

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RADYOAKTİF İŞARETLİ MANYETİK
PARTİKÜLLERİN MANYETİK ALAN İLE
YÖNLENDİRİLMESİ**

KAĞAN DAĞDEVİREN

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

İZMİR
2006
T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RADYOAKTİF İŞARETLİ MANYETİK
PARTİKÜLLERİN MANYETİK ALAN İLE
YÖNLENDİRİLMESİ**

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KAĞAN DAĞDEVİREN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç.Dr. RECEP BEKİŞ

(Bu Araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından **KB.SA.087** sayı ile desteklenmiştir)

“Radyoaktif İşaretli Manyetik Partiküllerin Manyetik Alan İle Yönlendirilmesi” isimli bu tez 28.04.2006 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Jüri Başkanı
Doç. Dr. Recep BEKİŞ

Jüri Üyesi

Prof .Dr. Hatice DURAK

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Perihan ÜNAK

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Makbule AŞIKOĞLU

Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. Özhan ÖZDOĞAN

TEŞEKKÜR

Çalışmamda ve özel hayatımda hep desteğini gördüğüm, gerektiğinde hocam olup bilgilerini paylaşarak beni yönlendiren, gerektiğinde ağabeyim olarak beni kollayan, benimle üzümlüp benimle sevinen asla unutamayacağım sevgili hocam, ağabeyim, dostum **Doç.Dr. Recep BEKİŞ**'e,

Nükleer tıp ile tanıştığım ilk günden bu yana düşüncelerini kendime yol edindiğim, her konuda desteğini gördüğüm, beni asla yalnız bırakmayan hocam **Prof.Dr. Hatice DURAK**'a,

Yıllar sonra tekrar karşılaştığımda aynı laboratuarda çalışma fırsatı bulup bundan gurur duyduğum, emeğini ve bilgisini sona kadar benimle paylaşan, çalışmada en büyük yolu kat etmemizi sağlayan hocam **Prof.Dr. Perihan ÜNAK**'a,

Radyofarmasiyi en ince ayrıntısına kadar bana öğretmek için canla başla çalışan, sadece bu konuda değil hayata dair kendilerinden çok şey öğrendiğim, çok şey paylaştığım ablam **Dr.Kimya Yük.Müh. Türkan ERTAY** ve ağabeyim **Uzm.Biyolog Özden ÜLKER**'e,

Kimyasal çalışmalarımdaya bıkmadan usanmadan bana yardım eden, desteğini asla unutmayacağım sevgili arkadaşım **Yrd. Doç.Dr. Fazilet Zümrüt BİBER (MÜFTÜLER)**'e

Lisans dönemimde radyofarmasiyle tanışmamı sağlayan, bu alanı bana sevdiren, sonrasında da desteğini asla bırakmayan sevgili hocam **Doç.Dr. Makbule AŞIKOĞLU**'na

Gerek kamera çalışmalarımdaya gerekse çeviri tekniklerinde yardımlarını benden asla esirgemeyen, bu alana girdiğim ilk günden beri asla ayrılmadığımız ve ayrılmayacağımıza inandığım sevgili dostlarım **Fiz.Yük.Müh. Pınar ÇELİK**'e ve **Dr. Yaşar İMREN**'e,

Tek yürek çırpıntısı gibi hep beraber atan, birbirlerine her zaman destek olmayı hedef edinmiş ve beni asla yalnız bırakmayan **DEÜ Nükleer Tıp Anabilim Dalı**'ndaki hocalarıma, doktor, teknisyen arkadaşlarıma ve tüm çalışanlarına,

Bana çalışma imkanı sunan, laboratuvarlarını açan **Ege Üni. Nükleer Bilimler Enstitüsü** çalışanlarına,

Ve tabi ki,

Varlıklarıyla gurur duyduğum, beni yetiştirmek için her şeylerini ortaya koyan, borcumu asla ödeyemeyeceğim, yüreğimin bir yarısı sevgili **AİLEM**'e

Bıkmadan çalışmalarımın bitmesini bekleyen, yıllardır her konuda yanı başımda varlığını ve desteğini her zaman hissettiğim yüreğimin diğer yarısı sevgili küçücüğüm, eşim, **AYÇA♥**'ya

NE KADAR TEŞEKKÜR ETSEM DE AZ!!

**Dünyayı Güzellik Kurtaracak,
Bir İnsanı Sevmekle Başlayacak Herşey.
İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
İÇİNDEKİLER LİSTESİ	I-III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V-VI
GRAFİK LİSTESİ	VII
KISALTMALAR	VIII-IX
ÖZET	X
SUMMARY (İNGİLİZCE ÖZET)	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-30
2.1. İlaç Taşıyıcı Partiküler Sistemler	3
2.1.1. Mikrokapsüller	3
2.1.1.1. Tanımı	3
2.1.1.2. Mikrokapsüllemede Kullanılan Çekirdek ve Çeper Maddesi	3
2.1.1.3. Mikrokapsüllemenin Amacı ve Nedenleri	4
2.1.1.4. Mikrokapsüllerin Özellikleri	4
2.1.2. Mikroküreler	6
2.1.2.1. Tanımı	6
2.1.2.2. Mikrokürelerin Özellikleri	6
2.1.2.3. Mikrokürelerin Klinik Uygulamaları	7
2.1.3. Nanopartiküller	8
2.1.3.1. Tanımı	8
2.1.3.2. Nanopartiküllerin Özellikleri	8

2.1.3.3. Nanopartiküllerin Vücutta Dağılımı ve Eliminasyonu	8
2.1.3.4. Nanopartiküllerin Uygulama Alanları	8
2.1.4. Farmasötik Taşıyıcı Sistemlerin Hedeflendirilmesi	9
2.1.4.1. Hedeflendirmenin Amacı	9
2.1.4.2. İlaçları Hedeflendirmenin Nedenleri	10
2.1.4.3. Hedeflendirilen Farmasötik Taşıyıcı Sistemlerin İdeal Özellikleri	10
2.1.4.4. Hedeflendirme Mekanizmaları	11
2.1.4.4.1 Manyetik Hedeflendirmenin Amaçları	13
2.1.4.4.2 Manyetik Hedeflendirmenin Olumsuzlukları	13
2.2. Maddenin Manyetik Özellikleri	13
2.2.1. Atom ve Magnetom	13
2.2.1.1. Atomik Kuantum Sayıları	14
2.2.1.2. Manyetizma	15
2.2.2. Magnet	17
2.2.3 Maddelerin Manyetizmi	19
2.2.3.1. Ferromanyetizma	19
2.2.3.2. Paramanyetizma	20
2.2.3.3. Diamanyetizma	20
2.2.3.4. Antiferromanyetizma	20
2.2.3.5. Ferimanyetizma	21
2.3. Manyetik Partiküller	21
2.3.1. Manyetik Partiküller Hakkında Genel Bilgi	21
2.3.2. Manyetik Partiküllerin Sınıflandırılması	21
2.3.3. Manyetik Partiküllerin Farmasötik Olarak Kullanımı	23
2.3.4. Eksternal Manyetik Yönlendirmenin Prensipleri	23

2.3.5. Manyetik Partiküllerin Gelişimi	23
2.3.6. Manyetit	24
2.3.7. Maghemite	25
2.3.8. Biyomedikal Manyetik Partikül Uygulamaları	26
2.3.9. Manyetit Toksisitesi	27
2.4. Radyofarmasi ve Nükleer Tıp	28
2.4.1. Radyofarmasötik	28
2.4.2. Mikropartiküllerin Radyofarmasi ve Nükleer Tıp'daki Tarihsel Gelişimi	28
2.4.3. Kontrollü Salım Sistemlerinin Radyoaktif İşaretlenmesi	29
2.4.4. Radyoaktivite	29
2.4.5. Beta Partiküllerin İyonizasyon ve Penetrasyonu	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31-41
3.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasallar ve Gereçler	31
3.2 Manyetik Radyoaktif Partikülün Oluşturulması	32
3.3. Manyetik Radyoaktif Partikülün Manyetik Alan İle Yönlendirilmesi	35
3.3.1. Statik Ortamda Yönlendirme	37
3.3.2. Dinamik Ortamda Yönlendirme	37
4. BULGULAR	42-52
4.1. Kimyasal Reaksiyonlar	42
4.1.1. Bağlanma Etkinliği	44
4.1.2. Çözeltinin Stabilitesi	45
4.1.3. Partikül Boyutları	45
4.2. Manyetik Yönlendirme	46
4.2.1. Statik Ortamda Yönlendirme	46
4.2.2. Dinamik Ortamda Yönlendirme	47
5. TARTIŞMA	53-57
6. KAYNAKÇA	58-67

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo1: Mikrokapsüllemede kullanılan polimerler	4
Tablo 2: Farmasötiklerin Hedeflendirilme Nedenleri	10
Tablo 3: Hedeflendirilen İlaç Taşıyıcı Sistemlerin İdeal Özellikleri	11
Tablo 4: İlaç Taşıyıcıların Partikül Boyutuna Göre Pasif Hedeflenmesi	11
Tablo 5: Bata Bozunması Yapan Bazı Nüklidlerin Yarı Ömür ve Enerjileri	30
Tablo 6: Kullanılan NdFeB mıknatıs adet, çap ve kalınlıkları	36
Tablo 7: Bağlanma Etkinliklerinin Karşılaştırması	43
Tablo 8: Hücrelerin İlgili Alanarı Çizilerek Hesaplanan % Tutulum Miktarları	50

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Son 5 Yıl İçerisindeki Ölüm Oranlarının Karşılaştırılması	2
Şekil 2: Etken Madde Salımına Mikrokapsül Büyüklüğünün Etkisi	5
Şekil 3: a) Mikrokapsül	6
b) Mikroküre	6
Şekil 4: Nanopartikül SEM fotoğrafı	8
Şekil 5: Atomun bir orbitalindeki elektron hareketi	13
Şekil 6: Atomun enerji düzeyleri	14
Şekil 7: Elektronun alt enerji düzeyleri	14
Şekil 8: a) Ortaklanmamış elektron	14
b) Ortaklanmış elektron	14
Şekil 9: Ortaklanmamış elektron çiftlerinin sahip olabileceği kutupsal davranışları	15
Şekil 10: N ve O atomlarını elektron dizilişleri	15
Şekil 11: Fe atomunun elektron dizilişi	15
Şekil 12: a) Manyetik Alan Çizgileri	17
b) Aynı Kutbun Manyetik Alan Çizgileri	17
c) Zıt Kutupların manyetik Alan çizgileri	17
Şekil 13: Çeşitli boy ve çaplarda NdFeB magnetleri	18
Şekil 14: Silindir şeklindeki NdFeB mıknatısları için manyetik alan hesaplama formülü	18
Şekil 15: ferromanyetik bir maddenin sıcaklık etkisiyle paramanyetik hale dönüşümü	20
Şekil 16: Manyetizmada dipol farklılıkları	21
Şekil 17: Manyetit	24
Şekil 18: Iodogenin kimyasal yapısı	32

	10
Şekil 19: 8-OHQ bileşiği	33
Şekil 20: Mıknatıs gücünü hesaplayan Malcolm v.1.1. programının ekran görüntüsü	35
Şekil 21: Mıknatısın her bir silindirik parçasından elde edilen manyetik alan değerleri	36
Şekil 22: Akışkan modelin şematik şekli	38
Şekil 23: Akışkan modelin kurulduktan sonraki fotoğrafı	38
Şekil 24. Manyetik alan uygulanan hücre ve kontrol hücresi	39
Şekil 25: Tek kanallı hücre modeli	39
Şekil 26: Dolu, boş enjektör, manyetik ve non-manyetik hücre ilgi bölgeleri	41
Şekil 27: Statik çekimler almak üzere gama kamera altına yerleştirilen modelin resmi	41
Şekil 28: Demir ve iyot bağlı 8-OHQ bileşiği	44
Şekil 29: Oluşturulan partiküllerin TEM altında gözlemlenmesi	46
Şekil 30: Manyetik alan uygulanan deney tüpündeki partiküllerin tüpün duvarına yönelmesi	47
Şekil 31: Kılcal boru içerisindeki iyot işaretli manyetik partikülleri	47
Şekil 32: Çok kanallı damar modelinde manyetik alan uygulanan hücre prosesi	48-49
Şekil 33: Kullandığımız modellerdeki mıknatısın konumu ve manyetik alan yönü	56

GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa
Grafik 1 : Her iki hücreye ait zamana karşı total aktivite miktarları	51
Grafik 2: Her iki hücreye ait başlangıçtaki net maddeye göre tutulum yüzdeleri	52

KISALTMALAR

μ_{eff}	Yörüngesel manyetik momentum
μm	Mikrometre
μ_s	Spin manyetik momentum
5-FU	5-Fluoraurasil
8-OHQ	8-Hidroksikinolin
Au-198	Altın radyoaktif elementi
BCNU	Karmustin
BM	Bohr Magnetomu
CMC	Karboksimetilselüloz
CoO	Kobaltoksit bileşiği
CuCl₂	Bakır II Klorür bileşiği
Fe	Demir
Fe₃O₄	Demiroksit bileşiği
HCl	Hidroklorik asit
HSA	İnsan serum albümini
I-131	İyot radyoaktif elementi
In-113	İndium radyoaktif elementi
i.a.	İntraarteriyel (Arter içine)
i.v.	İntravenöz (Ven içine)
kHz	Kilohertz (1000/saniye anlamında frekans birimi)
LD₅₀	Lethal doz
M	Molar
MBq	Megabecquerel
MeV	Megaelektron volt
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N	Azot
NdFeB	Neodyyum Demir Bor
NiO	Nikeloksit bileşiği

nm :	Nanometre
O :	Oksijen
Oe :	Oersted
PEG :	Polietilenglikol
PMAA :	Polimetakrilik asit
POE :	Poliortoester
PVA :	Polivinilalkol
PVP :	Polivinilpirolidon
RES :	Retiküloendoteliyal sistem
SEM :	Taramalı elektron mikroskobu
SmCo :	Samaryum Kobalt
T :	Tesla
Tc :	Teknesyum
TEM :	Elektron Transmisyon Mikroskobu
α :	Alfa
β :	Beta
γ :	Gama
θ_C :	Curie sıcaklığı

ÖZET

Manyetik alan yardımıyla ilaçlar birçok hastalıkta istenilen bölgeye yönlendirilebilmektedirler. Böylece ilaçların terapötik gücü arttırılabilmekte ve yan etkileri azaltılabilmektedir. Bu amaçla iyot-131 ile işaretli manyetik partiküller elde edilmesi düşünüldü. Bağlanma tekniği olarak üç yöntem kullanıldı. 1)I-131, manyetitle direkt bağlandı, 2) bağlayıcı ajan olarak 8-OHQ önce I-131 ile bağlandı arkasından manyetit ilave edildi, 3) 8-OHQ önce manyetitle bağlandı arkasından I-131 ilave edildi. Oluşturulan radyoaktif manyetik partiküller statik ve iki ayrı akışkan dinamik modelde manyetik alan etkisi ile yönlendirilmeye çalışıldı. Yönlendirme aşamasında gama kamera ve gama sayaç ile ölçümler alınarak partiküllerin manyetik alan etkisiyle ne kadar tutulabildiği saptandı. Oluşturulan manyetik partiküllerin bağlanma etkinliği %99.33 olarak bulundu. Partiküllerin büyüklüğü ise 26,7 - 134,6 nm arasında bulundu. Statik ve dinamik ortamda manyetik partiküllerin mıknatıs tarafında toplandığı görsel olarak ve kantitatif olarak saptandı. Başlangıçta verilen aktivitenin iki modelde sırasıyla %19.6 ve %29.6'sı manyetik alan etkisi altında tutulabildi. Mıknatıs etkisi altında kalan hücre modelinde tutulan manyetik partikül miktarının yeterli düzeyde olmaması akışkan modeldeki sıvının akım hızının yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

SUMMARY

Drugs can be delivered to localized disease sites in many diseases by magnetic targeting. Thus, therapeutic effects can be increased and side effects can be reduced. For these reasons ^{131}I labeling of magnetic particles were intended to be achieved. Three methods were used for labeling with ^{131}I . 1) ^{131}I was bound onto Magnetite directly, 2) As chelating agent 8-OHQ was first labeled with ^{131}I and then magnetite was added, 3) 8-OHQ was first labeled to magnetite and then ^{131}I was added. The prepared radioactive magnetic particles were tried to be localized under magnetic field in a static and two dynamic models in a dynamic system. The uptake rate of magnetic particles were obtained by gamma camera and well counter measurements during targeting stage. Labeling efficiency of the achieved magnetic particles were found to be 99.33%. The size of the particles were calculated to be between 26.7- 134.6 nm. It was visually and quantitatively observed that the magnetic particles were accumulated around the magnet under static and dynamic conditions. 19.6% and 29.6% of the initial activity could be captured under magnetic field in two models respectively. It was thought that the amount of accumulation of the magnetic particles were insufficient under magnetic field in the cell model due to high rate of the fluid in the dynamic model.

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Kanser olgusu uzun yıllardan beri üzerinde çalışılan ve değişik çözüm yolları aranılan hastalıklardan birisidir. Öyle ki son yıllarda toplam ölüm sebepleri içinde %15'in üzerinde bir oranla 3. sıraya yerleşmiştir¹(Şekil 1). Hastalığın farklı evrelerinde farklı tedavi yöntemleri denenmektedir. Ancak bu yöntemlerden gerek kemoterapi, gerekse radyoterapi hastanın kliniği üzerinde istenmeyen yan etkilere sebep olabilmektedir. Kemoterapi ajanlarının veya bunların kombine kullanımının sebep olduğu mide-barsak sistemi sorunları ve kemik iliği üzerine etkileri bilinmektedir²⁻⁴. Radyoterapide, tedavi alanı içerisinde kalan hücreler de sıklıkla etkilenmekte, zarar görmekte ve tedavi kar/zarar oranı oldukça düşmektedir. Bu etkiler istenmeyen durumlardır. Bu tedavi yöntemlerinin insan psikolojisi üzerine oluşturduğu yan etkiler ise diğer bir sorunu teşkil etmektedir.

Nükleer tıpta iki tür radyasyon kaynağı kullanılmaktadır. Bunlardan birisi tanı amaçlı iyonize gama ışını yayan radyofarmasötüğün hastaya verilmesi işlemidir. Bir farmasötik ile kompleks oluşturularak verilen bu radyasyon kaynağından, sintigrafik görüntüleme protokolleri ile hastanın incelemeye alınan organ veya organlar bütünü diagnostik amaçla görüntülenir. Diğer kullanılan radyasyon kaynağı ise partiküler bir radyasyon olan beta radyasyonudur. Beta radyasyon yayan radyonüklidler dokuyu tahrip edici özelliğinden yararlanılarak genellikle tedavi amacıyla kullanılmaktadırlar. Tiroit kanseri ve nöroblastom bu yöntemle tedavi altına alınmaya çalışılan kanser çeşitlerinden sadece ikisidir. Ancak bu maddelerin büyük çoğunluğu tümöre spesifik olarak lokalize olsa bile tümör dokusunda tutunmayan kısımları normal vücut dokularında da dağılım göstermektedir. Bu durumda normal vücut dokuları zarar görmekte veya bu zararı en aza indirmek için verilen radyoaktif madde miktarı belli sınırlar içinde kısıtlı tutulmaya çalışılmaktadır. Sonuçta tedavi oranını etkilemektedir⁵.

Tedavi amacıyla verilen etken maddelerin tümöre spesifik olması ve istenmeyen yan etkilerinin oluşmaması için farklı çözümler geliştirilmiştir. Bu çözümlerden birisi; manyetik özellik kazandırılmış etken maddelerin manyetik alan etkisi ile istenilen bölgeye yönlendirilmesi ve o bölgede istenilen sürede tutulabilmesidir. Böylelikle tedaviden daha etkin bir sonuç alınması planlanmaktadır⁵.

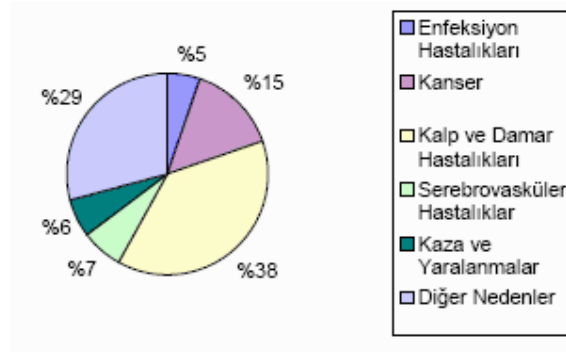
Çalışma başlangıcında düşünülen fikir; partiküler bir radyasyon kaynağına, kimyasal olarak manyetik bir özellik kazandırabilmektir. Böylelikle hastaya verilen radyoaktif madde, dışarıdan uygulanacak kuvvetli bir manyetik alan etkisi ile damar yolu boyunca yönlendirilebilecek ve ardından yine bu manyetik özelliği neticesinde tümöre içerisinde veya

çevresinde lokal olarak kalması sağlanabilecektir^{6,7}. Neticede kar/zarar oranı, fazla miktarda radyoaktif madde kullanılarak arttırılmaya çalışılacak ve tümörde tutulamayan ve diğer organlara dağılan, sistemik dolaşıma geçen radyoaktif madde miktarı kısıtlanacaktır.

Çalışmamızın amacı; radyonüklitle bağlı manyetik bir partikül elde etmek ve elde edilen manyetik partikülün eksternal manyetik alan kullanılarak istenilen bölgeye yönlendirilmesini sağlamaktır. Bu konudaki ilerlemelerle dış manyetik yönlendirme sistemini kullanarak tümörlü veya kanserli bölgeye manyetik alan ile yönlendirilebilir ilaç hedeflendirme mekanizmalarının geliştirilebilir olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamız iki aşamadan oluşturulmuştur;

- I- Manyetik radyoaktif partikülün oluşturulması
- II- Manyetik radyoaktif partikülün manyetik alan ile yönlendirilmesi



Şekil 1: Son Beş yıl içindeki Ölüm Oranlarının Karşılaştırılması¹

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İLAÇ TAŞIYICI PARTİKÜLER SİSTEMLER

İlaç taşıyıcı sistemler “bir bileşenin bir başka kimyasal ile, ilaç uygulama aygıtı ya da ilaç uygulama süreci ile salım hızını, dokulara salınışını yada her ikisini de kontrol eden” sistemler olarak tanımlanır⁸.

İlaç taşıyıcı sistemleri kullanmanın başlıca nedenleri;

- Yeni geliştirilen veya kullanılmakta olan etkin moleküllerin güvenliğini arttırmak,
- İlaçların istenmeyen etkilerini ve yan etkilerini azaltmak,
- İlaçların biyoyararlanım veya terapötik indeksini arttırmak olarak sıralanabilir.

İlaç taşıyıcı partiküler sistemler mikro (mikrokapsüller, mikroküreler) ve nano (nanopartiküller, katı lipit nanopartiküller) partiküler sistemler olmak üzere iki grupta ele alınabilir⁸.

2.1.1. MİKROKAPSÜLLER

2.1.1.1. Tanımı:

Etken madde taşıyan bir çekirdeğin, çeper adı verilen bir madde ile kaplanması sonucu oluşan, mikron boyutlarında ilaç taşıyıcı sistemlere verilen isimdir⁹. Etken maddeyi taşıyan çekirdeğin, çeper adı verilen katı, sıvı veya gaz özelliğinde inert bir polimerik madde ile film tabakası halinde kaplanması sonucu oluşurlar⁸. Yapılan bu işleme mikrokapsülleme adı verilmektedir.

2.1.1.2. Mikrokapsüllerde Kullanılan Çekirdek ve Çeper Maddeler:

Çekirdek Maddeleri: Mikrokapsülde etken madde yada ilaç olarak nitelendirdiğimiz kısımdır. Katı, sıvı, gaz, emülsiyon veya süspansiyon şeklinde olabilmektedir. Antibiyotikler, analjezikler, vitaminler, kardiyovasküler ilaçlar, proteinler, hormonlar, enzimler, antikorlar, polielektrolitler kapsüllenebilmektedir.

Çeper Maddeleri: Etken maddenin korunması, taşınması, gerektiğinde hedeflendirmeye olanak sağlaması amacıyla kullanılan, etken maddenin kaplanmasını sağlayan kısımdır. Kaplama maddeleri doğal ve sentetik, hidrofobik ve hidrofilik özellikteki polimerler olabilir. Genellikle sentetik çeper maddeleri tercih edilmektedir. Kullanılan doğal ve sentetik çeper maddeleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo1 : Mikrokapsüllemeye kullanılan polimerler⁹

DOĞAL POLİMERLER			SENTETİK POLİMERLER		
Agar	Gluten	Nişasta	Akrilik Polimerler	POE	PVP
Albümin	Jelatin	Mum	Alifatik Polimerler	Poliüretanlar	Selüloz ve Türevleri

Aljinat	Kazein	Pektin	CMC	Polilizin	Silikonlar
Arap Zamkı	Kitozan	Zein	PEG	Polistren	Şellak
Dekstran	Kollojen		Poli Amitler	PVA	

2.1.1.3. Mikrokapsüllemenin Amacı ve Nedenleri:

Sıvıların kolay taşınmasını sağlamak için katı hale getirmek, uçucu maddelerin buharlaşma kaybını azaltmak, istenmeyen tat ve kokuyu gizlemek, geçimsizliği gidermek, atmosfer koşullarından korumak, stabiliteyi arttırmak, etki süresini uzatmak ve kontrollü salın sistemleri üretmektir. Mikrokapsülleme yönteminin seçiminde göz önünde tutulması gerekenler arasında mikrokapsülün kullanılma amacı, büyüklüğü, çekirdek maddesinin fiziksel özellikleri, çekirdek maddesi ile çözücü veya çeper maddesi arasındaki reaksiyon, çeper maddesinin özellikleri veya çekirdek maddesinin salın özellikleridir.

2.1.1.4 Mikrokapsüllerin Özellikleri:

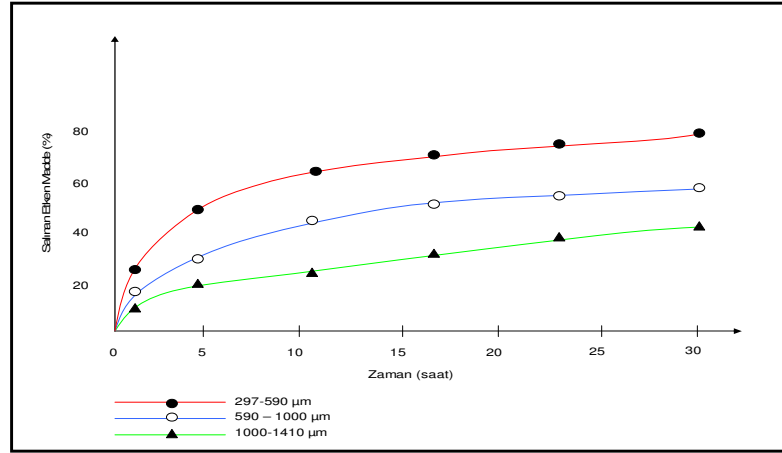
Çeper Kalınlığı: Mikrokapsüllemede kullanılan çekirdek ve çeper maddelerinin oranları değiştirilerek farklı kalınlıklarda ve büyüklüklerde mikrokapsüller üretimi yapılabilir. Mikrokapsülün çeper kalınlığı; mikrokapsül uygulamasında difüzyon hızını buna bağlı olarak da etken madde olarak adlandırdığımız ilacın salın hızını etkilemektedir. Çeper kalınlığı; mikrokapsülün hazırlandığı yöntem, çeper maddesini konsantrasyonuna ve partikül büyüklüğüne bağlıdır. Çeper kalınlığı arttıkça geçirgenlik artmakta buna bağlı olarak salın hızı da artış göstermektedir. Kullanılan çekirdek/çeper oranı değiştirilerek salın hızı ayarlanabilir.

Geçirgenlik: Mikrokapsüller; gözenekli bir yapıya sahiptirler. Bu hazırlama esnasında kullanılan polimerik maddelerden kaynaklanmaktadır. Bu gözenekli yapının oluşturduğu geçirgenlik sebebiyle etken maddenin mikrokapsül çeperinden difüzyonu, etken maddenin salınımında önemli bir yer tutmaktadır⁸.

Partikül Büyüklüğü: Yaklaşık olarak 5-500 µm (mikron) arasında olmasına rağmen 2000 µm'un üzerinde veya 1 µm'un altında partiküllere de rastlanır. Partikül büyüklüğü, mikrokapsül hazırlamadaki yöntem göre değişiklik göstermektedir. Mikrokapsül büyüklüğü, etken maddenin mikrokapsülden salınımını etkileyen önemli faktörlerden birisidir⁸.

Salın Özellikleri: Mikrokapsüllerden etken madde salımı; a) dispers faza (dispersiyon ortamı) eklenen etken maddeyi çözmeyen çözücü miktarı, b) kullanılan çeper maddesi konsantrasyonu, c) mikrokapsül boyutu ve d) çeper kalınlığına bağlıdır. Çözmeyen çözücü

ilavesi, mikrokapsül boyutunu azaltmakta, daha kaba bir yüzey oluşturmakta ve etken madde salınımını arttırmaktadır. Şekil 2’de farklı büyüklükteki mikrokapsüllerden zamana karşı etken madde salınımı görülmektedir¹⁰.



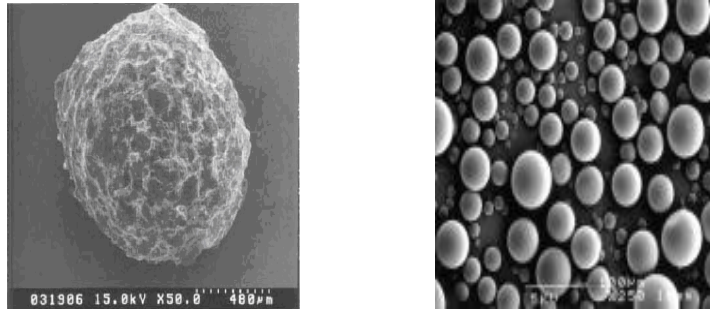
Şekil 2 : Etken Madde Salınımına Mikrokapsül Büyüklüğünün Etkisi¹⁰

Zeta Potansiyeli: Zeta potansiyeli mikrokapsüllerin önemli bir fizikokimyasal özelliğidir. Mikrokapsüllerin stabilitesinde de önemli bir yere sahiptir. Süspansiyon halinde bulunan mikrokapsüller, sulu ortamda dağıtıldıktan sonra sulu ortama elektriksel bir alan uygulanırsa anot ve katoda doğru yönelme eğilimi gösterirler. Yönleri; kapsüllenmiş polielektrolitlerin elektriksel yüklerine bağlıdır¹¹.

2.1.2. MİKROKÜRELER

2.1.2.1. Tanımı:

Mikroküreler içlerindeki etken maddenin moleküler düzeyde ya da makroskopik partiküller halinde disperse edildiği, birkaç µm’den mm boyutlarına kadar değişen çap dağılımına sahip, katı, küresel, nanolitik yapıda ilaç taşıyıcı sistemlerdir⁸. Homojen ve küresel bir yapısının olması, yüzeyinin pürüzsüz olması ve gözeneklerinin olmaması mikrokapsüllerden ayıran en büyük özelliğidir. Şekil 3’de mikrokapsül ile mikrokürelerin karşılaştırmalı SEM fotoğrafı görülmektedir.



Şekil 3: a) Mikrokapsül ¹²

b) Mikroküre ¹³

2.1.2.2. Mikrokürelerin Özellikleri⁸:

- a) Etken maddeyi kontrollü şekilde salması
 - I- Etken Madde: Etken maddenin molekül ağırlığı, çözünürlüğü, partikül büyüklüğü, mikroküredeki yerleşimi, polimerle etkileşimi.
 - II- Polimer: Polimerin molekül ağırlığı, kristal yapısı, biyoparçalanırlığı.
 - III- Mikroküre: Hazırlama yöntemi, partikül büyüklüğü, etken madde miktarı, yüzey özellikleri, çapraz bağlayıcı konsantrasyonu, çapraz bağlanma süresi.
 - IV- Çözünme Ortamı: pH, sıcaklık, karıştırma hızı, emülgatör varlığı, enzim varlığı etken maddenin salınımını etkilemektedir.
- b) Etken maddenin yapı ve aktivitesini değiştirmemesi
- c) Etken maddeyi hedef organ, doku veya hücreye taşıması
- d) Hedefe ulaşana dek etken maddeden sızıntı olmaması
- e) İn-vitro ve in-vivo koşullara dayanıklı olması
- f) Düşük dozda ilaç kullanımına olanak sağlaması, düşük doza bağlı olarak toksisitenin azaltılması
- g) Biyolojik sistemle uyumlu olması, biyolojik olarak parçalanabilmesi, parçalanma ürünlerinin toksik olmaması.

2.1.2.3. Mikrokürelerin Klinik Uygulamaları:

Antikanserojen İlaçlar: 5-FU, BCNU, Cisplatin, doksorubicin, Mitomisin-C, Adriamisin v.b. antikanser ilaçlar mikroküre şeklinde uygulanarak toksik etkileri azaltılmakta ve kontrollü salımları sağlanmaktadır¹⁴.

Antienflamatuvar İlaçlar: Naproksen sodyum, diklofenak sodyum, deksametazon, siklofosfamid mikroküreleri intraartiküler uygulama için formüle edilmiş ve sinovial sıvıdan hızla uzaklaşan ilaçların daha uzun süre eklemde kalması amacıyla kullanılmıştır^{15,16}.

Lokal Anestezikler: Tetrakain ve dibukain poli(laktik asit)'in hazırlanan mikrokürelerin 200 saatten 500 saate kadar lokal anestezik etki sağlayan salım özellikleri gözlenmektedir¹⁷.

Koembolizasyon Ajanı Olarak: Antineoplastik maddelerin hedeflendirilmesinde kullanılır. Etken madde taşıyan 200 – 300 µm büyüklüğündeki partiküllerin i.a.(intraarteriyel) olarak enjeksiyonundan sonra emboli oluşur ve etken madde o bölgede salınır. Aynı zamanda bölgenin sistemik kan dolaşımından belirli süre yoksun kalması sağlanır. Tümör bölgesini besleyen damarlar belirli süre tıkanarak kanserli dokunun beslenmesi önlenmektedir¹⁸.

Beyin İmplantasyonu: Bromokriptin mesilat ve deksametazon mikroküreleri, intrakranial implantasyon ile beyine taşınabilmektedir^{19,20}.

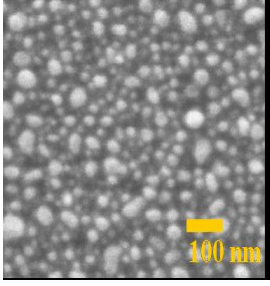
2.1.3. NANOPARTİKÜLLER

2.1.3.1. Tanımı:

Büyüklikleri 10 – 1000 nm (nanometre) arasında değişen, çözünmüş, hapsedilmiş veya adsorbe olan etken maddeyi kontrollü olarak salan katı koloidal partiküllerdir. Nanokapsül veya nanoküre olarak da isimlendirilirler⁸. Şekil 4’de nanopartikül SEM (scanning electron microscopy = taramalı elektron mikroskobu) fotoğrafı görülmektedir.

Nanokapsül: Etken madde; polimerik ve gözenekli bir membran ile çevrilidir.

Nanoküre: Etken madde matriks adı verilen bir sistem içinde homojen olarak dağıtılmıştır.



Şekil 4: Nanopartikül SEM fotoğrafı¹³

2.1.3.2. Nanopartiküllerin Özellikleri:

- İlacı kontrollü olarak salması,
- Etkinin gerçekleştirilmek istendiği bölgede toplanmaları,
- Stabilite sorunlarının olmaması,
- Taşıyıcının biyolojik ortamda parçalanması ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması,
- Sterilize edilebilmeleridir⁸.

2.1.3.3. Nanopartiküllerin Vücutta Dağılımı ve Eliminasyonu:

Nanopartiküller; hücreye fagositoz yoluyla girerler ve hücre içindeki lizozomal enzimler tarafından parçalanırlar. Aktif olarak istediğimiz organa yönlendirebilmemizin dışında pasif olarak yani kendiliğinden RES hücrelerinin en fazla bulunduğu karaciğer, kemik iliği, lenf nodları, dalak ve böbrekte toplanırlar⁸.

2.1.3.4. Nanopartiküllerin Uygulama Alanları:

Antikanserojen İlaçlar: Nanopartiküller; mitomisin-C, metotroksat, vinblastin, doksorubisin, 5-FU gibi sitotoksik ilaçların istenilen organda yoğunlaşmalarına ve salımının kontrolüne olanak sağlarlar²¹. Nanopartiküllerin lenf düğümlerindeki makrofajlarda yoğunlaşması, lenf düğümlerindeki metastazlara karşı da spesifik tedavi ve tanı olanağını sağlaması buna bir örnektir⁸.

Antiinflamatuvar İlaçlar: Prednisolon içeren albümin nanopartikülleri i.a. yolla romatoid artrit için kullanılmıştır. Böylelikle kontrollü bir etken madde salınımıyla tedavi etkinliği arttırılmıştır⁸.

Antiparaziter İlaçlar: Antiparaziter ilaçların etkili oldukları doz ve toksik oldukları doz aralığı çok dardır. Bu ilaçlar nanopartikül içerisinde verilirse RES (Retiküloendotelial sistem) tarafından karaciğerde birikir. Daha yüksek dozda ve daha güvenli bir şekilde etken maddeyi salabilmektedir. Bu şekilde etken madde miktarı iki katına çıkarılarak toksik etki göstermeksizin karaciğer parazitlerinde kullanılabilir⁸.

Beyine Hedefleme: Doksorubisin içeren nanopartiküller ile polisorbitat-80 kaplı nanoartikülleri sıçanlara i.v. (intravenöz) olarak uygulandıktan sonra beyindeki konsantrasyonları ölçülmüş, sadece kaplı nanopartiküllerin lipofilik özelliğinden dolayı kan/beyin engelini aşarak beyine hedeflendiği gösterilmiştir²². Kan/beyin engelini aşmasını istediğimiz etken maddeler için bir uygulama yolu olarak kabul edilebilir.

Oküler Uygulamalar: Nanopartiküler oküler uygulamalarda başarılı sonuçlar vermiş ve gözün kornea epitelyumundan rahatça geçtiği gözlenmiştir²³.

Tanı Amaçlı: Nükleer Tıpta tanı amaçlı ^{99m}Tc işaretli nanopartiküller kullanılmaktadır²⁴.

2.1.4. PARTİKÜLER FARMASÖTİK TAŞIYICI SİSTEMLERİN HEDEFLENDİRİLMESİ

2.1.4.1. Hedeflendirmenin Amacı:

Hedeflendirmenin başlıca amaçları aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- a) Konvansiyonel tedavide gözlenen olumsuzlukları elimine etmek ya da en aza indirmek
- b) Hücre içine taşınmayı hedeflemek
- c) İlaçların kan veya biyolojik sıvılardaki konsantrasyonlarını veya salım kinetiklerini optimize etmek
- d) İlaçların farmakokinetik veya farmakodinamik özelliklerini değiştirmek
- e) Düşük dozlarda bile etkin bir tedavi sağlamak,
- f) Toksik ve immünolojik özelliklerini gidermek ya da en aza indirmek
- g) İlaçların stabilitesini arttırmak²⁵

2.1.4.2. İlaçların Hedeflendirilme Nedenleri:

İlaçların hedeflendirilme nedenleri beş ana başlık altında değerlendirilebilir. Bu tablo 2'de gösterilmiştir²⁶.

Tablo 2: Farmasötiklerin Hedeflendirilme Nedenleri

Farmasötik Açıdan	Farmasötiklerin dayanıksız olması ve çözünürlük sorunu olması sebebiyle
Biyofarmasötik Açıdan	Farmasötiklerin absorpsiyonunun düşük olması ve membran yapıya fazla bağlanmaması sebebiyle
Farmakodinamik ve Farmakokinetik Açıdan	Yarılanma ömrünün kısa olması ve dağılma hacminin geniş olmaması sebebiyle
Klinik Açıdan	Terapötik indeksin düşük olması ve hücresel engellerin bulunması sebebiyle
Ticari Açıdan	Farmasötiğin hasta ve hekime yeni bir şekilde sunulmak istenmesi

2.1.4.3. Hedeflendirilen Farmasötik Taşıyıcı Sistemlerin İdeal Özellikleri:

Hedeflendirilen ilaç taşıyıcı sistemlere ait özellikler genel olarak üç grup altında toplanabilir. Bu gruplar tablo 3’de gösterilmiştir²⁷.

Tablo 3: Hedeflendirilen ilaç taşıyıcı sistemlerin ideal özellikleri

<i>Biyolojik Faktörler</i>	<i>Farmasötiğe Ait Faktörler</i>	<i>Taşıyıcıya Ait Faktörler</i>
Hedefe vasküler taşıma	Kontrollü salım frekansı	Biyolojik olarak geçimli olması
Hedefe yerleşme	Hedefe ulaşmadan salımın olmaması	Biyoparçalanır olması
Endotele geçiş	İlacın istenen düzeyde olması	Maliyeti uygun olması
Hedefe ilaç dağılımı		Dozaj şeklinin fiziksel ve kimyasal açıdan dayanıklı olması

Salımının kontrolü		Manyetik Özellik Gösterebilmesi
--------------------	--	---------------------------------

2.1.4.4. Hedeflendirme Mekanizmaları:

İlaçların istenilen bir bölgeye yönlendirilmeleri iki yol ile mümkündür. Pasif (doğal) hedeflendirme ve aktif hedeflendirme²⁵.

Pasif Hedeflendirme:

IV enjeksiyondan sonra taşıyıcının doğal olarak hedeflenmesi, yani organ, doku ve hücreye kendiliğinden yerleşmesidir. Tablo 4’de belli partikül büyüklüğüne sahip taşıyıcı sistemlerin uygulama yoluna göre pasif hedeflenmeleri görülmektedir.

Tablo 4:İlaç taşıyıcıların partikül boyutuna göre pasif hedeflenmesi ²⁷

Partikül Büyüklüğü (µm)	Uygulama Yöntemi	Pasif Lokalizasyonu
<0.1	i.a. – i.v. – i.p.(intraperitoneal)	Dalak, kemik iliği
0.2 – 2	i.a. – i.v. – i.p.	Karaciğer
3 – 12	i.v.	Akciğerler
7 – 12	i.v.	Akciğerler
12 – 50	i.a.	Böbrekler, Tümörler
200 - 300	i.a.	Tümörlü Organlar

Aktif Hedeflendirme:

İlaç taşıyıcı partiküler sistemlerin RES’de toplanmaması, doğal dağılım modelinin değiştirilmesi sonucu spesifik hücrelere, dokulara veya organlara yönlendirilmesidir.

Aktif hedeflendirme üç grupta ele alınabilir.

- Ligant-reseptör aracılı hedeflendirme
- Ultrasonik hedeflendirme
- Manyetik Hedeflendirme

a) Ligant-Reseptör Aracılı Hedeflendirme:

Taşıyıcı sistemler hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere yönlendirilir, hücre içerisine ligantın ve reseptörün yapısına bağlı olarak endositoz yoluyla alınır.

Lektinler, monoklonal antikorlar, monoklonal antikor fragmanları, monoklonal antikor-enzim konjugatları, vitaminler, peptit yapıdaki büyüme faktörleri, sitokinler, glikoproteinler, viral proteinler, hücre adezyon molekülleri, toksinler ligant görevi görmektedir.

Ligantlar ilaca iki yolla bağlanabilmektedir²⁸:

- I- Doğrudan ilaca kovalent olarak
- II- Lipozomal taşıyıcılarda lipozom membranına veya yüzeyde kaplı bulunan polimerin dış ucuna.

Ultrasonik Hedeflendirme:

Ultrasonik dalgalar frekansı 20 kHz'in (kilohertz) üzerinde olan seslerdir. Ultrasonik dalgaların; şiddet, frekans ve uygulama döngüsü değiştirilerek etken maddenin vücutta istenilen yerde yoğunlaşması ve istenilen miktarda salınımı kontrol edilebilir²⁹.

Manyetik Hedeflendirme:

Toksik, dayanıksız, pahalı ve tedavi amacıyla belirli bir bölgeye yönlendirilmesi amaçlanan ilaçların istenilen bölgede yoğunlaşmasını sağlamak ve salınımını kontrol etmek amacıyla manyetik partiküller ve manyetik alan kullanılarak yapılan hedeflendirme yöntemidir³⁰. İlaç taşıyıcı sistemler; magnetit içeren partiküller veya ferrofluid denilen demir akışkanlarla dışarıdan manyetik alan uygulamasıyla istenilen bölgeye yönlendirilebilir³¹.

2.1.4.4.1. Manyetik Hedeflendirmenin Amaçları:⁸

- Mikrovasküler engelleri endotelin durumuna bağımlı olmadan geçebilmesi
- Enjekte edilen dozun en az %60'ının hedef dokuya taşınması
- Serbest ilacın dolaşımdaki konsantrasyonunun 100 kat azaltılması
- Normal doku ve hücrelerin hasarının azaltılması
- Dokuda kontrollü bir şekilde ilaç bulunmasının sağlanması

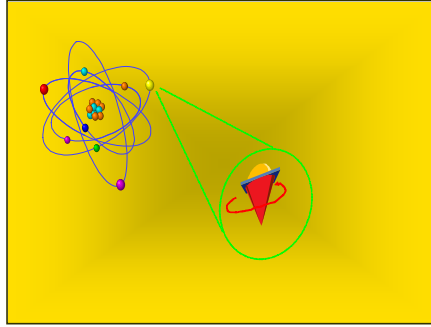
2.1.4.4.2. Manyetik Hedeflendirmenin Olumsuzlukları:⁸

- Pahalı olması
- Özel bir partiküller ve mıknatıs sisteminin gerekli olması
- Uzun dönemde magnetit depozisyonuna neden olması

2.2. MADDENİN MANYETİK ÖZELLİKLERİ

2.2.1. Atom ve Magnetom:

Atomdaki parçacıklar sabit olmayıp hareketleri söz konusudur. Atom çekirdeğinde bulunan protonlar ve nötronlar kendi etraflarında çekirdek çevresinde belirli yörüngelerde bulunan elektronlar ise hem kendi etraflarında, hem de belli yörüngelerde dönmektedirler (Şekil 5).



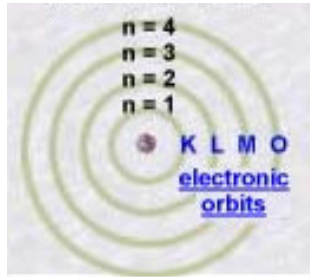
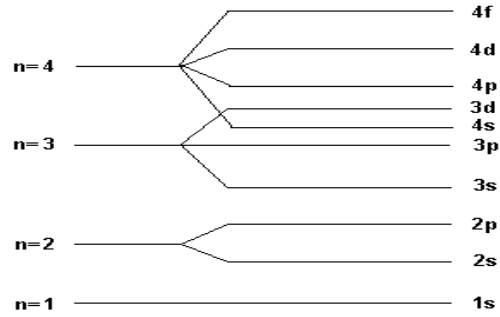
Şekil 5: Atomun bir yörüngesindeki elektron hareketi³²

Atomda çekirdek bir manyetik moment oluşturur. Ancak atomdaki parçacıkların (nukleonlar ve elektron) oluşturdukları manyetik moment bunların kütleleri ile ters orantılıdır. Atomdaki bir elektronun kütlesi, protonun kütlelerinin 1/1837'i olduğu kabul edilmektedir. Bu durumda tek bir elektronun oluşturduğu manyetik moment ise protonunkinden 1837 kat daha büyük olacaktır.

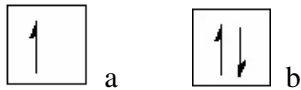
2.2.1.1. Atomik Kuantum Sayıları:

Elektronlar ve nukleonlar için farklılık göstermektedir. Bu kuantum sayısı atomdaki enerji düzeyini gösterir. Bu enerji düzeyleri 1'den itibaren tam sayılar olarak numaralandırılmışlardır. Kısaca "n" ile sembolize edilir. Her bir enerji düzeyi K,L,M,... v.b. harflerle simgelenmektedir. K grubu elektronlar için n=1, L grubu elektronlar için n=2, M grubu elektronlar için n=3 şeklinde bir süreklilik vardır (Şekil 6). Her bir enerji düzeyinin alabileceği maksimum elektron sayısı $2n^2$ formülü ile hesaplanabilir³³.

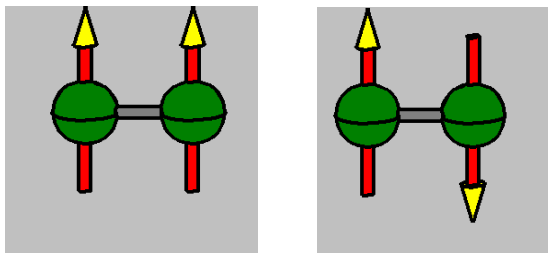
Bu enerji düzeylerinin yanı sıra birde s,p,d,f olarak adlandırılan alt düzeyler ve orbitaller bulunmaktadır (Şekil 7). Genel olarak bir s alt düzeyi bir çift, bir p alt düzeyi 3 çift, bir f alt düzeyi 7 çift elektron bulundurabilir³³.

Şekil 6: Atomun Enerji Düzeyleri³⁴Şekil 7: Elektronun alt enerji düzeyleri³⁵

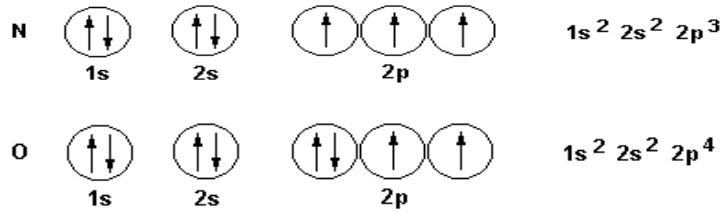
Elektronlar, ilk önce kendi alt düzeylerini bir çifte tamamladıktan sonra diğer alt düzeyi doldurma eğilimindedirler. Eğer iki elektron aynı orbitalde bulunuyorsa, bunların spinleri (kendi etrafındaki hareketleri) zorunlu olarak zıt yönlüdür (Şekil 8b). Bu elektronlara ortaklanmış elektron denir. Eğer orbitalde tek bir elektron varsa bu elektrona ise ortaklanmamış elektron (Şekil 8a) denir³⁶. Atomdaki son alt enerji düzeyindeki ortaklanmamış elektronların sayısı, elektronların hareketi atomun manyetik özelliğine katkıda bulunmaktadır. Atomun ortaklanmamış elektronları aynı kutba bakabildikleri gibi (aynı dipol) farklı kutuplara yönelme (farklı dipollerde) veya kendilerine özgü konumda bulunabilme davranışı da sergilemektedirler (Şekil 9). Bu bir atom için sergilediği manyetizmanın niceliğini belirtmektedir.



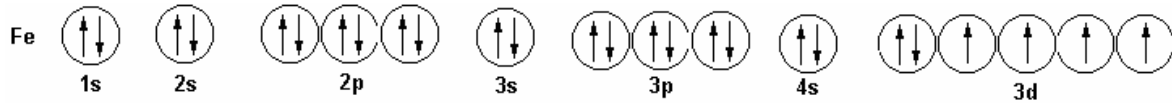
Şekil 8: a) Ortaklanmamış elektron b) Ortaklanmış elektron

Şekil 9: Ortaklanmamış elektron çiftlerinin sahip olabileceği kutupsal davranışları³⁷

Azot ve oksijen atomlarının elektronlarının alt enerji bölgelerine yerleşme şekli aşağıdadır.

Şekil 10: N ve O atomlarını elektron dizilişleri³⁸

26 atom numarasına sahip, 8B grubu bir geçiş elementi olan demir için ise elektron dizilimi aşağıda görüldüğü gibidir. Ortaklanmamış dört adet elektrona sahiptir.

Şekil 11: Fe atomunun elektron dizilişi³⁹

2.2.1.2. Manyetizma:

Manyetizma elektrik yüklerinin hareketinden doğar. Her materyal belli manyetik cevaplar vermekle birlikte çoğunun etkisi çok düşüktür. Atomlarda her bir elektron manyetik momente sahiptir. Bir elektronun sahip olduğu manyetik moment ise “spin manyetik momentum” ile “orbital manyetik momentum”unun vektörel toplamına eşittir³³.

Spin Manyetik Momentum:

Atomun sahip olduğu manyetik momentumun çok büyük bir kısmını oluşturur. μ_s şeklinde ifade edilir. $\mu_s = \sqrt{n(n+2)}$ ile formülize edilir^{40,41}. Buradaki n değeri; ortaklanmamış elektron sayısını belirtmektedir. Değeri BM olarak adlandırılan *Bohr Magnetomu*'dur. n değeri arttıkça atomun spin manyetik momentumu da artmaktadır. Örneğin;

$$n = 0 \rightarrow \mu_s = \sqrt{0(0+2)} = 0 \text{ BM}$$

$$n = 2 \rightarrow \mu_s = \sqrt{2(2+2)} = 2.83 \text{ BM}$$

$$n = 3 \rightarrow \mu_s = \sqrt{3(3+2)} = 3.87 \text{ BM değerlerini alır.}$$

Orbital Manyetik Momentum:

Atomların çoğunda bir elektronun manyetik momentinin yine aynı atomun ters yönde dönen elektronunun manyetik momentiyile dengelenerek etkisiz hale getirilmesi sonucu atom manyetik özelliğini kaybeder. Buna rağmen atomlar manyetik özellik gösterebilirler. Bu

manyetik özellik yörüngesel manyetik momentumdan doğmaktadır. Elektronlarının yörüngesel hareketlerinin oluşturduğu manyetik etkisi ya sıfıra yakın ya da çok küçüktür. Yörüngesel manyetik momentum μ_{eff} simgesiyle ifade edilir ve $\mu_{eff} = 2.83\sqrt{\chi_m T}$ formülüyle gösterilir⁴¹. Buradaki χ_m deneysel yöntemlerle bulunan molar manyetik duyarlılığı, T sıcaklığı, 2.83 ise sabit bir değer oran Jromanyetik oranı göstermektedir.

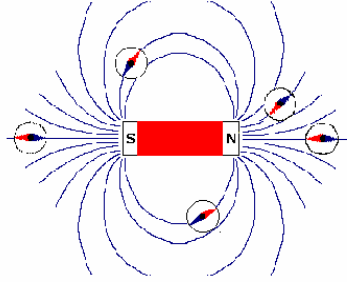
Magnetlerde manyetik akım dairesel bir yol izlemekte ve N kutbundan S kutbuna doğru bir yol çizmektedir⁴¹. Bir bar mıknatısta manyetik güç hatları kutupların etrafında şekil 12a'da de gösterildiği gibi kuzeyden güneye doğru hareket eder.

2.2.2. Magnet (Mıknatıs):

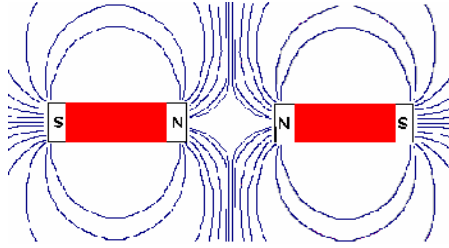
Mıknatıslar; manyetik özellik gösteren atomların dipollerine çekim kuvveti uygulayabilen materyaller olarak kabul edilirler. Çok eski zamanlardan beri bilinmektedirler. Yunanlılar M.Ö. 800 yıllarında bugünkü Fe_3O_4 olarak adlandırdığımız manyetit taşlarının bazı demir parçalarını çektiğini gözlemlemişlerdir. Magnet tanımı zamanla genişlemiş ve kuvvetli çekim özellikleri gösterecek şekilde üretimine geçilmiştir⁴².

Mıknatıslar kendilerinden belirli bir uzaklıkta manyetik dipole özdeş belirli bir etki gösterirler. Bu etkiye manyetik dipol denilmektedir ve μ ile gösterilmektedir. Bir manyetik alan içinde dipolün kutuplarının ve dipolün değerinin tayin edilmesi mümkündür. Birim hacimdeki atomlara ait manyetik momentlerin uygulanan dış manyetik momentle aynı doğrultulu hale gelmelerine maddelerin mıknatıslanması denilmektedir. Maddenin manyetik halini anlatım amacıyla mıknatıslanma vektörü (**M**) kullanılmaktadır. M birim hacim başına

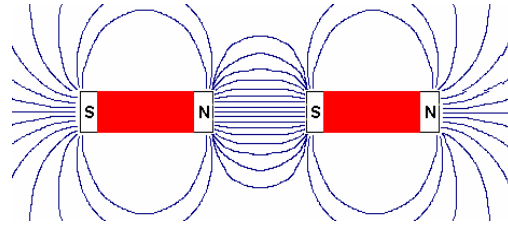
manyetik momenti gösterir. Sonuçta bir maddenin toplam manyetik alanı gauss cinsinden, $\mathbf{B}=\mu_0 \mathbf{M}$ formülüyle gösterilir⁴⁰.



Şekil 12a : Manyetik Alan Çizgileri



Şekil 12b : Aynı Kutbun Manyetik Alan Çizgileri



Şekil 12c : Zıt Kutupların manyetik Alan çizgileri⁴²

Modern magnetler bugün dört ana sınıf altında incelenmektedir. Her bir sınıftaki magnetler farklı özellikler sergilemektedir⁴³⁻⁴⁵.

- Neodyyum Demir Bor (NdFeB)
- Samaryum Kobalt (SmCo)
- Seramik
- Alüminyum Nikel Kobalt (Alnico)

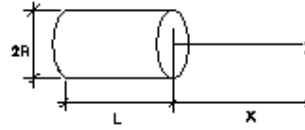
Bunlar dünya üzerinde az bulunur olmakla beraber manyetik özellik gösteren sıvılara çok yüksek bir değerde manyetik güç uygulamaktadırlar. Oda ısısında en yüksek özellik sergileyen magnet NdFeB'dur. NdFeB magnetler genellikle disk şeklinde olmakla beraber levha ve halka tarzı olanları da mevcuttur. Şekil 13'de çeşitli NdFeB magnetlerinin resimleri görülmektedir.



Şekil 13: Çeşitli boy ve çaplarda NdFeB magnetleri⁴⁶

Silindir şeklindeki bir neodinyum mıknatısının oluşturduğu manyetik alan şiddeti belli bir formüle göre hesaplanmaktadır. Bu formül aşağıda şekil 14’de gösterilmiştir⁴³.

$$B_x = \frac{B_r}{2} \left(\frac{(L + X)}{\sqrt{R^2 + (L + X)^2}} - \frac{X}{\sqrt{R^2 + X^2}} \right)$$



Şekil 14: NdFeB mıknatısları için manyetik alan hesaplama formülü

Formülde; X, mıknatısın manyetizma uygulayacağımız maddeye olan uzaklığını göstermektedir ($X > 0$ olduğunda). R; magnetin çapı, L; magnetin boyu ve B_r ; magnetin kalıcı endüksiyon değeri olmak üzere, B_x olarak adlandırılan neodinyum mıknatısının manyetik alan şiddeti yukarıdaki formüle göre hesaplanmaktadır⁴³⁻⁴⁵.

2.2.3. Maddelerin Manyetizmi

Maddeler dışarıdan yönlendirilen manyetik alana verdikleri tepkilere göre sınıflandırılabilirler. Maddenin manyetik momentlerinin yönelimlerinin tanımları doğada gözlemlenen farklı şekillerdeki manyetizmaları belirlemeye yardımcı olur. Beş çeşit temel manyetizma tanımlanmıştır⁴².

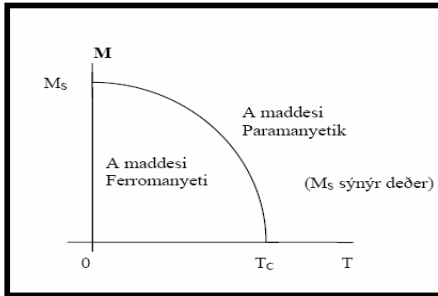
- Ferromanyetizma
- Paramanyetizma
- Diamanyetizma
- Antiferromanyetizma
- Ferrimanyetizma.

2.2.3.1. Ferromanyetizma:

Demir, kobalt, nikel, godolonyum ve disprosyum oldukça manyetik maddelerdir ve bunlara ferromanyetik madde denir. Ferromanyetik maddeler devamlı (sürekli) mıknatısların yapımında kullanılırlar. Bunlar zayıf bir manyetik alan içinde bile birbirlerine paralel olarak

yönelmeye çalışan atomik manyetik dipollere sahiptirler. Bu manyetik dipoller bir kere paralel hale getirildikten sonra manyetik alan ortamdaki kaldırılabilir madde mıknatıslanmış olarak kalır. Bu sürekli yönelme komşu manyetik momentler arasındaki kuvvetli etkileşimden kaynaklanır⁴².

Bu tür maddeler bir manyetik alan içinde alan yönünde ve çok şiddetli olarak mıknatıslanırlar. Eğer maddenin sıcaklığı, Curie sıcaklığı adı verilen değerden daha yukarıya çıkarılırsa maddenin ferromanyetik özelliği bozulur ve madde paramanyetik hale gelir. (Şekil 15) (Örneğin demir için Curie sıcaklığı $1043^{\circ}\text{K} = 770^{\circ}\text{C}$ 'dir.) Ferromanyetizma atom ve iyonların kendine özgü bir özelliği değil, komşu atom ve iyonların yapısal kurgu içinde etkileşim biçimlerinden kaynaklanır. Ferromanyetik maddelere uygulanan yaklaşık $B=4,4 \times 10^{-3}\text{T}$ 'lık bir manyetik alan onların dipollerinin %75'ini aynı doğrultuya getirirken bu değer 1T 'ya çıkarıldığında dipollerin % 95'i aynı doğrultuya gelir.



Şekil 15: ferromanyetik bir maddenin sıcaklık etkisiyle paramanyetik hale dönüşümü^{41,42}

Ms: Doğunluk manyetik alanı, Tc: Sınır Curie sıcaklığı

2.2.3.2. Paramanyetizma:

Paramanyetik maddelerin mıknatıslanmaları çok zayıftır. Bu maddelerin mıknatıslanması da mıknatıslayıcı alan yönündedir. Sıvı oksijen, azot oksit, ozon, platin, palladyum, alüminyum, krom, manganez, v.b. bu gruba giren maddeler kuvvetli bir mıknatıs tarafından hafifçe çekilirler. Bu grubu oluşturan maddelerin atom ve iyonlarının büyük bir kısmında elektronların spin ve açısıl momentumundan kaynaklanan manyetik etkiler birbirlerini yok ederler. Paramanyetik maddelerin mıknatıslanması; alanla doğru, mutlak sıcaklıkla ters orantılıdır^{41,42}.

2.2.3.3. Diamanyetizma:

Diamanyetik maddelerin mıknatıslanmaları çok zayıf ve mıknatıslanması diparamanyetik maddelerin tam tersine mıknatıslayıcı alanla zıt yönlüdür. Atomları sürekli manyetik dipol momentine sahiptir. Bu maddeler kuvvetli bir mıknatıs tarafından hafifçe itilirler. Bakır, gümüş, kursun, antimon, bizmut v.b. metaller, bütün yarı metaller ve organik maddelerin çoğu diamanyetikler⁴². Diamanyetik maddelerde normal konumda çekirdek etrafında zıt yönde ve aynı hızla dönen elektronlar birbirlerinin manyetik momentlerini yok ederler.

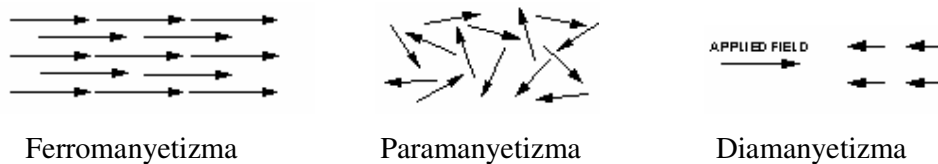
2.2.3.4. Antiferromanyetizma:

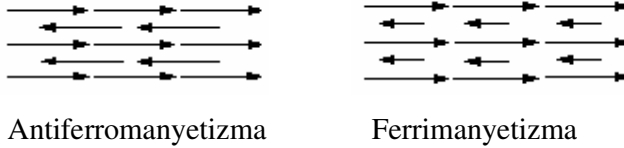
Geçiş metal bileşikleri ve bazı geçiş metal oksitleridir (CuCl_2 , CoO , NiO) antiferromanyetik maddelere en tipik örneklerdir. Antiferromanyetik maddeler; paralel olmayacak şekilde dizilen manyetik dipol momentlerinin altküme atomlarından oluşmaktadır. Bu paralel olmayan dizilimler antiferromanyetik maddelerin çok küçük bir manyetik duyarlılık göstermesine sebep olmaktadır⁴¹.

2.2.3.5. Ferrimanyetizma:

Ferromanyetik materyaller gibi ferrimanyetik materyaller de Curie sıcaklığı (θ_C) olarak ifade edilen kritik bir sıcaklığın altında kendiliğinden olan bir mıknatıslanmaya sahiptir. Ferromanyetik ve ferrimanyetik maddeler için manyetik duyarlılık büyüklüğü benzerdir. Ancak bu iki grubun manyetik dipol momentlerin dizilmesi son derece farklıdır. Ferrimanyetik bir materyaldeki manyetik dipol momentleri alt-kümelere bölünür ve antiferromanyetik materyallerin bir alt-kümesi olarak sınıflandırılır. Her bir alt-küme, ferrimanyetik materyaller için net mıknatıslanmada alt-küme sonuçları için manyetik dipol momentleri arasındaki farklılık ve ferromanyetik materyal olarak ele alınır⁴¹. Ferrimanyetik ve antiferromanyetik materyaller arasındaki farklılık alt-kümelerdeki momentlerin sayısı ya da büyüklüğünün farklı olması şeklindedir. Manyetit benzeri geçiş metali oksitleri (Fe_3O_4) ve kobalt ferrit benzeri karışık ferritler (CoFe_2O_4) en tipik ferrimanyetik maddelerdir.

Aşağıdaki şekilde bu beş ana grubun dipol karşılaştırmaları gözlemlenmektedir⁴⁷.





Şekil 16: Manyetizmada dipol farklılıkları⁴⁷

2.3. MANYETİK PARTİKÜLLER

2.3.1. Manyetik Partiküller Hakkında Genel Bilgi:

Genellikle nano boyutundaki manyetik partiküller, kendileriyle aynı özellikleri gösteren büyük materyellerden ayrılan farklı özellikler gösterirler. Boyut ve yüzey etkileri, manyetik partiküllerin manyetik davranışlarını belirlemektedirler. Şekli, yüzey yapısı, bileşimi ve bunların sonucu oluşan manyetik partiküllerin manyetik özellikleri arasındaki ilişkileri farklılık göstermektedir. Bu farklılık manyetik partiküllerin iyi tanımlanmamış yapısal özelliklerde bulunuyor olmasından ileri gelmektedir⁴⁸. Belli bir homojeniteleri, boyutları bulunmamaktadır.

Yüksek manyetikleşme değerleri ve manyetik duyarlılık gösteren manyetik partiküller biyoteknolojinin de ilgisini oldukça çekmektedir. Bu materyaller dış manyetik alan etkisiyle hızlı bir şekilde manyetik alanın doğrultusunda hareket etmektedirler. Dış manyetik alan uzaklaştırıldığında ise partiküllerin rasgele dolaşımı gözlenir ve hiç bir manyetik iz kalmaması sağlanır⁴⁹. Bu tür materyaller retinal dekolman tedavisi⁵⁰, hücre ayırma metodları^{51,52}, tümör hipertermiası⁵³, MR görüntülemesi^{54,55} ve ilaçların veya radyoaktif maddelerin yönlendirilmesinde manyetik taşıyıcılar olarak kullanılmaktadırlar⁵⁶.

2.3.2. Manyetik Partiküllerin Sınıflandırılması:

Manyetik partiküller (manyetit veya ferro akışkan olarak bilinen demiroksit) büyüklüklerine göre üç kategoriye ayrılabilir.

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

Küçük partiküller kristal yapılarının anizotropisine (eşyönsüzlük) karşılık manyetik momentlerinin uygun yer değiştirmesiyle manyetik hale gelirler. Bunlar doğal olarak bulunurlar ve büyük miktarda stabil doğal magnetizasyona sahiptirler. Bunların büyük bir bölümü paleomanyetik⁵⁷ (Paleomanyetik: oluşumları sırasında dünyanın manyetik alanına ait izler taşıyan kaya parçaları).

Çok küçük partiküller superparamanyetikdir (çok yüksek manyetik özellik göstermektedirler). 20⁰C'lik bir çalışma sıcaklığı manyetizmanın kısa sürede dengelenmesi için yeterlidir. Ortamda eksternal bir manyetik alan yoksa rasgele bir biçimde yönlendirilirler. Eksternal bir manyetik alan uygulandığında ise manyetik dipoller paramanyetik materyale benzer şekilde yer değiştirirler.

Büyük ve küçük manyetik partiküller biyoteknoloji ve biyomedikal alanlarda yaygın olarak uygulanmaya başlamıştır⁹.

2.3.3. Manyetik Partiküllerin Farmasötik Olarak Kullanımı⁸:

Manyetik partiküllerin öncelikle partikül boyutu kullanım yollarının belirlenmesinde temel esası oluşturmaktadır. Küçük manyetik taşıyıcılar (nanokapsüller nanopartiküller) genel dolaşım yoluyla yönlendirilmesi çalışmaları halen devam etmektedir.

Büyük manyetik partiküller ise genellikle emboloterapide kullanılmaktadırlar. Bu farmasötikler emboloterapide arteriel katater ile verilerek cerrahi operasyona gerek kalmaksızın tümör dokusunu yok etmek üzere tümör vasküler damar yatağına ulaşabilmektedirler⁹.

2.3.4. Eksternal Manyetik Yönlendirmenin Prensipleri:

Farmasötiklerin manyetik yönlendirme işleminin başarısı kan akımının mikro taşıyıcılara uyguladığı güçle eksternal olarak mıknatısla elde edilen güçler arasındaki yarış esasına dayanır. $F = M \Delta H$ formülü bu prensibin temelini oluşturur⁴².

F: İn-vitro olarak manyetik partiküllerin lokalizasyonu gücü

M: Partikülün magnetizasyonu

ΔH : Manyetik alan gradientini vermektedir.

Magnetizasyon doygunluğu (M_s) arttıkça manyetik partiküllerin retansiyonu için gereken manyetik alan azalır. Böylelikle manyetik yönlendirme daha etkili olur⁵⁸.

Manyetik kontrollü ilaç yönlendirmesinde manyetik kuvvetler, doku damarlarındaki lineer akım hızını geçtiğinde (arterlerde > 10 cm/sn, kapillerde > 0.05 cm/sn) manyetik taşıyıcılar hedef organlarda tutulabilirler. 0.05 – 0.1 cm/sn'lik bir akım hızı gösteren

arteriollerde %20 manyetit içeren bir manyetik taşıyıcının 0.8 T'lık bir manyetik alan uygulanarak %100'lük bir lokalizasyon sağlanabilir. Manyetik alanın tümör veya hedef dokuya en az 10 dk'lık bir süre ile uygulanmasının uygun olduğundan bahsedilmektedir⁵⁹.

2.3.5. Manyetik Partiküllerin Gelişimi:

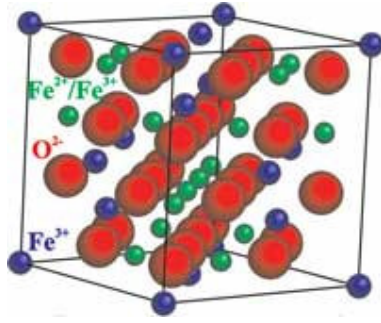
Manyetit (Fe_3O_4) temelli manyetik sıvı (ferrosıvı=ferrofluid) haftalarca bilyalı bir değirmende mikron ölçekli manyetiti öğütürerek ve ardından oleik asitli partikülleri stabilize edilerek ilk olarak 1960'ların başlarında hazırlanmıştır. Bu manyetik sıvı, çeşitli şekillerde sentetik "nano ölçekli" manyetik materyalleri hazırlama çalışmalarına ışık tutmuştur. Ferrosıvı terimi, manyetik bir alana maruz kaldığında manyetik nanopartiküller içeren "ferromanyetik" sıvı hareketinden türetilmiştir.

Manyetik nanopartiküller ilk olarak 1962 yılında biyolojik bir organizmada (chiton) keşfedilmiştir. Manyetik nanopartiküller diğer bazı biyolojik organizmalarda da (bakteri⁶⁰, çelik baş alabalık⁶¹ ve evcil güvercin⁶² vb.) bulunmaktadır. Ayrıca kalp ve beyinde yer alan nanopartiküllü manyetitin saptanabilir bir miktarı da insan organizmasında mevcuttur^{63,64}. Biyomedikal uygulamalardaki sentetik manyetitin insanlardaki manyetit ile potansiyel açıdan biyoyumlu olduğu gözlenmektedir. Buradan yola çıkılarak gelecekteki potansiyel uygulamalar manyetik nanopartiküllerin canlı dokularda daha çok kullanılmasını olanaklı kılmaktadır.

Çeşitli inceleme makalelerinde biyoilaçlardaki manyetik nano partiküllerin uygulamaları yayımlanmıştır⁶⁵⁻⁶⁷. Biyomedikal alanda en fazla dikkat çeken manyetik nanopartikül sistemleri; biyoygunluk gösteren oksidatif durgunlukta bulunan demir oksitlerdir. Bunlar ise manyetit ve maghemit olarak adlandırılır. Demir (Fe) ve kobalt (Co), demir oksitler ile karşılaştırıldığında yeterince büyük manyetik duyarlılıklara sahiptir. Bunun yanında oksitlenen saf metallerin manyetik özelliklerinde bir düşüş olduğu görülmektedir. (FeCo ⁶⁷, FePt ⁶⁸, CoPt ⁶⁹, FeCoNi ⁷⁰).

2.3.6. Manyetit:

Manyetit (Fe_3O_4), çok yüksek bir manyetik özellik gösteren ters spinal kristal yapısı karışık bir demir oksittir. Ters spinal yapı içerisinde, Fe^{+3} 'lerin yarısı tetrahedral açıdan ve Fe^{+2} 'lerin diğer yarısı ve Fe^{+2} 'lerin tamamı da oktahedral açıdan koordine edilmiştir. Her bir oktahedral yer, oktahidronların köşelerinde altı yakın komşu O^{2-} iyonlarına sahip iken her bir tetrahedral yer tetrahidronların köşelerinde düzenlenmiş olan dört komşu O^{2-} atomuna sahiptir⁷¹(Şekil 17).

Şekil 17: Manyetit⁷¹

Manyetik nanopartiküller çok çeşitli şekillerde hazırlanabilir. Bunlardan en yaygın olanı hidroksit temele sahip olan Fe tozlarının kimyasal olarak eş zamanlı çöktürülmesidir. Eş zamanlı çöktürme işlemi seyreltici ile ya da seyreltici olmadan gerçekleştirilebilir. Seyreltici organik bir çözücü içerisinde çözülür ve manyetik nanopartiküllerin sulu süspansiyonu ile karıştırılmaktadır. Seyrelticinin karboksilik asit grupları ve partikül yüzeylerindeki Fe atomları arasındaki etkileşim ile ortalama 8.8 ± 2.7 nm çaplı stabilize edilmiş manyetit nanopartiküllerin oluşması sağlanmaktadır⁷².

Ortamda poli (metakrilik asit) (PMAA) bulunduğunda partiküller ayrıştırılarak FeSO_4 ve FeCl_3 bileşiklerinin eş çökmesi ile Fe_3O_4 hazırlanabilmektedir. Bu prosedür ortalama 9 nm partikül çaplı ferrosivaların oluşmasını sağlamaktadır⁷³.

Poli (vinil alkol) (PVA)'ün olduğu ortamda ise; NaOH ile FeCl_2 ve FeCl_3 eş çökeltme ile manyetit nanopartikülleri hazırlanmıştır. Kullanılan PVA'nın yoğunluğuna bağlı olarak 3.8 nm - 6.6 nm arasında değişen partikül büyüklükleri elde edilmiştir⁷⁴.

Ters misel yöntemi ile manyetit nanopartiküller hazırlamak için sodyum bis(2-etilheksil) sülfosükinat (AOT) kullanılmıştır. Ters misel yönteminde, iki mikroemülsiyon hazırlanmıştır. İlk mikroemülsiyon, dağınık faz olarak demir sulu çözelti tuzları ve sürekli faz olarak izooktan içeren AOT misellerinden oluşmaktadır. İkinci mikroemülsiyon, dağınık faz olarak sulu NaOH ve sürekli faz olarak izooktan içeren AOT misellerinden oluşmaktadır. Suda kullanılan AOT oranına bağlı olarak ~5 ila 15 nm arasında değişen nanopartiküller iki mikro emülsiyon bir araya getirilerek hazırlanabilir⁷⁵.

FeCl_3 ve FeCl_2 tuzları (2:1 molar oranı) sulu çözeltisi ve hidrofilik kopolimerlerden poli(etilenoksit-b-metakrilik asit) çıkan manyetik demir oksit nanopartikülleri sentez edilmiştir. Amonyum hidroksit (NH_4OH) ilave edilmesi 5 ± 4 nm büyüklüğünde iyi bir şekilde dağıtılmış manyetik nanopartikülleri ortaya çıkarmıştır⁷⁶.

2.3.7. Maghemite:

Maghemite (γ -Fe₂O₃) manyetitın ters spinal kristal yapısına benzer bir kübik kristal yapıya sahiptir ve anisotropik maghemite nanopartiküllerin artık mıkınatıslanma değeri sebebiyle kullanılan en yaygın manyetik materyaldır (~200 to 400 Oe)⁴¹. Maghemite bazık ortamda demir tozlarının aynı anda çökeltilmesi ile sentez edilmektedir. Çift mikro emülsiyon prosedüründe bir yağ bloğu ve bir poli(etilen oksit) bloğundan (10 adet tekrarlanan birim) oluşan noniyonik yüzeyaktif madde kullanılarak 2 ila 8 nm arasındaki manghemite nanopartiküller hazırlanabilir. Bir mikroemülsiyon, sulu dağınık çözelti için 1M FeSO₄, 0.5M FeCl₃ ve 0.1M HCl ve organik faz olarak da sikloheksan ve Brij97 den oluşmaktadır. Diğer mikro emülsiyon ise aynı organik faza sahiptir, ancak sulu dağınık faz demir tozları yerine sikloheksilamin içermektedir. Dağınık fazların maghemite nanopartiküllere verilmesi için reaksiyona tabi tutulduğunda mikro emülsiyonlar 65⁰C’de birlikte karıştırılmıştır. ~2 ila 7 nm arasında değişen partikül büyüklüğü elde edilebilir. Bu partikül büyüklüğü; sikloheksan, Brij ve sulu demir tozu çözeltisi arasındaki oran değiştirilerek kontrol edilebilir⁷⁷.

Maghemite nanopartiküller üretmede kullanılan diğer bir sentetik yöntem de demiroksit nanopartikülleri üretmek için Fe(CO)₅ termal ayrıştırmadır. Demiroksit nanopartikülleri, γ -Fe₂O₃ nano-partiküllerini elde etmek için sonradan oksitlendirilmektedir. Bu süreç, küçük molekül yüzey aktifleri (yağlı asitler) ile stabilize edilen büyüklük kontrollü γ -Fe₂O₃ hazırlamada kullanılmaktadır^{78,79}.

2.3.8. Biyomedikal Manyetik Partikül Uygulamaları:

Demir oksit nanopartikül sistemleri, izlenebilir doğası sebebiyle değişik biyomedikal uygulamalarda önemli bir potansiyele sahip olduğunu kanıtlamıştır. Biyouygunluk ve dağılma nitelikleri manyetit nanopartikülün yüzey stabilizasyonu ile geliştirilebilir. Nanomanyetik partikül uygulaması biyolojik ortamlardaki stabilitenin devamına katkıda bulunduğu gibi zehirli maddelerdeki zararlı etkileri de önleyebilmektedir.

Dekstran kaplı demir oksitler hücre ayırma (cell seperation) uygulamalarında kullanılmaktadır⁵¹.

Poli-L-lizin ile değiştirilmiş yüzeyler, dekstran kaplı demir oksitlerin biyodağılımı tavşanlarda ve farelerde denenmiştir. Araştırmalarda demir oksitlerin dekstran ile kaplanmasının farelerin lenf bezlerinde partikül birikmelerine yol açtığı gözlemlenmiştir. Ayrıca intravenöz enjeksiyonla verilen polimer kaplı demir oksit nanopartikülleri bazı manyetik alanlarda korunmaktadır. Parçalar önce akyuvarlara ardından da kemik iliği ve RES yapılarına (karaciğer, dalak ve lenf bezleri) geęer⁵⁵. Bu fiziksel hareketler tahmin edilebilir

fizyolojik dağılımlardır ve manyetik açıdan hedefe yönlendirme aşamasında yararlı olabilir. Bunlar; kalıcı mıknatıslık oluşturulmuş MR kontrast ajanları şeklinde de değerlendirilebilir.

Poli (etilen glikol) (PEG) ile manyetik liposomlardan türetilerek hazırlanan MR (Manyetik Rözonans Görüntüleme) kontrast ajanları şeklinde dizayn edilebilen manyeto liposomlar da bulunmaktadır. RES hücre sistemlerinin manyetoliposomların hızlı bir şekilde almasını azaltmak için geliştirilen bir çalışma ise demir oksitin laurik asit ile stabilize edilmesi olmuştur⁸⁷.

Farklı araştırmalarda da 30-150 nm arasındaki partikül büyüklükleri ile nişasta, albümin, silikonlar ve poli(etilen glikol) kullanılarak MR kontrast faktörleri için demir oksit nanopartiküllerinin sentezi gerçekleştirilmiştir⁶⁰.

Manyetik olarak aktarım ya da hedef enzimleri şeklinde dizayn edilen manyetik materyaller bileşimi olan; manyetit-PEG-enzim kompleksinden de bahsedilmektedir⁸⁸. Ayrıca, manyetik lateks partikülleri antikor arıtma için hareketsiz antijenler ile immünomikroküreler şeklinde biyomedikal uygulamalar da vardır⁸⁰.

2.3.9. Manyetit Toksisitesi:

Biyolojik sistemlerde bulunan manyetit genellikle bir protein kabında kapsül şeklinde kaplanır ve bu nedenle non-toksiktir⁸¹. Suda dağılan iyonik ve sitrat temelli demir oksit nanopartiküllerinin toksik durumu bunların biyo uygunluğunu değerlendirmeleri için araştırılmıştır⁸². Araştırmalar kaplanmamış nanopartiküller ve sitrat ile kaplanmış $MnFe_2O_4$ nanopartiküllerinin zehirlilik durumunu analiz etmişlerdir. Saf sitrat, kaplanmamış demir oksit ve sitrat ile kaplanmış $MnFe_2O_4$ solüsyonları farelerin periton keseciklerinin içerisine enjekte edilmiştir. Saf sitrat ve kaplı demir oksit önemli bir biyolojik tepki oluşturmamıştır. Ayrıca, manyetik sıvıların her ikisi de dalak ve böbrekte başlayan ve diyare ile kendini gösteren çok hafif ve geçici ateşli reaksiyonlara sebep olmaktadır.

Diğer bir literatür kaynağı manyetit nanopartiküllerinin farelerde LD_{50} (Lethal Doz = Yüzde 50 ihtimale olümcül olabilecek doz) zehirlilik durumunun 400 mg/kg olduğunu ifade etmektedir⁸³. Farklı analizlerde de peritoneal hücrelerin morfolojisinin bundan etkilendiğini ve lenfosit ve nötrofilin azda olsa zarar gördüğünü göstermektedir. Bu araştırmalar demir oksit nanopartiküllerin biyolojik alanda toksik etkileşimleri engellemesi için biyo uygunluğu sağlanan, bir koruma kılıfı gerektirdiğini göstermektedir⁸².

Dekstran kaplı manyetit ile kanın temiz olması üzerine yapılan araştırmalarda manyetitin en azından kısmen metabolize edildiği görülmektedir⁸³. Metabolizasyon; kanın

temiz olması ve partikül boyutu ile ilişkilidir. Manyetit; ferritine bağlanmakta ve yavaş bir şekilde kan akışından temizlenmektedir.

Araştırmacılar; polisobutylcyanoacrylate partikülleri ile polyisobutylcyanoacrylate manyetit partiküllerinin LD₅₀ değerlerini sırasıyla 242 mg/kg ve 245 mg/kg olduğunu belirlemişlerdir. Görüldüğü üzere aradaki fark oldukça düşük bir değer göstermektedir. Bu yüzden, araştırma manyetit varlığının materyallerin akut zehirliliği üzerine en az etkiye sahip olduğunu ileri sürmektedir⁸³.

2.4. RADYOFARMASİ VE NÜKLEER TIP

2.4.1. Radyofarmasötik:

Hastalıkların teşhis ve tedavisi amacıyla nükleer tıpta kullanılan ve radyoaktif özellik taşıyan ilaçlara radyofarmasötikler adı verilmektedir⁸⁴. Bir radyofarmasötiğin hedef organ ya da dokuya gitmesini sağlayan farmasötik kısmı ile buna bağlanan ve teşhis ya da tedaviye yarayan radyonüklid kısmı olmak üzere iki bileşeni bulunur.

Radyofarmasötikler bir yandan farmasötik ilaç olmaları nedeniyle steril, apirojen, non-toksik olma özelliğini yerine getirmeli, bir yandan da teşhis veya tedaviye yönelik taşıdıkları radyoaktif doz nedeniyle ALARA (As Low As Reasonably Achievable) prensibini de gerçekleştirmelidirler^{85,86}. Alınabilecek en düşük güvenli doz ile en iyi teşhis veya istenilen tedaviye erişilebilmelidir.

Kontrollü salım sistemleri ve mikropartiküllerin radyofarmasötik olarak kullanımının daha az olduğu gözlenmektedir. Bu amaçla ¹⁶⁶Ho gibi β (Beta) salan radyonüklidlerin mikroküre ilaç formunda sinovektomi ve tümörlü dokuların radyoterapisinde kullanılması önerilmiştir⁸⁷.

2.4.2. Mikropartiküllerin Radyofarmasi ve Nükleer Tıp'daki Tarihsel Gelişimi:

Radyonüklidlerle işaretlenmiş veya yüklenmiş ve boyutları birkaç nm'den 1 mm'ye kadar değişen mikropartiküllerin araştırma, teşhis ve tedavi amacıyla tıpta kullanımları 1950'lerin başında başlamıştır.

İlk örnek; 50 µm'lik karbon partiküllerine ¹⁹⁸Au'in adsorbe edilmesi sonrasında bu partiküllerin akciğerdeki tümör dokusunu ışınlaması olmuştur⁸⁷. Bunu aynı boyutlardaki ²⁰³Hg ve ¹¹¹Ag işaretli seramik mikrokürelerin akciğer taramasında kullanılması izlemiştir⁸⁸.

¹⁹⁸Au'nun koloidal dispersiyonunun karaciğer taramasında kullanımı tanı amaçlı ilk kullanım olmuştur¹⁰⁰. Bunun ardından ¹³¹I ve ¹¹³In işaretli makroagregat insan serum albümini (MAA) ile mikroagregat insan serum albümini sırasıyla akciğer ve retikuloendotelial sistem

(RES)'in görüntülenmesi, ^{113}In ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile işaretli ferröz ve ferik hidroksit makroagratları (FHMA), ^{113}In hidroksit koloidi, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ sülfür koloidi gibi işaretli mikropartiküller ise çeşitli organ ve dokuların gama sintigrafilerinin alınması amacıyla kullanılmışlardır⁸⁸.

Daha sonra makroagratlar yerini mikrokürelere bırakmıştır. Bu amaçla $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I veya $^{113\text{m}}\text{In}$ ile işaretli insan serum albümini (HSA) mikrokürelere kullanıma girmiştir⁸⁹.

2.4.3. Kontrollü Salım Sistemlerinin Radyoaktif İşaretlenmesi:

Radyoaktif işaretleme dört ana başlık altında incelenir;

- Kompleks oluşum yoluyla işaretleme
- Yüzeyle değişiklik oluşturduktan sonra işaretleme
- Radyokimyasal ara maddeler yoluyla işaretleme
- İyon değiştirme yoluyla işaretleme
- Kontrollü salım sistemlerinin hazırlanması sırasında radyoaktif işaretlenmesi

2.4.4. Radyoaktivite:

Bazı atom çekirdeklerinin kararsızlığı sonucu kendiliklerinden bozunması ile; fotoğraf plakalarına etki eden, gazları iyonlaştırıp elektriğe karşı iletken kılan çeşitli radyasyonlar salınır¹⁰². Radyoaktivitede Alfa (α), Beta (β) ve Gama (γ) olmak üzere üç tür ışımadan söz edilmektedir. Radyoaktivite sonucu salınan radyasyon iki ayrı gruba ayrılır^{90,91}.

a) Partiküler Radyasyon: Yüksek kinetik enerjiye sahip maddesel özellik gösteren radyasyondur. Yüksek enerjiye sahip Alfa (α) ve Beta (β^+ , β^-) radyasyonları parçacık özelliğine sahiptir.

b) Elektromagnetik Radyasyon: Elektromanyetik özellik gösteren ışık fotonları şeklindeki radyasyondur. Gama (γ) ve X ışınları bu sınıfa girer⁹¹.

Negatif Beta Bozunması (β^- Dikey):

Nötron fazlası olan çekirdeklerin bozunma şeklidir. Şematik olarak gösterimi $n \rightarrow p^+ + e^- + \bar{\nu}$ şeklindedir. Negatif beta ışınları elektronlarla aynı özelliği taşır, fakat yüksek kinetik enerjiye sahiptirler.

2.4.5. Beta Partiküllerin İyonizasyon ve Penetrasyonu:

Beta partikülleri buldukları ortamda uyarılma ve iyonizasyona sebep olabilirler. Atom çekirdeğinden salınan beta partikülü yüksek hızı nedeniyle çok yüksek bir kinetik enerjiye sahiptir. Yolu üzerindeki başka atomlarla yaptığı çarpışmalar neticesinde enerjisi giderek

azalır. 1 MeV enerjili bir beta partikülü havada 1 cm'lik yol boyunca yaptığı çarpışmalarla 45 iyon çifti oluşturabilmektedir.

Beta partiküllerinin penetrasyon (gircilik) kabiliyetleri de bulunmaktadır. Bu özelliği α ışınlarından daha çok, γ ışınlarından daha azdır. 1 MeV enerjili bir beta partikülü dokuda 0.42 cm yol alabilmektedir. Durdurulduğu noktada ise kalan enerjisininin tamamını buraya bırakarak güçlü bir iyonizasyon veya uyarılma yaratır. Tedavi amaçlı radyonüklidler, tanı amaçlı radyonüklidlerin tersine hücre yıkım amacıyla kullanılmaktadır. Bu yüzden genellikle yarılanma ömrü ve kinetik enerjisi yüksek olan saf beta salıcıları tedavi amacıyla tercih edilmektedir. Bu amaçla tercih edilebilecek radyonüklidler, yarı ömürleri ve enerjileri aşağıda tablo 5'de görülmektedir⁹².

Tablo 5: Beta bozunması yapan bazı nüklidlerin yarı ömür ve enerjileri⁹²

Radyonüklid	Yarı Ömrü	β^- Enerjisi (MeV)
I ¹³¹	8.08 gün	0.606
Y ⁹⁰	2.67 gün	2.28
Fe ⁵⁹	44.5 gün	1.57
P ³²	14.3 gün	1.71
As ⁷⁶	26.5 ssat	2.97
Ho ¹⁶⁶	27 saat	1.96
Re ¹⁸⁶	3.8 gün	1.075
Au ¹⁹⁸	2.69 gün	1.617
Sm ¹⁵³	1.95 gün	0.809

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmada Kullanılan Kimyasal ve Gereçler:

Çalışmada kullanılan kimyasalar:

- Sigma firmasından sağlanan iyodogen (1,3,4,6 tetrakloro-3 α -6 α -difenilglukoluril) bileşiği
- FeCl₃ Bileşiği
- FeCl₂ Bileşiği
- 8-Hidroksikinolin bileşiği
- Monrol firması tarafından sağlanan NaI-131 radyoaktif bileşiği
- H₂SO₄ asit ve NaOH baz kimyasalları

Çalışmada kullanılan gereçler:

- Dokuz Eylül Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan GE 400 XC/T gama kamera
- Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü'nde bulunan RAD-501 Sayım cihazı ve santirfüj cihazı
- Capintec marka doz kalibratörü
- Çiğli Yüksek Teknoloji Enstitüsü'nde tasarlanan ve yapılan plexiglass kaynaklı akışkan model
- Mediset firması tarafından üretilen infüzyon serum seti
- 220 volt elektrik akımıyla çalışan çekme motoru
- Ege Üniversitesi Fen Fakültesi'nde bulunan TEM (Elektron Transmisyon Mikroskobu)
- Malcolm yazılım programı

Yürütülen çalışmalardaki kimyasal bağlanma işlemi Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü Nükleer Kimya Bilim Dalı'nda, model uygulamaları ve gama kamera çekimleri ise Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

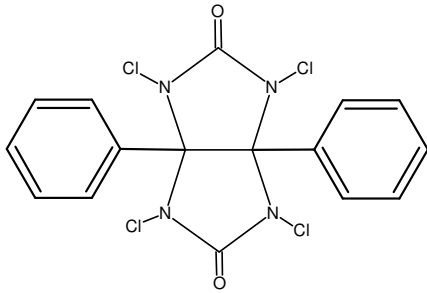
3.2 Manyetik Radyoaktif Partikülün Oluşturulması:

Radyonüklid olarak hem görüntüleme hem de tedavide kullanılabilen ¹³¹I ile çalıştık. Çalışmanın kimyasal kısmı Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü Nükleer Kimya laboratuvarında gerçekleştirildi. ¹³¹I ile kimyasal olarak işaretleme yapılabilmesi için

indirgenmesi gerekmektedir. Böylece iyodinasyon yani bir bileşiğe iyot eklenmesi gerçekleştirilebilir.

İyodinasyon:

İyodinasyon işlemini gerçekleştirebilmek için Sigma firmasından sağladığımız iodogen (1,3,4,6 tetrakloro-3 α -6 α -difenilglukoluril) kimyasalını kullandık. İodogen, katı fazda NaI ile birleştiğinde hızla iyodinasyonu sağlamaktadır⁹³. Aynı zamanda iodogen ile yapılan çalışmalarda yan reaksiyonlar ihmal edilebilecek kadar azdır. Şekil 18’de iodogen’in kimyasal formülü görülmektedir.



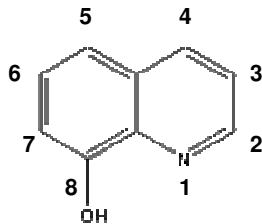
Şekil 18: Iodogenin kimyasal yapısı⁹³

İodogenli Tüp Hazırlanması:

1 mg iodogen 1 ml CH₂Cl₂ (diklorometan) ile çözüldü. Ardından deney tüpü hava akımı içerisinde yerleştirilerek CH₂Cl₂'nin uçması sağlandı. İşlemin ardından iodogenin tüpün duvarlarında bir film tabakası oluşturduğu gözlemlendi. Bu tüpler 0⁰C’de 6 ay boyunca muhafaza edilebilmektedir⁹⁴.

8-OHQ Bileşiği:

I¹³¹i manyetik olarak yönlendirebilmek için güçlü paramanyetik olan Fe₃O₄ ile bağlanması planlandı. ¹³¹I ile demir oksid ile bağlanması aşamasında 8-OHQ (8-hidroksikinolin) bileşiği kullanıldı (Şekil 19). Bu bileşiğin daha önceki farklı çalışmalarda ^{99m}Tc ve ¹¹¹In ile elektrofilik substitisyon ile rahatlıkla kompleks oluşturabildiği bilinmektedir. 8-OHQ’nin iyodinasyonu sırasında en aktif pozisyon 5. konumdur⁹⁵.



Şekil 19: 8-OHQ’nin Moleküler Yapısı⁹⁵

8-OHQ Çözeltisinin Hazırlanması:

500 ml 0.1 M 8-OHQ bileşiği hazırlamak için ne kadar madde gerektiği hesaplandı.

(8-OHQ_{MA} = 145,16 gr/mol)

$0.1 \times 500 \times 145.16 / 1000 = 7.25$ gr.

- 7.25 gr 8-OHQ tartıldı
- 500 ml 0.01 M NaOH içerisinde uzun süre manyetik bar ile karıştırılarak çözünmesi sağlandı

Fe₃O₄ Bileşiği:

Manyetizasyon için gerekli olan Fe₃O₄ manyetiti FeCl₂ ile FeCl₃ çözeltilerinin karıştırılması neticesinde hazırlandı.

FeCl₂ Çözeltisinin Hazırlanması:

(FeCl_{2MA} = 126.74 gr/mol)

250 ml 0.25 M FeCl₂ çözeltisi için;

$0,25 \times 250 \times 126,74 / 1000 = 7,92$ gr FeCl₂ tartılarak bir balon joje içerisinde konuldu.

Hacim distile su ile 250 ml'ye tamamlanarak çözüldürüldü. Çözelti her çalışmada taze olarak hazırlandı.

FeCl₃ Çözeltisinin Hazırlanması:

(FeCl_{3MA} = 162.19 gr/mol)

250 ml 0.50 M FeCl₃ çözeltisi hazırlamak için;

$0,50 \times 250 \times 162,19 / 1000 = 20,27$ gr FeCl₃ tartılarak bir balon joje içerisinde asidik

ortamda daha iyi çözünmesinden yararlanılarak hacim 0.1 M'lık H₂SO₄ ile 250 ml'ye tamamlaarak çözüldü.

İşaretleme Yöntemleri:

Çalışmada demir oksidi iyot ile işaretleyebilmek için üç farklı yöntem denendi.

I.Yöntem:

İlk önce bazik ortamda çöktürme metodu ile FeCl₂ ve FeCl₃ kullanılarak magnetite oluşturuldu. Ardından 8-OHQ bileşiği kullanmadan radyoaktif iyodun bu magnetite bağlanması denendi.

- 1 ml 0.5 M FeCl₂ çözeltisi 2 ml 0.25 M FeCl₃ çözeltisine eklendi.
- Her ikisi birden manyetik bar ile karıştırıldı.

- 5M NaOH kullanılarak pH 10'a yükseltildi.
- Siyah manyetik nanoparçacıkların (magnetite) çöktüğü gözlemlendi
- Çözelti 1500rpm'de 5 dk santirfüj edildi.
- Santirfüj sonrası elde edilemn demiroksit bileşiği saf su ile yıkanarak bir kez daha 1500 rpm /5 dk santirfüj edilerek nötral hale geçmesi sağlandı
- Bileşik iodojenli tüp içerisine alındı
- Ardından 1.2 mCi (44.4 MBq) Na¹³¹I ortama eklenerek iyodinasyon başlatıldı
- 15 dk sonra çözelti başka bir tübe alınarak reaksiyon durduruldu.

II.Yöntem:

- Öncesinde 0.1 M olarak hazırlanan 8-OHQ bileşiğinden 1 ml alınarak iodojenli tüp içerisine konuldu.
- 1 ml 0.5 M FeCl₃ ile 4 ml 0.25 M FeCl₂ de iodojenli tübe alındı
- Ardından 1.2 mCi (44.4 MBq) Na¹³¹I ortama eklenerek iyodinasyon manyetik karıştırıcı altında başlatıldı
- pH, 5 M NaOH ile 10'a yükseltildi.
- 15 dk lık karıştırma işleminin ardından bileşik 3 kere 1500 rpm de 5 dk santirfüj edilerek serbest iyotlarından arındırıldı.

III. Yöntem:

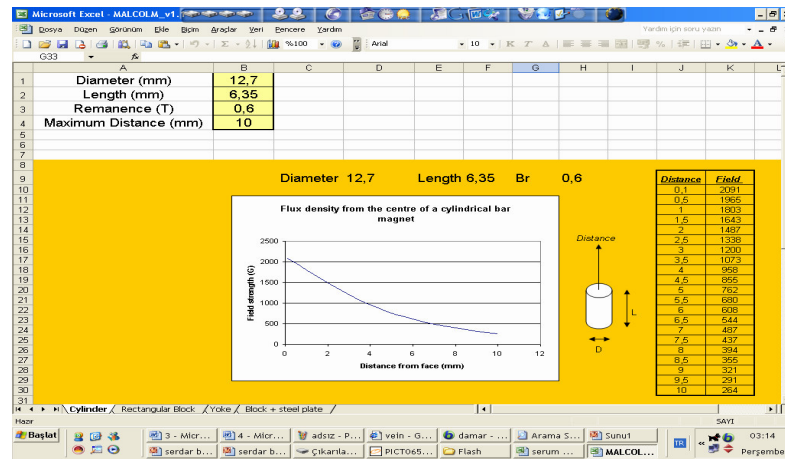
- Öncesinde 0.1 M olarak hazırlanan 8-OHQ bileşiğinden 1 ml alınarak iodojenli tüp içerisine konuldu.
- Ardından 1.2 mCi (44.4 MBq) Na¹³¹I ortama eklendi.
- Manyetik bar ile karıştırma işlemi gerçekleştirilirken 1 ml 0.5M FeCl₃ ile 4 ml 0.25M FeCl₂ karışımı damlatma metodu ile damla ayırma hunisinden iodojenli tüpe eklendi.
- pH, 5 M NaOH ile 10'a yükseltildi.
- 15 dk lık karıştırma işleminin ardından bileşik 3 kere 1500 rpm de 5 dk santirfüj edilerek serbest iyotlarından arındırıldı.

Çalışmamızda kimyasal reaksiyonlar sonucunda oluşan bağların kovalent olması nedeniyle manyetik partikül oluşturmada III. yöntem daha uygun bulunmuştur. Oluşturulan radyoaktif manyetik partiküllerin bağlanma etkinliği, zamanla çözeltinin stabilitesi ve partikül

büyüklüğü hesaplandı. Partiküllerin boyutları TEM (Elektron Transmisyon Mikroskobu) ile saplanarak görüntüleri alındı.

3.3. Manyetik Radyoaktif Partikülün Manyetik Alan İle Yönlendirilmesi:

Çalışma için NdFeB mıknatısı kullanıldı. Kullanılan mıknatıslar farklı çap kalınlıklara ait silindir şeklinde mıknatıslardı. Bunlar paralel şekilde uçuca eklenerek kuvvetli bir manyetik alan yaratıldı. Elde edilen toplam manyetik alan 11000 gauss (1.1 T) civarında bulundu. Bunun hesaplanmasında “Malcolm v.1.1” yazılım programından yararlanıldı (Şekil 20).



Şekil 20: Mıknatıs gücünü hesaplayan Malcolm v.1.1. programının ekran görüntüsü

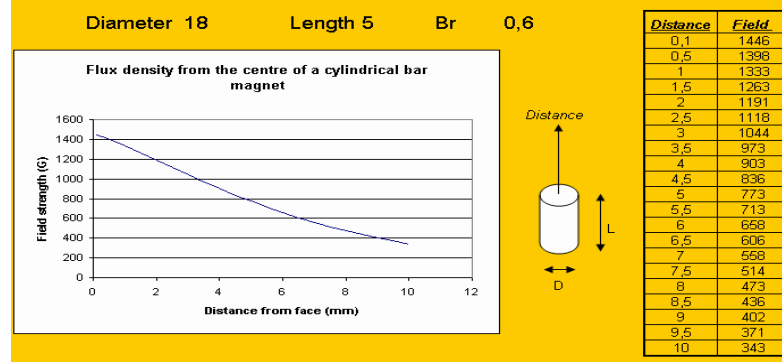
Mıknatısların yapısı gereği elde edilen manyetik alan sıfır noktası dediğimiz mıknatıs dibinde maksimum değerdedir. Mıknatıstan uzaklaştıkça bu manyetik alan değeri hızla gerileme gösterir. Bu yüzden mıknatısların birbiri ardına eklenerek elde edilen değer yaklaşık vektörel bir değerdir. Paralel ekleme tamamlandığında en gerideki mıknatıs en az etkiye sahipken en öndeki mıknatısın etki değeri en üst düzeydedir.

Çalışmada 18 adet silindirik NdFeB mıknatısı birbirine eklenerek kullanıldı. Her bir mıknatıs çap ve genişlikleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 6).

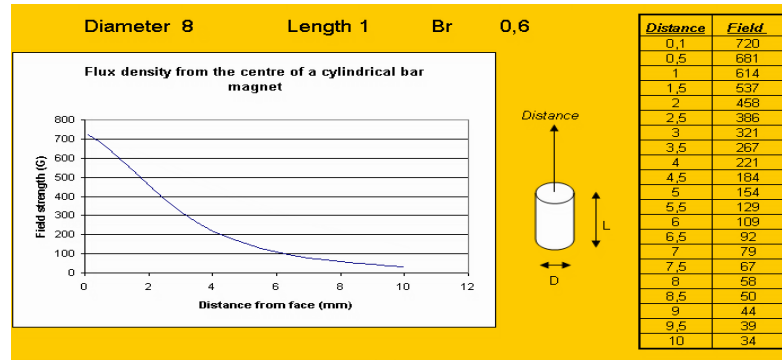
Tablo 6: Kullanılan NdFeB mıknatıs adet, çap ve kalınlıkları

Çap (cm)	Kalınlık (cm)	Adet
1,8	0,5	3
1,8	0,3	3
1,6	0,3	3
1,4	0,5	3
1,4	0,3	3
0,8	0,1	3

Şekil 21’de Kullanılan NdFeB mıknatıslardan 1,8 cm çap ve 0,5 cm kalınlığa sahip olan parça (a) ile 0,8 cm çap ve 0,1 cm kalınlığa sahip (b) parçalarından uzaklığa göre elde edilebilecek Malcolm yazılımı ile hesaplanmış gauss cinsinden manyetik alan değerleri görülmektedir.



a



b

Şekil 21 : Mıknatısın her bir silindirik parçasından elde edilen manyetik alan değerleri

Manyetik alan şiddeti oluşturulan radyoaktif manyetik partiküllere hem statik hem de dinamik ortamda uygulandı.

3.3.1 Statik Ortamda Yönlendirme:

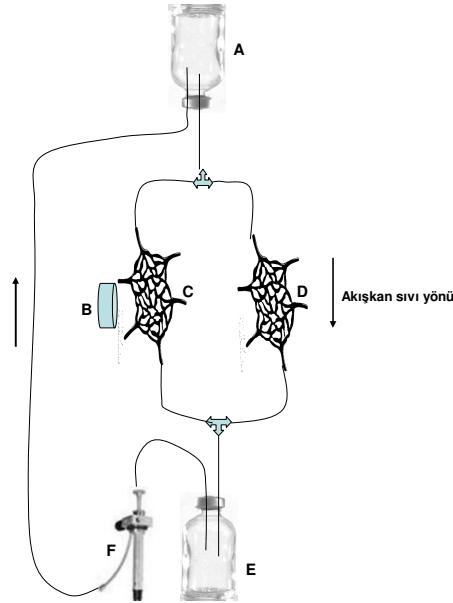
Oluşturulan radyoaktif manyetik partiküller bir deney tüpüne alındı. Deney tüpündeki çözeltiye dışarıdan NdFeB mıknatısı ile manyetik bir alan uygulanarak bu manyetik alandan etkilenip etkilenmediği vizüel olarak saptandı.

İkinci aşamada, hazırlanan radyoaktif manyetik bileşik, kılcal bir boru içerisine yerleştirildikten sonra gama kamera altında kılcal borunun bir ucundan manyetik alan uygulanarak görüntüler alındı. Görüntüler GE 400 XC/T gama kamerada 256x256 matris kullanılarak I-131 enerji pikinde %20’lik pencere açılarak pin-hole kolimatör ile 0., 5. ve 10.

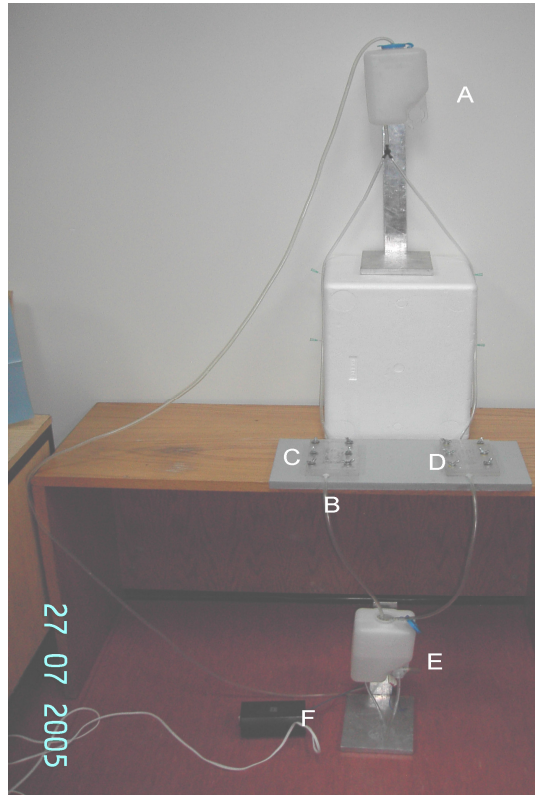
dk'da olmak üzere 5'er dakikalık statik çekimler alındı. Partiküllerin mıknatıs yönüne doğru hareketi gösterildi.

3.2.2. Dinamik Ortamda Yönlendirme:

Dinamik bir ortam yaratmak için iki hücre modelinden oluşan iki farklı akışkan damar modeli tasarlandı. Akışkan modeller; iki sıvı rezervuarından, iki hücre modelinden (birinci akışkan modelde kullanılan hücre modeli çok kanallı olarak tasarlanırken ikinci akışkan modelde hücre modeli homojen tek kanallı olarak tasarlandı), bunları birbirine birleştiren damar görevi gören hortumlardan ve sürekli akışı sağlayan motordan oluşturuldu. Çok kanallı hücre modeli Model Çiğli Yüksek Teknoloji Enstitüsü'nde yapıldı. Çoklu damar sistemi içeren hücreler 10x17 cm boyutlarındaki plexiglass levhalarından oyma tekniği kullanılarak yapıldı. Her iki hücrenin arası 24 cm olarak tasarlandı. Bunların üzeri yine plexiglass maddesinden, sistemde dolaşan sıvının dışarı taşmasını önlemek amacıyla aynı boy ve ebatlarda levhalar ile sabitleştirildi.(şekil 19). Hücrelerin sabitleştirildiği tahta levhanın, içerisine mıknatıs yerleştirebilmek ve üst yüzeyden geçen sıvı içerisindeki partikülleri tutabilmek için gerekli ebatlarda alt kesimi kesilerek çıkarıldı. Şekil 22'de akışkan modelin şematik şekli, şekil 24'de ise yapımı tamamlanan modelin kurulduktan sonraki resmi gösterilmektedir.



Şekil 22: Akışkan modelin şematik şekli. (A) ve (E) sıvının toplandığı üst ve alt kaplar, (B) magnet, (C) manyetik alan uygulanan hücre, (D) manyetik alan uygulanmayan kontrol hücresi, (F) Hücrelerden geçen sıvının tekrar üst kaba aktarıldığı elektrik motoru



Şekil 23: Akışkan modelin kurulduktan sonraki fotoğrafı



Şekil 24. Manyetik alan uygulanan hücre ve kontrol hücresi

Tek kanallı hücre modeli ise Mediset firması tarafından üretilen infüzyon serum setleri kullanılarak tasarlandı (Şekil 25). Buradaki amaç; dallanmamış damar sistemi üzerindeki tutulum miktarının hesaplanmasıdır. Manyetik alan uygulanan hücre ile kontrol

hücresi arasındaki mesafe 24 cm olarak ayarlandı. Akışkanın geçtiği hortumun çapı diğer çok kanallı modeldeki gibi 0,6 cm, hücre çapı ise 1,6 cm olarak ölçüldü.



Şekil 25: Tek kanallı hücre modeli

Her iki akışkan model içerisindeki hücre modelleri gama kamera altına gelecek şekilde sistem kuruldu (Şekil 27). Radyoaktif manyetik partikül örneği 10 cc hazırlandıktan sonra dolu enjektör ve aktivite sisteme verildikten sonra boş enjektör gama kamera altında ve doz kalibratöründe aktivite sayımları ve radyoaktivite miktarları ölçüldü ve kaydedildi. Bu işlem her iki akışkan modelde 3'er kez yapıldı. Bu üç denemede, çok kanallı hücre modelinde sistem içerisine sırasıyla 1 mCi, 770 μ Ci ve 660 μ Ci, tek kanallı hücre modelinde ise sırasıyla 1 mCi, 51 μ Ci ve 35 μ Ci radyoaktif manyetik partiküller verildi. Akışkan model içerisine 1000 cc su konularak motor çalıştırıldı ve sistemin devridaimi sağlandı. Daha sonra akışkan model içerisindeki sıvının akış hızı hesaplandı. Her iki akışkan modelde hücre modellerinden birine mıknatısla manyetik alan uygulandı. Diğer hücre modeli ise kontrol olarak kabul edildi. Sıvı devridaimi başladıktan daha sonra akışkan modeldeki rezarvuara hazırladığımız radyoaktif manyetik partikül verildi ve gama kamerada görüntü alınmaya başlandı. Görüntülemeye GE 400 XC/T gama kamerada 256x256 matris kullanılarak I-131 enerji pikinde %20'lik pencere açılarak medium kolimatör ile her 15 dakikada bir 6 saate kadar 5'er dakikalık statik çekimler alındı.

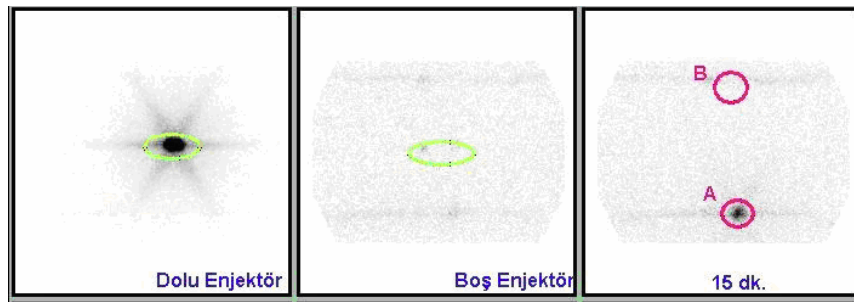
İlk önce dolu enjektör sayımı alındı. Ardından madde akışkan sistem içerisine verildikten sonra boş enjektörün sayımı alındı. Böylece sisteme verilen net madde miktarı saptanmış oldu. Gama kamera görüntülerinde manyetik alan uyguladığımız ve

uygulamadığımız hücelere ait alanlara ilgi bölgeleri çizildi. Bu ilgi bölgelerinden elde edilen aktivite sayımları hesaplandı.

Hesaplanan aktivite sayımları zaman-aktivite eğrisi çizilerek gösterildi. Ayrıca çalışmanın başında verilen total aktivitenin 6. saate kadar manyetik alan uyguladığımız hücrede yüzde nekadarının tutulduğu hesaplandı (Şekil 26).

Yüzde tutulumun bulunması için ise şu formül kullanıldı;

$$(\text{İlgi Bölgesi Sayımı/Sisteme Konulan Net Madde}) \times 100$$



Şekil 26: Dolu, boş enjektör, manyetik ve non-manyetik hücre ilgi bölgeleri



Şekil 27: Statik çekimler almak üzere gama kamera altına yerleştirilen dinamik model

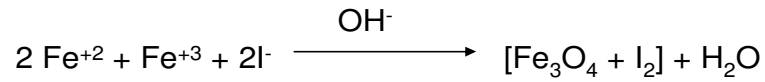
4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Reaksiyonlar:

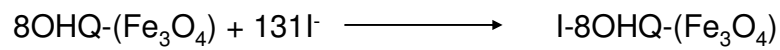
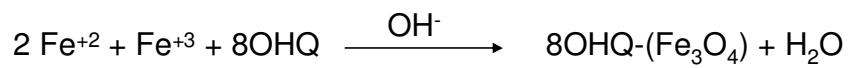
Her bir metod için meydana gelen kimyasal reaksiyon oluşumu aşağıdaki şekillerde gerçekleşmiştir.

I. Yöntem:

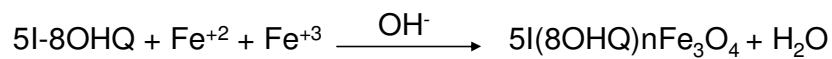
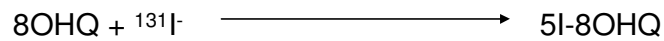
Yöntemin temeli Fe'in üzerine iyot absorpsiyonuna dayanmaktadır.



II. Yöntem:

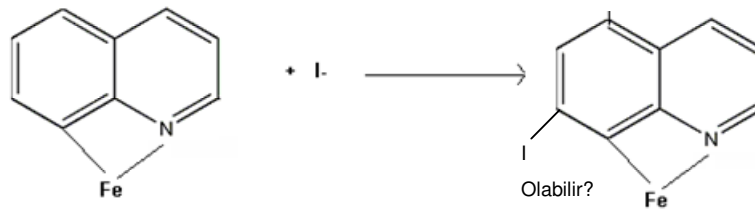
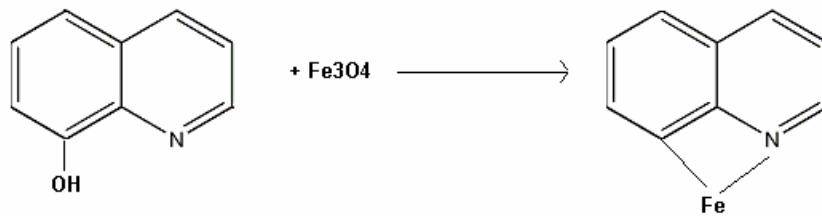


III. Yöntem:

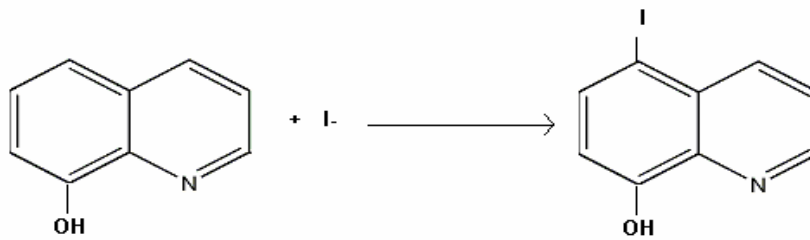


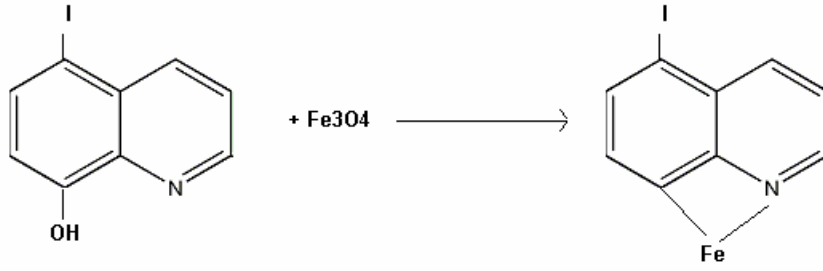
Kimyasal reaksiyonlar organik kimya açısından ise aşağıdaki şekillerde gerçekleşmiştir.

II. Yöntem:

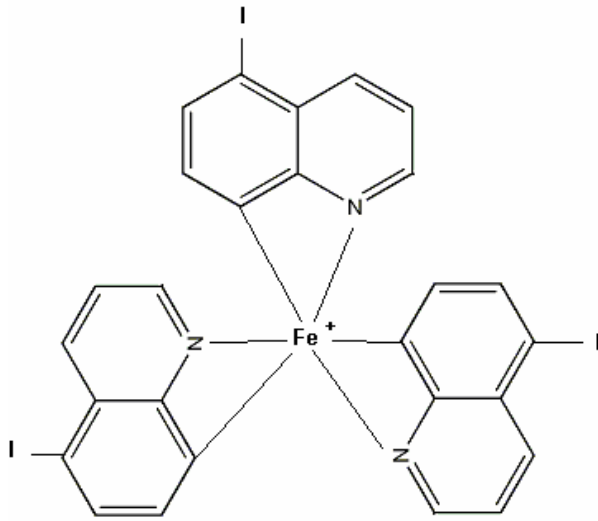


III. Yöntem:





Ortamda n sayıda 8OHQ olması sebebiyle oluşan bileşiğin kimyasal yapısı (Şekil 28).



Şekil 28: Demir ve iyot bağlı 8-OHQ bileşiği

4.1.1. Bağlanma Etkinliği:

Bağlanma etkinliği için ITLC yöntemi kullanıldı. Elde ettiğimiz bileşiğin ilk önce RAD 501 Tek Kanallı Analizör'de Cd(Te) dedektörü ile 5 sn'lik sayımları alındı. Ardından üç defa saf su ile yıkandı ve her defasında 1500 rpm santrifüje 5 dk maruz bırakıldı. Santirfüjdeki çökelek kısım ve sıvı kısım her defasında birbirinden ayrılarak tek başlarına dedektörde 5 sn'lik sayımları alındı. Elde edilen sayımlar çerçevesinde bağlanma etkinliği değerleri tespit edildi.

$$\text{Radyokimyasal Safılık} = 1 - (\text{Süzüntüdeki sayım} / \text{Çökeleğin Sayımı}) \times 100$$

Bu formülasyon neticesinde her üç yöntemde bağlanma etkinliği ortalama değerleri aşağıdaki tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: Bağlanma etkinliği karşılaştırması

	I.Yöntem	II.Yöntem	III.Yöntem
Bağlanma Etkinliği (%)	83.26	99.58	99.33

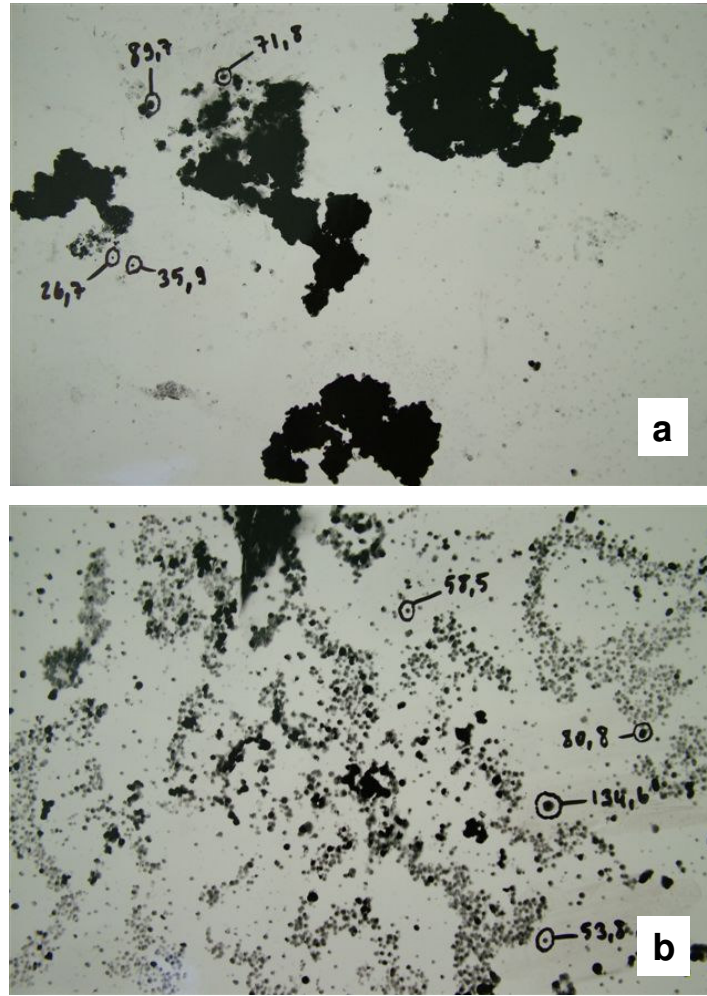
Direkt demir üzerine bağlanan iyot bileşiğinin (I.yöntem) bağlanma etkinliği diğer iki yönteme göre oldukça düşüktü. Diğer iki yöntemdeki bağlanma etkinliği değerleri ise klinik uygulamalar için yeterli bulundu.

4.1.2. Çözeltilerin Stabilitesi:

Bağladığımız radyoaktif manyetik partiküllerin üçüncü güne kadar kararlılığı incelendi. Bileşik bağlandıktan sonra 24. ve 72. saatlerde (1. ve 3. gün) ilk önce 3000 rpm’de 5 dk santirfuj edildi. Çökelti ve sıvı kısım birbirinden ayrılarak Capintec marka doz kalibratöründe sayımları alındı. 1. gün sonunda toplam aktivitenin %17’sinin serbest iyot olduğu gözlemlendi. Üçüncü gün sonunda ise bu oranın %51’lere çıktığı görüldü.

4.1.3. Partikül Boyutları:

Hazırladığımız manyetik partiküllerin büyüklüğü nanometre seviyesindeydi. Ölçümler Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü’nde bulunan elektron mikroskobu ile gerçekleştirildi. Ölçülen en küçük partikül boyutu 26.7 nm, en büyük ise 134.6 nm olarak bulundu (Şekil 29a ve 29b).



Şekil 29a ve b: Oluşturulan partiküllerin TEM görüntüsü

4.2. Manyetik Yönlendirme:

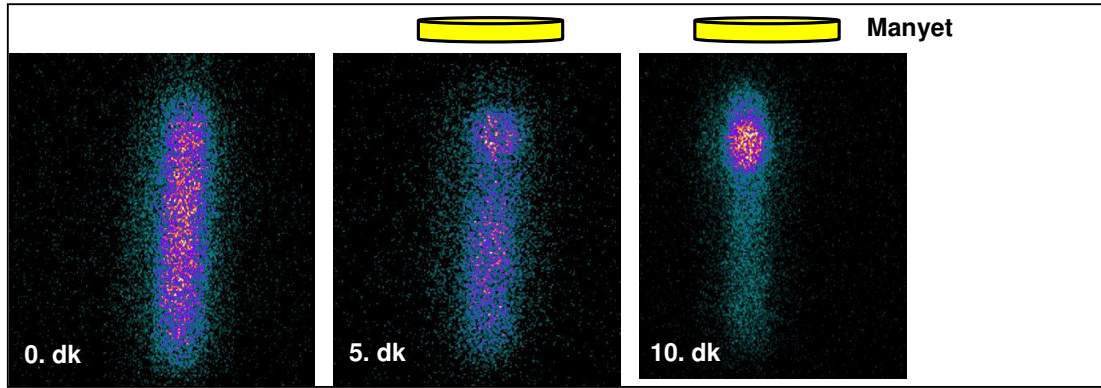
4.2.1. Statik Ortamda Yönlendirme:

Hazırladığımız radyoaktif manyetik partiküllerin, manyetik alandan etkilenerek mıknatısa doğru yönlendiği hem vizüel olarak hem de gama kamera altında statik modelde gösterildi. Bir tüp içerisinde bulunan manyetik partiküllere uygulanan mıknatıs kuvveti etkisiyle partiküllerin tüpün bir çeperine hızla hareket ettiği gözlemlendi. Partiküllerin hızla toplanarak tüpün çeperine ulaşması yaklaşık olarak 10 sn içinde gerçekleşti. Manyetik alan ortamdaki uzaklaştırıldıktan sonra bile partiküllerin yönelme noktasında kaldığı ve o noktadan uzaklaşmadığı görüldü (şekil 30).



Şekil 30: Manyetik alan uygulanan deney tüpündeki partiküllerin tüpün duvarına yönelmesi

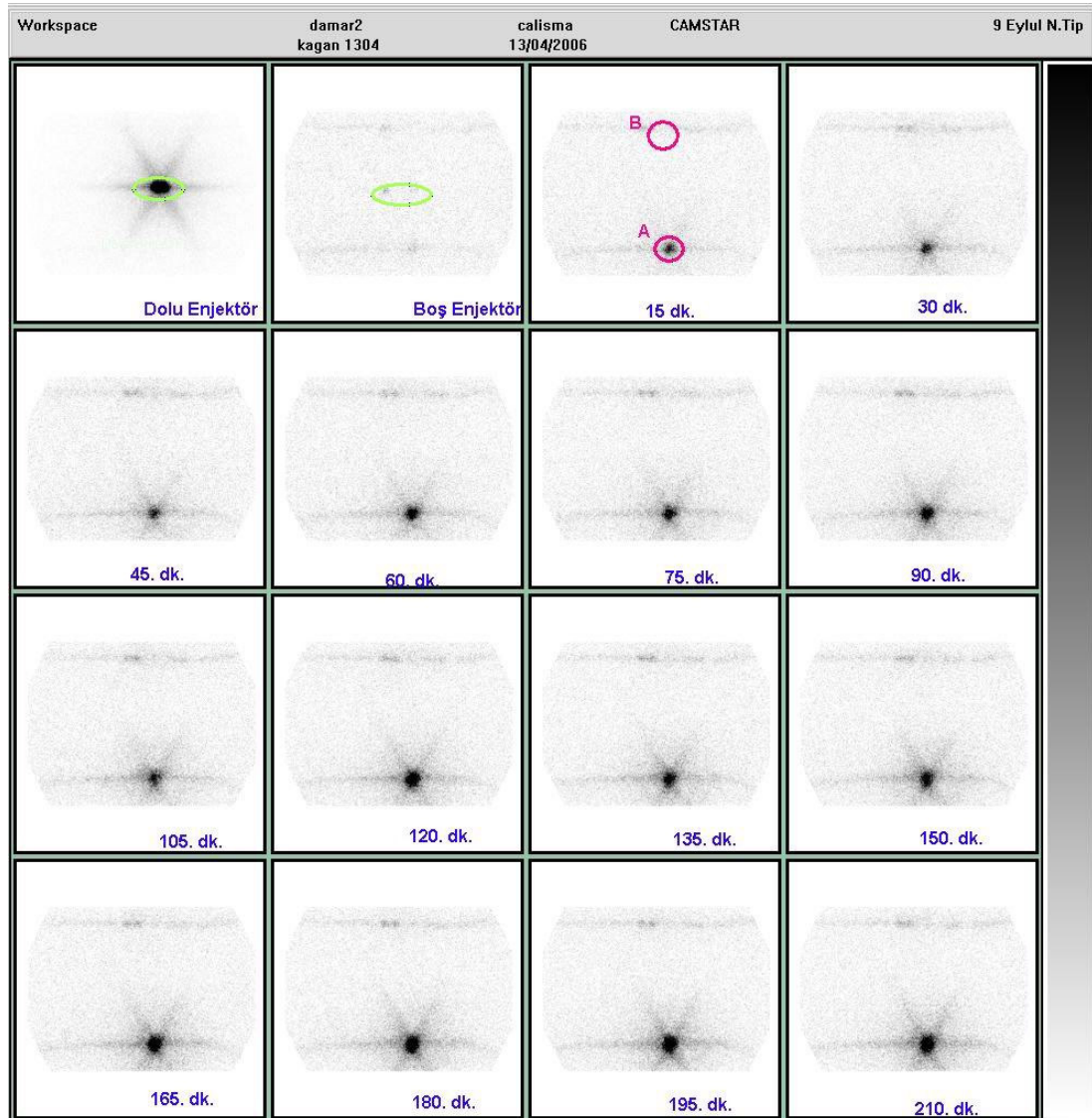
Manyetik partiküller kılcal boru içerisine koyulup bir ucuna mıknatıs yerleştirildikten sonra gama kamera altına yerleştirilip statik çekimleri alındı. 5. ve 10. dakikalarda alınan 5'er dakikalık statik çekimler sonunda iyot ile bağlanmış partiküllerin kılcal borunun diğer ucuna hareketi gözlemlendi (Şekil 31).

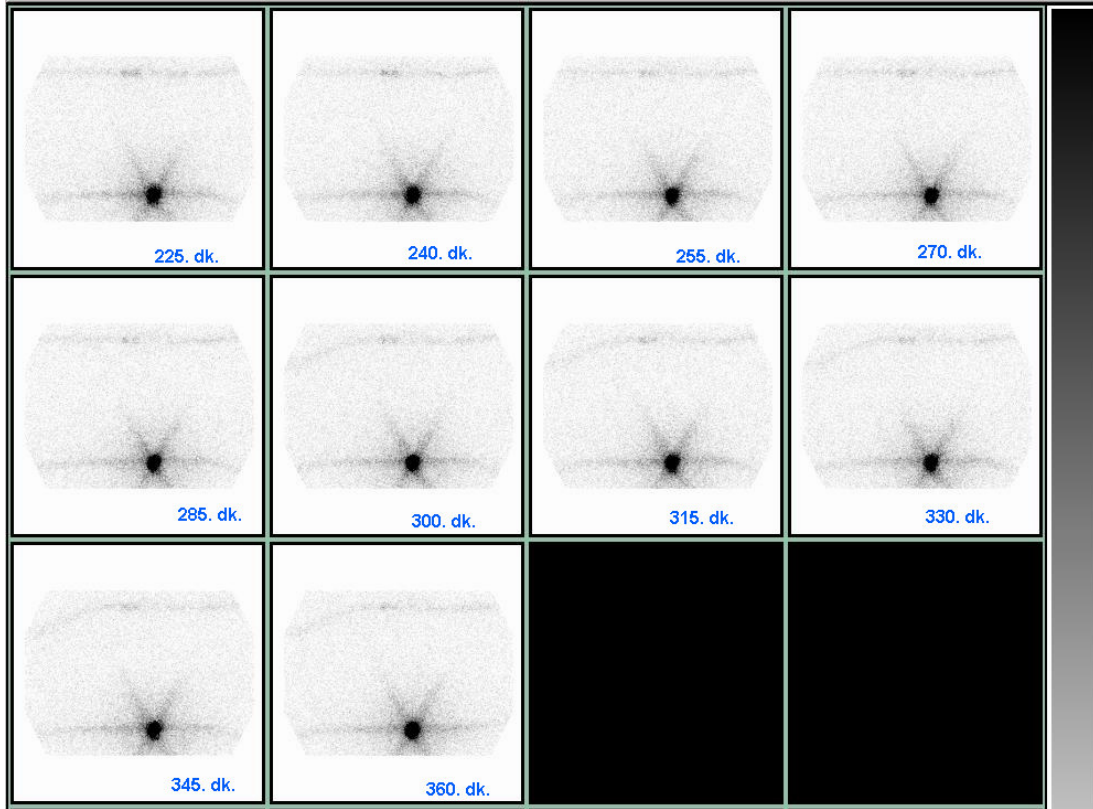


Şekil 31: Kılcal boru içerisindeki iyot işaretli manyetik partiküllerin manyetik alan etkisiyle kılcal borunun bir ucunda toplanması

4.2.2. Dinamik Ortamda Yönlendirme:

Akışkan modellerin hesaplanan akım hızları 6 cm/sn bulundu. Akışkan model içerisine hazırladığımız radyoaktif manyetik partiküller konulduktan sonra alınan 15'er dakikalık ardışık görüntülerde (Şekil 31) manyetik alan uyguladığımız hücrede (A) partiküllerin zamanla artarak biriktiği izlendi. Hem manyetik hücreye hemde non-manyetik (kontrol hücre) hücrede (B) saptanan total aktivite sayımları hesaplanarak manyetik alan tarafındaki hücrede aktivitenin 6. saatin sonuna kadar da giderek arttığı kantitatif olarak gösterildi.





Şekil 32: Çok kanallı damar modelinde manyetik alan uygulanan hücre (A), manyetik alan uygulanmayan hücre (B) izlenmektedir. Çalışmanın 15. dakikasından 360. dakikasına kadar alınan görüntüler izlenmektedir.

Çalışmalardan sadece bir tanesine ait sisteme verilen net aktivite sayımı, manyetik alan ve non-manyetik alana ait aktivite sayımları ve bu hücrelerin tutulum yüzdeleri tablo 8’de gösterilmektedir.

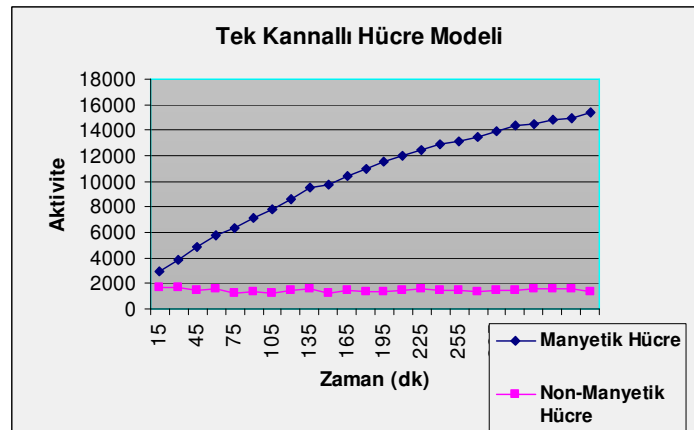
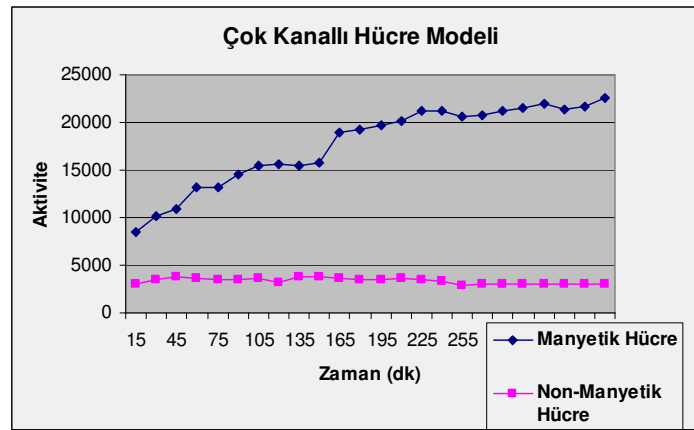
Tablo 8: Çok kanallı modelde ilgi alanarı çizilerek hesaplanan aktivite sayımları ve yüzde tutulum miktarları.

dk (dakika)	Manyetik Hücre Sayım Toplamı	Non-Manyetik Hücre Sayım Toplamı		Manyetik Hücre % Tutulum	Non-Manyetik Hücre % Tutulum
15	8425	3075		11,12	4,06
30	10193	3455		13,45	4,56
45	10968	3740		14,47	4,94
60	13170	3654		17,38	4,82
75	13131	3536		17,33	4,67
90	14478	3530		19,11	4,66
105	15530	3670		20,49	4,84
120	15641	3155		20,64	4,16
135	15462	3761		20,40	4,96
150	15747	3740		20,78	4,94
165	18899	3564		24,94	4,70
180	19227	3511		25,37	4,63
195	19758	3530		26,07	4,66
210	20175	3598		26,62	4,75
225	21205	3500		27,98	4,62
240	21175	3324		27,94	4,39
255	20668	2884		27,27	3,81
270	20693	3078		27,31	4,06
285	21158	2989		27,92	3,94
300	21573	3071		28,47	4,05
315	22000	2975		29,03	3,93
330	21413	3000		28,26	3,96
345	21672	3090		28,60	4,08
360	22556	2975		29,77	3,93

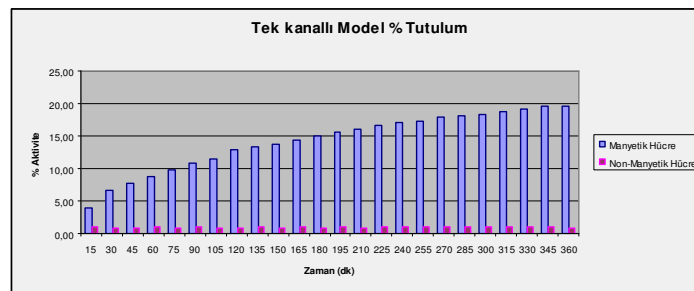
enjektör	77769
boş enjektör	1991
sisteme konulan net madde	75778

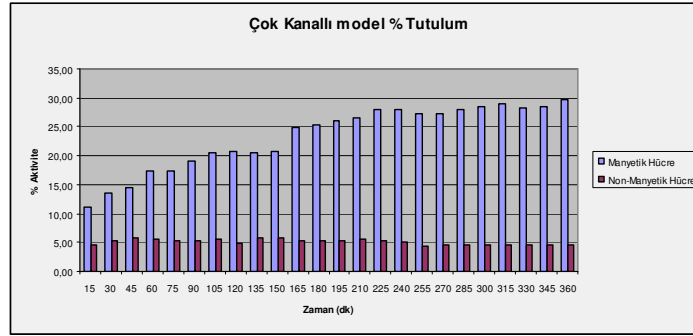
Çalışmalardan sadece bir tanesini simgeleyen her iki akışkan modele ait zaman aktivite eğrileri grafik 1’de gösterildi. Ayrıca her iki akışkan modelde üçer kez yapılan ve altı saate kadar elde edilen aktivite sayımlarının ortalamaları bir tablo ile düzenlenerek başlangıçtaki net sayıma göre (dolu enjektör sayımı - boş enjektör sayımı) her bir hücrenin (Manyetik Hücre:A ve Non-Manyetik Hücre:B) tuttuğu yüzde radyoaktif partikül miktarları grafik 2’de gösterildi. Grafiklerden de izlendiği gibi hazırlamış olduğumuz radyoaktif manyetik

partiküllerin manyetik alan uyguladığımız tarafta belirgin olarak biriktiği ve zamanla bu birikimin arttığı görülmektedir. Gama kamera altında alınan görüntülerden elde ettiğimiz aktivite sayımlarına göre başlangıçta verilen total aktivitenin 6.saat sonunda tek kanallı hücre modelinde %19,6'sı, çok kanallı hücre modelinde %29,6'sı manyetik alan etkisi ile tutuldu.



Grafik 1 : Her iki hücreye ait zamana karşı total aktivite miktarları





Grafik 2: Her iki hücreye ait başlangıçtaki net sayıma göre tutulum yüzdeleri

5. TARTIŞMA:

Manyetik alan ile yönlendirilebilen manyetik özellikteki partiküllerin geliştirilmesi tıpta tanı ve tedavi aşamasında yeni ufuklar açmıştır. Böylece kullanılan etken maddelerin istenilen bölgeye yönlendirilebilmesi ve bu bölgede etkinin artırılması sağlanabilir. Yine etken maddelerin istenilen bölgede tutulması ile bu maddelerin vücudun diğer bölgelerinde oluşturabileceği yan etkiler de azaltılmış olacaktır.

Günümüzde ilaç taşıyıcı sistemler magnetit içeren partiküller veya ferrofluid denilen demir akışkanlarla dışarıdan yönlendirilebilmektedir³¹. Manyetik hedeflendirmenin amaçları arasında mikrovasküler engelleri geçebilmesi, verilen dozun %60 a yakın kısmının istenilen hedefe taşınması, vücutta serbest dolaşan ilaç miktarının 1/100 oranına kadar azaltılması, normal doku ve hücrelerin hasarlarının azaltılması ve doku içerisinde kontrollü bir şekilde ilaç bulunması sıralanabilir. Ancak manyetik hedeflendirme tekniğinin bazı olumsuz yönleri de mevcuttur. Yöntemin manyetik alan gerektirmesi, manyetik partiküllerin uzun süre ve yeterli derecede istenilen yerde toplanabilmesi ve yöntemin pahalı olması olumsuz yönler arasında sayılabilir.

Bu çalışmadaki amacımız manyetik alan ile etkilenebilen radyoaktif işaretli partiküller üretebilmektir. Literatürde en sık manyetik partikül oluşturmak için manyetit kullanılmıştır¹¹²⁻¹¹⁴. Bizde çalışmamızda manyetik partikül oluşturmak için manyetit olarak adlandırdığımız demir oksit kullandık. Daha sonra 8-OHQ yardımıyla I¹³¹'i demiroksit ile bağlayarak manyetik partikül oluşturduk. Ancak bu manyetik partiküllerin akışkan bir ortamda manyetik alan etkisi ile istenilen bölgede ne kadar tutulabileceği araştırılması safhasına geçtiğimizde bazı sorunlarla karşılaştık. Elde ettiğimiz verilere göre ortalama 6 cm/sn hızla akan bir

sistemde manyetik alan uygulanan hücre modelinde toplam manyetik partiküllerin çok kanallı modelde %29.6'sı, tek kanallı modelde ise %19.6'sı manyetik alan uygulanan bölgede toplandı. Non-manyetik hücre olarak kabul ettiğimiz kontrol hücresinde ise; maddenin partiküler yapısı gereği başlangıçtaki total aktivitenin yaklaşık %0.5'lik bir kısmının tutulduğunu gördük. Ancak manyetik yönlendirmenin teorik amaçlarına baktığımızda alan etkisi ile verilen dozun en az %60 'ının tutulması istenmektedir⁸. Bizim değerlerimiz ise istenilen oranın altında kalmıştır. Karşılaştığımız en büyük sorunu da bu oluşturmaktadır.

Manyetik alan uygulanan bölgede yeterli düzeyde manyetik partiküllerin toplanamaması akışkan modelde sağladığımız akış hızından etkilenmiş olabilir. Çünkü yapılan çalışmalarda 0.05-0.1 cm/sn lik bir akım hızında 0.8T'lik bir manyetik alan uygulanması durumunda %100 lokalizasyon sağlanabildiği gösterilmiştir⁶⁴. Bizim modelimizde manyetik alan gücümüz 1,1T olmasına rağmen yeterli miktarda manyetik partikülü istenilen bölgede tutamamızın sebebi akışkan modelimizdeki akış hızının 6 cm/sn gibi önerilen hızdan daha hızlı olması olabilir. Yapılan çalışmalarda manyetik partiküllerin akışkan bir ortamda yeterli derecede tutulabilmesi için uygulanan manyetik alan gücünün o bölgedeki akış gücünden etkilenmemesi gerekmektedir. Manyetik tutulumu etkileyen hidrodinamik sürükleyici güç (F_d) sıvının viskozitesi, partikülün çapı ve sıvının akım hızından etkilenmektedir.

$$F_d = 6\pi\eta_f b v_0$$

η_f : sıvının vizkozitesi

b: partikül çapı

v_0 : sıvının akım hızı

Hidrodinamik sürükleyici güç mıknatısların partiküllere uyguladığı manyetik güçten daha fazla olması durumunda yeterli yönlendirme yapılamayabilir⁹⁶. Bizim akış hızımızın önerilen hızdan yüksek olması akış hızının yaratmış olduğu gücün uyguladığımız manyetik alan gücünün yetersiz kalmasına neden olmuş olabilir. Tasarladığımız akışkan model yer çekimi etkisi ile çalıştığından ve iki ayrı hücre modelinden aynı ayna akış sağlaması istendiğinden damarlar üzerine damla ayar sayacı yerleştirerek hızı düşürmeye çalıştığımız halde sağlayabildiğimiz en yavaş hız 6 cm/sn olarak ayarlandı. Sistemimizde sıvıyı pompalayarak istenilen bir debi sağlayan bir pompa kullanılmadı. Kullanılan sıvının viskozite farklılıkları da hidrodinamik sürükleyici gücü etkilediğinden partiküllere uygulanan manyetik alan gücünü de etkilemektedir. Biz çalışmalarımızda akışkan sıvı olarak su kullandık.

Hızın dışında manyetizasyonu etkileyen başka faktörlerden de bahsetmek mümkündür¹⁰⁸.

$$F_m = \frac{4 \pi \mu_0 b^3 a^2 \chi_p M_S H_0}{3 r_S^3} \sin^2 \alpha$$

F_m : Miknatisın partiküllere uyguladığı net manyetik gücü

μ_0 : Manyetik geçirgenlik

b : partikül çapı

α : Damar çeperinin manyetik alan ile yaptığı açı

χ_p : Partikül doygunluğu

M_s : Partiküllerin magnetizasyon saturasyonu

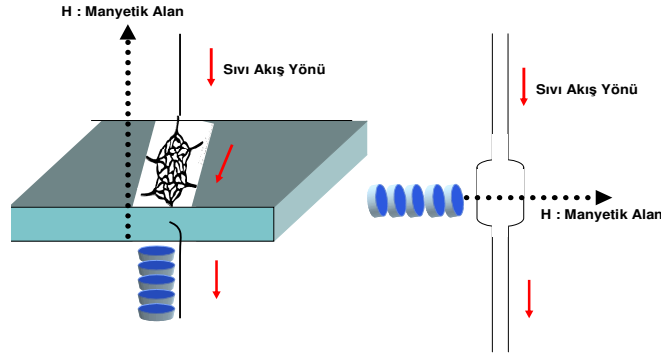
H_0 : Zemin manyetik alan

r_s : Partikül ile duvar çeperi arasındaki uzaklık

Yukardaki formülden anlaşıldığı gibi miknatisın partiküllere uyguladığı net manyetik güc; manyetik geçirgenlik, partikül çapı, damar çeperinin manyetik alan ile yaptığı açı, partikül doygunluğu, partiküllerin magnetizasyon saturasyonu, zemin manyetik alan ile doğru orantılı, uzaklık ile ters orantılıdır. Bizim çalışmamızda miknatis her hücre modelinde hücreye en yakın yerde ve hücre modelindeki kanallara 90 derece olarak konumlandırılmıştır.

Hazırladığımız manyetik partiküllerin boyutları hesaplandığında boyutların belli bir homojeniteye sahip olmadığını gördük. Homojenite tamamiyle hazırlamadaki fiziksel koşullarla ilgilidir. (karıştırma hızı, sıcaklık v.b.) Homojeniteyle ilgili gerekli fiziksel parametreler değiştirilerek deney tekrarlanabilir. Elde edilen bileşikler bir polymer ile⁹⁷ veya HSA benzeri bir madde ile kaplanarak¹¹² nanoküre haline getirilebilir. Ancak böyle bir kaplama durumunda parçacıkların boyutlarının artacağı unutulmamalıdır. Farklı çaplardaki manyetik partikülleri ise ortamdan ekarte etmek için bir elek sistemi geliştirilebilir. Böylelikle eş çaplı partiküllerle çalışılarak F_m değeri hesaplanabilir.

Her iki modelde de farklı tutulum yüzdeleri elde etmiş olmamız modellere uyguladığımız manyetik etkinin farklı α açılarıyla gelebilecek olmasından kaynaklanabilir. Modellerimizde her ikisinde birden her ne kadar manyetik alan 90^0 'lik bir açıyla uygulansa da çoklu damar modelinde manyetik alan yerçekimine paralel bir konumla sıvıya uygulanırken tek kanallı damar modelimizde yerçekimine dikey bir etki söz konusudur. (Şekil 33). Ayrıca her iki modeldeki kanalları çaplarının farklı olması da etkili bir faktör olmuştur.



Şekil 33: İki farklı akışkan modelde mıknatısın konumu ve manyetik alan yönü

İn vitro olarak manyetik yönlendirme bazı çalışmalarda 1 cm^3 veya birkaç mm^3 sıvı örneklerle denenmiştir⁹⁸. Biz ise örneklerimizi in-vivo sisteme biraz daha yakın olması amacıyla 1 lt'lik bir sıvı döngüsü içerisinde inceledik. Partikül için bulunduğu ortamda doygunluk sözkonusu oluyorsa (χ_p) buda bizim tutulum değerlerimizin farklı çıkmış olmasına neden olabilir.

Ayrıca çalışmaları yaptığımız dinamik modelde hücreler ile rezervuarlar arasındaki bağlantıyı kurmak için 0.6 mm çaplı plastik hortumlar kullanıldı. Üst rezervuar yerçekimi etkisinden yeterince yararlanabilmek amacıyla çekim anında deney düzeneğinden 170 cm yukarıya sabitlendi. Aradaki bağlantıların tamamlanması amacıyla yaklaşık 400 cm'lik bir bağlantı hortumu kullanıldı. Bu yolun uzun olması aktif işaretli partiküllerin yolda takılı kalması, kimyasal bileşiğin plastik ile etkileşime girebilme olasılığı da verimimizin düşük çıkmış olmasına neden olabileceği düşünülmektedir.

Görüntüleri aldığımız gama kameradan kaynaklanan faktörlerin de sonuçlarımızda etkili olabileceği düşünülmüştür. Kamera altındaki çekim detaylarında da görüldüğü gibi medium kolimatör kullanmamıza rağmen Iyot-131 in yüksek enerjisi nedeniyle kolimatörden kaynaklanan sayım kayıpları ve sistemin ölü zamanının varlığı sayım etkinliğimizin düşmesine neden olmuş olabilir.

Bağlanma etkinliği açısından yöntemleri tek tek incelediğimizde, Fe ile adsorbsiyon yapan iyot bileşiğinin en düşük(83.26), hidroksikinolinin önce demirle koordinasyonunun sağlandığı ardından iyotlandığı ikinci yöntemin en yüksek (%99.58) olduğunu görmekteyiz. İkinci ve üçüncü yöntemlerin her ikisinin de klinik uygulama açısından elverişli gözükmektedir. Organik kimya açısından olaya baktığımızda ise; üçüncü yöntemde bileşiğe

iyot eklendiğinde 5 numaralı karbon atomu ile kuvvetli kovalent bir bağ yaptığı tahmin edilmektedir. Ancak bileşiğe önce demir eklediğimizde ardından eklenen iyot elektrofilik açıdan 5 veya 7 numaralı karbonlar üzerinden bağ yapabilir. 7. karbonun kimyasal yapısı gereği elektron geri alma eğiliminde olduğu için ve bu sebepten ötürü güçlü bir bağ yapamayacağı için üçüncü yöntem ile gerçekleştirdiğimiz bağlama işlemlerimizi çalışmamızda uygulamaya karar verdik.

Bu çalışma tedavi amacıyla manyetik olarak kullanılması düşünülen Y-90, Re-186 v.b. beta emitterlar için bir giriş niteliğindedir. Çalışmanın ilk etabında I-131'i kullanmamızın nedeni yönlendirme başarımızı görebilmek için bize olanak sağlayan 364 KeV'lik gama radyasyonunun yanında 606 KeV'lik beta radyasyona da sahip olmasıdır. Bu manyetik partiküller yeterli düzeyde istenilen bölgeye yönlendirildiği takdirde I-131'in beta enerjisi nedeniyle tedavi amaçlı kullanılabilir.

Çalışma sonunda radyoaktif özellik gösteren manyetik partiküller, dışarıdan uygulanan bir manyetik alan ile yönlendirilmesi başarılmış ve o noktada tutulmuştur.

6. KAYNAKÇA:

1 <http://www.turkcancer.org> (Nisan 2006)

2 Shepherd FA, Fossella FV, Lynch T, Armand JP ve ark. Docetaxel (Taxotere) shows survival and quality-of-life benefits in the second-line treatment of non-small cell lung cancer: a review of two phase III trials. *Semin Oncol* 2001; 28(1 Suppl 2):4-9.

3 Pharmacological Basis for High-Dose chemotherapy (editorial). *Hematopoietic cell Transplantation* 1999;123-134.

4 Jabro G, Koc Y, Boyle T, Schenkein DP ve ark. Role of splenic irradiation in patients with chronic myeloid leukemia undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6(2A):211-213.

- 5 Hafeli U, Yub J, Farudic F, Lid Y, ve ark. Radiolabeling of magnetic targeted carriers (MTC) with indium-111. *Nuclear Medicine and Biology* 2003; 30:761–769.
- 6 Widder KJ, Senyei AE, Ranney DF. Magnetically responsive microspheres and other carriers for the biophysical targeting of antitumor agents. *Adv. Pharmacol Chemother* 1979; 16:213-271.
- 7 Hafeli U, Schütt W, Teller J, Zborowski M. Scientific and clinical applications of magnetic carriers. 1st ed. New York, Plenum, 1997.
- 8 Kaş H. İlaç taşıyıcı partiküler Sistemler. In: Gürsoy AZ, editors. *Kontrollü Salım Sistemleri*. İstanbul: Elma Bilgisayar Basım; 2000. p.65-99.
- 9 Arshady R. Biodegradable microcapsules. In: Reza Arshady, editors. *Microspheres Microcapsules & Liposomes*. London: Citus Boks; 2003. p.227-254.
- 10 Yang CY, Tsay SY, Tsiang RCC. An enhanced process for encapsulating aspirin in cellulose microcapsules by solvent evaporation in an O/W emulsion. *Journal of Microencapsulation* 2000; 17:269 – 277.
- 11 Kaş HS. “Etil Selüloz Kullanılarak Oksazepamın Mikrokapsüllenmesi ve Biyoyararlanımı Üzerine Araştırmalar” Galenik Farmasi Bilim Dalı Doçentlik Tezi, Eczacılık Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, 1980, Ankara
- 12 <http://www.jaeri.go.jp/english/press/2002/020822/images/fig02.jpg> (Nisan 2006)
- 13 <http://www.mse.ufl.edu/research/centers/biomaterials/currentresearch2.htm> (Nisan 2006)
- 14 Çiftçi H, Hıncal AA, Kaş HS, Ercan MT ve ark. Solid tumor chemotherapy and in-vivo distribution of Fluorouracil following administration in poly (L-lactic acid) microspheres. *Pharmaceutical Development and Technology* 1997;2:151-160.

- 15 Bozdağ S, Çalış S, Kaş HS, Ercan MT ve ark. In-vitro evaluation and intraarticular adminis of biodegradable microspheres containing naproxen sodium. *Journal of Microencapsulation* 2000;18:443-456.
- 16 Tunçay M, Çalış S, Kaş HS, Ercan MT ve ark. Diclofenac sodium incororated PLGA (50:50) microspheres: formulation considerations and in-vitro and in-vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* 2000;195:179-188.
- 17 Nakano M, Wakiyama N, Kojima T, Juni K ve ark. Biodegradable microspheres for prolonged local anesthesia. In: S.S.Davis, L. Illum, J.G. McVie, E. Tomlinson, editors. *Microspheres and Drug Therapy*. Amsterdam:Elsevier; 1984. p.75-89.
- 18 Benoit J-P, Puisieux F. Microcapsules and microspheres for embolization and chemoembolization. In: P. Guiot and P.Couvreur, editors. *Polymeric Nanoparticles and Microspheres*. Boca Raton: CRC Pres; 1986. p.137-174.
- 19 Arıca B, Kaş HS, Sargon MF, Açıkgöz B ve ark. Biodegradable bromocryptin mesylate microspheres prepared by a solvent evaporation technique. II. Suitability for brain and hypohysis delivery. *S.T.P. PHARMA Sciences* 1999;9:447-455.
- 20 Eroğlu H, Kaş HS, Öner L, Akalan N ve ark. In vitro /in vivo characterization of bovine serum albumin microspheres containing dexamethasone sodium phosphate. *S.T.P. PHARMA Scinces* 2000;10:303-308.
- 21 Couvreur P, Grislain L, Lenaerts V, Basseur F. Ve ark. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug carrier for antitumour agents. In: P. Guiot and P.Couvreur, editors. *Polymeric Nanoparticles and Microspheres*. Boca Raton: CRC Pres; 1986. p.27-94.
- 22 Kreuter J. Recent advances in nanoparticles and nanospheres. In: AA Hıncal, HS Kaş, editors. *Biomedical science and technoogy*. New York: Plenum Press; 1998. p.31-39.
- 23 Gurny R. Ocular therapy with nanoparticles. In: P.Guiot, P. Couvreur, editors. *Polymeric nanoparticles and microspheres*. Boca Raton: CRC Press; 1986. p.127-136.

24 W.Earl Barnes. Basic Physics of Nuclear Medicine. In: Robert E Henkin, editors. Nuclear Medicine. Missouri: Mosby; 1996.

25 Kaş H, Eldem T. Kontrollü salım sistemlerinin hedeflendirilmesi. In: AZ Gürsoy, editors. kontrollü salım sistemleri. İstanbul: Elma Bilgisayar Basım; 2000. p.299-316.

26 Tomlinson E, Burger JJ, Schoonderwoerd EMA, McVie JG ve ark. Human serum albumin microspheres for intraarterial drug targeting of cytostatic compounds. Pharmaceutical aspects and release characteristics. In: SS Davis, L Illum, JG McVie, E. Tomlinson, editors. Microspheres and drug therapy. Amsterdam:Elsevier; 1984. p.75-89.

27 Gupta PK, Hung CT. Albumin microspheres: II. A review of its application in drug delivery. Journal of Microencapsulation 1989;6:463–472.

28 Vyas SP, Singh A, Sihorkar V. Ligand-receptor mediated drug delivery an emerging paradigm in cellular drug targeting. Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 2001;18:1-76.

29 Sheppard NF, Langer R. The use of ultrasound attenuation to characterize release of proteins from polymer matrix devices. Journal of Controlled Release 1992;22:245–252.

30 Widder KJ, Senyei AE. Magnetic albumin microspheres in drug delivery. In: SS Davis, L Illum, JG McVie, E Tomlinson, editors. Microspheres and drug therapy. Amsterdam: Elsevier; 1984. p.393 – 411.

31 Kaş HS. Magnetically targeted microspheres: A Review Pharmacia. Journal of the Turkish Pharmacists Association 1990;30:77-97.

32 <http://w3.gazi.edu.tr/web/nkaracan/koordinasyon/manyetizma-renk.ppt> (Mart 2006)

33 Berkem AR. Çekirdek kimyası ve radyokimya. Etiler, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, 1992;3-18.

34 <http://chemicool.com/> (Nisan 2006)

- 35 http://www.tannerm.com/Quick_atom (Nisan 2006)
- 36 Beiser A. Modern technical physics. Second edition. Menlo Park, Cummings Publishing Company, 1973
- 37 <http://www.thch.uni-bonn.de> (Nisan 2006)
- 38 <http://www.tannerm.com> (Nisan 2006)
- 39 <http://www.fordhamprep.org/gcurran/sho/sho/index.htm> (Mayıs 2006)
- 40 Sorensen CM. Magnetism. In:Klabunde KJ, editors. Nanoscale materials in chemistry. New York: John Wiley and Sons, Inc.; 2001. p.169.
- 41 Jakubovics JP. Magnetism and Magnetic Materials. 2nd Edition. Cambridge, Ashgate Publishing, 1994
- 42 Karaelmas Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü Ders Notları ,2005
- 43 Cugat O, Hanson P, Coey JMD. Permanent magnet variable flux source. IEEE Trans Mag, 1994;30,6:4602
- 44 Rodewald W, Wall B, Fernengel W, Katter M ve ark. 15th Int. Workshop on RE Magnets and Their Applications Dresden ;1998:1021
- 45 <http://my.execpc.com/~rheadley/magmeter.htm> (Ocak 2006)
- 46 <http://www.manyet.com.tr> (Nisan 2006)
- 47 <http://www.arnoldmagnetics.com> (Nisan 2006)
- 48 Thompson DA, Best JS. The future of magnetic data storage technology. IBM Journal of Research and Development 2000;44:311.

49 Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü Ferrohidrodinamik ders notları, 2004

50 Phillips JP, Li C, Dailey JP, Riffle JS. Synthesis of silicone magnetic fluid for use in eye surgery. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 1999;194:140-148.

51 Molday RS, MacKenzie D. Immunospecific ferromagnetic iron-dextran reagents for the labeling and magnetic separation of cells. *Journal of Immunological Methods* 1982;52:353-367.

52 Roath S. Biological and biomedical aspects of magnetic fluid technology. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 1993;122:329-334.

53 Jordan A, Scholz R, Wust P, Schirra H ve ark. Endocytosis of dextran and silan-coated magnetite nanoparticles and the effect of intracellular hyperthermia on human mammary carcinoma cells in vitro. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 1999;194:185-196.

54 Papisov MI, Bogdanov Jr A, Schaffer B, Nossiff N ve ark. Colloidal magnetic resonance contrast agents: effect of particle surface on biodistribution. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 1993;122:383-386.

55 Babes L, Denizot B, Tanguy G, Le Jeune JJ ve ark. Synthesis of iron oxide nanoparticles used as MRI contrast agents: A parametric study. *Journal of Colloid and Interface Science* 1999;212:474-482.

56 Gupta PK, Hung CT, Lam FC, Perrier DG. Albumin microspheres. III. Synthesis and characterization of microspheres containing adriamycin and magnetite. *International Journal of Pharmaceutics* 1988;43:167-177.

57 Collinson, DW. Magnetic cleaning techniques. *Methods in Rock and Paleomagnetism: Techniques and Instrumentation*. New York, Chapman and Hall, 1983; 308–317.

58 Charles SW, Popplewell J. Ferromagnetic liquids. In: Wohlfarth EP, editors. *Ferromagnetic Materials*, vol.2. North-Holland Publishing Company;1980. p.509-559.

- 59 Sanyei A, Widder KJ, Czerlinski G. Magnetic guidance of drug carrying microspheres. *J. Appl. Phys.* 1978;49:3578-3583.
- 60 Penninga I, deWaard H, Moskowitz BM, Bazylnski DA ve ark. Remanence measurements on individual magnetotactic bacteria using a pulsed magnetic field. *J. Magn. Magn. Mater.* 1995;149:279-286.
- 61 Diebel CE, Proksch R, Gren CR, Neilson P ve ark. Magnetite defines a vertebrate magnetoreceptor. *Nature* 2000;406:299-302.
- 62 Mora CV, Davison M, Wild JM, Walker MM. Magnetoreception and its trigeminal mediation in the homing pigeon. *Nature* 2004;432:508-511.
- 63 Grassi-Schultheiss PP, Heler F, Dobson J. Analysis of magnetic material in the human heart, spleen and liver. *BioMetals.* 1997;10:351-355.
- 64 Schultheiss-Grassi PP, Dobson J. Magnetic analysis of human brain tissue. *BioMetals.* 1999;12:67-72.
- 65 Safarik I, Safarikova M. Magnetic nanoparticles and biosciences. *Monatshefte fur Chemie* 2002;133:737-759.
- 66 Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2003;36:167-181.
- 67 Tartaj P, del-Puerto-Morales M, Veintemillas-Verdaguer S, Gonzalez-Carreno T ve ark. The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J. Phys. D: Appl. Phys.* 2003;36:182-197.
- 68 Sun S, Murray CB, Weller D, Folks L ve ark. Monodisperse FePt nanoparticles and ferromagnetic FePt nanocrystal superlattices. *Science* 2000;287:1989-1992.
- 69 Huang Y, Zhang Y, Hadjipanayis GC, Simopoulos A ve ark. Hysteresis behavior of CoPt nanoparticles. *IEEE Trans. Mag.* 2002;38:2604-2606.

70 Mercier D, Levy JCS, Viau G, Fievet-Vincent F ve ark. Magnetic resonance in spherical Co-Ni and Fe-Co-Ni particles. *Phys. Rev.* 2000;62:532-544.

71 www.wmi.badw-muenchen.de/groups/spinpol/Fe3O4.jpg (Nisan 2006)

72 Harris LA, Goff JD, Carmichael AY, Riffle JS ve ark. Magnetite nanoparticle dispersions stabilized with triblock copolymers. *Chem. Mater.* 2003;15:1367-1377.

73 Mendenhall GD, Geng Y, Hwang J. Optimization of long-term stability of magnetic fluids from magnetite and synthetic polyelectrolytes. *J. Colloid Interface Sci.* 1996;184:519-526.

74 Lee J, Isobe T, Sena M. Preparation of ultrafine Fe₃O₄ particles by precipitation in the presence of PVA at high pH. *J. Colloid Interface Sci.* 1996;177:490-494.

75 Lee KM, Sorensen CM, Klabunde KJ, Hadjipanayis GC. Synthesis and characterization of stable colloidal Fe₃O₄ particles in water-in-oil microemulsions. *IEEE Trans. Mag.* 1992;28:3180-3182.

76 Wormuth K. Superparamagnetic latex via inverse emulsion polymerization. *J. Colloid Interface Sci.* 2001;241:366-377.

77 Lopez-Perez JA, Quintela MAL, Mira J, Rivas J ve ark. Advances in the preparation of magnetic nanoparticles by the microemulsion method. *J. Phys. Chem.* 1997;101:8045-8047.

78 Hyeon T, Lee SS, Park J, Chung Y ve ark. Synthesis of highly crystalline and monodisperse maghemite nanocrystallites without a size-selection process. *Chem. Soc.* 2001;123:12798-12801.

79 Teng X, Yang H. Effects of surfactants and synthetic conditions on the sizes and self-assembly of monodisperse iron oxide nanoparticles. *J. Mater. Chem.* 2004;14:774-779.

80 Bulte JWM, deCuyper M, Despres D, Frank JA. Preparation, relaxometry, and biokinetics of PEGylated magnetoliposomes as MR contrast agent. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 1999;194:204-209.

81 Dickson PE, Walton SA, Mann S, Wong K. Determination of the pre-exponential frequency factor for superparamagnetic maghemite in magnetoferritin. *NanoStructured Materials* 1997;9:595.

82 Lacava ZGM, Azevedo RB, Martins EV, Lacava LM ve ark. Biological effects of magnetic fluids: toxicity studies. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 1999;201:431-434.

83 Okon E, Pouliquen D, Okon P, Kovaleva ZV ve ark. Biodegradation of magnetite dextran nanoparticles in the rat. A histologic and biophysical study. *Laboratory Investigation*. 1994;71:895-903.

84 Theobald AE. Quality control of radiopharmaceuticals. In: Sampson CB, editors. *Textbook of radiopharmacy theory and practice*. New York: Gordon and Breach Sci Pub. 1990. p.115-146.

85 Saha G. *Fundamentals of nuclear pharmacy*. New York, Springer Verlag, 1992; 80-108.

86 Mumper RJ, Mills BJA, Ryo UY, Jay M. Polymeric microspheres for radionuclide synovectomy containing neutron-activated holmium-166. *Journal of Nuclear Medicine* 1992;33:398-402.

87 Muller JH, Rossier PH. A new method for the treatment of cancer of the lungs by means of artificial radioactivity ^{63}Zn and ^{198}Au . *Acta Radiologica*. 1951;35:449-468.

88 Davis MA. Particulate radiopharmaceuticals for pulmonary studies. In: Subramanian G, Rhodes BA, editors. *Radiopharmaceuticals*. New York: Society of Nuclear Medicine; 1975. p.267-281.

89 Stirrett LA, Yuhl ET, Cassen B. Clinical applications of hepatic radioactivity surveys American Journal of Gastroenterology 1954;21:310-317.

90 İ.Ü. tıp Fakültesi Yayınları. Nükleer tıp fiziği ders notları. İstanbul 2000;10-23

91 Berkem AR. Çekirdek kimyası ve radyokimya. Etiler, İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, 1992; 74-111.

92 Ercan MT. Radioactive microparticles. In: Reza Arshady, editors. Microspheres Microcapsules & Liposomes . Volume 2. London: Citus Boks; 2003. p.283-312.

93 Fraker, PJ, Speck, JC, Jr. Protein and cell membrane iodinations with a sparingly soluble chloroamide, 1,3,4,6-tetrachloro-3a,6a-diphenylglycoluril. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1978;80(4):849-857.

94 Salacinsk I, McLean IPP, Sykes C, Clement-Jones JEC ve ark. Iodination of proteins, glycoproteins, and peptides. Anal. Biochem. 1981;117:136-146.

95 Ünak P, Yegane M. Determination of complex formind Conditions of 8-Hydroxyquinoline with Technetium-99m. J.Radional. Nucl.Chem., Letters. 1995;201(1):65–70.

96 Goodwin S, Peterson C, Hoh C, Bittner C. Targeting and retention of magnetic targeted carries (MTC) enhancing intra-arterial chemotherapy. JMMM 1999;194:132-139.

97 Linda A. Haris. Polymer stabilized magnetite nanoparticles and poly(propylene oxide) modified styrene-dimethacrylate Networks. Thesis of Doctor of Philosophy, Virginia Polytechnic Instute and State Universty, 2002

98 Iacob Gh, Rotariu O, Strachan NJC, Hafeli UO. Magnetizable needles and wires – modeling an efficent way to target magnetic microspheres in vivo. Biorheology 2004;41:599-612.

