

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**HİPERTERMİ TEKNİĞİYLE İLAÇ SALIM UYGULAMALARINDA
KULLANILMAK ÜZERE MANYETİK VE ISIYA DUYARLI POLİMERİK
NANOMALZEMELERİN GELİŞTİRİLMESİ**

Muhammad Arsyik KURNIAWAN

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

OCAK 2025

ANTALYA

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**



**HİPERTERMİ TEKNİĞİYLE İLAÇ SALIM UYGULAMALARINDA
KULLANILMAK ÜZERE MANYETİK VE ISIYA DUYARLI POLİMERİK
NANOMALZEMELERİN GELİŞTİRİLMESİ**

Muhammad Arsyik KURNIAWAN

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

OCAK 2025

ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİPERTERMİ TEKNIĞIYLA İLAÇ SALIM UYGULAMALARINDA
KULLANILMAK ÜZERE MANYETİK VE ISIYA DUYARLI POLİMERİK
NANOMALZEMELERİN GELİŞTİRİLMESİ**

Muhammad Arsyik KURNIAWAN

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

**Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon
Birimi FBA-2024-6519 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.**

OCAK 2025

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİPERTERMİ TEKNİĞİYLE İLAÇ SALIM UYGULAMALARINDA
KULLANILMAK ÜZERE MANYETİK VE ISIYA DUYARLI POLİMERİK
NANOMALZEMELERİN GELİŞTİRİLMESİ

Muhammad Arsyik KURNIAWAN

KİMYA

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Bu tez 31/01/2025 tarihinde jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Önder TOPEL (Danışman)	
Prof. Dr. Osman DUMAN	
Prof. Dr. Uğur CENGİZ	
Doç. Dr. Esin EREN	
Dr. Öğr. Üyesi Nadir KİRAZ	

ÖZET

HİPERTERMİ TEKNİĞİYLE İLAÇ SALIM UYGULAMALARINDA KULLANILMAK ÜZERE MANYETİK VE ISIYA DUYARLI POLİMERİK NANOMALZEMELERİN GELİŞTİRİLMESİ

Muhammad Arsyik KURNIAWAN

Doktor Tezi, Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Önder TOPEL

Ocak 2025; 120 sayfa

Bu tezde, hipertermi tekniği ile ilaç salınım uygulamaları için manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanomalzemeler geliştirilmiştir. Geliştirilen manyetik ve ısıya duyarlı polimerik malzemede destek malzemesi olarak manyetik nanoparçacıklar kullanılmış, bu nanoparçacıklar ısıya duyarlı poli(etilen glikol)-*b*-poli(2-(dimetilamino)etil metakrilat) (PEG-*b*-PDMAEMA) kopolimerleriyle modifiye edilmiştir. Manyetik nanoparçacıklar, birlikte çöktürme yöntemiyle sentezlenmiş ve dinamik ışık saçılımı (DLS), geçirimli elektron mikroskopisi (TEM), X-ışını kırınımı (XRD), titreşimli örnek magnetometrisi (VSM), Fourier transform infrared spektrometrisi (FTIR) ve termogravimetrik analiz (TGA) teknikleriyle karakterize edilmiştir. Isıya duyarlı farklı zincir uzunluklarına sahip PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerleri, Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP) yöntemiyle sentezlenmiştir. Sentezlenen kopolimerlerin yapıları ve molekül ağırlıkları FTIR, ¹H-NMR spektroskopisi ve GPC analizleri ile belirlenmiştir. PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerlerinin ısıya olan duyarlılıkları polimerlerin Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı (LCST) değerleri ölçülerek incelenmiştir. Hipertermi uygulamaları için en uygun kopolimerin PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ kopolimeri olduğu tespit edilmiştir. Manyetik nanoparçacıkları istenmeyen reaksiyonlara karşı korumak için PEG-*b*-PDMAEMA kopolimeri ile modifiye edilmiştir. Modifikasyon sonrası manyetik nanoparçacıkların ~5 nm kalınlığında ve ağırlıkça %5,26 oranında kopolimer katmanıyla kaplandığı gerçekleştirilen FTIR, TGA ve TEM ölçümleriyle belirlenmiştir. Ayrıca, PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerinin ATRP yöntemiyle polimerizasyon tepkimesi ve manyetik nanoparçacıklar ile PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerinin etkileşim mekanizmaları Density Functional Theory (DFT) kullanarak yapılan teorik hesaplamalarla analiz edilmiş, tepkime mekanizmaları ortaya konmuştur. Geliştirilen manyetik nanoparçacıklar ile manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanomalzemenin manyetik alan etkisiyle hipertermi özellikleri, 0,745 kA/m şiddetinde, 120 kHz frekansında bir alternatif akım manyetik alanı (ACMF) üreten bir indüksiyon ısıtma cihazı ile belirlenmiştir. Yalın manyetik nanoparçacıklar ve polimer ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacıkların 25°C ve 37°C'deki hipertermi özellikleri optimize edilmiştir. Son aşamada, geliştirilen manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanomalzemenin (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA) sıcaklığa, pH'a (5,5 ve 7,4) ve manyetik alana bağlı olarak ilaç salım davranışları iki farklı ilaç analogu [metilen mavisi (MB) ve doksorubisin (DOX)] kullanılarak incelenmiştir. Manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanomalzemenin (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA) en yüksek MB ve doksorubisin salım değerlerine manyetik hipertermi etkisi altında pH 5,5'ta ulaşıldığı ve yüzde salım değerlerinin, sırasıyla, %42,29 ve %43,06 olduğu tespit edilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Doksorubisin, Isıya duyarlı ilaç taşıyıcılar, İlaç salım, Manyetik hipertermi, Manyetik nanoparçacık, Metilen mavisi, PEG-*b*-PDMAEMA

JÜRİ : Prof. Dr. Önder TOPEL
Prof. Dr. Osman DUMAN
Prof. Dr. Uğur CENGİZ
Doç. Dr. Esin EREN
Dr. Öğr. Üyesi Nadir KİRAZ



ABSTRACT

DEVELOPMENT OF MAGNETIC AND THERMORESPONSIVE POLYMERIC NANOMATERIALS FOR DRUG RELEASE APPLICATIONS VIA HYPERTHERMIA TECHNIQUE

Muhammad Arsyik KURNIAWAN

PhD Thesis in Chemistry Department

Supervisor: Prof. Dr. Önder TOPEL

January 2025; 120 pages

In this thesis, magnetic and thermosensitive polymeric nanomaterials were developed for drug release applications using the hyperthermia technique. In the synthesized magnetic and thermosensitive polymeric material, magnetic nanoparticles served as the support material and were modified with thermosensitive poly(ethylene glycol)-*b*-poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate) (PEG-*b*-PDMAEMA) copolymers. Magnetic nanoparticles were synthesized via co-precipitation and characterized using dynamic light scattering (DLS), transmission electron microscopy (TEM), X-ray diffraction (XRD), vibrating sample magnetometry (VSM), Fourier transform infrared spectrometry (FTIR), and thermogravimetric analysis (TGA). Thermosensitive PEG-*b*-PDMAEMA block copolymers with varying chain lengths were synthesized using Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP). The structures and molecular weights of the synthesized copolymers were determined via FTIR, ¹H-NMR spectroscopy, and gel permeation chromatography (GPC). The thermosensitivity of PEG-*b*-PDMAEMA copolymers was evaluated by measuring their Lower Critical Solution Temperature (LCST). Among the synthesized copolymers, PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ was identified as the most suitable for hyperthermia applications. To prevent undesired reactions, the magnetic nanoparticles were modified with PEG-*b*-PDMAEMA copolymers. FTIR, TGA, and TEM analyses confirmed the successful modification, with a copolymer layer of approximately 5.26% and a thickness of ~5 nm. Additionally, the polymerization of PEG-*b*-PDMAEMA via ATRP and the interaction mechanisms between the magnetic nanoparticles and PEG-*b*-PDMAEMA block copolymer were analyzed using Density Functional Theory (DFT) calculations. The hyperthermia properties of the synthesized magnetic nanoparticles and polymeric nanomaterials having magnetic and thermosensitive properties were assessed using a heat induction device generating an alternating current magnetic field (ACMF) of 0.745 kA/m at a frequency of 120 kHz. The hyperthermia performance of both bare and polymer-modified magnetic nanoparticles was optimized at 25°C and 37°C. Finally, the drug release behavior of the synthesized magnetic and thermosensitive polymeric nanomaterials (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA) was investigated for two drug analogs, methylene blue (MB) and doxorubicin (DOX), under varying conditions of temperature, pH (5.5 and 7.4), and magnetic field. The highest drug release was observed at pH 5.5 under magnetic hyperthermia, reaching 42.29% for MB and 43.06% for DOX.

KEYWORDS: Doxorubicin, Drug release, Magnetic hyperthermia, Magnetic nanoparticle, Methylene blue, PEG-*b*-PDMAEMA, Thermoresponsive drug carrier

COMMITTEE : Prof. Dr. Önder TOPEL
Prof. Dr. Osman DUMAN
Prof. Dr. Uğur CENGİZ
Assoc. Prof. Dr. Esin EREN
Assist. Prof. Dr. Nadir KİRAZ



ÖNSÖZ

Bu tezde, manyetik nanoparçacıklar ısıya duyarlı PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimeri ile modifiye edilerek manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanomalzemeler geliştirilmiştir. Geliştirilen nanomalzemelere model ilaç olarak metilen mavisi ve doksorubisin yüklenmiş, sıcaklık, pH ve manyetik hipertermi etkisiyle ilaç salım davranışları incelenmiştir. Böylece, çoklu uyaranlara cevap verebilecek manyetik özellikte polimerik bir ilaç taşıma sistemi geliştirilmiştir.

Doktora eğitimime başladığım ilk andan itibaren, maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen; tüm eğitim süreçlerinde, araştırma ve tez yazımında her zaman yanımda olan, her zaman en iyisini dileyen, her zaman en iyi hedefe ulaşmam için beni motive eden ve yönlendiren, emeğinin karşılığını ödeyemeyeceğim danışmanım, hocam Sayın Prof. Dr. Önder TOPEL'e teşekkür ederim.

Bölümümüzün imkânlarını ve kendi laboratuvar imkânlarını her zaman bizlere açan, hocam Prof. Dr. Ertuğrul ARPAÇ'a ve ekibine, Akdeniz Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümü'nde bazı numune analizlerini yapmamı sağlayan Prof. Dr. Meltem ASİLTÜRK'e ve laboratuvar olanaklarından yararlanmamı sağlayan Prof. Dr. Sibel TUNÇ ve Prof. Dr. Osman DUMAN'a çok teşekkür ederim.

Doktora çalışmalarım sırasında bana katkı sağlayan, Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'ndeki tüm değerli öğretim üyelerine, bölümdeki arkadaşlarıma, her zaman desteğini ve tecrübesini benimle paylaşan Seyithan KANSIZ, Faustin HATEGEKIMANA ve Sayed Ruhullah POYA'ya, karakterizasyon çalışmalarında büyük emeği geçen Elif ÜNALAN'a (Akdeniz Üniversitesi Malzeme Bilim ve Mühendisliği Bölümü) ve Vahit GÖK'e (DEVA Holding A.Ş. İstanbul) ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, Universitas Islam Indonesia'daki çalışma arkadaşlarıma yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

Doktora eğitimim esnasında 19ID006278 nolu burs kapsamında finansal destek veren Yurtdışı Türkler ve Akraba Topluluklar Başkanlığı'na (YTB) ve Universitas Islam Indonesia'ya çok teşekkür ederim. Bu tez çalışması FBA-2024-6519 nolu bilimsel araştırma projesi kapsamında gerçekleştirilmiştir. Desteği için Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Son olarak, bugüne kadar elde ettiğim tüm başarılarımda en büyük destekçim olan, dualarını ve maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime, eşime ve çocuklarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	iii
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
AKADEMİK BEYAN	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Isıya Duyarlı Polimer	2
1.2. Isıya Duyarlı Polimerlerin Karakteristik Özellikleri	2
1.3. Polimer Sentezi	3
1.3.1. Atom transfer radikal polimerizasyon yöntemi	4
1.3.2. Atom transfer radikal polimerizasyonunda bileşenler	5
1.4. Manyetik Nanoparçacıklar	6
1.4.1. Manyetik nanoparçacıkların sentezi	6
1.4.2. Manyetik nanoparçacıkların özellikleri	7
1.4.3. Manyetik nanoparçacıkların hipertermi özellikleri.....	11
1.4.4. Hipertermik manyetik nanoparçacıklarda özgül soğurma oranı (SAR) ve içsel kayıp gücü (ILP).....	13
1.5. Manyetik Nanoparçacıkların Yüzey Modifikasyonu	14
1.6. Hesaplamalı Kimyasal Analiz.....	15
1.7. Tezin Amacı	15
2. KAYNAK TARAMASI.....	17
3. MATERYAL VE METOT.....	20
3.1. Materyal	20
3.2. Kullanılan Cihazlar	20
3.3. Yöntem	21
3.3.1. Manyetik demir oksit (Fe_3O_4) nanoparçacıkların sentezi	22

3.3.2. Isıya duyarlı poli(etilen glikol)- <i>b</i> -poli(2-(dimetilamino)etil metakrilat) (PEG- <i>b</i> -PDMAEMA) kopolimerinin sentezi	22
3.3.3. Manyetik nanoparçacıkların PEG- <i>b</i> -PDMAEMA blok kopolimeri ile doğrudan modifikasyonu	24
3.3.4. Manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanotaşıyıcı malzemenin (MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA) içine ilaç yüklenmesi	25
3.3.5. Manyetik ve ısıya duyarlı MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA nanotaşıyıcı malzemenin hipertermi özelliklerinin belirlenmesi	28
3.3.6. Hesaplamalı analiz yöntemiyle moleküler modelleme	28
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	29
4.1. Manyetik Nanoparçacıkların Sentezi ve Karakterizasyonu	29
4.2. Isıya Duyarlı PEG- <i>b</i> -PDMAEMA Blok Kopolimerinin Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu ile (ATRP) Sentezi ve Karakterizasyonu	35
4.2.1. Poli(etilen glikol) metil eter 2-bromoizobutirat (PEG-Br) makro başlatıcısı sentezi	35
4.2.2. Poli(etilen glikol)-blok-poli((2-dimetilamino)etil metakrilat (PEG- <i>b</i> -PDMAEMA) blok kopolimerlerinin sentezi	40
4.2.3. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerlerinin LCST ölçümleri	46
4.3. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA Kopolimerinin Manyetik Nanoparçacıklarla Etkileşimi ..	50
4.4. Hipertermi Özelliklerinin İncelenmesi	56
4.4.1. Hipertermi cihazı kurulumu ve optimizasyonu	56
4.4.2. Manyetik nanoparçacıkların manyetik alan etkisiyle ısınma (manyetik hipertermi) özellikleri optimizasyonu.....	58
4.5. Manyetik nanoparçacıkların manyetik hipertermi işlemlerinde yeniden kullanılabilirliğinin, stabilitesinin ve ölçüm yönteminin optimizasyonu.....	60
4.6. Manyetik nanoparçacıkların manyetik alan etkisiyle ısınma (manyetik hipertermi) özelliklerinin incelenmesi.....	62
4.7. Manyetik MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA nanoparçacıkların manyetik alan etkisiyle ısınma (manyetik hipertermi) özelliklerinin incelenmesi	65
4.7.1. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA (%0,1) nanomalzemelerinin manyetik hipertermi özellikleri	67

4.7.2. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA(%1) nanomalzemelerinin manyetik hipertermi özellikleri	68
4.7.3. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA nanoparçacıkların manyetik hipertermi özelliklerinin derişime bağı olarak karşılaştırılması.....	70
4.7.4. Polimer derişimine bağı olarak manyetik hipertermik ısıtma parametrelerinin değışimi (SAR değerleri)	71
4.8. Moleküler Modelleme Çalışmaları.....	77
4.8.1. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerinin polimerizasyon tepkimesinin kuramsal olarak değerlendirilmesi.....	77
4.8.2. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerlerinin elektronik özelliklerinin ve kimyasal reaktivitesinin araştırılması	79
4.8.3. Moleküler orbital analizi.....	79
4.8.4. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA polimerinin küresel kimyasal reaktivite özelliklerinin incelenmesi	84
4.8.5. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA polimerlerinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizi.....	85
4.8.6. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA'nın termodinamik özelliklerinin karakterizasyonu .	87
4.8.7. Manyetik nanoparçacıklarla (MNP) ve PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerinin yüzey etkileşimlerinin modellenmesi.....	88
4.8.7.1. Manyetik nanoparçacıklarının (MNP) PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ile etkileşimi için elektron yoğunluğu analizi.....	89
4.8.7.2. Bağ uzunluğu ve bağ enerjisi analizi	90
4.9. Isıya Duyarlı Manyetik Polimerik Nanomalzemenin (MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA) İlaç Salım Özelliklerinin Belirlenmesi	95
4.9.1. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA nanoparçacıkların sıcaklığa, pH'a ve manyetik alana bağı ilaç salım özellikleri	98
5. SONUÇLAR	103
6. KAYNAKLAR	105
7. EKLER.....	118
ÖZGEÇMİŞ	

AKADEMİK BEYAN

Doktora Tezi olarak sunduğum “Hipertermi Tekniğiyle İlaç Salım Uygulamalarında Kullanılmak Üzere Manyetik ve Isıya Duyarlı Polimerik Nanomalzemelerin Geliştirilmesi” adlı bu çalışmanın akademik kurallara ve etik değerlere uygun olarak yazıldığını, bu tezde bana ait olmayan her türlü bilginin kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

31/01/2025

Muhammad Arsyik KURNIAWAN

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

$^{\circ}\text{C}$	: Celsius derecesi
k_p	: Polimerizasyon hız sabiti
k_{act}	: Aktivasyon hız sabiti
k_{deact}	: Deaktivasyon hız sabiti

Kısaltmalar

ACMF	: Alternatif akım manyetik alanı
ATRP	: Atom transfer radikal polimerizasyonu
DLS	: Dinamik ışık saçılımı
DOX	: Doksorubisin
DFT	: Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi
GPC	: Jel geçirgenlik kromatografisi
LCST	: Alt kritik çözelti sıcaklığı
MNP	: Manyetik nanoparçacık
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
NP	: Nanoparçacık
PDMAEMA	: Poli(<i>N,N</i> -dimetilaminoetil metakrilat)
PMMA	: Poli(metil metakrilat)
PEG	: Poli(etilen glikol)
PMDETA	: <i>N,N,N',N',N''</i> -pentametildietilentriamin
PNIPAAm	: Poli(<i>N</i> -izopropil akrilamit)
PNVP	: Poli(<i>N</i> -vinilpirolidon)
PEI	: Polietilenimin

SAR	: Özgöl soğurma oranı
TEM	: Geçirimli elektron mikroskobu
THF	: Tetrahidrofuran
UCST	: Üst kritik çözelti sıcaklığı
UV–Vis	: Ultraviyole–Görünür
VSM	: Titreşimli örnek magnetometresi
XRD	: X–ışını kırınımı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Isıya duyarlı polimerlere bazı örnekler.....	2
Şekil 1.2. Metal kompleksi aracılığıyla gerçekleşen bir ATRP tepkimesi	4
Şekil 1.3. Atom transfer radikal polimerizasyon tepkimelerinde kullanılan azot bazlı ligandlar.....	6
Şekil 1.4. Manyetik nanoparçacıkların manyetik özelliklerine göre yönelim türleri: (a) ferromanyetik (b) antiferromanyetik (c) ferrimanyetik ve (d) paramanyetik	8
Şekil 1.5. Manyetik nanoparçacığın manyetik momentinin boyuta bağlı olarak değişimi	9
Şekil 1.6. Çeşitli manyetik malzeme türlerinin histerisis eğrileri (Carrey vd. (2011) izniyle kullanılmıştır).....	10
Şekil 1.7. Manyetik nanoparçacıkların farklı uygulama alanları (Bohara vd. (2016) izniyle kullanılmıştır).....	10
Şekil 1.8. Manyetik çubuk ve bakır bobinden kaynaklanan manyetik alan çizgileri	11
Şekil 1.9. Manyetik nanoparçacıkların manyetik momentinin Néel ve Brown Gevşemesi ile hareketi	12
Şekil 1.10. Nanoparçacıkların yüzeylerinin bir kopolimerle kaplanmasına dair görsel .	14
Şekil 3.1. Manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanotaşıyıcı malzemenin sentez aşamaları	22
Şekil 3.2. PEG–Br sentez karışımı; saflaştırma öncesi (A) ve sonrası (B).....	23
Şekil 3.3. Freeze–pump–thaw yöntemiyle çözünmüş gazların uzaklaştırılması	24
Şekil 3.4 Farklı derişimlerdeki metilen mavisi çözeltilerinin absorpsiyon spektrumları (a) 0,2; (b) 0,5; (c) 0,7; (d) 1,0; (e) 1,5 ve (f) 2 mg/L	26
Şekil 3.5 Metilen mavisi için 663 nm’deki absorbans değerlerinden elde edilen kalibrasyon grafiği	26
Şekil 3.6. Farklı derişimlerdeki doksorubisin çözeltilerinin absorpsiyon spektrumları; (1) 2; (b) 5; (c) 7; (d) 10; (e) 15 ve (f) 20 mg/L	27
Şekil 3.7. Doksorubisinin 485 nm’deki absorbans değerlerinden elde edilen kalibrasyon grafiği	27
Şekil 4.1. Manyetik nanoparçacıkların sentez aşamalarına dair görseller	29
Şekil 4.2. Manyetik Fe ₃ O ₄ nanoparçacıkların TEM görüntüleri (Ölçek çubuğu=50 nm)	30

Şekil 4.3. Manyetik nanoparçacıkların TEM görüntülerinden elde edilen boyut dağılımı	31
Şekil 4.4. Manyetik nanoparçacıklara ait X-ışını kırınım deseni.....	32
Şekil 4.5. Fd-3m uzay grubuna sahip manyetit (Fe_3O_4) kristalinin kristal kafes yapısı	32
Şekil 4.6. Manyetik nanoparçacıkların FTIR spektrumu.....	33
Şekil 4.7. Manyetik nanoparçacıkların TGA-DTA ölçüm sonuçları	34
Şekil 4.8. Manyetik nanoparçacıklarının manyetizasyon özellikleri	35
Şekil 4.9. Poli(etilen glikol) metil eter 2-bromoizobutirat (PEG-Br) makrobaşlatıcısının sentezi	35
Şekil 4.10. Sentezlenen PEG-Br ve PEG-OH'nin FTIR spektrumları.....	36
Şekil 4.11. PEG-OH (üstte) ve PEG-Br (altta)'nin ^1H -NMR spektrumları.....	37
Şekil 4.12. PEG-OH (üstte) ve PEG-Br (altta) polimerleri için MestreNova programından elde edilen teorik ^1H -NMR spektrumları	38
Şekil 4.13. PEG-Br numunesinin TGA-DTA sonuçları	40
Şekil 4.14. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA blok kopolimerlerin sentez tepkimesi.....	40
Şekil 4.15. Sentezlenen PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ve PEG-Br'nin karşılaştırmalı FTIR spektrumları.....	41
Şekil 4.16. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₇₀ 'nın MestreNova programından elde edilen teorik (A) ve ölçümlerden elde edilen deneysel (B) ^1H -NMR spektrumları	42
Şekil 4.17. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₉₅ 'nin MestreNova programından elde edilen teorik (A) ve ölçümlerden elde edilen deneysel (B) ^1H -NMR spektrumları	43
Şekil 4.18. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₁₅₀ 'nin MestreNova programından elde edilen teorik (A) ve ölçümlerden elde edilen deneysel (B) ^1H -NMR spektrumları	44
Şekil 4.19. Sentezlenen PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerinin TGA-DTA sonuçları	46
Şekil 4.20. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₉₃ kopolimer çözeltisinin LCST ölçümleri için kurulan deney düzeneği.....	47
Şekil 4.21. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerlerinin farklı zincir uzunluğuna (A) ve polimer derişimine (B) bağlı olarak LCST değerlerinin değişimi	48
Şekil 4.22. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerlerinin derişim, zincir uzunluğu ve sıcaklığa bağlı olarak 500 nm'deki yüzde geçirgenliklerinin değişimi	49
Şekil 4.23. Sentezlenen MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ve MNP'nin FTIR spektrumları ..	51

Şekil 4.24. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₂₉ (A), MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₉₃ (B) ve MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₁₃₀ (C) nanomalzemelerin sulu çözeltideki parçacık boyut dağılımları	52
Şekil 4.25. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₂₉ (A), PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₉₃ (B) ve PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₁₃₀ (C) ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacıkların TEM görüntüleri	53
Şekil 4.26. Manyetik nanoparçacıkların (MNP) (siyah) ve MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA nanoparçacıkların (gri) VSM ölçüm sonuçları	54
Şekil 4.27. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA örneklerinin TGA sonuçları	55
Şekil 4.28. MNP ve MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA örneklerinin karşılaştırmalı TGA grafiği	56
Şekil 4.29. Hipertermi cihazı şeması (solda) ve resmi (sağda).....	56
Şekil 4.30. Hipertermi testi için hazırlanan MNP-1 ve MNP-3 numunelerine ait görseller (A), Sıcaklık dedektöründen numunenin yan tarafından (B) ve üst kısmından (C) görüntüler	58
Şekil 4.31. Çeşitli manyetik nanoparçacıkların uygulanan AC manyetik alan etkisiyle zamanla sıcaklık değişimleri	59
Şekil 4.32. Farklı derişimlerde sulu manyetik nanoparçacık dispersiyonlarının AC manyetik alan altında zamanla ısınma eğrileri.....	60
Şekil 4.33. Manyetik nanoparçacıkların (Fe ₃ O ₄) uygulanan AC manyetik alan etkisiyle ısınma özellikleri için ön çalışmalar [(A) 3 mg/mL, (B) 5 mg/mL, (C) 3 mg/mL(tekrar edilebilirlik)]	61
Şekil 4.34. Manyetik nanoparçacık dispersiyonlarının manyetik hipertermi özelliklerinin derişim, başlangıç sıcaklığı ve çevre sıcaklığına bağlı olarak değişimi. (A) 3, (B) 5, (C) 10 ve (D)15 mg/mL	63
Şekil 4.35. MNP ve MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA(%1) nanoparçacıklarının manyetik hipertermi uygulaması öncesi (A) ve sonrasına (B, C) ait görüntüler	65
Şekil 4.36. MNP ile MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA nanoparçacıklarının manyetik hipertermi özelliklerinin karşılaştırılması. (A) MNP, (B) MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA(%1) ve (C) MNP ile MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA(%1).....	66
Şekil 4.37. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA(%0,1) nanoparçacıkların manyetik hipertermi ölçüm sonuçları. (A) 3, (B) 5, (C) 10 ve (D)15 mg/mL	67
Şekil 4.38. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA(%1) nanoparçacıkların manyetik hipertermi ölçüm sonuçları. (A) 3, (B) 5, (C) 10 ve (D)15 mg/mL.....	69

Şekil 4.39. Manyetik nanoparçacıkların başlangıç sıcaklığının 25°C ve çevre sıcaklığının 37°C olduğu koşullarda farklı derişimlerde elde edilmiş manyetik hipertermi test sonuçları. (A) MNP, (B) MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA(%0,1) ve (C) MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA(%1)	70
Şekil 4.40. Manyetik nanoparçacıkların PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimer içeriğine bağlı olarak AC manyetik alan etkisi ile sıcaklık değişimi (10 mg/mL, başlangıç sıcaklığı: 25°C, çevre sıcaklığı: 37°C).	72
Şekil 4.41. Farklı başlangıç ve çevre sıcaklıklarında manyetik nanoparçacıkların SAR değerleri. (A) 25°C-25°C, (B) 37°C-37°C ve (C) 25°C-37°C. (MNP/P : MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA).....	75
Şekil 4.42. Monometil-P(EG) ₂ -Br ve DMAEMA'nın reaksiyonu	77
Şekil 4.43. Gaz fazında (g), toluen (to), THF (th) ve aseton (a) içerisinde PEG- <i>b</i> -PDMAEMA'nın hem katalizörlü (yeşil) hem de katalizörsüz (siyah) oluşumuna yönelik reaksiyon mekanizması ve potansiyel enerji diyagramı.....	78
Şekil 4.44. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerinin 2D (A) ve optimize edilmiş 3D (B) moleküler yapısı (Atom renkleri: C=gri, O=kırmızı, H=beyaz, N=mavi, Br=koyu kırmızı).....	79
Şekil 4.45. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA polimerinin DFT-B3LYP/3-21g* yönteminden elde edilen HOMO-LUMO diyagramları.....	81
Şekil 4.46. Monomer uzunluğundaki değişikliklere bağlı olarak PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerinin bant aralığı değerleri	82
Şekil 4.47. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA _{2-izo} polimerinin HOMO-LUMO diyagramı.....	83
Şekil 4.48. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₁ ve PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₂ polimerinin moleküler elektrostatik potansiyel haritası.....	85
Şekil 4.49. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA _{2-izo} polimerinin termodinamik parametreleri	87
Şekil 4.50. Manyetik nanoparçacıkların (MNP) yüzeyindeki bağlanma bölgeleri (Atom renkleri: Fe=koyu gri, O=kırmızı, H=beyaz).....	88
Şekil 4.51. Fe ₃ O ₄ kümesinin HOMO-LUMO diyagramı.....	89
Şekil 4.52. Fe ₃ O ₄ kümeleriyle PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimer moleküllerinin HOMO-LUMO diyagramı	90
Şekil 4.53. MNP-Yüzey(1)'in PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerindeki PDMAEMA bloğu ile amin grubu üzerinden (A) ve PEG bloğu ile oksijen üzerinden (B) etkileşimi	91
Şekil 4.54. MNP-Yüzey(2)'nin PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerindeki PDMAEMA (A) ve PEG blokları (B) ile etkileşimi	91

Şekil 4.55. MNP–Yüzey(3)’ün PEG– <i>b</i> –PDMAEMA polimeri ile PDMAEMA bloğundaki amin grubu üzerinden (A) ve PEG zincirindeki hidrojen atomları (B) üzerinden etkileşimi	92
Şekil 4.56. Manyetik nanoparçacıkların PEG– <i>b</i> –PDMAEMA kopolimer zincirleriyle olan potansiyel etkileşimi.....	94
Şekil 4.57. 0,016 mol/L MB (A) ve 0,037 mol/L DOX (B) çözeltilerinin MNP/PEG– <i>b</i> –PDMAEMA nanomalzemesine adsorpsiyon öncesi ve sonrasına ait UV–Vis spektrumları.....	96
Şekil 4.58. Metilen mavisi (A) ve doksorubisinin (B) molekül yapısı	97
Şekil 4.59. MNP (A), MNP/PEG– <i>b</i> –PDMAEMA (B), MNP/PEG– <i>b</i> –PDMAEMA/MB (C) ve MNP/PEG– <i>b</i> –PDMAEMA/DOX’un (D) FTIR spektrumları	97
Şekil 4.60. MNP/PEG– <i>b</i> –PDMAEMA nanomalzemesinin pH 7,4’te 25°C, 37°C ve hipertermi koşulları altında zamana bağlı MB salım grafiği	99
Şekil 4.61. MNP/PEG– <i>b</i> –PDMAEMA nanomalzemesinin pH 5,5’te 25°C, 37°C ve hipertermi koşulları altında zamana bağlı MB salım grafiği	99
Şekil 4.62. MNP/PEG– <i>b</i> –PDMAEMA nanomalzemesinin pH 7,4’te 25°C, 37°C ve hipertermi koşulları altında zamana bağlı DOX salım grafiği	101
Şekil 4.63. MNP/PEG– <i>b</i> –PDMAEMA nanomalzemesinin pH 5,5’te 25°C, 37°C ve hipertermi koşulları altında zamana bağlı DOX salım grafiği	101
Şekil 7.1. Manyetik nanoparçacıkların sentez aşamalarında renk değişimi	118
Şekil 7.2. PEG–Br makrobaşılatıcının sentez aşamalarına ait görseller	119
Şekil 7.3. Sentez sonrası saflaştırılmamış PEG–Br ve yıkama aşamasına ait görselleri yıkama aşaması	119
Şekil 7.4. PEG–Br sentezinde kurutma, süzme, buharlaştırma ve yeniden kristalleştirmesi aşamalarına ait görseller	120
Şekil 7.5. Manyetik nanoparçacıkların (MNP) yüzeyinin ultrasonik banyoda PEG– <i>b</i> –PDMAEMA ile modifikasyonu	120

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Bazı ısıya duyarlı polimerler ve bunların faz geçiş sıcaklıkları	3
Çizelge 4.1. Sentezlenen Fe ₃ O ₄ nanoparçacıkların örgü parametreleri	32
Çizelge 4.2. Farklı zincir uzunluklarında PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerlerinin ¹ H-NMR spektrumundan elde edilen ve teorik sonuçların karşılaştırılması olarak kimyasal kayma değerleri	45
Çizelge 4.3 Sentezlenen blok kopolimerlerin molekül ağırlıkları	45
Çizelge 4.4. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₉₃ kopolimerinin farklı derişimlerde yapılan LCST ölçümlerinden elde edilen sonuçlar.....	47
Çizelge 4.5. %1 (m/v) PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₂₉ kopolimerinin LCST ölçüm sonuçları ..	48
Çizelge 4.6. %1 (m/v) PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₁₃₀ kopolimerinin LCST ölçüm sonuçları ..	48
Çizelge 4.7. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerlerinin derişim ve zincir uzunluğuna bağlı olarak iki farklı yöntemle belirlenen LCST değerleri	50
Çizelge 4.8. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₂₉ , MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₉₃ ve MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₁₃₀ nanomalzemeleri için DLS ölçümlerinden elde edilen hidrodinamik çap ve zeta potansiyeli sonuçları	52
Çizelge 4.9. Hipertermi Cihazı'nda farklı parametrelere bağlı olarak elde edilen manyetik alan değerleri	58
Çizelge 4.10. Manyetik nanoparçacıkların farklı derişim, başlangıç sıcaklığı ve çevre sıcaklığına bağlı olarak elde edilen maksimum sıcaklık değerleri (x: derişim).....	63
Çizelge 4.11. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA(%0,1) nanoparçacıklarının farklı derişim, başlangıç sıcaklığı ve çevre sıcaklığına bağlı olarak elde edilen maksimum sıcaklık değerleri (x: derişim).....	68
Çizelge 4.12. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA(%1) nanoparçacıkların farklı derişim, başlangıç sıcaklığı ve çevre sıcaklığına bağlı olarak elde edilen maksimum sıcaklık değerleri (x: derişim).....	69
Çizelge 4.13. Manyetik nanoparçacıkların manyetik hipertermi ölçümlerinden elde edilen SAR ve ILP değerleri	73
Çizelge 4.14. Seçilen numunelerde SAR ve ILP ölçümleri ve maksimum denge sıcaklığı değerleri	76
Çizelge 4.15. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA'nın farklı koşullarda (gaz fazında, toluen, THF ve aseton içinde) oluşum tepkimesi için önerilen mekanizmadaki kimyasal türler ve enerji değerleri	79

Çizelge 4.16. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₁₋₄ polimerlerinin kimyasal reaktivitelerini tanımlayan parametreler.....	86
Çizelge 4.17. PEG- <i>b</i> -PDMAEMA _{2-izo} polimeri için termodinamik parametrelerin hesaplama sonuçları	87
Çizelge 4.18. MNP yüzeyleriyle PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimer zincirleri arasında farklı bağlanma noktaları için hesaplanan bağ uzunlukları.....	92
Çizelge 4.19. MNP yüzeylerinin PEG- <i>b</i> -PDMAEMA kopolimerinin farklı bağlanma bölgeleriyle etkileşimleri için gaz fazında ve sulu çözelti fazında hesaplanan bağlanma enerjileri	93
Çizelge 4.20. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA nanomalzemesinin 25°C, 37°C ve manyetik hipertermi koşullarında pH 7,4'te zamana bağlı olarak MB salım testi sonuçları	98
Çizelge 4.21. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA nanomalzemesinin 25°C, 37°C ve manyetik hipertermi koşullarında pH 5,5'te zamana bağlı olarak MB salım testi sonuçları	99
Çizelge 4.22. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA nanomalzemesinin 25°C, 37°C ve manyetik hipertermi koşullarında pH 7,4'te zamana bağlı olarak DOX salım testi sonuçları	100
Çizelge 4.23. MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA nanomalzemesinin 25°C, 37°C ve manyetik hipertermi koşullarında pH 5,5'te zamana bağlı olarak DOX salım testi sonuçları	100
Çizelge 4.24. Metilen mavisi ve doksorubisin yüklenmiş MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA nanomalzemesinin sıcaklık, pH ve manyetik alana bağlı olarak ilaç salımı.....	102

1. GİRİŞ

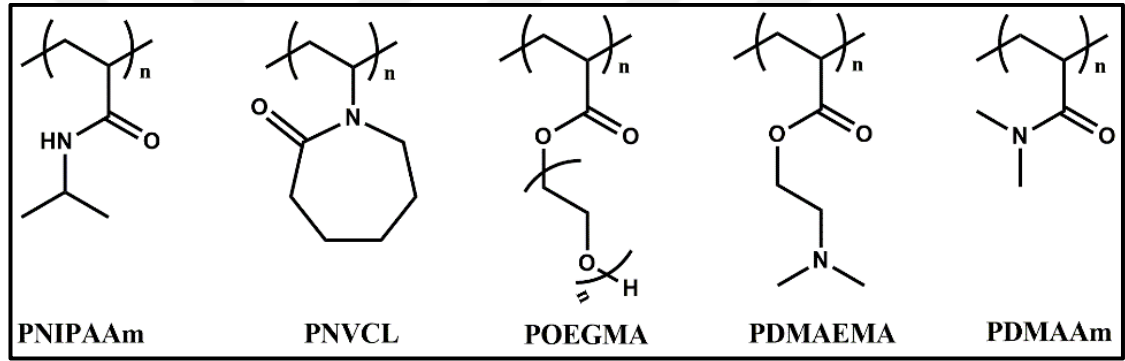
Kanser, vücut hücrelerinin kontrolsüz büyümesinden kaynaklanan ciddi bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre neredeyse altı ölümden biri kanserden kaynaklanmaktadır (WHO, 2020). 2020 yılında dünya genelinde 10 milyon kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu sayı dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni olarak rapor edilmiştir (Dattani vd. 2023). Kontrolsüz hücre büyüme aktivitesinin önlenmesinden kanser hücrelerinin öldürülmesine kadar uzanan geniş perspektifte uygulanan tedavi yöntemleri genellikle kısa kan dolaşım süreleri ve ilaç etkisinin çok düşük özgünlüğü nedeniyle sınırlıdır (Alsuraifi vd. 2018; Jäger vd. 2012).

Yeni ilaç tasarımıındaki stratejik ilerlemeler, kanser tedavisinde kullanılabilecek yeni peptitlerin, proteinlerin ve ilaç moleküllerinin geliştirilmesine yol açmıştır (Li vd. 2021). Ancak, bu ilaç moleküllerini spesifik olarak kanser hücrelerine, iyi tanımlanmış dozlarda ve ilaca karşı direnç oluşturmaktan aktarmak için uygun araçların ve yöntemlerin geliştirilmesi hala üstesinden gelinmesi gereken en büyük sorunlardan birisi olarak güncelliğini korumaktadır (Shoari vd. 2021). Mevcut ilaç dağıtım sistemlerinde karşılaşılan en önemli zorluklar; i) *nispeten düşük ilaç konsantrasyonları* ve ii) *hedefe ulaşmak için ilaç seçiciliğidir*. Tedavinin hedefe ulaşması için gereken ilaç konsantrasyonunun etkili ve verimli bir ilaç taşıma sistemi ile başarılması gerekir. Bu nedenle, karmaşık bir sistemde güvenilir ve etkili ilaç dağıtımına yönelik yeni yöntemlerin geliştirilmesi çok önemlidir ve gereklidir.

Doksorubisin, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir anti-kanser tedavi ajanıdır. Hidrofilik özelliğe sahip bu bileşiğin hastalıklı dokuya kadar taşınmasına yönelik stratejilerin başında onu kapsülleme yoluyla sulu ortamlardan korumak gelmektedir. Bunun için klinik öncesi testlerin ve klinik değerlendirmelerin daha da geliştirilmesi gerekmektedir (Schwendener, 2007). Ayrıca, fosfolipit bazlı lipozomlar (Drescher ve van Hoogevest, 2020; van Hoogevest ve Wendel, 2014), kendi kendine düzenlenebilme özelliğine sahip amfifilik blok kopolimerlerden oluşturulan polimerik misel yapılar (Hwang vd. 2020; Rangel-Yagui vd. 2005), yüzey aktif madde polimerleri, polimerzomlar (Qiao vd. 2013), dendrimerler (Choi ve Baker, 2005) ve polikasyonik polimerler (Uchida vd. 2002) ilaç taşıma sistemlerinde yaygın olarak çalışılmaktadır. Polar ve apolar gruplar içermesi nedeniyle, ‘vezikül’ (kesecik) olarak adlandırılan çift katmanlı yapılar biçiminde düzenlenebilen bazı polimerler daha etkin ilaç salımı için büyük potansiyel oluşturmaktadır (Yue ve Wu, 2013). Özellikle, hidrofilik ve hidrofobik katmanlara sahip polimerzomlar, hidrofilik yüklerin hidrofilik bloklara, hidrofobik yüklerin ise hidrofobik bloklara yüklenmesine izin veren benzersiz özellikleri nedeniyle bu alanda önemli bir yere sahiptir. Bu tip polimerzom yapısı oluşturabilen polimerlere iyi bir örnek olarak poli-lizin verilebilir. Poli-lizin’in *in vitro* ve *in vivo* koşullarda ilaç transfeksiyon özelliği Yang vd. (2018) tarafından ayrıntılı olarak araştırılmıştır (Yang vd. 2018). Hem hidrofobik hem de hidrofilik yükleme potansiyeline sahip polimerler arasında yoğun olarak çalışılanlara örnek olarak; poli-(2-*N,N*-dimetilaminoetil metakrilat) (PDMAEMA), poli(4-hidroksi)-L-prolin ester), polietilenimin (PEI), kitosan ve jelatin gibi biyolojik olarak parçalanabilen polimerler verilebilir (Bos vd. 2000, Mintzer ve Simanek, 2009, Longo vd. 2013, Cao vd. 2019).

1.1. Isıya Duyarlı Polimer

Hidrofobik özelliğe sahip polimerler ilaç dağıtım sistemlerinde önemli bir rol oynar. Doksorubisin gibi hidrofilik kanser ilaçları hedefe ulaşmadan çevredeki ortama salınmamaları için bunların uygun bir ilaç salım sisteminde kararlı biçimde tutulması oldukça önemlidir (Yue ve Wu, 2013). Isıya duyarlı polimerler, çözeltideki sıcaklık değişimlerine bağlı olarak konformasyonlarını ve hidrofobik özelliklerini değiştirme yeteneğine sahiptir (Bawa vd. 2009; Joglekar ve Trewyn, 2013). Çoğu ısıya duyarlı polimer, alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) olarak bilinen belirli bir sıcaklığa ısıtıldığında, hidrofilik fazdan hidrofobik duruma geçiş gösterir (Wang vd. 1998). Hidrofilik fazdaki polimer, ilacı hedefe taşır ve belirli bir sıcaklığa (LCST) kadar ısıtılarak polimerin hidrofobiklik derecesi artırılır. Böylece ilaç salımı gerçekleşir. Poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAAm) gibi ısıya duyarlı davranış sergileyen birçok polimer bulunmaktadır (Heskins ve Guillet, 1968; Rimmer vd. 2009). Bunlar arasında poli(N-vinilkaprolaktam) (PNVCL), poli(oligo(etilen glikol)-metakrilat) (POEGMA) ve poli(N-dimetilakrilamid) yer alır (Hanyková vd. 2020; Hu vd. 2010; Kozlovskaya ve Kharlampieva, 2020).



Şekil 1.1. Isıya duyarlı polimerlere bazı örnekler

1.2. Isıya Duyarlı Polimerlerin Karakteristik Özellikleri

Çözeltideki sıcaklık değişikliklerine cevap veren polimerler temelde iki farklı sınıfta toplanırlar: *Alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST)'na sahip polimerler* ve *üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST)'na sahip polimerler*. Bu parametreler, ısıya duyarlı bir polimerin çevresine tepki verme sınırlarını belirler. *Alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST)*, bir polimerin belirli bir çözücü içinde çözünmez hale geldiği sıcaklıktır. LCST'nin altındaki sıcaklıklarda polimer, çözücü içinde çözünür kalır; ancak sıcaklık artırılıp LCST'ye ulaştığında polimer çözünmez hale gelir ve çökelme ya da ayrı fazların oluşumu gözlemlenebilir (Wang vd. 1998). Başka bir deyişle, LCST'nin üzerinde polimer, kritik noktanın üzerinde ters bir hacim değişimi geçirir; sıcaklık arttıkça büzülür ve çözeltiden ayrılır (Charlet ve Delmas, 1981).

Üst kritik çözelti sıcaklığı (UCST) ise bir polimerin belirli bir çözücü içinde çözünür hale geldiği sıcaklıktır. UCST'nin altındaki sıcaklıklarda polimerler, çözünmez veya sınırlı bir ölçüde çözünür. Ancak, sıcaklık UCST'ye ulaşacak şekilde arttığında, polimer çözünür hale gelir ve çözelti homojen bir sistem haline gelir. UCST noktasında polimerler, ters ayırma işlemine tabi tutulur ve hacimleri sıcaklıkla orantılı olarak değişir

(Seuring ve Agarwal, 2013). Bazı ısıya duyarlı polimerlerin LCST ve UCST değerleri Çizelge 1.1’de listelenmiştir. LCST özelliği gösteren polimerlerde, polimer molekülü belirli bir sıcaklığın üzerinde hidratize olmuş halinden dehidratize haline geçiş yapar. Buna karşılık, UCST polimerleri ise bunun tam tersi bir davranış sergiler.

Çizelge 1.1. Bazı ısıya duyarlı polimerler ve bunların faz geçiş sıcaklıkları

Polimer	Faz Geçiş Sıcaklığı °C
LCST	
Poli(N,N–dietilakrilamid)	37
Poli(N,N–dimetilakrilamid)	33
Poli(N–vinilkaprolaktam)	20–85
Polietilen glikol)	85
Poli(metil vinil eter)	30–50
Poli(dimetilamino–etil metasilat)	32–53
UCST	
Poli(N–metilakrilamid)	57
Poliakrilamid ve Poliakrilik asit	20–40
Poli(akrilamid–ko–bütil metakrilat)	10–30

(Kaynak: (Aoki vd. 1994; Katono vd. 1991; Roy vd. 2013; Zhang vd. 2006))

Dimetilaminoetil metakrilat grubu (Bkz. Şekil 1.1) hidrofilik bir yapıya sahiptir ve LCST’nin altındaki koşullarda su molekülleri bu monomer grubunu düzenli bir şekilde çevreler. Bu durum, su molekülleri arasında güçlü hidrojen bağlarının nedeniyle entalpiyi azaltırken, diğer yandan grup etrafındaki su moleküllerinin sayısındaki artış sonucu entropi değerinin yükselmesine yol açabilir. PDMAEMA’daki amin grubu ortaklaşmamış elektron çiftlerini vererek H^+ iyonları tarafından kolayca protonlanabilme potansiyeline sahiptir. Protonlanma sonucu PDMAEMA polimeri pozitif yüklü hidrofilik bir polimer haline getirir. LCST değerinin üzerinde ise DMAEMA grupları etrafındaki düzen bozulur, böylece sistemdeki entropik katkı artar. PDMAEMA bloğu hidrofilik durumdan hidrofobik bir duruma dönüşerek büzülür. LCST gibi polimerlerin özelliklerini tanımlayan parametreler değiştirilebilir, kullanım amacına uygun olarak ayarlanabilir. Farklı LCST değerlerine sahip polimerik sistemler oluşturmak için polimerlerin zincir bileşimi uygun hidrofilik veya hidrofobik gruplara sahip monomerlerle yeniden tasarlanabilir. Kopolimer zincirindeki hidrofilik bloğunun uzunluğu arttırıldığında LCST geçiş sıcaklığını yükselirken, hidrofobik blok uzunluğu arttığında bu sıcaklığı düşürülebilir.

1.3. Polimer Sentezi

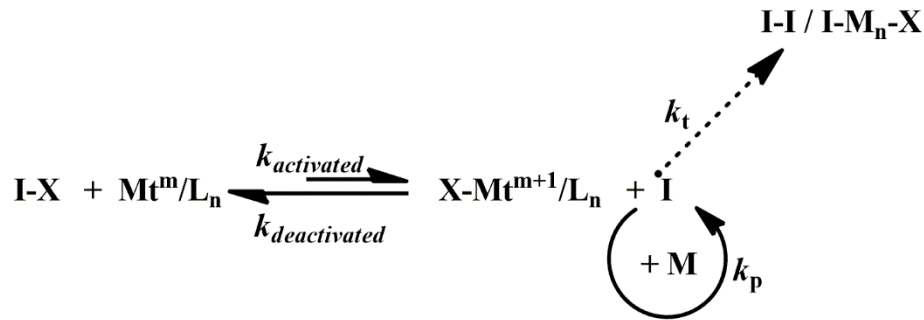
Polimer sentezi, malzeme biliminde araştırma ve geliştirme sürecinin ana aşamalarından biridir. Tasarlanan polimer yapısı, aktiviteyi ve etkinliği büyük ölçüde etkilemektedir. Genel olarak, polimer sentezi radikalik polimerizasyon yöntemleriyle gerçekleştirilir. Ancak, bu teknikle oluşan polimerin bileşimini ayarlamak oldukça zordur. Çoğu araştırma oldukça karmaşık polimer yapılarına odaklansa da tek tip zincir yapısına sahip polimerlerin parametrelerini ayarlamak daha kolaydır. Polimerlerde ilaç transfeksiyonunun verimliliği, genellikle, molekül ağırlığı, polimer boyutu, pH, iyonik

şiddet, sıcaklık, polimer/kargo oranı ve polimer hidrofobikliği gibi parametrelerden etkilenir (Mai ve Eisenberg, 2012).

İlaç taşıyıcı malzemeler olarak kullanılan doğrusal polimerlerin transfeksiyon verimi, molekül ağırlığının artışıyla artırılabilir (Cherng vd. 1996; Verbaan vd. 2005). Ancak, polimerin transfeksiyon veriminin zincir yapısında yapılan düzenlemeler ile kontrol edilmesi molekül ağırlığından daha önemlidir (Bermudez vd. 2002; Yue ve Wu, 2013). Van de Wetering ve arkadaşları (2000) ilaç taşıma sistemi olarak kullanıldıkları polimerin hidrofilik bloğunda (*N*-vinilpirolidon (NVP) veya etoksitrietilen glikol metakrilat (triEGMA)) %50 mol oranında bir artış yapıldığında daha düşük toksisiteye ve daha iyi transfeksiyon özelliklerine sahip polimerler ürettiklerini bulmuşlardır (van de Wetering vd. 2000).

1.3.1. Atom transfer radikal polimerizasyon yöntemi

Geleneksel radikal polimerizasyon teknikleri, reaksiyon ortamında daha az miktarda bulunan serbest radikaller ile aşırı miktarda bulunan pasif türler (monomerler) arasındaki dengeye dayanmaktadır. ‘Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu’ (ATRP) yöntemi, günümüzün en gelişmiş ve çok yönlü polimer sentez yöntemlerinden biridir. Bu yöntem, belirli bir molekül ağırlığı ve polimer uzunluğuna sahip polimerler üretmek için serbest radikallerin etkili bir şekilde kontrol edilmesini sağlar (van de Wetering vd. 2000, Matyjaszewski, 2012). ATRP tepkimesinde başlatıcı bileşenden aktif radikal türlerin oluşumu tersinir olarak gerçekleşir. Alkil başlatıcı ile halojenür arasındaki bağ homolitik olarak kopar, bunun sonucu oluşan radikallerin derişimi radikalik türlerin deaktivasyon ve aktivasyon hızları ile kontrol edilir (Wang ve Matyjaszewski, 1995a). Tipik bir ATRP tepkimesi Şekil 1.2’de verilmiştir.



Şekil 1.2. Metal kompleksi aracılığıyla gerçekleşen bir ATRP tepkimesi

Burada;

- Mt^m :geçiş metal iyonu
- L_n :Ligand
- I :Reaksiyon başlatıcı
- X :Br veya Cl

Aktif ve pasif radikalik türler arasındaki denge, pasif türler (tepkenler) yönüne (*deaktivasyon yönü*) doğru korunmalıdır. Eğer deaktivasyon hızı, aktivasyon hızından daha düşükse, polimerizasyon reaksiyonu kontrolsüz hale gelir. Radikal türlerin homolitik ayrılması için tepkime hızı, geçiş metalleri yardımıyla kontrol edilebilir.

Burada geçiş metalleri, tersinir bir redoks işleminde halojen atomlarını taşıyan katalizörler olarak görev yapar. Bu tepkime, büyük ölçüde, metal kompleksinin redoks potansiyeline bağlıdır (Kato vd. 1995).

1.3.2. Atom transfer radikal polimerizasyonunda bileşenler

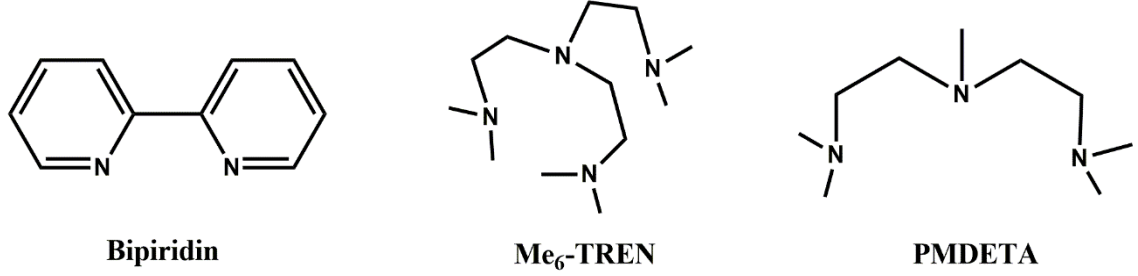
Tipik bir Atom Transfer Radikal Polimerizasyon (ATRP)) tepkimesi bir monomer, başlatıcı, katalizör ve liganddan oluşmaktadır.

Monomer: Akrilat ve vinil türevleri gibi birçok monomer, ATRP yöntemi ile başarılı bir şekilde polimerleştirilmiştir (Wang ve Matyjaszewski, 1995a). Örneğin, metakrilat (Moineau vd. 1999), stiren (Wang ve Matyjaszewski, 1995b), akrilamid (Teodorescu ve Matyjaszewski, 1999) ve akrilonitril (Matyjaszewski vd. 1999) gibi monomerler farklı tepkime koşulları altında ATRP yöntemiyle polimerleştirilmiştir. Benzer koşullarda tasarlanmalarına rağmen, polimerizasyon hızları, aktif ve pasif radikalik türler arasındaki denge sabitinin ($K=k_{act}/k_{deact}$) büyüklüğüne bağlı olarak farklılık göstermiştir. Polimerizasyon sürecinin kontrol edilebilmesi için her bir monomerin belirli bir derişimde radikal oluşumunu desteklenmesi gerekmektedir. Başlatıcıdan türeyen radikalik türler tepkimede katalizör olarak kullanılan geçiş metaller ile kontrol edilebilir (Matyjaszewski ve Xia, 2001).

Başlatıcı: ATRP tepkimelerinde yaygın olarak kullanılan başlatıcılar, alkil halojenürlerdir ($R-X$). Bunlar içinde en iyi başlatıcılar üçüncül alkil halojenürlerdir. Çünkü, üçüncül alkil halojenürler ikincil ve birincil alkil halojenürlere kıyasla yan zincir tepkimesi oluşum eğilimini azaltır. Polimerizasyonda başlama hızının, zincir büyüme hızından daha yüksek olması gerekir. Bu nedenle, başlatıcıların reaksiyonun başlangıcında eşzamanlı olarak aktifleşmesi beklenir. Ayrıca, halojenür gruplarının, büyüyen zincir ile geçiş metali katalizörü arasında etkili bir şekilde transfer edilmesi gereklidir. Böylece, tekdüze ve dar bir molekül ağırlık dağılımına sahip dolayısıyla düşük polidispersiteye sahip polimerler sentezlenebilir (Matyjaszewski, 1997). Başlatıcıdaki $R-X$ bağı homolitik veya heterolitik olarak kırılabilir. Metakrilat tipi monomerler için, monomer yapısına benzer gruplar içeren başlatıcılar tercih edilir (örneğin, etil-2-bromoizobutirat ve etil-2-bromopropiyonat) (Shipp vd. 1998). 1-bromoetilbenzen, stirenin polimerizasyonunda yaygın olarak kullanılmıştır (Wang ve Matyjaszewski, 1995b). Ancak, mevcut halojenür atomu zincir büyüme sürecinde iyi bir geçiş sağlayabiliyorsa, farklı başlatıcılar da kullanılabilir. Genellikle, düzgün bir molekül ağırlık dağılımı elde etmek için Brom (Br) veya Klor (Cl) atomları tercih edilir. Flor (F) atomu, güçlü kovalent bağ yapması nedeniyle homolitik kırılmaya izin vermediğinden ATRP yönteminde kullanılamaz.

Geçiş Metalleri: ATRP tepkimelerindeki en önemli bileşenlerden biri katalizördür. Aktif radikalik türlerin oluşup yok olma dinamiğini kontrol eden katalizörler genellikle geçiş metalleri arasından seçilir. Katalizör olarak kullanılacak geçiş metallerinin halojenlere karşı yüksek afiniteye sahip iki farklı oksidasyon basamağı bulunmalıdır. Aynı zamanda, yeni ligandlarla kompleks oluşumuna izin verecek şekilde geçiş yapabilmeleri gerekir. Bakır, ATRP tepkimelerinde en sık kullanılan metaldir. Bunun yanı sıra demir (Matyjaszewski vd. 1997), nikel (Il'ichev vd. 2008) ve molibden (Brandts vd. 1999) gibi metaller de kullanılmaktadır.

Ligand: Ligandlar, ATRP tepkimesinin bir diğer önemli bileşenidir. Ligandların temel rolü, metallerin organik çözücülerdeki stabilitesini sağlamak ve şelatlama yoluyla metalin redoks koşullarını kontrol etmektir. Bakır gibi geçiş metalleri, genellikle nitrojen bazlı ligandlarla kuvvetli kompleksler oluşturur. Yaygın olarak kullanılan ligandlar arasında 2,2'-bipiridin, pentametil dietilentriamin (PMDETA) ve tris-(2-(dimetilamino)etil)amin (Me₆-TREN) yer alır. Bu ligandların yapıları Şekil 1.3'te gösterilmektedir.



Şekil 1.3. Atom transfer radikal polimerizasyon tepkimelerinde kullanılan azot bazlı ligandlar

ATRP yöntemi, ayarlanabilir, dar bir zincir uzunluk dağılımı ve molekül ağırlığına sahip polimerler elde etmek için kullanılan en etkili yöntemlerden biridir (Patten vd. 1996). İlaç dağıtımı ve/veya transfeksiyon gibi uygulamalarda doğrusal polimer zincirinin uzunluğu arttıkça polimerin moleküler ağırlığı da artmakta ve bu durum transfeksiyon verimini iyileştirmektedir. Ancak, burada sentezlenen polimerlerin içerdiği yan zincirler ve bu zincirlerin polaritesi de dikkate alınmalıdır.

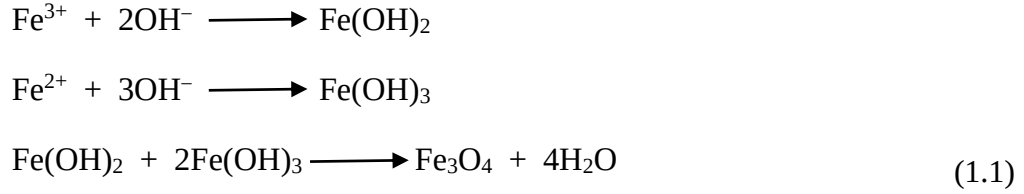
1.4. Manyetik Nanoparçacıklar

Nanoparçacıklar, boyutları 1 ila 100 nanometre ($1 \text{ nm} = 1 \times 10^{-9} \text{ m}$) arasında değişen parçacık sistemleridir. Böylesi küçük boyutları sayesinde, nanoparçacıklar büyük boyuttaki malzemelere kıyasla farklı fiziksel, elektronik, optik ve manyetik özellikler sergilemektedir. Nanometre boyutunda sahip oldukları kuantum etkileri nedeniyle bu özellikler daha da belirgin hale gelir. Bu benzersiz özellikleri ve kullanım alanlarına göre kontrol edilebilir olmaları nedeniyle nanoparçacıklar son 20 yıldır büyük bir ilgi odağı haline gelmiştir. Yeni nanoparçacık türleri, farklı sentez yöntemleri ve yeni uygulamalar üzerine yapılan araştırmalar büyük bir hızla gelişmektedir. Bunlar arasında, özellikle manyetik nanoparçacıkların tıp alanında kullanım potansiyeli giderek artmaktadır.

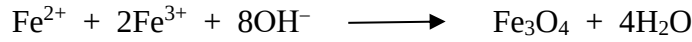
1.4.1. Manyetik nanoparçacıkların sentezi

Manyetik nanoparçacıklar, birlikte çöktürme yöntemi, hidrotermal/solvotermal yöntemler, sonokimyasal yöntemler ve mikroemülsiyon teknikleri gibi pek çok yöntemle sentezlenebilmektedir (Kluchova vd. 2009). Birlikte çöktürme yöntemi, 2:1 oranında Fe³⁺ ve Fe²⁺ iyonlarıyla hazırlanan bir çözeltiye, NaOH, KOH veya NH₄OH gibi bir baz çözeltisinin eklenmesiyle gerçekleştirilir. Sentez, hidroksit oluşumunun gerçekleşebilmesi için bazik koşullarda gerçekleştirilir (Ramadan vd. 2011). Oluşan metal hidroksitler ısıtılarak işlem uygulanarak dehidrasyon işlemine tabi tutulur. Bu süreç, Fe₃O₄ (manyetit) gibi spinel yapıda karışık demir oksit nanoparçacıkların siyah bir

süspansiyon halinde çöktürülmesiyle tamamlanır (Yusoff vd. 2017). Söz konusu tepkime aşağıdaki gibi özetlenebilir (sadelik açısından kimyasal türlerin fazları belirtilmemiştir):



Net tepkime:



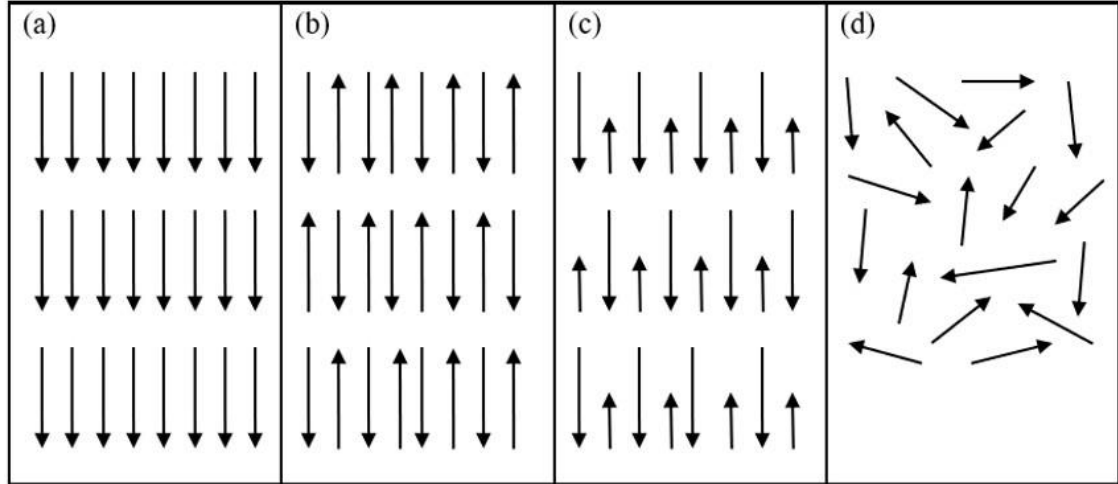
Bu sentez yönteminin en önemli dezavantajı, genellikle kristal dönüşüm oranının düşük olması nedeniyle düşük manyetik özelliğe sahip parçacıkların elde edilme ihtimalidir. Kristal dönüşüm oranının düşük olması, genellikle, karışımdaki çözünmüş oksijen seviyesinin yüksek oluşu, öncü iyon derişim oranlarının ve eklenen baz miktarının iyi ayarlanamaması, yetersiz tepkime süresi ve düşük sıcaklık gibi faktörlerden kaynaklanabilir. Manyetik nanoparçacıkların çekirdeklenme aşaması, sentezin sonucunda elde edilen nanoparçacıkların boyutunu ve homojenliğini etkileyen en kritik aşamadır. Baz çözeltisinin damla damla eklenmesi ve hızlı karıştırma yönteminin kullanılması, dar boyut dağılımı ve daha iyi çekirdeklenme kontrolü sağlar (Mandel vd. 2015). Ayrıca, tepkime ortamının sıcaklığı da parçacık büyümesini kontrol eden önemli bir faktör olarak değerlendirilmiştir (Fang vd. 2012).

Yüksek çözünmüş oksijen seviyelerine sahip bir tepkime ortamı maghemit (Fe_2O_3) gibi diğer demir oksitlerin oluşumuna neden olur. Bu nedenle, homojen Fe_3O_4 kristalleri üretmek için tepkimenin bir inert gaz (örneğin, Ar veya N_2) akışıyla gerçekleştirilmesi gibi oksijensiz sentez koşulları önerilmiştir (Ahmed vd. 2013). Genel olarak, birlikte çöktürme yönteminde en büyük zorluk, homojen boyut dağılımı sağlamak için gereken faktörleri optimize etmektir. Bununla birlikte, birlikte çöktürme yöntemi oldukça basit ve farklı tip uygulamalar için kolaylıkla modifiye edilebilen bir yöntemdir. Büyük miktarlarda nanoparçacık sentez işlemleri için dahi uygulanabilmektedir (Andrade vd. 2012).

1.4.2. Manyetik nanoparçacıkların özellikleri

Manyetik nanoparçacıklar, nanometre ölçeğinde güçlü manyetik özelliklere sahip, genellikle demir, kobalt veya nikel gibi manyetik malzemelerden oluşan küçük parçacıklardır. Bu malzemelerin manyetik özellikleri, metallerin dış kabuktaki özelliklerle d elektronlarının dağılımlarına bağlıdır. Örneğin; demir (Fe), $3d^6$ yapısıyla 4 ; kobalt (Co), $3d^7$ yapısıyla 3 ve nikel (Ni), $3d^8$ yapısıyla 2 ortaklaşmamış elektron içerir. Bunların içinde demir, daha fazla ortaklaşmamış elektrona sahip olması nedeniyle kobalt ve nikelden daha güçlü manyetik özellikler sergiler.

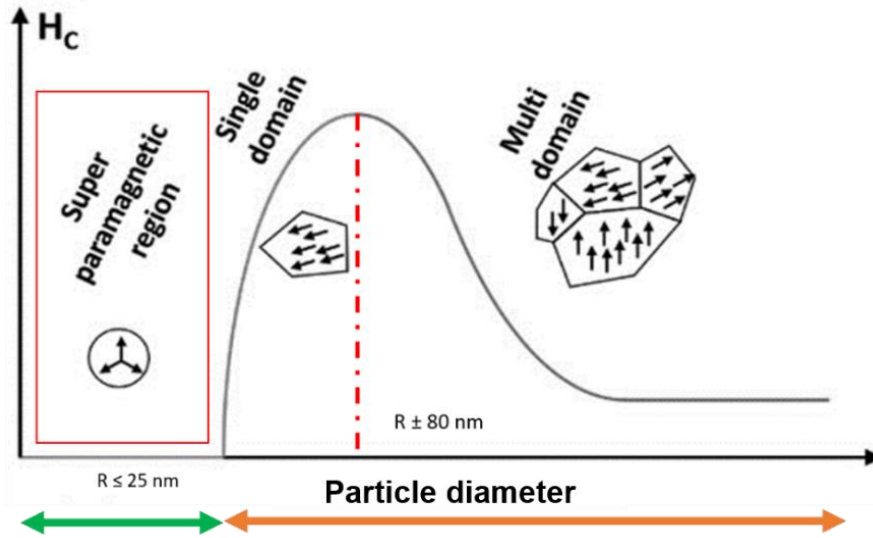
Demir içeren manyetik nanoparçacıkların manyetik özellikleri, kristal yapılarının oluşumuna göre sınıflandırılabilir (Teja ve Koh, 2009). Şekil 1.4, demir içeren manyetik nanoparçacıkların türüne göre manyetik özellikleri ve yönelim türlerini göstermektedir.



Şekil 1.4. Manyetik nanoparçacıkların manyetik özelliklerine göre yönelim türleri: (a) ferromanyetik (b) antiferromanyetik (c) ferrimanyetik ve (d) paramanyetik

Şekil 1.4(a), ferromanyetik olarak bilinen bir dış manyetik alan bulunmasa bile, atomların tüm manyetik momentlerinin hizalandığı bir kristal oluşumunun bir sınıflandırmasını göstermektedir. Benzer şekilde, ferrimanyetik bir kristal (Şekil 1.4(c)), paralel ancak zıt yönlerde düzenlenmiş, farklı manyetik moment büyüklüklerine sahip iki farklı atom türünün birleşiminden oluşur ve net bir manyetik momente sahiptir. Şekil 1.4(b) ise anti-ferromanyetik kristalleri göstermektedir. Bu tür kristallerde manyetik momentler anti-paralel olarak hizalanır ve eşit büyüklüğe sahip olduklarından net manyetik moment sıfırdır. Şekil 1.4(d) ise paramanyetik kristalleri temsil eder. Bu kristallerde, her bir atomun manyetik momenti rastgele düzenlenmiştir ve kristal içindeki toplam manyetik moment sıfırdır (Teja ve Koh, 2009). Manyetik özellik bakımından bir diğer tip malzemeler diyamanyetik malzemelerdir. Diyamanyetik malzemeler, diğer manyetik malzemelerden farklı olarak ısıya veya uygulanan manyetik alana bağlı değildir. Bu malzemeler, dış manyetik alanları itme özelliği gösterir ve bu nedenle negatif mıknatıslanma ile ilişkilendirilir.

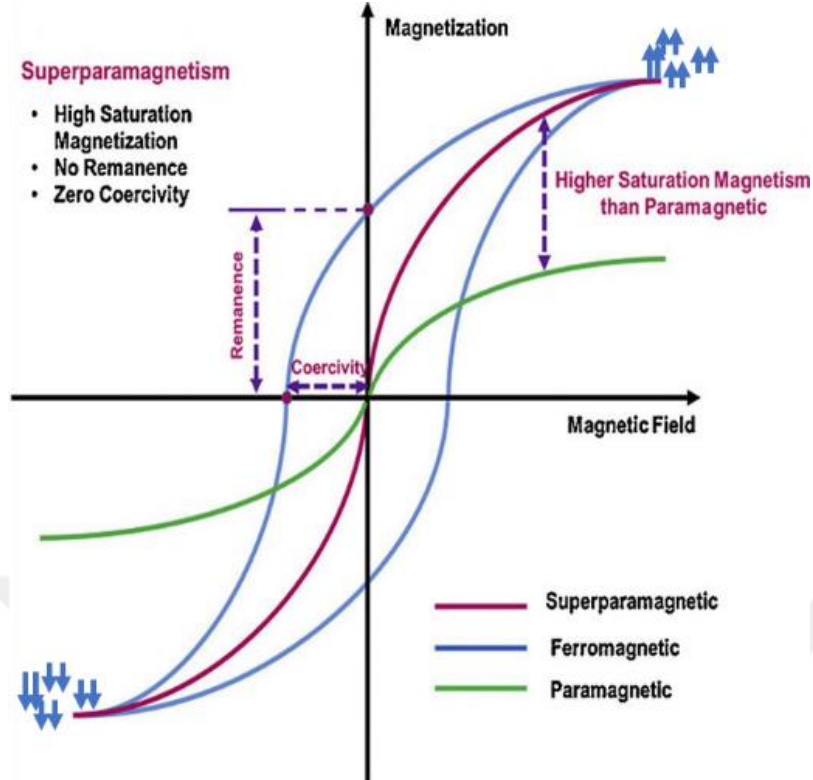
Tek ferromanyetik kristaller, 25–80 nm arasında değişen boyutlarda tek bir manyetik alana sahiptir (Reichel vd. 2017). Daha küçük boyutlarda ferromanyetik kristaller, manyetik momentlerinin düzensiz yönelimi nedeniyle süperparamanyetik özellikler gösterir (Jordan vd. 1993). Süperparamanyetik malzemeler, boyutları küçüldükçe yalnızca tek bir manyetik moment alanına sahip olur ve bu durum manyetik özellikleri açısından oldukça önemlidir. Ancak, daha büyük boyutlu parçacıklarda kalkan alanları oluşur ve bu durum, sistemin birden fazla manyetik moment barındırmasına neden olur. Bu yapı, Şekil 1.5’te detaylı olarak gösterilmektedir.



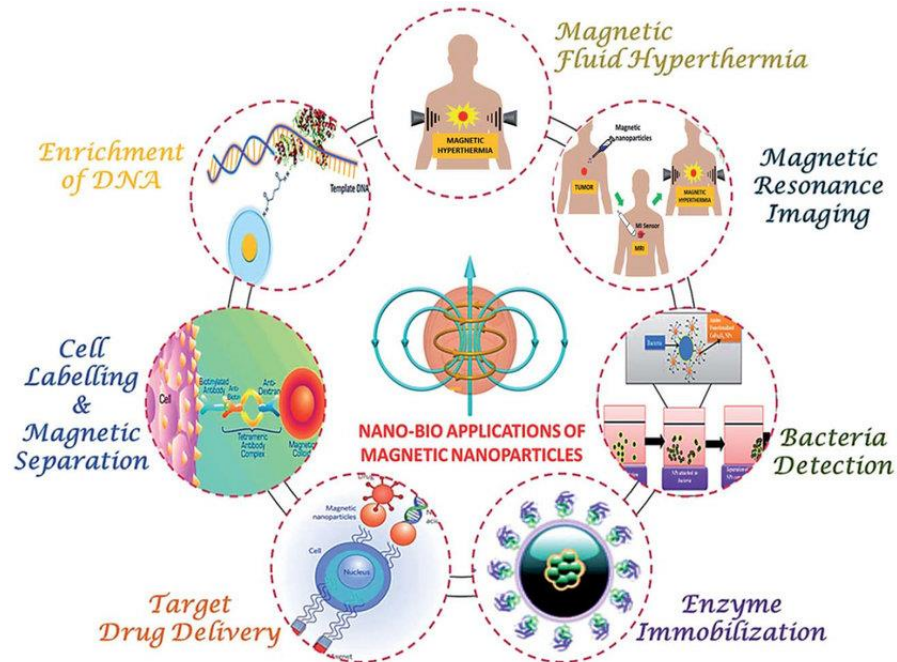
Şekil 1.5. Manyetik nanoparçacığın manyetik momentinin boyuta bağlı olarak değişimi

Manyetik nanoparçacıklar (MNP), bir dış manyetik alana yerleştirildiğinde, manyetik alanın (B) yönüne paralel bir manyetik moment oluşturur. Bu durum, manyetik nanoparçacıkların manyetik momentini ile manyetik alan (B) arasındaki enerji uyumundan kaynaklanmaktadır. Ancak, manyetik momentin (B) manyetik alanını takip ederken bir gecikme göstermesi durumunda malzeme histerisis döngüsü adı verilen bir manyetizma eşişine kadar manyetik özelliklerin izlerini taşır (Lanier vd. 2019). Süperparamanyetik malzemeler herhangi bir histerisis döngüsü sergilemez (Şekil 1.6). Yani bu tür malzemelerde kalıcılık (artık mıknatıslanma ya da *remanence*) ve zorlayıcılık (*coercivite*) görülmez. Bunun nedeni, süperparamanyetik malzemelerin manyetik momentlerinin dış manyetik alana kolayca uyum sağlaması ve manyetik alan kaldırıldığında manyetik momentin sıfıra dönmesidir. Süperparamanyetiklerin manyetik özellikleri, paramanyetiklerden daha yüksek bir doygunluğa sahiptir. Paramanyetik malzemelerde, dış bir manyetik alanın uygulanması durumunda bile tek bir parçacıkta birden fazla manyetik moment bulunabilir. Bu da manyetik özelliklerinin tam anlamıyla doygun olmamasına neden olur. Öte yandan, ferromanyetik malzemeler, önemli düzeyde zorlayıcılık (*coercivite*) ve kalıcı mıknatıslanma (*remanence*) içeren karakteristik histerisis döngülerine sahiptir.

Manyetik özelliklerdeki varyasyonların, farklı demir oksit bileşiklerindeki demir iyonlarının yapısından kaynaklandığı bilinmektedir. Manyetik özelliklere sahip başlıca demir oksit kristalleri arasında maghemit (Fe_2O_3) ve manyetit (Fe_3O_4) yer almaktadır (Orchard, 2003). Bunlar içinde en güçlü manyetik özelliklere sahip kristal faz manyetit (Fe_3O_4)'tir. "*Süperparamanyetik Demir Oksit Nanoparçacıklar*" (*SPION*) terimi manyetit (Fe_3O_4) yapıya sahip nanoparçacıkları ifade etmektedir. Boyutuna bağlı olarak süperparamanyetik nanoparçacıklar bir çözücü içerisinde kararlı kolloidal süspansiyonlar oluşturabilme özelliğine sahiptir. Bu özellikleriyle manyetik rezonans görüntüleme (MRI) uygulamalarında kontrast ajanı olarak büyük ilgi görmüştür (Maeda vd. 2009). Ayrıca, kanser tedavisinde kullanılabilecek ilaç taşıma sistemlerinde de kullanılmaktadır (Yang vd. 2014). Manyetik nanoparçacıkların çeşitli alanlardaki kullanım alanları Şekil 1.7'de özetlenmiştir.



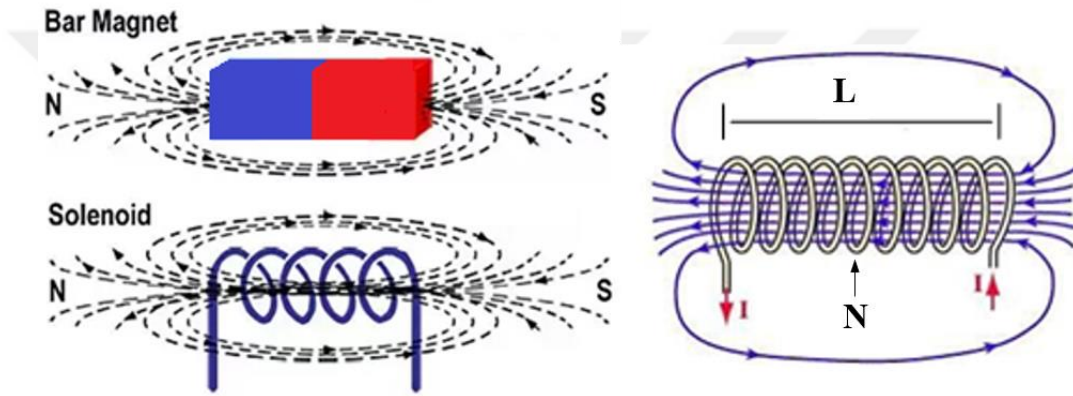
Şekil 1.6. Çeşitli manyetik malzeme türlerinin histerisis eğrileri (Carrey vd. (2011) izniyle kullanılmıştır)



Şekil 1.7. Manyetik nanoparçacıkların farklı uygulama alanları (Bohara vd. (2016) izniyle kullanılmıştır)

1.4.3. Manyetik nanoparçacıkların hipertermi özellikleri

Manyetik nanoparçacıklar (MNP), manyetik alanla kontrol edilebilen özelliklere sahiptir. Bu özellikleri, manyetik nanomalzemelerin kullanımını ve uygulama alanlarını önemli ölçüde kolaylaştırır. Manyetik nanoparçacıkları bir ısı kaynağı olarak kullanan ısıtma yöntemine "*manyetik nanoparçacık hipertermisi ya da manyetik hipertermi*" adı verilmektedir. Manyetik hipertermi yöntemi, bakır bir bobinden elektrik akımı geçirilerek oluşturulan dış bir manyetik alan yardımıyla çalışır. Teorik olarak, bobinden geçen akım doğru akım (DC) ise, durağan bir DC manyetik alanı oluşur. DC manyetik alan, demir mıknatıslar gibi tek yönde sabit bir alan üretir. Ancak, bobinden alternatif akım (AC) geçirildiğinde alternatif manyetik alan (ACMF) oluşur. Alternatif manyetik alanların özellikleri Şekil 1.8'de gösterilmektedir.



Şekil 1.8. Manyetik çubuk ve bakır bobinden kaynaklanan manyetik alan çizgileri

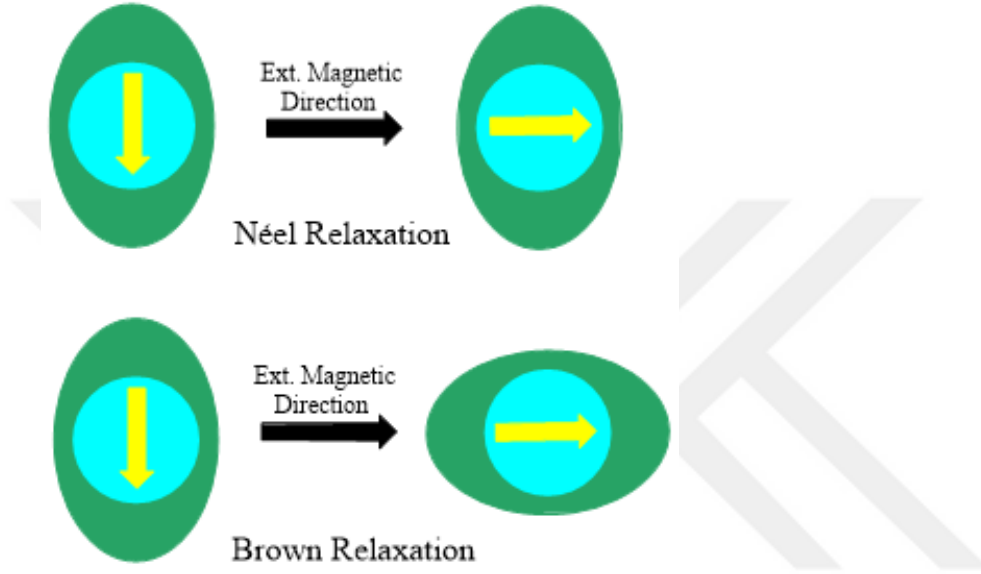
Solenoid bobinde üretilen manyetik alanın yoğunluğu (B), bobindeki sarım yoğunluğu (n) ve akım yoğunluğu (I) ile doğru orantılıdır. Sarım yoğunluğu, solenoidin toplam sarım sayısının (N), solenoidin uzunluğuna (L) oranı olarak tanımlanır. Bu ilişki, *Ampere Yasası*'na göre aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$B = k \cdot \mu_0 \frac{N}{L} I \text{ veya } B = \mu \cdot n \cdot I \quad (1.2)$$

Burada:

B	: Manyetik Alan (Gauss)
L	: Solenoid uzunluğu (m)
N	: Sarım sayısı
I	: Akım (amper)
μ_0	: Boşluktaki manyetik geçirgenlik ($4\pi \cdot 10^{-7} \text{T/A.m}$)
k	: Bağlı geçirgenlik (havada 1'dir.)
μ	: Manyetik geçirgenlik
n	: Sarım yoğunluğu ($\frac{N}{L}$)

Alternatif manyetik alanda (ACMF) manyetik alanın yönü sürekli değişir. AC manyetik alanına yerleştirilen manyetik nanoparçacıkların bu karakteristiği takip eder. Bu nedenle, nanoparçacıklarda histerisis ve gevşeme hareketleri meydana gelir. Manyetik nanoparçacıklar kusurlu sistemler olduğundan, alınan enerji nanoparçacıklarda ısı enerjisi olarak ortaya çıkar. Manyetik nanoparçacıklarda oluşan ısı Néel ve Brownian gevşeme mekanizmaları yoluyla üretilir (Şekil 1.9). Bu gevşeme mekanizmalarının her ikisi de parçacık ısıtma mekanizmasına katkıda bulunur. Ancak, ısıtma verimleri manyetik nanoparçacıkların spesifik özelliklerine (parçacık boyutu, viskozitesi) ve çalışma koşullarına (manyetik alanın frekansı ve gücü) bağlıdır.



Şekil 1.9. Manyetik nanoparçacıkların manyetik momentinin Néel ve Brown Gevşemesi ile hareketi

Néel Gevşeme mekanizması aşağıdaki koşullar altında daha baskındır: (1) *küçük parçacık boyutları* (genellikle < 25 nm), (2) *yüksek viskoziteli ortamlar* ve (3) *yüksek frekanslı manyetik alanlar*. Parçacığın manyetik momenti, bir AC manyetik alanın etkisi altında kolaylıkla yön değiştirebilir (Jordan vd. 1999). *Brown Gevşemesi* 'nin avantajı ise, (1) *parçacığın daha büyük olduğu* (> 25 nm) ve *fiziksel olarak uygulanan manyetik alan yönünde döndüğü durumlarda*, (2) *düşük viskoziteli* ve (3) *düşük frekans* koşullarında ortaya çıkar (Hergt vd. 2006; Rosensweig, 2002). Manyetik nanoparçacığın boyutu ne kadar küçük olursa (süperparamanyetik seviyede), histerisisten daha büyük bir gevşeme değeri üretir. Büyük histerisis değerleri ise genellikle demir içeren büyük boyuttaki ferrimanyetik parçacıklarda ortaya çıkar.

AC manyetik alanın etkisi altında ısı üretmek için geliştirilen nanoparçacık türlerinden biri maghemit (γ - Fe_2O_3) nanoparçacıklarıdır (Gilchrist vd.1957). Şu anda, bir ısıtma terapisi ajanı olarak hipertermi yönteminin geliştirilmesi için birçok modifiye demir oksit (MFe_2O_4 , M=Co, Ni, Mn, Zn, Cu, vb.) sentezlenmiştir (Salunkhe vd. 2014). Hipertermi yöntemi, AC manyetik alan etkisiyle $41\text{--}46^\circ\text{C}$ sıcaklık aralığında kanser tedavisine odaklanan yöntemlerden biridir (Moroz vd. 2002; Sapareto ve Dewey, 1984). Manyetik nanoparçacıklar, diğer kemoterapi uygulamalarıyla birleştirildiğinde daha gelişmiş tedavi yöntemleri oluşturulabilir (Hayashi vd. 2014).

1.4.4. Hipertermik manyetik nanoparçacıklarda özgül soğurma oranı (SAR) ve içsel kayıp gücü (ILP)

Özgül Soğurma Oranı (SAR), manyetik hipertermi uygulamalarında referans olarak kullanılan önemli bir parametredir. SAR, manyetik nanoparçacıklar üzerine uygulanan dış manyetik alanın enerjisini ısıya dönüştürme verimini hesaplamak için kullanılır (Cruz vd. 2017). Özgül Soğurma Oranı (SAR), Özgül Kayıp Gücü (SLP) olarak da bilinir. Manyetik nanoparçacık kütlesi başına ısıya dönüştürülen güç olarak tanımlanır (Pankhurst vd. 2009, Jin, 1998):

$$SAR = \frac{c_p \cdot V_s}{m_{NPS}} \left(\frac{\Delta T}{\Delta t} \right) \quad (1.3)$$

Burada,

- SAR : Özgül Soğurma Oranı (SAR), (W/g)
- c_p : Suyun ısı kapasitesi (4,185 J/g.°C veya 4185 J/l.°C)
- V_s : Hacim (ml)
- m_{NPS} : Kütle MNP (mg)
- ΔT : Sıcaklık farkı (ilk 30 saniyede)
- Δt : 30 saniye (s)

Manyetik alan etkisiyle manyetik nanoparçacıkların bulunduğu bölgelerde lokal olarak sıcaklık artışı meydana gelir. Bu artış, kanser hücrelerini veya diğer patojenleri öldürmek için kullanılabilir. Manyetik nanoparçacıkların SAR değerleri belirlenerek hipertermi uygulamaları için optimum özelliğe sahip nanoparçacıklar geliştirilebilir ve böylece istenmeyen yan etkiler ortadan kaldırılarak hedeflenen ısıtma verimlerine ulaşılabilir. SAR parametresini etkileyen faktörler; (1) *Parçacık özellikleri* (boyut, biçim, manyetik özellikler vb.) (2) *Uygulanan alternatif manyetik alanın frekansı ve genliği*, ve (3) *Ortam koşulları* (yani parçacığın çevresindeki ortamın, vücut dokusu veya sıvısının termal özellikleri), olarak sıralanabilir (Rosensweig, 2002).

Manyetik nanoparçacık hipertermi özelliklerini etkileyen bir diğer parametre *İçsel Kayıp Gücü* (ILP) olarak bilinir. Bu parametre, uygulanan alternatif manyetik alanın (ACMF) yoğunluğu ve frekansına bağlı olarak manyetik parçacıkların manyetik hipertermideki iç verimini ölçmek için kullanılmıştır (Wildeboer vd. 2014). ILP değeri, aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanır:

$$ILP = \frac{SAR}{f \cdot H^2} \quad (1.4)$$

Burada,

- SAR : Özgül Soğurma Oranı (W/g)
- f : Manyetik alan frekansı (kHz)
- H : Manyetik alan (kA/m)

ILP, manyetik nanoparçacıkların ısı üretmedeki verimini objektif olarak değerlendirilebilmesi amacıyla SAR değerlerini normalleştirmek için kullanılan bir parametredir (Kallumadil vd. 2009). Bu iki parametrenin yanı sıra, uygulanan alternatif manyetik alan (ACMF) şiddeti (H) ile frekansın (f) çarpımı güvenilirlik sınırı içinde olmalıdır (Hergt ve Dutz, 2007) (Eşitlik 1.5).

$$f \cdot H < 5 \times 10^9 \text{ A.m}^{-1}.\text{s}^{-1} \quad (1.5)$$

1.5. Manyetik Nanoparçacıkların Yüzey Modifikasyonu

Yüzey modifikasyonu, belirli uygulamalarda bir sistemin kalitesini, performansını, işlevini veya uyumluluğunu geliştirmek için bir malzemenin yüzey özelliklerini değiştirme yöntemidir. Bu süreç, yüzey katmanlarının istenen amaca uygun olarak değiştirilmesi, dönüştürülmesi ve/veya yeni grupların eklenmesi işlemlerini içerir. Nanometre boyutundaki parçacıklarla çalışılırken sık karşılaşılan durumlardan biri, parçacıkların kısa mesafeli moleküller arası çekim kuvvetlerinin etkisiyle aglomerasyon (topaklanma) eğilimi göstermeleridir (Mahmoudi vd. 2011).

Yüzey modifikasyonu, su veya organik çözücü ortamlarında nanoparçacıkların kolayca dağılabilmesini sağlar. Böylece nanoparçacıkların bağışıklık tepkileri azalır ve biyouyumlulukları artar. Böylece malzemelerin ilaç salımı gibi biyomedikal alandaki uygulamalarda etkinlikleri artar (Burgos–Asperilla vd. 2007). Bunun için modifikasyon nanoparçacıkların biyolojik koşullara uyacak şekilde daha hidrofilik fonksiyonel grupları içerecek biçimde yapılmalıdır. Karboksilat, fosfonat, siloksan veya fosfat grupları içeren organik moleküller nanoparçacıkların yüzeylerinin hidrofilik özelliklerini arttırmak için yaygın olarak kullanılan moleküllerdir (Harris vd. 2003).



Şekil 1.10. Nanoparçacıkların yüzeylerinin bir kopolimerle kaplanmasına dair görsel

Dekstran ve polietilen glikol (PEG) gibi hidrofilik polimerlerin yüzey modifikasyonlarında kullanılması, nanoparçacıkların vücuttaki biyouyumluluğunu ve dolaşım süresini artırmanın yanında, bağışıklık sistemi tarafından tanınmayı da azalttığı kanıtlanmıştır (Berry ve Curtis, 2003). Bununla birlikte, apolar ortamlara uygun olarak nanoparçacıkları modifiye etmek için oleik asit ve çeşitli organosilanlar [(3–aminopropil)triethoxysilan (APTES), (3–merkaptopropil)trimethoxysilan (MPTMS)] gibi hidrofobik gruplara sahip bileşikler tercih edilir (Hufschmid vd. 2015, Thiesen ve Jordan 2008).

1.6. Hesaplamalı Kimyasal Analiz

Hesaplamalı kimyasal analiz yöntemi, sistem olaylarını moleküler düzeyde inceleyen teorik kimyanın bir dalıdır. Bu yöntem, mikroskobik ölçekte ve elektronlar gibi ışık hızına yakın hızlarda hareket eden parçacıkların fiziksel ve kimyasal olaylardaki rollerini incelemek için kullanılır. Kimya alanındaki hesaplamalı analiz yöntemleri, atomlar arasında oluşan kimyasal bağları ve molekülleri arası kuvvetleri atom düzeyinde açıklamaya çalışır. Bir sistemin durumu, dalga fonksiyonu adı verilen koordinat fonksiyonu aracılığıyla tanımlanır (Schrödinger, 1926). Bu fonksiyon Schrödinger denkleminde kullanılmıştır:

$$H\psi = E\psi \quad (1.6)$$

Schrödinger denklemini çözmek, moleküller, atomlar ve atomik etkileşimler gibi mikroskobik sistemlerin özellikleri ve ayrıca dinamik sistemlerin davranışını tahmin etme gibi makroskobik sistemler hakkında önemli bilgiler sağlar. Schrödinger denklemini çözmenin yaygın olarak kullanılan yöntemlerinden biri, (Hohenberg ve Kohn, 1964) Density Function Theory'dir (DFT). DFT, bir sistemin temel durumdaki toplam enerjisinin (*Ground State*, *GS*), söz konusu sistemin toplam elektron yoğunluğuna (ρ) göre belirlendiğini göstermiştir.

$$E_{GS} = E_{(\rho)} \quad (1.7)$$

Bir molekülün minimum toplam enerjisi birkaç bileşene bölünür:

$$E_{molekül} = E_T(\rho) + E_{ext}(\rho) + E_{coul}(\rho) + E_X(\rho) + E_C(\rho) \quad (1.8)$$

$E_T(\rho)$ kinetik enerjini, $E_{ext}(\rho)$ dış potansiyeli (atom çekirdeği, elektrik ve manyetik alanlar vb. nedeniyle), $E_{coul}(\rho)$ elektronlar arasındaki Coulomb enerjisini, $E_X(\rho)$ elektronlar arasındaki değişim enerjisini ve $E_C(\rho)$ elektronlar arasındaki korelasyon enerjisini ifade eder (Kohn ve Sham, 1965).

DFT yöntemi, genellikle, kimyasal moleküllerin elektronik özelliklerini ve reaktivitesini modellemek ve belirlenmek için kullanılır. Literatürde, metilen mavisinin sodyum–aljinat polimerine adsorpsiyonundaki etkileşimler DFT yöntemi kullanılarak modellenmiş ve elde edilen sonuçlar deneysel bulguları doğrulamıştır (Allangawi vd. 2023). Ayrıca, Okasha vd. (2015) tarafından TiO_2 –metilen mavisi için etkileşim mekanizması kuramsal olarak incelenmiş, metilen mavisi derişiminin TiO_2 etkisiyle azaltılmasında katalizörün etkisi ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Selli ve Valentine (2016) ise polimerlerin aglomerasyonunu önleme, biyouyumluluğu artırma ve TiO_2 parçacıklarının sitotoksitesini azaltma potansiyelini belirlemek için titanya yüzeyinde PEG polimerinin etkileşimini ve adsorpsiyonunu incelemiştir (Selli ve Valentin, 2016).

1.7. Tezin Amacı

Bu tezde, manyetik alan ve sıcaklık ile kontrol edilebilen ilaç salım sistemi olarak kullanılabilen manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanomalzemelerin hazırlanması ve özelliklerinin karakterizasyonu amaçlanmıştır. Geliştirilecek polimerik malzeme, manyetik nanoparçacıklar ile ısıya duyarlı bir polimerden oluşacak biçimde tasarlanmıştır.

Bu amaçla, tezde ilk olarak manyetik nanoparçacıklar birlikte çökeltme yöntemiyle sentezlenmiş, yapıları ve morfolojileri uygun yöntemlerle karakterize edilmiştir. İkinci aşamada, makrobaşılatıcı polietilen glikol (PEG) zincirine ısıya duyarlı poli 2-(dimetilamino)etil metakrilat (PDMAEMA) bloğu ATRP yöntemiyle eklenerek ısıya duyarlı PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimeri elde edilmiştir. Üçüncü aşamada, sentezlenen manyetik nanoparçacıkların yüzeyi blok kopolimer ile modifiye edilmiş ve elde edilen manyetik nanoparçacık/PEG-*b*-PDMAEMA'ten oluşan manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanomalzemenin özellikleri ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Son aşamada geliştirilen manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanomalzemenin potansiyel ilaç salım özellikleri metilen mavisi ve doksorubisin ile incelenmiş, yükleme ve salınım davranışları belirlenmiştir. Ayrıca, bir indüksiyon ısıtıcı cihazı kullanılarak hipertermi tekniği ile ısıtma özellikleri, ısı üretme kapasitesi ve seçilen ilaç analoglarının (metilen mavisi ve doksorubisin) salım özellikleri araştırılmıştır.



2. KAYNAK TARAMASI

Hastalık semptomlarını, hastalıklı bölgede terapötik zenginleştirme yoluyla veya yeni terapötik ajanlar kullanarak kontrol altına almak için yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi gerekir (Rahoui vd. 2017). "Viral/viral olmayan" taşıyıcı sistemler, hücre içi ve hücre dışı biyolojik engellerin ötesine geçebilmek ve ilaç iletimini etkilemek için ayırt edici fonksiyonel özelliklere sahiptir (Kanamala vd. 2016). Virüs bazlı olmayan sistemler, hücre yüzeyinde sürekli olarak düşük transfeksiyon verimliliği gösterse de, biyoyumlulukları ve büyük ölçekli üretim potansiyelleri, bu bileşikler daha çekici kılmaktadır (Behr, 1993). Bilim insanları, sulu ortamlara dayanıklı, hidrofobik malzemeler içeren çok fonksiyonlu yapılar geliştirebilmek için yoğun araştırmalar yürütmektedir (Uchida vd. 2002). Polar ve apolar gruplar içeren polimerlerin düzenlenerek oluşturduğu vezikül denen iki katmanlı yapılar optimum koşullarda ilaç ve gen dağıtımını sağlamak için büyük bir potansiyel ortaya koymuştur (Yue ve Wu, 2013). Hidrofilik bir katman oluşturan polar gruplar ile hidrofobik bir katman oluşturan apolar grupların birleşmesiyle oluşan, benzersiz polimer formlarından biri olan polimerzomlar, hidrofobik yüklere ilaveten hidrofilik yüklerin de hidrofobik katmana ve boşluğa yüklenmesine olanak tanımıştır.

Gen ve ilaç dağıtım (taşıması) için pek çok polimerik malzeme araştırmacılar tarafından geniş çapta çalışılmıştır. Poli-lizin polimerinin DNA'yı indüklemeye konusundaki olağanüstü yeteneği nedeniyle *in vitro* ve *in vivo* koşullarda gen aktarımı için bir vektör olarak kullanılmış ve kanser ilaçlarının transferi için iyi bir ajan olduğu vurgulanmıştır (Laemmli, 1975); (Wu ve Wu, 1987); (Wu ve Wu, 1988); Yang vd. 2018). Çok çalışılan polimerler arasında biyolojik olarak parçalanabilen polimerler de yer almaktadır: poli(2-N,N-dimetilaminoetil metakrilat) (PDMAEMA) (Bos vd. 2000) , poli(4-hidroksi-L-prolin ester) (Mintzer ve Simanek, 2009), polietilenimin (PEI) (Longo vd. 2013), kitosan (Cao vd. 2019), ve jelatin. Bu polimerler arasında polietilenimin (PEI), oldukça hidrofilik ve yüksek bir transfeksiyon verimi özelliğine sahiptir.

Bu sistemlerin taşıma/dağıtım özellikleri, molekül ağırlığı, polimer boyutu, pH, iyonik şiddet, sıcaklık, polimer/kargo oranı ve hidrofilik ile hidrofobik blokların kimyasal özellikleri gibi çeşitli parametrelerden etkilenmektedir (Mai ve Eisenberg, 2012; Verbaan vd. 2005). İlaç salım sistemleri için doğrusal polimerlerin transfeksiyon verimi, molekül ağırlığı artışıyla artırılabilir (Cherng vd. 1996). Molekül ağırlığı ve zincir uzunluğu polimerlerin stabilitesini etkileyen faktörler arasındadır (Bermudez vd. 2002). Genel olarak, zincir yapısı ve uzunluğunun molekül ağırlığından daha önemli olduğu kabul edilmektedir (Yue ve Wu, 2013). Gen dağıtım için tasarlanmış bir polimerin hidrofilik bloğunda %50 mol oranında [N-vinilpirolidon (NVP) veya etoksitrieten glikol metakrilat (triEGMA)] bir artış sağlanması polimerin daha iyi transfeksiyon özelliklerine ve daha düşük toksisiteye sahip olmasını sağlamıştır (van de Wetering vd. 2000). Bu kontrol edilebilir faktörler nedeniyle, polimer sistemlerinin ilaç taşıma/dağıtım malzemesi olarak kullanımı büyük ilgi görmüştür. Son yıllarda, yeni polimerlerin hazırlanmasına yönelik gelişmeler sayesinde, farklı özelliklerde oluşturulan membranların geçirgenliği bile kontrol altına alınabilmektedir. Polimerlerin hidrofilik-hidrofobik özellikleri, oldukça karmaşık ve çoklu morfolojilere sahip nanoparçacıkların oluşturulmasını sağlamıştır. Polimer zincirinde protonlanabilen blokları pKa değerini polimer şekli etkilemez; ancak, bloğun hidrofobik özelliği pKa'yı büyük ölçüde etkiler. Bu da polimerin sıcaklığa olan tepkisini belirler (Ward ve Georgiou, 2013). Öte yandan,

molekül ağırlığı arttıkça çökelti oluşma ihtimali artışına bağlı olarak toksisite de artmaktadır (van de Wetering vd. 1998).

İyi ilaç salım seviyelerinin korunması ve aynı zamanda toksisitesinin azaltılması için polimerik malzemelerin geliştirmesi ve/veya modifikasyonunun yapılması gerekmektedir (Synatschke vd. 2011). Çözünmeyen çökeltilerin oluşumunun önüne geçmek için kullanılan yöntemlerden birisi, sitotoksisiteyi kontrol etmek amacıyla, nanoparçacık içeren taşıyıcıların yüzeyine polimerik yapılarının eklenmesidir (Georgiou vd. 2005). Polimerler ile modifiye edilmiş nanoparçacıklardan oluşan malzemeler, her bir bileşenin fonksiyonlarını sisteme entegre edebilen ve birlikte geliştirilebilen kompozitler oluştururlar (Al Faraj vd. 2015). Geliştirilen bu tip akıllı nanomalzemeler arasında manyetik nanoparçacıklar önemli bir yer teşkil etmektedir. Günümüzde manyetik nanoparçacıklar, yüzey modifikasyonu, kolay sentezi ve düşük toksisitesi nedeniyle biyomedikal alanda oldukça popülerdir ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Liu vd. 2013). Manyetik nanoparçacıkların çözelti içindeki yüzey modifikasyonu, oleik asit gibi hafif yüzey aktif maddeler kullanılarak gerçekleştirilebilmektedir. Oleik asidin yüzey aktif madde olarak kullanılması, monodispersiyeye nanoparçacıkların oluşumuna yardımcı olmakta ve topaklanma oluşumunu en aza indirecek biçimde manyetik parçacıkların birleşmelerini engellemektedir (Sun vd. 2004). Ancak, küçük molekülü yüzey aktif maddeler ile özellikle ≥ 16 nm'den küçük manyetik nanoparçacıkları oda sıcaklığında 7 günden daha fazla süre stabilize etmek mümkün değildir. Bu boyuttaki manyetik nanoparçacıklar genellikle geri dönüşsüz olarak bir araya gelebilir ve yakındaki parçacıklar arasındaki güçlü manyetik çekim nedeniyle çökelmelere neden olabilir (Dai vd. 2010). Biyolojik uygulamalardaki verimi artırmak için manyetik parçacıkların koloidal süspansiyonlarının sulu ortamda uzun süre kararlı olması gerekir. Çünkü, manyetik özellikler parçacıklar arasında topaklanmaya neden olabilir. Bu durum toksisiteyi artırabilir (Liu vd.2013) ve malzemenin oksidasyonuna neden olabilir (Karimzadeh vd.2016). Bu nedenle, manyetik nanoparçacıkların modifikasyon işlemlerinde küçük ligandların yerine polimer gibi çok noktadan bağlanabilen daha büyük bir moleküllerin kullanılması bu tip etkileri en aza indirecektir. Polimerler, tek bağlanma grubuna sahip küçük moleküllere kıyasla yüzeye daha güçlü yapışır (Zhang vd.2007). Polimerlerle yapılan kaplama, aynı zamanda manyetik nanoparçacıklar arası manyetik kuvvetleri dengelemek için de uygundur. Manyetik nanoparçacıkların yüzeyine polimer kaplanması, polimerin toksisitesini azaltır. Böylece terapötik özelliklerin ve geçirgenliğin bir dış uyaran tarafından kontrol edilebileceği sistemler oluşturulabilir. Genel olarak bu uyaranlar, fiziksel ve kimyasal uyaranlar olarak ikiye ayrılır. Fiziksel uyaranlar arasında sıcaklık, fotonlar, ses dalgaları yer alırken, kimyasal uyaranlar arasında pH, redoks potansiyeli ve enzimatik etkiler sıralanabilir. Manyetik nanoparçacıklar, bir dış manyetik alan aracılığıyla ortam sıcaklığını değiştirebilirler (Behrens, 2011).

Wakamatsu ve diğerleri tarafından yapılan araştırmalara göre, ısıya duyarlı polimerler, çözelti sıcaklığına bağlı olarak hidrofobik–hidrofilik özelliklerinde geri dönüşümlü değişiklikler gösterebilir. 2006 yılında, Poli-*N*-izopropilakrilamid–blok–poli-2–karboksizopropilakrilamid (NIPAAm–co–CIPAAm) kopolimerinin ısıya bağlı olarak polaritesindeki değişim oktaadesilsilan (ODS) ile modifiye edilmiş silika parçacıklarından oluşan bir hidrofobik kolonda incelenmiştir. Bu çalışmada, soğuk koşullarda kolona akıtılan polimer çözeltisi, sıcak koşullarda aktarıldığı duruma göre farklılık göstermiştir. Sıcak koşullarda hidrofobik hale geçen polimerin kolonda

tutulduğu, soğuk koşullarda ise hidrofilik hale geçen polimerin kolondan aktığı belirlenmiştir (Wakamatsu vd. 2006).

Isıya duyarlı polimerler, sıcaklık duyarlılıklarının yanı sıra, asitler veya bazlar tarafından iyonize olabilen gruplara sahip oldukları için pH'a da duyarlıdır (Hu vd. 2017). Farklı pH değerleri, suda çözünmüş hidrofilik–hidrofobik yapıyı etkiler ve yüklenen malzemeler, kimyasal uyaranlar (pH) ile fiziksel uyaranlar (sıcaklık ve dış alternatif manyetik alan) kullanılarak ortama salınabilir (Reyes–Ortega vd. 2017). Salım hızı pH ve ısıya bağlı olan MNP–PDMAEMA'nın uyaran–tepki davranışını incelemek amacıyla iki farklı koşulda kümülatif ilaç salım deneyleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ilaç, PDMAEMA polimer nanoparçacıklarına dahil edilmiştir. PDMAEMA polimerinden ilaç salımı, 37 °C'de farklı pH değerlerinde (pH 7,0 ve pH 3,0) gerçekleştirilmiştir. pH 7,0'da 48 saat sonra ilacın yaklaşık %26,4'ü salınırken, aynı zaman aralığında pH 3,0'da ilacın %56,4'ünün salındığı belirlenmiştir (Zhou vd. 2009). Düşük pH'da daha yüksek ilaç salınımı koşullarının olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, vücut sıcaklığı olan 37°C'de ve fizyolojik (nötr) pH'ta ilaç salınımı daha kontrollü gerçekleşmektedir. Isıya ve pH'a duyarlı polimerler, hücre içi sıcaklık olan 37°C'de ilaç salımının artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır (Sahoo vd. 2013).

Isıya duyarlı polimerler ile manyetik nanoparçacıkların sinerjik kombinasyonu, ilaç taşıma etkinliğini artırabilir ve polimerin toksisitesini azaltabilir (Liu vd. 2013). Ayrıca manyetik nanoparçacıklar, topaklanma oluşmadan optimum şekilde dağılabilir ve bir manyetik alan tarafından kontrol edilip yönlendirilebilir (Biswas vd. 2011). Alternatif bir dış manyetik alanın (ACMF) desteklediği hipertermi teknikleriyle, manyetik nanoparçacıkların manyetik özelliklerinden faydalanılarak terapötik ajanlar içeren ilaç taşıma sistemi ısıtılabilir. Klinik açıdan, dokularda yeterince güçlü olmayan spesifik ısınmanın indüklenmesini önlemek için manyetik alanın gücünün ve frekansının uygun, güvenli ve iyi tolere edilebilir seviyelerde olması gerekmektedir (Formica ve Silvestri, 2004). Bu tez kapsamında, poli(etilen glikol) (PEG) ve poli(2–(dimetilamino)etil metakrilat) (PDMAEMA) bloklarından oluşan ısıya duyarlı PEG–*b*–PDMAEMA kopolimerleri seçilmiştir. PEG–*b*–PDMAEMA kopolimeri, hem hidrofilik hem de hidrofobik bloklar içermekte olup, bu özelliği malzemenin hem ilaç yükleme kapasitesini hem de sulu çözeltide dağılma özelliklerini artırmaktadır. Ayrıca, bu kopolimer ile manyetik nanoparçacıkların birleştirilmesi sonucu sıcaklık ve manyetik alan etkisiyle ilaç salımı gerçekleştiren bir sistem geliştirilmiş olup, bu tür bir sistemin literatürde daha önce çalışılmadığı görülmüştür. Tezde ayrıca, PEG–*b*–PDMAEMA kopolimerinin ATRP yöntemiyle oluşum mekanizması ve PEG–*b*–PDMAEMA kopolimeri ile manyetik nanoparçacıkların etkileşimleri, DFT kullanılarak yapılan kuramsal çalışmalarla incelenmiştir. Böylece, polimerleşme tepkimesinde ürün oluşumunu etkileyen faktörler ile kopolimerin manyetik nanoparçacık yüzeyiyle olan etkileşim mekanizmalarının anlaşılması hedeflenmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu araştırmada manyetik nanoparçacık ve PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerden oluşan manyetik özellikteki polimerik nanotaşıyıcı malzemenin sentezinde demir(II) klorür tetrahidrat ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, Merck), demir(III) klorür heksahidrat ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Merck), hidroklorik asit (HCl, Merck), sodyum hidroksit (NaOH, Merck), polietilen glikol monometil eter ($M_n=2000$ g/mol, TLC), bromoizobütiril bromür (Aldrich), trietilamin (Merck), bakır(I) bromür (Aldrich), etanol (Merck), 2-bütanon (Merck), tetrahidrofuran (THF, Merck), 2-(dimetilamino)etil metakrilat (DMAEMA, ABCR), N,N,N',N'',N''-pentametildietilentriamin (PMDETA, Aldrich), aseton (Merck), toluen (Merck) ve nötral alümina (Al_2O_3 , Merck) kullanılmıştır. Geliştirilen manyetik özellikteki polimerik nanotaşıyıcı malzemenin, ilaç yükleme ve salım çalışmaları için ilaç analogu olarak metilen mavisi (Riedel) ve anti-kanser ajanı olarak doksorubisin hidroklorür kullanılmıştır. Tüm deneyler ultra saf su (Milli-Q) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Malzemelerin sentez aşamalarındaki karıştırma ve ısıtma işlemlerinde, 2 Mag Magnetic Motion marka çoklu karıştırıcı ve ICA RTC Classic marka manyetik karıştırıcı kullanılmıştır. Nanoparçacıkların dispersiyonu Elmasonic S60H marka bir ultrasonik banyo ile gerçekleştirilmiş, kurutma işlemlerinde ise Philip Harris marka etüv ve Daihan marka Thermo Stable OV-30 model vakum etüvü kullanılmıştır. Tartımlar, 0,0001 g hassasiyete sahip Chyco Balance marka JL-200 model hassas terazi ile gerçekleştirilmiştir. Santrifüj işlemleri ise HERMLE Z26 model santrifüj cihazı ile yapılmıştır.

Hipertermi deneyleri için el yapımı ZVS 1000W indüksiyon ısıtma cihazı kullanılmıştır. Bu indüksiyon ısıtma cihazı, iç çapı 2 cm, sarım sayısı 7 olan, 6 mm çapında bakır borudan yapılmış bir bobine sahiptir. Sistem, alternatif akım manyetik alanı (ACMF) üretmek amacıyla 10 amper akım sağlayan 30 Volt güç kaynağı ünitesiyle desteklenmiştir. Osiloskoptan alınan veriler hesaplanarak, kurulan cihaz 9,36 Gauss ($\approx 0,75$ kA/m) manyetik alan yoğunluğuna ve 120 kHz frekansa sahip manyetik alan üretmektedir. Deneysel çalışmalar sırasında bakır bobin bir sirkülasyonlu su banyosu kullanarak sürekli soğutulmuştur.

Sentezlenen malzemelerin yapısındaki fonksiyonel gruplar ve modifikasyon işlemleri, Fourier Transform Infrared (FTIR) spektroskopisi ve termogravimetrik analiz (TGA) ölçümleriyle karakterize edilmiştir. FTIR ölçümleri, Akdeniz Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Malzeme Bilimi ve Mühendisliği Bölümü'nde bulunan Perkin Elmer TWO model FTIR spektrometresiyle, 400–4000 cm^{-1} dalga sayısı aralığında ATR tekniği kullanılarak yapılmıştır. TGA ölçümleri ise yine aynı bölümde bulunan PerkinElmer/STA 8000 cihazı ile azot atmosferi altında, 30–810°C sıcaklık aralığında ve 10°C/dk tarama hızıyla gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen manyetik nanomalzemelerin hidrodinamik çapları ve zeta potansiyelleri, Malvern Zetasizer ZS cihazı kullanılarak, parçacıkların Brownian hareketine dayanan dinamik ışık saçılımı (DLS) tekniği ile ölçülmüştür. Parçacıkların boyut ve morfolojisi, transmisyon elektron mikroskobu

(TEM) ile incelenmiştir. TEM ölçümleri, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi ÇOBİLTUM Merkezi Araştırma Merkezi'nde bulunan JEOL JEM-1400 Plus marka cihaz ile gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, karbon kaplı bakır gridler üzerine kaplanmış örnekler kullanılarak, 80 kV'da yapılmıştır. Elde edilen TEM görüntüleri, ImageJ programı ile değerlendirilmiş ve parçacıkların ortalama boyutları belirlenmiştir. Manyetik nanoparçacıkların kristal yapısı, PANalytical Aeris marka cihaz ile toz örnekler üzerinde kırınım tekniğine dayalı olarak yapılan X-ışını kırınımı (XRD) ölçümleriyle incelenmiştir. Ölçümler, Co K α ışıması kullanılarak, 2 θ değerleri 5–90° açı aralığında ve 0,01 derece/s tarama hızında gerçekleştirilmiştir. Manyetik nanoparçacık örneklerinin örgü parametreleri, Bragg Yasası kullanılarak hesaplanmıştır:

$$n \lambda = 2d \sin \theta \quad (3.1)$$

Fe₃O₄ kristallerinin ortalama boyutu Scherrer denklemi kullanılarak hesaplanmıştır

$$D = \frac{K \lambda}{\beta \cos \theta} \quad (3.2)$$

Burada,

D : Kristal boyutu (nm)

K : 0,9 (Scherrer sabiti)

λ : 0,179 nm (X-ışını kaynağı dalga boyu, Co)

β : Piklerinin yarı maksimumdaki tam genişliği (FWHM) (radyan)

θ : Pik konumu (radyan)

d : düzlemlerarası mesafe

Sentezlenen polimerlerin yapısının ve molekül ağırlıklarının belirlenmesi için Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektrometrisi ve Gel Permeasyon Kromatografisi (GPC) ölçümleri gerçekleştirilmiştir. NMR spektrumu, standart solvent olarak kloroform (CDCl₃) kullanılarak, DEVA İlaç A.Ş.'nde bulunan JEOL NMR 400 MHz spektrometresi ile alınmıştır. Manyetik nanomalzemelerin manyetik özelliklerinin belirlenmesi, Model 3473–70 Electromagnet, GMW Associates (ABD) cihazı ile Titreşimli Örnek Manyetometresi (VSM) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Ayrıca, sentezlenen PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerlerinin elektronik yapı analizi, etkileşim çalışmaları, enerji ve moleküler özelliklerin değerlendirilmesi için Gaussian09 programı kullanılarak kimyasal modelleme yapılmıştır.

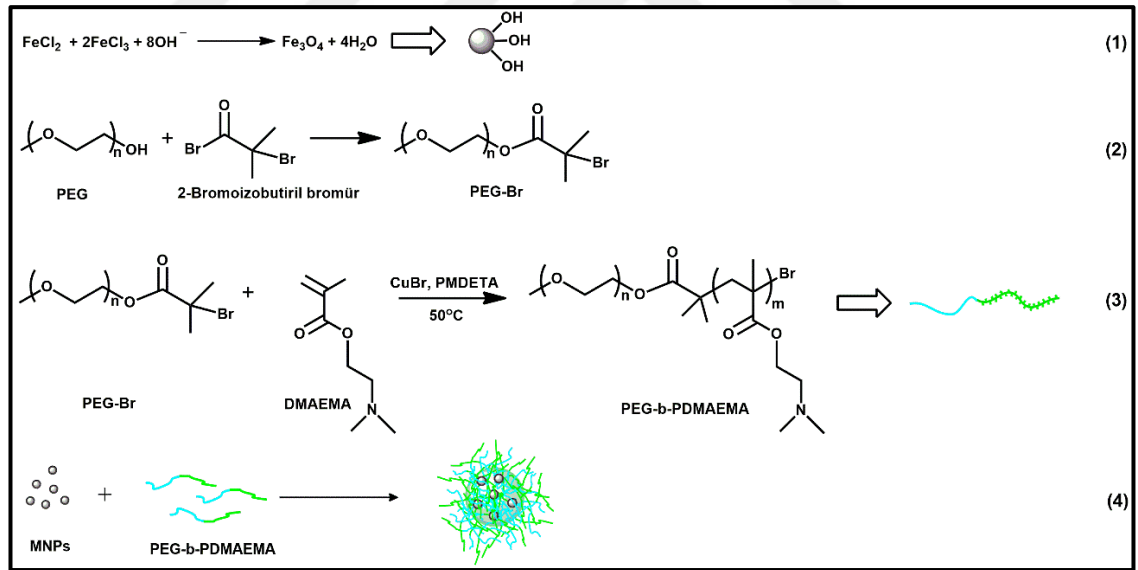
3.3. Yöntem

Bu tezde, manyetik alan ve sıcaklık ile kontrol edilebilen bir ilaç salım sistemi olarak kullanılabilecek manyetik ve ısıya duyarlı polimerik malzemelerin hazırlanması ve bu malzemelerin özelliklerinin karakterizasyonu amaçlanmıştır. Geliştirilen polimerik malzeme, manyetik nanoparçacıkların ısıya duyarlı bir polimer ile birleştirilmesiyle oluşturulmuş ve böylece çoklu uyarana cevap verebilecek şekilde tasarlanmıştır. Hazırlanan manyetik özelliklere sahip polimerik malzemed, destek malzemesi olarak manyetik nanoparçacıklar, ısıya duyarlı ilaç taşıyıcısı olarak ise PEG-*b*-PDMAEMA kopolimeri (PEG-*b*-PDMAEMA) seçilmiştir. İlaç taşıma ve salım özelliklerini modellemek için metilen mavisi ilaç analogu ve doksorubisin anti-kanser ajanı olarak kullanılmış; kontrollü ilaç salımını desteklemek amacıyla manyetik alan kontrollü

hipertermi yöntemi uygulanmıştır. Belirtilen hedeflere ulaşmak için tez üç aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada, manyetik nanoparçacıklar birlikte çöktürme yöntemiyle sentezlenmiş, ısıya duyarlı blok kopolimer PEG-*b*-PDMAEMA ise iki aşamalı Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP) yöntemiyle hazırlanmıştır. İkinci aşamada, PEG-*b*-PDMAEMA ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacıkların sentezi gerçekleştirilmiş, son aşamada ise sentezlenen malzemenin ilaç salım aktivitesi, sıcaklık parametreleri ve hipertermi teknikleri kullanılarak yapılan salım çalışmaları ile test edilmiştir.

3.3.1. Manyetik demir oksit (Fe₃O₄) nanoparçacıkların sentezi

Manyetik demir oksit nanoparçacıkların sentezi, demir(II) ve demir(III) tuzlarının (FeCl₂·4H₂O, FeCl₃·6H₂O) bazik ortamda kontrollü olarak hidrolizi ile gerçekleştirilmiştir. 2 g FeCl₂·4H₂O (Merck) ve 5,2 g FeCl₃·6H₂O (Merck) 10'ar mL saf su içerisinde çözüldükten sonra karıştırılıp 30 mL'ye seyreltilmiş, içine 0,85 mL derişik HCl (Merck) eklendikten sonra azot atmosferi altında 15 dakika karıştırılmıştır. Karışımın sıcaklığı bir yağ banyosunda 80°C'ye çıkarıldıktan sonra içine 100 mL 1,0 M NaOH çözeltisi damla damla eklenmiştir. Son aşamada, sıcaklık 90°C'ye çıkarılarak bu sıcaklıkta azot atmosferinde 2 saat boyunca karıştırılmıştır. (Bkz. Eşitlik 1.1, Şekil 3.1) Bu sürenin sonunda oluşan siyah renkli nanoparçacık karışımı soğutulduktan sonra mıknatısla ayrılmış ve 3 defa saf su ile yıkandıktan sonra ıslak halde karanlıkta saklanmıştır (Topel vd. 2015; Zhang vd. 2010).



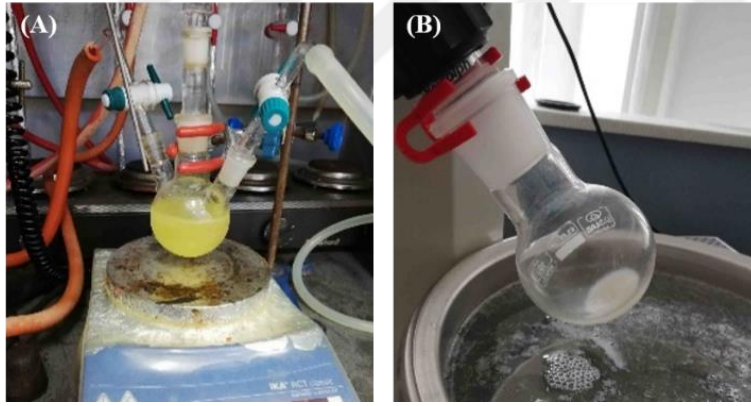
Şekil 3.1. Manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanotaşıyıcı malzemenin sentez aşamaları

3.3.2. Isıya duyarlı poli(etilen glikol)-*b*-poli(2-(dimetilamino)etil metakrilat) (PEG-*b*-PDMAEMA) kopolimerinin sentezi

3.3.2.1. Makrobaşılatıcı poli(etilen glikol) metil eter 2-bromoizobütirat'ın sentezi

Polietilen glikol monometil eter (M_n=2000 g/mol), 2-bromoizobutiril bromür ile trietilamin (Et₃N) katalizörlüğünde gerçekleştirilen bir esterifikasyon tepkimesiyle birleştirilerek, bromür uç grubuna sahip poli(etilen glikol) metil eter 2-bromoizobütirat

(PEG–Br) makro başlatıcısı sentezlenmiştir (Yu vd. 2009). Tepkime denklemi Şekil 3.1’de (2) nolu eşitlik olarak verilmiştir. Bu işlem için 5 g polietilen glikol monometil eter ($M_n=2000$ g/mol), 100 mL’lik bir balonda vakumlanıp azot gazıyla doldurulmuş ve 60°C’ye kadar ısıtılmıştır. Polimer, tamamen eriyene kadar 1 saat boyunca bu sıcaklıkta bekletilmiştir. Polimer eridikten sonra azot atmosferi altında, 60 mL kuru toluen bir damlatma hunisi yardımıyla eklenmiştir. Daha sonra karışıma 1,4 mL trietilamin (Et_3N) ilave edilmiş ve 60°C’de 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Bu sürenin ardından elde edilen homojen karışım bir buz banyosuna alınmış ve sürekli karıştırılarak sıcaklığın 0°C’ye düşmesi sağlanmıştır. Soğutulmuş polimer çözeltisine, 5 mL toluende çözülmüş 1,25 mL 2–bromoizobutiril bromür çözeltisi 1 saat içinde damla damla eklenmiştir. Karışım, azot atmosferinde 0°C’de 2 saat boyunca karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığına getirilmiş ve oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırılmıştır. Tepkime sonucunda elde edilen bulanık sarı karışım filtre kağıdından süzülmüş ve süzütünün içerisindeki çözücü, vakumlu bir fırında uzaklaştırılmıştır (Şekil 3.2). Tepkime sonucu elde edilen ürün, 50 mL CH_2Cl_2 içinde tekrar çözülmüş ve sırasıyla 15 mL doymuş $NaHCO_3$ ve $NaCl$ çözeltileri ile iki kez yıkanmıştır. Yıkama işleminin ardından polimer çözeltisi $MgSO_4$ ile kurutulmuştur. Çözücü, bir evaporatör ve vakumlu fırın yardımıyla uzaklaştırılmış ve beyaz renkli poli(etilen glikol) metil eter 2–bromoizobütirat (PEG–Br) kristalleri elde edilmiştir (Şekil 3.2). Ürün, sıcak izopropanolde çözündükten sonra yeniden kristallendirme yöntemiyle saflaştırılmıştır. Son olarak, elde edilen poli(etilen glikol) metil eter 2–bromoizobütirat (PEG–Br) kristalleri filtrelenmiş ve 1 gece boyunca oda sıcaklığında vakum altında bir fırında kurutulmuştur. Sentezlenen makrobaşılatıcının yapısı FTIR ve NMR ölçümleriyle karakterize edilmiştir.



Şekil 3.2. PEG–Br sentez karışımı; saflaştırma öncesi (A) ve sonrası (B)

3.3.2.2. Poli(etilen glikol)–b–poli(2–(dimetilamino)etil metakrilat) (PEG–b–PDMAEMA)’ın ATRP yöntemiyle sentezi

PEG–b–PDMAEMA kopolimerinin sentezi, monomer, başlatıcı, katalizör ve ligandan oluşan tepkime bileşenlerin kullanıldığı bir Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (Matyjaszewski, 2012). Bu işlem için 220 mg (0,1 mmol) PEG–Br makro başlatıcısı, 0,0417 mL (0,2 mmol) PMDETA ligandı, 17 mg (0,1 mmol) $CuBr$ katalizörü, 1,607 mL (9,57 mmol) DMAEMA monomeri (monomer: başlatıcı: katalizör: ligand oranı = 95.7:1:1:2) ve 3 mL 2–bütanon 50 mL’lik bir reaksiyon balonunda karıştırılmıştır. (Farklı zincir uzunluğunda kopolimerler sentezlemek için 3 farklı monomer oranı çalışılmıştır: 70, 95 ve 150)

Tepkime karışımı, sıvı azot içinde 5 dakika süreyle soğutulmuş (soğutma sırasında musluğun donmasını önlemek için dikkat edilmiştir), ardından musluk açıkken 5 dakika boyunca vakumlanmıştır. Daha sonra musluk kapatılmış ve balon oda sıcaklığında suyla dolu bir kaba yerleştirilerek hava kabarcıklarının çıkışı sağlanmıştır. Bu işlem, kapta herhangi bir gaz çıkışı gözlemlenmeyene kadar tekrarlanmıştır (Bkz. Şekil 3.3). Bu yöntem *Freeze–Pump–Thaw* denir ve tepkime karışımındaki çözünmüş oksijen ve diğer gazların bertaraf edilmesi için uygulanır.



Şekil 3.3. Freeze–pump–thaw yöntemiyle çözünmüş gazların uzaklaştırılması

Hazırlanan tepkime karışımı, azot gazıyla doldurulduktan sonra 50°C’de 20 saat boyunca karışmaya bırakılmıştır. Bu sürenin sonunda kahverengi ile parlak yeşil arasında değişen renkte bir jel karışımı elde edilmiştir (Şekil 3.1 No. 3). Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra 10 mL THF ilave edilerek çözünmüş ve bakır tuzlarını ayırmak için nötr alümina içeren bir kolondan geçirilmiştir. Elde edilen polimer çözeltisinden bir döner buharlaştırıcıda deriştirilmiş ve daha sonra 10 mL soğuk n–hekzan kullanılarak polimerin çöktürülmesi sağlanmıştır. Çöken polimer filtrelendikten sonra vakum etüvünde kurutulmuştur. Sentezlenen kopolimerlerin yapıları ve molekül ağırlıkları FTIR, ¹H–NMR, ¹³C–NMR ve GPC analizleri ile karakterize edilmiştir.

Sentezlenen blok kopolimerlerin LCST değerini belirlemek için iki farklı yöntem uygulanmıştır: (1) *doğrudan gözlem yöntemi*: Çözeltide bir bulanıklığın ortaya çıktığı ilk an LCST değeri olarak belirlenmiştir (Zhuo vd. 2022), (2) *Spektrofotometrik yöntem*: UV/vis Cary 100 Bio cihazı kullanılarak, 500 nm dalga boyunda ve 25–65°C sıcaklık aralığında, 1°C/dakika ısıtma hızıyla yapılan ölçüm sonucunda %50’lik ışık geçirgenliğine ulaşılan sıcaklık LCST değeri olarak kaydedilmiştir (Sidoli vd. 2019).

3.3.3. Manyetik nanoparçacıkların PEG–b–PDMAEMA blok kopolimeri ile doğrudan modifikasyonu

5 mg PEG–b–PDMAEMA blok kopolimeri, 5 mL ultra saf su içinde çözülmuş ve bir gün boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Elde edilen homojen polimer çözeltisine 20 mg kuru manyetik nanoparçacık eklenmiş 15°C sıcaklıkta 30 dakika boyunca ultrasonik banyoda tutulmuştur. Bu işlem boyunca ultrasonik etki nedeniyle olası ısı artışı engellemek için sıcaklık sabit tutulmuştur. Tepkime tamamlandıktan sonra, PEG–b–PDMAEMA polimeri ile modifiye edilen manyetik nanoparçacıklar ultra saf su ile yıkanmış ve oda sıcaklığında vakumlu bir fırında 24 saat boyunca kurutulmuştur. Elde edilen manyetik MNP/PEG–b–PDMAEMA nanomalzemesinde

manyetik nanoparçacıklar ile blok kopolimer arasındaki etkileşim FTIR ve TGA analizleriyle incelenmiş, yapısal ve morfolojik değişimler DLS ve TEM ölçümleri aydınlatılmıştır (Şekil 3.1, No. 4).

3.3.4. Manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanotaşıyıcı malzemenin (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA) içine ilaç yüklenmesi

Geliştirilen manyetik ve ısıya duyarlı polimerik taşıyıcı nanomalzemenin ilaç taşıma potansiyelini belirlemek amacıyla metilen mavisi ve ilaç (doksorubisin) yükleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, öncelikle metilen mavisi ve doksorubisin için yükleme kapasiteleri belirlenmiştir. Bunun için 20 mg MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesi ayrı ayrı 5 mg/L (0,016 mol/L) metilen mavisi ve 20 mg/L (0,037 mol/L) doksorubisin çözeltilerine eklendikten sonra karışım 24 saat boyunca karanlık ortamda çalkalamaya bırakılmıştır. Süre sonunda, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkları bir mıknatıs yardımıyla ayrılmış ve kalan çözeltideki metilen mavisi ve doksorubisin miktarları ayrı ayrı ölçülerek malzemenin metilen mavisi ve doksorubisin yükleme kapasiteleri (*LC*) ve yükleme verimleri (*LE*) aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\text{Yükleme kapasitesi (LC)} = \frac{w_1 - w_2}{w_{\text{nano}}} \quad (3.3)$$

$$\text{Yükleme verimliliği (LE)} = \frac{w_1 - w_2}{w_1} \times 100\% \quad (3.4)$$

Burada,

w_1 : ilacın başlangıç miktarı (mg)

w_2 : ilacın kalan miktarı (mg)

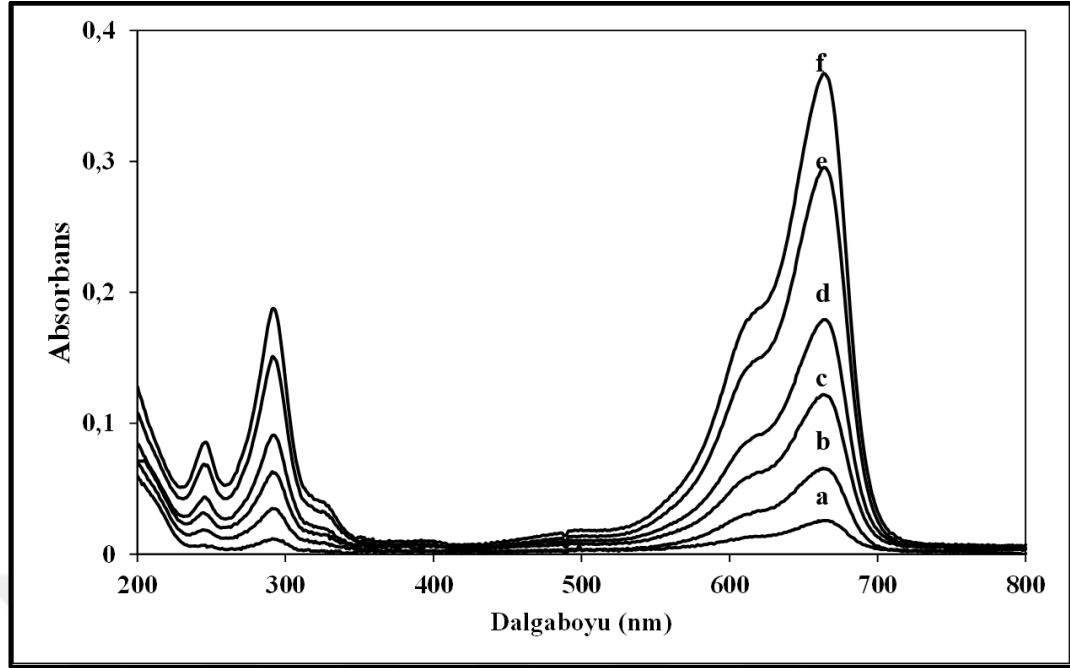
w_{nano} : nanomalzeme miktarı (mg)

3.3.4.1 Metilen mavisi adsorpsiyon çalışmaları için kalibrasyon eğrisinin hazırlanması

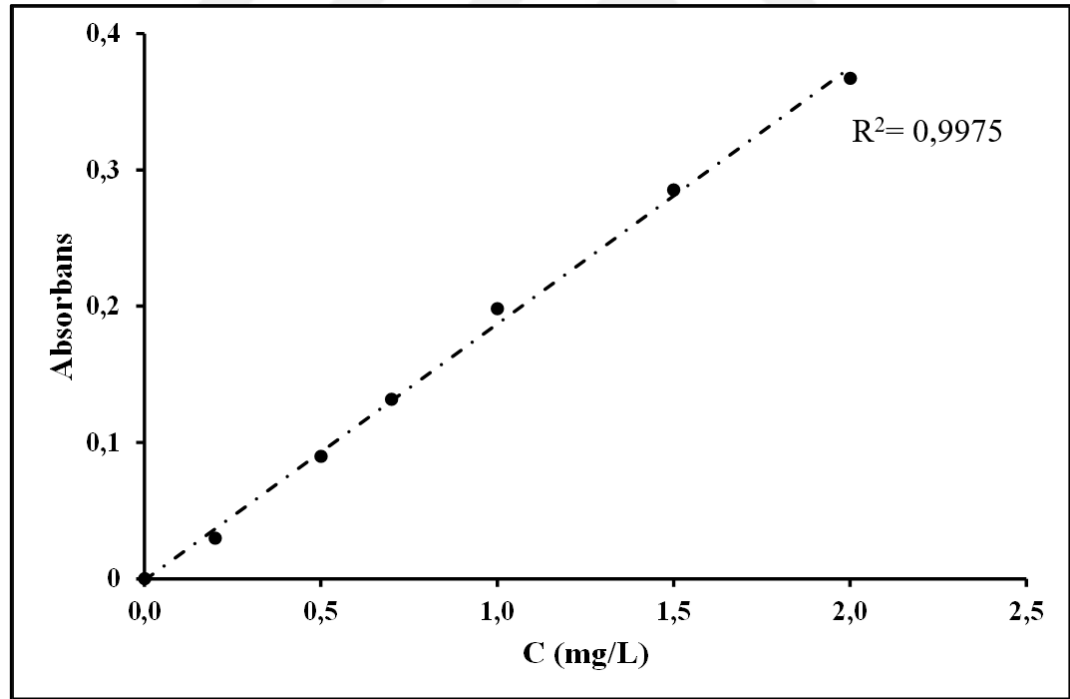
Metilen mavisinin derişimi Carry 100 marka UV/vis spektrofotometre ile 400–800 nm aralığında gerçekleştirilen UV/vis spektrofotometrik ölçümler sonucunda elde edilmiştir. Öncelikle, farklı derişimlerde (0,2, 0,5, 0,7, 1, 1,5 ve 2 mg/L) metilen mavisi içeren çözeltilerin 400–800 nm aralığında spektrumları alınmış ve metilen mavisinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyundaki absorbans değerlerinden Lambert–Beer yasasına göre bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur.

$$A = \varepsilon \cdot I \cdot C \quad (3.5)$$

Burada *A* absorbans; ε absorpsiyon katsayısı (absorptivite) ($\text{L} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$); *I* küvet kalınlığı (cm) ve *C* derişimdir (mg/L). Bu denklem kullanılarak her numune için ölçülen absorbans değerlerinden derişim değerleri hesaplanmıştır.



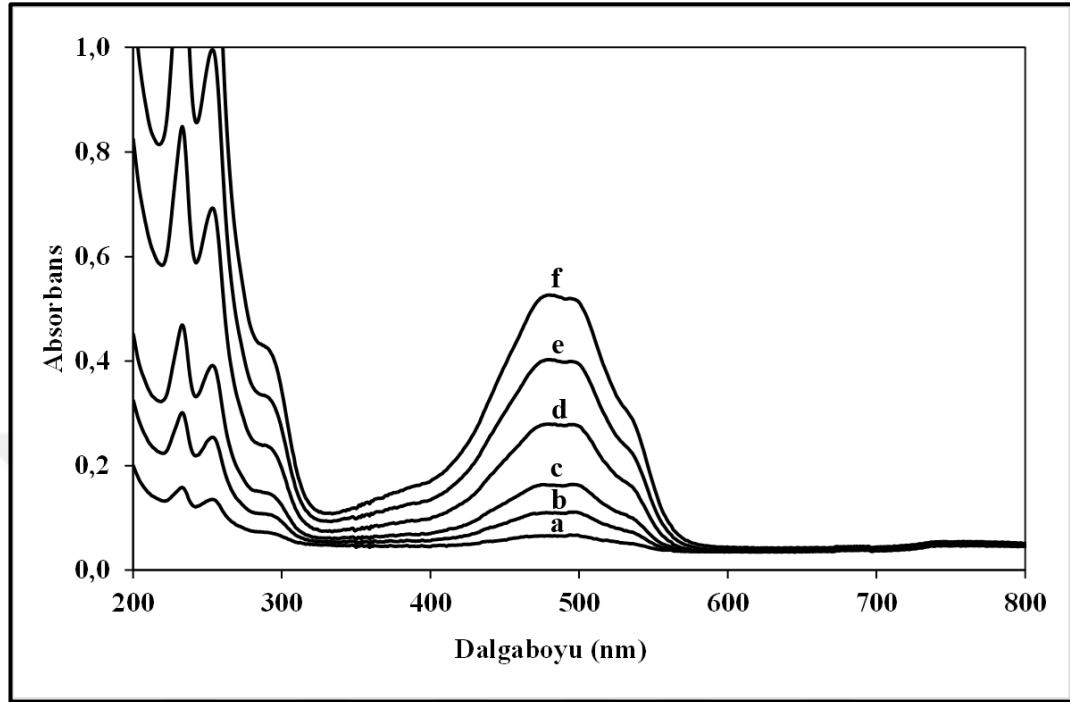
Şekil 3.4 Farklı derişimlerdeki metilen mavisi çözeltilerinin absorpsiyon spektrumları (a) 0,2; (b) 0,5; (c) 0,7; (d) 1,0; (e) 1,5 ve (f) 2 mg/L



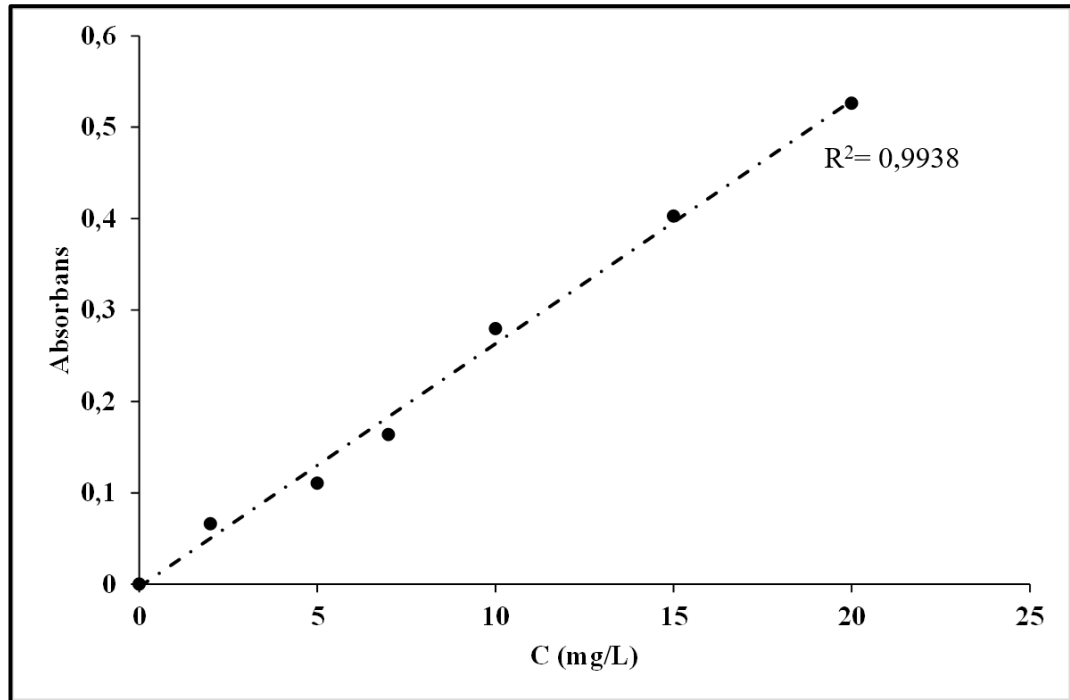
Şekil 3.5 Metilen mavisi için 663 nm'deki absorbans değerlerinden elde edilen kalibrasyon grafiğı

Aynı çalışma doksorubisin için de tekrarlanmış ve doksorubisin derişimini belirlemek için bir kalibrasyon grafiğı elde edilmiştir. Bunun için 2, 5, 7, 10, 15 ve 20 mg/L derişimlerinde doksorubisin çözeltileri hazırlanmış 200–800 nm aralığında spektrumları ölçülmüştür. Doksorubisinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalga boyu

485 nm olarak belirlenmiş ve bu dalga boyundaki absorbans değerinin kullanarak Lambert–Beer yasasına kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.6 ve 3.7’te verilmiştir.



Şekil 3.6. Farklı derişimlerdeki doksorubisin çözeltilerinin absorpsiyon spektrumları; (1) 2; (b) 5; (c) 7; (d) 10; (e) 15 ve (f) 20 mg/L



Şekil 3.7. Doksorubisinin 485 nm’deki absorbans değerlerinden elde edilen kalibrasyon grafiği

3.3.5. Manyetik ve ısıya duyarlı MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanotaşıyıcı malzemenin hipertermi özelliklerinin belirlenmesi

Geliştirilen manyetik ve ısıya duyarlı polimerik nanotaşıyıcı malzemenin manyetik alan etkisiyle hipertermi özellikleri Akdeniz Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde geliştirilen hipertermi cihazıyla test edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Geliştirilen hipertermi sisteminde, optimum AC manyetik alan elde edebilmek için gerekli parametreler test edilmiştir. Belirli derişime sahip manyetik nanoparçacık dispersiyonları 10 mL'lik bir şişeler içinde cihazın bobinine yerleştirilmiş ve numune sıcaklığı bilgisayara bağlı bir termal kamera ile tespit edilmiştir. Hipertermi ölçümleri iki farklı başlangıç sıcaklığı (25°C ve 37°C) seçilerek gerçekleştirilmiştir. Optimum frekans ve manyetik alan belirlendikten sonra başlangıç sıcaklığı ve nanoparçacık derişiminin *Özgül Soğurma Oranı* (SAR) ve *İçsel Güç Kaybı* (ILP) parametrelerine etkisi incelenmiştir. SAR değerleri, Eşitlik 1.3 kullanılarak hesaplanmıştır. Eşitlik 1.3'te, suyun ısı kapasitesi, C_p (4,185 J.g⁻¹.°C⁻¹); çözelti hacmi, V_s (mL); sıcaklık farkı (ilk 30 saniyede), (ΔT) ve Δt , zaman değişimi (30 saniye) olarak verilmektedir. ILP değeri ise Eşitlik 1.4 ile hesaplanmıştır. Burada, manyetik alan frekansı (kHz), f ve manyetik alan (kA/m), H ile verilmiştir.

Hipertermi sistemi çevresindeki sıcaklığı sabit tutmak için indüksiyon sisteminden bir su banyosu aracılığıyla devamlı su geçirilmek suretiyle soğutulmuştur. Çözeltide meydana gelen sıcaklık değişimini tespit etmek için termal kamera kullanılmıştır. 10 mL'lik şişelerde 3, 5, 10 ve 15 mg/mL derişimlerine sahip manyetik nanoparçacık numuneleri kullanmadan önce birkaç dakika boyunca ultrasonik banyoda bekletilmiştir. Örnekler bobin içine yerleştirilmeden önce başlangıç sıcaklığı (25°C ve/veya 37°C'ye) ayarlanmıştır. Her biri çözelti bobinin ortasına yerleştirildikten sonra belirli bir süre boyunca manyetik alan uygulanmış ve belirli zaman aralıklarında sıcaklıkları ölçülmüştür. Ölçülen zamana karşı sıcaklık değişimleri üzerinden hipertermi özellikleri yorumlanmıştır.

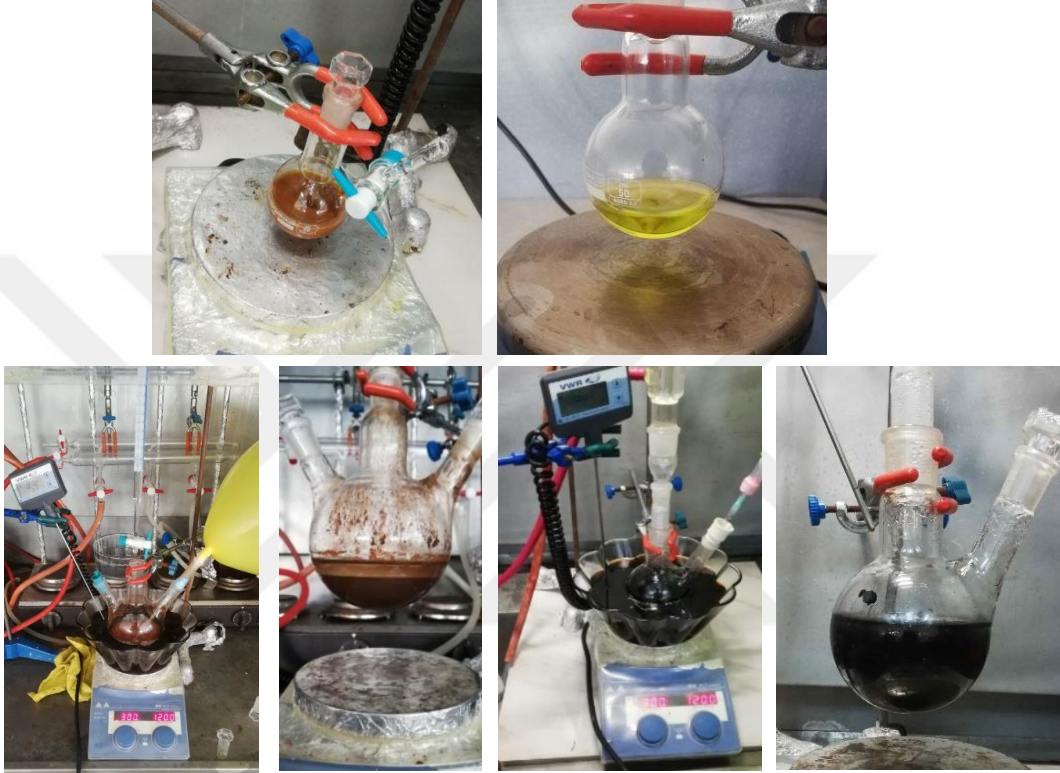
3.3.6. Hesaplamalı analiz yöntemiyle moleküler modelleme

Bu tezde geliştirilen moleküllerin hesaplamalı kuantum kimyasal modelleme analizleri, Endonezya İslam Üniversitesi Matematik ve Fen Bilimleri Fakültesi Kimya Bölümü tarafından kullanım lisansı alınmış olan Gaussian09 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, incelenen molekül, Becke–Yang–Parr (B3LYP) yönteminden (Becke, 1993) ve 3–21* temel fonksiyonundan elde edilen üç hibrit fonksiyonel parametre ile, *Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi* (DFT) kullanılarak minimum enerjiye sahip bir yapı elde etmek için optimize edilmiştir. 3–21* temel fonksiyonu, hafif bir temel set olmasına rağmen, organik moleküllerin modellenmesinde oldukça iyi sonuçlar verebilmektedir (Zandler ve D'Souza, 2006). *En Yüksek Enerjiye Sahip Dolu Moleküler Orbital* (HOMO) ve *En Düşük Enerjiye Sahip Boş Moleküler Orbital* (LUMO) yapıları aynı teori kullanılarak hesaplanmıştır. Geometri, elektronik yapı, elektron yoğunluğu, kimyasal reaktivite ve enerji seviyeleri hakkında daha derin bilgi edinmek amacıyla, önceki çalışmalarda kullanılan analitik tekniklerle çeşitli fiziksel parametreler belirlenmiştir (Hadisaputra vd. 2017).

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Manyetik Nanoparçacıkların Sentezi ve Karakterizasyonu

Bu araştırmada hipertermi tekniğinde rol oynayan en önemli malzeme manyetik nanoparçacıklardır (Fe_3O_4). Manyetik nanoparçacıkların sentezi, birlikte çöktürme yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Bkz. Bölüm 3.3.1). Sentez aşamaları Şekil 4.1 gösterilmiştir.

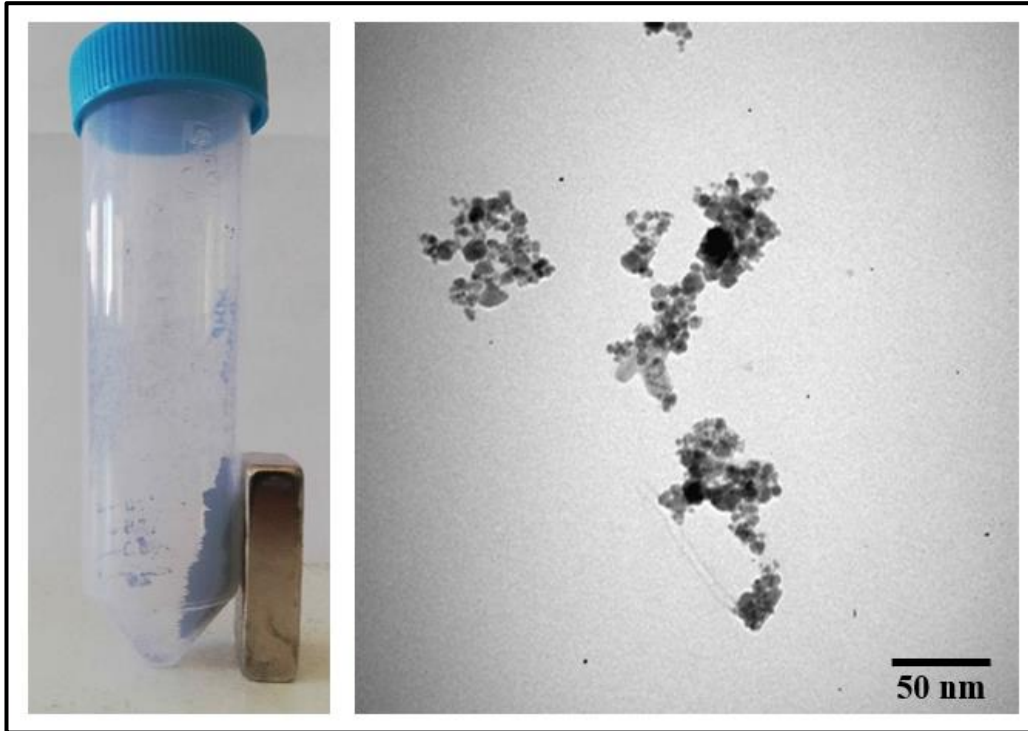


Şekil 4.1. Manyetik nanoparçacıkların sentez aşamalarına dair görseller

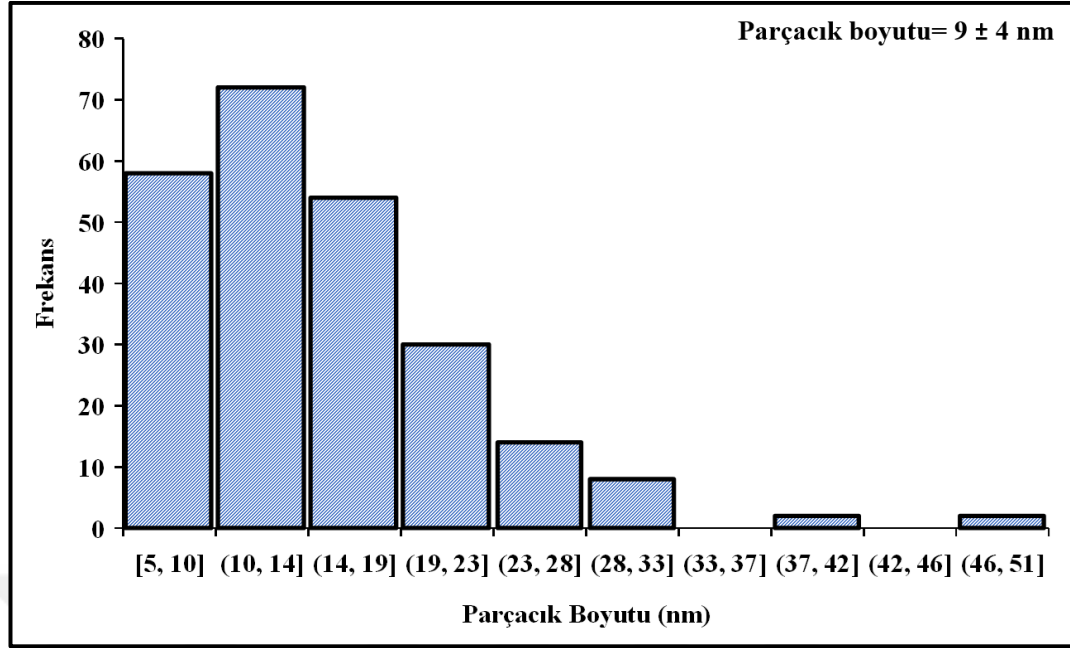
Yüksek manyetik özelliklere sahip siyah renkteki manyetik nanoparçacıkların (Fe_3O_4) sentezlenebilmesi için birtakım koşullar ayarlanmalıdır. Manyetik nanoparçacıklar ilk oluşurken sentezin başında her bir demir iyonunun hidroksit kompleksleri oluşur. Şekil 4.1'deki (alt solda) kahverengimsi renkteki çözelti ısı muamele ile koyu kahverengi/siyah renkte manyetik Fe_3O_4 nanoparçacıklarına dönüşür (Şekil 4.1, alt sağda). Stokiyometrinin iyi ayarlanamadığı durumlarda, eğer ortamdaki Fe^{2+} iyonları yeterli miktarda olmazsa, ele geçen karışımda Fe_2O_3 miktarı fazla olacağından ürünün rengi kahverengiye kayabilir. Bunu engellemek için ortamdaki Fe^{+3} iyonunu sınırlayıcı reaktif olarak ayarlanması ve ayrıca çözeltinin sürekli azot gazıyla doyurularak ortamdaki Fe^{2+} iyonlarının yükseltgenmesinin engellenmesi gerekir. Ayrıca, öncül metal klorür çözeltileri (FeCl_2 ve FeCl_3) hidroklorik asit varlığında asidik koşullarda hazırlanmalıdır. Böylelikle, depolama sırasında oluşmuş olabilecek olası metal oksitler çözünmüş olur. Manyetik Fe_3O_4 nanoparçacıklarının güçlü manyetik özellikleri Fe^{2+} iyonundan daha fazla etkilenmektedir. Bunun nedeni, Fe^{2+} iyonlarının spin katkısının Fe^{3+} 'dan daha büyük olması ve bu durumun, manyetik nanoparçacıkların daha yüksek bir manyetik momente sahip olmasına yol açmasıdır (Ahmed vd. 2013;

Orchard, 2003). Sentezin ilk aşamasında kahverengimsi renk, düşük manyetik özelliğe sahip demir(III) oksit (Fe_2O_3) ile daha yüksek manyetik özelliğe sahip manyetit (Fe_3O_4) karışımından kaynaklanır. Sentezin ilerleyen aşamalarında ısıtma işlemlerinde parçacıkların kimyasal yapısı demir(III) oksit (Fe_2O_3)’ten demir(II), (III) oksit (Fe_3O_4) karışık spinel ferrit oksit yapısına dönüşerek manyetit kristal oluşumunu tamamlamaktadır. Bu durum süspansiyonda siyahımsı kahverengi rengin baskın olmasını sağlamaktadır. Sentez aşamasında çözeltilerin renk değişim aşamaları Şekil 4.1 ve Şekil 7.1’de ayrıntılı olarak görülmektedir. Diğer yandan, birlikte çökeltme yönteminde ortamın yüksek hızla karıştırılması nanometre boyutunda parçacıkların oluşumunu da maksimuma çıkarmaktadır (Mandel vd. 2015).

Sentezlenen manyetik nanoparçacıkların hidrodinamik çapları ve dispersiyon kararlılıklarının belirlenmesi için dinamik ışık saçılımı (DLS) ölçümleriyle belirlenmiş, manyetik nanoparçacıkların hidrodinamik çaplarının 35 nm olduğu homojen bir parçacık dağılımı sergilediği belirlenmiştir. Nanoparçacık dispersiyonu ultrasonik banyoda bekletildiğinde parçacık boyutunda bir artış olduğu tespit edilmiş, bunun nedeninin ultrasonik dalgaların parçacıklar arasında yoğun çarpışmalara neden olarak manyetik özellikteki parçacıkların agregasyona yol açması olarak nitelendirilmiştir. Ayrıca, yapılan zeta potansiyeli ölçümleri sonucunda nötr sulu çözeltide manyetik nanoparçacıkların zeta potansiyellerini $-2,5 \pm 0,5$ mV olduğu dolayısıyla yüzey yüklerinin negatif olduğu belirlenmiştir. Manyetik nanoparçacıkların boyutu ve morfolojik yapısı TEM ölçümleriyle aydınlatılmıştır. TEM ölçümlerinden elde edilen görüntüleri ve parçacık boyut dağılımı Şekil 4.2 ve 4.3’de verilmiştir. Elde edilen TEM görüntüleri incelendiğinde manyetik nanoparçacıkların homojen bir dağılım sergilediği belirlenmiş ve ImageJ programı ile parçacık boyutlarının 9 ± 4 nm olduğu hesaplanmıştır (Schneider vd. 2012).



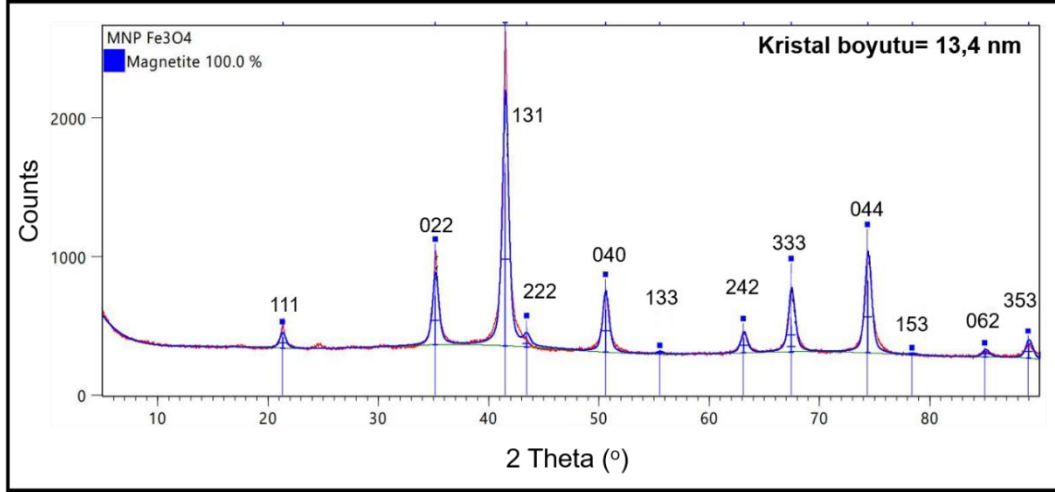
Şekil 4.2. Manyetik Fe_3O_4 nanoparçacıkların TEM görüntüleri (Ölçek çubuğu=50 nm)



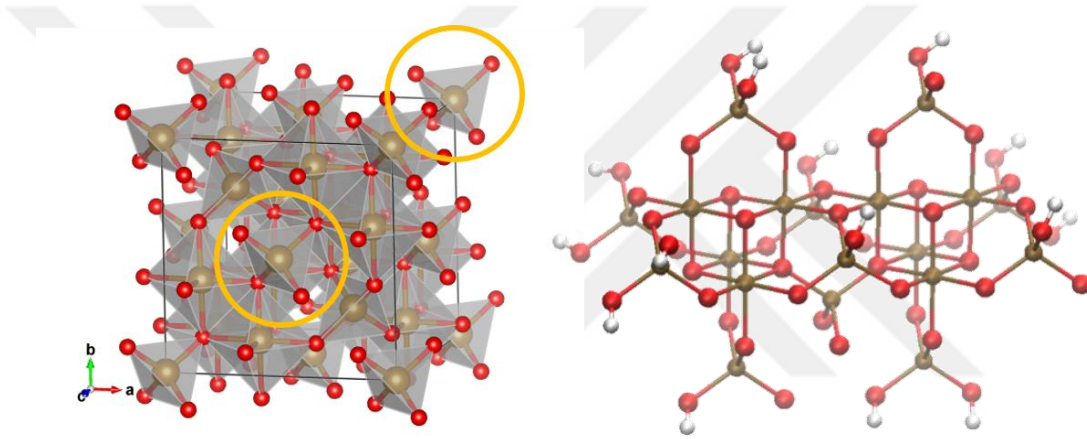
Şekil 4.3. Manyetik nanoparçacıkların TEM görüntülerinden elde edilen boyut dağılımı

Manyetik nanoparçacıkların boyutunu ve kristal yapısını X-ışını kırınımı (XRD) ölçümleriyle gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.4'te elde edilen XRD kırınım deseninde, Kobalt $K\alpha$ X-ışını kaynağı kullanılmış ve elde edilen X-ışını kırınım desenleri, uluslararası toz kırınım standartlarına (JCPDS, Joint Committee on Powder Diffraction Standards) göre analiz edilmiştir. Kobalt temelli X-ışını kaynağından gelen radyasyon, demir içeren malzemelerdeki floresan ışınlarını ortadan kaldırdığı için sinyal/gürültü oranını geliştirerek sonuçlarının güvenilirliğini artırmaktadır (Mos vd. 2017). Kırınım desenleri incelendiğinde piklerin manyetit yapısına sahip Fe_3O_4 parçacıklarına (JCPDS Card No. 19-0629) ait olduğu açıkça doğrulanmış ve diğer fazlara rastlanmamıştır (Iyengar vd. 2014). Parçacıklar kübik yapıya sahip olup $Fd-3m$ [227] kristal uzay grubuna aittir. Manyetit kristalinde Fe^{3+} iyonları oktahedral yapıya, Fe^{2+} iyonları tetrahedral yapıya sahip olacak biçimde düzenlenmiştir. (Bkz. Şekil 4.5) (Jain vd. 2013). Şekil 4.4'de görülen X-ışını kırınım deseninde, $21,29^\circ$, $35,13^\circ$, $41,52^\circ$, $43,45^\circ$, $50,72^\circ$, $55,55^\circ$, $63,21^\circ$, $67,49^\circ$, $74,32^\circ$, $78,43^\circ$, $85,01^\circ$ ve $88,93^\circ$ 2θ açılarındaki pikler, sırasıyla, (111), (022), (131), (222), (040), (133), (242), (333), (044), (153), (062) ve (353) düzlemlerinden gelen yansımalar karşılık gelmektedir (Şekil 4.4 ve Çizelge 4.1).

X-ışını kırınım deseninde 2θ açılarındaki pikler değerlendirildiğinde $41,52^\circ$ 'de (131) düzleminde gelen saçılmaya karşılık gelen en şiddetli pik için örgü parametresi $0,8375$ nm olarak hesaplanmıştır. Diğer pikler için bu parametrenin ortalama değeri $0,8376 \pm 0,0009$ nm'dir. Örgü parametresinin hesaplanmasına ilişkin ayrıntılı bilgi Çizelge 4.1'de verilmiştir. Manyetit Fe_3O_4 kristal yapısına sahip manyetik nanoparçacıklar için belirlenen ortalama örgü parametresi literatür ile uyumludur (Bandhu vd. 2009). Şekil 4.4'deki kırınım desenindeki pikler Scherrer denklemi (Eşitlik 3.2) kullanılarak analiz edildiğinde manyetik nanoparçacıkların ortalama kristal boyutlarının $13,4 \pm 1,6$ nm olduğu belirlenmiştir. Bu değer TEM ölçümlerinden elde edilen ortalama parçacık boyutu ile uyumludur.



Şekil 4.4. Manyetik nanoparçacıklara ait X-ışını kırınım deseni



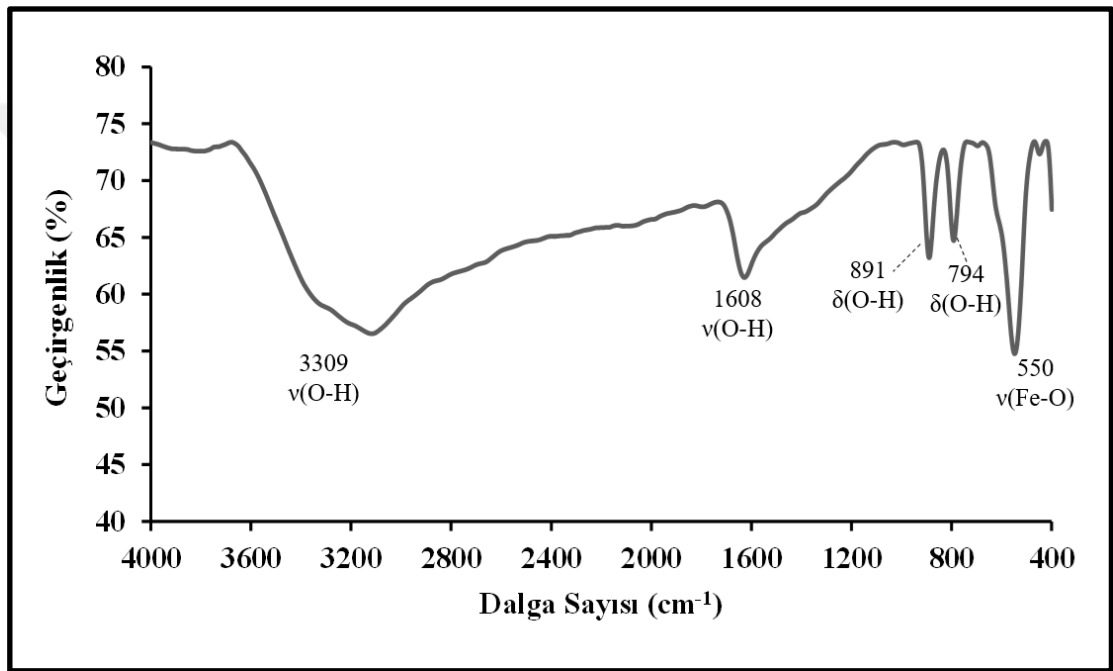
Şekil 4.5. $Fd\bar{3}m$ uzay grubuna sahip manyetit (Fe_3O_4) kristalinin kristal kafes yapısı

Çizelge 4.1. Sentezlenen Fe_3O_4 nanoparçacıkların örgü parametreleri

Bragg'ın açısı			Basit Kübik			s	Oranı	Örgü Parametreleri (nm)
2θ	θ	Sin θ	h	k	l	$h^2+k^2+l^2$	$\sin^2\theta/s$	$a=(\lambda^2/4(\sin^2\theta/s))^{1/2}$
21,29	10,645	0,1847	1	1	1	3	0,011374	0,8392
35,13	17,565	0,3018	0	2	2	8	0,011384	0,8388
41,52	20,760	0,3545	1	3	1	11	0,011422	0,8375
43,45	21,725	0,3702	2	2	2	12	0,011418	0,8376
50,72	25,360	0,4283	0	4	0	16	0,011465	0,8359
55,55	27,775	0,4660	1	3	3	19	0,011429	0,8372
63,21	31,605	0,5241	2	4	2	24	0,011443	0,8367
67,49	33,745	0,5555	3	3	3	27	0,011429	0,8372
74,32	37,160	0,6040	0	4	4	32	0,011402	0,8382
78,43	39,215	0,6322	1	5	3	35	0,011421	0,8375
85,01	42,505	0,6757	0	6	2	40	0,011413	0,8378
88,93	44,465	0,7005	3	5	3	43	0,011411	0,8378

λ (Co K α) = 0,179 nm, Örgü parametresi = 0,8376±0,0009 nm

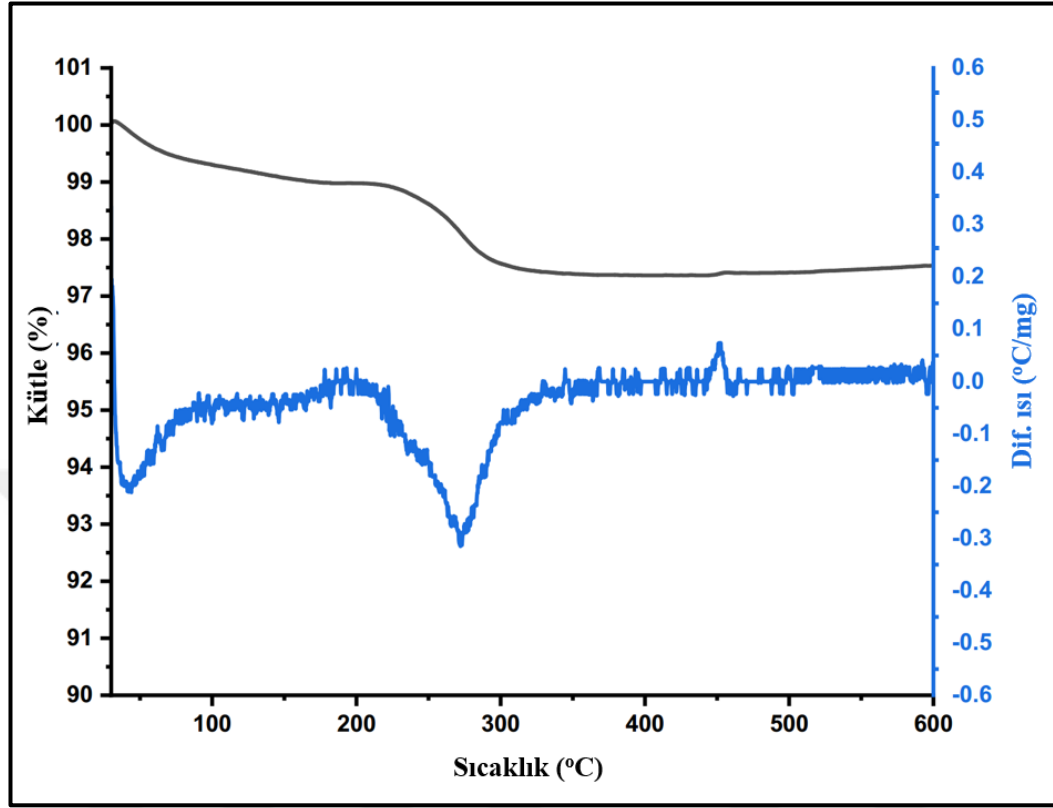
Manyetik nanoparçacıkların yüzeylerindeki fonksiyonel gruplar FTIR spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Elde edilen FTIR spektrumu Şekil 4.6'de verilmiştir. Genel olarak, manyetik nanoparçacıklardaki Fe–O bağlarının titreşim bandları 624 ila 425 cm^{-1} arasında yer almaktadır. Şekil 4.6'da 550 cm^{-1} 'de gözlemlenen şiddetli pik manyetik Fe_3O_4 nanoparçacıklarındaki karakteristik Fe–O gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. Ayrıca, 3309 cm^{-1} ve 1608 cm^{-1} 'deki pikler manyetik nanoparçacık yüzeyindeki –OH gruplarındaki O–H gerilmelerine karşılık gelmektedir. Parçacık yüzeyindeki O–H gruplarındaki eğilme titreşimleri 891 ve 794 cm^{-1} 'deki iki güçlü titreşim bandı ile kendini göstermektedir (Stoia vd. 2016). Bu bulgular, sentezlenen Fe_3O_4 nanoparçacıklarının yüzeyinin genel olarak hidrofilik özelliklere sahip olduğu ve birçok O–H grubu içerdiği göstermektedir. Manyetik nanoparçacıkların bu hidrofilik yüzeyi diğer moleküllerle etkileşimlerinde önemli bir rol oynayacaktır.



Şekil 4.6. Manyetik nanoparçacıkların FTIR spektrumu

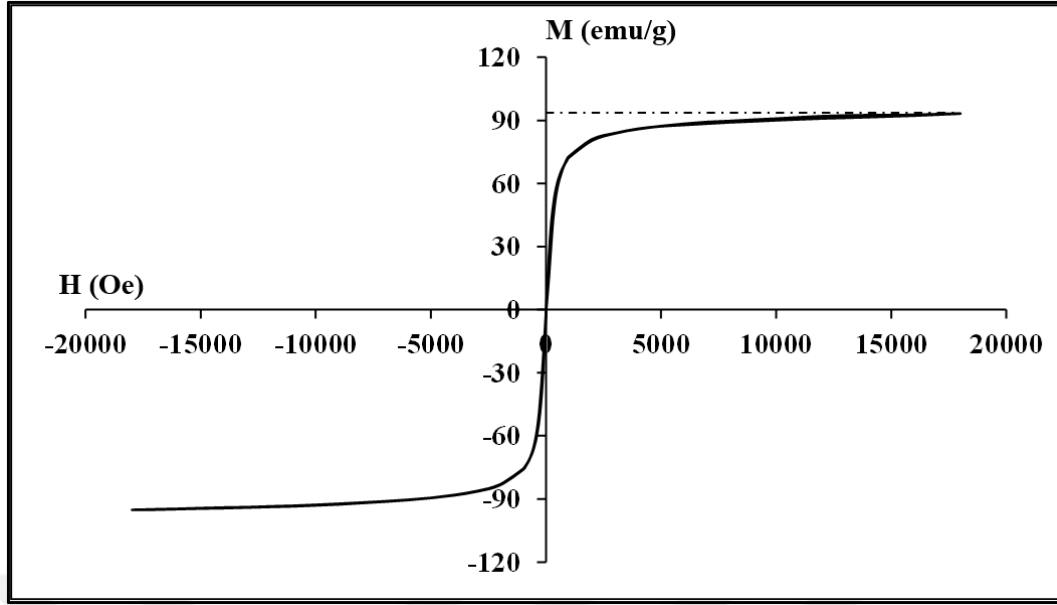
Parçacıkların bileşimini ve termal kararlılığını belirlemek için termogravimetrik analiz (TGA) ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, elde edilen veriler üzerinde Diferansiyel Termal Analiz (DTA) yapılarak ısıtma işlemi sırasında numune tarafından ne kadar enerji absorplandığı/salındığını belirlenmiştir. Yapılan TGA ölçüm sonuçları Şekil 4.7'de görülmektedir. TGA grafiği incelendiğinde, 30–100°C aralığında numuneden su kaybı nedeniyle bir ağırlık kaybı olduğu görülmektedir. Numunedeki su uzaklaştıktan sonra 362°C'ye kadar %2,5 seviyesinde bir ağırlık kaybı olduğu gözlenmiştir. Bu durum, manyetik nanoparçacık yüzeyindeki safsızlıkların uzaklaştırılmasından kaynaklanmış olabilir. Manyetik nanoparçacıkların TGA grafiğinde 362°C'den sonra belirgin bir ağırlık artışı gözlenmiştir. Bu anomali DTA grafiğinde de bir atış biçiminde ortaya çıkmıştır. Bu durum manyetik nanoparçacığın kristal yapısında ısı muamele sonucunda bir değişiklik olduğuna işaret etmektedir. Literatürde, yüksek sıcaklıkta ortamda bulunabilecek gaz kirleticilerin de etkisiyle manyetit (Fe_3O_4) hematit

(α -Fe₂O₃) ve/veya maghemit (γ -Fe₂O₃) gibi diğer kristal formlarına dönüşebildiği bildirilmiştir (Ali vd. 2021; Grosu vd. 2017).



Şekil 4.7. Manyetik nanoparçacıkların TGA–DTA ölçüm sonuçları

Kristal yapıya sahip Fe₃O₄ nanoparçacıklarının manyetik özelliklerini belirlemek için, oda sıcaklığında ± 2 Tesla aralığında bir manyetik alana sahip Titreşimli Örnek Manyetometresi (VSM) cihazı incelenmiş ve sentezlenen Fe₃O₄ nanoparçacıklarının manyetik mıknatıslanma değerinin, Şekil 4.8’de gösterildiği gibi ~ 96 emu/g’lık bir doygunluk değerine ulaştığını belirlenmiştir.



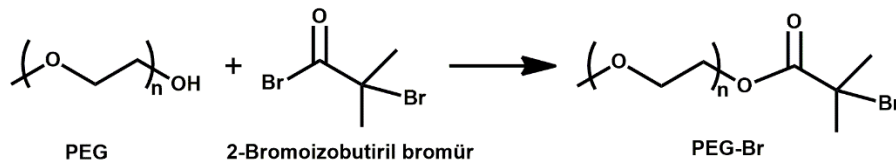
Şekil 4.8. Manyetik nanoparçacıklarının manyetizasyon özellikleri

4.2. Isıya Duyarlı PEG-*b*-PDMAEMA Blok Kopolimerinin Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu ile (ATRP) Sentezi ve Karakterizasyonu

Bu aşamada, polietilen glikol monometil eter ($M_n=2000$ g/mol) bloğu kullanılarak farklı uzunluklara sahip ısıya duyarlı poli(etilen glikol)-blok-poli((2-dimetilamino)etil metakrilat (PEG-*b*-PDMAEMA) blok kopolimerleri sentezlenmiştir. Polietilen glikol bloğu ucundan 2-(dimetilamino)etil metakrilat monomerinin ATRP yöntemiyle polimerizasyonu için öncelikle polietilen glikol monometil eterin (PEG) 2-bromoizobutiril bromür ile bromlanarak bir makro başlatıcıya dönüştürülmesi gerekir (Yu vd. 2009).

4.2.1. Poli(etilen glikol) metil eter 2-bromoizobutirat (PEG-Br) makro başlatıcısı sentezi

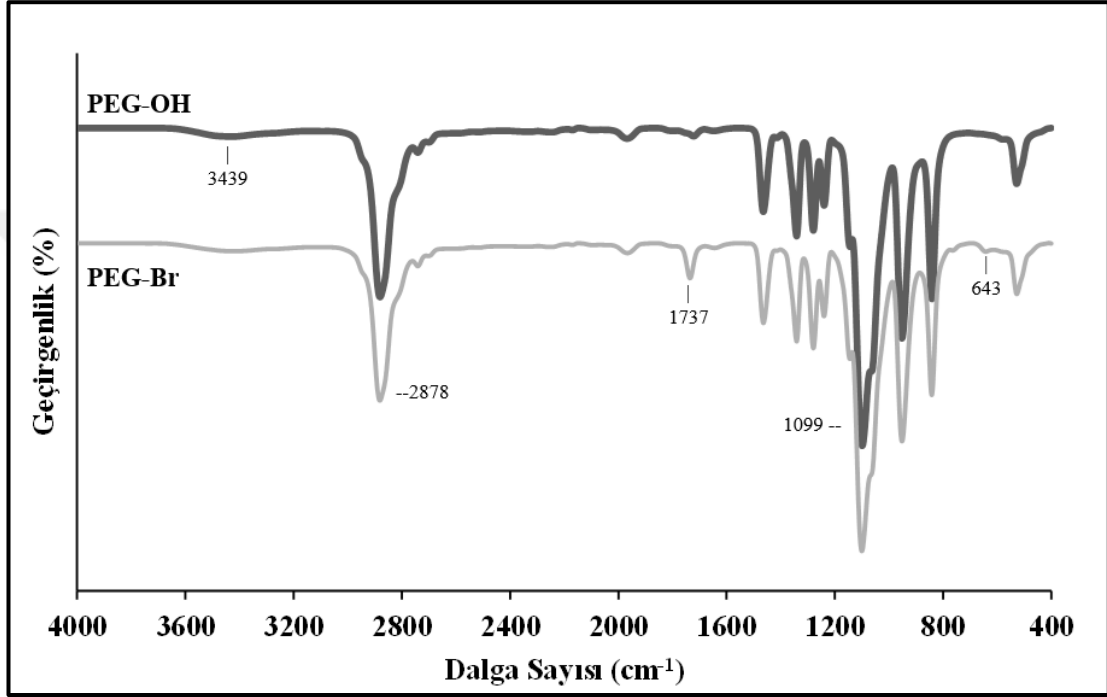
Isıya duyarlı PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerinin sentezlenebilmesi için gerekli poli(etilen glikol) metil eter 2-bromoizobutirat (PEG-Br) makrobaşlatıcısı aşağıdaki tepkimeye göre sentezlenmiştir (Yu vd. 2009).



Şekil 4.9. Poli(etilen glikol) metil eter 2-bromoizobutirat (PEG-Br) makrobaşlatıcısının sentezi

Tepkime sonucunda elde edilen poli(etilen glikol) metil eter 2-bromoizobutirat (PEG-Br) oluşumunun gerçekleşip gerçekleşmediği FTIR spektroskopisi ölçümleriyle belirlenmiştir. Şekil 4.9'da poli(etilen glikol) metil eter (PEG) ve oluşan ürünün [poli(etilen glikol) metil eter 2-bromoizobutirat (PEG-Br)] FTIR spektrumları

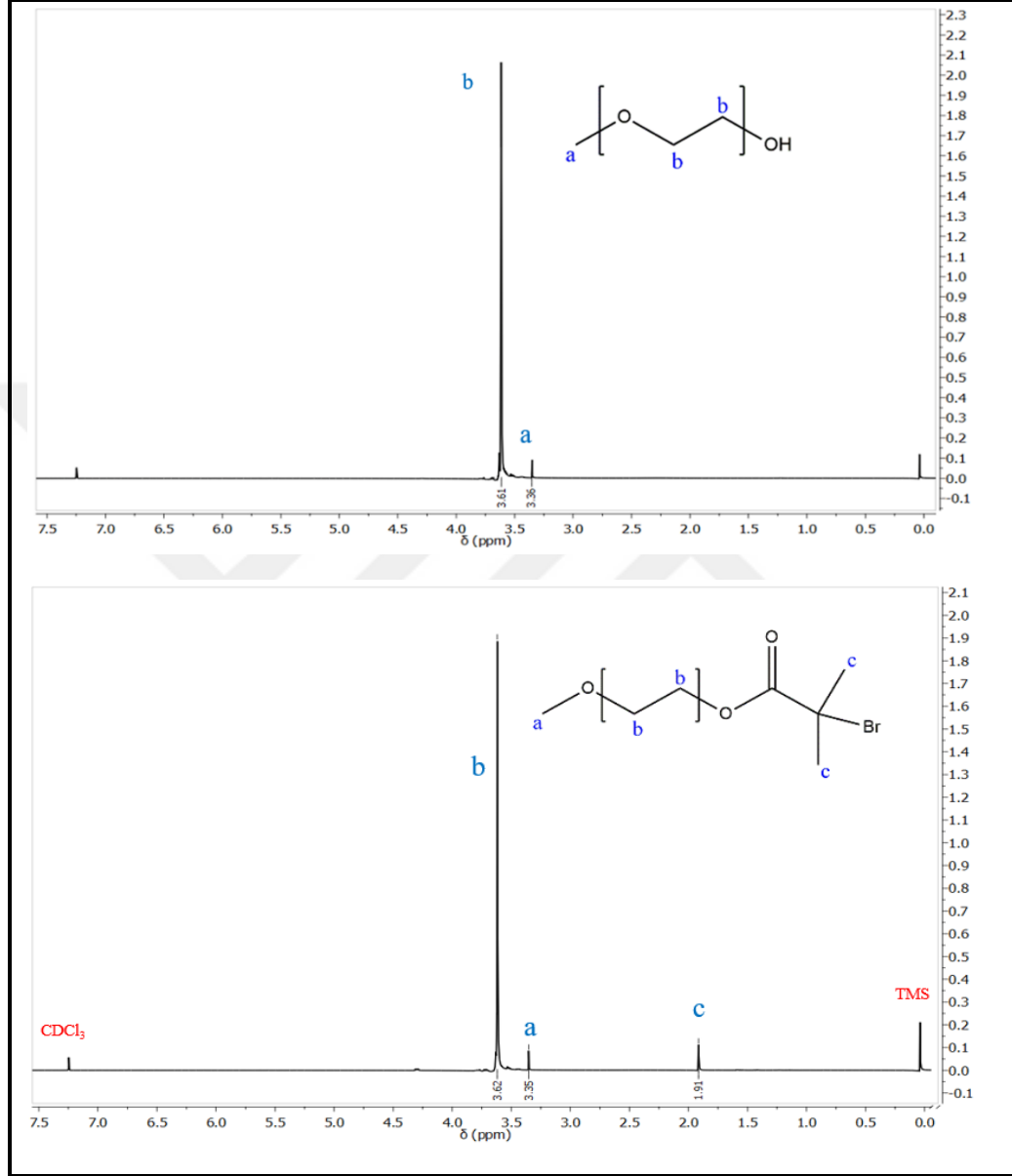
karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Polimer zincirine 2-bromoizobutiril bromür bağlandığı PEG-Br'e ait FTIR spektrumlarındaki 1737 cm^{-1} ortaya çıkan karbonil grubundaki C=O gerilme titreşimlerine karşılık gelen pikten anlaşılmaktadır. Ayrıca, 618 cm^{-1} C-Br gerilmesine karşılık gelen pik de bağlanmayı desteklemektedir. Bu iki pik dışında PEG ve PEG-Br'a ait FTIR spektrumundaki diğer pikler ortaktır. (Bkz. Şekil 4.10). Spektrumlarda $3439\text{--}3521\text{ cm}^{-1}$, 2878 cm^{-1} ve 1099 cm^{-1} 'de görülen pikler, sırasıyla, polimer zincirindeki O-H, C-H ve C-O-C gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. Simetrik ve asimetrik C-H titreşim pikleri birleşerek 2878 cm^{-1} 'de örtüşen bir bant oluşturmaktadır.



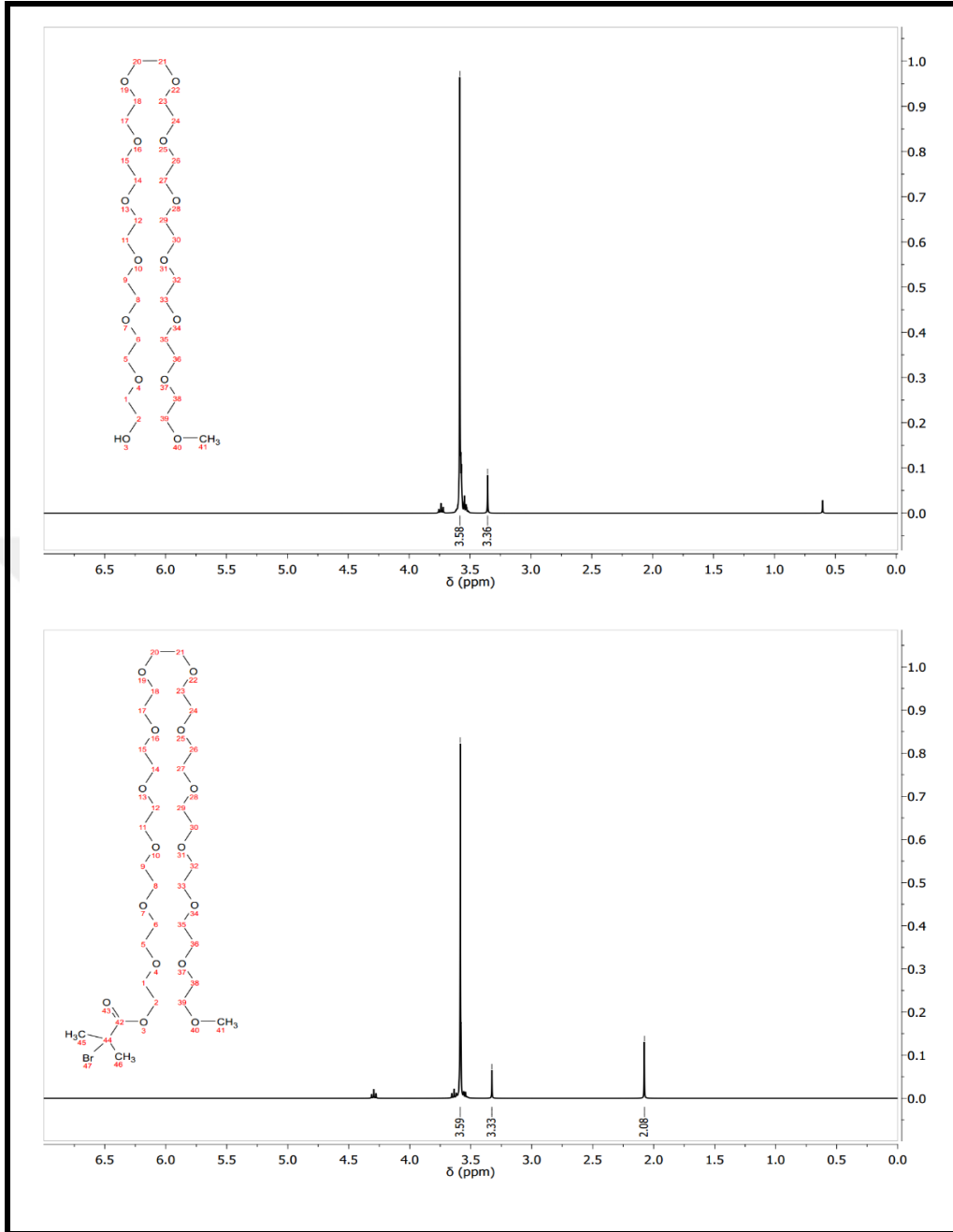
Şekil 4.10. Sentezlenen PEG-Br ve PEG-OH'nin FTIR spektrumları

Sentezin başarısını ve sentezlenen makrobaşılatıcının (PEG-Br) yapısını doğrulamak için PEG ve PEG-Br polimerlerinin ^1H -NMR ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen spektrumlar Şekil 4.11'de görülmektedir. Şekil 4.11'deki spektrumlar incelendiğinde bromlama tepkimesi sonrası PEG zincirindeki ($M_n=2000$) $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)$ protonlarına karşılık gelen kimyasal kayma değeri $3,61\text{ ppm}$ 'den $3,62\text{ ppm}$ 'e çok az kayarken, $(\text{CH}_3\text{O}-)$ protonlarına karşılık gelen kimyasal kayma değerleri ($\delta=3,35\text{ ppm}$) değişmemiştir. Ancak, bromlama tepkimesi sonrası polimer zincirin ucuna 2-bromoizobutiril grubunun bağlanması sonucu $1,97\text{ ppm}$ kimyasal kayma değerinde $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ grubu protonlarına ait bir pik ortaya çıkmıştır. Bu durum makrobaşılatıcının (PEG-Br) başarıyla sentezlendiğini göstermektedir. ^1H -NMR ölçümlerinde elde edilen piklerin doğruluğunu kontrol etmek için polimer zincirlerinin molekül yapılarını (PEG ve PEG-Br) temel alarak MestreNova programı ile hesaplamalar yapılarak teorik ^1H -NMR spektrumları oluşturulmuştur. Spektrumlar Şekil 4.12'de verilmiştir. MestreNova programı ile yapılan analizlerde, PEG zincirindeki kimyasal kayma değerlerinin etilen protonları için $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)$ $\delta=3,58\text{ ppm}$; metil protonları için $(\text{CH}_3\text{O}-)$ etilen protonları ve $\delta=3,36\text{ ppm}$ civarında olması gerektiği hesaplanmıştır. PEG-Br zincirindeki protonlar için bu değerlerin $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)$ için $\delta=3,59\text{ ppm}$ ve $(\text{CH}_3\text{O}-)$ için $\delta=3,33\text{ ppm}$ civarında

olması gerektiği ve ayrıca α -bromo izobütil bağlanmasından dolayı $\delta=2,08$ ppm civarında $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ grubu metil protonlarına ait piklerin olması gerektiği tahmin edilmiştir (Bkz. Şekil 4.12). Hesaplanan kimyasal kayma değerlerinin deneysel sonuçlarla uyumlu olduğu açıkça görülmektedir.



Şekil 4.11. PEG-OH (üstte) ve PEG-Br (altta)'nin ^1H -NMR spektrumları



Şekil 4.12. PEG–OH (üstte) ve PEG–Br (altta) polimerleri için MestreNova programından elde edilen teorik ¹H–NMR spektrumları

Ayrıca, polietilenglikol dimetil eter (PEG)'in moleküler ağırlığı, ¹H NMR verilerinin "*Uç Grup Analizi*" yöntemiyle değerlendirilerek hesaplanmıştır (Dong vd. 2010). Bu yolla PEG'in molekül ağırlığını belirlemek için, polimer zincirinde, $\delta=3,63$ ppm kimyasal kayma değerinde, etilen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$) protonlarına karşılık gelen pikin integrali (49,45), 3,37 ppm kimyasal kayma değerindeki sadece 3 protona karşılık gelen uç gruba ($\text{CH}_3\text{O}-$) ait pikin integrali (0,77) ile karşılaştırılmıştır. Burada tekrarlayan birim olan $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ grubu başına düşen proton sayısı 4 olarak belirlenmiştir. Hesaplama, aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

$$\text{Proton başına integral} = \frac{\text{Uç grup protonu integrali } (-OCH_3)}{\text{Proton sayısı}}$$

$$\text{Proton başına integral} = \frac{0,77}{3} = 0,2566$$

Tekrarlanan birimlerdeki toplam protonlar (TP) ($-CH_2CH_2-$)

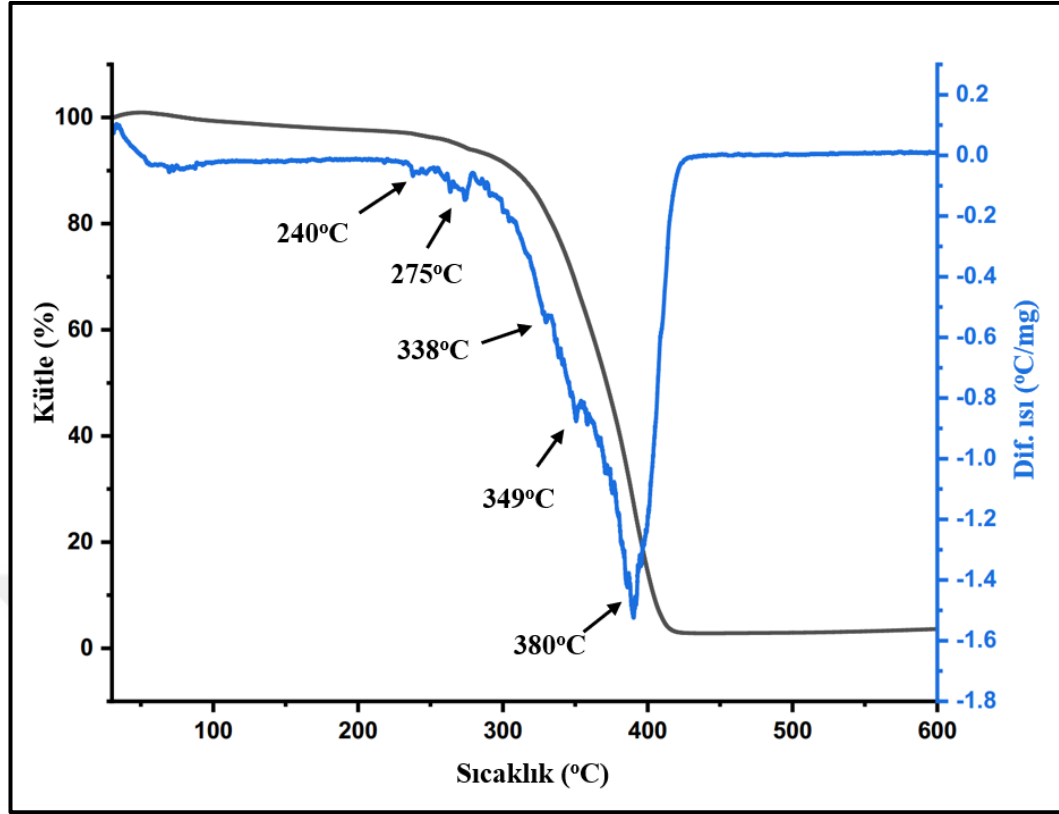
$$TP = \frac{\text{Tekrarlanan birimlerin proton entegrasyonu } (-OCH_2CH_2-)}{\text{Proton başına entegrasyon}} = \frac{49,45}{0,2566} = 192,712$$

Polimerizasyon derecesi (DP)

$$DP = \frac{\text{Tekrarlanan birimlerdeki toplam protonlar } (-OCH_2CH_2-)}{\text{Tekrarlanan birim başına proton}} = \frac{192,712}{4} = 48,178$$

$^1\text{H-NMR}$ sonuçlarına bağlı olarak yapılan hesaplama sonucunda polietilen glikol monometileter (PEG)'in polimerizasyon derecesi 48 olarak bulunmuş ve sayıca molekül ağırlığı (M_n) 2144 g/mol olarak hesaplanmıştır. Aynı hesaplama yöntemi kullanılarak sentezlene makrobaşılatıcının (PEG-Br) polimerizasyon derecesi 46 olarak belirlenmiş ve buna bağlı olarak PEG-Br'nin moleküler ağırlığı (M_n) 2204,9 g/mol olarak hesaplanmıştır. GPC ölçümleri sonucu PEG-Br için molekül ağırlığı $M_n=2187$ g/mol ve $M_w=2372$ g/mol olarak bulunmuştur.

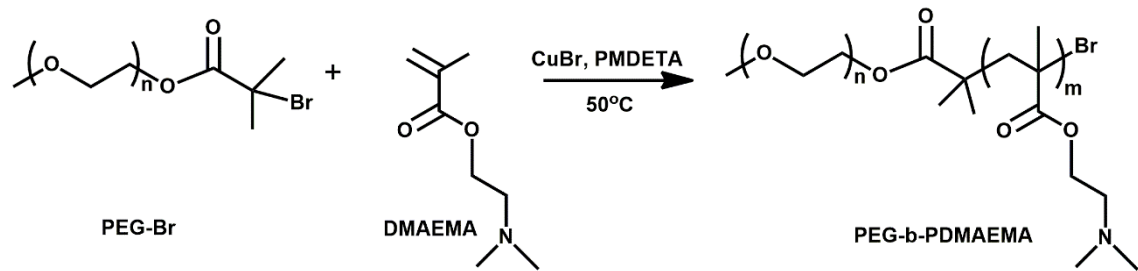
Sentezlenen makrobaşılatıcı PEG-Br polimerinin termal davranışları TGA ölçümleriyle incelenmiştir. Şekil 4.13, PEG-Br numunesinin TGA-DTA ölçüm sonuçlarını göstermektedir. PEG-Br numunesine ait ağırlık kaybı (%) grafiği, tek bir termal ayrışma aşamasını göstermektedir. PEG-Br numunesinin ayrışma aşaması yaklaşık 30°C – 435°C sıcaklık aralığında gerçekleşmiştir. 30 – 100°C sıcaklık aralığı, suyun buharlaşma aşamasını ifade ederken, PEG-Br polimerinin ana ayrışması 227 – 435°C sıcaklık aralığında %94,5 oranında bir ağırlık kaybı ile tamamlanmıştır. TGA-DTA ölçümlerinde yapılan DTA sonuçlarına göre, sıcaklık arttıkça ısı, birkaç aşamadan geçerek numune tarafından endotermik olarak absorplanmaya devam etmektedir. PEG-Br makro başlatıcısının ısıya bağlı ayrışma aşamaları, 227 – 435°C sıcaklık aralığında bir türevi grafiği ($^\circ\text{C}/\text{mg}$) ile gösterilmiş ve bu aşamalarda, ağırlık kaybına bağlı çok adımlı ekzotermik değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu analiz, PEG-Br polimerinin yapısındaki ve ayrışma fraksiyonlarındaki değişimleri ortaya koymaktadır. Elde edilen sonuçlar, literatürde Massoumi ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmanın bulgularıyla uyum göstermektedir (Massoumi vd. 2015).



Şekil 4.13. PEG-Br numunesinin TGA-DTA sonuçları

4.2.2. Poli(etilen glikol)-blok-poli((2-dimetilamino)etil metakrilat (PEG-*b*-PDMAEMA) blok kopolimerlerinin sentezi

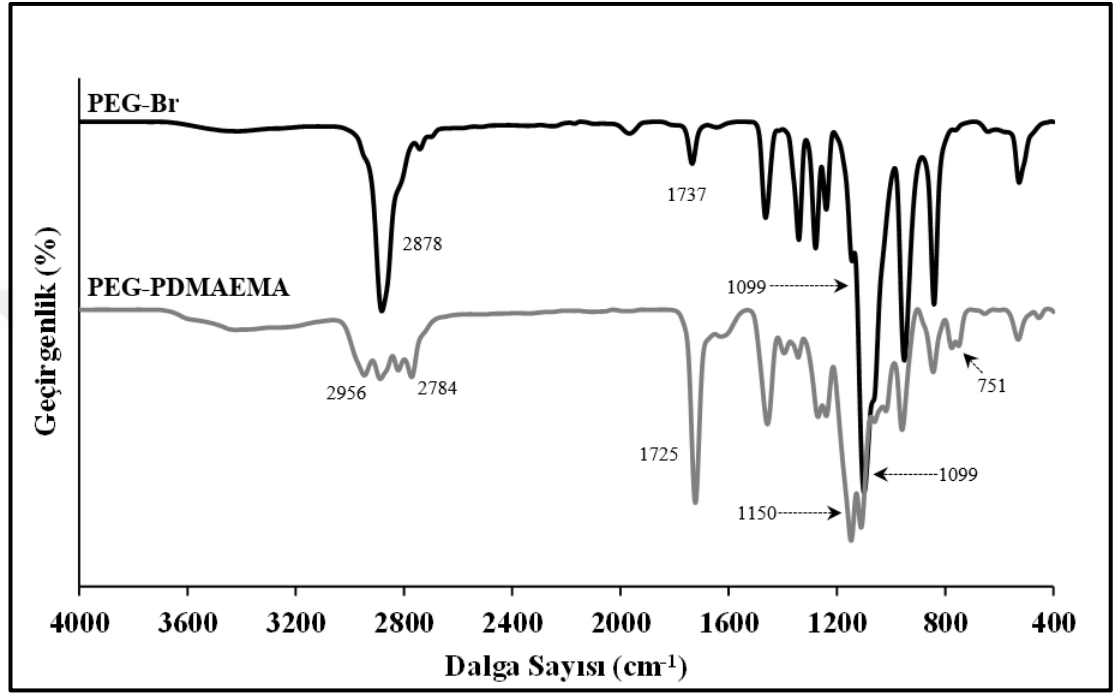
Sentezlenen PEG-Br makrobaşılatıcı ucundan 2-(dimetilamino)etil metakrilat monomerinin ATRP yöntemiyle polimerizasyonu sonucu poli(etilen glikol)-blok-poli((2-dimetilamino)etil metakrilat (PEG-*b*-PDMAEMA) blok kopolimerlerinin sentezi aşağıdaki tepkimeye göre gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.14. PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerlerin sentez tepkimesi

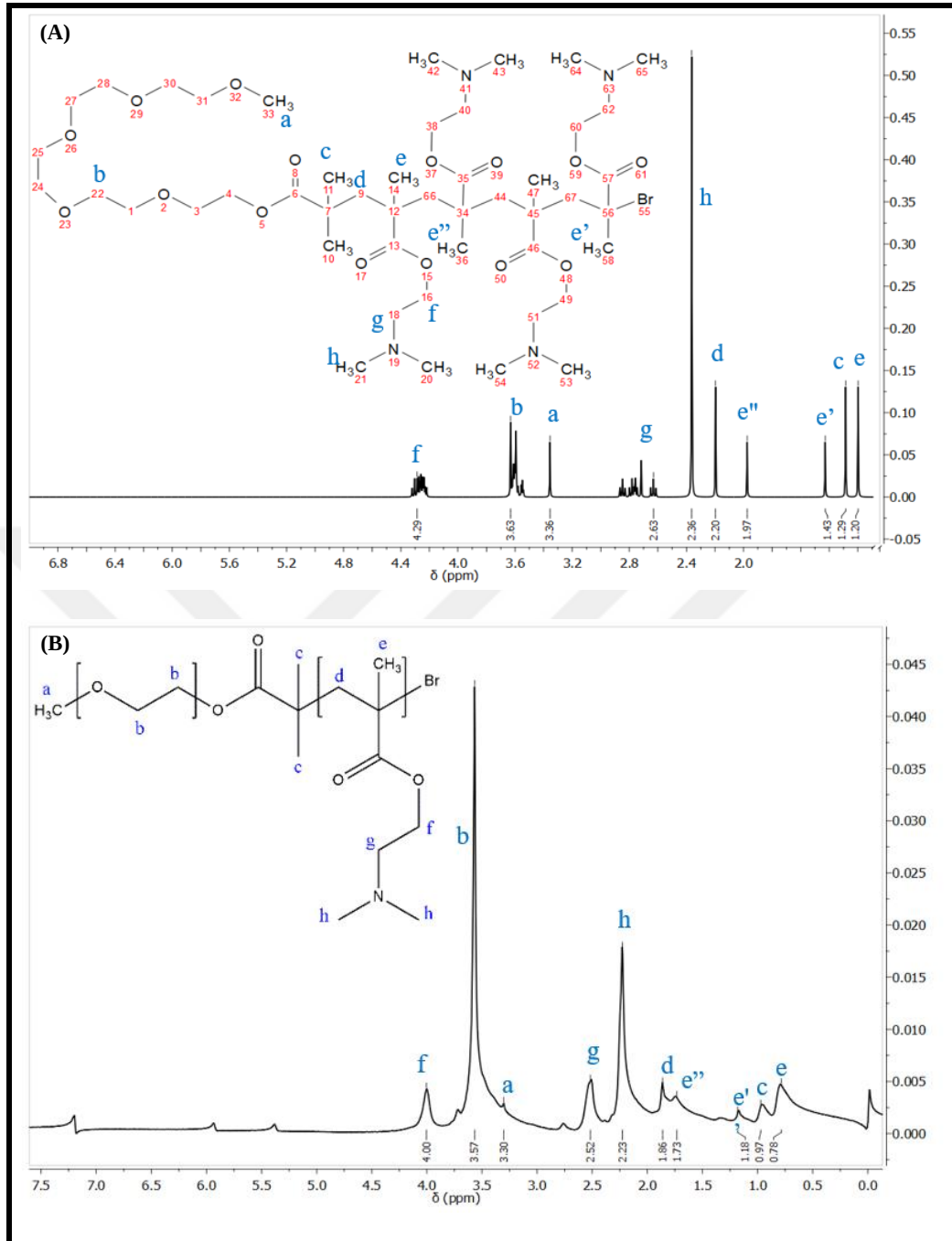
Elde edilen PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerlerinin yapısı FTIR ve NMR ölçümleriyle, molekül ağırlığı NMR ve GPC ölçümleriyle karakterize edilmiştir. PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerlerin oluşumunu kanıtlamak için PEG-*b*-PDMAEMA₉₅'ne ait FTIR spektrumu makrobaşılatıcının (PEG-Br) spektrumu ile karşılaştırmalı olarak Şekil 4.15'de verilmiştir. Şekil 4.15'de görüldüğü gibi PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimeri,

belirli dalga sayılarına karşılık gelen karakteristik piklerle tanımlanmıştır. Spektrumda 2956 cm^{-1} dalga sayısında görülen yeni pik C–H gerilme titreşimine, 2784 cm^{-1} dalga sayısında görülen pik $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ gerilme titreşimlerine ve 1725 cm^{-1} dalga sayısında güçlendirme pik C=O gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. Ayrıca, 1150 cm^{-1} ve 751 cm^{-1} dalga sayısındaki $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ grubundaki C–N gerilme titreşimlerine karşılık gelen pik kopolimerdeki PDMAEMA bloklarının varlığını kanıtlamaktadır (Şekil 4.15).

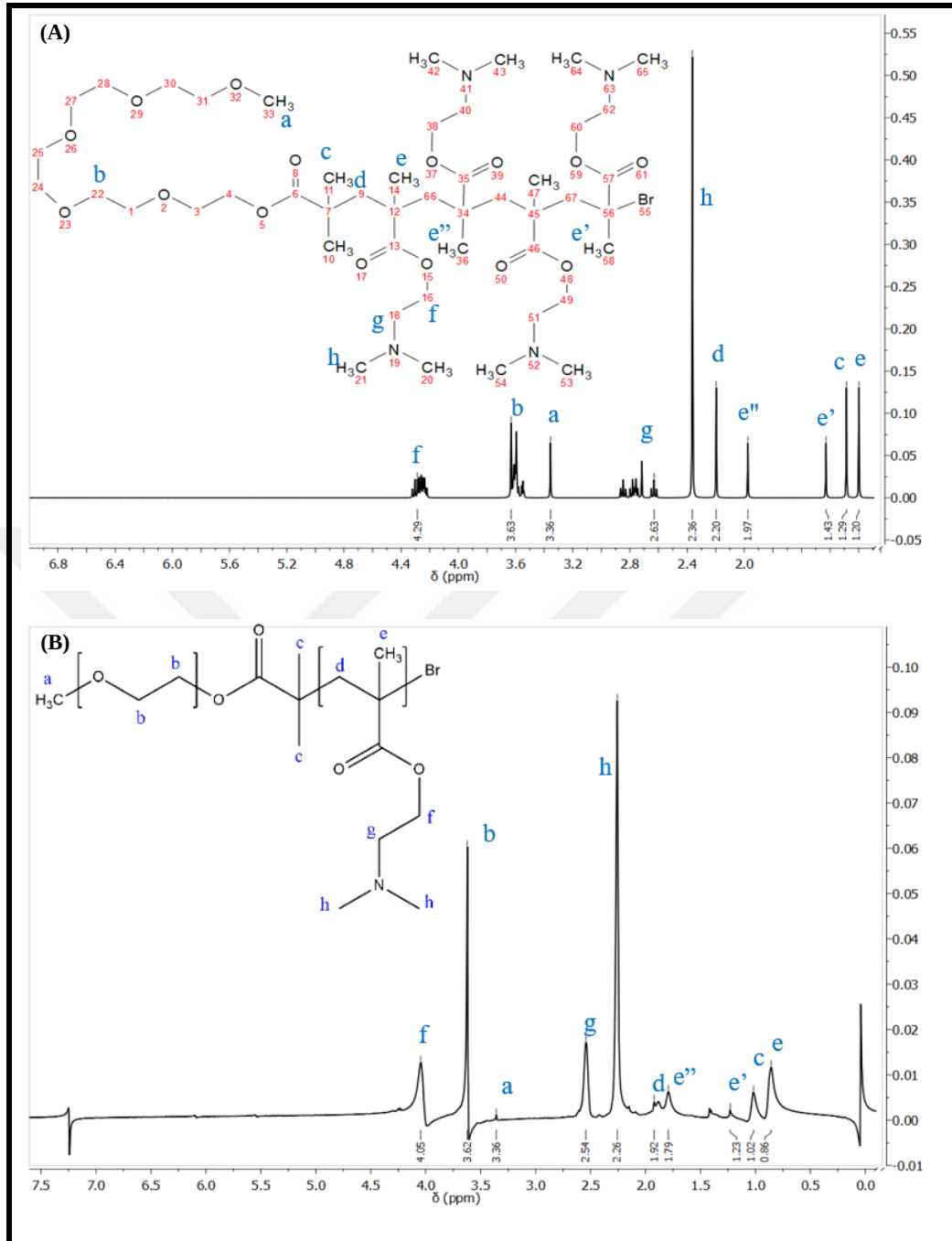


Şekil 4.15. Sentezlenen PEG-*b*-PDMAEMA ve PEG-Br'nin karşılaştırmalı FTIR spektrumları

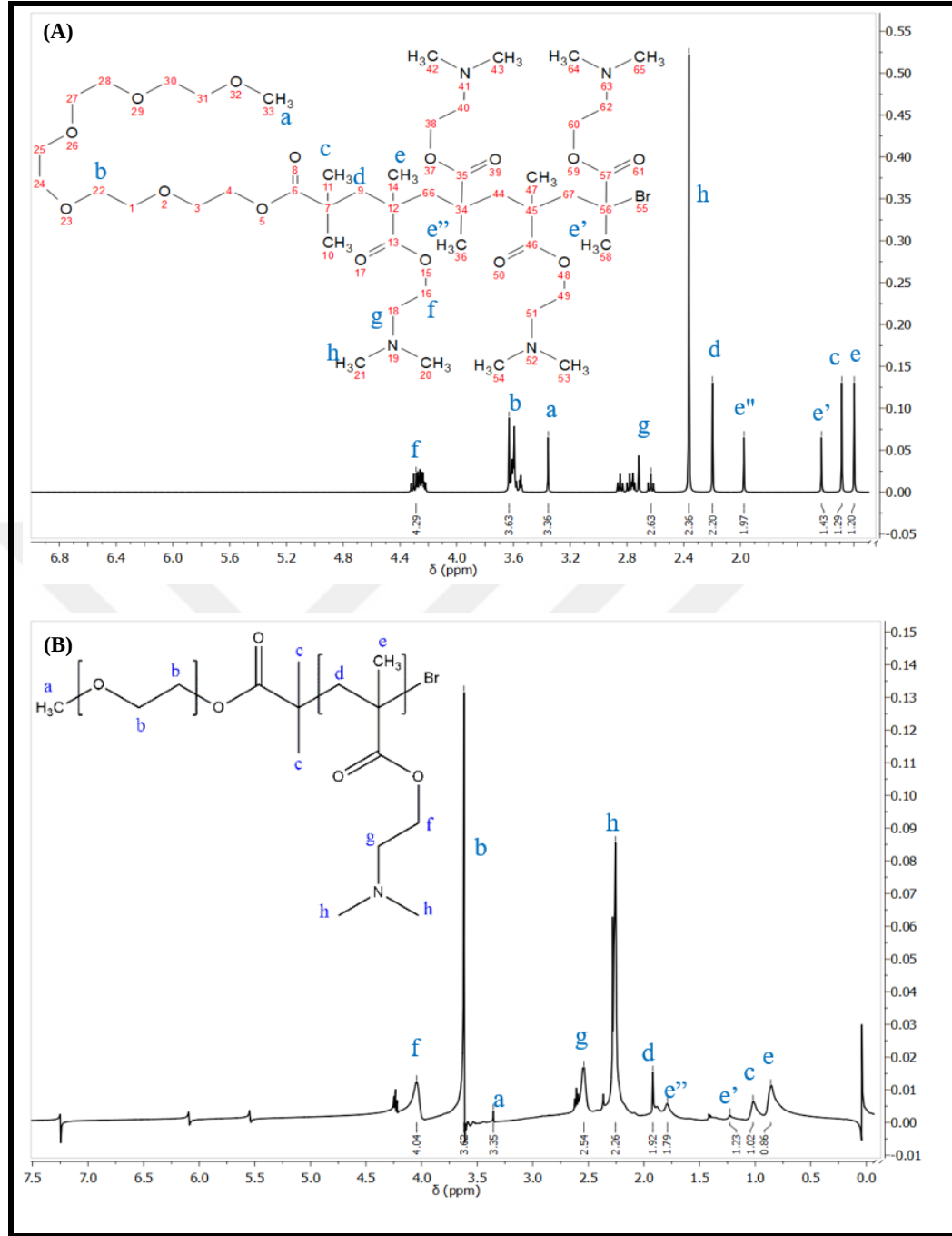
Sentezlenen üç farklı DMAEMA'nın oranında zincir uzunluğundaki PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerlerin yapısı ^1H -NMR ölçümleriyle karakterize edilmiştir. Ayrıca, her bir zincir uzunluğuna sahip kopolimer için MestreNova programı kullanılarak teorik ^1H -NMR spektrumları oluşturulmuş ve ölçüm sonuçlarıyla karşılaştırılmalı olarak Şekil 4.16, 4.17 ve 4.18'de gösterilmiştir.



Şekil 4.16. PEG-*b*-PDMAEMA₇₀'nın MestreNova programından elde edilen teorik (A) ve ölçümlerden elde edilen deneysel (B) ¹H-NMR spektrumları



Şekil 4.17. PEG-*b*-PDMAEMA₉₅'nin MestreNova programından elde edilen teorik (A) ve ölçümlerden elde edilen deneysel (B) ^1H -NMR spektrumları



Şekil 4.18. PEG-*b*-PDMAEMA₁₅₀'nın MestreNova programından elde edilen teorik (A) ve ölçümlerden elde edilen deneysel (B) ¹H-NMR spektrumları

Sentezlenen 3 farklı kopolimer için ¹H-NMR spektrumlarından elde edilen kimyasal kayma değerleri ise Çizelge 4.2'te sunulmuştur. Kimyasal kayma değerleri incelendiğinde PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerinin başarılı bir şekilde sentezlendiği söylenebilir. Atom transfer radikal polimerizasyonu (ATRP) yöntemiyle polimerler için elde edilen polimerizasyon derecesi, sayıca molekül ağırlığı ve polidispersite indeksi (PDI) değerleri GPC ve ¹H-NMR ölçüm sonuçları ile belirlenmiştir. Ancak, GPC analizinden elde edilen sonuçların performansı, farklı standartların (örneğin, polistiren)

kullanılması nedeniyle düşük olmuştur. Bu sebeple, GPC ölçümleri yalnızca PDI değerlerini elde etmek için kullanılmıştır. Her bir kopolimer için ölçülen ^1H -NMR spektrumları her bir polimer için uç grup analizi ile değerlendirilmiş ve kopolimerlerin molekül ağırlıkları tespit edilmiştir. Elde edilen veriler Çizelge 4.3'te sunulmuştur.

Çizelge 4.2. Farklı zincir uzunluklarında PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerlerinin ^1H -NMR spektrumundan elde edilen ve teorik sonuçların karşılaştırılması olarak kimyasal kayma değerleri

Proton grubu	Tahmin (δ)	Kimyasal kayma (δ)			Sembol
		P ₇₀	P ₉₅	P ₁₅₀	
<i>PEG bloğu</i>					
CH ₃ O–	3,36	3,30	3,36	3,35	a
–CH ₂ CH ₂ O–	3,63	3,57	3,62	3,62	b
–C(CH ₃) ₂	1,29	0,97	1,02	1,02	c
<i>PDMAEMA bloğu</i>					
–CH ₂ –	2,20	1,86	1,92	1,92	d
–C(CH ₃)	1,20	0,78	0,86	0,86	e
	1,43	1,18	1,23	1,23	e'
	1,97	1,73	1,79	1,79	e''
–O–CH ₂ –C	4,01	4,00	4,05	4,04	f
–N–CH ₂ –C	2,54	2,52	2,54	2,54	g
2(–CH ₃)	2,23	2,23	2,26	2,26	h
<i>P₇₀:PEG–b–PDMAEMA₇₀, P₉₅:PEG–b–PDMAEMA₉₅, P₁₅₀:PEG–b–PDMAEMA₁₅₀</i>					

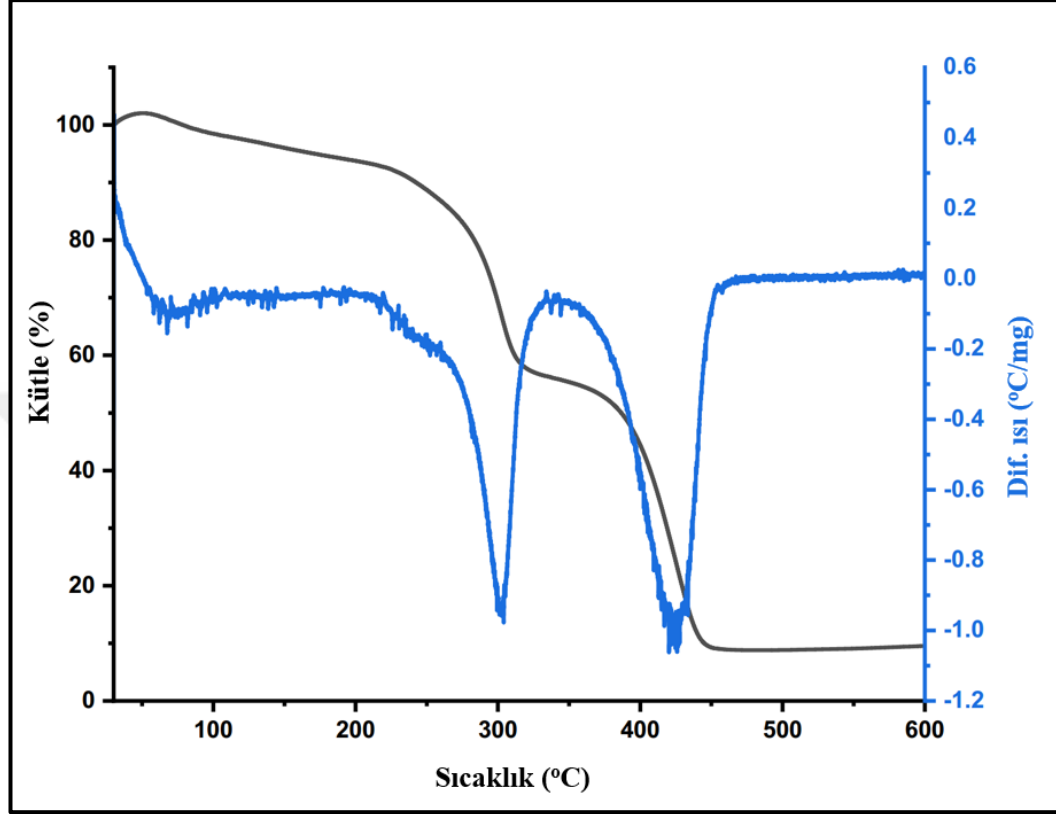
Çizelge 4.3 Sentezlenen blok kopolimerlerin molekül ağırlıkları

Polimer	DP (teorik)	DP (sonuç)	Sayıca molekül ağırlığı (Mn) (g/mol)	PDI*
PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₇₀	70	29	6763	1,115
PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₉₅	95	93	16825	1,164
PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₁₅₀	150	130	22642	1,120

*GPC analiz sonucu

Sentezlenen ısıya duyarlı PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerin termal davranışları TGA ölçümleri ve TGA-DTA sonucu belirlenmiştir. Şekil 4.19, PEG-*b*-PDMAEMA numunesinin termogravimetrik analiz sonuçlarını göstermektedir. Analiz, termal ayrışmanın dört aşamada gerçekleştiğini ortaya koymaktadır. Birinci aşama yaklaşık 100°C'de; ikinci aşama 208–268°C aralığında; üçüncü aşama 268–342°C aralığında ve dördüncü ayrışma aşaması ise 342–465°C aralığında meydana gelmiştir. Bu bulgular, ısı türev verileriyle desteklenmektedir. Diferansiyel ısı (°C/mg) grafiği, şu sonuçları ortaya koymaktadır: İlk ayrışma, suyun buharlaşmasıyla ilişkilidir; ikinci aşama, PEG zincirinin kısmi ayrışmasını; üçüncü aşama ise PDMAEMA zincirinin yan gruplarının ayrışmasını temsil etmektedir. 342–465°C aralığında, PDMAEMA'nın yan gruplarının PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin ana zinciriyle birlikte toplam %84 ağırlık kaybıyla en fazla ayrışmanın olduğu aşama olarak gözlemlenmiştir. Stawski ve Nowak (2019)'ye göre, PDMAEMA'nın ilk ayrışma aşaması, karbonil grubunun üç yeni pike

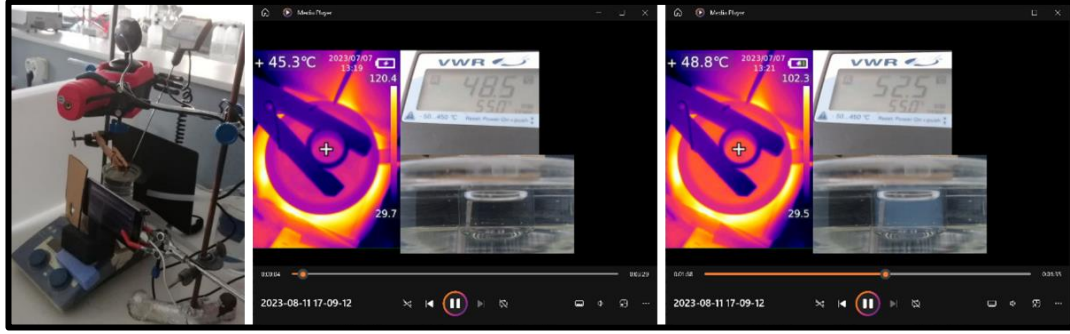
bölünmesiyle gerçekleşirken, ikinci aşama polimerin yan gruplarının ve ana zincirinin sürekli ayrışmasını içermektedir (Stawski ve Nowak, 2019). TGA–DTA sonuçlarına dayanarak, PEG–*b*–PDMAEMA polimerinin başarılı bir şekilde sentezlendiği ve biyolojik uygulamalar için iyi bir termal dirence sahip olduğu sonucuna varılmıştır



Şekil 4.19. Sentezlenen PEG–*b*–PDMAEMA kopolimerinin TGA–DTA sonuçları

4.2.3. PEG–*b*–PDMAEMA kopolimerlerinin LCST ölçümleri

Sentezlenen PEG–*b*–PDMAEMA kopolimerin ısıya duyarlı olup olmadığını anlamak için kopolimerlerin "Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı" (LCST) ölçümleri yapılmıştır. LCST, ısıya duyarlı bir polimerin belirli bir çözücü içinde çözünmez hale geldiği kritik sıcaklıktır. LCST'nin altındaki sıcaklıklarda polimer çözücü içinde iyi çözünürken bu sıcaklığın üzerinde çözünmez. Zhuo vd. (2022)'nin uyguladığı yöntemle dayanarak LCST değerleri, çözeltideki sisli görünümün ilk olduğu anın gözlemlenmesi ile tespit edilebilir (Zhuo vd. 2022). Bu ölçüm, "bulutlanma noktası ölçümü" olarak da bilinir. Çözeltideki sislenmenin olduğu anı yüksek doğrulukla belirlemek için Şekil 4.20'deki gibi bir düzenek kurulmuştur. Burada, bir termal kamera (UNI–T260B), bir SANFIX Termokupl (GM1312), sıcaklık kontrollü manyetik karıştırıcı (ICA RTC Classic) ve bir sirkülasyonlu su banyosu kullanılmıştır. Kurulan bu düzenekte PEG–*b*–PDMAEMA kopolimerlerinin farklı derişimlerdeki LCST değeri sislenmenin gözlemlendiği andaki sıcaklık tespit edilerek belirlenmiştir. Sonuçların güvenilirliğini arttırmak için ölçümler, sisin ilk görünme (soğuktan–sıcığa) ve ilk yok olma anına (sıcaktan soğuğa koşullara) bakılarak dönüşümün tersinir olup olmadığı tekrar tekrar yapılan ölçümlerle kontrol edilmiştir.



Şekil 4.20. PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ kopolimer çözeltisinin LCST ölçümleri için kurulan deney düzeneği

PEG-*b*-PDMAEMA₂₉, PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ ve PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀ blok kopolimerleri üzerine yapılan ölçümlerden elde edilen kopolimer derişimine ve farklı zincir uzunluklarına bağlı olarak LCST değerlerinin değişimleri Çizelge 4.4, Çizelge 4.5 ve Çizelge 4.6’de listelenmiştir. Ayrıca, sentezlenen PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerlerinin LCST değerlerinin polimer derişimine ve zincir uzunluğuna bağlı olarak değişimleri karşılaştırmalı olarak Şekil 4.21’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ kopolimerinin farklı derişimlerde yapılan LCST ölçümlerinden elde edilen sonuçlar

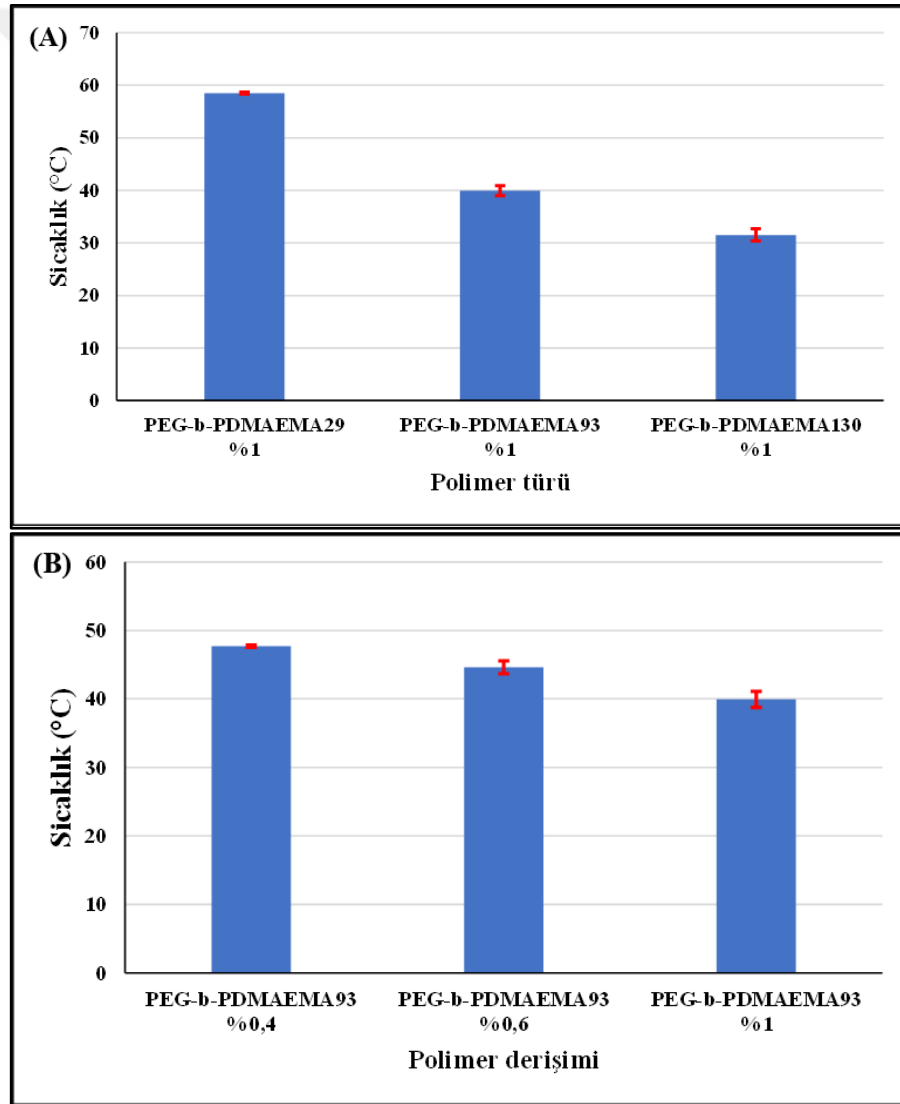
% 0,4 (a/h) PEG–b–PDMAEMA ₉₃ çözeltisi						
No	LCST (°C)	Soğuktan ısıcağa	v (°C/dk.)	LCST (°C)	Sıcaktan soğuğa	v (°C/dk.)
1	47,6		2,4		43,4	0,8
2	47,6		2,6		43,7	1,6
3	47,9		2,9		43,8	0,8
4	48,0		2,5		43,8	0,7
5	47,5		2,6		43,9	0,8
6	47,5		2,3		43,8	1,0
24 saat sonra						
7	47,8		2,3		43,8	0,9
8	47,7		3,0		44,0	1,2
% 0,6 (a/h) PEG–b–PDMAEMA ₉₃ çözeltisi						
No	LCST (°C)	Soğuktan ısıcağa	v (°C/dk.)	LCST(°C)	Sıcaktan soğuğa	v (°C/dk.)
1	43,3		0,8		39,4	0,5
2	44,0		1,0		40,6	0,2
3	45,0		1,4		41,3	0,4
4	46,5		0,4		42,0	0,3
5	44,9		0,4		41,0	0,4
6	44,0		3,1		40,1	0,3
7	44,6		3,2		40,8	0,3
8	44,7		2,8		40,8	0,3
% 1 (a/h) PEG–b–PDMAEMA ₉₃ çözeltisi						
No	LCST(°C)	Soğuktan ısıcağa	v (°C/dk.)	LCST(°C)	Sıcaktan soğuğa	v (°C/dk.)
1	39,9		4,0		35,8	0,9
2	40,1		4,5		36,2	0,8
3	39,8		4,4		36,0	0,9

Çizelge 4.5. %1 (m/v) PEG-*b*-PDMAEMA₂₉ kopolimerinin LCST ölçüm sonuçları

No	LCST(°C) Soğuktan sığağa	v (°C/dk.)	LCST(°C) Soğuktan sığağa	v (°C/dk.)
1	60,1	4,0	54,0	4,2
2	58,6	2,2	53,3	4,0
3	57,8	2,9	53,0	3,8
4	57,5	3,2	52,8	4,4

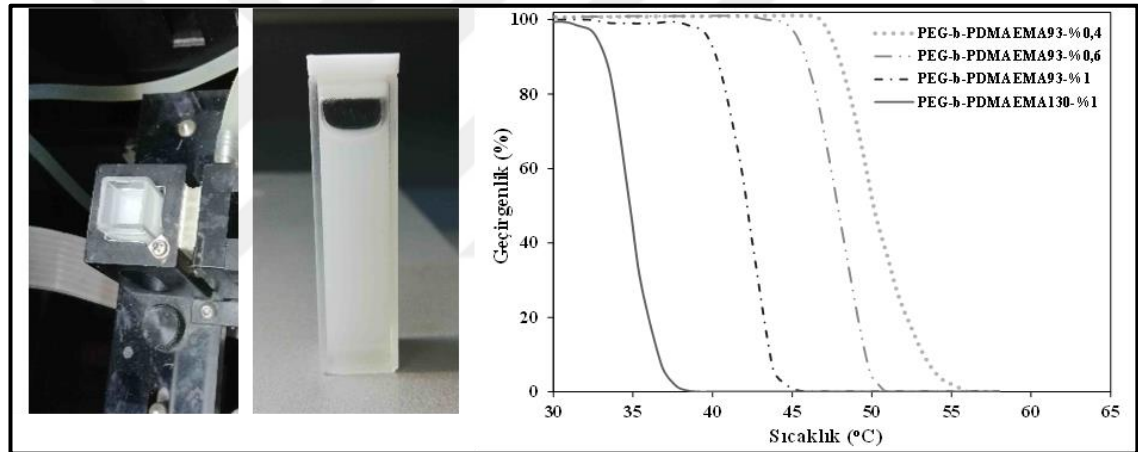
Çizelge 4.6. %1 (m/v) PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀ kopolimerinin LCST ölçüm sonuçları

No	LCST(°C) Soğuktan sığağa	v (°C/dk.)	LCST(°C) Sıcaktan soğuğa	v (°C/dk.)
1	31,0	2,0	31,3	0,4
2	31,3	3,2	32,2	0,5
3	32,2	2,4	32,8	0,7

**Şekil 4.21.** PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerlerinin farklı zincir uzunluğuna (A) ve polimer derişimine (B) bağlı olarak LCST değerlerinin değışimi

PEG-*b*-PDMAEMA blok polimerlerinin LCST değeri, PEG-*b*-PDMAEMA₂₉, PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ ve PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀ polimerleri için, sırasıyla, 58,50, 39,93 ve 31,16°C olarak belirlenmiştir (Şekil 4.21). Sonuçlar incelendiğinde, polimerin zincir uzunlu arttıkça LCST değerinin düştüğü açıkça görülmektedir. Diğer yandan, LCST üzerine polimer derişiminin etkisini belirlemek için PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ kopolimeri seçilmiş ve üç farklı derişimde LCST değerleri ölçülmüştür. Ölçüm sonuçlarına göre, %0,4, %0,6 ve %1'lik (a/h) PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ çözeltileri için LCST değerlerinin, sırasıyla, 47,71, 44,62 ve 39,93°C olduğu ve derişim arttıkça LCST'nin düştüğü belirlenmiştir. Yapılan ölçümler sonucunda kopolimerlerin sıcaklık değışimine tersinir olarak yanıt verdiği belirlenmiştir.

PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerlerinin LCST değerleri ayrıca spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuçlar desteklenmiştir. Bunun için farklı derişim ve zincir uzunluklarında PEG-*b*-PDMAEMA kopolimer çözeltilerinin [PEG-*b*-PDMAEMA₉₃: %0,4(a/h), %0,6(a/h), %1(a/h) ve PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀: 1 % (w/v)] 500 nm'de sıcaklığa bağlı olarak yüzde geçirgenlik değerleri bir spektrofotometre kullanılarak ölçülmüştür (Şekil 4.22). Elde edilen spektrumlarda %50'lik yüzde geçirgenlik değerine karşılık gelen sıcaklık kopolimerin LCST değeri olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.22. PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerlerinin derişim, zincir uzunluğu ve sıcaklığa bağlı olarak 500 nm'deki yüzde geçirgenliklerinin değışimi

Yapılan spektrofotometrik ölçümler sonucunda, %0,4(a/h), %0,6(a/h) ve %1(a/h) PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ kopolimerleri için LCST değerleri, sırasıyla, 50,2°C, 47,5°C ve 42,1°C olarak belirlenmiştir. Diğer yandan, daha uzun zincir uzunluğuna sahip %1(a/h) PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀ polimeri için LCST değeri 34,8°C olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar doğrudan gözlem yöntemiyle karşılaştırmalı olarak Çizelge 4.7'de listelenmiştir. Spektrofotometrik yöntemle belirlenen LCST değerleri tüm örnekler için doğrudan gözlem yoluyla elde edilen değerlerden bir miktar büyük çıkmıştır. Ancak, farklar sistematik sınırlarda sabit kalmıştır. Yapılan LCST ölçüm çalışmaları sonucunda sentezlenen PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerlerin sıcaklığa tersinir olarak duyarlı olduğu belirlenmiştir. Çizelge 4.7'deki değerler üzerine yapılan değerlendirme sonucunda, hipertermi uygulamalarındaki sıcaklık aralığı olan 40–44°C de dikkate alınarak ilerleyen çalışmalarda %1 (a/h) derişime sahip PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ kopolimerinin kullanılmasına karar verilmiştir (Sapareto ve Dewey, 1984).

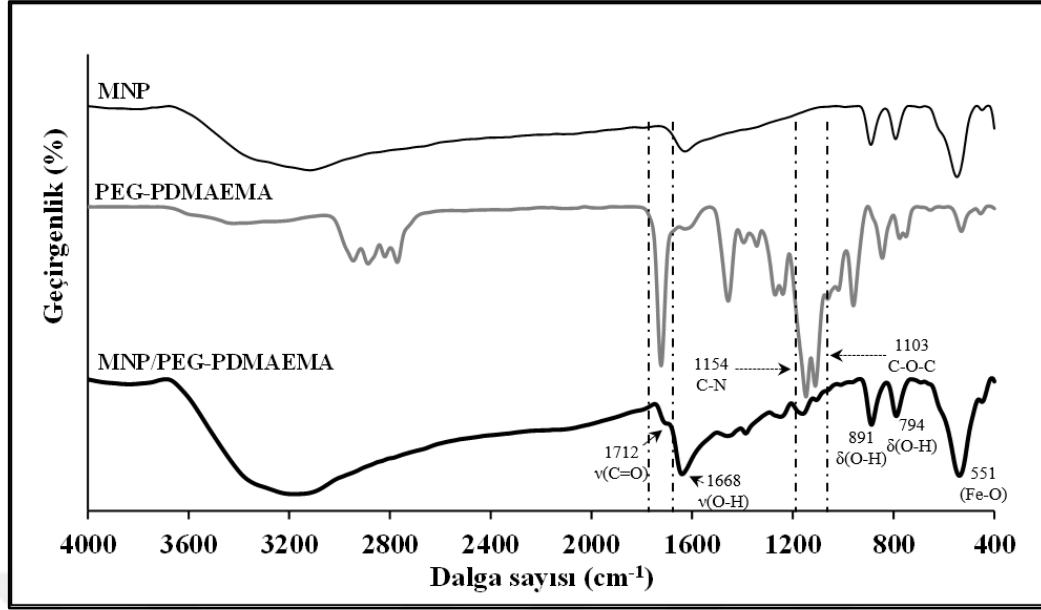
Çizelge 4.7. PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerlerinin derişim ve zincir uzunluğuna bağlı olarak iki farklı yöntemle belirlenen LCST değerleri

Yöntem	LCST (°C)			
	PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₉₃			PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₁₃₀
	%1	%0,6	%0,4	%1
Doğrudan gözlem	39,93	44,62	47,71	31,16
Spektrofotometrik	42,10	47,50	50,20	34,80

4.3. PEG-*b*-PDMAEMA Kopolimerinin Manyetik Nanoparçacıklarla Etkileşimi

Bu aşamada ısıya duyarlı PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimeri ile manyetik nanoparçacıkların etkileşim çalışmaları yapılmıştır. PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerinin sentezlenen manyetik nanoparçacıklar ile etkileşimini test etmesi için toplam 5 mg PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimeri 5 mL ultra saf su içerisinde çözölmüş ve 1 gün boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Bu homojen polimer çözeltisi içerisinde 20 mg kuru manyetik nanoparçacıklar, sıcaklık 15°C’de sabit tutularak 30 dakika süreyle ultrasonik yardımıyla doğrudan PEG-*b*-PDMAEMA polimer çözeltisi içerisinde dağıtılmıştır. Tüm deneyler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir (Bkz. Şekil 7.5). Burada, ultrasonik banyoda oluşan ısınmayı dengelemek ve istenmeyen polimer çökmesini önlemek için banyo buz kalıplarıyla düzenli olarak soğutulmuştur. Polimer-manyetik nanoparçacık etkileşimi tamamlandıktan sonra PEG-*b*-PDMAEMA polimeri ile modifiye edilmiş olan manyetik nanoparçacıklar (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA) ultra saf suyla yıkanmış ve oda sıcaklığında bir vakumlu fırında 24 saat kurutulmuştur. (Manyetik karıştırıcı kullanılarak yapılan karıştırma yöntemi, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA’nın karıştırma işlemi sırasında manyetik karıştırıcı balığa yapışmasından dolayı tercih edilmemiştir). Elde edilen MNP/PEG-*b*-PDMAEMA malzemesindeki modifikasyon FTIR ve TGA ölçümleriyle karakterize edilmiş, modifikasyon sonrası boyut, morfoloji ve manyetik özelliklerindeki değişiklikleri belirlemek için ise DLS, TEM ve VSM ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

PEG-*b*-PDMAEMA ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacıkların (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA) FTIR ölçümlerinden elde edilen spektrum manyetik nanoparçacıklar ve ısıya duyarlı PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerin spektrumları karşılaştırmalı olarak Şekil 4.23’te verilmiştir.



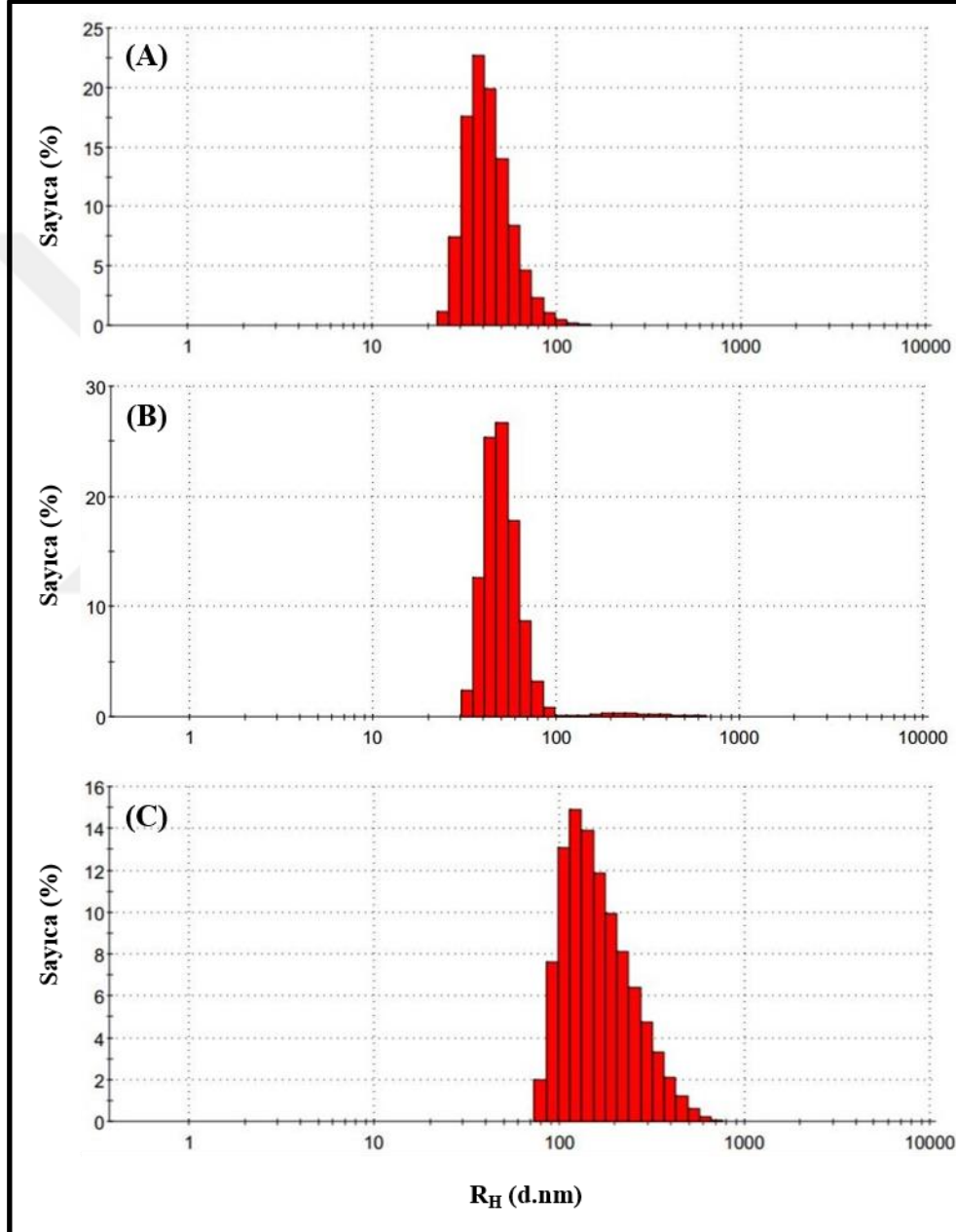
Şekil 4.23. Sentezlenen MNP/PEG-*b*-PDMAEMA ve MNP'nin FTIR spektrumları

Şekil 4.23'teki spektrumlar incelendiğinde MNP/PEG-*b*-PDMAEMA malzemesine ait FTIR spektrumunda manyetik nanoparçacıkların 3200 cm^{-1} , 1668 cm^{-1} ve 551 cm^{-1} 'deki karakteristik piklerinin korunduğu görülmektedir. Buna ilaveten MNP/PEG-*b*-PDMAEMA'nın spektrumunda 3200 cm^{-1} dalga sayısında manyetik nanoparçacık yüzeyindeki O-H gerilme titreşimlerine karşılık gelen pikin alifatik C-H gerilme titreşim bölgesini içine alacak biçimde genişlediği görülmektedir. Ayrıca, spektrumunda 1712 cm^{-1} dalga sayısında karbonil grubunun C=O gerilme titreşimine karşılık gelen, 1154 cm^{-1} 'de PDMAEMA bloğundaki C-N gerilme titreşimlerine karşılık gelen ve 1103 cm^{-1} 'de PEG'in C-O-C gerilmelerine karşılık gelen yeni pikler oluştuğu görülmektedir. Bu kopolimer fonksiyonel grupların varlığı potansiyel olarak MNP'lerle etkileşimlerde kullanılabilir ve gözlemler manyetik nanoparçacık yüzeyine PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerinin modifiye edildiğini göstermektedir.

PEG-*b*-PDMAEMA polimeri ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacıkların (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA) boyut ve morfolojisi ile manyetik özellikleri Dinamik Işık Saçılımı (DLS), Geçirimli Elektron Mikroskopu (TEM) ve Titreşen Örnek Manyetometresi (VSM) teknikleri kullanılarak analiz edilmiştir. DLS analizlerinden elde edilen veriler, manyetik nanoparçacıklarla birlikte sentezlenen polimerin zincir uzunluğunun hidrodinamik çap üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₂₉, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀ nanomalzemeleri için hidrodinamik çap (R_H) değerlerinin, sırasıyla, $45 \pm 5\text{ nm}$, $72 \pm 10\text{ nm}$ ve $122 \pm 4\text{ nm}$ olduğunu ve bu parçacıkların homojen bir boyut dağılımına sahip olduğunu belirlenmiştir (Şekil 4.24). Manyetik nanomalzemelerin yüzey yükleri ve dispersiyon kararlılıklarını belirlemek için zeta potansiyeli ölçümleri de gerçekleştirilmiş ve örneklerin zeta potansiyellerinin $22,96 \pm 6,72\text{ mV}$ olduğu belirlenmiştir (Çizelge 4.8). Sentezlenen PEG-*b*-PDMAEMA modifiye manyetik nanomalzemelerin yüzey yüklerinin pozitif olduğu ve sulu ortamda çok iyi dağılabildikleri ve kararlı oldukları belirlenmiştir. Yüzey yüklerinin pozitif olması özellikle ilaç salım uygulamalarında da çok önemli bir avantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.

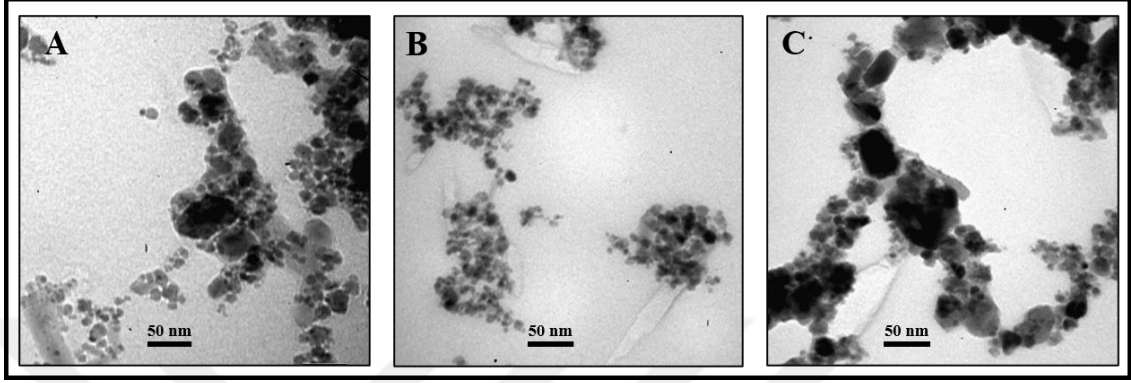
Çizelge 4.8. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₂₉, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀ nanomalzemeleri için DLS ölçümlerinden elde edilen hidrodinamik çap ve zeta potansiyeli sonuçları

Numune	R _H (nm)	Sayıcı(%)	PDI	Zeta Potansiyeli (mV)
MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₂₉	45±5	100	0,283	15,26±6,49
MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₉₃	72±10	100	0,247	27,63±4,80
MNP/PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₁₃₀	122±4	100	0,327	26,01±4,23



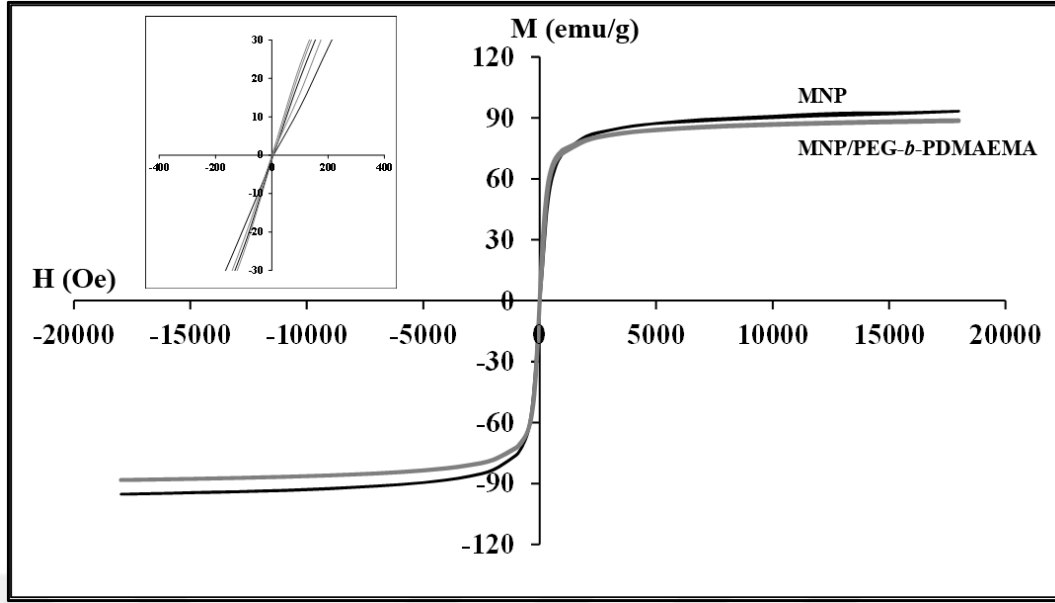
Şekil 4.24. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₂₉ (A), MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ (B) ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀ (C) nanomalzemelerin sulu çözeltideki parçacık boyut dağılımları

MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemeler üzerine yapılan TEM ölçüm sonuçları, Şekil 4.25’de sunulmaktadır. TEM ölçümleri, manyetik nanoparçacıkların bir kısmının PEG-*b*-PDMAEMA polimer zincirleri tarafından dağıtılarak kaplandığı, bir kısmının da topaklanmış halde iken kaplandığını göstermiştir. Polimer PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ matrisi boyunca dağılmış olan manyetik nanoparçacıkların boyutları 15±4 nm olarak belirlenmiştir.



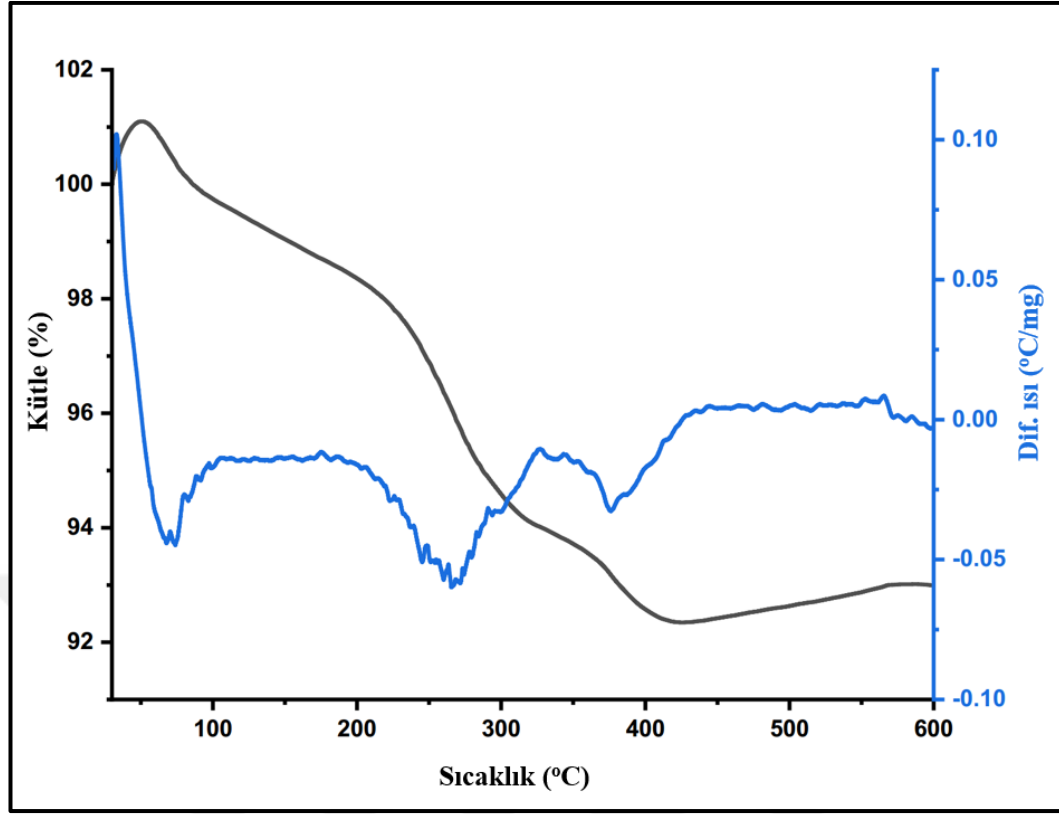
Şekil 4.25. PEG-*b*-PDMAEMA₂₉(A), PEG-*b*-PDMAEMA₉₃(B) ve PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀(C) ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacıkların TEM görüntüleri

PEG-*b*-PDMAEMA ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacıkların (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA) manyetik özellikleri için yapılan VSM ölçüm sonuçları manyetik nanoparçacıklar (MNP) ile karşılaştırmalı olarak Şekil 4.26’da sunulmuştur. Hem MNP hem de MNP/PEG-*b*-PDMAEMA’nin artık manyetizasyonunu ortadan kaldırmak için harici bir manyetik alan uygulandıktan sonraki koersivite değerleri sıfır olarak ölçülmüştür. Bu durum, malzemelerin manyetik özelliğini kaybederek başlangıç durumuna dönebildiklerini ve böylece süperparamanyetik özellik sergilediklerini göstermektedir. Bu etki, Şekil 26’daki büyütülmüş iç grafikte açıkça görülmektedir (Şekil 4.26). Manyetik nanoparçacıkların polimerle modifikasyonu sonucu doymuş manyetizasyon değeri 96 emu/g’dan 89 emu/g’a düşmüştür. Bu azalma, MNP’nin polimerle kaplandığında parçacıkların dış manyetik alana verdiği tepkiyi de etkilemektedir. Bu durum, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA’nin hipertermi teknikleriyle ısıtma kapasitesinin MNP’ye kıyasla biraz düşük performans gösterebileceğine işaret etmektedir. Bu durum, hipertermi çalışmaları bölümünde (Bölüm 4.4) daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.



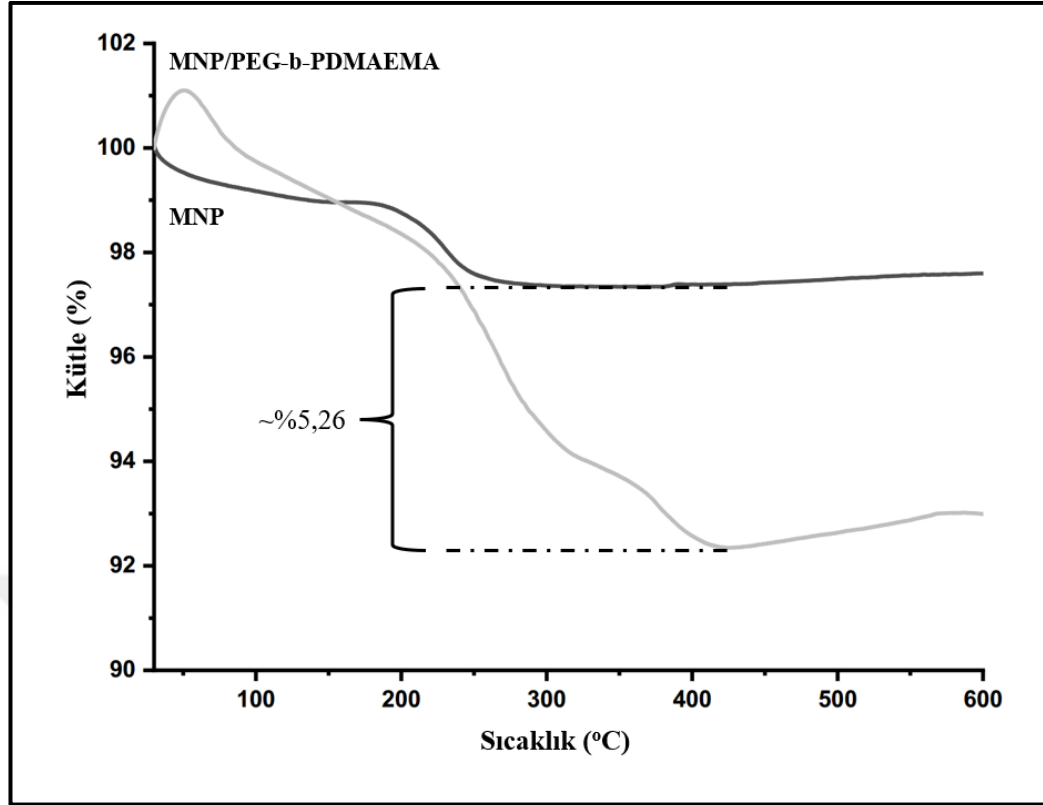
Şekil 4.26. Manyetik nanoparçacıkların (MNP) (siyah) ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların (gri) VSM ölçüm sonuçları

MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemelerinin modifikasyon oranı ve termal davranışlarını belirlemek için termogravimetrik analiz (TGA) ve (Diferansiyel Termal Analiz) DTA ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan termal analiz sonuçları Şekil 4.27’de verilmiştir. Nanomalzemenin ısıl parçalanma mekanizmalarını daha ayrıntılı ortaya koymak için TGA sonuçlarının yanında ısı türev grafikleri($^{\circ}\text{C}/\text{mg}$) ile desteklenmiştir. Şekil 4.27 analiz edildiğinde MNP/PEG-*b*-PDMAEMA dört aşamada termal ayrışma gerçekleştirmektedir. Birinci ayrışma aşamasında ($30\text{--}100^{\circ}\text{C}$ aralığında) yapıdan su buharı çıkışı gerçekleşmektedir. İkinci aşamada, ($100\text{--}195^{\circ}\text{C}$ aralığında) PEG zincirinin bir kısmı ayrılmaktadır. Üçüncü ayrışma aşamasında ise ($195\text{--}328^{\circ}\text{C}$ aralığında) PDMAEMA zincirinin yan grupları ayrılmaktadır. Son ayrışma aşamasında ($328\text{--}424^{\circ}\text{C}$ aralığında) PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin ana zincirinin ve PDMAEMA yan gruplarının ayrışmasının devam ettiği aşamadır. Toplam ağırlık kaybı %7,69 olarak hesaplanmıştır. PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin bu termal ayrışma sonuçları, Stawski ve Nowak (2019) tarafından bildirilen verilerle uyumludur (Stawski ve Nowak, 2019).



Şekil 4.27. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA örneklerinin TGA sonuçları

Manyetik nanoparçacıklar ile MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların TGA ölçüm sonuçları karşılaştırmalı olarak Şekil 4.28’te verilmiştir. Yapılan TGA analizlerine göre MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıklarındaki polimer oranının ağırlıkça %5,26 olduğu belirlenmiştir. Manyetik nanoparçacıkların 410°C’den sonraki ısı etkisiyle oluşan kütle artışı MNP/PEG-*b*-PDMAEMA örneğinde çok fazla gözlenmemiştir. Bu durum, polimerle modifikasyonun numunedeki manyetik nanoparçacıkları stabilize ettiğini termal dayanımını arttırdığını göstermektedir. Sonuç olarak, yapılan TGA-DTA ölçümleri sonucunda PEG-*b*-PDMAEMA blok kopolimerinin manyetik nanoparçacıkların yüzeyine ağırlıkça %5,26 oranında başarılı bir şekilde bağlandığını ve oluşan yeni nanomalzemenin yüksek sıcaklık direncine sahip olduğunu ve malzemedeki polimerin manyetik nanoparçacıkları etkin bir şekilde kaplayıp koruyabildiğini göstermektedir. Bu durum, sentezlenen manyetik özellikteki polimerik nanomalzemenin (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA) toksisitesinin düşük düzeyde olacağına ve biyolojik uygulamalarda kullanımı açısından büyük bir potansiyel taşıyacağına işaret etmektedir.

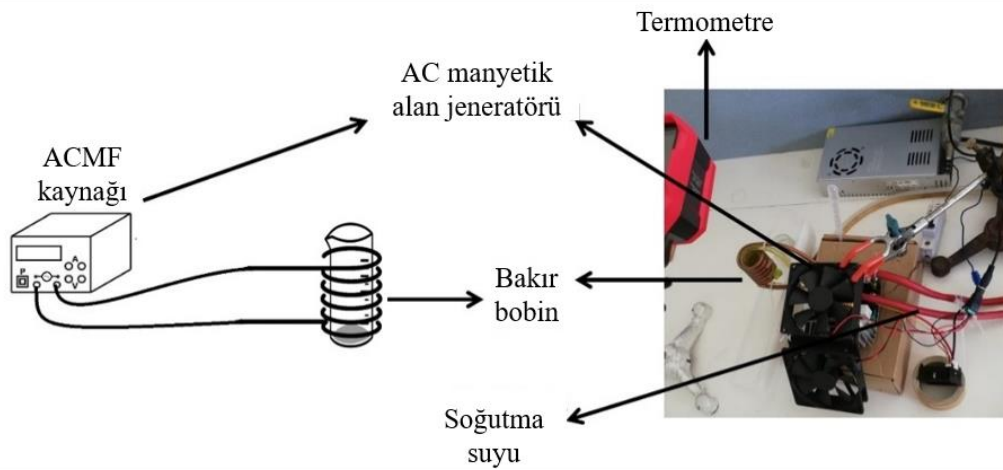


Şekil 4.28. MNP ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA örneklerinin karşılaştırmalı TGA grafiği

4.4. Hipertermi Özelliklerinin İncelenmesi

4.4.1. Hipertermi cihazı kurulumu ve optimizasyonu

Manyetik nanoparçacıkların hipertermi özelliklerinin test edilmesi için Şekil 4.29'deki gibi bir düzenek kurulmuştur.



Şekil 4.29. Hipertermi cihazı şeması (solda) ve resmi (sağda)

Buradaki düzenek, bir alternatif akım manyetik alan kaynağı, bakır bobin, soğutma için su banyosu ve termal kameradan oluşmaktadır. Hipertermi cihazında aşağıdaki malzemeler kullanılmıştır:

1. ZVS modülü 1000W + Fan
2. Solenoid bakır bobin (3 adet)
3. Güç Kaynağı (19V, 30 V ve 48V)
4. Kızılötesi Termogun (Benetech GM100)
5. Termal kamera (UNI-T 260B)
6. Su banyosu
7. Numune için 10 mL'lik şişe (çap 2,1 cm)

Hipertermi cihazı oluşturulduktan sonra farklı kalınlık ve dönüş hızlarına sahip bobinler kullanılarak sistem optimize edilmeye çalışılmıştır. Optimizasyon çalışmalarında elde edilen sonuçlar Çizelge 4.9'de verilmiştir. Kurulan sistemde üretilen manyetik alan gücü (B), Eşitlik 1.2'de açıklandığı gibi solenoidin sarım yoğunluğu (n) ve akım gücü (I) ile doğru orantılıdır. Akım (I), Z (empedans) değeri ile ters orantılı olan V_{rms} değerinden (bir osiloskoptan elde edilmiş) türetilmiştir. Z değeri hipertermi cihazının R (Reaktans), X_L (Endüktans) ve X_C (Kapasitans) değerlerinden etkilenir. Sarım yoğunluğu ise solenoid sarım sayısının (N) solenoidin uzunluğuna (L) oranıdır. Hipertermi işlemi sırasında sıcaklığı belirlemek için $-20-550^{\circ}\text{C}$ aralığında sıcaklık ölçebilen UNI-T Pro marka Uti-260B model profesyonel bir termal kamera kullanılmıştır. Böyle bir termal kamera ile işlemler hipertermi cihazından gelen elektromanyetik radyasyona maruz kalmamak için numunenin 20 cm üstünden gerçekleştirilmiştir. Termal kameranın özelliğine bağlı olarak sıcaklık ölçerken manyetik nanoparçacık çözeltisine doğrudan temas edilmediğinden sıcaklık okurken dalgalanmalar yaşanabilir, ancak okunan veriler yine de yüksek güvenilirliğe ve doğruluğa sahiptir. Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda kurulan hipertermi cihazı için en uygun parametreler aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- İç çapı 3,2 cm, dönüş sayısı 7, uzunluğu 5,5 cm olan bir bakır bobin
- Frekans 120 kHz
- Manyetik alan yoğunluğu 9,36 Gauss (şiddetinde $\cong 0,745 \text{ kA/m}$),
- Manyetik alan ve frekansın ürünü $9,02 \times 10^7 \text{ A/m.s}$

Bu cihaz mevcut hipertermi cihazları kadar yeterli özelliklere sahiptir. Şu anda, insanlarda kullanım için onaylanmış tedavi amaçlı çoğu hipertermi ortamı, 0,05–1,2 MHz frekans ve 0–5 kA/m genlik aralığına sahip manyetik alanlara sahiptir (Ortega ve Pankhurst, 2013). Ancak, klinik deneme uygulamalarında bazı tümörlerin (beyin tümörleri) tedavisinde kullanılan manyetik hipertermi yönteminde, AC manyetik alanı şiddeti 18 kA/m ve frekansı 100 kHz'dir (Maier-Hauff vd. 2007).

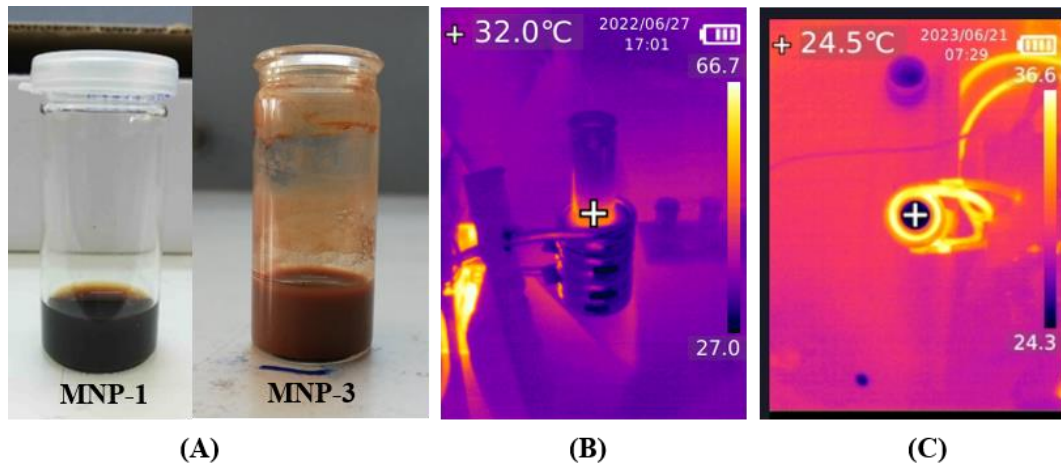
Çizelge 4.9. Hipertermi Cihazı'nda farklı parametrelere bağlı olarak elde edilen manyetik alan değerleri

Bobin No	f (kHz)	Çap(cm)		N (Sarımlar)	L (cm)	V_{dc} (V)	I_{dc} (A)	V_{rms} (V)	Z (ohm)	I_{rms} (A)	Manyetik Alan		
		OD	ID								Gauss	Oe	kA/m
1	84	6	5	7	5,0	19,1	2,50	0,48	0,36	1,33	2,346	2,346	0,187
					5,0	30,0	4,79	0,77	0,36	2,14	3,763	3,763	0,300
					5,0	47,4	6,74	1,20	0,36	3,33	5,864	5,864	0,467
2	120	4	3,2	7	5,5	18,9	4,29	0,39	0,11	3,62	5,795	5,795	0,461
					5,5	29,9	6,29	0,63	0,11	5,86	9,360	9,360	0,745
					5,5	47,6	10,10	0,98	0,11	9,11	14,561	14,561	1,159
3	73	5,8	4	8	3,5	19,2	2,58	0,55	0,40	1,38	3,964	3,964	0,316
					3,5	30,0	4,10	0,87	0,40	2,18	6,271	6,271	0,499
					3,5	47,7	6,69	1,36	0,40	3,41	9,803	9,803	0,780

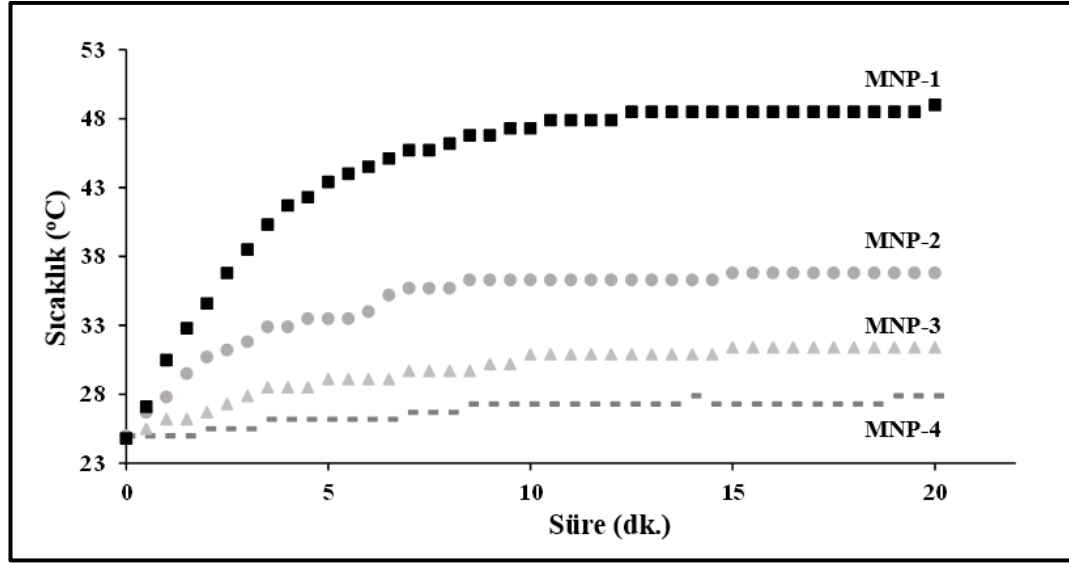
OD: Dış çap, ID: iç çap

4.4.2. Manyetik nanoparçacıkların manyetik alan etkisiyle ısınma (manyetik hipertermi) özellikleri optimizasyonu

Belirlenen parametrelere göre kurulan hipertermi cihazında yeni sentezlenen manyetik nanoparçacıklar ve daha önce grubumuz tarafından sentezlenmiş diğer manyetik nanomalzemelerin manyetik alan etkisiyle ısınma özellikleri incelenmiştir. Hipertermi testi, belirli bir ağırlıkta nanoparçacık içeren ve 2 mL ultra saf su içerisinde çözündürülmüş 12 mL'lik bir şişe kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.30). Hazırlanan manyetik nanoparçacık dispersiyonu bobinin merkezine, alan şiddetinin en homojen olduğu yere yerleştirilmiştir. Deney boyunca sıcaklık değişiklikleri otuz saniyelik aralıklarla elektronik olarak kaydedilmiş ve gerçek zamanlı bir sıcaklık izleme sistemi kullanılarak izlenmiştir.



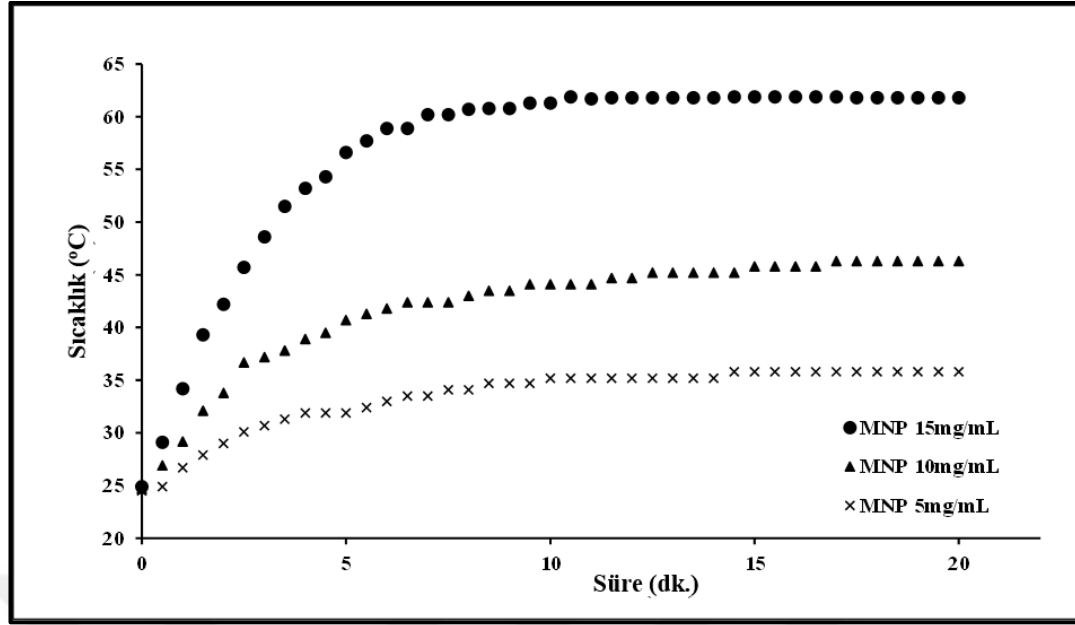
Şekil 4.30. Hipertermi testi için hazırlanan MNP-1 ve MNP-3 numunelerine ait görseller (A), Sıcaklık dedektöründen numunenin yan tarafından (B) ve üst kısmından (C) görüntüler



Şekil 4.31. Çeşitli manyetik nanoparçacıkların uygulanan AC manyetik alan etkisiyle zamanla sıcaklık değişimleri

Şekil 4.31'teki sonuçlar göz önüne alındığında manyetik nanoparçacıkların farklı manyetik özelliklere sahip olduğu açıktır. Burada üretilen ısının miktarı tıbbi uygulamalarda nanoparçacıkların hipertermi uygulamalarının etkinliği ve güvenliği açısından oldukça önemlidir. Nanoparçacık boyutu ve MNP'lerin bileşimi dahil olmak üzere hipertermi ısıtmasının etkinliğini etkileyen birçok faktör vardır. Burada, Şekil 4.31'de (kare sembol, MNP-1) siyah MNP'nin (Şekil 4.30) Şekil 4.31'de (üçgen sembol, MNP-3) kahverengi MNP'den (Şekil 4.30) daha yüksek ısıtma ürettiği görülebilir. Kahverengi renk görünümlü MNP'ler hematit bileşimine sahipken, siyah renk manyetit bileşimidir (Teja ve Koh, 2009). Bu nedenle manyetit yapısındaki MNP'lerin daha yüksek manyetik özelliklere ve daha yüksek ısıtma özelliklerine sahip olduğu söylenebilir. MNP-2, MNP-1 örneği ile aynı yöntemle sentezlenen oksitlenmiş eski stok manyetik nanoparçacık örneğidir. MNP-4, McCarthy yöntemiyle sentezlenmiş bir manyetik nanoparçacık örneğidir (McCarthy et al., 2012).

Şekil 4.32, sentezlenen manyetik nanoparçacıkların farklı derişimlerdeki çözeltilerinin uygulanan AC manyetik alan etkisiyle zamanla sıcaklık değişimini göstermektedir. 5 mg/mL'lik derişime sahip parçacıkların 10 dakika içinde sıcaklıklarının 35°C'ye, 10 mg/mL'lik derişime sahip parçacıkların bu süre içinde sıcaklıklarının 45°C'ye, 15 mg/mL'lik derişimdeki çözeltilerin ise 10 dakika içinde sıcaklıklarının 62°C'ye ulaştığı belirlenmiştir. Burada, hipertermi çalışmaları için en uygun sıcaklık değerine 10 dakikada ulaşıldığı için 10 mg/mL nanoparçacık derişimi bundan sonraki çalışmalarda çalışma derişimi olarak seçilmiştir.

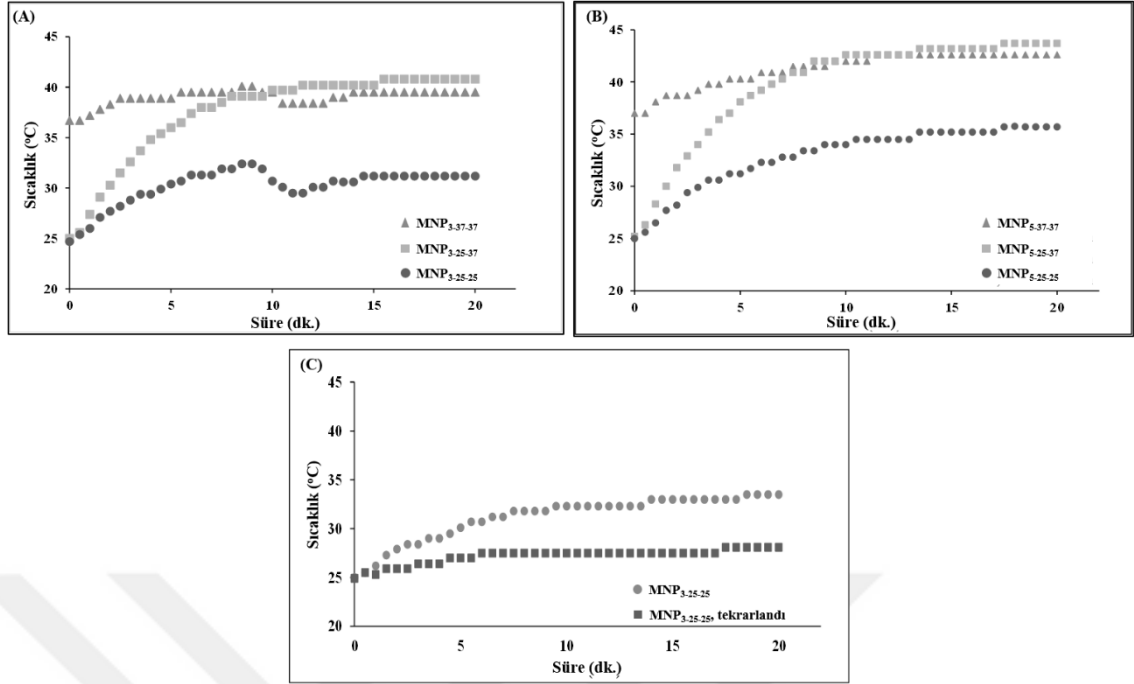


Şekil 4.32. Farklı derişimlerde sulu manyetik nanoparçacık dispersiyonlarının AC manyetik alan altında zamanla ısınma eğrileri

Hipertermi testi, XRD verileriyle doğrulandığı üzere en fazla manyetit (Fe_3O_4) fazı içeren siyah renkteki manyetik nanoparçacık örneklerinde (MNP) (Bkz. Şekil 4.32) gözlemlenmiştir. Optimizasyon çalışmalarının ardından sentezlenen manyetit fazına sahip manyetik nanoparçacıklar üzerine sistematik hipertermi çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sonraki aşamada PEG-*b*-PDMAEMA kopolimeri ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacıklar üzerine benzer çalışmalar yapılmış ve hipertermi özellikleri karakterize edilmiştir.

4.5. Manyetik nanoparçacıkların manyetik hipertermi işlemlerinde yeniden kullanılabilirliğinin, stabilitesinin ve ölçüm yönteminin optimizasyonu

Bu adımda, hipertermi tekniği aynı numune üzerinde tekrarlandığında MNP'lerin manyetik ısıtma özelliklerini belirlemek için yapılan ön denemeler verilmiştir. Öncelikle, 3, 5 ve 10 mg/mL manyetik nanoparçacık dispersiyonları hazırlanmış 25°C ve 37°C başlangıç sıcaklıklarında 20 dakika manyetik alan uygulanmıştır. Çevre(ortam) sıcaklığı bir sirkülasyonlu su banyosu ile 25°C ve 37°C'ye ayarlanmıştır. Örnekler, $\text{MNP}_{x-T_1-T_2}$ terimi ile kodlanmıştır. Burada, x nanoparçacık derişimini, örneğin T_1 başlangıç sıcaklığı ve T_2 çevre(ortam) sıcaklığını göstermektedir. Yapılan ölçüm sonuçları Şekil 4.33'de verilmiştir.



Şekil 4.33. Manyetik nanoparçacıkların (Fe_3O_4) uygulanan AC manyetik alan etkisiyle ısınma özellikleri için ön çalışmalar [(A) 3 mg/mL, (B) 5 mg/mL, (C) 3 mg/mL(tekrar)]

Başlangıç sıcaklığı 25°C ve ortam sıcaklığı 25°C ($\text{MNP}_{3-25-25}$) olan 3 mg/mL'lık bir MNP örneği kullanılarak yapılan hipertermi testi sonuçları Şekil 4.33(A)'da gösterilmiştir. 25°C 'de başlayan ilk sıcaklıktan $32,4^\circ\text{C}$ ısıya ulaşana kadar grafikte varyasyonlar görülmektedir. Numune sıcaklığı, son sıcaklık $31,2^\circ\text{C}$ 'ye ulaşana kadar tekrar yükselmeden önce bir anlığına düşmüştür. Bu düşüş hipertermi cihazının elektrik bağlantısında meydana gelen arıza nedeniyle kapanması sonucu manyetik alanın kesilmesinde kaynaklanmıştır. Bu teknik arıza giderildikten sonra ölçüme devam edilmiştir. Ancak, ulaşılan sıcaklık değerinin manyetik alan kesilmeden öncekinden farklı olduğu gözlemlenmiştir. Bu teknik arıza sonucunda çok önemli bir bulgu kaydedilmiştir. Nanoparçacıklar, manyetik alan kesilince kendiliğinden topaklanmış, tekrar manyetik alan uygulamaya devam edince de manyetik hipertermi performansı düşmüştür. Dolayısıyla, parçacıkların manyetik hipertermi özellikleri AC manyetik alana duyarlı olmanın yanında parçacıkların iyi dağılıp dağılmadığına da bağlıdır. Manyetik nanoparçacıklar iyi bir şekilde dağıldığında tek domain Néel gevşeme hareketi yoluyla etkili bir şekilde ısı üretebilir. Agregasyon olduğu zaman parçacık boyutu büyür bu parçacıkların spin bağlı oluşum gerçekleştirmesine ısı üreticisi olarak etkisiz kalmasına neden olur (Abdellahi vd. 2021).

3 mg/mL derişimdeki MNP çözeltileri için başlangıç sıcaklığı 25°C iken çevre sıcaklığı 25°C yerine 37°C olduğu zaman ($\text{MNP}_{3-25-37}$ olarak adlandırılır) manyetik alan etkisiyle sıcaklığın hızla artıp doymuş değerine ulaştığı gözlenmiştir. Bunun birinci nedeni ortam sıcaklığının 37°C olması MNP dispersiyonuna ısı sağlanması; ikinci neden parçacıkların homojen dağılması manyetik dönüşü tutarlı makara gevşemesiyle (tek alan) hareket etmesini sağladığı ve burada $40,8^\circ\text{C}$ 'lik bir doymuş ısıya ulaşıldığı gözlemlenmiştir. Başlangıç sıcaklığı 37°C ve ortam sıcaklığı 37°C olan 3 mg/mL derişimindeki MNP dispersiyonu ($\text{MNP}_{3-37-37}$), $\text{MNP}_{3-25-37}$ numunesine benzer şekilde

40,8°C'lik bir doygun sıcaklık değerine ulaştığı görülmüştür. Ancak, bu numune, $MNP_{3-25-37}$ numunesinin farklı koşullar için tekrar denemesi sonucu oluştuğu için ilk önce topaklanmıştır. Bu da manyetik alan etkisiyle ısı üretiminin önceki koşullardakinden farklı olmasına neden olmuştur (Gu vd. 2012).

Şekil 4.33(B)'deki 5 mg/mL numune için yapılan ön çalışmalar görülmektedir. Deneyler, aynı numune üzerinde başlangıç ve çevre sıcaklığı ayarlanarak gerçekleştirilmiştir. Başlangıç sıcaklığı 25°C iken çevre sıcaklığı 25°C yerine 37°C olduğu zaman 35,7°C yerine 43,7°C'lik bir doygun ısıya ulaşan ısı ürettiği belirlenmiştir. Diğer yandan, başlangıç sıcaklığı 37°C iken çevre sıcaklığı 25°C yerine 37°C olduğunda $MNP_{5-25-37}$ örneği biraz düşük de olsa hemen hemen birbirine yakın bir doygun ısıya ulaşıldığı gözlenmiştir. Bu sonuç, muhtemelen aynı numunenin farklı bir sıcaklıkta tekrarlanan hipertermi ölçümleri sonucu olası topaklanmalar hipertermi performansını düşürmüştür (Abdellahi vd. 2021). Burada, tekrarlayan hipertermi testleri için numunenin 2 dakika boyunca soğutma ve ultrasonik ön işleme tabi tutulması gerektiği tespit edilmiştir.

Şekil 4.33(C)'de bu sefer 3 mg/mL numune için aynı numunenin tekrarlayan testlerdeki davranışları incelenmiştir. Ölçümler başlangıç ve çevre sıcaklığının 25°C olduğu koşullarda gerçekleştirilmiştir. Aynı örneklerin tekrar testlerinde oldukça farklı bir ısınma davranışı sergilediği özellikle MNP agregasyonunun sonuçları olumsuz etkilediği belirlenmiştir (Gu vd. 2012). Bu nedenle, hipertermi çalışmalarında her seferinde yeni hazırlanmış örneklerle ölçümlerin yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır.

4.6. Manyetik nanoparçacıkların manyetik alan etkisiyle ısınma (manyetik hipertermi) özelliklerinin incelenmesi

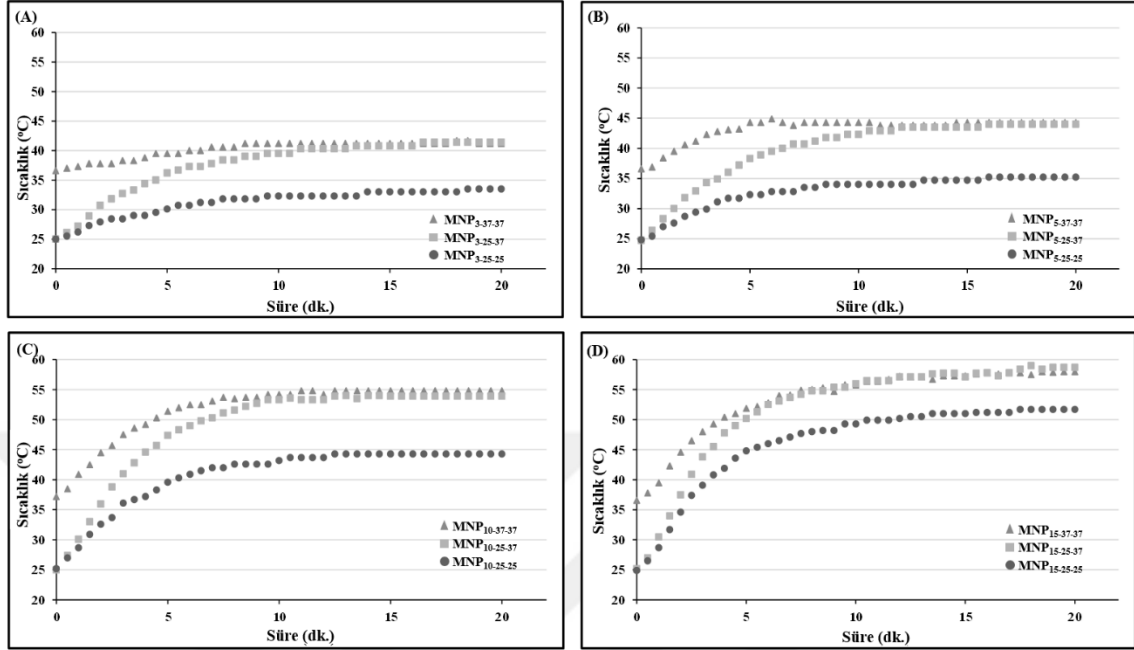
MNP'nin yeniden kullanılabilirliğini ve stabilitesini belirlemek için manyetik nanoparçacıkların derişime, başlangıç sıcaklığına ve ortam sıcaklığına bağlı olarak manyetik hipertermi özellikleri incelenmiştir. Bunun için, 3, 5, 10 ve 15 mg/mL'lik MNP dispersiyonları hazırlanmış ve örnekler manyetik hipertermi deneyleri öncesi 25°C ve/veya 37°C'ye (analog vücut sıcaklığı) kadar şartlandırılmıştır. Hazırlanan farklı derişimlerdeki manyetik nanoparçacık çözeltilerine aşağıdaki 3 farklı deney koşullarında 20 dakika boyunca manyetik alan uygulanmış ve zamanla sıcaklık değişimleri kaydedilmiştir.

Deney koşulları:

- 1–Numunenin başlangıç sıcaklığı 25°C ve çevre sıcaklığı 25°C
- 2–Numunenin başlangıç sıcaklığı 25°C ve çevre sıcaklığı 37°C
- 3–Numunenin başlangıç sıcaklığı 37°C ve çevre sıcaklığı ise 37°C

Çevre koşulları, sirkülasyonlu su banyosu yardımıyla manyetik hipertermi cihazının bobinlerinden devamlı sabit sıcaklıkta su geçirilerek sağlanmıştır. Burada, geliştirilecek malzemenin hem oda sıcaklığı hem de vücut sıcaklığı gibi çevre koşullarında özelliklerini koruyup korumadığı belirlenmeye çalışılmıştır. Yapılan optimizasyon çalışmalarında numune kodları $MNP_{x-T1-T2}$ biçiminde yapılmıştır. Burada x parçacık derişimini (mg/mL), T1 başlangıç sıcaklığını ve T2 ortam(çevre) sıcaklığı göstermektedir. Çözeltiler belirlenen koşullarda hazırlandıktan sonra manyetik

hipertermi cihazına yerleştirilmiş ve 20 dakika boyunca sıcaklık değişimleri kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlar Şekil 4.34’da görülmektedir. Tüm örnekler için 20 dakika sonunda ulaşılan maksimum sıcaklık değerleri Çizelge 4.10’da listelenmiştir.



Şekil 4.34. Manyetik nanoparçacık dispersiyonlarının manyetik hipertermi özelliklerinin derişim, başlangıç sıcaklığı ve çevre sıcaklığına bağlı olarak değişimi. (A) 3, (B) 5, (C) 10 ve (D) 15 mg/mL

Çizelge 4.10. Manyetik nanoparçacıkların farklı derişim, başlangıç sıcaklığı ve çevre sıcaklığına bağlı olarak elde edilen maksimum sıcaklık değerleri (x: derişim)

Derişim (mg/L)	T (°C)		
	MNP _{x-25-25}	MNP _{x-25-37}	MNP _{x-37-37}
3	33,5	41,2	41,2
5	35,2	44,0	44,3
10	44,3	53,9	54,8
15	51,7	58,7	58,0

Manyetik nanoparçacık derişiminin 3 mg/mL olduğu numunelerde başlangıç sıcaklığı 25°C iken çevre sıcaklığı 25°C olduğu zaman 20 dakikada sıcaklık 33,5°C’ye yükselmiştir (Şekil 4.34(A)). Aynı başlangıç sıcaklığında çevre sıcaklığı 37°C olduğunda ise 20 dakika sonunda çözelti sıcaklığının 41,2°C’ye ulaştığı görülmektedir. Bu örnekte, i) çevre sıcaklığının yüksek olması nedeniyle çevreden sisteme ısı transferi olmuş ve ii) manyetik alan etkisiyle üretilen ısı birikimi nedeniyle ısı hızla artmış ve 41,2°C’de sabitlenmiştir. Bu değer, başlangıç sıcaklığının ve ortam sıcaklığının 37°C olduğu örnekte de 41,2°C de kalmıştır. Bu da sistemin başlangıç sıcaklığı 37°C’de başlasa bile 20 dakika boyunca hipertermi etkisinin aynı olduğunu göstermiştir. Bu durum, aynı numuneye seri olarak tekrar tekrar hipertermi işlemi uygulandığında, nanoparçacıkların agregasyonu nedeniyle, beklenen termal verimliliği sağlamadığını kanıtlamaktadır (Abdellahi vd. 2021).

Şekil 4.34(B)'de gösterilen 5 mg/mL derişimine sahip MNP₅₋₂₅₋₂₅ örneği için 20 dakikalık manyetik hipertermi işleminde sıcaklığın 35,2°C'ye ulaştığı belirlenmiştir. MNP₅₋₂₅₋₃₇ örneği için ilk 5 dakikada sıcaklıkta hızlı bir artış yaşanmış ve 15. dakikadan sonra sıcaklık dengeye ulaşarak 20. dakikanın sonuna 44,0°C'lik bir maksimum değere ulaşmıştır. Başlangıç ve çevre sıcaklığının 37°C olduğu MNP₅₋₃₇₋₃₇ numunesi için ise ilk 5 dakikada sıcaklığı maksimum denge değerine (44,3°C) ulaştığı gözlenmiştir.

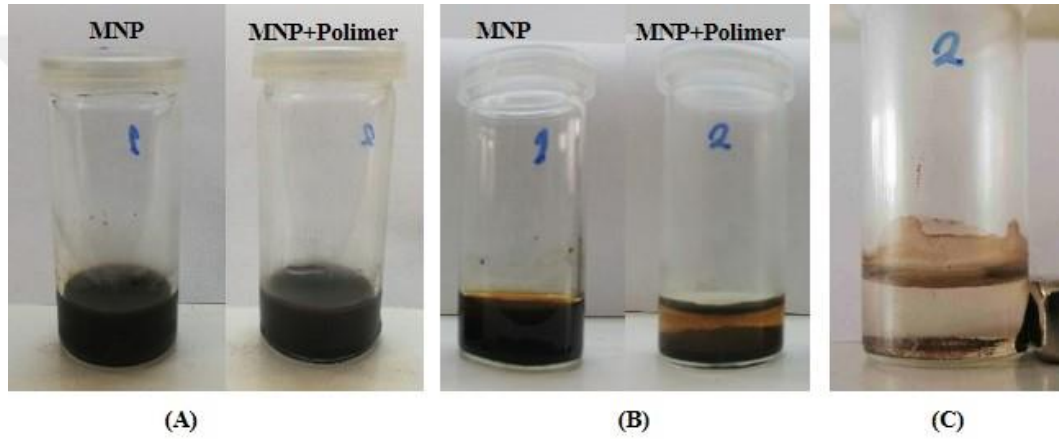
Derişim 10 mg/mL'ye çıkarıldığında sıcaklığın daha yüksek denge değerlerine ulaştığı belirlenmiştir (Şekil 4.34(C), Çizelge 4.10). MNP₁₀₋₂₅₋₂₅ numunesinin sıcaklığı 44,3°C'ye, MNP₁₀₋₂₅₋₃₇ numunesi için maksimum denge sıcaklığı 53,9°C'ye, MNP₁₀₋₃₇₋₃₇ için ise 54,8°C'ye ulaşmıştır.

Diğer yandan, Şekil 4.34(D)'de görüldüğü gibi 15 mg/mL derişime sahip manyetik nanoparçacıkların farklı koşullardaki manyetik hipertermi ölçümleri 20 dakika boyunca kaydedilmiş ve MNP₁₅₋₂₅₋₂₅, MNP₁₅₋₂₅₋₃₇, MNP₁₅₋₃₇₋₃₇ örnekleri için 20 dakikada ulaşılan maksimum denge sıcaklıkları, sırasıyla, 51,7; 58,7 ve 58,0°C olarak belirlenmiştir (Şekil 4.34(D), Çizelge 4.10).

Manyetik alan etkisiyle manyetik hipertermi çalışmalarının sonuçlarına göre çözelti derişimi ve çevre sıcaklığı numunenin denge sıcaklığına etki etmektedir. Başlangıç sıcaklığı ise denge sıcaklığına ulaşma süresini belirleyen bir etken olarak karşımıza çıkar. Örneğin ve ortamın aynı düşük başlangıç sıcaklığında, çevrenin yüksek ısı kapasitesine bağılı olarak (su gibi) numuneden daha fazla ısı emebilir, böylece ısıtma hızı azalır ve daha düşük maksimum denge sıcaklığına ulaşılabilir (Dutz ve Hergt, 2013). Daha yüksek başlangıç ve çevre sıcaklığında örnek ile çevre arasındaki termal denge daha hızlı gerçekleşir. Burada numunenin ve ortamın yüksek sıcaklığı maksimum manyetik doyunluğa kolayca ulaşılmasına neden olur, böylece sıcaklık artışı daha yavaş olur (Hergt ve Dutz, 2007). Başlangıç sıcaklığının 25°C ve çevre sıcaklığının 37°C olması durumunda ise numune sıcaklığı ile ortam sıcaklığı arasındaki sıcaklık farkı büyük olduğu için sıcaklık artışı daha hızlı gerçekleşir. Ancak, ortamla(çevre) termodinamik olarak dengeye ulaştıktan sonra sıcaklık artış hızı azalır ve ısıtma maksimum doyunluk sıcaklığına doğru gider (Rosensweig, 2002). Manyetik nanoparçacıklar üzerine yapılan manyetik hipertermi ile ısıtma testleri, en düşük derişimdeki (3 mg/mL) numunelerin, 41–44°C aralığındaki sıcaklıklara çıkabilme kapasiteleri nedeniyle genellikle kanser hücrelerini öldürmek için kullanılabileceğini göstermiştir (Sapareto ve Dewey, 1984). Ancak, bu numuneler saf Fe₃O₄ nanoparçacıklardan oluştukları için indirgenme–yükseltgenme tepkimeler sonucu korozyona uğrama riski bulunmaktadır (Thiesen ve Jordan, 2008). Bu nedenle, manyetik hipertermi amaçlı manyetik malzemelerin geliştirilmesi için manyetik nanoparçacıkların yüzeyler ısıya duyarlı bir kopolimer olan PEG–b–PDMAEMA ile modifiye edilmiştir. Bundan sonraki aşamada MNP/PEG–b–PDMAEMA nanomalzemesinin manyetik hipertermi özellikleri incelenmiştir.

4.7. Manyetik MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların manyetik alan etkisiyle ısınma (manyetik hipertermi) özelliklerinin incelenmesi

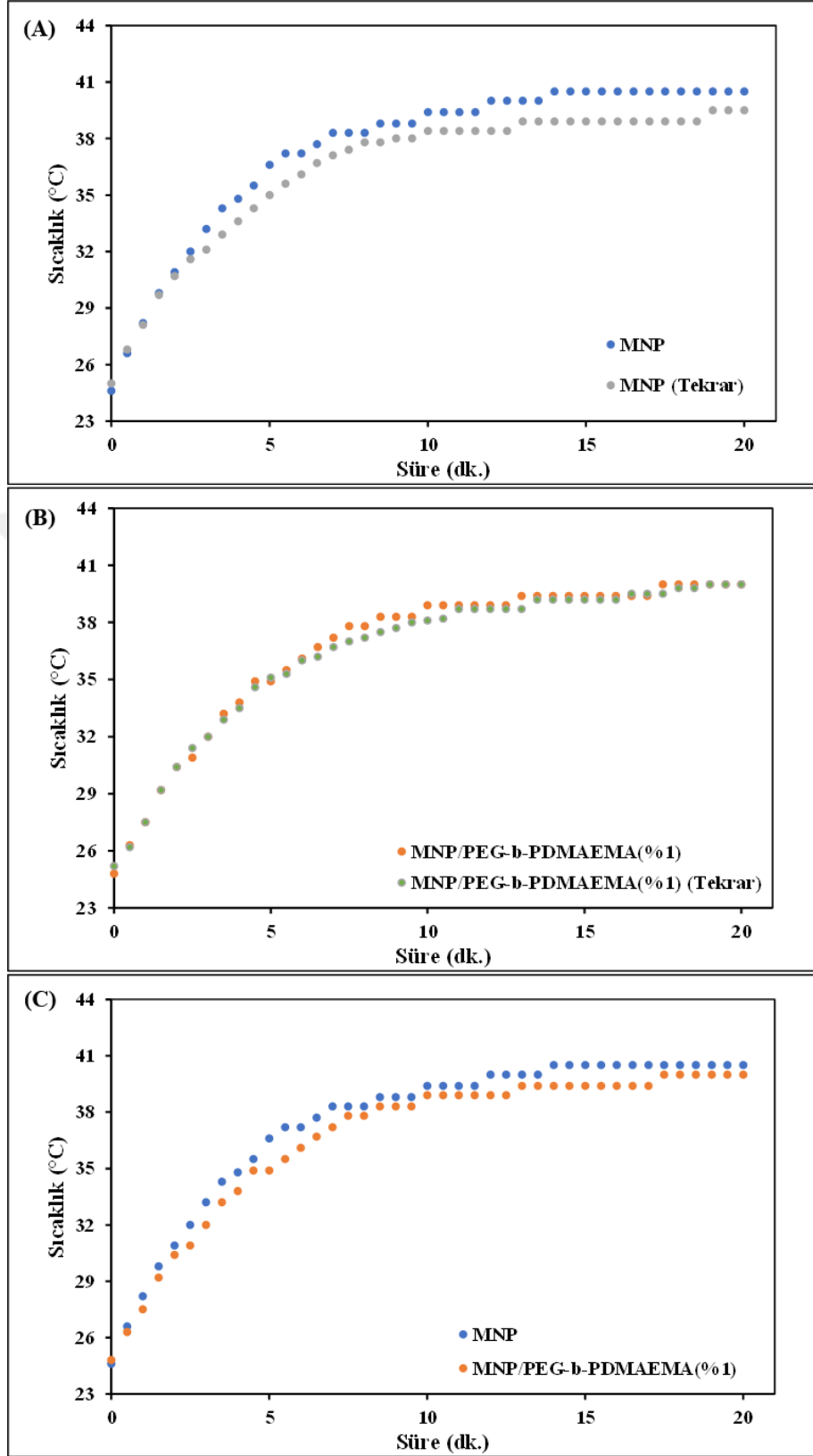
Manyetik MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların manyetik alan etkisiyle ısınma (manyetik hipertermi) özelliklerinin incelenmesi PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ polimeri ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacıklar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu aşamada öncelikle MNP ile MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ nanoparçacıkların 5 mg/mL konsantrasyona sahip bir numune üzerine ön çalışmalar gerçekleştirilmiş, MNP'lerin yeniden kullanılabilirliğini ve kararlılığını belirlemek için aynı numune üzerinde tekrar ölçümler gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.35'de MNP ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ nanoparçacıkların manyetik hipertermi testi öncesi ve sonrası görüntüleri verilmiştir (Şekil 4.35). Nanoparçacıkların manyetik alan etkisiyle zamanla ısınma özellikleri Şekil 4.36'de verilmiştir. Şekil 4.36'deki grafiklerde her bir numune üzerine tekrar edilen hipertermi çalışmasına ait grafiklerle birlikte gösterilmiştir.



Şekil 4.35. MNP ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1) nanoparçacıklarının manyetik hipertermi uygulaması öncesi (A) ve sonrasına (B, C) ait görüntüler

Şekil 4.36'te verilen sonuçlara dayanarak, polimer ile modifiye edilmemiş saf manyetik nanoparçacıkların yeniden test edildiğinde manyetik alan altında ısı üretim kapasitesinde bir düşüş olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.36(A)). %1 PEG-*b*-PDMAEMA ile kaplanmış MNP/PEG-*b*-PDMAEMA numuneleri tekrar test edildiğinde ise aynı ısıyı ürettikleri görülmüştür (Şekil 4.35(B)). Bu durum, polimerle yapılan modifikasyonun manyetik nanoparçacıkların agregasyonunu engelleyerek onların ısı üretim performanslarını koruduğunu göstermektedir (Laurent vd. 2008). Sonuçlar incelendiğinde MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların manyetik alan etkisiyle saf MNP'ler ile aynı düzeyde ısı ürettiği görülmektedir (Şekil 4.36(C)).

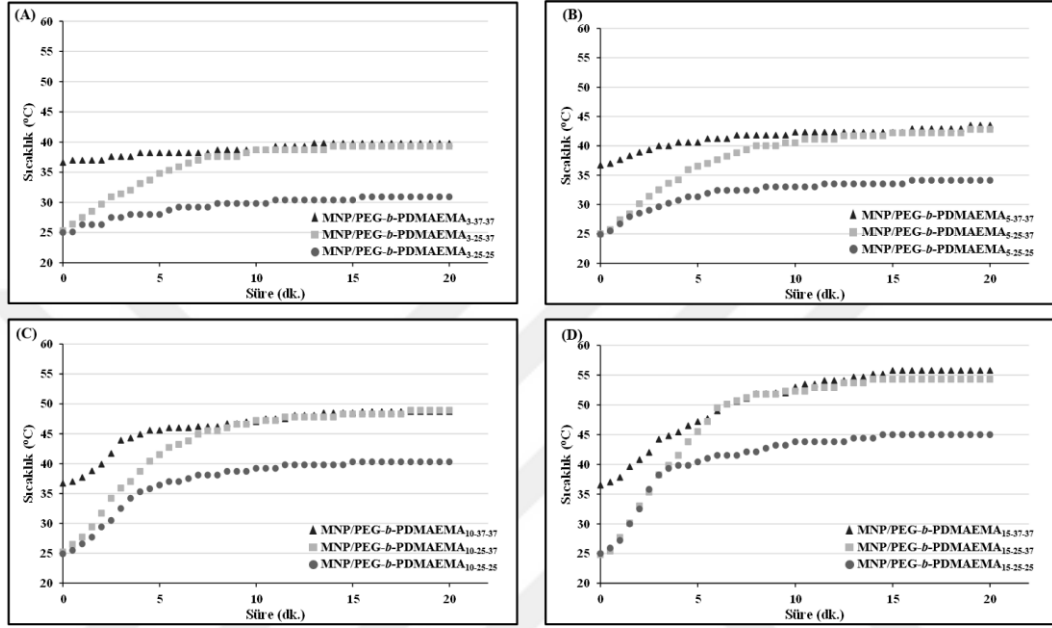
Bundan sonraki aşamada, yalın manyetik nanoparçacıkların derişim, başlangıç sıcaklığı ve ortam sıcaklığına bağlı olarak manyetik hipertermi özellikleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu aşamada, yalın manyetik nanoparçacıklar üzerine yapılan çalışmalara benzer biçimde polimer ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacıkların manyetik hipertermi özellikleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Burada, 2 farklı oranda polimer ile modifiye edilmiş MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemeler kullanılmıştır; MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%0,1) ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1).



Şekil 4.36. MNP ile MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıklarının manyetik hipertermi özelliklerinin karşılaştırılması. (A) MNP, (B) MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1) ve (C) MNP ile MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1)

4.7.1. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA (%0,1) nanomalzemelerinin manyetik hipertermi özellikleri

%0,1 polimer içeren MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%0,1) nanomalzemesinin 3, 5, 10 ve 15 mg/mL'lik derişimlerde dispersiyonları hazırlanmış, derişime, başlangıç sıcaklıklarına ve çevre(ortam) sıcaklıklarına bağılı olarak manyetik hipertermi özellikleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar karşılaştırmalı olarak Şekil 4.37'de verilmiştir.



Şekil 4.37. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%0,1) nanoparçacıkların manyetik hipertermi ölçüm sonuçları. (A) 3, (B) 5, (C) 10 ve (D)15 mg/mL

MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%0,1) nanoparçacık derişiminin 3 mg/mL olduğu numunelerde başlangıç sıcaklığı 25°C iken çevre sıcaklığı 25°C olduğu zaman 20 dakikada sıcaklık 30,9°C'de doygunluğa ulaşmıştır (Şekil 4.37(A)). Aynı başlangıç sıcaklığında çevre sıcaklığı 37°C olduğunda ise 20 dakika sonunda çözeltinin sıcaklığının 39,3°C'ye ulaştığı görülmektedir. Bu değerin başlangıç sıcaklığının ve ortam sıcaklığının 37°C olduğu örnekte 20 dakika sonunda 39,8°C'ye çıktığı görülmüştür.

Şekil 4.37(B)'de gösterilen 5 mg/mL derişimine sahip MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₅₋₂₅₋₂₅ örneği için 20 dakikalık manyetik hipertermi işlemi sonunda sıcaklığın 34,1°C'ye ulaştığı belirlenmiştir. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₅₋₂₅₋₃₇ örneği için sıcaklık dengeye ulaşarak 20. dakikanın sonuna 42,8°C'lik bir maksimum değere ulaşmıştır. Başlangıç ve çevre sıcaklığının 37°C olduğu MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₅₋₃₇₋₃₇ numunesi için ise ilk 5 dakikada sıcaklığı maksimum denge değerine (43,5°C) ulaştığı gözlenmiştir.

Derişim 10 mg/mL'ye çıkarıldığında sıcaklığın daha yüksek denge değerlerine ulaştığı belirlenmiştir (Şekil 4.37(C), Çizelge 4.11). MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₀₋₂₅₋₂₅ numunesinin sıcaklığı 40,3°C'ye, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₀₋₂₅₋₃₇ numunesi için maksimum denge sıcaklığı 58,9°C'ye, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₀₋₃₇₋₃₇ için ise 48,7°C'ye ulaşmıştır.

Çizelge 4.11. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%0,1) nanoparçacıklarının farklı derişim, başlangıç sıcaklığı ve çevre sıcaklığına bağılı olarak elde edilen maksimum sıcaklık değerleri (x: derişim)

Derişim (mg/L)	T (°C)		
	MNP/PEG- <i>b</i> - PDMAEMA _{x-25-25}	MNP/PEG- <i>b</i> - PDMAEMA _{x-25-37}	MNP/PEG- <i>b</i> - PDMAEMA _{x-37-37}
3	30,9	39,3	39,8
5	34,1	42,8	43,5
10	40,3	48,9	48,7
15	45,0	54,3	55,8

Diğer yandan, Şekil 4.37(D)'de görüldüğü gibi 15 mg/mL derişime sahip MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların farklı koşullardaki manyetik hipertermi ölçümleri 20 dakika boyunca kaydedilmiş ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₅₋₂₅₋₂₅, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₅₋₂₅₋₃₇, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₅₋₃₇₋₃₇ örnekleri için 20 dakikada ulaşılan maksimum denge sıcaklıkları sırasıyla, 45,0; 54,3 ve 55,8°C olarak belirlenmiştir (Şekil 4.37(D), Çizelge 4.11).

Sonuç olarak, doymuş denge sıcaklığına ulaşma olgusu 3, 5 ve 10 mg/mL numunelerde birbirine benzerdir. Dolayısıyla, MNP yüzeyindeki polimer kaplamanın manyetik nanoparçacıkları topaklanmalardan koruduğu için oluşan ısıyı iyi bir şekilde serbest bırakabildiği anlaşılmaktadır.

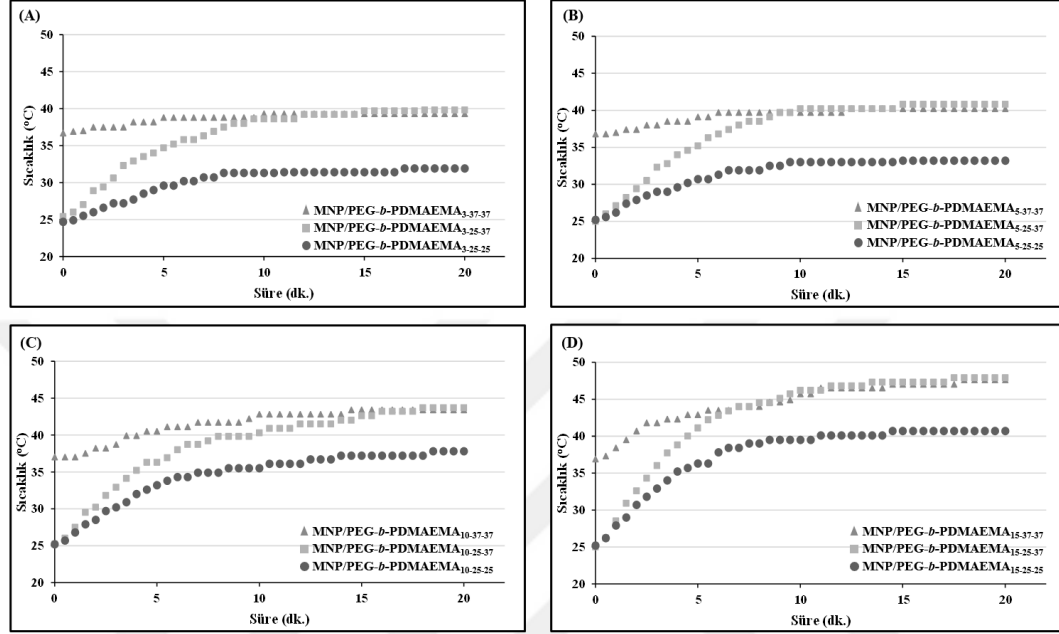
4.7.2. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1) nanomalzemelerinin manyetik hipertermi özellikleri

MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1) nanomalzemelerinin manyetik hipertermi ölçüm sonuçları Şekil 4.38 ve Çizelge 4.12'de verilmiştir. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1) nanoparçacık derişiminin 3 mg/mL olduğu numunelerde başlangıç sıcaklığı 25°C iken çevre sıcaklığı 25°C olduğu zaman 20 dakikada sıcaklık 31,9°C'de doymuşluğa ulaşmıştır (Şekil 4.38(A)). Aynı başlangıç sıcaklığında çevre sıcaklığı 37°C olduğunda ise 20 dakika sonunda çözeltinin sıcaklığının 39,8°C'ye ulaştığı görülmektedir. Bu değer başlangıç sıcaklığının ve ortam sıcaklığının 37°C olduğu örnek için 20 dakika sonunda 39,3°C'ye çıktığı görülmüştür.

Şekil 4.38(B)'de gösterilen 5 mg/mL derişimine sahip MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₅₋₂₅₋₂₅ örneği için 20 dakikalık manyetik hipertermi işlemi sonunda sıcaklığın 33,2°C'ye ulaştığı belirlenmiştir. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₅₋₂₅₋₃₇ örneği için 20. dakikanın sonuna 40,8°C'lik bir maksimum değere ulaşmıştır. Başlangıç ve çevre sıcaklığının 37°C olduğu MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₅₋₃₇₋₃₇ numunesi için ise ilk 5 dakikada sıcaklığı maksimum denge değerine (40,2°C) ulaştığı gözlenmiştir.

Derişim 10 mg/mL'ye çıkarıldığında sıcaklığın daha yüksek denge değerlerine ulaştığı belirlenmiştir (Şekil 4.38(C), Çizelge 4.12). MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₀₋₂₅₋₂₅ numunesinin sıcaklığı 37,8°C'ye, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₀₋₂₅₋₃₇ numunesi için maksimum denge sıcaklığı 43,7°C'ye, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₀₋₃₇₋₃₇ için ise 43,4°C'ye ulaşmıştır.

Diğer yandan, Şekil 4.38(D)'de görüldüğü gibi 15 mg/mL derişime sahip MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların farklı koşullardaki manyetik hipertermi ölçümleri 20 dakika boyunca kaydedilmiş ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₅₋₂₅₋₂₅, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₅₋₂₅₋₃₇, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₁₅₋₃₇₋₃₇ örnekleri için 20 dakikada ulaşılan maksimum denge sıcaklıkları sırasıyla, 40,7; 47,9 ve 47,6°C olarak belirlenmiştir (Şekil 4.38(D), Çizelge 4.12).



Şekil 4.38. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1) nanoparçacıkların manyetik hipertermi ölçüm sonuçları. (A) 3, (B) 5, (C) 10 ve (D) 15 mg/mL

Çizelge 4.12. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1) nanoparçacıkların farklı derişim, başlangıç sıcaklığı ve çevre sıcaklığına bağlı olarak elde edilen maksimum sıcaklık değerleri (x: derişim)

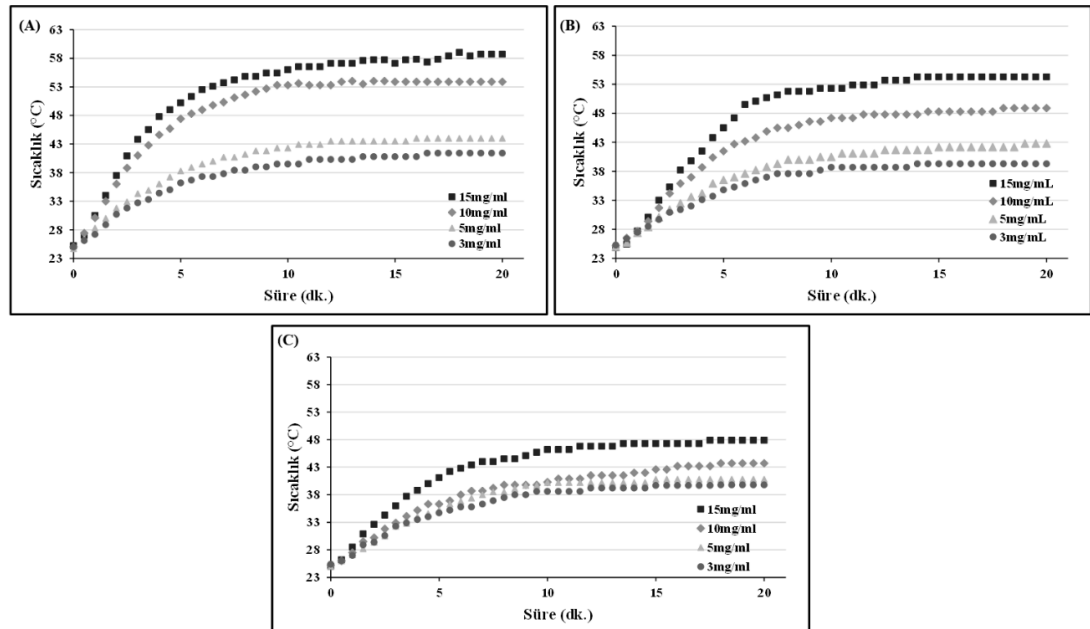
Derişim (mg/L)	T (°C)		
	MNP/PEG- <i>b</i> - PDMAEMA _{x-25-25}	MNP/PEG- <i>b</i> - PDMAEMA _{x-25-37}	MNP/PEG- <i>b</i> - PDMAEMA _{x-37-37}
3	31,9	39,8	39,3
5	33,2	40,8	40,2
10	37,8	43,7	43,4
15	40,7	47,9	46,6

Sonuç olarak hem %0,1 hem de %1 polimer ile modifiye edilmiş MNP örneklerinin manyetik hipertermi özellikleri saf manyetik nanoparçacıkların manyetik alan etkisiyle ısınma özelliklerine benzerdir. Özellikle, polimerler kullanılarak yapılan modifikasyonlar, nanoparçacıkların agregasyon oluşturmalarını engelleyen bir bariyer görevi gördüğü için sistemdeki MNP'lerin stabilitesini koruyabilir. Bu durum nanoparçacıklar polimer tarafından korunduğu için Neél gevşeme mekanizması yoluyla ısıtma hızının verimliliğinde avantaj sağlarken, Brown gevşemesine de izin verir (Fortin vd. 2007). Ancak, kullanılan polimer miktarı arttıkça numunenin erken pıhtılaşmasına neden olmaktadır. Bu durum, Şekil 4.38'deki MNP/PEG-*b*-PDMAEMA%1

numunesinde (tüm konsantrasyonlar) görülebilir. Başlangıç sıcaklığı ve çevre sıcaklığının 37°C olduğu koşullarda örneklerin ulaştığı doymuş sıcaklık değeri her zaman başlangıç sıcaklığının 25°C, çevre sıcaklığının 37°C olduğu numunelerde ulaşılan sıcaklık değerlerinden daha düşüktür. Neél gevşeme mekanizması hala çalışır, ancak manyetik tekdüzelik momentleri artıran ve süperparamanyetik özellikleri azaltan ısıya duyarlı polimerlerin yardımıyla parçacıkların toplanması nedeniyle etkinliği azalır. Brown gevşemesi, polimerin fiziksel bariyer konsantrasyonu nedeniyle daha da engellenir (Hergt vd. 2006). Bunun sonucu olarak; i) *Başlangıç ve ortam sıcaklığının 25°C olduğu örnek* hipertermi uygulamaları için uygun değildir. Çünkü, manyetik nanoparçacıkların ısıtma hızından daha düşük ortam sıcaklığının seçilmesi ortama büyük miktarda ısı salınmasına neden olarak düşük doymuş sıcaklık değerine ulaşılmasını sağlar. Burada elde edilen sonuçlar biyolojik alandaki uygulamalar için uygun değildir. ii) *Başlangıç sıcaklığı ve çevre sıcaklığı 37°C olan koşullar* da uygun değildir. Örneğin 37°C'ye kadar ön ısıtmaya tabi tutulması, MNP yüzeyindeki ısıya duyarlı polimerin erken agregasyonuna neden olarak ısınma hızını düşürebileceğinden tavsiye edilmemektedir.

4.7.3. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların manyetik hipertermi özelliklerinin derişime bağılı olarak karşılaştırılması

MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacık dispersiyonları üzerine elde edilen manyetik hipertermi çalışmalarından elde edilen sonuçlar derişime bağılı olarak karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Başlangıç sıcaklığının 25°C ve çevre sıcaklığının 37°C olduğu koşullarda yalın MNP, %0,1 polimer ile modifiye edilmiş MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%0,1) ve %1 polimer ile modifiye edilmiş MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1) nanoparçacıklarının farklı derişimlerdeki dispersiyonlarının manyetik hipertermi uygulamalarından elde edilen veriler Şekil 4.39'de bir araya getirilmiştir.

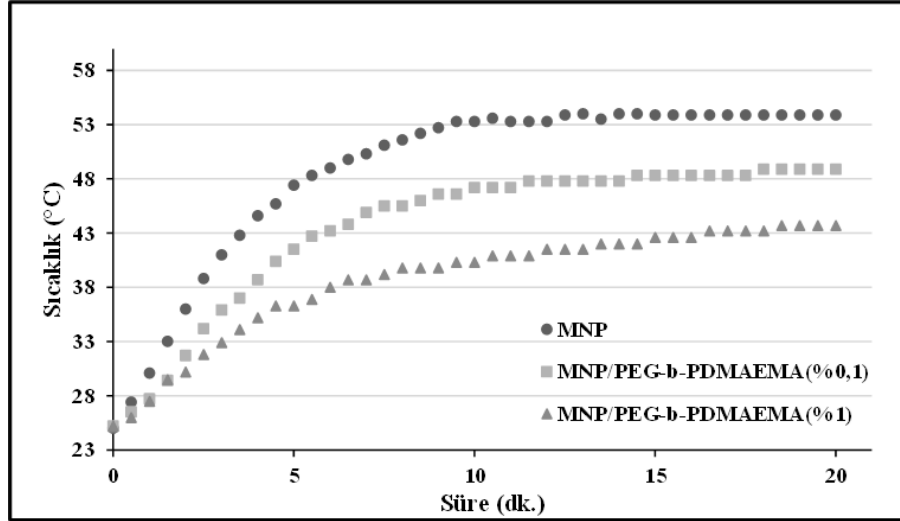


Şekil 4.39. Manyetik nanoparçacıkların başlangıç sıcaklığının 25°C ve çevre sıcaklığının 37°C olduğu koşullarda farklı derişimlerde elde edilmiş manyetik hipertermi test sonuçları. (A) MNP, (B) MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%0,1) ve (C) MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1)

Şekil 4.39(A)'da manyetik nanoparçacıkların başlangıç sıcaklığının 25°C ve çevre sıcaklığının 37°C olduğu koşullarda farklı derişimlerde elde edilmiş manyetik hipertermi karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, manyetik nanoparçacık derişiminin doygun denge sıcaklığı ve bu ısıya ulaşma hızını etkilediği görülmektedir. Başlangıç sıcaklığının 25°C ve çevre sıcaklığının 37°C olduğu koşullarda, yapılan manyetik hipertermi deneylerinde sisteme çevreden gelen ısı katkısı nedeniyle örneğin sıcaklığında ilk beş dakika içinde hızlı bir artış gözlenmiştir. Manyetik hipertermi deneylerinde ayrıca manyetik nanoparçacık derişimi arttıkça örneğin ulaşacağı maksimum sıcaklık değerin de artacağı tespit edilmiştir. Diğer yandan Şekil 4.39(B) ve (C)'de sırasıyla %0,1 ve %1 polimer ile modifiye edilmiş manyetik nanoparçacıkların manyetik hipertermi etkisiyle sıcaklıklarındaki değişimler verilmiştir. Aynı başlangıç (25°C) ve çevre sıcaklığı (37°C) ile, genel olarak, polimer ile modifiye edilmiş MNP nanomalzemelerinin derişimi ne kadar yüksekse manyetik ısınma hızı ve maksimum doygun sıcaklık seviyesi de o ölçüde yüksek olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, ulaşılan doygun sıcaklık değerleri saf MNP'lerden daha düşüktür. Manyetik alanla ısıtma hızı ve maksimum doygun sıcaklık seviyesi Néel ve Brown gevşeme mekanizmalarından etkilenir. Daha yüksek derişimlerde üretilen ısı, Néel ve Brown gevşeme mekanizmaları aracılığıyla numunedeki MNP'lerin sayısı tarafından domine edilir. Bununla birlikte, daha fazla polimer ile yapılan modifikasyon sonucu, nanoparçacıkların agregasyona ve redoks tepkimelerine karşı dayanıklılığı artar. Böylece, ısıtma hızına Néel gevşeme mekanizması hakim olur (Fortin vd. 2007). Hipertermi sürecinde ortam sıcaklığının MNP'lerin ısı salma kabiliyetini etkileyeceğini bilmek çok önemlidir. Aynı zamanda manyetik nanoparçacıklar arasındaki agregasyonu önlemek için de parçacıkların korunması gerekir. Hipertermi tekniklerinin terapötik bir ortam olarak kullanımında beklenen nihai sıcaklık 41–45°C arasındadır (Sapareto ve Dewey, 1984). Bu parametreye göre, 10 mg/mL'lik derişim minimum sınırı karşılıyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, ilerleyen çalışmalarda 10 mg/mL'lik manyetik nanoparçacık derişimi çalışma derişimi olarak seçilmiştir.

4.7.4. Polimer derişimine bağlı olarak manyetik hipertermik ısıtma parametrelerinin değişimi (SAR değerleri)

10 mg/mL derişimine sahip saf MNP, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%0,1) ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA(%1) nanoparçacık dispersiyonlarının manyetik hipertermi ölçümlerinden elde edilen zamana bağlı ısınma eğrileri Şekil 4.40'de bir araya getirilmiştir. Burada, modifikasyona katılan polimer derişiminin hipertermi özellikleri üzerine etkisi karşılaştırılmıştır. Şekil 4.40'deki grafikler incelendiğinde nanoparçacık yüzeyindeki polimer derişimi arttıkça beklendiği gibi manyetik hipertermi özelliğinin azaldığı belirlenmiştir. Modifikasyonda polimer oranı arttıkça birim parçacıktaki manyetik nanoparçacık miktarı azalmakta bu da hipertermi özelliklerinde azalış olarak yansımaktadır.



Şekil 4.40. Manyetik nanoparçacıkların PEG-*b*-PDMAEMA kopolimer içeriğine bağlı olarak AC manyetik alan etkisi ile sıcaklık değişimi (10 mg/mL, başlangıç sıcaklığı: 25°C, çevre sıcaklığı: 37°C).

Bilindiği gibi hipertermi tekniği, AC dış manyetik alan yardımıyla manyetik nanoparçacıklar kullanılarak gerçekleştirilen bir ısıtma tekniğidir. Bu nedenle, uygulanan manyetik alan enerjisini ısıya dönüştürmede manyetik nanoparçacıkların verimliliğini belirlemek için bazı parametrelere ihtiyaç vardır (Cruz vd. 2017). Bu parametrelerin en önemlisi Özgül Soğurma Oranı değeri (SAR)'dır. SAR tanımı gereği Spesifik Kayıp Gücü (SLP) olarak da bilinir (Pankhurst vd. 2009). Bir nanoparçacığın belirli bir zamanda birim kütle başına üretebileceği ısınma derecesinin bir ölçüsüdür (Włodarczyk vd. 2022). Manyetik alan etkisiyle elde edilen sıcaklık değişimi sonuçlarından SAR ve ILP değerleri Eşitlik 1.2 ve 1.3 kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar Çizelge 4.13'de özetlenmiştir. MNP'lerden üretilen SAR (Spesifik Absorpsiyon Oranı) değerleri, parçacıkların şekli ve morfolojisinden etkilenmektedir. TEM (Transmisyon Elektron Mikroskobu) sonuçlarına göre, birlikte çöktürme yöntemiyle sentezlenen MNP'lerin küresel bir şekle sahip olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki diğer çalışmalar, kübik, küresel ve çubuk benzeri şekillerin farklı SAR değerlerine sahip olduğunu göstermektedir (Das vd. 2016). Kübik veya ahtapot benzeri şekillerin, aynı boyuttaki küresel şekillere göre daha yüksek SAR verimliliği sağladığı bildirilmiştir (Guardia vd. 2012), Bu durum, özellikle yüksek manyetik alanlar altındaki hipertermi uygulamalarında belirginleşmektedir. Çizelge 4.13'de gösterildiği gibi, 25°C–25°C sıcaklık koşullarında, MNP üzerindeki modifikasyon oranının etkisi incelendiğinde, MNP, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA (%0,1) ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA (%1) numunelerinden elde edilen SAR değerleri sırasıyla 31,22; 26,61 ve 14,48 W/g olarak ölçülmüştür. Aynı numuneler için 37°C–37°C sıcaklık koşullarında SAR değerleri sırasıyla 31,96; 23,39 ve 7,07 W/g olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, 25°C–37°C sıcaklık koşulları için SAR değerleri sırasıyla 48,64; 33,18 ve 25,67 W/g olarak hesaplanmıştır. Bu veriler, polimer miktarındaki artışın SAR değerini azalttığını ortaya koymaktadır. Bu durum, MNP yüzeylerindeki polimer varlığının AC manyetik alan etkisiyle ısı salımını engellediğini göstermektedir. Ayrıca, 25°C–37°C koşullarında, numunelerin SAR değerlerinin diğer sıcaklık koşullarına kıyasla her bir numune için daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

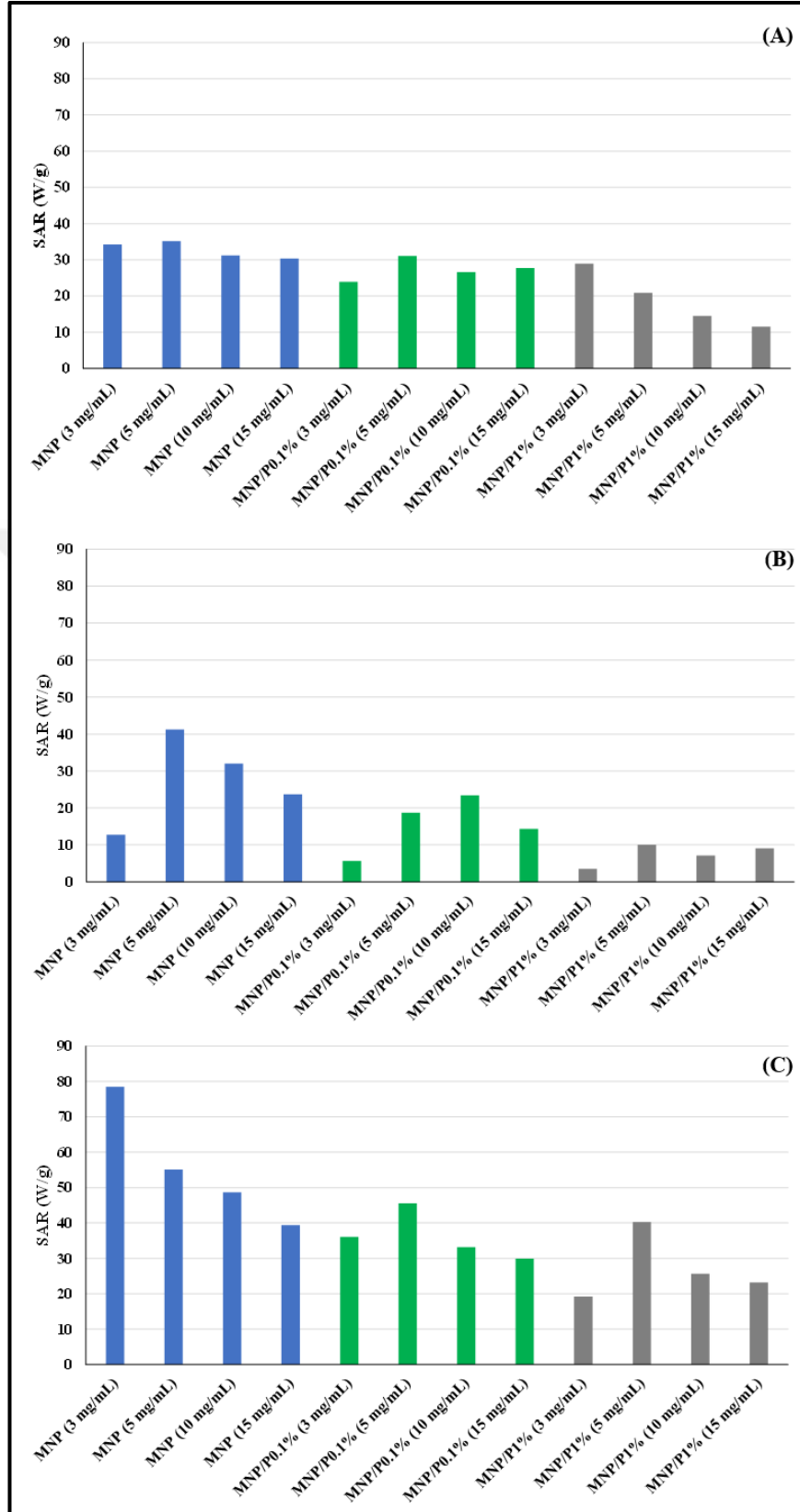
Çizelge 4.13. Manyetik nanoparçacıkların manyetik hipertermi ölçümlerinden elde edilen SAR ve ILP değerleri

Numune	Derişim (mg/mL)	T _{başlangıç} - T _{çevre} koşulları			20 Dakikada En Yüksek T (°C)	30 Saniyede ΔT (°C)	SAR (W/g)	ILP (nHm ² /kg)
MNP	3	25°C-25°C			33,5	0,74	34,21	505,27
	5	25°C-25°C			35,2	1,26	35,18	519,52
	10	25°C-25°C			44,3	2,24	31,22	461,13
	15	25°C-25°C			51,7	3,27	30,41	449,04
MNP/P%0,1	3	25°C-25°C			30,9	0,52	23,95	353,67
	5	25°C-25°C			34,1	1,11	31,05	458,52
	10	25°C-25°C			40,3	1,91	26,62	393,08
	15	25°C-25°C			45,0	2,98	27,72	409,33
MNP/P%1	3	25°C-25°C			31,9	0,62	28,93	427,29
	5	25°C-25°C			33,2	0,75	20,91	308,79
	10	25°C-25°C			35,2	1,04	14,49	213,94
	15	25°C-25°C			39,2	1,24	11,50	169,78
MNP	3		37°C-37°C		41,2	0,27	12,72	187,86
	5		37°C-37°C		44,3	1,48	41,16	607,85
	10		37°C-37°C		54,8	2,29	31,97	472,09
	15		37°C-37°C		58,0	2,55	23,70	349,97
MNP/P%0,1	3		37°C-37°C		39,8	0,20	5,66	83,62
	5		37°C-37°C		43,5	0,67	18,68	275,91
	10		37°C-37°C		48,7	1,68	23,39	345,48
	15		37°C-37°C		55,8	1,54	14,33	211,68
MNP/P%1	3		37°C-37°C		39,3	0,25	3,50	51,62
	5		37°C-37°C		40,2	0,36	10,01	147,84
	10		37°C-37°C		43,4	0,51	7,07	104,42
	15		37°C-37°C		47,6	0,97	9,03	133,38
MNP	3			25°C-37°C	41,4	1,69	78,48	1158,95
	5			25°C-37°C	44,0	1,97	55,07	813,27
	10			25°C-37°C	53,9	3,49	48,64	718,35
	15			25°C-37°C	58,7	4,24	39,40	581,89
MNP/P%0,1	3			25°C-37°C	39,3	1,29	36,09	532,96
	5			25°C-37°C	42,8	1,63	45,53	672,45
	10			25°C-37°C	48,9	2,38	33,19	490,09
	15			25°C-37°C	54,3	3,22	29,92	441,83
MNP/P%1	3			25°C-37°C	39,8	1,38	19,20	283,48
	5			25°C-37°C	40,8	1,44	40,23	594,08
	10			25°C-37°C	43,7	1,84	25,68	379,17
	15			25°C-37°C	47,9	2,49	23,16	342,04

MNP/P : MNP/PEG-*b*-PDMAEMA

Çizelge 4.13 ve Şekil 4.41 (A)'ya göre, saf MNP numunelerinin 25°C–25°C sıcaklık koşullarında elde edilen SAR değerleri (mavi renk), önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Ayrıca, %0,1 polimer ilavesiyle, numune konsantrasyonu artmasına rağmen SAR değerlerinin aynı kalma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, polimerin, MNP'leri çözücü içinde etkin bir şekilde stabilize etmeye devam ettiğini göstermektedir. Modifikasyondaki polimer (PEG-*b*-PDMAEMA) derişimi %1'e çıkarıldığında, Şekil 4.41(A)'da görüldüğü gibi farklı bir sonuç elde edilmiştir. Bu durumda SAR değerleri daha da düşmüştür. Bu noktada, numune dispersiyonunun derişiminin genellikle manyetik ısıtma işleminin iki mekanizmasını da (yani Néel ve Brown gevşemelerini) etkileyeceği hatırlanmalıdır. Yüksek derişimdeki polimer içeren numuneler, manyetik nanoparçacıklar arasındaki mesafeyi azaltarak dipolar polimer

parçacıkları arasındaki etkileşimler yoluyla kolektif etkiyi artırır. Bunun sonucunda ortaya çıkan topaklanma artışı, Néel gevşeme mekanizmasının gevşeme süresinin arttırarak Brown gevşemesine dönüşmesine neden olur. Bu durumda üretilen ısının homojenlik düzeyi optimum seviyede olamaz (Deatsch ve Evans, 2014). Şekil 4.41(B), 37°C örnek sıcaklığı ve 37°C çevre sıcaklığı için SAR değerlerini göstermektedir. Genel olarak, 37°C–37°C sıcaklık koşullarında elde edilen sonuçlar, 25°C–25°C koşullarındakilerle benzerlik göstermemektedir. Hipertermi testinden önce sıcaklığın 37°C’ye çıkarılması, manyetik çekim nedeniyle MNP’lerin toplanma riskini arttırmıştır (El–Hilo vd. 1992). Bu durum, Çizelge 4.8’de gösterilen DLS (Dinamik Işık Saçılımı) ölçüm sonuçlarıyla uyumludur. MNP’ler arasındaki manyetostatik etkileşimler malzemenin manyetik özelliklerini değiştirebilir (Boal vd. 2004). Ayrıca, artan parçacık boyutu, MNP’lerin çok alanlı manyetik momentini artırarak hipertermi kapasitesinde bir düşüşe neden olmaktadır. Polimer ile modifiye olmuş numunelerinin SAR grafikleri, numune derişimi ve polimer içeriği artmasına rağmen üretilen ısının stabilitesinin korunduğunu göstermiştir. Ancak, SAR değerleri 37°C–37°C koşullarında MNP/P1%’den (25°C–25°C) daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeni, 37°C’ye kadar yapılan ön ısıtmanın (dış ısıtma), MNP yüzeyindeki polimerin ilk büzülmesini tetiklemesidir. Polimer yüzeyleri arasındaki etkileşim, MNP/polimerlerin büyümesine (toplanmasına) neden olur ve daha yavaş bir Brown gevşemesi yoluyla hipertermik ısı üretimi gerçekleşir.



Şekil 4.41. Farklı başlangıç ve çevre sıcaklıklarında manyetik nanoparçacıkların SAR değerleri. (A) 25°C–25°C, (B) 37°C–37°C ve (C) 25°C–37°C. (MNP/P : MNP/PEG–*b*–PDMAEMA)

Şekil 4.41(C)'de gösterilen 25°C–37°C sıcaklık koşullarında elde edilen SAR değerleri, önceki iki duruma kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Daha düşük parçacık derişimine sahip saf MNP numuneleri, daha yüksek SAR değerleri üretmiştir. Bu durum, düşük derişimlerdeki MNP'lerin kararlı Néel gevşemesi yoluyla baskın bir şekilde ısı ürettiğini göstermektedir. Parçacıklar arasındaki etkileşim mesafesinin azalması, daha yüksek MNP derişimlerinde SAR değerlerinin düşmesine ve Néel gevşemesinden Brown gevşemesine kademeli bir geçişe neden olmuştur. Ayrıca, çevre sıcaklığının MNP'lerin manyetik alan etkisi altındaki ısınma davranışlarında önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiştir. %0,1 ve %1 polimerle modifiye edilmiş MNP numuneleri, önceki koşullara göre daha yüksek SAR değerleri göstermiştir. Bunun nedeni, 25°C başlangıç sıcaklığında MNP çekirdeğinin hâlâ "soğuk" olmasıdır. 37°C ortam sıcaklığının uygulanması, MNP yüzeyindeki polimerin başlangıçta hafif bir büzülme yaşamasına yardımcı olmuş, ancak MNP/polimer parçacıklarının topaklanma oluşturmada kararlı kalmasını sağlamıştır.

Hipertermi uygulamaları için gereken maksimum sıcaklık dikkate alınarak Çizelge 4.13'deki sonuçlardan SAR değerleri seçilmiş ve ısıtma verimlilikleri karşılaştırılmıştır. Seçilen değerler Çizelge 4.14'te görülmektedir (Sapareto ve Dewey, 1984). Manyetik nanoparçacıklar hipertermi özellikleri için SAR ölçümleri önemlidir. Çünkü, çevredeki sağlıklı dokuya zarar vermeden istenen terapötik etkiyi elde etmek için frekans, manyetik alan ve nanoparçacık derişimi gibi hipertermi parametrelerinin optimize edilmesine yardımcı olur (Thiesen ve Jordan, 2008; Wildeboer vd. 2014). SAR değeri için literatürden verilebilecek bir maksimum sınır değeri yoktur. Örneğin, parçacık büyüklüğü ~13 nm olan bir ticari MNP'in (Sigma–Aldrich No.900335) SAR değeri $1040,8 \pm 35,2$ W/g'dir. Bu ölçüm 345 kHz/59 kA/m manyetik frekansta gerçekleştirilmiştir. Aynı parçacık boyutu ve manyetik frekans'ta, NanoTherics'ten (HyperMAG B) bir numunenin SAR değerleri $710,1 \pm 29,2$ W/g olarak hesaplanmıştır (Lanier vd. 2019). Başka bir çalışmada ise 16,2 kA/m ve 163kHz manyetik alan şiddeti ve frekansı ile 25 W/g SAR değerleri elde edilmiştir. Burada araştırmacılar, kanser karşıtı ilaç olan doksorubisinin salınmasını tetiklemek için hipertermi tekniklerini bir araç olarak kullanmıştır (Reyes–Ortega vd. 2019). Bu tezde, tasarlanan hipertermi cihazı, $9,02 \times 10^7$ A.m⁻¹.s⁻¹'lik güvenlik sınırı (Hergt ve Dutz, 2007) dahilinde bir manyetik alan üretmiştir. 10 mg/mL MNP/PEG–b–PDMAEMA(%1) konsantrasyonuna sahip bir numunede 25,67 W/g SAR değerine ve 43,7°C'lik bir nihai sıcaklık değerine ulaşılabilir. Dolayısıyla, sentezlenen MNP/PEG–b–PDMAEMA nanomalzemesi kurulan hipertermi cihazı ile kabul edilebilir aralıkta hipertermi özellikleri üretmiştir.

Çizelge 4.14. Seçilen numunelerde SAR ve ILP ölçümleri ve maksimum denge sıcaklığı değerleri

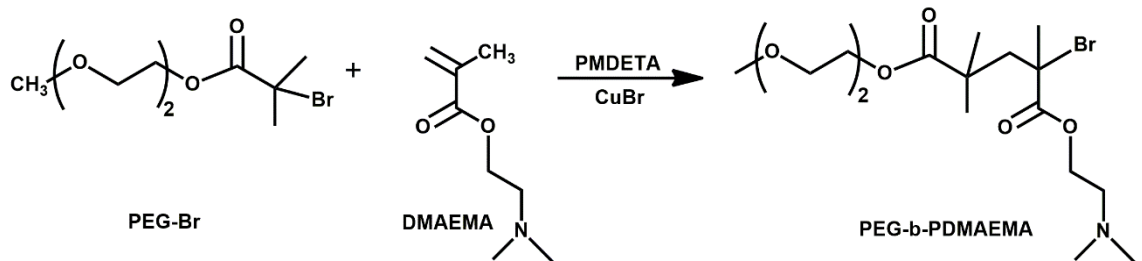
No	Numune	Derişim (mg/mL)	T _{başlangıç} –T _{çevre}	T(°C)(maksimum denge sıcaklığı)	SAR (W/g)	ILP (nHm ² /kg)
1	MNP	10	25°C–25°C	44,3	31,22	461,13
2	MNP	5	37°C–37°C	44,3	41,16	607,85
3	MNP/P0,1%	5	37°C–37°C	43,5	18,68	275,91
4	MNP/P1%	10	37°C–37°C	43,4	7,07	104,42
5	MNP	5	25°C–37°C	44,0	55,07	813,27
6	MNP/P0,1%	5	25°C–37°C	42,8	45,53	672,45
7	MNP/P1%	10	25°C–37°C	43,7	25,68	379,04

4.8. Moleküler Modelleme Çalışmaları

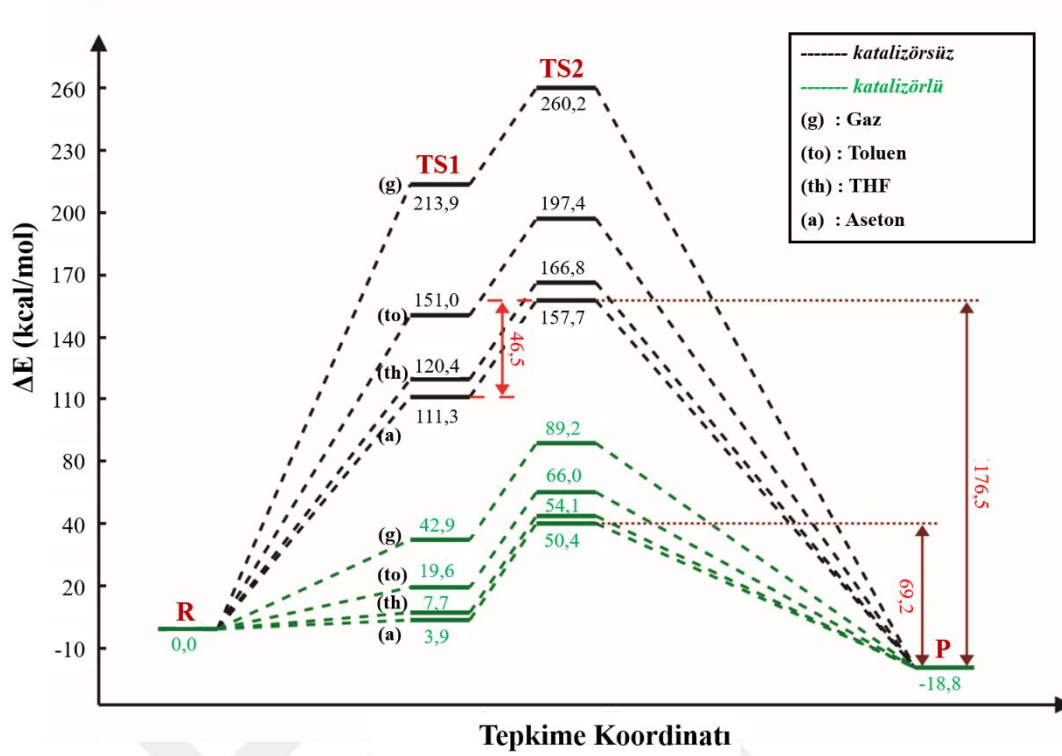
Buradaki moleküler modelleme çalışmasının amacı hesaplamalı analiz teknikleriyle bu tez kapsamındaki molekülleri ve tepkimeleri araştırmaktır. Çalışma kuantum kimyasal hesaplamalar ile yoğunluk fonksiyonel teorisini (DFT) içermektedir. Sistemin kuantum mekanik hesaplamaları Gaussian09 (Frisch vd. 2013) programı kullanılarak yapılmıştır. Optimize edilen yapı GaussView5 programı kullanılarak görselleştirilmiştir. Moleküler yapı, Becke–Yang–Part’ın (B3LYP) (Becke, 1993) üç parametrelili fonksiyonel hibriti ve 3–21g* temel seti ile DFT yöntemi kullanılarak optimize edilmiştir. 3–21g* temel seti, hafif bir temel set olması nedeniyle seçilmiş, böylece organik moleküllerin modellenmesinde oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir (Zandler ve D’Souza, 2006). Polimerler için yapılan ¹H–NMR ve FTIR analiz verilerine dayanarak bu tezde yer alan moleküler yapılar modellenmiştir. Önceki çalışmalarda kullanılan analitik teknikler kullanarak, bu hesaplamalar sayesinde geometri, elektronik yapı, kimyasal reaktivite ve enerji seviyeleri hakkında daha derin bilgiler elde edilmiştir (Hadisaputra vd. 2017; Kurniawan vd. 2017).

4.8.1. PEG–b–PDMAEMA kopolimerinin polimerizasyon tepkimesinin kuramsal olarak değerlendirilmesi

PEG–b–PDMAEMA kopolimerinin PEG–Br molekülünden çıkarak oluşumuna yönelik tepkime mekanizmasının aşamaları bir enerji diyagramıyla ayrıntılı olarak incelenmiştir (Şekil 4.42 ve Şekil 4.43). Minimum enerjili yapıyı ayarlamak için moleküller, 3–21g* temel seti ile DFT yöntemi kullanılarak her adımda optimize edilmiştir. PEG’in yapısı, PEG polimerini temsil eden dimer molekülü [CH₃(OCH₂CH₂)₂O–] ile gösterilmektedir (Selli ve Valentin, 2016). Çeşitli koşullar altında (gaz fazında, toluen, THF ve aseton içinde) gerçekleştirilen tepkime modelleri ile farklı çevre koşulundaki moleküllerin davranışı ve polimerleşme tepkimesi daha iyi anlaşılmasına çalışılmıştır. Gaz fazındaki bir modelleme genellikle çözücü ve/veya diğer maddelerle etkileşimlerden izole edilmiş bir ortamda moleküler yapıyı, enerjiyi ve kimyasal reaktiviteyi tahmin etmeye yardımcı olur. Tanımlanmış bir çözücü ortamdaki modelleme ise çözünen–çözücü etkileşimleri, çözülmüş moleküllerin reaktivitesi üzerindeki solvent etkisi, çözünenin stabilitesi ve fizikokimyasal özellikleri üzerindeki etkileri dikkate alır. Bu çevresel koşullardaki yaklaşımlar birleştirilerek hem katalizörlü hem de katalizörsüz olarak gerçekleşen polimerizasyon tepkimesinin daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır.



Şekil 4.42. Monometil–P(EG)₂–Br ve DMAEMA’nın reaksiyonu



Şekil 4.43. Gaz fazında (g), tolüen (to), THF (th) ve aseton (a) içerisinde PEG–b–PDMAEMA’nın hem katalizörlü (yeşil) hem de katalizörsüz (siyah) oluşumuna yönelik reaksiyon mekanizması ve potansiyel enerji diyagramı

Bu polimerizasyon tepkimesinin mekanizması incelenirken, belirli çözücülerin ve CuBr/PMDETA katalizörünün tepkimeyi nasıl desteklediği ve/veya etkilediği göz önünde bulundurularak, tepkimenin moleküler düzeyde nasıl gerçekleştiğini daha derinlemesine anlamak amaçlanmıştır. Böylece tepkimenin daha verimli olarak gerçekleşeceği koşullar daha doğru olarak tahmin edilmeye çalışılmıştır. Burada, aprotik çözücü olarak THF ve aseton; apolar çözücü olarak tolüen seçilmiştir. Çözücülerin seçimi ve kullanımı tepkime koşullarının korunmasına yardımcı olabilir, atom transferini ve oluşan radikallerin yakalanmalarını destekleyebilir. Öte yandan, su gibi protik bir çözücünün kullanılması yalnızca bromür iyonlarının çözünmesine yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda su ile koordinasyon etkileşimleri yoluyla bakır(II) kompleksinin stabilitesini de destekler. Ancak, bu durumun dezavantajı su ve protik ortamda meydana gelen polimerizasyon tepkimesinin çok hızlı ve kontrolsüz olmasıdır (Jakubowski vd. 2006). Şekil 4.43’te PEG–b–PDMAEMA’nın gaz fazında (g), tolüen (to), THF (th) ve aseton (a) içerisinde hem katalizörlü hem de katalizörsüz koşullarda oluşumuna yönelik önerilen tepkime mekanizması ve enerji değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir. Tepkime mekanizmasındaki kimyasal türlerin farklı fazlardaki enerji değerleri Çizelge 4.15’te listelenmiştir. Tüm fazlardaki (gaz, tolüen, THF ve aseton) tepkime enerjileri karşılaştırıldığında sonuçların $E(\text{aseton}) < E(\text{THF}) < E(\text{Toluen}) < E(\text{gaz})$ sırasını takip ettiği görülmektedir. Aprotik bir solvent kullanarak yapılan tepkime DFT/3–21g* yöntemi ile modellendiğinde geçiş halindeki bileşiklerin oluşumu için tepkime enerjisinin (Aktivasyon enerjisi, E_a) diğerlerinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, CuBr/PMDETA katalizörünün kullanımı daha düşük bir aktivasyon enerjisi üretmiştir. Dolayısıyla, PEG–b–PDMAEMA kopolimerini oluşturmak için aprotik çözücülerin

seçilmesi ve katalizör kullanımı sonucunda polimerizasyon veriminin arttırılabileceği sonucuna varılmıştır.

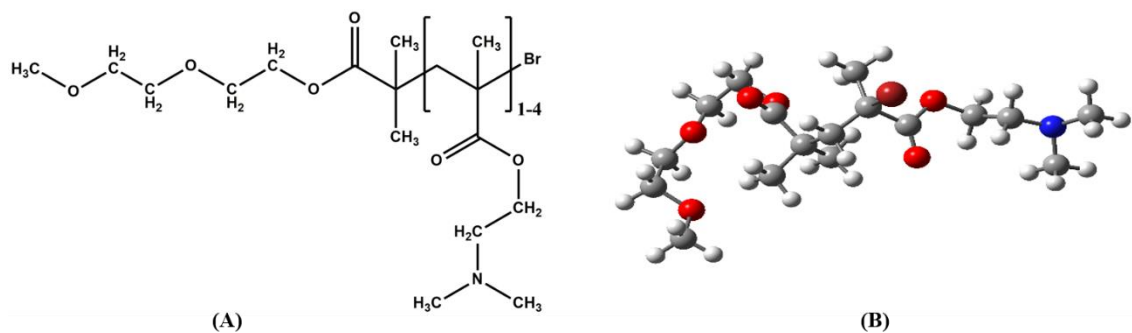
Çizelge 4.15. PEG-*b*-PDMAEMA'nın farklı koşullarda (gaz fazında, toluen, THF ve aseton içinde) oluşum tepkimesi için önerilen mekanizmadaki kimyasal türler ve enerji değerleri

Aşamalar	Türler	Enerji (kcal/mol)							
		Gaz		Toluen		THF		Aseton	
		ktsz	kt	ktsz	kt	ktsz	Kt	ktsz	Kt
Tepkenler,R	PEG-Br DMAEMA	0	0	0	0	0	0	0	0
Geçiş Hali-1	PEG-Br → PEG*—Br*	213,9	42,9	151,0	19,6	120,4	7,7	111,5	3,9
Geçiş Hali-2	PEG*— DMAEMA	260,2	89,2	197,4	66,0	166,8	54,1	157,7	50,4
Ürün: P	PEG- <i>b</i> - PDMAEMA	-20,1	-20,1	-19,3	-19,3	-18,8	-18,8	-18,6	-18,6

*ktsz: katalizörsüz, kt: katalizörlü

4.8.2. PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerlerinin elektronik özelliklerinin ve kimyasal reaktivitesinin araştırılması

¹H-NMR verileri FTIR ölçümleriyle birleştirilerek PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerinin 2D (iki boyutlu) ve 3D (üç boyutlu) yapıları oluşturulmuştur (Şekil 4.44). Oluşturulan bu molekül yapıları PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin karakteri, moleküler özellikleri ve kimyasal reaktivitesi hakkında tanımlayıcı bilgiler teorik bir tanım elde etmek için kullanılmıştır.



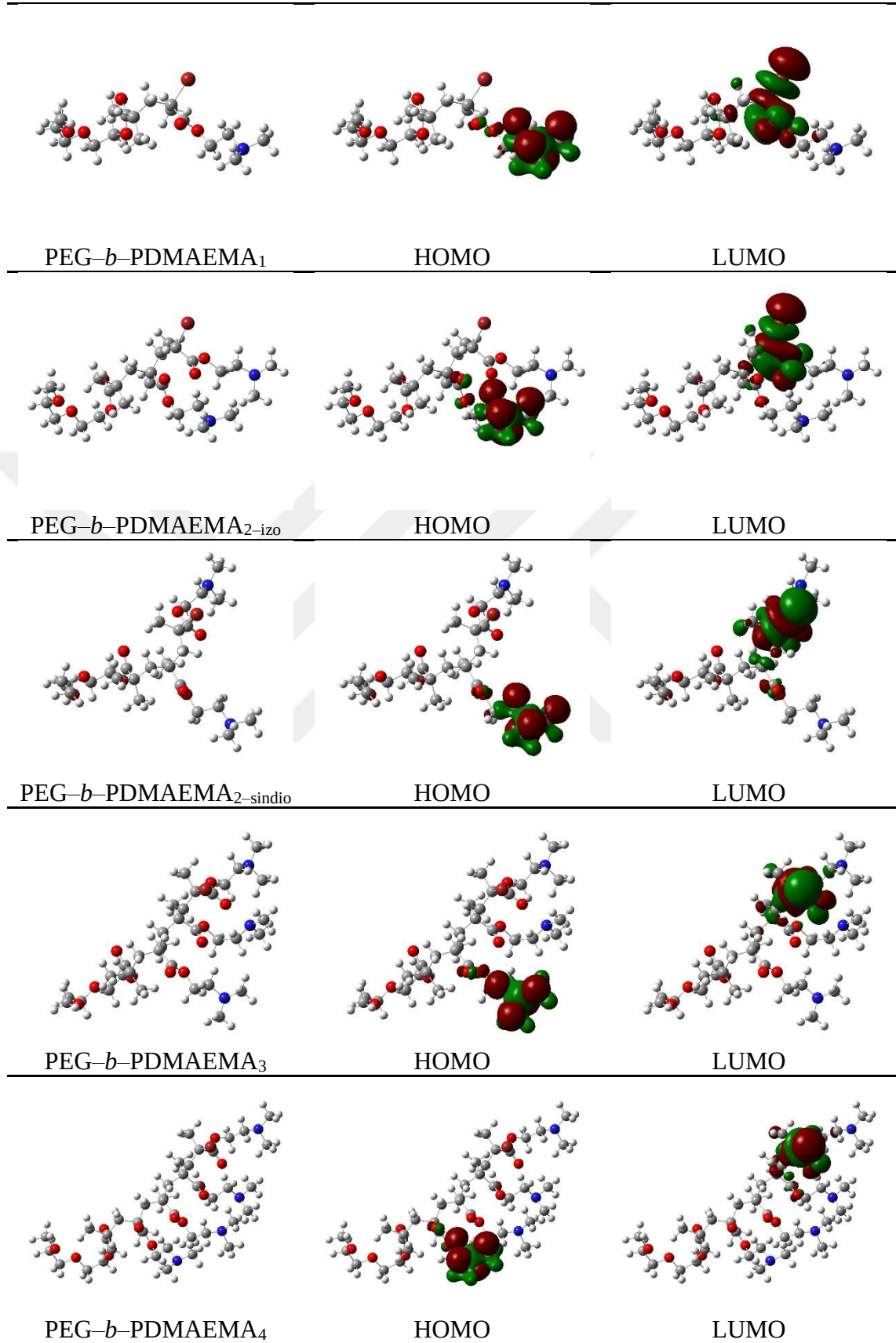
Şekil 4.44. PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerinin 2D (A) ve optimize edilmiş 3D (B) moleküler yapısı (Atom renkleri: C=gri, O=kırmızı, H=beyaz, N=mavi, Br=koyu kırmızı)

4.8.3. Moleküler orbital analizi

Tepkimedeki moleküller arasındaki etkileşimlerin ve tepkime mekanizmasındaki basamakların doğasının anlaşılması için önemli yöntemlerden birisi HOMO-LUMO analizidir (Koopmans, 1934). Bu analiz yönteminde, en yüksek enerjili dolu moleküler orbital (HOMO) ve en düşük enerjili boş moleküler orbital (LUMO), elektron verme veya alma doğasını belirlemek için moleküler parametreler olarak kullanılmıştır. Bu araştırmada, bu iki temel moleküler orbital (HOMO ve LUMO) B3LYP/3-21g*

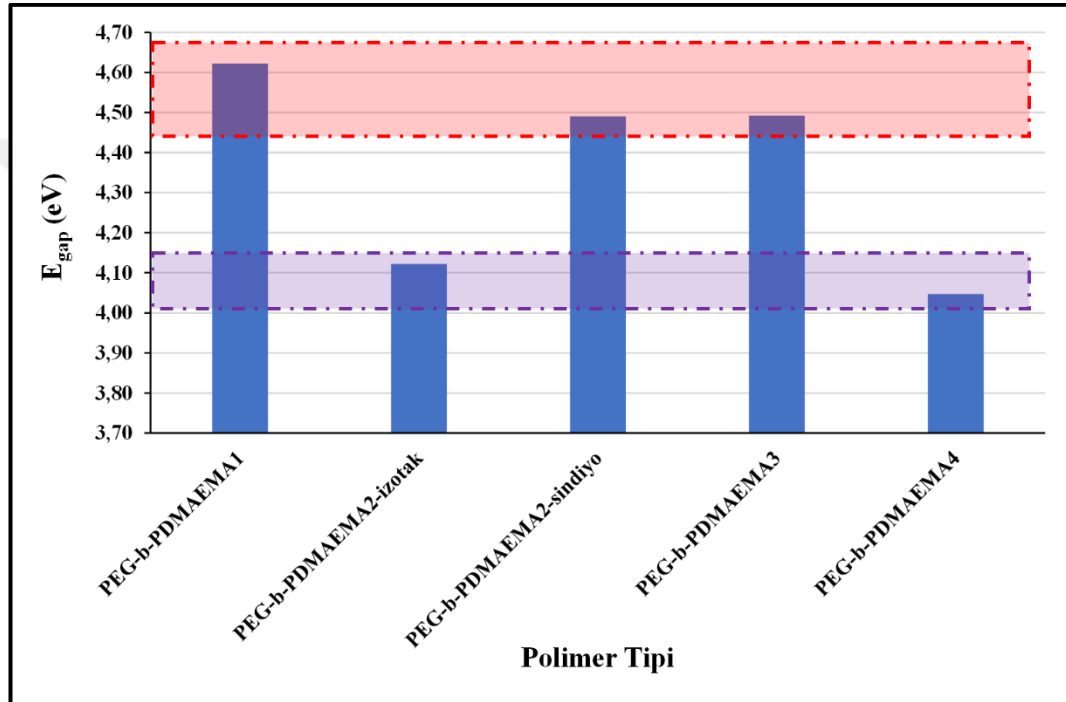
düzeyinde elektron yoğunluğu fonksiyon teorisi (DFT) yöntemi kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar Şekil 4.45’de gösterilmiştir. Burada, farklı PDMAEMA zincir uzunluklarına dayanan beş tip PEG-*b*-PDMAEMA araştırılmıştır. Şekil 4.45’te sol tarafta PEG-*b*-PDMAEMA₁ (1 monomer), PEG-*b*-PDMAEMA_{2-izo} (2 monomer, izotaktik), PEG-*b*-PDMAEMA_{2-sindiyot} (2 monomer, sindiyotaktik), PEG-*b*-PDMAEMA₃ (3 monomer) ve PEG-*b*-PDMAEMA₄ (4 monomer)’in optimize edilmiş polimer yapıları gösterilmektedir. PEG-*b*-PDMAEMA₂ polimeri, hem izotaktik (monomerler yan yanadır) hem de sindiyotaktik (monomerler yan yana değildir) izomeriyle beraber çalışılmıştır. Polimerlerin yapısal optimizasyon sonuçları Çizelge 4.16’da sunulmuştur. Çizelge 4.16’daki enerji sütunundaki veriler incelendiğinde polimeri oluşturan monomer sayısı arttıkça sistemin enerjisinin düştüğü anlaşılmıştır. Bunun nedeni, kimyasal bağları oluşturan elektron sayısının daha fazla olması sonucu daha düşük sistem enerjisinin ortaya çıkmasıdır.

Şekil 4.45’de moleküler orbital sınır diyagramlarında (FMO) pozitif yüklü (δ^+) orbitalleri yeşil, negatif yüklü (δ^-) yörüngeleri ise kırmızı ile gösterilmiştir. Moleküler orbital sınır diyagramları (FMO) PEG-*b*-PDMAEMA polimerin reaktivitesi belirtir. Reaksiyona giren 2 molekülün E_{HOMO} ve E_{LUMO} arasındaki etkileşim elektron verilmesi ve elektron alınması temeline dayanır. Bir molekülün elektron verme eğilimi, HOMO orbitalinin bulunduğu fonksiyonel gruptan belirlenebilmektedir (Hadisaputra vd. 2017; Senet, 1997). Şekil 4.45’te (ortada), elektron yoğunluğuna sahip tüm polimer modellerinin HOMO yörüngelerinin dimetilamin grubunda biriktiği, LUMO yörüngelerinin ise (Şekil 4.45, sağ) -CBr-COO- fragmanında delokalize olduğu gösterilmektedir. Çizelge 4.16’a göre, daha fazla sayıda monomere sahip polimerler daha yüksek bir HOMO değerine sahiptir (daha pozitif). Dolayısıyla, daha az sayıda polimere sahip polimerlere göre elektron verme potansiyeli daha fazladır. Bu, daha uzun PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin dimetilamin gruplarının, elektron çifti transferi yoluyla nanoparçacıkların manyetik yüzeyi ile etkileşime girmesine büyük ölçüde katkıda bulunacağı beklentisini güçlendirmektedir. Buradaki dimetilamin grubu aynı zamanda manyetik-polimer matrisine doldurulan ilaç molekülleri veya ilaç analogları ile etkileşimlere de katkıda bulunmuştur. Öte yandan, iki HOMO-LUMO yörüngesinin yüksek veya düşük enerji değerleri, sistemdeki yük aktarımı potansiyeli hakkında bilgi vermektedir. HOMO-LUMO enerji değerlerinin her ikisinin de düşük olduğu durumda molekül biyolojik aktivitelerde doğrudan etkileşim için büyük bir potansiyele sahiptir (Ünal ve Eren, 2013).



Şekil 4.45. PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin DFT-B3LYP/3-21g* yönteminden elde edilen HOMO-LUMO diyagramları

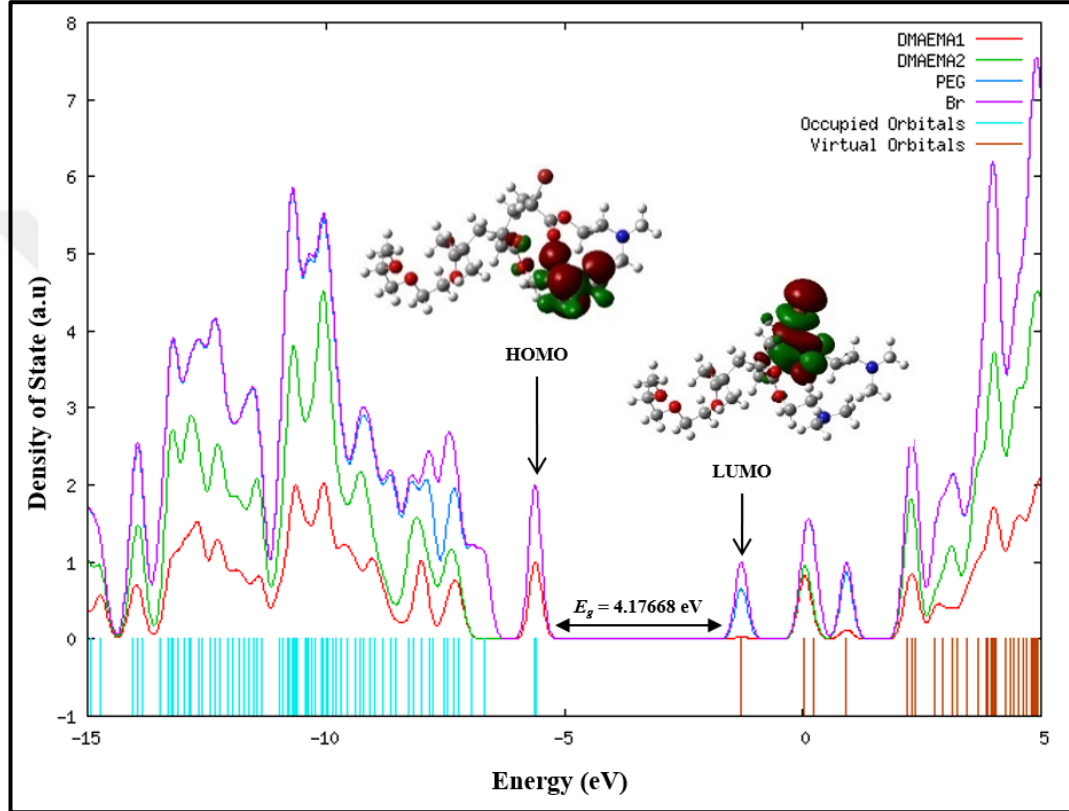
HOMO ve LUMO yörüngeleri arasındaki enerji değerleri farkına enerji bant aralığı denir. Enerji bant aralığı, bir malzemenin optik özelliklerini ve elektron dolaşımını belirleyen parametrelerden biridir. PEG-*b*-PDMAEMA molekülünün B3LYP/3-21g* DFT yöntemi kullanılarak hesaplanan enerji bant aralığı değerleri (ΔE_g), gaz fazında PEG-*b*-PDMAEMA₁, PEG-*b*-PDMAEMA_{2-izo}, PEG-*b*-PDMAEMA_{2-sindiy}, PEG-*b*-PDMAEMA₃, PEG-*b*-PDMAEMA₄ polimerleri için, sırasıyla, 4,62186, 4,12144, 4,49097, 4,49233 ve 4,04661 ev olarak elde edilmiştir. Bu değerleri sulu fazda sırasıyla 4,43872, 4,17668, 4,31654, 4,50403 ve 4,20307 eV olarak hesaplanmıştır. Elde edilen tüm veriler Çizelge 4.16’da sunulmaktadır. B3LYP/3-21g* yöntemi kullanılarak elde edilen bant aralığı değerinin büyüklüğü, diğer metakrilat polimerlerin enerji bant aralığı ile karşılaştırılmıştır (Al-Bataineh vd. 2021).



Şekil 4.46. Monomer uzunluğundaki değişikliklere bağlı olarak PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerinin bant aralığı değerleri

Gerçekleştirilen çalışmalar temel alınarak, polimer bant aralığı değerleri iki gruba ayrılmıştır: tek zincirli polimerler (kırmızı) ve çift zincirli polimerler (mavi) (Şekil 4.46). Tek zincirli polimerler (PDMAEMA₁ ve PEG-*b*-PDMAEMA₃), çift zincirli polimerlere (PEG-*b*-PDMAEMA₂ ve PEG-*b*-PDMAEMA₄) kıyasla daha büyük bir bant aralığı değerine sahiptir. İzotaktik yapıya sahip PEG-*b*-PDMAEMA₂ polimerinin bant aralığı değeri (4,12144 eV), sindiyotaktik yapıya sahip PEG-*b*-PDMAEMA₂ polimerinin bant aralığı değerinden (4,49097 eV) daha düşüktür. Sistem enerjisi açısından değerlendirildiğinde, Şekil 4.46 ve Çizelge 4.16’daki verilere göre, sindiyotaktik yapı izotaktik yapıya göre daha karardır. Bu durum, sindiyotaktik yapıda PDMAEMA yan zincirlerinin sterik etkisinin daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak, yan zincirler arasındaki etkileşimler bant aralığı değerinin azalmasına katkıda bulunmuştur. Elektron yoğunluğu yüksek olan C=O grubunun (başka bir yan zincirden gelen) varlığı, molekül içi ve moleküller arası etkileşimlerle sistemdeki elektron dağılımını artırır. Şekil

4.48’de yer alan Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) haritası sonuçlarında görülebileceği gibi, elektron dağılımındaki bu artış, özellikle harici ısınma durumunda sistemin dayanıklılığını artırabilmektedir. Bu durum, TGA analizinin sonuçlarıyla da uyumludur; bu analiz, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA numunesinin tamamen ayrıştığı sıcaklık olan 390°C’ye kadar dayanabildiğini göstermektedir. Stawski ve Nowak (2019) tarafından yapılan bir çalışmaya göre, PDMAEMA polimerinin 315–350°C sıcaklık aralığında bozunduğu ilk aşamada, C=O grubunun ester, aldehit ve karboksil grupları olmak üzere üç yeni sinyal tipine dönüşmesinden kaynaklanmaktadır (Stawski ve Nowak, 2019).



Şekil 4.47. PEG-*b*-PDMAEMA_{2-izo} polimerinin HOMO-LUMO diyagramı

B3LYP/3-21g* yöntemi kullanılarak PEG-*b*-PDMAEMA₂ polimer molekülü için Gauss-Sum2.2 programı aracılığıyla durum yoğunluğu (DOS) spektrumu oluşturulmuştur. (Şekil 4.47) (O’Boyle vd. 2008). Şekil 4.47’de, belirli bir enerjide doldurulan her durum için DOS dağıtım katkısı hakkındaki bilgiler açıklanmaktadır. Bu dolu durum, oluşan moleküler orbitalin durumunu temsil eder. Grafikteki X-ekseni moleküler orbitalin enerjisini temsil eder. -15 ila -5 eV arasındaki enerji bölgesi, elektronun işgal ettiği orbitali (bağlayıcı) temsil ederken, -5 ila 5 eV arasındaki enerji bölgesi sanal orbitalini (anti-bağ) temsil etmiştir. Grafikteki Y-ekseni değeri, DOS yoğunluk seviyesi olarak kullanılmıştır. Burada yüksek yoğunluk, aynı anda doldurulmuş/örtüşen birden fazla durumun varlığını belirtirken, sıfır yoğunluk dolmamış durumları göstermiştir. Çizelge 4.16’daki verilere dayanarak, ortalama enerji bant aralığı değeri (ΔE_g), PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin iletken bir polimer olmadığını açıklamaktadır (Keya vd. 2022). Bunun yanı sıra, polimerin daha düşük kimyasal reaktiviteye ve daha yüksek stabiliteye sahip olduğu belirlenmiştir (Aihara, 1999).

4.8.4. PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin küresel kimyasal reaktivite özelliklerinin incelenmesi

PEG-*b*-PDMAEMA polimer molekülünün elektronik özellikleri, B3LYP/3-21g* yöntemi kullanılarak optimize edilmiş bir yapıdan elde edilir. İyonlaşma potansiyeli (I_p) (Politzer ve Abu-Awwad, 1998), elektron ilgisi (E_A) (Mulliken, 1934), elektronegatiflik (χ) (Pearson, 1989), küresel sertlik (η) (Pearson, 2005) gibi moleküler elektronik özelliklerin küresel kimyasal reaktivite tanımlayıcılarını elde etmek için kullanılan HOMO ve LUMO yörünge enerjilerinden tanımlanabilir. Ek olarak aşağıdaki denklemde kimyasal potansiyel (μ), küresel yumuşaklık (S) (Senet, 1997) ve elektrofilik indeks (ω) (Martínez vd. 2008) de bulunmaktadır:

$$\text{İyonlaşma potansiyeli } (I_p) = -E_{HOMO}$$

$$\text{Elektron ilgisi } (E_A) = -E_{LUMO}$$

$$\text{Elektronegatiflik } (\chi) = -(E_{LUMO} + E_{HOMO})/2$$

$$\text{Kimyasal potansiyel } (\mu) = (E_{LUMO} + E_{HOMO})/2$$

$$\text{Küresel sertlik } (\eta) = (E_{LUMO} - E_{HOMO})/2$$

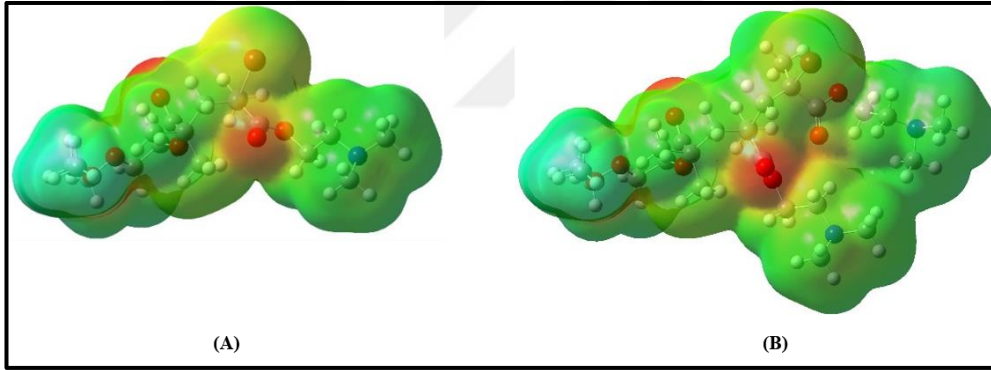
$$\text{Küresel yumuşaklık } (S) = \frac{1}{2\eta}$$

$$\text{Elektrofilik indeks } (\omega) = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

Kimyasal potansiyel (μ), bir sistemin içindeki elektronik yapıdaki değişikliklerden dolayı oluşan enerji miktarı olarak tanımlanır. Eğer bir molekül yüksek bir kimyasal potansiyele sahipse, o molekül güçlü bir elektron alıcısı gibi davranmayı tercih eder. Diğer yandan, kimyasal potansiyel değeri düşükse molekül güçlü bir elektron verici gibi davranacaktır (Boukabcha vd. 2023). Çizelge 4.16'daki verilere dayanarak, farklı monomer uzunluklarına sahip beş seri PEG-*b*-PDMAEMA polimer numunesi düşük ortalama kimyasal potansiyele (μ) sahip olduğu söylenebilir. PEG-*b*-PDMAEMA'nın bir elektron donörü olarak rol oynadığını ve komşu moleküllere elektron verme konusunda büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. PEG-*b*-PDMAEMA numunesinin kimyasal potansiyel değeri -2,9 ile -3,4 eV arasında değişmektedir. $2,3 \pm 0,5$ eV'lik elektrofilik indeksi ise PEG-*b*-PDMAEMA molekülünün genel olarak stabil olduğunu kanıtlamaktadır. Molekülün kimyasal olarak büyük ω değeri nedeniyle güçlü elektrofilik özelliklere sahip olduğu kabul edilmiştir. Bununla birlikte, $2,3 \pm 0,2$ eV'lik küresel sertlik ve $0,45 \pm 0,03$ eV⁻¹'lik küresel yumuşaklık değeriyle PEG-*b*-PDMAEMA polimeri, diğer moleküllerden daha çok elektrofilik bölgelere erişme eğilimindedir (Domingo vd. 2002). Bu durum, PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin düşük kimyasal potansiyel (μ) değerine uygundur.

4.8.5. PEG-*b*-PDMAEMA polimerlerinin moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizi

Moleküler yük dağılımını, elektron yoğunluğunu göstermek, moleküllerin kimyasal reaktivite alanlarını, molekül içi ve moleküller arası etkileşimleri destekleyen alanları belirlemek için moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizi kullanılmıştır (Politzer vd. 1985). Sistemin elektron yoğunluğu, aktif elektron verici ve elektron alıcı bölgelere dayanarak MEP haritaları oluşturulmuştur (Chidangil vd. 1998). Elektron dağılım ölçeği, mavi, yeşil, sarı, turuncu ve kırmızı renk değişimleriyle, elektron açısından fakir bölgelerden zengin bölgelere doğru bir geçişi temsil etmektedir. Mavi renk, elektron alıcılarının reaktivitesini; kırmızı renk, elektron vericilerinin reaktivitesini; yeşil renk ise nötr elektrostatik potansiyel bölgelerini tanımlamaktadır. B3LYP/3-21g* DFT yöntemiyle optimize edilmiş bir polimer yapısı kullanılarak, PEG-*b*-PDMAEMA₁ ve PEG-*b*-PDMAEMA₂ polimer moleküllerine MEP analizi uygulanmıştır (Şekil 4.48). MEP analiz sonuçlarına göre, PEG-*b*-PDMAEMA₁ ve PEG-*b*-PDMAEMA₂ polimer koşullarında renk eşleme değerlerinin, sırasıyla, -0,0613 a.u. ile +0,0613 a.u. ve -0,06448 a.u. ile +0,06448 a.u. arasında değiştiği tahmin edilmiştir. Genel olarak, PEG-*b*-PDMAEMA₁ polimeri, yüksek elektron yoğunluğuna sahip olan ve potansiyel aktif bölgelerinin oksijen ve azot atomlarının çevresinde bulunduğunu göstermiştir. Özellikle PEG bölgesinde, hidrojen atomlarının çevresinde düşük elektron yoğunluğuna sahip ve reaktif elektron almaya uygun alanlar tespit edilmiştir. Nötr elektron yoğunluğu ise PDMAEMA yan zincirinin 2CH₃ grubundaki hidrojen atomlarında gözlemlenmiştir.



Şekil 4.48. PEG-*b*-PDMAEMA₁ ve PEG-*b*-PDMAEMA₂ polimerinin moleküler elektrostatik potansiyel haritası

Bu MEP haritasına dayanarak PEG-*b*-PDMAEMA₁ polimerinin diğer grup ve moleküllerle etkileşimde aktif rol oynayabilecek fonksiyonel gruplara sahip olduğu görülmüştür. Oksijen ve azot atomlarının elektron yoğunluğu etkileşimlerde aktif rol oynayabilirken, hidrojen atomlarının düşük elektron yoğunluğu diğer moleküllerin elektronca zengin grupları ile bağlar oluşturabilmiştir (Murray ve Politzer, 2020). PEG-*b*-PDMAEMA_{2-izo} polimerinde monomer ilavesi kesinlikle sistemin elektron yoğunluğunu arttırmıştır. Monomer sayısının artırılması, diğer monomer gruplarının elektron yoğunluğuna katkı sağlamıştır. Örneğin, ikinci DMAEMA monomerinin C=O grubu molekül içi etkileşimler yoluyla MEP haritasının renk ölçeği aralığını -0,06448 a.u. ila +0,06448 a.u'ya yükseltmiştir. Böylece, MEP haritası, PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin özelliklerine ve oluşabilecek potansiyel etkileşimlerin topolojisine dair önemli bir fikir sağlamıştır (Luque vd. 1993).

Çizelge 4.16. PEG-*b*-PDMAEMA₁₋₄ polimerlerinin kimyasal reaktivitelerini tanımlayan parametreler

Bileşikler		Enerji (eV)	E _{HOMO} (eV)	E _{LUMO} (eV)	ΔE _g (eV)	I _P (eV)	E _A (eV)	χ (eV)	μ (eV)	η (eV)	S (eV ⁻¹)	ω (eV)
PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₁	G	-101,465x10 ³	-5,41888	-0,79702	4,62186	5,41888	0,79702	3,10795	-3,10795	2,31093	0,43273	2,08993
	W	-101,466x10 ³	-5,62215	-1,18342	4,43872	5,62215	1,18342	3,40279	-3,40279	2,21936	0,45058	2,60862
PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₂ .izotak	G	-115,513x10 ³	-5,16527	-1,04383	4,12144	5,16527	1,04383	3,10455	-3,10455	2,06072	0,48527	2,33856
	W	-115,514x10 ³	-5,52283	-1,34615	4,17668	5,52283	1,34615	3,43449	-3,43449	2,08834	0,47885	2,82418
PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₂ .sindiyo	G	-115,513x10 ³	-5,35548	-0,86451	4,49097	5,35548	0,86451	3,10999	-3,10999	2,24548	0,44534	2,15366
	W	-115,514x10 ³	-5,60364	-1,28710	4,31654	5,60364	1,28710	3,44537	-3,44537	2,15827	0,46333	2,75002
PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₃	G	-129,561x10 ³	-5,14840	-0,65607	4,49233	5,14840	0,65607	2,90223	-2,90223	2,24617	0,44520	1,87496
	W	-129,562x10 ³	-5,50078	-0,99675	4,50403	5,50078	0,99675	3,24877	-3,24877	2,25202	0,44405	2,34335
PEG- <i>b</i> -PDMAEMA ₄	G	-143,609x10 ³	-5,08118	-1,03458	4,04661	5,08118	1,03458	3,05788	-3,05788	2,02330	0,49424	2,31073
	W	-143,610x10 ³	-5,49344	-1,29036	4,20307	5,49344	1,29036	3,39190	-3,39190	2,10154	0,47584	2,73728

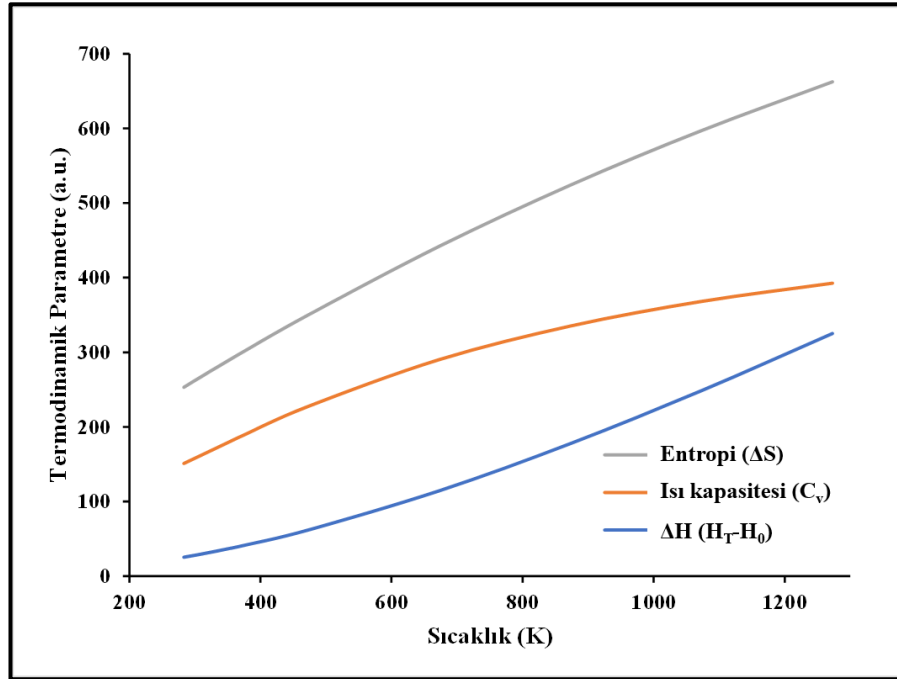
G: gaz faz, W: sulu çözelti faz, I_P: İyonlaşma potansiyeli, E_A: Elektron ilgisi, χ: Elektronegatiflik, μ: Kimyasal potansiyel, η: Küresel sertlik, S: Küresel yumuşaklık, ω: Elektrofili indis

4.8.6. PEG-*b*-PDMAEMA'nın termodinamik özelliklerinin karakterizasyonu

PEG-*b*-PDMAEMA polimerlerinin termodinamik özelliklerinin analizi, molekülün hem kararlılık hem de reaktivite için farklı çevresel koşullara nasıl tepki verdiğinin anlaşılmasını amaçlamaktadır. Bu çalışma, 283–1273K sıcaklık aralığında gaz fazındaki polimer molekülleri için DFT(B3LYP)/3–21g* hesaplama yöntemi kullanılarak PEG-*b*-PDMAEMA_{2-izo} polimerinin frekans analizi ile elde edilmiştir. Entalpi değişimi ($\Delta H=(H_T-H_0)$), ısı kapasitesi (C_v), entropi (S) ve serbest enerji değişimi (ΔG) gibi bazı seçilmiş termodinamik parametreler Çizelge 4.17'de ve Şekil 4.49'de ilgili grafikler gösterilmektedir.

Çizelge 4.17. PEG-*b*-PDMAEMA_{2-izo} polimeri için termodinamik parametrelerin hesaplama sonuçları

T (K)	Termodinamik Parametre			
	$\Delta H=(H_T-H_0)$ kcal/mol	Isı kapasitesi (C_v) cal/K.mol	Entropi (ΔS) cal/K.mol	$\Delta G=(G_T-G_0)$ kcal/mol
283	25,320	151,230	288,042	-56,196
298	27,665	157,462	296,115	-60,577
313	30,104	163,721	304,098	-65,079
333	33,501	172,081	314,618	-71,266
353	37,066	180,413	325,011	-77,663
373	40,797	188,675	335,290	-84,266
473	61,854	227,746	385,120	-120,308
673	114,406	290,334	477,134	-206,705
873	177,607	335,290	559,101	-310,489
1073	248,520	368,208	632,124	-429,749
1273	325,122	392,650	697,527	-562,830

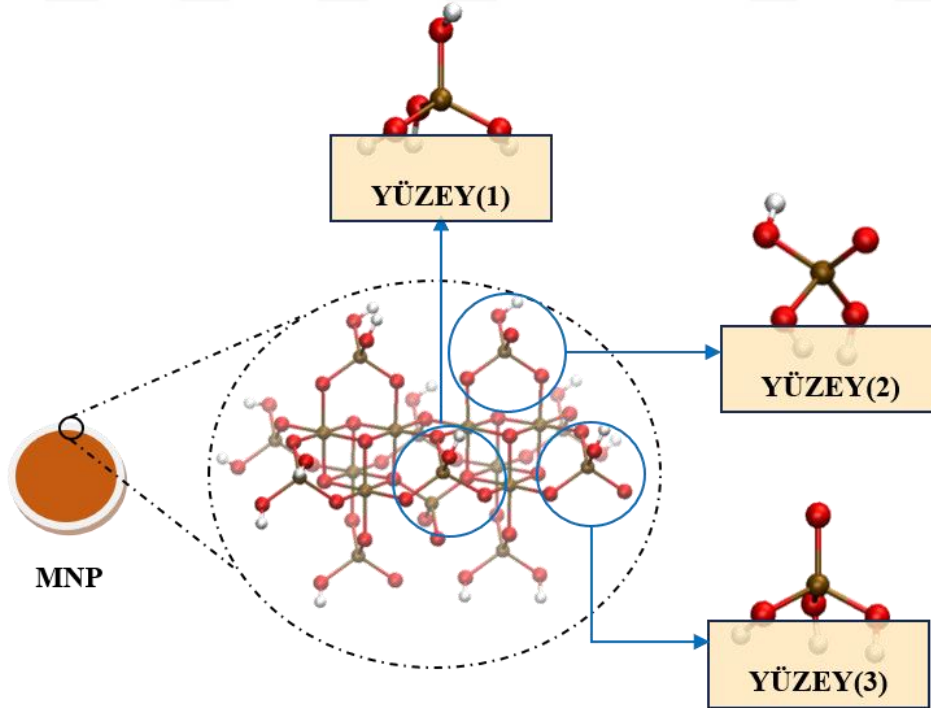


Şekil 4.49. PEG-*b*-PDMAEMA_{2-izo} polimerinin termodinamik parametreleri

Sıcaklığın bir fonksiyonu olan termodinamik parametreler DFT–B3LYP/3–21g* yöntemi kullanılarak 283–1273 K sıcaklık aralığında hesaplanmıştır. 283 K’de 25,320 kcal/mol olan entalpi gibi değeri 1273 K’de 325,122 kcal/mol’e yükselmiştir. Meydana gelen entalpi değişimlerinin, sıcaklık arttıkça daha güçlü moleküler titreşimlerin oluşması sonucu olduğu düşünülmektedir. Entropi miktarı da aynı davranışı göstererek 288,042 cal/K.mol’dan 283–1273 K arasında 697,527 cal/K.mol’e yükselmiştir. Isı kapasitesi, C_v , de sıcaklık artışıyla artmaktadır. Isı kapasitesinde sıcaklıkla doğru orantılı olan artış Yokota vd. (2020) tarafından metakrilat polimerleri için elde edilen sonuçlarla uyumludur. Sıcaklığın 283 K’den 1273 K’e artışıyla serbest enerji değişimi değerlerinde –56,196 kcal/mol değerinden –562,830 kcal/mol değerine bir düşüşün olduğu gözlenmiştir. Bu, azalan serbest enerji değeri dışında tüm termodinamik parametreler sıcaklık artışıyla artmıştır.

4.8.7. Manyetik nanoparçacıklarla (MNP) ve PEG–b–PDMAEMA kopolimerinin yüzey etkileşimlerinin modellenmesi

PEG–b–PDMAEMA kopolimerinin manyetik nanoparçacıkların (MNP) yüzeyi ile etkileşiminin analizi, polimerin hem bir ilaç taşıyıcı malzeme olarak kullanılabileceği hem de MNP yüzeyi için bir kaplama işlevi görebileceği varsayımına dayanmaktadır. İki malzeme arasındaki etkileşim, oluşan bağlar ve enerji açısından incelenerek, PEG–b–PDMAEMA’nın MNP yüzeyine kaplanma potansiyeline dair özellikleri belirlenmiştir. Bu çalışmada, minimum enerji yapısını hesaplamak için moleküller, B3LYP/3–21g* DFT yöntemi kullanılarak optimize edilmiştir. Fe_3O_4 yapısındaki manyetik nanoparçacıkların (MNP) yüzey yapısı temsili olarak metal hidroksit kümeleri $[Fe(OH)_4]$ ile modellenmiştir (Gašparič vd. 2022).

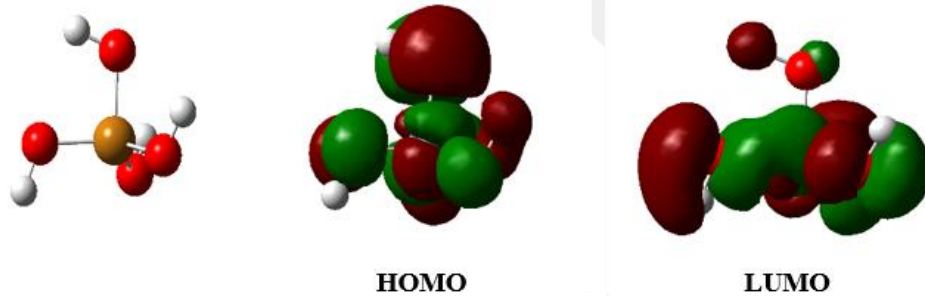


Şekil 4.50. Manyetik nanoparçacıkların (MNP) yüzeyindeki bağlanma bölgeleri (Atom renkleri: Fe=koyu gri, O=kırmızı, H=beyaz)

Manyetik nanoparçacıklarının (MNP) FTIR sonuçları MNP yüzeyindeki suyun varlığının oldukça önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle, 3308, 891 ve 794 cm^{-1} 'deki (O–H) gerilme ve eğilme titreşimlerine karşılık gelen pikler bu durumu açıkça desteklemektedir (Stoia vd. 2016). Bu bulgular, sentezlenen Fe_3O_4 'ün yüzeyinin genel olarak hidrofilik özelliklere sahip olduğunu ve birçok O–H grubu içerdiğini göstermektedir. Manyetik nanoparçacıkların (MNP) yüzeyi, ortamın pH koşullarına bağlı olarak $\equiv\text{Fe}-\text{O}$ ve $\equiv\text{Fe}-\text{OH}$ biçiminde olabilir (Bkz. Şekil 4.50). Bu da kopolimerle bağlanma biçimini doğrudan etkilemektedir. Manyetik nanoparçacıklarının (MNP) PEG-*b*-PDMAEMA kopolimeri ile etkileşimi üç farklı yüzey tipi (Yüzey 1, Yüzey 2 ve Yüzey 3) üzerinden DFT–B3LYP/3–21g* yöntemiyle modellenmiştir.

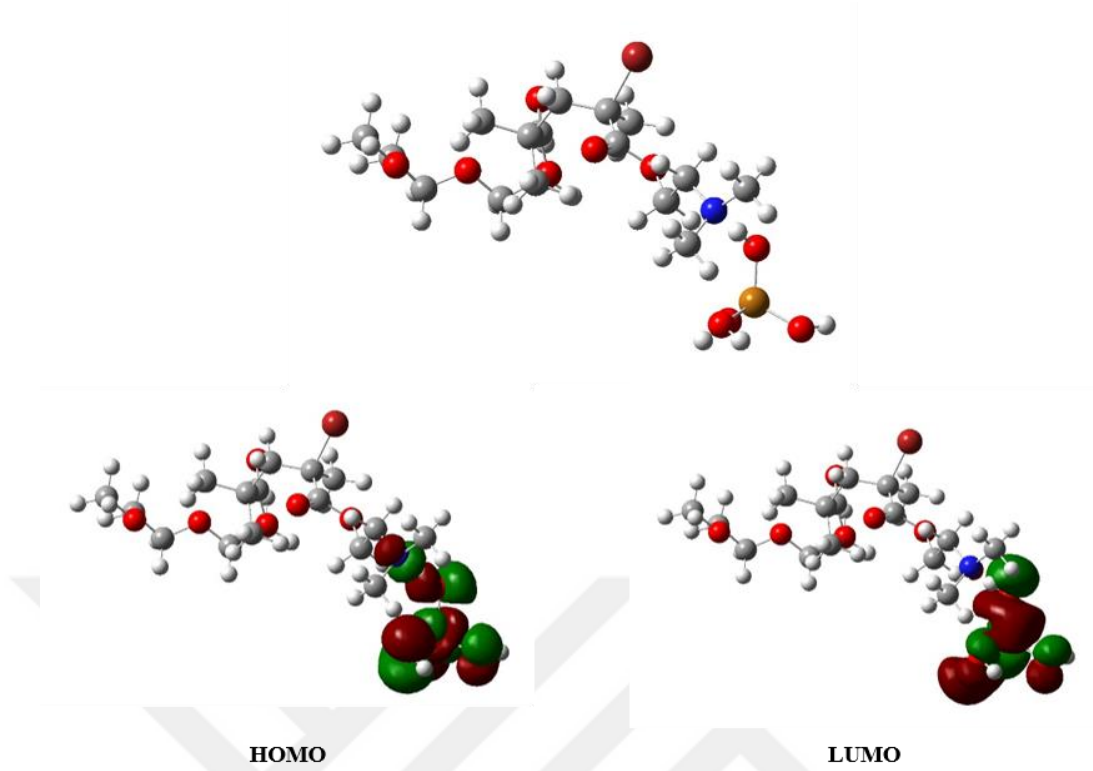
4.8.7.1. Manyetik nanoparçacıklarının (MNP) PEG-*b*-PDMAEMA ile etkileşimi için elektron yoğunluğu analizi

Manyetik nanoparçacıklarının PEG-*b*-PDMAEMA kopolimer ile etkileşimi, PEG veya PDMAEMA zincirleri üzerindeki aktif bölgelerin Fe_3O_4 yüzeyiyle etkileşimi yoluyla gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Sınır yörünge teorisine göre moleküller arasındaki etkileşimlerin, HOMO–LUMO yörünge sisteminin katılımıyla meydana geldiği öngörülmektedir. Bu bağlamda, etkileşim polimer molekülünün amin grubunda yoğunlaşan HOMO orbitalleri ile Fe_3O_4 yüzeyinde yer alan hidrojen ve oksijen atomları üzerindeki LUMO orbitalleri (Şekil 4.51) arasında gerçekleşir.



Şekil 4.51. Fe_3O_4 kümesinin HOMO–LUMO diyagramı

Elektron yoğunluğu analizi, Fe_3O_4 kümelerine benzer şekilde nanoparçacık yüzeyindeki polimer zincirlerinin etkileşim mekanizmasını araştırmak için de kullanılmıştır. Şekil 4.52, MNP kümeleri ile polimer zincirlerinin (amin grupları) etkileşime girdiğinde ortaya çıkan yoğunluk farklılıkları hakkında bilgi sağlamaktadır. Şekildeki (önceki HOMO) amin grubu elektron yoğunluğu grafiğiyle karşılaştırıldığında, polimerden MNP kümesine aktarılan elektron yoğunluğunda belirgin bir azalma görülmektedir. Beklendiği gibi, amin grubunun ortaklaşmamış elektron çifti, özellikle PDMAEMA zincirlerinden gelen bir dizi elektronu polimerin Fe_3O_4 yüzeyiyle etkileşimine önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. Öte yandan, polimer zincirleri ile Fe_3O_4 arasındaki etkileşim, elektron yoğunluğunun polimer moleküllerinin HOMO'sundan MNP yüzeyinin LUMO'suna aktarılmasına dayanmaktadır. Ancak, bu durum diğer PEG zincirleri aracılığıyla gerçekleşen olası etkileşimleri ve MNP yüzeylerini tamamen dışlamamaktadır. Bu etkileşimler, konfigürasyon ve bağlanma enerjisi üzerinden daha ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir.



Şekil 4.52. Fe₃O₄ kümeleriyle PEG-*b*-PDMAEMA kopolimer moleküllerinin HOMO–LUMO diyagramı

4.8.7.2. Bağ uzunluğu ve bağ enerjisi analizi

Fe₃O₄ yüzeyindeki polimer zincirlerinin etkileşimi, bağ uzunluklarının ve aralarında oluşan bağlanma enerjilerinin büyüklükleri analiz edilerek daha ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Fe₃O₄ yüzeyindeki polimer etkileşimlerinin simüle edilen konumlarının, moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) analizinde belirtilen polimer zincirlerinin aktif bölgelerinin tahminine dayalı olarak seçildiği vurgulanmalıdır. Etkileşim öncesi ve sonrası bağ uzunluklarının karşılaştırılması, iki sistem arasındaki etkileşim hakkında net bilgiler sağlamıştır. Moleküler yapılar, B3LYP/3–21g* DFT yöntemiyle optimize edilerek, nanoparçacıkların manyetik yüzeyindeki polimer moleküllerinin bağlanma enerjisi (E_a) aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$E_{bağ} = E_{komp} - (E_{poly} + E_{MNP}) \quad (4.2)$$

Burada,

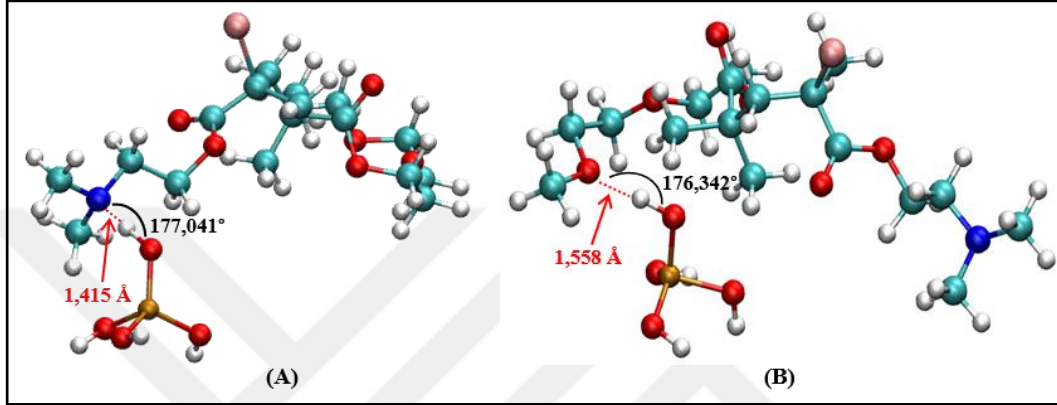
E_{komp} : polimer ve MNP'lerin oluşturduğu enerji kompleksini,

E_{poly} : izole edilmiş polimer moleküllerinin enerjisini,

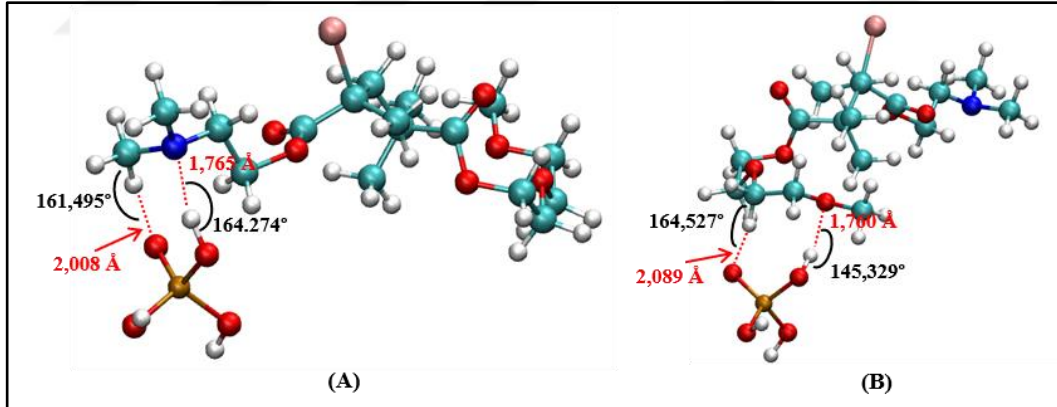
E_{mnp} : Fe₃O₄ kümesinin moleküler enerjisini ifade etmektedir.

Fe₃O₄ yüzeyindeki polimerlerin bağlanma enerjisi ($E_{bağ}$), üç farklı MNP yüzeyine benzer şekilde modellenen polimer etkileşim bölgelerini dikkate almıştır. Öte yandan, polimer üzerindeki aktif bölgeler, PEG zinciri ve PDMAEMA (dimetilamin) yan zinciri olmak üzere iki pozisyonda bulunmuştur. Bu sistemde, bağlanma enerjisi üzerindeki

solvasyon etkisini belirlemek amacıyla, polarize edilebilir süreklilik modeli (CPCM) kullanılarak gaz fazında ve sıvı fazda kendi kendine tutarlı reaksiyon alanı (SCRF) optimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Çözücü olarak, dielektrik sabiti 78,4 olan su tercih edilmiştir. Su, incelenen sistem üzerindeki solvent etkisini değerlendirmek ve aynı zamanda vücut sıvılarına benzetme yapmak amacıyla seçilmiştir. Polimer zinciri ile Fe_3O_4 kümesinin optimum etkileşiminde rol oynayan atomlar konumlarına göre şöyle kodlanmıştır: **Np** (PMA-1: PDMAEMA zincirindeki N atomu), **Op** (PMA-2: PDMAEMA zincirindeki C=O grubundaki O atomu), **Oe** (PEG zincirindeki O atomu) ve **Hc** (Fe_3O_4 kümesindeki H atomu) ve **Oc** (Fe_3O_4 kümesindeki O atomu).



Şekil 4.53. MNP-Yüzey(1)'in PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerindeki PDMAEMA bloğu ile amin grubu üzerinden (A) ve PEG bloğu ile oksijen üzerinden (B) etkileşimi



Şekil 4.54. MNP-Yüzey(2)'nin PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerindeki PDMAEMA (A) ve PEG blokları (B) ile etkileşimi

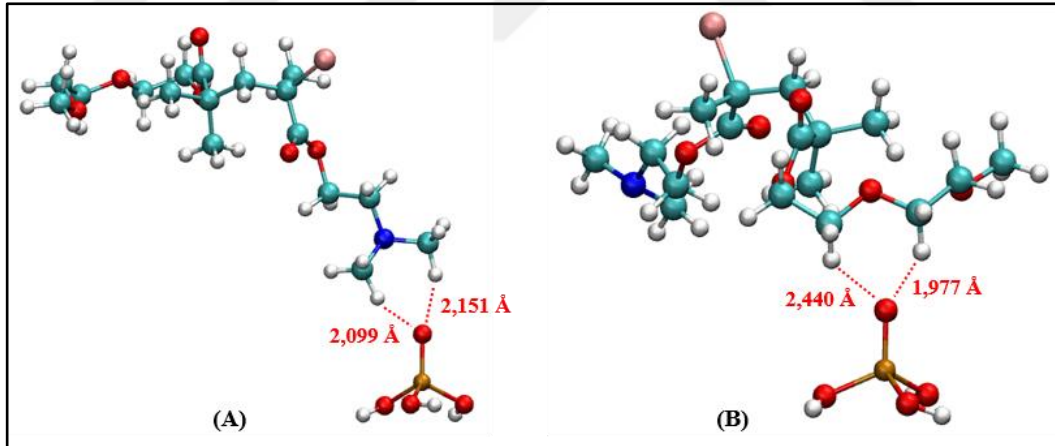
MNP yüzeyinde -OH gruplarının bulunduğu Yüzey Tipi-1'de (Şekil 4.53), $\equiv\text{Fe}-\text{OH}$ 'deki O-H bağ uzunluğunun amin ile etkileşime girdikten sonra 0,996 Å'dan 1,129 Å'a ve C=O ile etkileştiğinde ise 1,017 Å'a değiştiği bulunmuştur. PDMAEMA zincirinde oluşan $\text{Hc}\cdots\text{Np}$ hidrojen bağının uzunluğu 1,415 Å'dur. Bu hidrojen bağı uzunluğu, Gasparic'in periyodik yüzey modeliyle elde ettiği sonuçlara benzer şekilde güçlü hidrojen bağlarının oluştuğunu göstermiştir (Gašparič vd. 2022). PEG bloğunda O-H ($\equiv\text{Fe}-\text{OH}$) bağı 0,996 Å'dan 1,030 Å'a değişir. Oluşan $\text{Hc}\cdots\text{Oe}$ hidrojen bağının uzunluğu 1,558 Å'dur.

Yüzey Tipi-2’de MNP yüzeyi $\equiv\text{Fe}(\text{O})-\text{O}-\text{H}$ grupları ile temsil edilir. $\equiv\text{Fe}-\text{OH}$ ’deki $\text{O}-\text{H}$ bağ uzunluğu 0,996 Å’den 1,028 Å’a değişmiştir. Şekil 4.54’te gösterildiği gibi iki etkileşim birlikte oluşmuştur. Oluşan $\text{Hc}\cdots\text{Np}$ ve $\text{Oc}\cdots\text{H}(\text{CH}_3)$ hidrojen bağlarının uzunluğu, sırasıyla, 1,765 Å ve 2,008 Å’dur. PEG zincirinde $\equiv\text{Fe}-\text{OH}$ ’nin $\text{O}-\text{H}$ bağı 0,996 Å’den 1,003 Å’a değişmiş, $\text{Hc}\cdots\text{Oe}$ ve $\text{Oc}\cdots\text{H}(\text{CH}_2)$ ’nin oluşturduğu hidrojen bağları 1,760 Å ve 2,089 Å olarak hesaplanmıştır. MNP parçacıklar için tanımlanan Yüzey Tipi-3, Şekil 4.55’te gösterildiği gibi tek bir Oc grubuna sahiptir. Bu bağlanma bölgesi için $\text{Oc}\cdots\text{H}(\text{CH}_3)$ hidrojen bağları 2,151 Å ile 2,099 Å arasında oluşmuştur. Bu uçtan PEG zinciriyle oluşan $\text{Oc}\cdots\text{H}(\text{CH}_2)$ hidrojen bağları 1,977 Å ile 2,440 Å arasındadır. Tüm etkileşim türleri ve bağ uzunlukları Çizelge 4.18’te verilmiştir.

Çizelge 4.18. MNP yüzeyleriyle PEG-*b*-PDMAEMA kopolimer zincirleri arasında farklı bağlanma noktaları için hesaplanan bağ uzunlukları

	PEG			PDMAEMA			
	$\text{Oc}-\text{Hc}^*$	$\text{Hc}-\text{Oe}$	$\text{Oc}-\text{H}_{\text{CH}_2}$	$\text{Oc}-\text{Hc}^*$	$\text{Hc}-\text{Np}$	$\text{Oc}-\text{H}_{\text{CH}_3}$	$\text{Hc}-\text{Op}$
Yüzey 1	0,996 Å 1,030 Å	1,558 Å	...	0,996 Å 1,129 Å	1,415 Å	...	1,594 Å
Yüzey 2	0,996 Å 1,003 Å	1,760 Å	2,089 Å	0,996 Å 1,028 Å	1,765 Å	2,008 Å	...
Yüzey 3	...	...	2,208 Å	...	...	2,125 Å	...

*Kümelerdeki $\text{O}-\text{H}$ bağları, etkileşimlerden önce/sonra olacak biçimde listelenmiştir.



Şekil 4.55. MNP-Yüzey(3)’ün PEG-*b*-PDMAEMA polimeri ile PDMAEMA bloğundaki amin grubu üzerinden (A) ve PEG zincirindeki hidrojen atomları (B) üzerinden etkileşimi

Çizelge 4.19’te, Şekil 4.53, 4.54 ve 4.55’te gösterilen etkileşimlerin gaz fazında ve sulu çözelti fazında oluşan bağlanmaların modellenmesiyle hesaplanan bağlanma enerjileri listelenmiştir. Fe_3O_4 kümelerinin yüzeylerinde 3 farklı bağlanma bölgesi vardır. PEG-*b*-PDMAEMA polimer zincirinde ise hidrojen bağı oluşturabilecek 5 farklı aktif bölge bulunur. Bu aktif gruplar, PDMAEMA zincirindeki (N_{pma})(amin), H_{pma} (CH_3) ve O_{pma} (karbonil grubundaki O ($\text{C}=\text{O}$)) gruplarıyla PEG zincirindeki O_{peg} ve H_{peg} (CH_2) gruplarıdır. Yüzey Tipi-1 üzerinde yapılan gaz fazı modellemesi, N_{pma} ile oluşan hidrojen

bağlarının enerjisi diğer hidrojen bağlarından (O_{peg} ve O_{pma}) çok daha güçlü olduğunu göstermiştir. Bağ enerjileri N_{pma} , O_{peg} , O_{pma} için, sırasıyla, $-32,8825$, $-29,1674$ ve $-21,4097$ kcal/mol olarak hesaplanmış ve $N_{pma} > O_{peg} > O_{pma}$ sırasına uyduğu belirlenmiştir. Bunun nedeni, PDMAEMA polimerindeki amin grubunun, güçlü bir H-bağı alıcısı olarak davranan tersiyer amin sınıfında yer alması olarak açıklanmıştır. Aynı durum Yüzey-1'deki bağlanmanın sulu fazda (w) modellemesinde de karşımıza çıkmaktadır. Burada, N_{pma} grubuyla oluşan hidrojen bağının enerjisi O_{peg} ve O_{pma} ile oluşan hidrojen bağlarının enerjisinden çok daha yüksektir. Sulu ortamdaki hidrojen bağlarının bağlanma enerjileri N_{pma} , O_{pma} , O_{peg} için, sırasıyla, $-32,8710$, $-19,9292$ ve $-19,2074$ kcal/mol olarak hesaplanmış ve $N_{pma} > O_{pma} > O_{peg}$ sırasına uyduğu belirlenmiştir. Sıvı fazda O_{peg} ile oluşan hidrojen bağının bağlama enerjisi N_{pma} ve O_{pma} 'dan daha düşüktür.

Çizelge 4.19. MNP yüzeylerinin PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerinin farklı bağlanma bölgeleriyle etkileşimleri için gaz fazında ve sulu çözelti fazında hesaplanan bağlanma enerjileri

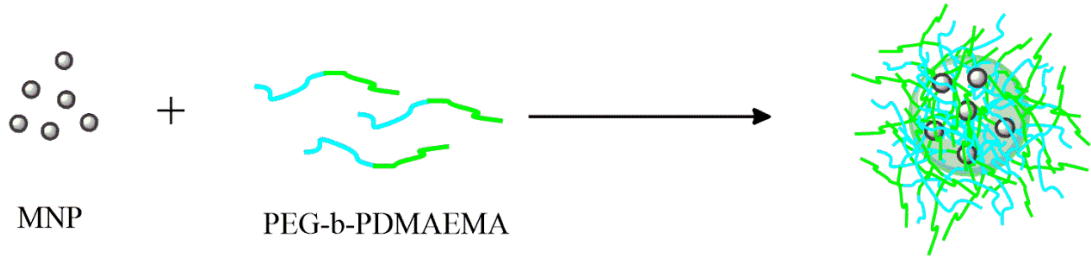
	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)					
	PEG(g)	PEG(w)	PMA-1 (g)	PMA-1(w)	PMA-2 (g)	PMA-2 (w)
Yüzey 1	-29,1674	-19,2074	-32,8825	-32,8710	-21,4097	-19,9292
Yüzey 2	-31,2775	-17,8330	-32,1238	-26,0888	–	–
Yüzey 3	-18,9584	-16,9936	-8,14742	-8,23735	–	–

MNP nanoparçacıkların Yüzey-2 bağlanma bölgesinin, gaz fazında, PDMAEMA zincirine bağlanması için bağlanma enerjisi ($E_{bağ}$ (PMA-1, g) = $-32,1238$ kcal/mol), PEG zincirindeki bağlanma enerjisinden ($E_{bağ}$ (PEG, g) = $-31,2775$ kcal/mol) daha büyüktür. Aynı durum sulu çözelti fazı için de söz konusudur. Yüzey-2'ye polimerin PDMAEMA zinciri üzerinden bağlanması ($E_{bağ}$ (PMA-1,w) = $-26,0888$ kcal/mol) PEG zinciri üzerinden bağlanmasına kıyasla daha güçlüdür ($E_{bağ}$ (PEG,w) = $-17,8330$ kcal/mol). Yüzey-2, 2 hidrojen bağı $H_c \cdots N_p$ ve $O_c \cdots H(CH_3)$ oluşumuna izin vermesine rağmen, bağlanma enerjisi Yüzey-1'dekinden daha zayıftır. MNP nanoparçacıkların Yüzey-3 bağlanma bölgesine polimerin PEG üzerinden bağlanmasına dair bağ enerjisinin hem gaz hem de sıvı fazda PDMAEMA üzerinden bağlanmaya kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, Yüzey-1 ve Yüzey-2'deki PEG ve PDMAEMA bloklarının bağ enerjisiyle ters orantılıdır. Bu elbette PEG zincirinin (bir alkil zinciri içeren) sahip olduğu pozitif potansiyelin PDMAEMA bloğununkinden daha güçlü olmasına dayanmaktadır. MEP haritasında bu farklılık açıkça gösterilmiştir (Bkz. Şekil 4.48). MNP nanoparçacıkları tarafından bakıldığında, Yüzey-3'de oldukça elektronegatif $-O^-$ grubu vardır. Bu yüzden Yüzey-3 ile PEG zinciri arasındaki etkileşim maksimuma çıkmaktadır.

Solvasyon enerjisi (E_{solv}), sıvı ortamdaki enerjiden gaz halindeki yapı enerjisinin çıkarılmasıyla hesaplanmıştır (Allangawi vd. 2023). Çizelge 4.19'daki Yüzey-1 ile PEG zincirinin sulu ortamdaki ve gaz fazındaki etkileşimini gösteren veriler incelendiğinde çözelti fazında çözünme nedeniyle bağ enerjisinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Yüzey-1/PEG(g) etkileşimi için bağlanma enerjisi $-29,1674$ kcal/mol iken Yüzey-1/PEG(w) için bu değer $-19,2074$ kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Buradaki $-9,9600$

kcal/mol'lük fark solvasyon enerjisidir. Solvasyon etkisi daha yüksek kararlılığa sahip Yüzey-1/PDMAEMA etkileşimi için çok düşüktür. Yüzey-1/PDMAEMA etkileşimi için tanımlanan iki farklı bağlanma opsiyonu için de gaz fazından çözelti bazına geçişte bağlanma enerjisinde daha az farklılık gözlenmiştir. Örneğin, Yüzey-1/PMA-1 için gaz fazında bağlanma enerjisi $-32,8825$ kcal/mol iken sulu fazda $-32,8710$ kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Aradaki fark $-0,0115$ kcal/mol kadardır. Yüzey-1/PMA-2 için de yine gaz fazı ile çözelti fazı arasındaki fark $-1,4805$ kcal/mol civarındadır. (Bkz. Çizelge 4.19). Bu, PEG zincirinin solvasyon potansiyelinin PDMAEMA zincirinden daha yüksek olduğu anlamına gelir. Bunun nedeni, PEG polimer zincirinin daha hidrofilik olmasıdır. Böylece, gaz fazından sulu ortama geçişte MNP yüzeyi ile PEG bloğu arasındaki bağlanma enerjisi PDMAEMA zincirine kıyasla daha fazla azalır.

Fe_3O_4 nanoparçacıkların yüzeyinde PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin "moleküler düzeyde adsorpsiyonu ve etkileşimini" anlamak amacıyla, Fe_3O_4 nanoparçacıkları ile PEG-*b*-PDMAEMA molekülleri arasındaki etkileşimler incelenmiştir. Fe_3O_4 /PEG-*b*-PDMAEMA sisteminin geometri optimizasyonu temel elektronik halde gerçekleştirilmiştir. Temel elektronik hal, polimer ile Fe_3O_4 yüzeyi arasında bağ oluşumu sırasında hem polimerin hem de Fe_3O_4 kümelerinin en kararlı elektronik durumda bulunduğu hali ifade eder (Payne vd. 1992). Kopolimer ile Fe_3O_4 kümeleri arasındaki etkileşimler, PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerinin tüm aktif bölgelerinin nanoparçacıkların yüzeyi etkileşebildiğini göstermektedir. Amin grubunda delokalize olmuş HOMO orbitallerinin varlığı, elektron yoğunluğunun Fe_3O_4 yüzeyindeki LUMO orbitallerine aktarılmasını sağlamış ve böylece daha güçlü bir etkileşim oluşturmuştur. Bu durum, HOMO-LUMO orbitallerinin Fe_3O_4 yüzeyiyle gerçekleşen adsorpsiyonda kritik bir öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır. HOMO-LUMO aktivitesi sayesinde PEG-*b*-PDMAEMA kopolimer sistemi, bir kemisorpsiyon tepkimesi yoluyla Fe_3O_4 nanoparçacıklarıyla güçlü bir etkileşime girmiştir (Fujimoto ve Inagaki, 1977). Buna ek olarak, hidrojen bağları gibi diğer etkileşimler, fiziksel adsorpsiyon mekanizmaları yoluyla PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerinin Fe_3O_4 yüzeyindeki adsorpsiyon yoluyla kaplama mekanizmasını daha da güçlendirmiştir.



Şekil 4.56. Manyetik nanoparçacıkların PEG-*b*-PDMAEMA kopolimer zincirleriyle olan potansiyel etkileşimi

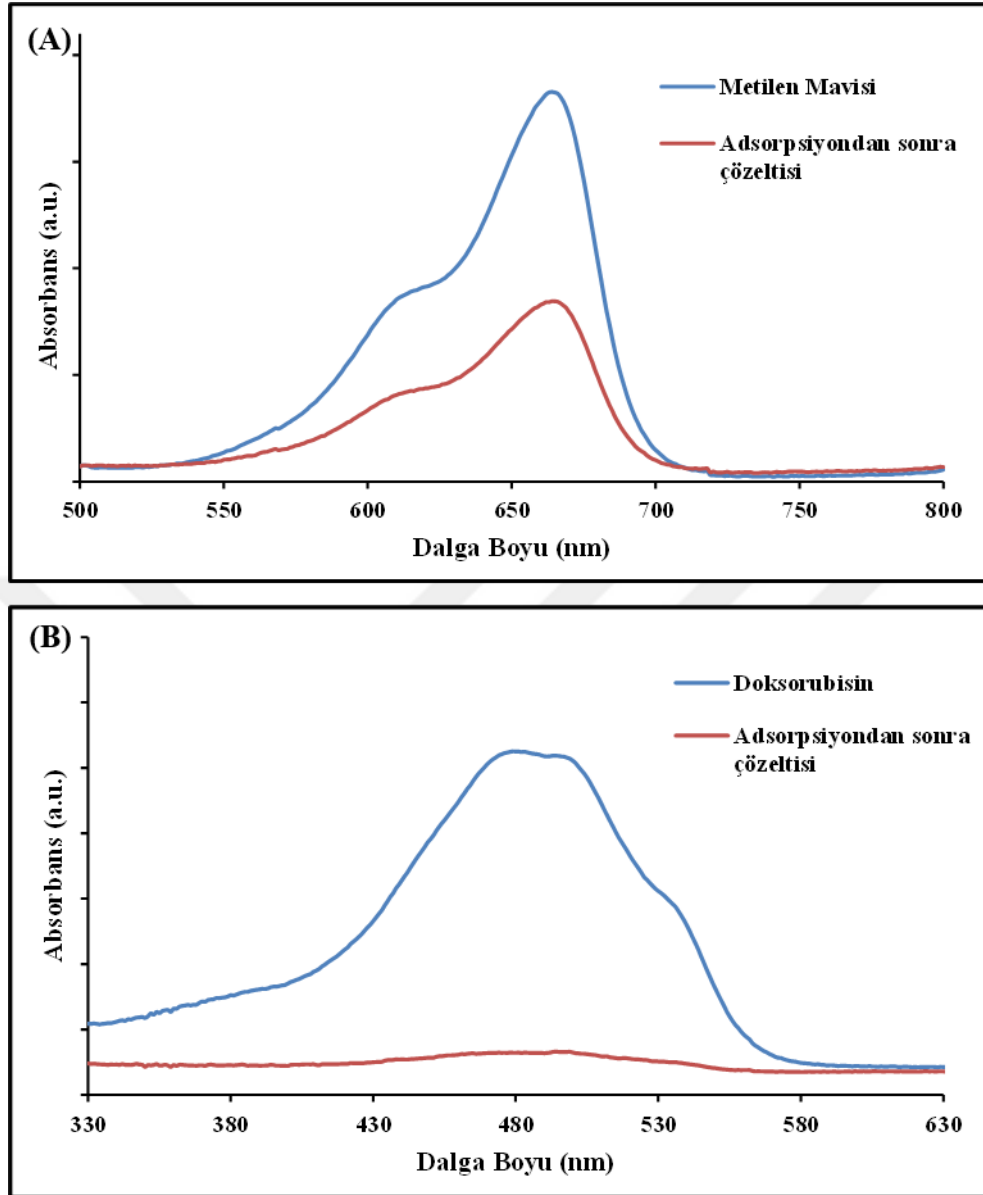
Bu kuramsal modelleme çalışmalarına dayanarak, MNP'lerin polimer ile kaplandığı ve Şekil 4.56'da gösterildiği gibi polimer zincirleri arasında dağılabildiği anlaşılmaktadır. Fe_3O_4 nanoparçacıklarının yüzeyinde PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerinin varlığı, TEM ve TGA sonuçlarıyla da desteklenmiştir. Yapılan TGA sonuçları, Fe_3O_4 /PEG-*b*-PDMAEMA kompozitinin toplam ağırlığının %5,26 oranında kopolimer içerdiğini ve bunun nanoparçacık sisteminin termal kararlılığını arttırdığı ortaya koymuştur.

4.9. Isıya Duyarlı Manyetik Polimerik Nanomalzemenin (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA) İlaç Salım Özelliklerinin Belirlenmesi

Isıya duyarlı manyetik polimerik nanomalzemenin (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA), fiziksel uyarıcılara (pH, sıcaklık ve manyetik alan) bağlı olarak ilaç salım özelliklerini modellemek için metilen mavisi (MB) ve doksorubisin (DOX) seçilmiştir. Öncelikle, geliştirilen nanomalzemenin ilaç yükleme kapasitesi (mg/g) ve ilaç yükleme verimi (%LE) belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, LCST değerinin hipertermi sıcaklığıyla uyumlu olması nedeniyle PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ kopolimeri tercih edilmiştir.

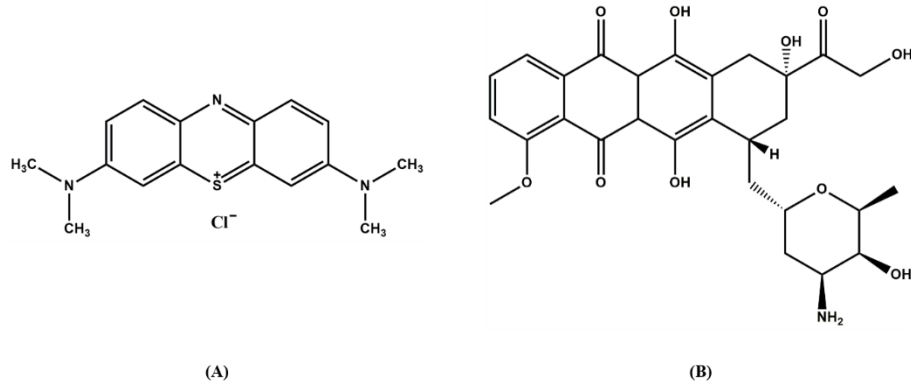
Isıya duyarlı manyetik polimerik nanomalzemeye (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA), metilen mavisi (MB) ve doksorubisin (DOX) yükleme kapasitesi, nanoparçacık kütlesi (g) başına yüklenen MB veya DOX miktarı (mg) belirlenerek hesaplanmıştır. Bunun için belirli miktardaki MNP/PEG-*b*-PDMAEMA dispersiyonlarına aşırı miktarda MB ve DOX çözeltisi eklenmiş, 24 saat karıştırıldıktan sonra nanoparçacıklar bir mıknatıs yardımıyla karışımdan ayrılmıştır. Kalan çözeltideki MB ve DOX derişimi UV-Vis spektrofotometrik yöntemle analiz edilerek MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin yükleme kapasiteleri tespit edilmiştir. Eşitlik 3.3 ve 3.4 kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA'nin MB ve DOX için yükleme kapasitelerinin (LC) sırasıyla 0,6154 mg/g ve 4,3230 mg/g olduğu belirlenmiştir. Bu yükleme kapasitelerine karşılık gelen yükleme verimliliği (LE) ise, sırasıyla, %53,30 ve %86,96 olarak hesaplanmıştır.

MB ve DOX yüklenmiş MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların farklı sıcaklıklarda (25°C ve 37°C), pH'a bağlı olarak (pH 5,5 ve 7,4) ve manyetik alan altında ilaç salım özellikleri incelenmiştir. İlaç salım aktiviteleri UV-Vis spektrofotometresi kullanılarak belirlenmiştir. Şekil 4.57'de, 20 mg MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin, 5 mg/L (0,016 mol/L) MB ve 20 mg/L (0,037 mol/L) DOX çözeltilerindeki adsorpsiyon (ilaç yükleme) işlemi öncesi ve sonrası çözeltilerin UV/Vis spektrumları gösterilmektedir.



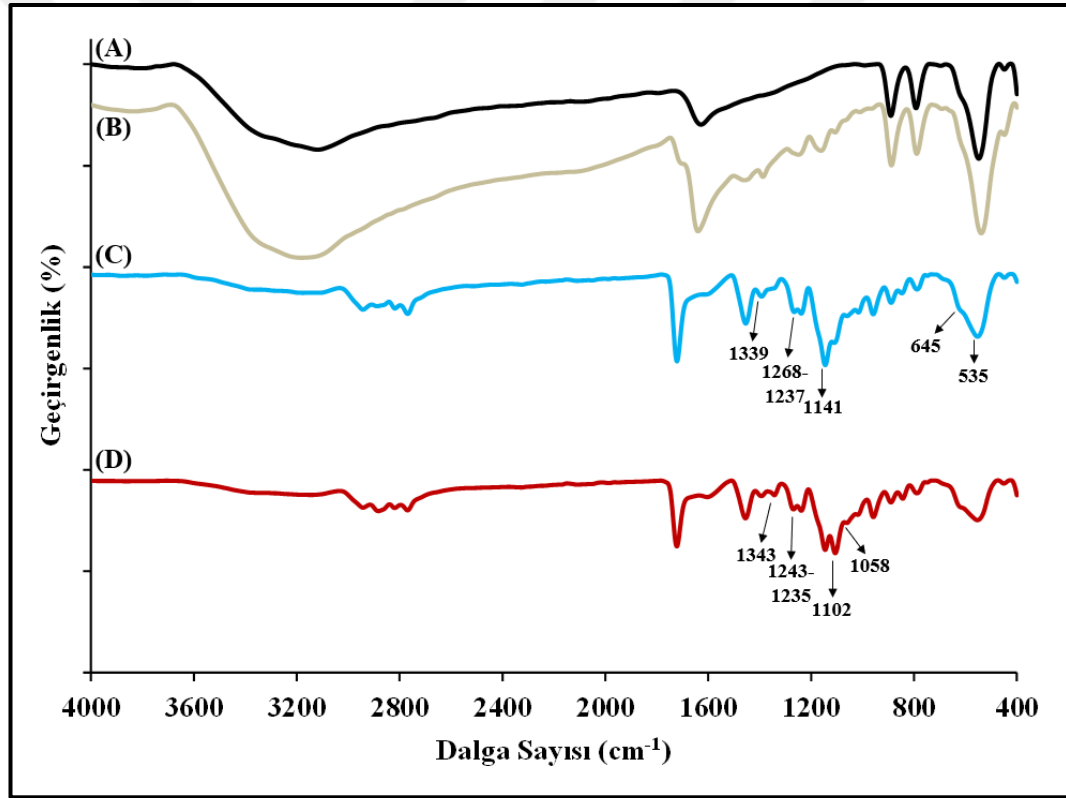
Şekil 4.57. 0,016 mol/L MB (A) ve 0,037 mol/L DOX (B) çözeltilerinin MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesine adsorpsiyon öncesi ve sonrasına ait UV-Vis spektrumları

Grafikler incelendiğinde, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin DOX adsorpsiyon kapasitesinin MB'den daha yüksek olduğu açıkça görülmektedir. Bu farklılık, DOX molekülünün MB'ye kıyasla MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesiyle daha kuvvetli bir etkileşim gösterdiğini işaret etmektedir. Her iki molekül de aromatik halkalara ve amin gruplarına sahip olmasına rağmen, DOX'un moleküler yapısı incelendiğinde, daha fazla hidrojen bağı oluşturarak daha yüksek bir etkileşim potansiyeline sahip olduğu anlaşılmaktadır (Şekil 4.58). Bu güçlü etkileşimler nedeniyle, DOX moleküllerinin MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıklarına yükleme kapasitesinin MB'ye göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.58. Metilen mavisi (A) ve doksorubisinin (B) molekül yapısı

MB ve DOX ile MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların etkileşimi FTIR ölçümleriyle de analiz edilmiştir. İlaç yükleme sonrası ayrılıp kurutulan nanomalzemelerin FTIR spektrumları Şekil 4.59’da karşılaştırmalı olarak verilmiştir.



Şekil 4.59. MNP (A), MNP/PEG-*b*-PDMAEMA (B), MNP/PEG-*b*-PDMAEMA/MB (C) ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA/DOX’un (D) FTIR spektrumları

Şekil 4.59(C)’de verilen metilen mavisi ile yüklü MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların FTIR spektrumları incelendiğinde nanomalzemeye metilen mavisi yüklendikten sonra 1339, 1141 ve 1268-1237 cm⁻¹ dalga sayısı değerlerinde sırasıyla, tersiyer C-N, aromatik C-N ve aromatik C=C çift bağ titreşimlerinden kaynaklanan piklerin oluştuğu görülmektedir. Ayrıca, 645 cm⁻¹ dalga sayısındaki C-S gerilme titreşimlerine karşılık gelen yeni pikler metilen mavisinin varlığını kanıtlamaktadır (Pradhan vd. 2017). MB’deki alifatik hidrokarbon pikleri polimer pikleriyle çakışmıştır.

Bu bulgular, MB'nin MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıklara başarıyla yüklendiğini desteklemektedir.

Diğer yandan, Şekil 4.59(D)'de doksorubisin (DOX) yüklenmiş MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıklara ait FTIR spektrumu görülmektedir. Spektrum, manyetik nanoparçacık ve MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemenin pikleri ile kıyaslandığında 1343, 1102 ve 1058 cm⁻¹ bölgelerinde ortaya çıkan pikler doksorubisin molekülündeki C-O-C gerilme titreşimleriyle C-O bağı eğilme titreşimine karşılık gelmektedir. Ayrıca, 1243-1235 cm⁻¹ bölgesinde aromatik C=C bağı titreşimlerinden kaynaklanan yeni pikler olduğu gözlenmiştir (Popova vd. 2023). Bunun yanında, 1723 cm⁻¹ dalga sayısındaki karbonil grubu C=O titreşimlerine ait piklerin şiddetinin arttığı ve yüksek dalga sayısı değerlerine kaydığı görülmüştür. Piklerdeki bu kayma muhtemelen DOX molekülleriyle MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkları yüzeyindeki polimerlerin kuvvetli hidrojen bağlarıyla etkileşmelerinden kaynaklanmaktadır.

4.9.1. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların sıcaklığa, pH'a ve manyetik alana bağlı ilaç salım özellikleri

Metilen mavisi ve doksorubisin yüklenmiş MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıkların önce sıcaklık, pH ve manyetik alana bağlı ilaç salım özellikleri incelenmiştir. PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin ısıya duyarlı yapısı nedeniyle, salım özelliklerinin sıcaklığa bağlı olarak değişmesi beklenmektedir. Bu nedenle, ilaç yüklenmiş MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıklarının ilaç salım çalışmaları 3 farklı koşul altında, her biri 40 dakika süren paralel çalışmalarla, analiz edilmiştir: (1) oda sıcaklığında (25°C), (2) 37°C sıcaklıkta ve (3) manyetik hipertermik ısıtma. Ayrıca, PEG-*b*-PDMAEMA polimeri pH'a duyarlı özellikler sergilediğinden belirlenen koşullarda ilaç salım çalışmaları hem pH 7,4 hem de pH 5,5'te test edilmiştir (Sahoo vd. 2013).

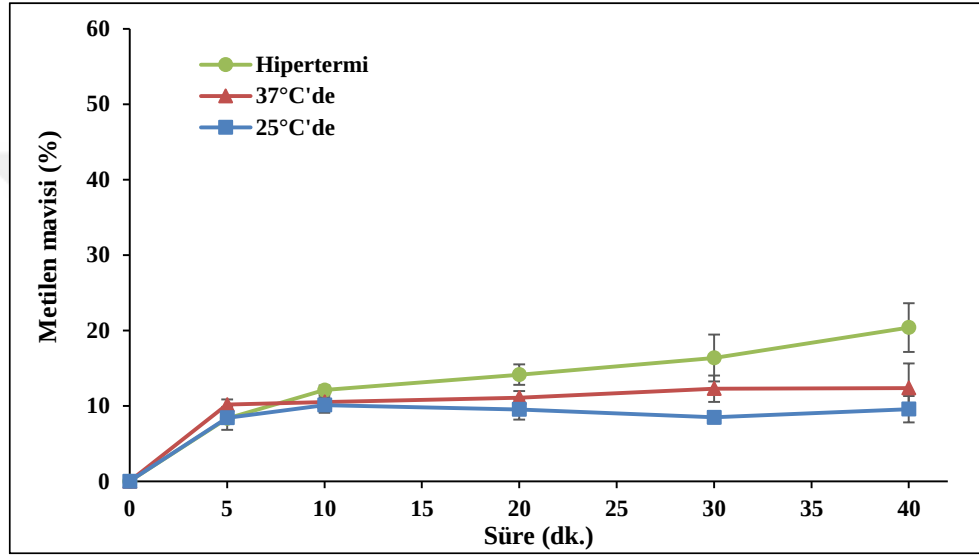
Metilen mavisi yüklenmiş MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanoparçacıklarından belirlenen koşullarda 40 dakika boyunca gerçekleştirilen ilaç salım çalışmalarından elde edilen sonuçlar, Çizelge 4.20 ve 4.21 ile Şekil 4.60 ve 4.61'de verilmiştir.

Çizelge 4.20. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin 25°C, 37°C ve manyetik hipertermi koşullarında pH 7,4'te zamana bağlı olarak MB salım testi sonuçları

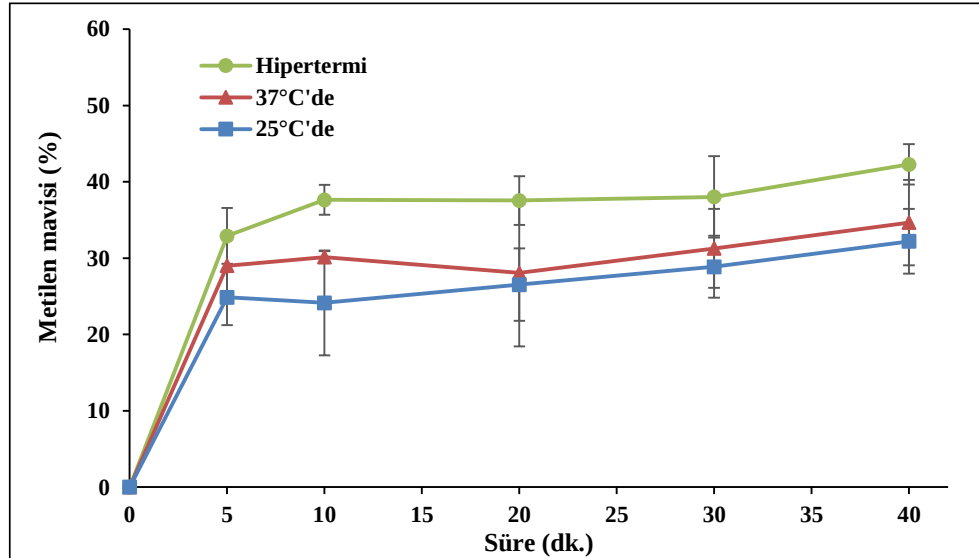
Süre (dk.)	C (mg/L) 25°C	C (mg/L) 37°C	C (mg/L) Hipertermi
0	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,0876	0,1058	0,0868
10	0,1052	0,1096	0,1260
20	0,0991	0,1154	0,1472
30	0,0883	0,1279	0,1702
40	0,0997	0,1288	0,2123

Çizelge 4.21. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin 25°C, 37°C ve manyetik hipertermi koşullarında pH 5,5'te zamana bağlı olarak MB salım testi sonuçları

Süre (dk.)	C (mg/L) 25°C	C (mg/L) 37°C	C (mg/L) Hipertermi
0	0,0000	0,0000	0,0000
5	0,2588	0,3020	0,3426
10	0,2513	0,3138	0,3918
20	0,2762	0,2921	0,3909
30	0,3005	0,3256	0,3959
40	0,3352	0,3608	0,4402



Şekil 4.60. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin pH 7,4'te 25°C, 37°C ve hipertermi koşulları altında zamana bağlı MB salım grafiği



Şekil 4.61. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin pH 5,5'te 25°C, 37°C ve hipertermi koşulları altında zamana bağlı MB salım grafiği

Manyetik nanoparçacıkları modifiye etmek için kullanılan polimerik malzemeler, aminler ve karboniller gibi aktif grupların varlığı nedeniyle pH'a duyarlıdır. Bu, protonlanma ve polimerin pozitif yük yoğunluğunu artırma potansiyelini göstermektedir. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA için yapılan zeta potansiyeli ölçümleri de bunu doğrulamaktadır (Bkz. Bölüm 4.3, Çizelge 4.8). MNP/PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ polimeri için zeta potansiyeli $27,63 \pm 4,80$ mV olarak ölçülmüştür. Protonlanmış durumda, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA ile H⁺ iyonları ve ilaç molekülü arasında bir yarış olduğu durumlarda kullanılan ilaç molekülünün ilaç salım davranışı bu durumdan etkilenecektir. MB için pH 7,4'te yapılan salım çalışmasından elde edilen yüzde salım değerleri (Şekil 4.61) pH 5,5'te elde edilen değerlerden (Şekil 4.62) genel olarak daha düşüktür. Bu da çözelti pH'ının MB'nin MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinden ilaç salım özelliklerini etkilediğini göstermektedir.

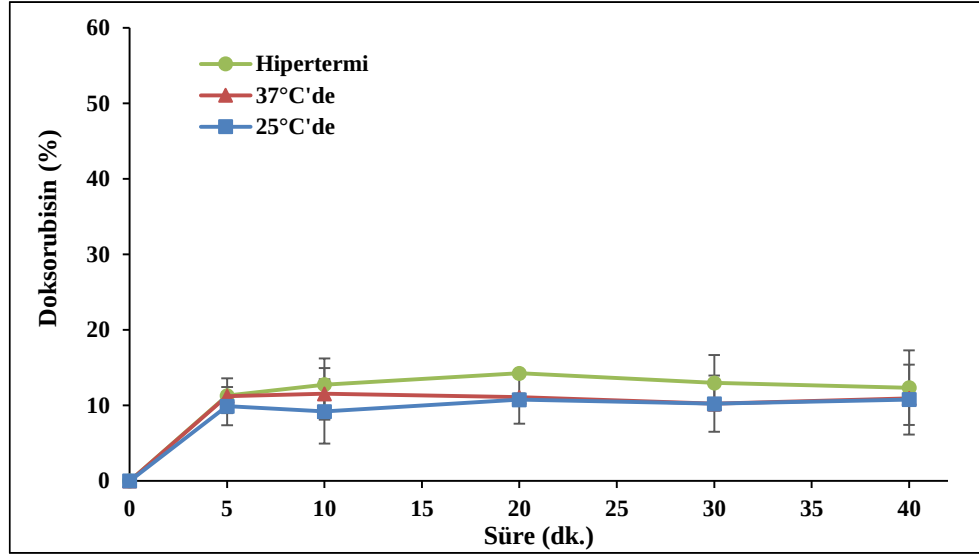
Doksorubisin'in (DOX) geliştirilen MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemelerden salımını çalışırken dikkate alınması gereken birkaç husus vardır: (1) Doksorubisin, asidik bir ortamda protonasyona uğrayabilen amino gruplarından oluşan kemoterapötik bir ilaçtır. Bu da onu asidik ortamda nötr koşullara göre daha fazla çözünür hale getirir. (2) Kullanılan taşıyıcı malzeme, belirli bir pH değerinde fiziksel veya kimyasal özelliklerini değiştirebilen pH'a duyarlı bir malzeme olmalıdır. (3) Tümör çevresindeki genel pH'ın asidik olduğu dikkate alınarak asidik koşullarda salım performansı daha yüksek olmalıdır (Mürdter vd. 2002; Van Den Berg vd. 1982). Bu çalışma kapsamında yapılan DOX salım çalışmaları, MB için yapılan çalışmalarda olduğu gibi 25, 37°C ve manyetik hipertermi koşulları altında hem pH 7,4 hem de pH 5,5'ta gerçekleştirilmiştir. Zamana bağlı DOX salım miktarları Çizelge 4.22 ve 4.23'te listelenmiş, bu sonuçlardan elde edilen zamana bağlı DOX salım yüzdelilerindeki değişim grafikleri Şekil 4.62 ve 4.63'te gösterilmiştir.

Çizelge 4.22. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin 25°C, 37°C ve manyetik hipertermi koşullarında pH 7,4'te zamana bağlı olarak DOX salım testi sonuçları

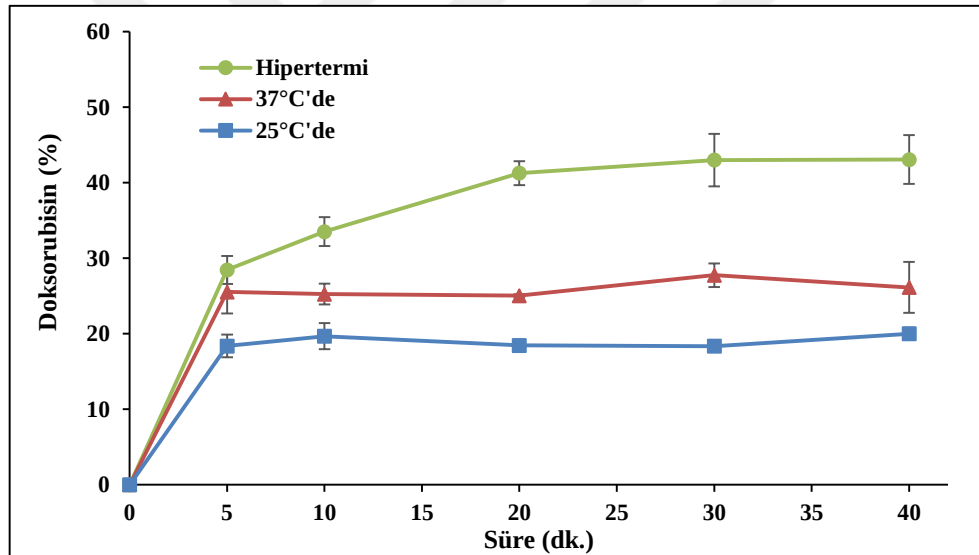
Süre (dk.)	C (mg/L) 25°C	C (mg/L) 37°C	C (mg/L) Hipertermi
0	0,0000	0,0000	0,0000
5	1,7104	1,9444	1,9538
10	1,5854	1,9959	2,2061
20	1,8567	1,9177	2,4675
30	1,7645	1,7689	2,2466
40	1,8580	1,8925	2,1365

Çizelge 4.23. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin 25°C, 37°C ve manyetik hipertermi koşullarında pH 5,5'te zamana bağlı olarak DOX salım testi sonuçları

Süre (dk.)	C (mg/L) 25°C	C (mg/L) 37°C	C (mg/L) Hipertermi
0	0,0000	0,0000	0,0000
5	3,1790	4,4156	4,9193
10	3,4007	4,3655	5,7952
20	3,1929	4,3296	7,1379
30	3,1750	4,7986	7,4353
40	3,4594	4,5202	7,4481



Şekil 4.62. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin pH 7,4'te 25°C, 37°C ve hipertermi koşulları altında zamana bağlı DOX salım grafiği



Şekil 4.63. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin pH 5,5'te 25°C, 37°C ve hipertermi koşulları altında zamana bağlı DOX salım grafiği

Sonuçlar incelendiğinde, genel olarak pH 5,5'teki DOX salım yüzdelерinin (Şekil 4.63), pH 7,4'tekinden (Şekil 4.62) yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, doksorubisinin fizyolojik pH'ta (pH = 7,4) asidik koşullara kıyasla daha az iyonlaşmasından kaynaklanmaktadır. pH 5,5'te farklı koşullardaki ilaç salım davranışları incelendiğinde, 25°C ve 37°C'de ilaç salım yüzdesinin 5 dakika içinde maksimum denge değerine ulaştığı tespit edilmiştir. Manyetik hipertermi koşullarında ise salım yüzdesi, 20. dakikadan sonra maksimum seviyeye ulaşmaya başlamıştır. Asidik koşullarda daha yüksek salım yüzdesi değerlerine sahip olması, geliştirilen MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin daha asidik tümör hücrelerinde kullanıldığında DOX salımının daha etkili olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda MNP/polimer asidik koşullar altında protonlanmış olsa da, polimer zincirindeki her bir fonksiyonel grubun varlığı, modelleme

çalışmalarında incelendiği gibi hidrojen ve elektrostatik bağlar gibi güçlü etkileşimler oluşturma potansiyeline sahiptir ve bundan dolayı MNP/polimerin kararlılığını koruması beklenebilmiştir. Fizyolojik pH'ta (pH=7,4) MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin ilaç salım davranışı, 25°C, 37°C ve manyetik alan etkisi altında gerçekleştirilen tüm koşullarda birbiriyle oldukça benzerdir. Bu koşullarda, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinden doksorubisin salım yüzdesi, 5 dakika içinde maksimum denge değerine (%10–11) ulaşmaktadır. Fizyolojik pH'ta, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA ile doksorubisin etkileşiminin daha güçlü olduğu gözlemlenmiştir.

Bu çalışmanın odak noktası, geliştirilen bir nanomalzemeye yüklenen ilaç moleküllerinin manyetik hipertermi etkisiyle salım özelliklerinin iyileştirilmesidir. Yapılan çalışmalar, geliştirilen MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin manyetik alan etkisiyle oluşturulan hipertermi işlemi sonucunda, ilaç salım davranışlarının 25°C ve 37°C gibi sabit sıcaklıklardaki sonuçlara kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Çizelge 4.24'te, metilen mavisi ve doksorubisin yüklenmiş MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin sıcaklık, pH ve manyetik alana bağlı olarak gerçekleştirilen ilaç salım çalışmalarından buluna maksimum dengedeki yüzde salım değerleri karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Çizelge 4.24. Metilen mavisi ve doksorubisin yüklenmiş MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin sıcaklık, pH ve manyetik alana bağlı olarak ilaç salımı

		Dengedeki Maksimum Salım Yüzdesi		
		25°C	37°C	Manyetik Hipertermi
MB	pH=7,4	9,57	12,37	20,39
	pH=5,5	32,20	34,66	42,29
DOX	pH=7,4	10,78	10,94	15,64
	pH=5,5	20,00	26,13	43,06

İlaç taşıma ve salım özelliklerine sahip olacak şekilde tasarlanan MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin manyetik hipertermi etkisiyle salım mekanizması ayrıntılı olarak incelenmiştir. Manyetik hipertermi etkisi altında, MB yüklü MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesi fizyolojik pH'ta (7,4) %20,39 oranında maksimum MB salımına ulaşmıştır (Çizelge 4.24). Asidik koşullarda (pH=5,5) ise bu oran yaklaşık iki kat artarak %42,29'a ulaşmıştır. Benzer şekilde, doksorubisin sistemi için bu durum daha belirgindir. Doksorubisin yüklü MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesi, manyetik alan etkisi altında asidik koşullarda (pH=5,5) ~2,8 kat daha fazla ilaç salımı gerçekleştirmiştir. Fizyolojik pH'ta (7,4) salım yüzdesi %15,64 iken, pH=5,5'te bu değer %43,06 olarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.24). Geliştirilen nanomalzemenin, doksorubisin ve metilen mavisi salım özelliklerinin sıcaklık artışı ve pH düşüşü ile arttığı gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalar, hipertermi yöntemiyle gerçekleştirilen ilaç salımının, sabit sıcaklıkta yapılan işlemlere kıyasla daha etkili olduğunu kanıtlamıştır. Sonuç olarak, geliştirilen MNP/PEG-*b*-PDMAEMA, hem hipertermi hem de ilaç salım sistemi olarak biyomedikal alanda kullanılabilecek terapötik bir platform olma potansiyeli taşımaktadır. Bununla birlikte, çalışmada karşılaşılan tekrar kullanılabilirlik, manyetik alan uygulaması sonrası oluşan agregasyon ve sınırlı yükleme kapasitesi gibi sorunların çözümüne yönelik yeni sistemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

5. SONUÇLAR

Bu tezde, birlikte çöktürme yöntemine göre manyetik nanoparçacıklar sentezlenmiştir. Sentezlenen manyetik parçacıkların 9 ± 4 nm boyutunda, manyetik kristal yapısında olduğu ve 96 emu/g'lık bir doygun manyetizasyon değeriyle süperparamanyetik özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir.

Manyetik nanoparçacıkların ısıya duyarlı polimerlerle kaplamak için farklı zincir uzunluklarında ısıya duyarlı poli(etilen glikol)-*b*-poli(2-(dimetilamino)etil metakrilat) (PEG-*b*-PDMAEMA) kopolimerleri Atom Transfer Radika Polimerizasyonu (ATRP) ile sentezlenmiştir. Sentezlenen polimerlerin (PEG-*b*-PDMAEMA₂₉, PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ ve PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀) molekül ağırlıkları ¹H-NMR ve GPC ölçümleriyle gerçekleştirilmiş ve sayıca molekül ağırlıkları (Mn) 6763 g/mol, 16825 g/mol ve 22642 g/mol olarak hesaplanmıştır.

Sentezlenen PEG-*b*-PDMAEMA₂₉, PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ ve PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀ blok kopolimerlerin ısı değişimine olan duyarlılıkları LCST değerleri ölçülerek belirlenmiş ve bu değerlerin %1(a/h) çözeltileri için, sırasıyla, 58,50, 39,93 ve 31,16°C olduğu bulunmuştur. Ayrıca, polimerlerin LCST değerlerinin polimer uzunluğu ve derişimiyle ters orantılı olduğu belirlenmiştir. %0,4(a/h), %0,6(a/h), %1(a/h) PEG-*b*-PDMAEMA₉₃ ve %1 (a/h) PEG-*b*-PDMAEMA₁₃₀ polimeri için LCST değerleri, sırasıyla, 50,2°C, 47,5°C, 42,1°C ve 34,8°C olarak elde edilmiştir.

Sentezlenen manyetik nanoparçacıkların yüzeyleri ultrasonik destekli karıştırma yöntemi kullanılarak PEG-*b*-PDMAEMA polimerleri ile doğrudan modifiye edilmiş ve yapılan TGA ölçümleri sonucunda polimerin modifikasyon oranının ağırlıkça %5,26 olduğu belirlenmiştir.

Hazırlanan manyetik nanoparçacıkların AC manyetik alan etkisi altında hipertermi özelliklerini ölçmek için bir *Hipertermi Ölçüm Cihazı* tasarlanmış ve 0,75 kA/m şiddetinde, 120 kHz frekansında bir AC manyetik alanı ürettiği belirlenmiştir.

Sentezlenen manyetik nanoparçacıklar (MNP) ile PEG-*b*-PDMAEMA polimeriyle modifiye edilmiş parçacıkların (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA) manyetik alan etkisiyle hipertermi özellikleri derişime bağlı olarak incelenmiş, hipertermi uygulamaları için en uygun nanoparçacık derişiminin 10 mg/mL olduğu belirlenmiştir. Isıya duyarlı PEG-*b*-PDMAEMA polimeriyle modifiye edilmiş 10 mg/mL derişimdeki bir çözelti için maksimum doygunluk sıcaklığının 43,7°C olduğu ve özgül soğurma oranı (SAR) değerinin 25,67 W/g olduğu belirlenmiştir.

Isıya duyarlı PEG-*b*-PDMAEMA polimerlerinin polimerleşmesi için tepkime mekanizması DFT hesaplamalarıyla kuramsal olarak analiz edilmiş polimerin aktivitesinin optimum olduğu koşullar belirlenmiştir.

Manyetik nanoparçacıklarla PEG-*b*-PDMAEMA polimerinin etkileşim mekanizması DFT hesaplamalarıyla kuramsal olarak analiz edilmiştir. Yapılan bağlanma modelleri sonucunda PEG-*b*-PDMAEMA kopolimerin HOMO-LUMO etkileşimi yoluyla hem PEG hem de PDMAEMA bloğu üzerinden manyetik nanoparçacıkların yüzeyi ile etkileştiği ve etkileşiminin hem kemisorpsiyon hem de fiziksel etkileşimler

(hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimler) yoluyla gerçekleştiği belirlenmiştir. PDMAEMA zincirinin etkileşim enerjisinin (-32,8700 kcal/mol) PEG zincirinden (-19,2068 kcal/mol) daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Geliştirilen manyetik özellikte ve ısıya duyarlı polimerik nanomalzemenin (MNP/PEG-*b*-PDMAEMA), sıcaklık, pH, manyetik alan etkisiyle ilaç salım davranışları metilen mavisi(MB) ve doksorubisin(DOX) kullanarak incelenmiştir. MNP/PEG-*b*-PDMAEMA'nın metilen mavisi ve doksorubisinin yükleme kapasitelerinin, sırasıyla, 0,6154 mg/g ve 4,3230 mg/g olduğu belirlenmiştir.

MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinden maksimum metilen mavisi salım yüzdesi 25°C, 37°C ve manyetik alan etkisiyle pH=7,4'deki, sırasıyla, %9,57, %12,37 ve %20,39 olduğu; pH 5,5 te ise %32,20, %34,66 ve %42,29 olduğu belirlenmiştir.

Manyetik hipertermi etkisiyle MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinden pH 7,4'teki MB salımının %20,39'e ve pH 5,5'te ise %42,29'a ulaştığı belirlenmiştir. Diğer yandan, MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinin manyetik hipertermi etkisiyle doksorubisin salımının pH 7,4'te %15,64 ve pH 5,5'te %43,06'lık bir salım yüzdesine ulaştığı tespit edilmiştir.

MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemesinden maksimum doksorubisinin salım yüzdesi 25°C, 37°C ve manyetik alan etkisiyle pH=7,4'teki, sırasıyla, %10,78, %10,94 ve %15,64 olduğu; pH 5,5'te ise %20, %26,13 ve %43,06 olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, geliştirilen MNP/PEG-*b*-PDMAEMA nanomalzemenin sıcaklık, pH ve manyetik alan kontrolünde ilaç salım yapabilen iyi bir sistem olduğu ve manyetik hipertermi ile ilaç salım kapasitesinin artırılabilirdiği ortaya konmuştur. Dolayısıyla, geliştirilen manyetik nanomalzemenin çok fonksiyonlu ilaç salımı için biyomedikal alanlarda iyi bir aday olduğu sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

- Abdellahi, M., Tajally, M., Mirzaee, O., 2021. The effect of the particle size on the heating and drug release potential of the magnetic nanoparticles in a novel point of view. *J. Magn. Magn. Mater.* 530, 167938.
- Ahmed, M.A., Ali, S.M., El-Dek, S.I., Galal, A., 2013. Magnetite–hematite nanoparticles prepared by green methods for heavy metal ions removal from water. *Mater. Sci. Eng. B* 178, 744–751.
- Aihara, J., 1999. Reduced HOMO–LUMO Gap as an Index of Kinetic Stability for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *J. Phys. Chem. A* 103, 7487–7495.
- Al Faraj, A., Shaik, A.P., Shaik, A.S., 2015. Effect of surface coating on the biocompatibility and *in vivo* MRI detection of iron oxide nanoparticles after intrapulmonary administration. *Nanotoxicology* 9, 825–834.
- Al-Bataineh, Q.M., Ahmad, A.A., Alsaad, A.M., Telfah, A.D., 2021. Optical characterizations of PMMA/metal oxide nanoparticles thin films: bandgap engineering using a novel derived model. *Heliyon* 7, e05952.
- Ali, A.A., Ahmed, I.S., Elfiky, E.M., 2021. Auto-combustion Synthesis and Characterization of Iron Oxide Nanoparticles (α -Fe₂O₃) for Removal of Lead Ions from Aqueous Solution. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 31, 384–396.
- Allangawi, A., Aziz Aljar, M.A., Ayub, K., El-Fattah, A.A., Mahmood, T., 2023. Removal of methylene blue by using sodium alginate-based hydrogel; validation of experimental findings via DFT calculations. *J. Mol. Graph. Model.* 122, 108468.
- Alsuraifi, A., Curtis, A., Lamprou, D.A., Hoskins, C., 2018. Stimuli Responsive Polymeric Systems for Cancer Therapy. *Pharmaceutics* 10, 136.
- Andrade, Â.L., Valente, M.A., Ferreira, J.M.F., Fabris, J.D., 2012. Preparation of size-controlled nanoparticles of magnetite. *J. Magn. Magn. Mater.* 324, 1753–1757.
- Aoki, T., Kawashima, M., Katono, H., Sanui, K., Ogata, N., Okano, T., Sakurai, Y., 1994. Temperature-Responsive Interpenetrating Polymer Networks Constructed with Poly(acrylic acid) and Poly(N,N-dimethylacrylamide). *Macromolecules* 27, 947–952.
- Bandhu, A., Mukherjee, S., Acharya, S., Modak, S., Brahma, S.K., Das, D., Chakrabarti, P.K., 2009. Dynamic magnetic behaviour and Mössbauer effect measurements of magnetite nanoparticles prepared by a new technique in the co-precipitation method. *Solid State Commun.* 149, 1790–1794.
- Bawa, P., Pillay, V., Choonara, Y.E., du Toit, L.C., 2009. Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery. *Biomed. Mater. Bristol Engl.* 4, 022001.
- Becke, A.D., 1993. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 98, 5648–5652.
- Behr, J.P., 1993. Synthetic gene-transfer vectors. *Acc. Chem. Res.* 26, 274–278.
- Behrens, S., 2011. Preparation of functional magnetic nanocomposites and hybrid materials: recent progress and future directions. *Nanoscale* 3, 877–892.

- Bermudez, H., Brannan, A.K., Hammer, D.A., Bates, F.S., Discher, D.E., 2002. Molecular Weight Dependence of Polymersome Membrane Structure, Elasticity, and Stability. *Macromolecules* 35, 8203–8208.
- Berry, C.C., Curtis, A.S.G., 2003. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J. Phys. Appl. Phys.* 36, R198.
- Biswas, S., Gordon, L.E., Clark, G.J., Nantz, M.H., 2011. Click assembly of magnetic nanovectors for gene delivery. *Biomaterials* 32, 2683–2688.
- Boal, A.K., Frankamp, B.L., Uzun, O., Tuominen, M.T., Rotello, V.M., 2004. Modulation of Spacing and Magnetic Properties of Iron Oxide Nanoparticles through Polymer-Mediated “Bricks and Mortar” Self-assembly. *Chem. Mater.* 16, 3252–3256.
- Bohara, R.A., Thorat, N.D., Pawar, S.H., 2016. Role of functionalization: strategies to explore potential nano-bio applications of magnetic nanoparticles. *RSC Adv.* 6, 43989–44012.
- Bos, G.W., Trullas-Jimeno, A., Jiskoot, W., Crommelin, D.J., Hennink, W.E., 2000. Sterilization of poly(dimethylamino) ethyl methacrylate-based gene transfer complexes. *Int. J. Pharm.* 211, 79–88.
- Boukabcha, N., Benmohammed, A., Belhachemi, M.H.M., Goudjil, M., Yahiaoui, S., Megrouss, Y., Djafri, A., Khelloul, N., Benyehlou, Z.D., Djafri, A., Chouaih, A., 2023. Spectral investigation, TD-DFT study, Hirshfeld surface analysis, NCI-RDG, HOMO-LUMO, chemical reactivity and NLO properties of 1-(4-fluorobenzyl)-5-bromolindolin-2,3-dione. *J. Mol. Struct.* 1285, 135492.
- Brandts, J.A.M., van de Geijn, P., van Faassen, E.E., Boersma, J., van Koten, G., 1999. Controlled radical polymerization of styrene in the presence of lithium molybdate(V) complexes and benzylic halides. *J. Organomet. Chem.* 584, 246–253.
- Burgos-Asperilla, L., Darder, M., Aranda, P., Vázquez, L., Vázquez, M., Ruiz-Hitzky, E., 2007. Novel magnetic organic–inorganic nanostructured materials. *J. Mater. Chem.* 17, 4233–4238.
- Cao, Y., Tan, Y.F., Wong, Y.S., Liew, M.W.J., Venkatraman, S., 2019. Recent Advances in Chitosan-Based Carriers for Gene Delivery. *Mar. Drugs* 17, 381.
- Carrey, J., Mehdaoui, B., Respaud, M., 2011. Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization. *J. Appl. Phys.* 109, 083921.
- Charlet, G., Delmas, G., 1981. Thermodynamic properties of polyolefin solutions at high temperature: 1. Lower critical solubility temperatures of polyethylene, polypropylene and ethylene-propylene copolymers in hydrocarbon solvents. *Polymer* 22, 1181–1189.
- Cherng, J.Y., van de Wetering, P., Talsma, H., Crommelin, D.J., Hennink, W.E., 1996. Effect of size and serum proteins on transfection efficiency of poly ((2-dimethylamino)ethyl methacrylate)-plasmid nanoparticles. *Pharm. Res.* 13, 1038–1042.

- Chidangil, S., Shukla, M.K., Mishra, P.C., 1998. A Molecular Electrostatic Potential Mapping Study of Some Fluoroquinolone Anti-Bacterial Agents. *Mol. Model. Annu.* 4, 250–258.
- Cruz, M.M., Ferreira, L.P., Alves, A.F., Mendo, S.G., Ferreira, P., Godinho, M., Carvalho, M.D., 2017. Chapter 19 - Nanoparticles for magnetic hyperthermia, in: Ficai, A., Grumezescu, A.M. (Eds.), *Nanostructures for Cancer Therapy, Micro and Nano Technologies*. Elsevier, pp. 485–511.
- Dai, Q., Berman, D., Virwani, K., Frommer, J., Jubert, P.-O., Lam, M., Topuria, T., Imaino, W., Nelson, A., 2010. Self-Assembled Ferrimagnet–Polymer Composites for Magnetic Recording Media. *Nano Lett.* 10, 3216–3221.
- Das, R., Alonso, J., Porshokouh, Z.N., Kalappattil, V., Torres, D., Phan, M.-H., Garaio, E., García, J.Á., Llamazares, J.L.S., Srikanth, H., 2016. Tunable High Aspect Ratio Iron Oxide Nanorods for Enhanced Hyperthermia [WWW Document]. *ACS Publ.* URL <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jpcc.6b02006> (accessed 5.22.24).
- Dattani, S., Spooner, F., Ritchie, H., Roser, M., 2023. Causes of Death. *Our World Data*.
- Deatsch, A.E., Evans, B.A., 2014. Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia. *J. Magn. Magn. Mater.* 354, 163–172.
- Domingo, L.R., Aurell, M.J., Pérez, P., Contreras, R., 2002. Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions. *Tetrahedron* 58, 4417–4423.
- Dong, A., Zhai, Y., Xiao, L., Qi, H., Tian, Q., Deng, L., Guo, R., 2010. Thermosensitive behavior of poly(ethylene glycol)/poly(2-(N,N-dimethylamino)ethyl methacrylate) double hydrophilic block copolymers. *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* 48, 503–508.
- Drescher, S., van Hoogevest, P., 2020. The Phospholipid Research Center: Current Research in Phospholipids and Their Use in Drug Delivery. *Pharmaceutics* 12, 1235.
- Dutz, S., Hergt, R., 2013. Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: Basic principles, realities and physical limitations of hyperthermia for tumour therapy. *Int. J. Hyperthermia* 29, 790–800.
- El-Hilo, M., O’Grady, K., Chantrell, R.W., 1992. Susceptibility phenomena in a fine particle system: I. Concentration dependence of the peak. *J. Magn. Magn. Mater.* 114, 295–306.
- Fang, M., Ström, V., Olsson, R.T., Belova, L., Rao, K.V., 2012. Particle size and magnetic properties dependence on growth temperature for rapid mixed co-precipitated magnetite nanoparticles. *Nanotechnology* 23, 145601.
- Formica, D., Silvestri, S., 2004. Biological effects of exposure to magnetic resonance imaging: an overview. *Biomed. Eng. OnLine* 3, 11.
- Fortin, J.-P., Wilhelm, C., Servais, J., Ménager, C., Bacri, J.-C., Gazeau, F., 2007. Size-Sorted Anionic Iron Oxide Nanomagnets as Colloidal Mediators for Magnetic Hyperthermia. *J. Am. Chem. Soc.* 129, 2628–2635.

- Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J. & Fox, D. J., 2013. Gaussian 09, Revision D.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- Fujimoto, H., Inagaki, S., 1977. Orbital interaction and chemical bonds. Polarization in chemical reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 99, 7424–7432.
- Gašparič, L., Poberžnik, M., Kokalj, A., 2022. DFT study of hydrogen bonding between metal hydroxides and organic molecules containing N, O, S, and P heteroatoms: clusters vs. surfaces. *Chem. Phys.* 559, 111539.
- Georgiou, T.K., Vamvakaki, M., Phylactou, L.A., Patrickios, C.S., 2005. Synthesis, Characterization, and Evaluation as Transfection Reagents of Double-Hydrophilic Star Copolymers: Effect of Star Architecture. *Biomacromolecules* 6, 2990–2997.
- Gilchrist, R.K., Medal, R., Shorey, W.D., Hanselman, R.C., Parrott, J.C., Taylor, C.B., 1957. Selective Inductive Heating of Lymph Nodes: *Ann. Surg.* 146, 596–606.
- Grosu, Y., Faik, A., Ortega-Fernández, I., D’Aguanno, B., 2017. Natural Magnetite for thermal energy storage: Excellent thermophysical properties, reversible latent heat transition and controlled thermal conductivity. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* 161, 170–176.
- Gu, Y.-P., Cui, R., Zhang, Z.-L., Xie, Z.-X., Pang, D.-W., 2012. Ultrasmall Near-Infrared Ag₂Se Quantum Dots with Tunable Fluorescence for in Vivo Imaging. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 79–82.
- Guardia, P., Di Corato, R., Lartigue, L., Wilhelm, C., Espinosa, A., Garcia-Hernandez, M., Gazeau, F., Manna, L., Pellegrino, T., 2012. Water-soluble iron oxide nanocubes with high values of specific absorption rate for cancer cell hyperthermia treatment. *ACS Nano* 6, 3080–3091.
- Hadisaputra, S., Hamdiani, S., Kurniawan, M.A., Nuryono, N., 2017. Influence of Macrocyclic Ring Size on the Corrosion Inhibition Efficiency of Dibenzo Crown Ether: A Density Functional Study. *Indones. J. Chem.* 17, 431–438.
- Hanyková, L., Krakovský, I., Šestáková, E., Šťastná, J., Labuta, J., 2020. Poly(N,N'-Diethylacrylamide)-Based Thermoresponsive Hydrogels with Double Network Structure. *Polymers* 12, 2502.

- Harris, L.A., Goff, J.D., Carmichael, A.Y., Riffle, J.S., Harburn, J.J., St. Pierre, T.G., Saunders, M., 2003. Magnetite Nanoparticle Dispersions Stabilized with Triblock Copolymers. *Chem. Mater.* 15, 1367–1377.
- Hayashi, K., Nakamura, M., Miki, H., Ozaki, S., Abe, M., Matsumoto, T., Sakamoto, W., Yogo, T., Ishimura, K., 2014. Magnetically responsive smart nanoparticles for cancer treatment with a combination of magnetic hyperthermia and remote-control drug release. *Theranostics* 4, 834–844.
- Hergt, R., Dutz, S., 2007. Magnetic particle hyperthermia—biophysical limitations of a visionary tumour therapy. *J. Magn. Magn. Mater., Proceedings of the Sixth International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* 311, 187–192.
- Hergt, R., Dutz, S., Müller, R., Zeisberger, M., 2006. Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. *J. Phys. Condens. Matter* 18, S2919.
- Heskins, M., Guillet, J.E., 1968. Solution Properties of Poly(N-isopropylacrylamide). *J. Macromol. Sci. Part - Chem.* 2, 1441–1455.
- Hohenberg, P., Kohn, W., 1964. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* 136, B864–B871.
- Hu, X., Zhang, Y., Xie, Z., Jing, X., Bellotti, A., Gu, Z., 2017. Stimuli-Responsive Polymersomes for Biomedical Applications. *Biomacromolecules* 18, 649–673.
- Hu, Z., Cai, T., Chi, C., 2010. Thermoresponsive oligo(ethylene glycol)-methacrylate-based polymers and microgels. *Soft Matter* 6, 2115–2123.
- Hufschmid, R., Arami, H., Ferguson, R.M., Gonzales, M., Teeman, E., Brush, L.N., Browning, N.D., Krishnan, K.M., 2015. Synthesis of phase-pure and monodisperse iron oxide nanoparticles by thermal decomposition. *Nanoscale* 7, 11142–11154.
- Hwang, D., Ramsey, J.D., Kabanov, A.V., 2020. Polymeric Micelles for the Delivery of Poorly Soluble Drugs: from Nanoformulation to Clinical Approval. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 156, 80–118.
- Il'ichev, I.S., Valetova, N.B., Moskalev, M.V., Grishin, D.F., 2008. Polymerization of methyl methacrylate using the NiX₂(PPh₃)₂/Zn catalytic system. *Kinet. Catal.* 49, 531–536.
- Iyengar, S.J., Joy, M., Ghosh, C.K., Dey, S., Kotnala, R.K., Ghosh, S., 2014. Magnetic, X-ray and Mössbauer studies on magnetite/maghemite core-shell nanostructures fabricated through an aqueous route. *RSC Adv.* 4, 64919–64929.
- Jäger, E., Jäger, A., Etrych, T., Giacomelli, F.C., Chytil, P., Jigounov, A., Putaux, J.-L., Říhová, B., Ulbrich, K., Štěpánek, P., 2012. Self-assembly of biodegradable copolyester and reactive HPMa-based polymers into nanoparticles as an alternative stealth drug delivery system. *Soft Matter* 8, 9563–9575.
- Jain, A., Ong, S.P., Hautier, G., Chen, W., Richards, W.D., Dacek, S., Cholia, S., Gunter, D., Skinner, D., Ceder, G., Persson, K.A., 2013. Commentary: The Materials Project: A materials genome approach to accelerating materials innovation. *APL Mater.* 1, 011002.

- Jakubowski, W., Min, K., Matyjaszewski, K., 2006. Activators Regenerated by Electron Transfer for Atom Transfer Radical Polymerization of Styrene. *Macromolecules* 39, 39–45.
- Jin, J., 1998. *Electromagnetic Analysis and Design in Magnetic Resonance Imaging*. CRC Press.
- Joglekar, M., Trewyn, B.G., 2013. Polymer-based stimuli-responsive nanosystems for biomedical applications. *Biotechnol. J.* 8, 931–945.
- Jordan, A., Scholz, R., Wust, P., Fähling, H., Roland Felix, 1999. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. *J. Magn. Magn. Mater.* 201, 413–419.
- Jordan, A., Wust, P., Fähling, H., John, W., Hinz, A., Felix, R., 1993. Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia. *Int. J. Hyperth. Off. J. Eur. Soc. Hyperthermic Oncol. North Am. Hyperth. Group* 9, 51–68.
- Kallumadil, M., Tada, M., Nakagawa, T., Abe, M., Southern, P., Pankhurst, Q.A., 2009. Suitability of commercial colloids for magnetic hyperthermia. *J. Magn. Magn. Mater., Proceedings of the Seventh International Conference on the Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers* 321, 1509–1513.
- Kanamala, M., Wilson, W.R., Yang, M., Palmer, B.D., Wu, Z., 2016. Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: A review. *Biomaterials* 85, 152–167.
- Karimzadeh, I., Aghazadeh, M., Ganjali, M.R., Norouzi, P., Shirvani-Arani, S., Doroudi, T., Kolivand, P.H., Marashi, S.A., Gharailou, D., 2016. A novel method for preparation of bare and poly(vinylpyrrolidone) coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Mater. Lett.* 179, 5–8.
- Kato, M., Kamigaito, M., Sawamoto, M., Higashimura, T., 1995. Polymerization of Methyl Methacrylate with the Carbon Tetrachloride/Dichlorotris-(triphenylphosphine)ruthenium(II)/Methylaluminum Bis(2,6-di-tert-butylphenoxide) Initiating System: Possibility of Living Radical Polymerization. *Macromolecules* 28, 1721–1723.
- Katono, H., Maruyama, A., Sanui, K., Ogata, N., Okano, T., Sakurai, Y., 1991. Thermo-responsive swelling and drug release switching of interpenetrating polymer networks composed of poly(acrylamide-co-butyl methacrylate) and poly (acrylic acid). *J. Controlled Release* 16, 215–227.
- Keya, K.N., Xia, W., Kilin, D., 2022. DFT simulation of conductivity of the p-type doped and charge-injected cis-polyacetylene. *Mol. Phys.* 0, e2110167.
- Kluchova, K., Zboril, R., Tucek, J., Pecova, M., Zajoncova, L., Safarik, I., Mashlan, M., Markova, I., Jancik, D., Sebela, M., Bartonkova, H., Bellesi, V., Novak, P., Petridis, D., 2009. Superparamagnetic maghemite nanoparticles from solid-state synthesis - their functionalization towards peroral MRI contrast agent and magnetic carrier for trypsin immobilization. *Biomaterials* 30, 2855–2863.

- Kohn, W., Sham, L.J., 1965. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* 140, A1133–A1138.
- Koopmans, T., 1934. Über die Zuordnung von Wellenfunktionen und Eigenwerten zu den Einzelnen Elektronen Eines Atoms. *Physica* 1, 104–113.
- Kozlovskaya, V., Kharlampieva, E., 2020. Self-Assemblies of Thermoresponsive Poly(N-vinylcaprolactam) Polymers for Applications in Biomedical Field. *ACS Appl. Polym. Mater.* 2, 26–39.
- Kurniawan, M.A., Matsjeh, S., Triono, S., 2017. Conversion of eugenol to methyleugenol: Computational study and experimental. *AIP Conf. Proc.* 1823, 020109.
- Laemmli, U.K., 1975. Characterization of DNA condensates induced by poly(ethylene oxide) and polylysine. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 72, 4288–4292.
- Lanier, O.L., Korotych, O.I., Monsalve, A.G., Wable, D., Savliwala, S., Grooms, N.W.F., Nacea, C., Tuitt, O.R., Dobson, J., 2019. Evaluation of magnetic nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia* 36, 686–700.
- Laurent, S., Forge, D., Port, M., Roch, A., Robic, C., Vander Elst, L., Muller, R.N., 2008. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *Chem. Rev.* 108, 2064–2110.
- Li, C.M., Haratipour, P., Lingeman, R.G., Perry, J.J.P., Gu, L., Hickey, R.J., Malkas, L.H., 2021. Novel Peptide Therapeutic Approaches for Cancer Treatment. *Cells* 10, 2908.
- Liu, G., Gao, J., Ai, H., Chen, X., 2013. Applications and potential toxicity of magnetic iron oxide nanoparticles. *Small Weinh. Bergstr. Ger.* 9, 1533–1545.
- Longo, P.A., Kavran, J.M., Kim, M.-S., Leahy, D.J., 2013. Transient Mammalian Cell Transfection with Polyethylenimine (PEI). *Methods Enzymol.* 529, 227–240.
- Luque, F.J., Orozco, M., Bhadane, P.K., Gadre, S.R., 1993. SCRF calculation of the effect of water on the topology of the molecular electrostatic potential. *J. Phys. Chem.* 97, 9380–9384.
- Maeda, H., Bharate, G.Y., Daruwalla, J., 2009. Polymeric drugs for efficient tumor-targeted drug delivery based on EPR-effect. *Eur. J. Pharm. Biopharm. Off. J. Arbeitsgemeinschaft Pharm. Verfahrenstechnik EV* 71, 409–419.
- Mahmoudi, M., Sant, S., Wang, B., Laurent, S., Sen, T., 2011. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): development, surface modification and applications in chemotherapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 63, 24–46.
- Mai, Y., Eisenberg, A., 2012. Self-assembly of block copolymers. *Chem. Soc. Rev.* 41, 5969–5985.
- Maier-Hauff, K., Rothe, R., Scholz, R., Gneveckow, U., Wust, P., Thiesen, B., Feussner, A., von Deimling, A., Waldoefner, N., Felix, R., Jordan, A., 2007. Intracranial Thermo-therapy using Magnetic Nanoparticles Combined with External Beam Radiotherapy: Results of a Feasibility Study on Patients with Glioblastoma Multiforme. *J. Neurooncol.* 81, 53–60.

- Mandel, K., Straßer, M., Granath, T., Dembski, S., Sextl, G., 2015. Surfactant free superparamagnetic iron oxide nanoparticles for stable ferrofluids in physiological solutions. *Chem. Commun.* 51, 2863–2866.
- Martínez, A., Rodríguez-Gironés, M.A., Barbosa, A., Costas, M., 2008. Donator Acceptor Map for Carotenoids, Melatonin and Vitamins. *J. Phys. Chem. A* 112, 9037–9042.
- Massoumi, B., Ramezani, M., Jaymand, M., Ahmadinejad, M., 2015. Multi-walled carbon nanotubes-g-[poly(ethylene glycol)-b-poly(ϵ -caprolactone)]: synthesis, characterization, and properties. *J. Polym. Res.* 22, 214.
- Matyjaszewski, K., 2012. Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP): Current Status and Future Perspectives. *Macromolecules* 45, 4015–4039.
- Matyjaszewski, K., 1997. Mechanistic and Synthetic Aspects of Atom Transfer Radical Polymerization. *J. Macromol. Sci. Part Pure Appl. Chem.*
- Matyjaszewski, K., Jo, S.M., Paik, H., Shipp, D.A., 1999. An Investigation into the CuX/2,2'-Bipyridine (X = Br or Cl) Mediated Atom Transfer Radical Polymerization of Acrylonitrile. *Macromolecules* 32, 6431–6438.
- Matyjaszewski, K., Wei, M., Xia, J., McDermott, N.E., 1997. Controlled/"Living" Radical Polymerization of Styrene and Methyl Methacrylate Catalyzed by Iron Complexes. *Macromolecules* 30, 8161–8164.
- Matyjaszewski, K., Xia, J., 2001. Atom Transfer Radical Polymerization. *Chem. Rev.* 101, 2921–2990.
- McCarthy, S.A., Davies, G.-L., Gun'ko, Y.K., 2012. Preparation of multifunctional nanoparticles and their assemblies. *Nat. Protoc.* 7, 1677–1693.
- Mintzer, M.A., Simanek, E.E., 2009. Nonviral Vectors for Gene Delivery. *Chem. Rev.* 109, 259–302.
- Moineau, G., Minet, M., Dubois, P., Teyssié, P., Senninger, T., Jérôme, R., 1999. Controlled Radical Polymerization of (Meth)acrylates by ATRP with NiBr₂(PPh₃)₂ as Catalyst. *Macromolecules* 32, 27–35.
- Moroz, P., Jones, S.K., Gray, B.N., 2002. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions. *Int. J. Hyperthermia* 18, 267–284.
- Mos, Y.M., Vermeulen, A.C., Buisman, C.N.J., Weijma, J., 2017. X-Ray Diffraction of Iron Containing Samples: The Importance of a Suitable Configuration. *Solid State Phenom.* 262, 545–548.
- Mulliken, R.S., 1934. A New Electroaffinity Scale; Together with Data on Valence States and on Valence Ionization Potentials and Electron Affinities. *J. Chem. Phys.* 2, 782–793.
- Mürdter, T.E., Friedel, G., Backman, J.T., McClellan, M., Schick, M., Gerken, M., Bosslet, K., Fritz, P., Toomes, H., Kroemer, H.K., Sperker, B., 2002. Dose Optimization of a Doxorubicin Prodrug (HMR 1826) in Isolated Perfused Human Lungs: Low Tumor pH Promotes Prodrug Activation by β -Glucuronidase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 301, 223–228.

- Murray, J.S., Politzer, P., 2020. Hydrogen Bonding: A Coulombic σ -Hole Interaction. *J. Indian Inst. Sci.* 100, 21–30.
- O'Boyle, N.M., Tenderholt, A.L., Langner, K.M., 2008. cclib: a library for package-independent computational chemistry algorithms. *J. Comput. Chem.* 29, 839–845.
- Okasha, A., Gomaa, F., Elhaes, H., Morsy, M., El-Khodary, S., Fakhry, A., Ibrahim, M., 2015. Spectroscopic analyses of the photocatalytic behavior of nano titanium dioxide. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 136, 504–509.
- Orchard, A.F., 2003. *Magnetochemistry*, 1st edition. ed. Oxford University Press, Oxford ; New York.
- Ortega, D., Pankhurst, Q.A., 2013. Magnetic hyperthermia, in: *Nanoscience: Volume 1: Nanostructures through Chemistry*. RSC Publishing, Cambridge, pp. 60–88.
- Pankhurst, Q.A., Thanh, N.T.K., Jones, S.K., Dobson, J., 2009. Progress in applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J. Phys. Appl. Phys.* 42, 224001.
- Patten, T.E., Xia, J., Abernathy, T., Matyjaszewski, K., 1996. Polymers with Very Low Polydispersities from Atom Transfer Radical Polymerization. *Science* 272, 866–868.
- Payne, M.C., Teter, M.P., Allan, D.C., Arias, T.A., Joannopoulos, J.D., 1992. Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations: molecular dynamics and conjugate gradients. *Rev. Mod. Phys.* 64, 1045–1097.
- Pearson, R.G., 2005. Chemical hardness and density functional theory. *J. Chem. Sci.* 117, 369–377.
- Pearson, R.G., 1989. Absolute electronegativity and hardness: applications to organic chemistry. *J. Org. Chem.* 54, 1423–1430.
- Politzer, P., Abu-Awwad, F., 1998. A comparative analysis of Hartree-Fock and Kohn-Sham orbital energies. *Theor. Chem. Acc.* 99, 83–87.
- Politzer, P., Laurence, P.R., Jayasuriya, K., 1985. Molecular electrostatic potentials: an effective tool for the elucidation of biochemical phenomena. *Environ. Health Perspect.* 61, 191–202.
- Popova, V., Poletaeva, Y., Chubarov, A., Dmitrienko, E., 2023. pH-Responsible Doxorubicin-Loaded Fe₃O₄@CaCO₃ Nanocomposites for Cancer Treatment. *Pharmaceutics* 15, 771.
- Pradhan, A.C., Paul, A., Rao, G.R., 2017. Sol-gel-cum-hydrothermal synthesis of mesoporous Co-Fe@Al₂O₃-MCM-41 for methylene blue remediation. *J. Chem. Sci.* 129, 381–395.
- Qiao, Z.-Y., Ji, R., Huang, X.-N., Du, F.-S., Zhang, R., Liang, D.-H., Li, Z.-C., 2013. Polymersomes from Dual Responsive Block Copolymers: Drug Encapsulation by Heating and Acid-Triggered Release. *Biomacromolecules* 14, 1555–1563.
- Rahoui, N., Jiang, B., Taloub, N., Huang, Y.D., 2017. Spatio-temporal control strategy of drug delivery systems based nano structures. *J. Controlled Release* 255, 176–201.

- Ramadan, W., Kareem, M., Hannoyer, B., Saha, S., 2011. Effect of pH on the Structural and Magnetic Properties of Magnetite Nanoparticles Synthesised by Co-Precipitation. *Adv. Mater. Res.* 324, 129–132.
- Rangel-Yagui, C.O., Pessoa, A., Tavares, L.C., 2005. Micellar solubilization of drugs. *J. Pharm. Pharm. Sci. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Soc. Can. Sci. Pharm.* 8, 147–165.
- Reichel, V., Kovács, A., Kumari, M., Bereczk-Tompa, É., Schneck, E., Diehle, P., Pósai, M., Hirt, A.M., Duchamp, M., Dunin-Borkowski, R.E., Faivre, D., 2017. Single crystalline superstructured stable single domain magnetite nanoparticles. *Sci. Rep.* 7, 45484.
- Reyes-Ortega, F., Checa Fernández, B.L., Delgado, A.V., Iglesias, G.R., 2019. Hyperthermia-Triggered Doxorubicin Release from Polymer-Coated Magnetic Nanorods. *Pharmaceutics* 11, 517.
- Reyes-Ortega, F., Delgado, Á., Schneider, E., Checa Fernández, B., Iglesias, G., 2017. Magnetic Nanoparticles Coated with a Thermosensitive Polymer with Hyperthermia Properties. *Polymers* 10, 10.
- Rimmer, S., Soutar, I., Swanson, L., 2009. Switching the conformational behaviour of poly(N-isopropyl acrylamide). *Polym. Int.* 58, 273–278.
- Rosensweig, R.E., 2002. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *J. Magn. Magn. Mater., Proceedings of the 9th International Conference on Magnetic Fluids* 252, 370–374.
- Roy, D., Brooks, W.L.A., Sumerlin, B.S., 2013. New directions in thermoresponsive polymers. *Chem. Soc. Rev.* 42, 7214–7243.
- Sahoo, B., Devi, K.S.P., Banerjee, R., Maiti, T.K., Pramanik, P., Dhara, D., 2013. Thermal and pH Responsive Polymer-Tethered Multifunctional Magnetic Nanoparticles for Targeted Delivery of Anticancer Drug. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 5, 3884–3893.
- Salunkhe, A.B., Khot, V.M., Pawar, S.H., 2014. Magnetic hyperthermia with magnetic nanoparticles: a status review. *Curr. Top. Med. Chem.* 14, 572–594.
- Sapareto, S.A., Dewey, W.C., 1984. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* 10, 787–800.
- Schneider, C.A., Rasband, W.S., Eliceiri, K.W., 2012. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat. Methods* 9, 671–675.
- Schrödinger, E., 1926. An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules. *Phys. Rev.* 28, 1049–1070.
- Schwendener, R.A., 2007. Liposomes in biology and medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 620, 117–128.
- Selli, D., Valentin, C.D., 2016. Ab Initio Investigation of Polyethylene Glycol Coating of TiO₂ Surfaces. *J. Phys. Chem. C* 120, 29190–29201.
- Senet, P., 1997. Chemical hardnesses of atoms and molecules from frontier orbitals. *Chem. Phys. Lett.* 275, 527–532.

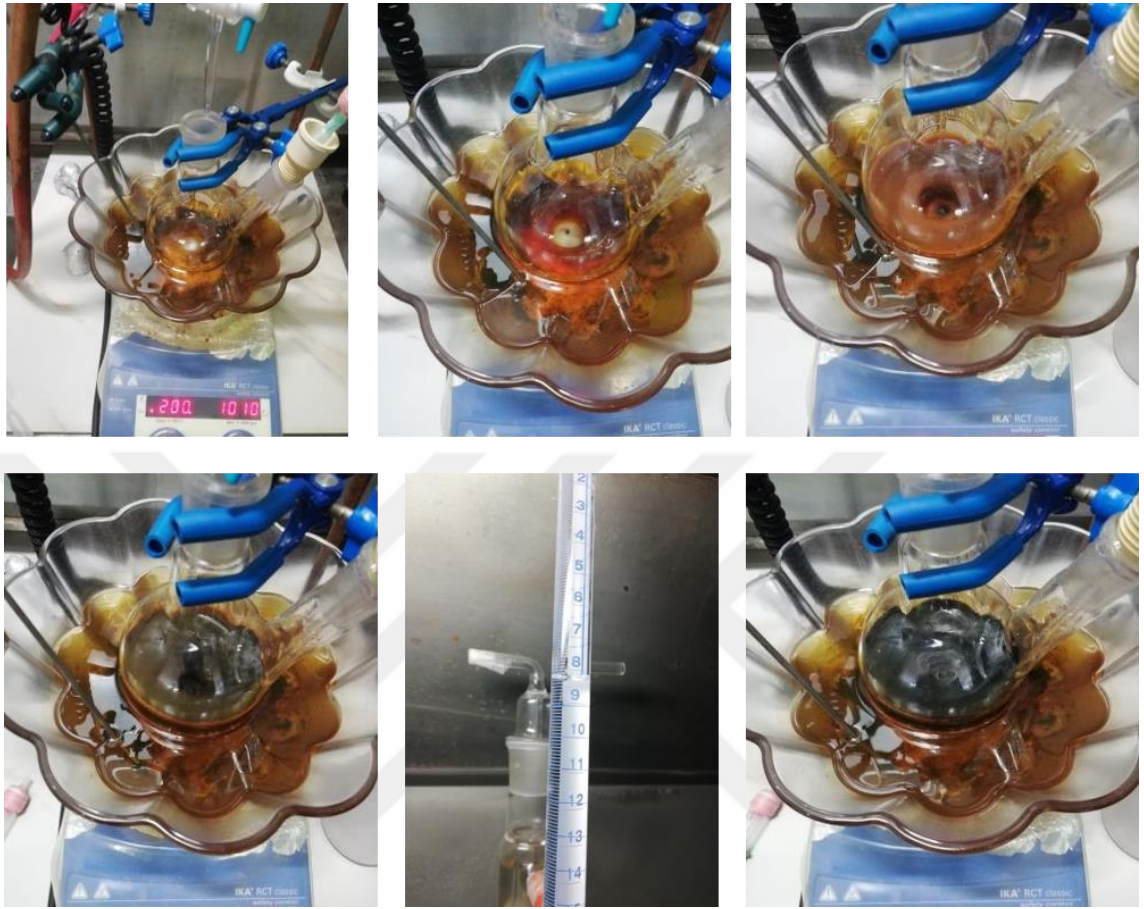
- Seuring, J., Agarwal, S., 2013. Polymers with Upper Critical Solution Temperature in Aqueous Solution: Unexpected Properties from Known Building Blocks. *ACS Macro Lett.* 2, 597–600.
- Shipp, D.A., Wang, J.-L., Matyjaszewski, K., 1998. Synthesis of Acrylate and Methacrylate Block Copolymers Using Atom Transfer Radical Polymerization. *Macromolecules* 31, 8005–8008.
- Shoari, A., Tooyserkani, R., Tahmasebi, M., Löwik, D.W.P.M., 2021. Delivery of Various Cargos into Cancer Cells and Tissues via Cell-Penetrating Peptides: A Review of the Last Decade. *Pharmaceutics* 13, 1391.
- Sidoli, U., Tee, H.T., Raguzin, I., Mühlendorfer, J., Wurm, F.R., Synytska, A., 2019. Thermo-Responsive Polymer Brushes with Side Graft Chains: Relationship Between Molecular Architecture and Underwater Adherence. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 6295.
- Stawski, D., Nowak, A., 2019. Thermal properties of poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate). *PLOS ONE* 14, e0217441.
- Stoia, M., Istrate, R., Păcurariu, C., 2016. Investigation of magnetite nanoparticles stability in air by thermal analysis and FTIR spectroscopy. *J. Therm. Anal. Calorim.* 125, 1185–1198.
- Sun, S., Zeng, H., Robinson, D.B., Raoux, S., Rice, P.M., Wang, S.X., Li, G., 2004. Monodisperse MFe₂O₄ (M = Fe, Co, Mn) nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* 126, 273–279.
- Synatschke, C.V., Schallon, A., Jérôme, V., Freitag, R., Müller, A.H.E., 2011. Influence of Polymer Architecture and Molecular Weight of Poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate) Polycations on Transfection Efficiency and Cell Viability in Gene Delivery. *Biomacromolecules* 12, 4247–4255.
- Teja, A.S., Koh, P.-Y., 2009. Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles. *Prog. Cryst. Growth Charact. Mater.* 55, 22–45.
- Teodorescu, M., Matyjaszewski, K., 1999. Atom Transfer Radical Polymerization of (Meth)acrylamides. *Macromolecules* 32, 4826–4831.
- Thiesen, B., Jordan, A., 2008. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *Int. J. Hyperth. Off. J. Eur. Soc. Hyperthermic Oncol. North Am. Hyperth. Group* 24, 467–474.
- Topel, S.D., Topel, Ö., Bostancıoğlu, R.B., Koparal, A.T., 2015. Synthesis and characterization of Bodipy functionalized magnetic iron oxide nanoparticles for potential bioimaging applications. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 128, 245–253.
- Uchida, E., Mizuguchi, H., Ishii-Watabe, A., Hayakawa, T., 2002. Comparison of the Efficiency and Safety of Non-viral Vector-Mediated Gene Transfer into a Wide Range of Human Cells. *Biol. Pharm. Bull.* 25, 891–897.
- Ünal, A., Eren, B., 2013. FT-IR, dispersive Raman, NMR, DFT and antimicrobial activity studies on 2-(Thiophen-2-yl)-1*H*-benzo[d]imidazole. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 114, 129–136.

- van de Wetering, P., Cherng, J.Y., Talsma, H., Crommelin, D.J., Hennink, W.E., 1998. 2-(Dimethylamino)ethyl methacrylate based (co)polymers as gene transfer agents. *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 53, 145–153.
- van de Wetering, P., Schuurmans-Nieuwenbroek, N.M., van Steenberg, M.J., Crommelin, D.J., Hennink, W.E., 2000. Copolymers of 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate with ethoxytriethylene glycol methacrylate or N-vinyl-pyrrolidone as gene transfer agents. *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 64, 193–203.
- Van Den Berg, A.P., Wike-Hooley, J.L., Van Den Berg-Block, A.F., Van Der Zee, J., Reinhold, H.S., 1982. Tumour pH in human mammary carcinoma. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18, 457–462.
- van Hoogevest, P., Wendel, A., 2014. The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients. *Eur. J. Lipid Sci. Technol. EJLST* 116, 1088–1107.
- Verbaan, F.J., Klouwenberg, P.K., Steenis, J.H. van, Snel, C.J., Boerman, O., Hennink, W.E., Storm, G., 2005. Application of poly(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate)-based polyplexes for gene transfer into human ovarian carcinoma cells. *Int. J. Pharm.* 304, 185–192.
- Wakamatsu, H., Yamamoto, K., Nakao, A., Aoyagi, T., 2006. Preparation and characterization of temperature-responsive magnetite nanoparticles conjugated with N-isopropylacrylamide-based functional copolymer. *J. Magn. Magn. Mater.* 302, 327–333.
- Wang, J.-S., Matyjaszewski, K., 1995a. Controlled/"living" radical polymerization. atom transfer radical polymerization in the presence of transition-metal complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 117, 5614–5615.
- Wang, J.-S., Matyjaszewski, K., 1995b. Controlled/"Living" Radical Polymerization. Halogen Atom Transfer Radical Polymerization Promoted by a Cu(I)/Cu(II) Redox Process. *Macromolecules* 28, 7901–7910.
- Wang, X., Qiu, X., Wu, C., 1998. Comparison of the Coil-to-Globule and the Globule-to-Coil Transitions of a Single Poly(N-isopropylacrylamide) Homopolymer Chain in Water. *Macromolecules* 31, 2972–2976.
- Ward, M.A., Georgiou, T.K., 2013. Multicompartment thermoresponsive gels: does the length of the hydrophobic side group matter? *Polym. Chem.* 4, 1893.
- WHO, 2020. Cancer [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (accessed 8.4.22).
- Wildeboer, R.R., Southern, P., Pankhurst, Q.A., 2014. On the reliable measurement of specific absorption rates and intrinsic loss parameters in magnetic hyperthermia materials. *J. Phys. Appl. Phys.* 47, 495003.
- Włodarczyk, A., Gorgoń, S., Radoń, A., Bajdak-Rusinek, K., 2022. Magnetite Nanoparticles in Magnetic Hyperthermia and Cancer Therapies: Challenges and Perspectives. *Nanomaterials* 12, 1807.
- Wu, G.Y., Wu, C.H., 1988. Receptor-mediated gene delivery and expression in vivo. *J. Biol. Chem.* 263, 14621–14624.

- Wu, G.Y., Wu, C.H., 1987. Receptor-mediated in vitro gene transformation by a soluble DNA carrier system. *J. Biol. Chem.* 262, 4429–4432.
- Yang, C., Hou, Y.-L., Gao, S., 2014. Nanomagnetism: Principles, nanostructures, and biomedical applications. *Chin. Phys. B* 23, 057505.
- Yang, D.H., Kim, H.J., Park, K., Kim, J.K., Chun, H.J., 2018. Preparation of poly-l-lysine-based nanoparticles with pH-sensitive release of curcumin for targeted imaging and therapy of liver cancer in vitro and in vivo. *Drug Deliv.* 25, 950–960.
- Yokota, M., Sugane, K., Tsukushi, I., Shibata, M., 2020. Evaluation of the heat capacity of amorphous polymers composed of a carbon backbone below their glass transition temperature. *Polym. J.* 52, 765–774.
- Yu, S., Azzam, T., Rouiller, I., Eisenberg, A., 2009. “Breathing” Vesicles. *J. Am. Chem. Soc.* 131, 10557–10566.
- Yue, Y., Wu, C., 2013. Progress and perspectives in developing polymeric vectors for in vitro gene delivery. *Biomater. Sci.* 1, 152–170.
- Yusoff, A.H.M., Salimi, M.N., Jamlos, M.F., 2017. Synthesis and characterization of biocompatible Fe₃O₄ nanoparticles at different pH. *AIP Conf. Proc.* 1835, 020010.
- Zandler, M.E., D’Souza, F., 2006. The remarkable ability of B3LYP/3-21G(*) calculations to describe geometry, spectral and electrochemical properties of molecular and supramolecular porphyrin–fullerene conjugates. *Comptes Rendus Chim., Chime des fullerènes* 9, 960–981.
- Zhang, H., Liu, Y., Sun, S., 2010. Synthesis and assembly of magnetic nanoparticles for information and energy storage applications. *Front. Phys. China* 5, 347–356.
- Zhang, M., Liu, L., Zhao, H., Yang, Y., Fu, G., He, B., 2006. Double-responsive polymer brushes on the surface of colloid particles. *J. Colloid Interface Sci.* 301, 85–91.
- Zhang, T., Ge, J., Hu, Y., Yin, Y., 2007. A General Approach for Transferring Hydrophobic Nanocrystals into Water. *Nano Lett.* 7, 3203–3207.
- Zhou, L., Yuan, J., Yuan, W., Sui, X., Wu, S., Li, Z., Shen, D., 2009. Synthesis, characterization, and controllable drug release of pH-sensitive hybrid magnetic nanoparticles. *J. Magn. Magn. Mater.* 321, 2799–2804.
- Zhuo, S., Halligan, E., Tie, B.S.H., Breheny, C., Geever, L.M., 2022. Lower Critical Solution Temperature Tuning and Swelling Behaviours of NVCL-Based Hydrogels for Potential 4D Printing Applications. *Polymers* 14, 3155.

7. EKLER

7.1 Manyetik Nanoparçacıkların Sentez Aşamaları



Şekil 7.1. Manyetik nanoparçacıkların sentez aşamalarında renk değişimi

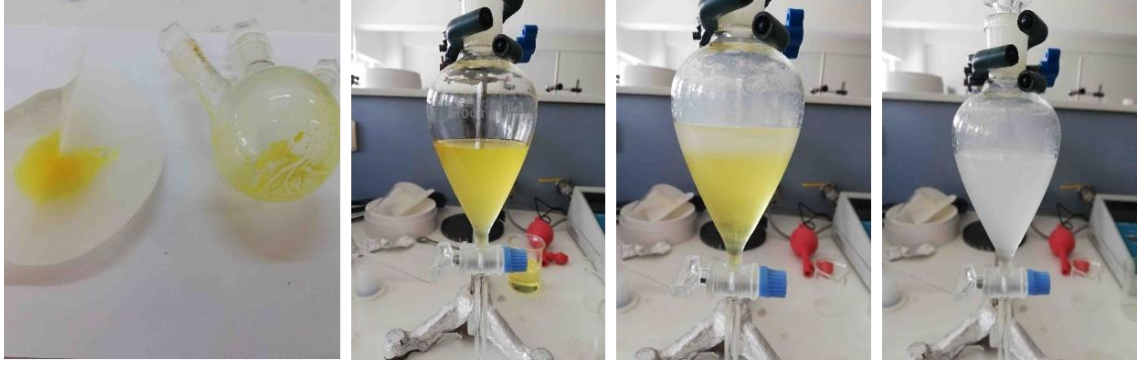
7.2 Poli(etilen glikol) metil eter 2-bromoizobutirat (PEG-Br) Makro Başlatıcısı Sentez Aşamaları



Şekil 7.2. PEG-Br makrobaşlatıcının sentez aşamalarına ait görseller



Şekil 7.3. Sentez sonrası saflaştırılmamış PEG-Br ve yıkama aşamasına ait görselleri yıkama aşaması



Şekil 7.4. PEG-Br sentezinde kurutma, süzme, buharlaştırma ve yeniden kristalleştirme aşamalarına ait görseller

7.3 MNP Yüzeyinin PEG-*b*-PDMAEMA Polimeri ile Modifikasyon Aşamaları



Şekil 7.5. Manyetik nanoparçacıkların (MNP) yüzeyinin ultrasonik banyoda PEG-*b*-PDMAEMA ile modifikasyonu

ÖZGEÇMİŞ

Muhammad Arsyik KURNIAWAN

ÖĞRENİM BİLGİLERİ

Doktora 2019 – devam ediyor	Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Antalya
Yüksek Lisans 2011 – 2014	Universitas Gadjah Mada Matematik ve Fen Bilimleri Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Yogyakarta, Endonezya
Lisans 2003 – 2008	Universitas Gadjah Mada Matematik ve Fen Bilimleri Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Yogyakarta, Endonezya

MESLEKİ VE İDARİ GÖREVLER

Akademik Personel 2015 – Devam Ediyor	Universitas Islam Indonesia Matematik ve Fen Bilimleri Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı, Yogyakarta, Endonezya
Araştırma ve Geliştirme Personeli 2010 – 2011	INKOTE INDONESIA Inc, Coating and Ink Speciality Chemicals, Bekasi, West Java, Endonezya
Mühendis 2009 – 2010	PROOGAS TECHNIBROS Inc, Oil and Gas Consultant, Bekasi, West Java, Endonezya

YAYINLARI

1. MA Kurniawan, S Salmahaminati, S Kansız, Ö Topel. (2025). Computational assessment of the atom transfer radical polymerization of thermosensitive Poly(Ethylene–Glycol)–block–Poly(2–(Dimethylamino)Ethyl–Methacrylate) copolymer (2025, ChemistrySelect) <https://doi.org/10.1002/slct.202403737>

2. MA Kurniawan, T Damayanti, B Ramadhanty, C Iynayah, G Purwiandono. (2020). Use of ketapang seeds for biofuel production as renewable energy using catalytic hydrocracking method (2020, International Conference) <https://doi.org/10.1063/5.0002507>
3. NS Sukma, MA Kurniawan. (2020). Laboratory wastewater treatment by black carbon granules as Fe(III) and Cd(II) metals adsorbent in Institut Pertanian (INTAN) Yogyakarta (2020, International Conference) <https://doi.org/10.1063/5.0002922>
4. TS Julianto, MA Kurniawan, MA Azis. (2020). Catalysts of banana stems and utilization in waste cooking oil transesterification reactions assisted by acetone as co-solvent (2020, International Conference) <https://doi.org/10.1063/5.0003328>
5. I Yanti, UI Khaerunni, MA Kurniawan, WF Winata. (2020). Application of Mg/Al-hidrotalcite to reduce Cu(II) and Pb(II) metals in ground water in the environment of a used battery home industry at Pesarean Village, Tegal, Central Java (2020, International Conference) <https://doi.org/10.1063/5.0003198>
6. MA Kurniawan, NS Sukma, D Anggraini. (2020). The properties of alginate/zeolite composite for Fe(III), Zn(II), and Fe-Zn storage (2018, International Conference) <https://doi.org/10.1063/1.5065053>
7. MA Kurniawan, N Mubaroq, Y Apriani, MS Zamzanie. (2020). Composites films conductivity of polyvinyl alcohol/graphene oxide with electrical properties (2018, International Conference) <https://doi.org/10.1063/1.5065048>
8. NS Sukma, MA Kurniawan. (2018). Heavy metals (Fe and Cd) adsorption by natural zeolite from laboratory liquid waste of Institut Pertanian (INTAN) Yogyakarta (2018, International Conference) <https://doi.org/10.1063/1.5065040>
9. Y Yeni, A Selfiana, W Nurjanah, MA Kurniawan. (2020). Preparation and arachnicide of polyvinyl alcohol/starch/ginger oils composite films (2018, International Conference) <https://doi.org/10.1063/1.5065061>
10. FI Fajarwati, MA Kurniawan, MN Fatima, R Fikrina. (2018). Dyestuff removal using polyelectrolyte complex chitosan-alginate (2018, Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research, Endonezce) <http://dx.doi.org/10.20961/jpscr.v3i1.16268>
11. MA Kurniawan, IR Wahyuningrum, D Anggraini. (2018). Synthesis and characterization of alginate/zeolite/Fe-Zn composites as one of the fertilizer materials for Fe and Zn storage (2018, Indonesian Journal of Chemical Research, Indonesian Language) <https://doi.org/10.20885/ijcr.vol3.iss1.art5>
12. S Salmahaminati, MA Azis, G Purwiandono, MA Kurniawan, D Rubiyanto, A Darmawan. (2017). Modeling alkyl p-methoxy cinnamate (APMC) as uv absorber based on electronic transition using semiempirical quantum mechanics ZINDO/s calculation (2017, International Conference) <https://doi.org/10.1088/1742-6596/909/1/012081>
13. MA Kurniawan, S Matsjeh, S Triono. (2017). Conversion of eugenol to methyleugenol: computational study and experimental (2017, International Conference) <https://doi.org/10.1063/1.4978182>
14. S Hadisaputra, S Hamdiani, MA Kurniawan, N Nuryono. (2017). Influence of macrocyclic ring size on the corrosion inhibition efficiency of dibenzo crown ether:

a density functional study (2017, Indonesian Journal of Chemistry)
<https://doi.org/10.22146/ijc.26667>

15. R Herianto, MA Kurniawan. (2017). Analysis of decrease in levels of Cr, Cd and Pb basic laboratory waste of ppsdm migas cepu with adsorption of water hyacinth powder (*Eichornia crassipes*) (2017, Indonesian Journal of Chemical, Endonezce)
<http://dx.doi.org/10.20885/ijcr.vol2.art1.art5>
16. MA Kurniawan, R Pujiarti. (2017). Effect of addition of Na–alginate in the graphite exfoliation process with the mixing method (2017, Jurnal PIJAR MIPA, Endonezce)
<http://dx.doi.org/10.29303/jpm.v12i1.311>

ULUSAL VE ULUSALARASI TOPLANTILARDA SUNULAN BİLDİRİLER

17. MA Kurniawan, Ö Topel. (2024). Assessment of hyperthermia properties of magnetic and thermosensitive polymeric nanomaterials, NanoTR, Türkiye, 2024 International Conference. 26–28 Ağustos 2024, İstanbul, Türkiye (poster sunum)