

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MANYETİT ( $Fe_3O_4$ ) MANYETİK NANOMALZEMELERİN BOYUT  
DEĞİŞİMİNİN ÇALIŞMA KOŞULLARINA BAĞLI İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Alperen BOZKURT

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ali ERDOĞAN

TEMMUZ 2023

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MANYETİT ( $Fe_3O_4$ ) MANYETİK NANOMALZEMELERİN BOYUT  
DEĞİŞİMİNİN ÇALIŞMA KOŞULLARINA BAĞLI İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Alperen BOZKURT

36203630002

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ali ERDOĞAN

TEMMUZ 2023

## TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım, öneri, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgmeden beni her konuda yönlendiren danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ali ERDOĞAN'a,

Lisans ve yüksek lisans hayatım boyunca bana ders veren, bilgilerini benimle paylaşan ve bugünlere gelmeme vesile olan İnönü Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümündeki tüm hocalarıma, idari personele ve karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan ve yardımcı olan tüm yüksek lisans arkadaşlarıma,

Yüksek lisans eğitimim sırasında karşılaştığım problemleri beraber çözdüğümüz ve bana desteklerini esirgemeyen Öğr. Gör. Oğuzhan BOZKURT, Selda SEZER ve Beyza MADEN'e,

Bugünlere gelmemdeki en büyük etken olan, tüm hayatım boyunca beni maddi ve manevi olarak destekleyen, beni büyütüp bugünlere getiren değerli ailemin tüm fertlerine,

Tezin uygulama aşamasında vermiş oldukları maddi ve manevi destekten dolayı, İnönü Üniversitesi BAP birimine,

Teşekkür ederim

## ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Manyetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) Manyetik Nanomalzemelerin Boyut Değişiminin Çalışma Koşullarına Bağlı İncelenmesi” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Mehmet Alperen BOZKURT



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ .....	i
ONUR SÖZÜ .....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR .....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT .....	x
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Kanser .....	3
2.1.1. Türkiye kanser kayıtçılığının tarihsel gelişimi ve veri toplama metodolojisi.....	3
2.1.2. Kanser kemoterapisinin tarihçesi .....	5
2.1.3. Kanser kemoterapisinde nanopartiküller.....	6
2.2. Nanopartikül .....	8
2.2.1. Nanopartikül parametresi .....	9
2.2.2. Nanoparçacık tasarımı.....	16
2.2.3. Canlılarda nanoparçacık davranışı .....	18
2.2.4. Beklenen gelişmeler .....	19
2.3. Manyetik Malzemeler ve Karakteristik Özellikleri .....	20
2.4. Manyetizma .....	21
2.5. Manyetik Demir Oksit Nanopartiküllerinin Sentezi, Özellikleri Ve Uygulamaları .....	24
2.5.1. Demir oksitlerin manyetik davranışı .....	25
2.5.2. Demir oksit nanopartiküllerin sentez yöntemleri .....	26
2.5.3. Manyetik nanopartiküllerin biyomedikal uygulamaları.....	29
2.6. Manyetik Nanoparçacıkların Karakterizasyonu.....	34
2.6.1. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) .....	37
2.6.2. X-ışını kırınım (difraksiyon) spektroskopisi (XRD).....	39
2.6.3. Titreşimli numune manyetometresi (VSM) .....	40
2.6.4. DLS (Dinamik ışık saçılımı) .....	42
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>46</b>
3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	46
3.2. Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar .....	46
3.3. Deneysel Çalışmalar .....	46
3.3.1. Manyetik nanopartiküllerin sentezi .....	46

3.4. Karakterizasyon Testleri .....	50
3.5. MNP' lerin Birlikte Çökeltme Yöntemiyle Sentezi.....	50
<b>4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA .....</b>	<b>52</b>
4.1. Sıcaklık Değişiminin MNP Boyutuna Etkisi .....	52
4.1.1. Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP' lerin DLS analizi .....	52
4.1.2. Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP' lerin XRD analizi.....	54
4.1.3. Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP' lerin PPMS analizi.....	55
4.1.4. Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin FESEM analizi .....	56
4.2. pH Değişiminin MNP Boyutuna Etkisi .....	58
4.2.1. Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin DLS analizi .....	58
4.2.2. Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin XRD analizi .....	60
4.2.3. Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin PPMS analizi.....	61
4.2.4. Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin FESEM analizi .....	62
4.3. Karıştırma Hızı Değişiminin MNP Boyutuna Etkisi .....	64
4.3.1. Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin DLS analizi .....	65
4.3.2. Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin XRD analizi .....	66
4.3.3. Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin PPMS analizi .....	67
4.3.4. Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin FESEM analizi.....	68
4.4. Bazların Değişiminin Boyuta Etkisi .....	70
4.4.1. Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin DLS analizi .....	70
4.4.2. Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin XRD analizi.....	71
4.4.3. Farklı bazlarla sentezlenen sentezlenen MNP'lerin PPMS analizi .....	72
4.4.4. Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin FESEM analizi .....	73
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>75</b>
<b>6. KAYNAKÇA.....</b>	<b>77</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>85</b>

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2. 1 :</b> Türkiye’de kanser kayıt merkezleri ve referans tarihleri [11] .....	4
<b>Tablo 2. 2 :</b> Demir oksitlerin fiziksel ve manyetik özellikleri [66]. .....	24
<b>Tablo 2. 3 :</b> Sentez yöntemlerinin karşılaştırılması [71] .....	29
<b>Tablo 3. 1 :</b> Deneyde kullanılan kimyasal maddeler .....	46
<b>Tablo 3. 2 :</b> Çalışmalarda kullanılan cihazlar .....	46



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1 : Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları [12].	4
Şekil 2. 2 : Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları [12].	5
Şekil 2. 3 : Kanser kemoterapisi tarihindeki önemli gelişmeler [14].	6
Şekil 2. 4 : Bir nanopartikülün şematik diyagramı [16].	8
Şekil 2. 5 : Nanoparçacık boyutu karakterizasyonu [20].	10
Şekil 2. 6 : Nanoparçacık şekli karakterizasyonu [30].	13
Şekil 2. 7 : Süspansiyon halindeki nanoparçacıkların yüzey yükü ve zeta potansiyeli [35].	14
Şekil 2. 8 : Gözenekli nanoparçacık [20].	16
Şekil 2. 9 : Temel nano-biyo çalışmaları ile nanomalzeme tasarımının evrimi arasındaki etkileşim[41].	17
Şekil 2. 10 : Tümöre özgü iletimde nanopartiküller [41].	19
Şekil 2. 11 : MNP'lerin uygulamaları [62].	23
Şekil 2. 12 : (a) hematit ve (b) manyetit kristal yapıları [67].	25
Şekil 2. 13 : Farklı malzeme türlerinde bireysel atomik manyetik momentlerin hizalanması [68].	25
Şekil 2. 14 : Reaksiyon sıcaklığının ve reaksiyon süresinin MNP'lerin boyutu, morfolojisi ve manyetik özellikleri üzerindeki etkisi [72].	28
Şekil 2. 15 : Manyetik demir oksitlerin tanı ve terapötik uygulamaları [73].	30
Şekil 2. 16 : Kanser tedavisinde MNP'lerin uygulamaları: teşhis (MRG) ve tedavi (hipertermi ve kontrollü salım) [74].	30
Şekil 2. 17 : Manyetik hiperterminin şematik gösterimi [75].	32
Şekil 2. 18 : Manyetik ilaç salınım sisteminin şematik gösterimi [75].	33
Şekil 2. 19 : Nanoparçacıkların karakterizasyon analizlerini gösteren şematik model [85].	35
Şekil 2. 20 : Nanopartiküller için ortak karakterizasyon yöntemleri [86].	37
Şekil 2. 21 :SEM' in çalışması [86].	38
Şekil 2. 22 : Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> manyetik parçacıklarının FESEM görüntüsü [100].	38
Şekil 2. 23 : X-ışını kırınım ayarı [86].	39
Şekil 2. 24 : Ferromanyetik ve süperparamanyetik NP'lerin karakteristik histerezis döngüleri (manyetizasyona karşı uygulanan manyetik alan). Karşılaştırma için para- ve diyamanyetik davranış da gösterilmiştir. Şekil aynı zamanda kalıntı, Mr ve zorlayıcı alan, Hc değerlerini de gösterir [103].	41
Şekil 2. 25 : Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> NP'lerin mıknatıslanma eğrisi [104].	41
Şekil 2. 26 : Reaksiyon sıcaklığının Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nanoparçacıklarının boyutlarına etkisi [97].	43
Şekil 2. 27 : Çözelti pH'ının Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nanoparçacıklarının boyutlarına etkisi [97].	43
Şekil 2. 28 : Karıştırma hızının Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> nanoparçacıklarının boyutlarına etkisi [97].	44
Şekil 3. 1 : MNP sentezi düzeneği.	47
Şekil 3. 2 : Kimyasalların deneyde kullanımı (A): ölçüm kabının dara alma işlemi, (B): 3.98 gr demir (II) klorür tetrahidrat (FeCl <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O) tartımı, (C): demir (II) klorür tetrahidratı deney ortamına ekleme, (D): ölçüm kabının dara alma işlemi, (E): 10.81 gr demir (III) klorür heksahidrat (FeCl <sub>3</sub> .6(H <sub>2</sub> O)) tartımı, (F): demir (III) klorür heksahidratı deney ortamına ekleme, (G): 10 ml HCl, (H): HCl deney ortamına ekleme.	48
Şekil 3. 3 : NaOH'ın deney ortamına eklenmesi (A): 60 ml NaOH 1 ml/dk hızla deney ortamına eklenmesi, (B): 60 ml NaOH 0,4 ml/dk hızla deney ortamına eklenmesi.	49
Şekil 3. 4 : Kurutulmuş MNP.	49



<b>Şekil 4. 1 :</b> Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin boyut değişimi. ....	53
<b>Şekil 4. 2 :</b> Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin zeta potansiyel değişimi. ....	53
<b>Şekil 4. 3 :</b> Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin XRD spektrumu. ....	54
<b>Şekil 4. 4 :</b> Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisi. ....	55
<b>Şekil 4. 5 :</b> Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisinin merkez kısmının büyütülmüş halidir. ....	56
<b>Şekil 4. 6 :</b> Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin FESEM görüntüsü A) 25-30°C'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), B) 25-30°C'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), C) 35-40°C'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), D) 35-40°C'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), E) 45-50°C'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), F) 45-50°C'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), G) 55-60°C'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), H) 55-60°C'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), I) 65-70°C'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), J) 65-70°C'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm). ....	58
<b>Şekil 4. 7 :</b> Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin boyut değişimi. ....	59
<b>Şekil 4. 8 :</b> Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin zeta potansiyel değişimi. ....	60
<b>Şekil 4. 9 :</b> Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin XRD spektrumu. ....	61
<b>Şekil 4. 10 :</b> Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisi. ....	62
<b>Şekil 4. 11 :</b> Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisinin merkez kısmının büyütülmüş halidir. ....	62
<b>Şekil 4. 12 :</b> Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin FESEM görüntüsü A) pH 9'da Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), B) pH 9'da Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), C) pH 10'da Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), D) pH 10'da Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), E) pH 12'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), F) pH 12'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), G) pH 13'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), H) pH 13'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), I) pH 14'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), J) pH 14'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm). ....	64
<b>Şekil 4. 13 :</b> Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin boyut değişimi. ....	65
<b>Şekil 4. 14 :</b> Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin zeta potansiyel değişimi. ....	66
<b>Şekil 4. 15 :</b> Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin XRD spektrumu. ....	67
<b>Şekil 4. 16 :</b> Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisi. ....	68
<b>Şekil 4. 17 :</b> Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisinin merkez kısmının büyütülmüş halidir. ....	68
<b>Şekil 4. 18 :</b> Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin FESEM görüntüsü A) 600 rpm'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), B) 600 rpm'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), C) 700 rpm'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), D) 700 rpm'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), E) 900 rpm'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), F) 900 rpm'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), G) 1000 rpm'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), H) 1000 rpm'de Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm). ....	70
<b>Şekil 4. 19 :</b> Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin boyut değişimi. ....	71
<b>Şekil 4. 20 :</b> Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin zeta potansiyel değişimi. ....	71
<b>Şekil 4. 21 :</b> Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin XRD spektrumu. ....	72
<b>Şekil 4. 22 :</b> Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisi. ....	73
<b>Şekil 4. 23 :</b> Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisinin merkez kısmının büyütülmüş halidir. ....	73
<b>Şekil 4. 24 :</b> Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin FESEM görüntüsü A) amonyum hidroksitle Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), B) amonyum hidroksitle Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm), C) Potasyum hidroksitle Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (100 nm), D) Potasyum hidroksitle Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (20 nm) ....	74

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

<b>MNP</b>	: Manyetik nanopartiküller
<b>NP</b>	: Nanopartikül
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>TEM</b>	: Geçirimli Elektron Mikroskobu
<b>FESEM</b>	: Alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu
<b>DLS</b>	: Dinamik ışık saçılımı
<b>XRD</b>	: X-ışını difraksiyonu
<b>VSM</b>	: Titreşimli Numune Manyetometresi
<b>PPMS</b>	: Fiziksel özellikler ölçüm sistemi
<b>SPION</b>	: Süperparamanyetik demir oksit nanopartiküller
<b>MPS</b>	: Mononükleer fepagosit sistemi
<b>PEG</b>	: Poli(etilen) glikol
<b>EPR</b>	: Gelişmiş geçirgenlik ve tutma
<b>MPS</b>	: Mononükleer fagosit sistemi
<b>FDA</b>	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
<b>MPG</b>	: Manyetik partikül görüntüleme
<b>Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub></b>	: Demir oksit
<b>γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	: Maghemit
<b>α-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	: Hematit
<b>T<sub>C</sub></b>	: Curie sıcaklığı
<b>T<sub>N</sub></b>	: Néel sıcaklığı
<b>RES</b>	: Retiküloendotelyal sistemi
<b>AFM</b>	: Atomik kuvvet mikroskobu
<b>FT-IR</b>	: Fourier Dönüşümlü Kıızıl Ötesi Spektrometresi
<b>NaOH</b>	: Sodyum Hidroksit
<b>NH<sub>4</sub>OH</b>	: Amonyum Hidroksit
<b>KOH</b>	: Potasyum Hidroksit
<b>HCl</b>	: Hidroklorik Asit
<b>Rpm</b>	: Dakikadaki devir sayısı

# ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

## MANYETİT ( $Fe_3O_4$ ) MANYETİK NANOMALZEMELERİN BOYUT DEĞİŞİMİNİN ÇALIŞMA KOŞULLARINA BAĞLI İNCELENMESİ

Mehmet Alperen BOZKURT

İnönü Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

85+X sayfa

2023

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Ali ERDOĞAN

Manyetik nanomalzemelerin (MNP) biyomedikal uygulamaları 30 yıldan fazla bir süredir araştırılmaktadır. MNP'ler tıpta; ilaç hedefleme sistemleri, hipertermi, biyosensör, manyetik hücre ayırma ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrast ajanları gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Özellikle vücut içi MNP kullanımında manyetik malzemelerin küçük boyutlu olması istenmektedir. Bu malzemelere kaplama yapıldığında ya da ilaç bağlandığında boyutu artmaktadır. MNP ne kadar küçük boyutta üretilirse kaplama sonrası vücut içi kullanım olasılığı o kadar artmaktadır.

Bu çalışma MNP'lerin boyut değişiminin çalışma koşullarına bağlı değişimini incelemek amacıyla yapılmıştır. Birlikte çökeltme yöntemi ile elde edilecek manyetik nanomalzemelerin pH, sıcaklık, karıştırma hızı ve kullanılan bazın türü gibi koşullar değiştirilerek boyut değişimi izlenmiştir. Ayrıca bu boyut değişimleri manyetik nanomalzemelerin termal özelliklerini, mekanik özelliklerini, optik özelliklerini elektrik özelliklerini ve manyetik özelliklerini değiştirecektir. Yeni özellikler yeni uygulama alanları doğuracaktır. Bu değişimler sayesinde hangi koşullarda en iyi özelliklere sahip olan ve en küçük boyutta manyetik nanomalzemenin olduğu tespit edilmiştir.

Farklı çalışma koşulları kullanılarak elde edilen örneklerin karakterizasyon testlerinde; XRD ile sentezlenen MNP'lerin manyetit ( $Fe_3O_4$ ) olup olmadığı kontrol edilmiştir. FESEM, demir oksit çekirdeğinin morfolojisini gözlemlemeye ve gerçek çapını tahmin etmeye izin verir. SEM analizinde MNP'lerin küresel yapıda olup olmadıkları ve MNP çekirdeklerin çapları dolayısıyla boyutları ölçülmüştür. MNP'lerin ön boyut incelenmesi dispersiyon durumundaki nanoparçacıkların hidrodinamik çapını ölçen dinamik ışık saçılımı (DLS) ile karakterize edilmiştir. VSM analizinde oda sıcaklığında elde edilen manyetizasyonun, manyetik alanla değişimine bakılarak MNP'lerin manyetik davranışları belirlenmiştir. Tanecikler arasındaki itme ve çekme değerine etkisi olan yüzey yükü zeta ( $\zeta$ ) potansiyel analizi ile karakterize edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Manyetik nanopartiküller, pH, sıcaklık, karıştırma hızı, kullanılan baz türü

## ABSTRACT

Master Thesis

### INVESTIGATION OF THE DIMENSIONAL CHANGE OF MAGNETITE (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) MAGNETIC NANOMATERIALS DEPENDING ON WORKING CONDITIONS

Mehmet Alperen BOZKURT

Inonu University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biomedical Engineering

85+X pages

2023

Advisor: Assist. Prof. Dr. Ali ERDOĞAN

The biomedical applications of magnetic nanomaterials (MNPs) have been explored for more than 30 years. MNPs have been used in various areas such as in medicine, drug targeting systems, hyperthermia, biosensors, magnetic cell separation and contrast agents in magnetic resonance imaging (MRI). Especially in the use of in-body MNP, magnetic materials are desired to be small in size. These materials increase in size when coating or drug binding. The smaller the MNP is produced, the higher the possibility of in-body use after coating.

This study has been carried out to examine the size change of MNPs depending on the working conditions. The size change of the magnetic nanomaterials to be obtained by the co-precipitation method has been monitored by changing the conditions such as pH, temperature, stirring speed and the type of base used. In addition, these dimension changes will change the thermal properties, mechanical properties, optical properties, electrical properties and magnetic properties of magnetic nanomaterials. New features will create new application areas. Thanks to these changes, it has been determined under which conditions the magnetic nanomaterial with the best properties and the smallest size is formed.

In the characterization tests of the samples obtained using different working conditions; it has been checked whether the MNPs synthesized by XRD were magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>). FESEM allows to observe the morphology of the iron oxide core and to estimate its true diameter. In the SEM analysis, whether the MNPs are spherical or not and the diameters of the MNP nuclei are measured. Pre-size examination of MNPs has been characterized by dynamic light scattering (DLS), which measures the hydrodynamic diameter of dispersed nanoparticles. In the VSM analysis, the magnetic behavior of the MNPs has been determined by looking at the change of the magnetization obtained at room temperature with the magnetic field. The surface charge, which has an effect on the repulsion and pull values between the particles, has been characterized by the zeta ( $\zeta$ ) potential analysis.

**Anahtar Kelimeler:** Magnetic nanoparticles pH, temperature, stirring speed and the type of base used

## 1. GİRİŞ

Boyuta bağılı fonksiyonellik özellikleri ile dikkatleri üzerine çeken manyetik nanopartiküller; manyetizma ve nanoteknolojinin bir araya gelmesi ile gelecek vadeden malzemeleri ortaya çıkardı. Makro ölçekteki nanopartiküllerin istenilen özelliklerinin nano ölçekte değiştiği kritik bir boyut vardır. Manyetik nanopartiküllerin istenilen özelliklerde sentezlenebilmesinin sebebi üretiminde doğal ve sentetik polimerler dahil çok çeşitli polimerlerin kullanılabilmesidir. Nanopartiküller hedefe ait ligandların hücrelere teması sayesinde daha seçici ve spesifiktirler. Bu malzemelerin özelliklerinin çeşitliliği ise daha geniş yelpazede kullanılmasını sağlamıştır. Son zamanlarda manyetik nanopartiküllere olan yoğun ilgiye rağmen ticari alanda popüler olması için malzemelerin yakın zamanda biyomedikal uygulamalar, biyotıp ve nanoteknoloji konusunda çeşitli olanaklar sağlanacağı düşünülmektedir [1].

Nanopartiküllerin (NP' ler) gelişmesine imkan kılın geleneksel hastalıklarda teşhis ve tedavi edici ajanların eksikliklerini gidermek için kendine has özelliklere sahip olmasıdır [2]. NP' ler hastalığın erken aşamalarında dokuya özgü görüntüleme problemleri ile görüntüleme ve teşhis etmeye yardımcı olduklarından dolayı giderek artan bir teknoloji haline gelmiştir [3]. NP' ler, gelişmiş tedavi etkinliği ve istenmeyen yan etkilerin azaltılmasını sağlayan nano yapısı (uyarlanmış ilaç salım özellikleri, düşük immünojeniklik, vb.) sayesinde ilaç taşıyıcıları olarak geliştirilmektedir. Eşzamanlı görüntüleme ve ilaç dağıtımına imkan sağlayan nano boyuttaki malzemelerin çeşitli kombinasyonları sayesinde eşsiz NP' ler ortaya çıkmıştır. [4].

Biyomedikal kullanım için araştırılan geniş nano ölçekli malzeme yelpazesi arasında, manyetik nanoparçacıklar (MNP' ler), radyolojinin mihenk taşı olarak, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yoluyla izlemeye olanak sağlayan içsel manyetik özelliklerinden dolayı önemli ölçüde ilgi görmüştür. Süperparamanyetik, bimetalik ve metalik demir oksit nanoparçacıklar (SPION' lar) bu NP sınıfı içerisinde yer almaktadır. Zararsız toksisite profili ve biyoyumlu kaplamaların yanı sıra hedefleme, görüntüleme ve terapötik moleküllerle kolayca değiştirilebilen reaktif yüzeyi nedeniyle geniş çapta tercih edilmiştir. Bu tıbbi görüntüleme ilaç taşıyıcı doku onarımı ve hipertermi uygulamalarında kullanılmasına yol açmıştır [5].

Terapötik uygulamalar, tıbbi görüntüleme ve klinik uygulamalar için onaylanmış bazı SPION' lar erken klinik deneylerde veya deneysel çalışma aşamasındadır. Dikkatli bir şekilde boyut, şekil, kaplama ve yüzey modifikasyonlarının tasarlanması, hasarlı dokuya özel olarak hedefleyip ortadan kaldıracak yeni nesil SPION' ların oluşturulması için gereklidir. Tüm tasarım parametrelerinin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi biyolojik engellerin üstesinden gelebilecek NP' ler üretmek için gereklidir. Bunun yanı sıra hedef hücrelerin NP alım yollarını ve yüklerinin kontrollü salınımını SPION ilaç dağıtım sistemleri tahmin etmelidir [6].



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanser

Çağımızın hastalığı olan kanser, çocuk-geç-yaşlı, kadın-erkek, zengin-fakir ayırt etmeksizin toplumlar üzerinde oldukça etkilidir [7]. Dünya genelinde ve ülkemizde kanser hastalığı en çok rastlanan ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almakla birlikte ülkemizde 5 ölümden biri, evrensel olarak ise 6 ölümden biri kanser hastalığı sebebiyledir. Bu ölümlerim üçte biri: sağlıksız beslenme, alkol ve sigara bağımlılığı, yeteri kadar meyve ve sebze tüketilmemesi, hareketsiz kalınması, fazla kilodan kaynaklanmaktadır. Sigaraya bağlı tütün kullanımı kanser ölümlerinin yaklaşık %22' sine, Hepatit ve insan popillama virüsü (HPV) ise %25' ini oluşturmaktadır. İnsan vücudunun yaş almasıyla hücrel onarım mekanizmalarının etkisi azalır ve kanser riski artar [8].

Kanser hastalığının hızla artması dünya genelinde halk sağlığı ve sağlık sistemleri için büyük sorunlara yol açmaktadır. Gelecekte ekonomik gelir düzeyleri yüksek olan ülkelerde dahil olmak üzere hastalığın tanısı, tedavisi ve bakımı için yeterli ödenekleri elde etmek önemli bir sorun haline gelecektir [9]. Bir başka yönden günümüzde kanseri önleme konusunda başarı şansı %30-50 aralığında değişmektedir. Fakat bu kanserlerin birçoğu erken tanı konmuş ve buna uygun şekilde tedavi edilmiştir [8].

Kanser türleri hastaların yaşadığı bölgelere göre farklılık gösterebilir. Bu sebepten tanı konulurken hastaların yaşadığı bölge ve yaşam standartları dikkate alınır [9]. Muayyen bir nüfusta tüm kanser hastalıkları ile ilgili klinik ve patolojik bilgilerin belgelenmesine kanser kayıtçılığı denir. Bu sistem günümüz şartlarında önemli bir veri kaynağı olup kanser hastalığının oluşumunu bulmada altın standarttır [10].

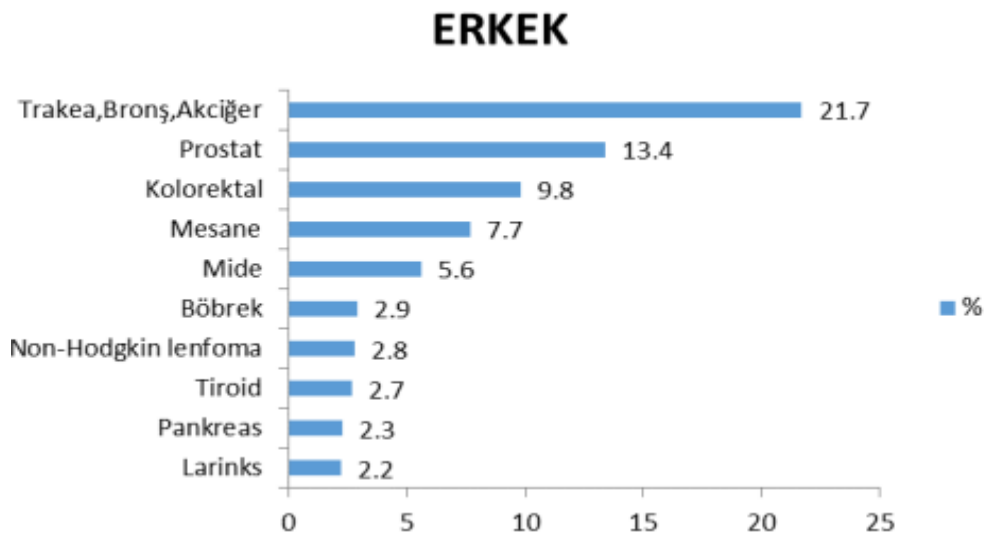
#### 2.1.1. Türkiye kanser kayıtçılığının tarihsel gelişimi ve veri toplama metodolojisi

Kanser hastalığı ülkemizde 1982 yılında zorunlu hastalıklar arasına alınmıştır. Ülkemizde kanserin bildirim zorunlu hastalıklar haline alınması sonrasında kayıt çalışmalarının daha düzgün yürütülebilmesi için 1983 yılında kanun hükmünde kararname ile "Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı" kurulmuştur. Kanser Kayıt ve İnsidans Projesi kapsamında ilk aktif kanser kayıt merkezi İzmir'de kurulmuştur. Bundan 6 yıl sonra Antalya'da Kanser kayıt merkezi açılarak kayıtlar toplanmaya başlanmıştır. Zamanla değişik illerimizde açılan bazı kanser kayıt merkezleri ve merkezlere ilişkin referans tarihleri Tablo 2.1' de verilmiştir [11].

**Tablo 2. 1 :** Türkiye’ de kanser kayıt merkezleri ve referans tarihleri [11]

	<b>İller</b>	<b>Referans Yılı</b>
1	İzmir	1992
2	Antalya	1998
3	Bursa	2000
4	Eskişehir	2005
5	Samsun	2001
6	Trabzon	2003
7	Edirne	2004
8	Erzurum	2005
9	Ankara	2006
10	Kocaeli	2007
11	Gaziantep	2010
12	Malatya	2010
13	Mersin	2012
14	İstanbul	2012

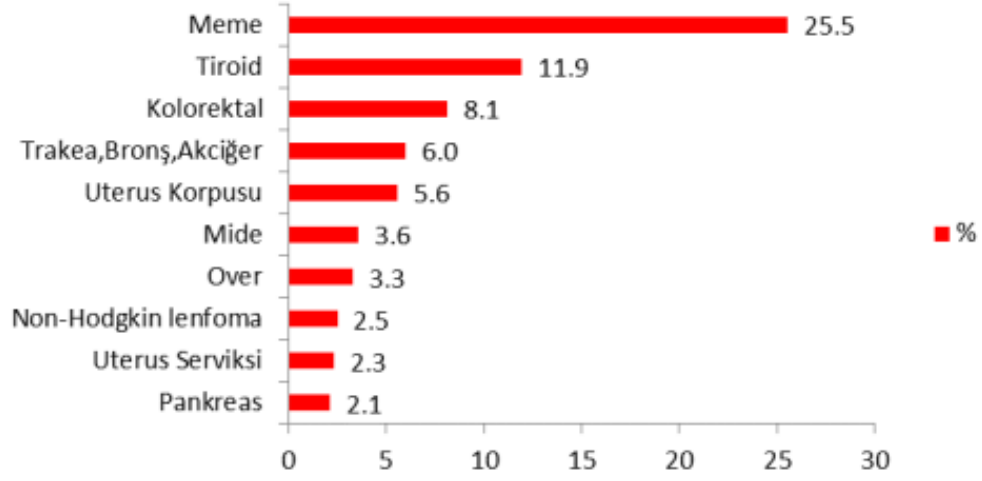
Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yayınlanmakta olan “Beş Kıtada Kanser” serisi isimli kitapta kanser kayıt merkezlerinin verileri ancak kalite değerlendirmelerini geçmeleri halinde yer almaktadır. İzmir ve Antalya Kanser Kayıt Merkezlerinin 1998-2002 serisi verileri “Beş Kıtada Kanser” kitabının 9. baskısında yer almıştır [12].



**Şekil 2. 1 :** Tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları [12].



## KADIN

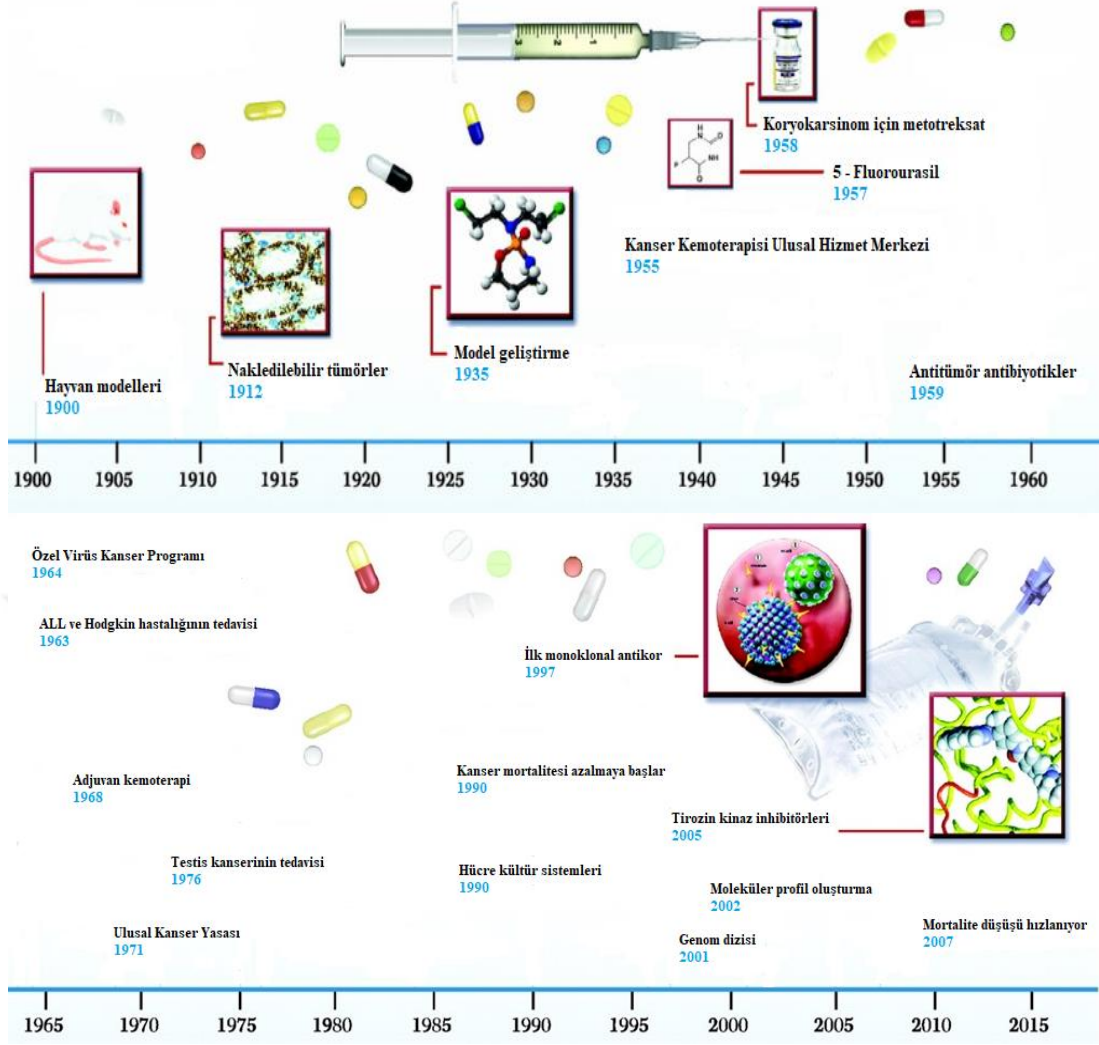


Şekil 2. 2 : Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen bazı kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları [12].

### 2.1.2. Kanser kemoterapisinin tarihçesi

Ünlü Alman Kimyager Paul Ehrlich, 1900' lü yılların başlarında bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek amacıyla çeşitli kimyasalları kullanarak ilaçlar geliştirmeye başladı. Bu tedavi yönteminde kimyasalların kullanılmasını 'Kemoterapi' olarak ilk kez tanımladı. Aynı zamanda kimyasalların hastalıklara karşı potansiyel aktivitelerini ölçmek için hayvanlar üzerinde deneyler yaptı, bu deneylerin sonuçları kanser ilacını geliştirmede büyük başarı sağladı. 1908' de frengi hastalığı (Treponema Pallidum adlı mikrobun yol açtığı sistemik bir hastalık) için tavşanları denek olarak kullanması, bu hastalığı tedavi etmek için arseniklerin geliştirilmesine yol açtı. Ehrlich anilin boyaları ve ilk ilkel alkilleyici ajanlar kullanarak kanseri tedavi eden ilaçlarla da ilgileniyordu, ancak başarı şansını düşük gördüğü için çalışma yaptığı laboratuvarın kapısının üzerinde 'Ey girenler, umudunuzu kesin.' yazılı bir tabela asılıydı [13].

Kanser kemoterapisinin gelişmesi ile ilgili olayların bulunduğu geçmiş zaman çizelgesi şekil 2.3' de gösterilmektedir. 1901-1940 yılları arasında model geliştirilmeye başlandı. İlaç keşfi iki yönlü olarak başladı birincisi, geniş çaplı olan kimyasal maddeleri insanlarda kansere karşı aktiviteye sahip olabilecek az sayıda kimyasala indirgemek için etkili bir şekilde kullanabilmek, ikincisi ise bu tür kimyasalların klinik olarak test edilmesidir [14].



Şekil 2. 3 : Kanseri kemoterapisi tarihindeki önemli gelişmeler [14].

### 2.1.3. Kanseri kemoterapisinde nanopartiküller

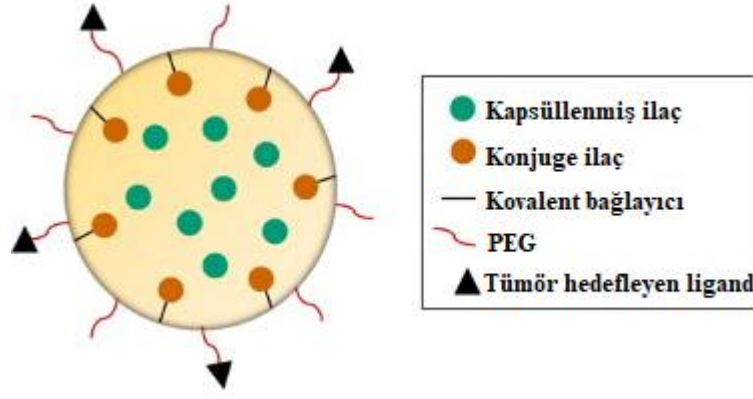
2010 yılında 1,5 milyondan fazla yeni vaka tespit edilirken bunların yarım milyondan fazlası ölümlü sonuçlanıyor. Bu sebeple günümüz dünyasının en ölümcül hastalığı haline geliyor [2]. Kanseri terapötiklerinin geliştirilmesindeki ilerlemelere rağmen, sitotoksik kemoterapilerin kanseri tedavisinde hala temel dayanak olmaya devam edeceği giderek daha belirgin hale geliyor. Bununla birlikte, mevcut kemoterapiler, genellikle potansiyellerini sınırlayan, ilişkili toksisite ile hedef dışı yan etkilere neden olan spesifik olmayan ilaç dağıtımı ile ilişkilidir [15].

Son yirmi yılda, nanoteknoloji temelli yaklaşımlar, uzayan yarı ömürleri ve artan hedefleme verimliliği nedeniyle bu sınırlamayı ortadan kaldırma vaatleriyle heyecan verici bir alan olarak ortaya çıktı. Bu avantajlar, gelişmiş geçirgenlik ve alıkonma etkisi yoluyla tümörlere içsel olarak yerleşmelerine izin veren boyutları, bağışıklık sisteminden kaçabilme ve ilacın yarı ömrünü iyileştirerek etkili dozunu önemli ölçüde düşürme gibi çeşitli

parametrelerle mümkün kılınmıştır. Bu nedenlerden dolayı, nanoterapötikler antikanser araştırmalarında yeni paradigma olarak ortaya çıkmaktadır [15].

### **2.1.3.1. Nanopartiküllerin fizikokimyasal özellikleri ve tümör hedefleme üzerinde etkisi**

Nanopartiküller ilk olarak 1978’ de Marty ve diğeri tarafından ilaç dağıtım sistemleri olarak önerildi. Antikanser ajanları olarak kullanımı ise 1980’ lerin başında patladı. Kanser tedavisinde nanoteknoloji, yukarıdan aşağıya veya aşağıdan yukarıya bir yaklaşım kullanılarak tasarlanmış, boyutları genellikle en az bir boyutta birden birkaç yüz nanometreye kadar değışen, nano boyutlu materyallerden oluşur. Ortaya çıkan nanoparçacıklar, şekillerine, boyutlarına ve yüzey modifikasyonlarına dayalı olarak benzersiz özelliklere sahiptir. Kimyasal konjugasyon veya basitçe kapsülleme yoluyla nano taşıyıcıların üzerine veya içine yüklenen terapötik ilaçları ve görüntüleme ajanlarını taşımak üzere tasarlanmıştır (Şekil 2.4). Nanopartikül konjuge veya kapsüllenmiş moleküller (hidrofobik/hidrofilik), proteinler, peptitler ve nükleik asitler çeşitli avantajlara sahiptir. Bunlardan bir tanesi serbest varlıklara kıyasla kapsüllenmiş moleküllerin gelişmiş kararlılığı ve çözünürlüğü bir diğeri ise daha fazla salınma terapötik bir ilaç konsantrasyonunu korumak için zamana bağılı olarak kontrollü bir şekilde yapılmasıdır [16]. Buna ek olarak nanoparçacıkların yüzeyi modifiye edilerek, kan dolaşımı yarı ömürlerinin artması ve biyolojik dağılım özelliklerinin iyileşmesi sağlanabilir. Polietilen glikol (PEG) ile yüzey işlevselleştirme yoluyla nanopartiküller tasarlamak, serum proteinlerinin nanopartikül yüzeyine yapışmasını önler ve böylece retiküloendotelial sistem (RES) geçilir ve artmış dolaşım süresine sahip olunur [17]. Uzun sirkülasyon süreleri, nanopartiküllerin tümör bölgesine verimli bir şekilde iletilmesi için gereklidir. Tümör hedefleme ligandlarının NP yüzeyine bağlanması, hedeflenen dokularda alımın artmasını sağlayabilir. İlaçların tümör dokularına iletilmesinde NP’ lerin küçük boyutu kritik bir öneme sahiptir. Tüm bu avantajlarla birlikte net sonuç, terapötik maddenin sistemik toksisitesinin düşürülmesi ve ilgili dokuda artan lokal konsantrasyonun, ilaç molekülü için daha yüksek bir terapötik indeksle sonuçlanmasıdır [15].



Şekil 2. 4 : Bir nanopartikülün şematik diyagramı [16].

## 2.2. Nanopartikül

Nanoteknoloji, “nano ölçekte (<100 nm) şekil ve boyutu kontrol ederek yapıların, cihazların ve sistemlerin tasarımı, karakterizasyonu, üretimi ve uygulaması” olarak tanımlanmaktadır [18]. Nanoparçacık kimyası, nispeten genç bir kimyasal araştırma dalıdır. 30 yıl önce bile, başta toz ve duman şeklindeki nanoparçacıkların doğada her zaman var olmasına rağmen, bu sözler birçok bilim insanına kafa karıştırıcı gelebilirdi. Daha özellikleri ve yapıları bilinmeden çok önce NP’ ler inşaat malzemeleri, pigmentler ve vitraylarda kullanıldı. Bir yüzyıldan fazla bir sürede ise petrokimya şirketleri için geçiş metali NP’ leri heterojen katalizörler olarak yaygın bir şekilde kullanılarak önemli gelirler sağladı. Her yeri kaplayan bu örneklerle rağmen, nanoparçacık kimyası, elektron mikroskobu ve diğer modern karakterizasyon tekniklerinin araştırmacılara nanometre boyutlu nesnelere analiz etmeye uygun araçlar sağladığı 20. yüzyılın sonuna kadar akademik bir alana dönüşmedi [19].

Erken nanoparçacık araştırmalarının birçok çeşitli örneği bulunabilir, ancak alan ivmesinin çoğunu 1980’ lerde ve 1990’ larda, önce temel bir bakış açısından ve ardından yeni teknolojilere yönelik beklentilerle kazandı. Araştırma topluluğu, birçok temel çalışma için tek tip boyut ve şekillerde NP’ler gerektirdiğinden dolayı NP sentezi ve saflaştırması için yeni kimyalara olan ihtiyacı kabul etti. NP sentezi için birçok yöntem bulunmaktadır. Çekirdeklenme ve büyüme aşamalarının detaylı bir şekilde anlaşılması NP sentezinde uzmanlaşmak için gereklidir [19].

Ne ölçmek için? Nano bilimde kilit bir sorudur ve farklı fizikokimyasal özellikler bir nanopartikül numunesini tanımladığından, ele alınması kolay değildir. Bu özellikler arasında en öne çıkanları boyut, şekil, yüzey yükü ve gözenekliliktir. Bu parametrelere mutlak sayısal ifadeler vermek için birçok ölçüm tekniği vardır. Karakterizasyon sonuçlarını yorumlamak

ve NP yapı ve özelliklerini kontrol etmek için bu bağlantıları iyi anlamak gerekir. NP' lerin mevcut ölçüm tekniklerinin avantaj ve dezavantajları tartışılmaktadır. Nanopartiküllerin fizikokimyasal parametrelerinin nasıl araştırılması gerektiğine ve bu özelliklerin nanopartikül kullanımına göre farklı ortamlarda tam olarak nasıl karakterize edilebileceğine dair bazı önerilerde bulunulmuştur. Endüstriyel uygulamaların başarılı bir şekilde aktarılabilmesi için amaç NP özelliklerinin ve performansının karşılaştırılabilirliğini geliştirmek gerekir [20].

Küçük boyut, daha fazla yüzey işlevselliğine izin vermenin yanı sıra optik, elektronik ve manyetik özellikler de dahil olmak üzere çoğu açıdan benzerlerinden genellikle farklı olan fiziksel özelliklere de yol açar [19]. Nanoparçacıklar, yığın malzemelere göre çok daha yüksek bir yüzey-kütle oranına sahiptir ve bu nedenle, yüzey atomları ve yüzey enerjisi ve daha düşük erime noktalarına yol açarak, malzeme özelliklerine güçlü bir şekilde katkıda bulunur. Ayrıca, yüksek sayıda yüzey atomu ve nanoparçacıkların yüksek yüzey enerjisi, katalitik performans üzerinde güçlü bir etkiye sahip olabilir. Yüksek yüzey alanlarına sahip olan NP' ler çok aktif katalizörler olarak üretimine başlanır. Bu sebepten NP' ler tüketici ürünlerinde yaygın olarak kullanılmasının yanında araştırma ortamlarında da ilgi konusu olmuştur [21].

### **2.2.1. Nanopartikül parametresi**

Biyomoleküllerden sentetik polimerlere kadar çeşitli kimyasal bileşimlerde bulunan NP' ler X-ışını floresans ve absorpsiyon, optik spektroskopi, katı hal NMR ve Raman spektroskopisi de dahil olmak üzere tamamen farklı bir kimyaya sahiptir. Bu kimyasal bileşenler çok çeşitli yöntemlerle analiz edinebilme yetenekleri bulunmaktadır [22]. NP davranışlarını tam anlamıyla anlamak için NP karakterizasyonu şekil, boyut, gözeneklilik ve yüzey yükünün araştırılması temel bir adımdır. Yüzey yükü, topaklaşmaya olan eğilimini kontrol etmenin yanı sıra, nanoparçacıklar ve çevre arasındaki etkileşimlerin şekillenmesinde de önemli bir rol oynar. Çeşitli alanlarda ve farklı uygulamalarda kullanılabilmesi için NP' lerin artan yüzey hacim oranlarına ve işlevselleştirilebilen geniş bir dış yüzey alanına sahip olması gerekir [20].

#### **2.2.1.1. Boyut ve boyut dağılımı**

Boyut, bir nesnenin herhangi bir yöndeki uzantısını ifade eder. Tek bir boyutla net olarak küresel bir nesnenin boyutu tanımlanabilir. Bununla birlikte, küresel olmayan nesnelere için, bir nesnenin uzaydaki gerçek uzantısını tam olarak tanımlamak için birkaç

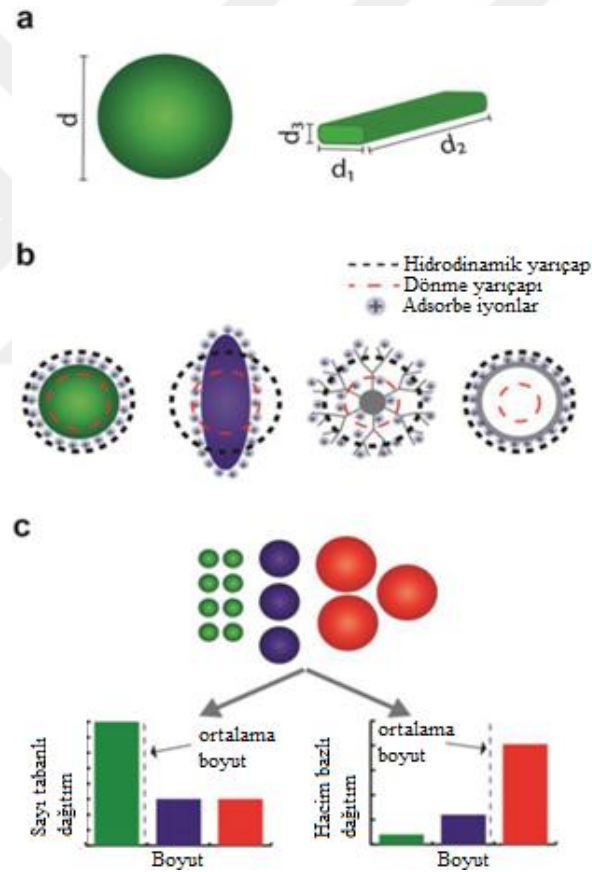
boyuta ihtiyaç vardır (Şekil 2.5a). Bir nesnenin farklı uçları arasındaki mesafe makroskopik ölçekte ( $>1$  mm) iken boyut ölçümü ise önemsiz kabul edilir. Fakat bu boyutlar nano rejim boyutunda ise ölçümü yapabilmek için farklı teknikler kullanılmalıdır. Bir nanoparçacık için, boyut şu anlamlara gelebilir:

i) atomik yapı tarafından tanımlanan genel fiziksel boyutları;

ii) matris bileşenlerinin nanoparçacık yüzeyine adsorpsiyonu, matristeki parçacıkların aglomerasyonu veya agregasyonu dahil olmak üzere, difüzyon/sedimentasyon davranışına göre belirli bir matris içindeki partikülün etkili bir boyutu;

iii) kütle/elektron dağılımı ile ağırlıklandırılmış etkin bir nanoparçacık boyutu.

NP karakterizasyonu için boyut tanımlarının bu çeşitliliği kullanılacak fiziksel yaklaşım yelpazesinin genişliğini gösterir [20].



Şekil 2.5 : Nanoparçacık boyutu karakterizasyonu [20].

Küresel parçacıklar, tek boyutlu bir sistemi tanımlarken veya performansını, durumunu değerlendirirken yararlı veya kritik olan bir sistem unsuru olarak tanımlanabilir. Bununla beraber küresel olmayan NP'lerin boyutlarını tam olarak bildirmek için birkaç farklı boyuta ihtiyaç duyulur (Şekil 2.5a). NP'lerin davranışı ve saptama yöntemi etkin yarıçapının hesaplanması için gereklidir. Fiziksel NP boyutu, miktarından bağımsız olarak

değerlendirilebilir (Şekil 2.5b). Popülasyon bileşenlerine atanan ağırlıklandırma etkenlerine göre bir NP popülasyonu için çeşitli ortalama büyüklükler hesaplanabilir (Şekil 2.5c) [20].

NP boyutu ve morfolojisi hakkında detaylı bilgi için elektron mikroskobu veya taramalı elektron mikroskobu gibi teknikler kullanılarak nm altı çözünürlükte tek parçacık düzeyinde ölçüm yapılabilir. Genellikle, bu yaklaşımlardan NP şekli hakkında doğrudan bilgi elde edilemez ve incelenen numuneyle aynı şekilde davranan bir küreninkine karşılık gelen eşdeğer bir çap (Şekil 2.5b) genellikle karakteristik bir boyut olarak döndürülür. NP şekil bilgisi boyut analizi için gereklidir. Statik saçılma yöntemleri, NP' ların son olarak, ışık veya X-ışını aydınlatması yoluyla statik saçılma yöntemleri, nanoparçacıkların kütle/elektron dağılımı ve dolayısıyla dolaylı olarak nanoparçacık şekli hakkında bilgi sağlar [23].

Sentez sürecinin kalitesinin ve kontrolünün bir ölçüsü olan NP boyut dağılımının yanı sıra tahmini boyut değeri ise sadece bu dağılımdan türetilen ortalama bir değeri ifade eder. Farklı karakterizasyon yöntemleriyle oluşturulan sonuçlar karşılaştırılırken dikkatli olunmalı ve farklı yöntemler değişen boyutlardaki parçacıklara karşı farklı hassasiyetler gösterdiği bilinmelidir. Tek parçacık çözünürlüğüne sahip teknikler, sayı tabanlı her bir parçacığa eşit ağırlık atanan bir parçacık boyutunun ortalamasını sağlayabilir. Bu yöntemlerle boyut tahmini, daha çok popülasyonlu bileşenlerine doğru bir eğilimle sonuçlanan hacim ağırlıklı (statik ışık saçılımı) veya yoğunluk ağırlıklı (dinamik ışık saçılımı) bir ortalamaya dayanır (Şekil 2.5c). Ağırlık faktörleri biliniyorsa dağılım dönüşümün benzersiz bir çözümü olmayabilir.

Bundan yola çıkarak boyut tahmini, tespit yönteminin ve tartım unsurlarının ve belirli bir NP popülasyonunu gösterecek şekilde seçilen ortalama miktarın sonucudur. Bunun için çeşitli ortalama yöntemleri yani aritmetik ortalama, medyan veya dağılım modu gibi farklı ortalamalar seçilebilir. Böyle bir seçim her zaman bildirilen boyut tahmininin yanında belirtilmelidir. Örneğin medyan, genellikle popülasyonun %50' sinin altında bulunduğu nanoparçacık çapını gösteren D50 olarak tanımlanır. Bununla birlikte, benzer ortalama değerler büyük ölçüde farklı dağılımlara karşılık gelebileceğinden, tek bir nicelik bütün bir popülasyonu tanımlamak için yeterli değildir. Daha fazla bilgi sağlamak için yaygın olarak farklı ölçütler kullanılır; en yaygın olanları, popülasyonun sırasıyla %10 ve %90' ını kapsayan çap değerine veya popülasyon normal bir dağılım izlediğinde standart sapmaya karşılık gelen D10 ve D90' dır [24].

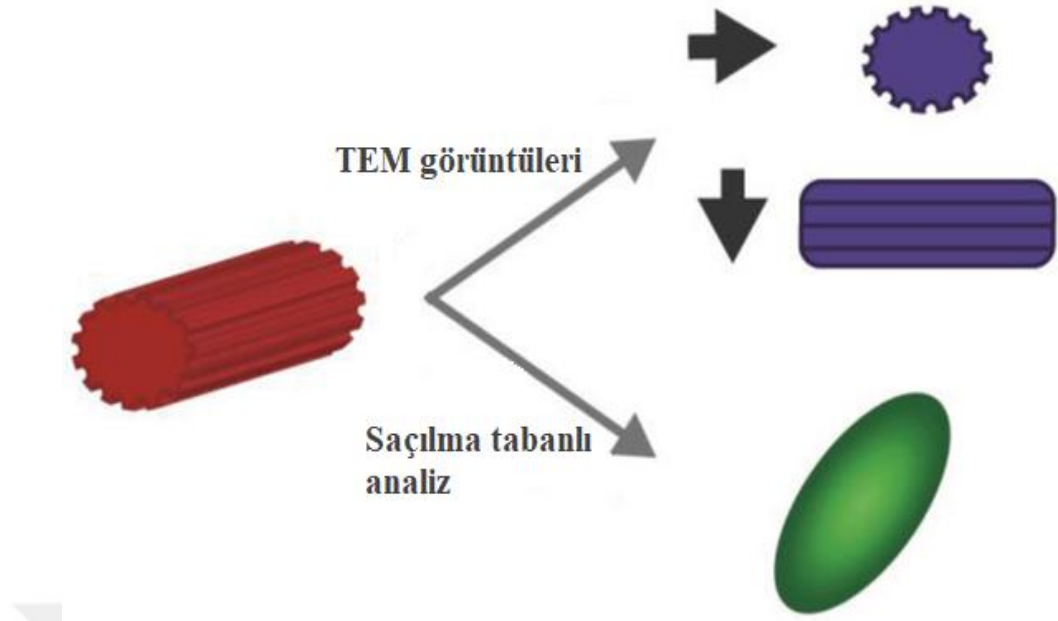
Terapötik amaçlar için sistemik uygulamaya uygun nanoparçacıkların boyutu, 2 ile 200 nm arasında olabilir [25]. Kan dolaşımı boyunca hareket eden sistemik olarak uygulanan NP' ler hedef organlar dışında çok damarlı organlara girer. Mantıklı olan dalak, akciğer, karaciğer ve böbreğin uzaklaştırılmasından kaçınabilen ve hedef dokulara verimli olacak şekilde ulaşan NP' ler üretmektir. Ayrıca, hedef dokulardan temizlenmeye ve böbrek atılımına karşı çok küçük NP' ler savunmasızdır. Böbrek atılımının temel belirleyici faktörü olan hidrodinamik çap 5.5 nm' den küçük olan NP' lerin hızla atılımını sağlar. Üstelik böbrek atılımından kurtulduktan sonra bile çok küçük NP' ler hedef dokulardan kolayca salgılanabilir [26]. Normal damarlardan daha geçirgen olan tümör damarları pasif NP birikimine yol açar. Boyutu 20 nm civarında olan nanoparçacıklar, 100 nm boyutundaki nanoparçacıklara kıyasla kan-retina bariyerini geçebilmektedir. 2 µm' nin üzerindeki daha büyük parçacıklar, pulmoner kılcal damarlar tarafından yakalanır. İlaveten dalaktaki makrofajlar ve karaciğerdeki Kupffer hücreleri başta olmak üzere RES, çapı 200 nm' de büyük olan NP' leri yakalar [25].

Hücre sel alımı da NP' lerin boyutu etkiler. NP' lerin tasarımı biyomedikal uygulamalar için dikkate alınmalıdır. Altın nanokürelerin çapları 14, 30, 50, 74 ve 100 nm olacak şekilde kullanıldığı bir çalışmada, HeLa hücreleri tarafından NP' lerin hücre sel alımı, en belirgin olarak 50 nm boyutlu olanıdır [27]. HepG2 hücrelerinde hücre sel alım ve nükleer lokalizasyon, hidroksiapatit NP' ler ile tedavi edildiğinde en belirgin 45 nm boyutunda olanıdır [28]. Bu sonuçlar göze alınarak NP' lerin boyutu hücre sel alımı etkilediği görülmektedir.

#### **2.2.1.2. Şekil**

Genellikle küresel olarak kabul edilmelerine rağmen, NP' ler çok çeşitli geometrik ve düzensiz şekillere sahiptir [29]. Şekilde nanometre altı çözünürlükle parçacık morfolojisinin sağlanması için genel olarak elektron ve taramalı prob mikroskobu gibi yüksek çözünürlüklü mikroskopi teknikleri kullanılır. Bu teknikler kullanılarak yapılan işlemler sonucunda nanoparçacık karakterizasyonu sentezlenir. Elektron mikroskobu tipik olarak, yüksek oranda anizotropik parçacıkların belirli durumları için parçacık morfolojisinin hatalı tahminlerine yol açabilen bir düzlem üzerine parçacık şeklinin 2 boyutlu bir görüntülemesini sağlar (Şekil 2.6). Belirtilen sınırlamayı aşabilmek adına belirgin olan 3D anizotropi sunan parçacıkların karakterizasyonu, rastgele yönlendirilmiş çok sayıda özdeş parçacıkların görüntü alınmasıyla veya elektron tomografisiyle gerçekleştirilebilir [30].





**Şekil 2. 6 :** Nanoparçacık şekli karakterizasyonu [30].

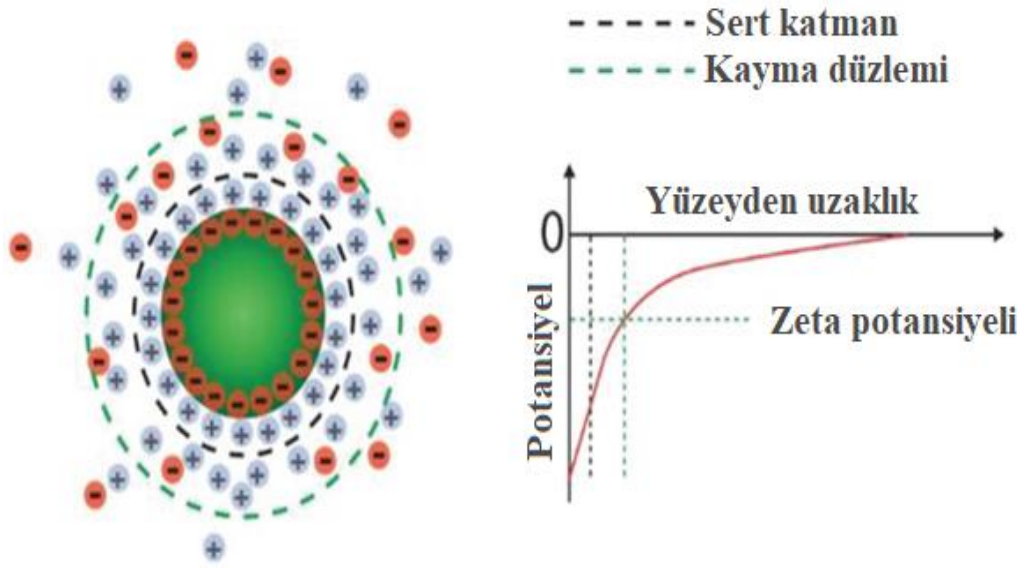
NP morfolojisinde nm çözünürlüğünü TEM sağlar. NP morfolojisinde 2 boyutlu bir görüntü sağlanmasından dolayı NP ile elektron ışınının göreceli yönelimine bağlıdır. NP şekli hakkında saçılma tabanlı teknikler niteliksel bilgi sağlar [30].

Çözeltideki parçacıkların şekli ve yöne bağımlılığı hakkında bilgi daha kolay uygulanabilen saçılma tabanlı teknikler kullanılarak da temin edilebilir [31]. Partikül şekli hücresel alım, taşıma, ligand hedefleme ve bozunmadaki değişiklikler yoluyla terapötiklerin bir taşıyıcısı olarak NP' ler performansını önemli bir şekilde etkiler [32]. Örneğin en büyük boyutu 100 nm' den küçük olan nanoparçacıklarda, HeLa hücreleri tarafından hücresel alım, en-boy oranı ile negatif olarak ilişkilidir [33].

Ayrıca NP'lerin biyolojik dağılımını NP' lerin şeklini etkiler. Ayrıca şekil, nanoparçacıkların yapışma modelini belirler, bu da küresel olmayan şekle sahip ilaç taşıyıcılarının etkinliğinin artmasına neden olur [34].

### 2.2.1.3. Yüzey yükü

Yüzey yükü ve koloidal stabilitenin tipik bir ölçüsü, partikülleri çevreleyen durağan yük tabakası ile çözelti potansiyeli arasındaki elektrik potansiyeli farkı olarak tanımlanan zeta potansiyeli  $\zeta$  ile verilir (Şekil 2.7) [35].  $|\zeta| \geq 15$  mV özelliğine sahip süspansiyonların genellikle koloidal olarak kararlı olduğu kabul edilir. Çözeltideki iyonik kuvveti yani parçacıkların zeta potansiyelini parçacık yüzeyine adsorbe edilebilen yüklü veya yüksüz moleküllerin varlığını çeşitli değişkenler etkiler [36].



Şekil 2.7 : Süspansiyon halindeki nanoparçacıkların yüzey yükü ve zeta potansiyeli [35].

Nanoparçacık yüzeyindeki yükler, çözeltideki serbest iyonlar tarafından taranarak iki iyon katmanına yol açar: İç katmanı olarak adlandırılan, NP yüzeyinde adsorbe edilmiş iyonlardan oluşan bir birinci katman bir diğeri ise parçacıkla birlikte hareket eden durağan ancak yayılan iyonlara ikinci katmandır. Zeta potansiyeli, kayma düzlemi, parçacıkların etrafındaki durağan iyon bulutunu çözeltide serbestçe dağılan iyonlardan "ayırır" düzlem ve yığın çözeltinin potansiyeli arasındaki fark olarak tanımlanır [35].

Yüzeyde bulunan yükler biyolojik dağılımı, hücre alımı ve diğer biyolojik ortamlarla başkalaşımını belirler. Genel anlamda pozitif yüklü olan NP' ler nötr ve negatif yüklü NP' lere oranla daha kolay bir şekilde benimsendiği anlaşılmaktadır [37]. Biyolojik sistemlere uygulanan yüzey yükü NP' lerin kaderini belirler. Zeta potansiyeli - 26,9 ~ + 37,0 mV aralığında olan nanopartiküller arasında en pozitif yüklü nanopartiküllerde istenmeyen karaciğer tutulumu en belirgin olanıdır. [38]. İn vitro üç boyutlu model çalışmalarında florese taşıyan altın nanoparçacıklar kullanılmıştır. Çoğalan hücreler tarafından pozitif yüklü parçacıklar önemli ölçüde alındığını göstermektedir; negatif yüklü NP' lerin dokularında hızlı difüzyon özelliği bulunduğundan tümör silindridlerinde daha hızlı yayılma gösterirler. Biyolojik dağılım üzerindeki bu yüzey yükünün farklı etkileri NP bazlı terapötik ajanların tasarımında karşımıza çıkarlar [39].

Son olarak yüzey yükünün biyolojik sıvılar ve numuneler arasında bulunan etkileşimleri kontrol etmede önemli etkileri vardır. Farklı insan dokuları veya hücreleri tarafından NP alım ihtimalleri büyük oranda NP' nin yüzey yüküne bağlıdır. Bu sebepten

yüzey yükünün araştırılması NP bazlı terapötiklerin formülasyonunda temel bir adım olarak görülür [40].

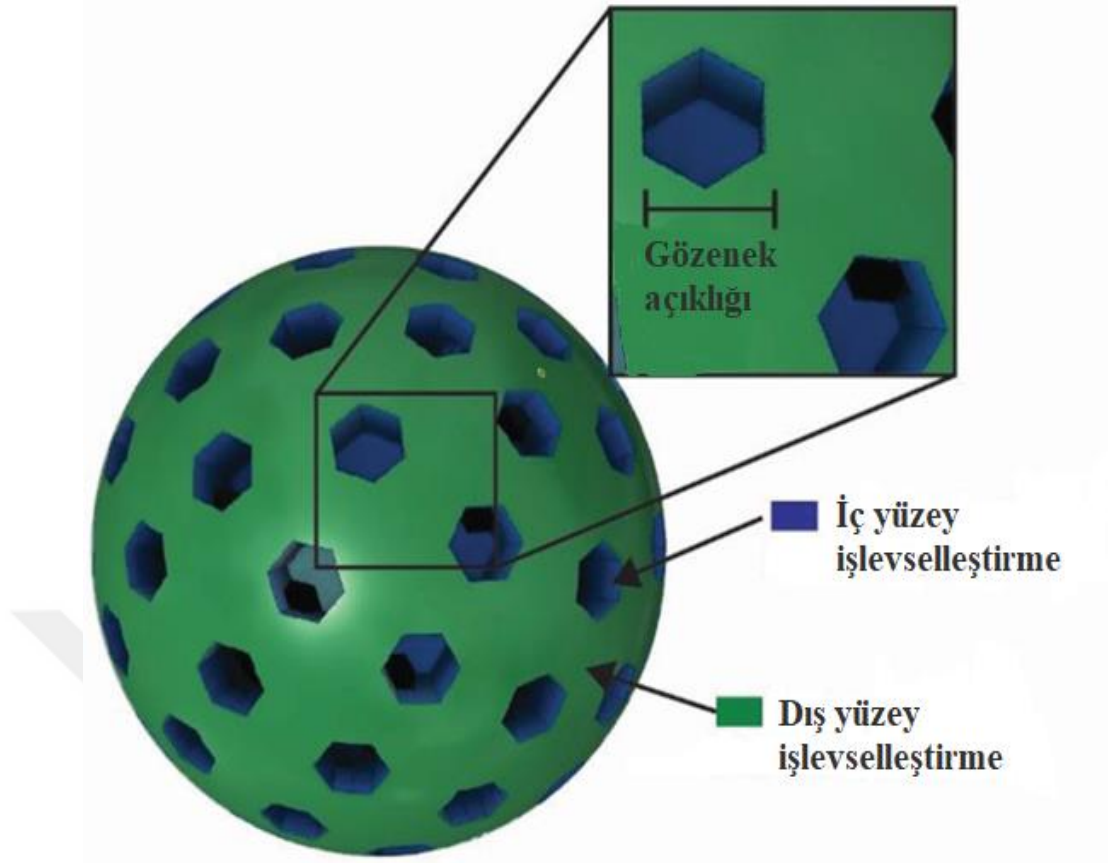
#### 2.2.1.4. Gözeneklilik

Nanomalzemelerin uygulama alanını önemli ölçüde artırıp yüzey-hacim oranlarında ciddi bir artış sağlayan gözenekli yapıya sahip NP' lerdir. Son yirmi yılda, gözenekli nanoparçacıklar, farmasötik ve tıbbi alanlarda terapötiklerin verilmesi, hedeflenmesi ve hastalık teşhisi için büyük ilgi görmüştür. Bu NP'lerin görevleri ilaç yükleme, hedefleme ve hücre alımı, NP sızdırmazlığı, ilacın kontrollü ve tetiklenmiş salımı gibi dağıtım işlemleridir. Bu kadar geniş bir fonksiyon yelpazesini mümkün kılmak için, iç ve dış yüzey işlevselleştirmelerinin entegrasyonu, kontrollü konakçı-konuk etkileşimleri için iç gözenek işlevselleştirme ve hedefleme amaçları ve amaçlanan hedef bölgede ilaç salımı için çevresel işlevselleştirme geliştirilmelidir. İç ve dış yüzey kimyasının "ortogonallığı", nanoparçacık yüzeyine aşılınmış hedefleme parçaları ile iç yüzeye bağlı fonksiyonel gruplar arasında ayırım yapmaya izin verdiği için, nanotaşıyıcılara bu tür bir yetenek sağlamada anahtardır [20].

Gözenekli nanoparçacıkların geliştirilmesini ve karakterizasyonunu sağlamak için, gözenekliliğin farklı seviyelerde (Şekil 2.8) araştırılması gerekir, yani,

- i) gözenek açıklığının boyutu;
- ii) gözenekli boşluğun boyutları ve hacmi;
- iii) gözenekli yapının birbirine bağlantısı, yani, dışarıdan sadece yüzeysel gözeneklere mi yoksa tüm iç gözenekli ağa mı erişilebildiği;
- iv) özgül yüzey alanı (iç ve dış yüzeyin toplamı);
- v) yüzey-hacim oranı;
- vi) iç ve dış yüzey işlevselleştirmesi.

Bu nanomalzeme sınıfına ciddi bir ilgi olmasına rağmen, standartlaştırılmış yöntemlerin genel eksiklikleri vardır. Nanomalzemenin kristal yapısı bilindiğinde, gözenek açıklıkları ve gözenek boyutları hesaplama yapılabilir. Bu yaklaşımlar, gözenek yapısına ait temel bilgileri sağlayabilse de, çözültide meydana gelebilecek varyasyonları tahmin etmekte başarısız olurlar [20].



Şekil 2. 8 : Gözenekli nanoparçacık [20].

Gözenekli nanoparçacıklar, karakterize edilmesi gereken, yani gözenek açıklığı, gözenek hacmi ve dış ve iç yüzey fonksiyonelliği gibi farklı ilgi çekici özelliklere sahiptir (Şekil 2.8) [20]. NP' lerin şeklinin, boyutunun ve yüzey yükünün biyolojik eylemler üzerindeki etkileri farklı olabilir. NP' lere özgü biyolojik karakterizasyon NP' lerin biyomedikal uygulamalar için araştırmalarından daha önce yapılmalıdır [40].

### 2.2.2. Nanoparçacık tasarımı

NP tasarımını nano-biyo etkileşimleri üzerine yapılan son on yıldaki çalışmalardan edinilen sonuçlar önemli ölçüde etkiledi. Boyut, şekil veya yüzey yükünün etkisi daha net açıklandığında malzeme tasarımı da gelişti. Biyomedikal uygulamalar için bugüne kadar üç nesil NP tasarlandı (Şekil 2.9). Toksikiteyi ve biyoyumluluğun değerlendirilmesi için ilk nesil temel yüzey kimyaları ile işlevselleştirilmiş yeni nanomateryallerden meydana gelir. Biyolojik sistemlerde hedeflemeyi ve kararlılığı geliştiren ikinci nesil optimize edilmiş yüzey kimyalarına sahip nanomateryaller üretti. Kararlı nanomalzemelerden hedeflenen üçüncü nesil ise bileşik dağıtımını iyileştirmesi gereken çevreye duyarlı "akıllı" sistemlere kaydırıldı [41].

	1. Nesil	2. Nesil	3. Nesil
<b>Nano malzemeler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Materyal tasarımı</li> <li>• Su çözünürlüğü</li> <li>• Biyouyumluluk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maksimum teslimat</li> <li>• Gizlilik (Pasif)</li> <li>• Aktif hedefleme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Çevreye duyarlı</li> <li>• Dinamik özellikler</li> <li>• Biyolojik veya harici ipuçları</li> <li>• Teranostik yetenekler</li> </ul>
<b>Biyolojik zorluklar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kararsız</li> <li>• MPS tarafından uzaklaştırılma</li> <li>• Zayıf tümör hedefleme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EPR etkisine aşırı güven</li> <li>• Evrensel antijen yok</li> <li>• Aktif hedefleme hayal kırıklığı yaratıyor</li> <li>• Tümörde &lt;%10 doz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belirlenmek</li> </ul>

Şekil 2. 9 : Temel nano-biyo çalışmaları ile nanomalzeme tasarımının evrimi arasındaki etkileşim[41].

Biyomedikal araştırmalarda ilk nesil nanomalzemelerin sentez amacı yeni malzemelerin potansiyel uygulamalarını göstermektir [42]. Toksikiteyi ve hücre alımını değerlendirmek için temel noktası yüzey yükünün etkilerini belirlemek olan birinci nesil NP' ler deneylerde kullanıldı. PEG' in kullanılmadığı birinci nesil nanomalzemelerin vücuttan hızlı bir şekilde temizlendiği görülmüştür. Bununla birlikte, vücuttan hızlı temizlenme ve hücre kültürü ortamındaki zayıf stabilite, araştırma odağını stabiliteyi artırmaya kaydırıldı [41].

Kanseri teşhis ve tedavi etmek için yapılan NP sentezindeki araştırmalar yüzey kimyasını en iyiye getirmeye doğru yöneldi. NP' ler, çeşitli organ ve dokuda hedeflenen dağıtım için umut verici bir seçenektir. Bu çalışmalar, pasif birikimi sağlamak için artırılmış nüfuz etme ve tutma etkisine dayanır. NP' nin tümöre girme olasılığı dolaşımında ne kadar uzun süre kaldığına bağlıdır. Birkaç çalışma, yüzeylerine basitçe PEG ekleyerek nanomalzemelerin yarı ömrünü arttırdığını göstermiştir [43].

İkinci nesil nanomalzemelerle ilgili çeşitli endişeler ortaya çıkmıştı. İlk olarak, NP' leri tümöre iletmek için geliştirilmiş geçirgenlik ve tutma etkisine aşırı bir güven var gibi görünmekteydi, ancak bu insan hastalardaki tüm tümörlerin evrensel bir özelliği olmayabilir. İkinci olarak, ciddi miktarlarda birikemeyen tek bir NP boyutu tümörün tüm bölgelerine erişemez. Tümörün derinliklerine etki eden ama geçici varlık gösterebilen küçük NP' lerin yanısıra büyük NP' ler kan damarının ötesine geçemez. Üçüncü olarak, bariyer etkisi ile

dengelenen aktif hedeflemenin avantajları, çoğu NP' lerin, hedeflenen reseptörlerine yapıştıkları için hücrelerin ilk birkaç katmanının ilerisine geçemez [41].

Bu endişelere cevap olarak, araştırmacılar yeni nesil nanomateryaller geliştirdiler. Çevreye duyarlı özelliklere sahip üçüncü nesil nanomalzemeler hedef ortamlarında fiziksel, biyolojik veya kimyasal ipuçları kullanarak tümör dağıtımını en üst düzeye çıkarır ve özelliklerinde bir değişikliği tetikler [44]. Diğer tutumlarda, pH' ı kullanarak tümör ortamı içinde ilaçlar özgür bırakılır ve NP' leri parçalanır [45].

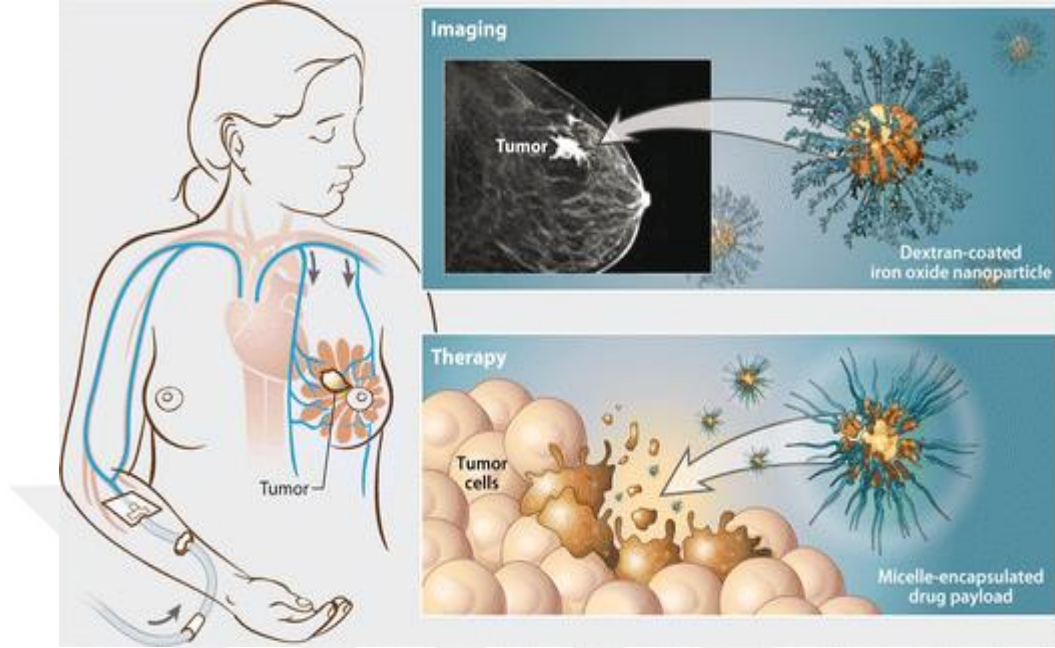
### **2.2.3. Canlılarda nanoparçacık davranışı**

Son 20 yılda birçok türden alınan NP formülasyonlarında ki doku dağılımlarının değerlendirildiği hayvan deneyi modelleri ve bu NP tasarımlarının olduğu klavuzlar oluşturuldu. Nötr NP' lerin en yüksek olduğu yere kan yarı ömrü örnek verilebilir. Bunun yanında pozitif yüklü NP' ler kandan hızlı bir şekilde temizlenirken çeşitli komplikasyonlara da neden olabilirler [46].

Birçok nanomalzeme kana aktarıldığında fagositik hücreler tarafından dakikalar içerisinde alınır. Bu nanomalzemelerin yüzeyine poli(etilen) glikol (PEG) eklenerek hızı düşürülebilir. PEG ilavesi yüzey yükünden bağımsız olarak bütün nanomalzemelerin kan yarı ömrünü önemli oranda artırır. Genel olarak, koruyucu tabakanın kalınlaşmasına neden olan PEG' in kalınlığı arttıkça, nanopartiküllerin kan yarı ömrü de artar [47]. Gizli nanoparçacıklar uzun süre dolaştıktan sonra sentezlenir ve hedef dokuya aktarılır [48]. İntravenöz olarak uygulanan nanopartiküller için çap, kan damarlarını kaplayan interendotelial gözeneklerin değişken boyutu nedeniyle farmakokinetik ve biyolojik dağılımın önemli bir belirleyicisidir. Çapları 6 nm' den küçük olan nanoparçacıklar böbrekler tarafından atılabildiği için vücuttan hızla atılır. Bir nanomalzeme, polimerler, lipidler veya hidrojeller gibi parçalanabilir malzemelerden oluşmadıkça, çapı 6 nm' den büyük olduğunda böbrekler tarafından elimine edilemez. Çapı 200 nm' den büyük olan nanopartiküller, mononükleer fagosit sistemi hücreleri tarafından işlendiği dalak ve karaciğerde birikir [41].

Ayrıca NP' ler tümörlerde birikebilir ve görüntüleme de kontrast maddeleri iletmek için kullanılabilir (Şekil 2.10). Tümör dokularında birikebilen uzun süre dolaşan NP' ler üretmek için 30 nm ile 200 nm arasında bir çap arzu edilir. Tümör dokularında birikebilen uzun süre dolaşan nanopartiküller üretmek için 30 nm ile 200 nm arasında bir çap arzu edilir [49]. Bu yaklaşımla birlikte araştırmacılara göre tümör içinde pasif nanomalzemelerin birikimine neden olur. Bununla beraber yapılan çalışmalarda aktif NP' lerin tümörü artırdığı

gözlemlenmiştir. Bu tereddütlü bulgular sebebiyle aktif dokuda ki NP'lerin nasıl etkilendiği belirsizdir [50].



Şekil 2. 10 : Tümöre özgü iletimde nanopartiküller [41].

NP'ler bir hastaya enjekte edildiğinde gelişmiş geçirgenlik ve tutma tümör bölgesinde birikme yapabilir. Bu birikmeler sonucunda terapötik bileşiklerin iletilmesi sağlanır [41].

#### 2.2.4. Beklenen gelişmeler

Birçok araştırmacı yazar, nanoteknolojinin nasıl yeni başarılar imza atacağını hayal etmeye çalıştı ve amaçları dahilinde birçok faydayı listelemiştir. Nispeten az sayıda risk tanımlanmıştır, bazıları sadece varsayımsaldır ve araştırmaların bazı belirli nanoteknolojilerin makul dezavantajlarını değerlendirmesi ve bunlara karşı önlemler alması gerektiği konusunda farkındalık artmıştır. Son zamanların dikkatli analistleri nanoteknolojinin faydalarını kurumlarda ve kültür de toplumsal gelişim düzeyini etkileyerek yüksek mertebelere çıkabileceğini görmeye başlamıştır [51].

Bu sebepten dolayı teknik atılımlar, kültürel ve sosyoekonomik düzeyde ki uygulamalar, oluşabilecek riskler ve bu risklerin yönetimi de dahil olmak üzere gelişmelerin listesi oldukça geniştir [51]:

- Nanoteknoloji artan sosyal bağlantıları kullanarak bilgi işlem, algılama, iletişim, görüntüleme teknikleri, endüstriyel gelişmeler, yapay zeka ve sanal gerçeklik alanlarında uzun süredir var olan hayallerimizi gerçekleştirmeyi hedefler.
- Aynı zamanda nanoteknoloji ekolojik olarak stabil enerji üretiminde birçok etkinliğin sebep olduğu enerji talebindeki azalmadan dolayı ülkeler için enerji bağımsızlığı elde etmelerini taahhüt ediyor.
- Nanoteknoloji genel olarak ülkelerin ekonomilerini geliştirmesi konusunda büyük oranda katkı sağlıyor böylece sosyal sebeplerden dolayı çıkan problemlerle baş edebilmek için farklı kaynaklar sağlıyor.
- Nano ölçekli bileşenlere dayanan gelişmiş, yüksek performanslı robot teknolojisi, derin uzay araştırmaları ve insansız araçlar için akıllı insansız platformları mümkün kılacaktır.
- Uygun fiyatlı nano ölçekli minyatür tıbbi teşhis ve tedavi cihazları, rahat, aktif ve üretken canlılık seviyelerinde daha uzun ömürlülüğe yol açarak tıbbi zorlukları, ağrıyı, ıstırabı ve sakatlıkları hafifletecektir.
- Savaş alanında bulunan askerler gibi tehlike arz eden ortamlarda bulunan kişiler, hayati belirtileri devamlı olarak izlemek, zararlı olabilecek kimyasal maddelere karşı uyarmak, kazazede müdahalesi sağlamak ve aydınlatma koşullarına uygun nanoölçekli kamuflaj giysilerden faydalanacaktır.
- Nano ölçekte yakınsama teknolojilerinin devrim niteliğindeki yetenekleri, büyük güçleriyle ilişkili olabilecek riskleri en aza indirirken faydaları en üst düzeye çıkarmamızı sağlamak için uygun önlemlerin önemini büyük ölçüde artıracaktır.
- Pek çok farklı, yenilikçi model kullanarak dengeli ve kapsayıcı halk katılımını kolaylaştıran altyapılar aracılığıyla halk, nanoteknoloji hakkındaki müzakere ve tartışmalara derinden dahil olacaktır.
- Gelişmiş biyomedikal çözümler kronik hastalıklara ve insan vücudu üzerindeki biyolojik süreçlerin gerselleştirilmesini sağlayacaktır [51].

### **2.3. Manyetik Malzemeler ve Karakteristik Özellikleri**

Her atomun kendine özgü bir özelliği olan manyetizma, canlı organizmalar üzerinde derin bir etkiye sahiptir. Kanımızdaki hemoglobin doğası gereği manyetiktir. Dünyanın manyetik alanıyla kendilerini yönlendiren ilk canlı organizma manyetotaktik bakteriler, olabilir [52]. Birçok farklı şekillerde bu bakterilerin, çeşitli şekillerde sıralanmış manyetit parçacık zincirleri bulunur. Tüm canlı organizmaların manyetik parçacık içerdiğine dair



ciddi deliller vardır [53]. Sağlık ve biyolojik uygulamalarda önemli bir göreve sahip olduğu anlaşılan manyetik malzemelerin ilk tıbbi uygulamalarından bazıları, hayvanların ve insanların vücuduna metal nesnelere nakliydi. Biyolojik ortamda malzemelerin implantasyon veya vücudun bir parçasının veya işlevinin güvenilir ve fizyolojik olarak kabul edilebilir bir şekilde değiştirilmesi için kullanılması, son birkaç on yıl öncesine kadar büyük bir zorluk olmuştur. Manyetizma; ilaç verme, hücre ayırma ve kanserin manyetik hücre içi hipertermi tedavisi gibi karmaşık biyomedikal uygulamalarda faydalı olarak bulunmuştur [54]. Manyetizmanın katılımıyla birlikte nano teknolojinin gelişimi, teşhis, tedavi vb. gibi sofistike biyomedikal uygulamalar için yeni pencereler açmıştır [55].

## 2.4. Manyetizma

Manyetizma kesin bilimlerin gelişmesinde iyi bir örnektir. Bu fenomen eski zamanlardan beri bilinmesine, anlaşılması ve kullanımındaki önemli gelişmelerin on dokuzuncu yüzyılda ortaya çıkmasına rağmen, katıların manyetik özelliklerinin tam olarak anlaşılması ancak 1920' lerin sonlarında kuantum mekaniğinin ortaya çıkmasıyla mümkün olmuştur [56].

Antik dünya genelinde manyetizma gizemli ve büyülü bir yapı olarak bilinir. Yunanca adından türetilen demir oksit olağanüstü özelliklere sahiptir. Demirin parçalarının birbirlerini çekmesi veya itmesi durumunda serbestçe askıya alınabilirler. Bu malzeme dünyanın kuzey güney eksenine göre hizalanmış görüldüğünden oldukça gizemlidir. Ayrıca metalik demir ovularak veya özel şekillerle işlenerek kendine özgü bir malzeme haline getirilebilir [57].

Bu mıknatıslar arasında, günlük yaşamda gerekli görünen temas olmadan uzaktan hareket eden güçler olması, eski gözlemciler için özellikle şaşırtıcıydı. Yerçekiminin, nesnelere Dünya'ya ve aslında Dünya'nın Güneş'e doğru çekilmesine neden olan böyle bir kuvvet olduğu fikri ancak çok sonra fark edildi. İnsanlar bu malzemelerin bu derece esrarengiz bir güç yayıyor olmasını tedavi amaçlı kullanılabileceğini düşündü. Orta çağda, karısının sadık olup olmadığını anlamak için kullanılabileceği bile düşünülüyordu. Gerçekten de günümüzde, artrit eklemlerinin tedavisi için mıknatıs içeren küçük yamaların kullanılması gibi, manyetizmayı kullanan tıbbi uygulamalar bulmak hâlâ mümkündür [57].

Mıknatıs taşları, çinliler tarafından 15. ve 16. yüzyıllarda büyük avrupa yolculukları sırasında denizciliğe yardımcı olarak yaygın bir şekilde kullanılmış olsa da, şimdi

manyetizma bilimi dediğimiz şeyi başka birinin ele alması için üç yüzyıl geçmesi gerekiyordu. Kraliçe Elizabeth'in hekimi William Gilbert mıknatıslar üzerinde deneyler yaparak modern bilimin ilk gerçek eseri olarak kabul edilen incelemeler yazmıştır. Navigasyondaki değerleri dışında, mıknatısların çok az pratik uygulaması vardı ve bu nedenle, pusuladaki iyileştirmeler dışında, bu olağanüstü fenomenin anlaşılmasında 19. yüzyıla kadar çok az ilerleme kaydedildi [57].

Modern elektromanyetizmanın babası olarak kabul edilmesi gereken Faraday tarafından ilk kez gösterildiği gibi, iki mıknatıs arasına yerleştirilmiş demir talaşlarıyla okul çocuğu deneyi klasik bir örnektir. Ayrıca, bir akımın ürettiği manyetik alanın, taşıma telinin etrafında daireler oluşturduğu ve eğer tel bir solenoid oluşturmak için bir daire şeklinde sarılırsa, manyetik alanın en güçlü olduğu ilmeğin merkezinde ve ona dik olduğu gösterildi [57].

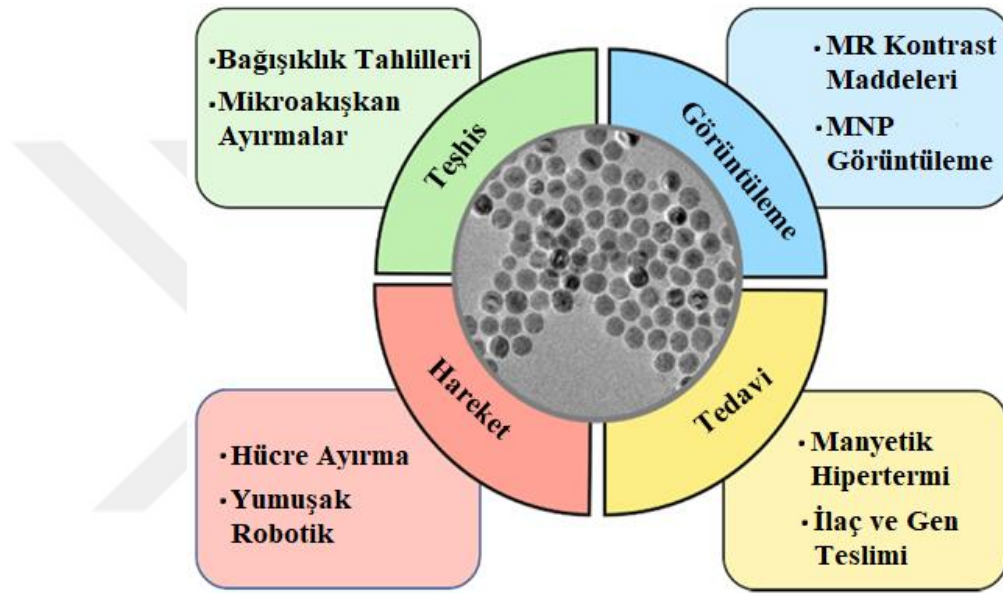
Bu deneylerle elektrik ve manyetizma arasında bir bağlantı olduğu görüldü. Faraday doğru yapılanmayla bir elektrik akımını indükleyebileceğini anladı. Birkaç yıl sonra, bunları zamana bağlı elektrik ve manyetik etkilerle ilgili ünlü denklemlerinde kodlamak Maxwell'e kaldı. Elektrik akımları bir elektrik motorunu çalıştırmak için bir dinamodaki hareketli mıknatıslar ise elektrik üretmek için kullanılabilir. Modern elektrik üretim endüstrisi yüz yılın sonunda ortaya çıkmış ve yeni büyük bir sanayi devrimi başlamıştır [57].

Manyetizma çok uzun yıllardır tıpla ilişkilendirilmiştir. Organizmalara manyetik malzemeleri uygulayan ilk kişi olduğu varsayılan Miletli Thales' in MÖ 624-547 gibi çok eski bir tarihte yaşamıştır. Yüzyıllarca devam eden mıknatıs taşlarının iyileştirici güçlerine dair inanca çalışmalarıyla yol açmıştır [58]. Organizmalar üzerinde mıknatıslarla alakalı ilk mutlak çalışma 1892' de tamamlandı. Kabaca birkaç bin gauss manyetik alana maruz bırakılan 5 insan ve 1 köpek üzerinde ölçülebilir bir etki görülmemiştir. Freeman ve arkadaşları tarafından 1962' de ilk modern tartışma manyetizmanın analiz ve tıbbi teşhis için önemli bir araç olacağını tahmin etmeleridir [59].

Tıpta manyetizmanın önemi 1970' lere gelindiğinde tanısal görüntülemeye bir gerçektir, fakat daha kapsamlı uygulamalar nanoteknolojinin gelişmesine kadar belirsiz kaldı. 1970' lerin başında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kanserli tümörleri tespit etmek için yaygın bir şekilde kullanıldı [60]. MRG tarayıcıları sayesinde, doktorlar ilk kez büyük manyetik alanlar ( $B_0 > 2T$ ) uygulayabilen cihazlara erişebildiler ve bu, birçok kişiye manyetizmanın sadece görüntülemeye değil, daha fazlası için nasıl kullanılabileceğini keşfetme

konusunda ilham vermiştir. Nanoteknolojinin 1980' lerde var olmasıyla birlikte, manyetik nanoparçacıklar kullanılarak doğal doku manyetik olarak duyarlı malzemeye dönüştürülebilir. Bu olay çok önemli tıbbi uygulamalara kapı açmıştır [58].

MNP'ler 1990' lardan bu yana giderek artan bir şekilde önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir [61]. Şekil 2.11' de, teknolojinin ana amaçlarına bağlı olarak bu geniş bilimsel literatür arasında gevşek bir sınıflandırma sunar: teşhis, görüntüleme, tedavi ve hareket [62]. Ayrıca, immünoanalizleri ve diğer tıbbi teşhisleri kolaylaştırmak için manyetik nanopartiküllerin yaygın kullanımı da dikkat çekicidir [63].



Şekil 2. 11 : MNP'lerin uygulamaları [62].

Bu uygulamalardan tam klinik avantaj elde etmek için, manyetik alanların yanı sıra oldukça duyarlı manyetik parçacıkların uygulanmasına yönelik pratik sistemlere sahip olmak hayati önem taşır. Manyetik alanı, parçacık hareketine tesir edecek kadar büyük olan organizmaların içinde oluşturmak çok zordur. Malzemelerin vücutta her bölgeye hareket etmesini sağlayacak manyetik alan uygulaması için yeni tasarımlar, daha büyük alan gradyanları meydana getirebilir [64]. Bu yeni tasarımların klinik açıdan başarılı olması için asgari seviyede toksik ve küçük dış manyetik alanlara karşı bile oldukça duyarlı olan manyetik parçacıklar gerekecektir [65].

Tıpta MNP'ler teşhis, görüntüleme, tedavi ve hareket olmak üzere dört ana başlıkta incelenmektedir (Şekil 2.11). Tedavi için manyetik nanoparçacıklar, ister ilaçlar, ister genler, ister manyetotermal ısıl işlem için veya terapötik katalizörler olarak parçacıkların kendileri olsun, çeşitli terapötikleri verimli bir şekilde iletmek için kullanılır. Görüntü iyileştirici

ajanlar olarak olarak MNP' ler görüntülemeye, MRG ve manyetik partikül görüntülemeye kullanılır. MNP' ler biyomedikal olarak alakalı hareket, hücre ayırma tekniklerinin ve yumuşak robotiklerin çevresini daha uygun hale getirir. Son olarak, farklı immünoanalizlerin teşhis performansını ve verimliliklerini artırmak için kullanılabilir. Demir oksit bazlı MNP' lerin bu dört kritik alanda çok yönlülükleri, biyoyumlulukları ve geniş kullanım alanları sebebiyle özel olarak ilgilenilmektedir [65].

## 2.5. Manyetik Demir Oksit Nanopartiküllerinin Sentezi, Özellikleri Ve Uygulamaları

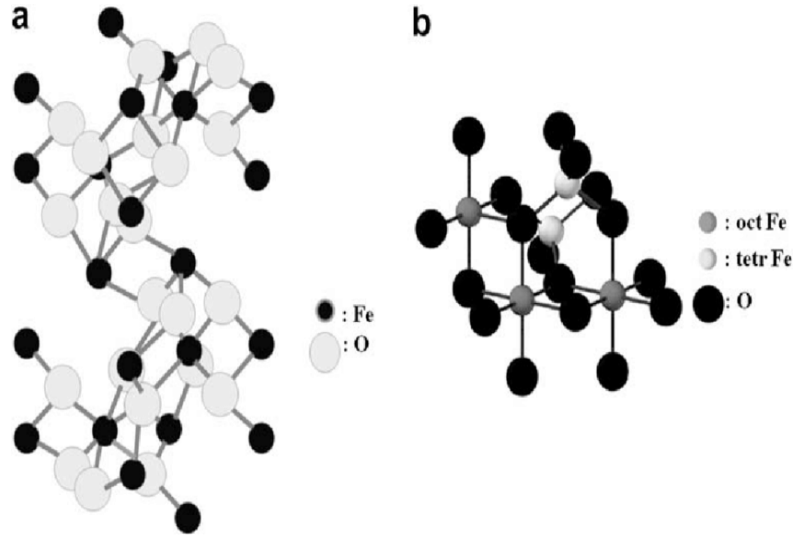
Doğada birçok biçimde bulunan demir oksitlerin en yaygın olanları manyetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), maghemit ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) ve hematitdir ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ). Bu üç çok önemli oksitin fiziksel ve manyetik özelliklerinden bazıları Tablo 2.2' de özetlenmiştir [66].

**Tablo 2. 2 :** Demir oksitlerin fiziksel ve manyetik özellikleri [66].

Özellik	Hematit	Manyetit	Maghemit
Moleküler formül	$\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$	$\text{Fe}_3\text{O}_4$	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$
Yoğunluk( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	5.26	5.18	4.87
Erime noktası( $^{\circ}\text{C}$ )	1350	1583-1597	-
Sertlik	6.5	5.5	5
Manyetizma türü	Zayıf ferromanyetik veya antiferromanyetik	Ferromanyetik	Ferrimanyetik
Curie sıcaklığı (K)	956	850	820-986

Manyetik demir cevheri, kara demir oksit, demir ferrit veya Herkül taşı olarak da bilinen manyetit herhangi bir geçiş metal oksidinin en güçlü manyetizmasını gösterir. Demir oksitlerin ısınmasıyla maghemit ortaya çıkarken hematite göre metastatiktir ve manyetit ile sürekli katı çözeltiler oluşturur [66].

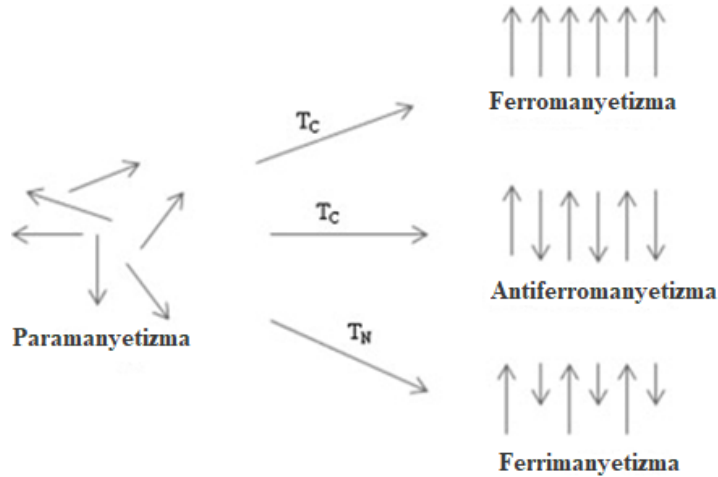
Üç demir oksidin kristal yapısı hematitte, oksijen iyonları altıgen bir kapalı düzendedir, Fe (III) iyonları oktahedral bölgeleri işgal eder (Şekil 2.12.a). Manyetit ve maghemitte, oksijen iyonları bir kübik yakın paketlenmiş yapıdadır (Şekil 2.12.b). Manyetit, oktahedral ve tetrahedral bölgeler arasında gelişigüzel dağılmış Fe (III) iyonları ve oktahedral bölgeler Fe (II) iyonları bulunan ters bir spinel düzene sahiptir. Manyetitinkine denk bir şekilde olan Maghemit, katyon alt düzleminde boş olan bir spinel yapıya sahiptir [67].



Şekil 2. 12 : (a) hematit ve (b) manyetin kristal yapıları [67].

### 2.5.1. Demir oksitlerin manyetik davranışı

3 boyutlu orbitallerinde eşleşmemiş dört elektron sebebiyle güçlü bir manyetik momenti olan demir atomu, kristaller meydana getirdiğinde Şekil 2.13’ de görüldüğü gibi farklı manyetik davranışlar oluşturabilir. Bireysel atomik manyetik momentler rastgele dizilir ve kristal sıfır net manyetik momente sahipse paramanyetik durumdadır. Eğer manyetik alana maruz kalırsa, kristal küçük bir manyetik moment kazanacaktır ve bazıları hizalanacaktır. Bütün bireysel momentler dışsal bir alan yokken dahi hizalıyorsa bir ferromanyetik kristaldir. Diğer yandan bir ferrimanyetik kristal, farklı kuvvetlerdeki momentler zıt şekilde paralel yapıya sahip iki tür atomdan net bir manyetik momenti bulunur (Şekil 2.13 ). Antiferromanyetik kristal durumda net manyetik moment yoktur ve zıt şekilde paralel olan manyetik momentler aynı büyüklük değerindedir [68].



Şekil 2. 13 : Farklı malzeme türlerinde bireysel atomik manyetik momentlerin hizalanması [68].

Bireysel momentlerin termal dalgalanmaları sebebiyle yükselen sıcaklık ile manyetik momentlerin sıralı düzeni azalır. Malzemenin düzensiz hale gelip ve manyetizasyonunu kaybetmesi Néel veya Curie sıcaklığının ötesinde olmasına bağlıdır. Geçiş sıcaklığı, antiferromanyetik maddeler için Néel sıcaklığı  $T_N$  ve ferromanyetik ve ferrimanyetik maddeler için Curie sıcaklığı  $T_C$  olarak isimlendirilir. Engelleme sıcaklığının ( $T_B$ ) altında çoğu kez süperparamanyetik parçacıklar dizilir [68].

Süperparamanyetizma, manyetik nanomalzemelerin benzersiz bir sonucudur. Süperparamanyetizma, küçük ferromanyetik veya ferrimanyetik NP' lerde görülür [98]. Biyomedikal uygulamalar için süperparamanyetik davranışa sahip demir oksit nanoparçacıkları tercih edilir çünkü süperparamanyetik malzemeler söz konusu olduğunda uygulanan manyetik alan kaldırıldıktan sonra mıknatıslanma sıfıra düşer. Bu, zorlayıcı kuvvetlerin veya kalıcılığın olmaması nedeniyle, nanoparçacıkların birbirine yapışmasını önleyerek, kan akışında ciddi yan etkilere yol açabilecek agregasyon ve pıhtı oluşumunu önlediği anlamına gelir [99].

## **2.5.2. Demir oksit nanopartiküllerin sentez yöntemleri**

MNP sentezi adına son zamanlarda birçok araştırma yapılmıştır. Şekil kontrollü, tek dağılımlı ve kararlılığı yüksek MNP' lerin verimli sentetik yolları açıklanmıştır. Yüksek kaliteli MNP' ler için misel sentezi, hidrotermal sentez, birlikte çökeltme, termal ayrışma ve/veya indirgeme gibi birçok popüler yöntem kullanılabilir [69].

### **2.5.2.1. Birlikte çökeltme yöntemi**

Oda sıcaklığının üstünde bir sıcaklıkta inert atmosfer altında bir bazın eklenmesiyle sulu tuz çözeltilerinden MNP' lerin sentezinin kolay ve uygun yolu birlikte çökeltme yöntemidir. Çoğunlukla sulu ortamda hazırlanan demir oksit NP' leri ortam koşulları altında çok kararlı değildir ve bir maghemit olmak için basitçe oksitlenebilir. Maghemit ( $-Fe_2O_3$ ) ferrimanyetik olduğu için oksidasyonunu sağlamak daha az problemdir. Bu sebeple manyetit kasıtlı olarak oksidasyona tabi tutularak maghemite dönüştürülebilir [69].

MNP' lerin boyutu, şekli ve bileşimi, kullanılan tuzların türüne (örneğin, klorürler, sülfatlar, nitratlar), reaksiyon sıcaklığına, pH değerine, baz tipine, ortamın iyonik gücüne, nitrojen gazının eklenme sırası ve köpürmesine ve ayrıca karıştırma hızına bağlıdır. Sentez yönteminin basitliği açısından birlikte çökeltme tercih edilen yoldur. Bu yöntemde reaksiyon diğer yöntemlere göre daha düşüktür. İlaveten reaksiyon verimi yüksek solvent çevre dostu

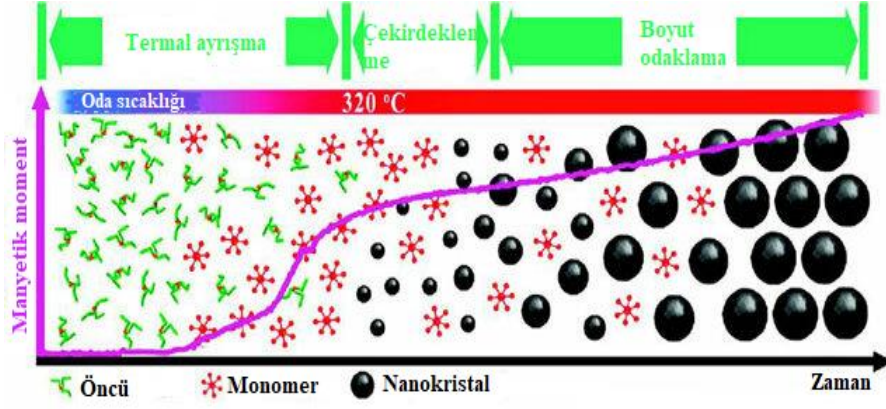
(su) olup ve ölçeklenebilirdir olmasına rağmen boyut dağılımı oldukça dardır ve şekil kontrolü iyi değildir [71].

### **2.5.2.2. Mikroemülsiyon yöntem**

Tek tip boyutlu MNP'leri sentezlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu, üç bileşenden oluşan izotropik ve termodinamik olarak kararlı tek fazlı bir sistemdir: su, yağ ve sürfaktan adı verilen amfifilik bir molekül. Sürfaktan molekülü, su ve yağ arasındaki arayüzey gerilimini düşürerek şeffaf bir çözelti oluşmasını sağlar. Bir nanoreaktör olarak reaktifler içeren su nanodamları, MNP'lerin sentezi için bir karıştırma, çökeltme reaksiyonu ve bir toplama işlemlerine izin veren hızlı birleşmeye maruz kalır. Su havuzunun şekli küreseldir ve yüzey aktif madde molekülleri nanodamlık duvarını çevreler. Bu duvarlar, büyüyen parçacıklar için kafes görevi görür ve böylece çarpışma ve toplanma işlemi sırasında parçacıkların ortalama boyutunu azaltır. Böylece, küresel nanoparçacıkların boyutu, su havuzunun boyutu ( $W_0$  değeri, su-yüzey aktif madde molar oranı) değiştirilerek kontrol edilebilir ve ayarlanabilir. Genel olarak,  $W_0$ 'ın daha yüksek değerleri, daha büyük parçacık boyutunu verir. İstenen reaktanları içeren iki özdeş yağda su mikroemülsiyonunun karıştırılmasıyla, mikro damlacıklar sürekli olarak çarpışır, birleşir ve tekrar kırılır ve son olarak misellerde bir çökelti oluşur. Mikroemülsiyonlar, çeşitli morfolojilere sahip monodispers nanoparçacıkları sentezlemek için kullanılabilir. Ancak bu yöntem çok miktarda çözücü gerektirir ve ayrıca bu yöntemin üretim verimi düşüktür [71].

### **2.5.2.3. Termal bozunma**

Prensip olarak, başlangıç reaktiflerinin oranları, MNP'lerin boyutunu ve morfolojisini kontrol etmek için belirleyici parametrelerdir. Boyut ve morfolojinin hassas kontrolü için reaksiyon sıcaklığı ve süresi boyut kritik öneme sahiptir [69]. Şekil 2.14' de NP'lerin boyutu, morfolojisi ve manyetik özellikleri üzerine reaksiyon sıcaklıklarının ve reaksiyon sürelerinin etkisi şematik olarak gösterilmiştir [72].



Şekil 2. 14 : Reaksiyon sıcaklığının ve reaksiyon süresinin MNP'lerin boyutu, morfolojisi ve manyetik özellikleri üzerindeki etkisi [72].

Şimdiye kadar geliştirilmiş NP' lerin boyut ve yapısının kontrolü için en iyi yöntem termal ayrıştırma yöntemidir. Üretim verimi yüksek ve ölçeklenebilir olmasına rağmen bu yöntemin en büyük dezavantajlarından biri, organik olarak çözünür NP' lerin üretilmesidir. Bu durum kullanım kapsamını sınırlar ve ayrıca çoğunlukla karmaşık işlemler veya nispeten yüksek sıcaklıklar gerektirir [71].

#### 2.5.2.4. Hidrotermal sentez yöntemi

Hidrotermal, literatürde MNP' lerin ve ultra ince tozların hazırlanması için bir sentez yöntemidir. Bu reaksiyonlar, 1 atm. basınçtan yüksek olabildiği ve sıcaklıkların 100 °C' den yüksek olabildiği reaktörlerde sulu bir ortamda gerçekleştirilir. Sürekli hidrotermal işleme, belirli boyutlarda ve morfolojide metal oksit NP' ler yapmak için nispeten basit bir yol sunar. Parçacık oluşum mekanizmaları henüz belirlenmemiş olsa da, yöntem çevre açısından zararsızdır ve ölçek büyütmeğe uygundur. Sürekli hidrotermal sentez yoluyla elde edilen Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparçacıklarının boyutunu, dağılım boyutunu ve morfolojisini etkileyen faktörleri araştırmıştır. Bulgular, ortalama parçacık boyutunun sıcaklık ve kalma süresi ile arttığını da göstermiştir; ayrıca bazı durumlarda morfolojik değişiklikler eşlik eder. Hidrotermal teknik çok yönlü olmasına rağmen, geleneksel hidrotermal yöntemin ana dezavantajlarından biri, herhangi bir sıcaklıkta yavaş reaksiyon kinetiğidir [71].

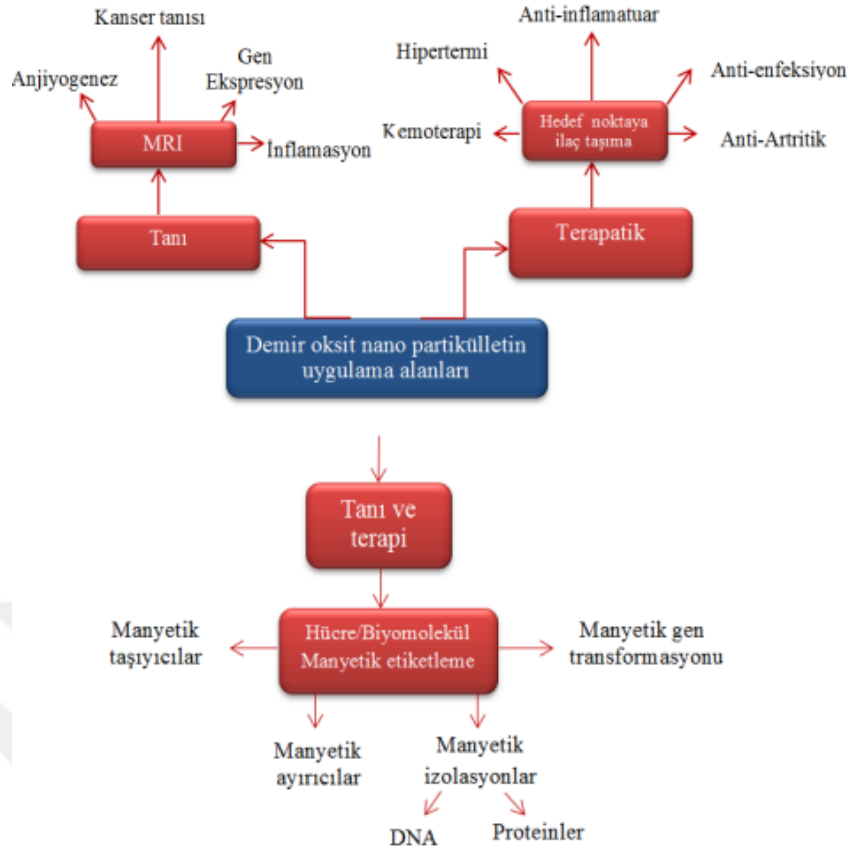


**Tablo 2. 3 :** Sentez yöntemlerinin karşılaştırılması [71]

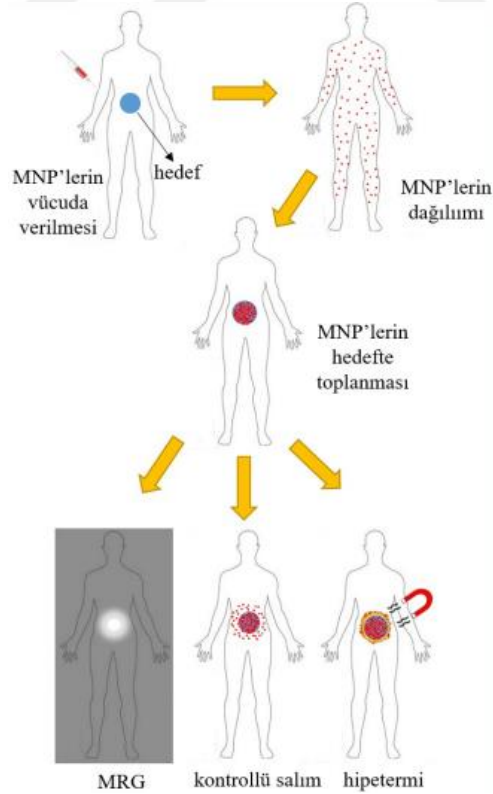
<b>Sentez Metodu</b>	<b>Birlikte Çökeltme</b>	<b>Termal bozunma</b>	<b>Mikroemülsiyon</b>	<b>Hidrotermal</b>
<b>Sentez</b>	Çok basit, uygun şartlar	Komplike, inert atm.	Komplike, inert atm.	Basit, yüksek basınç
<b>Reaksiyon Sıcaklığı (°C)</b>	20-90	100-320	20-50	220
<b>Reaksiyon Süresi</b>	Dakikalar	Saatler-günler	Saatler	Saatler
<b>Çözücü</b>	Su	Organik bileşik	Organik bileşik	Su, etanol
<b>Yüzey Kaplayıcı Ajanlar</b>	Gerekli, sentez sürecinde veya sonrasında	Gerekli, sentez sırasında	Gerekli, sentez sırasında	Gerekli, sentez sırasında
<b>Boyut Dağılımı</b>	Nispeten dar	Çok dar	Nispeten dar	Çok dar
<b>Şekil Kontrolü</b>	Yüksek ölçülebilir	Yüksek ölçülebilir	Düşük	Orta
<b>Verim</b>	İyi değil	Çok iyi	İyi	Çok iyi

### 2.5.3. Manyetik nanopartiküllerin biyomedikal uygulamaları

MNP' ler son zamanlarda biyotıpta çokça dikkat çekmesine rağmen malzeme, elektronik, sağlık, biyoloji, kimya, enerji, bilgisayar ve bilişim teknolojisi gibi çeşitli kullanım alanlarında da kullanılmaktadır. Biyotıpta temel olarak tanı ve tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Şekil 2.15' de genel olarak manyetik nano demir oksitlerin biyomedikal alanda kullanımı gösterilmektedir. NP' lerin kullanılmasında en fazla dikkat çeken konular, hipertermi, MRG için kontrast ajanları ve ilaç salınımidir. Şekil 2.16 kanser tedavisinde MNP' lerin uygulamalarını göstermektedir. [73].



Şekil 2. 15 : Manyetik demir oksitlerin tanı ve terapötik uygulamaları [73].



Şekil 2. 16 : Kanser tedavisinde MNP' lerin uygulamaları: teşhis (MRG) ve tedavi (hipertermi ve kontrollü salımı) [74].

### **2.5.3.1. Manyetik rezonans görüntüleme**

MRG kontrast maddesi olan SPION, sağlıklı ve patolojik dokuları daha iyi fark etmek için kritik bir rol oynar. MRG' deki son gelişmeler, mikroskopik çözünürlüğe yakın in vivo görüntülemeyi mümkün kılmıştır [75]. MRG ile kök ve progenitor hücrelerin görselleştirilmesi ve izlenmesi için hücrelerin manyetik olarak etiketlenmesi gerekir [76].

MNP' ler Zhao ve diğerleri tarafından MRG ile apoptozu saptamak için kullanılmıştır. Apoptoz, nörodejeneratif hastalıklar, serebral ve miyokardiyal iskemi ve nakil sonrası organ reddi dahil olmak üzere çoğu hastalıkta kritik rol oynayan aktif bir hücre sel kendi kendini imha etme sürecidir. Proteinin SPION' a konjugasyonunun MR kullanılarak bu bağlanmanın saptanmasına izin verdiğini gösterdi. Bu kontrast madde kullanılarak apoptotik hücrelerin spesifik saptanması, hem izole edilmiş apoptotik tümör hücreleri ile in vitro hem de kemoterapötik ilaçlarla tedavi edilen bir tümörde in vivo olarak gösterilmiştir [77].

### **2.5.3.2. Manyetofeksiyon ve gen tedavisi**

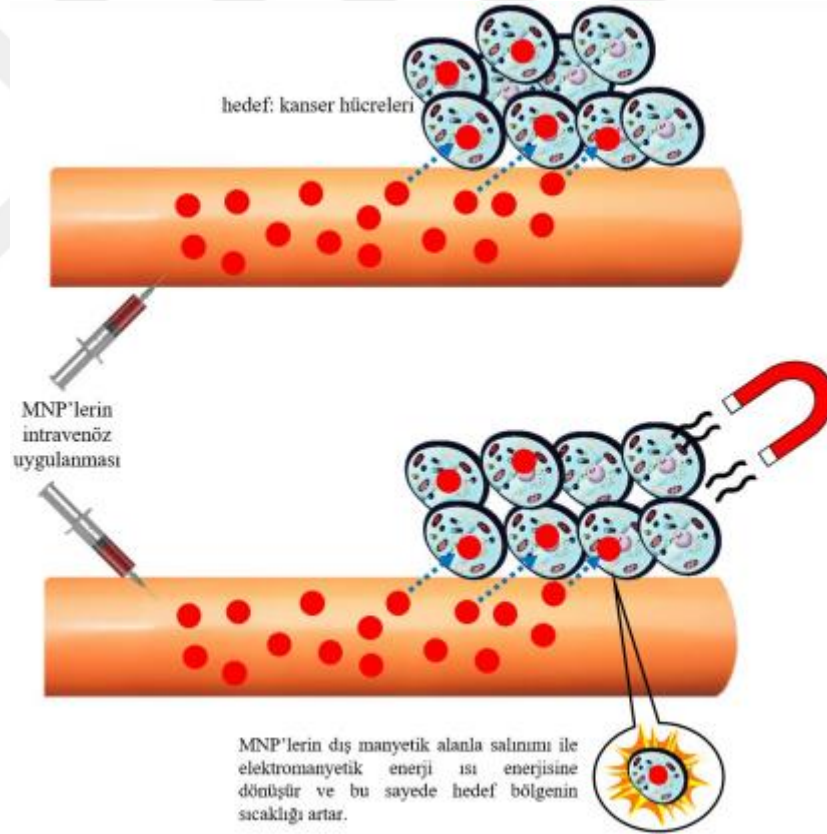
Manyetofeksiyon, nükleik asitleri hedef hücrelere taşımak için MNP' leri ve harici manyetik alanı kullanan bir transfeksiyon yöntemidir [78]. Nanokompozitler, MNP' lerin, yüzey aktif maddeler ve lipitler gibi katyonik bileşiklerle kaplanmasıyla oluşturulur. Nükleik asit içeren bu nanokompozitler, dış manyetik alan vasıtasıyla hedef hücrelere taşınır. Manyetofeksiyon, DNA, mRNA, siRNA, shRNA, dsRNA dahil olmak üzere çeşitli nükleik asitlerin transfeksiyonu için kullanılabilir. Manyetofeksiyon, bir hastalığa neden olan mutasyonu onarmak için eksojen DNA' yı tanıtarak gen tedavisinde kullanılmanın umut verici bir yoludur [79]. Gen tedavisi, farklı genetik bozuklukların, nörodejeneratif hastalıkların, kardiyovasküler hastalıkların ve hatta kanserin tedavisi için önemli bir potansiyele sahiptir. Manyetofeksiyon sadece nükleik asitlerin transfeksiyonu için değil aynı zamanda bazı virüsler örn. retrovirüs ve adenovirüs için de kullanılır. MNP' lere dayalı gen tedavisi, düşük vektör dozları, yüksek etkinlikle kısa inkübasyon süresi, in vivo kesin hedefleme potansiyeli ve genleri izin vermeyen hücrelere taşıma yeteneği gibi birçok avantaja sahiptir [1].

### **2.5.3.3. Hipertermi**

"Hipertermi" terimi, Yunanca "yükselme" anlamına gelen hiper ve "ısı" anlamına gelen termos ve hipertermi, yüksek vücut sıcaklığı anlamına gelir. Hipertermi eski çağlarda

Mısırlılar, Hintliler ve Yunanlılar dahil olmak üzere farklı uygarlıklar tarafından bir tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır. Güneş enerjisi, kaplıcalardan gelen sıcak su ve sıcak çamur, volkanik mağaralardan çıkan buhar, hastalıkları iyileştirmek için hipertermi yöntemi olarak kullanılmıştır [80]. Yunan filozofu Parmenides (M.Ö. 515 - M.Ö. 460) hipertermi tedavileri için “Bana ateş çıkarma gücü verin, bütün hastalıkları iyileştireyim” demiştir. Günümüzde hipertermi, kanser dahil bazı hastalıklar için kullanılmaktadır [81].

MNP' ler harici bir yüksek frekanslı manyetik alana maruz kaldığında, MNP' lerin sıcaklığında bir artış gözlenir. MNP' lerin bu olağanüstü özelliği, onları hipertermi için umut verici malzemeler haline getirir, çünkü MNP' ler, hücre içi tedavi de dahil olmak üzere yerel hipertermi tedavisi sağlayabilir ve hedef bölgenin çevresindeki dokulara minimum hasar verir. Ayrıca MNP' ler ile hipertermi, ulaşılamayan tümörlere geleneksel yöntemlerle ulaşılmasını da sağlar (Şekil 2.17) [75].



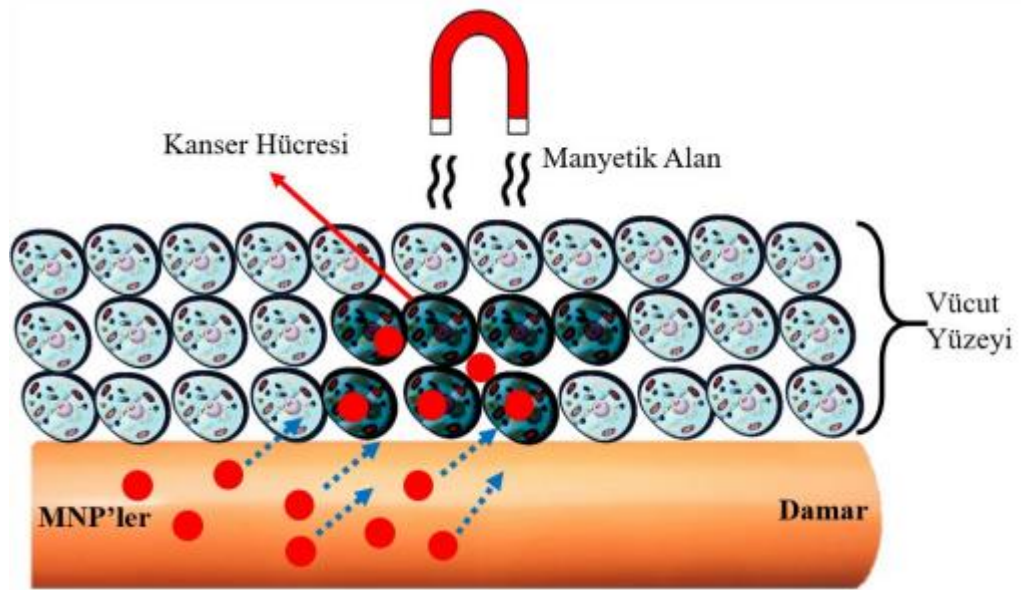
Şekil 2. 17 : Manyetik hiperterminin şematik gösterimi [75].

#### 2.5.3.4. İlaç salınımı

Kemoterapinin ana dezavantajlarından biri, antikanser ilaçların çoğunun seçici olmamasıdır, yani sadece kötü huylu hücreleri değil sağlıklı hücreleri de öldürebilirler. Bu nedenle araştırmacılar, ilacın vücudun geri kalanı üzerindeki olumsuz etkilerini azaltarak

ilaç moleküllerini hedef bölgeye taşımak için çeşitli ilaç dağıtım sistemlerini geliştiriyorlar. MNP' ler, hedefe özel ilaç taşıyıcıları olarak umut verici adaylardır. Böylece antineoplastik ajanları tümör bölgesine taşıyarak sağlıklı dokuların etkilenmemesine yardımcı olurlar. Ayrıca MNP' ler terapötik ajanın lokal olarak verilmesine yol açabileceğinden kullanılan ilaç hacmi azalarak ilaçların yan etkilerinin azalmasına neden olmaktadır. MNP' ler sadece antineoplastik ajanların değil aynı zamanda antikorlar, peptitler, proteinler, genler vb. dahil olmak üzere diğer terapötik ajanların taşınmasında da kullanılır [1].

Bu uygulamalar için manyetik parçacıkların boyutu, yükü ve yüzey kimyası özellikle önemlidir ve hem kan dolaşım süresini hem de parçacıkların vücuttaki biyoyararlanımını güçlü bir şekilde etkiler [82]. Ek olarak, parçacıkların manyetik özellikleri ve içselleştirilmesi büyük ölçüde manyetik parçacıkların boyutuna bağlıdır. Örneğin, sistemik uygulamayı takiben, çapı 200 nm' den büyük olan daha büyük partiküller, mekanik filtrasyonun bir sonucu olarak genellikle dalak tarafından tutulur ve sonunda fagosit sisteminin hücreleri tarafından uzaklaştırılır, bu da kan dolaşım sürelerinin azalmasına neden olur. Öte yandan, çapı 10 nm' den küçük olan daha küçük partiküller, ekstrasvazyonlar ve renal klirens yoluyla hızla uzaklaştırılır. 10 ila 100 nm arasında değişen parçacıklar intravenöz enjeksiyon için idealdir ve en uzun kan dolaşım sürelerini gösterir. Bu boyut aralığındaki parçacıklar hem vücudun RES'inden kaçacak hem de vücut dokularındaki çok küçük kılcal damarlara nüfuz edecek kadar küçüktür ve bu nedenle belirli dokularda en etkili dağılımı sağlayabilir [83]. Şekil 2.18' de, manyetik hiperterminin şematik bir gösterimi verilmiştir.



Şekil 2. 18 : Manyetik ilaç salınım sisteminin şematik gösterimi [75].

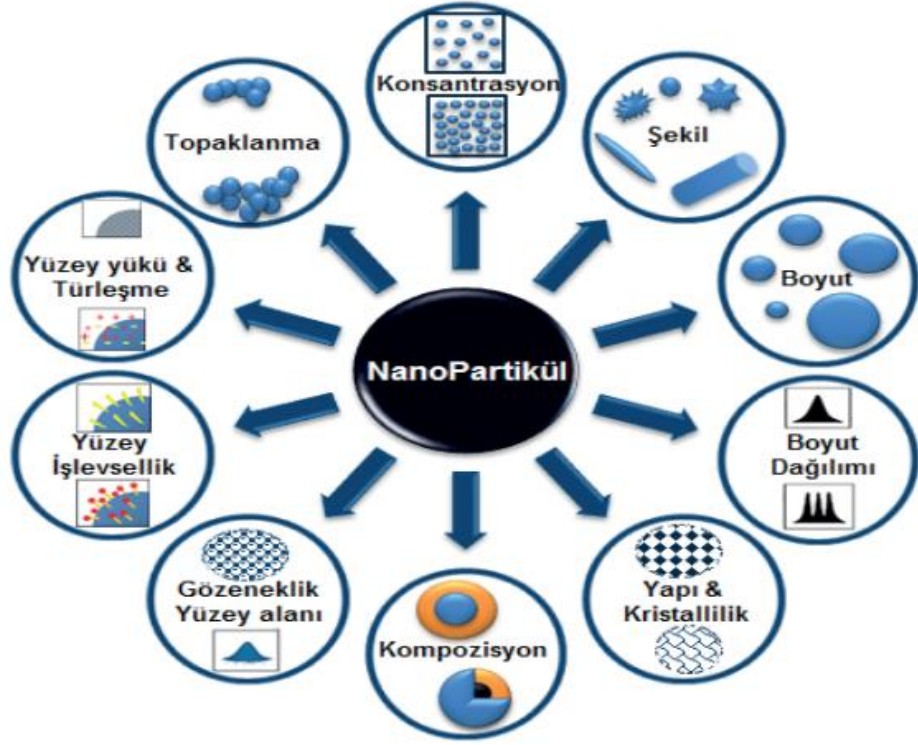
Dar boyut aralığına sahip süperparamanyetik demir oksit nanoparçacıkları kolayca üretilip çeşitli polimerlerle kaplanarak uygun, kolayca hedeflenebilir manyetik rezonans görüntüleme ajanları sağlar. Geniş yüzey alanı/hacim oranı nedeniyle, manyetik nanoparçacıklar plazma proteinlerini bir araya toplama ve adsorbe etme eğilimindedir. Başta karaciğerdeki kupffer hücreleri olmak üzere vücudun retikuloendotelial sistemi (RES), genellikle hidrofobik yüzey nedeniyle bu nanopartikülleri alır. Nanopartiküller üzerinde poloksamerler, poloksaminler ve poli(etilen glikol) (PEG) türevleri gibi amfilik polimerik yüzey aktif maddeler ile yüzey kaplaması, nanopartiküllere protein adsorpsiyonunu en aza indirerek veya ortadan kaldırarak kan dolaşım süresini önemli ölçüde artırır [84].

## **2.6. Manyetik Nanoparçacıkların Karakterizasyonu**

Nanobilim ve nanoteknolojiyi tam olarak kavramak için biyoloji, kimya ve fizik hakkında bilginin yanı sıra malzeme, makine, elektronik, kimya mühendisliği ve biyomühendisliği uygulama bilgisi de gerekir. Geleneksel malzemelere nanoteknolojinin uygulanması temel fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değiştirilmesini sağlar. Boyutun nano ölçeğe dönüştürülmesi bu değişikliklerin yapılmasına olanak tanır. Bu durum elektriksel, optiksel ve mekanik özelliklere sahip yeni malzemeleri ortaya çıkarır. Kozmetik, dolgu malzemesi, eczacılık, ilaç taşıyıcıları, katalizörler, yarı-iletkenler, mikroelektronik, enerji depolama ve sürtünmesiz kaplama malzemeleri gibi ticari amaçlar için en az bir boyutu 100 nm veya daha az olan nano materyaller giderek artarak kullanılmaktadır [85].

Nanoparçacıkların (NP' ların) nanotoksikite etkilerinin belirlenmesi; kullanılan malzemenin yükleri, yüzey alanları, boyutları ve boyut dağılımları, yapıları ve şekilleri, kümeleşim durumları ve element yapıları, kompozisyon ve konsantrasyon oranı gibi birçok faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler in-vivo veya in vitro tüm nanotoksikolojik araştırmalarda göz önünde bulundurulmalıdır [85].

Nano malzemelerin özellikleri, yığın (makro) halinde gösterdiklerinden çok farklıdır. Biyomühendislik alanında herhangi bir çalışma yapılırken özellikle 100 nm'den küçük boyuttaki malzemeler kullanıldığında malzemenin fiziksel ve kimyasal özellikleri iyi belirlenmelidir. NP' lerin şekil, boyut, boyut dağılımı, yapı ve kristallilik, kompozisyon, gözeneklilik ve yüzey alanı, yüzey işlevsellik, yüzey yükü ve türleşme, topaklanma ve konsantrasyon gibi analizler yapılarak malzemenin karakterizasyon özellikleri belirlenmektedir (Şekil 2.19) [85].



Şekil 2.19 : Nanoparçacıkların karakterizasyon analizlerini gösteren şematik model [85].

Malzemelerin nanoölçekte olmasını sağlamak için karakterizasyonu oldukça önemlidir. Karakterizasyon malzeme bilminde bir terimdir. Bu terim malzemenin özelliklerinin ve yapısını keşfedildiği genel ve geniş süreçleri ifade etmek için kullanılır. Malzemenin bilimsel olarak anlaşılması için temel bir zorunluluktur. Karakterizasyon mikroskobik yapıları keşfedebilmek için farklı teknikler mevcuttur. Bu teknikler yoğunluk hesaplaması, mekanik test, termal analiz ve malzeme analizi gibi işlemleri içerir. Yüzyıllardır uygulanan karakterizasyon tekniklerini birleştiren daha yeni ve gelişmiş teknikler sürekli olarak ortaya çıkmaktadır [86].

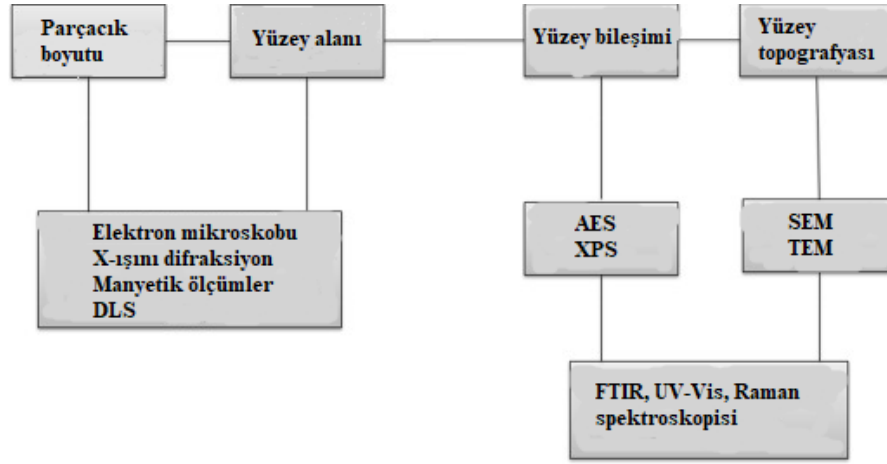
Brunauer–Emmett–Teller (BET) yöntemi ile yüzey alanı tayini için yaygın olarak kullanılan bir karakterizasyon tekniğidir. BET teorisinin temel unsuru, bir gazın malzemenin yüzeyinde adsorpsiyonu ile ilişkilidir. Bu olguya, bir maddenin yüzeyinde bu parçacıkları adsorbe eden atomlar, iyonlar veya moleküllerden oluşan adsorbat filmi tarafından oluşturulan van der Waals kuvvetleri neden olur. Adsorpsiyon işlemi fiziksel veya kimyasal olabilir. Fiziksel adsorpsiyon van der Waals kuvvetleri ile ilgiliyken, kimyasal adsorpsiyon katı ile adsorbat (gaz) arasındaki kimyasal reaksiyonun bir sonucudur. Adsorban malzeme üzerinde adsorbe edilen gazın miktarı, yüzey alanı ile ilişkilendirilebilir. Bu sürece etki eden çeşitli parametreler vardır, örneğin sıcaklık, basınç, malzemenin özellikleri vb. BET teorisi ile yakından ilişkilidir. İkincisi, gaz moleküllerinin ideal bir durum olan tek tabakalı bir

adsorpsiyon oluşturduğunu varsayar. Bu tür oluşumlarda, adsorbe edilen tüm moleküller, adsorbanın malzemesinin yüzeyi ile temas halindedir. Bu kapsama, moleküllerin sıkıca yana yana olduğu kapalı paketli bir yapıda meydana gelebilir veya ayrıca yüzeye yayılabilir. Gaz molekülleri yüzeyde gaz-katı kuvvetleri tarafından tutulur. Öte yandan, çok katmanlı adsorpsiyonda birden fazla gaz molekülü katmanı oluşur, sonuç olarak bunların tümü adsorbanın yüzey katmanıyla temas halinde değildir. Bu nedenle, gaz molekülleri arasında buhar fazı etkileşimi meydana gelir. Bu buhar fazı etkileşim enerjileri, halihazırda bir katının yüzeyinde adsorbe edilmiş olan gaz moleküllerinin üstünde gaz adsorpsiyonu olgusuna yol açan gaz-katı etkileşim enerjilerine benzer. Bunun bir sonucu olarak, bir gaz sıvı faza yoğunlaşır. Çok katmanlı adsorpsiyon, emici yüzey sıcaklığının gaz moleküllerinin kritik sıcaklığından düşük olduğu tipik bir olgudur. Adsorbat moleküllerinin katmanları oluştuğunda, basınç, toplu yoğunlaşma meydana geldiğinde yığın buhar basıncına benzer bir değere ulaşana kadar artar. Gözenek duvarlarında tek tabakalı ve ardından çok tabakalı adsorpsiyon meydana geldikten sonra, kılcal yoğunlaşma, gözeneklerin yoğunlaşmış gazla dolduğu anlamına gelir. Bu tür buhar-sıvı faz geçişleri, yığın sıvının doymuş buhar basıncının ( $P_{sat}$ ) altında gerçekleşir. Bu, gaz molekülleri arasındaki van der Waals etkileşimlerinin arttığı gözenegin sınırlı alanının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. BET teorisinde, tüm katmanların dengede olduğu (ve birbirleriyle etkileşime girmediği) çok katmanlı bir adsorpsiyon varsayılır, bu nedenle her katman için Langmuir denklemi kullanılabilir. İlk katmanın altındaki katmanlardaki moleküller, yukarıdaki katmanlardaki moleküllerin adsorpsiyonu için yerler olarak işlev görür. BET denklemi aşağıdaki gibi tanımlanır [87].

$$\frac{P/P_0}{n(1-P/P_0)} = \frac{1}{cn_m} + \frac{c-1}{cn_m}(P/P_0)$$

burada  $n$ ,  $P/P_0$  nispi basıncında adsorbe edilen gazın spesifik miktarıdır,  $n_m$ , adsorbe edilen gazın tek tabaka kapasitesidir,  $P$  basınçtır,  $P_0$ , adsorpsiyon sıcaklığında adsorbe edilen bir maddenin doyma basıncıdır ve  $c$ , tek tabaka adsorpsiyonunun enerjisi ile üssel olarak ilişkili olan BET sabitidir [87].





Şekil 2. 20 : Nanopartiküller için ortak karakterizasyon yöntemleri [86].

MNP' lerin karakterizasyonunda kullanılan bazı teknikler; Geçirimli Elektron Mikroskobu, Taramalı Elektron Mikroskobu, Atomik Kuvvet Mikroskobu, X-ışını Kırınım Spektroskopisi, Fourier Dönüştümlü Kızılötesi Spektrometresi ve Titreşimli Numune Magnetometresi' dir [86].

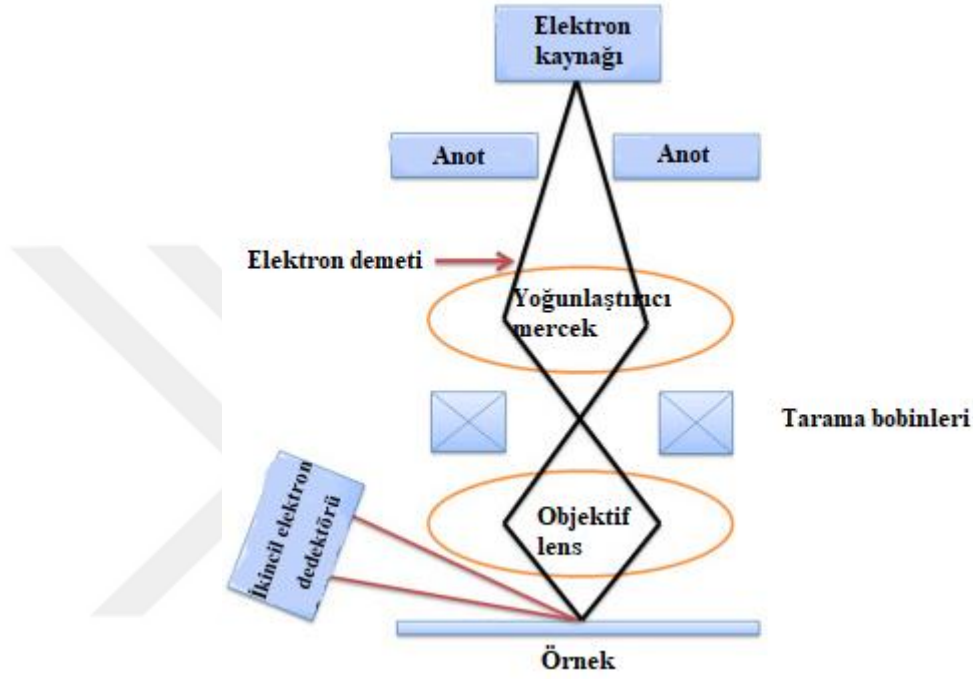
### 2.6.1. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

SEM optik mikroskop ile benzer çalışma prensibine sahiptir yani numuneye bir ışık demeti yerine bir elektron ışını gönderir. SEM cihazının tepesinde bulunan elektron tabancası oldukça yoğun bir ışın demeti fırlatır. Bu tabancalar atomdan elektronları koparan, güçlü elektrik alanları oluşturan alan emisyon tabancaları ve elektronlar akıp gidene kadar filamanın ısıtıldığı termiyonik tabancalardır [86].

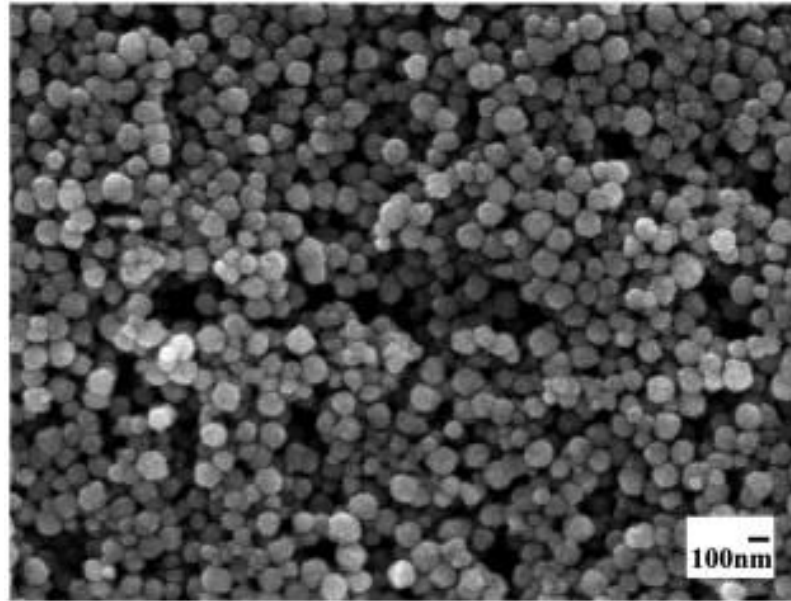
SEM cihazı numune yüzeyini yüksek enerjiye sahip elektron ışınlarıyla tarar [91]. Bu sebeple SEM cihazı büyütülmüş görüntü oluşturur bu da geleneksel ışık mikroskobuyla olan farkını ortaya çıkarır. Bu cihaz da elektron demeti numunenin yüzeyine çarptırıldığı anda yüzey ile etkileşime girer. Bu elektronlar yüzeye çarptırıldığında üç tür elektron yayılımı açığa çıkararak yayılır: birincil elektron (geri saçılan), ikincil elektronlar ve Auger elektronları. Ancak bu elektronlardan sadece birincil ve ikincil olanı SEM tarafından kullanılabilir. Yüksek çözünürlüklü görüntüler, ikincil elektronlar kullanılarak yaklaşık 1-5 nm' lik ayrıntıları ortaya çıkaran SEM tarafından üretilir. Element bileşimlerini tanımlamak için EDX olarak bilinen bir teknikle karakteristik X-ışınları kullanılır. Geri saçılan elektronlar da bu teknikte görüntüyü oluşturmak için kullanılır [86].

Şekil 2.21' de SEM cihazının çalışma prensibinin şematik diyagramı gösterilmiştir. Burada elektron sütunlarında tarama bobinleri bulunur ve elektronlar bunların içerisinden

geçerek son merceğe kadar ilerler. Böylelikle ışın dikey ve yatay yönlere doğru sapar ve yüzey üzerindeki dikdörtgen alanda raster taraması gerçekleştirir. Elektronik cihazlar yardımıyla sinyaller algılanır ve yükseltilir, katot ışını tüpünden görüntü olarak gösterilir. Mikroskop ile raster taraması eş zamanlı olarak kullanılır. Elde edilen görüntü numunenin taranan alanından sinyal yoğunluğunun haritası olarak kabul edilir [86]. Şekil 2.22’ de,  $Fe_3O_4$  manyetik parçacıklarının FESEM görüntüsünü sunmaktadır.



Şekil 2. 21 :SEM' in çalışması [86].



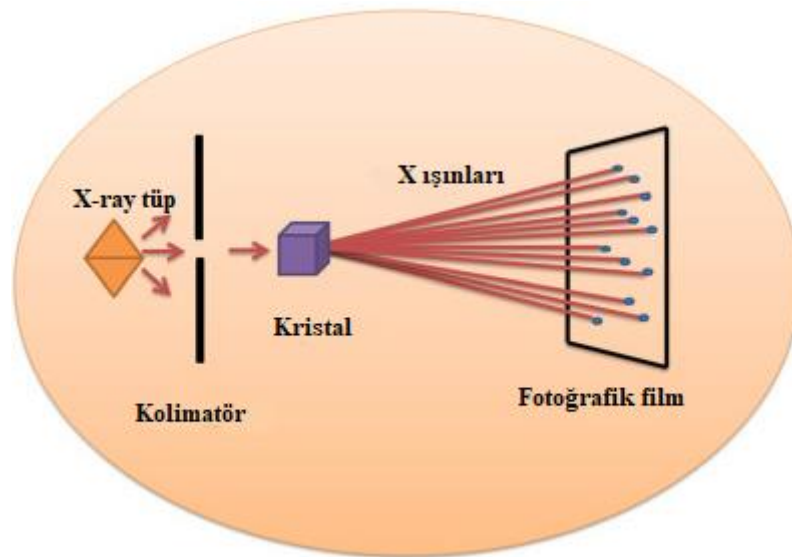
Şekil 2. 22 :  $Fe_3O_4$  manyetik parçacıklarının FESEM görüntüsü [100].

## 2.6.2. X-ışını kırınım (difraksiyon) spektroskopisi (XRD)

Numunenin kristalliği, XRD' nin analizi ile belirlenir. Bu analizi tanımlama yeteneğinin yanında ek bilgi de sağlar. Örneğin elde bulunan numune karışım halinde ise element oranlarının mutlaka belirlenmesi gerekir bunun için de XRD kullanılır. Kristallik derecesi, elementin ideal bileşiminden sapması ve yapısal durumu da veri analizinden elde edilir. X-ışını demeti ile atomik düzlemler arasında ki etkileşim, ışının kısmen iletmesine neden olur ve geri kalan numune tarafından emilir, kırılır ve saçılır. X- ışınları atomların tipine bağlı olarak atomik düzene göre farklı şekillerde kırılır [86].

X-ışınları kısa dalga boylarıdır. X-ışınları yeterli enerjiye sahip elektrik yüklü parçacıklar yavaşlatıldığında üretilirler. Üretilen X-ışınları ince bir toz halinde numuneye gönderilir. X-ışınları dedektörler tarafından algılanır ve sinyaller bir mikroişlemci gibi işlenir. X-ışını veya spektrograf taramasının elde edilmesi için de kaynak ve numune arasında ki açı değiştirilir. Böylelikle saçılma X-ışını bir bir kristal kafese çarparak oluşturulur. Saçılma, başka bir düzlemden saçılma ile faza geldiğinde kırınım meydana gelir. Burada yapıcı girişimlerin meydana gelmesi için yansımaların yeni dalga oluşturmak üzere birleşmesi gerekir. Her kristalin kendine özgü bir atomik yapısı bulunur [86].

Bu yöntemin temeli (Şekil 2.23) görüldüğü üzere bir X-ray tüpü ve numune üzerinde ortalanmış dereceli dairenin çevresine yerleştirilmiş bir X-ışını dedektörü içerir. Burada ıraksak yarıklar x-ışını kaynağı ile numune arasında bulunur. Numune tutucu ve dedektör, bir ganyometreye bağlanarak numunenin dönüşü 2:1 oranında dedektörünkiyle birlikte olur [86].



Şekil 2. 23 : X-ışını kırınım ayarı [86].

X-ışını kırınımı, nano kristal yığın malzemelerdeki nano kristalitlerin ortalama boyutunu belirlemek için uygun bir yöntemdir. Bilim adamı Paul Scherrer, sonuçlarını 1981' de Scherrer denklemi olarak bilinen denklemi içeren bir makalede yayınladı. Bu, "kristal boyutunun" "parçacık boyutu" ile eşanlamlı olmamasına, X-ışını kırınımının ise parçacıkların içindeki kristal boyutuna duyarlı olmasına bağlanabilir. İyi bilinen Scherrer formülünden, ortalama kristalit boyutu, L, şu şekildedir:

$$L = \frac{K \cdot \lambda}{\beta \cdot \cos\theta}$$

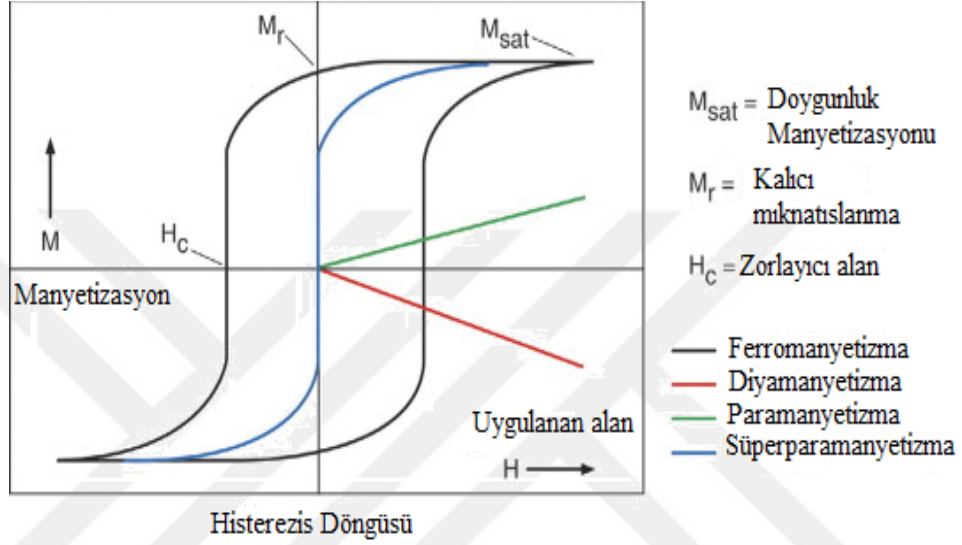
burada  $\lambda$ , nanometre (nm) cinsinden X-ışını dalga boyudur,  $\beta$ , radyan cinsinden küçük kristalit boyutundan kaynaklanan yarı maksimum yükseklikte kırınım tepe profilinin tepe genişliğidir ve K, kristalit şekliyle ilgili bir sabittir, normalde 0.9 olarak alınır. Kırınım profilinin  $2\theta$  eksenindeki  $\beta$  değeri radyan cinsinden olmalıdır.  $\theta$ , derece veya radyan cinsinden olabilir, çünkü  $\cos\theta$  aynı sayıya karşılık gelir [88].

### 2.6.3. Titreşimli numune manyetometresi (VSM)

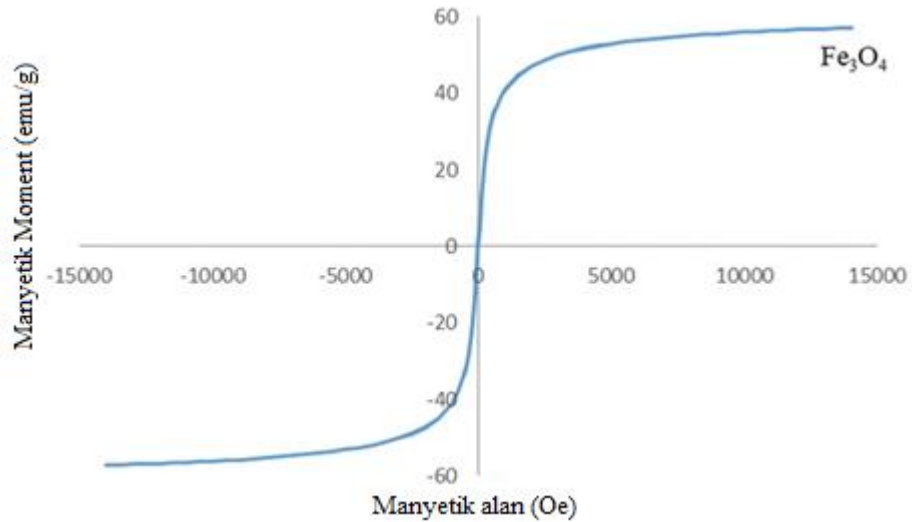
VSM sıcaklığa ve manyetik alana bağlıdır. Ölçümü hassas ve çok yönlü araçlar kullanılarak yapılmalıdır. Bu manyetizmanın ölçümü Faraday'ın elektromanyetik yasalarına dayanmaktadır [93]. Tüm VSM çalışmaları, numunenin tekdüze bir manyetik alanda harmonik titreşiminden dolayı algılama bobinleri olarak adlandırılan sabit bir bobinde indüklenen voltajın ölçülmesini içerir [94].

VSM' nin çalışma prensibi değişen manyetik alanının elektrik alanı üreteceğini bildiren Faraday'ın indüksiyon yasasına uygun olarak çalışmasıdır. Değişen bu manyetik alan hakkında bilgi alabilmek için elektrik alanın ölçümü yapılması gerekir. Manyetik malzemelerin davranışı (manyetik) ölçmek için VSM kullanılır. İncelenecek manyetik nanomalzemenin numunesi sabit bir alanda tutulur. Numunenin bulunduğu bu sabit alan ne kadar güçlü ise mıknatıslanma o kadar büyük olacaktır. Bazen numune çevresinde başıboş gezen manyetik dipol momentine rastlanır, numune hareket ettikçe bu başıboş alanlar zamanın bir fonksiyonu olarak değişir ve bir dizi toplama bobini tarafından algılanır. Faraday'ın indüksiyon yasasına göre alternatif manyetik alan bobinlerde elektrik akımına sebep olur. Buna bağlı olarak mıknatıslamanın büyüklüğü akımında büyümesine sebep olur. İndüksiyon akımı, bir transimpedans amplifikatörü ve kilitlemeli amplifikatör tarafından yükseltilebilir. Farklı bileşenlerle bilgisayarın arayüzüne bağlanır. Kontrol ve izleme

yazılımları kullanılarak manyetik malzeme numunesinin ne kadar manyetize edildiği ve manyetizasyonunun sabit manyetik alanın gücüne bağlılığı gösterilebilir. [93]. İndüklenen manyetik akı yoğunluğu ve mıknatısla kuvveti arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için bir histerezis eğrisi çizdirmek gerekir. Bu histerezis eğrisi koersivite ve kalıcılık hakkında bilgiyi verir [95]. Şekil 2.24' de ferromanyetik, süperparamanyetik, paramanyetik ve diyamanyetik malzemelerin karakteristik histerezis döngüleri verilmiştir. Şekil 2.25' de  $Fe_3O_4$  NP' lerin mıknatıslanma eğrisine bir örnek verilmiştir.



**Şekil 2. 24 :** Ferromanyetik ve süperparamanyetik NP' lerin karakteristik histerezis döngüleri (manyetizasyona karşı uygulanan manyetik alan). Karşılaştırma için para- ve diyamanyetik davranış da gösterilmiştir. Şekil aynı zamanda kalıntı,  $M_r$  ve zorlayıcı alan,  $H_c$  değerlerini de gösterir [103]



**Şekil 2. 25 :**  $Fe_3O_4$  NP'lerin mıknatıslanma eğrisi [104]

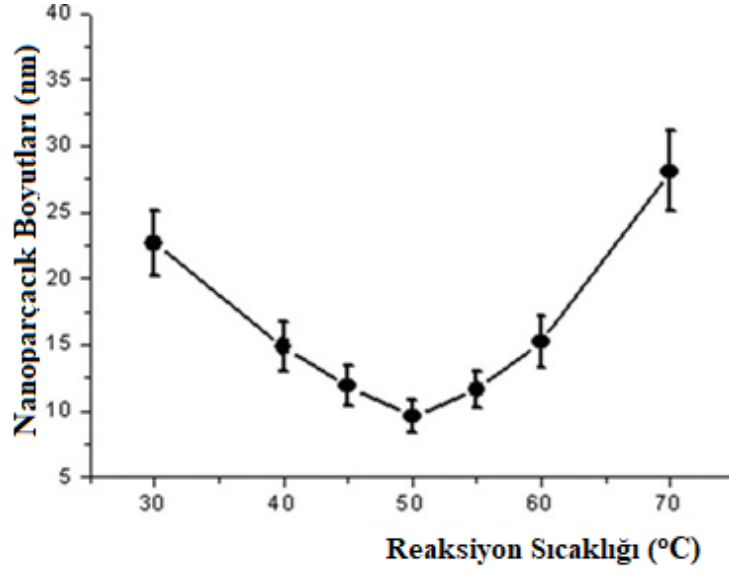
#### 2.6.4. DLS (Dinamik ışık saçılımı)

Foton korelasyon spektroskopisi (PCS) veya yarı elastik ışık saçılımı olarak da adlandırılan dinamik ışık saçılımı (DLS), koloidal süspansiyon polimerik çözeltisindeki nanoparçacık boyutunu belirlemek için kullanılır. DLS, koloidal çözeltiden geçen bir lazerden saçılan ışığın mekanizmasıyla parçacıkların hidrodinamik boyutunu ölçer ve zamanın bir fonksiyonu olarak saçılan ışığın yoğunluğunun modülasyonunu analiz eder. Brown hareketi, onları çevreleyen çözücü moleküllerin bombardımanından kaynaklanan çarpışmalar nedeniyle parçacıkların rastgele hareketidir. Parçacıkların Brownian hareketi, hidrodinamik çapları ile ilişkilidir. Parçacık ne kadar küçük olursa, daha büyük olana göre o kadar hızlı yayılır ve DLS cihazı, parçacık boyutu ve zamana bağlı ışık saçma kapasitesi ile matematiksel olarak bağlantılı bir korelasyon işlevi üretir [89].

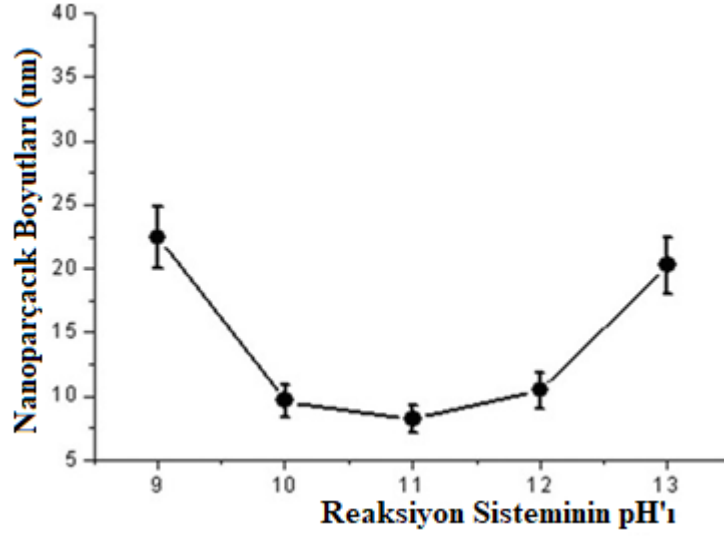
DLS, dağılılan koloidal numunelerin partikül boyutunu ölçmek, formülasyonların stabilitesini incelemek ve topaklaşma veya topaklaşmanın varlığını tespit etmek için kullanılmıştır. DLS, nanopartiküllerin topaklanma durumunu belirlemek ve ölçmek için nihai araçtır. Mikroemülsiyonların globül boyutu da DLS tekniği ile ölçülebilir. DLS ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) görüntü verileri karşılaştırılarak, nanopartiküllerin topaklanma durumu kolayca belirlenebilir. Askıya alma, kümelenmemiş bir biçimdeyse, boyut, DLS ve TEM' in boyut analiz verileri arasında çok fazla fark olmayacaktır. Süspansiyon küme halindeyse, DLS ile ölçülen parçacıkların çapı TEM boyut analizinden çok daha büyüktür [89].

Ayrıca, bu kümelenmiş parçacıklar, yüksek polidispersite indeksi (parçacık boyutunda büyük değişkenlik) gösterir. DLS, yaklaşık 0,3 nm ila 10 um' lik oligomer ve mikron altı boyut aralıkları boyunca formülasyonların parçacık boyutu dağılımını ölçmek için kullanılan analitik bir tekniktir. DLS ölçümleri, ışık kaynağı olarak bir helyum-neon lazer kullanarak 90 veya 173 derecelik saçılma açıları kullanır; yani, gelen ışığa 173 derecelik bir arka açıda ve 90 derecelik dik açıdaki dedektör konumudur [89].

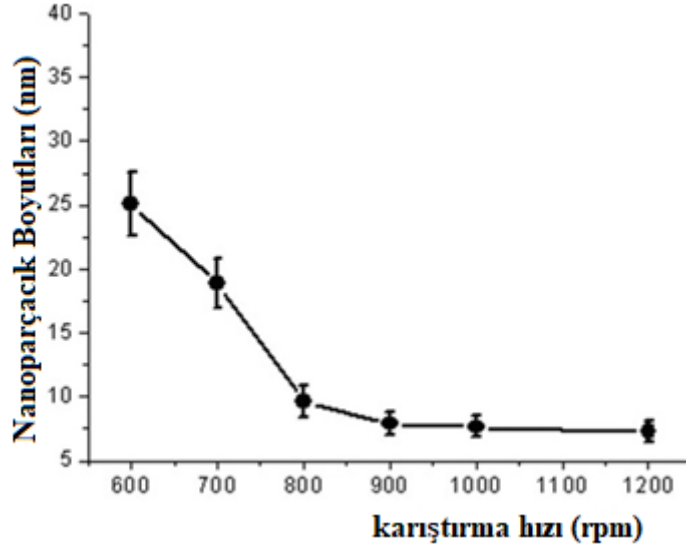
DLS analizi ile Şekil 2.26' da reaksiyon sıcaklığının  $Fe_3O_4$  nanoparçacıklarının boyutlarına etkisi, Şekil 2.27' de çözelti pH' ının  $Fe_3O_4$  nanoparçacıklarının boyutlarına etkisi ve şekil 2.28' de karıştırma hızının  $Fe_3O_4$  nanoparçacıklarının boyutlarına etkisi gösterilmiştir.



Şekil 2. 26 : Reaksiyon sıcaklığının  $Fe_3O_4$  nanoparçacıklarının boyutlarına etkisi [97].



Şekil 2. 27 : Çözelti pH' ının  $Fe_3O_4$  nanoparçacıklarının boyutlarına etkisi [97].



Şekil 2. 28 : Karıştırma hızının Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparçacıklarının boyutlarına etkisi [97].

Zeta potansiyeli, bir nanopartikülün yüzey yükünün bir ölçüsüdür ve bu nedenle lazer Doppler mikroeletroforezi olarak da adlandırılan elektroforez ışık saçılımı (ELS) gibi ışık saçılımı teknikleriyle ölçülen başka bir parametredir. Bir nanoparçacık iyonik bir çözeltiye yerleştirildiğinde, yüklü bir parçacığın yüzeyi bir çift elektronik katmanla çevrilidir. Nanoparçacık yüzeyinden zıt yüklü bir iyon tabakası, Stern tabakasını içerir. İkinci katman, Stern katmanı üzerinde bulunur ve kayma düzlemine dayanan zıt yüklü karşıt iyonlardan oluşur. Zeta potansiyeli, numune boyunca elektrik alanını değiştirirken bir elektroda doğru hareket eden parçacık hızının değişimi ile ölçüldüğü gibi, nanoparçacık yüzeyinin potansiyeli ile nanoparçacığın içinde bulunduğu çözelti arasındaki fark alınarak ölçülebilir [89].

Vücudun bağışıklık sistemi, vücuda herhangi bir yabancı maddenin girmesini engeller. Nanopartiküller aynı zamanda yabancı partiküller olduklarından intravenöz olarak uygulandıklarında immün sistem komponentleri tarafından tanınır ve fagositize edilirler. Bu, nanopartiküllerin dolaşımdan temizlenmesine yol açar. Nanopartiküllerin yüzey yükü de proteinin (opsoninler) nanopartiküllerin yüzeyine adsorpsiyonunu belirleyen önemli bir rol oynar. Nanopartiküllerin plazma proteinleri üzerine adsorpsiyonu ve bağlanmasına yönelik bu süreç, fagositler ve nanopartiküller arasında bir köprü görevi gören opsonizasyon olarak bilinir [89].

Opsonizasyonda azalma ve sirkülasyon süresinin uzaması, nanopartikül yüzeyinin polietilenglikol gibi hidrofilik polimerler veya hidrofilik segmentlere sahip biyolojik olarak parçalanabilen kopolimerler kullanılarak nanopartikül formülasyonu kullanılarak



kaplanmasıyla sağlanabilir. Bir nanopartikülün zeta potansiyeli, yüzey yükünü temsil eder. Bu, parçacıkların bileşimine olduğu kadar dağıtma ortamına da bağlı olan nanoparçacıkların elektrik potansiyelini ifade eder. ZP verilerinin en popüler kullanımlarından biri, onu kolloid stabilitesi ile ilişkilendirmektir. ZP değerleri  $\pm 0-10$  mV,  $\pm 10-20$  mV ve  $\pm 20-30$  mV ve  $> \pm 30$  mV olan NP dispersiyonlarını sırasıyla oldukça kararsız, nispeten kararlı, orta düzeyde kararlı ve yüksek düzeyde kararlı olarak sınıflandıran yönergeler, ilaç dağıtım literatüründe yaygındır [90].

Thomas Riddick' e göre, -40 ila -30 mV aralığındaki potansiyeller, malzemeler orta kararlılık olarak kabul edilir ve -15 ila -10 mV veya daha azı, malzeme topaklanma sınırındadır. Başka bir deyişle, yaklaşan parçacıklar arasındaki itme yeterince büyükse, birbirlerinden sıçrayacaklar ve bu da parçacıkları dağılmış halde tutacaktır. İtme kuvveti yeterince güçlü değilse, parçacıklar bir araya gelecek ve kalıcı bir ikili halinde yapışabilir. Daha sonra diğer parçacıklar gelebilir ve ayrıca büyüyen agregaya yakalanabilir. Bununla birlikte, diğer yazarlar, sistemi bir dağılım durumunda tutmak için zeta potansiyelinin genellikle 25 mV' nin (pozitif veya negatif) üzerinde tutulması gerektiğini düşünmektedir [102].

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tablo 3. 1 : Deneyde kullanılan kimyasal maddeler

Adı	Marka
Demir (II) Klorür Tetrahidrat ( $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )	Sigma - Aldrich
Demir (III) Klorür Hekzahidrat ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6(\text{H}_2\text{O})$ )	Sigma – Aldrich
Sodyum Hidroksit ( $\text{NaOH}$ )	Sigma - Aldrich
Amonyum Hidroksit ( $\text{NH}_4\text{OH}$ )	Sigma - Aldrich
Potasyum Hidroksit ( $\text{KOH}$ )	Sigma - Aldrich
Hidroklorik Asit ( $\text{HCl}$ )	Sigma - Aldrich

#### 3.2. Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar

Tablo 3. 2 : Çalışmalarda kullanılan cihazlar

Adı	Marka
Terazi	Radwag
Isıtıcı	Stuart
Mekanik karıştırıcı	Weightlar
pH metre	Ohaus
Vakum etüvü	Jsr
Şırınga pompası	New Era
Saf Su Cihazı	Nuve

#### 3.3. Deneysel Çalışmalar

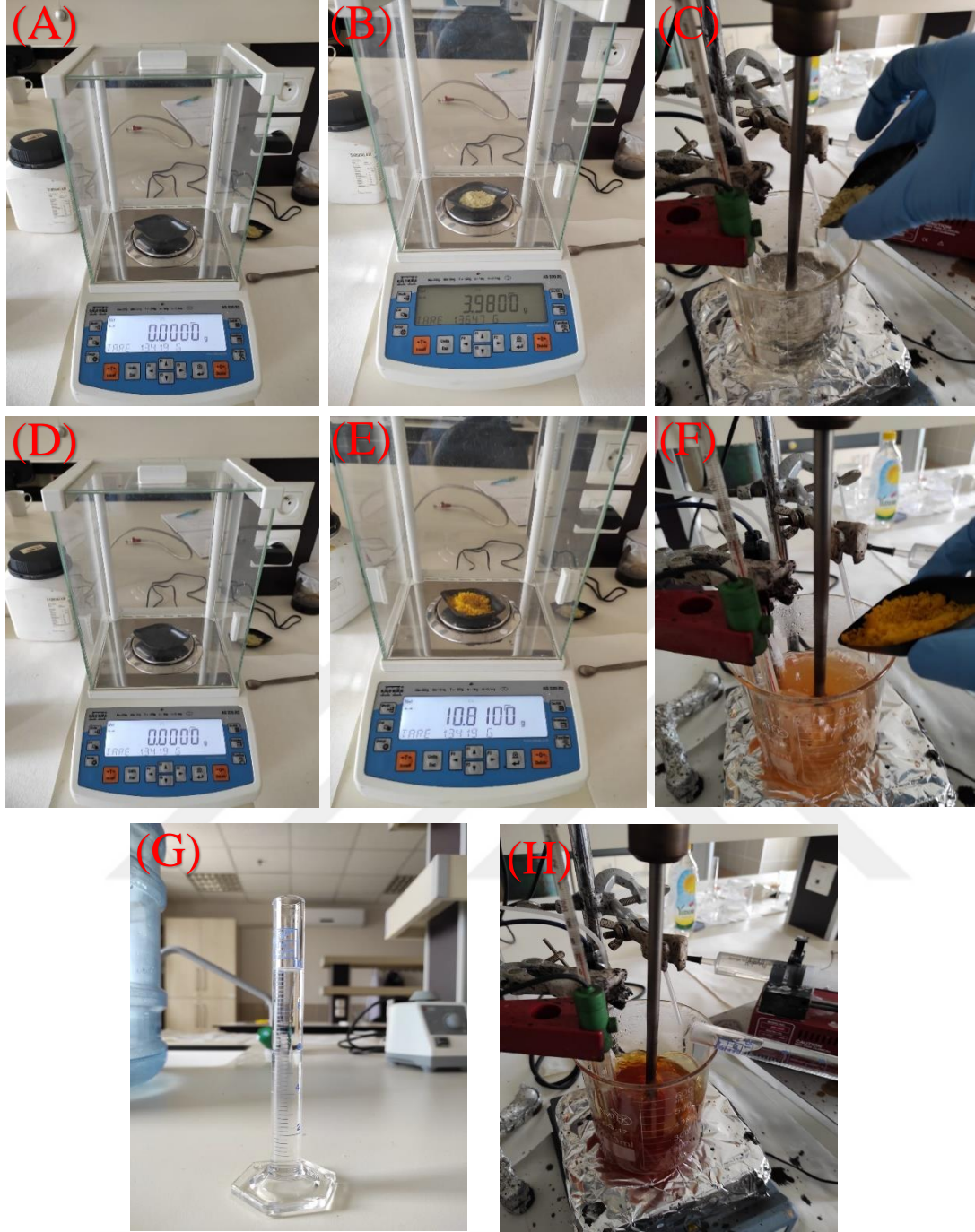
##### 3.3.1. Manyetik nanopartiküllerin sentezi

Öncelikle şekil 3.1' de gösterilen düzenek kurulur. Bu düzenek kurulurken 600 ml' lik beher ısıtıcı üzerine yerleştirilir. İçerisine mekanik karıştırıcı yerleştirilir. Daha sonra pH metre probu ve sıcaklık probu takılır. Son olarak azot gazı hortumu beher içerisine yerleştirilir. Behere 400 ml saf su eklenir. Saf su çalışılan sıcaklığa kadar ısıtılırken hem mekanik karıştırıcıyla karıştırılır hem de ortamdaki oksijeni uzaklaştırmak için ortama azot gazı verilir.



Şekil 3. 1 : MNP sentezi düzeneği.

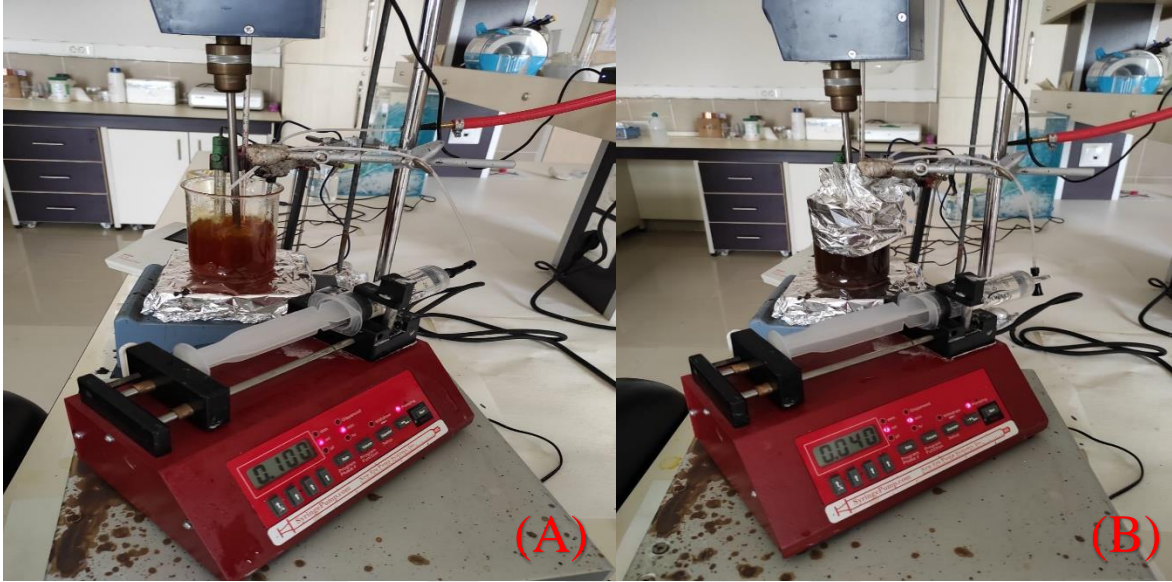
Saf su istenilen sıcaklığa geldiğinde ortama önce 10 ml 1.5 M HCl eklenir. Daha sonra tartılan 3.98 gr demir (II) klorür tetrahidrat ( $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ), 10.81 gr demir (III) klorür heksahidrat ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6(\text{H}_2\text{O})$ ) hassas terazi kullanarak tartım kaplarına konulur. Daha sonra behere sırasıyla eklenir. Şekil 3.2' de bu kimyasalların deneyde kullanımına ait görseller verilmiştir.



**Şekil 3. 2 :** Kimyasalların deneyde kullanımı (A): ölçüm kabının tara alma işlemi, (B): 3.98 gr demir (II) klorür tetrahidrat ( $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) tartımı , (C): demir (II) klorür tetrahidratı deney ortamına ekleme, (D): ölçüm kabının tara alma işlemi, (E): 10.81 gr demir (III) klorür heksahidrat ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) tartımı, (F): demir (III) klorür heksahidratı deney ortamına ekleme, (G): 10 ml HCl, (H): HCl deney ortamına ekleme.

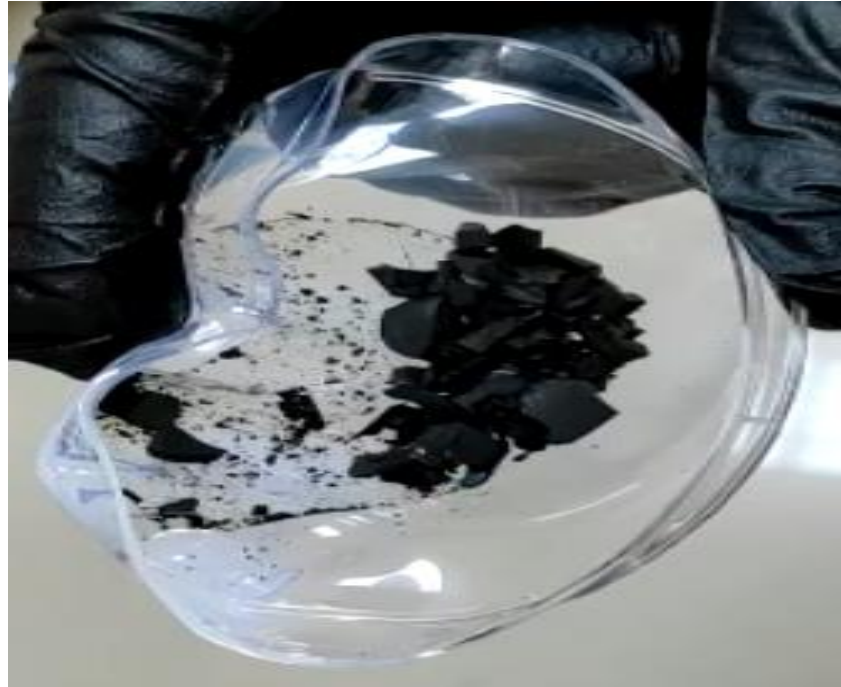
Hazırlanan 1.5 M'lık NaOH 60 ml'lik şırıngaya alınır. Şırınga pompaya takılır. pH belirlenen düzeye sabitlenene kadar ilk önce 60 ml NaOH 1 ml/dk hızla deney ortamına eklenir. Şırıngamızdaki NaOH bittiğinde 60 ml NaOH şırıngaya tekrar doldurulur. İkinci şırıngadaki NaOH ise 0,4 ml/dk hızla deney ortamına verilir. pH metre ve sıcaklık okuyucu ile beherimizdeki sıvının sıcaklığı ve pH değeri anlık kontrol edilir. pH istediğimiz değere geldiğinde deney ortamına verilen NaOH kesilir. Daha sonra 40 dakika karıştırılmaya

bırakılır. Sonrasında beher ayrı bir yere kaldırılır ve soğuması beklenir. Saf su ile 3 kez yıkanır. Yıkama sırasında MNP' lerimizi ortamda tutmak için beherin altına mıknatıs konulur. 3 kez yıkanan MNP' lerin üzerine 100 ml saf su eklenir ve daha sonra kullanılmak üzere şişede saklanır.



**Şekil 3. 3 :** NaOH' in deney ortamına eklenmesi (A): 60 ml NaOH 1 ml/dk hızla deney ortamına eklenmesi, (B): 60 ml NaOH 0,4 ml/dk hızla deney ortamına eklenmesi.

Elde edilen MNP' lerin bir kısmı karakterizasyon testlerinde kullanılmak üzere vakum etüvünde şekil 3.4' de görüldüğü gibi kurutuldu.



**Şekil 3. 4 :** Kurutulmuş MNP.

### 3.4. Karakterizasyon Testleri

XRD analizleri, İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda "Masa üstü Rigaku RadBDMAX-II" bilgisayar kontrollü x-ışını difraktometresi ile elde edilmiş, MNP' nin kristalik özellikleri incelenmiştir. İnönü Üniversitesi İBTAM' da bulunan Quantum Design fiziksel özellikler ölçüm sistemi (PPMS) ile MNP' lerin manyetik özellikleri incelenmiştir. Boyut dağılımı Particle Size Analyzer (ZETA-SIZER, MALVERN Nano-ZS) ile belirlendi. MNP'lerin boyut analizleri Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi bünyesinde bulunan ZEISS marka GEMINI 500 model FESEM cihazı ile alınmıştır.

### 3.5. MNP' lerin Birlikte Çökeltme Yöntemiyle Sentezi

MNP' lerin birlikte çökeltme yöntemiyle sentezi farklı ortam koşullarında gerçekleştirilir. Bu amaç doğrultusunda sıcaklığın pH' ın, karıştırma hızının kullanılan baz türünün MNP boyutuna etkisi incelenmiştir.

Sıcaklığın MNP boyutuna etkisinin incelenmesi amacıyla ortam koşullardan pH 11' de ve karıştırma hızı 800 rpm' de sabit tutulmuştur. Sentez NaOH bazı kullanılarak azot gazı altında gerçekleştirilir. Çalışmanın bu bölümünde kullanılan sıcaklık aralıkları ise 25-30°C, 35-40°C 45-50°C, 55-60°C ve 65-70°C' dir.

pH' ın MNP boyutuna etkisinin incelenmesi en küçük MNP boyutunun elde edilmesi amacıyla deney koşullardan sıcaklık 45-50°C' de ve karıştırma hızı 800 rpm' de sabit tutulmuştur. Sentez NaOH bazı kullanılarak azot gazı altında gerçekleştirilir. Çalışmanın bu bölümünde pH 11 değeri daha önceki bölümde çalışıldığı için pH 9, 10, 12, 13 ve 14' te MNP sentezi gerçekleştirilmiştir.

Karıştırma hızının MNP boyutuna etkisinin incelenmesi amacıyla ortam koşullardan en küçük MNP boyutunun elde edildiği sıcaklık 45-50°C' de ve pH 11 sabit tutulmuştur. Sentez NaOH bazı kullanılarak azot gazı altında gerçekleştirilir. Çalışmanın bu bölümünde 800 rpm' lik karıştırma hızı daha önce denendiği için 600, 700, 900 ve 1000 rpm' lik karıştırma hızlarında MNP sentezi gerçekleştirilmiştir.

Baz türünün MNP boyutunu nasıl etkilediğinin incelenmesi amacıyla deney koşullarından en küçük MNP boyutunun elde edildiği sıcaklık 45-50°C' de, pH 11' de ve karıştırma hızı 800 rpm' de sabit tutularak farklı baz türleri kullanılarak MNP sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu amaç doğrultusunda NaOH ile daha önce bu şartlarda MNP sentezi

gerçekleştirilmiştir. Aynı şartlarda bu sefer amonyum hidroksit ve potasyum hidroksit için MNP sentezi yapılmıştır.



## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Sentezlenen MNP'lerin DLS analizi, XRD analizi, PPMS analizi ve FESEM analizi yapılmıştır. Buna göre sıcaklık, pH, karıştırma hızı ve baz etkisi olarak 4 farklı şekilde MNP sentezlenerek karakterize edilmiştir.

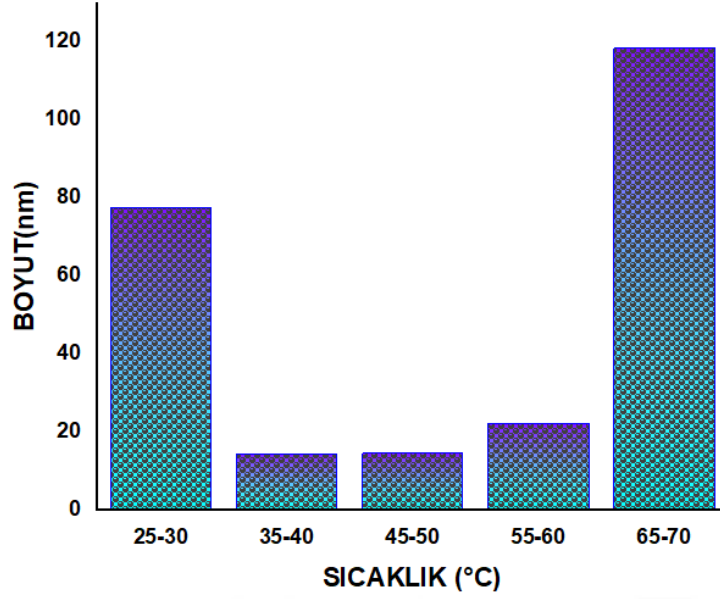
### 4.1. Sıcaklık Değişiminin MNP Boyutuna Etkisi

Çalışmanın bu bölümünde farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin karakterizasyon analiz sonuçları verilmiştir.

#### 4.1.1. Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin DLS analizi

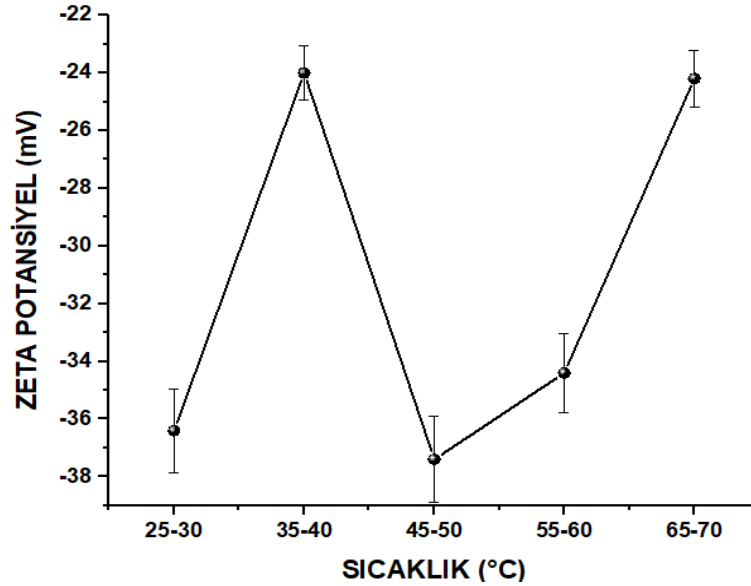
Hazırlanan manyetik nanopartiküllerin boyutları ve yüzey yükleri şekil 4.1 ve şekil 4.2' deki gibi DLS ölçüm cihazı kullanılarak belirlendi. Burada  $Fe_3O_4$  manyetik malzemesinin boyutları 25-30 °C' de 77.72 nm, 35-40 °C' de 14.61 nm, 45-50 °C' de 14.72 nm, 55-60 °C' de 22.28 nm ve 65-70 °C' de 118,50 nm olarak ölçülmüştür. Şekil 4.1'de görüldüğü gibi reaksiyon sıcaklığı 50°C'nin altında olduğunda reaksiyon sıcaklığının artmasıyla boyut küçülürken, reaksiyon sıcaklığı 50°C'nin üzerinde olduğunda  $Fe_3O_4$  nanopartiküllerinin boyutları reaksiyon sıcaklığının artmasıyla büyür. Bununla birlikte, sıcaklık 50°C' den yüksek olduğunda  $Fe_3O_4$  çekirdeğinin büyümesinin gerçekleşmesi daha kolaydır ve sıcaklık 50°C'den yüksek olduğunda daha büyük boyutlu nanopartiküller ile sonuçlanır. Şekil 2.26'da verilen literatür örneği bulunan sonucu desteklemektedir. XRD kristal boyutu ile farklılık göstermiştir. Bunun nedeni ise XRD ile toz halinde bulunan tek kristalin belirlenmesidir.  $Fe_3O_4$  manyetik nanopartikülün suda dağılmasıyla birlikte bir hidrodinamik çap oluşmuş ve bu da farklılığa neden olmuştur.





Şekil 4. 1 : Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin boyut değişimi.

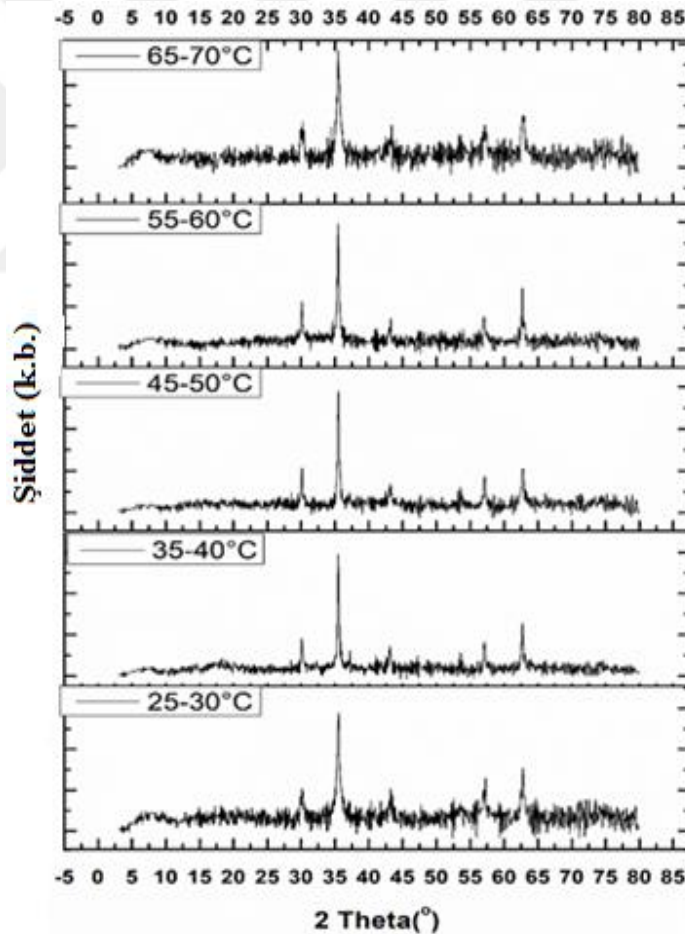
Sıcaklığa bağlı yüzey yüklerinin 25-30 °C de -36.4 mV, 35-40 °C de -24.0 mV, 45-50 °C'de -37.4 mV, 55-60 °C'de -34.4 mV, 65-70 °C'de -24.2 mV olduğu ve yüzey yükünün değişimi şekil 4.2'de görülmektedir. Sistemi bir dağılım durumunda tutmak için zeta potansiyelinin genellikle 25 mV'nin (pozitif veya negatif) üzerinde tutulması gerekir. 10 mV (pozitif veya negatif) veya daha azı, malzeme topaklanma sınırındadır. Buna göre bütün zeta potansiyel değerlerinin kararlı olduğu gözlenmiştir. Buna bağlı olarak zeta potansiyel değerlerinin boyutla dolaylı olarak bir bağlantısı olsa da doğrudan bir bağlantısı görülmemiştir.



Şekil 4. 2 : Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin zeta potansiyel değişimi.

#### 4.1.2. Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP' lerin XRD analizi

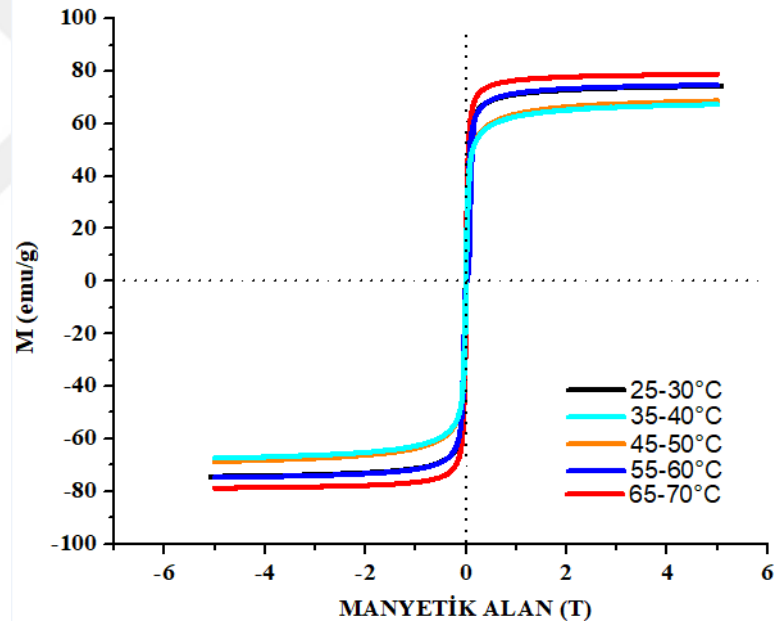
Sıcaklık şartlarına bağlı olarak sentezlenen  $Fe_3O_4$  manyetik nanopartikülünün kristal yapısının XRD analizi şekil 4.3' de verilmektedir. X ışınları spektrumundan  $Fe_3O_4$  manyetik yapısının kendisine has pikleri olan yaklaşık  $30.2^\circ$  değerinde (220), yaklaşık  $35.6^\circ$  değerinde (311), yaklaşık  $43.2^\circ$  değerinde (400), yaklaşık  $52.25^\circ$  değerinde (422), yaklaşık  $57.3^\circ$  değerinde (511) ve yaklaşık  $62.9^\circ$  değerinde (440) veriler elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre  $Fe_3O_4$ ' ün kübik kristal yapıya sahip olduğu görülmektedir. Sentezlenen manyetitlerin tüm kırınım tepe noktalarının, referans veri tabanından (JCPDS Dosya No. 19-629) saf manyetit ( $Fe_3O_4$ ) için kırınım tepe noktalarıyla eşleşmiştir. Aynı zamanda kristal yapıdaki  $Fe_3O_4$  manyetik malzemesinin scherer eşitliğinden  $25-30^\circ C$ ' de  $13.02\text{ nm}$ ,  $35-40^\circ C$ ' de  $25.58\text{ nm}$ ,  $45-50^\circ C$ ' de  $26.19\text{ nm}$ ,  $55-60^\circ C$ ' de  $20.63\text{ nm}$ ,  $65-70^\circ C$ ' de  $19.73\text{ nm}$  kristal boyutuna sahip olduğu sırasıyla hesaplanmıştır.



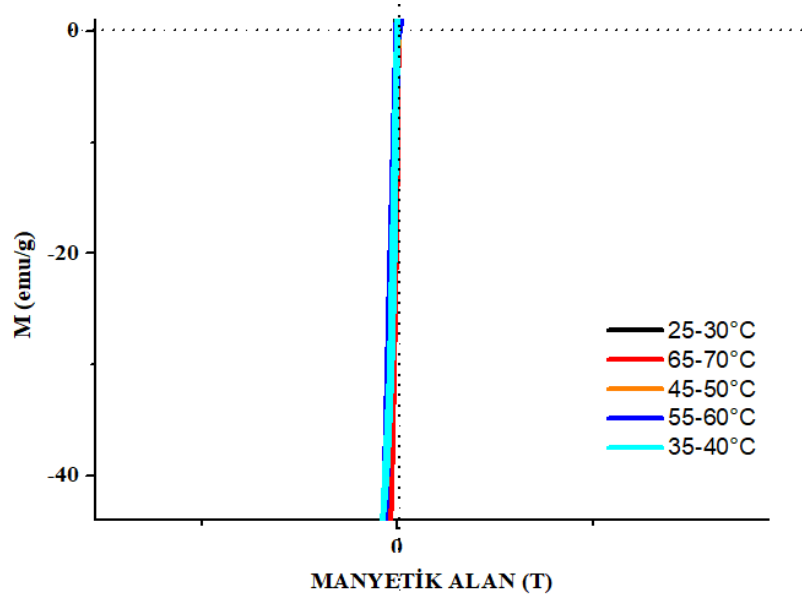
Şekil 4. 3 : Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP' lerin XRD spektrumu.

#### 4.1.3. Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP' lerin PPMS analizi

Sıcaklığa bağlı olarak sentezlenen manyetik  $Fe_3O_4$  nanopartiküllerin mıknatıslanma eğrisi -5 ile +5 T arasında oda sıcaklığında VSM kullanılarak şekil 4.4' deki gibi elde edildi. Doymuluk mıknatıslanmasının değeri sırasıyla 25-30 °C' de ~75 emu/g, 35-40 °C' de ~67 emu/g, 45-50 °C' de ~67 emu/g, 55-60 °C' de ~75 emu/g, 65-70 °C' de ~79 emu/g olarak bulundu. Mıknatıslanma eğrisinden, manyetit boyutları yükseldiğinde  $Fe_3O_4$  nanoparçacıklarının doymuluk mıknatıslanmasının ~67' ten ~79 emu/g' ye yükseldiğini görebiliriz, bu da manyetit nanoparçacıklarının hacmindeki artışa bağlanabilir. Süperparamanyetizma için iki temel kriter vardır. Birincisi nano boyuttaki ferromanyetik veya ferrimanyetik NP' lerde görülmesidir. İkincisi ise histerezis döngüsüne yani kalıcı mıknatıslanmaya sahip olmamasıdır. Şekil 2.24' den yola çıkarak şekil 4.4' ye baktığımızda sentezlenen MNP' lerin mıknatıslanma eğrisinin histeresiz döngüsü olmadığı görülür (Şekil 4.5) ve beklendiği gibi süperparamanyetik özellikte olduğu doğrulanır.



Şekil 4. 4 : Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP' lerin mıknatıslanma eğrisi.

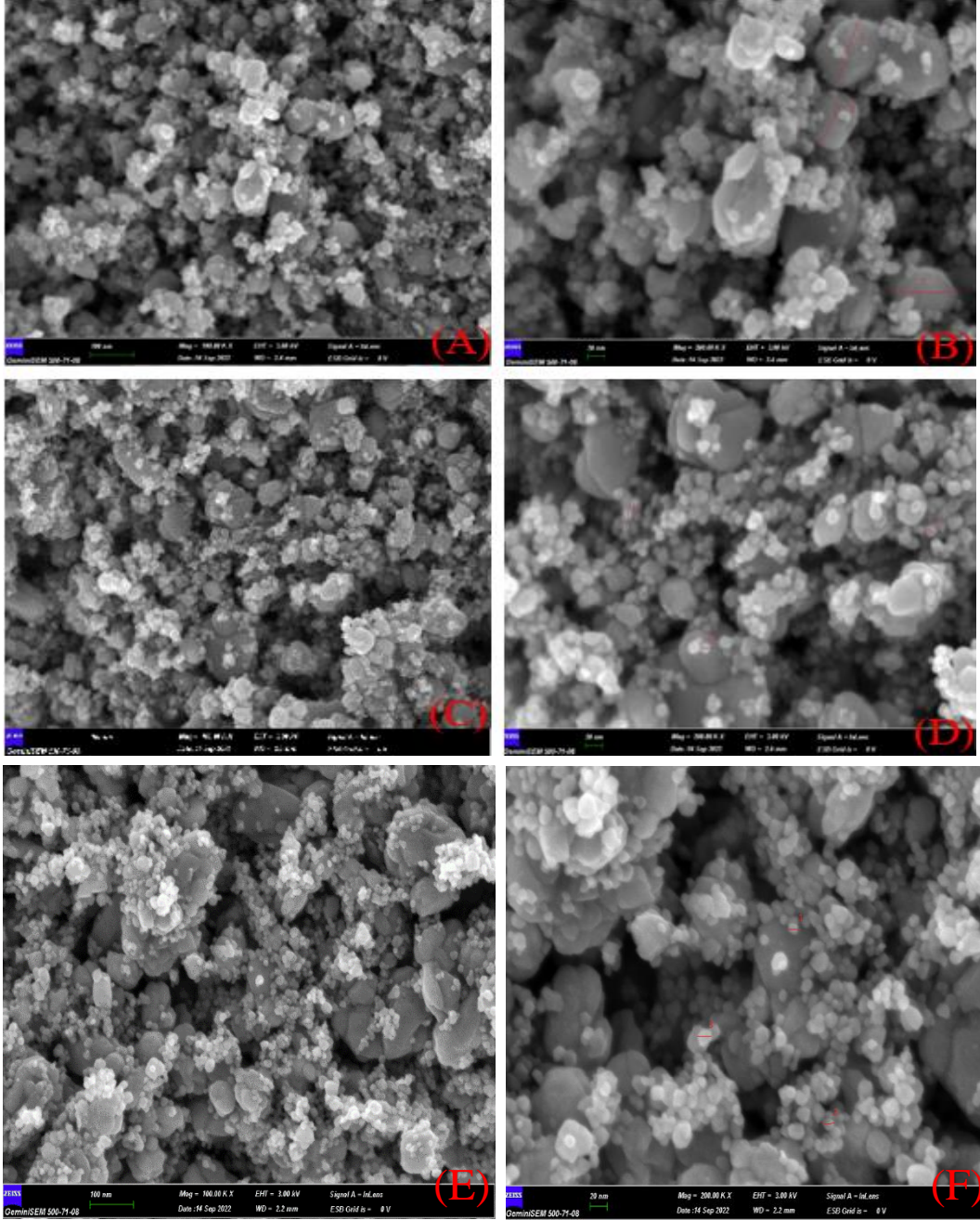


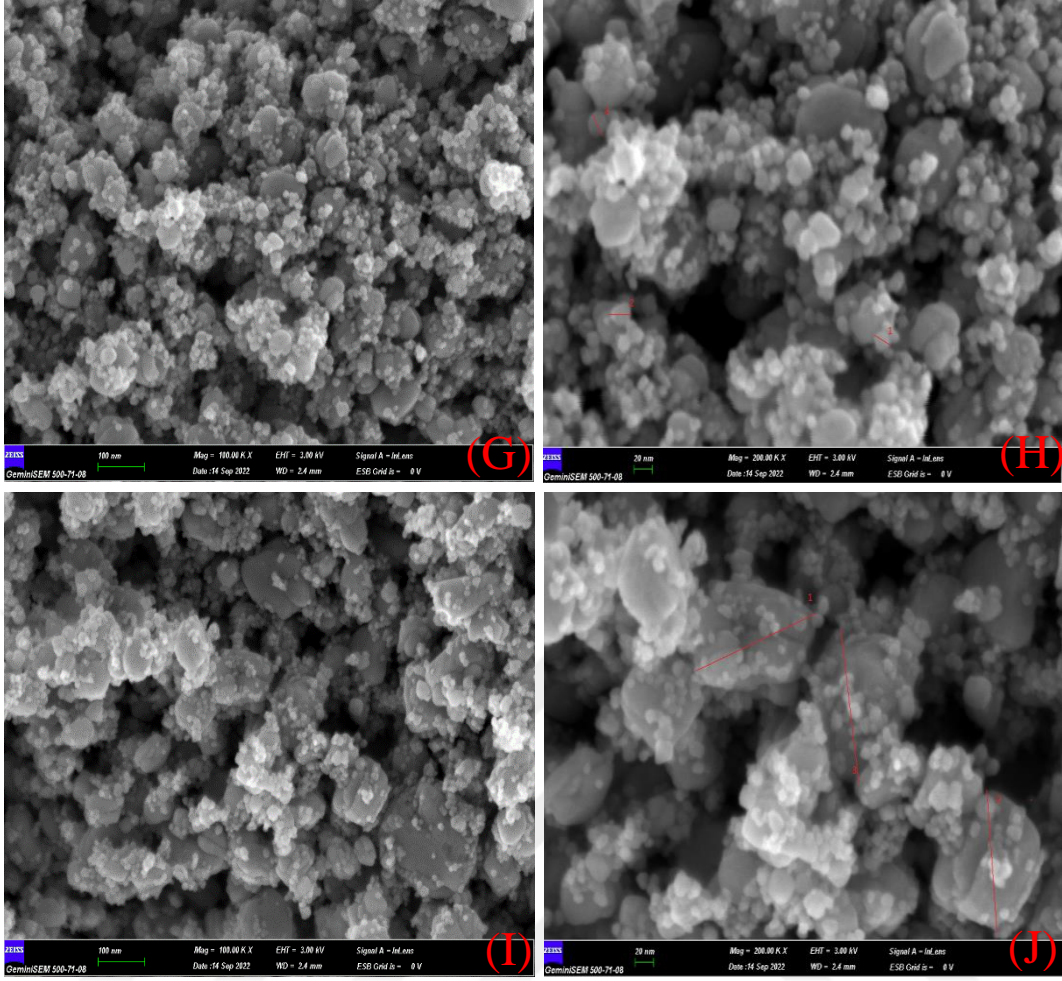
Şekil 4. 5 : Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP' lerin mıknatıslanma eğrisinin merkez kısmının büyütülmüş halidir.

#### 4.1.4. Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin FESEM analizi

Şekil 4.6'da verilen FESEM görüntülerinden seçilen 3 farklı nanoparçacık için ImageJ programı yardımıyla boyut ölçümleri yapıldı. Şekil 4.6.b için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 81.17 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 75.12 nm olarak ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 67.49 nm olarak ölçüldü. 25-30°C sıcaklık aralığında sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 77.72 nm bulunmuştur. Şekil 4.6.d için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 14.25 nm olarak 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 14.06 nm olarak ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 15.46 nm olarak ölçüldü. 35-40°C sıcaklık aralığında sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 14.61 nm bulunmuştur. Şekil 4.6.f için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 12.18 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 13.29 nm olarak ölçüldü ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 17.17 nm olarak ölçüldü. 45-50°C sıcaklık aralığında sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 14.72 nm bulunmuştur. Şekil 4.6.h için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 18.71 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 23.13 nm olarak ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu 24.38 nm olarak ölçüldü. 55-60°C sıcaklık aralığında sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi 22.28 nm bulunmuştur. Şekil 4.6.j için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 122.87 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 125.83 nm olarak ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 137.42 nm olarak ölçüldü. 65-70°C sıcaklık aralığında sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 118.50 nm bulunmuştur. Tüm FESEM görüntüleri için seçilen bu 3 farklı nanoparçacıklar gibi DLS analizini destekleyen boyutlar

olsa da boyutun tam olarak homejen bir dağılım göstermediği görülmüştür. Bunun sebebi DLS analizinin FESEM analizinden daha önce bir tarihte yapılmasından dolayı MNP’de aglomerasyon meydana gelmesidir. Bu yüzden sonucun tam olarak desteklenmediği görüldü.





**Şekil 4.6 :** Farklı sıcaklık aralıklarında sentezlenen MNP'lerin FESEM görüntüsü A) 25-30°C'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), B) 25-30°C'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm), C) 35-40°C'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), D) 35-40°C'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm), E) 45-50°C'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), F) 45-50°C'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm), G) 55-60°C'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), H) 55-60°C'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm), I) 65-70°C'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), J) 65-70°C'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm).

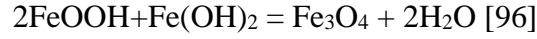
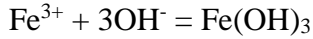
## 4.2. pH Değişiminin MNP Boyutuna Etkisi

Çalışmanın bu bölümünde farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin karakterizasyon analiz sonuçları verilmiştir.

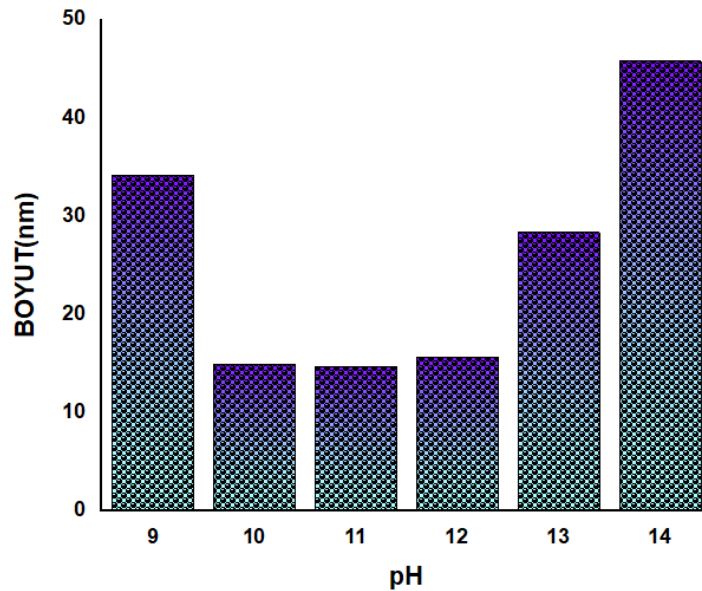
### 4.2.1. Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin DLS analizi

Hazırlanan manyetik nanopartiküllerin boyutları ve yüzey yükleri şekil 4.7 ve şekil 4.8' deki gibi DLS ölçüm cihazı kullanılarak belirlendi. Burada Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> manyetik malzemesinin boyutları pH 9' da 34.16 nm, pH 10'da 14.98 nm, pH 11'de 14.72 nm, pH 12'de 15.69 nm, pH 13'de 28.38 nm, pH 14'de 45.82 nm olarak ölçülmüştür. Şekil 4.7'de görüldüğü gibi, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparçacıklarının boyutları, pH 11'den düşük olduğunda çözelti pH'ının artmasıyla küçülürken, pH 11'den yüksek olduğunda Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparçacıklarının

ortalama çapı çözelti pH'ının artmasıyla artar. Bunun nedeni manyetitin oluşum mekanizması ile açıklanabilir.



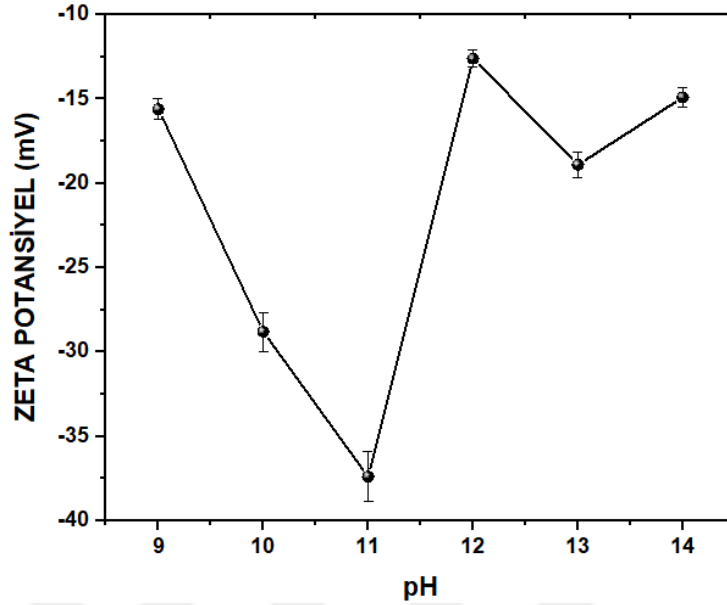
Reaksiyon sisteminin pH'ı yükseldiğinde,  $\text{Fe}^{3+}$ 'nin hidrolizi nedeniyle ilk denklemde  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  oluşmaktadır. Daha sonra,  $\text{Fe}^{2+}$ 'nin hidrolizi nedeniyle reaksiyon sisteminin pH'ı arttıkça üretilen  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  oluşmaktadır. Son olarak  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , çözelti pH'ının daha fazla artmasıyla oluşturulabilir. Çözelti pH'ı 11'den düşük olduğunda  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  çekirdeğinin çekirdeklenmesinin daha kolay olduğunu, çözelti pH'ı 11'den yüksek olduğunda  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  çekirdeğinin büyümesinin daha kolay olduğunu ortaya koymaktadır [96]. Şekil 2.27'de verilen literatür örneği bulunan sonucu desteklemektedir. DLS boyutu XRD kristal boyutu ile farklılık göstermiştir. Bunun nedeni ise XRD ile toz halinde bulunan tek kristalin belirlenmesidir.  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  manyetik nanopartikülün suda dağılmasıyla birlikte bir hidrodinamik çap oluşmuş ve bu da farklılığa neden olmuştur.



Şekil 4. 7 : Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin boyut değişimi.

pH bağlı yüzey yüklerinin pH 9' da -15.6 mV, pH 10'da -28.8 mV, pH 11'de -37.4 mV, pH 12'de -12.6 mV, pH 13'de -18.90 mV, pH 14'de -14.9 mV olduğu ve yüzey yükünün değişimi şekil 4.8'de görülmektedir. Zeta potansiyel değerlerinin kısmen kararlı olduğu gözlenmiştir. Buna bağlı olarak zeta potansiyel değerlerinin topaklanma sınırının altında

olmadığı görülür ve boyutla dolaylı olarak bir bağlantısı olsa da doğrudan bir bağlantısı görülmemiştir.

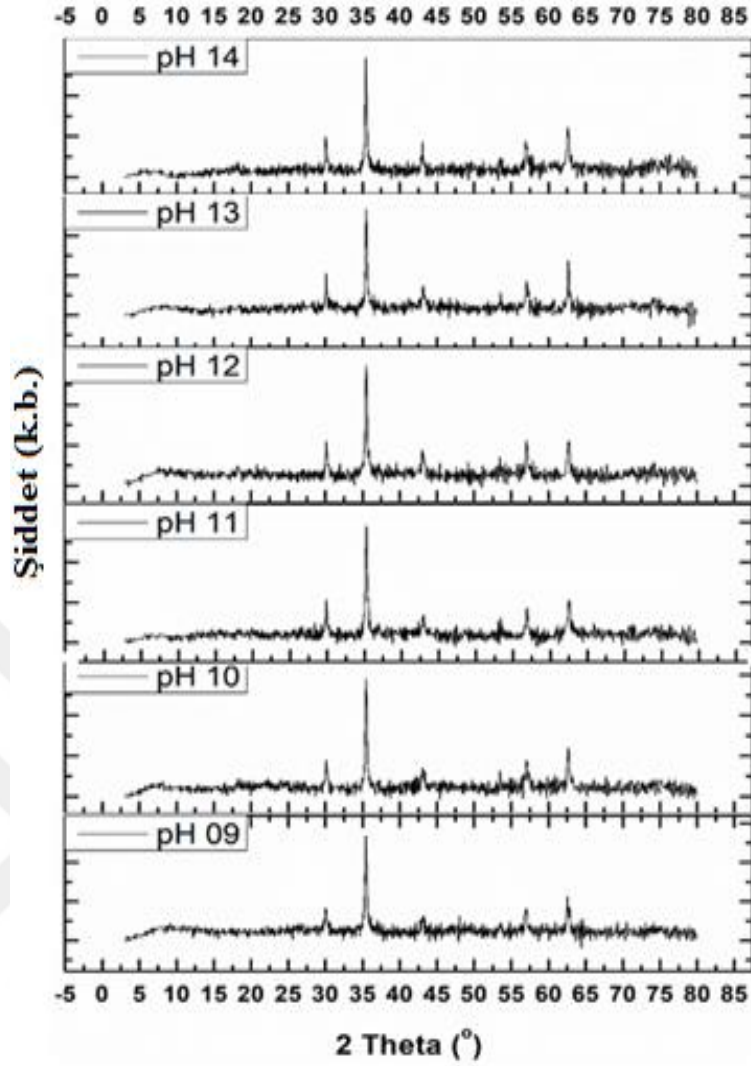


Şekil 4. 8 : Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin zeta potansiyel değişimi.

#### 4.2.2. Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin XRD analizi

pH şartlarına bağlı olarak sentezlenen  $Fe_3O_4$  manyetik nanopartikülünün kristal yapısının XRD analizi şekil 4.9'da verilmektedir. X ışınları spektrumundan  $Fe_3O_4$  manyetik yapısının kendisine has pikleri olan yaklaşık  $30.2^\circ$  değerinde (220), yaklaşık  $35.6^\circ$  değerinde (311), yaklaşık  $43.2^\circ$  değerinde (400), yaklaşık  $52.25^\circ$  değerinde (422), yaklaşık  $57.3^\circ$  değerinde (511) ve yaklaşık  $62.9^\circ$  değerinde (440) veriler elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre  $Fe_3O_4$  'ün kübik kristal yapıya sahip olduğu görülmektedir. Sentezlenen manyetitlerin tüm kırınım tepe noktalarının, referans veri tabanından (JCPDS Dosya No. 19-629) saf manyetit ( $Fe_3O_4$ ) için kırınım tepe noktalarıyla eşleşmiştir. Aynı zamanda kristal yapıda ki  $Fe_3O_4$  manyetik malzemesinin scherrer eşitliğinden pH 9' da 23.17 nm, pH 10'da 26.38 nm, pH 11'de 26.19 nm, pH 12'de 25.19 nm, pH 13'de 27.3 nm, pH 14'de 26,14 nm kristal boyutuna sahip olduğu sırasıyla hesaplanmıştır.

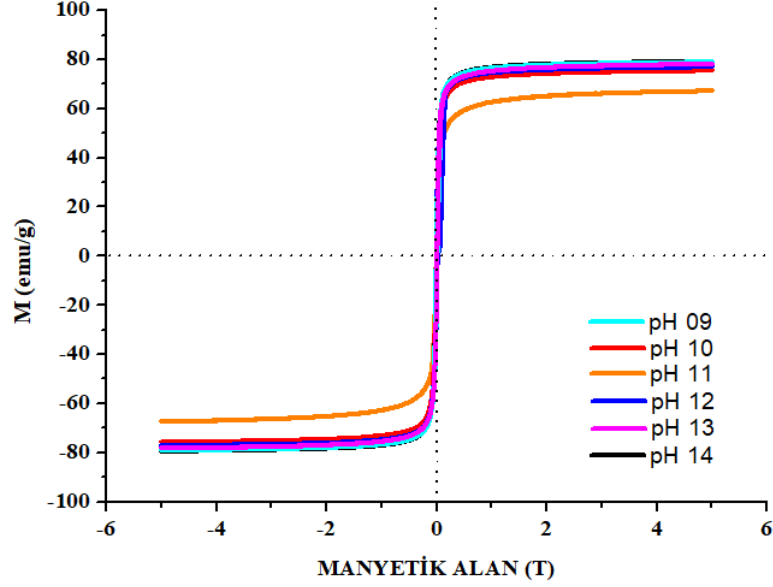




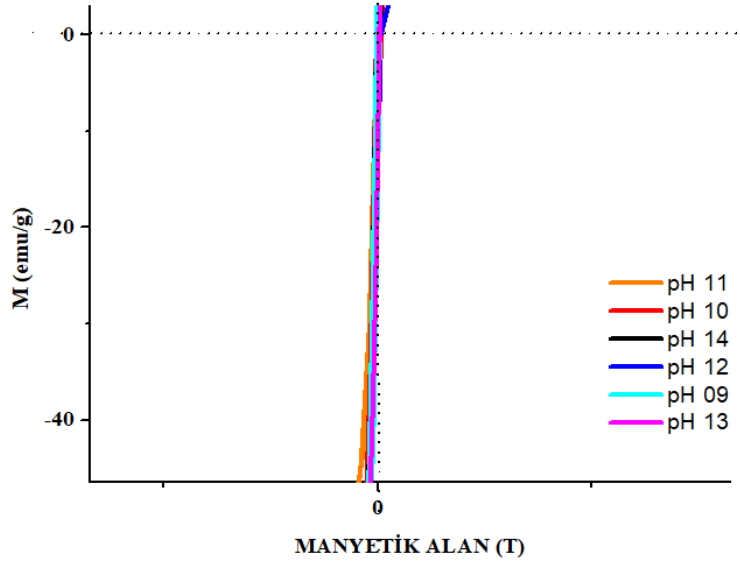
Şekil 4. 9 : Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin XRD spektrumu.

#### 4.2.3. Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin PPMS analizi

pH bağlı olarak sentezlenen manyetik  $Fe_3O_4$  nanopartiküllerin mıknatıslanma eğrisi -5 ile +5 T arasında oda sıcaklığında VSM kullanılarak şekil 4.10' daki gibi elde edildi. Doymukluk mıknatıslanmasının değeri sırasıyla pH 9' da ~79 emu/g, pH 10' da ~77 emu/g, pH 11' de ~67 emu/g, pH 12' de ~77 emu/g, pH 13' de ~78 emu/g, pH 14'de ~79 emu/g olarak bulunmuştur. Mıknatıslanma eğrisinden, manyetit boyutları yükseldiğinde  $Fe_3O_4$  nanoparçacıklarının doymukluk mıknatıslanmasının ~67'ten ~79 emu/g'ye yükseldiğini görebiliriz. Şekil 4.10'a baktığımızda sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisinin histeresiz döngüsü olmadığı görülür (Şekil 4.11) ve beklendiği gibi süperparamanyetik özellikte olduğu doğrulanır.



Şekil 4. 10 : Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisi.

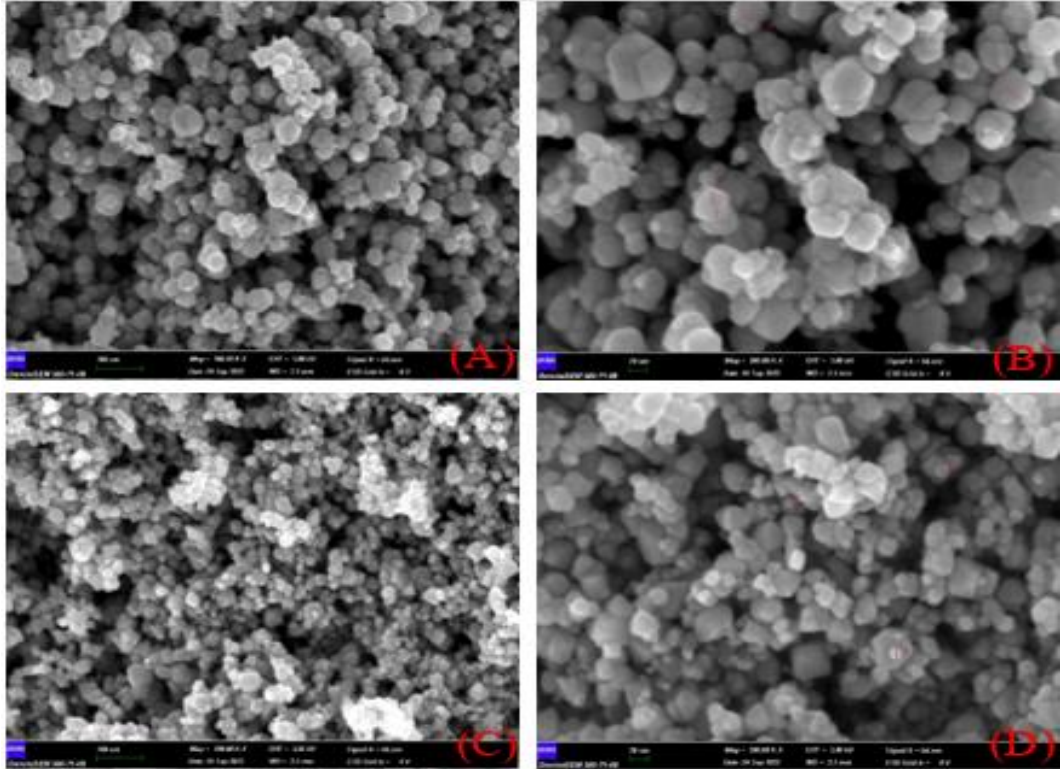


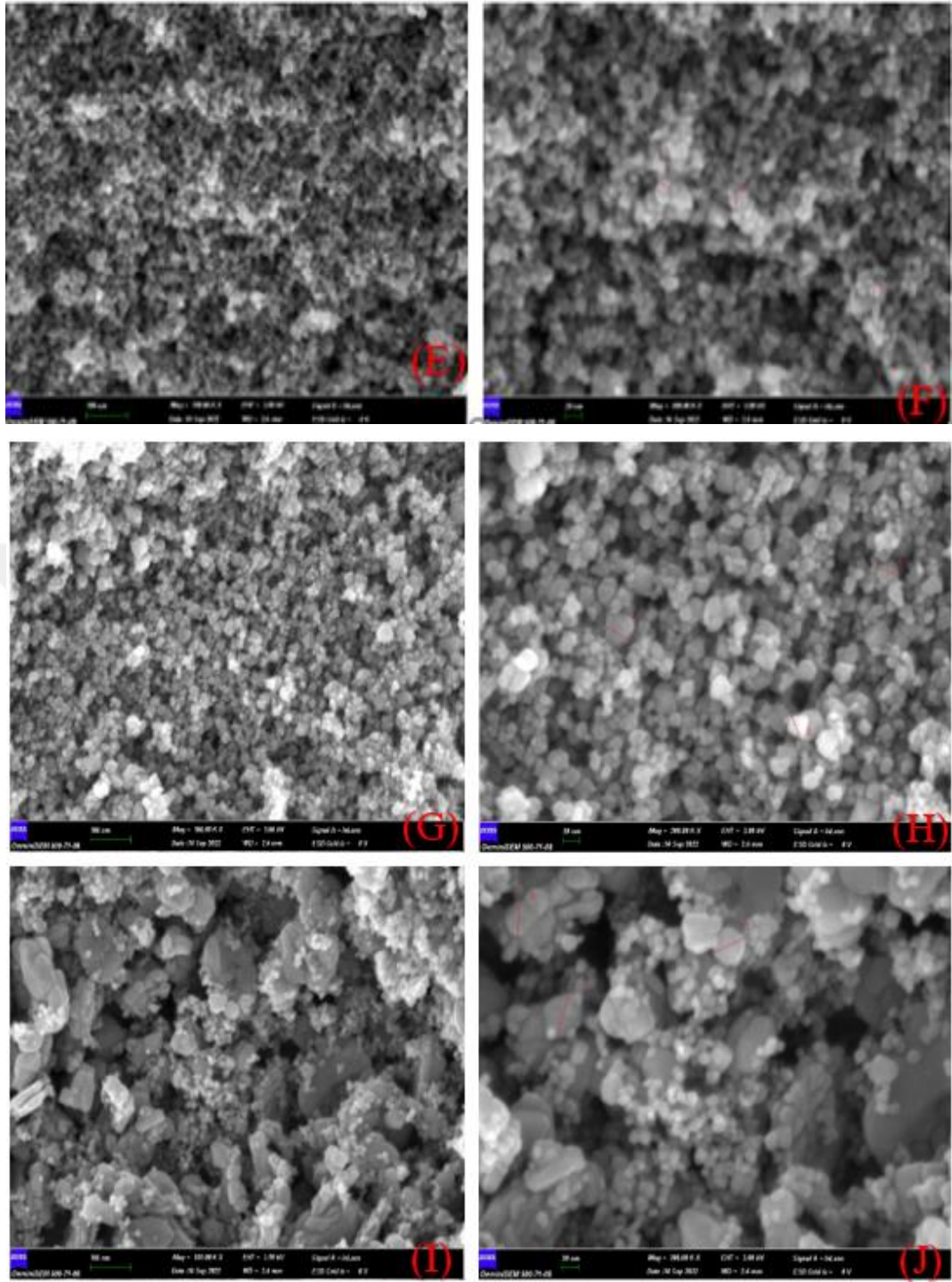
Şekil 4. 11 : Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisinin merkez kısmının büyütülmüş halidir.

#### 4.2.4. Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin FESEM analizi

Şekil 4.12'de verilen FESEM görüntülerinden seçilen 3 farklı nanoparçacık için ImageJ programı yardımıyla boyut ölçümleri yapıldı. Şekil 4.12.b için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 36.06 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 43.66 nm olarak ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 38.95 nm olarak ölçüldü. pH 9'da sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 34.16 nm bulunmuştur. Şekil 4.12.d için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 14.66 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 16.19 nm olarak

ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 11.33 nm olarak ölçüldü. pH 10'da sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 14.98 nm bulunmuştur. Şekil 4.12.f için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 12.18 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 17.89 nm olarak ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 13.20 nm olarak ölçüldü. pH 12'de sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 15.69 nm bulunmuştur. Şekil 4.12.h için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 32.91 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 25.83 nm olarak ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 27.63 nm olarak ölçüldü. pH 13'de sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 28.38 nm bulunmuştur. Şekil 4.12.j için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 41.92 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 46.59 nm olarak ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 37.45 nm olarak ölçüldü. pH 14'de sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 45.82 nm bulunmuştur. Tüm FESEM görüntüleri için seçilen bu 3 farklı nanoparçacıklar gibi DLS analizini destekleyen boyutlar olsa da boyutun tam olarak homejen bir dağılım göstermediği görülmüştür. Bunun sebebi DLS analizinin FESEM analizinden daha önce bir tarihte yapılmasından dolayı MNP'de aglomerasyon meydana gelmesidir. Bu yüzden sonucun tam olarak desteklenmediği görüldü.





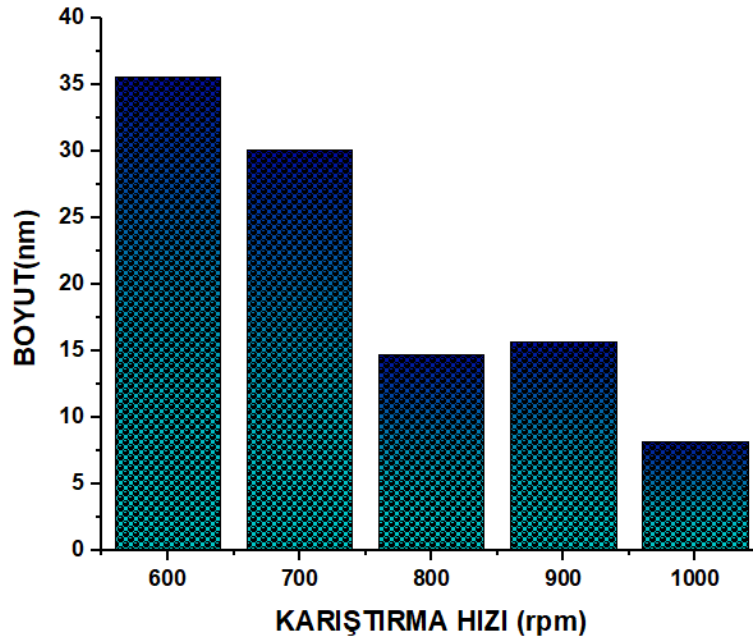
**Şekil 4. 12 :** Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin FESEM görüntüsü A) pH 9'da Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), B) pH 9'da Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm), C) pH 10'da Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), D) pH 10'da Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm), E) pH 12'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), F) pH 12'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm), G) pH 13'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), H) pH 13'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm), I) pH 14'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), J) pH 14'de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm).

### 4.3. Karıştırma Hızı Değişiminin MNP Boyutuna Etkisi

Çalışmanın bu bölümünde farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin karakterizasyon analiz sonuçları verilmiştir.

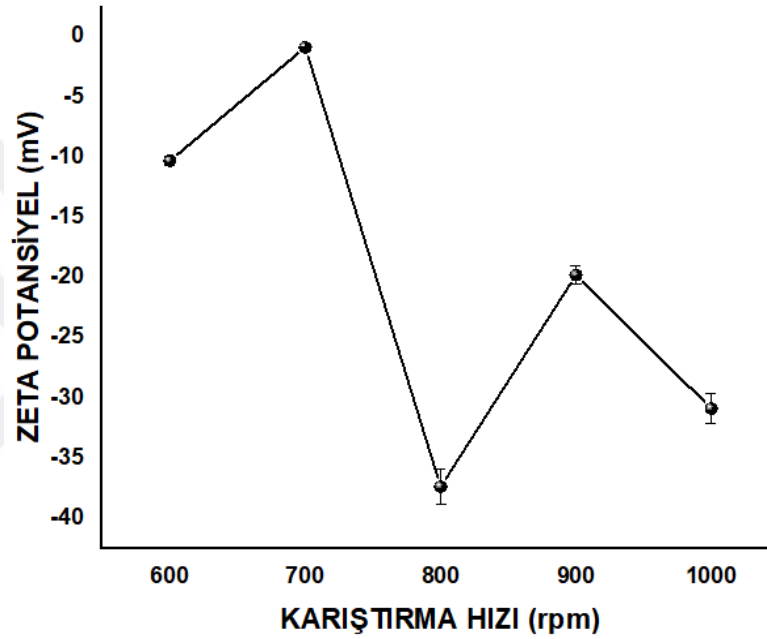
### 4.3.1. Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin DLS analizi

Hazırlanan manyetik nanopartiküllerin boyutları ve yüzey yükleri şekil 4.13 ve şekil 4.14' deki gibi DLS ölçüm cihazı kullanılarak belirlendi. Burada  $Fe_3O_4$  manyetik malzemesinin boyutları 600 rpm'de 35.65 nm, 700 rpm'de 30.11 nm, 800 rpm'de 14.72 nm, 900 rpm'de 15.7 nm, 1000 rpm'de 8.25 nm olarak ölçülmüştür. Şekil 4.13'de görüldüğü gibi reaksiyon sisteminin karıştırma hızının artmasıyla  $Fe_3O_4$  nanoparçacıklarının boyutlarının azaldığını görebiliriz. Bu eğilim, farklı karıştırma hızları için enerji aktarımı farklılıkları ile açıklanabilir: karıştırma hızı arttığında, süspansiyon ortamına aktarılan enerji artar ve reaksiyon çözeltisi daha küçük damlacıklar halinde dağıtılabilir ve boyutu küçülür [97]. Ancak karıştırma hızı 800 rpm'den yüksek olduğunda  $Fe_3O_4$  nanopartiküllerinin boyutları neredeyse değişmez. Deneyden, karıştırma hızı 900 rpm'den yüksek olduğunda, çok fazla baloncuk oluşacağını ve reaksiyon çözeltisinin sıçrayacağını görebiliriz. Ayrıca  $Fe_3O_4$  nanopartikül kolayca oksitlenecektir. Bu reaksiyon sistemi için 800 rpm en iyi karıştırma hızı olarak kabul edilebilir. Şekil 2.28'de verilen literatür örneği bulunan sonucu desteklemektedir. DLS analizdeki boyutu XRD kristal boyutu ile farklılık göstermiştir. Bunun nedeni ise XRD ile toz halinde bulunan tek kristalin belirlenmesidir.  $Fe_3O_4$  manyetik nanopartikülün suda dağılmasıyla birlikte bir hidrodinamik çap oluşmuş ve bu da farklılığa neden olmuştur.



Şekil 4. 13 : Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin boyut değişimi

Karıştırma hızına bağlı yüzey yüklerinin 600 rpm’de -10.3 mV, 700 rpm’de -0.89 mV, 800 rpm’de -37.4 mV, 900 rpm’de -19.8 mV, 1000 rpm’de -30.9 mV olduğu ve yüzey yükünün değişimi şekil 4.14’de görülmektedir. Sınırın altında kalan 700 rpm karıştırma hızıyla hazırlanmış MNP’nin topaklanma sınırı altında olduğu görülür. Fakat DLS analizi ve FESEM analizine bakılarak topaklanmanın gerçekleşmediği görülmüştür. Geri kalan zeta potansiyel değerlerinin kısmen kararlı olduğu gözlenmiştir. Buna bağlı olarak zeta potansiyel değerlerinin boyutla dolaylı olarak bir bağlantısı olsa da doğrudan bir bağlantısı görülmemiştir.

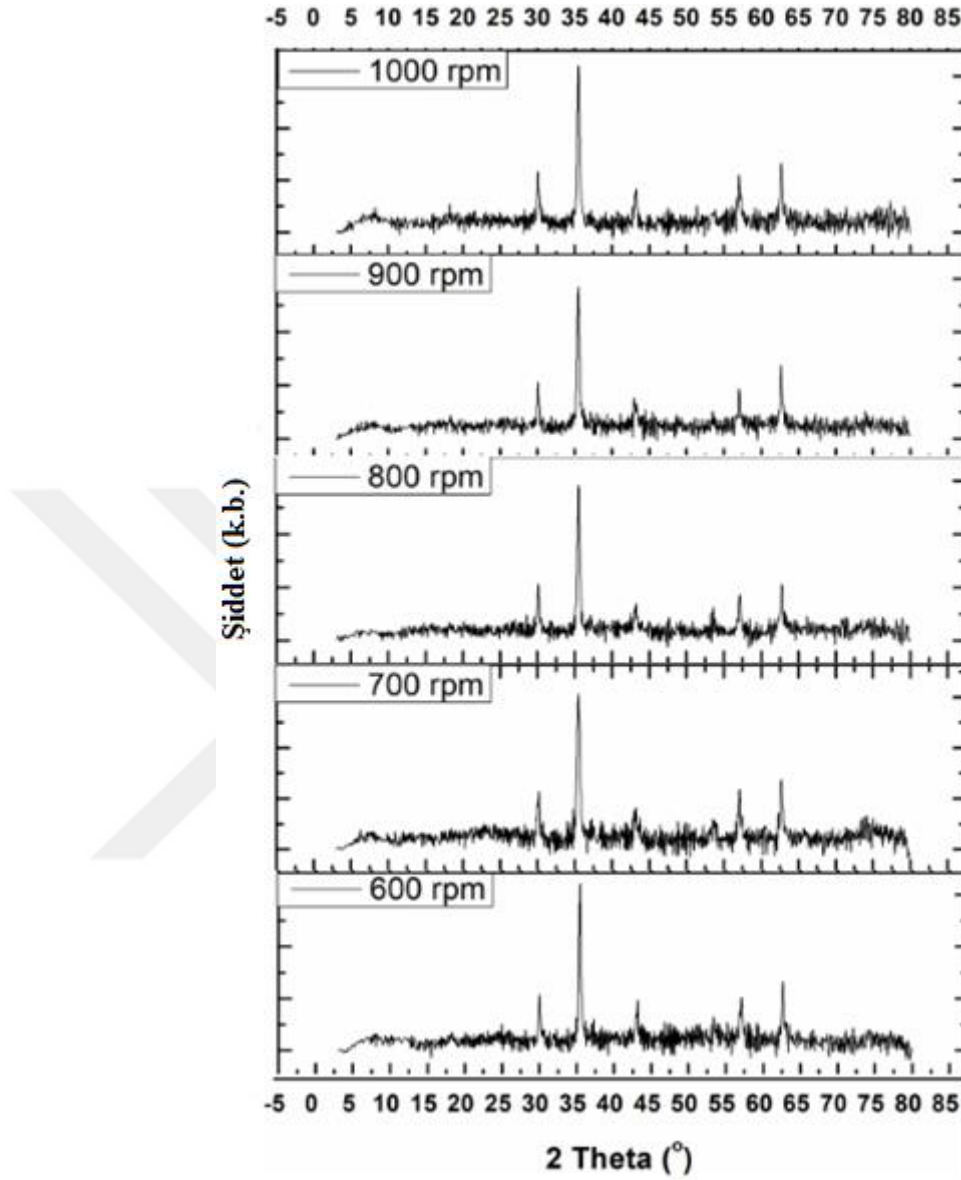


Şekil 4. 14 : Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP’lerin zeta potansiyel değişimi

#### 4.3.2. Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP’lerin XRD analizi

Karıştırma hızı şartlarına bağlı olarak sentezlenen  $Fe_3O_4$  manyetik nanopartikülünün kristal yapısının XRD analizi şekil 4.15’de verilmektedir. X ışınları spektrumundan  $Fe_3O_4$  manyetik yapısının kendisine has pikleri olan yaklaşık  $30.2^\circ$  değerinde (220), yaklaşık  $35.6^\circ$  değerinde (311), yaklaşık  $43.2^\circ$  değerinde (400), yaklaşık  $52.25^\circ$  değerinde (422), yaklaşık  $57.3^\circ$  değerinde (511) ve yaklaşık  $62.9^\circ$  değerinde (440) veriler elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre  $Fe_3O_4$  ’ün kübik kristal yapıya sahip olduğu görülmektedir. Sentezlenen manyetitlerin tüm kırınım tepe noktalarının, referans veri tabanından (JCPDS Dosya No. 19-629) saf manyetit ( $Fe_3O_4$ ) için kırınım tepe noktalarıyla eşleşmiştir. Aynı zamanda kristal yapıda ki  $Fe_3O_4$  manyetik malzemesinin scherer eşitliğinden 600 rpm’de 24.83 nm, 700 rpm’de 17.3

nm, 800 rpm'de 26.19 nm, 900 rpm'de 23.57 nm, 1000 rpm'de 24.68 nm kristal boyutuna sahip olduğu sırasıyla hesaplanmıştır.

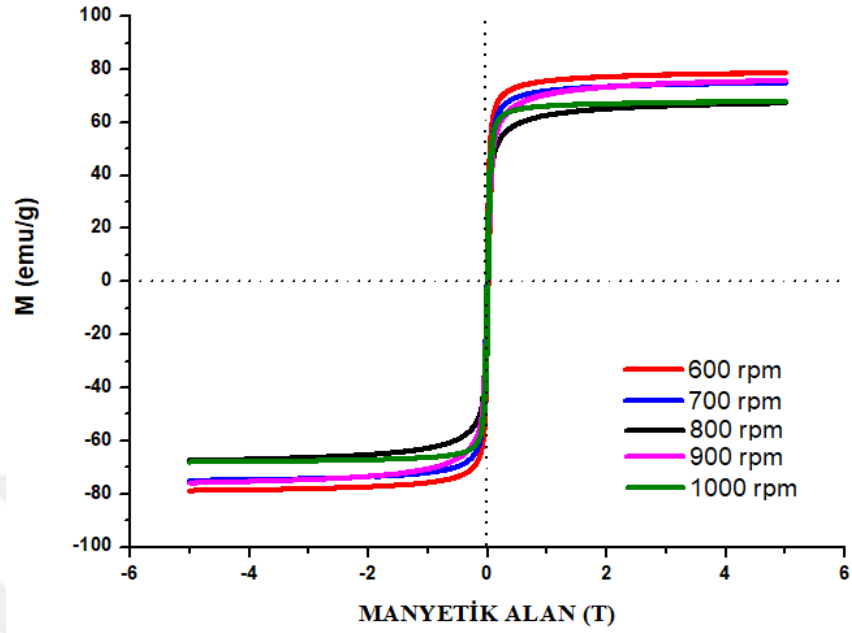


Şekil 4. 15 : Farklı pH değerlerinde sentezlenen MNP'lerin XRD spektrumu

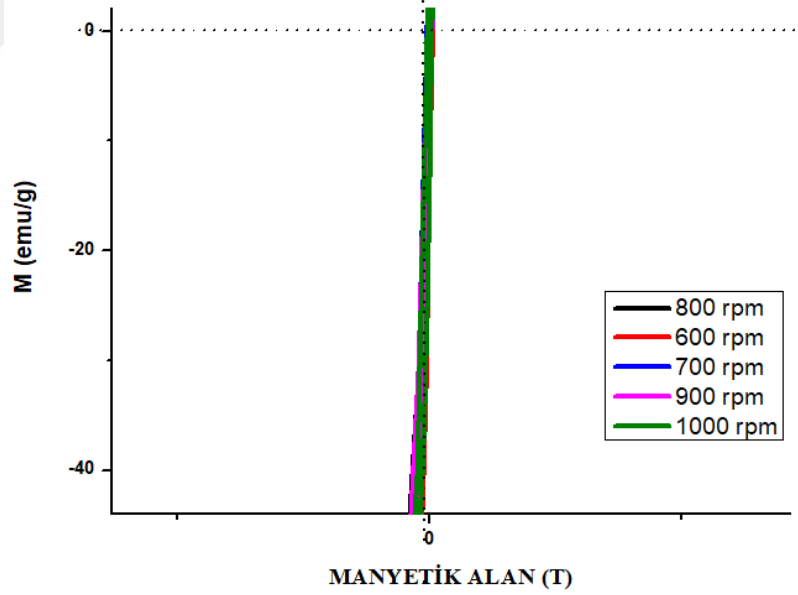
#### 4.3.3. Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin PPMS analizi

Karıştırma hızına bağlı olarak sentezlenen manyetik Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartiküllerin mıknatıslanma eğrisi -5 ile +5 T arasında oda sıcaklığında VSM kullanılarak şekil 4.16'daki gibi elde edildi. Doymuluk mıknatıslanmasının değeri sırasıyla 600 rpm'de ~78 emu/g, 700 rpm'de ~75 emu/g, 800 rpm'de ~67 emu/g, 900 rpm'de ~75 emu/g, 1000 rpm'de ~67 emu/g olarak bulundu. Mıknatıslanma eğrisinden, manyetit boyutları yükseldiğinde Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparçacıklarının doymuluk mıknatıslanmasının ~67'ten ~78 emu/g'ye yükseldiği görülmektedir. Şekil 4.16'ya baktığımızda sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisinin

histeresiz döngüsü olmadığı görülür (Şekil 4.17) ve beklendiği gibi süperparamanyetik özellikte olduğu doğrulanır.



Şekil 4. 16 : Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisi.



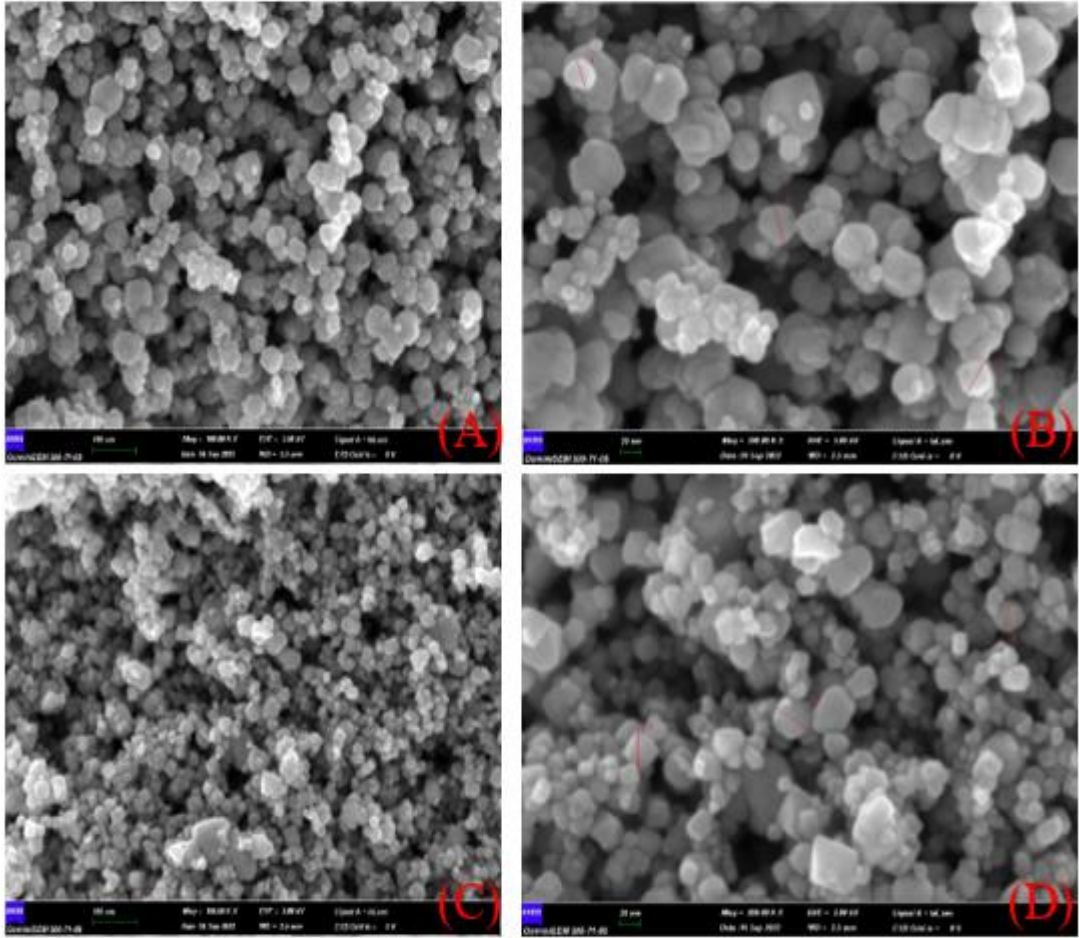
Şekil 4. 17 : Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisinin merkez kısmının büyütülmüş halidir.

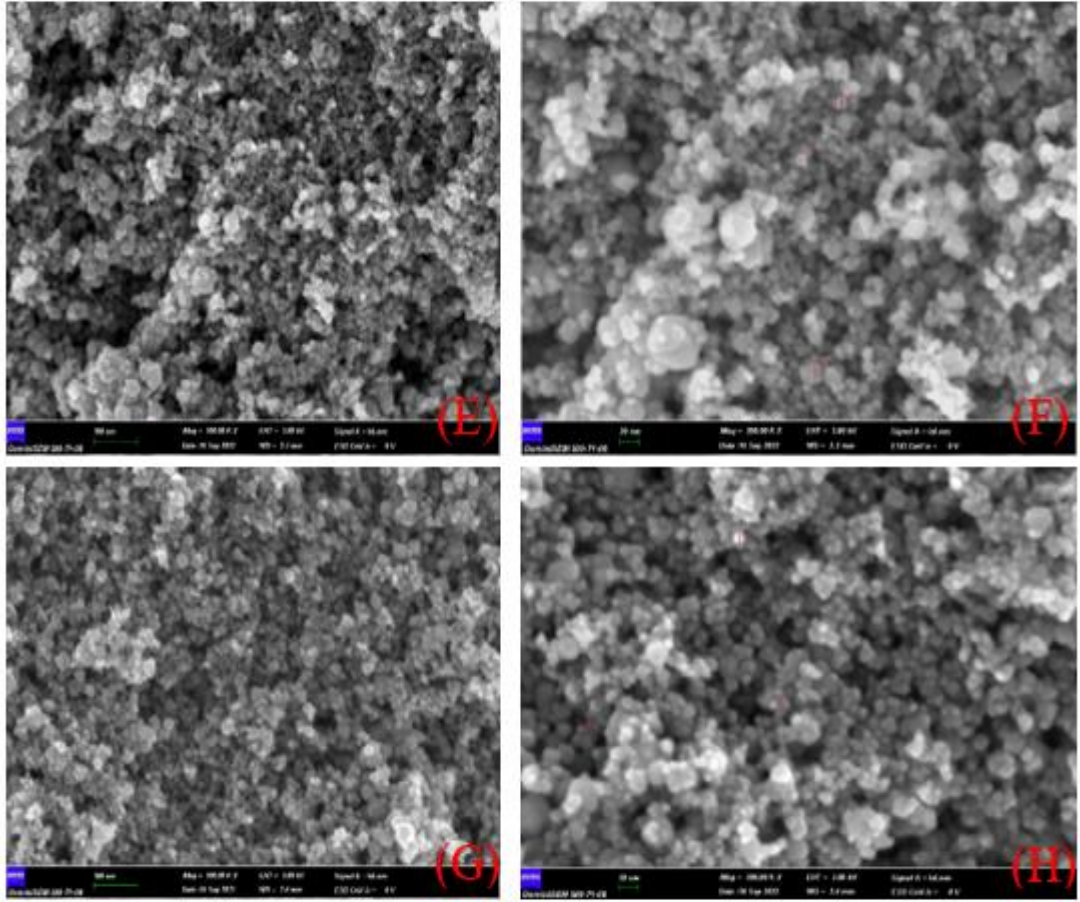
#### 4.3.4. Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin FESEM analizi

Şekil 4.18'de verilen FESEM görüntülerinden seçilen 3 farklı nanoparçacık için ImageJ programı yardımıyla boyut ölçümleri yapıldı. Şekil 4.18.b için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 38.40 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 35.16 nm olarak



ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 29.71 nm olarak ölçüldü. 600 rpm'de MNP'nin boyutu DLS analizi ile 35.65 nm bulunmuştur. Şekil 4.18.d için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 35.96 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 39.15 nm olarak ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 32.58 nm olarak ölçüldü. 700 rpm'de sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 30.11 nm bulunmuştur. Şekil 4.18.f için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 12.89 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 13.16 nm olarak ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 21.60 nm olarak ölçüldü. 900 rpm'de sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 15.70 nm bulunmuştur. Şekil 4.18.h için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 9.33 nm olarak, 2 numaralı nanoparçacığın boyutu 8.15 nm olarak ve 3 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 7.57 nm olarak ölçüldü. 1000 rpm'de sentezlenen MNP'nin boyutu DLS analizi ile 8.25 nm bulunmuştur. Tüm FESEM görüntüleri için seçilen bu 3 farklı nanoparçacıklar gibi DLS analizini destekleyen boyutlar olsa da boyutun tam olarak homejen bir dağılım göstermediği görülmüştür. Bunun sebebi DLS analizinin FESEM analizinden daha önce bir tarihte yapılmasından dolayı MNP'de aglomerasyon meydana gelmesidir. Bu yüzden sonucun tam olarak desteklenmediği görüldü.





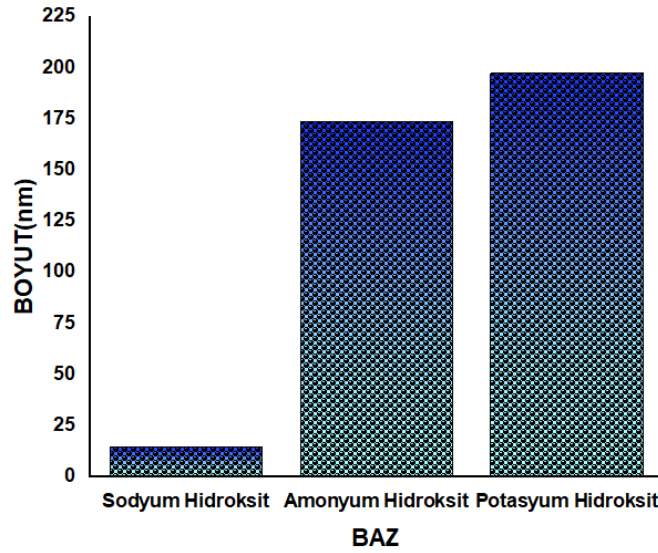
**Şekil 4. 18 :** Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin FESEM görüntüsü A) 600 rpm'de  $Fe_3O_4$  (100 nm), B) 600 rpm'de  $Fe_3O_4$  (20 nm), C) 700 rpm'de  $Fe_3O_4$  (100 nm), D) 700 rpm'de  $Fe_3O_4$  (20 nm), E) 900 rpm'de  $Fe_3O_4$  (100 nm), F) 900 rpm'de  $Fe_3O_4$  (20 nm), G) 1000 rpm'de  $Fe_3O_4$  (100 nm), H) 1000 rpm'de  $Fe_3O_4$  (20 nm).

#### 4.4. Bazların Değişiminin Boyuta Etkisi

Çalışmanın bu bölümünde farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin karakterizasyon analiz sonuçları verilmiştir.

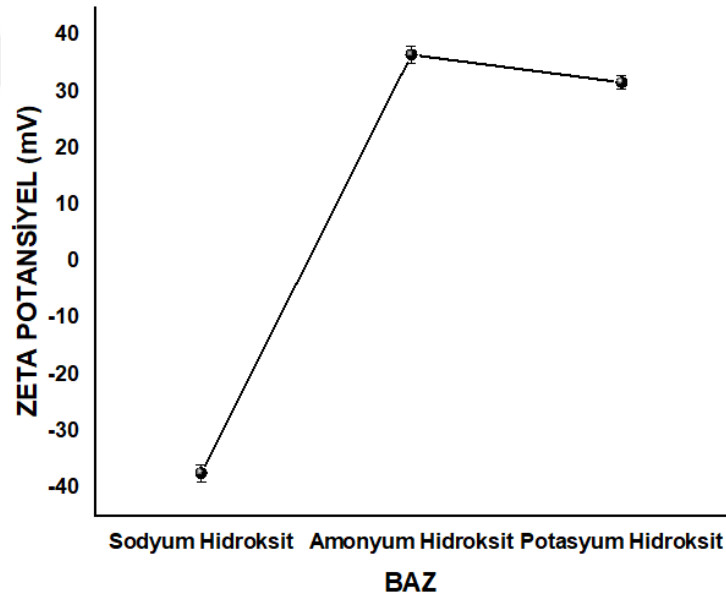
##### 4.4.1. Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin DLS analizi

Hazırlanan manyetik nanopartiküllerin boyutları ve yüzey yükleri şekil 4.19 ve şekil 4.20' deki gibi DLS ölçüm cihazı kullanılarak belirlendi. Burada  $Fe_3O_4$  manyetik malzemesinin sodyum hidroksit de 14.72 nm, amonyum hidroksit de 173.9 nm, potasyum hidroksit de 197.4 nm hidrodinamik çapa sahip olduğu sırasıyla ölçülmüştür. Şekil 4.19'da görüldüğü gibi en küçük boyutta MNP sentezi sodyum hidroksit kullanılarak sentezlenirken en büyük boyutta MNP sentezi için potasyum hidroksit kullanılmıştır. DLS analizdeki boyutu XRD kristal boyutu ile farklılık göstermiştir. Bunun nedeni ise XRD ile toz halinde bulunan tek kristalin belirlenmesidir.  $Fe_3O_4$  manyetik nanopartikülün suda dağılmasıyla birlikte bir hidrodinamik çap oluşmuş ve bu da farklılığa neden olmuştur.



Şekil 4. 19 : Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin boyut değişimi.

Kullanılan baza bağlı yüzey yüklerinin sodyum hidroksit de -37.4 mV, amonyum hidroksit de 36.6 mV, potasyum hidroksit de 31.7 mV olduğu ve yüzey yükünün değişimi şekil 4.20'de görülmektedir. Bütün zeta potansiyel değerlerinin kararlı olduğu gözlenmiştir. Buna bağlı olarak zeta potansiyel değerlerinin boyutla dolaylı olarak bir bağlantısı olsa da doğrudan bir bağlantısı görülmemiştir.

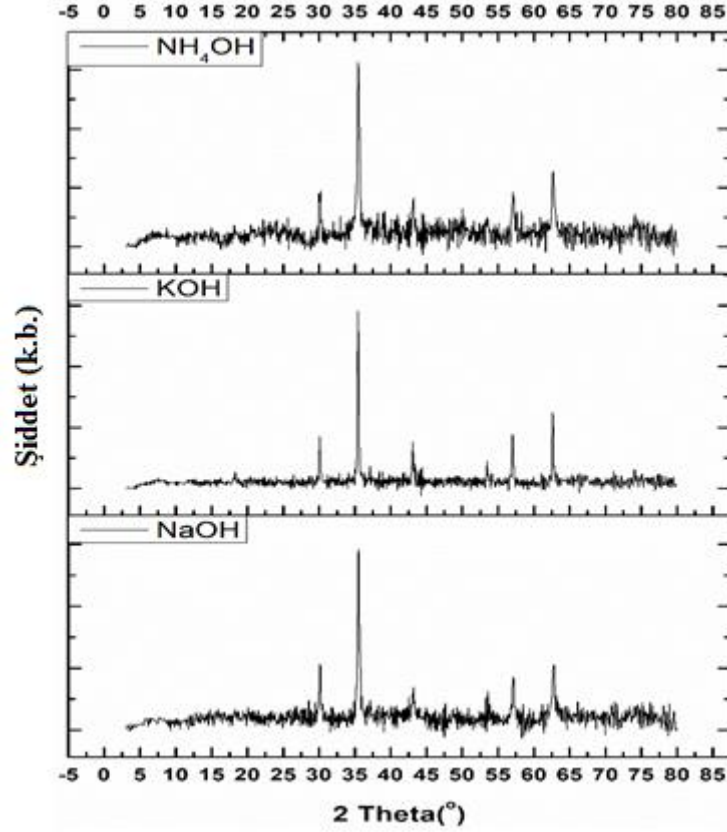


Şekil 4. 20 : Farklı karıştırma hızlarında sentezlenen MNP'lerin zeta potansiyel değişimi.

#### 4.4.2. Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin XRD analizi

Kullanılan bazın şartlarına bağlı olarak sentezlenen  $Fe_3O_4$  manyetik nanopartikülünün kristal yapısının XRD analizi şekil 4.21'de verilmektedir. X ışınları spektrumundan  $Fe_3O_4$  manyetik yapısının kendisine has pikleri olan yaklaşık  $30.2^\circ$  değerinde (220), yaklaşık  $35.6^\circ$  değerinde (311), yaklaşık  $43.2^\circ$  değerinde (400), yaklaşık

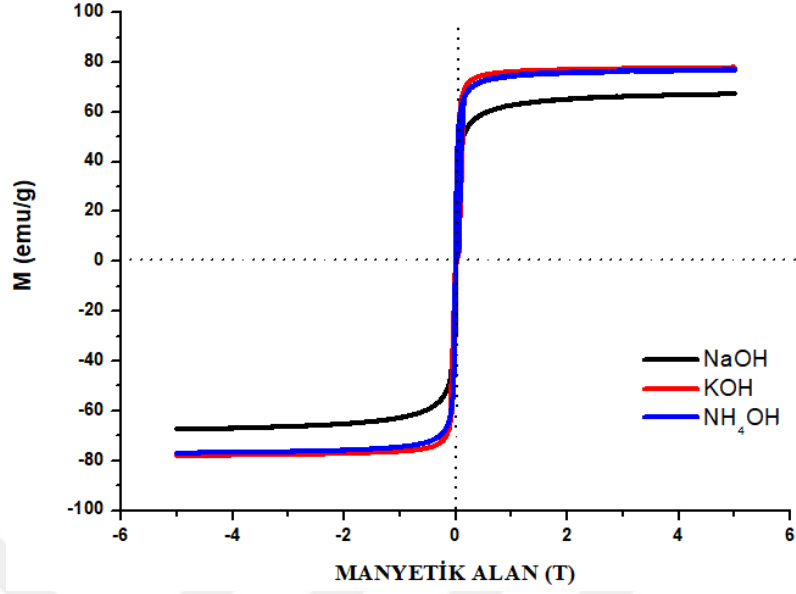
52.25° değerinde (422), yaklaşık 57.3° değerinde (511) ve yaklaşık 62.9°değerinde (440) veriler elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 'ün kübik kristal yapıya sahip olduğu görülmektedir. Sentezlenen manyetitlerin tüm kırınım tepe noktalarının, referans veri tabanından (JCPDS Dosya No. 19-629) saf manyetit (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) için kırınım tepe noktalarıyla eşleşmiştir. Aynı zamanda kristal yapıda ki Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> manyetik malzemesinin scherer eşitliğinden sodyum hidroksit de 26.19 nm, amonyum hidroksit de 20.7 nm, potasyum hidroksit de 28,51 nm kristal boyutuna sahip olduğu sırasıyla hesaplanmıştır.



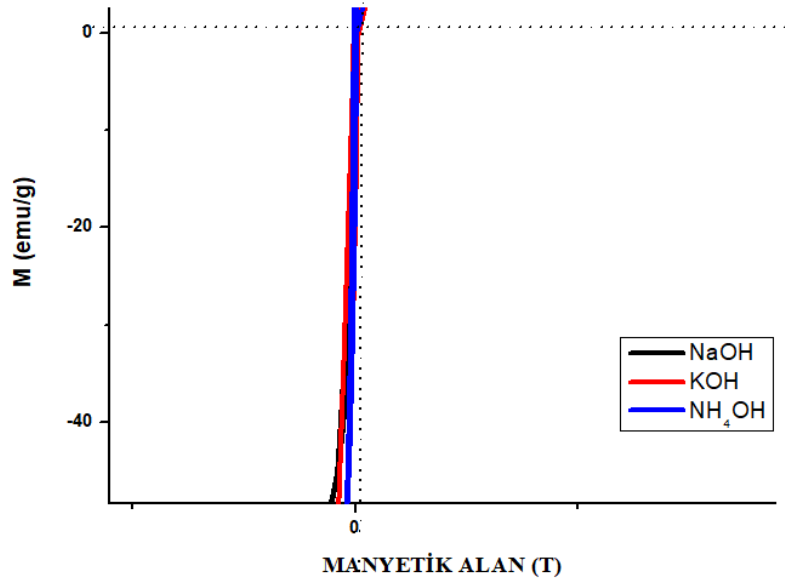
Şekil 4. 21 : Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin XRD spektrumu

#### 4.4.3. Farklı bazlarla sentezlenen sentezlenen MNP'lerin PPMS analizi

Kullanılan baza bağlı olarak sentezlenen manyetik Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanopartiküllerin mıknatıslanma eğrisi -5 ile +5 T arasında oda sıcaklığında VSM kullanılarak şekil 4.22' deki gibi elde edildi. Doymuluk mıknatıslanmasının değeri sırasıyla sodyum hidroksit de ~67 emu/g, amonyum hidroksit de ~77 emu/g, potasyum hidroksit de ~78 emu/g olarak bulundu. Mıknatıslanma eğrisinden, manyetit boyutları yükseldiğinde Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparçacıklarının doymuluk mıknatıslanmasının ~67'ten ~78 emu/g'ye yükseldiği görülmektedir. Şekil 4.22'e baktığımızda sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisinin histeresiz döngüsü olmadığı görülür (Şekil 4.23) ve beklendiği gibi süperparamanyetik özellikte olduğu doğrulanır.



Şekil 4. 22 : Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisi.

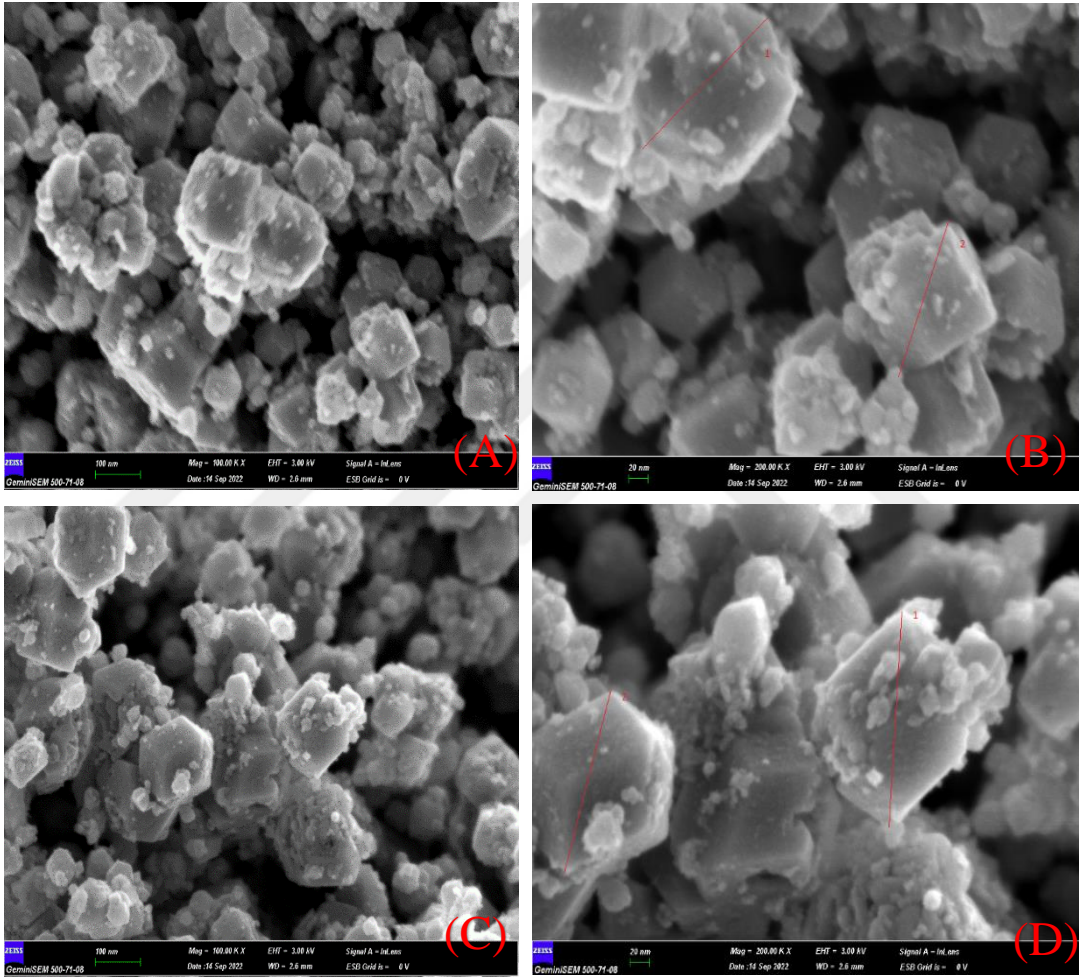


Şekil 4. 23 : Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin mıknatıslanma eğrisinin merkez kısmının büyütülmüş halidir.

#### 4.4.4. Farklı bazlarla sentezlenen MNP'lerin FESEM analizi

Şekil 4.24'de verilen FESEM görüntülerinden seçilen 3 farklı nanoparçacık için ImageJ programı yardımıyla boyut ölçümleri yapıldı. Şekil 4.24.b için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 170.36 nm olarak ve 2 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 146.17 nm olarak ölçüldü. Amonyum hidroksit ile MNP sentezinin boyutu DLS analizi ile 173.9

nm bulunmuştur. Şekil 4.24.d için 1 numaralı nanoparçacığın boyutu 198.67 nm olarak ve 2 numaralı nanoparçacığın boyutu ise 172.03 nm olarak ölçüldü. Potasyum hidroksit ile MNP sentezinin boyutu DLS analizi ile 197.4 nm bulunmuştur. Tüm FESEM görüntüleri için seçilen bu 3 farklı nanoparçacıklar gibi DLS analizini destekleyen boyutlar olsa da boyutun tam olarak homejen bir dağılım göstermediği görülmüştür. Bunun sebebi DLS analizinin FESEM analizinden daha önce bir tarihte yapılmasından dolayı MNP’de aglomerasyon meydana gelmesidir. Bu yüzden sonucun tam olarak desteklenmediği görüldü.



**Şekil 4. 24 :** Farklı bazlarla sentezlenen MNP’lerin FESEM görüntüsü A) amonyum hidroksitle Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), B) amonyum hidroksitle Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm), C) Potasyum hidroksitle Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (100 nm), D) Potasyum hidroksitle Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (20 nm)

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

MNP'lerin boyut değişiminin çalışma koşullarına bağlı değişimini incelemek amacıyla birlikte çökelme yöntemi ile elde edilecek manyetik nanomalzemelerin pH, sıcaklık, karıştırma hızı ve kullanılan bazın türü gibi koşullar değiştirilerek boyut değişimi izlenmiştir. MNP'ler birçok alanda kullanılmaktadır. Tıpta; ilaç hedefleme sistemleri, hipertermi, biyosensör, manyetik hücre ayırma ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrast ajanları gibi alanlar buna örnektir. Vücut içi MNP kullanımında bu malzemelere kaplama yapıldığında ya da ilaç bağlandığında boyutu artmaktadır. Bu yüzden MNP'lerin küçük boyutlu olması istenmektedir. MNP ne kadar küçük boyutta üretilirse kaplama sonrası vücut içi kullanım olasılığı o kadar artmaktadır. Bu tez kapsamında MNP boyutuna etki eden pH, sıcaklık, karıştırma hızı ve kullanılan bazın türü gibi parametreler değiştirilerek en küçük boyutta MNP'nin hangi şartlarda sentezlendiği belirlenmiştir. Yapılan deneyler sonucunda en küçük MNP'ler 45-50°C sıcaklık aralığında, pH 11'de, 800 rpm'de ve baz olarak NaOH kullanıldığında elde edilmiştir. Boyut değişiminin önem kazandığı bu durum sebebiyle hangi koşullarda en küçük boyutta manyetik nanomalzemenin oluştuğunun tespit edilmesi ya da istenilen boyutta manyetik nanomalzemelerin hangi koşullar altında sentezlenebileceğinin bilinmesi, bu tür nanomalzeme çalışan araştırmacıların yapacağı çalışmaya başlamadan önce bu adımı atlayacakları için onlara zaman kazandıracaktır.

Mevcut kemoterapilerin, toksisite ile hedef dışı yan etkilere neden olan spesifik olmayan ilaç dağıtımını gibi özellikleri dezavantajlarıdır. Nanoteknoloji temelli yaklaşımlar, artan hedefleme verimliliği nedeniyle bu sınırlamayı ortadan kaldırma vaatleriyle heyecan verici bir alan olarak ortaya çıkmıştır. Bu avantajlar, gelişmiş geçirgenlik ve alıkonma etkisi yoluyla tümörlere içsel olarak yerleşmelerine izin veren boyutları, bağışıklık sisteminden kaçabilme ve ilacın yarı ömrünü iyileştirerek etkili dozunu önemli ölçüde düşürme gibi çeşitli parametrelerle mümkün kılınmıştır. Bu nedenlerden dolayı, nanoterapötikler antikanser araştırmalarında yeni paradigma olarak ortaya çıkmaktadır

Farklı çalışma koşulları kullanılarak elde edilen örneklerin XRD, PPMS, DLS ve FESEM analizleri yapılmıştır. Sentezlenen tüm manyetitler, manyetit ( $Fe_3O_4$ ) için kırınım tepe referans veri tabanı (JCPDS Dosya No. 19-629) noktalarıyla eşleşmiş ve bu sonuçlara göre de  $Fe_3O_4$ 'ün kübik kristal yapıya sahip olduğu tespit edilmiştir. PPMS analizi ile sentezlenen nano boyuttaki manyetitlerin tümünün süperparamanyetik özellikte olduğu doğrulanmıştır. DLS analizi ile boyutlar incelenmiş literatürdeki verileri destekleyen

sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ayrıca DLS analizi ile zeta değerlerine incelendiğinde sentezlenen manyetitlerin birçoğunun kararlı yapıya sahip olduğu görülmüştür. FESEM analizi sentezden ileri bir tarihte yapılmasından dolayı aglomerasyon meydana gelmiştir. Bundan dolayı DLS boyutunu desteklemediği tespit edilmiştir.

Bu tez kapsamında sentezlenen MNP'ler başta ilaç hedefleme sistemleri ve hipertermi olmak üzere pek çok alanda yapılan çalışmalara temel oluşturacaktır. Bu nedenle tez kapsamında hazırlanan malzemeler tıpta tanı ve tedavi başta olmak üzere pek çok endüstriyel alanda da uygulama potansiyeli olabileceği öngörülmektedir.





## 6. KAYNAKÇA

- [1] **Çetin, K., Denizli, F., ve Yavuz, H.** (2019). Magnetic nanoparticles and their biomedical applications. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 47(2), 143-152. <https://doi.org/10.15671/hjbc.622644>
- [2] **Ferrari, M.** (2005). Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nature reviews cancer*, 5(3), 161-171. <https://doi.org/10.1038/nrc1566>
- [3] **Jones, E. F., He, J., Vanbrocklin, H. F., Franc, B. L., ve Seo, Y.** (2008). Nanoprobes for medical diagnosis: current status of nanotechnology in molecular imaging. *Current Nanoscience*, 4(1), 17-29. <https://doi.org/10.2174/157341308783591843>
- [4] **Torchilin, V. P.** (2006). Multifunctional nanocarriers. *Advanced drug delivery reviews*, 58(14), 1532-1555. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.09.009>
- [5] **Sun, C., Lee, J. S., ve Zhang, M.** (2008). Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 60(11), 1252-1265. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.018>
- [6] **Veisoh, O., Gunn, J. W., ve Zhang, M.** (2010). Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging. *Advanced drug delivery reviews*, 62(3), 284-304. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.11.002>
- [7] **WHO.** Erişim: 21.03.2023. <https://www.who.int/features/factfiles/cancer/en/>
- [8] **WHO.** Erişim: 21.03.2023. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [9] **Boyle, P., ve Levin, B.** (2008). “Dünya Kanser Raporu 2008”, Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- [10] **Öztürk, M.** (2011). Türkiye’de Kanser Kayıtlılığı. Erişim: 22.03.2023 <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanserkayitciligi/108%C3%BCr>
- [11] **Türkyılmaz, M.** (2017) T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. <http://www.kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri/108t%C3%BCr>
- [12] **Curado, M. P., Edwards, B., Shin, H. R., Storm, H., Ferlay, J., Heanue, M., ve Boyle, P.** (2007). *Cancer incidence in five continents, Volume IX*. IARC Press, International Agency for Research on Cancer.
- [13] **Breasted, J. H.** (1930). The Edwin Smith Surgical Papyrus. University of Chicago Oriental Institute publications. *University of Chicago Press, Chicago, Il, 46*, 312-316.
- [14] **DeVita Jr, V. T., ve Chu, E.** (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*, 68(21), 8643-8653. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611>
- [15] **Banerjee, D., ve Sengupta, S.** (2011). Nanoparticles in cancer chemotherapy. *Progress in molecular biology and translational science*, 104, 489-507. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416020-0.00012-7>
- [16] **Langer, R.** (1998). Drug delivery and targeting. *Nature*, 392(6679 Suppl), 5-10.

- [17] **Otsuka, H., Nagasaki, Y., ve Kataoka, K.** (2003). PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications. *Advanced drug delivery reviews*, 55(3), 403-419. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00226-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00226-0)
- [18] **Wang, A. Z., Langer, R., ve Farokhzad, O. C.** (2012). Nanoparticle delivery of cancer drugs. *Annual review of medicine*, 63, 185-198. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-040210-162544>
- [19] **Talapin, D. V., ve Shevchenko, E. V.** (2016). Introduction: nanoparticle chemistry. *Chemical Reviews*, 116(18), 10343-10345. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00566>
- [20] **Modena, M. M., Rühle, B., Burg, T. P., ve Wuttke, S.** (2019). Nanoparticle characterization: what to measure?. *Advanced Materials*, 31(32), 1901556. <https://doi.org/10.1002/adma.201901556>
- [21] **Stark, W. J., Stoessel, P. R., Wohlleben, W., ve Hafner, A. J. C. S. R.** (2015). Industrial applications of nanoparticles. *Chemical Society Reviews*, 44(16), 5793-5805. <https://doi.org/10.1039/C4CS00362D>
- [22] **Zhao, Y., Zhang, Z., ve Feng, W.** (2016). *Toxicology of nanomaterials*. John Wiley and Sons.
- [23] **Wyatt, P. J.** (2014). Measurement of special nanoparticle structures by light scattering. *Analytical chemistry*, 86(15), 7171-7183. <https://doi.org/10.1021/ac500185w>
- [24] **Hirschle, P., Preiß, T., Auras, F., Pick, A., Völkner, J., Valdepérez, D., ... ve Wuttke, S.** (2016). Exploration of MOF nanoparticle sizes using various physical characterization methods—is what you measure what you get?. *CrystEngComm*, 18(23), 4359-4368. <https://doi.org/10.1039/C6CE00198J>
- [25] **Duan, X., ve Li, Y.** (2013). Physicochemical characteristics of nanoparticles affect circulation, biodistribution, cellular internalization, and trafficking. *Small*, 9(9-10), 1521-1532. <https://doi.org/10.1002/sml.201201390>
- [26] **Jain, R. K., ve Stylianopoulos, T.** (2010). Delivering nanomedicine to solid tumors. *Nature reviews Clinical oncology*, 7(11), 653-664. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.139>
- [27] **Chithrani, B. D., ve Chan, W. C.** (2007). Elucidating the mechanism of cellular uptake and removal of protein-coated gold nanoparticles of different sizes and shapes. *Nano letters*, 7(6), 1542-1550. <https://doi.org/10.1021/nl070363y>
- [28] **Yuan, Y., Liu, C., Qian, J., Wang, J., ve Zhang, Y.** (2010). Size-mediated cytotoxicity and apoptosis of hydroxyapatite nanoparticles in human hepatoma HepG2 cells. *Biomaterials*, 31(4), 730-740. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.09.088>
- [29] **Li, N., Zhao, P., ve Astruc, D.** (2014). Anisotropic gold nanoparticles: synthesis, properties, applications, and toxicity. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(7), 1756-1789. <https://doi.org/10.1002/anie.201300441>
- [30] **Park, J., Elmlund, H., Ercius, P., Yuk, J. M., Limmer, D. T., Chen, Q., ... ve Alivisatos, A. P.** (2015). 3D structure of individual nanocrystals in solution by

- electron microscopy. *Science*, 349(6245), 290-295. <https://doi.org/10.1126/science.aab134>
- [31] **Chu, B., ve Liu, T.** (2000). Characterization of nanoparticles by scattering techniques. *Journal of Nanoparticle Research*, 2, 29-41. <https://doi.org/10.1023/A:1010001822699>
- [32] **Champion, J. A., Katare, Y. K., ve Mitragotri, S.** (2007). Particle shape: a new design parameter for micro-and nanoscale drug delivery carriers. *Journal of controlled release*, 121(1-2), 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.03.022>
- [33] **Qiu, Y., Liu, Y., Wang, L., Xu, L., Bai, R., Ji, Y., ... ve Chen, C.** (2010). Surface chemistry and aspect ratio mediated cellular uptake of Au nanorods. *Biomaterials*, 31(30), 7606-7619. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.06.051>
- [34] **Doshi, N., Prabhakarandian, B., Rea-Ramsey, A., Pant, K., Sundaram, S., ve Mitragotri, S.** (2010). Flow and adhesion of drug carriers in blood vessels depend on their shape: a study using model synthetic microvascular networks. *Journal of Controlled Release*, 146(2), 196-200. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.04.007>
- [35] **Kulkarni, V. S.** (2009). *Handbook of non-invasive drug delivery systems: science and technology*. Elsevier.
- [36] **McNaught, A. D.** (1997). *Compendium of chemical terminology* (Vol. 1669). Oxford: Blackwell Science.
- [37] **Yue, Z. G., Wei, W., Lv, P. P., Yue, H., Wang, L. Y., Su, Z. G., ve Ma, G. H.** (2011). Surface charge affects cellular uptake and intracellular trafficking of chitosan-based nanoparticles. *Biomacromolecules*, 12(7), 2440-2446. <https://doi.org/10.1021/bm101482r>
- [38] **Xiao, K., Li, Y., Luo, J., Lee, J. S., Xiao, W., Gonik, A. M., ... ve Lam, K. S.** (2011). The effect of surface charge on in vivo biodistribution of PEG-oligocholic acid based micellar nanoparticles. *Biomaterials*, 32(13), 3435-3446. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.021>
- [39] **Kim, B., Han, G., Toley, B. J., Kim, C. K., Rotello, V. M., ve Forbes, N. S.** (2010). Tuning payload delivery in tumour cylindroids using gold nanoparticles. *Nature nanotechnology*, 5(6), 465-472. <https://doi.org/10.1038/nnano.2010.58>
- [40] **Jo, D. H., Kim, J. H., Lee, T. G., ve Kim, J. H.** (2015). Size, surface charge, and shape determine therapeutic effects of nanoparticles on brain and retinal diseases. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 11(7), 1603-1611. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.04.015>
- [41] **Albanese, A., Tang, P. S., ve Chan, W. C.** (2012). The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. *Annual review of biomedical engineering*, 14, 1-16. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071811-150124>
- [42] **Ballou, B., Lagerholm, B. C., Ernst, L. A., Bruchez, M. P., ve Waggoner, A. S.** (2004). Noninvasive imaging of quantum dots in mice. *Bioconjugate chemistry*, 15(1), 79-86. <https://doi.org/10.1021/bc034153y>
- [43] **Owens III, D. E., ve Peppas, N. A.** (2006). Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *International journal of pharmaceutics*, 307(1), 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.010>

- [44] **Poon, Z., Chang, D., Zhao, X., ve Hammond, P. T.** (2011). Layer-by-layer nanoparticles with a pH-sheddable layer for in vivo targeting of tumor hypoxia. *ACS nano*, 5(6), 4284-4292. <https://doi.org/10.1021/nn200876f>
- [45] **Watkins, G. A., Jones, E. F., Shell, M. S., VanBrocklin, H. F., Pan, M. H., Hanrahan, S. M., ... ve Franc, B. L.** (2009). Development of an optimized activatable MMP-14 targeted SPECT imaging probe. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(2), 653-659. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.11.078>
- [46] **Cedervall, T., Lynch, I., Lindman, S., Berggård, T., Thulin, E., Nilsson, H., ... ve Linse, S.** (2007). Understanding the nanoparticle–protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(7), 2050-2055. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608582104>
- [47] **Perrault, S. D., Walkey, C., Jennings, T., Fischer, H. C., ve Chan, W. C.** (2009). Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design. *Nano letters*, 9(5), 1909-1915. <https://doi.org/10.1021/nl900031y>
- [48] **Geng, Y. A. N., Dalhaimer, P., Cai, S., Tsai, R., Tewari, M., Minko, T., ve Discher, D. E.** (2007). Shape effects of filaments versus spherical particles in flow and drug delivery. *Nature nanotechnology*, 2(4), 249-255. <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.70>
- [49] **Nakamura, Y., Mochida, A., Choyke, P. L., ve Kobayashi, H.** (2016). Nanodrug delivery: is the enhanced permeability and retention effect sufficient for curing cancer?. *Bioconjugate chemistry*, 27(10), 2225-2238. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00437>
- [50] **Lee, H., Fonge, H., Hoang, B., Reilly, R. M., ve Allen, C.** (2010). The effects of particle size and molecular targeting on the intratumoral and subcellular distribution of polymeric nanoparticles. *Molecular pharmaceutics*, 7(4), 1195-1208. <https://doi.org/10.1021/mp100038h>
- [51] **Roco, M. C., ve Bainbridge, W. S.** (2005). Societal implications of nanoscience and nanotechnology: Maximizing human benefit. *Journal of Nanoparticle Research*, 7, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s11051-004-2336-5>
- [52] **Blakemore, R. P., ve Frankel, R. B.** (1981). Magnetic navigation in bacteria. *Scientific American*, 245(6), 58-65. <https://www.jstor.org/stable/24964620>
- [53] **Grüttner, C., Rudershausen, S., ve Teller, J.** (2001). Improved properties of magnetic particles by combination of different polymer materials as particle matrix. *Journal of magnetism and magnetic materials*, 225(1-2), 1-7. [https://doi.org/10.1016/S0304-8853\(00\)01220-8](https://doi.org/10.1016/S0304-8853(00)01220-8)
- [54] **Shinkai, M., Yanase, M., Suzuki, M., Honda, H., Wakabayashi, T., Yoshida, J., ve Kobayashi, T.** (1999). Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 194(1-3), 176-184. [https://doi.org/10.1016/S0304-8853\(98\)00586-1](https://doi.org/10.1016/S0304-8853(98)00586-1)
- [55] **Olsvik, O., Popovic, T., Skjerve, E., Cudjoe, K. S., Hornes, E., Ugelstad, J., ve Uhlen, M.** (1994). Magnetic separation techniques in diagnostic microbiology. *Clinical microbiology reviews*, 7(1), 43-54. <https://doi.org/10.1128/cmr.7.1.43>

- [56] **Verschuur, G. L.** (1996). *Hidden attraction: the history and mystery of magnetism*. Oxford University Press.
- [57] **Elliott, R.** (2007). The story of magnetism. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 384(1), 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2007.04.068>
- [58] **Häfeli, U.** (1998). The history of magnetism in medicine. *Magnetism in medicine*, 2, 3-25. <https://doi.org/10.1002/9783527610174>
- [59] **Freeman, M. W., Arrott, A., ve Watson, J. H. L.** (1960). Magnetism in medicine. *Journal of Applied Physics*, 31(5), S404-S405. <https://doi.org/10.1063/1.1984765>
- [60] **Damadian, R.** (1971). Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, 171(3976), 1151-1153.
- [61] **Xiao, Z., Zhang, Q., Guo, X., Villanova, J., Hu, Y., Külaots, I., ... ve Colvin, V. L.** (2020). Libraries of uniform magnetic multicore nanoparticles with tunable dimensions for biomedical and photonic applications. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(37), 41932-41941. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c09778>
- [62] **Wahsner, J., Gale, E. M., Rodríguez-Rodríguez, A., ve Caravan, P.** (2018). Chemistry of MRI contrast agents: current challenges and new frontiers. *Chemical reviews*, 119(2), 957-1057. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00363>
- [63] **Johannsen, M., Gneveckow, U., Taymoorian, K., Thiesen, B., Waldöfner, N., Scholz, R., ... ve Loening, S. A.** (2007). Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: results of a prospective phase I trial. *International Journal of Hyperthermia*, 23(3), 315-323. <https://doi.org/10.1080/02656730601175479>
- [64] **Liu, J. F., Lan, Z., Ferrari, C., Stein, J. M., Higbee-Dempsey, E., Yan, L., ... ve Tsourkas, A.** (2019). Use of oppositely polarized external magnets to improve the accumulation and penetration of magnetic nanocarriers into solid tumors. *ACS nano*, 14(1), 142-152. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.9b05660>
- [65] **Stueber, D. D., Villanova, J., Aponte, I., Xiao, Z., ve Colvin, V. L.** (2021). Magnetic nanoparticles in biology and medicine: past, present, and future trends. *Pharmaceutics*, 13(7), 943. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070943>
- [66] **Cornell, R. M., ve Schwertmann, U.** (2003). *The iron oxides: structure, properties, reactions, occurrences, and uses (Vol. 664)*. Weinheim: Wiley-vch. <https://doi.org/10.1515/CORRREV.1997.15.3-4.533>
- [67] **Klotz, S., Steinle-Neumann, G., Strässle, T., Philippe, J., Hansen, T., ve Wenzel, M. J.** (2008). Magnetism and the Verwey transition in Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> under pressure. *Physical Review B*, 77(1), 012411. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.77.012411>
- [68] **Teja, A. S., ve Koh, P. Y.** (2009). Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles. *Progress in crystal growth and characterization of materials*, 55(1-2), 22-45. <https://doi.org/10.1016/j.pcrysgrow.2008.08.003>
- [69] **Lu, A. H., Salabas, E. E., ve Schüth, F.** (2007). Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(8), 1222-1244. <https://doi.org/10.1002/anie.200602866>

- [70] **O'handley, R. C.** (2000). Modern magnetic materials: principles and applications. Wiley. [http://repository.vnu.edu.vn/handle/VNU\\_123/91277](http://repository.vnu.edu.vn/handle/VNU_123/91277)
- [71] **Faraji, M., Yamini, Y., ve Rezaee, M.** (2010). Magnetic nanoparticles: synthesis, stabilization, functionalization, characterization, and applications. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 7, 1-37. <https://doi.org/10.1007/BF03245856>
- [72] **Kwon, S. G., Piao, Y., Park, J., Angappane, S., Jo, Y., Hwang, N. M., ... ve Hyeon, T.** (2007). Kinetics of monodisperse iron oxide nanocrystal formation by “heating-up” process. *Journal of the American Chemical Society*, 129(41), 12571-12584. <https://doi.org/10.1021/ja074633q>
- [73] **Mahmoudi, M., Sant, S., Wang, B., Laurent, S., ve Sen, T.** (2011). Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): development, surface modification and applications in chemotherapy. *Advanced drug delivery reviews*, 63(1-2), 24-46. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.006>
- [74] **ERDOĞAN, A.** (2018). Kanser Tanı ve Tedavisinde Manyetik Nanopartiküller. *Natural and Applied Sciences Journal*, 1(1), 23-30.
- [75] **Johnson, G. A., Benveniste, H., Black, R. D., Hedlund, L. W., Maronpot, R. R., ve Smith, B. R.** (1993). Histology by magnetic resonance microscopy. *Magnetic resonance quarterly*, 9(1), 1-30.
- [76] **Lewin, M., Carlesso, N., Tung, C. H., Tang, X. W., Cory, D., Scadden, D. T., ve Weissleder, R.** (2000). Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow in vivo tracking and recovery of progenitor cells. *Nature biotechnology*, 18(4), 410-414. <https://doi.org/10.1038/74464>
- [77] **Gupta, A. K., ve Gupta, M.** (2005). Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *biomaterials*, 26(18), 3995-4021. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.10.012>
- [78] **Plank, C., Zelphati, O., ve Mykhaylyk, O.** (2011). Magnetically enhanced nucleic acid delivery. Ten years of magnetofection—Progress and prospects. *Advanced drug delivery reviews*, 63(14-15), 1300-1331. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.08.002>
- [79] **Dobson, J.** (2006). Gene therapy progress and prospects: magnetic nanoparticle-based gene delivery. *Gene therapy*, 13(4), 283-287. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302720>
- [80] **Gas, P.** (2017). Essential Facts on the History of Hyperthermia and their Connections with Electromedicine. arXiv preprint arXiv:1710.00652. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1710.00652>
- [81] **Jaque, D., ve Jacinto, C.** (2016). Luminescent nanoprobe for thermal bio-sensing: Towards controlled photo-thermal therapies. *Journal of Luminescence*, 169, 394-399. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2015.03.037>
- [82] **Chouly, C., Pouliquen, D., Lucet, I., Jeune, J. J., ve Jallet, P.** (1996). Development of superparamagnetic nanoparticles for MRI: effect of particle size, charge and surface nature on biodistribution. *Journal of microencapsulation*, 13(3), 245-255. <https://doi.org/10.3109/02652049609026013>

- [83] **Charitidis, C. A., Georgiou, P., Koklioti, M. A., Trompeta, A. F., ve Markakis, V.** (2014). Manufacturing nanomaterials: from research to industry. *Manufacturing Review*, 1, 11. <https://doi.org/10.1051/mfreview/2014009>
- [84] **Storm, G., Belliot, S. O., Daemen, T., ve Lasic, D. D.** (1995). Surface modification of nanoparticles to oppose uptake by the mononuclear phagocyte system. *Advanced drug delivery reviews*, 17(1), 31-48. [https://doi.org/10.1016/0169-409X\(95\)00039-A](https://doi.org/10.1016/0169-409X(95)00039-A)
- [85] **Farré, M., Gajda-Schranz, K., Kantiani, L., ve Barceló, D.** (2009). Ecotoxicity and analysis of nanomaterials in the aquatic environment. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 393, 81-95. <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2458-1>
- [86] **Titus, D., Samuel, E. J. J., ve Roopan, S. M.** (2019). Nanoparticle characterization techniques. In *Green synthesis, characterization and applications of nanoparticles* (pp. 303-319). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/978-1-08-4899-3063-7>
- [87] **Ambroz, F., Macdonald, T. J., Martis, V., ve Parkin, I. P.** (2018). Evaluation of the BET Theory for the Characterization of Meso and Microporous MOFs. *Small methods*, 2(11), 1800173. <https://doi.org/10.1002/smt.201800173>
- [88] **Scherrer, P.** (1918). Bestimmung der Grosse und inneren Struktur von Kolloidteilchen mittels Rontgenstrahlen. *Nach Ges Wiss Gottingen*, 2, 8-100
- [89] **Raval, N., Maheshwari, R., Kalyane, D., Youngren-Ortiz, S. R., Chougule, M. B., & Tekade, R. K.** (2019). Importance of physicochemical characterization of nanoparticles in pharmaceutical product development. In *Basic fundamentals of drug delivery* (pp. 369-400). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817909-3.00010-8>
- [90] **Bhattacharjee, S.** (2016). DLS and zeta potential—what they are and what they are not?. *Journal of controlled release*, 235, 337-351. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.06.017>
- [91] **Goldstein, J. I., Newbury, D. E., Michael, J. R., Ritchie, N. W., Scott, J. H. J., ve Joy, D. C.** (2017). *Scanning electron microscopy and X-ray microanalysis*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6676-9>
- [92] **Taha, M., Hassan, M., Essa, S., ve Tartor, Y.** (2013). Use of Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) spectroscopy for rapid and accurate identification of Yeasts isolated from human and animals. *International journal of veterinary science and medicine*, 1(1), 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2013.03.001>
- [93] **Kirupakar, B. R., Vishwanath, B. A., ve Sree, M. P.** (2016). Vibrating sample magnetometer and its application in characterisation of magnetic property of the anti cancer drug magnetic microspheres. *Int J Pharm Drug Anal*, 4(5), 227-33. doi:10.1002/jssc.201300429
- [94] **Foner, S.** (1959). Versatile and sensitive vibrating-sample magnetometer. *Review of Scientific Instruments*, 30(7), 548-557. <https://doi.org/10.1063/1.1716679>
- [95] **Medeiros, S. F., Santos, A. M., Fessi, H., ve Elaissari, A.** (2011). Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications. *International journal of pharmaceutics*, 403(1-2), 139-161. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.011>

- [96] **Lian, S., Wang, E., Kang, Z., Bai, Y., Gao, L., Jiang, M., ... ve Xu, L.** (2004). Synthesis of magnetite nanorods and porous hematite nanorods. *Solid State Communications*, 129(8), 485-490. <https://doi.org/10.1016/j.ssc.2003.11.043>
- [97] **Sun, J., Zhou, S., Hou, P., Yang, Y., Weng, J., Li, X., ve Li, M.** (2007). Synthesis and characterization of biocompatible Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles. *Journal of biomedical materials research Part A*, 80(2), 333-341. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30909>
- [98] **Papaefthymiou, G. C.** (2009). Nanoparticle magnetism. *Nano Today*, 4(5), 438-447. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2009.08.006>
- [99] **Bañobre-López, M., Teijeiro, A., & Rivas, J.** (2013). Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 18(6), 397-400
- [100] **Liu, C., Shan, Y., Zhu, Y., & Chen, K.** (2009). Magnetic monolayer film of oleic acid-stabilized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> particles fabricated via Langmuir-Blodgett technique. *Thin Solid Films*, 518(1), 324-327. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2009.07.052>
- [101] **Ramesh, A. V., Rama Devi, D., Mohan Botsa, S., & Basavaiah, K.** (2018). Facile green synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles using aqueous leaf extract of *Zanthoxylum armatum* DC. for efficient adsorption of methylene blue. *Journal of Asian Ceramic Societies*, 6(2), 145-155. <https://doi.org/10.1080/21870764.2018.1459335>
- [102] **Favela-Camacho, S. E., Samaniego-Benítez, E. J., Godínez-García, A., Avilés-Arellano, L. M., & Pérez-Robles, J. F.** (2019). How to decrease the agglomeration of magnetite nanoparticles and increase their stability using surface properties. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 574, 29-35. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.04.016>
- [103] **Arruebo, M., Fernández-Pacheco, R., Ibarra, M. R., & Santamaría, J.** (2007). Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Nano today*, 2(3), 22-32. [https://doi.org/10.1016/S1748-0132\(07\)70084-1](https://doi.org/10.1016/S1748-0132(07)70084-1)
- [104] **Rafiee, F., & Rezaee, M.** (2022). Functionalization of the magnetic chitosan support with dipyridylamine as a nitrogen-rich pincer ligand for Pd immobilization and investigation of catalytic efficiency in Sonogashira coupling. *Polymer Bulletin*, 1-16. <https://doi.org/10.1007/s00289-022-04597-1>



## ÖZGEÇMİŞ

**Ad Soyad:** Mehmet Alperen BOZKURT

### **Öğrenim Durumu:**

- **Lisans:** İnönü Üniversitesi/ Biyomedikal Mühendisliği (2020)

### **Mesleki Deneyimler:**

- Siemens Healthineers / Stajyer Mühendis (2019)
- Siemens Healthineers / İntörn Mühendis (2020)

