer-based therapeutic nanodevice targeted to tumor cells through the folate receptor. *Pharm. Res.* 19, 1310–1316.
- [78] **Padilla De Jesus, O.L., Ihre, H.R., Gagne, L., Fréchet, J.M. & Szoka, F.C. Jr.** (2002). Polyester dendritic systems for drug delivery applications: in vitro and in vivo evaluation. *Bioconjugate Chem.* 13, 453–461.
- [79] **Sherje, A. P., Jadhav, M., Dravyakar, B. R., & Kadam, D.** (2018). Dendrimers: A versatile nanocarrier for drug delivery and targeting. *International Journal of Pharmaceutics*, 548(1), 707–720.
- [80] **Kihara, F., Arima, H., Tsutsumi, T., Hirayama, F. & Uekama, K.** (2002). Effects of structure of polyamidoamine dendrimer on gene transfer efficiency of the dendrimer conjugate with alpha-cyclodextrin. *Bioconjugate Chem.* 13, 1211–1219.
- [81] **Tripathi, P.K., Khopade, A.J., Nagaich, S., Shrivastava, S., Jain, S. Jain, N.K.** (2002). Dendrimer grafts for delivery of 5- fluorouracil. *Pharmazie* 57, 261–264.
- [82] **Boyd, B.J., Kaminskas, L.M., Karellas, P., Krippner, G., Lessene, R. & Porter, C.J.** (2006). Cationic poly-L-lysine dendrimers: pharmacokinetics, biodistribution, and evidence for metabolism and bioresorption after intravenous administration to rats. *Mol Pharm*, 3:614–27.
- [83] **Goldman, E.R., Clapp, A.R., Anderson, G.P., Uyeda, H.T., Mauro, J.M., Medintz, I.L. & Mattoussi, H.** (2004). Multiplexed toxin analysis using four colors of quantum dot fluororeagents. *Analyt Chem*, 76:684–8.
- [84] **Mirkin, C.A., Letsinger, R.L., Mucic, R.C. & Storhoff, J.J.** (1996). A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials. *Nature*.382:607–9.
- [85] **Loo, C., Hirsch, L., Lee, M.H., Chang, E., West, J., Halas, N., Drezek, R.** (2005). Gold nanoshell bioconjugates for molecular imaging in living cells. *Opt Lett*.30:1012–14.
- [86] **Corot, C., Robert, P., Idee, J.M. & Port, M.** (2006). Recent advances in iron

oxide nanocrystal technology for medical imaging. *Adv Drug Deliv Rev.*58:1471–504.

- [87] **Url-1** <<https://www.cancer.org>> erişim tarihi 22.11.2020.
- [88] **Url-2**<<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3678/smpc#gref>> erişim tarihi 23.11.2020.
- [89] **Url-3** <<https://mstrust.org.uk/a-z/mitoxantrone-novantrone>> erişim tarihi 05.02.2021.
- [90] **Sahoo, N.G., Bao, H., Pan, Y., Pal, M., Kakran, M., Cheng, H. K., Li, L. & Tan, L. P.** (2011). Functionalized carbon nanomaterials as nanocarriers for loading and delivery of a poorly water-soluble anticancer drug: A comparative study, *Chem. Commun.*, vol. 47, no. 18, pp. 5235–7.
- [91] **Heister, E., Neves, V., Lamprecht, C., Silva, S.R.P., Coley, H.M. & McFadden, J.** (2012). Drug loading, dispersion stability, and therapeutic efficacy in targeted drug delivery with carbon nanotubes. *Carbon.* 50:622–632.
- [92] **Risi, G., Bloise, N., Merli, D., Icaro-Cornaglia, A., Profumo, A., Fagnoni, M. & Visai, L.** (2014). Invitro study of multiwall carbon nanotubes (MWCNTs) with adsorbed mitoxantrone (MTO) as a drug delivery system to treat breast cancer. *RSC Adv.*, 4(36), 18683–18693. doi:10.1039/c4ra02366h.
- [93] **Ugwu, S., Zhang, A., Parmar, M., Miller, B., Sardone, T., Peikov, V. & Ahmad, I.** (2005). Preparation, Characterization, and Stability of Liposome-Based Formulations of Mitoxantrone. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31(2), 223–229. doi:10.1081/ddc-200047850.
- [94] **Li, Z., Fan, J., Tong, C., Zhou, H., Wang, W., Li, B. & Wang, W.** (2019). A smart drug-delivery nanosystem based on carboxylated graphene quantum dots for tumor-targeted chemotherapy. *Nanomedicine.* doi:10.2217/nnm-2018-0378.
- [95] **Xin, Y., Qi, Q., Mao, Z., & Zhan, X.** (2017). PLGA nanoparticles introduction into mitoxantrone-loaded ultrasound-responsive liposomes: In vitro and in vivo investigations. *International Journal of Pharmaceutics*, 528(1-2), 47–54. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.05.059
- [96] **Chen, B., Zhang, H., Zhai, C., Du, N., Sun, C., Xue, J., Yang, D., Huang, H., Zhang, B., Xie Q. & Wu, Y.** (2010). Carbon nanotube-based magnetic-fluorescent nanohybrids as highly efficient contrast agents for multimodal cellular imaging, *J. Mater. Chem.*, vol. 20, no. 44, pp. 9895–9902.
- [97] **Lay, C.L., Liu, H.Q., Tan, H.R. & Liu Y.** (2010). Delivery of paclitaxel by physically loading onto poly (ethylene glycol) (PEG)-graft-carbon nanotubes for potent cancer therapeutics. *Nanotechnology.*21:065101.
- [98] **Chen, T., Li, M. & Liu, J.** (2018). “ π - π Stacking Interaction: A Nondestructive and Facile Means in Material Engineering for Bioapplications,” *Cryst. Growth Des.*, vol. 18, no. 5, pp. 2765–2783.
- [99] **Neidhart, J. A., Gochnour, D., Roach, R., Hoth, D., & Young, D.** (1986). A

comparison of mitoxantrone and doxorubicin in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 4(5), 672–677.

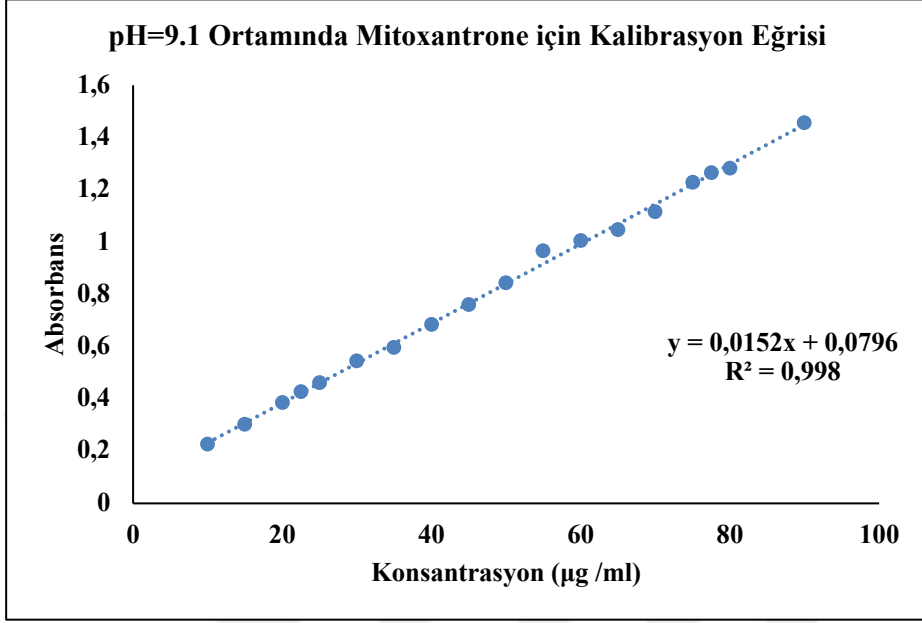
- [100] **Mulye, N.V. & Turco, S.J.** (1995). A Simple Model Based on First Order Kinetics to Explain Release of Highly Water Soluble Drugs from Porous Dicalcium Phosphate Dihydrate Matrices, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21 943– 953.
- [101] **Jain, D. & Banerjee, R.** (2008) Comparison of ciprofloxacin hydrochloride-loaded protein, lipid, and chitosan nanoparticles for drug delivery, *Journal of Biomedical Materials Research-Part B Applied Biomaterials*, 86 105-112.
- [102] **Zeng, S., Wu, F., Li, B., Song, X., Zheng, Y., He, G., Peng, C. & Huang, W.** (2014). “Synthesis, characterization, and evaluation of a novel amphiphilic polymer RGD-PEG-chol for target drug delivery system,” *Sci. World J.*, vol. 2014.
- [103] **Singh, V., Snigdha, K., Singh, C., Sinha, N., & Thakur, A. K.** (2015). “Understanding the self-assembly of Fmoc-phenylalanine to hydrogel formation,” *Soft Matter*, vol. 11, no. 26, pp. 5353–5364.
- [104] **J. Zhang et al.**, (2013). “Molecular recognition using corona phase complexes made of synthetic polymers adsorbed on carbon nanotubes,” *Nat.Nanotechnol.*, vol. 8, no. 12, pp. 959–968.
- [105] **Meran, M., Akkus, P. D., Kurkcuoglu, O., Baysak, E., Hizal, G., Haciosmanoglu, E., & Guner, F. S.** (2018). Non-covalent Pyrene-PEG Coatings of Carbon Nanotubes Achieve In Vitro Biocompatibility. *Langmuir*.
- [106] **Yeniyurt, Y.** (2019). *Kanser tedavisinde ilaç taşıma amacıyla kullanılacak karbon nanotüplerin fonksiyonelleştirilmesi* (Yüksek Lisans tezi). İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [107] **Meran, M.P.** (2019). *Receptor-targeted carbon nanotubes as nanomaterials for diagnostics and targeted treatment of cancer* (Doktora tezi). İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- [108] **Zhang, P., Huang, Y., Liu, H., Marquez, R. T., Lu, J., Zhao, W. & Li, S.** (2014). A PEG-Fmoc conjugate as a nanocarrier for paclitaxel. *Biomaterials*, 35(25), 7146–7156.
- [109] **Korsmeyer, R. W. Gurny, R. Doelker, E. Buri, P. & Peppas, N. A.** (1983). Mechanisms of potassium chloride release from compressed, hydrophilic, polymeric matrices: Effect of entrapped air, *J. Pharm. Sci.*, 1983. vol. 72, no. 10, pp. 1189–91.
- [110] **Tan, J.M., Karthivashan, G. Gani, S. A. Fakurazi, S. & Hussein, M. Z.** (2016). In vitro drug release characteristic and cytotoxic activity of silibinin- loaded single walled carbon nanotubes functionalized with biocompatible polymers, *Chem. Cent. J.*, vol. 10, pp. 81.

EKLER

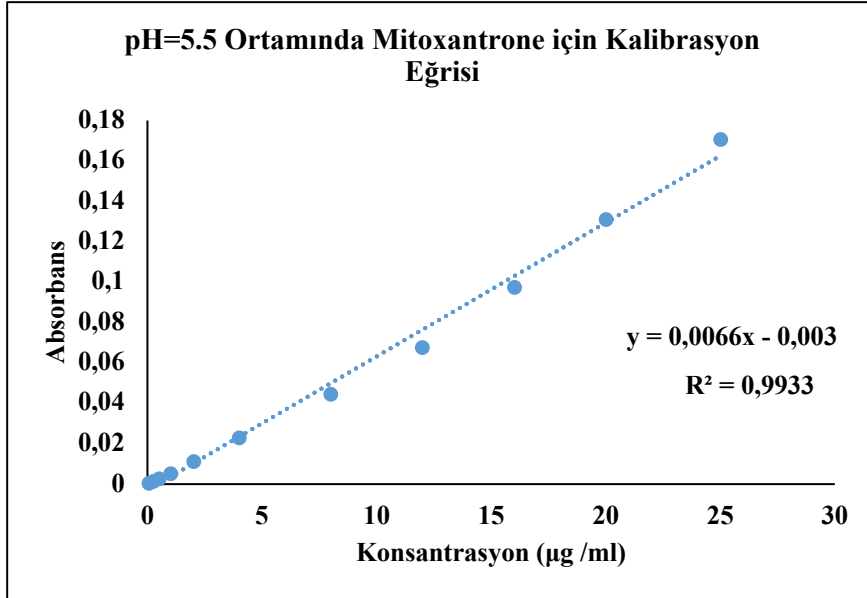
EK A: pH=9.1 ve pH=5.5 ortamında mitoxantrone ilacı için oluşturulan kalibrasyon eğrileri.



EK A



Şekil A.1 : pH=9.1 ortamında mitoxantrone ilacı için oluşturulan kalibrasyon eğrisi.



Şekil A.2: pH 5.5 ortamında mitoxantrone ilacı için kalibrasyon eğrisi.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad

: Muhammed Berkcan ARSLAN

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2018, Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya-Metalurji Fakültesi, Kimya Mühendisliği
- **Yüksek Lisans** : 2021, İstanbul Teknik Üniversitesi, Kimya Mühendisliği AnaBilim Dalı, Kimya Mühendisliği.

MESLEKİ DENEYİM:

- 2020 (Devam ediyor), Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü (İng), Araştırma Görevlisi.
- 2017, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti., Stajyer Üretim Mühendisi.
- 2016, Aksuvital Doğal Ürünler Gıda San. Tic. A.Ş., Stajyer ARGE Mühendisi.