



**T. C.  
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**CuS İÇEREN FERRİTİN NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ VE  
FOTOTERMAL ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tayyar ÖZTÜRK  
(201592241468)**

**Nanoteknoloji Mühendisliği Anabilim Dalı**


**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fazlı SÖZMEN**

**SIVAS  
ARALIK 2018**

**Tayyar ÖZTÜRK**'ün hazırladığı ve **“CuS İÇEREN FERRİTİN NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ VE FOTOTERMAL ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ”** adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **NANOTEKNOLOJİ MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Fazlı SÖZMEN**  
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi



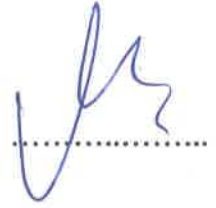
**Jüri Üyesi**

**Dr. Öğr. Üyesi Safacan KÖLEMEN**  
Koç Üniversitesi



**Jüri Üyesi**

**Dr. Öğr. Üyesi Ebru YABAŞ**  
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi



Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

**Prof. Dr. İsmail ÇELİK**  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.08.2014 tarihli ve 7 sayılı kararı ile kabul edilen Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırlanmıştır.



*Bu tez, TÜBİTAK 217Z027 nolu proje kapsamında ve Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) Komisyonu tarafından M-692 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.*



Bütün hakları saklıdır.  
Kaynak göstermek koşuluyla alıntı ve gönderme yapılabilir.

© Tayyar ÖZTÜRK, 2018

Çalışmalarım sırasında ve her anımda bana sürekli destek olan canım aileme ve beni her daim motive eden büyük Beşiktaş camiasına...

## ETİK

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Tez Yazım Kılavuzu (Yönerge)'nda belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- ✓ Bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- ✓ Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- ✓ Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere, bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- ✓ Bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ✓ Tezin herhangi bir bölümünü, Cumhuriyet Üniversitesi veya bir başka üniversitede, bir başka tez çalışması olarak sunmadığımı; beyan ederim.

11.12.2018

Tayyar ÖZTÜRK

## KATKI BELİRTME VE TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimlerinden sürekli yararlandığım, tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Fazlı SÖZMEN'e yine tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen yüksek lisans arkadaşlarım Bekir KORKMAZ, Merve KÜÇÜKOFLAZ, Tuğçe ÇAĞLAYAN, Zeynep YILMAZER'e çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında, iyi günümde, kötü günümde, sevincimi, üzüntümü paylaşan, beni hiç bir zaman yalnız bırakmayan canımdan çok sevdiğim anneme, babama, kardeşlerime ve sevgili eşime sonsuz teşekkürler.

Bu çalışma, TÜBİTAK 217Z027 nolu proje kapsamında ve Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından M-692 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

**ÖZET**  
**CuS İÇEREN FERRİTİN NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ VE**  
**FOTOTERMAL ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Tayyar ÖZTÜRK**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Nanoteknoloji Mühendisliği Anabilim Dalı**

**Danışman: Doç. Dr. Fazlı SÖZMEN**

**2018, 43+xiii sayfa**

Ferritin (**Frt**) çoğu canlı organizmada bulunan demir depolama ve taşıma proteinleridir. **Frt** iç ve dış çapları sırasıyla 8 nm ve 12 nm olan küresel kafes benzeri bir yapıda kendiliğinden bir araya gelen 24 alt birimden oluşan 450 kDa'lık büyük bir proteindir ve ısı gibi denatüranlara karşı dirençlidir(>80 °C). **Frt**'nin protein kafesi 4500 demir atomu kapasitesine sahiptir. **Frt**'nin kuvaterner yapısı demirin protein kafesinin içine ve dışına geçişine aracılık eden sekiz hidrofilik kanala sahiptir. Apoferritin (**Afrrt**) ise **Frt**'nin yapısındaki demirin demineralizasyon ile uzaklaştırılması sonucu elde edilen içi boş kafes şeklindeki proteinlerden oluşan nanopartiküllerdir. **Afrrt**, kontrast ajanlar, floresan moleküller, ilaçlar ve geçiş metalleri gibi çeşitli bileşikler ile etkili bir şekilde yüklenebilen merkezi bir boşluk içerir. Bu çalışmada, toksik olmayan, kanser hücrelerini doğal olarak hedefleyebilme özelliğine sahip ve **Frt**'nin demineralizasyonundan elde edilen **Afrrt** nanokafesler kullanılacaktır. Bu amaçla öncelikle **Afrrt** nanokafeslerin iç boşluklarında ultra küçük boyutlu bakır(II) sülfür (**CuS**) nanopartikülleri oluşturularak **Afrrt-CuS** nanokafesler sentezlenecektir. Bu şekilde sentezlenen **Afrrt-CuS** nanopartiküllerin 808 nm (1.5 W/cm<sup>2</sup>) lazer ışığı ile ışınladıklarında **CuS** nanopartiküller vasıtası ile ısınarak gösterdiği fototermal etkileri çözelti ortamında incelenmiştir. Sonuç olarak bu çalışma ile **Afrrt-CuS** nanopartiküller başarılı bir şekilde sentezlenip karakterize edildikten sonra, fototermal özellikleri optimize edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** CuS, ferritin, apoferritin, bakır(II) sülfür, nanokafesler, fototermal özellikler.



**ABSTRACT**  
**SYNTHESIS OF CuS CONTAINING FERRITIN NANOPARTICLES AND**  
**DETERMINATION OF PHOTOTHERMAL PROPERTIES**

**Tayyar ÖZTÜRK**

**Master of Science Thesis**

**Department of Nanotechnology Engineering**

**Supervisor: Doç. Dr. Fazlı SÖZMEN**

**2018, 43+xiii pages**

Ferritins (**Frt**) found in most living organisms are the iron storage and transport proteins. **Frt** is a large protein of 450 kDa composed of 24 subunits that self assemble into a spherical cage-like structure with inner and outer diameters of 8 nm and 12 nm, respectively and it is resistant to denaturants such as heat (>80 °C). The protein cage of **Frt** can accommodate up to 4500 iron atoms. The quaternary structure of ferritin has eight hydrophilic channels that mediate iron transit in and out of the protein cage. Apoferritins (**Afrrt**) are nanoparticles that consist of hollow shaped proteins cage that are obtained from removal of iron with demineralization. **Afrrt** includes a central cavity which can be efficiently loaded with various compounds such as contrast agents, fluorescent molecules, drugs and transition metals. In this study, the **Afrrt** nanocages, which are non-toxic, naturally target cancer cells and obtained demineralization of ferritin, will be used. For this purpose, firstly **Afrrt-CuS** nano-cages will be synthesized with the forming ultra-small sized copper(II) sulfide (**CuS**) nanoparticles in the inner cavity of **Afrrt** nano-cages. When the **Afrrt-CuS** nanoparticles synthesized in this way are irradiated with the 808 nm (1.5 W/cm<sup>2</sup>) laser light, the photothermal effects of these nanoparticles, due to the heating of **CuS** nanoparticles, have been examined in solution medium. In conclusion, after the **Afrrt-CuS** nanoparticles were successfully synthesized and characterized, their photothermal properties were optimized.

**Key Words:** CuS, ferritin, apoferritin, copper(II) sulfide, nanocages, photothermal properties.

## İÇİNDEKİLER

<b>KATKI BELİRTME VE TEŞEKKÜR</b> .....	vii
<b>ÖZET</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	xi
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	xii
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	xiii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. MATERYAL VE METOD</b> .....	12
2.1.PBS Tampon Çözeltilisinin Hazırlanması .....	13
2.2.Afrit-CuS Nanopartiküllerinin Sentezi.....	14
2.3.Afrit-CuS Nanopartiküllerin PTT Özelliklerinin belirlenmesi .....	14
2.4. Karakterizasyon Yöntemleri.....	16
2.4.1 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM).....	16
2.4.2 Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) .....	17
2.4.3 Termal Kamera.....	18
<b>3.SONUÇ</b> .....	20
3.1. Cus-Apoferritin Nanopartikülün Sentezi ve Karakterizasyonu .....	20
3.2 SEM Cihazı İle Görüntüleme Sonuçları.....	21
3.3 AFM İle Görüntüleme Sonuçları .....	24
3.4 Termal Kamera ile Görüntüleme Sonuçları.....	26
<b>KAYNAKLAR</b> .....	33
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	43

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Nanopartikül boyutlarının diğer biyolojik moleküller ile karşılaştırılması.....	3
<b>Şekil 2.</b> Fototermal etki ile CuS nanopartiküllerin hv ışığını absorplaması ile ..... fototermaletki göstermesi (Çavuşoğlu H., 2016) .....	4
<b>Şekil 3.</b> Fototermal terapinin şematik gösterimi (Muddineti, O.S. vd.,2015).....	10
<b>Şekil 4.</b> Sentezlenen Afirt-CuS nanopartiküller.....	14
<b>Şekil 5.</b> Termal kamera ve lazer ışının numuneye olan mesafeleri.....	15
<b>Şekil 6.</b> TESCAN MIRA3 SEM cihazı .....	17
<b>Şekil 7.</b> Kullanılan AFM görüntüsü (Park System XE 100).....	18
<b>Şekil 8.</b> Testo IRSoft termal kamera .....	19
<b>Şekil 9.</b> Sentezlenen Afirt-CuS nanopartiküllerin şematik gösterimi.....	20
<b>Şekil 10.</b> Afirt-CuS nanopartiküllerin SEM görüntüsü (300kx) .....	21
<b>Şekil 11.</b> Afirt-CuS nanopartiküllerin SEM görüntüsü (500kx) .....	22
<b>Şekil 12.</b> Afirt-CuS nanopartiküllerin ortalama boyutları .....	23
<b>Şekil 13.</b> Yüzey optik görüntüsü.....	24
<b>Şekil 14.</b> Afirt-CuS yüzey görüntüsü.....	24
<b>Şekil 15.</b> Afirt-CuS nanopartiküllerin 3D yüzey görüntüsü .....	25
<b>Şekil 16.</b> Afirt-CuS nanopartiküllerin 3D yüzey görüntüsü .....	25
<b>Şekil 17.</b> Farklı konsantrasyondaki Afirt-CuS nanopartikülleri içeren PBS tampon çözeltilerin 0-30-60-90 saniyelerde ki sıcaklık değişimi (Tüm çözeltilerin toplam hacmi 200 µL).....	27
<b>Şekil 18.</b> Farklı konsantrasyondaki Afirt-CuS nanopartikülleri içeren PBS tampon çözeltilerin 120-150-180-210 saniyelerde ki sıcaklık değişimi (Tüm çözeltilerin toplam hacmi 200 µL).....	28
<b>Şekil 19.</b> Farklı konsantrasyondaki Afirt-CuS nanopartikülleri içeren PBS tampon çözeltilerin 240-270-300-330 saniyelerde ki sıcaklık değişimi (Tüm çözeltilerin toplam hacmi 200 µL )......	29
<b>Şekil 20.</b> Farklı konsantrasyondaki Afirt-CuS nanopartikülleri içeren PBS tampon çözeltilerin 360-390-420-450 saniyelerde ki sıcaklık değişimi (Tüm çözeltilerin toplam hacmi 200 µL.).....	30

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 1.</b> Kullanılan kimyasalların özellikleri.....	12
<b>Çizelge 2.</b> Kullanılan cihazlar .....	13
<b>Çizelge 3.</b> Kullanılan çözeltiler ve miktarları .....	13
<b>Çizelge 4.</b> 808 nm (1.5 W/cm <sup>2</sup> ) lazer ışığına maruz kalan farklı konsantrasyonlardaki Afrit-CuS nanopartiküllerin sıcaklıklarının süre ile değişimi.....	31



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>CÜ</b>	:Cumhuriyet Üniversitesi
<b>CÜBAP</b>	:Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
<b>CuS</b>	:Bakır(II) sülfat
<b>PTT</b>	:Foto Termal Terapi
<b>Afirt-CuS</b>	:Apoferitin Bakır (II) Sülfat Nanopartiküller
<b>NP</b>	:Nanopartikül
<b>TTM</b>	:Taramalı Tünelleme Mikroskopunu
<b>AFM</b>	:Atomik Kuvvet Mikroskopunun
<b>TİM</b>	:Tarayıcı İğne mikroskobu
<b>SEM</b>	:Taramalı Elektron Mikroskobu
<b>TEM</b>	:Geçirimli Elektron Mikroskobu
<b>STEM</b>	:Taramalı transmisyon elektron mikroskobu olan
<b>SPM</b>	:Taramalı prob mikroskopları
<b>ASTM</b>	:American Society for Testing and Materials
<b>SPR</b>	:Yüzey Plazmon Rezonansı
<b>PDT</b>	:Fotodinamik Terapi
<b>Frt</b>	:Ferritin (Frt)
<b>Afirt</b>	:Apoferitin (Afirt)
<b>PBS</b>	:Fosfat tamponlu tuz çözeltisi

## 1. GİRİŞ

Kelime anlamına bakılırsa “nano” Latince “nanus” kelimesinden türetilmiştir ve cüce anlamına gelir. Bilimde ise fiziksel büyüklüğün milyarda biri anlamına gelir (Wang, Z.L.,2004). Nanoteknoloji maddenin yapısının, kullanışlı ve özgün özelliklere sahip yeni malzeme ve cihazlar üretmek için kontrol edilmesine yönelik gelişmekte olan bir grup teknolojiye verilen isimdir. Bu Amerikan Foresight Enstitüsü'nün nanoteknoloji için yapmış olduğu tanımdır. Nanoteknoloji son yıllarda popüler bir bilim dalı haline gelmiştir. Nanoteknoloji ile yapılabilecek yenilikler bakılarak, nanoteknolojinin gelecek nesiller için çok önemli bir bilim dalı haline geleceği ön görülmektedir. Nanoteknoloji, nano-ölçekteki yapıların analizi, fiziksel özelliklerinin araştırılması ve anlaşılması, nano boyuttaki malzemenin üretimi, nano duyarlılıkta aletlerin geliştirilmesi, nano ve makro dünya arasında bağlantı kurulmasını sağlayacak yöntemlerin bulunup geliştirilmesi gibi konuları kapsar.

Nanoteknoloji kelimesini ilk defa terim olarak kullanan bilim adamı, Tokyo Bilim Üniversitesi'nden Norio Taniguchi'dir. Taniguchi 1974'de yayınlanan bir makalesinde nanoteknolojiyi “Nanoteknoloji genel olarak malzemelerin atom-atom ya da molekül-molekül işlenmesi, ayrılması, birleştirilmesi ve bozulmasıdır.” olarak tanımlamıştır (Norio, T., 1974). Nanoteknoloji fikrinin ortaya çıkışı 1959 yılında olmuştur. Ünlü fizikçi Richard Feynman'ın “There is a Plenty of Room at the Bottom” adlı konuşmasında atomların ve moleküllerin, moleküler boyutlarda yeni malzeme ve cihazların üretilmesi ile kontrol edilebileceği vurgulanmıştır (Feynman, R.P., 1960).

1980'lerde, moleküler üretime ait temel fikirler, K. Eric Drexler'in “Moleküler Üretime Yönelik Protein Tasarımı” adlı makalesinde ortaya konulmuş olup daha sonraki bir çalışmasında ise kendi kendini kopyalayan bir ‘düzenleyicinin’ oluşturulmasıyla, yapıları atomik boyutta üretmenin tahmini metotlarını tarif etmiştir. 1981'de IBM'deki Gerd Binnig ve Heinrich Röhrer'in “Taramalı Tünelleme Mikroskopunu (TTM)” icat etmesi, yapıları nano-ölçekte kontrol etme ve bunların görüntülerini alma olanağı sağlamıştır. Daha sonra, 1985'de “fullerenlerin (buckyballs)” keşfi ve 1986'da “Atomik Kuvvet Mikroskopunun (AFM)” icat edilmesi, “Tarayıcı İğne mikroskobu (TİM)”, “Taramalı Elektron Mikroskobu” (TEM) gibi cihazlar, atomik bağlanmanın, moleküllerin

kendiliğinden bir araya gelmeleri ve nano-ölçekte yapılarının işleyişiyle ilgili görüntü elde edilmesini sağlamışlar ve nanoteknolojide dönüm noktaları olmuşlardır (Sharifzadeh, M., 2006).

Nanoteknoloji, endüstriyel alanda; nanoboyutta kaplamalar, CD üretimi, çip üretimi, tıp ve sağlık alanında; mikro-nano cerrahi tanısal kitler, alternatif ilaç taşıyıcı sistemler, hücre, doku ve moleküler (DNA gibi) hasar belirlenmesi ve onarımı gibi konularda kullanılmaktadır. Bilimsel araştırmalarda; yüzey karakterizasyonu ve modifikasyonu, yüzey işlemleri, nano-litografi, akıllı moleküllerin geliştirilmesi, atom ve moleküllerin istenilen yere taşınması DNA modifikasyonu, nanoteknolojinin yeni kullanım alanlarındandır. Nanoteknolojinin günümüzdeki bazı uygulamalarına ise; karbon nanotüp ve nano-litografi, veri bilgi depolama, nano-robot ve nano-ölçekli ilaç taşıyıcıların yapımı, elektronik devrelerin imali, kumaşların tek katmanlı bir madde ile kaplanarak su tutmayan ve yanmayan ama esnekliğini koruyan kumaş üretimi örnek verilebilir.

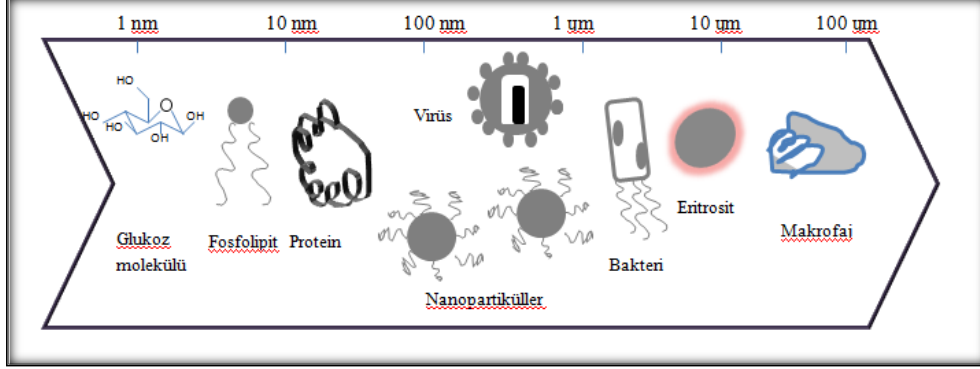
Nanotıp, nanoteknoloji uygulamalarında kullanım alanı oldukça geniş olan, biyoteknoloji ve biyomedikal alanlardaki gelişmelere ve yeniliklere bağlı olarak gelişim gösteren bir bilim dalıdır. Nanoteknolojinin en önemli uygulamalarından nanotıpın kapsadığı konular; tanı, tedavi, hastalık ve travmatik yaralanmaların önlenmesi ve insan sağlığının korunup geliştirilmesini içermektedir (Mastrangelo, C., 1999).

Nanobiyoteknoloji, biyolojik materyallerin, doğal olarak bulunan maddeleri taklit eden partiküller, inorganik, organik moleküllerin nanoteknolojik cihazlarda biyolojik işlemlerin kontrol ve görüntüleme amacıyla kullanılmasıdır.

Nanobiyoteknoloji, materyal ve cihazların fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirmek veya geliştirmek amacıyla uygulanan bir bilim dalıdır. Nanoteknoloji, moleküler, hücresel ve genetik özelliklerin manipüle edilmesiyle tıptan tarıma birçok alan için yeni ürün ve hizmetler geliştiren biyoteknoloji bilim dallarının birleşmesi sonucu oluşan, biyolojik sistemleri taklit etmek veya bu sistemlerin elektronik sistemlerle uyumlu çalışmasını sağlamak amacıyla kullanılan bir bilim dalıdır (Fakruddin, M. vd., 2012).

Nanotıp alanında kullanılan sistemler; nanoküreler, nanorobotlar, biyosensörler, biyoçipler ve nanopartiküllerdir.

Nanopartiküller; “American Society for Testing and Materials (ASTM)”ın standart tanımlamasına göre partikül boyutları iki ya da üç boyutlu olarak 1-100 nm uzunluktaki parçacıklar olarak tanımlanmaktadır (ASTM, 2006).



Şekil 1. Nanopartikül boyutlarının diğer biyolojik moleküller ile karşılaştırılması

Nanopartiküller kullanılan diğer ticari malzemelerden farklı ve üstün kabul edilen özellikler göstermektedir. Nanopartiküllerin sahip olduğu kuantum boyutunda etkileri, elektronik yapısı, yüzey atomlarının benzersiz karakterleri ve yüksek yüzey/hacim oranı gibi özellikler, nanopartikülleri diğer malzemelerden farklı ve üstün kılar (Liveri, V.T., 2006).

Tıp alanında nanopartiküller, manyetik rezonans, nükleer ve bilgisayarlı tomografi gibi moleküler görüntüleme amacıyla, ilaç salınımı ve geliştirme, hedef gene ve hücreye yönelik tedavi, aşı geliştirilmesi gibi amaçlarla kullanılmaktadır (Medina, C. vd., 2007).

Nanopartiküllerin polimerik nanopartiküller, metalik nanopartiküller ve manyetik nanopartiküller gibi çeşitleri vardır.

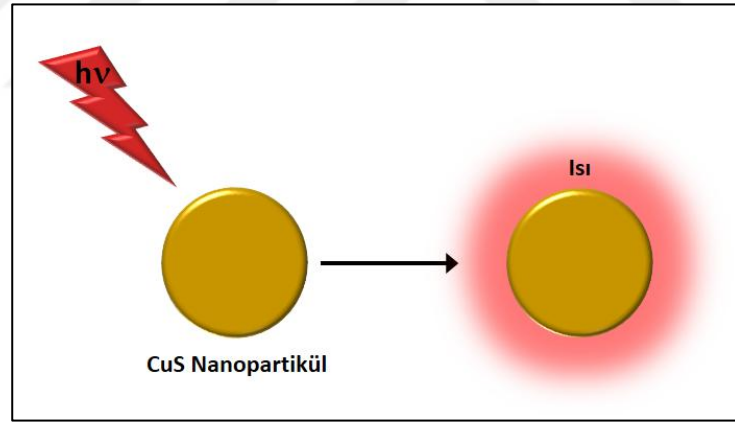
Doğal olarak meydana gelen nanopartiküller milyonlarca yıldır vardır ve inorganik veya organik materyallerden oluşabilen çok çeşitli nano yapıları içermektedir. Bu nanopartiküller hücre içinde veya hücreler arasında bulunabilirler ve farklı biyolojik rollere sahiptirler (Truffi vd., 2016; Stanley 2014).

Bu farklılıklara rağmen doğal nanopartiküller düzgün yapılarından, düşük toksisite ve bağışıklık sisteminden kaçma yeteneklerinden dolayı biyomedikal açıdan son derece önemlidirler. Dahası görevlerini yerine getirdikten sonra



kolaylıkla bozunurlar. Bu özellikler onları klinik açıdan inorganik veya sentetik materyallerin önüne koyar (Stanley 2014; Wong ve Borm 2008).

Boyutları 1 ile 100 nm arasında değişen biyolojik nanopartiküller biyolojik sistemde sentezlenen atom veya moleküllerin bir araya gelmesinden meydana gelirler (Stanley 2014). Magnetozomları, lipoproteinleri, virüsleri, eksozomları ve ferritinleri içerirler. Magnetozomlar küçük boyutları, düzgün morfolojileri ve düşük toksisiteyi ile özelleşmiş 50-70 nm çaplı organelerdir. Bunlar manyetotaktik (magnetotactic) bakterilerden evrimleşmişlerdir ve manyetik demir içeren minerallerin çevrelediği iki katmanlı bir lipidden oluşurlar (Lefevre ve Bazylinski 2013; Arakaki vd., 2008; Lang vd., 2007). Virüsler ve virüs benzeri partiküller ise biyolojik nanopartiküller olarak düşünülebilirler. Bunların tanımlanmış geometrileri, düzgün şekilleri ve sağlam bir protein kabuğu ile çok çeşitli boyutları ve morfolojileri vardır. Bunlar kimyasal ve biyo-konjugasyon için uygundur. Kılıfları çok çeşitli pH ve sıcaklıklarda kararlı olmalarına rağmen, toplu olarak üretilmeleri zordur ve bu nedenle nanoteknolojide kullanımları sınırlıdır (Zeltins 2013).



**Şekil 2.** Fototermal etki ile CuS nanopartiküllerin  $h\nu$  ışığını absorplaması ile fototermal etki göstermesi (Çavuşoğlu H., 2016)

1999 yılında, Lin ve arkadaşları (Lin ve ark., 1999) tarafından ilk defa görünür bölgedeki ışığı soğuran mikro parçacıklar kullanılarak seçici fototermal terapi gerçekleştirilmiştir (Lin, C.P. vd.; 1999). 2003 yılı içerisinde Zharov ve ark., K562 kanser hücreleriyle birleştirilmiş nanoparçacıkların çevresindeki ısı dinamikleri ve eşik değerleri hakkında fototermal kontrast tekniğini kullanarak detaylı çalışmalar gerçekleştirmişlerdir (Zharov ve ark.,2003).

Görünür ışığı soğurabilen nanoparçacıkların kullanımı cilt ve cilde yakın bölgelerde görülen kanser türleriyle sınırlı kalmaktadır. (Huang ve ark., 2008). Bunun başlıca nedeni görünür bölgedeki ışığın, deri ve dokuya etki edebilmesindeki yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Etki derinliği, ışığın bir malzeme içerisine ne kadar derine etki edebildiğinin bir ölçüsüdür (Feynman, 2005).

Bir elektromanyetik dalga, malzemenin yüzeyine geldiğinde ışığın bir kısmı yansırken, diğer bir kısmı malzemedeki enerji alanını oluşturur. Bu enerji alanı malzeme içerisindeki elektron ve atomlarla etkileşime girer. Canlı dokulardaki ışığın nüfuz derinliği kullanılan ışık kaynağının şiddetine ve dalga boyuna bağlıdır. Son yıllarda kanser tedavisi çalışmalarında, görünür bölgedeki ışık kullanılarak yapılan fototermal çalışmalar yerine, yakın kızılötesi ışınların düşük enerjili olmasıyla hücrelerin bu ışınları hiçbir şekilde emmemesi ve böylece ışınların hücreleri etkilemeden hücreye nüfuz edebilmesi nedeniyle kızılötesi dalga boyundaki lazer ışınlarını emen altın nanoyapılar daha çok tercih edilmektedir. (Wu ve ark., 2008).

Kızıl ötesi ışınlarını emebilen altın nanokafesler ve nanoçubuklar, fototermal kanser terapisi çalışmalarında en yaygın kullanılan nanoyapılardır (Chen ve ark., 2007).

İdeal fototermal ajanlar biyolojik dokular için bir şeffaflık aralığı olan Near-IR bölgede güçlü absorpsiyon göstermeli ve etkili bir şekilde absorbe ettiği Near-IR optiksel enerjiyi ısıya dönüştürebilmelidir (Xia vd., 2011; Yang vd., 2013; Zhou vd., 2010a; Li vd., 2013; Lovell vd., 2011; Dong vd., 2011).

Yarı iletken **CuS** nanopartiküller altın analoglarına bir alternatif olarak fototermal ajanların yeni bir sınıfıdır. Altın nanoyapılar belli bir süre boyunca lazer ile ışılandıktan sonra eriyen ve Near-IR absorpsiyonunu kaybeden PTT ajanları olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Altın nanoyapıların aksine **CuS** nanopartiküller uzun süre lazere maruz kaldıktan sonra bile optiksel absorpsiyonunda önemli bir düşme olmaksızın çok iyi fotokararlılık gösterirler. İlaveten **CuS** nanopartiküller fototermal dönüşüm için biyolojik dokularda daha derin penetrasyon gösteren ve fototermal ablasyon verimini arttıran 980 nm lazer ile ışımlanabilirler (Tian vd., 2011a; Tian vd., 2011b; Zhou vd., 2010b; Li vd., 2010).

Yapılan bir çalışmada (Wang vd., 2015) Near-IR aktivasyonu ile hem PDT hem de PTT terapileri için işletebilen koloidal Near-IR plasmonik bakır sülfür nanopartiküllerin çalışma prensibini bildirmişlerdir (Şekil 1). *In-vitro* ve *in-vivo* sonuçlar NIR lazer ışığı tarafından her ikisi de tetiklenen CuS nanopartiküllerin ortaya çıkardığı PDT ve PTT ikili aksiyonu doğrulamıştır.

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir kısmı dolaşım sisteminden çabuk elimine olmaları, aşırı toksisiteleri veya hedef dokuca gereken miktarda alınamamaları sebebiyle kanser tedavisinde etkin olarak kullanılamamaktadır. Bu yüzden kanser tedavisinde kullanılan bu ilaçları hapsedip hedef dokuya ulaştırabilecek ve hedef hücreye gereken dozda verebilecek “*taşıyıcı sistemler*” (carrier systems) geliştirilmektedir. Bu kapsamda Ferritin, doğal içi boş küre/kafes şekli dolayısıyla terapatik etki gösteren ve farklı özelliklere sahip birçok element ve molekülü hapsedme ve hedef hücreye taşıma kapasitesine sahip bir moleküldür. Ferritin üzerinde bu bağlamda pek çok çalışma yapılmış ve halada yapılmaya devam etmektedir.

Ferritinler (**Fr**) çoğu canlı organizmada bulunan demir depolama ve taşıma proteinleridir. Apoferritin (**Afr**) ise **Fr**'nin yapısındaki demirin demineralizasyon ile uzaklaştırılması ile elde edilen içi boş kafes şeklindeki proteinlerden oluşan nanopartiküllerdir. **Afr** nanopartiküller, kontrast ajanlar veya floresan moleküller, ilaçlar ve geçiş metalleri gibi çeşitli bileşikler ile etkili bir şekilde yüklenebilen merkezi bir boşluk içerir (Truffi vd., 2016; Sun vd., 2011; Munro ve Linder 1978). Düzgün bir kafese sahip olduğu için **Afr** ilaç dozunu belirlemede kritik bir özellik olan kapsüllenen moleküllerin miktarının kesin kontrolüne olanak sağlar. Dahası ferritinlerin protein kabuğu farklı fonksiyonlandırmalar için hem genetik olarak hem de kimyasal olarak kolaylıkla modifiye edilebilir (Hainfeld 1992; Lin vd., 2011a). Bu özelliklerin hepsi **Fr** ve türevlerinin nanotıpta potansiyel uygulamalar için güçlü sistemler olarak öne çıkmalarını sağlamaktadırlar. **Fr** büyük olasılıkla hemoglobinden sonra en çok çalışılan proteindir. Laufberger'in kadmiyum tuzları ile saflaştırdığı **Fr** 1937'den beri araştırılmaktadır (Laufberger 1937) ve son on yılda sahip olduğu özelliklerden dolayı birçok nanoteknolojicinin ilgisini çekmiştir. Öbakteriler, arkebakteri, bitkiler ve hayvanlarda bulunan, fakat mayalarda bulunmayan çok yaygın bir proteindir (Arosio vd., 2009). **Fr**, sitozol, çekirdek ve mitokondri gibi hücreler arası ve hücre içi bölümlerde bulunur. Ana rolleri demir depolama ve

homeostazdır. Bu nedenle en iyi muhafaza eden moleküllerden biridir. **Frt** iç ve dış çapları sırasıyla 8 nm ve 12 nm olan, küresel kafes benzeri bir yapıda kendiliğinden bir araya gelen 24 alt birimden oluşan, 450 kDa'lık büyük bir proteindir. Ökaryotlar ağır (H: 21 kDa) ve hafif (L: 19 kDa) zincirler olmak üzere kodlanan iki **Frt** genine sahiptirler. H-zinciri Fe(II)'nin Fe(III)'e oksidasyonundan sorumludurlar ve ferooksidaz yerini içerirken, L-zinciri demir çekirdekleşmesinde rol oynar (Bellini vd., 2014). H ve L zincirleri bir 24 üyelik heteropolimerde beraber bir araya gelirler. H ve L zincir oranı dokuya özgün dağılıma göre değişirler (Arosio vd., 2009). **Frt**, toksik reaktif oksijen türlerinin bir kaynağı olan Fe<sup>2+</sup>'yi kompleksleştirerek, oksidatif stres esnasında Fenton reaksiyonunun neden olduğu hasardan hücreleri korur. Bunu Fe<sup>2+</sup>'yi ferrihidrit kristalleri olarak depolanan zararsız Fe<sup>3+</sup>'ya çevirerek yapar. **Frt**'nin protein kafesi 4500 demir atomu kapasitesine sahiptir (Arosio vd., 2009). Bu koruyucu hareket çekirdekte demir kaynaklı oksidatif hasardan DNA'nın özellikle korunmasında kritiktir (Thompson vd., 2002). **Frt** ATP'ye bağlı bir mekanizma ile çekirdeğe yerleşir ve H-zincirinin O-glikozilasyonunun çekirdek translokasyonuna dâhil olduğu görülmektedir. Fakat bir çekirdek lokalizasyon dizisine gereksinim yoktur (Thompson vd., 2002; Douglas ve Ripoll 1998). Ancak translokasyon esnasında ferritinin bütün olup olmadığı açık değildir. Bir kaç yıl önce Knez grubu translokasyon esnasında bütün olduklarını göstererek bu konuya ışık tutmuşlardır (Zhang vd., 2015). **Frt**'nin kuvaterner yapısı demirin protein kafesinin içine ve dışına geçişine aracılık eden sekiz hidrofilik kanala sahiptir. Protonların geçişine aracılık etmelerine rağmen demir değişimine dahil olmayan altı hidrofobik kanal da mevcuttur (Surguladze vd., 2005). Fizyolojik ortamda ferritinlerin yapısal rijitliğine rağmen protein kafesi, pH son derece asidik (pH 2-3) veya bazik (pH 10-12) olduğunda tersinir olarak parçalarına ayrılabilir. pH nötrale döndüğünde ferritin monomerleri tekrar şekilsel hafızaya sahip bir tarzda kendiliğinden bir araya gelebilirler. Dahası **Frt** kafesi yüksek sıcaklıklara ısıtmayı da içeren denatüranlara karşı dirençlidirler (>80 °C) (Kim vd., 2011; Arosio vd., 2009; Bellini vd., 2011).

**Frt**'nin kanser hücrelerini doğal hedeflemesine rağmen, çeşitli araştırma grupları seçici tanıma ile spesifik hücrelere doğru nanopartikülleri yönlendirmek için antikolar, peptitler ve antikor fragmentleri gibi çok sayıda hedefleme kısmını

yerleştirerek **Frt** nanokafeslerin yüzeylerini modifiye etmişlerdir (Falvo vd., 2013; Lin vd., 2011b; Kang vd., 2014).

Alternatif olarak uç karbonda birleşmiş peptidler ile **Frt** nanopartiküllerin üretimi, dendedritik hücre bazlı aşuların geliştirilmesi için de rapor edilmiştir (Han vd., 2014).

**Frt** metal nanopartiküllerin üretimi için reaksiyon yeri olarak veya yarı iletken üretim kalıbı olarak kullanımından dolayı da son derece çok ilgi çekmiştir. **Frt** nanokafesler homojen şekilleri ve atomik kompozisyonları ile boşluklarında kimyasal reaksiyonların olmasına izin verirler (He ve Marles 2015; Yamashita vd., 2010). **Frt** nanokafesler demir, mangan, kobalt, krom ve nikel oksitleri gibi metal oksitlerin biomineralizasyonu için yaygın bir şekilde araştırılmışlardır (Meldrum vd., 1992; Meldrum vd., 1995; Douglas ve Stark 2000; Okuda vd., 2003). Farklı protokoller arasında toplu üretimi için en basit ve en uygun metot Yamashita vd. tarafından geliştirilen tek kaptaki (one-pot) sentezdir (Yamashita vd., 2010).

Yarı iletkenlerin minerilizasyonundan elde edilen nanopartiküllerin floresan özellikleri, nanopartikül boyutu ve şekli ile çok yakından ilgili olduğundan nanoteknoloji bakımından son derece ilgi çekicidirler. Bu bakımdan **Frt** nanokafes boşlukları, yarı iletken nanopartiküllerin sentezi için de kullanılmaktadır. Ancak bu prosesin temel engeli kimyasal reaksiyon sırasında  $Cd^{2+}$  veya  $Zn^{2+}$  ve  $Se^{2-}$ 'nin yüksek konsantrasyonunun neden olduğu iyon agregasyonudur ve bundan dolayı sadece birkaç araştırma grubu bunların geliştirilmesi ile meşgul olmaktadır (Yamashita vd., 2010; Xing vd., 2009). Bir reaksiyon yeri olarak ferritin ile CdSe ve ZnSe'nin sentezi, yavaş kimyasal reaksiyon sistemi olarak adlandırılan yeni bir kimyasal yaklaşımı dizayn eden, Yamashita vd. (2004) tarafından başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Yamashita vd., 2004; Iwahori vd., 2005). Bu metotta iyon agregasyonu önlenir, çünkü  $Cd^{2+}$  veya  $Zn^{2+}$  **Afrt** iç boşluğundaki negatif kısımlar tarafından çekilir, böylece agregasyon prosesi önlenir. Bu yüzden bir **Afrt**'nin boşluğu içindeki minerilizasyonu CdSe veya ZnSe çekirdeklenmesini yavaşlatır.

Yüksek kararlılıkları, biyoyumlulukları, şekil hafızalı tarzda ayrışıp tekrar birleşmeleri ve yüzey modifikasyon eğilimleri **Frt** nanopartikülleri ilaç salımı için ideal bir platform yapar (He ve Marles 2015). Gerçekte fizyolojik koşullarda **Frt** kararlı 24 üyeli kafes mimariye sahipken son derece asidik veya bazik

koşullarda kuvaterner yapısı ayrışır ve çözeltinin pH'sı nötrale döndüğünde yeniden birleşirler (Jaaskelainen vd., 2009). Bu özellik basitçe 24 üyeli mimarinin ayrışıp tekrar birleşmesi ile çözeltide **Fr<sub>t</sub>** boşluklarında molekülleri kapsüllemek için kullanılmıştır. Cisplatin ve desferrioxamine gibi metalleri bağlamaya karşı doğal bir eğilimi olan ilaçlar **Fr<sub>t</sub>** kabuğunda kolaylıkla yakalanırlar (Dominguez 2004). Cisplatinin kapsüllemesi ilk defa Yang vd. (2007) tarafından rapor edilmiştir ve bu partiküllerin hücresel alımı ve tümör tedavisinde çeşitli uygulamaları da çalışılmıştır (Falvo vd., 2013).

Ağır atom veya kompleksler için bir minerilizasyon odası olarak **Fr<sub>t</sub>**'nin esnekliği ve prob molekülleri yerleştirmek için protein mimarisi veya kimyasal reaksiyon ile modifiye **Fr<sub>t</sub>** nanokafeslerin bulunması **Fr<sub>t</sub>**'yi görüntüleme için de ideal aygıtlar yapmaktadır (Crich vd., 2006). Özellikle **Fr<sub>t</sub>**'ler manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve optiksel görüntüleme çok fazla uygulama bulurlar (Kang vd., 2014). MRI yüksek hassasiyet ve doğruluğu sayesinde tümör görüntüleme güçlü bir tanı tekniğidir (Plana vd., 2012; Millet vd., 2012).

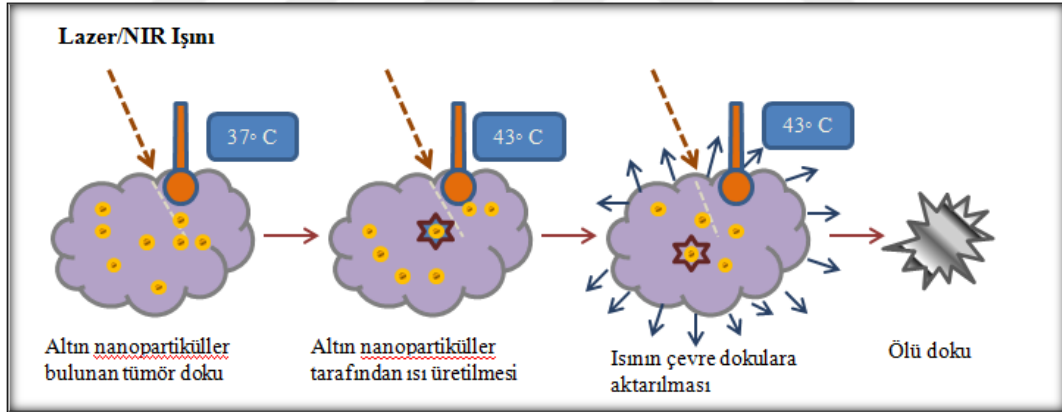
**Fr<sub>t</sub>** nanopartiküller boya molekülleri ile de konjuge edilebilirler ve kanser için görüntüleme kılavuzluğunda cerrahide optiksel görüntüleme problemleri olarak uygulanabilirler. Bu nanopartiküller yaygın bir şekilde pozitron emisyon tomografide (PET) kullanılan bir radyo izotop olan <sup>64</sup>Cu'ün kapsüllemesi ile ayrıca çalışılmıştır. Bu amaçla hibrit nanopartiküllerin oluşumu sırasında ferritinlerin Cu(II) ile etkileşiminden yararlanarak bu hibrit nanopartikülleri <sup>64</sup>Cu yüklü olarak elde etmişlerdir (<sup>64</sup>CuCl<sub>2</sub> ile inkübasyon yapılmıştır)

Fototerapi uygulamaları altın nanopartiküllerin kanser tedavisini doğrudan gerçekleşmesini sağladığı tedavi uygulamalarıdır. Bu tedavi uygulamaları, ışık ile uyarılması sonucu ısı yoluyla hücre zararına yol açan fototermal terapi (PTT) ve fotoduyarlatıcılar yardımıyla reaktif oksijen türlerin (ROS) üretimiyle hücrelerde apoptoza ve nekroza neden olan fotodinamik terapi (PDT) gibi farklı şekilde gerçekleşebilmektedir (Yetişgin A.A., Güney B.C.,2017).

Fototermal terapi (PTT) metal nanopartiküllerin ışık ile uyarımı sonucu üretilen bölgesel ısı veya yüksek ateş (hipertermi) ile hücre zararları oluşturan bir tekniktir. Metal nanopartiküllerin güçlü yüzey plazmon rezonansı (SPR) sayesinde ışık ile uyarıldıklarında hızlıca sıcaklığı arttırabilirler ve böylelikle PTT tedavileri için favori enerji dönüştürücülerden olmuşlar (Lu, F. Doane. Vd., 2012).

Yüzey plazmon rezonansının neden olduğu yüksek ateş, hücre apoptozu veya hücre nekrozu ile hücre ölümlerine neden olur. Hücre apoptozu, ısınmayla sıcaklık 41°C ile 47°C arasında değiştiğinde görülür. Lin vd. ( Pitsillides vd., 2003) tarafından kısa lazer atışlarıyla birlikte altın nanopartiküller kullanılarak *in-vitro* olarak oldukça yüksek hücre zararı üretilmesiyle küresel altın nanopartikül temelli PTT ilk olarak kanıtlanmıştır. Onlar, deney koşullarında her bir hücreye yönelik ölümcül etki için yaklaşık 500 nanopartikül gerektiğini bulmuşlardır. PTT katı tümörlerin tedavisi için potansiyel bir alettir. Özellikle zayıf kan tedarigi nedeniyle kanser dokunun normal dokuya göre termotoleransının daha düşük olduğu belirtilmektedir (Dimitriou, N.M. Tsekenis vd., 2017).

Bu düşük termotolerans nedeniyle kanser dokular hipertermiden daha fazla zarar görürler. Altın nanoboyutlarda üretildiğinde artırılmış yüzey plazmon rezonansı (SPR) sergilemektedir. SPR frekansı güçlü bir şekilde altın nanopartikülün geometrisine bağlı olup, görünür bölgeden NIR'a kadar elektromanyetik spektrumda geniş bir alanda ayarlanabilir (Pattani, V.P. vd., 2012).



**Şekil 3.**FototermaI terapinin şematik gösterimi (Muddineti, O.S. vd.,2015)

Lazer tabanlı birçok tedavi yönteminde tümör bölgesine ışığın ulaşması için endoskopların ve fiber optik tıbbi ekipmanların kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır. FototermaI kanser tedavisinde nanopartiküllerin yüzey özellikleri çeşitli ajanlarla kaplama yapılmak suretiyle değiştirilerek nanopartiküllerin makrofajlar tarafından tanınması engellenir. Bu şekilde nanopartiküllerin hedef bölgeye ulaşılabilirliği artırılmış olur (Kreuter, 2005; Liu ve ark., 2005).

Son zamanlarda, kanser tedavisinde kötü huylu hücrelerin fototermaI terapiye kullanılan farklı şekil ve boyutlardaki altın nanoparçacıkların farklı tipte lazerler

kullanılarak yok edilmesi birçok araştırmacı tarafından tercih edilen yöntemler arasında yer almaktadır (Huang ve ark., 2007). Fototermal terapi ile zararlı biyolojik yapıların yok edilmesine rağmen, altın yüzeyindeki kontrollü sıcaklık artışlarının tespit edilememesi ciddi sorunlar oluşturmaktadır.

İnsan vücudunun kliniksel termometresi sağlık hizmetleri açısından en temel ve başarılı tekniklerden biridir. Teknolojik gelişmelere rağmen, sıcaklık ölçümlerinin milimetre ölçeğinin altında kalması önemli bir sorun teşkil etmektedir (Lee ve ark.,2005; Lee ve Kotov, 2007; Jaque ve Vetrone, 2012; Vetrone ve ark., 2010; Hsia ve ark.,2011).





## 2. MATERYAL VE METOD

Tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler ve özellikleri Çizelge 1'de verilmiştir.

Çizelge 1. Kullanılan kimyasalların özellikleri

Materyal Adı	Kimyasal Formülü	Molekül Kütlesi	Erime Noktası	Yoğunluk
Bakır(II) Klorür (Sigma-Aldrich)	CuCl <sub>2</sub>	134,4500 g/mol	498 °C	3,39 g/cm <sup>3</sup>
Sodyum asetat (Sigma-Aldrich)	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> NaO <sub>2</sub>	82,0343 g/mol	324 °C	1,53 g/cm <sup>3</sup>
Sodyum Sülfür (Merck)	Na <sub>2</sub> S	78,0452 g/mol	1,176 °C	1,86 g/cm <sup>3</sup>
Sodyum Klorür (Sigma-Aldrich)	NaCl	58,4400 g/mol	801 °C	2,16 g/cm <sup>3</sup>
Potasyum Klorür (Sigma-Aldrich)	KCl	74,5513 g/mol	770 °C	1,98 g/cm <sup>3</sup>
Disodyum Fosfat (Merck)	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	141,9600 g/mol	250 °C	500 kg/m <sup>3</sup>
Potasyum dihidrojen Fosfat (Merck)	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	136,0860 g/mol	252,6 °C	2,34 g/cm <sup>3</sup>
Hidrojen klorür (Sigma-Aldrich)	HCl	36,4600 g/mol	-114,2 °C	1,18g/cm <sup>3</sup>

Tez çalışmasında kullanılan cihazlar ve özellikleri **Çizelge 2**'de verilmiştir.

**Çizelge 2. Kullanılan cihazlar**

Adı	Modeli	Özellikleri
Lazer 1	Jet Lazer	1.5 W/cm <sup>2</sup>
Santrifüj	Hettich	15000rpm
SEM	TEMSA MIRA 3	30.kV
AFM	Park System XE-100	

Yapılan tez çalışmasında ilk olarak kullanılacak olan çözeltiler hazırlandı. Kullanılan bu çözeltiler ise **Çizelge 3**'de belirtilmiştir.

**Çizelge 3. Kullanılan çözeltiler ve miktarları**

Hazırlanan Çözeltiler ve Çözelti Miktarları	Reaksiyon için kullanılan çözelti miktarları
Apoferritin 100 mL	0,5 mL
Bakır(II) Klorür (25mM 50mL)	0,25mL
Sodyum Sülfür (25mM 25mL)	0,25mL
PBS (250 mL)	

### 2.1.PBS Tampon Çözeltisinin Hazırlanması

PBS tamponu biyolojik uygulamalarda canlı organizmadaki pH koşullarını sağladığı için kullanıldı.

PBS tampon çözeltisi için kullanılan malzemeler ve miktarları:

NaCl: 2,0 g/L

KCl: 0,05 g/L

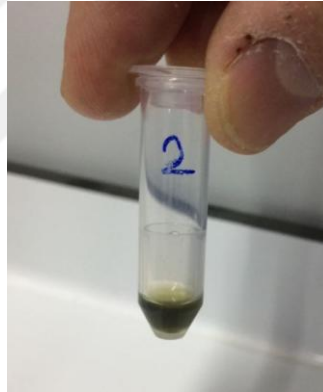
Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>: 0,36 g/L

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 0,06 g/L

250 mL PBS tampon çözeltisi hazırlamak için, yukarıdaki bileşikleri içeren beherin üzerine yaklaşık 240 mL ultra saf su eklendi. Daha sonra manyetik karıştırıcıda çözününceye kadar karıştırıldı. pH =7,4 olana kadar 2M HCl ile titre edildi. Daha sonra balon jöjeye alınarak 250 mL'ye tamamlandı ve denemelerde kullanılmak üzere +4°C buzdolabında saklandı (URL 1).

## 2.2.Afirt-CuS Nanopartiküllerinin Sentezi

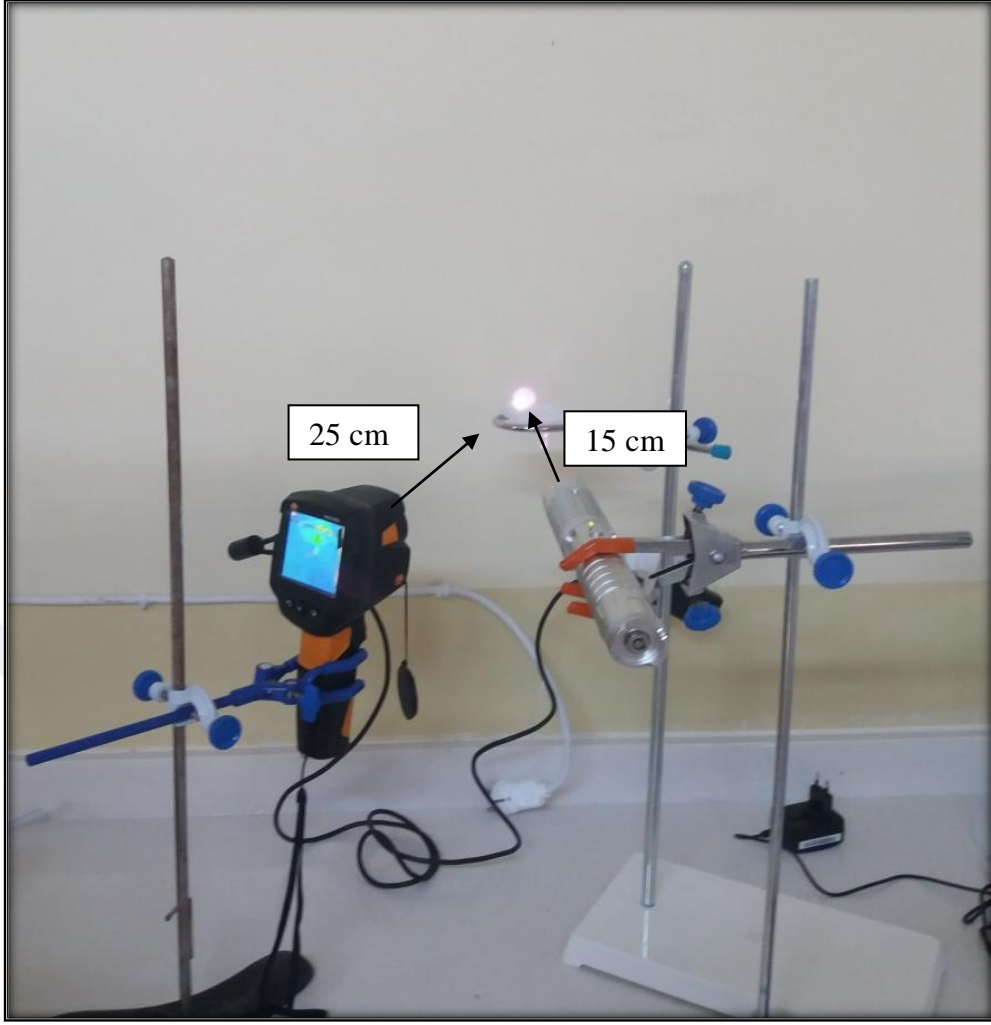
**Afirt**(apoferritin) nanopartiküller ticari olarak satın alındı. **Afirt-CuS** nanopartiküllerini sentezlemek için öncelikle 0.25 mL  $\text{CuCl}_2$ (25 mM) çözeltisi 0.5 mL 1 mg/mL olan **Afirt** çözeltisine eklendi. Ekleme işlemi eppendorf içerisinde gerçekleştirildi ve karışım 20 dakika şiddetli bir şekilde karıştırıldı. Karışım 20 dakika daha oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra karışım 10 kDa'lık filtreden (Amicon-Ultra 10 kDa) santrifüj cihazında 10000 rpm'de 2 dakika çevirilerek süzüldü. Kalıntı daha sonra % 0,1'lik sodyum asetat çözeltisi kullanılarak yıkandı. Filtre içinde kalan kısım ters çevrilerek başka bir eppendorfa santrifüj yardımı (10000 rpm'de 2 dakika) ile alındı. Süzme sonunda elde edilen bu numuneye 0.25 mL 0.25 mM taze hazırlanmış  $\text{Na}_2\text{S}$  çözeltisi ilave edildi ve  $60^\circ\text{C}$ 'de 25 dakika karıştırıldı. Reaksiyonu durdurmak için karışımı içeren eppendorf tüp buz banyosunda bekletildi. Bu şekilde sentezlenen **Afirt-CuS** nanopartiküller daha sonra kullanılmak üzere  $+4^\circ\text{C}$ 'de buzdolabında saklandı.



Şekil 4. Sentezlenen **Afirt-CuS** nanopartiküller

## 2.3.Afirt-CuS Nanopartiküllerin PTT Özelliklerinin belirlenmesi

**Afirt-CuS** nanopartiküllerin PTT özelliklerinin belirlenmesi amacıyla farklı derişimlerde **Afirt-CuS** nanopartikülleri içeren PBS tampon çözeltiler eppendorf tüplerde hazırlandı. Bu çözeltilerin derişimleri sonuç kısmındaki Şekil 17-20'de verilmiştir. Daha sonra Şekil 5'te verilen düzenek kuruldu. Buna göre eppendorfta bulunan çözeltiler 15 cm mesafedeki 808 nm dalga boylu  $1.5\text{W}/\text{cm}^2$  güçteki lazere maruz bırakıldılar ve 30s aralıklarla 25 cm uzaklıktaki termal kamera ile fotoğraflanarak sıcaklıkları belirlendi.



Şekil 5. Termal kamera ve lazer ışının numuneye olan mesafeleri

## 2.4. Karakterizasyon Yöntemleri

Mikroskopik teknikler optik, elektron ve taramalı prob mikroskobu yöntemlerini içerir. Nanopartiküllerin görselleştirilmesi/karakterizasyonu için en popüler teknikler elektron ve taramalı prob mikroskoplarıdır. Bu tekniğe bağlı olarak, nanometre ve daha alt aralıktaki çözünürlükler elde edilebilir. Atomik kuvvet mikroskopisi (AFM), taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve geçirimli elektron mikroskopisi (TEM) kullanılarak nanopartiküller sadece görselleştirilemez, aynı zamanda agregasyon, dağılma, emilim, boyut, yapı ve şekil durumu gibi özellikler de gözlemlenebilir. TEM’de, bir görüntü elde etmek için elektronlar bir numune boyunca iletilir dolayısıyla numunenin çok ince olması gerekir. SEM’de dağınık elektronları görüntülemek için numune arayüzde bulunur. Atomik kuvvet mikroskobu (AFM) kullanılarak nanopartikülleri tamamen sıvı halde görüntülemek mümkündür. Bu tez çalışmasında kullanılacak olan karakterizasyon yöntemleri AFM ve SEM’dir.

### 2.4.1 Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

**Afrr-CuS** nanopartikülleri görüntüleri TESCAN MIRA 3 taramalı elektron mikroskobu ile alınmıştır. **Afrr-CuS** gibi proteinlerin gözle görülemeyen yapılarını elektron mikroskobuyla tayin etmek mümkündür. Elektron mikroskobu ile 50000 defa büyütülen görüntülerde **Afrr-CuS** nanopartikülleri gözle görülebilir hale getirildi. SEM analizi ile numunede, tane boyutu, kaplama kalınlığı, partikül-tane dağılımı ve homojenliği belirlenebilir. Odaklanmış elektronlar numunenin yüzeyini tarar, tarama sonucunda oluşan sinyaller dedektörler vasıtasıyla tutulur. Yüksek voltaj altında hızlandırılmış elektronlar bir numune üzerine gönderilirse, elektronlar ile numune atomları arasında çeşitli etkileşimler olur ve numuneden değişik enerjide elektronlar, X-ışınları ve bazı numunelerden ışın çıkar. Bu etkileşimlerden yararlanılarak numunenin incelenmesi taramalı elektron mikroskobu çalışma prensibini oluşturur. (Özkan, T.O., Yörücü, H., 1986.)

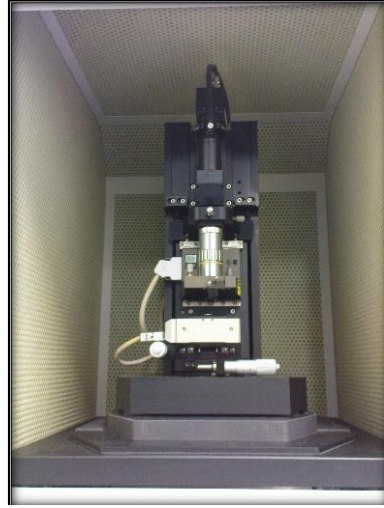


**Şekil 6.**TESCAN MIRA3 SEM cihazı

İncelenecek olan **Afirt-CuS** nanopartikülleri iletken numune taşıyıcısına konuldu ve iletkenliği sağlamak için yüzeyi altın ile kaplandı. Numune daha sonra SEM ünitesine yerleştirildi. Bu sistem belli bir vakum altında çalıştığı için sistemin belli bir vakum değerine gelmesi beklenildi. **Afirt-CuS** nanopartiküllerin görüldüğü yerlerden fotoğraf çekimi yapıldı.

#### **2.4.2 Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM)**

Park System XE 100 model AFM cihazı ile **Afirt-CuS** nanopartiküllerin topografi görüntüleri alınmıştır. AFM problu analiz yöntemlerinden biri olup atomlar arası çekim kuvveti prensibiyle çalışmaktadır. 1986 yılında Binning, Quate ve Gerber tarafından IBM araştırma laboratuvarlarında (Zürih) geliştirilip 1989 yılında ticari anlamda piyasaya sürülmüştür. Nano boyutta görüntüleme, ölçme ve malzeme işleme konusunda gelişmiş araçlardandır. AFM'nin analiz almasına yardımcı olan uç, yüzeye yaklaştırılarak temas kurulur. Yüzey karakterizasyonunda var olan yükselti veya çukurlarda z yönünde hareket eden piezo-elektrik düzenek analiz yaparken, analiz alınacak alanın 'x' ve 'y' yönünde hareket eder ve zeminde yer değiştirilerek analiz alınır. Topografi, faz farkı, malzeme sertliği vb. konularda bilgi veren görüntüleme modlarına göre temas modu (contact mode) ve temassız mod (non-contact mode) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bunun dışında nano-mekanik özelliklerinin analizlerini yapmayı sağlayan indentasyon (indentation) modu olarak çeşitli türlerde analiz yapılmaktadır. (Koç, M.M.,2017)



Şekil 7.Kullanılan AFM'nin görüntüsü (Park System XE 100)

### 2.4.3 Termal Kamera

Termal kamera, görüntüleme yöntemi olarak gözle görülmeyen infrared enerjii esas alan ve görüntünün genel yapısını infrared enerjisine göre oluşmuş renkler ve şekillerin belirlendiği görüntüleme sistemidir.

Termal kamera tarafından çekilen görüntülerde sıcak bölgeler açık renk, soğuk bölgeler ise koyu renk ile gösterilir. En soğuk bölgeyi mavi, en sıcak bölgeyi ise kırmızı gösterir. Ortamın sıcaklığına göre maviden sarıya da kırmızı renk kullanarak geçer.

Tüm nesnelere  $-273^{\circ}\text{C}$  ( $0^{\circ}\text{K}$ ) üzerinde termal enerji yaymaktadır. Bu da nesnelere sıcaklığa bağlı olarak değişmektedir. Gözümüzün göremediği kızılötesi aralıkta termal enerji yayılır. Bu aralık kırmızı ışık ve mikrodalga ışınları arasındadır. Bu kameralar normal bakınca görülmeyen fakat ciddi sonuçlar doğurabilecek problemleri net olarak görebilmeyi sağlar.(URL 2)

Bu çalışmada termal kamera kullanma nedeni ise sentezlediğimiz **Afrit-CuS** nanopartiküllerin PBS tamponu içerisinde hazırlanan farklı derişimlerdeki çözeltilerine,  $808\text{nm}$  dalga boyundaki  $1,5\text{W}/\text{cm}^2$  lik güce sahip lazere belirli periyotlarla maruz bırakılmaları sonucu meydana gelen sıcaklık değişimlerini belirlemektedir. Bu çalışmada Testo IRSoft termal kamera kullanılmıştır.



**Şekil 8.** Testo IRSoft termal kamera



### 3.SONUÇ

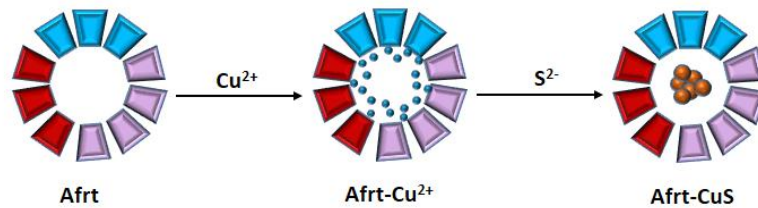
Bu çalışmada, toksik olmayan, kanser hücrelerini doğal olarak hedefleyebilme özelliğine sahip ve **Frt**'nin demineralizasyonundan elde edilen **Afrrt** nanokafesler kullanılmıştır. Öncelikle **Afrrt** nanokafeslerin iç boşluklarında ultra küçük boyutlu bakır(II) sülfür (**CuS**) nanopartiküller oluşturularak **Afrrt-CuS** nanokafesler sentezlenmiştir.

Daha sonra sentezlenen bu **Afrrt-CuS** nanopartiküllerin 808 nm ( $1.5 \text{ W/cm}^2$ ) lazer ışığına maruz kaldıklarında **CuS** nanopartiküller vasıtası ile ısınarak gösterdiği fototermal etkileri incelenerek optimize edilmiştir.

Yüzey karakterizasyonları ve kuvvet spektroskopisi ölçümleri AFM cihazı ile gerçekleştirilirken, nanopartiküllerin karakterizasyonları SEM kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Cus-Apoferritin Nanopartikülün Sentezi ve Karakterizasyonu

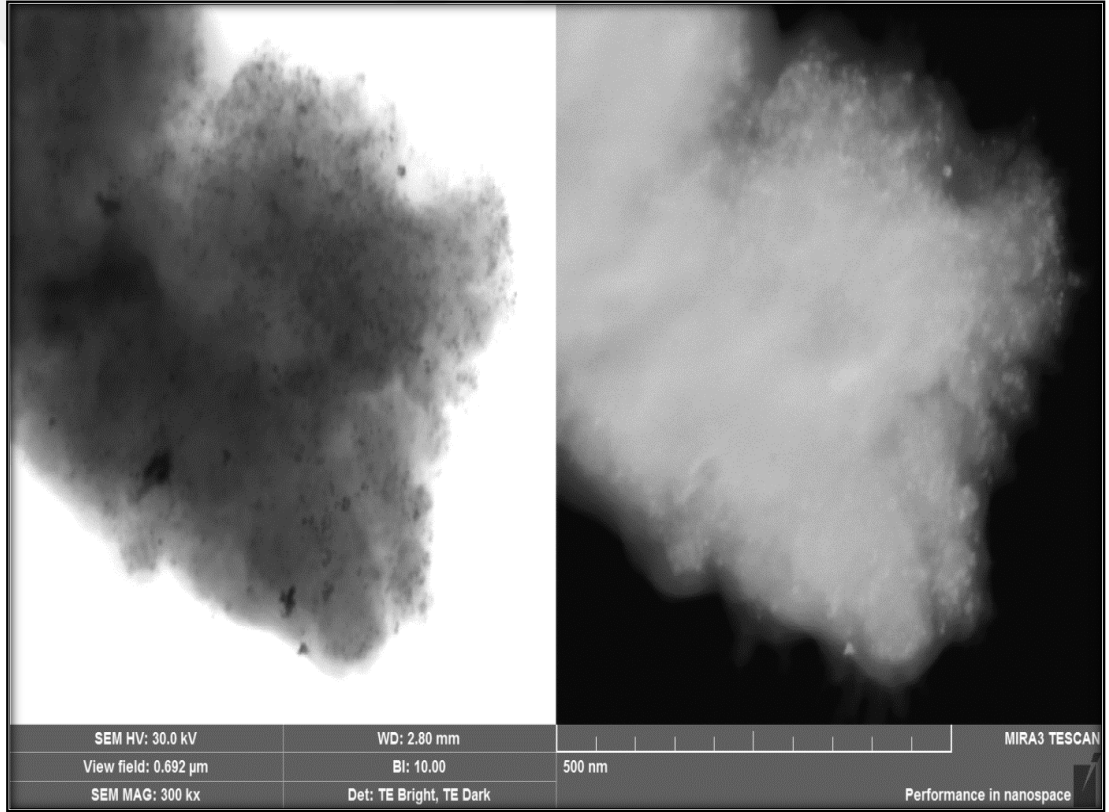
**Afrrt-CuS** nanopartikülünün sentez kısmı materyal metod kısmında anlatıldığı gibi yapıldı. Bu çalışmada sentezlemek istediğimiz **Afrrt-CuS** nanopartiküllerin şekli şematik olarak **Şekil 9**'da gösterilmiştir. Aşağıdaki şekilde de görüldüğü gibi bu çalışmada istenilen durum dışarıdan tedarik edilen apoferritin iç boşluğunda **CuS** nanopartiküllerinin sentezlenmesidir. Yapılan sentez sonunda elde edilen nanopartiküllerin yapısının şematik olarak gösterdiğimiz gibi olduğu AFM ve SEM görüntülerinden anlaşıldığı gibi, bu lazer ile muamele deneylerinde de desteklenmiştir. Yine tezin amacında da belirtildiği üzere **Afrrt-CuS** nanopartiküllerin fototermal terapi etkisinin anlaşılması amacıyla 808nm dalga boyuna sahip ( $1,5\text{W/cm}^2$ ) olan lazer ışını ile muamele edildiğinde, süreye ve konsantrasyona bağlı olarak **Afrrt-CuS** nanopartiküllerini içeren PBS tampon çözeltilerinin sıcaklık değişimleri termal kamera aracılığıyla incelenmiştir.



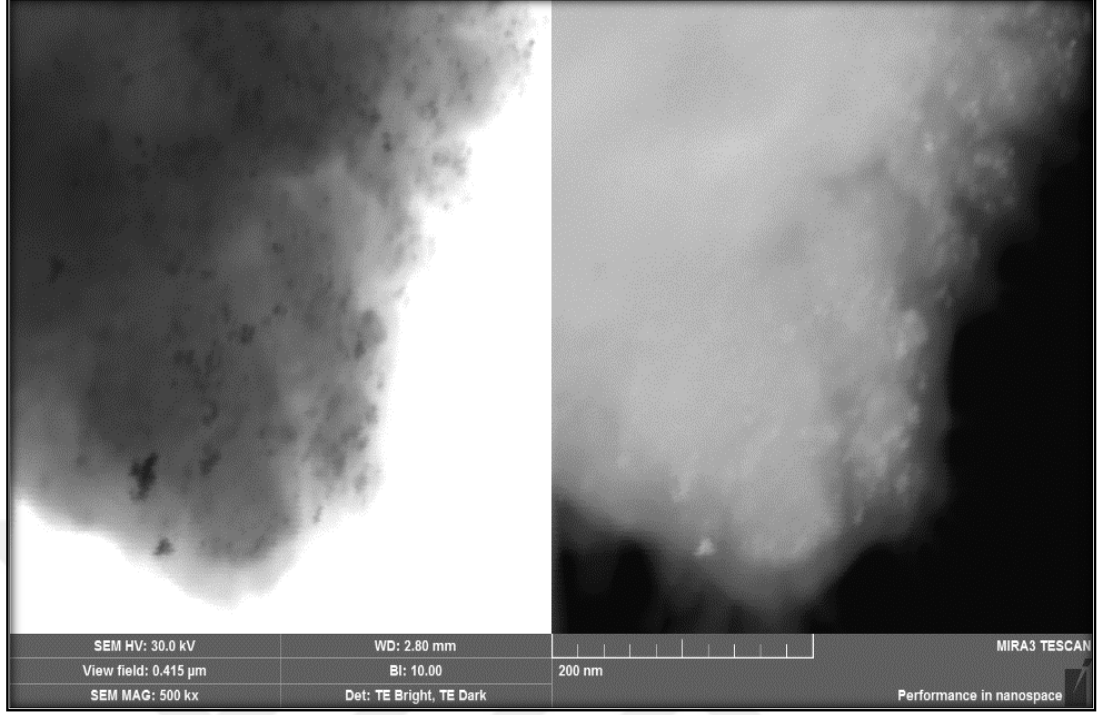
**Şekil 9.**Sentezlenen **Afrrt-CuS** Nanopartiküllerin şematik gösterimi

### 3.2 SEM Cihazı İle Görüntüleme Sonuçları

Sentezlenen nanopartiküllerin ortalama nanopartikül boyutu ve boy dağılımı taramalı elektron mikroskobu (Scanning Electron Microscope, SEM) (MIRA3 TESCAN) ile tayin edilmiştir. Bu amaçla 0.1 mL partikül dispersiyonu, örnek diski üzerine konularak, vakum ortamında 50°C'ta kurutulmuştur. Partiküller vakum altında yaklaşık 150 Angstrom kalınlığında altın ile kaplanmıştır. Görüntüler x1500 - x4000 - x15000 büyütme ile SEM cihazında fotoğraflanmıştır. Görüntüler içinden x1500 büyütme olan SEM fotoğraflarının değerlendirilmesi ile sayıca ortalama partikül boyutu ve boy dağılımı için bağıl standart sapma (relative standard deviation, RSD %) değeri belirlenmiştir.

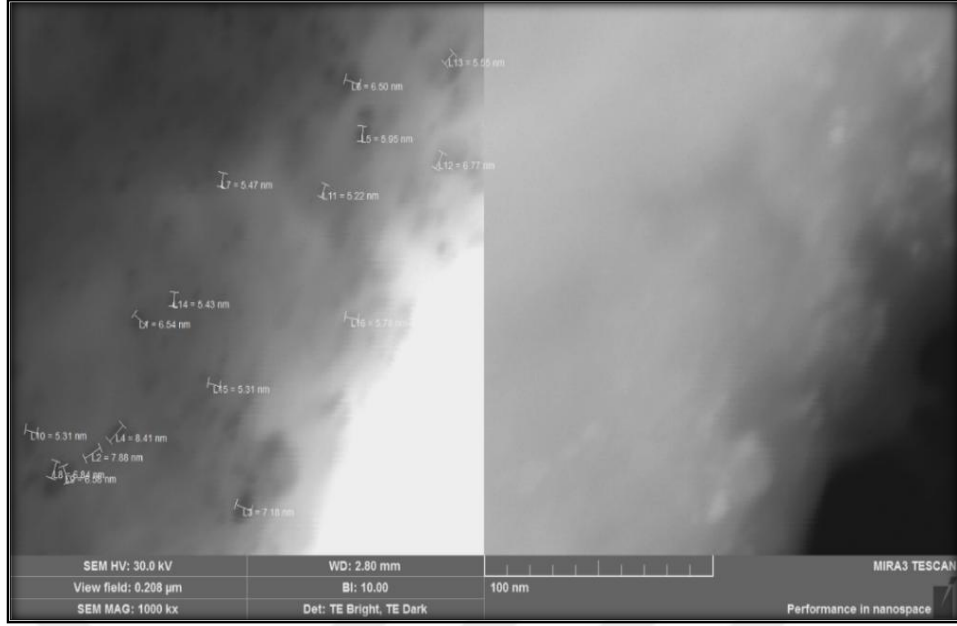


Şekil 10. Afrit-CuS nanopartiküllerin SEM görüntüsü (300kx)



**Şekil 11.** Afrt-CuS nanopartiküllerin SEM görüntüsü (500kx)

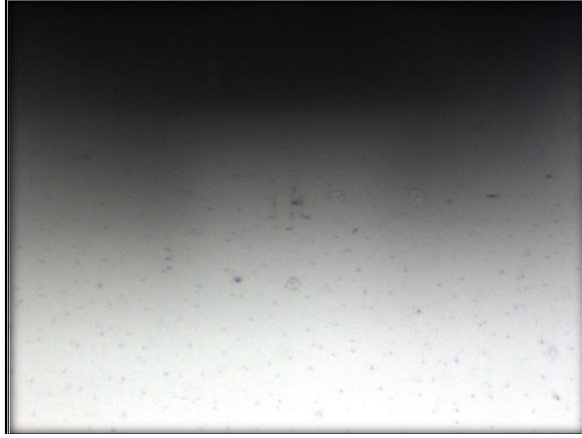
Sentezlenen Afrt-CuS nanopartiküllerinin elektron mikroskobu görüntüleri alınmıştır. Şekil 10 ve Şekil 11'deki Afrt-CuS nanopartiküllerin bulut görüntüsü Afrt protein kabuktan ileri gelirken, koyu noktacıklar ise nanoboyutlu CuS çekirdeklerdir. Bu görüntüler Afrt-CuS nanopartiküllerin kabuk-çekirdek yapısının oluşturulduğunu desteklemektedir.



**Şekil 12. Afirt-CuS nanopartiküllerin ortalama boyutları**

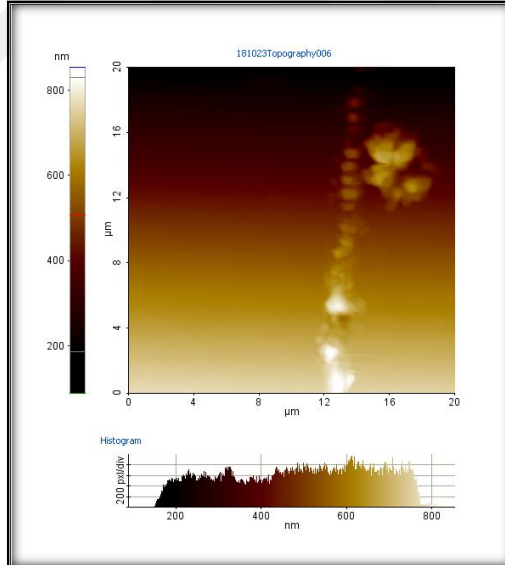
Şekil 12’de CuS nanopartiküllerin yığın olarak oluştuğu ve ortalama yığın boyutlarının 6.295nm olduğu hesaplanmıştır. Bu nanopartiküllerin homojen ve yaklaşık olarak eşit büyüklüğe sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca bu nanopartiküllerin boyutları da ortalama iç boşluk çapları 8 nm olan Afirt protein temelli nanoyapıların iç boşluklarında oluştuklarını desteklemektedir.

### 3.3 AFM İle Görüntüleme Sonuçları



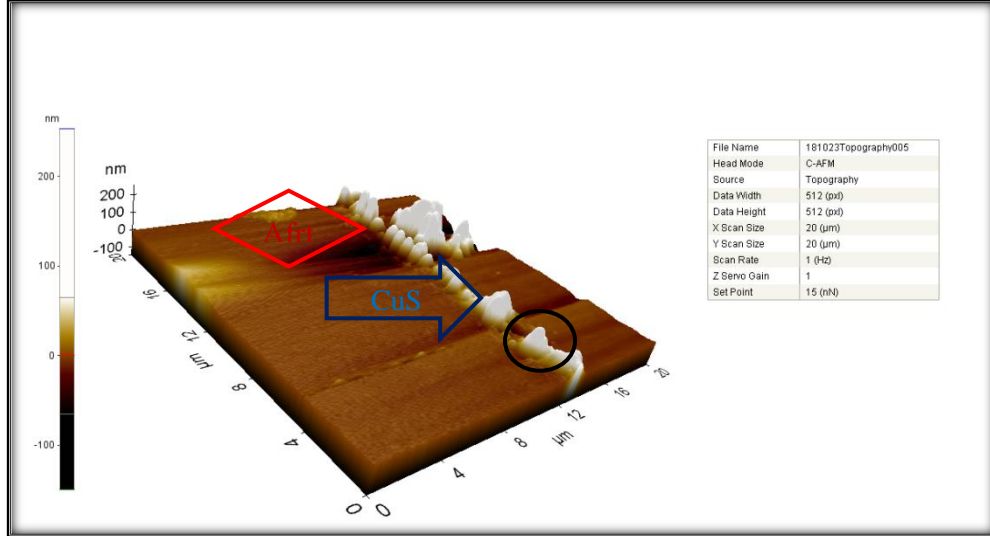
Şekil 13. Yüzey optik görüntüsü

Şekil 13’de görülen **Afirt-CuS** nanopartiküller, sentezlendikten sonra 1/10 oranında ultra saf su ile seyreltili. Adi cam üzerine mikro pipet yardımıyla damlatıldı ve 30°C’de etüvde kurutuldu.

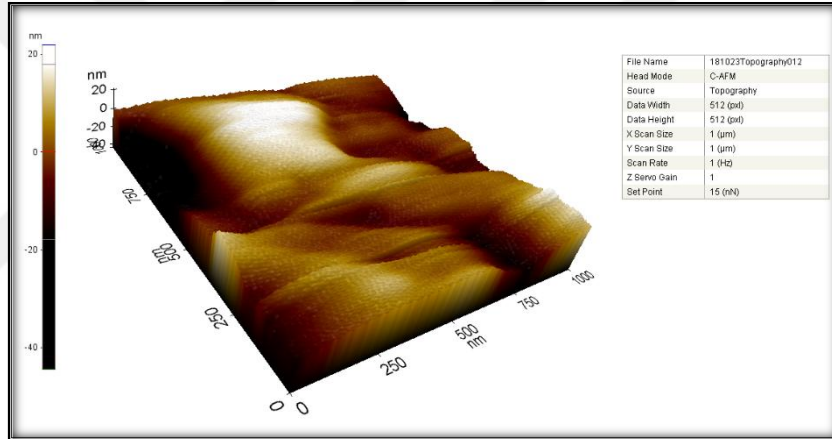


Şekil 14. **Afirt-CuS** yüzey görüntüsü

Şekil 14’de **Afirt-CuS** nanopartiküllerin 20x20µ alanda alınan yüzey görüntüsü verilmiştir. **Afirt-CuS** partiküllerin yüzeyin bazı yerlerinde homojen olarak dağıldığı, bazı yerlerinde de yığın olarak toplandığı görülmüştür. (Küçükoflaz, M.,2018)



Şekil 15. Afrr-CuS nanopartiküllerin 3D yüzey görüntüsü



Şekil 16. Afrr-CuS nanopartiküllerin 3D yüzey görüntüsü

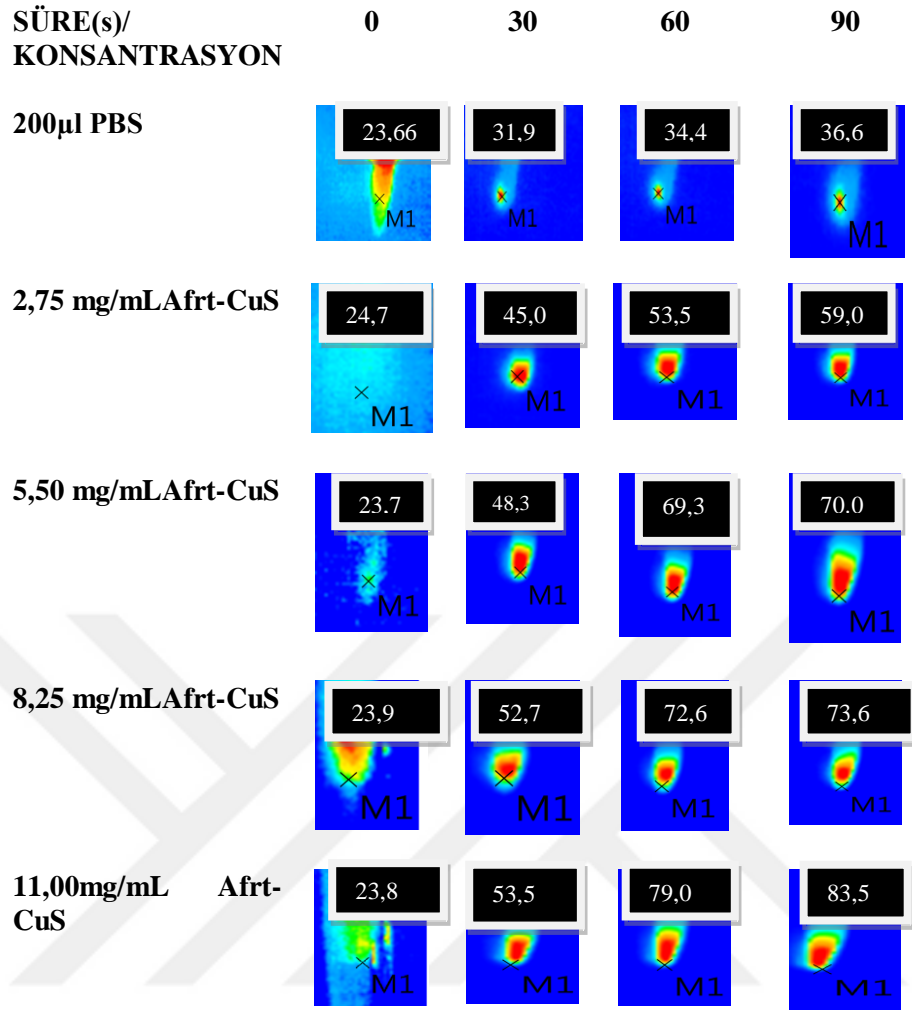
Şekil 15’de Afrr-CuS nanopartiküllerin 20x20µ alanda alınan 3D yüzey görüntüsü verilmiştir. Şekil 15’de Afrr proteininin ve CuS nanopartikülünün çekirdek - kabuk yapısını oluşturduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda daire içinde gösterilen alana 1x1µ ölçeklendirilerek Şekil 16’da Afrr-CuS 3D yüzey görüntüsü elde edilmiştir (Küçükflaz M. vd., 2018).

### 3.4 Termal Kamera ile Görüntüleme Sonuçları

Farklı konsantrasyonlarda, PBS tamponu içerisinde hazırlanan **Afrr-CuS** nanopartiküllerin ve kontrol amaçlı PBS tampon çözeltisinin 808 nm ( $1,5 \text{ W/cm}^2$ ) lazer ışını ile muamele edilmesi sonucu bu çözeltilerde meydana gelen fototermal etkiler değerlendirildi. **Şekil17-20**'de **Afrr-CuS** nanopartikül konsantrasyonlarına ve süreye bağlı olarak sıcaklık değişimlerinin termal kamera ile izlenmesi ile elde edilen görüntüler verilmiştir. Farklı **Afrr-CuS** nanopartiküllerin PBS tampon çözeltileri için (0, 2.75, 5.50, 8.25, 11.00 mg/mL), sıcaklık değerlerinde konsantrasyon ve süreye bağlı olarak önemli artışların olduğu belirlenmiştir. Özellikle **Afrr-CuS** nanopartikülleri içermeyen PBS tampon çözeltisi ile kıyaslandığında bu artışın bir hayli fazla olduğu görülmüştür.

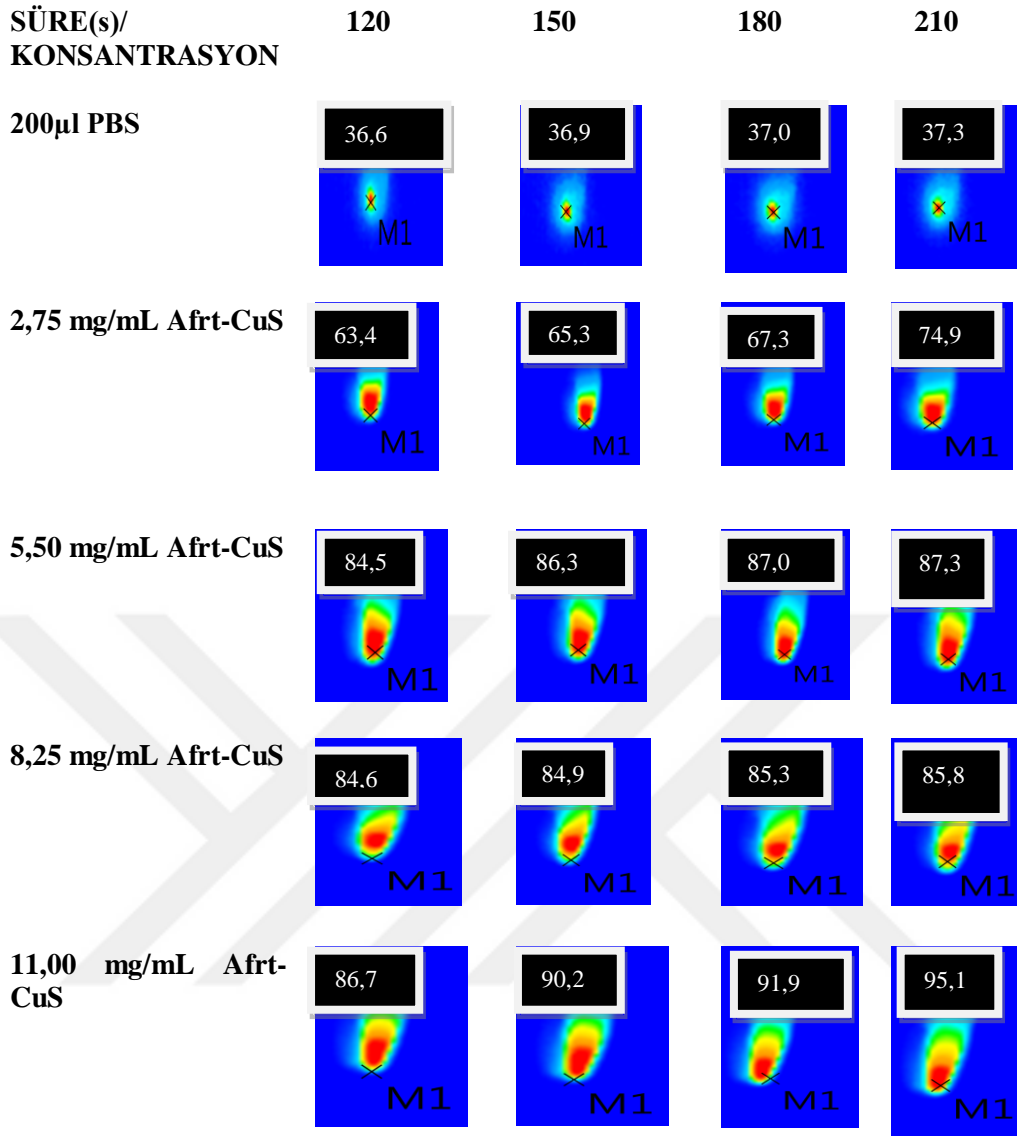
Maksimum konsantrasyondaki **Afrr-CuS** nanopartiküller için (11.00 mg/mL) son sıcaklık  $102,1^\circ\text{C}$  olarak ölçülmüştür ki bu sıcaklık artışı sadece PBS tampon çözeltisinin son sıcaklığı olan  $40,9^\circ\text{C}$  ile karşılaştırıldığında ciddi bir farkın olduğu aşikârdır. Bu fark ise **Afrr-CuS** nanopartiküllerden kaynaklanmaktadır.

Yine en düşük konsantrasyonda **Afrr-CuS** nanopartikülleri (2.75 mg/mL) içeren çözeltilere baktığımızda da son sıcaklığın  $84,9^\circ\text{C}$  olduğunu görmekteyiz ki bu değer de göreceli olarak düşük konsantrasyonlarda bile bu nanopartiküllerin ciddi fototermal etkilerinin olduğunu göstermektedir.

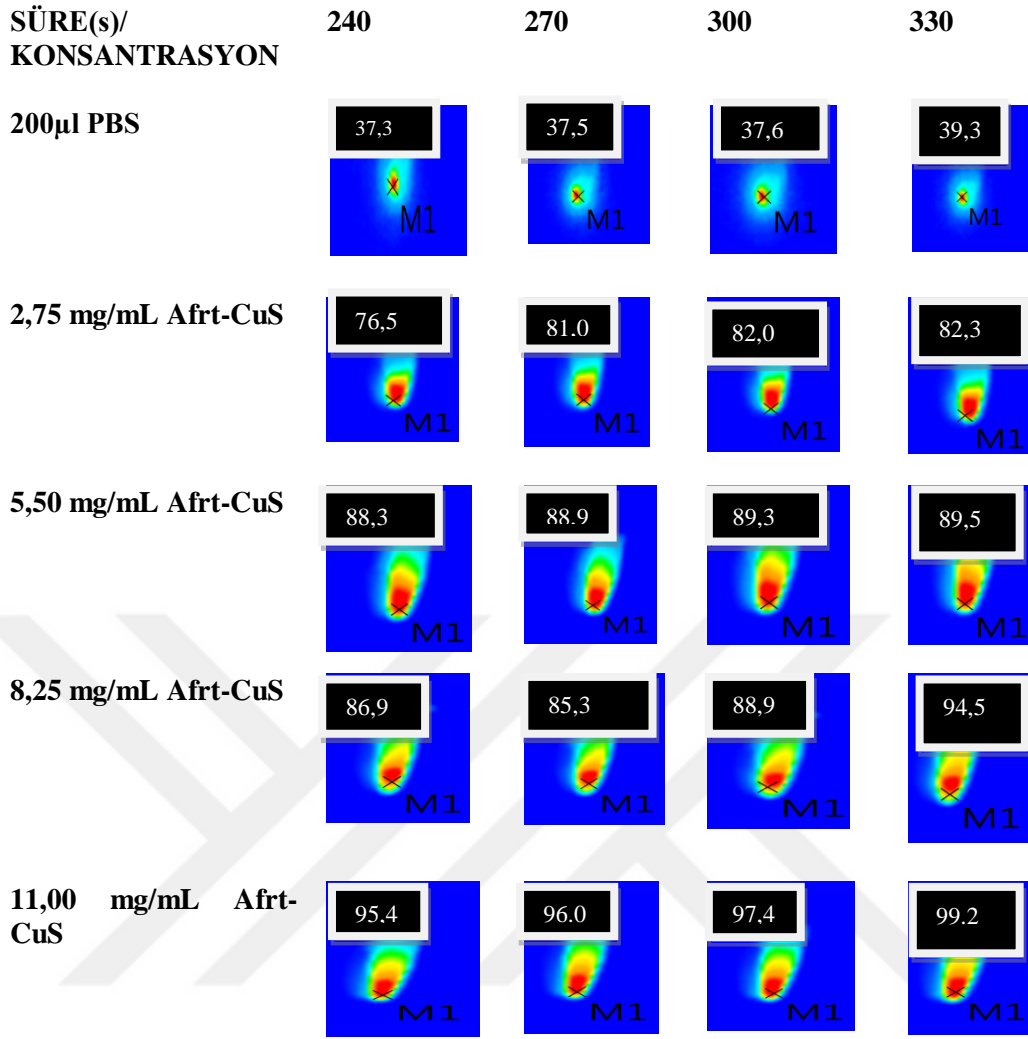


**Şekil 17.** Farklı konsantrasyondaki **Afirt-CuS** nanopartikülleri içeren PBS tampon çözeltilerin 0-30-60-90 saniyelerde ki sıcaklık değişimi (Tüm çözeltilerin toplam hacmi 200 µL)

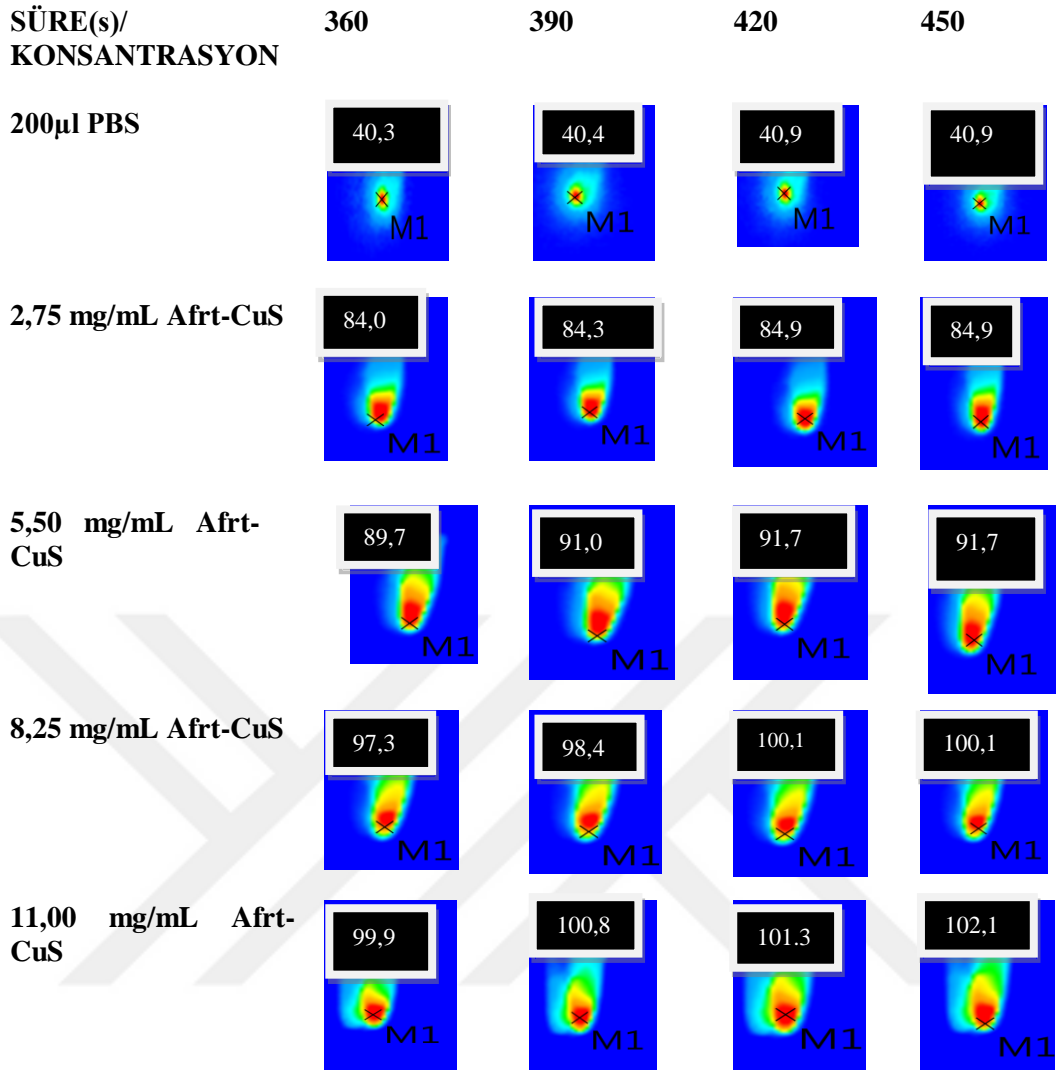




**Şekil 18.** Farklı konsantrasyonlardaki **Afirt-CuS** nanopartikülleri içeren PBS tampon çözeltilerin 120-150-180-210 saniyelerde ki sıcaklık değişimi (Tüm çözeltilerin toplam hacmi 200 µL).



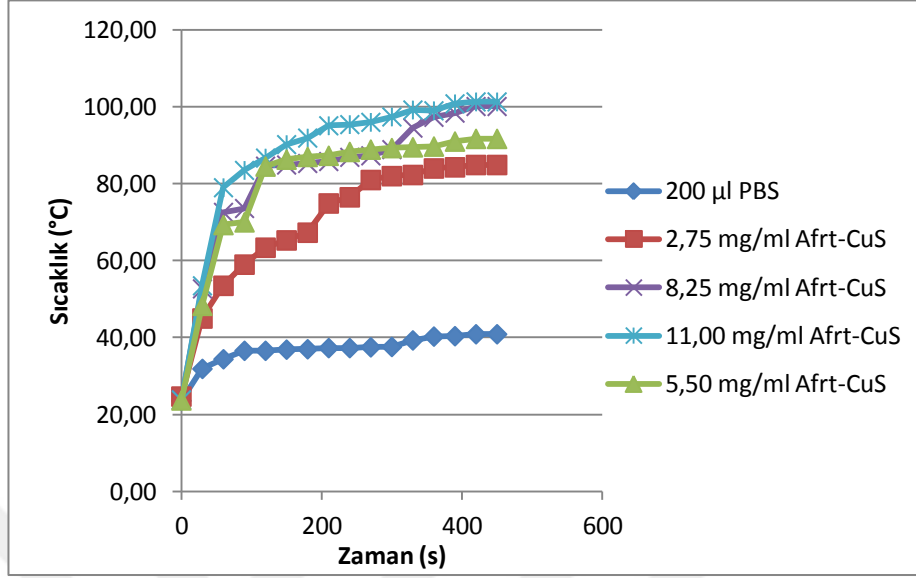
**Şekil 19.** Farklı konsantrasyonlardaki Afrt-CuS nanopartikülleri içeren PBS tampon çözeltilerin 240-270-300-330 saniyelerdeki sıcaklık değişimi (Tüm çözeltilerin toplam hacmi 200 µL ).



**Şekil 20.** Farklı konsantrasyondaki **Afirt-CuS** nanopartikülleri içeren PBS tampon çözeltilerin 360-390-420-450 saniyelerde ki sıcaklık değişimi (Tüm çözeltilerin toplam hacmi 200 µL.)

Ölçümler 450 saniyede bitirilmiştir, bunun temel nedeni PBS tamponunun kaynama sıcaklığına ulaşılmış olması (102. °C) ve bundan sonra sıcaklığın hemen hemen sabit kalmasıdır.

**Çizelge 4.** 808 nm ( $1.5 \text{ W/cm}^2$ ) lazer ışığına maruz kalan farklı konsantrasyonlardaki Afirt-CuS nanopartiküllerin sıcaklıklarının süre ile değişimi



Yine 808 nm ( $1.5 \text{ W/cm}^2$ ) lazer ışığına maruz kalan farklı konsantrasyonlardaki **Afirt-CuS** nanopartiküllerin sıcaklıklarının süre ile değişimine ait **Çizelge 4**'e baktığımızda da sadece PBS tamponu içeren çözelti ile diğer çözeltilerin sıcaklık farkları açıkça görülmektedir.

Bu sonuçlara göre **Afirt-CuS** nanopartiküllerin merkezinde bulunan ultra küçük boyutlu **CuS** nanopartiküllerin 808 nm lazer ışığını absorplayarak ısınmadan sorumlu olduğunu söyleyebiliriz. Burada **Afirt** protein kafesin temel görevi bu nanopartikülleri kapsüllüyerek onları korumak ve böylece vücut için daha az toksik hale getirerek bu **CuS** nanopartikülleri vücudun istenilen bölgelerine taşımaktır. Ayrıca protein yapılı **Afirt** nanopartiküllerin yüzeylerinde bulunan çeşitli amino asitlerin fonksiyonel gruplarından dolayı, **Afirt-CuS** nanopartiküllerin çok çeşitli fonksiyonlandırmalara son derece elverişli olduğunu da söyleyebiliriz. Kendiliğinden tümörlü bölgelerde birikebilme özelliğine sahip **Afirt**, kabuk yapısının yanı sıra bu nanopartiküllerin kanserin çeşitli türlerinde afinitesi yüksek biyolojik bileşikler ile fonksiyonlandırılabilmesi de bu nanopartiküllerin hedefe yönelik olarak çalışılmasını son derece elverişli kılacaktır. Biz bu çalışma ile sentezlediğimiz **Afirt-CuS** nanopartiküllerin fototermal özelliklerini optimize ederek daha ileri çalışmalarımız için son derece değerli bilgiler edinmiş olduk.

Sonuç olarak başarılı bir şekilde sentezlenip karakterize edilen ve fototermal özellikleri optimize edilen bu nanopartiküllerin daha ileriki çalışmalarda fonksiyonlandırılarak, fototermal özellikleri ile birlikte, *in-vitro* ve *in-vivo* çalışmaları dahil, çok çeşitli çalışmalarda kullanılabileceği düşünülmektedir. Laboratuvarımızda da bu yönde çalışmalar devam etmektedir.



## KAYNAKLAR

- Arakaki, A., Nakazawa, H., Nemoto, M., Mori, T., Matsunaga, T.** (2008). "Formation of magnetite by bacteria and its application", *Journal of The Royal Society Interface*, 5, 977–999.
- Arosio, P., Ingrassia, R., Cavdini, P.** (2009). "Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1790, 589–599.
- ASTM,** (2006). "E-2456-06 Terminology for nanotechnology", ASTM International,
- Bellini, M., Mazzucchelli, S., Galbiati, E., Sommaruga, S., Fiandra, L., Truffi, M., Rizzuto, M. A., Colombo, M., Tortora, P., Corsi, F., Prosperi, D.** (2014). "Protein nanocages for self-triggered nuclear delivery of DNA-targeted chemotherapeutics in Cancer Cells", *Journal of Controlled Release*, 196, 184–196.
- Çavuşoğlu H.** (2016). Biyomedikal uygulamalarda kullanılan metal nano malzemelerin üretimi, karakterizasyonu ve lazer ile etkileşimlerinin incelenmesi. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Metalurji ve Malzeme Mühendisliği Anabilim Dalı (Doktora Tezi). 108 s. Konya.
- Chen, J., Wang, D., Xi, J., Au, L., Siekkinen, A., Warsen, A., Li, Z.-Y., Zhang, H., Xia, Y., Li, X.,** (2007). Immuno gold nanocages with tailored optical properties for targeted photothermal destruction of cancer cells, *Nano Letters*, 7 (5), 1318-22)
- Crich, S. G., Bussolati, B., Tei, L., Grange, C., Esposito, G., Lanzardo, S., Camussi, G., Aime, S.** (2006). "Magnetic resonance visualization of tumor angiogenesis by targeting neural cell adhesion molecules with the highly sensitive gadolinium-loaded apoferritin probe", *Cancer Research*, 66, 9196–9201.

- Dimitriou, N.M. Tsekenis, G. Balanikas, E.C. Pavlopoulou, A. Mitsiogianni, M. Mantso, T. Pashos, G. Boudouvis, A.G. Lykakis, I.N. Tsigaridas, G. Panayiotidis, M.I. Yannopapas, V. ve Georgakilas, A.G.,** (2017). "Gold nanoparticles, radiations and the immune system: Current insights into the physical mechanisms and the biological interactions of this new alliance towards cancer therapy", *Pharmacol Ther.*
- Dominguez, V. J. M.** (2004). "Iron(III) complexation of Desferoxamine B encapsulated in apoferritin", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 75, 3145–3157.
- Dong, B., Xu, S., Sun, J., Bi, S., Li, D., Bai, X., Wang, Y., Wang L., Song H.** (2011). "Multifunctional NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>,Er<sup>3+</sup>@Ag core/shell nanocomposites: integration of upconversion imaging and photothermal therapy", *Journal of Materials Chemistry*, 21, 6193–6200.
- Douglas, T., Ripoll, D. R.** (1998). "Calculated electrostatic gradients in recombinant human H-chain ferritin", *Protein Science*, 7, 1083–1091.
- Douglas, T., Stark, V. T.** (2000). "Nanophase cobalt oxihydroxidemineral synthesis within the protein cage of ferritin", *Inorganic Chemistry*, 39, 1828–1830.
- Fakruddin, M. Hossain, Z. ve Afroz, H.,** (2012). "Prospects and applications of nanobiotechnology: a medical perspective", *Journal of nanobiotechnology*, 10: 31.
- Falvo, E., Tremante, E., Fraioli, R., Leonetti, C., Zamparelli, C., Boffi, A., Morea, V., Ceci, P., Giacomini, P.** (2013). "Antibody-drug conjugates: targeting melanoma with cisplatin encapsulated in protein-cage nanoparticles based on human ferritin", *Nanoscale*, 5, 12278–12285.
- Feynman, R.P.,** (1960). "There's plenty of room at the bottom", *Engineering and science*, 23: 22-36.

- Feynman, R.P.**, (2005). The Feynman lectures on physics 2 (2nd ed.). Addison-Wesley. ISBN 978-0-8053-9065-0.
- Hainfeld, J. F.** (1992). "Uranium-loaded apoferritin with antibodies attached—molecular design for uranium neutron-capture therapy", Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 89, 11064–11068.
- Han, J. -A., Kang, Y. J., Shin, C., Ra, J. -S., Shin, H. -H., Hong, S. Y., Do, Y., Kang, S.** (2014). "Ferritin protein cage nanoparticles as versatile antigen delivery nanoplatfoms for dendritic cell (DC)-based vaccine development", *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 10, 561–569.
- He, D., Marles, W. J.** (2015). "Ferritin family proteins and their use in bionanotechnology", *New Biotechnology*, 32, 651–657.
- Hsia, C.-H., Wuttig, A., Yang, H.**, (2011). An accessible approach to preparing watersoluble Mn<sup>2+</sup>-doped (CdSSe)ZnS (Core) shell nanocrystals for ratiometric temperature sensing, *ACS Nano*, 5, 9511-22.)
- Huang, X., Jain, P.K., El-Sayed, I.H., El-Sayed, M.A.**, (2008). Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles, *Lasers Med Sci*, 23, 217-28.
- Iwahori, K., Yoshizawa, K., Muraoka, M., Yamashita, I.** (2005). "Fabrication of ZnSe nanoparticles in the apoferritin cavity by designing a slow chemical reaction system", *Inorganic Chemistry*, 44, 6393–6400.
- Jaaskelainen, A., Soukka, T., Lamminmaki, T., Korpimaki, T., Virta, M.** (2009). "Nanotechnology-based approaches for the development of diagnostics, therapeutics, and vaccines", *Biotechnology and Bioengineering*, 102, 1012–1024.



- Jaqu , D., Vetrone, F.,** (2012). Luminescence nanothermometry, *Nanoscale*, 4, 4301-26.
- Kang, Y. J., Yang, H. J., Jeon, S., Do, Y., Hong, S. Y., Kang, S.** (2014). "Polyvalent display of monosaccharides on ferritin protein cage nanoparticles for the recognition and binding of cell-surface lectins", *Macromolecular Bioscience*, 14, 619–625.
- Koç, M.M.** (2017). Farklı yoğunlukta ve özellikte bulunan polimerlerin topografi, sürtünme, adhezyon ve nanomekanik özelliklerinin atomik kuvvet mikroskopisi kullanılarak belirlenmesi. C. . Fen Bilimleri Nanoteknoloji Mühendisliği Anabilim Dalı (Yüksek Lisans Tezi). 106 s. Sivas
- Kreuter, J.,** (2005). Application of nanoparticles for the delivery of drugs to the brain, *Int. Cong. Ser.*, 1277, 85-94.
- K  koflaz M.,  aęlayan M.O., Saraçoęlu K.B.** (2018). Determination of mechanical properties of polymeric microspheres used in controlled drug delivery systems by nanoindentation. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 1-11.
- K  koflaz, M.** (2018). Kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan polimerik mikro kürelerin nanomekanik özelliklerinin belirlenmesi. C. . Fen Bilimleri Nanoteknoloji Mühendisliği Ana Bilim Dalı (Yüksek Lisans Tezi). 95 s. Sivas.
- Lang, C., Schuler, D., Faivre, D.** (2007). "Synthesis of magnetite nanoparticles for bioand nanotechnology: genetic engineering and biomimetics of bacterial magnetosomes", *Macromolecular Bioscience*, 7, 144–151.
- Laufberger, V.** (1937). "Sur la cristallisation de la ferritine", *Bulletin de la Soci t  de chimie biologique*, 19, 1575–1582.

- Lee, J., Govorov, A.O., Kotov, N.A.,** (2005). Nanoparticle assemblies with molecular springs: A nanoscale thermometer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 44, 7439-42.
- Lee, J., Kotov, N.A.,** (2007). Thermometer design at the nanoscale, *Nano Today*, 2, 48-51)
- Lefevre, C. T., Bazylinski, D. A.** (2013). "Ecology, diversity and evolution of magnetotactic bacteria", *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 77, 497–526.
- Li, J., Jiang, F., Yang, B., Song, X. -R., Liu, Y., Yang, H. -H., Cao, D. -R., Shi, W. -R., Chen, G. -N.** (2013). "Topological insulator bismuth selenide as a theranostic platform for simultaneous cancer imaging and therapy", *Scientific Reports*, 3, 1998, 1-7.
- Li, L., Fang, C. J., Ryan, J. C., Niemil, E. C., Lebrón, J. A., Björkman, P. J., Arase, H., Torti, F. M., Torti, S. V., Nakamura, M. C., Seaman, W. E.** (2010). "Binding and uptake of H-ferritin are mediated by human transferrin receptor-1", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 3505–3510.
- Li, Y., Lu, W., Huang, Q., Li, C., Chen, W.** (2010). "Copper sulfide nanoparticles for photothermal ablation of tumor cells", *Nanomedicine*, 5, 1161-1171.
- Lin, C.P., Kelly, M.W., Sibayan, S.A.B., Latina, M.A., Anderson, R.R.,** (1999) Selective cell killing by microparticle absorption of pulsed laser radiation, *IEEE J Quantum Electron*, 5, 963-68.
- Lin, J., Wang, S., Huang, P., Wang, Z., Chen, S., Niu, G., Li, W., He, J., Cui, D., Lu, G., Chen, X., Nie, Z.** (2013). "Photosensitizer-Loaded Gold Vesicles with Strong Plasmonic Coupling Effect for Imaging-Guided Photothermal/Photodynamic Therapy", *ACS Nano*, 7, 5320–5329.

- Liu, G., Garrett, M., Men, P., Zhu, X., Perry, G., Smith, M.A.,** (2005). Nanoparticle and other metal chelation therapeutics in Alzheimer disease, *Bioch. et Bioph. Acta*, 1741, 246-52.
- Liveri, V.T.,** (2006). Controlled synthesis of nanoparticles in microheterogeneous systems: Springer Science & Business Media.
- Lovell, J. F., Jin, C. S., Huynh, E., Jin, H., Kim, C., Rubinstein, J. L., Chan, W. C. W., Cao, W., Wang, L. V., Zheng, G.** (2011). "Porphysome nanovesicles generated by porphyrin bilayers for use as multimodal biophotonic contrast agents" *Nature Materials*, 10, 324-332.
- Lu, F. Doane, T.L. Zhu, J.-J. ve Burda, C.,** (2012). "Gold nanoparticles for diagnostic sensing and therapy", *Inorganica Chimica Acta*, 393: 142-153.)
- Mastrangelo, C.,** (1999). "DNA analysis systems on a chip", *Adv. Sci. Technol*, 26: 465-476.
- Medina, C. Santos-Martinez, M. Radomski, A. Corrigan, O. ve Radomski, M.,** (2007). "Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance", *British journal of pharmacology*, 150: 552-558.
- Meldrum, F. C., Douglas, T., Lesi, S., Arosio, P., Mann, S.** (1995). "Reconstitution of manganese oxide cores in horse spleen and recombinant ferritins", *Journal of Inorganic Chemistry*, 58, 59-68.
- Meldrum, F. C., Heywood, B. R., Mann, S.** (1992). "Magnetoferritin: in vitro synthesis of a novel magnetic protein", *Science*, 257, 522-523.
- Millet, I., Pages, E., Hoa, D., Merigeaud, S., Doyon, F. C., Prat, X., Taourel, P.** (2012). "Pearls and pitfalls in breast MRI", *The British Journal of Radiology*, .85(1011), 197-207.

- Muddineti, O.S. Ghosh, B. ve Biswas, S.,** (2015). "Current trends in using polymer coated gold nanoparticles for cancer therapy", *Int J Pharm*, 484: 252-267.
- Munro, H. N., Linder, M. C.** (1978). "Ferritin: structure, biosynthesis, and role in iron metabolism", *Physiological Reviews*, 58, 317–396.
- Norio, T.,** (1974). On the Basic Concept of Nano-Technology, ed^eds. *Proc. Intl. Conf. Prod. Eng. Tokyo: Japan Society of Precision Engineering*, 18-23.
- Okuda, M., Iwahori, K., Yamashita, I., Yoshimura, H.** (2003). "Fabrication of Nickel and chromium nanoparticles using the protein cage of apoferritin", *Biotechnology and Bioengineering*, 84, 187–193.
- Özkan, T.O. ve Yörücü, H.,** (1986). *Taramalı Elektron Mikroskobu Laboratuvar Çalışmaları, TÜBİTAK-MAM.*
- Pattani, V.P. ve Tunnell, J.W.,** (2012). "Nanoparticle-mediated photothermal therapy: A comparative study of heating for different particle types", *Lasers in surgery and medicine*, 44: 675-684.
- Pitsillides, C.M. Joe, E.K. Wei, X. Anderson, R.R. ve Lin, C.P.,** (2003). "Selective cell targeting with light-absorbing microparticles and nanoparticles", *Biophysical journal*, 84: 4023-4032.
- Plana, M. N., Carreira, C., Muriel, A., Chiva, M., Abraira, V., Emparanza, J. I., Bonfill, X., Zamora, J.** (2012). "Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis", *European Radiology*, 22 (1), 26–38.
- Sharifzadeh, M.,** (2006). "Nanotechnology Sector Report", *Cronus Capital Markets*, 1st Quarter.

- Stanley, S.** 2014. "Biological nanoparticles and their influence on organisms", *Current Opinion in Biotechnology*, 28, 69–74.
- Sun, C., Yang, H., Yuan, Y., Tian, X., Wang, L., Guo, Y., Xu, L., Lei, J., Gao, N., Anderson, G. J., Liang, X. J., Chen, C., Zhao, Y., Nie, G.** (2011). "Controlling assembly of paired gold Clusters within apoferritin nanoreactor for in vivo kidney targeting and biomedical imaging", *Journal of the American Chemical Society*, 133, 8617–8624.
- Surguladze, N., Patton, S., Cozzi, A., Fried, M. G., Connor, J. R.** (2005). "Characterization of nuclear ferritin and mechanism of translocation", *Biochemical Journal*, 388, 731–740.
- Thompson, K. J., Fried, M. G., Ye, Z., Boyer, P., Connor, J. R.** (2002). "Regulation, mechanisms and proposed function of ferritin translocation to cell nuclei", *Journal of Cell Science*, 115, 2165–2177.
- Tian, B., Wang, C., Zhang, S., Feng, L. Z., Liu, Z.** (2011). "Photothermally Enhanced Photodynamic Therapy Delivered by Nano-Graphene Oxide", *ACS Nano*, 5, 7000–7009.
- Tian, Q., Jiang, F., Zou, R., Liu, Q., Chen, Z., Zhu, M., Yang, S., Wang, J., Wang, J., Hu, J.** (2011a). "Hydrophilic Cu<sub>9</sub>S<sub>5</sub> nanocrystals: A photothermal agent with a 25.7% heat conversion efficiency for photothermal ablation of cancer cells in vivo", *ACS Nano*, 5, 9761-9771.
- Truffi, M., Fiandra, L., Sorrentino, L., Mazzucchelli, M. M. S., Corsi, F.** (2016). "Ferritin nanocages: A biological platform for drug delivery, imaging and theranostics in cancer", *Pharmacological Research*, 107, 57–65.
- Vetrone, F., Naccache, R., Zamarron, A., Juarranz de la Fuente, A., Sanz-Rodriguez, F., Martinez Maestro, L., Martin Rodriguez, E., Jaque, D., Garcia Sole, J., Capobianco, J.A.,** (2010). Temperature sensing using fluorescent nanothermometers, *ACS Nano*, 4, 3254-58.)

- Wang, S., Riedinger, A., Li, H., Fu, C., Liu, H., Li, L., Liu, T., Tan, L., Barthel, M. J., Pugliese, G., Donato, F. D., D'Abbusco, M. S., Meng, X., Manna, L., Meng, H., Pellegrino, T.** (2015). "Plasmonic Copper Sulfide Nanocrystals Exhibiting Near-Infrared Photothermal and Photodynamic Therapeutic Effects", *ACS Nano*, 9, 1788-1800.
- Wang, Z.L.**, (2004). "What is nanotechnology? And how will this small wonder make a big change in manufacturing", *Industrial Engineer*, 36: 28-30.
- Wong, D. W. H., Borm, P. J.** (2008). "Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards", *International Journal of Nanomedicine*, 3, 133–149.
- Wu, G., Mikhailovsky, A., Khant, H.A., Fu, C., Chiu, W., Zasadzinski, J.A.**, (2008). Remotely triggered liposome release by near-infrared light absorption via hollow gold nanoshells, *Journal of the American Chemical Society*, 130 (26), 8175-7.)
- Xia, Y., Li, W., Cobley, C. M., Chen, J., Xia, X., Zhang, Q., Yang, M., Cho, E. C., Brown, P. K.** (2011). "Gold nanocages: from synthesis to theranostic applications", *Accounts Chemical Research*, 44, 914-924.
- Xing, R., Wang, X., Yan, L., Zhang, C., Tang, Z., Wang, X., Guo, Z.** (2009). "Fabrication of water soluble and biocompatible CdSe nanoparticles in apoferritin with the aid of EDTA", *Dalton Transactions*, 1710–1713.
- Yamashita, I., Iwahori, K., Kumagai, S.** (2010). "Ferritin in the field of nanodevices", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1800, 846–857.
- Yang, Z., Wang, X., Diao, H., Zhang, J., Li, H., Sun, H., Guo, Z.** (2007). "Encapsulation of platinum anticancer drugs by apoferritin", *Chemical Communications*, 33, 3453–3455.

**Zeltins, A.** (2013). "Construction and characterization of virus-like particles: a review", *Molecular Biotechnology*, 53, 92–107.

**Zhang, L., Li, L., Penta, D. A., Carmona, U., Yang, F., Schops, R., Brandsch, M., Zugaza, J. L., Knez, M.** (2015). "H-Chain Ferritin, A natural nuclei targeting and bioactive delivery nanovector", *Advanced Healthcare Materials*, 4, 1305–1310.

**Zharov, V.P., Galitovsky, V., Viegas, M.,** (2003). Photothermal detection of local thermal effects during selective nanophoto-thermolysis, *Appl Phys Lett*, 83(24), 4897-99.

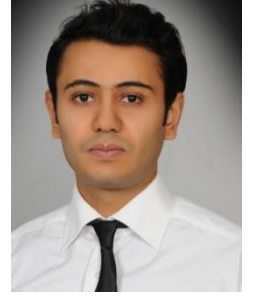
**Zhou, J., Sun, Y., Du, X. X., Xiong, L. Q., Hu, H., Li, F. Y.** (2010a). "Dual-modality *in vivo* imaging using rare-earth nanocrystals with near-infrared to near-infrared (NIR-to-NIR) upconversion luminescence and magnetic resonance properties", *Biomaterials*, 31, 3287-3295.

**Zhou, M., Zhang, R., Huang, M., Lu, W., Song, S., Melancon, M. P., Tian, M., Liang, D., Li, C.** (2010b). "A chelator-free multifunctional [64Cu] CuS nanoparticle platform for simultaneous micro-PET/CT imaging and photothermal ablation therapy", *Journal of the American Chemical Society*, 132, 15351-15358.

<url1- <http://thebiochemistation.blogspot.com/2014/09/pbs-tamponu-hazirlama.html>>

<url-2 <http://www.wikizeroo.net/index.php?q=aHR0cHM6Ly90ci53aWtpcGVkaWEub3JnL3dpa2kvVGVyYWVFsX2thbWVvYQ>>

## ÖZGEÇMİŞ



### **Kişisel bilgiler**

Adı Soyadı	Tayyar ÖZTÜRK
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas/ 16.10.1987
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce, Rusça
İletişim Adresi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Nanoteknoloji Mühendisliği Bölümü 58140 Sivas
E-posta Adresi	<a href="mailto:ozturktayyar9@gmail.com">ozturktayyar9@gmail.com</a>

### **Eğitim ve Akademik Durumu**

Lise	Ulaş Lisesi, 2002
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi, 2009

### **İş Tecrübesi**

Tercih Eğitim Kurumları	Kimya Öğretmeni, 2018
İSEM Akademi	Kimya Öğretmeni, 2018
Anadolu Tıp Teknolojileri	Kimyager, 2017
Sedir Grup LTD. ŞTİ	Kimyager, 2016
Ozon Tekstil	Uzman Yardımcısı, 2015
Renal İlaç Kimya	Kalite Kontrol Müdürü/ Kimyager, 2015

### **Ödüller, Teşvikler ve Üyelikler**

Sivas Havacılık Kulübü  
Kimyagerler Derneği