

**T.C.  
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANA BİLİM DALI  
FİZİKOKİMYA BİLİM DALI**

**L-PROLİN GRAFT EDİLMİŞ POLİ(HEMA) NANOPOLİMERİNİN  
RADYOAKTİF İŞARETLENMESİ VE DENEY HAYVANLARI  
ÜZERİNDE İN VİVO DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Taner TÜRKYARAR**

**Danışman  
Prof. Dr. Uğur AVCIBAŞI**



**MANİSA 2019**

**Taner  
TÜRKYARAR**

**L-PROLİN GRAFT EDİLMİŞ POLİ(HEMA) NANOPOLİMERİNİN RADYOAKTİF  
İŞARETLENMESİ VE DENEY HAYVANLARI ÜZERİNDE İN VİVO  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**2019**

## TEZ ONAYI

**Taner TÜRKYARAR** tarafından hazırlanan “ **L-prolin graft edilmiş poli(HEMA) nanopolimerinin radyoaktif işaretlenmesi ve deney hayvanları üzerinde in vivo değerlendirilmesi**” adlı tez çalışması 23/07/2019 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri önünde Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya Anabilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak başarı ile savunulmuştur.

**Danışman**                      **Prof. Dr. Uğur AVCIBAŞI**                      .....

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

**Jüri Üyesi**                      **Prof. Dr. F. Zümrüt Biber MÜFTÜLER**                      .....

Ege Üniversitesi

**Jüri Üyesi**                      **Doç. Dr. Ümran HIÇSÖNMEZ**                      .....

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

## **TAAHHÜTNAME**

Bu tezin Manisa Celal Bayar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde, akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını beyan ederim.

**Taner TÜRKYARAR**



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER .....	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
TABLO DİZİNİ .....	V
TEŞEKKÜR.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Nanoteknolojinin Kanser Tedavisinde Kullanılması .....	3
2.1.1. Nanoteknolojinin Geçmişi ve Ortaya Çıkışı .....	3
2.1.2. Nanoteknolojinin Kanser Tedavisindeki Rolü ve Önemi.....	4
2.1.3. Kanser Tedavisinde Nanoteknolojinin Geleneksel Tedavilere Göre Üstünlükleri .....	4
2.2. Poli(2-Hidroksietil Metakrilat) [Poli(HEMA)] .....	5
2.3. L-Prolin (L-Pro) .....	6
2.4. Radyofarmasötikler .....	7
2.5. Kalite-Kontrol Çalışmalarında Kullanılan Metodlar .....	8
2.5.1. İnce Tabaka Radyokromatografisi Hakkında Genel Bilgiler.....	8
2.5.2. İnce Tabaka Kromatografisinin Temel Prensipleri .....	8
2.5.3. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Hakkında Genel Bilgiler ve Çalışma Prensipleri.....	10
2.5.4. Cyclone Plus Fosfor Görüntüleme Sistemi Hakkında Genel Bilgiler ve Çalışma Prensipleri.....	11
2.6. Teknesyum ( <sup>99</sup> Tc) Kimyası.....	12
2.6.1. Teknesyum Elementi.....	12
2.6.2. Metastabil-Teknesyum İzomerik Çekirdeği ( <sup>99m</sup> Tc) .....	13
2.6.3. <sup>99</sup> Mo / <sup>99m</sup> Tc Jeneratörü .....	14
2.6.4. <sup>99m</sup> Tc'un İndirgenmesi .....	15
2.6.5. <sup>99m</sup> Tc ile İşaretleme .....	15
2.7. <sup>99m</sup> Tc İşaretleme Bileşiklerinin Kalite Kontrolü .....	15
2.7.1. Stabilitate .....	16
2.7.2. Lipofilite.....	16
2.7.3. Görüntüleme ve Sintigrafi.....	17
2.7.3.1. Dinamik Sintigrafi.....	17
2.7.3.2. Statik Sintigrafi.....	18
2.7.3.3. Tüm Vücut Sintigrafisi .....	18
2.7.4. Biyodağılım .....	19
3. MATERYAL VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. Materyal .....	20
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar.....	20
3.1.1.1. Kullanılan Kimyasallar .....	20
3.1.1.2. Kullanılan Cihazlar .....	20
3.2. Yöntemler .....	21
3.2.1. L-Prolin Graft Edilmiş Poli(HEMA) Bileşiklerinin Sentezi .....	21
3.2.2. L-prolin graft poli(HEMA) Nanopolimerinin <sup>99m</sup> Tc ile İşaretlenmesi.....	21
3.2.3. İşaretleme Çalışmaları.....	22

3.2.3.1. Stok Çözelti Hazırlanması.....	22
3.2.3.2. SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O Çözeltisinin Hazırlanması.....	22
3.2.3.3. Radyoişaretleme.....	22
3.3. Kalite Kontrol Çalışmaları.....	22
3.4. Lipofilite Çalışmaları.....	23
3.5. Stabilite Çalışmaları.....	24
3.6. Erkek Albino Wistar Sıçanlar Üzerinde Yapılan Biyodağılım Çalışmaları.....	24
3.7. Erkek Albino Wistar Sıçanlar Üzerinde Yapılan Sintigrafi Çalışmaları	24
3.8. İstatistiksel Analizler.....	25
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	26
4.1. <sup>99m</sup> Tc ile İşaretli bileşiklerin Kalite Kontrol Çalışmaları.....	26
4.1.1. TLRC Sonuçları.....	26
4.1.2. HPLC Sonuçları.....	26
4.2. Lipofilite Çalışması Sonuçları.....	27
4.3. Stabilite Çalışması Sonuçları.....	27
4.4. Biyodağılım Çalışması Sonuçları.....	28
4.5. Sintigrafi Çalışması Sonuçları.....	32
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
KAYNAKLAR.....	36
ÖZGEÇMİŞ.....	39

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACN</b>	Asetonitril
<b>DTPA</b>	Dietilen triamin pentaasetik asit
<b>EC</b>	(Electron Capture) Elektron Yakalama
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
<b>IP</b>	Intraperitoneal
<b>keV</b>	kilo elektron volt
<b>L-Pro</b>	L-Prolin
<b>MBq</b>	megabekerel
<b>mCi</b>	miliküri
<b>MDR</b>	Multi Drug Resistance (Çoklu İlaç Direnci)
<b>MeV</b>	milyon elektron volt
<b>Mo</b>	Molibden
<b>Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub></b>	Sodyum Perteknetat
<b>Nm</b>	Nanometre
<b>P</b>	Dağılım Katsayısı
<b>Poli(HEMA)</b>	Poli(2-(hidroksietil metakrilat)
<b>R<sub>f</sub></b>	Alıkonma Faktörü
<b>RG</b>	Radyoizotop Görüntüleme
<b>ROI</b>	Region of Interest (İlgi Alanı)
<b>Rpm</b>	revolutions per minute (Dakikadaki devir Sayısı)
<b>SF</b>	Serum Fizyolojik
<b>Tc</b>	Teknesyum
<b>TLC</b>	Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
<b>TLRC</b>	Thin Layer RadioChromatoraphy (İnce Tabaka Radyokromatografisi)
<b>µm</b>	mikrometre
<b><sup>99m</sup>Tc</b>	Metastabil Teknesyum
<b><sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup></b>	Perteknetat

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1 Poli(HEMA)'nın kimyasal yapısı .....	6
Şekil 2.2 L-Prolinin yapısı .....	6
Şekil 2.3 İnce tabaka kromatografisinin uygulanışı.....	10
Şekil 2.4 HPLC sistemi ekipmanları.....	10
Şekil 2.5 Cyclone Plus görüntüleme sistemi.....	11
Şekil 2.6 <sup>99</sup> Mo'un <sup>99</sup> Tc'a bozunması.....	14
Şekil 3.1 L-Prolin graft edilmiş poli(HEMA) nanopartiküllerin sentezi .....	21
Şekil 3.2 TLC ( örnek damlatma ve yürütme işlemleri) Perkin Elmer Cyclone Plus Storage Phosphor System cihazı .....	23
Şekil 4.1 ( <sup>99m</sup> Tc-L-prolin graft poli(HEMA)) optimum şartlarda gerçekleştirilen kromatogramı .....	26
Şekil 4.2 <sup>99m</sup> Tc-[L-prolin-graft-poli(HEMA)]'nın HPLC kromatogramı .....	27
Şekil 4.3 <sup>99m</sup> Tc-[L-prolin-graft-poli(HEMA)]bileşiğine ait stabilite sonuçları..	28
Şekil 4.4 <sup>99m</sup> Tc-[L-prolin-graft-poli(HEMA)] bileşiğinin organlardaki hedef organ/kan oranları .....	30
Şekil 4.5 <sup>99m</sup> Tc-[L-prolin-graft-poli(HEMA)] bileşiğinin organlardaki hedef organ/kas oranları.....	30
Şekil 4.6 <sup>99m</sup> Tc-[L-prolin-graft-poli(HEMA)] bileşiğinin testis organındaki testis/kan ve testis/kas oranları.....	31
Şekil 4.7 <sup>99m</sup> Tc-[L-prolin-graft-poli(HEMA)] bileşiğinin pankreas organındaki pankreas/kan ve pankreas/kas oranları.....	31
Şekil 4.8 <sup>99m</sup> Tc-[L-prolin-graft-poli(HEMA)] bileşiğinin prostat organındaki prostat/kan ve prostat/kas oranları.....	32
Şekil 4.9 <sup>99m</sup> Tc-[L-prolin-graft-poli(HEMA)] 'nın 30., 60., 90. ve 120. dakikada elde edilen statik görüntü.....	33
Şekil 4.10 <sup>99m</sup> Tc-[L-prolin-graft-poli(HEMA)]'nın 30.dakikada elde edilen dinamik görüntüler.....	34



## TABLO DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 3.1 Optimum işaretleme koşulları.....	23
Tablo 4.1 Deneysel ve teorik olarak elde edilen LogP değerleri.....	27
Tablo 4.2 Biyodağılım çalışmasında elde edilen % ID/g değerleri.....	29
Tablo 4.3 Sintigrafi çalışması sonuçları (ROI değerleri).....	32



## TEŞEKKÜR

Çalıőmamın her aşamasında bana destek olan, her zaman motive eden, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Uğur AVCIBAŞI'ya, yoğun çalışma hayatı içerisinde bana değerli vaktini ayırıp her konuda yardımcı olan Sayın Buket ATEŐ'e, deneysel çalıőmalarımızı yapmamız için her türlü kolaylığı sağlayan ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Fikriye Gl GÜMÜŞER ve ekibine, Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü'nde çalışma imkanı sunan, laboratuvarlarını aan her konuda yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Perihan ÜNAK'a, çalıőmalarım sırasında laboratuvar çalıőmalarımda bana yardımcı olan Sayın Volkan TEKİN'e, lisansüstü eğitimim boyunca bana her türlü maddi ve manevi desteği veren eőim Canan TÜRKYARAR'a, öğrenim hayatım boyunca beni maddi ve manevi olarak destekleyen ve hep yanımda olan aileme yürekten teşekkür ederim.

Taner TÜRKYARAR  
Manisa, 2019

## ÖZET

### Yüksek Lisans Tezi

#### L-prolin graft edilmiş poli(HEMA) nanopolimerinin radyoaktif işaretlenmesi ve deney hayvanları üzerinde *in vivo* değerlendirilmesi

Taner TÜRKYARAR

Manisa Celal Bayar Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Uğur AVCIBAŞI

Günümüz dünyasında nanoteknolojinin kullanılması çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisini yeni ufuklar açmaktadır. Bu nedenle nanoteknolojiye duyulan ilgi her geçen gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle kanser tedavisinde nanoteknolojinin önemi gözardı edilemeyecek bir potansiyele sahiptir. Nanoteknoloji tanı, tedavi, ilaç geliştirme, yapay doku, bilgi ve teknoloji ile sağlık alanına önemli katkılar sağlamaktadır.

Aşı nanopolimerler belirli avantajları ve kullanım alanlarının çokluğu sağlık alanında bizim için vazgeçilmez bir enstrüman olmuştur. Aşı polimerler tasarlanırken bu polimerlerin üzerinde değişiklik yapılabilmesi ve biyolojik olarak benzer özellikte olması başlıca temel unsurdur. Aşı nanopolimerler hedef hücre ve dokuya özel klinik uygulamalar için tasarlanmış en az yan etkilerle, en fazla olumlu etkiyi sağlamaktadır.

Kanser tedavisinde ve teşhisinde kullanılan radyofarmasötüğün istenilen hedef hücre içine girip kanserli hücreye tutunması çok önemlidir. Bu iş için daha önce sentezlenmiş olan L-prolin-graft-poli(HEMA) nanopolimerinin, teknesyum-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) radyonüklidi ile işaretlenerek taşınması mümkün olacaktır. Bu işaretli polimer Nükleer Tıp alanında kullanılacak yeni bir radyofarmasötik olarak karşımıza çıkacaktır.

Bu çalışma iki aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşamada, daha önce sentezlenen yeni nesil bir polimer olan L-prolin-graft-poli(HEMA), uygun koşullar belirlenerek  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretlemesi yapılmıştır. İşaretleme çalışmalarının optimizasyonu için İnce Tabaka Radyo Kromatografi (TLRC) yöntemi ve Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) yöntemi tercih edilmiştir. İkinci aşamada,  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretlemesi yapılmış L-prolin-graft-poli(HEMA) *in vivo* çalışması deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilmiştir. *In vivo* aşamasında Albino Wistar sıçanlar üzerinde görüntüleme (sintigrafi) ve biyodağılım çalışmaları yapılmıştır. Yapılan sintigrafi ve biyodağılım çalışmaları sonucunda L-prolin-graft-poli(HEMA) nanopolimerinin hangi organlara spesifik olarak etki ettiği tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada ilk kez  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretli L-prolin-graft-poli(HEMA) nanopolimerinin *in vivo* çalışmaları yapılmış, bu polimerin Nükleer Tıp alanında görüntüleme ve tedavide kullanılması için ilk öncül çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Nanopolimer, Kanser, teknesyum-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), Prolin, Radyoişaretleme

**2019, 39 sayfa**



## **ABSTRACT**

### **M.Sc. Thesis**

#### **Radioactive labeling of L-proline-graft-poly (HEMA) nanopolymer and in vivo evaluation on experimental animals**

**Taner TÜRKYARAR**

**Manisa Celal Bayar University  
Graduate School of Applied and Natural Sciences  
Department of Chemistry**

**Supervisor: Prof. Dr. Uğur AVCIBAŞI**

The use of nanotechnology in today's world opens new hopes in the diagnosis and treatment of various diseases. Therefore, importance of nanotechnology has increased day after day. Especially, nanotechnology in cancer treatment and diagnosis has an important potential. Nanotechnology provides significant contributions to diagnosis, treatment, medicine, artificial tissue information and technology.

The specific advantages of the radiolabelled nanoparticles and the variety of areas of use have been an indispensable instrument for us in the field of health. It is essential that these polymers are biologically similar and adjustable in the design of radiolabelled polymers. Radiolabeled nanoparticles provide maximum therapeutic effect with minimal side effects designed for target cell and tissue.

It is very important that the radiopharmaceutical used in the treatment and diagnosis of cancer is inserted into the target cell. For this purpose, it will be possible to carry the previously synthesized L-proline-graft-poly (HEMA) nanopolymer with technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) radionuclide. This labeled polymer will be a new radiopharmaceutical used in the field of Nuclear Medicine.

In this study, firstly, L-proline-graft-poly (HEMA), a new generation polymer previously synthesized, was labeled with ( $^{99m}\text{Tc}$ ) by determining appropriate conditions. Thin Layer Radio Chromatography (TLRC) and High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method were used to optimize labeling studies. Secondly, L-proline-graft-poly (HEMA) In vivo study labeled with  $^{99m}\text{Tc}$  has been performed on experimental animals. In vivo stage, scintigraphy and biodistribution studies were performed on Albino Wistar rats. As a result of scintigraphy and biodistribution studies, it has been determined which organs are affected by L-proline-graft-poly (HEMA) nanopolymer specifically. In this study, for the first time, in vivo studies of  $^{99m}\text{Tc}$  labeled L-proline-graft-poly (HEMA) nanopolymer were performed and the first preliminary studies were carried out for imaging and treatment of this polymer in the field of Nuclear Medicine.

**Keywords:** Nanopolymer, cancer, technesium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), Radiolabeling, Proline

**2019, 39 pages**



## 1.GİRİŞ

Kanser, günümüz dünyasında gelişen teknoloji ve sanayileşme ile her geçen gün artmaktadır. 2020 yılında öngörülen vaka sayısı 15 milyondan fazladır[1]. Ülkemizde de kanser hastalığına yakalanan kişi sayısı her geçen gün artmaktadır. Ülkemizde kanser ikincil ölüm nedenidir ve tüm ölümlerin yaklaşık %20 sini oluşturmaktadır[2]. Kanser tedavisi oldukça uğraş gerektiren uzun ve zorlu bir süreçtir. Moleküler genetik ve tıp alanındaki gelişmeler kanser tedavilerine yeni teşhis ve tedavi yöntemleri sunmaktadır. Bu gelişmelerin moleküler ölçekte uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde birçok yararı olduğu görülmüştür. Kanserli hücrelerin görüntülenmesi, tedavinin ilk aşamasıdır ve tedaviye çok büyük katkısı vardır. Nanoteknoloji, son yıllarda kanserli hücrelerin tedavisi ve görüntülenmesinde en önemli faktörlerden biridir. Nanoteknoloji sadece görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi için değil aynı zamanda tedavi amaçlı hedef doku ya da organa uygun ilaç geliştirilmesi bakımından da son derece önemlidir.

Nanoteknolojinin en çok kullanıldığı alanlardan biri tıptır. Hastalıkların tedavisinden teşhisine kadar birçok alanda yaygın olarak kullanılır. Aslında hücre dediğimiz yapı nanoboyutta işlevlerini gerçekleştiren kompleks biyolojik bir yapıdır. Hücre içerisindeki proteinler birer nanorobot gibi çalışarak hücrenin sağlıklı bir şekilde yaşamasını sağlar. Nanotıbbın amacı da düzenli bir şekilde çalışan bu sistemin işleyişini canlıya yarar sağlayacak şekilde kontrol altına almaktır[3]. Günümüzdeki teknolojik gelişmelerin ilerlemesi biyolojik sistemlerin moleküler düzeyde izlenmesi, onarılması, yapılandırılması ve denetlenmesi nanoteknoloji sayesinde artık mümkündür. Nanotıp, nanoteknolojinin bir dalıdır ve hastalığı tedavi ve teşhis etmek için, hasarlı dokuların onarılması için moleküler ölçekte tıbbi müdahale anlamına gelmektedir[4].

Son yıllarda yapılan çalışmalar görüntüleme ve taşıma sistemleri için nanoteknolojinin kullanım alanları hızla artmaktadır. Geliştirilen nanopolimerler birçok farklı alanda kullanılmaktadır. Biyoteknoloji, nanoteknoloji konularında gelişim gösteren nanopolimerler, moleküler, biyokimyasal işlemlerde kullanılmaktadır.

Nanopolimerlerin avantajları, canlılar üzerindeki zehirli etkilerinin çok düşük düzeylerde olması, organik çözücü kalıntıları içermemeleri, büyük ölçekte ve görece ucuz bir şekilde üretimlerinin mümkün olması ve dokulara etkin madde uygulanabilmesi, kontrollü etkin madde salınımıdır. Nanopolimerlerin eşsiz özelliklerinden biri de maddelerin belli boyut aralığında hacimsel yapılarından farklı olağandışı özellikler ve farklı görevler taşıyabilmeleridir. Aynı zamanda yüzey alanı/hacim oranının mikro parçacıklara göre çok daha yüksek olması hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarında birinci tercih olmasını sağlamıştır Nanopolimerler, kanser teşhis ve tedavisinde, istenilen türde ilaç üretiminde, biyosensörler gibi tıp ve biyolojik alanlarında tercih edilmektedir[5].

Aşı nanopolimerler avantajları ve günümüzde tercih edilmeleri sebebiyle çok yaygın kullanılmaktadır. Aşı nanopolimerleri, biyolojik uyumluluk, iyon değişimi ve ısıya karşı duyarlılık özelliklerinin duruma göre değiştirilebildiği için tercih edilmekte ve çeşitli endüstriyel ve biyomedikal alanlarda kullanılabilir.

Yeni nesil bir polimer olan  $^{99m}\text{Tc}$  radyonüklidi ile işaretli prolin ile aşılansız L-prolin-graft-poli(HEMA) polimerinin deney hayvanları üzerindeki *in vivo* etkinliğinin incelenmesi planlanmaktadır. Bu çalışma ile yeni nesil bir radyofarmasötik tıp dünyasına kazandırılması hedeflenmektedir.

Bu tezin amacı, son zamanlarda sıklıkla kullanılmaya başlanan aşı polimerlerden biri olan daha önce sentezlenen L-prolin-graft-poli(HEMA) polimeri için uygun şartları belirleyip, bu şartlarda  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretleyerek deney hayvanları üzerinde *in vivo* çalışması yapmaktır.  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretli nanopolimeri elde etmek için  $\text{SnCl}_2$  indirgeme yöntemi kullanılarak uygun şartlarda yüksek bağlanma verimi elde edilmiş ve erkek Albino Wistar sıçanlar üzerinde biyodağılım ve sintigrafi çalışması yapılmıştır.  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretli L-prolin-graft-poli(HEMA) nanopolimerinin birikim yaptığı organlardaki tutulum süreleri ve tutulum miktarları belirlenmiştir. Bu bilgilerle  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretli L-prolin-graft-poli(HEMA) nanopolimerinin canlı vücudunda bulunan kanserli organların teşhisinde ve tedavisinde kullanılacağı belirlenmiş olacaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Nanoteknolojinin Kanser Tedavisinde Kullanılması

#### 2.1.1. Nanoteknolojinin Geçmişi ve Ortaya Çıkışı

Nanoteknoloji, birçok farklı bilim dalını kapsayan multidisipliner bir alandır. “Nano” ön eki Yunancadan türetilmiş olup “Cüce” anlamına gelmektedir. Bir nanometre (nm) bir metrenin milyarda biridir. Örnek vermek gerekirse bir insan saçı 80.000 nm genişliğinde, kırmızı kan hücresi yaklaşık olarak 7.000 nm çapındadır[6].

Nanoteknoloji ile ilgili temel kavramlar ilk olarak Richard Feynman tarafından 1959 yılında ortaya atılmıştır. Feynman materyallerin atom ve moleküllerinin baştan sona değiştirilebileceğini öne sürmüştür. Eric Drexler, 1980 yılında yayımlanan kitabında nanoteknolojinin olası uygulama alanlarını anlatmıştır. Drexler bu kitabında atomları planlı bir şekilde bir araya getirerek maddenin fiziksel özelliklerinin değiştirilebileceği ve istenilen amaca göre farklı moleküller oluşturulabileceğini iddia etmiştir[7].

Nanoteknoloji en geniş ifadeyle, maddenin atomik-moleküler boyutta mühendisliğin yapılarak yepyeni özelliklerinin açığa çıkarılması; nanometre ölçeğindeki fiziksel, kimyasal ve biyolojik olayların anlaşılması, kontrolü ve üretimi amacıyla, fonksiyonel materyallerin, cihazların ve sistemlerin geliştirilmesidir. Bir başka ifade ile araçların, malzemelerin ve yapıların moleküler düzeyde işlenmesi, oluşturulması ve manipüle edilmesi olarak tanımlanmaktadır[8].

Tıp alanında daha iyi bir seviyeye gelebilmek için vücudumuz hakkında yeterli bilgi birikimimizin olması gerekir. Nanoteknoloji bu durumda büyük bir önem arz etmektedir. Nano boyutta malzeme, cihaz ve ilaçların geliştirilmesiyle vücudumuz hakkında ayrıntılı bilgi elde etmemiz mümkündür. Üretilen malzemeler hücrelere moleküler seviyede temas girer ve biyolojik sistemler arasında bütünleşme gerçekleşir.

Nanoteknolojide meydana gelen gelişmeler ve ilerlemeler, hastalıkların teşhisinde, tedavisinde, çeşitli hastalıkların görüntülenmesinde aynı zamanda tedavi aşamasında radyofarmasötiklerin hücre içine taşınmasında büyük önem kazanmaktadır.

### **2.1.2. Nanoteknolojinin Kanser Tedavisindeki Rolü ve Önemi**

Kanser, gelişimi uzun süren bir hastalıktır. Erken teşhis tedaviyi ciddi şekilde kolaylaştırır. Hücrelere erken müdahale edilebilirse kanserin gelişimi geriletebilir[9].

Nanoteknoloji yardımıyla kanserli hücreler erken dönemde teşhis edilebilir. Bu konudaki görüntüleme teknikleri nanoteknoloji sayesinde en ileri seviyeye varmıştır. Nanoyapılar günümüz teknolojisinde tek bir tümör hücresine giebilmektedir. Örneğin mamografi ile meme kanserine klinik teşhisin konması için 1.000.000 tümör hücresinin oluşmuş olması gerekir. Nanoteknoloji yardımı ile 100'den az tümör hücresinin oluştuğu durumda dahi meme kanserini teşhis etmek mümkündür[10].

Kanser tedavisinde kullanılan birçok yöntem vardır. Bunlar, radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi yöntemlerdir. Uygulanan bu yöntemlerin bazı olumsuz tarafları bulunmaktadır. Nanoteknolojik uygulamalar bu olumsuzlukları engellemektedir. Nanoteknoloji yardımıyla kanserli dokuya yönelik kemoterapi mümkün olmaktadır. Bu sayede halihazırda kullanılan kemoterapi ilaçlarının yan etkileri büyük ölçüde ortadan kalkmış olur. Ayrıca kanserli dokulara etkili dozlar ulaştırılarak iyileşme süresi kısaltılabilir. Nanoteknoloji, kanser tedavisi yanında teşhisi konusunda da önemli imkânlar sunmaktadır. Nanoteknolojinin sunduğu erken teşhis ve etkili tedavi imkânları ile kanser, rutin tedavi edilebilir, iyileşme oranı yüksek, ölüm oranı düşük bir hastalık haline gelebilir[11].

### **2.1.3. Kanser Tedavisinde Nanoteknolojinin Geleneksel Tedavilere Göre Üstünlükleri**

Kanseri tedavi edebilmek için bilimsel çalışmalar devam etmektedir. Her geçen gün yeni gelişmeler yaşanmaktadır. En çok kullanılan tedavi yöntemlerinden

biri kemoterapidir. Kemoterapinin birçok dezavantajı vardır. Hastayı diğer hastalıklara karşı korumasız bırakması yani bağışıklık sistemini zayıflatması en olumsuz taraflarındandır. Klasik kemoterapi ilaçları vücutta hedefe yönelik hareket etmemektedir. Kullanılan ilaçlar kanserli hücelere etki ettiği gibi sağlıklı hücelere de etki etmektedir. Ayrıca kanserli hücelere, tedavi için gereken dozlar da ulaşmamaktadır. Karşılaşılan bir diğer sorun, anti-kanser bileşenlere karşı gelişen MDR (Multi Drug Resistance) durumudur. Tüm bu önemli yan etkiler, kemoterapi ilaçlarının dokuya özgü etki etmemesinden kaynaklanır. Kanser tedavisinde kemoterapi ilaçlarının mümkün olduğunca tümörleri hedef alması ve sağlıklı dokular üzerinde etkisinin sınırlı olması, tedavideki başarı bakımından esastır. Bu husus ayrıca hastanın yaşam süresi ve kalitesinin artması bakımından önemlilik arz eder [12].

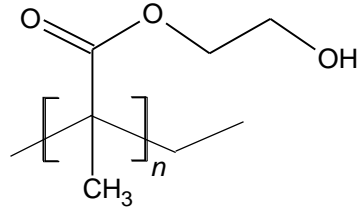
Nanoteknolojideki gelişmeler hedefe odaklı ilaç konusunda önemli yenilikler getirmiştir. Bu sayede ilaçları kanser hücelere girişi daha kolay olur, hücre içi konsantrasyonu artırılabilir böylece sağlıklı hücelere yapacağı olumsuz etki en aza indirilmiş olur.

Nanoteknoloji sadece hedef odaklı ilaç ile kalmayıp daha fonksiyonel, daha hızlı, az yer kaplayan, ucuz, olağanüstü yeni özelliklere sahip malzeme, cihaz ve sistemler üretildiği için bu teknolojinin cerrahide çok önemli bir yeri olacağı düşünülmektedir[13].

Kanserin nanoteknoloji kullanılarak teşhis, görüntüleme ve tedavi edilmesi prensibinden meydana gelen dal nanotıptır. Bu yeni teknolojinin nanotıpta kullanılması büyük avantajlar sağlayacak belki de sağlık alanında çığır açacak bir gelişme olacaktır.

## **2.2. Poli(2-Hidroksietil Metakrilat) [Poli(HEMA)]**

Hidrojeller, sulu ortam ile temas ettiğinde çözünmeyen, çok fazla miktarda suyun yapısında tutup şişme özelliği gösteren, çok fazla hidrofilik gruplar içeren, üç boyutlu ve ağ özelliği gösteren polimerlerdir[14]. Poli(HEMA) da bir hidrojel polimerdir.(Şekil 2.1)



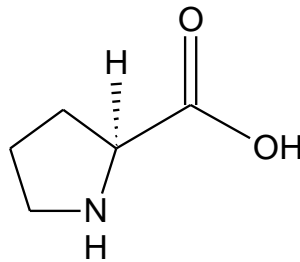
**Şekil 2.1** Poli(HEMA)'nın kimyasal yapısı [15]

Hidroksietil metakrilat (HEMA) biyolojik uygunluğu olan materyallerin sentezi ve dizaynlarında geniş bir şekilde kullanım alanı bulur. Çünkü HEMA kolay ve çok düşük sıcaklıklarda polimerize olur. Hidrofilik grubu bulunur ve hidrojelidir. Poli(HEMA) tek başına ve kopolimeri olarak zehirli olmaması, canlı organizmalarla mükemmel uyumluluğu ve kolayca modifiye olması sebebiyle sağlık sektöründe tercih edilmektedir. HEMA'nın hidrofilik polimerleri korozyona ve sertliğe engel olur. Bu tip polimerler yeterli saflığa sahiptir ve yüksek şişme yeteneğine sahiptir. Ayrıca polimerde hidroksietil gruplarının varlığı materyale hidrofilik karakter ve biyolojik uygunluk sağlamaktadır[16].

Poli(HEMA) steril bir maddedir ve laboratuvarlarda çok değişik formlarda hazırlanabilir. Bu avantajları onu daha masraflı ve zor elde edilebilen sistemler göre daha tercih edilebilir hale getirmiştir.

### 2.3. L-Prolin (L-Pro)

Proteinler hücrede en çok bulunan organik moleküllerdir. Protein molekülleri, kovalent bağlarla birbirine bağlanarak peptid bağı oluşturan amino asit grupları içeren uzun zincirlerden oluşurlar. Prolin de doğal olan 20 aminoasitten biridir ve halkalı yapıya sahip olan tek aminoasittir (Şekil 2.2)



**Şekil 2.2** L-Prolinin yapısı [17]

L-prolin en fazla kullanılan organik katalizörlerden bir tanesidir. Her iki enantiyomerik form da kullanılır. Prolin gerçekten sekonder amin fonksiyonlitesi gösteren tek doğal amino asit olup azot atomunun pKa'sı diğer amino asitlerden yüksek olduğundan nükleofilliği de diğer aminoasitlerinkinden daha yüksektir[18].

L-prolin, hem cis- hem de trans- yapısı bulunmaktadır. Bu ikili yapısı daha çok proteinin katlanmasına yol açmaktadır. Farklı proteinler için sinyaller oluşturabilmesi için bazı motifler oluşturabilir. L-prolin, insan derisinin yapısındaki kolajenlerde de oldukça fazla bulunmaktadır.

L-prolinin vazgeçilmez bir organik katalizör olmasının önemli sebepleri şu şekildedir.

- Her iki enantiyomerik forma saf halde ulaşılması kolaydır[17].
- Suda iyi çözünür[17].
- Zehirli değildir[17].
- Maliyeti diğer katalizörlere göre daha azdır[17].
- Su kullanılarak reaksiyon ortamında daha çabuk uzaklaştırılır[17].
- Reaksiyonlar oda sıcaklığında gerçekleşir[17].
- Ön modifikasyon yapılması gerekmez[17].
- Reaksiyonlar endüstriyel ölçekte olması olasıdır[17].

## 2.4 Radyofarmasötikler

Radyofarmasötikler, teşhis ve tedavi amacı ile kullanılan, yapısında radyoaktif bir madde bulduran aktif moleküllerdir. Özellikle kanser olmak üzere bazı hastalıkların teşhisinde 100'e yakın radyofarmasötik bulunmaktadır[19].

Bir radyofarmasötik, radyonüklid ve farmasötik kısım olmaz üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Radyofarmasötiğin hazırlanması sırasında, görüntülenmesi istenen organ içine girebilen veya organın fizyolojik fonksiyonuna katılan bir farmasötik kısım belirlenir. Seçilen bu kısım uygun bir radyonüklid ile bağlanarak işaretleme işlemi yapılır. Hazırlanan radyofarmasötiğin hastaya verilmesinden sonra

radyonükliden yayılan radyasyon dedektörlerle belirlenerek bilgisayar yardımı ile görüntüye dönüştürülür.

Radyonüklidin organizmadaki dağılımının görüntülenmesi ile anatomik, bu dağılımın zamana göre değişikliklerinin saptanması ile de fizyolojik bilgiler elde edilir. Nükleer tıpta radyofarmasötiklerin %95'i tanı, %5'i tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Tanı amaçlı kullanılan radyofarmasötikler gama ışını yayarken, tedavide kullanılan radyofarmasötikler beta ışını yayarlar. Nükleer tıpta kullanılan radyonüklidlerin hepsi yapay olarak üretilir[19].

## **2.5 Kalite-Kontrol Çalışmalarında Kullanılan Metodlar**

### **2.5.1. İnce Tabaka Kromatografisi**

Kromatografi, kimyasal bir karışımı oluşturan farklı yapıdaki maddelerin birbiriyle karışmayan iki faz arasındaki dağılım dengelerine ya da seçilmiş etkileşimlere dayanarak ayrılmalarını sağlayan ve aynı zamanda bu maddelerin nitel, nicel analizlerini gerçekleştiren temel bir uygulamadır[20]. İnce tabaka kromatografisi (TLC), birçok amaç için ve oldukça yoğun bir şekilde kullanılan bir kromatografi yöntemidir. İnce tabaka kromatografisi yönteminde sabit faz, çeşitli boyutlardaki cam ya da plastik plakalar üstüne, ince bir tabaka yüzeyine sürülmüş katı bir adsorban maddedir. Kolon kromatografisinde kullanılan tüm katılar (alüminyum, silikajel, sellüloz gibi) adsorban madde olarak kullanılabilir[21].

### **2.5.2 İnce Tabaka Kromatografisinin Temel Prensipleri**

İnce tabaka kromatografisinde sabit faz olarak düzgün bir yüzeye ince bir tabaka halinde kaplanmış silika, alumina gibi bir adsorbanlar kullanılır. Bu sabit faz düzeneği ince tabaka kromatografisi plakası olarak isimlendirilir. Bu plakalar genellikle cam, plastik ya da metal bir yüzeye alumina ya da silika kaplanması ile elde edilir. Kromatografi için farklı boyut ve kalınlıklarda, yapılmak istenen analize uygun, istenen polaritede farklı maddelerle kaplama yapılmış ticari plakalar kullanılmaktadır.

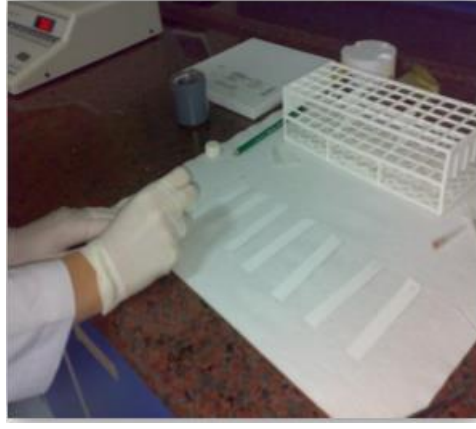
Örneklerdeki farklı maddelerin sabit ve hareketli fazlara etkisi farklı olacağı için farklı hızlarda ilerleyerek birbirlerinden ayrılırlar. Üst kısımlara ulaşanlar hareketli faza ilgisi yüksek olan ve hızlı ilerleyen maddelerdir. Plakanın daha alt kısımlarında olanlar sabit faza ilgisi fazla olan ve yavaş ilerleyen maddelerdir.

İnce tabaka kromatografisinde kutuya benzeyen yürütme tankı denilen kapalı cam malzemeye yaklaşık 0.5 cm yüksekliğe kadar hareketli faz konulduktan sonra kapağı kapatılarak tankın içindeki tüm hacmin hareketli fazla dengeye gelmesi beklenir. Plakanın alt ucundan 1.5 cm üstüne bir çizgi çizilerek bu çizgi üzerinde standartların ve örneklerin uygulanacağı yer işaretlenir. Örnekler ve referans maddeler bu çizgi üzerine uygulanır ve kodları işaretlenir. Kromatografik plakaya kurşun kalemle işaretleme yapılır, tükenmez kalemle yapılan işaretlemler plakaların yapısını bozabilir bu da sağlıklı sonuç vermeyebilir. Daha sonra plaka tankın içine yerleştirilir ve tankın kapağı kapatılır. Hareketli faz plaka üzerinde belli bir yüksekliğe geldiğinde, tanktan çıkarılarak hareketli fazın ulaştığı çizgi seviyesi de belirlenir. Analiz edilen örnekte bulunan maddelerin bıraktıkları lekelerin dış sınırları da kurşun kalemle belirlenir. Eğer analiz edilen maddeler renkli ise ulaştıkları nokta daha rahat görülebilecektir

Bu işlemler sonucunda elde edilen plakaya kromatogram denir. Bu kromatograma bakılarak hangi maddelerin hangi faza ilgisinin daha yüksek olduğu, örneğin saf olup olmadığı (Saf numuneler tek bir leke verirken karışım halindeki numuneler birden fazla leke oluşturacaktır), iki farklı örneğin aynı kaynaktan gelip gelmediği belirlenebilir. Aynı zamanda örneğin verdiği lekeler daha önceden belirlenmiş lekelerle ile karşılaştırılarak örneğin hangi maddeleri içerdiği belirlenebilir. Bu gibi analizler için en objektif yaklaşım ( $R_f$ ) olarak gösterilen alıkonma faktörlerinin karşılaştırılmasıdır.

İnce tabaka kromatografisinde bir maddenin alıkonma faktörü ( $R_f$ ), maddenin katettiği mesafenin hareketli fazın başlangıç çizgisinden itibaren katettiği mesafeye oranı olarak belirlenir[22].  $R_f$  değeri aşağıdaki eşitlikten hesaplanır. İnce tabaka kromatografisinin uygulanışı Şekil 2.3'de gösterilmiştir.

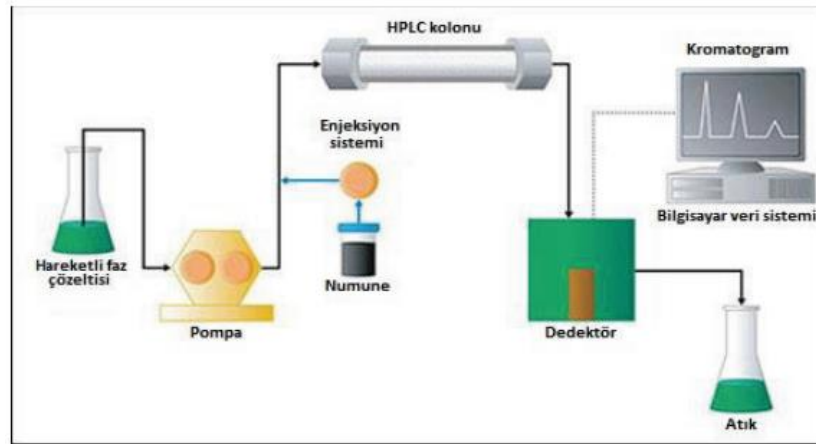
$$R_f = \frac{\text{Bileşimin Uygulama Noktasından İtibaren Aldığı Yol}}{\text{Çözücünün Orijinden İtibaren Aldığı Yol}}$$



Şekil 2.3 İnce tabaka kromatografisinin uygulanışı

### 2.5.3. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ve Çalışma Prensibi

Sıvı kromatografi bir çözeltideki bileşenlerin ayrılmasında kullanılan analitik bir yöntemdir. Ayırma işlemi birbirine karışmayan hareketli bir fazın durağan olan diğer fazın üzerinden akması temel prensibine dayanır. HPLC de tıpkı sıvı kromatografide uygulanan mekanizma gibidir ve sıvı halde olan hareketli faz bir pompa yardımıyla içerisinde durağan fazın bulunduğu kolonlara pompalanması şeklinde yapılır. Bir HPLC cihazı enjeksiyon sistemi, pompa, kolon ve dedektörden meydana gelir[23]. Şekil 2.4'te HPLC ekipmanları gösterilmiştir.



Şekil 2.4 HPLC sistemi ekipmanları



#### 2.5.4. Cyclone Plus Fosfor Görüntüleme Sistemine Çalışma Prensipleri

Cyclone plus fosfor görüntüleme sistemi, fosfor depolama ve okuma işlemlerinin tek bir işlemde meydana gelmiş olan temel bir sistematiğe dayalı olarak çalışır. Bu sistemde, ayna odaklı bir optik sistem ve spiral tarama mekanizması 360 rpm'de dönüş yapan silindirik bir karusel içerisine yüklenmiş elastik bir fosfor ekran ile eş zamanlı olarak kullanılır. Bu yapılan işlem diğer sistemlerle karşılaştırıldığında daha kullanışlı ve daha az maliyetli olmasını sağlar.

Cyclone plus'da kullanılan fosfor ekran, tarama esnasında yatay bir düzlem içerisinde tutulur. Bu ekran, 50  $\mu\text{m}$ 'den daha kısa bir mesafeden ekrana odaklanmış bir lazer vardır, tarama bu lazer ile yapılır ve henüz oluşmamış olan, kantitatif veriler ile beraber cihazın optik okuyucuları tarafından tabakanın dijital hale getirilmiş yüksek çözünürlükte görüntüsünün oluşturulması sağlanır ve bir görüntü dosyası olarak belirlenip kaydedilir. Oluşturulan görüntü analiz için bir bilgisayar programı olan OptiQuant programı ile görüntülenir, yazıcıdan çıktı alınıp ya da bilgisayarda arşivlenip daha sonra yapılacak çalışmalarda kullanılmak üzere depolanabilir[24]. Cyclone plus görüntüleme sistemi Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



**Şekil 2.5** Cyclone Plus Görüntüleme Sistemi

Cyclone plus cihazı, ince tabaka radyokromatografi yöntemini kullanarak spesifik radyonüklidlerle işaretlenen substratların kalite-kontrolünü gerçekleştirir. Bu sistem, fotouyarılmış lüminesans aracılığı ile 2 boyutlu radyoaktif TLRC bölgelerinin analiz edilebilmesi için bir tarayıcı ile birlikte özel bir fosfor

görüntüleme ekranını kullanır. Cihaz içerisinde boyut sırasına göre 5 kata kadar çıkabilen eş-odaklı bir lazer ve ışık toplayıcı optik tabakalar bulunur ve sistemde bulunan bu tabakalar 25 µm boyutlarında pikseller meydana getirir. 20x20 cm'lik TLRC tabakalar kullanılarak alınan kromatogramlar görüntüler meydana getirir. Alınan bu görüntüler ile 20x25 cm'lik bir fosfor ekran 5 dak'lık süre içerisinde 50 µm'lik mesafeden okunabilir. Ölçüm limiti 32P için 0.11 dpm/mm<sup>2</sup> /saat'tir. X-ışınları filmleri ile karşılaştırıldığında, hassasiyet 100 kat daha yüksektir, yapılan işlem çok daha hızlıdır. Yaklaşık 100 kata kadar daha hızlıdır ve kantitatif doğruluk değerleri çok daha yüksektir.

Sistemde kullanılan fosfor görüntüleme ekranı, eser miktarlarda +2 değerlikli Europium (Eu) içeren, 5 µm boyutundaki baryumflorobromür kristallarından oluşmuştur. İki değerlikli Europium (BaFBr:Eu<sup>+2</sup>), polyesterden yapılmış destek sağlayan film üzerine kaplanmış bir biyoluminesans merkezi olarak işlev görür. Kristal, radyoışaretili bölgeye maruz bırakıldığında radyoizotopun enerjisi Eu<sup>+2</sup>'yi Eu<sup>+3</sup>'e yükseltir ve bu yolla elektronlar fosfor kristallerinin iletim bandına doğru ilerler. Elektronlar, brom boşlukları arasında tutularak sayım işlemi yapılır. Fosfor görüntüleme ekranı radyoaktiviteye maruz bırakılır ve cihaz içinde hareket halinde iken 633 nm dalga boyundaki kırmızı lazer ışını ile taranır. 390 nm dalga boyundaki mavi lazer ışınından fotonlar biçiminde salınan foto-uyarılmış lüminesans, ışın tutucu bir cihaz yardımı ile foto-çoğaltıcı bir tüp üzerinde toplanır. Toplanan foto-uyarılmış lüminesans hızlıca elektrik sinyallerine çevrilir[25].

## **2.6. Teknesyum (<sup>99</sup>Tc) kimyası**

### **2.6.1. Teknesyum Elementi**

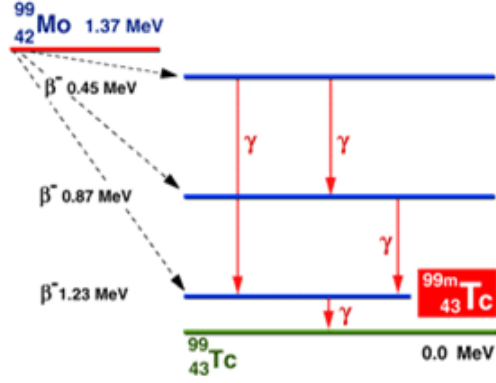
Kimyasal simgesi "Tc" olan teknesyumun atom numarası 43, atom ağırlığı 98, yoğunluğu 11 g/cm<sup>3</sup>'tür. Erime noktası 2157 °C, kaynama noktası 4265 °C'dir. Periyodik element tablosunun 7-B grubunda geçiş metalleri arasında yer alır. Parlak, metalik gri renktedir. Çoğunlukla gri toz halinde elde edilir. Kristal yapısı hegzagonaldır. Görünümü bakımından platine, kimyasal özellikleri bakımından renyum ve manganze benzer. Periyodik tabloda da renyum ve manganze arasında yer alır ve özellikleri bu iki element arasındadır. Kovalent bağlar oluşturma eğilimi bakımından renyumla benzerlik gösterir. "Teknesyum" kelimesi, yapay olarak elde

edilen ilk radyoaktif element olduğu için Yunanca “yapay, suni” anlamındaki “technetos” kelimesinden üretilmiştir[26].

Teknesyum farklı yükseltgenme basamaklarına sahiptir. -1’den +7’ye kadar farklı değerlik alabilir. En kararlı değerlikleri +4 ve +7’dir. Geçiş elementi olduğu için metal komplekslerini iyon ve moleküllerle oluşturabilir. Teknesyum radyofarmasötiklerin hazırlanmasında bahsedilen özelliklerinden dolayı en çok tercih edilen elementlerden biridir. Teknesyumunun izotopları  $\beta$ -bozunması veya EC (elektron yakalaması) yaparak bozunma gerçekleştirilmektedir[27].

### 2.6.2. Metastabil-Teknesyum İzomerik Çekirdeği ( $^{99m}\text{Tc}$ )

Nükleer tıpta kullanılan Teknesyum, özellikle tanısal alanda çok fazla çeşitliliğe sahip olan  $^{99m}\text{Tc}$  (metastabil Teknesyum),  $^{99}\text{Tc}$ ’un metastabil (ara kararlı) fazdaki bir izotopudur. Bu halin yarı-ömrü 6,02 saatir. Temel haldeki Teknesyum’un elektronik enerji düzeyi uyarıldığı zaman, uyarılmış enerji düzeyi kararlılığını korumak tekrar temel haline dönecektir. Ancak uyarılmış düzeyin ömrü oldukça uzundur. Uzun ömürlü bu uyarılmış düzeye “*metastabil (ara kararlı) faz*” denilmektedir. Metastabil düzeyde bulunan çekirdek bu süre zarfında bir çok farklı özellikler kazanıp gösterecektir. Artık temel enerjili haline dönse bile, temel enerjili durumdaki Teknesyum’dan farklı bir yapı gösterecektir. Bu uyarılma durumundan sonra kütle ve atom numarası aynı olmasına rağmen, nükleer özellik bakımından birbirinden farklı olan çekirdekler meydana gelecektir. Oluşan bu çekirdeklere “*izomer çekirdekler*” adını alır. İzomer çekirdeklerden normal enerji düzeyinde bulunanlar sadece kütle numaralarıyla belirtilirken, uyarılmış enerji düzeyinde bulunanlar ise, kütle numaralarının yanına “*metastabil*” yani “*ara kararlı*” anlamına gelen, m harfi eklenerek ifade edilir. Metastabil enerji düzeyinde bulunan izomer bir çekirdeğin, bu enerji düzeyindeki nükleon, ya da nükleonlarının belirli bir yaşam süresi sonunda tekrar eski enerji düzeyine inmesiyle 0.1405 MeV (140.5 keV) değerinde bir  $\gamma$ -ışını salınmaktadır (Şekil 2.6.) Bu anlatılan olaylar “ *$^{99m}\text{Tc}$ ’un bozunması*” olarak ifade edilmektedir[27].



Şekil 2.6  $^{99}\text{Mo}$ 'un  $^{99}\text{Tc}$ 'a bozunması [28]

### 2.6.3. $^{99}\text{Mo}$ / $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Jeneratörü

$^{99}\text{Mo}$  /  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  jeneratörü cam bir kolon içerisinde alüminyum oksit ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) üzerine adsorbe edilmiş fisyon ürünü  $^{99}\text{Mo}$  bulundurur.  $^{99}\text{Mo}$ 'nun kendiliğinden bozunan bir elementtir. Bunun sonucunda oluşan  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , % 0.9'luk  $\text{NaCl}$  çözeltisinin geçirilerek, sodyum perteknetat ( $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ) çözeltisi şeklinde elde edilmesi sağlanır.  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  iyonları zayıf bağlandığından dolayı kolondan kolayca uzaklaştırılabilir. Renksiz ve berrak olan sodyum klorür çözeltisi izotonik, steril, apirojen, parenteral enjeksiyona hazırdır.

$^{99}\text{Mo}$  /  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  jeneratörü bu radyonüklidin olağan analizlerde uygulanabilirliğini sağlanabilmektedir.  $^{99}\text{Mo}$  /  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  jeneratörü, teknesyumu perteknetat formu içinde en yüksek yükseltgenme basamağı değeri olan +7 şeklinde gerçekleştirir.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  radyofarmasötikleri perteknetatın indirgenmesiyle oluşturulur. İndirgenen teknesyum komplekslerinin kararlılığı radyofarmasötik performansı değiştirebilir.  $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$  jeneratörü kalite kontrolü yapıldıktan sonra aşağıdaki koşullar ile gerçekleşir:

Radyoaktif saflık:  $> \% 99.9$   $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc} < \% 0.1$

Konsantrasyon :  $\sim 10^{-9}$  M  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$

Radyokimyasal saflık:  $> \% 95$   $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  (ITLC ile)

$\text{Al}^{+3}$  içeriği:  $< 10$   $\mu\text{g/mL}$  (kolorimetrik test ile)

pH : 4.5 - 7.5 [29]

## 2.6.4 <sup>99m</sup>Tc'un İndirgenmesi

Jeneratörden elde edilen <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> iyonu kararsız olduğu için bu şekilde doğrudan bağlamak mümkün değildir. İndirgenen <sup>99m</sup>Tc, aktif moleküllerle işaretleme yapılabilir. İşaretleme yapılabilmesi için birçok metot bulunur. Tepkimeler genellikle tepkime kaplarında 20-80°C aralığında, pH=5-7 arasında gerçekleşir, reaksiyonun gerçekleşme süresi 20-120 dk arasında olur. <sup>99m</sup>Tc'in yarılanma süresinin (t<sub>1/2</sub>=6,02 saat) kısa olduğu için, tepkime kısa sürede gerçekleşmesi beklenir [30].

## 2.6.5 <sup>99m</sup>Tc ile İşaretleme

<sup>99m</sup>Tc ile işaretleme yapılabilmesi için SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O indirgen ajan olarak kullanılması gerekir. İndirgenme tepkimesi şu şekilde gerçekleşir:



Jeneratörden sağılan Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> çözeltide çok küçük miktarlarda <sup>99m</sup>Tc (~10<sup>-9</sup> M) bulunur, bu yüzden <sup>99m</sup>Tc'u indirgemek için çok az miktarda Sn<sup>2+</sup> gerekmektedir.

Yukarıda bahsedilen indirgenler dışında, farklı indirgenler de kullanılır. Bunlar; sodyum borhidrat, sodyum bisülfid, hidrazin, formamidin sülfirik asit, hidroksilamin, hipofosforus asit ve sodyum ditiyonatin yanında metalik çinko, molibden (III), tungsten (III) ve antimon (III) tuzları tercih edilebilir[26].

## 2.7. <sup>99m</sup>Tc İşaretli Bileşiklerin Kalite Kontrolü

<sup>99m</sup>Tc kitteki ligand adı verilen ve bir organ sisteminde sınırlandırılmak üzere geliştirilmiş substrat adı verilen birleşen ya da ayrılan moleküle tutunmaktadır. <sup>99m</sup>Tc ile işaretlenmiş olan bileşiğe ait olan verimin % 100'e yakın olması gerekir. Böylece radyofarmasötik teşhis ve tedavi amaçlı kullanılabilir. Verim düşük olduğu takdirde serbest <sup>99m</sup>Tc ve yan ürün olan indirgenmiş <sup>99m</sup>Tc yüksek oranlarda bulunur ki bu durum istenen radyofarmatiğin işlevini azaltır. Görüntüleme bozulabilir yanlış teşhis yapılabilir.

Bu nedenle, hazırlanan radyofarmasötiklerin çeşitli yöntemlerle kalite kontrolünün yapılması gerekmektedir. Bu çalışmamızda <sup>99m</sup>Tc ile işaretlenmiş

radıofarmasötiklerinin kalite kontrolü için TLRC ve HPLC gibi kalite kontrol teknikleri kullanılmıştır.

### **2.7.1 Stabilite**

Radyokimyasal saflık şu şekilde ifade edilir; işaretlenemiş radyofarmasötiğin radyoaktivitesinin toplam radyoaktiviteye oranı olarak belirlenmektedir. Radyokimyasal safsızlık ise istediğimiz radyofarmasötiğin dışında oluşan radyoaktif bileşikler ve işaretlenmemiş bileşikler olarak tanımlanır.

Saflaştırmanın tam olarak yapılamaması bir çok probleme yol açabilir. Reaksiyonun tamamlanmamış olması, başka maddelerle verdiği tepkimeler, safsızlıklarla oluşturduğu tepkimeler, koruyucu grupların ortamdan uzaklaştırılmaması radyonüklidin üretimi sırasında ortaya çıkan problemlerdir[31].

Saf olarak elde edilen radyofarmasötik bir çok etkenle safsızlığını kaybedebilir. Dış etkenler, zamanla, radyasyonla bozularak, radyonüklidin bağlı olduğu molekülden ayrılarak, pH, sıcaklık gibi etkenler radyofarmasötiğin yapısını bozup safsızlığının bozulmasına yol açar. Bu olay radyofarmasötiğin kararlılığı ile ilgili bir durumdur. Bu noktada ortaya çıkan radyokimyasal safsızlıklar, hedef organ veya bölgenin dışındaki yerlere etki ederek gereksiz yere verilen bir radyasyon dozuna ve sintigrafik incelemede sonuçların yanlış olmasına yol açabilir[30].

Radyokimyasal Saflık, Radyonüklid Saflık ve Fizikokimyasal Saflık bileşenlerinin birleşimi olarak tasarlanan bir radyofarmasötiğin biyolojik bir ortamda gerçekleşen çalışmalar boyunca bozunmadan kendi kimyasal yapısını korumasına stabilite (Kararlılık) olarak ifade edilir. Nükleer tıp uygulamalarında, ideal bir radyofarmasötiğin hazırlanması ve kullanılması sırasında kimyasal kararlılığını koruması en önemli konulardan biridir.

### **2.7.2 Lipofilite**

Lipofilite, bileşiğin lipit faza olan ilgisini gösterir ve bileşiğin in vivo lipit biyolojik membranları geçme yeteneğinin bir göstergesidir. Birbiri içerisinde çözünmeyen biri su diğerisi organik bir bileşik olmak üzere, iki sıvı arasında test edilen bileşiğin ayrılma katsayısı olarak belirlenir. Standart organik faz olarak

genellikle n-oktanol organik bileşik olarak kullanılır.  $\frac{C_{n-oktanol}}{C_{su}}$  oranı P ayrılma katsayısı olarak kullanılır ve kantitatif yapısal dağılım ilişkilerinde bu değer logaritmik olarak (log P) kullanılır[32].

### 2.7.3 Görüntüleme ve Sintigrafi

İki ya da üç boyutlu bir cismin gerçeğine en uygun şekilde yansımalarının elde edilmesi işlemine görüntüleme adı verilmektedir.

Nükleer tıpta görüntüleme amacıyla radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Radyofarmasötikler seçilmiş organ veya bölgelerde spesifik olarak tutulum gösteren radyoaktif ajanlar olduğundan, bu yönüyle incelenecek organın dedektörler vasıtasıyla görüntüsünün alınmasına olanak sağlamaktadır. Radyofarmasötiklerin yapısında bulunan radyonüklidin hedef organ veya dokudaki dağılımının görüntüsünün alınıp saptama yöntemine **“Radyonüklid (Radyoizotop) Görüntüleme (RG)”** adı verilmektedir. Ancak radyofarmasötik olarak vücuda verilebilen radyonüklidin canlı vücudundaki dağılımının görüntülenmesi ile anatomik bilgiler elde edilir. Bu dağılımın zamana göre değişikliklerinin saptanması ve incelenmesi ile de fizyolojik bilgiler elde edilmektedir. Gerek anatomik gerekse fizyolojik bilgiler radyonüklidden yayınlanan nükleer radyasyon nedeniyle parlamaları halinde ışığa çevrilerek elde edilmektedir. Görüntüler sintilasyon dedektörleri tarafından alındığı için yöntem sintigrafi yöntemi de denilmektedir [33].

Nükleer tıpta kullanılan sintigrafi çekim protokolleri şu şekilde sınıflandırılabilir[34].

#### 2.7.3.1 Dinamik Sintigrafi

Radyoaktif bir maddenin zaman içinde vücutta gösterdiği değişiklikleri saptayıp, hedef organın durumu (alınma, birikim, konsantrasyon ve atılım şekli) hakkında bilgi veren görüntüleme şekline dinamik sintigrafi adı verilmektedir.

- **Görüntünün elde edilmesi**
  - Radyofarmasötüğün organizmada geçirdiği aşamalar zamana bağlı bir fonksiyon olarak kaydedilir.
  - Birbirini takip eden zaman aralıkları içinde incelenen özelliklerine bağlı olarak, 0.1 sn ile dak'lar arasında değişen sürelerde görüntüler elde edilir.
- **İlgi alanı (Region of interest, ROI) saptanması**
  - İncelenen bölgenin sınırları kullanıcı tarafından elle çizilerek veya bilgisayar yardımı ile otomatik olarak belirlenebilir.
- **Zaman-aktivite grafiğinin çizilmesi**
  - X koordinatına zaman, Y koordinatına ise dinamik serideki bir ilgi alanından elde edilen aktivite sayımları konarak çizilen grafiğe zaman-aktivite grafiği, elde edilen eğriye ise zaman-aktivite eğrisi elde edilmiş olur.

### 2.7.3.2 Statik Sintigrafi

Belirli bir zaman aralığında alınan sayımların üst üste konulmasıyla görüntü elde edilmesine statik sintigrafi denir. Özellikle radyofarmasötüğün vücutta görece daha statik olduğu durumlarda tercih edilmesi daha doğru olur[35].

#### Statik sintigrafi alınırken;

- Belirli bir zaman aralığında hastadan alınan bilgiler seçilen matrikse kaydedilir.
- Çekim öncesi süre belirlenip, alınan sayımlar üst üste konularak görüntü elde edilir.

### 2.7.3.3 Tüm Vücut Sintigrafisi

Dedektörlerin vücudun uzun eksenini boyunca hareket ederek, bu bölgelerden geçerken aktivite sayımlarını alması ile tüm vücut sintigrafisi elde edilmektedir. Tüm vücut taramalarında hastanın başından ayakucuna kadar radyonüklid taranır ya da hasta yatağı kamera altında hareket ettirilerek tüm vücut sintigrafisi elde edilir.



Kamera hareket ettikçe katot ışın tüpündeki görüntü de senkronize bir şekilde hareket edeceğinden tüm vücut görüntüsü bir tek film üzerine kaydedilmektedir. Kemikteki metastaz aranmasında sıklıkla başvuru olan sintigrafi yöntemi tüm vücut sintigrafisidir.

#### **2.7.4 Biyodağılım**

Yeni geliştirilen bir radyofarmasötüğün biyolojik etkisinin ve sonuçlarının deney hayvanları kullanılarak incelenmesi biyodağılım olarak ifade edilmektedir. Radyofarmasötüğün organlardaki lokalizasyonu, deney hayvanları üzerinde otoradyografi veya diseksiyon yoluyla zamana bağlı olarak birikime ve boşaltım performansına göre değerlendirilerek biyodağılım elde edilir. Böylelikle radyofarmasötüğün, incelenmesi ile hedeflenen organ veya bölgeye giden oranın bulunması sağlanmaktadır. İdeal bir radyofarmasötüğün kanser hücrendeki konsantrasyonun (tümöre tutulma oranı) yüksek olması tercih edilen bir durumdur. Hedef organ ya da dokular arasındaki lokalizasyon ne kadar farklı olursa sintigrafideki ayrımı da o ölçüde sağlıklı sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. [35].

Hedef organ veya bölge ile etrafındaki dokulardaki lokalizasyon sırasında farkın çok küçük olması hatta hiç olmaması, incelenmesi istenen hedef organ ya da doku sintigrafik olarak ayırt edilmesi mümkün olmayacaktır. Bundan dolayı, biyodağılım çalışmalarının değerlendirilmesinde öncelikle olası hedef organlar belirlenmesi gerekir. İstenilen hedef organların referans organlara olan oranları biyodağılım olarak incelenmektedir

Söz konusu oran ne kadar büyükse tasarlanan radyofarmasötüğün o organa olan spesifikliğı de çok fazla olacaktır.

Radyofarmasötüklerin deney hayvanlarındaki biyodağılımın bilinmesi ve biyolojik davranışlarından yararlanılması ile, vücudun belirli bir organ veya bölgeleri için biyolojik yarı-ömürler bulunabilmektedir. Radyofarmasötüğün biyolojik davranışından ve radyonüklidin fiziksel özelliklerinden faydalanarak vücudun tamamına ve belirli organlara verilen radyasyon dozu bu şekilde belirlenebilmektedir[35].

### 3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Materyal

##### 3.1.1 Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

###### 3.1.1.1 Kullanılan Kimyasallar

- Sodyum perteknatat ( $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ) (Monrol A.Ş.),
- Kalay klorür dihidrat ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) (Merck),
- Aseton ( $\text{CH}_3\text{OCH}_3$ ) (Merck),
- Etanol ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) (Merck),
- n-oktanol (Merck),
- Serum fizyolojik (SF) (% 0,9 NaCl çözeltisi),
- Sodyum hidroksit çözeltisi (Katı-NaOH) (Merck),
- Hidroklorik asit çözeltisi (%97'lik HCl) (Merck),
- Deiyonize su ( $\text{H}_2\text{O}$ ),
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (Na131I) (Monrol A.Ş, Türkiye)
- DTPA ( Diethylene Triamine Pentaacetic Acid )(Merck)

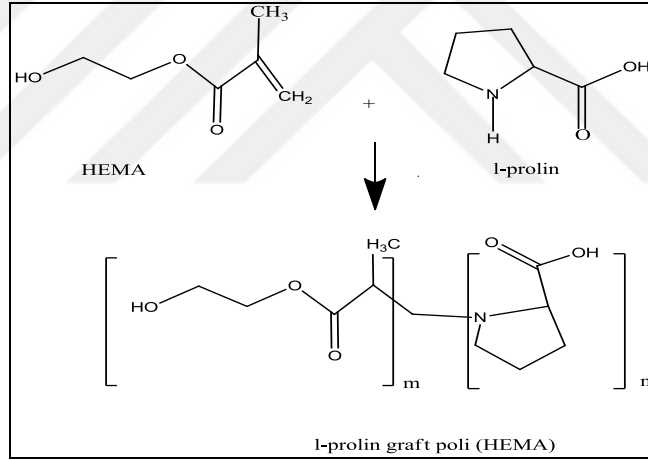
###### 3.1.1.2 Kullanılan Cihazlar

- Bench-Top Centrifuge (Nüve) Type= NF 800R
- Hassas Terazi (Denver Instrument TB-224A)
- Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat Ve Ticaret A.Ş Water Bath NB5
- TLRC Küvetleri (Sigma)
- GE Infinia Çift başlı Gama Kamera(Hacarmal, Tirat, Israel)
- Cyclone Plus Fosfor Görüntüleme Sistemi (Perkin Elmer)
- HPLC sistemi (Shimadzu, LC-10Atvp quaterner pompalı, SPD-10AV UV dedektörlü, FRC-10A fraksiyonlama kollektörlü)

## 3.2 Yöntemler

### 3.2.1. L-Prolin Graft Edilmiş Poli(HEMA) bileşiğinin sentezi

L-prolin-graft-poli(HEMA) bileşiğinin sentezinde öncelikle etüvde sıcaklığı 37°C olan ortamda poli (HEMA) kurutulmuştur. Kurutulan poli(HEMA), NaH<sub>3</sub> katalizörü ile L-prolin çözeltisi (tetrahidrofuran içinde prolin)'ne eklenmiştir. Bu reaksiyon manyetik karıştırıcı kullanılarak 40 °C'de 24 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonunda, L-prolin içeren nanopartiküller ilk olarak su ile daha sonra metanol ile yıkanıp bileşiğe bağlanmayan nanoyapılar uzaklaştırıldıktan sonra 24 saat boyunca vakumda kurutulması sağlanmıştır. +4°C'de buzdolabında muhafaza edildi[36]. Şekil 3.1'de L-Prolin graft edilmiş Poli(HEMA) nanopartiküllerin sentez mekanizması yer almaktadır.



Şekil 3.1 L-Prolin graft edilmiş poli(HEMA) nanopartiküllerin sentezi [36]

### 3.2.2 L-prolin graft poli(HEMA) Nanopolimerinin <sup>99m</sup>Tc ile

#### İşaretlenmesi

L-prolin-graft-poli(HEMA) nanopolimeri, SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O ile indirgeme yöntemi (doğrudan işaretleme) kullanılarak <sup>99m</sup>Tc ile işaretlenmiştir.

### 3.2.3 İşaretleme Çalışmaları

#### 3.2.3.1 Stok Çözelti Hazırlanması

934  $\mu\text{L}$  / L-prolin graft poli(HEMA) ve 66  $\mu\text{L}$  saf su eklenerek bir ependorfa stok çözelti hazırlandı.

#### 3.2.3.2 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Çözeltisinin Hazırlanması

2 mg  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (sentez laboratuvarı b20 +4  $^{\circ}\text{C}$ ) 1 mL asit çözeltisinde (0,1 M HCl) çözülerek bir ependorf tüp içerisinde hazırlanmıştır.

#### 3.2.3.3 Radyoışaretleme

Stok L-prolin graft poli(HEMA) çözeltisinden 100  $\mu\text{L}$  bir ependorfa alınmış ve içerisine taze olarak hazırlanan  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  stok çözeltisinden 200  $\mu\text{L}$  ilave edilerek çözelti karıştırılmıştır. Çözeltinin pH'ı optimum koşul olarak belirlenen 10'a ayarlanmıştır. Daha sonra bu çözelti çeker ocak içerisinde bulunan bir kurşun kaba konulmuş ve kurşun zırh arkasında elde edilen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'den 1 mCi mikropipetle çözeltiye ilave edilmiştir. Karışım 30 dakika inkübasyona bırakılarak işaretleme gerçekleştirilmiştir.

### 3.3 Kalite Kontrol Çalışmaları

TLC silika kaplı kâğıdın boyu 10 cm eni 20 cm (10x20 cm) olarak önceden ayarlanmış ve 20 cm olan eni 1,2 cm olacak şekilde ölçülüp kesilmiştir. Kesilip hazırlanan TLC kağıtlarının üzeri kurşun kalemle numaralandırıldıktan sonra işaretli L-prolin graft poli(HEMA) nanopolimer çözeltisinden yaklaşık 0,5  $\mu\text{L}$  damlatılmış ve içerisinde 20 mL serum fizyolojik (SF) olan TLC tanklarının içerisine konulup hareketli fazın yürümesi beklenmiştir. Yürütme işlemi bittikten sonra TLC kağıtları uygun ortamda kurutulmuş ve Perkin Elmer Cyclone Plus Storage Phosphor System cihazında işaretleme için  $R_f$  ve bağlanma yüzdesi hesaplanmıştır.



**Şekil 3.2** TLC ( örnek damlatma ve yürütme işlemleri) Perkin Elmer Cyclone Plus Storage Phosphor System cihazı

Yapılan çalışmalar sonrasında doğrudan işaretleme yöntemi kullanılarak yapılan işaretlemede optimum işaretleme koşulları Tablo 3.1’de gösterildiği gibi belirlenmiştir.

**Tablo 3.1** Optimum İşaretleme Koşulları

Banyo Çöz.	Aktivite (mCi)	Asidik ortamda Kalay Klorür (µL)	pH Değeri	İnkübasyon Süresi (dak)	Ortam Sıcaklığı (°C)
SF	1	200	10	30	25 °C

### 3.4 Lipofilite Çalışmaları

Bu çalışmada, L-prolin graft poli(HEMA) polimerinin lipofilite değerleri deneysel olarak belirlenmiştir. 100 µL işaretli bileşiğin içerisine, 300 µL n-oktanol ve 300 µL saf su karışımı ilave edilmiş ve karışım 15 dk oda sıcaklığında vortekslendikten sonra, 2500 rpm de 30 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj yapıldıktan sonra alt faz (su) ve üst faz (oktanol) birbirinden ayrılarak aktiviteleri Cd(Te) dedektörlü RAD501 tek kanallı sayım sisteminde sayılmış ve  $\frac{n_{oktanol}}{n_{su}}$  oranı ile logP değerleri hesaplanmıştır. Aynı işlemler üçer kez tekrarlanarak lipofilite değeri bulunmuştur.

### 3.5 Stabilite Çalışmaları

İşaretli bileşiğe ( $^{99m}\text{Tc}$ -L-prolin graft poli(HEMA)) ait optimum bağlanma veriminin belirlendikten sonra, optimum şartlarda işaretleme yapılarak 25 °C’de 0, 30, 60, 120 ve 240. dakikalarda örnekler alınmış ve % bağlanma verimine karşılık zaman grafiği çizilmiştir.

### 3.6 Erkek Albino Wistar sıçanlar üzerinde yapılan biyodağılım çalışmaları

$^{99m}\text{Tc}$  ile işaretlenen L-prolin graft poli(HEMA) molekülün canlılar üzerindeki dağılımını incelemek için 18 haftalık, 150-200 g ağırlığında erkek Albino Wistar cinsi sıçanlar üzerinde biyodağılım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Etik kuruldan (02/07/2019/77.637.435) belge nosu ile izin alınmıştır. Radyoaktif işaretli nanopolimer sıçanlara kuyruk veninden deney hayvanları üzerinde çalışmaya yetkili kişi tarafından enjekte edilmiştir. Sıçanlar belirlenen zaman periyodu sonunda (30, 60 ve 90. dakikalarda) yoğun eter kullanılmış, daha sonra sakrifiye edilmiş ve sonrasında çıkarılan organlar, önceden daraları alınan küçük kaplar içine konulmuştur. Önce her bir organa ait tartım değeri, daha sonra aktivite değerleri RAD 501 Cd (Te) dedektörü ile üç kez sayılarak ve her bir organ için gram başına düşen % doz değerleri (% ID/ g) hesaplanmıştır. Her bir zaman noktası için 3’er adet hayvan kullanılmıştır. Elde edilen biyodağılım verileri kullanılarak Excel programında zamana karşı biyodağılım grafikleri çizilmiştir.

### 3.7 Erkek Albino Wistar Sıçanlar Üzerinde Sintigrafi Çalışmaları

Albino Wistar sıçanların tedirginliklerinin giderilmesi ve acı hissetmemeleri amacıyla enjeksiyon öncesi her bir sıçana ketamin+ksilazin (75-100mg/kg+5-10g/kg) aneztezisi intraperitoneal (IP) olarak uzman kişi tarafından enjekte edilmiştir.  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretli L-prolin graft poli(HEMA) bileşiğinden 37 MBq/ 0,1 mL(50 µg) (1 mCi / 0,1 mL) (radyonüklitin yarı ömrüne göre hesaplanan en uygun miktarı) Albino Wistar sıçanın kuyruk veninden intravenöz olarak gama kamera altında enjekte edilmiştir. Enjeksiyon yapıldığı anda gama kamera ile 30, 60, 90 ve

120 dakikada statik görüntüler alınmıştır. Statik görüntüler ve bu görüntülerden elde edilen ROI değerleri sonuçlar kısmında verilmiştir. Görüntüleme çalışmalarında (statik görüntüler için) 256x256 matrix, 1 zoom ve düşük enerjili genel amaçlı kolimatör kullanılmıştır.

### **3.8 İstatistiksel analizler**

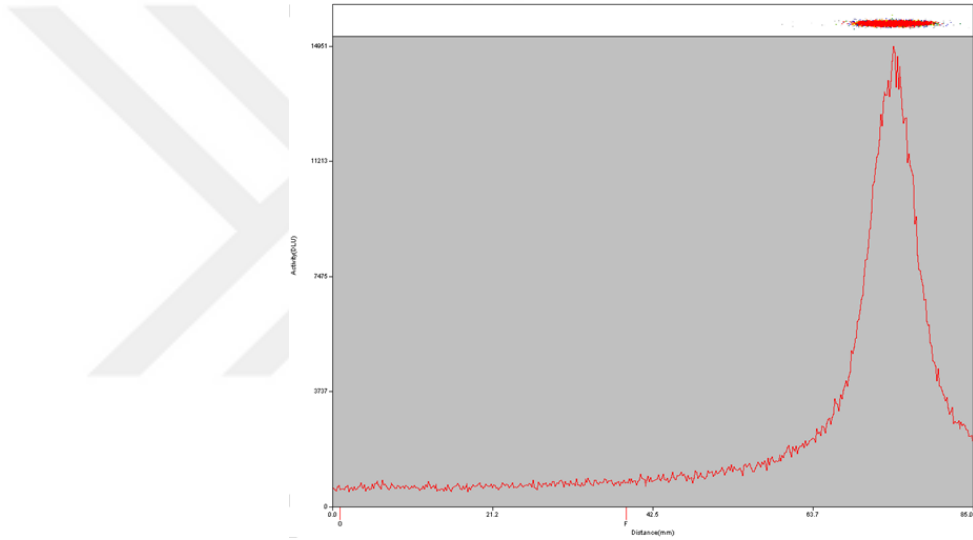
Biyodağılım sonucu elde edilen verilerin, istatistiksel Varyans analizleri ve Pearson korelasyonu, SPSS 13 yazılım programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Hedef organların gram başına düşen aktivite değerleri hesaplandıktan sonra,  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretli ( $^{99m}\text{Tc}$ -L-prolin graft poli(HEMA)) bileşiğiyle hedef organlar arasındaki ilişkileri Pearson Korelasyonu uygulanarak % 95'lik güven aralığında değerlendirilmiştir. Buna ilişkin sonuçlar 4. bölümde verilmiştir.

## 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

### 4.1 <sup>99m</sup>Tc ile İşaretli Bileşiklerin Kalite Kontrol Çalışmaları

#### 4.1.1 TLRC Sonuçları

SF banyo çözeltisinde, 200 µL Asidik SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O çözeltisinde, pH değeri 10, inkübasyon süresi 30 dakika ve 1mCi <sup>99m</sup>Tc olarak belirlenmiştir. Bu şartlarda gerçekleştirilen işaretlemenin kromatogramı Şekil 4.1 'de görüldüğü gibi R<sub>f</sub> değeri 0,9 bağlanma yüzdesi ise % 97±2,3 olarak gerçekleşmiştir.



Şekil 4.1 (<sup>99m</sup>Tc-L-prolin graft poli(HEMA)) optimum şartlarda gerçekleştirilen kromatogramı

#### 4.1.2 HPLC Sonuçları

Bu çalışmada kullanılan HPLC analiz koşulları; sabit faz olarak C18 kolon hareketli faz olarak ACN/H<sub>2</sub>O (%0.1 TFA) (4:1), akış hızı: 0,5 mL/dak., dalga boyu: 275 nm, sıcaklık 25°C şeklindedir.

Yukarıdaki koşullarda yapılan HPLC çalışmasına ait kromatogramlar Şekil 4.2 deki gibidir.





**Şekil 4.2**  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)]'nın HPLC Kromatogramı a) İşaretli polimer b)  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$

$^{99m}\text{Tc}$  ile işaretlenmiş nanopolimerin alıkonma zamanı 8,409 dakika,  $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 'ın alıkonma zamanı ise 28,894 dakika olarak gerçekleşmiştir.

#### 4.2. $n_{\text{octanol}} / n_{\text{su}}$ Oranı Lipofilite Çalışması Sonuçları

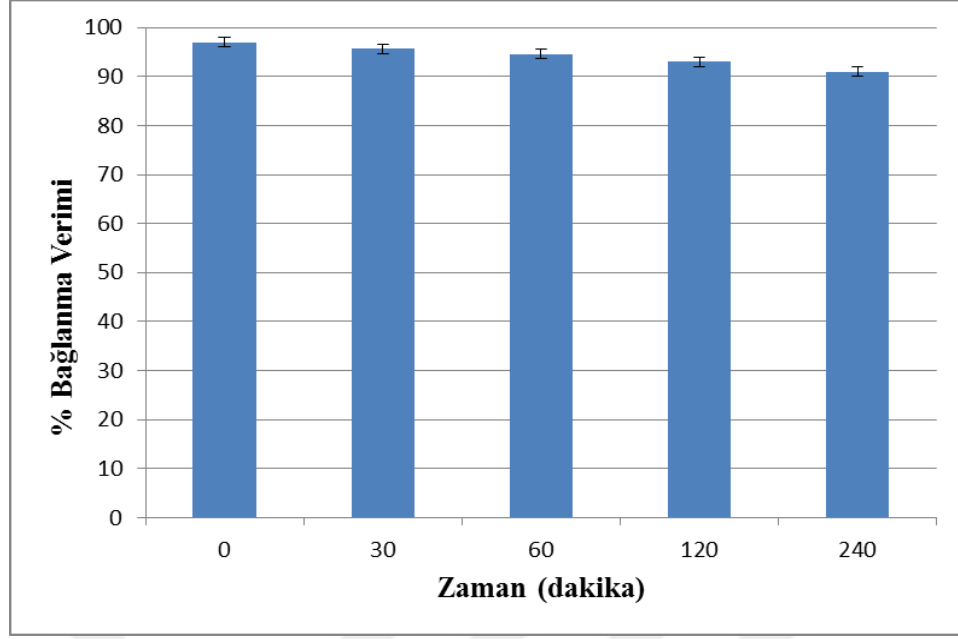
Tablo 4.1'de deneysel ve teorik olarak bulunan LogP değerleri verilmiştir. Elde edilen verilere göre işaretlenmiş ve işaretlenmemiş nanopolimerin hidrofilik olduğu görülmüştür.

**Tablo 4.1** Deneysel ve teorik olarak elde edilen LogP değerleri

LogP	[L-prolin-graft-poli(HEMA)]	$^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)]
Teorik Değer	-0,22±0,52	
Deneysel Değer		-1,52±0,21

#### 4.3. Stabilite Çalışması Sonuçları

$^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)]'nın % Bağlanma Verimi-zaman değişimine ait grafik Şekil 4.3'de verilmiştir.  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)]'nın stabilite çalışmalarında SF (Serum fizyolojik) banyosu kullanılarak yapılan TLRC sonuçlarına göre  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)]'nın 0, 30, 60, 90, 120 ve 240. dakikalarda +4 °C ve oda sıcaklığında işaretleme verimleri hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)]'nın 240 dakika boyunca % 97-91 oranında kararlı olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.3  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)]bileşiğine ait stabilite sonuçları

#### 4.4. Biyodağılım Çalışması Sonuçları

Yapılan bazı çalışmalarda organ/kan, organ/kas oranlarının radyoişaretli bileşiğin hangi bölgelerde spesifik olduğunu belirlemede önemli olduğunu belirten birkaç çalışma mevcuttur (Silva ve ark., 2001; Müftüler ve ark., 2011; Enginar ve ark., 2004) [37,38,39]

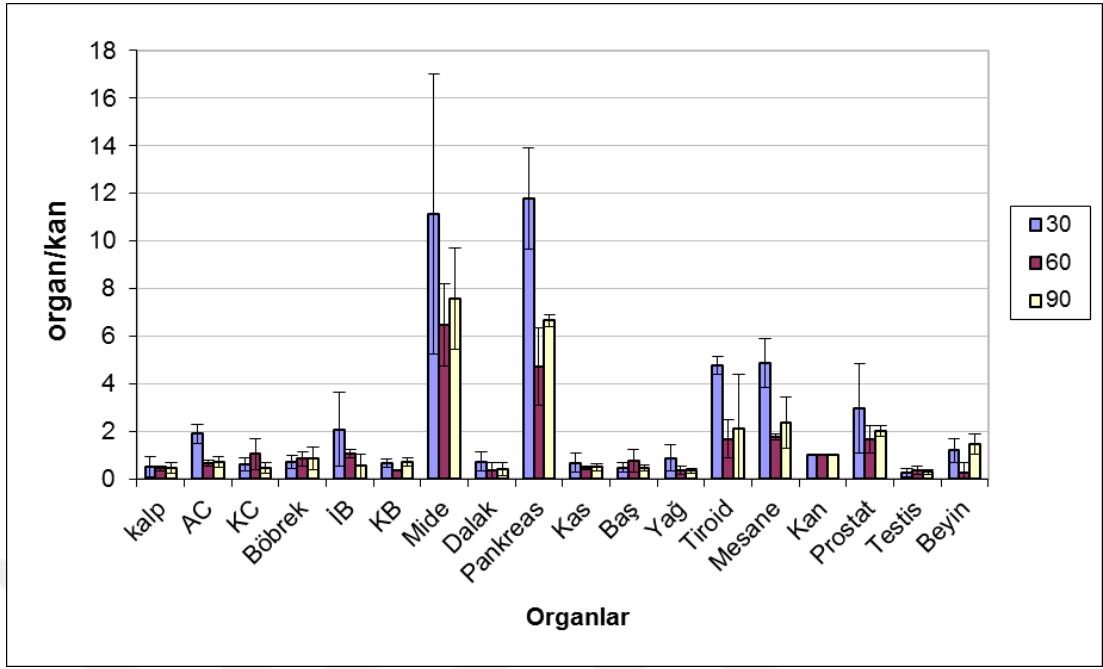
Müftüler ve ark.,2011,  $^{131}\text{I}$  ile işaretlenmiş Paklitaksel Glukuronid ( $^{131}\text{I}$ -PAC-G) bileşiğinin in vivo değerlendirilmesi çalışmasında, radyoişaretli bileşik için TLRC, HPLC, stabilite ve lipofilité kalite kontrol çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmada da erkek ve dişi sıçanlar için biyodağılım çalışması yapılmıştır. Spesifik bölgeleri belirlemek için meme/kan, meme/kas, yumurtalık/kan, yumurtalık/kas, prostat/kan ve prostat/kas radyoaktivite oranları verilmiştir[38].

Avcıbaşı ve ark., 2013, poli(HEMA-APH) naopolimerini  $^{131}\text{I}$  ile işaretleyip Albino Wistar sıçanlar üzerinde in vivo çalışması yapmışlardır. Bu tez çalışmasında da benzer bir molekül olan poli(HEMA) nanopolimeri L-Prolin ile graft edilmiş daha sonra  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretleme yapılmıştır[40].

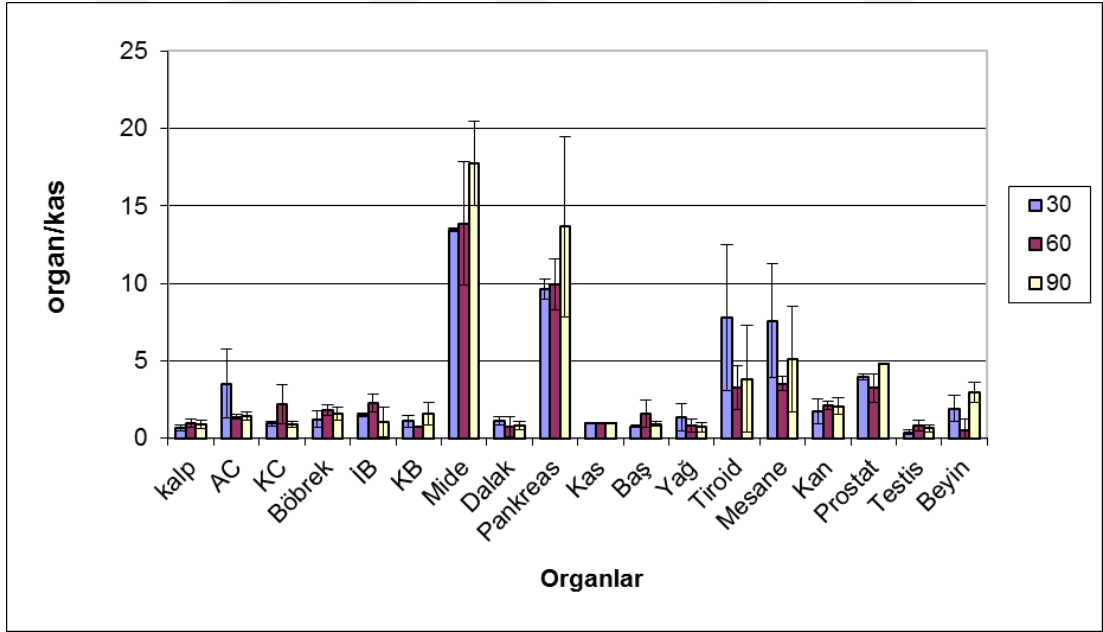
**Tablo 4.2** Biyodağılım çalışmasında elde edilen % ID/g değerleri

ORGAN	% ID/g			STANDART SAPMA		
	30. dak	60.dak	90. dak	30. dak	60.dak	90. dak
<b>kalp</b>	0,22	0,50	0,27	0,14	0,36	0,11
<b>AC</b>	0,94	0,66	0,42	0,62	0,34	0,10
<b>KC</b>	0,32	0,84	0,28	0,24	0,07	0,11
<b>Böbrek</b>	0,43	1,01	0,49	0,43	0,13	0,23
<b>İB</b>	0,80	1,15	0,32	0,32	0,82	0,28
<b>KB</b>	0,37	0,26	0,44	0,34	0,09	0,12
<b>Mide</b>	4,01	6,36	4,70	3,09	3,65	1,26
<b>Dalak</b>	0,32	0,43	0,25	0,15	0,39	0,14
<b>Pankreas</b>	4,01	5,59	3,87	1,08	0,81	0,58
<b>Kas</b>	0,32	0,47	0,30	0,20	0,23	0,06
<b>Baş</b>	0,24	0,62	0,27	0,15	0,06	0,07
<b>Yağ</b>	0,32	0,44	0,21	0,07	0,36	0,07
<b>Tiroid</b>	1,40	1,25	1,19	0,11	0,97	1,21
<b>Mesane</b>	1,08	1,20	1,41	0,63	0,34	0,69
<b>Kan</b>	0,52	1,03	0,59	0,49	0,62	0,05
<b>Prostat</b>	0,87	1,21	1,26	0,54	0,79	0,13
<b>Testis</b>	0,14	0,34	0,19	0,12	0,17	0,05
<b>Beyin</b>	0,69	0,24	0,87	0,68	0,34	0,18

Erkek Albino Wistar sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen biyodağılım çalışmalarında organlara ait %ID/g değerleri 30, 60 ve 90. dakikalarda ölçülmüş ve bunlara ait sonuçlar Tablo 4.2’de verilmiştir. Şekil 4.4 ve şekil 4.5’te organ/kan ve organ/kas grafikleri verilmiştir.

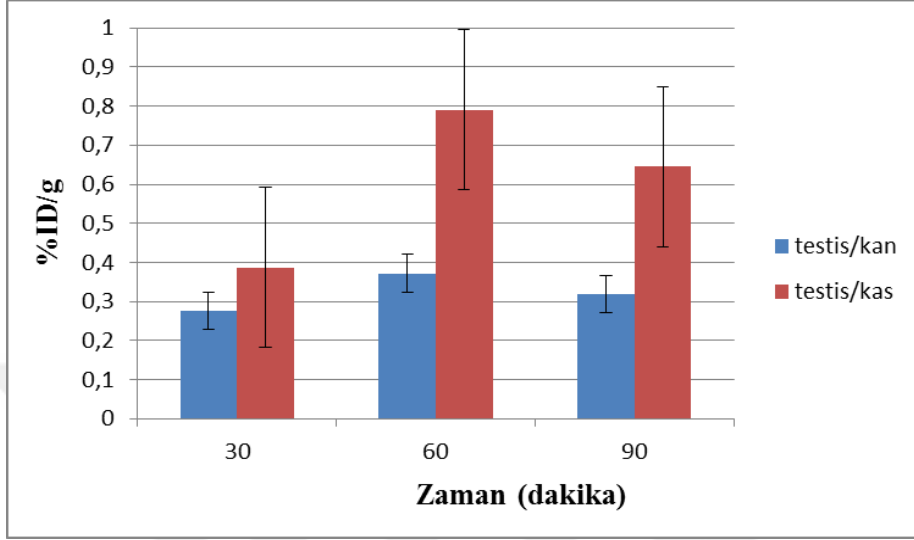


Şekil 4.4.  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)] bileşiğinin organlardaki hedef organ/kan oranları



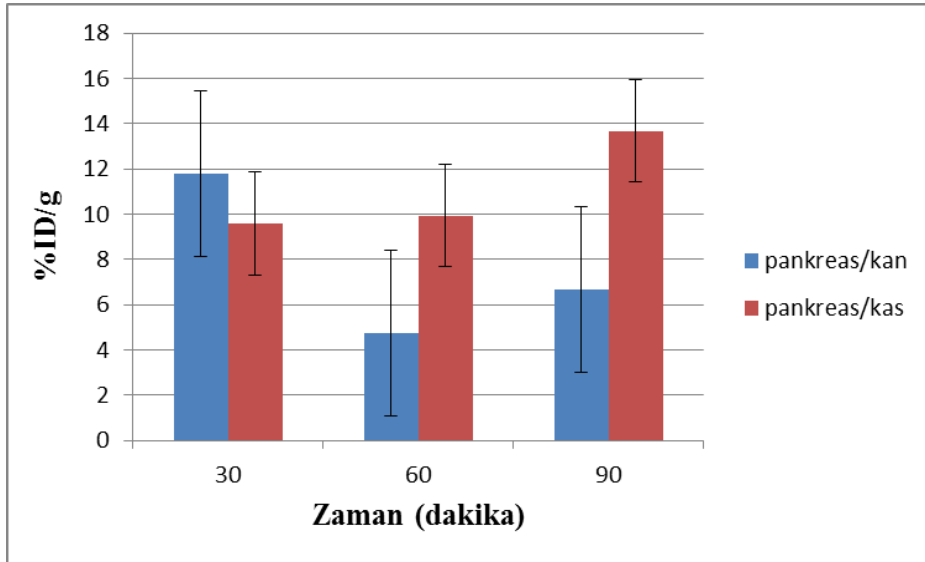
Şekil 4.5.  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)] bileşiğinin organlardaki hedef organ/kas oranları

$^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)] bileşiğinin sıçanlar üzerindeki biyodağılım çalışmaları değerlendirildiğinde pankreas, tiroid ve prostat hedef organlar olarak görülmektedir. Şekil 4.6., şekil 4.7., ve şekil 4.8.'de testis, pankreas ve prostat organlarına ait grafikler verilmiştir.



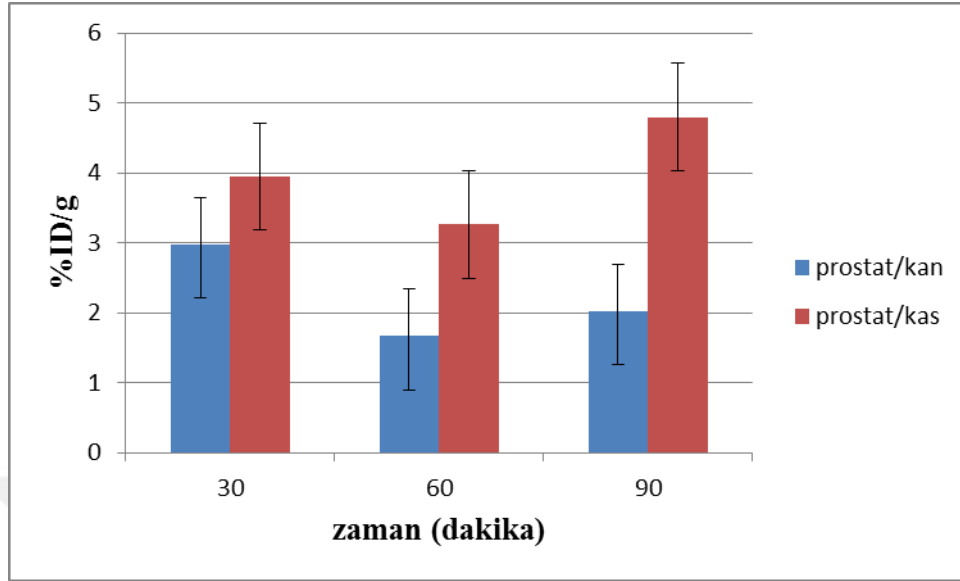
**Şekil 4.6**  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)] bileşiğinin testis organındaki testis/kan ve testis/kas oranları

Şekil 4.6'ya göre 60.dakikada testis/kan ve testis/kas oranı sırasıyla 0,37 ve 0,79'dur. 90.dakikada testis/kan ve testis/kas oranı sırasıyla 0,32 ve 0,65'tir.



**Şekil 4.7**  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)] bileşiğinin pankreas organındaki pankreas/kan ve pankreas/kas oranları

Şekil 4.7'ye göre 90.dakikada pankreas/kas ve pankreas/kan oranları sırasıyla 6,66 ve 13,67'dir.



Şekil 4.8  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)] bileşiğinin prostat organındaki prostat/kan ve prostat/kas oranları

Şekil 4.8'e göre 90.dakikada prostat/kas ve prostat/kan oranları sırasıyla 2,03 ve 4,8'dir.

#### 4.5. Sintigrafi Çalışması Sonuçları

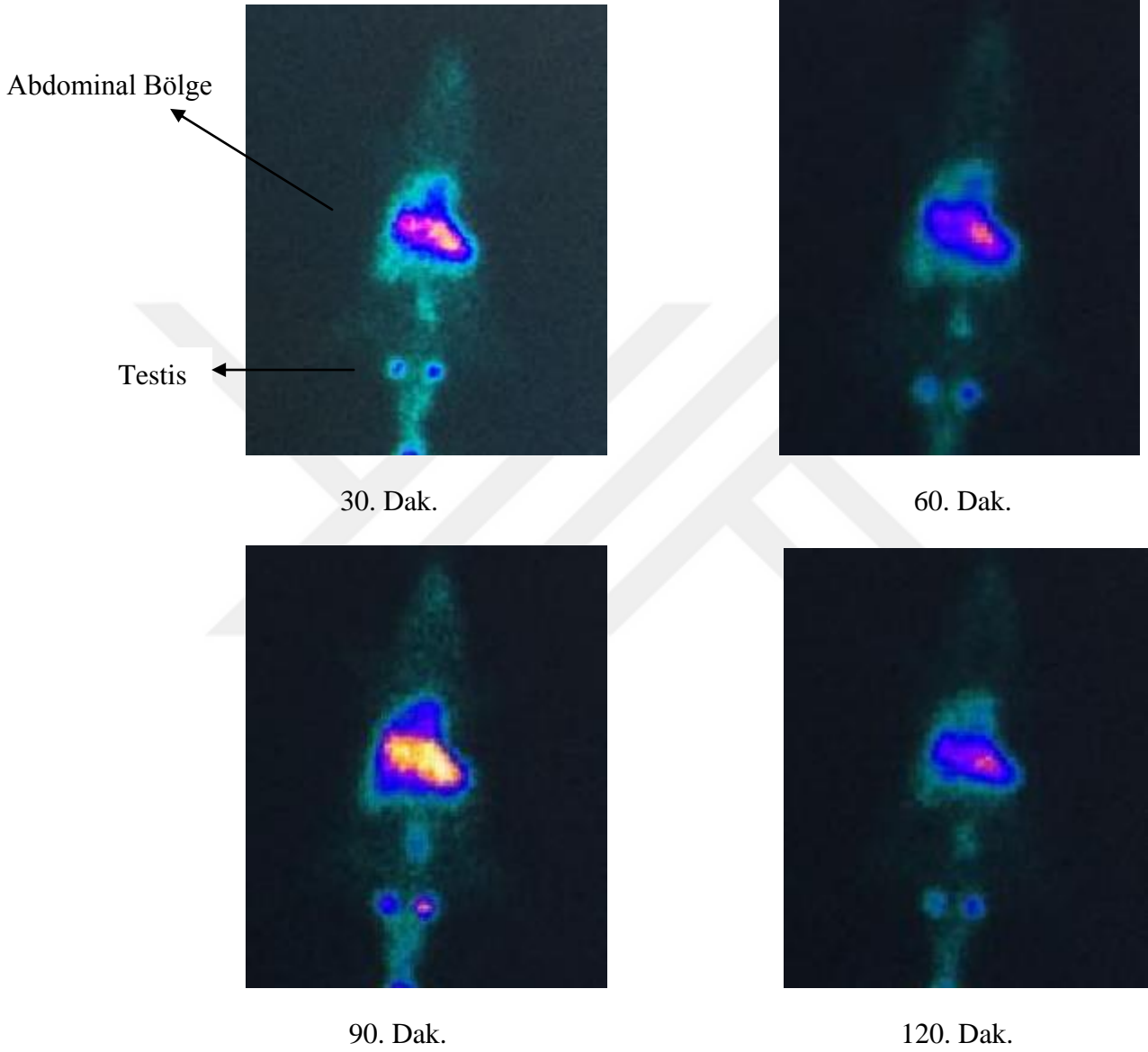
Tablo 4.3'te sintigrafi çalışması sonuçları (ROI değerleri), şekil 4.9 ve 4.10'da ise sintigrafik sonuçlar yer almaktadır.

Tablo 4.3 Sintigrafi çalışması sonuçları (ROI değerleri)

ASI FARE	30 dk	60 dk	90 dk	120 dk
<b>Kalp/BG</b>	10.27	11.72	13.7	22.4
<b>RAC/BG *</b>	3.4	5.7	6.2	9,38
<b>LAC/BG **</b>	3.5	7.63	6.5	9,66
<b>KC/BG ***</b>	11.01	16.38	24.54	20.23
<b>Mide/BG</b>	19.86	18	23.9	39,6
<b>Beyin/BG</b>	2.98	2.85	3.3	5.2
<b>Testis/BG</b>	7.3-5.8	8.5-8.8	10.5-8,65	18.1-16.2

\* Sağ Akciğer, \*\* Sol Akciğer, \*\*\* Karaciğer anlamındadır.

$^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)] nanopolimerinin 30, 60, 90 ve 120 dk'daki statik sintigrafi görüntüleri sırasıyla şekil 4.9'da, dinamik görüntü de şekil 4.10'da verilmiştir.



**Şekil 4.9.**  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)] 'nın 30., 60., 90. ve 120. dakikada elde edilen statik görüntü.



**Şekil 4.10.**  $^{99m}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)]'nın 30.dakikada elde edilen dinamik görüntüleri

ROI değerleri testis, kalp, sağ akciğer (RA), sol akciğer (LA), Mide, karaciğer (KC) ve beyin için verilmiştir. Bu değerler incelendiğinde en yüksek tutulumların karaciğer için 90.dk'da, testis, sağ ve sol akciğer, mide, kalp beyin için 120.dk'da olduğu görülmektedir.



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan tüm çalışmalardan elde edilen sonuca göre;

- ❖ Sentezlenen nanopolimer doğrudan bağlama yöntemi kullanılarak belirlenen optimum koşullarda ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  miktarı 200  $\mu\text{L}$ , pH 10 madde miktarı, 750  $\mu\text{L}$  ve 1 mCi  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  radyonüklidi ile işaretlenmiştir. Buna ilişkin bağlanma verimi % 100 olarak bulunmuştur.
- ❖ Gerçekleştirilen lipofilite ve stabilite çalışmaları sonucunda nanopolimerin deneysel lipofilite (LogP) değeri  $-1.518 \pm 0,21$  değerinin olduğu, stabilitesinin ise oda sıcaklığında 4 saat boyunca % 97 – 91 oranında kararlı olduğu tespit edilmiştir.
- ❖ Sintigrafi çalışmalarının sonucunda işaretli bileşiğin özellikle testiste 120. dakikada tutulumunun yüksek olduğu görülmüştür.
- ❖ Biyodağılım çalışmalarının sonucunda erkek Albino Wistar sıçanlarda pankreas, tiroid ve prostat hedef organ olabileceği sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda biyodağılım çalışmalarının sintigrafi çalışmaları ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

Elde edilen tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, [L-prolin-graft-poli(HEMA)] nanopolimeri,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ile % 100 verimle işaretlenmesi gerçekleştirilmiştir.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ile işaretlenmiş [L-prolin-graft-poli(HEMA)] nanopolimeri ile ilgili olarak gerçekleştirilen deneysel çalışmaların literatürde yer almamış olması, bu çalışmanın nükleer tıp alanındaki önemini ortaya koyması açısından önemlidir. Bu bağlamda,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -[L-prolin-graft-poli(HEMA)]'nın erkek sıçanlarda, pankreas, tiroit, ve prostat yüksek tutulum göstermesi, ilgili bileşiğin bu organlar ile ilgili kanserlerin tedavisi ve teşhisinde kullanılma potansiyelini açığa çıkması bakımından son derece önemlidir. İşaretli bileşiğin bir radyofarmasötik olarak kanser tedavisi ve teşhisi için kullanılabilmesi ise daha ileriki aşamalarda yapılması planlanan çalışmalardan olumlu sonuçlar alınması ile mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Kanavis, P., The rising burden of cancer in the developing World, *Annals of Oncology* , 2006,17: 15-23
2. Türkiye ölüm nedeni istatistikleri. <http://www.tuik.gov.tr>.
3. Sajja, H. K., East, M. P., Mao, H., Wang, Y. A., Nie, S., Yang, L., “Development of Multifunctional Nanoparticles for Targeted Drug Delivery and Noninvasive Imaging of Therapeutic Effect”, *Current Drug Discovery Technologies*, 2009, 6(1), 43-51
4. Staggars N, Mccasky T, Brazelton N, Kennedy R. Nanotechnology: the coming revolution and its implications for consumers, clinicians and informatics. *Nurs Outlook* 2008, 56, 74-268 s.
5. Kavaz, D., Nanopartiküller, *Nanobülten*, 2011, 12, 12-13
6. Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human healthcare, *nanomedicine: nanotechnology. Biology and Medicine* 2007, 3, 20-31.
7. Kocafe Ç. Nanotıp: yaşam bilimlerinde nanoteknoloji uygulamaları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007, 38, 8-33
8. Kut, D., Güneşoğlu, C.. Nanoteknoloji ve tekstil sektöründeki uygulamaları. *Tekstil&Teknik*. 2005, 224-230
9. Auyang, Y. S., *Cancer Causes and Cancer Research on Many Levels of Complexity*, 2006
10. Singh, K., *Nanotechnology in Cancer Detection and Treatment , Technology in Cancer Research and Treatment* , 2005, 4, 583 – 584.
11. Oylar, Ö., Tekin, İ. Kanserin Teşhis ve Tedavisinde Nanoteknolojinin Önemi. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*. 2011. 16(1), 147
12. Wang, X. , Wang, Y. , Chen, Z. , Shin, M. D. *Advances of Cancer Therapy by Nanotechnology , Cancer Research and Treatment*, 2009, 41(1) , 1 – 11.
13. Çelik S. Cerrahi bakımda bilgi güncelleme. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2011, 2(2).
14. Topaç, F. Maleik Asit, Nişasta ve Kaolin İçeren Akrilamid Esaslı Kompozit Hidrojellerin Hazırlanması, Karakterizasyonu ve Yüzeye Soğurum Çalışmalarının Değerlendirilmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Aydın*, 2012, 95 s. (Yüksek Lisans Tezi)
15. Ratner, B., Hoffman, A., Schoen, F., Lemons, J., *Biomaterials*, Elsevier Academic Press, Seattle, ABD, 2004, 879 s.
16. Tarım, E. Kitosan ile Sulu Çözeltilerden Krom Uzaklaştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta*, 2011, 79 s. (Yüksek Lisans Tezi)
17. Aktaş, M. L-Prolin Grubu Taşıyan Kaliks[4]Aren Türevlerinin Sentezi ve Organokatalizör Olarak Enantioseçici Aldol Tepkimelerinde Kullanılması. *Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya*, 2015, 134 s. (Yüksek Lisans Tezi)
18. Sukumaran, J., Hanefeld, U., *Enantioselective C–C bond synthesis catalysed by enzymes. Chemical Society Review*. 2005, 34(6), 530–542.
19. Gündoğdu, E., Özgenç, E., Ekin, M., Özdemir, D., Aşkoğlu, M. Nükleer Tıpta Görüntüleme ve Tedavide Kullanılan Radyofarmasötikler. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2017, 7(1), 24-34
20. Emekdaş, G., Güngör, S., Gün, H., Kocabeyoğlu. Ö. *Kromatografik Yöntemler*, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1990, 1, 108 - 118

21. Braithwaite, A. and Smith, F. J., Chromatographic Methods, 4. Edition, J. W. Arrowsmith Ltd. 1985
22. Baker, J.R., Quintana A., Pehlerel, L., Banazak-Hollal, M., Tomalia, D., Raczka, E., The synthesis and testing of anti- cancer therapeutic nanodevices, Biomed Microdevices., 2001., 3(1): 61-9,
23. Weston, A. and Brown, P. R., HPLC and CE Principles and Practise, Acedemic Press. 1997
24. Akalın, H. Manyetik Poli(HEMA-APH) Nanopartiküllerin Sentezlenmesi, Radyoaktif İyod-131 ile İşaretlenmesi ve Radyofarmasötik Potansiyelinin İncelenmesi, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Manisa, 2013, 128 s. (Yüksek Lisans Tezi)
25. Sherma, J., Basic Techniques, Materials and Apparatus, In Handbook of Thin Layer Chromatography, New York: Marcel Dekker Inc., 1991,55: 3-41.
26. Tunç, M., Penisilamin ve penisilamin di sülfid'in 99mTc ile işaretlenmesi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nükleer Bilimler Ana Bilim Dalı, İzmir, 1996 (Yüksek Lisans Tezi).
27. Uyaroğlu, Ö. Tc-99m ile İşaretli Sülfametoksazol'un Enfeksiyon Görüntüleme Ajanı Olarak Kullanılabilme Potansiyelinin Deney Hayvanları Üzerinde İncelenmesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Manisa, 2016, 76 s. (Yüksek Lisans Tezi)
28. <http://www.monrol.com.tr>
29. Biber, F., Estradiol Glukuronid Türevi Bir Radyofarmasötiğin Tasarlanması, Sentezi ve Radyafarmasötik Potansiyelinin İncelenmesi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2004, 166 s. (Doktora Tezi)
30. Enginar, H., <sup>99m</sup>Tc ile İşaretli Estradiol Türevi Radyofarmasötiklerin Sentezi ve Radyofarmasötik Potansiyellerinin İncelenmesi, Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nükleer Bilimler Ana Bilim Dalı, İzmir, 2002, 120 s. (Doktora Tezi).
31. Vera-Ruiz, H., Marcus, C. S., Pike, V. W., Conen, H. H., Fowler, J. S. , Meyer, G. J., Cox, P. H., Vaalburg, W., Cantineau, R., Helu, F. and Lambrecht, R. M., Report of an international atomic energy agency's advisory group meeting on quality control of cyclotron-produced radiopharmaceuticals, Nucl. Med. Biol., 1990, 17(5), 445-456.
32. Demiroğlu, H. <sup>131</sup>I ile İşaretli Bleomycin ve Bleomycin-Glukuronid'in Radyofarmasötik Potansiyelinin İncelenmesi, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Manisa, 2009, 87 s. (Yüksek Lisans Tezi)
33. <http://vimed.s.ktu.edu.tr/nukleertip>
34. Erselcan, T., Tamgaç, F., Klinik Uygulamada Nükleer Tıp, Ünal Ofset, İstanbul, 2001.
35. Kekilli, E., Nükleer Tıp'a Giriş "Radyofarmasinin prensipleri". İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.B.D., Malatya, 2001, 46 s.
36. Karadağ, A. L-Prolin Graft Edilmiş Poli(HEMA) Nanopartiküllerin Sentezi, Karakterizasyon ve in vitro Toksikite Çalışmaları, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Manisa, 2019, 39 s. (Yüksek Lisans Tezi)
37. Silva, M. C. M., Patr'icio, L., Gano, L., Melo, M. L., Inohae, E., Mataka, S., Thiemann, T. Synthesis and biological evaluation of two new radiolabelled estrogens:[125I](E)-3-methoxy17 $\alpha$ -iodovinylestra-1,3,5(10),6-tetraen-17 $\beta$ -ol and

[125I](Z)-3-methoxy-17 $\alpha$ -iodovinylestra-1,3,5(10),6-tetraen-17 $\beta$ -ol. *Applied Radiation and Isotopes*. 2001, 54, 227-239

38. Aslan, O., Biber Müftüleri, F.Z., Yurt Kılçar, A., İçhedef, C., Ünak, P. In vivo biological evaluation of <sup>131</sup>I radiolabeled-paclitaxel glucuronide (<sup>131</sup>I-PAC-G). *Radiochimica Acta*. 2012, 100, 339-345.
39. Enginar, H., Ünak, P., Lambretch, F.Y., Biber, F.Z. Synthesis of a <sup>99m</sup>Tc labeled estrogen-derivative and the determination of its radiopharmaceutical potential on rats. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2004, 260(2), 339-349.
40. Avcıaşı, U., Avcıbaşı, N., Akalın, H.E., Ediz, M., Demiroğlu, H., Gümüşer, F.G., Özçalışkan, E., Türkcan, C., Uygun, D.A., Akgöl, S. Synthesis and biodistribution of novel magneticpoly(HEMA-APH) nanopolymer radiolabeled with iodine-131 and investigation its fate in vivo for cancer therapy. *Journal of Nanoparticle Research*. 2013, 15(10), 1-24



## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Taner TÜRKYARAR

Doğum Yeri ve Yılı : Karşıyaka, 1978

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce

E-posta : turkyarar@gmail.com

### Eğitim Durumu

Lise : Aydın Nazilli Anadolu Öğretmen Lisesi, 1992-1996

Lisans : Boğaziçi Üniversitesi, Kimya Öğretmenliği Bölümü, 1997-2003

Yüksek Lisans : Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Manisa, 2016 – (halen)

### Mesleki Deneyim

İstanbul – Kadıköy – Özel Batu Dersanesi, Kimya Öğretmenliği, 2004-2010

Milli Eğitim Bakanlığı – Kimya Öğretmenliği, 2011-