

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MANYETİK NANOPARÇACIKLAR İÇEREN KAN İMİTASYON
MALZEMELERİNDE MANYETİK İLAÇ HEDEFLERİNE İŞLEMLERİNİN
İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Hatice BİLGİLİ

Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tahmuraz ABBASOV

ARALIK 2022

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MANYETİK NANOPARÇACIKLAR İÇEREN KAN İMİTASYON
MALZEMELERİNDE MANYETİK İLAÇ HEDEFLERİNE İŞLEMLERİNİN
İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Hatice BİLGİLİ

Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tahmuraz ABBASOV

ARALIK 2022

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Doktora sürecim boyunca akademik çalışmayı öğreten, bilimsel çalışmaya her zaman teşvik eden, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tecrübe ve fikirleriyle bana her zaman ışık tutan, dünya görüşü ve çağdaş bilim insanlığıyla örnek aldığım, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Tahmuraz ABBASOV'a çok teşekkür ederim.

Tezin yürütülmesi sırasında öneri ve yönlendirmeleriyle yapmış oldukları değerli katkılardan dolayı Tez İzleme Komitesi üyeleri Sayın Doç. Dr. Ömerulfaruk ÖZGÜVEN ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Teoman KARADAĞ'a, Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü'nde görevli sayın hocalarıma, bu süreçte birlikte çalışma imkânı bulduğum Sayın Prof. Dr. Ayşe Sarımeşeli PAÇACI ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Cemal KELEŞ'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca bana alt yapı imkânlarını sunan, doktora çalışmalarımın ilerlemesini sağlayan, akademik ilerlememde beni destekleyen Biyomedikal Mühendisliği Bölümü'nde görev yapan sayın hocalarıma, geleceğe umutla bakmamı sağladıkları için sevgili öğrencilerim Esengül AKKÖK, Banu İlgi ALİBEYOĞLU ve Mehmet TEDİK'e binlerce teşekkürler.

Son olarak, çok yoğun çalıştığım dönemlerde beni anlayışla destekleyen sevgili eşim Resul BİLGİLİ'ye, varlığıyla bana güç veren canım kızım Deniz Bilge BİLGİLİ'ye, karşılıksız sevgileri ve destekleri ile benim hep yanımda olan sevgili aileme, özellikle annem Ayşe ÖZDEMİR, kardeşlerim Necla ÖZDEMİR, Süeyla ÖZDEMİR, Songül ÖZDEMİR ve Ayla TEKİN'e, sonsuz teşekkürlerimle... İyi ki varsınız...

Tezin uygulama aşamasında, 775-BAP-TEZ ve 767-BAP-ÇAP projelerine vermiş oldukları destekten dolayı, İnönü Üniversitesi BAP birimine teşekkür ederim.

ONUR SÖZÜ

Doktora veya yüksek lisans tezi olarak sunduğum “Manyetik Nanoparçacıklar İçeren Kan İmitasyon Malzemelerinde Manyetik İlaç Hedefleme İşlemlerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Hatice BİLGİLİ



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
ONUR SÖZÜ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Tez Çalışmasının Amacı ve Kapsamı.....	10
2. KAVRAMLAR.....	14
2.1. Kanser Hakkında Kısa Bilgi	14
2.1.1. Kanser tedavi yöntemleri	14
2.1.2. Kemoterapi.....	15
2.2. Manyetizma.....	15
2.2.1. Manyetizmanın temel kavramları.....	15
2.2.2. Manyetik malzemelerin sınıflandırılması	17
2.2.3. Manyetik duyarlılık	18
2.2.4. <i>NdFeB</i> : Neodimyum-Demir-Bor	19
2.2.5. Nanoparçacıklarda manyetizma	20
2.2.6. Demirin ferromanyetizma ve manyetik özellikleri	20
2.2.7. Süperparamanyetik parçacıklar ve ferroakışkanlar.....	21
2.3. Manyetik Nanoparçacıklar (MNP).....	22
2.3.1. MNP kullanım alanları	22
2.3.2. MNP sentezi	23
2.3.3. Kimyasal birlikte çökeltme	23
2.3.4. MNP kaplama ve stabilizasyon	24
2.3.5. PEG kaplama.....	24
2.3.6. MNP boyut.....	24
2.3.7. MNPlerin fizikokimyasal karakterizasyonu	25
2.4. Manyetik İlaç Hedefleme (MDT) Yöntemi	25
2.4.1. MDT tarihçesi	25
2.4.2. MDT yönteminin temel ilkesi	27
2.4.3. MDT’de kullanılan manyetik alan	30
2.4.4. Manyetik ilaç taşıyıcıları	31
2.4.5. Manyetik ilaç hedeflemede temel sorunlar ve dikkat edilmesi gereken özellikler	32
2.5. Reoloji.....	33
3. MATERYAL ve METOT	36
3.1. Kan Analogları ve Biyomühendislikteki Kullanım Alanları	36
3.2. Manyetik Seperasyon için Prototip Deney Sistemi.....	38
3.3. MNP Hazırlanması ve Karakterizasyonu	40
3.3.1. MNP hazırlanması	40
3.3.2. MNP’nin silanlanması	42
3.3.3. Silanlanan MNP’nin PEG ile kaplanması.....	42
3.3.4. PEG ile kaplanan MNPlere DOX yüklenmesi	43
3.3.5. MNP karakterizasyon testleri.....	43
3.4. Gradyanlı Manyetik Alanların Ölçülmesi için Prototip Manyetometre Tasarımı.....	50

3.5. Kan İmitasyon Malzemeleri (KİM) Tasarımı ve Analizi	53
4.BULGULAR VE TARTIŞMA.....	61
4.1. Biyomanyetik Seperasyon İşlemleri için Gradyant Manyetik Alanların Ölçümü ve Modellenmesi.....	61
4.2.Manyetik İlaç Hedefleme Sistemlerinde KİMlerin Reodinamik Akış Özelliklerinin İncelenmesi.....	70
4.3.Manyetik İlaç Hedefleme Sistemlerinin Manyetodinamik Teorisinin Geliştirilmesi.....	81
4.4. Manyetik Özellikli İlaç Parçacıklarının Mıknatıslanmış Ferromanyetik Tel Üzerinde Tutulması.....	84
4.4.1. Mıknatıslanmış sonsuz düz telin oluşturduğu gradyantlı manyetik alanın basitleştirilmiş ifadesinin elde edilmesi	84
4.4.2.Mıknatıslanmış sonsuz tel üzerinde non-Newtonyen özellikli biyosivinin akış profilinin belirlenmesi	85
4.4.3.Polimer kaplamalı manyetik ilaç parçacıkların mıknatıslanmış tel üzerinde tutulması	86
4.5.Manyetik İlaç Hedefleme Sistemlerinde Parçacıkların Aksiyel Akışlarda Mıknatıslanmış Tel Üzerinde Tutulması ve Biriktirilmesi Kinetiği Teorisinin Geliştirilmesi (Bilgili et al., 2022)	89
4.6.Biyomanyetik Seperasyon İşlemleri için Diğer Gradyantlı Manyetik Alanların Uygulanması	101
4.6.1.Sabit akım taşıyan düz telin oluşturduğu manyetik alan	101
4.6.2.Kısa solenoidin manyetik alanı	102
4.6.3. Sabit akım taşıyan düz telin oluşturduğu manyetik alanda seperasyon..	102
4.7.Biyomedikal Mühendisliğinde İlaç Taşıyıcıların Dijital Sinyal Kontrol Cihazı Kullanılarak Manyetik Aktivasyonu (Bilgili et al., 2018).....	105
5.SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	111
5.1. Sonuçlar	111
5.2. Öneriler	113
KAYNAKLAR	115
ÖZGEÇMİŞ	131

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. 1: MNP ve kanser ilaçlarının birlikte kullanıldığı çalışmaların kapsamlı olmayan listesi.	5
Çizelge 2. 1: MNP sentez çeşitleri (Bruschi & de Toledo, 2019).....	23
Çizelge 2. 2: Manyetik sıvı/parçacıklar kullanılarak yapılan bazı temel hedeflemelerin 2000’li yıllara kadar olan kronolojik listesi.....	26
Çizelge 3. 1: Deneysel çalışmada kullanılan kimyasal maddeler, malzemeler ve temin edildikleri firmalar.	40
Çizelge 3. 2: Reolojik özelliklerin incelenmesi için hazırlanan KİM numuneleri.....	53
Çizelge 3. 3: Gliserin su ve 5ml Fe_3O_4 karışımı.....	55
Çizelge 3. 4: Gliserin su ve 10ml Fe_3O_4 karışımı.....	56
Çizelge 3. 5: Gliserin su ve 20ml Fe_3O_4 karışımı.....	57
Çizelge 3. 6: Gliserin su ve 40ml Fe_3O_4 karışımı.	58
Çizelge 3. 7: Gliserin su ve 60ml Fe_3O_4 karışımı.....	59
Çizelge 4. 1: Manyetik pompanın çalışma parametreleri (Mitamura & Okamoto, 2015; Tanveer, 2016).....	109

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1: Kanser araştırmalarının yıllara göre dağılımı. (Kaynak: Web of Knowledge, Arama terimi: ‘cancer’, Arama tarihi: Kasım 2022).....	1
Şekil 1. 2: Manyetik Nanoparçacıkların araştırma alanlarının dağılımı (Kaynak: Web of Knowledge, Arama terimleri: ‘magnetic nano particle’ and ‘cancer’, Arama tarihi: Kasım 2022).....	2
Şekil 1. 3: Manyetik İlaç Hedefleme araştırmalarının yıllara göre dağılımı (Kaynak: Web of Knowledge, Arama terimleri: ‘magnetic drug targeting’, Arama tarihi: Mayıs 2021).....	3
Şekil 2. 1: Manyetik malzemelerdeki manyetik dipollerin sıralanması (Spaldin, 2010). ...	16
Şekil 2. 2: Malzemelerin mıknatıslanma eğrileri. a) Diyamanyetik, paramanyetik ve antiferromanyetik malzemeler b) Ferrimanyetik ve ferromanyetik malzemeler (Spaldin, 2010).....	17
Şekil 2. 3: Kalıcı mıknatıs malzemelerinin hızlı gelişimi ve manyetik enerji ürünlerindeki artış (SmCo: samaryum-kobalt, NdFeB: neodimyum-demir-bor) (Zborowski & Chalmers, 2011).	19
Şekil 2. 4: Tek ve çok alanlı parçacıklardaki manyetostatik ve etki alanı duvarı enerjileri arasındaki denge. (a) Yüksek manyetostatik enerjiye sahip tek alanlı parçacık. (b) Bir alan duvarının getirilmesi mıknatıslanma enerjisini azaltır, ancak değişim enerjisini artırır (Spaldin, 2010).	20
Şekil 2. 5: Nanometreden mikron ölçeğine kadar çeşitli boyutlardaki ferromanyetik parçacıkların bir kan damarına enjekte edildiği varsayımsal bir durum için gösterilen, farklı manyetik malzeme sınıflarıyla ilişkili manyetik tepkiler (Pankhurst et al., 2003).	21
Şekil 2. 6: Manyetik ilaç hedefleme konsepti (Häfeli, 2004).	28
Şekil 2. 7: Manyetik ilaç verme sisteminin varsayımsal kesitsel gösterimi (Pankhurst et al., 2003).....	29
Şekil 2. 8: Tümör bölgesine manyetik hedeflemeli ilaç taşıyıcı sistemi (Tartaj et al., 2003).	29
Şekil 2. 9: a) Nano terapötiklerin tümörlere uygulanma mekanizması (Rai & Morris, 2019), b) Manyetik ilaç salınım sisteminin şematik gösterimi (Erdoğan, 2018).....	31
Şekil 2. 10: Çeşitli sistemler için akış eğrileri (Tadros, 2012).....	35
Şekil 3. 1: Manyetik seperasyon için kullanılan deney seti.	38
Şekil 3. 2: Manyetik seperasyon için kullanılan deney setinin blok diyagramı.....	38
Şekil 3. 3: Şırınga pompa ve peristaltik pompa gösterimi.	39
Şekil 3. 4: Parçacıkların tutulma bölgesinde biriken mikron boyutlu manyetik parçacıklar.	39
Şekil 3. 5: Demir oksit nanomalzemesine ait histeresiz eğrisi.....	44
Şekil 3. 6: Fe_3O_4 ’e ait X-ışınları spektrumu.	44
Şekil 3. 7: Fe_3O_4 ’e ait X-ışınları spektrumunun cihaz kütüphanesiyle karşılaştırılması...	45
Şekil 3. 8: Fe_3O_4 ’e ait FT-IR spektrumu.....	45
Şekil 3. 9: Fe_3O_4 ’e ait TEM görüntüsü.	46
Şekil 3. 10: PEG kaplı Fe_3O_4 ’e ait FT-IR sonucunun, sadece Fe_3O_4 ’e ait ve sadece PEG’e ait FT-IR sonuçlarıyla karşılaştırılması.....	46
Şekil 3. 11: PEG kaplı MNPlerin DLS sonucu.	47
Şekil 3. 12: PEG kaplı MNPlerin Zeta Potansiyel sonucu.	48
Şekil 3. 13: DOX yüklü MNPlerin DLS sonucu.....	48
Şekil 3. 14: DOX yüklü MNPlerin Zeta Potansiyel sonucu.	49

Şekil 3. 15: DOX yüklü MNPlerin UV sonucu.	49
Şekil 3. 16: Manyetik alan için 3D ölçüm yapabilen Manyetometre.....	50
Şekil 3. 17: Deneylerde kullanılan <i>NdFeB</i> tipi sabit mıknatıslar; a) Dikdörtgen, b) Disk şekilli.	51
Şekil 3. 18: Manyetik alan ölçüm elemanları. a) Manyetik örnek materyalleri (araştırma nesnesi), b) Gaussmetre ve Hall problemleri (radyal ve aksiyel).....	52
Şekil 3. 19: Ölçüm hücreli manyetometre.	52
Şekil 3. 20: a) Fungilab marka V421003 tip Viskozimetre, b) Dış manyetik alan sistemi.	54
Şekil 3. 21: Gliserin su ve 5ml <i>Fe3O4</i> karışımı test sonuçları.....	55
Şekil 3. 22: Gliserin su ve 10ml <i>Fe3O4</i> karışımı test sonuçları.	56
Şekil 3. 23: Gliserin su ve 20ml <i>Fe3O4</i> karışımı test sonuçları.	57
Şekil 3. 24: Gliserin su ve 40ml <i>Fe3O4</i> karışımı test sonuçları.	58
Şekil 3. 25: Gliserin su ve 60ml <i>Fe3O4</i> karışımı test sonuçları.	59
Şekil 4. 1: x eksenine simetrisine göre dikdörtgen şekilli mıknatısın yüzeyindeki manyetik alan ölçüm sonuçları.....	64
Şekil 4. 2: Dikdörtgen <i>NdFeB</i> mıknatısın manyetik alan şiddeti değişiklikleri; a) Mıknatısın merkezinden z eksenine yönünde, b) <i>x</i> ve <i>y</i> yönünde (<i>z</i> = 2 mm).....	65
Şekil 4. 3: Disk şekilli <i>NdFeB</i> mıknatısın merkezinden z eksenine yönünde manyetik alan yoğunluğu değişimi.	66
Şekil 4. 4: Disk şekilli <i>NdFeB</i> mıknatısın manyetik alan yoğunluğu değişiklikleri; a) <i>z</i> = 0 yüzeyinde <i>B</i> (<i>x</i> , <i>y</i>) grafiği. b) <i>z</i> = 2 mm 'de <i>B</i> (<i>x</i> , <i>y</i>) 3D grafiği.....	66
Şekil 4. 5: Dikdörtgen şekilli mıknatıslar için z eksenine boyunca manyetik alan yoğunluğunun değişimi.	67
Şekil 4. 6: Disk şekilli mıknatıslar için z eksenine boyunca manyetik alan yoğunluğunun değişimi.	68
Şekil 4. 7: z eksenine boyunca boyutsuz manyetik alan gradyan faktörünün değişimi.....	69
Şekil 4. 8: Eşeksenli silindirlere tam gelişmiş akış hızı dağılımının şematik gösterimi.	72
Şekil 4. 9: Denklem 4.20'den hesaplanan farklı <i>n</i> ve δ için radyal konumun bir fonksiyonu olarak dairesel bir kanalda power-law eksenel hız oranı profili.	76
Şekil 4. 10: Eşeksenli silindirlere bir power-law akışı için Denklem 4.22'den <i>n</i> ve δ 'ye göre <i>w</i> _{max} / <i>w</i> _{av} oranının değişimi.	77
Şekil 4. 11: $\lambda(n, \delta)$ 'nın <i>n</i> ve δ 'ya göre değişimleri.....	77
Şekil 4. 12: Denklem 4.13'den hesaplanan $\delta = 0.417$, <i>n</i> = 0.815 'te %0.35 Metocel çözeltisi için tam gelişmiş hız profili. Semboller Ref. (Tiu & Bhattacharyya, 1974).	79
Şekil 4. 13: Denklem 4.13'den hesaplanan $\delta = 0.417$, <i>n</i> = 0.7 'de %0.51 Methocel çözeltisi için tam gelişmiş hız profili. Semboller Ref. (Tiu & Bhattacharyya, 1974).	80
Şekil 4. 14: Denklem 4.13'den hesaplanan farklı <i>n</i> ve δ için radyal konumun bir fonksiyonu olarak dairesel kanalda tam gelişmiş eksenel hız oranı profili.....	80
Şekil 4. 15: Polimer kaplamalı manyetik ilaç parçacıkların mıknatısın tel üzerinde tutulması; a) Aksiyel akış, b) Transversal akış.	86
Şekil 4. 16: Eksenel parçacık yakalama ve oluşturma sistemlerinin prensip şeması: a) Parçacık yakalama, b) Yüksek Reynolds sayısında parçacık birikmesi, c) Düşük Reynolds sayısında parçacık birikmesi.	89
Şekil 4. 17: Farklı <i>K1</i> değerlerinde $R1Rs = ft1$ 'nin boyutsuz değişimlerinin değişimi.	96
Şekil 4. 18: Zaman içinde birikim yarıçapının değerlendirilmesi: semboller, test sonuçları (S Uchiyama et al., 1977); •: Mn2P2O7 parçacıklar $\delta = 10 - 20\mu m$, <i>H</i> 0 = 12,5 kOe, •: $\alpha Fe2O3$ parçacıklar $\delta = 2\mu m$, <i>H</i> 0 = 11 kOe ve Denklem 4.50'ye göre hesaplanan teorik eğri, <i>K2</i> = 800, <i>t</i> 1 = 0,5 · 10 – 2 <i>t</i> * (<i>t</i> * parçacıkları yakalamanın “yolculuk süresi – travelling time” (Badescu et al., 1996; S Uchiyama et al., 1977)).	99

Şekil 4. 19: Manyetik parçacıkları taşıyan ortamın viskozitesinin birikim yarıçapının değişimine etkisi,	100
Şekil 4. 20: Akım taşıyan düz tel üzerinde parçacıkların tutulması.....	103
Şekil 4. 21: Biyoparçacıkların farklı giriş konumlarında akım taşıyan tel üzerinde tutulması; a) $r_{a0}=1.2$, b) $r_{a0}=1.3$	104
Şekil 4. 22: Çok bobinli manyetik pompanın prensip şeması.....	107
Şekil 4. 23: PWM çıkış sinyalleri ve LCD ekran, (a, c) solenoid 1 ve solenoid 2 gerilimleri,	108
Şekil 4. 24: Solenoidin manyetik alanının değişim yoğunluğuna bağlı olarak pompanın basınç değişimi.....	109



SEMBOLLER VE KISALTMALAR

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DOX	: Doksorubisin (Doxorubicin)
EPR	: Arttırılmış Geçirgenlik ve Tutma (Enhanced Permeability and Retention)
HGMS	: Yüksek Gradyantlı Manyetik Seperatör (High Gradient Magnetic Separator)
KİM	: Kan İmitasyon Malzemesi (Blood Imitation Materials – BIM)
MDT	: Manyetik İlaç Hedefleme (Magnetic Drug Targeting)
MNP	: Manyetik Nano Parçacık
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)
PAA	: Poliakrilamid
PEG	: Polietilen Glikol
PVA	: Polivinil Alkol
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
SPM	: Süperparamanyetik
XG	: Xanthan Gum
WOS	: Web of Science
Fe_3O_4	: Manyetit
$\gamma - Fe_2O_3$	: Maghemit
a	: Ferromanyetik telin yarıçapı
b	: Manyetik Parçacığın Yarıçapı
B	: Manyetik Alan Yoğunluğu
∇	: Gradyant Operatörü
F_M	: Parçacıklara Etkiyen Manyetik Kuvvet
F_D	: Parçacıklara Etkiyen Sürüklenme Kuvveti
F_g	: Yerçekimi Kuvveti
F_{Mr}	: Manyetik Kuvvetin Radyal Bileşeni
$F_{M\phi}$	: Manyetik Kuvvetin Polar Bileşeni
ϕ	: Açısal (Polar) Koordinat
H	: Manyetik Alan Şiddeti
H_0	: Dış Düzgün Manyetik Alan Şiddeti

i.v.	: İntra Venöz
μ_0	: Manyetik Sabit (Boş Alanın Geçirgenliği $4\pi 10^{-7}$ H/m)
μ	: Manyetik Geçirgenlik
K	: Üslü Yasada (power-law) Yoğunluk Katsayısı
δ	: Eşeksenli Silindirin iç/dış Yarıçap Orantısı
λ	: Boyutsuz Radyal Koordinat Parametresi
λ_B	: Kırmızı Kan Hücrelerinin Manyetik Alınganlığı
λ_p	: Parçacığın Manyetik Duyarlılığı
λ_f	: Taşıyıcı Ortamın (Sıvının) Manyetik Duyarlılığı
$\dot{\gamma}$	: Kayma Hızı (Shear Rate)
M	: Mıknatıslanma (Manyetizasyon)
M_S	: Doyma Mıknatıslanması
η	: Dinamik Viskozite
n	: Sıvıların non-Newtonyen Özellikli Davranış Katsayısı
P	: Basınç
ΔP	: Basınç Düşüşü
Q	: Hacimsel Akış Oranı (Volumetric Flow Rate)
Re	: Genelleştirilmiş Reynold Sayısı
r	: Boyutsuz Radial Koordinat
$\bar{r}, \phi, z$	: Silindirik Koordinat
R, Φ, Z	: Modifiye Edilmiş Boyutsuz Silindirik Koordinatlar
$r_a = \frac{r}{a}$	: Silindirin iç yarıçapına göre Boyutsuz Radyal Koordinat
r_m	: Aksiyel Akış Hızının Maksimum Olduğu Koordinat
R	: Dış Silindirin Yarıçapı
δR	: İç Silindirin Yarıçapı
ρ	: Sıvı Yoğunluğu
τ	: Kayma Gerilimi (Shear Stress)
w, v_z	: Akışkanın Aksiyel Yönde Hız Bileşeni
v_m	: ‘‘manyetik’’ Hız
χ	: Manyetik Duyarlılık (Mıknatıslanma)
w_p	: Manyetik Parçacığın (veya Manyetik İlacın) Hacmi

ÖZET

Doktora Tezi

MANYETİK NANOPARÇACIKLAR İÇEREN KAN İMİTASYON MALZEMELERİNDE MANYETİK İLAÇ HEDEFLEME İŞLEMLERİNİN İNCELENMESİ

Hatice BİLGİLİ

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı

133+XII sayfa

2022

Danışman: Prof. Dr. Tahmuraz ABBASOV

Her geçen yıl kanser vakaları hızlı bir artış trendi göstermektedir. Bu yüzden yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine duyulan ihtiyaç katlanarak artmakta ve bunun sonucunda çeşitli tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Bu yöntemler arasında en etkin olanlardan biri de disiplinlerarası çalışmalar gerektiren Manyetik İlaç Hedefleme (MDT) yöntemidir. Tez çalışmasında kanser tedavisi için önerilen MDT yönteminin teori ve pratiğinin güncel problemleri incelenmiş ve geliştirilmiştir. Bu kapsamda iki önemli problemin çözümüne odaklanılmıştır. Bunlardan birincisi laboratuvar ortamında yeni kanser ilaçlarına manyetik özellik kazandırılması ve sentezinin gerçekleştirilmesi olurken, ikincisi ilaçların gerekli bölgelere taşınımında manyetik yöntemin etkinliğinin artırılması işleminin teori ve pratiğinin geliştirilmesidir. Manyetik özellik kazandırılmış ilaç örneğinin sentezi gerçekleştirilmiş ve bu örneğin fizikokimyasal özellikleri incelenmiştir. MDT sistemlerinde kullanılan sabit mıknatısla oluşturulan manyetik alanların modellenmesi yapılmış gradyanlı manyetik alanların ölçülmesi için prototip 3D manyetometre düzeneği geliştirilmiştir. MDT in-vivo/in-vitro deneysel incelemeleri için ilk kez Kan İmitasyon Malzemeleri (KİM) önerilmiştir. KİMLerin manyetik alanda ve manyetik alansız durumlarda reolojik özellikleri incelenmiş reolojik akış modeli oluşturulmuştur. KİMLerin reolojik akış özellikleri dikkate alınarak MDT teorisi geliştirilmiş ve bu işlemlerin genel olarak Fokker – Planck stokastik modeline uyum sağladığı gösterilmiştir. Biyomanyetik seperasyon işlemlerinde sabit mıknatıslı sistemlerin yanı sıra, elektrik akımı taşıyan tel ve solenoid ile oluşturulan manyetik alanların kullanılması olanakları değerlendirilmiştir. Bu sistemlerin performansının artırılması için manyetik alan şiddetinin elektronik devre ile kontrol edilme yöntemi önerilmiştir. Tez çalışması kapsamında önerilen teorik yaklaşımların, elde edilen sonuçların ve yapılan deneysel verilerin literatürde olan benzer sonuçlarla iyi uyum sağladığı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Manyetik Alan, Manyetik Nanoparçacıklar, Manyetik İlaç Hedefleme, Kan İmitasyon Malzemeleri, Reoloji, Non-Newtonyen, Mıknatıslanmış Ferromanyetik Tel

ABSTRACT

PhD. Thesis

INVESTIGATION OF MAGNETIC DRUG TARGETING PROCESSES IN BLOOD IMITATION MATERIALS CONTAINING MAGNETIC NANOPARTICLES

Hatice BİLGİLİ

Inonu University
Graduate School of Nature and Applied Sciences
Department of Electrical Electronics Engineering

133+XII pages

2022

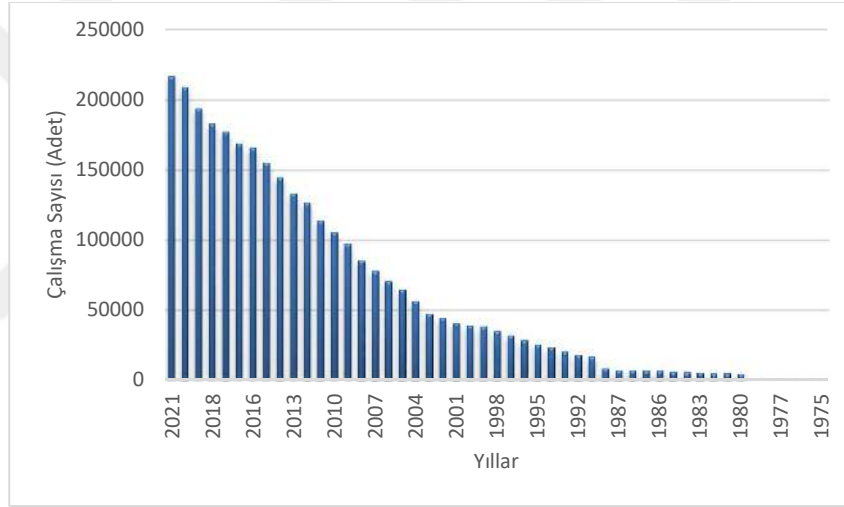
Supervisor: Prof. Dr. Tahmuraz ABBASOV

Every year, cancer cases show a rapid upward trend. Therefore, the need for the development of new drugs and treatment methods is increasing exponentially and as a result, various treatment methods are being developed. One of the most effective of these methods is Magnetic Drug Targeting (MDT), which requires interdisciplinary studies. In this thesis, the current problems of the theory and practice of the MDT method proposed for cancer treatment are analyzed and developed. In this thesis context, we focused on solving two important problems. The first of these is the synthesis of these drugs in the laboratory environment and the gained of magnetic properties for new cancer drugs, the second is the development of the theory and practice of the process of increasing the efficiency of the magnetic method in the delivery of drugs to the required sites. Synthesis of a drug sample with magnetic properties was carried out and physicochemical properties of this sample were investigated. A prototype 3D magnetometer setup has been developed for the measurement of gradient magnetic fields by modeling the magnetic fields generated by the permanent magnet used in MDT systems. Blood Imitation Materials (KIM) were proposed for the first time for in-vivo/in-vitro experimental investigations of MDT. The rheological properties of KIMs in magnetic field and non-magnetic field conditions were investigated and a rheological flow model was established. MDT theory was developed considering the rheological flow properties of KIMs and it was shown that these processes generally fit the Fokker - Planck stochastic model. In addition to permanent magnet systems, the possibilities of using magnetic fields generated by electric current-carrying wires and solenoids in biomagnetic separation processes were evaluated. In order to improve the performance of these systems, a method of controlling the magnetic field strength with an electronic circuit is proposed. It has been discovered that the theoretical approaches proposed in the thesis, the results and the experimental data obtained are in in line with similar results in the literature.

Keywords: Magnetic Field, Magnetic Nanoparticles, Magnetic Drug Targeting, Blood Imitation Materials, Rheology, Non-Newtonian, Magnetized Ferromagnetic Wire

1. GİRİŞ

Günümüzde kanser, bütün dünyada bulaşıcı olmayan hastalıklar içerisinde 183 ülkeden 134'ünde erken ölümlerin birinci veya kalp damar sistemi hastalıklarından sonra ikinci önde gelen nedenidir. 2030 yılına kadar hızla artarak yıllık 22 milyondan fazla yeni vaka ortaya çıkması ile birinci sıraya yerleşeceği öngörülmektedir (Keskinkılıç et al., 2016). Hem kanser vakalarının hem de kansere bağlı ölümlerin artması ve kanser yönetiminin genellikle diğer hastalıklardan karmaşık olması, konunun bütün dünyada araştırmacıların dikkat merkezinde olmasını sağlamaktadır. Şekil 1.1'de bütün dünyada her geçen yıl kanser araştırmalarının katlanarak artma dinamiği gösterilmiştir.

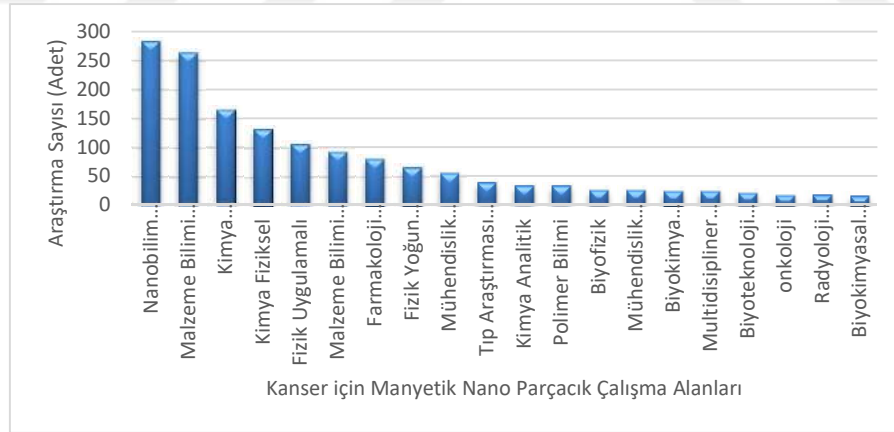


Şekil 1. 1: Kanser araştırmalarının yıllara göre dağılımı. (Kaynak: Web of Knowledge, Arama terimi: 'cancer', Arama tarihi: Kasım 2022).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2014 ve 2020 yıllarında yayınladığı raporlardaki veriler karşılaştırıldığında, yeni vakalardaki artış yaklaşık %30 iken kanser kaynaklı ölümlerdeki artış %20'dir (Organization, 2020; Stewart & Wild, 2014). Bu nedenle küresel bir sağlık sorunu olan kanser tedavisinde daha güvenli, daha etkili tedavi seçeneklerini keşfetmek ve geliştirmek için bilim insanları multidisipliner çalışmalara hız vermektedirler. Ancak yapılan çalışmalarda multidisipliner katkının son yıllarda artması ile önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, kanser tedavi yöntemlerinde etkin ve güvenilir olarak uygulanan tam bir yöntemin olduğunu söylemek hala çok zordur.

Aslında kanser gibi hastalıkların tedavisindeki başarısızlığın temel nedeni ilaç keşif sorunlarından ziyade ilaç dağıtım sorunlarından kaynaklanmaktadır. Doğru ilacı, doğru yerde, doğru zamanda ve doğru dozda vermek, kanserle birlikte diğer tüm hastalık türlerinin

de tedavi sonuçlarını iyileştirmeye yardımcı olabilir. Sağlıklı dokulardaki seviyesinde eşzamanlı bir artış olmaksızın, ilaç moleküllerini seçici olarak hastalıklı bölgeye gönderebilecek tekniklerin/yöntemlerin (ilaç hedefleme-Drag Targeting-DT) geliştirilmesi, şu anda kanser araştırmalarının en aktif alanlarından birisidir. Çünkü antikanser ilaçlarının seçiciliklerinin olmaması ve doz bağımlı olması kanserin ilaçla tedavisinde çoğu zor problemi de beraberinde getirmesine neden olmaktadır. Bu problemlerden en önemlisi antikanser ilaçların vücudumuzdaki normal olarak bölünen hücreler de dâhil olmak üzere hızla bölünen tüm hücreleri yok etmesiyle (Pardee & Stein, 2009) birlikte karşılaştığımız ikilemdir. Ayrıca bu tedavilerde meme kanseri tedavisinde olduğu gibi hastalarda kalp krizlerine (Carvalho et al., 2009; Pugazhendhi et al., 2018) kadar varan ciddi yan etkiler gibi organa özgü toksisite de oluşabilir (Alexiou et al., 2011). Bu nedenle kanser tedavisinde kullanılan ilaçların bizzat hasta bölgeye hedeflenme yöntemi kanser tedavisinde en etkin yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Özellikle Manyetik Nanoparçacıklar (MNP-Magnetic Nanoparticle) kullanılarak yapılan Manyetik İlaç Hedefleme (MDT-Magnetic Drug Targeting) sistemleri kanserin ilaçla tedavisinde karşılaşılan bu ikilemi aşmak için önemli ve yeni bir girişim olarak hızla gelişmektedir.

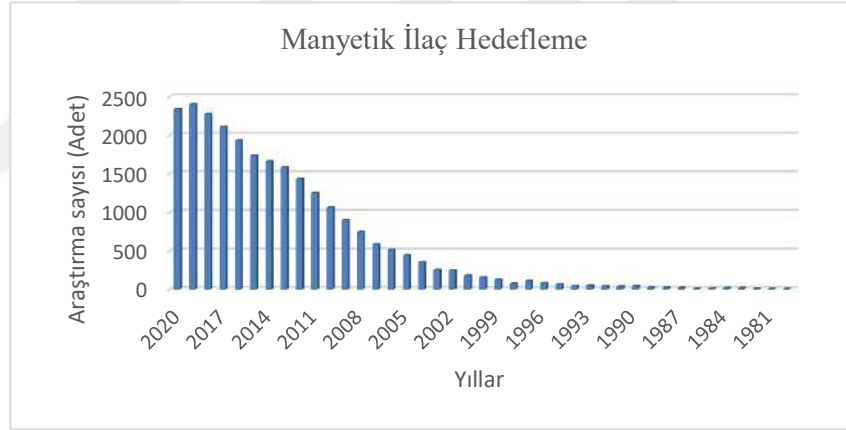


Şekil 1. 2: Manyetik Nanoparçacıkların araştırma alanlarının dağılımı (Kaynak: Web of Knowledge, Arama terimleri: ‘magnetic nano particle’ and ‘cancer’, Arama tarihi: Kasım 2022).

Şekil 1.2’de görüldüğü gibi, genel olarak MDT’de kullanılan MNPlar, benzersiz fiziksel, kimyasal ve termal özelliklerinden dolayı birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.2).

MNPlerin en önemli avantajlarından birincisi, birkaç nanometreden onlarca nanometreye kadar değişen boyutları sayesinde hücre (10– 100 μm), virüs (20 – 450 nm), protein (5– 50 nm) veya gen (2 nm genişliğinde ve 10– 100 nm uzunluğunda) ile ilgili

araştırmalarda kullanabilmelerini sağlamaktadır. İkincisi, MNPler manyetiktir, yani dış bir manyetik alan gradyanı ile manipüle edilebilirler. Ayrıca MNPler, boyuta bağlı süperparamanyetizma sergilerler ve dış manyetik alanda mıknatıslandıktan sonra alan kaldırıldığında mıknatıslanma özelliklerini kaybederler. Bu da, MNPlerin veya manyetik olarak etiketlenmiş biyolojik ajanların taşınmasını ve/veya hareketsizleştirilmesini içeren birçok uygulamalara imkân sağlar. Dolayısıyla MNPler, biyolojik moleküller ile kaplanarak işlevselleştirilebilirler. Bu şekilde, bir kemoterapi ilacı, tümör gibi vücudun hedeflenen bir bölgesine ulaştırılması için dizayn edilebilir. Üçüncüsü, MNPler hipertermi ajanları olarak, dış alternatif manyetik alanın etkisiyle kolaylıkla ısınabilirler. Bu sayede tümör gibi hedeflenen dokulara toksik miktarlarda termal enerji verilerek kanserli hücrenin etkin olarak tahrip olmasına imkân sağlanır (Bohara et al., 2016; Pankhurst et al., 2003). Bu avantajlarından dolayı MNP ile ilgili araştırma sayısı tüm dünyada hızla yükselen bir trend sergilemektedir.



Şekil 1. 3: Manyetik İlaç Hedefleme araştırmalarının yıllara göre dağılımı (Kaynak: Web of Knowledge, Arama terimleri: 'magnetic drug targeting', Arama tarihi: Mayıs 2021).

MDT ile ilgili; WOS'ta Mayıs 2021 tarihi itibarı ile 271 adedi Türkiye'de yapılan çalışmalar olmak üzere 25504 adet makaleye ulaşılmıştır (Şekil 1.3). Web of Science'te 'magnetic drug targeting' arama terimi ile yapılan aramada çıkan araştırma sayısı 1980-1990 yılları arasında 210 adet, 1991-2000 yılları arasında 776 adet, 2001-2010 yılları arasında 5283 adet ve son olarak 2011-2020 yılları arasında 18744 adettir. Bu arada literatürde "Web of Science"ta taranmayan çok sayıda makale ve bildirinin olduğunu da unutmamak gerekir. Hem MNP için hem de MDT için yıllara göre grafiklerdeki artış, problemin ne kadar önemli ve güncel olduğunu göstermektedir ve bu alanda çalışılacak çok sayıda problem vardır. Ayrıca, dünya çapındaki bu hızlı gelişim ve araştırmaya (Şekil 1.2

ve Şekil 1.3) rağmen Türkiye’de her ne kadar yükselen bir eğri gösterse de, bu konuda yapılan çalışmaların sayısı henüz yok denecek kadar az düzeydedir.

Aslında MDT kavramı tıpta yeni değildir, örneğin 1960'tan beri manyetik sıvılar tıpta kullanılmaktadır (Alexiou et al., 2002). Gilchrist'in çalışmaları (1957) (Gilchrist et al., 1957) ve daha sonra bu çalışmalardan yola çıkan Turner ve Rand (1975) (Turner et al., 1975), MNPlerin yönlendirilmesi yönteminin ve hipertermi araştırmalarının temelini atarak daha sonraki yapılacak olan ilaç hedefleme çalışmalarına da ışık tutmuşlardır. Vücuttaki belirli bölgeleri hedeflemek için manyetik mikro ve nanoparçacıkların terapötik ilaç taşıyıcıları olarak hareket etme fikri ise 1970'lerin sonlarına kadar uzanmaktadır (Mosbach & Schröder, 1979; Senyei et al., 1978). Widder ve arkadaşları, sitotoksik ilaçların bağlanabileceği manyetik mikro ve nanoparçacıklar geliştirmişlerdir (Widder et al., 1978). Dünya çapında manyetik bir ilacı hedefleme ile ilgili insanlarda ilk klinik deneyler ise, antikanser ilaç olan epirubisinin kimyasal olarak bağlandığı ferro akışkan (parçacık boyutu 100 nm) kullanan Lübbe ve ark. (1996) tarafından yapılan ve özellikle MDT uygulamaları için literatürde kilometre taşları olarak sayılabilecek çalışmalar (Lübbe et al., 2001; Lübbe & Bergemann, 1997; Lübbe et al., 1999; Lübbe, Bergemann, Huhnt, et al., 1996; Lübbe, Bergemann, Riess, et al., 1996) arasındadır.

MDT sistemleri, MNPlere antikanser ilaç bağlanarak (Alexiou et al., 2002; Alexiou et al., 2011; Lübbe et al., 2001; Lübbe & Bergemann, 1997; Lübbe et al., 1999; Lübbe, Bergemann, Huhnt, et al., 1996; Lübbe, Bergemann, Riess, et al., 1996); kullanılan ilacın daha az dozunun hastaya verilip, ilacın kanserli dokuya dış manyetik alan etkisiyle yönlendirilmesi ve dolayısıyla maksimum etki sağlanması prensibi ile çalışır. Dolayısıyla MDT’de temel hedef, antikanser ilaçlarının yan etkilerinin azaltılması ya da ortadan kaldırılması ve ilaç dozunun maksimumunun tümörlü dokuya yönlendirilerek, mümkünse kanserli hücrelerin yok edilmesi potansiyelinin sağlanmasıdır. MDT kullanılarak yapılan kanser tedavi yönteminin etkinliğinin artırılmasının en önemli faktörü ise ilaçlara manyetik özelliklerin kazandırılmasıdır. Bunun yöntemi ise antikanser ilaçlarının manyetik bileşenler olan MNPlere bağlanmasıdır.

Günümüzde kanser ilaçlarının çoğunun manyetik bileşenlerle bağlantıları elde edilmiştir (Jain et al., 2005; Lübbe, Bergemann, Riess, et al., 1996; Mody et al., 2014; Pankhurst et al., 2003; Tietze et al., 2015). MNP ve kanser ilaçlarının birlikte kullanıldığı çalışmaların kapsamlı olmayan listesi referanslarla birlikte Çizelge 1,1’de örnekler şeklinde

verilmiştir. Çizelge 1.1’de belirtilen antineoplastik ilaçların dışında özellikle meme kanseri hormon tedavisinde meme ameliyatı sonrası hastalığın tekrarlamasını (nüks) önleyici olarak kullanılan (adjuvan/koruyucu tedavi) Tamoksifen (Majd et al., 2013) gibi ilaçlar da MNPlere bağlanmıştır.

Çizelge 1. 1: MNP ve kanser ilaçlarının birlikte kullanıldığı çalışmaların kapsamlı olmayan listesi.

Antineoplastik İlaç Grubu	MNP Bağlanan İlaç Adı	Referans
Sitotoksik Antibiyotikler (Antrasiklin Grubu İlaçlar)	Doksorubisin (Doxorubicin)	(Liang et al., 2016; Munnier et al., 2008)
	Mitoksantron (Mitoxantrone)	(Heidari Majd et al., 2013; Krukemeyer et al., 2012)
	Epirubisin (Epirubicin)	(Jalalian et al., 2013; Xiong et al., 2017)
	Daunorubisin (Daunorubicin)	(Lai et al., 2009; Wang et al., 2011)
	İdarubisin (Idarubicin)	(Gunduz et al., 2014)
Monoklonal Antikorlar	Trastuzumab (Trastuzumab)	(Almaki et al., 2017)
	Rituksimab (Rituximab)	(Azadbakht et al., 2018; Song et al., 2020)
	Setuksimab (Cetuximab)	(Kaluzova et al., 2015; Zhang et al., 2019)
	Bevasizumab (Bevacizumab)	(Lin et al., 2018; Savin et al., 2019)
Taksanlar	Paklitaksel (Paclitaxel)	(Chorny et al., 2010; Tarantash et al., 2018)
	Dosetaksel (Docetaxel)	(Ling et al., 2011; Panda et al., 2019)
Pilatin	Sispilatin (Cisplatin)	(Babincova et al., 2008; Toro-Cordova et al., 2018)
	Karboplatin (Carboplatin)	(Davarpanah et al., 2018; Song et al., 2019)
	Okzaliplatin (Oxaliplatin)	(Jabalera et al., 2019; Liu et al., 2018)
Vinka Alkaloidleri ve Analogları	Vinblastin (Vinblastine)	(Albermani et al., 2009; Huang et al., 2019)
	Vinkristin (Vincristine)	(Al-Musawi et al., 2021; Wu et al., 2016)
Diğer Sitotoksik Antibiyotikler	Bleomisin (Bleomycin)	(Kavaz et al., 2010; Xu et al., 2013)
	Mitomisin (Mitomycin)	(Ren et al., 2005; Yan et al., 2006)
Primidin Analogları	Sitarabin (Cytarabine)	(Shabani et al., 2019)
	Fluorourasil (Fluorouracil)	(Ehi-Eromosele et al., 2017; Hashemi-Moghaddam et al., 2016)
	Gemsitabin (Gemcitabine)	(Parsian et al., 2016; Viota et al., 2013)
	Kapesitabin (Capecitabine)	(Afzali et al., 2020; Ghadiri et al., 2017)
	Azasitidin (Azacitidine)	(Liu et al., 2010)
	Urasil (Uracil)	(Medine et al., 2011)
Nitrojen Mustard Analogları	Klorambusil (Chlorambucil)	(Yuan et al., 2010)
	Melfalan (Melphalan)	(Shanmugavel & Karthikeyan, 2014)
	İfosfamide (Ifosfamide)	(Kong et al., 2015)

	Metotreksat (Methotrexate)	(Attari et al., 2019; Kohler et al., 2006)
Folik Asit Analogları	Pemetrekset Disodyum (Pemetrexed Disodium)	(Ak et al., 2020; Mohapatra et al., 2014)
	İmatinib (Imatinib)	(Dahiya & Dureja, 2016; Karimi Ghezeli et al., 2019)
Protein Kinaz İnhibitörleri	Gefitinib (Gefitinib)	(Borg et al., 2020)

MDT’de kullanılan antikanser ilaçlarının bağlandığı MNPlerin oluşturulmaları için çeşitli sentez işlemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bütün bu sentez işlemlerinin sonucunda ise manyetik özellik kazandırılmış ilaçların manyetik duyarlılıkları mümkün olabilecek düzeyde yüksek olmalıdır. Antikanser ilaçlarının yüksek manyetik alınganlığa sahip olmasını sağlamak için MNP olarak demir oksit nanoparçacıkları kullanılmaktadır. Başta fizik, kimya ve biyoloji olmak üzere oldukça yaygın kullanım alanı olan bu parçacıkların elde edilmesi için çok sayıda sentez yöntemleri mevcuttur (Gupta & Gupta, 2005). Özellikle, şekil kontrollü, yüksek kararlılık ve monodispers MNPler elde etmek için etkili sentetik yollar halen geliştirilmeye devam etmektedir. Bunların içerisinde en yaygın olarak, birlikte çökeltme, mikroemülsiyon, hidrotermal ve temel parçalanma yöntemleri öne çıkmaktadır (Bruschi & de Toledo, 2019; Faraji et al., 2010). Bu yöntemler arasında ise kimyasal birlikte çökeltme yöntemi, oda sıcaklığında ya da daha yüksek sıcaklıklarda inert atmosfer altında bir bazın Fe^{2+}/Fe^{3+} eklenmesi ile demir oksitlerin (ya Fe_3O_4 ya da $\gamma - Fe_2O_3$) sentezlenmesinde kullanılan ucuz ve kolay bir yöntemdir (Hyeon, 2003; Laurent et al., 2008). Biyomedikal uygulamalar için MNPlerin tasarımında göz önünde bulundurulması gereken bir diğer kritik nokta, manyetik çekirdeğe dahil edilen manyetik iyonun toksisitesidir. Yüzey kaplamalarının kullanılması, hem toksik iyonların manyetik çekirdekten biyolojik ortama salınımını önler hem de manyetik çekirdeğin oksitlenmeden ve korozyondan korunmasını sağlayan çift taraflı bir izolasyon oluşturur (Hyeon, 2003; Laurent et al., 2008). Yüzey kaplaması biyogizliliği/biyouyumluluğu sağlar ve aynı zamanda MNP’nin ilaçlarla fonksiyonelleştirilmesine de bir yol oluşturur (Laurent et al., 2008).

MDT (Alexiou et al., 2011) ile birlikte manyetik hücre ayırma (Antfolk & Laurell, 2017; Zborowski & Chalmers, 2011), manyetik hipertermi (Ortega & Pankhurst, 2013; Perigo et al., 2015; Salunkhe et al., 2014), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) (Boutry et al., 2006; Chouly et al., 1996; Corot et al., 2006; Jung & Jacobs, 1995; Weissleder et al., 1995), gen tedavisi (Plank et al., 2003; Scherer et al., 2002) gibi alanlar MNPler kullanılarak yapılan çalışmalardan bazılarıdır. Aslında tıp ve biyolojinin alanları olan bu alanların dışında

da, MNPlerin, ekolojik (Abbasov, 2019; Watson & Boorman, 1986; Watson, 1973), maden (Birss et al., 1976; Karmazin, 1970; Svoboda, 2004), nükleer, termal ve enerji santralleri (Collan et al., 1977; Kelland, 1973; Kelland, 1998) ve diğer sanayi alanlarında uygulamaları vardır.

MDT, temel olarak iki multidisipliner çalışma içermektedir. Bunlardan ilki kontrol edilebilir ve iyi manyetik özelliğe sahip ilaçların (akıllı ilaçların) sentezlenmesi, hazırlanması ve yönlendirilmesi, ikincisi ise, sentezlenen manyetik özellikli ilaçların hedef bölgelere dış manyetik alanın etkisinde taşınması, tutulması ve salımı ile etkin tedavinin oluşturulması şeklindedir. MNPlerin sentezlenme çalışmaları; sentezin yöntemleri ve tekrarlanabilirliği, sentezlenen parçacıkların boyutları ve dağılımları, stabilizasyonu, toksisitesi, vücut içinde sistemik dolaşımında daha uzun süre kalabilmesi için biyoyumluğu ve biyogizliliği sağlayacak bir malzeme ile kaplanması son olarak da ilaç bağlanması aşamalarını içermektedir. İlaç taşınması çalışmaları ise; yüksek gradyanlı manyetik alan oluşturulması, bu manyetik alanın sentezlenen parçacıkların boyutu ile ilişkisi, MNPlerin damarlardaki iletim profilleri, manyetohidrodinamik etki, kan reolojisi, kanser hücrelerinin fizyolojisi gibi çalışmaları içermektedir.

Manyetik özellik kazandırılmış kanser ilaçlarının kanser tedavisindeki etkinliğinin artırılması için; bu ilaçların kayıpsız ve hızlı bir şekilde kanser bölgesine taşınması ve bu bölgede lokalize edilmesi gerekir. Bu problemin çözümü ise, yüksek ve etkili dış manyetik alanlara sahip olan düzeneklerinin oluşturulması ile sağlanabilmektedir. Öte yandan bu sistemlerin tasarımı da, tıp ve biyolojik sistemlerde kullanılan cihaz ve ekipmanların özelliklerine ve standartlarına cevap vermelidir.

Genelde akıllı ilaç formuna getirmek için kullanılan MNPler süperparamanyetik özelliktedir. Başka bir deyişle, bu ilaçların manyetik özelliği çok da yüksek değildir. Dolayısıyla bu parçacıkların yüksek viskozite özellikli ortamlarda (biyolojik sıvılar-kan serum- hücre sıvıları) etkin olarak taşınabilmesi için Yüksek Gradyantlı Manyetik Alanların kullanılması gerekmektedir. Çünkü bu tür alanlarda manyetik özellikli parçacıklara, yeterince büyük değerlere ulaşan kuvvet etkisi oluşturmak mümkündür. Yüksek gradyanlı manyetik alanlarda mikron ve submikron boyutlu parçacıklara etkiyen manyetik kuvvetin ifadesi aşağıdaki gibidir.

$$\mathbf{F}_M = \frac{\lambda_p w_p}{\mu_0} \nabla \frac{B^2}{2} \quad (1.1)$$

burada λ_p tutulan parçacıkların manyetik alınganlığı, w_p parçacığın (veya manyetik ilacın) hacmi, B dış manyetik alan yoğunluğu, $\mu_0 = 4\pi 10^{-7}$ H/m manyetik sabittir. Denklem 1.1'den görüldüğü gibi manyetik kuvvetin değeri manyetik alanın gradyant faktörüyle belirlenir (∇B^2). Günümüzde MDT uygulamalarına ait yapılan bilimsel çalışmalarda farklı yapıya sahip olan gradyantlı manyetik alanlar kullanılmaktadır (Furlani, 2001; Melville et al., 1975; Svoboda, 2004; Zborowski & Chalmers, 2011). Fakat kanser hücrelerinin durumu, hasta bölgelerin geometrisi, fizikokimyasal özellikleri ve biyo karakteristiklikleri göz önüne alındığında geleneksel manyetik sistemler yetersiz kalmaktadır ve farklı durumlar için farklı gradyantlı manyetik alanların geliştirilmesi gereksinimi açıkça görülmektedir. Diğer taraftan literatürde sunulan MDT çalışmalarının incelenmesinde, manyetik özellikli parçacıkların taşındığı ortamların fiziksel, kimyasal ve reolojik özelliklerinin dikkate alınmasının da yetersiz olduğu görülmektedir. Çünkü yapılan MDT uygulamalarında, taşıyıcı ortamların (kan serum vb.) genellikle lineer (Newtonyen) olduğu varsayılmaktadır. Oysa bu tür ortamlar özellikle de kan, reolojik bir sıvıdır. Dahası farklı koşullarda kanın reolojik özellikleri non-Newtonyen olmakla birlikte hem psödoplastik hem de dilatant ve hatta tikstropik özellikler sergilediği de bilinmektedir (Krishnan et al., 2010). Bu durumda ise manyetik ilaçların tedavi edilecek bölgelere taşınmasının hidrodinamiği çok farklı özelliklere sahip olur. Bu özelliklerin MDT uygulamalarında dikkate alınmaması ise bu işlemin performansını değerlendirmede ciddi hatalara yol açar. Tez çalışması kapsamında yapılan literatür taramasında bu problemin hemen hemen hiç ya da yeterince incelenmediği gözlenmiştir.

Bu literatür araştırmalarının sonuçlarını incelediğimizde, MDT'de odaklanması gereken güncel problemleri, genel olarak aşağıdaki gibi sıralayabiliriz;

- 1- Sentez bakımından;
 - a) Manyetik özellik kazandırılmış antikanser ilacın sentezi,
 - b) Antikanser ilacın manyetik alandaki cevabı,
 - c) Geleneksel tedavi ile manyetik özellik kazandırılmış ilaçlarla yapılan tedavi sürelerinin karşılaştırılması ve değerlendirilmesi.
- 2- Genelde kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar çok pahalıdır. Bu ilaçlara manyetik özelliklerin kazandırılması işlemleri ise bu ilaçların maliyetlerini daha da arttırmaktadır. Bu nedenle fiyatların düşürebilmesi için yeni fizikokimyasal sentez yöntemleri araştırılmalıdır.

- 3- Kanser ilaçlarının etkinliği ve en kısa yoldan hasta bölgeye taşınması için baskın rol MDT'ye aittir. Bununla birlikte MDT'nin kendisine has çeşitli zorlukları vardır. Çünkü Manyetik taşımanın birçok alanda (maden, kimya, çevre) yaygın olarak kullanılmasına rağmen, ilaçların taşınmasında direkt olarak kullanılabilmesi için çözülmesi gereken çeşitli problemler hala mevcuttur.
- 4- MDT yönteminin, kanser tedavisinde başarılı ve umut verici bir yöntem olarak görülmesine rağmen, bu yöntemin teori ve pratiğinin geliştirilmesi halen yeterli değildir ve bu problem güncel olarak kalmaktadır.
- 5- İlaçlar damarlar aracılığıyla vücut yüzeyinin altında taşınacağından bu bölgelerde yüksek gradyanlı manyetik alanların oluşturulması önemli ve ciddi bir problemdir. Bu nedenle, yüksek gradyanlı manyetik alan yapılarının tasarımı ve oluşturulması ve bu alanların teorik/deneysel incelenmesi sonucu kullanım yerlerine göre öneriler verilmesi gerekir.
- 6- Küçük boyutlu MNPlar kullanılarak ilaç tedavi safhası içeren, yüksek manyetik alınganlığa sahip olan yeni tür kanser ilaçlarının sentezlenerek elde edilmesi ve bu parçacıkların gradyanlı manyetik alandaki davranış özelliklerinin in-vivo ve in-vitro olarak incelenmesi gerekir.
- 7- Farklı fizikokimyasal özelliklere ve geometriye sahip olan ortamlarda manyetik özellikli kanser ilaçlarına etkin manyetik alan uygulayabilecek özel düzenek ve sistemlerin tasarımı ve incelenmesi gerekir.
- 8- Hem sağlık hem tedavi (toksikoloji, ekolojik, hijyenik vb.) bakımından yüksek kaliteli ve verimli manyetik özellikli ilaçların elde edilmesi için sentezlenmiş bu ilaçların in-vivo deneyler yapılmadan laboratuvar koşullarında in-vitro deneylerin yapılarak sonuçların değerlendirilmesi ve tavsiyeler verilmesi, bu amaçla gerçek doku koşullarına yakın olabilecek fizikokimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olan akışkan ortamların veya yapay süspansiyonların örneğin yapay kan örneklerinin seçilmesi ve üzerinde deneylerin yapılması gerekir.
- 9- İn-vitro deneysel çalışmaların sonuçlarını değerlendirerek; MDT teori ve pratiğinin bu sistemin fizikokimyasal, hidrodinamik, manyetik, biyolojik, geometrik ve reolojik özelliklerini de göz önüne alan daha kapsamlı teorik modellerinin geliştirilmesi gerekir.
- 10- Elde edilen teorik ve deneysel sonuçlara göre yeni sentezlenmiş kanser (özellikle meme kanserinde kullanılan antikanser ilacı olan Transtuzumab) ilaçlarının MDT

yöntemi kullanılarak kanser tedavisinde daha etkin sonuçlar elde edilebilmesi için pratik tavsiyelerin önerilmesi gerekir.

- 11- MDT problemlerinin incelenmesinde yapılan bütün çalışmalarda manyetik ilaçların taşınması ortamı, basit Newtonyen sıvı bazında ve kanın reolojik özellikleri göz önüne alınmadan denenmiştir. Oysa kan ciddi bir şekilde Newtonyen olmayan (non-Newtonyen) reolojik özelliğe sahiptir. Dahası kanın direk kullanımının zor veya neredeyse mümkün olmaması (pıhtılaşma, yapısını değişmesi, güvenlik sorunları vb.) yapılan bütün deneysel çalışmaların yetersiz sayıda olmasına neden olmuştur.
- 12- Bütün yapılan çalışma ve deneylere rağmen hemen hemen kanserin bütün türlerinin, özellikle de meme kanserinin tedavisinde yeni ve disiplinlerarası yöntemlerin araştırılması ve geliştirilmesi güncel problemlerden biri olarak kalmaktadır.

1.1. Tez Çalışmasının Amacı ve Kapsamı

Kanser tedavisinde, yüksek verimlilik beklenen çoğu ilacın manyetik bağlantı bileşenlerinin bulunmasına rağmen, hem yeni çıkan ilaçlara manyetik özellik kazandırılması hem de mevcut ilaçların yönlendirilmesi ile ilgili halen teorik ve uygulama bakımından ciddi problemler bulunmaktadır. Kanser ilaçlarının yönlendirilmesi ve taşınması işlemlerinde karşılaşılan problemlerin in-vitro olarak modellenmesi ve çözümü için yapılan çalışma ve araştırmalar yetersizdir.

Doktora tez çalışmasının amacı; günümüzde artan kanser vakalarının özellikle de meme kanserinin tedavisinde kullanılan antikanser ilaçlarına manyetik özellik kazandırma imkânlarının araştırılması, ilaçları taşımak için Kan İmitasyon Malzemelerinin (KİM) belirlenmesi, bu işlemler için gereken uygun fizikokimyasal, biyolojik, manyetik, geometrik ve reolojik özellikleri de göz önüne alan bir MDT sisteminin geliştirilmesi, teorik ve deneysel incelenmesi olarak hedeflenmiştir.

Tıp ve biyolojide yapılan MNP sentezleme, ilaç bağlama ve MNPlerin MDT aracılığı ile taşınması için son 30 yılda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar değerlendirilerek bu tez çalışmasında aşağıdaki önemli problemlerin çözülmesi hedeflenmiştir.

- 1- Literatürde sunulmayan veya az ışıklandırılan çoğu ilacın özellikle Doxorubisin (DOX), Transtuzumab gibi meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaçların laboratuvar

- koşullarında manyetik bileşenli ilaçlar şeklinde sentezlenmesi (ilaçların akıllı forma getirilmesi) imkânlarının araştırılması,
- 2- Kanser tedavisinde kullanılan bu ilaçların dolaşım modellerinin in-vitro ortamda oluşturulması için gerekli düzeneklerin kurulması ve uygun deneylerin yapılması,
- 3- MDT teori ve pratiğinin geliştirilmesi, bu kapsamda;
- a) Tıp ve biyolojik işlemlerde kullanılabilecek yüksek gradyanlı manyetik alan sistemlerinin oluşturulması, bu alanların ölçümlerinin yapılması, değerlendirilmesi ve teorik modellerinin oluşturulması,
 - b) MDT’de taşıyıcı ortamların (örneğin kan) reolojik özelliklerini göz önüne alan teorik modellerin oluşturulması ve bu modellerin deneysel olarak incelenmesi (akım taşıyan tel, sabit mıknatıs, solenoid vb.),
 - c) Literatür araştırmalarından görüldüğü gibi, in-vitro kan örnekleri üzerinde yapılan çalışmaların gerçekleştirilmesinin pratikte zor olduğu göz önünde tutularak gerçek kan ile değil yapay kan olan KİM (Kan İmitasyon Malzemeleri) ile deneylerin yapılması öngörülmektedir. Bu kan örnekleri olan KİMLer gerçek kanda olduğu gibi reolojik özelliklere sahiptirler ve kolaylıkla deneylerde kullanılabilirler. Bu nedenle Tez çalışmasında KİM örneklerinin reolojik özelliklerinin incelenmesi öngörülmüştür.
- 4- Manyetik özellikli ilaçların sentezlenmesi ve reolojik özelliklerinin incelenmesi dikkate alınarak MDT işlemlerinin teori ve deneysel sonuçlarının yorumlanması ve pratikte uygulanması için önerilerin hazırlanması.

Tez çalışmasında bu problemlerin çözülmesi için benzer konularda yapılan ulusal ve uluslararası kapsamda geniş bir yayın taraması yapılmıştır. Bu tez çalışmasında, ODTÜ Merkez Laboratuvarı, İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi olan İBTAM Laboratuvarı, İnönü Üniversitesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Laboratuvarları, Biyomedikal Mühendisliği Laboratuvarları ve Kimya Mühendisliği Laboratuvarı kullanılmıştır. Tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından, 775-BAP-Tez ve 767-BAP-ÇAP nolu projeler ile desteklenmiştir. Proje kapsamında özel deney düzenekleri tasarlanmış, malzemeler temin edilmiş ve öngörülen problemlere uygun olarak deneyler yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Tez çalışması multidisipliner kapsamda yürütülmüştür.

Bu tez çalışması, 133 sayfa ana metinden, 62 adet şekil, 11 adet çizelge, 285 adet kaynak, Türkçe ve İngilizce yazılmış özet kısmından, Teşekkür ve Önsöz, Onur Sözü, İçindekiler, Şekiller Dizini, Çizelgeler Dizini, Özgeçmiş, Semboller ve Kısaltmalar kısımlarından oluşmuştur.

Tez çalışması bölümlerinin içerikleri kısaca aşağıdaki gibi özetlenir;

1. Giriş: Genel olarak manyetik özellik kazandırılmış nanoparçacıkların ve bu parçacıkların hasta bölgelere taşınması için kullanılan yeni bir bilim alanı olan MDT sistemlerinin gelişim tarihi ve bu yöntemin bir disiplinlerarası alan olarak, literatürde verilen teori ve pratiğine ait yapılan çalışmalar, elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu değerlendirilmelere göre MDT teori ve pratiğinin halen yeterince incelenmeyen problemleri belirlenmiş ve bu problemlerden gidilerek tez çalışmasının amaç ve kapsamı oluşturulmuştur.
2. Kavramlar: Tezin bu kısmında disiplinlerarası bir alan olarak MDT sisteminin temel bileşenleri olan sentez, manyetodinamik, reodinamik, MNPlar ve bu sistemlerin fizikokimyasal özelliklerinin araştırılması, teori ve pratiğinin temel kavramları kısaca verilmiştir.
3. Materyal ve Metot: Tez çalışmasında gerçekleştirilen teori ve deneysel çalışmaların bilimsel temelleri ile birlikte gereken teorik yöntemler ve deney setleri ve düzenekler verilmiştir. MNPlerin hazırlanması, sentezi, kaplanması ve ilaç bağlanması yöntemleri gerçekleştirilmiştir. MDTlerin incelenmesi için yeni bir yaklaşım yöntemi, KİMlerin kullanılması yöntemi, önerilmiş bu amaçla KİM modelleri oluşturulmuş ve bu KİMlerin reolojik özellikleri manyetik alan altında ve manyetik alan olmadan incelenmiştir. MDT sistemlerindeki gradyanlı manyetik alanların ölçülmesi için 3D yazıcı prensibiyle çalışan prototip manyetometre tasarlanmış ve bu manyetometre kullanılarak deneysel ölçümler yapılmıştır.
4. Bulgular ve Tartışma: Bu bölümde, manyetik özellik kazandırılmış ilaçların ve MNPlerin gradyanlı manyetik alanda, taşıyıcı ortamın (KİM) reolojik özellikleri dikkate alınarak MDT sisteminin teori ve pratiği geliştirilmiştir. Sabit $NdFeB$ mıknatısların gradyanlı manyetik alanının basit yaklaşık teorik modelleri oluşturulmuş, deneysel ölçümleri yapılmış ve bu modellerin deneysel verilerle

uyumluluğu incelenmiştir. MDTlerde taşıyıcı non-Newtonyen ortamların (KİM) akış profillerinin belirlenmesi için yeni bir teorik yaklaşım olan “Kuvazi-Newtonyen Yaklaşımı Yöntemi” geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Mıknatıslanmış tel ile oluşturulan MDTlerin teorisi geliştirilmiş, bu sistemler için akım taşıyan tel ve solenoid mıknatıslanma sistemlerinin kullanım imkânları teorik olarak incelenmiştir. Taşıyıcı ortamların manyetik alanda etkileşiminde kullanılabilen ve Dijital Sinyal Kontrol ile ayarlanabilen solenoid türü elektromanyetik pompa teorisi oluşturulmuştur.

5. Sonuçlar ve Öneriler: Tez çalışmasında yapılan teorik ve deneysel incelemelerden elde edilen sonuçların MDT sistemlerinin performansının geliştirilmesindeki önemi değerlendirilmiş, elde edilen sonuçların disiplinlerarası kapsamdaki diğer bilim alanlarına katkıları vurgulanmıştır. İleride MDT teori ve pratiğinin geliştirilmesi için önemli olan bazı araştırma konuları gösterilmiştir.

2. KAVRAMLAR

2.1. Kanser Hakkında Kısa Bilgi

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve diğer dokulara yayılma potansiyeli olan hastalıklar için kullanılan genel bir terimdir (Lodish et al., 2016). Birçok kaynakta 100'ün üzerinde kanser türü geçmesine rağmen, DSÖ, 600'den fazla kanser türünü listelemektedir (Organization, 2020).

Dünyada ve Türkiye'de kanser: DSÖ'nün 2020 yılında yayınladığı raporda 2018 yılında en sık teşhis edilen kanser akciğer kanseridir (tüm vakaların %11,6'sı), onu meme kanseri (%11,6) ve kolorektal kanser (%10,2) izlemektedir (Berry & Curtis, 2003; Organization, 2020). Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de kanser en önemli toplumsal sağlık problemlerinden biridir. 2002 yılında ülkemizde kanserden ölümler tüm ölümlerin %12'sini oluşturmaktayken bu oran 2009'da %21'e çıkmıştır (Keskinkılıç et al., 2016). Bütün dünyada ve Türkiye'de kadınlar arasında görülen kanserler incelendiğinde neredeyse her dört kanser vakasından birinin meme kanseri olduğu görülmektedir (Berry & Curtis, 2003; Organization, 2020).

Kanser yüzünden muazzam insan potansiyeli kaybetmenin yanı sıra küresel kanser yükünün sağlık harcamalarındaki payı her geçen yıl katlanarak artmakta ve dünya çapında sağlık hizmetleri sistemleri üzerinde büyük bir baskı oluşturmaktadır. Bu harcamaların önemli bir kısmı kanser ilaçlarının maliyetidir (Walter, 2019). MDT ile kullanılacak antikanser ilacın dozunun azaltılması kemoterapide oluşacak yan etkileri azaltmanın yanı sıra hem ilacın maliyetini hem de yan etkiler için kullanılacak tedavi seçeneklerinin maliyetini önemli ölçüde azaltacaktır.

2.1.1. Kanser tedavi yöntemleri

Günümüzde çoğu kanser hastalıklarına henüz tam bir tedavi bulunamamakla birlikte kanserli hastalar için standart tedavi yöntemleri ameliyat (cerrahi), radyoterapi (radyasyon) ve kemoterapiyi (ilaç tedavisi) içermektedir (Atıcı, 2007). Standart kanser tedavi yöntemlerinden farklı olarak hormon tedavisi, hedeflenen tedavi, immünoterapi, kanser aşılı, gen tedavisi, kök hücre transplantasyonu da kullanılan tedaviler arasındadır (Rai & Morris, 2019).

2.1.2. Kemoterapi

Kanser tedavisinde en önemli dönüm noktalarından biri, ilaçla kanser tedavisi olan kemoterapidir (Pardee & Stein, 2009). Kemoterapinin etkinliği, tümöre ulaşan ilaçların konsantrasyonuna, maruziyet süresine ve çoğalan hücrelerin oranına bağlıdır. Kullanılan ilaçların seçicilikleri olmadığı (bazı istisnalar hariç) ve her birinin kendine özgü toksisite profili olduğu için etkileri kanser hücreleriyle sınırlı olmayıp vücutta çoğalan sağlıklı hücreleri de kapsar. Bu da, hastalara uygulanabilen ilaçların dozunu sınırlayan ve hastaların sağlığına zarar veren, hafiften öldürücüye kadar değişen yan etkiler meydana gelmesine neden olur (Carvalho et al., 2009; King & Robins, 2006; Rai & Morris, 2019).

Kemoterapide kullanılan ilaçların uygulama yolları: Kanser ilaçlarının etkisi, uygulama yolundan önemli ölçüde etkilenebilir. İnhalasyon, oral, intratümör, intravenöz (i.v.) veya intraperiton (i.p.) dahil olmak üzere bir dizi farklı yolla kanser ilaçları uygulanabilir. Bu yollar arasında kanser ilaçları genel olarak intravenöz (i.v.) yolla vücuda verilir ve tümör bölgesine ulaşmak için sistemik kan dolaşımını kullanır (Rai & Morris, 2019).

Doksorubisin (DOX): Meme kanseri tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan biri de hücrelerin gelişmesini, olgunlaşmasını ya da yayılmasını engelleyen antineoplastik ilaçlar grubundan olan DOX'dur. DOX'un DNA üzerinde çeşitli etkileri vardır (King & Robins, 2006) ve genel anlamda kanser tedavisinde kötü huylu hücrenin büyümesini durdurma ya da geriletme amacıyla kullanılır. Bu ilaç aynı zamanda meme kanseri dışında lenfomalar, yemek borusu kanseri, pankreas, mide, prostat gibi çeşitli kanser türlerinin tedavisi için yapılan kombinasyonlarda kullanılmakla birlikte oldukça toksiktir (Chu & Sartorelli). Benzer şekilde meme kanseri tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç türü de Transtuzumab'dır (Almaki et al., 2017; Jang et al., 2014).

2.2. Manyetizma

2.2.1. Manyetizmanın temel kavramları

Elektrik yüklerinin hareketi sonucunda meydana gelen manyetizma, biyolojik ve biyomedikal araştırmalara büyük katkıda bulunan alanlardan biridir (Andrä & Nowak, 2007). Manyetik alanın temel parametreleri olan **B** ve **H** arasındaki ilişki, malzemenin bir özelliğidir. Bazı malzemelerde (ve boş alanda), **B**, **H**'nin doğrusal bir fonksiyonudur, ancak genel olarak çok daha karmaşıktır ve bazen tek değerli bile değildir (Spaldin, 2010).

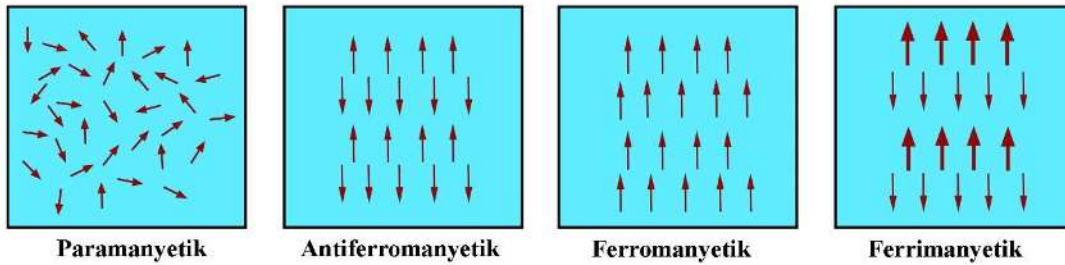
$$\mathbf{B} = \mathbf{H} + 4\pi \mathbf{M} \quad (2.1)$$

burada $\mathbf{M}$, ortamın mıknatıslanmasıdır. $\mathbf{B}$, $\mathbf{H}$ ve $\mathbf{M}$ arasındaki ilişki aşağıdaki gibidir (Spaldin, 2010);

$$\mathbf{B} = \mu_0(\mathbf{H} + \mathbf{M}) \quad (2.2)$$

burada μ_0 , boş alanın geçirgenliğidir. Mıknatıslanma ($\mathbf{M}$) birim hacim başına manyetik momenttir ve malzemelere göre farklılık gösterir. Tüm materyaller, atomik yapılarına ve sıcaklığına bağlı olarak verdikleri tepkilerle belli bir orana kadar manyetiktir (Pankhurst et al., 2003).

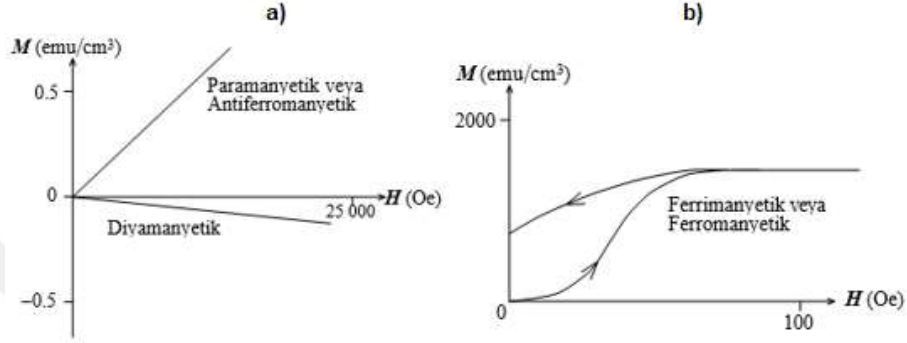
Manyetik alan yoğunluğu, $\mathbf{B}$, ortamın içindeki akı yoğunluğudur. Genel olarak, bir malzemenin içindeki akı yoğunluğu, dışarıdakilerden farklıdır. Aslında manyetik malzemeler iç ve dış akıları arasındaki farka göre sınıflandırılabilir. İçerideki akı yoğunluğu, dışarıdaki akı yoğunluğundan küçükse, malzeme *diyamanyetik* olarak adlandırılır. Bu malzemeler manyetik alanı içlerinden dışlama eğilimindedir. İçerideki akı yoğunluğu, dışarıdaki akı yoğunluğundan biraz daha fazlaysa, malzeme ya *paramanyetik* ya da *antiferromanyetik*'tir (örneğin MnO veya FeO). Birçok paramanyetik malzemede, dipol momentleri rastgele yönlendirilir ve antiferromanyetiklerde birbirlerine antiparalel olarak sıralanırlar, böylece her iki durumda da genel mıknatıslanma sıfırdır. Son olarak, eğer içerideki akı yoğunluğu, dışarıdaki akı yoğunluğundan çok daha büyükse, malzeme ya *ferromanyetik* ya da *ferrimanyetik*'tir. Ferromanyetik ve ferrimanyetikler, manyetik akıyı iç kısımlarında yoğunlaştırma eğilimindedir. Bu farklı manyetik malzeme türleri Şekil 2.1'de şematik olarak gösterilmiştir (Spaldin, 2010).



Şekil 2. 1: Manyetik malzemelerdeki manyetik dipollerin sıralanması (Spaldin, 2010).

$\mathbf{H}$ 'ye karşı $\mathbf{M}$ veya $\mathbf{B}$ grafiklerine mıknatıslanma eğrileri denir ve uygulanan alanın bir fonksiyonu olarak Şekil 2.2'de verilmiştir. Paramanyetik, antiferromanyetik ve diyamanyetik malzemeler için $\mathbf{M} - \mathbf{H}$ eğrileri doğrusaldır. Mıknatıslanmada oldukça küçük değişikliklere neden olmak için oldukça büyük alanların uygulanması gereklidir ve uygulanan alan çıkarıldığında mıknatıslanma kalmaz. Diyamanyetikler için, $\mathbf{M} - \mathbf{H}$

eğrisinin eğimi negatiftir, bu nedenle duyarlılık küçük ve negatiftir ve geçirgenlik 1'den biraz daha azdır. Paramanyetik ve antiferromanyetik malzemeler için eğim pozitifdir ve duyarlılık ve geçirgenlik buna karşılık gelen küçük ve pozitifdir ve sırasıyla 1'den biraz daha büyüktür (Şekil 2.2a). Şekil 2.2b, ferrimanyetik ve ferromanyetik malzemeler için mıknatıslanma eğrilerini göstermektedir (Spaldin, 2010).



Şekil 2. 2: Malzemelerin mıknatıslanma eğrileri. a) Diyamanyetik, paramanyetik ve antiferromanyetik malzemeler b) Ferrimanyetik ve ferromanyetik malzemeler (Spaldin, 2010).

Dikkat edilirse Şekil 2.2 a ve b’de eksen ölçekleri tamamen farklıdır. Bu farkın ilki, Şekil 2.2b’de görüldüğü gibi, çok daha küçük bir dış alanın uygulanmasında çok daha büyük bir mıknatıslanma elde edilir. İkincisi ise, doyumluk alanındaki bir artış, mıknatıslanmada sadece çok küçük bir artışa neden olur. Son olarak, doyumluktan sonra alanı sıfıra düşürmek, mıknatıslanmayı sıfıra indirmez. Bu fenomene histerezis denir ve çok önemlidir (Spaldin, 2010).

2.2.2. Manyetik malzemelerin sınıflandırılması

Diyamanyetizma: Diyamanyetik maddeler, herhangi bir mıknatıs tarafından, o mıknatısın manyetik alanı içerisindeyken manyetik alan çizgilerine zıt yönde mıknatıslanmaya uğrayabilen maddelere denir (Spaldin, 2010).

Paramanyetizma: Paramanyetik malzemelerde manyetik momentler sadece zayıf bir şekilde birbirine bağlanır ve bu nedenle termal enerji, manyetik momentlerin rastgele hizalanmasına neden olur. Bir manyetik alan uygulandığında, momentler hizalanmaya başlar, ancak bunların sadece küçük bir kısmı tüm pratik alan güçleri için alan yönüne saptırılır. Tüm ferromanyetik malzemeler, termal enerji yeterince yüksek olduğunda, Curie sıcaklıklarının üzerinde paramanyetik hale gelir. Genellikle paramanyetik malzemelerde χ , yaklaşık 10^{-3} ile 10^{-5} arasındadır (Spaldin, 2010).

Ferromanyetizma: Ferromanyetik malzemeler, uygulanan manyetik alana tepkisini histerezis döngüsü ile karakterize eder. Bir ferromanyetiğin ilk mıknatıslanması sıfırdır. Ferromanyetik malzemelerin manyetik geçirgenliği çok büyük değerlere ulaşabilir ($\mu \gg 1$) ve ferromanyetik malzemeler dış manyetik alanın etkisiyle hızlı mıknatıslanabilir (Spaldin, 2010).

Antiferromanyetizma: Antiferromanyetik malzemelerde, manyetik momentler arasındaki etkileşim, bitişik momentleri birbirine antiparalel olarak hizalama eğilimindedir. Antiferromanyetiklerin kendiliğinden net mıknatıslanması yoktur ve sabit bir sıcaklıkta dış alanlara tepkileri paramanyetik malzemelerinkine benzer şekilde mıknatıslanma uygulanan alanda lineerdir ve duyarlılık küçük ve pozitifdir (Spaldin, 2010).

Ferrimanyetizma: Ferrimanyetikler, ferromanyetiklere benzer şekilde davranırlar, çünkü uygulanan bir alanın yokluğunda bile, bazı kritik sıcaklıkların, T_c 'nin altında kendiliğinden bir mıknatıslanma sergilerler (Spaldin, 2010).

2.2.3. Manyetik duyarlılık

M 'nin H 'ye oranına ‘‘manyetik duyarlılık’’ veya ‘‘manyetik alınanlık’’ (χ) denir ve bir malzemenin uygulanan bir manyetik alana ne kadar duyarlı olduğunu gösterir (Spaldin, 2010; Zborowski & Chalmers, 2011).

$$\chi = \frac{M}{H} \quad (2.3)$$

Her madde manyetik alana tepki verir, ancak çoğu durumda tepki pratik bir öneme sahip olamayacak kadar zayıftır. Bu tür maddeler, ‘‘manyetik olmayan’’ olarak kabul edilir. ‘‘Manyetik olmayan’’ malzemelerin manyetik duyarlılığı, biyolojik ve klinik uygulamalar için yüksek manyetik alanlar ve gradyanların varlığında ortaya çıkar (Zborowski & Chalmers, 2011).

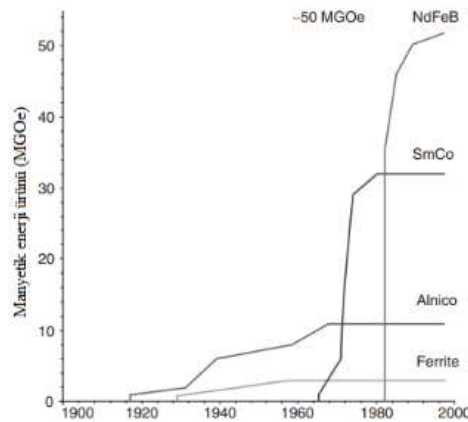
B 'nin H 'ye oranına ‘‘manyetik geçirgenlik’’ denir ve malzemenin manyetik alana ne kadar geçirgen olduğunu gösterir ve iç kısmında büyük miktarda akı yoğunluğu yoğunlaştıran bir malzeme yüksek geçirgenliğe sahiptir.

$$\mu = \frac{B}{H} \quad (2.4)$$

Manyetik alınganlık, bir malzemenin manyetik özelliklerini karakterize eden en önemli niceliktir. Yani, cismin bir dış alandaki manyetizasyonunu (ve dolayısıyla manyetik momentini) hesaplamamızı sağlar. Eğer $\chi < 0$ ise, bir dış alan tarafından indüklenen manyetik moment, bu alanın tersine yönlendirilir. Bu tür malzemelere diamanyetikler denir (örneğin inert gazlar, organik sıvılar, grafit, bizmut). $\chi > 0$ olan maddeler için, dış alanın neden olduğu indüklenen manyetik moment, dış alanla aynı yönü gösterir. Pozitif fakat çok küçük (çoğu malzeme için $\chi \approx 10^{-6} - 10^{-1}$ aralığında) duyarlılığa sahip malzemelere paramanyetikler (bazı gazlar, organik serbest radikaller, çoğu metal) denir. Son olarak, manyetik duyarlılığın çok büyük ($\chi \approx 10^3$, ancak bazı özel olarak hazırlanmış malzemeler için $\chi \approx 10^6$ elde edilebilir) ve dar olduğu bir malzeme sınıfı vardır. Bu tür malzemeler ferromanyetikler olarak bilinir (demir, kobalt, nikel ve bunların alaşımları, bazı demir ve krom oksitler, vb.). Ferromanyetik malzemeler, hem teorik çalışmalar hem de pratik uygulamalar için diğer malzemelere göre daha fazla kullanım alanı bulurlar (Andrä & Nowak, 2007; Pankhurst et al., 2003).

2.2.4. *NdFeB*: Neodimyum-Demir-Bor

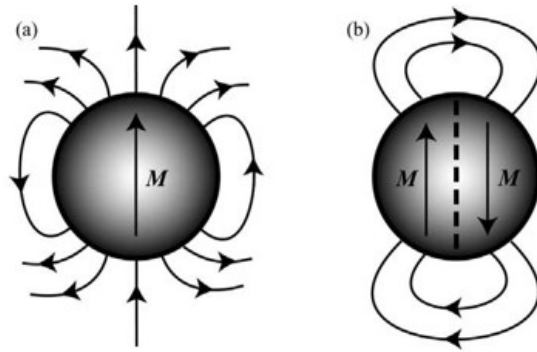
Son 50 yılda kalıcı malzemelerin geliştirilmesindeki hızlı ilerleme, en iyi şekilde, mevcut maksimum enerji ürününün 10 MGOe'nin (mega-gauss-oersted veya 10^6 G.Oe) altından neredeyse üssel olarak büyümesine neden olmuştur. Günümüzde, mıknatısların tıbbi kullanımı dış hekimliği, kardiyoloji, beyin cerrahisi, onkoloji ve radyoloji gibi çok çeşitli alanlara yayılmıştır (Andrä & Nowak, 2007). Özellikle güçlü kalıcı mıknatıslar, MDT, hücre ayırma gibi uygulamalarda manyetik alan kaynağı olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.3) (Zborowski & Chalmers, 2011).



Şekil 2. 3: Kalıcı mıknatıs malzemelerinin hızlı gelişimi ve manyetik enerji ürünlerindeki artış (SmCo: samaryum-kobalt, *NdFeB*: neodimyum-demir-bor) (Zborowski & Chalmers, 2011).

2.2.5. Nanoparçacıklarda manyetizma

Küçük parçacıkların manyetik özelliklerine, belirli bir kritik boyutun altında bir parçacığın yalnızca bir alan içermesi hakimdir. Bir parçacık yaklaşık 1000 Å 'den küçükse, bir alan duvarının içine sığmadığı için tek alanlı bir parçacık ortaya çıkabilir. Tek alanlı bir parçacık (Şekil 2.4a) yüksek manyetostatik enerjiye sahiptir, ancak alan duvarı enerjisine sahip değildir, oysa çok alanlı bir parçacık (Şekil 2.4b) daha düşük manyetostatik enerjiye ancak daha yüksek alan duvarı enerjisine sahiptir (Spaldin, 2010).



Şekil 2. 4: Tek ve çok alanlı parçacıklardaki manyetostatik ve alan duvarı enerjileri arasındaki denge. (a) Yüksek manyetostatik enerjiye sahip tek alanlı parçacık. (b) Bir alan duvarının getirilmesi manyetostatik enerjisini azaltır, ancak değişim enerjisini artırır (Spaldin, 2010).

Küçük parçacıklar büyük bir koersiviteye sahiptirler. Ayrıca, tek alanlı bir parçacığı manyetize etmek için gereken uygulanan manyetik alan, anizotropinin üstesinden gelmelidir, ancak manyetiksizleştirici bir alanın üstesinden gelmemelidir (Spaldin, 2010).

2.2.6. Demirin ferromanyetizma ve manyetik özellikleri

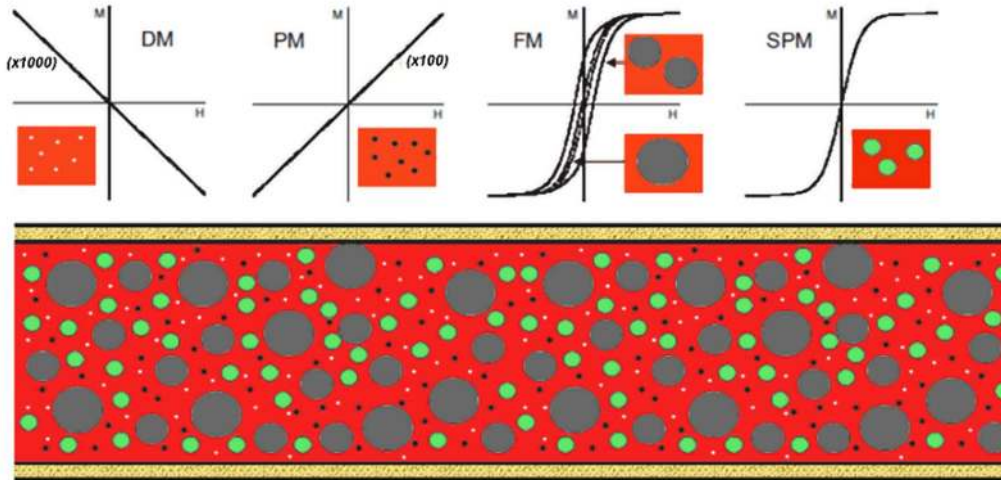
Saf metalik demir, 770°C 'lik Curie sıcaklığına kadar ferromanyetiktir ve bunun üzerinde paramanyetik hale gelir. Demir ferromanyetik özellikler gösterir ve süperparamanyetik parçacıkların hazırlanması için metalik formda veya demir ile kombinasyon halinde alaşımlar hazırlanır. MDT için manyetik parçacıkların hazırlanmasında, yalnızca parçacığın manyetik özellikleri değil, aynı zamanda toksisite ve biyouyumluluk dahil olmak üzere biyolojik aktivitesi de hesaba katılmalıdır. Demirin insan fizyolojisindeki varlığı ve rolü, insan dokularının manyetik özellikleri üzerinde bir etkiye sahiptir. En belirgin örnek, kanda oksijen taşınmasında demirin rolüdür (Zborowski & Chalmers, 2011).

Fe_3O_4 : Fe_3O_4 , demir oksitlerin bir karışımından (manyetit) oluşan bir mineraldir (Zborowski & Chalmers, 2011). Oksitlerin ve safsızlıkların varlığı, demir bileşiklerinin

ferromanyetik özelliklerini, özellikle onları yumuşak veya sert manyetik malzemelere (sırasıyla düşük veya yüksek koersivite kuvvete sahip) dönüştürerek önemli ölçüde etkiler. Bilinen en sert manyetik malzemeler, boyutları tek bir manyetik alanın boyutunun hemen altında veya yaklaşık 10 nm olan demir ve demir oksit parçacıklarıdır (Zborowski & Chalmers, 2011).

2.2.7. Süperparamanyetik parçacıklar ve ferroakışkanlar

Farklı manyetik tepkilerin tümü, bir kan damarı içine enjekte edilen ferromanyetik veya ferrimanyetik nanoparçacıklar için Şekil 2.5'te gösterilmiştir. Parçacık boyutuna bağlı olarak, enjekte edilen materyal ya çok alanlı, tek alanlı ya da süperparamanyetik (SPM) $M - H$ eğrisi sergiler. Kan damarının kendisinin manyetik yanıtı, hem bir paramanyetik yanıtı (örneğin, demir içeren hemoglobin moleküllerinden) hem de bir diyamanyetik yanıtı (örneğin, yalnızca karbon içeren damar içi proteinlerden, hidrojen, nitrojen ve oksijen atomları) içerir. Boyutları ne olursa olsun, enjekte edilen parçacıklardan gelen manyetik sinyalin büyüklüğü kan damarının kendisinden kaynaklanan sinyalin büyüklüğünden çok daha fazla olduğu unutulmamalıdır. Bu yüksek seçicilik, MNPlerin biyomedikal uygulamalarının avantajlı özelliklerinden biridir (Pankhurst et al., 2003).



Şekil 2. 5: Nanometreden mikron ölçeğine kadar çeşitli boyutlardaki ferromanyetik parçacıkların bir kan damarına enjekte edildiği varsayımsal bir durum için gösterilen, farklı manyetik malzeme sınıflarıyla ilişkili manyetik tepkiler (Pankhurst et al., 2003).

Paramanyetik moleküllerinkine benzerliği nedeniyle, küçük manyetik parçacıklar *süperparamanyetik* parçacıklar olarak adlandırılır. Süperparamanyetik parçacıkların manyetik momenti, paramanyetik moleküllerinkinden önemli ölçüde yüksektir. Parçacıkların küçük boyutu (10 nm 'ye kadar büyüklükte), çözelti içinde asılı kalmalarını

sağlar ve bu nedenle kolloidal süspansiyonlar oluştururlar (Pankhurst et al., 2003). Bu tür süspansiyonların birleşik kolloidal ve manyetik özellikleri, ferroakışkanlar (ferrofluidler) olarak adlandırılan manyetik sıvılar olarak manyetik alanda benzersiz davranışlarına neden olur.

2.3. Manyetik Nanoparçacıklar (MNP)

2.3.1. MNP kullanım alanları

MNPlar, özellikle biyotıp (Pankhurst et al., 2009; Pankhurst et al., 2003) içme suyu arıtımı (Simeonidis et al., 2015), ticari uygulamalar (Raj & Moskowitz, 1990), manyetik depolama ortamları (Ross, 2001; Sun et al., 2000), mürekkep püskürtmeli baskı için manyetik mürekkepler (Voit et al., 2003), biyo-algılama (Dave & Gao, 2009; Perez et al., 2002), biyosensör uygulamaları (Miller et al., 2001; Rocha-Santos, 2014) ilaç taşıma (Durán et al., 2008), ilaç verme (Chourpa et al., 2005; Jain et al., 2005) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kontrast ajanlar olarak (Boutry et al., 2006; Chouly et al., 1996; Corot et al., 2006; Jung & Jacobs, 1995; Weissleder et al., 1995), hipertermi (Babincova et al., 2000; Chan et al., 1993; Jordan et al., 1996; Nielsen et al., 2001; Ortega & Pankhurst, 2013), biyomalzemelerin kontrol edilebilir imalatı (Gupta et al., 2008), duyma (Kuznetsov et al., 2001) ve görme (Voltairas et al., 2001), hipokampus (Schultheiss-Grassi et al., 1999; Voltairas et al., 2002) çalışmaları, gen tedavisi (Plank et al., 2003; Scherer et al., 2002), manyetik büküm sitometrisi (MTC) (Mijailovich et al., 2002), doku mühendisliği (Cartmell et al., 2002; Dobson et al., 2002), manyetik hücre ayırma (Zborowski & Chalmers, 2011) gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

Biyomedikal uygulamalar için MNPlerin boyutu, yükü ve yüzey kimyası, hem kan dolaşım süresini hem de vücuttaki parçacıkların biyoyararlılığını etkilediği için özellikle önemlidir (Chouly et al., 1996). Ayrıca MNPlar, toksik olmayan bir malzemeden yapılmalı, biyoyumlu olmalı, immüjenik olmamalı, su bazlı olmalı, enjeksiyondan sonra dolaşımda kalabilecek kadar küçük parçacık boyutlarına (100 nm'den küçük bir boyuta) ve dar bir parçacık büyüklüğü dağılımına sahip olmalı ve damar embolisi önlenerek organ ve dokuların kapiler sistemlerinden geçmelidir (Häfeli, 2004; Laurent et al., 2008). Aynı zamanda MNPlerin kandaki hareketlerinin manyetik alanla kontrol edilebilmesi ve böylece hedeflenen patolojik dokuya yakın olarak hareketsiz hale getirilebilmeleri için yüksek bir mıknatıslanmaya sahip olmaları gerekmektedir (Laurent et al., 2008; Tartaj et al., 2003).

2.3.2. MNP sentezi

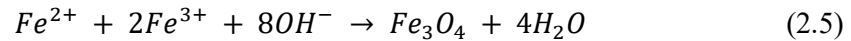
Başta fizik, kimya ve biyoloji olmak üzere oldukça yaygın kullanım alanı olan MNPlerin, çok sayıda sentez yöntemi mevcuttur (Çizelge 2.1) ve özellikle, şekil kontrollü, yüksek kararlılık ve monodispers manyetik nanoparçacıklar elde etmek için etkili sentetik yollar geliştirilmeye devam etmektedir. Sentez yöntemleri arasında en yaygın olarak, kimyasal birlikte çökelme, mikroemülsiyon, hidrotermal, sol-jel, sonokimyasal yöntemleri gibi yöntemler kullanılmaktadır (Bruschi & de Toledo, 2019; He et al., 2014).

Çizelge 2. 1: MNP sentez çeşitleri (Bruschi & de Toledo, 2019).

Yöntem	Metotlar
Fiziksel	Darbeli Lazer Uzaklaştırma Sıcaklık Etkisiyle Erime
Kimyasal	Birlikte Çöktürme Mikroemülsiyon Hidrotermal ve Solvotermal Sentezler Termal Ayrışma Sol Jel Sentezleri Sonokimyasal Mikrodalga Destekli Sentezler
Biyolojik	Biyosentez

2.3.3. Kimyasal birlikte çökelme

$FeCl_3$ ve $FeCl_2$ 'nin alkali çökeltilmesi kullanılarak süperparamanyetik demir oksit parçacıklarının ilk kontrollü hazırlanması Massart tarafından gerçekleştirilmiştir (Massart, 1981). Birlikte çökelme, oda sıcaklığında ve daha yüksek sıcaklıklarda inert atmosfer altında bir bazın Fe^{2+}/Fe^{3+} eklenmesi ile demir oksitlerin (ya Fe_3O_4 ya da $\gamma - Fe_2O_3$) sentezlenmesinde kullanılan ucuz ve kolay bir yöntemdir. Ortak çökelme sürecinin ana avantajı, büyük miktarda nanoparçacıkların sentezlenebilmesidir (Laurent et al., 2008). MNPlerin boyutu ve şekli, pH , iyonik güç, sıcaklık, tuzların doğası (perkloratlar, klorürler, sülfatlar ve nitratlar) veya Fe^{2+}/Fe^{3+} konsantrasyon oranı, stabilize edici sürfaktanlar gibi reaksiyon parametrelerinin sistematik olarak ayarlanmasıyla belirlenebilir (Hyeon, 2003; Laurent et al., 2008). Bu yöntemde reaksiyon şartları değiştirilerek istenilen özellik elde edilebilir (Laurent et al., 2008). Fe_3O_4 oluşumunun kimyasal reaksiyonu aşağıda Denklem 2.5 ile ifade edilebilir (Massart, 1981);



Yöntem, demir hidroksit çekirdeklerinin hem çekirdeklenmesi hem de büyümesi işlemi ile sulu bir çözelti içinde gerçekleştirilen kimyasal reaksiyonlara dayanmaktadır (Reddy et al., 2012). Fe^{2+} / Fe^{3+} tuzlarının birlikte çökeltme prosedürü, ortam sıcaklığında alkalın koşullar altındadır (Massart, 1981).

2.3.4. MNP kaplama ve stabilizasyon

Biyomedikal uygulamalarda, toksik olmayan ve biyoyumlu olması gereken ve ayrıca belirli bir alanda parçacık lokalizasyonu ile hedeflenebilir bir verime izin vermesi gereken MNPlerin kendine özgü yüzey kaplamasına ihtiyacı vardır. Yüzey kaplaması, hem toksik iyonların manyetik çekirdekten biyolojik ortama salınımını önleyen hem de manyetik çekirdeğin oksitlenmeden ve korozyondan korunmasını sağlayan çift taraflı bir izolasyon sağlar. Ayrıca yüzey kaplaması sterik itme nedeniyle kümelenmesini önleyerek MNPlerin özelliklerini kaybetmesine de engel olur (Hyeon, 2003; Laurent et al., 2008). Bu nedenle, MNPlerin polimerler, silika, karbon ve asil metaller gibi stabilize edici malzemelerle kaplanması gerekir (He et al., 2014). MNP kaplamaları uygulamalara bağlı olarak organik, inorganik veya sentetik kaplamalar olabilir (Laurent et al., 2008). Yüzey kaplaması sayesinde MNPler, ilaçlara, proteinlere, enzimlere, antikörlere veya nükleotidlere bağlanabilir ve bir dış manyetik alan kullanarak bir organ, doku veya tümöre yönlendirilebilirler (Laurent et al., 2008).

2.3.5. PEG kaplama

PEG, protein adsorpsiyonuna direnç göstererek, makrofajlar tarafından tanınmasını azaltarak ve nanoparçacıklarının spesifik olmayan hücre içi alımını geliştirerek MNPlerin biyoyumluluğunu arttırmak için kullanılır. Yapılan araştırmalarda, PEG modifikasyonundan sonra, makrofaj hücreleri tarafından nanoparçacık alımı büyük ölçüde azalmış (Zhang et al., 2002), bu da artan kan dolaşımı süresi ve intratümoral ilaç verme verimliliğinin artmasıyla sonuçlanmıştır (Rai & Morris, 2019).

2.3.6. MNP boyut

Demir oksit manyetik nanoparçacıklar olan MNPler, paramanyetik veya süperparamanyetik olma eğilimindedir. Çoğu durumda süperparamanyetik parçacıklar (genellikle Fe_2O_3 ve Fe_3O_4), manyetik alanın kaldırılmasından sonra herhangi bir mıknatıslanma göstermedikleri için in vivo uygulamalarda daha çok tercih edilirler (Berry & Curtis, 2003; Bonnemain, 1998; Wang et al., 2001). Tıbbi uygulamalarda, boyutları

yaklaşık 10 nm çapındaki nanoparçacıklar tedavi için ideal parçacık boyutları olarak tercih edilirler (Berry & Curtis, 2003).

2.3.7. MNPlerin fizikokimyasal karakterizasyonu

MNPlerin fizikokimyasal özelliklerini belirlemek için karakterizasyon testleri kullanılır. Bu karakterizasyon testlerinden en önemlileri ve işlevleri aşağıda belirtilmiştir (Faraji et al., 2010; Laurent et al., 2008; Reddy et al., 2012):

NMR (Nuclear Magnetic Resonance): MNP yapılarının belirlenmesinde kullanılır. **TEM** (Transmission Electron Microscope): Nanoparçacık örneklerinin morfolojik özellikleri ve boyut dağılımı genellikle TEM tarafından gözlemlenir. **SEM** (Scanning Electron Microscope): Mikro-nano aralıkta hazırlanmış parçacıkların morfolojisinin ve boyut dağılımının belirlenmesi için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. **DLS** (Dynamic Light Scattering): MNP hidrodinamik çapının ve MNP büyüklük dağılımının belirlenmesinde kullanılır. **Zeta potansiyel** (ζ potansiyel-Zetasizer): Yüzey yükü zeta (ζ) potansiyel analizi ile karakterize edilir. **FT-IR** (Fourier Transform Infrared Spectrophotometer): MNP çekirdek üzerine yapılan çeşitli polimer kaplamaların varlığı FT-IR analizi ile doğrulanır. **Floresans Spektroskopisi**: İlaç konsantrasyonunu belirlemek için kullanılır. **XRD** (X-Ray Diffraction): Sentezlenen demir oksit nanoparçacıkların ne olduğunu kanıtlanması için kullanılır. **XPS** (X-Ray Photoelectron Spectroscopy): Sentezlenen demir oksit nanoparçacıkların ne olduğu hakkında bilgi verir. **TGA** (Thermogravimetric Analysis): MNPlerin yüzde olarak hangi aralıkta polimer içerdiğini belirlemede kullanılır. **VSM** (Vibrating-Sample Magnetometer): MNPlerin süperparamanyetik özellikte oldukları VSM ile incelenir.

2.4. Manyetik İlaç Hedefleme (MDT) Yöntemi

2.4.1. MDT tarihçesi

Tarihsel olarak, manyetik sıvı bileşiklerinin kullanılması kavramı 1960'lardan hemen önce başlamıştır (Alksne et al., 1966). İlaçları ve manyetik parçacıkları bir taşıyıcı küre içine dahil eden teknik, manyetik parçacıkların dış bir manyetik alan varlığında geri dönüşümsüz olarak toplama girişimlerinin bir sonucu olarak geliştirildi. Bu hedefe yönelik ilaç uygulamaları arasında, manyetik parçacıkların - taşınan maddelerle birlikte - hedef bölgedeki dış bir manyetik alan tarafından yerinde tutulduğu ve böylece akışlarının

engellendiği bir tür aktif ilaç hedeflemesine odaklanılmıştır (Widder et al., 1979; Widder et al., 1978). Çizelge 2.2’de Manyetik sıvı/parçacıklar kullanılarak yapılan bazı temel manyetik hedeflemelerin 2000’li yıllara kadar olan kronolojik listesi verilmektedir.

Çizelge 2. 2: Manyetik sıvı/parçacıklar kullanılarak yapılan bazı temel hedeflemelerin 2000’li yıllara kadar olan kronolojik listesi.

Yıl	Çalışma	Ref.
1957	Cerrah Gilchrist, cerrahi olarak çıkarılan kanserin yakınındaki lenf düğümlerine 20 – 100 nm büyüklüğündeki maghemit parçacıklarının enjekte edilmesinden sonra lenf düğümlerinin seçici indüktif ısınması üzerine önemli bir makale yayınlandı.	(Gilchrist et al., 1957)
1963	Meyers, dışarıdan uygulanan bir at nalı mıknatısı kullanarak köpeklerin bacak damarlarına intravenöz olarak enjekte edilen küçük demir parçacıklarını nasıl biriktirebildiklerini gösterdi.	(Meyers et al., 1963)
1965	Brightman, 9 nm çapındaki ferritin parçacıklarının, birkaç dakika içinde neredeyse tekdüze bir dağılım elde etmek için hücreler arası boşluklardan hızla yayılacağını gösterdi.	(Brightman, 1965)
1974	Hilai, manyetik uçlu kateterler tasarladı ve bunların küçük mıknatıslarla arterio-venöz malformasyonları biriktirmek ve seçici olarak embolize etmek için nasıl kullanılabileceğini açıkladı.	(Hilai et al., 1974)
1975	Turner ve Rand radyofrekanslı ısıtma yöntemini embolizasyon tedavisi ile birleştirdiler.	(Turner et al., 1975)
1978	Kronick ve ark. hücre reseptörlerine karşı yüzey markörleri olan manyetik parçacıkları kullandılar.	(Kronick et al., 1978)
1979	Daha tanımlı küresel manyetik mikroküreler ilk kez 1970’lerin sonunda Widder ve ark. (1979) tarafından geliştirildi.	(Widder et al., 1979)
1980	Langer ve ark. ilaçla doldurulmuş bir polimer matris içine manyetit yerleştirerek, polimerin üzerine bir mıknatıs hareketi ile manyetik alan uygulayarak ilacın polimerden salınmasını aktive edebileceklerini veya artırabileceklerini göstermişlerdir.	(Langer et al., 1980)
1981	Senyei ve arkadaşları, bir taşıyıcıya hapsedilen ve manyetik olarak hedeflenen düşük doz doksorubisini (0,05 mg / kg) bir sıçan kuyruğu modelinde karakterize ederek, yaptıkları çalışma sonunda parçacık ilaç taşıyıcılarının lokalize hastalık bölgelerine manyetik olarak hedeflenmesi, yüksek lokal ilaç konsantrasyonları elde etmenin etkili bir yöntemi olarak önerdiler.	(Senyei et al., 1981)
1985	Giebel tarafından ferrofluidlerin kan damarlarını mekanik olarak tıkama kapasitesine sahip oldukları gösterildi.	(Giebel et al., 1985)
1987	Kost, insülin salınımının deri altındaki bir depodan manyetik olarak etkinleştirmenin mümkün olduğunu gösterdi. Bir diğer çalışma MNPlerin en önemli tanısal uygulaması, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) için kontrast maddeler olarak kullanılmasıdır.	(Kost et al., 1987; Saini et al., 1987)
1993	Jordan ve Chan tarafından yapılan çalışmalar, tümörlerde tek alanlı, dekstran kaplı manyetit nanoparçacıkların mevcut hipertermi uygulamasına yol açtı. Gallo ve ark., beyinde oksantrazol ihtiva eden MNP yoluyla ilaç uygulamasının başarılı olduğunu gösterdi.	(Chan et al., 1993; Gallo et al., 1993; Jordan et al., 1993)
1998	Pulfer ve Gallo, beyin tümörlerine sitotoksik ilaçları hedeflemek için yaptığı bir çalışmada 1–2 µm kadar büyük parçacıkların intraserebral sıçan glioma-2 (RG-) tümörlerinde konsantrasyon olabildiğini gösterdi.	(Pulfer & Gallo, 1998)

1999	Pulfer, grup sıçanlarda bu tümörlerin hedeflenmesinde 10-20 nm MNPlerin daha etkili olduğunu gösterdi.	(Pulfer et al., 1999)
2000	Kubo ve ark. hamsterlerde katı osteosarkom bölgelerine sabit mıknatıslar yerleştirdiler ve manyetik lipozomlar aracılığıyla sitotoksik bileşikler dağıttılar. Normal intravenöz (manyetik olmayan) doyum ile karşılaştırıldığında, osteosarkom bölgelerine sitotoksik ilaç uygulamasında dört kat artış olduğunu bildirdiler.	(Kubo et al., 2000)
2000	Tümör taşıyıcı deney hayvanlarında (fareler ve sıçanlar) MNPlar ilaç taşıyıcılar olarak kullanıldı.	(Alexiou et al., 2000; Lübbe, Bergemann, Huhnt, et al., 1996)
2001	MNPleri (yaklaşık 100 nm çapında) kullanan kanser tedavisinin ilk klinik denemesi Lübbe ve ark. tarafından Almanya'da 14 hastada ilerlemiş katı kanser tedavisi için kullanıldı.	(Lübbe et al., 2001; Lübbe, Bergemann, Riess, et al., 1996)
MNP: Manyetik Nano Parçacık MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme		

Bunların dışında, MNP ve MDT'nin kanser tanı ve tedavisi için kullanımı konularındaki çalışma sayısı hızla artmaktadır (bkz. 1. Bölüm, Şekil 1.3). İnsanlarda manyetik hedefleme çalışmaları şimdiye kadar nadirdir. Lübbe ve arkadaşları yaptıkları bir Faz I klinik çalışmasında (Lübbe et al., 2001; Lübbe & Bergemann, 1997; Lübbe et al., 1999; Lübbe, Bergemann, Huhnt, et al., 1996; Lübbe, Bergemann, Riess, et al., 1996), çalışılan 14 hastanın çoğunda demirli infüzyonların iyi tolere edildiğini ve ferroakışkanın, ilişkili organ toksisitesi olmaksızın ileri sarkomalara başarıyla yönlendirildiğini gösterilmişlerdir. Bu çalışma en umut verici ilk klinik uygulama olarak MDT çalışmalarında önemli bir dönüm noktasıdır.

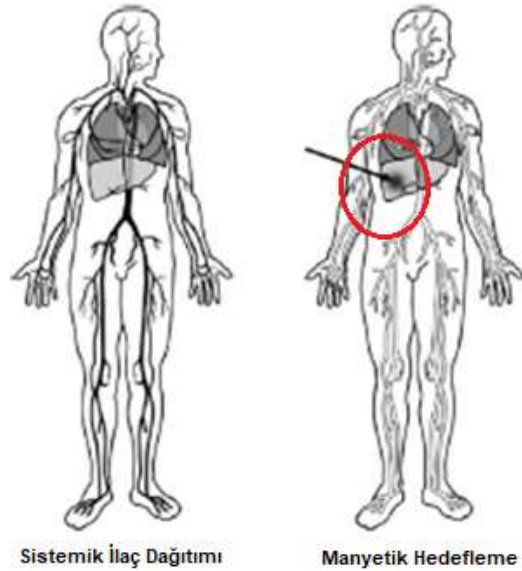
2.4.2. MDT yönteminin temel ilkesi

Kemoterapinin başarısı veya başarısızlığı arasındaki fark, sadece ilacın kendisinde değil, aynı zamanda hedefine nasıl ulaştırıldığına da bağlıdır. Kemoterapötik ilaçların nispeten spesifik olmayan etkisinden dolayı, optimal koşullar altında bile hemen hemen normal dokuda bir miktar toksisite oluşur. Bu nedenle, antikanser ilacın tümör hedefine mümkün olduğunca kesin bir şekilde hedeflenebilmesi, genel sistemik dağılımdan ortaya çıkan sistemik toksik yan etkilerin azaltılması ve çok daha az bir dozun kullanılabilmesi büyük önem taşımaktadır (Alexiou et al., 2000). Burada asıl çözülmesi gereken sorun kullanılan ilaç dozunun maksimumu kanserli dokuya yönlendirilip burada tutulabilir mi? Bu sorun çözüldüğünde çok daha az ilaç dozu tedavi için kullanılabilir ve kullanılan bu az dozun maksimum oranı kanserli bölgeye yönlendirilebilir. Bu noktada vücutta ilacın istenilen bölgeye gönderilmesi için taşıyıcı sistemlerin kullanılması yani ilaç hedefleme kavramı karşımıza çıkmaktadır. 1900'lü yılların başında immünolojinin duayeni olan Paul Ehrlich

“sihirli mermi” (magic bullet) (Canefe & Duman, 1994; Perry, 2008) kavramı ile ilaç hedefleme fikrini ortaya atmıştır. Günümüzde ilaç hedefleme stratejileri arasında MDT ileriye dönük etkin bir yöntem olarak hızla gelişmektedir.

MDT, antikanser ilaçlarını hastalıklı dokular içinde yoğunlaştırma ve böylece vücudun geri kalanına dağılan ilaç miktarını en aza indirme imkânı sunar. Bu yöntemde, ilaçların manyetik taşıyıcı parçacıklar olan MNPlere tersine çevrilebilir bağlanması, kan akışına enjekte edilmesi ve MNP-ilâç komplekslerinin yüksek gradyanlı manyetik alanlar kullanılarak hedef doku içinde yoğunlaştırılması fikri kullanılmaktadır (Lübbe et al., 1999).

Parçacık taşıyıcılar olan MNP tarafından manyetik ilaç verilmesi, bir ilacın lokalize bir hastalık bölgesine gönderilmesi için çok etkili bir yöntemdir. Şekil 2.6, normal sistemik ilaç dağıtımını ile manyetik hedefleme ile karşılaştıran kavramı vurgulamaktadır. Manyetik hedeflemede, bir ilaç, MNP’ye bağlanır, hastanın kan akışına enjekte edilir ve ardından hedef alanda güçlü bir manyetik alanla durdurulur (Şekil 2.6’daki oka bakın). İlacın türüne bağlı olarak, daha sonra manyetik taşıyıcılardan yavaşça salınır (örn., Kemoterapötik ilaçların MNPlerden serbest bırakılması). Böylelikle, serbestçe dolaşan büyük miktarlardaki ilaç, manyetik olarak lokalize hastalık bölgelerine hedeflenen çok daha düşük miktarlarda ilaçla değiştirilerek, etkili ve birkaç kata kadar artan lokal ilaç seviyelerine ulaşmak mümkündür (Häfeli, 2004).



Şekil 2. 6: Manyetik ilaç hedefleme konsepti (Häfeli, 2004).

The diagram illustrates the process of hemostasis. It shows a cross-section of a blood vessel (KAN DAMARI) with red blood cells. The vessel is surrounded by tissue (DOKU). A green bar at the bottom represents a source of suction (MUKNAT). The diagram shows the formation of a blood clot to stop bleeding.

MDT’de temel amaç, sitotoksik ilacın sistemik dağılım miktarını ve dozajı azaltıp, bu ilaçla ilişkili yan etkileri azaltmak ve ilacın daha etkili, lokalize bir şekilde hedeflenmesidir. Prensip olarak MDT’de yani manyetik olarak hedeflenmiş tedavide, bir

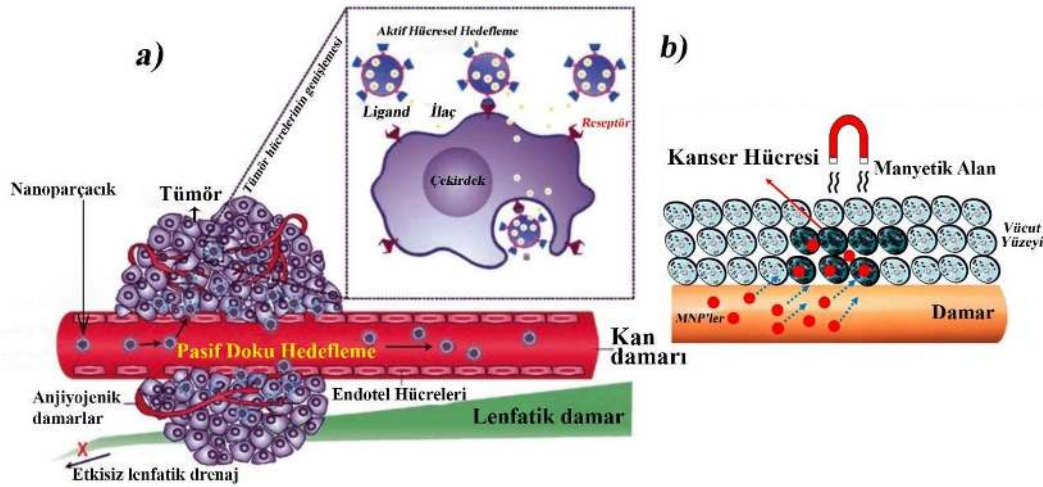
biyoyouumlu MNP taşıyıcıya bir sitotoksik ilaç eklenir. Bu ilaç/taşıyıcı kompleksleri dolaşım sistemi yoluyla hastaya enjekte edilir. Parçacıklar kan dolaşımına girdiklerinde, ilaç kompleksini vücuttaki belirli bir hedef bölgeye konsantre etmek için, harici yüksek gradyanlı manyetik alanlar kullanılır (Şekil 2.7 ve Şekil 2.8). İlaç/taşıyıcı hedefe konsantre edildikten sonra, ilaç ya enzimatik aktivite, pH, ozmolalite ya da sıcaklık gibi fizyolojik koşullardaki değişiklikler ile serbest bırakılır ve bu ilaç tümör hücreleri tarafından alınarak etkin bir tedavi gerçekleştirilir (Alexiou et al., 2000; Pankhurst et al., 2009; Pankhurst et al., 2003; Tartaj et al., 2003). Dolayısıyla MDT sisteminin, sitotoksik ilaç tedavisinin normal, hedeflenmemiş yöntemlerine göre büyük avantajları vardır.

2.4.3. MDT’de kullanılan manyetik alan

MNPlerin hedef olan kanserli bölgede konsantre olma yeteneği hem kan akış hızı hem de manyetik alanın yoğunluğu ile ilişkilidir. Bu nedenle başarı, büyük ölçüde, hedef bölgelerde yüksek manyetik alan gradyanları üretebilen güçlü mıknatısların kullanımına bağlıdır. Biyomedikal uygulamalarda, nadir topraklardan yapılan yüksek enerjili sabit mıknatıslar *NdFeB* (Lübbe et al., 1999) veya elektromıknatıslar (Alexiou et al., 2000) manyetik alan kaynakları olarak kullanılmaktadır. Çoğu durumda, manyetik alan gradyanı, hedef bölge üzerinde vücudun dışında sabitlenmiş *NdFeB* gibi güçlü bir sabit mıknatıs tarafından oluşturulur. MDT’de ilaç taşıyıcısını belirli bir yerde etkili bir şekilde tutabilmek için dokulardaki doğrusal kan akış hızlarına karşı koymak için yeterli bir alan kuvveti oluşturmak ve sürdürmek oldukça zordur (Berry & Curtis, 2003). İlaç hedeflemenin hidrodinamiğine ilişkin ön araştırmalar, MNPlerin çoğu için, hedef bölgedeki akı yoğunlukları, femoral arterler için yaklaşık $0.008\ T$ ve karotid arterler için ise $0.1\ T$ ’dan büyük olan ($0.2\ T$ mertebesinde olması gereken) alan gradyanlarını göstermektedir. Bu, özellikle hedef bölge mıknatıs kaynağına daha yakınsa, hedeflemenin daha yavaş kan akışının olduğu bölgelerde en etkili olacağını göstermektedir (Pankhurst et al., 2003; Voltairas et al., 2002). Yapılan ilk çalışmalarda $0.8\ T$ manyetik alan şiddetinin intratümöral vaskülatürdeki lineer kan akımını aşmaya yeterli olduğu (Senyei et al., 1978) öne sürülmesine rağmen Goodwin ve arkadaşları $0.1\ T$ ile MNPleri sabitlemeyi başarmışlardır (Goodwin et al., 1999). Bu çalışmalardan yola çıkarak Lübbe ve arkadaşları (Lübbe et al., 1999) farelerde $0.2\ T$, sıçanlarda $0.5\ T$ ve insanlarda $0.8\ T$ değerinde manyetik alan kaynağı kullanırken Alexiou ve arkadaşları (Alexiou et al., 2000) homojen olmayan bir manyetik alan üretmek için maksimum $1.7\ T$ manyetik akı yoğunluğuna sahip bir elektromıknatıs kullanmıştır.

2.4.4. Manyetik ilaç taşıyıcıları

Manyetik ilaç taşıyıcıları olarak MNPler kullanılmaktadır. MNPler, küçük boyutları nedeniyle, tümörler içinde bulunan "sızıntılı" vaskülatürleri etkin bir şekilde dolaşarak tümör mikro ortamına diğer ilaç formülasyonlarından daha yüksek bir konsantrasyonda girip tutunabilirler. Bu, artırılmış geçirgenlik ve tutma etkisi (EPR) olarak adlandırılır. MNP ilaç taşıyıcıları, Şekil 2.9a'da gösterildiği gibi sızdıran tümörden geçerken EPR etkisi yoluyla tümör dokularında kan damarlarının etrafındaki alanda birikebilir. Bu etki tümör bölgesine pasif difüzyona dayanırken, birçok nanoparçacık sınıfı, tümör ortamına daha "aktif hedeflemeye" aracılık eden hedefleme proteinleri/ligandları veya MNP (Şekil 2.9b) ile hücreye özel ilaç hedeflemesi için modifiye edilebilir (Erdoğan, 2018; Rai & Morris, 2019).



Şekil 2. 9: a) Nano terapötiklerin tümörlere uygulanma mekanizması (Rai & Morris, 2019), b) Manyetik ilaç salınım sisteminin şematik gösterimi (Erdoğan, 2018).

1970'lerin ilk manyetik polimer taşıyıcılarından beri, in vivo spesifik hedef bölgelere ilaç vermek için çeşitli manyetik nanoparçacık ve mikroparçacık taşıyıcılar geliştirilmiştir. Bu taşıyıcıların optimizasyonu bugün hala devam etmektedir (Pankhurst et al., 2009; Pankhurst et al., 2003). Taşıyıcılar tipik olarak iki yapısal konfigürasyondan birine sahiptir: (i) bir biyoyumlu polimerle kaplanmış bir manyetik parçacık çekirdeği (genellikle manyetit, Fe_3O_4 veya maghemit, $\gamma - Fe_2O_3$) veya (ii) MNPlerin içerisine yerleştirildiği biyoyumlu polimer gözenekler. Taşıyıcılar hakkındaki son zamanlardaki geliştirme çalışmaları, büyük ölçüde manyetit/maghemit nanoparçacıklarında yeni polimerik veya inorganik kaplamalara odaklanmıştır (Deng et al., 2003; Mornet et al., 2002; Rudge et al., 2000). Genel olarak, MNP manyetik bileşeni, PEG, PVA veya dekstran gibi biyoyumlu bir

polimer ile kaplanır, ancak silis gibi son zamanlarda inorganik kaplamalar da geliştirilmiştir. Kaplama, MNP'yi çevreleyen ortamdan korumak içindir ve ayrıca karboksil grupları, biyotin, avidin, karbodimid ve diğer moleküllerin eklenmesiyle de işlevselleştirilebilir (Pankhurst et al., 2003). Ayrıca kaplama olarak altın gibi asil metal kaplamalar da düşünülmektedir (Carpenter, 2001). Kaplamaların yanısıra MNP olarak, kobalt, nikel veya itriyum (Connolly et al., 2002; Stevenson et al., 2001) gibi alternatif manyetik parçacıkların araştırmaları da devam etmektedir (Grasset et al., 2001).

2.4.5. Manyetik ilaç hedeflemede temel sorunlar ve dikkat edilmesi gereken özellikler

Antikanser ilaçların tümör hücrelerine taşınması ve karşılaşılan engeller aşağıda verilmiştir (Berry & Curtis, 2003; Brigger et al., 2012; Davis, 1997; Gaur et al., 2000; Kreuter, 1994; Mornet et al., 2004; Rai & Morris, 2019; Sudimack & Lee, 2000); **Boyut**; 10 nm'den büyük bir boyuta sahip terapötik ajanların verilmesi, Retiküloendotelial Sistem (RES)'de spesifik olmayan birikime neden olarak vücutta dolaşan ilaç moleküllerinin miktarını azaltır. Kemoterapi veya küçük moleküllü ilaçlar gibi boyutu 5 nm'den küçük olan terapötik ajanlar, böbrekler ve karaciğer yoluyla nispeten kısa sürede kan dolaşımından atılabilir. **pH**; çoğu ilaç verme sistemi, terapötik ajanları salmak için tümör mikro ortamı (pH 6.5 – 7.2) ve endozomal/lizozomal bölmelerdeki (pH 4.0 – 6.5) doğal pH gradyanlarını kullanır. **Yüzey yükü yoğunluğu**; daha uzun dolaşım yarı ömrü için nötr veya hafif negatif bir yüzey yüküne sahip olmaları tercih edilir. **Hidrofiliklik / hidrofobiklik dengesi**; hidrofobik bir yüzeye sahip olan parçacıklar, plazma bileşenleri ile verimli bir şekilde kaplanır ve böylece dolaşımdan hızla çıkarılırken, daha hidrofilik olan parçacıklar bu kaplama işlemine direnebilir ve daha yavaş temizlenir. **İlaç direnci**; ilaç moleküllerinin, iyi bir terapötik yanıt elde etmek için tümörlerde ilaca dirençli mekanizmaların üstesinden gelmesi gerekir.

MDT güvenli ve etkili olmalıdır, yani en az miktarda manyetik parçacık ile maksimum ilaç kolayca uygulanmalı ve tercih edilen yere nakledilebilmelidir. Fizyolojik açıdan bakıldığında, ilaç/MNP bileşiği ve manyetik alanın kritik olan parametreleri; (a) parçacık büyüklüğü, (b) parçacığın yüzey karakteristikleri, (c) MNP ve konsantrasyonu, (d) MNP bağlayıcının (desorpsiyon özelliklerinin) tersine çevrilebilirliği ve gücü, (e) organizmaya erişim (infüzyon yolu), (f) enjeksiyon/infüzyon süresi/oranı, (g) manyetik alanın geometrisi ve kuvveti ve (h) manyetik alan uygulamasının süresi. Hasta organizmasının fizyolojik parametreleri ise; (a) boyut, ağırlık, vücut yüzeyi, (b) kan hacmi,

(c) kardiyak output ve sistemik vasküler direnç, (d) dolaşım süresi, (e) tümör hacmi ve yeri, (f) tümörün vasküler içeriği ve (g) tümördeki kan akımı şeklindedir (Häfeli & Pauer, 1999; Lübbe et al., 1999; Pankhurst et al., 2003; Tartaj et al., 2003).

Organlar vücut boşluğunda (vücut yüzeyinden 8 ± 12 cm) derinlemesine uzandığından bu durum manyetik akı yoğunluğunun tümör bölgesine odaklanmasını büyük ölçüde karmaşıktırır. Bu problemin üstesinden gelmek için iki yaklaşım vardır: (a) daha büyük MNPlerin kullanılması veya (b) daha güçlü bir manyetik alanın kullanılması (Alexiou et al., 2000) şeklindedir.

Kavramsal olarak, MDT çok umut verici bir yaklaşım olmasına rağmen, dikkat gerektiren bir dizi fiziksel ve manyetizma ile ilgili özellik vardır (Häfeli, 2004).

- Manyetik alan ve alan gradyanı ile tanımlanan manyetik kuvvetin büyük olması ve hedef alana uyacak şekilde dikkatlice şekillendirilmesi gerekir. In vivo uygulamalar için bu önemlidir ve multidisipliner iş birliği yapılması tavsiye edilir.
- MNPlerin manyetik duyarlılığının olabildiğince yüksek olması gerekir.
- MNP boyutu, hedef organa yönlendirildikleri kan damarlarını tıkamayacak kadar küçük olmalıdır. Parçacıkların tedavi alanına çok yakın bir yere enjekte edilmesinden ziyade vücutta sistemik dolaşımın kullanılmasının arzu edilebildiği durumlarda, akciğerler veya karaciğer gibi diğer organlarda parçacıkların tutulmalarını en aza indirecek kadar küçük olması ek faydalar elde edilmesini sağlar.
- MNP yüzeyi uygun şekilde kaplanarak işlevselleştirilmelidir, örneğin PEG kullanılarak, antikolar veya reseptör agonistleri kullanılarak hedef hücre popülasyonlarına spesifik olarak bağlanması düşünülebilir.
- MNP dar boyut dağılımına sahip olmalıdır.

2.5. Reoloji

Biyomedikal ve biyomühendislik uygulamalarında kullanılan malzemeler farklı fazların karışımlarından oluşmaktadır. Bu malzemelerin dış etkenlere karşı tepkilerinin belirlenmesi, onların çeşitli biyomühendislik uygulamalarında kullanılabilmesinin temelini oluşturmaktadır. Gazlardan farklı olarak sıvı ve katı malzemeler dış etkilere maruz kalmasıyla hidrodinamik ve geometrik değişimlere uğrayabilirler. Malzemelerin bu davranışları onların reolojik özellikleri ile belirlenir. Reoloji reos (iş) ve logos (bilim)

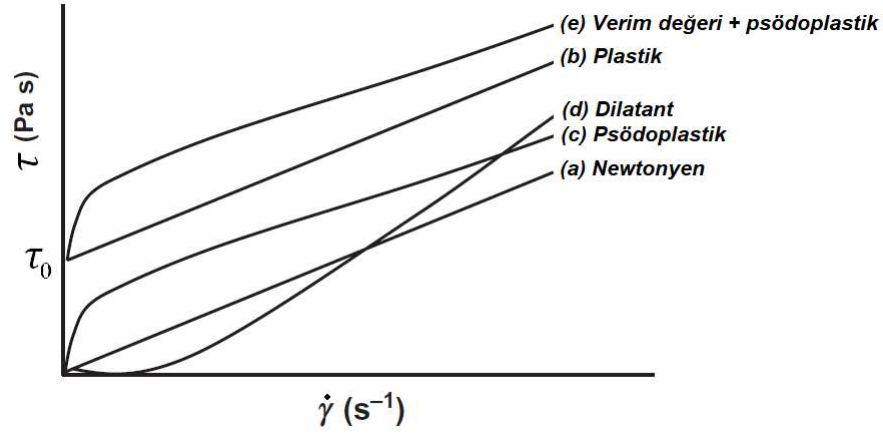
sözlerinden oluşarak sıvıların akış, katıların ise belirli deformasyon özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Biyomühendislikte kullanılan hemen hemen her bir sıvı, katı malzemeler veya karışımlar gerilme etkisiyle şekil değiştirirler. Bu değişim onların dış alanlarda hidrodinamik, elektrik, manyetik, ısı davranışlarını da ciddi boyutlarda etkilemektedir (De Vicente, 2012). Akışkanların akışa karşı gösterdiği direnç viskozite olarak tanımlanır. Genelde akışkan molekülleri birbirlerini çekerek onların birbirine karşı farklı ve bağıl hızlar kazanmalarını engellemeye çalışmaktadırlar. Eğer çekim kuvveti yüksekse akışkanın viskozitesi yüksek, eğer zayıfsa viskozite düşük olur. Genelde viskozite;

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad (\text{Pa} \cdot \text{s}) \quad (2.6)$$

olarak tanımlanmaktadır (Brenner, 2013). Burada; $\tau \rightarrow$ kayma gerilimi (Pa), $\dot{\gamma} \rightarrow$ kayma hızı (s^{-1})'dir.

Denklem 2.6 Newton'un viskozite yasası olarak da tanımlanabilir. Bu yasaya göre, belirli bir sıcaklık ve basınç değerlerinde birçok akışkanlarda kayma gerilimi (τ) ve kayma hızı ($\dot{\gamma}$) doğrusal ilişkidedir ve viskozite katsayısı (η) sabittir. Newton'un bu yasasına uyan akışkanlara Newtonyen akışkanlar denir. Genelde ise çoğu akışkanlarda (petrol, jel, gıda malzemeleri, polimerler vb. gibi) $\tau = f(\dot{\gamma})$ ilişkisi doğrusal olmayıp çok karmaşık bağlantıya sahiptir. Bu nedenle akışkanlar Newtonyen ve non-Newtonyen (Newtonyen olmayan) akışkanlar olmak üzere iki grup şeklinde sınıflandırılabilirler (Chhabra & Richardson, 1999, 2011). Newtonyen akışkanlara su, süt, çay, sıvı yağlar vb. örnek olarak gösterilebilir. non-Newtonyen akışkanlarda $\tau = f(\dot{\gamma})$ ilişkisi ise doğrusal değildir. Dolayısıyla viskozite katsayısı da (η) hız gradyantına bağlıdır ve sabit sıcaklıkta bile değişkenlik gösterir (Astarita, 2013; Krishnan et al., 2010).

Literatürde non-Newtonyen akışkanların çok sayıda reolojik akış modelleri sunulmaktadır (Chhabra & Richardson, 1999, 2011). Farklı reolojik modellerin dinamik eğrileri farklı davranışlara sahiptirler. Şekil 2.10'da gösterilen reolojik eğrilerden de görüldüğü gibi, bu eğrilerin bir kısmı orijinden geçtiği gibi, bir kısmı ise orijinden τ_0 uzaklıktan başlarlar. τ_0 büyüklüğüne "eşik kayma gerilimi" denir. Genel olarak non-Newtonyen özellikli viskoz sıvılar Bingham plastik ve viskoplastik akışkanlar olarak iki sınıfa ayrılırlar (Wilkinson, 1960).



Şekil 2. 10: Çeşitli sistemler için akış eğrileri (Tadros, 2012).

Biyomühendislikte kullanılan sıvı ortamların özellikle kan analoglarının reolojik özelliklerinin incelenmesi sonucu bu ortamların psödoplastik özellik gösterdikleri gözlenmiştir (Bilgili & Abbasov, 2020). Bu tür akışkanlar için yaygın olarak kullanılan reolojik model Denklem 2.7’de gösterilen Ostwald–de Waele üstlü (power-law) modeldir (Chhabra & Richardson, 1999; Hanks & Larsen, 1979).

$$\tau = K\dot{\gamma}^n \quad (2.7)$$

Bu modelde K , yoğunlaşma katsayısıdır. K , ne kadar büyük olursa akışkanın viskozitesi bir o kadar büyük olur. n parametresi akışkanın Newtonyen akışkan davranışından ne kadar farklı olduğunu gösterir. $n = 1$ olduğunda akışkan Newtonyen özellikleri sergiler. Psödoplastik akışkanlarda $n < 1$ olur. Bu durumda $n \neq 1$ için fark ne kadar fazla olursa, akışkanın non-Newtonyen davranışı o kadar fazla olur.

3. MATERYAL ve METOT

Biyolojik ortamların manyetik yöntemle seperasyon işlemleri (özellikle manyetik ilaç hedefleme, manyetik seperasyon, filtreleme vb.) farklı bilim dallarında oluşan disiplinlerarası çalışmaları içerir. Burada Elektromanyetik Alan Teorisi, Hidrodinamik ve Reolojiye ait tanım ve kavramlarla birlikte parçacıkların dinamiği ve ısı-kütle dönüşümü işlemlerinin analizi sık kullanılmaktadır. Bu analizler için baskın olarak seperasyon sistemindeki elektromanyetik, geometrik, hidrodinamik ve reolojik özelliklerin incelenmesi yer almaktadır. Dolayısıyla tez çalışmasında, tasarlanarak kullanılan aygıt ve düzenekler bu prensiplere göre oluşturulmuş ve elde edilen sonuçlar bu tanımlar bakımından değerlendirilmiştir. Bu amaçla mikron ve submikron boyutlu parçacıkların (MNP) sabit Neodimyum ($NdFeB$) mıknatısların etkisinde tutularak biriktirilmesini sağlayan basit manyetik seperasyon sistemleri ve bu sistemlerde manyetik ilaç özellikli süspansiyonların mikroskop altında davranışlarını incelemeye imkan veren prototip bir deney seti oluşturulmuştur. Bu sistemlerde in-vitro testlerde kullanılmak amacıyla kan analogları (KİM) tasarlanmış ve bu KİMLerin dış manyetik alan etkisinde ve manyetik alan olmadan reolojik özellikleri incelenmiştir. Manyetik seperasyon sistemlerinde kullanılabilecek sabit mıknatısların, manyetik alanlarının ve manyetik alan gradyanlarının ölçülmesi ve değerlendirilmesi için prototip bir manyetometre tasarlanmıştır. Bu manyetometre kullanılarak manyetik alanların ölçümleri, analizi ve değerlendirmeleri yapılmıştır. Taşıyıcı ortam olarak, KİMLerin manyetik safhasını oluşturan Fe_3O_4 (Manyetit) parçacıkları kimyasal yöntemle sentezlenmiş ve bu parçacıklar kullanılarak farklı oranlarda/konsantrasyonlarda XG bazında KİM süspansiyonları oluşturulmuştur.

3.1. Kan Analogları ve Biyomühendislikteki Kullanım Alanları

Kan analog sıvıları biyomühendislikte; yapay kalp, kalp kapakçıkları, santrifüj kan pompasının test edilmesi ve bypass sırasında kanın reolojisinin incelenmesi çalışmaları (Carey & Herman, 1989; Mann & Tarbell, 1990; Pohl et al., 1996; Wickramasinghe et al., 2002; Zhang et al., 2008), hesaplamalı akışkan dinamiği çalışmaları (Benard et al., 2007), doku mühendisliği ve hücre kültürü çalışmaları, damar modelleme (van den Broek et al., 2008), ilaçların taşınımı ve modellemesi (Sousa et al., 2011; Yilmaz & Gundogdu, 2008) gibi alanlarda kullanılmaktadır. Dolayısıyla kan benzeri olan bu sıvıların oluşturulması ve karakteristikliklerinin belirlenmesi birçok çalışmanın konusu olmuştur. Kan analogları ile

ilgili ilk çalışmalarda, dekstran ve kalsiyum klorür karışımında polistiren kürelerin (1 μm) süspansiyonu kullanılmıştır (Fukada et al., 1989). Daha sonra, fiziksel ve akustik özellikler bakımından kanı taklit eden sıvı olarak orgasol, gliserol, dekstran karışımından oluşan sıvı önerilmiş, bu sıvının insan kanıyla karşılaştırılabilir bir geri saçılımının olduğu ve frekans spektrumunun insan kanı ile uyum gösterdiği bildirilmiştir (Ramnarine et al., 1998).

Literatürde kan akışlarına ait yapılan çalışmalarda genelde kanın kılcal damarlarda non-Newtonyen, arterler gibi geniş damarlarda ise Newtonyen özellik sergilediği düşünülmektedir (Lowe, 2019; Shibeshi & Collins, 2005). Dolayısıyla kanın reolojik özellik sergilemesinden dolayı kan analoglarının da reolojik davranışlarının incelenmesi gerekir (Completo et al., 2014; Flores & Liu, 2002; Yılmaz & Gundogdu, 2008).

Literatürde yapılan bir çalışmada (Sousa et al., 2011), kanın mikrodolaşımının taklit edilmesi için kan analogları olarak PAA ve Xanthan Gum (XG) karışımı kan reolojisini ayarlamak için kullanılmıştır. Ek olarak Brookshier ve Tarbell (1993) yaptıkları bir çalışmada, kan analog sıvısı olarak, XG çözeltilerinin PAA çözeltilerinden daha uygun olduğunu göstermişlerdir (Brookshier & Tarbell, 1993). Gray (2007) yaptığı deneylerde, gliserinli ve gliserinsiz karışımlara XG ekleyerek elde ettiği sıvılarla arteriyel damarlardaki akışta non-Newtonyen sıvıların Newtonyenlerden farklı olduğunu göstermiştir (Gray et al., 2007). Diğer bir çalışmada, kültür ortamının viskozitesi, XG kullanılarak arttırılmış ve elde edilen kan analogu sıvısı literatürdeki tam kan verileriyle karşılaştırılarak kana benzer kayma inceltme davranışına sahip XG-ortamı elde edilmiştir (van den Broek et al., 2008). Zhang vd. (2008) ise santrifüj kan pompasının test edilmesi çalışmasında, kan analog sıvısı olarak sulu XG çözeltisi kullanmıştır (Zhang et al., 2008).

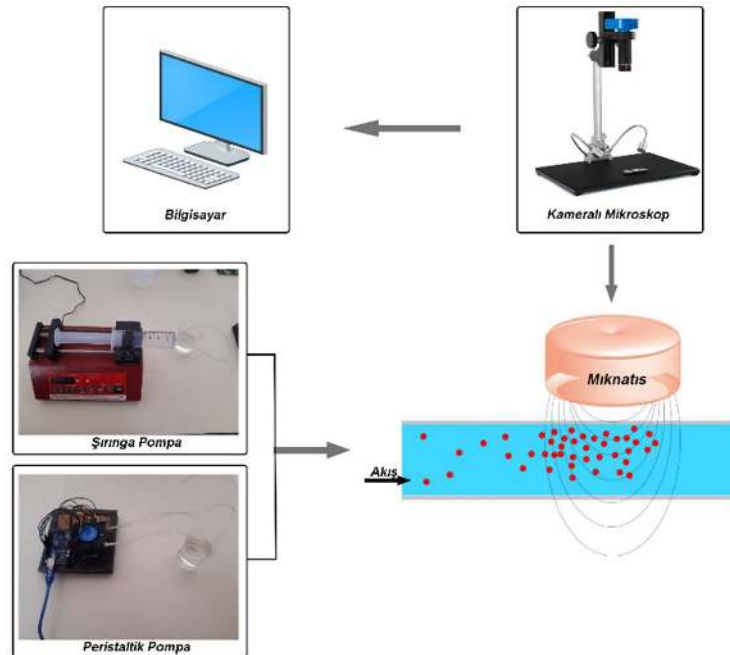
Yapılan bütün çalışmalar incelendiğinde, günümüzde in-vivo çalışmalarda kullanılabilecek, kana benzer akış davranışı gösteren süspansiyonlar ve bu süspansiyonların kesin bir reolojik modeli bulunmamaktadır. Ayrıca yalnız laboratuvar amaçlı oluşturulmuş kan benzeri sıvıların kan analogları olarak tanımlanması da tam isabetli bir tanım olarak kabul edilemez. Bu nedenle tez çalışması kapsamında deney amaçlı kan analogları, Kan İmitasyon Malzemeleri (KİM) olarak tanımlanmış ve KİMLer olarak Gliserin+XG+Su bileşenleri içeren süspansiyonların reolojik özellikleri incelenmiştir.

3.2. Manyetik Seperasyon için Prototip Deney Sistemi

Mikron ve submikron boyutlu parçacıkların ince boru ve kanallarda manyetik alanın etkisinde davranışlarını incelemek için Şekil 3.1 ve Şekil 3.2’de gösterilen deney sistemi kullanılmıştır.

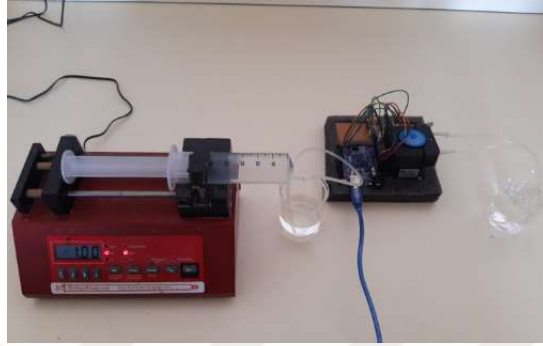


Şekil 3. 1: Manyetik seperasyon için kullanılan deney seti.



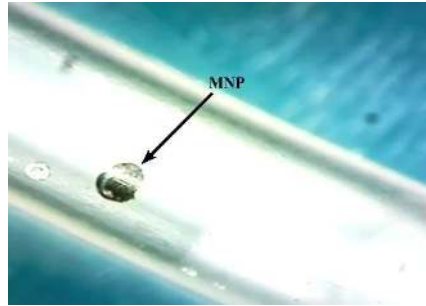
Şekil 3. 2: Manyetik seperasyon için kullanılan deney setinin blok diyagramı.

Şekil 3.1 ve Şekil 3.2’den görüldüğü gibi deney sistemi; peristaltik (veya şırınga türü) pompa (Şekil 3.3), ince serum hortumu ve süspansiyonun ayrıştırılması için sabit Neodimyum ($NdFeB$) mıknatısdan oluşturulmuş seperasyon bölgesinden (hücreden) ibarettir.



Şekil 3. 3: Şırınga pompa ve peristaltik pompa gösterimi.

Seperasyon bölgesi üzerinde monte edilmiş mikroskop (Andonstar Adsm201 1080p HDMI Dijital Mikroskop ADSM201) bu bölgede tutunan ve biriken parçacıkların kinetiğini incelemeye imkan sağlamaktadır. Bu mikroskop, biyolojik ortamın (manyetik parçacıkların) tutularak biriktirilmesi olayının hem fotoğraflarla hemde monitör üzerinden izlenmesine izin vermektedir (Şekil 3.4).



Şekil 3. 4: Parçacıkların tutulma bölgesinde biriken mikron boyutlu manyetik parçacıklar.

Biyolojik ortamların manyetik seperasyonunda belirleyici faktörlerden en önemlilerinden biri bu işlemlerde kullanılan MNPlerdir. Hem seperasyon performansının hem de biyolojik ajanların (manyetik özellikli ilaçların) taşınımının etkinliği bu parçacıkların manyetik özelliklerine bağlıdır. Aslında Fe_3O_4 ihtiva eden bu MNPlerin avantajı ise onların sentezi ve elde edilme teknolojisi ile belirlenir.

Tez çalışmasında kullanılan KİMlerde hem kimyasal yolla elde edilen hem de ticari amaçlı Fe_3O_4 submikron boyutlu parçacıklar kullanılmıştır.

3.3. MNP Hazırlanması ve Karakterizasyonu

3.3.1. MNP hazırlanması

- Kullanılan kimyasallar ve malzemeler**

Yapılan çalışmada kullanılan kimyasal maddeler, malzemeler ve bunların temin edildikleri firmalar Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3. 1: Deneysel çalışmada kullanılan kimyasal maddeler, malzemeler ve temin edildikleri firmalar.

Kimyasal Madde	Firma
HCl	Sigma-Aldrich
NaOH	Sigma-Aldrich
$FeCl_2 \cdot 4H_2O$	Merck
$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	Merck
HNO_3	Isolab
$Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$	Zag Kimya
Aseton	Tekkim
Gliserol	Tekkim
Metanol	Isolab
3-(Trietoksisisilil) propilamin	Merck
aPEG (metoksipolietilen glikol 5000 propiyonik asit N-süksinimidilester)	Sigma-Aldrich
Tris	Sigma-Aldrich
Doksorubisin	Cayman
$(NH_4)_2Fe(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$	Isolab
Diyaliz Torbası	Serva
Yüksek saflıkta azot gazı	Habaş

- **Kullanılan Cihazlar**

Çalışma kapsamında gerçekleştirilen bütün tartımlar RADWAG marka terazi ile gerçekleştirilmiştir. MNP sentez, silanlama ve polimer kaplama aşamalarında pH ölçümleri ADWA marka AD1030 model pH metre ile gerçekleştirilmiştir. Deneylerde STUART marka US150 model ısıtıcı kullanılmıştır. Çalışmalarda mekanik karıştırıcı olarak OVERHEAD marka karıştırıcı ve NÜVE Marka NF1200 R model santrifüj kullanılmıştır. Malzemelerin kurutulması JSR marka JSVO-30T model vakum etüvünde gerçekleştirilmiştir. Deneylerde DLAB marka mikropipetler kullanılmıştır. Deney sürecinin bütün aşamalarında kullanılan saf sular NÜVE Marka ND6 model saf su cihazından elde edilmiştir.

3.3.1. MNPlerin sentezi

MNPlerin sentezi kimyasal birlikte çökelme yöntemiyle yapılır. Bunun için; daha önceden 75 °C'ye ısıtılmış saf sudan 600 mL'lik bir beher içerisine 350 mL konulur. Beher, içerisine mekanik karıştırıcı yerleştirilerek ısıtıcı üzerine bırakılır. Daha sonra ortamdaki oksijeni uzaklaştırmak amacıyla beherdeki saf suya yüksek saflıkta azot gazı ince bir boru vasıtasıyla verilir. Bu sırada mekanik karıştırıcı 800 rpm hızında çalıştırılır. Ayrıca çözeltinin pH'ının anlık takip edilmesi amacıyla çözelti içerisine pH metre probu ve anlık sıcaklık takibi amacıyla da sıcaklık probu yerleştirilir. Ortam sürekli karıştırıldığı ve azot gazı verildiği için sıcaklıkta düşüş meydana gelmektedir. Sıcaklığın 75 °C olması beklenir ve daha sonra beher içerisine sırasıyla 10 mL, 1.5 M'lık HCl çözeltisi, 3.98g FeCl₂.4H₂O ve 10.81g FeCl₃.6H₂O eklenir. Tekrar sıcaklık düşüşü meydana geleceğinden sıcaklığın 75 °C olması beklenir. Bu sırada yeni hazırlanan 1,5 M NaOH çözeltisi düzenli akış verecek olan pompa sistemine doldurulur. Pompanın akış hızı dakikada 1 mL olacak şekilde ayarlanır. Sıcaklık 75 °C olduktan sonra NaOH, çözelti ortamına verilmeye başlanır. Bu dakikadan sonra hem ortamın sıcaklığı hem de ortamın pH'ı takip edilir. Ortamın pH'ı 11 olduğunda NaOH eklenmesi durdurulur ve çözelti 75 °C'de 40 dakika daha karıştırılır. Bu sürede çözeltiye azot gazı verilmesine devam edilir ve pH düşüşü gözlenirse pH 11 olana kadar NaOH ilavesi yapılır. 40 dakika sonunda, oda sıcaklığına ulaşmaya kadar çözeltinin soğuması beklenir. Daha sonra beher altına yerleştirilen mıknatıs vasıtasıyla manyetik malzemeler dibe çekilir, üstte ise sıvı kısım kalır ve üstte kalan sıvı kısım atılır. Beherin dibinde kalan MNPlar iki kez saf su ile yıkanır. Yıkama işleminde MNPlerin üzerine saf su ilave edilir ve birkaç dakika baget ile karıştırılır. Daha sonra tekrar beher altına mıknatıs

yerleştirilerek MNPlar yıkama suyundan ayrılır. Yıkama işlemi bittikten sonra MNPlerin bir kısmı saf su içerisinde daha sonraki sentezlerde kullanılmak üzere saklanırken bir kısmı ise analize gönderilmek üzere vakum etüvünde kurumaya bırakılır. Numuneler vakum etüvünde oda sıcaklığında kurutulur. Sonrasında agat havan içerisinde toz haline getirilir.

Sentezlenen MNPlar VSM, XRD ve FT-IR ölçümleri İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında, TEM ölçümleri ise ODTÜ Merkez Laboratuvarında yapılmıştır.

3.3.2. MNP'nin silanlanması

Çalışmaya daha önce sentezlenen ve saf suda bekletilen MN'ler ile devam edilir. Saf suda bekletilen MNP çözeltisinin 50 mL'si karıştırılarak bir behere alınır. Daha sonra mıknatıs yardımıyla MNPlar saf sudan ayrılır. MNPlerin üzerine 2 M'lık HNO_3 'ten 20 mL ilave edilir ve 450 rpm'de 15 dakika mekanik karıştırıcı ile karıştırılır. Bu sırada 0,33 M'lık demir (III) nitrat çözeltisinden 100 mL hazırlanır ve beher içerisinde ısıtıcı üzerine sıcaklığının 100 °C'ye ulaşması için bırakılır. 15 dakika sonunda asit içerisinde bulunan MNPlerin üzerine 100 °C'ye ulaşan demir (III) nitrat çözeltisi ilave edilir ve aynı karıştırma hızında 30 dakika daha karıştırılır. Daha sonra oda sıcaklığına kadar soğutulan çözeltideki MNP'ler mıknatısla ayrılır ve 4 kez asetonla yıkama işlemi gerçekleştirilir. Yıkama işlemi için her defasında 25 mL aseton MNPlerin üzerine eklenir ve baget ile karıştırıldıktan sonra mıknatıs ile uzaklaştırılır. Son yıkamadan sonra MNPlerin üzerine 100 mL saf su ilave edilir ve vakum etüvünde 60 °C'lik sıcaklıkta kalan aseton uzaklaştırılır. Daha sonra saf su ile son hacim 100 mL'ye tamamlanır. Bu 100 mL'lik MNP çözeltisinden 30 mL bir behere alınır ve üzerine 15 mL metanol eklenerek karıştırılır. Daha sonra üzerine 15 mL metanol içerisinde çözünmüş 5 mL 3-(Trietoksisilil) propilamin çözeltisi ilave edilir. Çözelti 400 rpm karıştırma hızında oda sıcaklığında 12 saat karıştırılır. 12 saat sonunda çözeltiye 25 mL gliserol ilave edilir ve 15 dakika daha karıştırmaya devam edilir. Çözelti daha sonra vakum etüvüne konularak 65 °C'de önce metanol, sonrasında sıcaklık 100 °C'ye çıkarılarak su ortamdan uzaklaştırılır. Arkasından 3 kez 40 mL su/aseton (30/70) karışımı ile yıkama işlemi yapılır. MNP üzerine 40 mL saf su ilavesi yapılır. Daha sonra 850 rpm'lik kuvvetli karıştırma altında nitrik asit ilavesi ile pH 3'e düşürülür.

3.3.3. Silanlanan MNP'nin PEG ile kaplanması

Silanlanan 5 ml MNP çözeltisine 20 mL saf su ilave edilir. İçerisine 500 mg metoksipolietilen gliserol 5000 propiyonik asit N-süksinimidilester eklenir ve oda

sıcaklığında mekanik karıştırıcı ile 600 rpm’de 24 saat karıştırılır. Daha sonra çözelti diyaliz torbasına konulur ve her 4 saatte bir saf su değiştirilerek 5 sefer diyaliz edilir.

PEG ile kaplanan MNPlerde kaplamanın gerçekleşip gerçekleşmediğinin tespiti için İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında FT-IR analizi yapılmıştır. Ayrıca PEG kaplanan malzemelerin DLS ve zeta potansiyel ölçümleri de aynı laboratuvarda gerçekleştirilmiştir.

3.3.4. PEG ile kaplanan MNPlere DOX yüklenmesi

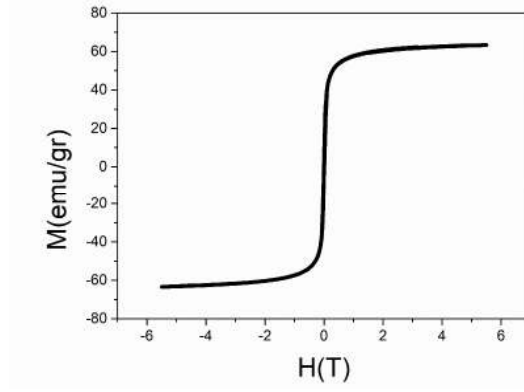
PEG kaplanan ve stok şişesinde bekletilen MNP çözeltisi için öncelikle *Fe* derişiminin belinmesi amacıyla İnönü Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında AAS ölçümü gerçekleştirilmiştir. Ölçüm sonucunda PEG kaplı çözeltideki demir derişimi 0.145 M olarak bulunmuştur.

Bu derişimden yola çıkarak öncelikle 0,2 M Doksorubisin (DOX) 20 mM pH 7.6 tris tamponu içerisinde hazırlanır. Bu çözelti üzerine hacim olarak 1:1 (v/v) olacak şekilde 0.2 M amonyum demir (II) sülfat hekzahidrat çözeltisi eklenir. Hazırlanan bu çözeltiden alınan farklı oranlar aynı hacimdeki, demir içeren PEG kaplı çözeltiler ile karıştırılır. Bu çözeltiler karanlıkta 15 dakika inkübe edilir. Daha sonra 4 °C’de ve 19000 g’de santrifüj edilir. Üstteki sıvı kısımlar atılır. DOX yüklü nanoparçacıklar soğuk pH 7.6 tris tamponu ile yıkanır.

MNP kaplı PEGlerin DOX tutma kapasitesi UV ile 500 nm’deki absorbanslarına bakılarak incelenmiştir. Tris tamponu içerisinde elde edilen ve en iyi absorbansı veren DOX yüklü MNPlerin DLS ve zeta potansiyel ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

3.3.5. MNP karakterizasyon testleri

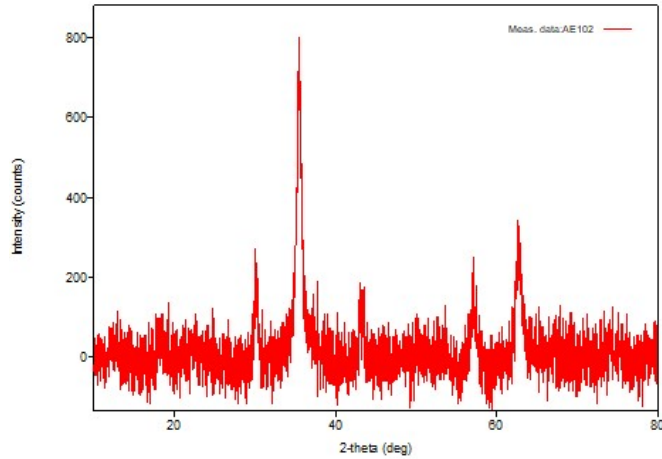
MNP VSM sonuçları: Sentezlenen manyetik malzemelerin manyetik karakterizasyonu VSM ile tespit edilmiştir. Demir oksit bileşikler şiddetli manyetik alan üretmekte olup, ferromanyetik özellik göstermişlerdir. Bu malzemelerdeki mıknatıslanmanın yönü, şiddeti ve büyüklüğü dış manyetik alan ile belirlenmektedir. Ferromanyetik maddelerde gözlenen Histeresiz eğrisi histeresiz mıknatıslanma eğrisini açıklamaktadır.



Şekil 3. 5: Demir oksit nanomalzemesine ait histeresiz eğrisi.

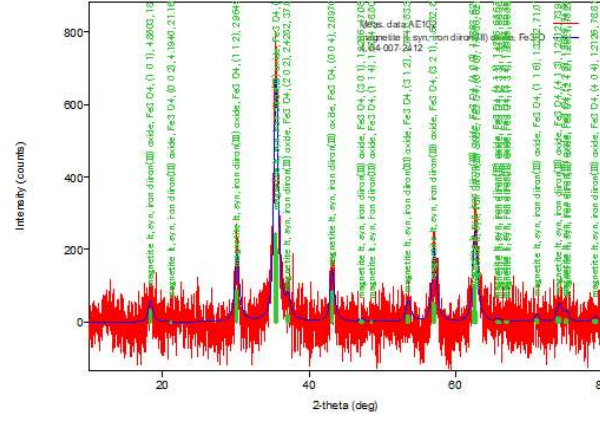
Çalışma kapsamında sentezlenen demir oksit nanomalzemenin manyetik ölçümü yapılmıştır. Şekil 3.5’de Fe_3O_4 ’e ait $M - H$ grafiği verilmiştir. Şekil 3.5’de yapılan ölçümde uygulanan manyetik alan -6 ile 6 T aralığındadır. Şekil 3.5’e bakıldığında demir oksit nanomalzemeler ferromanyetik özellik göstermektedir. Sabit mıknatıslanma değeri ise 60 emu/g’dır.

MNP XRD sonuçları: Sentezlenen Fe_3O_4 ’ün uygun kristal yapıda olduğunu belirlemek amacıyla X-ışınları ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Ölçüm sonucu Şekil 3.6’de verilmiştir.



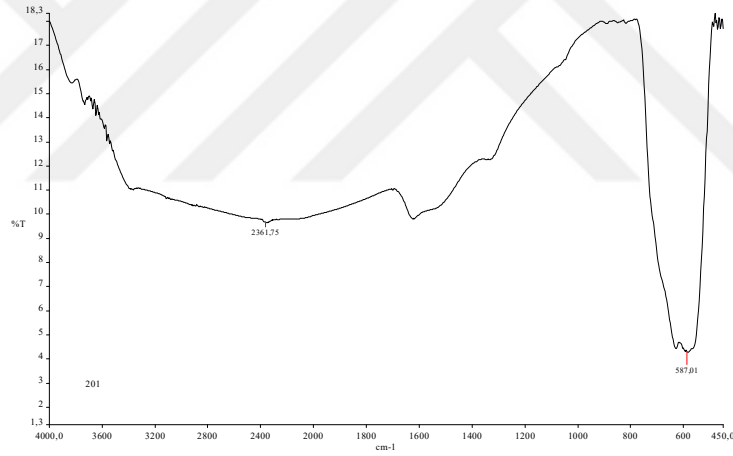
Şekil 3. 6: Fe_3O_4 ’e ait X-ışınları spektrumu.

Şekil 3.6’da X-ışınları spektrumundan Fe_3O_4 yapısının kendine has pikleri $33, 7\Phi, 44\Phi, 51\Phi, 64\Phi, 68\Phi$ ve 74Φ değerlerinde gözlenmiştir. Ayrıca Fe_3O_4 ’e ait X-ışınları spektrumunun cihaz kütüphanesiyle karşılaştırma sonuçları Şekil 3.7’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre sentezlenen malzeme Fe_3O_4 ’tür.



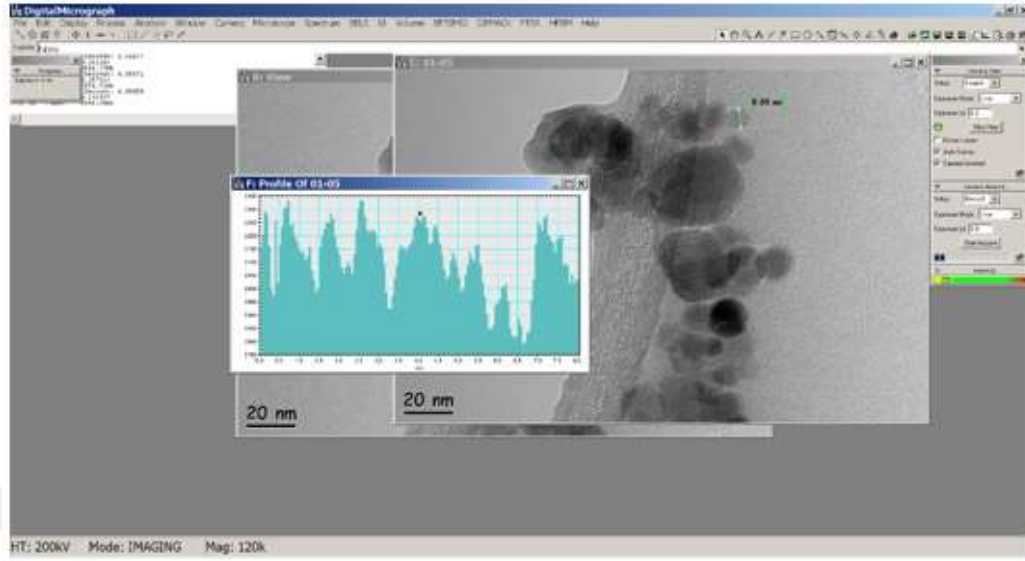
Şekil 3. 7: Fe_3O_4 'e ait X-ışınları spektrumunun cihaz kütüphanesiyle karşılaştırılması.

MNP FT-IR sonuçları: Şekil 3.8'de Fe_3O_4 'e ait FT-IR spektrumu görülmektedir. Bu spektrumda Fe-O-Fe gerilme titreşimi 587 cm^{-1} civarında ve 606 cm^{-1} de Fe-O gerilme titreşimi Fe_3O_4 yapısını ispatlamaktadır.



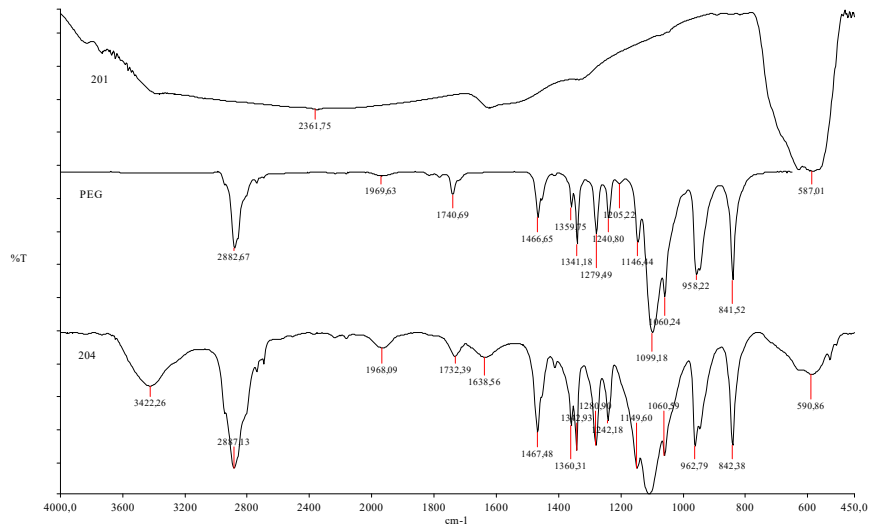
Şekil 3. 8: Fe_3O_4 'e ait FT-IR spektrumu.

MNP TEM sonuçları: Şekil 3.9'da Fe_3O_4 'e ait TEM görüntüsü verilmiştir. TEM görüntüsü ve boyut dağılımı incelendiğinde nanomalzeme boyutunun 10 nm 'den küçük olduğu görülmektedir. Bu sonuçta bize istenilen nano boyutun elde edildiğini göstermektedir.



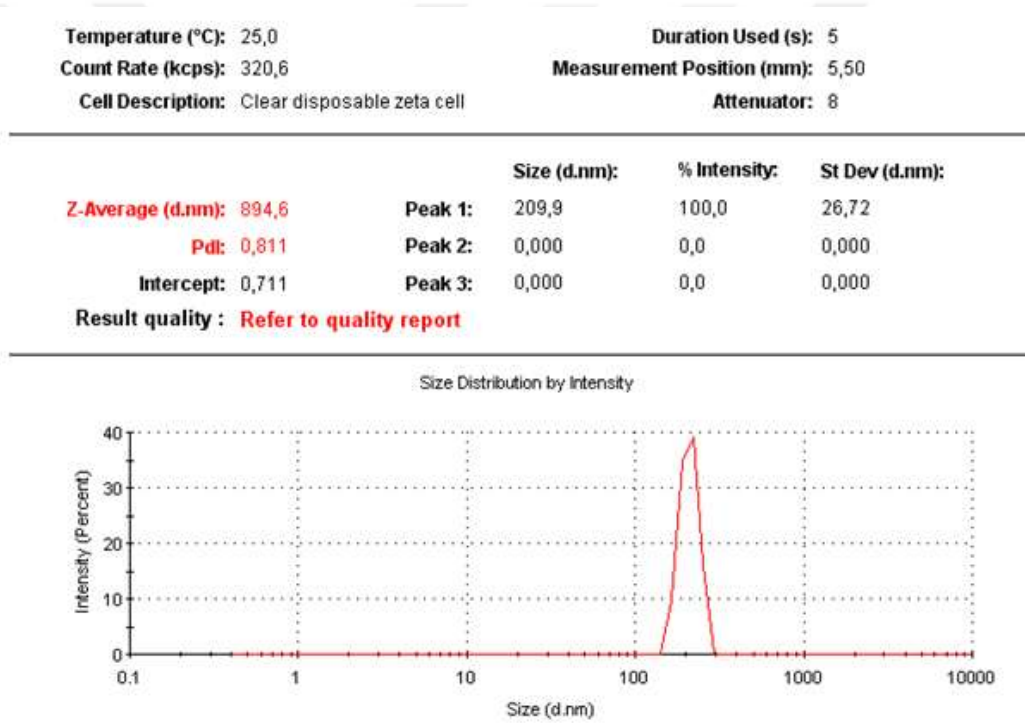
Şekil 3. 9: Fe_3O_4 'e ait TEM görüntüsü.

PEG ile kaplı MNP FT-IR sonuçları: Şekil 3.10'da PEG ile kaplanan Fe_3O_4 'e ait FT-IR sonucunun, sadece Fe_3O_4 'e ait ve sadece PEG'e ait FT-IR sonuçlarıyla karşılaştırılmasını göstermektedir. FT-IR sonuçları incelendiğinde 201 numaralı numune MNP'yi, 204 numaralı numune ise polimer kaplanmış MNP'yi göstermektedir. Kaplamanın olup olmadığına bakıldığında; silanlanmış MNP'deki amino grubu ile polimer üzerindeki karboksil grubu arasında bir bağlanma beklenmektedir. Buda başlangıçta olmayan ve kaplama sonrası 204 nolu numunede de görülen 1638 cm^{-1} de ki pik amit bağının pikidir. Bu sonuç polimer kaplamanın gerçekleştiğini bize göstermektedir.

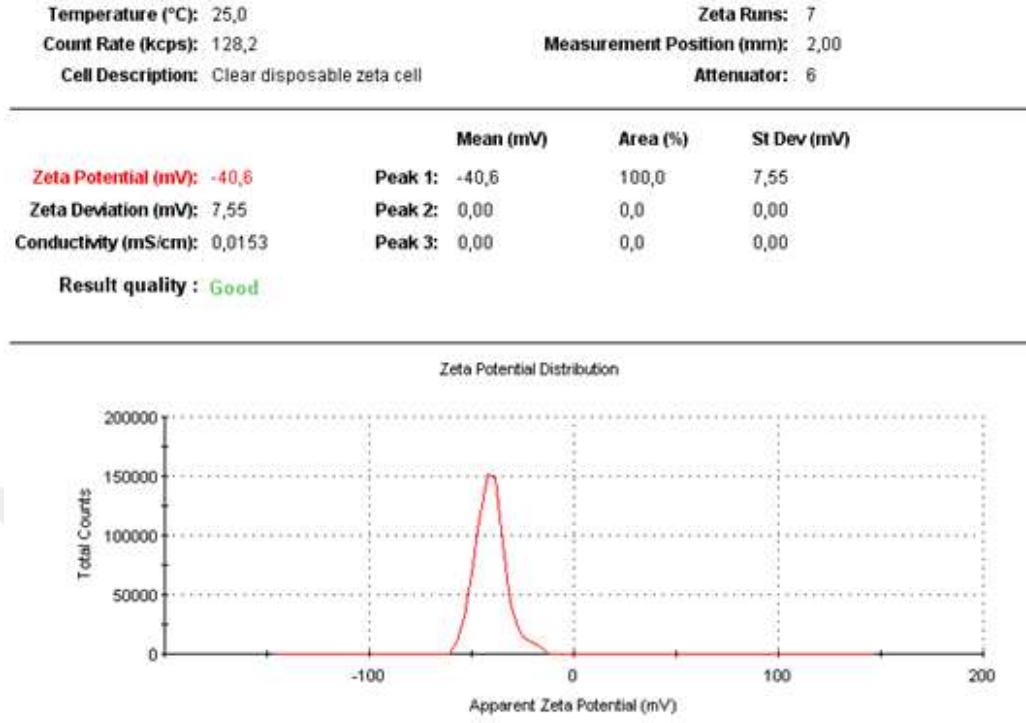


Şekil 3. 10: PEG kaplı Fe_3O_4 'e ait FT-IR sonucunun, sadece Fe_3O_4 'e ait ve sadece PEG'e ait FT-IR sonuçlarıyla karşılaştırılması.

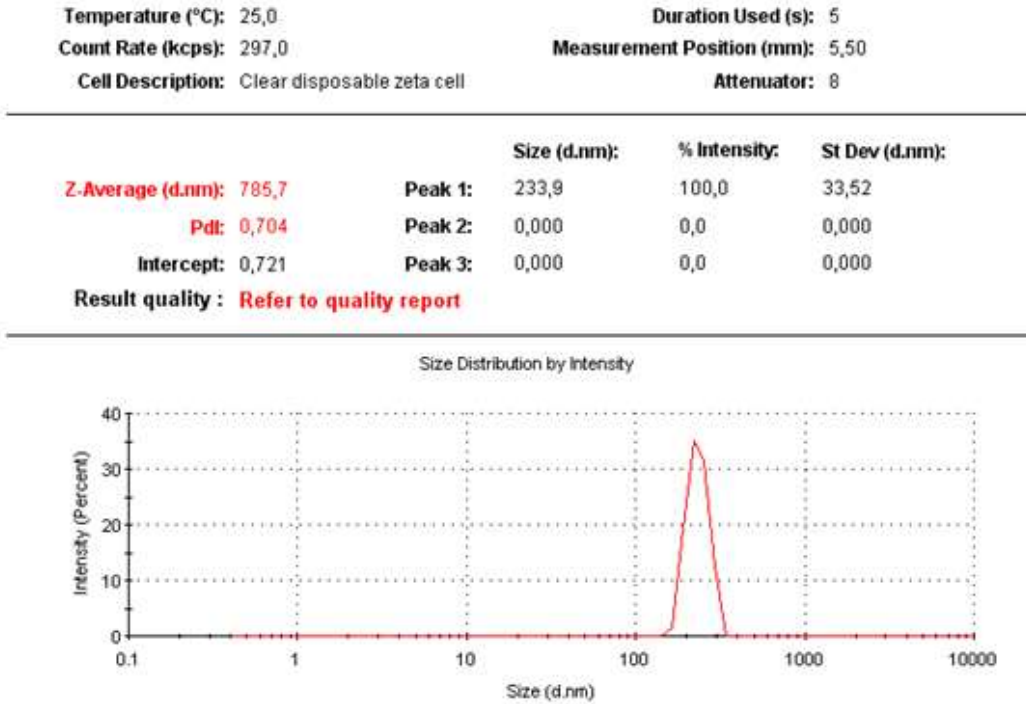
PEG kaplı ve DOX yüklü MNPlerin DLS ve Zeta Potansiyel sonuçları: DLS ve zeta potansiyel ölçümleri için örnekler 200 kat seyreltilerek analiz edilmiştir. Analiz sonucunda PEG kaplı MNPlerin hidrodinamik çapı 209.9 nm iken DOX yüklendiğinde boyut 233.9 nm ye ulaşmıştır. MNPler polimer kaplanmadan önce TEM’de ölçülen boyutu 10 nm iken polimer kaplanması ve daha sonra ilaç yüklenmesiyle boyut artmıştır. Bu da beklenen bir sonuçtur. Zeta potansiyel değerleri ise sırasıyla -40.6 mV ve 36.7 mV olarak bulunmuştur.



Şekil 3. 11: PEG kaplı MNPlerin DLS sonucu.

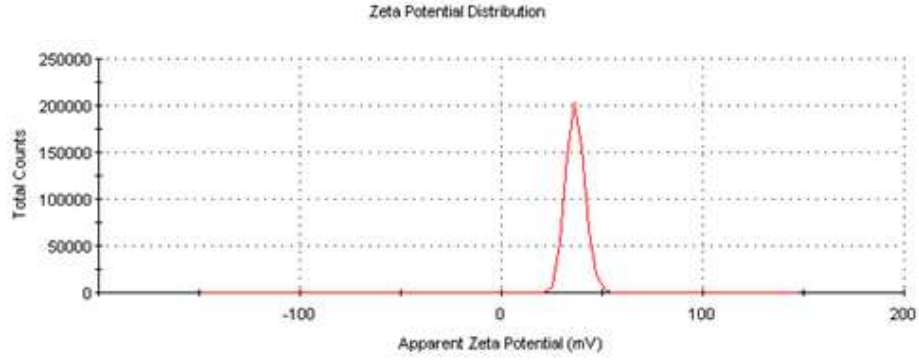


Şekil 3. 12: PEG kaplı MNPlerin Zeta Potansiyel sonucu.



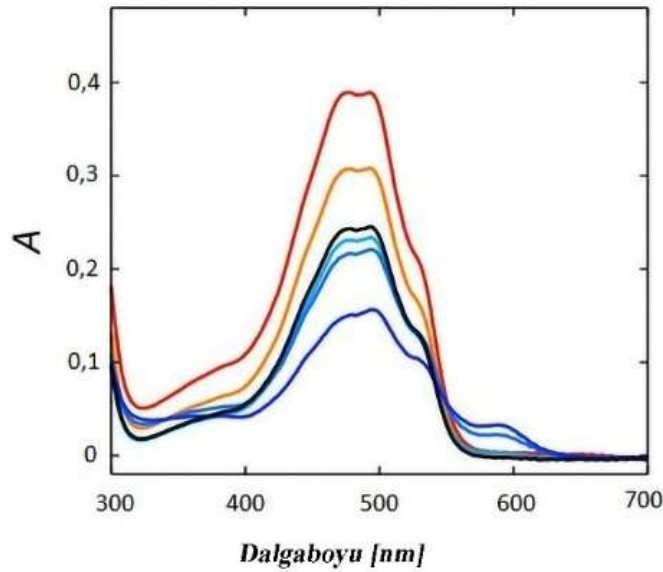
Şekil 3. 13: DOX yüklü MNPlerin DLS sonucu.

	Mean (mV)	Area (%)	St Dev (mV)
Zeta Potential (mV): 36,7	Peak 1: 36,7	100,0	4,70
Zeta Deviation (mV): 4,70	Peak 2: 0,00	0,0	0,00
Conductivity (mS/cm): 0,0177	Peak 3: 0,00	0,0	0,00
Result quality : Good			



Şekil 3. 14: DOX yüklü MNPlerin Zeta Potansiyel sonucu.

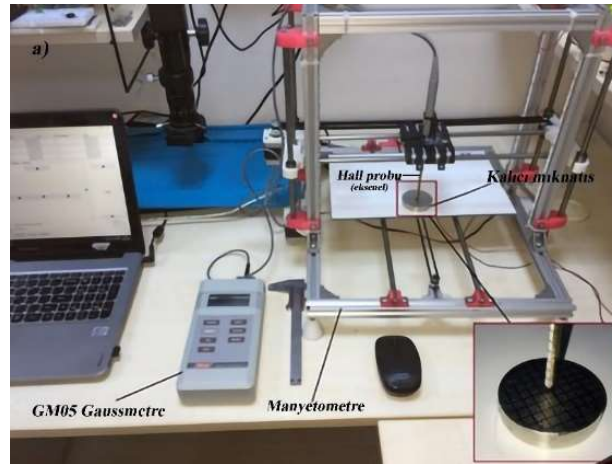
PEG kaplı MNPlere DOX yüklenmesinin kontrolü: Farklı oranlarda karıştırılan PEG kaplı MNP ve DOX için gerçekleştirilen absorpsiyon taramaları Şekil 3.15'te verilmiştir. 500 nm'de DOX maksimum absorbans gösterdiği görülmektedir. PEG kaplı MNPlerle karıştırılan DOX oranı arttıkça absorbansın da arttığı görülmektedir.



Şekil 3. 15: DOX yüklü MNPlerin UV sonucu.

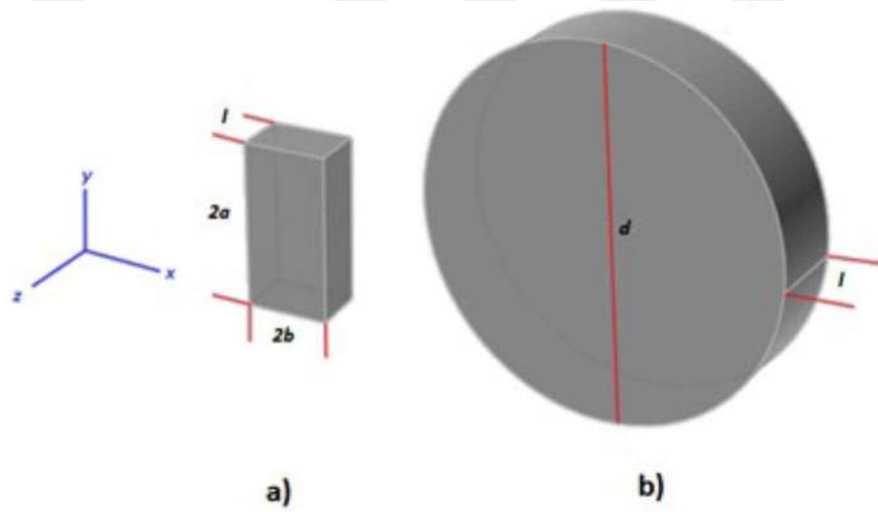
3.4. Gradyantlı Manyetik Alanların Ölçülmesi için Prototip Manyetometre Tasarımı

Manyetik sistemlerin sahip oldukları dar hava aralıklarında oluşan gradyantlı manyetik alanların ölçümü için çok sayıda yöntem ve düzenek kullanılmaktadır (Svoboda, 2004). Bu yöntemlerden pratik bakımdan en yaygın olanı Hall problemlerinin kullanılmasıdır. Hava aralıklarında düzgün ve simetrik manyetik alanların yoğunluklarının $|B|$ ve bu alanın gradyantının $(\nabla|B|)$ değerleri Hall problemleri ile kolaylıkla ölçülebilir. Fakat farklı geometriye (küre, silindir, prizma vb.) sahip olan matris elemanlarının kutupları arasındaki $|B|$ veya $\nabla|B|$ 'nin ölçülmesinde çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Bu zorlukların başında, Hall probleminin ölçüm bölgesinde güvenli tespit edilmesi (yerleştirilmesi) ve ölçüm aralıklarının hassas olarak seçilmesi gelmektedir. Çünkü non-simetrik olan bu hava aralığı geometrilerinde Hall probleminin farklı noktalarda güvenli olarak tespit edilmesi, titreşim ve salınımlardan korunması ve ölçüm aralıklarının otomatik olarak ayarlanabilmesi çok önemlidir. Bu koşulların sağlanamaması sonucunda oluşan hatalar, ölçüm sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Bu tür sorunların giderilmesi için yeni yöntemlerin geliştirilmesi, araştırmacıların her zaman dikkat merkezinde olmuştur. Bu tür geliştirme yöntemlerinden biri de, bu tez çalışmasında ele alınmıştır. Manyetik sistemlerde bulunan farklı hava aralıklarındaki gradyantlı manyetik alanların ölçülmesi amacıyla Hall probe kullanılan ve 3D yazıcı prensibiyle çalışan otomatik ölçüm düzeneği olan manyetometre tasarlanmış ve test edilmiştir (Bilgili et al., 2021). Şekil 3.16'da gösterilmiş olan bu manyetometre, programlanabilir özelliğe sahiptir. Bununla birlikte, mıknatıslar arasındaki hava boşluğuna yerleştirilen Hall probe, üç adet step motor sayesinde; x , y , z yönlerinde birbirlerinden bağımsız olarak hareket etme imkanı kazanmıştır.



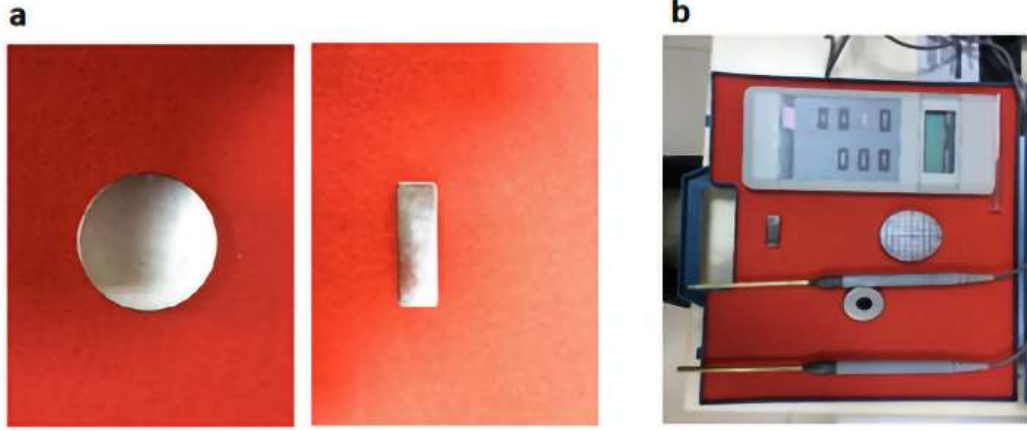
Şekil 3. 16: Manyetik alan için 3D ölçüm yapabilen Manyetometre.

Deneylerde, Yüksek Gradyantlı Manyetik Seperatör (HGMS) ve MDT sistemlerinde en çok tercih edilen ve yüksek manyetik enerjiye ($320kJ/m^3$) sahip olan $NdFeB$ tipi sabit mıknatıslar kullanılmıştır. Deneylerde kullanım amacıyla $30 \times 10 \times 5 \text{ mm}$ boyutlarında dikdörtgen ve $d = 50 \text{ mm}$ çapında, $l = 10 \text{ mm}$ kalınlığında disk şekilli $NdFeB$ mıknatıslar seçilmiştir (Şekil 3.17). Mıknatısların yüzeyinde ölçülen manyetik alan yoğunlukları sırasıyla $B_0 = 250 \text{ mT}$ ve $B_0 = 300 \text{ mT}$ olarak ölçülmüştür. Manyetometrede yalnız sabit mıknatısların değil, solenoid tipi ve diğer tip manyetik alanların da hassas bir şekilde ölçülmesi mümkündür.



Şekil 3. 17: Deneylerde kullanılan $NdFeB$ tipi sabit mıknatıslar; a) Dikdörtgen, b) Disk şekilli.

Yapılan ölçümlerde hava aralığındaki ölçüm noktalarının konumları önceden yüklenmiş programa uygun şekilde otomatik olarak seçilir. Ölçülen değerler Hall probunun tam kararlı konumunda kaydedilerek bilgisayara aktarılır ve bu değerler tablo/grafiksel olarak görüntülenebilir. Deneylerde araştırma nesnesi (numunesi) olarak $NdFeB$ türü mıknatıslarla (Şekil 3.18a) birlikte, ölçüm cihazı olarak hem radyal hem de aksiyel yönde ölçüm yapabilen problara sahip olan G05 Gaussmetre (Şekil 3.18b) kullanılmıştır.



Şekil 3. 18: Manyetik alan ölçüm elemanları. a) Manyetik örnek materyalleri (araştırma nesnesi), b) Gaussmetre ve Hall probları (radyal ve aksiyel).

Üzerinde bir ölçme hücresi olan ve özel olarak tasarlanmış platform, mıknatıslar arasındaki uzaklığı ayarlamaya imkân sağlamaktadır (Şekil 3.19). Her üç yönde hareket edebilen Hall probu, mıknatısların yatay ve dikey yönlerindeki manyetik alan bileşenlerinin ölçümüne imkân sağlamaktadır.



Şekil 3. 19: Ölçüm hücreli manyetometre.

Platform ve manyetometrenin tümü manyetik olmayan malzemeden yapılmıştır. Tasarlanan manyetometrede yapılan ölçümler, manyetik alanın B_x , B_y , B_z bileşenlerini belirlemeye imkân sağlar. Ayrıca manyetik alanın polar koordinattaki B_r , B_ϕ , B_z bileşenleri

de B_x , B_y , B_z bileşenlerinden basit matematiksel dönüşümler kullanılarak elde edilebilir. Manyetometrenin çalışma bölgesinin boyutları $30 \times 20 \times 24 \text{ cm}$ olup genel olarak ebatı $48 \times 50 \times 40 \text{ cm}$ 'dir. İlave olarak, ölçme hücresinin boyutları değiştirilerek manyetometrede daha büyük ebatlı mıknatısların oluşturdukları manyetik alanların da ölçülmesi mümkündür.

3.5. Kan İmitasyon Malzemeleri (KİM) Tasarımı ve Analizi

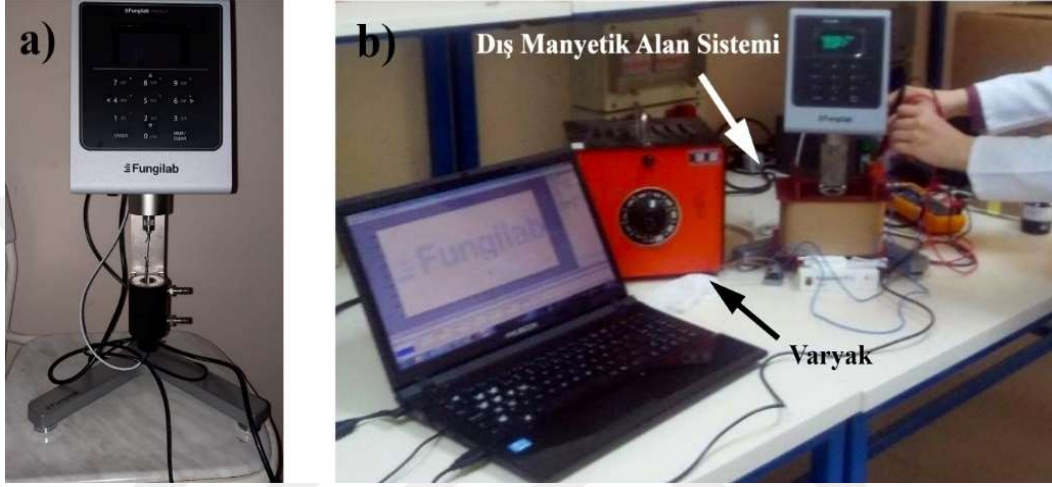
3.3.6. 3.5.1. KİM tasarımı

İnsan metabolizmasının ile ilgili incelemeler ve deneysel çalışmalarda, gerçek kanın in-vitro deneylerde kullanılması çok zor, hatta kanın yapısından dolayı kimi zaman da imkânsızdır. Çünkü çoğu uygulamalarda kanın doğal niteliklerinin kişiden kişiye farklılık göstermesi, gerçek kanın hastalık ve enfeksiyon açısından tehlike oluşturması, kanın pıhtılaşarak yapısının değişmesi, kanın iki fazlı ve hatta kararsız bir sistem olması, yüksek volüm gerektiren uygulamalara uygun olmaması, etik sorunlar ve kan temin etmenin maliyetli olması gibi çeşitli engeller ortaya çıkarmaktadır. Dolayısıyla tıp ve biyomühendislik üzerine çalışmalar yapan araştırmacıların gerçek kan yerine geçebilecek sıvılar olan KİMLeri veya çalışmanın niteliğine göre kimi durumda da kan analoglarını seçmeleri günümüzün önemli konularından biridir (Bilgili & Abbasov, 2020). Ancak kan yerine kullanılacak KİMLer için öncelikle kanın yapısının ve reolojisinin iyi bilinmesi ve yapılacak olan çalışmaya göre uygun olan KİM'in seçilmesi gerekmektedir. Tez çalışması kapsamında bu amaçla XG bazında hem MNP içeren hem de MNP içermeyen ve aşağıda Çizelge 3.2'de detayları verilen çeşitli konsantrasyonlarda karışımlar hazırlanarak manyetik alan altında ve manyetik alan olmadan reolojik özellikleri incelenmiştir.

Çizelge 3. 2: Reolojik özelliklerin incelenmesi için hazırlanan KİM numuneleri.

Hazırlanan Karışımlar	Karışımın İçeriği			
	Saf su (ml)	Gliserin (gr)	XG (gr)	Fe_3O_4 süspansiyonu (ml)
Karışım 1	130	70	0.04	0
Karışım 2	120	70	0.04	10
Karışım 3	110	70	0.04	20
Karışım 4	90	70	0.04	40
Karışım 5	70	70	0.04	60
Karışım 6	75	70	0.04	5

Deneylerin gerçekleştirildiği, özel olarak tasarlanmış ve viskozimetreye monte edilmiş DC manyetik alan sistemi düzeneğinin görseli Şekil 3.20’de gösterilmiştir. Manyetik safha olarak kimyasal birlikte çökelme yöntemiyle elde edilmiş ve $5 - 15 \text{ nm}$ boyutlu Fe_3O_4 süspansiyonu kullanılmıştır. Dış manyetik alan sistemi $0 - 250\text{V}$ aralığında değişebilen varyak ve köprü doğrultucu devresinden oluşturulmuş bir sistemdir.



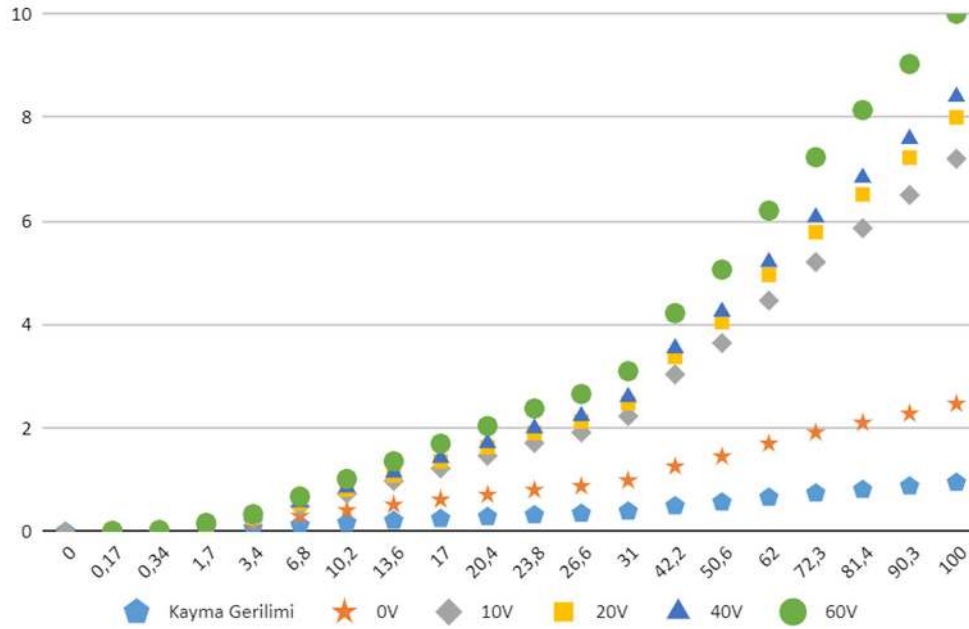
Şekil 3. 20: a) Fungilab marka V421003 tip Viskozimetre, b) Dış manyetik alan sistemi.

3.5.2. KİM reolojik analizi

Çizelge 3,2’de gösterilen karışımlar ayrı ayrı DC manyetik alan sistemli viskozimetrede, manyetik alan altında ve manyetik alan olmadan deneyleri yapılmıştır. Elde edilen deney sonuçları ve reolojik eğriler aşağıda çizelgelerde (Çizelge 3.3-7) ve şekillerde (Şekil 3.21-25) verilmiştir.

Çizelge 3. 3: Gliserin su ve 5ml Fe_3O_4 karışımı.

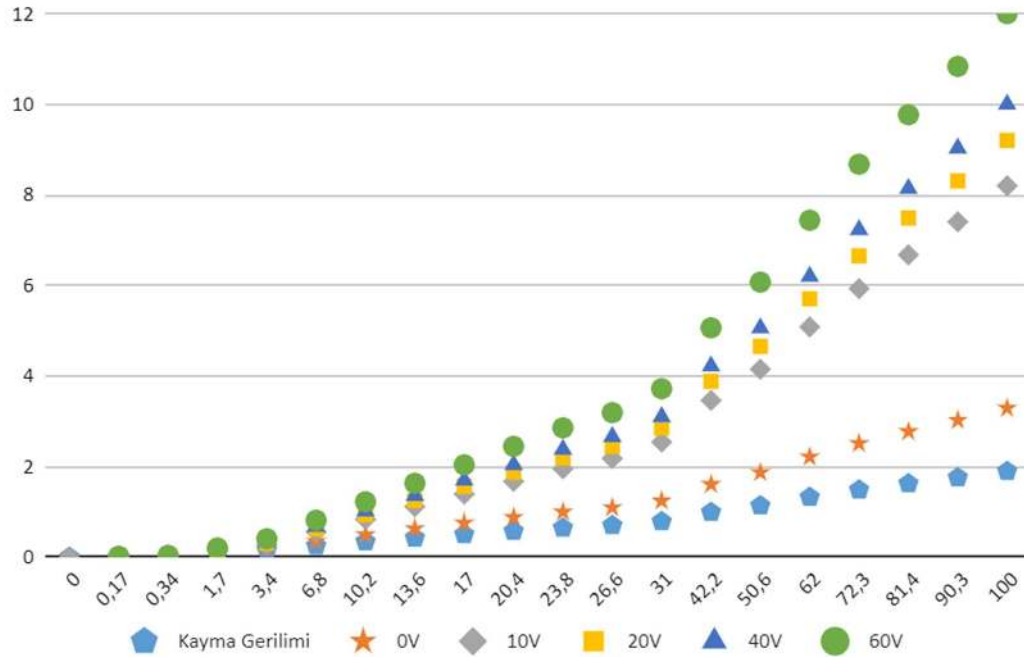
Kayma Hızı	Kayma Gerilimi	Uygulanan Gerilimler (V)				
		0	10	20	40	60
0	0	0	0			
0,17	0,007943	0,017071	0,01224	0,0136	0,01428	0,017
0,34	0,013358	0,029313	0,02448	0,0272	0,02856	0,034
1,7	0,044664	0,102863	0,1224	0,136	0,1428	0,17
3,4	0,075116	0,176629	0,2448	0,272	0,2856	0,34
6,8	0,126329	0,303295	0,4896	0,544	0,5712	0,68
10,2	0,171227	0,416119	0,7344	0,816	0,8568	1,02
13,6	0,212459	0,520798	0,9792	1,088	1,1424	1,36
17	0,251164	0,619811	1,224	1,36	1,428	1,7
20,4	0,287968	0,71453	1,4688	1,632	1,7136	2,04
23,8	0,323261	0,805822	1,7136	1,904	1,9992	2,38
26,6	0,351384	0,878854	1,9152	2,128	2,2344	2,66
31	0,394133	0,99031	2,232	2,48	2,604	3,1
42,2	0,496713	1,259658	3,0384	3,376	3,5448	4,22
50,6	0,56916	1,451264	3,6432	4,048	4,2504	5,06
62	0,66285	1,700491	4,464	4,96	5,208	6,2
72,3	0,743832	1,917065	5,2056	5,784	6,0732	7,23
81,4	0,812998	2,10279	5,8608	6,512	6,8376	8,14
90,3	0,878794	2,280055	6,5016	7,224	7,5852	9,03
100	0,948683	2,468931	7,2	8	8,4	10



Şekil 3. 21: Gliserin su ve 5ml Fe_3O_4 karışımı test sonuçları.

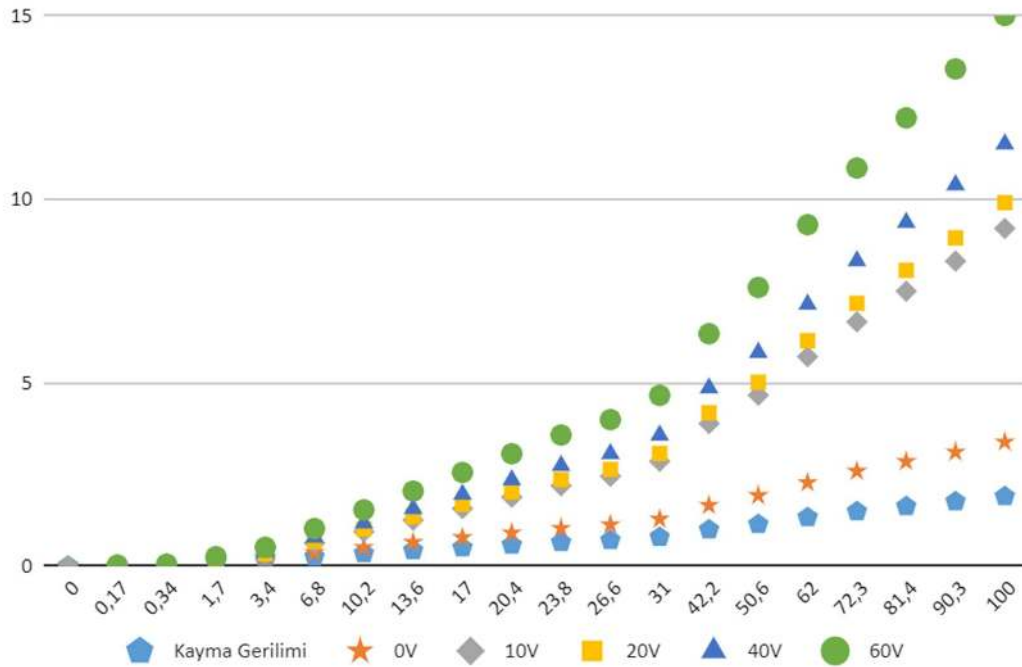
Çizelge 3. 4: Gliserin su ve 10ml Fe_3O_4 karışımı.

Kayma Hızı	Kayma Gerilimi	Uygulanan Gerilimler (V)				
		0	10	20	40	60
0	0	0	0			
0,17	0,015885	0,016543	0,01394	0,01564	0,017	0,0204
0,34	0,026715	0,029408	0,02788	0,03128	0,034	0,0408
1,7	0,089328	0,111842	0,1394	0,1564	0,17	0,204
3,4	0,150231	0,19882	0,2788	0,3128	0,34	0,408
6,8	0,252658	0,353439	0,5576	0,6256	0,68	0,816
10,2	0,342453	0,494847	0,8364	0,9384	1,02	1,224
13,6	0,424918	0,628304	1,1152	1,2512	1,36	1,632
17	0,502329	0,756145	1,394	1,564	1,7	2,04
20,4	0,575936	0,879682	1,6728	1,8768	2,04	2,448
23,8	0,646523	0,99975	1,9516	2,1896	2,38	2,856
26,6	0,702769	1,096438	2,1812	2,4472	2,66	3,192
31	0,788266	1,244981	2,542	2,852	3,1	3,72
42,2	0,993426	1,608207	3,4604	3,8824	4,22	5,064
50,6	1,138319	1,869724	4,1492	4,6552	5,06	6,072
62	1,325699	2,213184	5,084	5,704	6,2	7,44
72,3	1,487664	2,514301	5,9286	6,6516	7,23	8,676
81,4	1,625996	2,774283	6,6748	7,4888	8,14	9,768
90,3	1,757588	3,023802	7,4046	8,3076	9,03	10,836
100	1,897367	3,291035	8,2	9,2	10	12



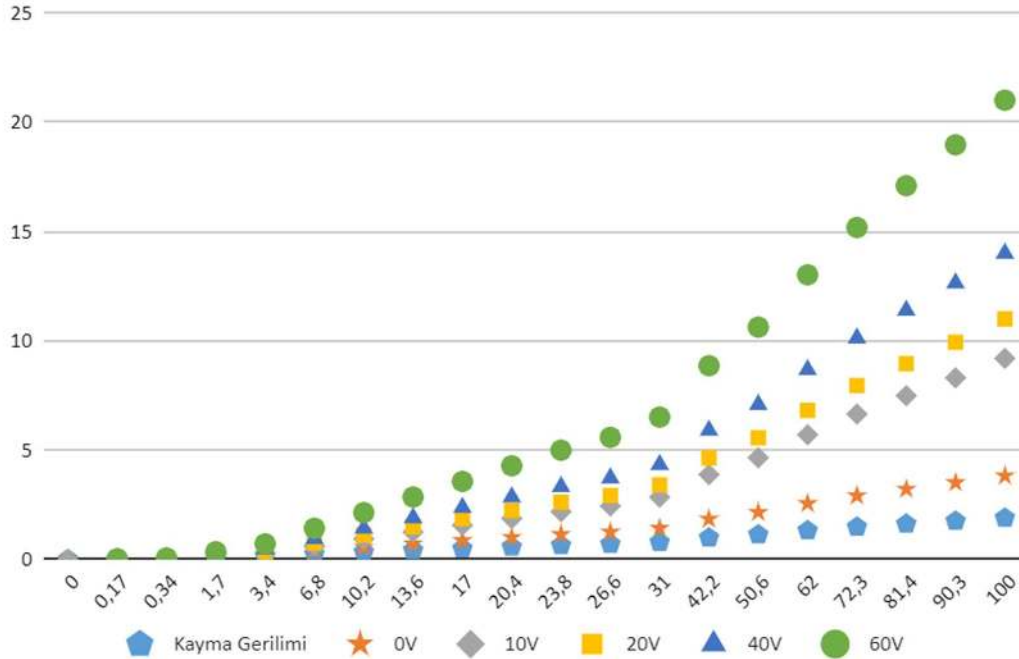
Çizelge 3. 5: Gliserin su ve 20ml Fe_3O_4 karışımı.

Kayma Hızı	Kayma Gerilimi	Uygulanan Gerilimler (V)				
		0	10	20	40	60
0	0	0	0			
0,17	0,015885	0,017002	0,01564	0,01683	0,01955	0,0255
0,34	0,026715	0,030225	0,03128	0,03366	0,0391	0,051
1,7	0,089328	0,114949	0,1564	0,1683	0,1955	0,255
3,4	0,150231	0,204343	0,3128	0,3366	0,391	0,51
6,8	0,252658	0,363257	0,6256	0,6732	0,782	1,02
10,2	0,342453	0,508592	0,9384	1,0098	1,173	1,53
13,6	0,424918	0,645757	1,2512	1,3464	1,564	2,04
17	0,502329	0,777149	1,564	1,683	1,955	2,55
20,4	0,575936	0,904117	1,8768	2,0196	2,346	3,06
23,8	0,646523	1,027521	2,1896	2,3562	2,737	3,57
26,6	0,702769	1,126895	2,4472	2,6334	3,059	3,99
31	0,788266	1,279564	2,852	3,069	3,565	4,65
42,2	0,993426	1,652879	3,8824	4,1778	4,853	6,33
50,6	1,138319	1,92166	4,6552	5,0094	5,819	7,59
62	1,325699	2,274662	5,704	6,138	7,13	9,3
72,3	1,487664	2,584143	6,6516	7,1577	8,3145	10,845
81,4	1,625996	2,851346	7,4888	8,0586	9,361	12,21
90,3	1,757588	3,107796	8,3076	8,9397	10,3845	13,545
100	1,897367	3,382453	9,2	9,9	11,5	15



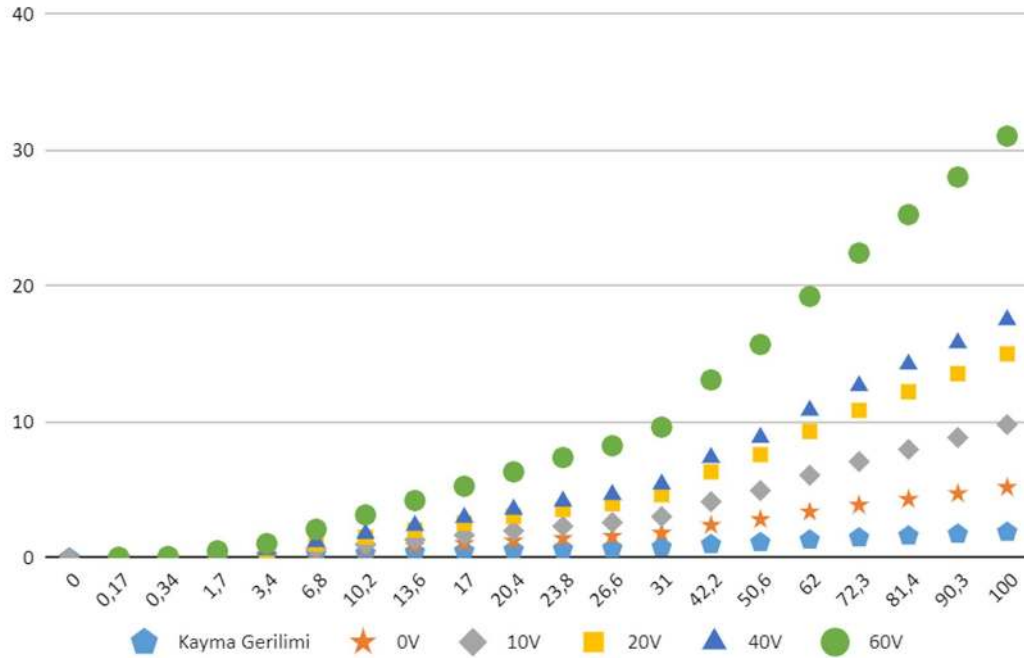
Çizelge 3. 6: Gliserin su ve 40ml Fe_3O_4 karışımı.

Kayma Hızı	Kayma Gerilimi	Uygulanan Gerilimler (V)				
		0	10	20	40	60
0	0	0	0			
0,17	0,015885	0,018058	0,01564	0,0187	0,0238	0,0357
0,34	0,026715	0,032325	0,03128	0,0374	0,0476	0,0714
1,7	0,089328	0,12493	0,1564	0,187	0,238	0,357
3,4	0,150231	0,223631	0,3128	0,374	0,476	0,714
6,8	0,252658	0,400311	0,6256	0,748	0,952	1,428
10,2	0,342453	0,562748	0,9384	1,122	1,428	2,142
13,6	0,424918	0,716577	1,2512	1,496	1,904	2,856
17	0,502329	0,864305	1,564	1,87	2,38	3,57
20,4	0,575936	1,007348	1,8768	2,244	2,856	4,284
23,8	0,646523	1,146607	2,1896	2,618	3,332	4,998
26,6	0,702769	1,258898	2,4472	2,926	3,724	5,586
31	0,788266	1,43164	2,852	3,41	4,34	6,51
42,2	0,993426	1,855036	3,8824	4,642	5,908	8,862
50,6	1,138319	2,16061	4,6552	5,566	7,084	10,626
62	1,325699	2,562707	5,704	6,82	8,68	13,02
72,3	1,487664	2,915857	6,6516	7,953	10,122	15,183
81,4	1,625996	3,221176	7,4888	8,954	11,396	17,094
90,3	1,757588	3,514534	8,3076	9,933	12,642	18,963
100	1,897367	3,829041	9,2	11	14	21



Çizelge 3. 7: Gliserin su ve 60ml Fe_3O_4 karışımı.

Kayma Hızı	Kayma Gerilimi	Uygulanan Gerilimler (V)				
		0	10	20	40	60
0	0	0	0			
0,17	0,015885	0,017766	0,01666	0,0255	0,02975	0,0527
0,34	0,026715	0,032924	0,03332	0,051	0,0595	0,1054
1,7	0,089328	0,137911	0,1666	0,255	0,2975	0,527
3,4	0,150231	0,255573	0,3332	0,51	0,595	1,054
6,8	0,252658	0,473621	0,6664	1,02	1,19	2,108
10,2	0,342453	0,679442	0,9996	1,53	1,785	3,162
13,6	0,424918	0,877704	1,3328	2,04	2,38	4,216
17	0,502329	1,070528	1,666	2,55	2,975	5,27
20,4	0,575936	1,259126	1,9992	3,06	3,57	6,324
23,8	0,646523	1,444282	2,3324	3,57	4,165	7,378
26,6	0,702769	1,594568	2,6068	3,99	4,655	8,246
31	0,788266	1,827302	3,038	4,65	5,425	9,61
42,2	0,993426	2,40451	4,1356	6,33	7,385	13,082
50,6	1,138319	2,826132	4,9588	7,59	8,855	15,686
62	1,325699	3,386313	6,076	9,3	10,85	19,22
72,3	1,487664	3,882679	7,0854	10,845	12,6525	22,413
81,4	1,625996	4,314735	7,9772	12,21	14,245	25,234
90,3	1,757588	4,732172	8,8494	13,545	15,8025	27,993
100	1,897367	5,182012	9,8	15	17,5	31



Şekil 3. 25: Gliserin su ve 60ml Fe_3O_4 karışımı test sonuçları.

Bu sonuçlar incelendiğinde XG bazlı KİMlerde genelde Newtonyen özelliklerin baskın olduğu gözlenmiştir. Fakat dar borularda ve dış manyetik alanın etkisiyle bu reolojik eğriler yer yer üssel yasa (power-law) veya Bingham özellikleri de göstermektedir. Bu nedenle KİMlerin reolojik özellikleri $n = 0.6 \dots 1$ olan üssel yasaya daha iyi uyum sağladığı kanaatine varılmıştır. Ayrıca bu sonuç, literatürde sınırlı sayıda yapılan deneysel incelemelerden elde edilen sonuçlarla iyi uyum sağlamaktadır (Bilgili & Abbasov, 2020). Sonuç olarak, yapılan deneylerde gerçek kan yerine XG bazında yapılmış ve $n = 0.82$ ve $K = 0.0132 \text{ Pa} \cdot \text{s}^{0.82}$ olan 35G-0.02XG su/gliserin (35% w/w) / Xanthan (0.02% w/w)'dan oluşan KİM'in kullanılması öngörülmüştür.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Tezin bu bölümünde manyetik özellik kazandırılmış biyolojik nesnelerin (ilaçların) gradyanlı manyetik alandaki tutulma ve biriktirilme olaylarının teori ve pratiğindeki bazı önemli kısımlar geliştirilmiştir. Bu çalışmalar kapsamında KİMlerin gradyanlı manyetik alanda davranışları için iki önemli problemin geliştirilmesi ele alınmıştır. Bunlar;

- 1- MDT'nin reodinamik teorisinin geliştirilmesi
- 2- MDT'nin manyetodinamik teorisinin geliştirilmesi

MDT'de, geleneksel manyetik seperasyon ve filtrasyon teorilerinden farklı olarak, dış manyetik alan kaynağı gibi, sabit mıknatıslar (*NdFeB*) kullanılmaktadır. Bu mıknatıslar farklı geometrilerde olup, oluşturdukları manyetik alanlar ise ayarlanabilir değildir. Öte yandan, bu alanların hesaplanması için kullanılan matematik modeller karmaşık ifadeler içerdiğinden çoğu durumda teorik analizler için avantajlı ve kullanışlı değildir. Bu sorunun çözümü için tez çalışmasında, farklı geometriye sahip olan sabit mıknatısların oluşturdukları manyetik alanların hesaplanması için bazı yaklaşık formüller türetilmiştir. Bu amaçla, önce piyasada bulunan bazı sabit mıknatısların özellikleri deneysel olarak belirlenmiş ve bu deneylerden elde edilen veriler kullanılarak oluşan gradyanlı alanların hesaplanması için basit ve kullanışlı formüller oluşturulmuştur.

4.1. Biyomanyetik Seperasyon İşlemleri için Gradyant Manyetik Alanların Ölçümü ve Modellenmesi

Seperasyon işlemleri için gerekli malzemeler ve ölçüm sistemi bu tez çalışmasının 3. Bölümü Şekil 3.16-19'da gösterilmiştir. MDT'nin seperasyon teorisi, genellikle HGMS (Yüksek Gradyantlı Manyetik Seperatör - **H**igh **G**radient **M**agnetic **S**eparator) işlemlerine çok benzerdir (Svoboda, 2004; Zborowski & Chalmers, 2011). Buna rağmen, MDT ve genel olarak biyomanyetik seperasyon işlemlerinin, HGMS teorisi ve uygulamasından farklı özellikleri vardır. Biyomanyetik seperasyon ve MDT'ye özgün özellikler kısaca aşağıda sıralanmıştır:

1. Gradyantlı manyetik alanlar temelde sabit mıknatıslar tarafından üretilir. Sabit mıknatıslar ise farklı geometrilere (kare, dikdörtgen, silindirik, disk vb.) ve farklı boyutlara sahip olabilir.
2. Seperasyon veya ilaç hedefleme işlemlerinde, manyetik alanın maksimum değerine odaklanılmalıdır. Örneğin, silindirik bir mıknatıs, insandaki hasta bölge derinlikleri

(> 5 cm) için manyetik alan şiddeti en azından $H = 10^5 \text{ A/m}$ düzeyinde olmalıdır. Öte yandan bazı deneylerde gösterilmiştir ki, 0.5 – 5.0 nm boyutundaki demir-karbon parçacıklarını vücut içinde tutabilmek için bu mesafe 13 cm'den fazla olmamalıdır (Udrea et al., 2006). Bu nedenle, oluşturulan manyetik kuvvet, çalışma bölgelerinin tüm noktalarında $H = 10^5 \text{ A/m}$ değerinden daha büyük olmalıdır.

3. MDT'de genel olarak ilaç taşıyıcı parçacıkların (MNP), damarlarda tıkanmalara neden olmaması için boyutlarının $< 5 - 6 \mu\text{m}$ olması istenmektedir (Udrea et al., 2006). Bu nedenle, manyetik olarak ilaç bağlanan taşıyıcı parçacıkların daha küçük bir boyuta sahip olması arzu edilir. Diğer taraftan parçacık boyutunun küçültülmesi manyetik alanın bu parçacıklar üzerindeki etkisinin zayıflamasına ve parçacıkların hasta bölgelerde tutularak birikmesi için gerekli sürenin uzamasına neden olur. Örneğin $B = 0.35 \text{ T}$ alanında parçacıkların tutulması için gereken süre 150 s'den az olduğu halde, $B = 0.1 \text{ T}$ alanında bu süre 450 s civarına çıkabilir (Udrea et al., 2006).
4. Biyomanyetik seperasyon işlemlerindeki parçacıklar katı, sıvı, deforme olabilen plastik ve diğer farklı fizikokimyasal özelliklere sahip olabilir. Öte yandan kimyasal, tıbbi ve biyolojik ortamlarda manyetik seperasyon işlemlerinde kullanılan süspansiyonlar, emülsiyonlar, plazma veya yüksek konsantrasyonlu ortamlar reolojik özelliklere de sahiptirler. Bu nedenle, taşıyıcı ortamın bu özelliklerinin seperasyon işlemine etkisinin dikkate alınması gerekir.

Biyoteknolojide ve mikro/nano akışkan sistemlerde dikdörtgen, disk ve silindirik şekilli mıknatıslar yaygın olarak tercih edilmektedir (Furlani, 2001; Pyatin, 1980). Biyomanyetik seperasyon işlemlerinde kullanılan mıknatıslar veya elektromanyetik alan kaynakları minyatür ve bunların ürettiği manyetik alanlar ise yeterince büyük olmalıdır. Ayrıca, sabit mıknatısların oluşturduğu manyetik alan yoğunluğu sınırlı olduğundan, her bir seperasyon işlemi için hedef bölgede oluşan alan yoğunluğu (B) ve gradyanının (∇B) değişimleri bilinmelidir. Bu, her durum için çoğu deneysel sonuca dayanan temel ampirik ve teorik modellerden elde edilebilir. Genelde sabit mıknatıslar tarafından üretilen manyetik alan yoğunluğunun değişimi için literatürde çeşitli teorik modeller vardır (Pyatin, 1980). Fakat bu modeller günümüzde kullanılan çok çeşitli biyomanyetik seperatörlerin tasarımı ve hesaplamalarında yetersiz kalmaktadır.

Genel olarak, pratik mühendislik hesaplamalarında manyetik alanın tüm bileşenleri sayısal yöntemlerle elde edilir (Furlani, 2001; Rotariu & Strachan, 2005; Udrea et al., 2006). Bunların dışında, mıknatısların manyetik alanlarının hesaplanması için çeşitli yaklaşık teorik formüller de literatürde sunulmuştur (Furlani, 2001; Pyatin, 1980). Biyomanyetik seperasyon ve ilaç hedefleme sistemleri için pratik uygulama açısından, manyetik alanın mıknatıs yüzeyine dik eksenindeki bileşeni (örneğin, bkz. 3. Bölüm, Şekil 3.17'deki z eksenini) daha önemlidir. Dolayısıyla, B_0 , mıknatısın merkezindeki manyetik alan şiddeti ise ($x = y = z = 0$), B_z bileşeni aşağıdaki gibi belirlenebilir (Aşağıdaki formüller 3. Bölüm'deki Şekil 3.17'ye göre verilmiştir).

Dikdörtgen mıknatıslar için (Pyatin, 1980);

$$B_z = \frac{B_0}{\left[1+4\left(\frac{z}{l}\right)^2\right]^{3/2}} \quad (4.1)$$

Disk şekilli mıknatıslar için (Pyatin, 1980);

$$B_z = \frac{B_0 b^2}{\sqrt{a^2+b^2}(a^2+b^2+z^2)^{3/2}} \left[\frac{1}{a^2+z^2} + \frac{1}{b^2+z^2} \right] \quad (4.2)$$

Silindirik mıknatıslar için (Rotariu & Strachan, 2005);

$$B_z = \frac{c_1}{\left(\frac{z}{l}\right)^2} \quad (4.3)$$

Parabolik şekilli konfokal kutuplu (MCPSP) manyetik devre için (Rotariu & Strachan, 2005);

$$B_z = \frac{c_2}{\left(\frac{z}{b}\right)^f} \quad (4.4)$$

burada C_1 ve C_2 sabitlerdir, $C_1 = 5\pi \cdot 10^{-2} T$, $C_2 = 30,4\pi \cdot 10^{-2} T$, $f = 0,67$ (Rotariu & Strachan, 2005).

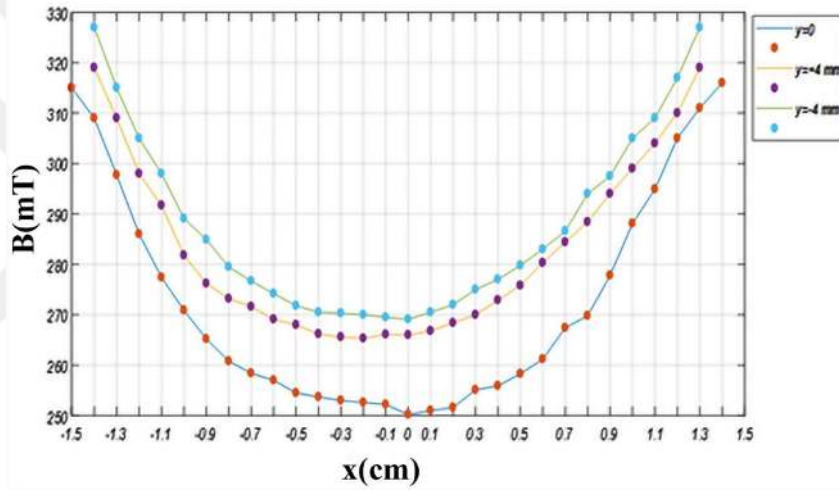
Bu formüllerden görüldüğü gibi Denklem 4.1 ve Denklem 4.2 basit ifadeler içermesine rağmen teorik araştırmalar için uygun olmayabilir. Denklem 4.3 ve Denklem 4.4 ise mıknatısların $z = 0$ yüzeyinde manyetik alan yoğunluğu değerlerinin sonsuz olduğunu göstermektedir. Bu ise, manyetik sistemler için gerçekte bağdaşmamaktadır. Tez

çalışmasında bu sorunların giderilmesi için, manyetik alan yoğunluğunun z eksenindeki değişim modeli, iki yaklaşık formülle aşağıdaki gibi önerilmiştir.

$$B_z = B_0 e^{\left[-k_1 \left(\frac{z}{l}\right)^m\right]} \quad (4.5)$$

$$B_z = \frac{B_0}{1+k_2 \left(\frac{z}{l}\right)^2} \quad (4.6)$$

burada m , k_1 ve k_2 deneysel olarak belirlenmiş düzeltme katsayılarıdır. Deneylerin sonuçlarına göre bu katsayılar (m , k_1 ve k_2) her bir mıknatıs geometrisi için ayrıca belirlenebilir.

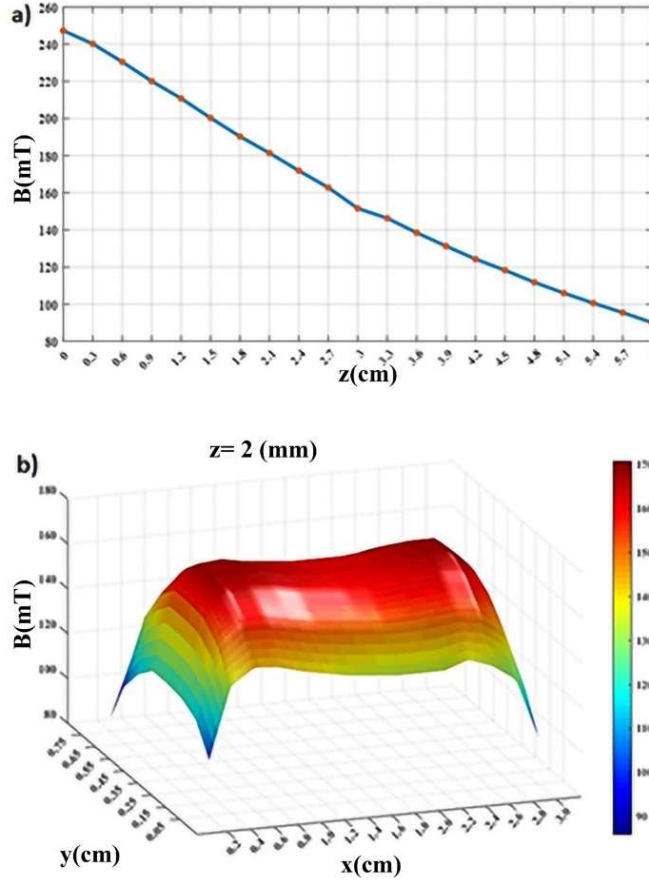


Şekil 4.1: x eksenine göre dikdörtgen şekilli mıknatısın yüzeyindeki manyetik alan ölçüm sonuçları.

Ölçümler 3. Bölümdeki Şekil 3.16'daki deney düzeneğinde yapılmıştır. Bu deneylerde ölçüm platformuna sabitlenmiş mıknatısların oluşturduğu alan ($|B|$) kullanılmış ve bu alan mıknatısın yüzey koordinatlarının (x, y, z) değişimine göre ölçülmüştür. Şekil 4.1'de dikdörtgen şekilli mıknatısın yüzeyinde x eksenine simetrisinde ($x = 3 \text{ cm}, y = \text{sabit}, z = 0$) yapılan manyetik alan ölçüm sonuçları gösterilmiştir. Tüm seviyelerde ($y = 0$ ve $y = \pm 4 \text{ mm}$), x eksenindeki manyetik alan değerlerinin simetrik olduğu ve mıknatısın kenarlarında ise manyetik alan yoğunluğunda bir artış olduğu gözlemlenmiştir (Pyatin, 1980). Deneylerde mıknatıslar üzerinde farklı bölgeler için 1178 ölçüm yapılmıştır.

Biyoteknolojik sistemlerin pratik uygulamalarında, genellikle biyoparçacıklar üzerine etkiyen manyetik kuvvet, mıknatıs yüzeyinden belirli bir uzaklıkta bulunmaktadır. Bu nedenle ölçümlerden elde edilen bütün sonuçlar arasından z eksenindeki olan

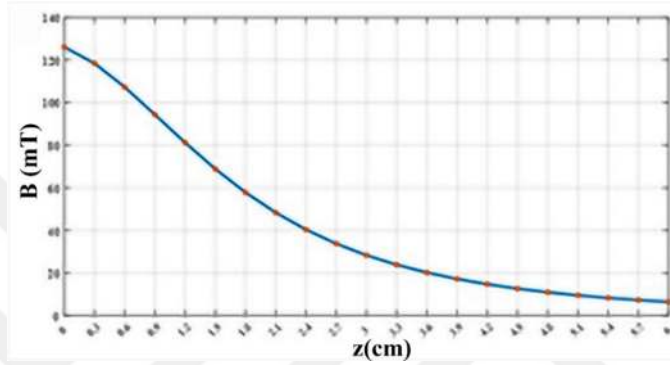
değişimler ayrıca değerlendirilmiştir. Manyetik alanın z eksenı boyunca değışim sonuçları aşağıda Şekil 4.2- 4.4'de gösterilmiştir.



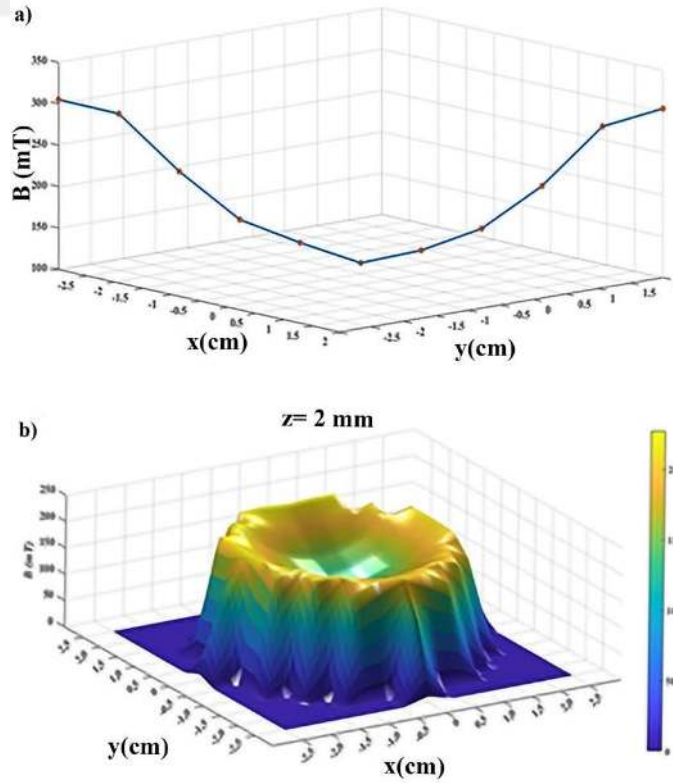
Şekil 4. 2: Dikdörtgen $NdFeB$ mıknatısın manyetik alan şiddeti değışiklikleri; a) Mıknatısın merkezinden z eksenı yönünde, b) x ve y yönünde ($z = 2 \text{ mm}$).

Şekil 4.2, dikdörtgen $NdFeB$ mıknatısın ($10 \times 5 \times 30 \text{ mm}$ boyutlarında) merkezinden z eksenı yönünde uzaklaştıkça değışen manyetik alan yoğunluğunun grafiğini göstermektedir. Şekil 4.2a'da görüldüğü gibi, mıknatıs yüzeyinden uzaklaştıkça manyetik alan yoğunluğu hızla azalmaktadır. Bu azalma, yüzeyden uzaklaştıkça daha hızlı hale gelir. Ancak mıknatıs yüzeyinden yeterli bir mesafede ($z = 6 \text{ cm}$) dahi manyetik alandaki azalmanın hala belirli bir seviyede olduğu görülmektedir. Bu mesafede manyetik alan $B = 250 \text{ mT}$ 'den $B = 90 \text{ mT}$ civarına düşmüştür, yani yaklaşık %64 oranında azalmıştır. Yüzeyden $z = 3 \text{ cm}$ 'de bu değışim %40 civarındadır. Benzer varyasyon, $z = \text{sabit}$ olduğunda x ve y yönlerinde açıkça görülmektedir (Şekil 4.2b). B, disk şeklindeki $NdFeB$ mıknatısın manyetik alanı, z eksenı yönünde merkezden uzaklaştıkça

daha hızlı azalmaktadır. Bu değişiklik, Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de gösterilmektedir. Şekil 4.3'de görüldüğü gibi, manyetik alan yoğunluğu, mıknatıs yüzeyinden $z = 3 \text{ cm}$ uzaklıkta $B = 130 \text{ mT}$ 'dan $B = 34 \text{ mT}$ 'ya, yani yaklaşık %74 düşmüştür. Disk şekilli mıknatısındaki bu düşme oranı dikdörtgen mıknatısın düşme oranının yaklaşık iki katıdır. Mıknatısların yüzeylerindeki manyetik alanın benzer değişiklikleri diğer koordinatlarda da gözlenmiştir (Şekil 4.4).



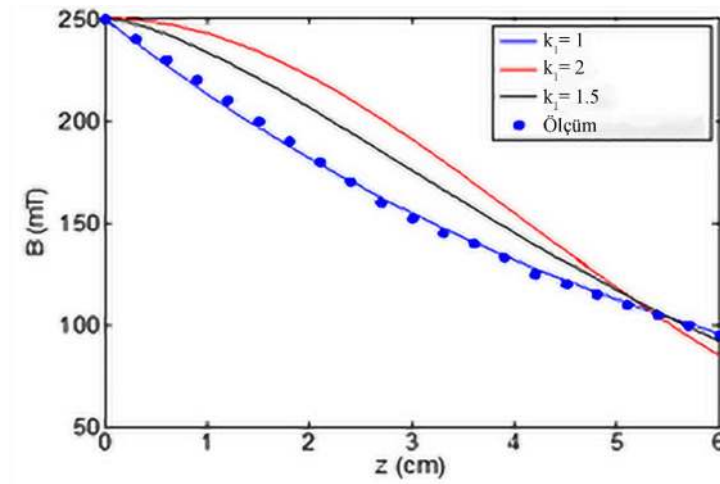
Şekil 4. 3: Disk şekilli *NdFeB* mıknatısın merkezinden z eksenı yönünde manyetik alan yoğunluğu değişimi.



Şekil 4. 4: Disk şekilli *NdFeB* mıknatısın manyetik alan yoğunluğu değişiklikleri; a) $z = 0$ yüzeyinde $B(x, y)$ grafiği. b) $z = 2 \text{ mm}$ 'de $B(x, y)$ 3D grafiği.

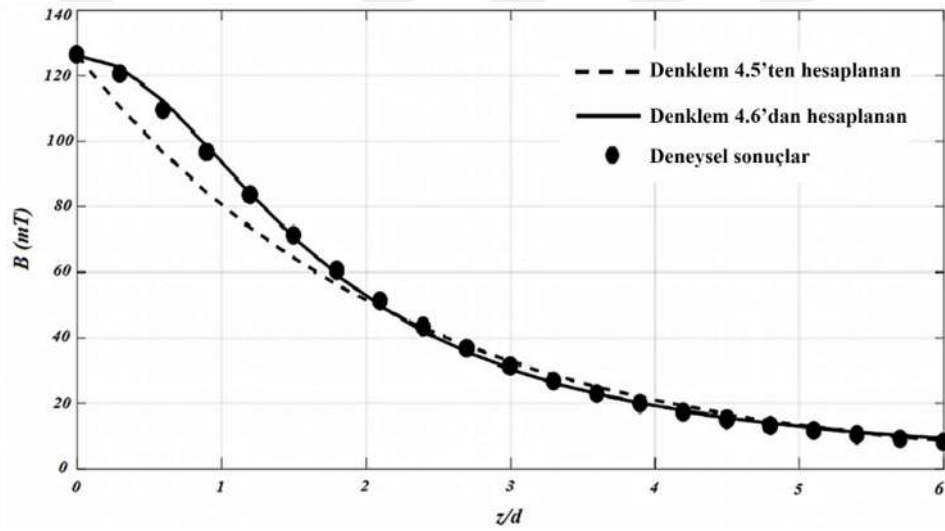
Şekil 4.4a, disk şekilli $NdFeB$ mıknatısın ($z = 0$) yüzeyindeki manyetik alan yoğunluğunun x ve y yönlerindeki değişikliklerin ölçüm sonuçlarını göstermektedir. Şekil 4.4a'dan da görüldüğü gibi, manyetik alan şiddeti net bir simetriye sahiptir. Ancak diskin merkezinden $(0,0,0)$ uzaklaştıkça bu alan şiddeti artar. Sabit mıknatıslar için bu benzer değişim özellikleri de literatürde yeterince açıklanmıştır (Pyatin, 1980).

Genel olarak, bu değişiklikler, gradyant manyetik alanındaki biyolojik seperasyon süreçlerinde büyük önem taşır. Bunun dikkate alınması özellikle MDT sistemlerinin uygulamalarında kritik öneme sahiptir. Çünkü MDT'nin etkinliği, manyetik ilaçlara uygulanan manyetik alan veya alan gradyantının seviyesi ile belirlenir (Furlani, 2001). Yukarıdaki değerlendirmeler sonucunda manyetik seperasyon işlemlerinde dikdörtgen şekilli mıknatısların kullanılmasının daha avantajlı olduğu açıkça görülmektedir. Çünkü bu tür manyetik sistemlerde yüzeyden uzaklaştıkça manyetik alan yoğunluğunun azalma hızının daha düşük olduğu gözlemlenmektedir. Bununla birlikte, manyetik alan gradyantının etkisi, mıknatısın yüzeyine yakın bölgelerdeki manyetik ilaçları hedeflemek için daha baskın olabilir. Bu durumda disk şekilli mıknatısların kullanılması daha avantajlı olacaktır. Biyomanyetik seperasyon ve ilaç hedefleme sistemlerinde farklı şekilli mıknatıslar kullanılıyorsa, her sistem için manyetik alan ayrı ayrı incelenmelidir. Yani sistemlerde çalışma alanının farklı noktalarında manyetik alan için hem yoğunluk hem de gradyant değişimi ölçülerek değerlendirilmelidir. Tez çalışmasında tasarlanan üç boyutlu manyetik alan ölçüm cihazı olan manyetometre bu açıdan özellikle önemlidir.



Şekil 4. 5: Dikdörtgen şekilli mıknatıslar için z ekseninde boyunda manyetik alan yoğunluğunun değişimi.

Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da Denklemler 4.5 ve 4.6'ya göre yapılan hesaplamalar ile deneylerin sonuçları karşılaştırma için birlikte verilmiştir. Şekil 4.5'de Denklem 4.5'deki formüle göre, düzeltme katsayısının (k_1) farklı değerlerinde manyetik alan yoğunluğunun z yönündeki değişimleri gösterilmektedir. Şekil 4.5'de gösterildiği gibi, ölçüm verileri ve Denklem 4.5'den elde edilen veriler $m = 1$ için benzer niteliktedir. Ancak Denklem 4.5, $m > 1$ değerlerinde deney sonuçlarıyla uyuşmamaktadır ve m arttıkça uyumsuzluk da hızla artmaktadır. Bu nedenle, Denklem 4.5 dikdörtgen şekilli mıknatıslar için yalnızca $m = 1$ 'de daha doğru sonuçlar verir. Ancak, dikdörtgen mıknatısların oluşturduğu manyetik alan gradyanını manyetik seperatörlerde kullanmak avantajlı değildir.

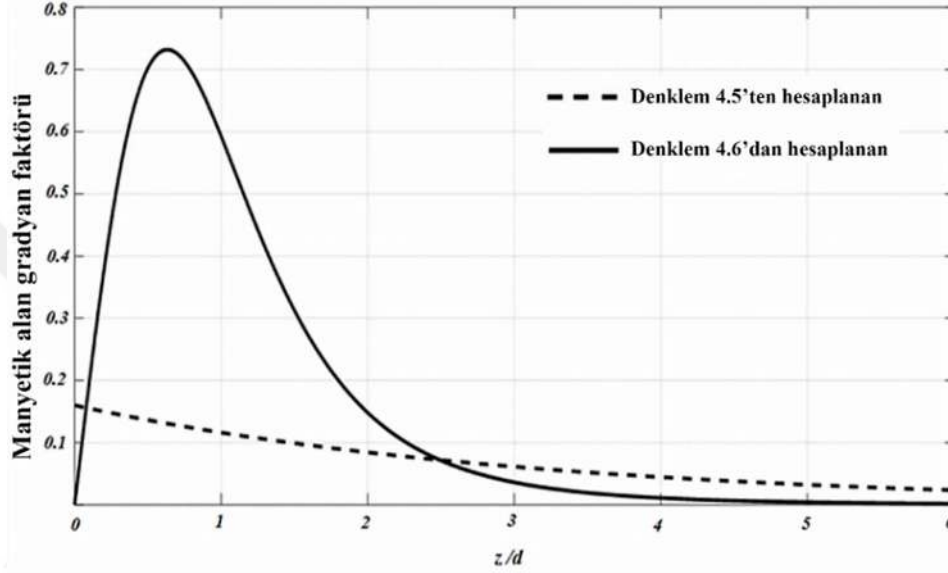


Şekil 4. 6: Disk şekilli mıknatıslar için z ekseninde boyunca manyetik alan yoğunluğunun değişimi.

Alternatif olarak, Şekil 4.6'da gösterildiği gibi, disk şekilli mıknatıslar için Denklem 4.6'da önerilen ampirik formül deneysel verilerle daha iyi uyum sağlamaktadır. Başka bir deyişle, disk şekilli mıknatısın z ekseninde yönündeki manyetik alan yoğunluğunun değişimi teorik ve deneysel olarak birbiriyle neredeyse örtüşmektedir. Ayrıca, Denklem 4.6'da yer alan k düzeltme katsayısı, farklı boyutlardaki disk şekilli mıknatıslar için daha az sayıda (2 veya 3) deneysel ölçüm yapılarak belirlenebilir. Bu sonuç Denklem 4.6'da verilen teorik modelin, pratik hesaplamalar için daha avantajlı olduğunu açıkça göstermektedir.

Aslında, biyomanyetik seperatörlerin performansı, manyetik alan yoğunluğundan ziyade manyetik alan gradyanı tarafından belirlenir. Bu durum göz önüne alındığında, Denklem 4.5 ve Denklem 4.6'dan elde edilen ve kuvvet faktörü olarak tanımlanan $|B \nabla B|$ 'nin de değerlendirilmesinde yarar vardır. Şekil 4.7, z yönündeki kuvvet faktörü

değişiminin grafiğini göstermektedir. Şekil 4.7'de görüldüğü gibi, eşit koşullar altında Denklem 4.6'dan elde edilen kuvvet faktörünün ($|B \nabla B|$) daha etkili olduğu görülmektedir. Dolayısıyla, biyomanyetik seperatörlerin tasarımı ve kullanımı sırasında bu seperatörlerin performansını değerlendirmek için Denklem 4.6 ile belirlenen teorik modeli kullanmak daha avantajlıdır.



Şekil 4. 7: z ekseninde boyutsuz manyetik alan gradyan faktörünün değişimi.

Sonuç olarak, biyomanyetik seperasyon işlemleri için gradyan manyetik alanların ölçümü ve modellenmesi çalışmasından aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

- Gradyant manyetik alanların kullanımı, yeni biyomanyetik seperasyon teknolojilerinin geliştirilmesinde, bunların performansının artırılmasında ve kullanılmasında önemli bir yöntem olarak kalmaktadır.
- Gradyant manyetik alanların farklı sistemlerde etkin bir şekilde kullanılabilmesi için ana mıknatıslama sisteminin (mıknatıs, bobin, elektromanyetik vb.) dikkatli bir şekilde tasarlanması ve seçilmesi gerekmektedir. Manyetik sistemin manyetik alan yoğunluğu ve gradyanı her yapıya özel olarak ölçülmeli ve değerlendirilmelidir. Bu durumda geleneksel yöntemler yeterli olmayabilir. Dolayısıyla, özellikle daha küçük veya dar çalışma bölgeleri için basit prototip manyetometrelerin tasarlanması ve yapılması gerekir.
- Biyomanyetik seperasyon sistemlerinde kullanılan sabit mıknatıs veya mıknatıslama elemanları bu sistemin yapısına, çalışma alanının geometrisine ve kullanılan ortamın özelliklerine bağlı olarak farklı performanslar gösterebilir. Bu

özellikleri doğru bir şekilde değerlendirebilmek için manyetik alan ve alan gradyanının teorik ve deneysel olarak modellenmesi gerekir. Bu amaçla, Hall problemleri ile 3D yazıcı prensipi ile çalışan ölçüm düzeneği (manyetometre) kullanılabilir.

- d) Tez çalışması kapsamında, 0.1mm'den daha küçük adımlarla üç boyutta ölçüm yapabilen ve ölçüm verilerinin hem tablo hem de grafik formatında elde edilmesine imkan sağlayan bir prototip manyetometre tasarlanmıştır. Bu manyetometrede özel olarak tasarlanmış ölçüm hücresi, farklı boyut ve geometrilerdeki manyetik elemanların farklı noktalarındaki manyetik alan değerlerinin ölçülmesine ve değerlendirilmesine olanak sağlar. Dolayısıyla tasarlanan bu manyetometre, biyomedikal, kimya ve ilgili diğer mühendisliklerin temel işlemlerinde manyetik alanların ölçülmesi için kullanılabilir.
- e) Hall problemleri bu manyetometre, biyomedikal, kimya ve makina mühendisliğinin yeni alt bilim dalları olan nano ve mikro akışkan (nanofluidic, microfluidic) sistemlerindeki farklı manyetoforez proseslerinin manyetik alanlarını ölçmek ve değerlendirmek için de başarı ile kullanılabilir.
- f) Denklem 4.5 ve Denklem 4.6'dan elde edilen basit ampirik formüller, deneysel sonuçlarla iyi uyum sağladığı için, ilgili teorik hesaplamalarda kullanılabilir.

4.2. Manyetik İlaç Hedefleme Sistemlerinde KİMLerin Reodinamik Akış Özelliklerinin İncelenmesi

MDT'nin gerçekleştirildiği gerçek ve deneysel ortamlarda kullanılan kan ve kan yerine kullanılabilen KİMLer reolojik yapıya sahiptirler. Dolayısıyla MDT'nin performansını değerlendirmek için MNPlerin bu ortamlardaki hareket dinamiğinin incelenmesi gerekir. Bu reolojik akışkanların akışlarının gerçekleştiği ortamlar olan vücudumuzdaki damarlar, teorik çalışmalarda silindirik şekilli borular olarak modellenirler. Ayrıca bu damarların bulunduğu hasta bölgelerdeki manyetik alanı yükseltmek için, MDTlerde mıknatıslanabilen nikel teller (Akupunkturlar) kullanılır. Burada önemli olan bu reolojik ortamların düz ve halka şeklinde kesitli borulardaki akış profillerinin belirlenmesidir. Ancak reolojik akışkanların boru ve kanallardaki akış profillerinin belirlenmesi problemi, günümüzde hala tam olarak çözülememiştir. Özellikle halka şeklinde kesitli borular, eşeksenli silindirler olarak temsil edildiğinden, bu tür borulardaki reolojik ortamların (power-law) akış profillerinin tam analitik çözümleri halen literatürde belli

değildir (Chhabra & Richardson, 1999, 2011). Bu nedenle tez çalışması kapsamında, önce MDT'lerin teorisinin geliştirilmesi amacıyla, kan ve kan yerine kullanılabilecek malzemelerin (KİM) eşeksenli silindirik borudaki akış profilinin analitik modeli elde edilmiştir.

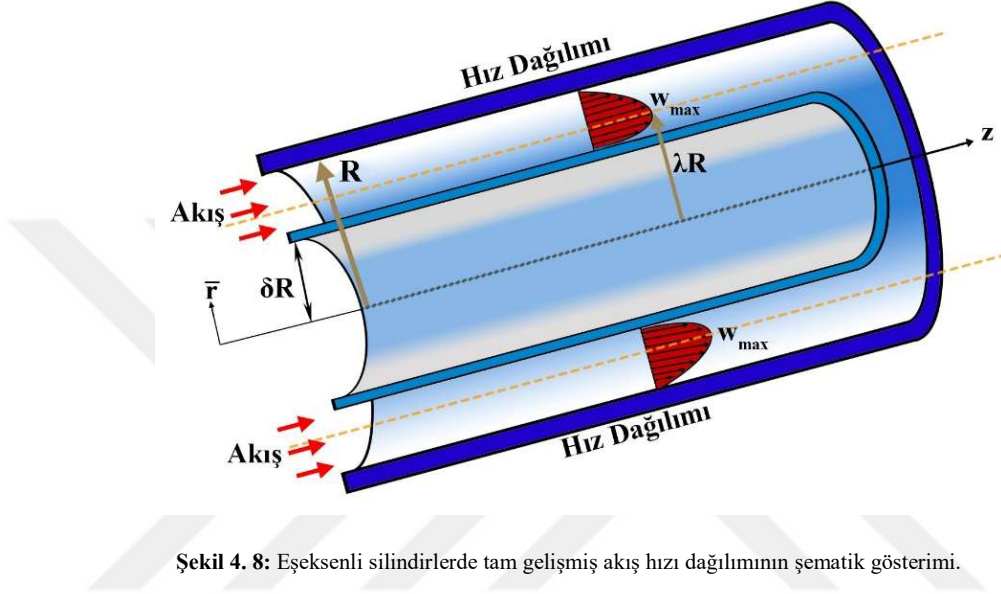
4.2.1. Eşeksenli silindirlerde tam gelişmiş üssel yasa (power-law) sıvı akışı için hız profilinin Kuvazi-Newtonyen Yaklaşımı (Quasi-Newtonian Approach) ile belirlenmesi

Kan ve kan imitasyon malzemelerinin damarlardaki akışlarının da benzerlik gösterdiği non-Newtonyen (power-law) reolojik modelinin boru ve kanallardaki akış profillerinin belirlenmesi Newtonyen sıvıların akış modelinden farklıdır. Bu nedenle non-Newtonyen sıvıların boru ve kanallardaki çoğu akış profilleri tam analitik çözüme sahip değildir. Bunun sonucunda, non-Newtonyen ortamların kullanıldığı teknolojilerin tasarımı ve modellenmesinde çeşitli zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, kan veya KİMLerin reolojik özelliklerinin MDT performansına etkisini değerlendirmek için tez kapsamında yeni bir yaklaşım, Kuvazi-Newtonyen Yaklaşımı geliştirilerek uygulanmıştır. Kuvazi-Newtonyen Yaklaşımı, eşeksenli bir silindirde izotermik, elastik olmayan ve kararlı durum tamamen gelişmiş eksenel kuvvet yasası sıvı akışının kapalı form analitik çözümü için geliştirilmiştir. Bu yaklaşım, reolojik akış problemlerinin çözümünde, geleneksel yaklaşım yöntemi olan iki akış bölgesinin ayrı ayrı belirlenmesi ihtiyacını ortadan kaldırır, dolayısıyla problemin tek ve kesin çözümünün elde edilmesine imkân sağlar. Ayrıca bu yaklaşım ile geliştirilen tüm denklemler, eşeksenli silindirlerde hem Newtonyen hem de non-Newtonyen akışlar için geçerlidir. Dahası elde edilen analitik denklemler, birçok disiplinlerarası alanda karşılaşılan benzer akış problemlerinin teorik ve pratik uygulamalarında geleneksel olarak kullanılan tablo, grafik ve sıkıcı sayısal hesaplamalar içeren çözümlerin ihtiyacını ortadan kaldırır. Ayrıca Kuvazi-Newtonyen Yaklaşımı kullanılarak elde edilen teorik hız profili formüllerinin, ilgili literatürlerde gösterilen deneysel sonuçlarla karşılaştırıldığında iyi uyum sağladığı gözlenmiştir.

- **Non-Newtonyen akışkanların hız profillerinin Kuvazi-Newtonyen Yaklaşımı Yöntemiyle belirlenmesi**

Non-Newtonyen akışkanların sonsuz eşeksenli iki silindirden akışının prensip şeması aşağıda Şekil 4.8'de gösterilmiştir. Burada δR ve R sırasıyla iç ve dış silindirlerin

yarıçaplarıdır ($0 < \delta < 1$). Silindirik koordinatlarda $(\bar{r}, \phi, z)$, reolojik akışkanın aksenal doğrultudaki hız profili $w = [0, 0, w(\bar{r})]$ olarak belirlenir ve akış hızı $\delta < \lambda \leq 1$ aralığında maksimum değere ulaşır. Genel olarak, eşeksenli silindirlerden geçen sıvı akışının maksimum değerine karşılık gelen boyutsuz radyal koordinat olan λ parametresi, $\lambda(n, \delta)$ (Fredrickson & Bird, 1958)'da olduğu gibi bir değişkendir.



Şekil 4. 8: Eşeksenli silindirlerde tam gelişmiş akış hızı dağılımının şematik gösterimi.

Eşeksenli bir silindirde izotermik, elastik olmayan, sıkıştırılamaz non-Newtonyen bir akışın gerilme profili basitçe şu şekilde ifade edilebilir (Fredrickson & Bird, 1958):

$$\frac{dP}{dz} = \frac{1}{\bar{r}} \frac{d}{d\bar{r}} (\bar{r}\tau) \quad (4.7)$$

burada, P : basınç, $\bar{r}$: radial koordinat, z : aksenal koordinat, $\tau = \tau_{\bar{r}z}(\bar{r})$: kayma gerilimi (shear stress).

Herhangi bir akış hızı için, kayma gerilimi dağılımı, ancak kayma geriliminin sıfır olduğu boyutsuz radyal konum, yani λ belirlenirse elde edilebilir. λ 'nın konumu ise analitik olarak yalnızca Newtonyen akışkanlar için bulunabilir (Fredrickson & Bird, 1958). Genel olarak, Şekil 4.8'de verilen $\delta \leq \frac{\bar{r}}{R} \leq \lambda$ ve $\lambda \leq \frac{\bar{r}}{R} \leq 1$ aralığı için çözümler aşağıdaki sınır koşulları kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Fredrickson & Bird, 1958):

$$w(\delta R) = w(R) = 0 \quad \left. \frac{\partial w(\bar{r})}{\partial \bar{r}} \right|_{\bar{r}_m = \lambda} = 0, \quad P = \begin{cases} P_1 & \text{if } z = 0 \\ P_2 & \text{if } z = L \end{cases} \quad (4.8)$$

burada $\bar{r}_m$ maksimum hızın elde edildiği yarıçaptır.

Bu durumda, eşeksenli silindirlerin her bir bölümündeki power-law akışının hız profili aşağıdaki gibi elde edilebilir (Fredrickson & Bird, 1958; Leonov & Isaev, 2010):

$$w = \begin{cases} -\frac{\Delta P}{2\kappa} \left(\frac{|\Delta P|}{2\kappa L}\right)^{\frac{1}{n}-1} \int_{\delta R}^{\lambda R} \left[\frac{1}{\bar{r}}(\lambda R)^2 - \bar{r}\right]^{1/n} d\bar{r}, & \delta R \leq \bar{r} \leq \lambda R \\ -\frac{\Delta P}{2\kappa L} \left(\frac{|\Delta P|}{2\kappa L}\right)^{\frac{1}{n}-1} \int_{\delta R}^{\lambda R} \left[\bar{r} - \frac{1}{\bar{r}}(\lambda R)^2\right]^{1/n} d\bar{r}, & \lambda R \leq \bar{r} \leq R \end{cases} \quad (4.9)$$

Her iki bölgede de maksimum hız değerlerinin ($\tau_{rz} = 0$) bulunduğu boyutsuz radyal konum koordinatı $\lambda(n, \delta)$ aşağıdaki denklemden elde edilebilir.

$$\int_{\delta R}^{\lambda R} \left[\frac{(\lambda R)^2}{\bar{r}} - \bar{r}\right]^{1/n} d\bar{r} = \int_{\lambda R}^R \left[\bar{r} - \frac{(\lambda R)^2}{\bar{r}}\right]^{1/n} d\bar{r} \quad (4.10)$$

Denklem 4.9'un analitik çözümü, eşeksenli silindirlerde akış hız dağılımı, akış hızı ve basınç düşümü gibi önemli olan integral özelliklerinin belirlenmesini sağlar. Literatürde sunulan çözümlerin çoğu (Deterre et al., 2020; Filip & David, 2013; Fredrickson & Bird, 1958; Ilicali & Engez, 1996) sadece özel durumlar içindir ve grafik, tablolama ve enterpolasyon işlemlerini içermektedir. Oysa bu denklemin tam ve kapalı analitik çözümün elde edilmesi bilimsel bakımdan daha avantajlıdır. Bugüne kadar olan yayınların geniş kapsamlı taramaları göstermiştir ki; en eski çalışmalardan (MP Escudier et al., 2002; Fredrickson & Bird, 1958) bu yana Denklem 4.9'un nihai tam analitik çözümü bulunmamaktadır. Ayrıca, bu taramalardan ilk bakışta görüldüğü üzere, yapılan çalışmalarda eşeksenli silindirlerde power-law akışının reodinamik probleminin esas amacı, akış hızı profilinin ve basınç düşüşünün belirlenmesi değil, $\lambda(n, \delta)$ 'nin belirlenmesidir. Ancak $\lambda(n, \delta)$ parametresi reodinamik denklemlerin çözümünde sadece bir adımdır ve bu parametre kullanılmadan da basınç ve akış hızı ifadeleri kolaylıkla bulunabilir. Bu nedenle, tam analitik çözümün elde edildiği Denklem 4.7'nin çözümü için Newtonyen akışkanlarında olduğu gibi daha gelişmiş bir yaklaşımın kullanılması gerekmektedir. Kuvazi-Newtonyen Yaklaşımı olarak adlandırılarak önerilen yöntemde bu problem şu şekilde çözülebilir:

Eşeksenli silindirler için power-law reolojik akışkanın hız profilinin değişimini veren Denklem 4.9'daki formülün hem $\frac{\Delta P}{L} > 0$ ($w < 0$) hem de $\frac{\Delta P}{L} < 0$ ($w > 0$) aralığı için geçerli ve sürekli olduğunu varsayalım. Hız profili, türetildiği yöntemden koşulsuz ve bağımsız olarak $n = 1$ için Newtonyen akışına dönüşür. Bu nedenle hız profili boyutsuz radyal koordinatlar ($r = \frac{\bar{r}}{R}$) cinsinden aşağıdaki gibi yazılabilir (Leonov & Isaev, 2010);

$$\frac{dw}{dr} = \left(\frac{\Delta PR}{2\kappa L}\right)^{\frac{1}{n}} R \left[r + \frac{2\kappa L}{\Delta PR} \frac{1}{r}\right]^{\frac{1}{n}} \quad (4.11)$$

burada C integral sabitidir. L ise silindirik borunun uzunluğudur.

Denklem 4.11'in hidrodinamik, reolojik ve geometrik koşullar sağlanarak aşağıdaki gibi tanımlandığını varsayalım.

$$\frac{dw}{dr} = \left(\frac{\Delta PR}{2KL}\right)^{\frac{1}{n}} R \left[r^{\frac{1}{n}} + \frac{C(n,\delta)}{r} \right] \quad (4.12)$$

burada $C(n,\delta)$, sistemin birçok parametresine bağlı bir fonksiyondur. Bu fonksiyon, $\frac{dw}{dr} = 0$ ($\tau_{rz} = 0$) koşulundan kolaylıkla belirlenebilir. $w(\delta) = w(1) = 0$ şeklinde boyutsuz sınır koşulları göz önüne alındığında, Denklem 4.12 kullanılarak hız profili kolaylıkla elde edilebilir.

$$w(r) = \frac{nR}{n+1} \left(\frac{\Delta PR}{2KL}\right)^{\frac{1}{n}} \left[r^{\frac{n+1}{n}} + \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{\ln \delta} \ln r - 1 \right] \quad (4.13)$$

Denklem 4.13, non-Newtoneyen yani power-law akışkanın eşeksenli silindirlerde tam gelişmiş hız profilini tarif eder. Görüldüğü gibi Denklem 4.13, Denklem 4.9'dan farklı olarak hızı profilinin ayrı ayrı bölgeler için çözülmesi gereksinimini ortadan kaldırır. Ayrıca $n = 1$ olduğunda, Denklem 4.13 eşeksenli bir silindirde Newtoneyen akış hızı profiline dönüşür ki, bu da beklenen bir sonuçtur;

$$w(r) = \frac{\Delta PR^2}{2\eta L} \left[r^2 + \frac{1-\delta^2}{\ln \delta} \ln r - 1 \right] \quad (4.14)$$

burada, $K = \eta$; Newton sıvısının dinamik viskozitesidir. Hız profili belirlendikten sonra, power-law akışkanlar için maksimum ve ortalama hız değerleri, akış hızları ve basınç düşüşü gibi integral parametreler kolaylıkla hesaplanabilir.

- **Power-law akışkanların eşeksenli silindirlerdeki akışının maksimum ve ortalama hızlarının/basınç düşüşlerinin belirlenmesi**

Eşeksenli silindirlerde akış hızının maksimum değeri $r_m = \lambda R$ veya $\frac{dw}{dr} = 0$ olduğunda elde edilir. Denklem 4.13'e göre hızın maksimum olduğu boyutsuz radyal koordinat aşağıdaki gibidir;

$$\frac{r_m}{R} = \lambda(n, \delta) = \left[\frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{\ln(\frac{1}{\delta})^{\frac{n+1}{n}}} \right]^{\frac{n}{n+1}} \quad (4.15)$$

Denklem 4.15, Newtonyen akışta ($n = 1$) literatürden (Chhabra & Richardson, 1999, 2011) belli olan ifadedir, yani $\lambda^2 = \frac{1-\delta^2}{2 \ln(\frac{1}{\delta})}$ 'dır. Bu durumda, eşeksenli silindir içindeki bir power-law akışkanın maksimum hızı, w_{max} aşağıdaki gibidir.

$$w_{max} = -\frac{nR}{n+1} \left(\frac{\Delta PR}{2KL} \right)^{\frac{1}{n}} \left\{ 1 - \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{\ln(\frac{1}{\delta})^{\frac{n+1}{n}}} \left[1 - \ln \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{\ln(\frac{1}{\delta})^{\frac{n+1}{n}}} \right] \right\} \quad (4.16)$$

Ayrıca boru ve kanallardaki akışlar için önemli integral parametrelerinden olan debi (Q) ve ortalama hız (w_{av}) aşağıdaki gibi hesaplanabilir;

$$Q = \int_0^{2\pi} \int_{\delta R}^R w \bar{r} d\bar{r} d\phi = \pi R^2 \int_{\delta}^1 w(r) dr^2 \quad (4.17)$$

burada $r = \frac{\bar{r}}{R}$ boyutsuz radyal koordinattır. Denklem 4.13 Denklem 4.17'de dikkate alınarak bazı basit integral işlemler yapıldıktan sonra, debi ifadesi şu şekilde elde edilebilir;

$$Q = -\frac{\pi n R^3}{3n+1} \left(\frac{\Delta PR}{2KL} \right)^{\frac{1}{n}} \left\{ 1 - \delta^{\frac{3n+1}{n}} + \frac{3n+1}{2(n+1)} \frac{(1-\delta^2)(1-\delta^{\frac{n+1}{n}})}{\ln \delta} \right\} \quad (4.18)$$

Ayrıca Denklem 4.18'in, literatürde günümüze kadar (Bird et al., 1987; Bird et al., 2002; Chhabra & Richardson, 1999; Filip & David, 2013; Fredrickson & Bird, 1958; Hanks & Larsen, 1979; Ilicali & Engez, 1996) yapılan çalışmalarda bildirilen çözümlerden farklı olarak problemin tam analitik bir çözüm formülü olduğunu da vurgulamakta yarar vardır. Power-law reolojik akışkanın eşeksenli silindirlerdeki tam gelişmiş hızının ortalama değerleri aşağıdaki gibi verilebilir;

$$w_{av} = \frac{Q}{\pi R^2 (1-\delta^2)} = -\left(\frac{\Delta PR}{2KL} \right)^{\frac{1}{n}} \frac{nR}{3n+1} \left\{ \frac{1-\delta^{\frac{3n+1}{n}}}{1-\delta^2} + \frac{3n+1}{2(n+1)} \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{\ln \delta} \right\} \quad (4.19)$$

Yukarıda bahsedildiği gibi, $n = 1$ olduğunda, w_{max} , Q ve w_{av} formülleri için verilen ifadeler, Newtonyen akışı için verilen ifadelere dönüşür. Genel olarak reolojik akışkanlar mekaniği akışlarının (psödoplastik ve dilatant) değerlendirilmesinde ve ayrıca reodinamik problemlerin teorik araştırmasında $\frac{w}{w_{av}}$ ve $\frac{w_{max}}{w_{av}}$ oranlarının radyal koordinata göre değişimlerinin belirlenmesi önemlidir (Fredrickson & Bird, 1958; Leonov & Isaev, 2010). Bu ilişkiler Denklem 4.13, Denklem 4.16 ve Denklem 4.19'dan yararlanılarak aşağıdaki gibi elde edilebilir;

$$\frac{w(r)}{w_{av}} = -\frac{3n+1}{n+1} f_w(\delta) \left[r^{\frac{n+1}{n}} - 1 + \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{2\ln\delta} \ln r \right] \quad (4.20)$$

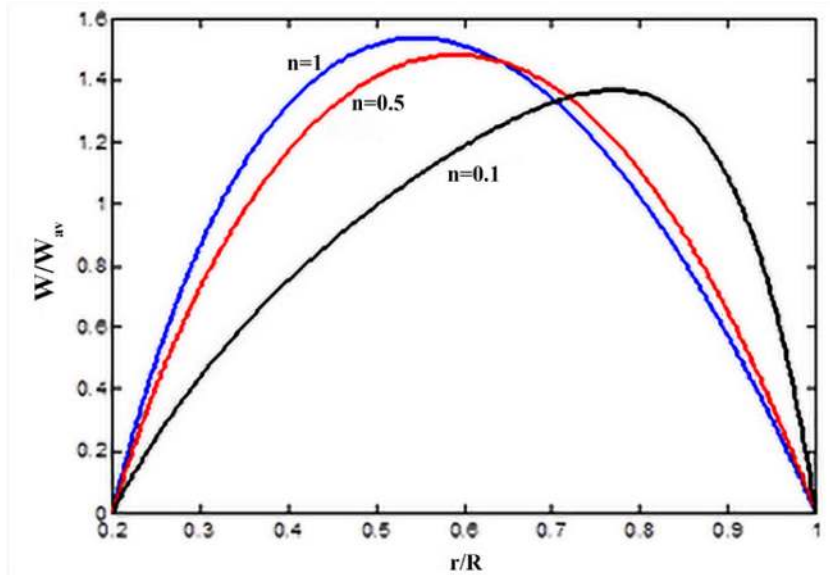
burada,

$$\frac{w_{max}}{w_{av}} = \frac{3n+1}{n+1} f_m(n, \delta) \quad (4.21)$$

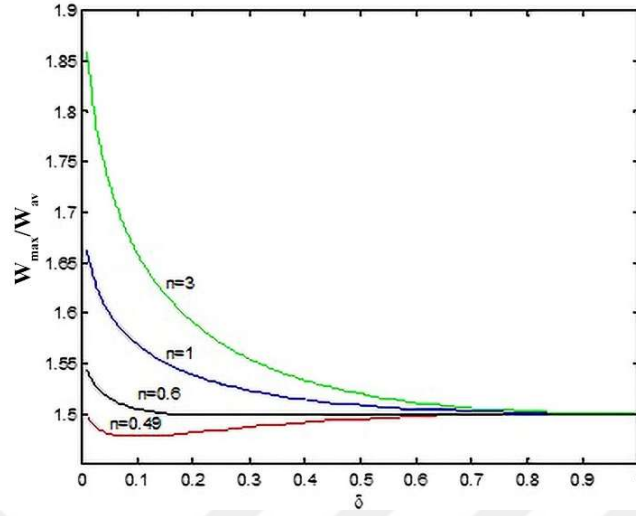
$$f_w(n, \delta) = \frac{1}{\frac{3n+1}{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}} + \frac{(3n+1)(1-\delta^{\frac{n+1}{n}})}{2(n+1)\ln\delta}} \quad (4.22)$$

$$f_m(n, \delta) = \frac{\frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{\ln(\frac{1}{\delta})} \left[1 - \ln \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{\ln(\frac{1}{\delta})} \right]}{\frac{3n+1}{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}} + \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{\ln\delta} \frac{3n+1}{2(n+1)}} \quad (4.23)$$

Eşeksenli silindirlerdeki boyutsuz akış profilinin Denklem 4.20'ye göre radyal yöndeki değişimi Şekil 4.9'da gösterilmektedir. Şekilde görüldüğü gibi non-Newtonyen (psödoplastik) özellikler arttıkça ($n \ll 1$) akışkanın hız profili Newtonyen sıvılarındaki ($n = 1$) profilden önemli ölçüde farklıdır. $n > 0.5$ için hız profilleri genel olarak aynı parabole benzerlik gösterir.

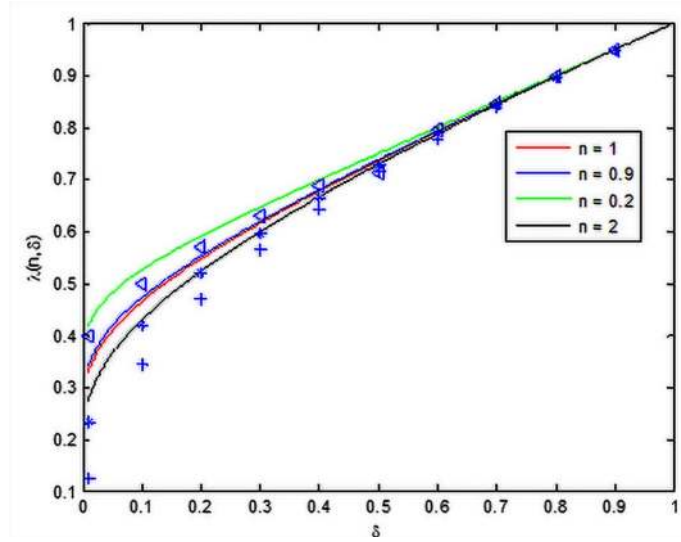


Şekil 4. 9: Denklem 4.20'den hesaplanan farklı n ve δ için radyal konumun bir fonksiyonu olarak dairesel bir kanalda power-law eksenel hız oranı profili.



Şekil 4. 10: Eşeksenli silindirlerde bir power-law akışı için Denklem 4.22'den n ve δ 'ye göre w_{max}/w_{av} oranının değişimi.

Şekil 4.10'da Denklem 4.21'de verilen $\frac{w_{max}}{w_{av}}$ fonksiyonunun çeşitli n ve δ değerleri için değişimi gösterilmektedir. Power-law akışkanın non-Newtonyen davranışı arttıkça, bu fonksiyonun azaldığı ve bu durumda psödoplastik özelliklerin baskın olduğu açıkça görülebilir.



Şekil 4. 11: $\lambda(n, \delta)$ 'nin n ve δ 'ya göre değişimleri.

Yukarıda vurgulandığı gibi, literatürde, Denklem 4.9 ve 4.10'da yarı analitik ve sayısal çözümlerle $\lambda(n, \delta)$ 'nin belirlenmesi önemli bir yaklaşım olarak sunulmaktadır.

Ancak literatürde sunulan ve farklı ampirik/sayısal yöntemler kullanılarak belirlenen $\lambda(n, \delta)$ fonksiyonu pratikte pek kullanışlı değildir.

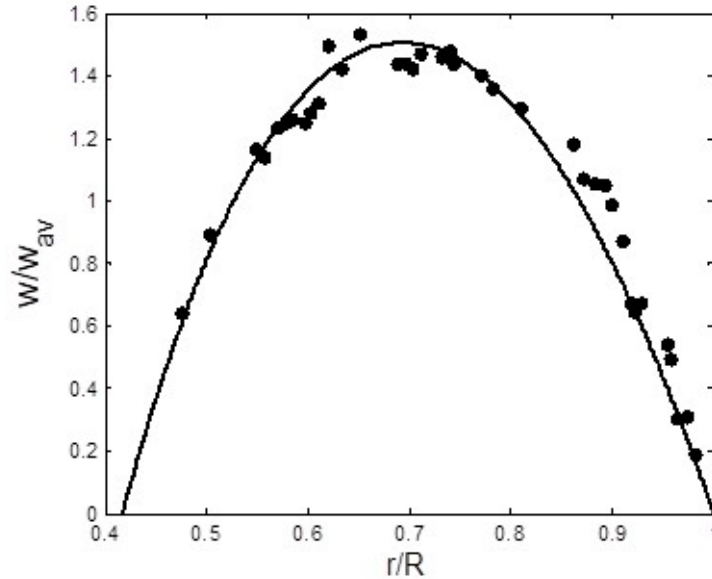
Denklem 4.15'deki belirlenen $\lambda(n, \delta)$ 'nın basit çözümü ise Kuvazi-Newtonyen Yaklaşımı kullanılarak analitik olarak elde edilmiştir. Denklem 4.15'e göre çeşitli n ve δ değerleri için $\lambda(n, \delta)$ fonksiyonuna ait bazı eğriler Şekil 4.11'de gösterilmiştir. Şekil 4. 11'de verilen simgeler, literatürde (Fredrickson & Bird, 1958; Hanks & Larsen, 1979) tablo ve grafiklerle verilen değerlerden integrasyon ve interpolasyon kullanılarak elde edilmiştir, sürekli eğriler ise farklı n değerleri için Denklem 4.15'deki analitik çözümden hesaplanmıştır. Ayrıca Şekil 4. 11'den görüldüğü gibi $n \geq 0.5$ değerleri için bu sonuçlar literatürdeki sonuçlarla (Deterre et al., 2020; Fredrickson & Bird, 1958; Hanks & Larsen, 1979; Vaughn, 1963) uyum içindedir.

• Tartışma ve Sonuçlar

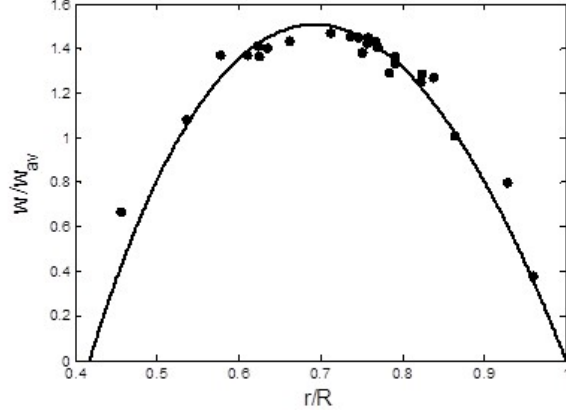
Yukarıdaki sonuçlardan görüldüğü gibi Kuvazi-Newtonyen Yaklaşımı kullanılarak kan ve KİMLerin de benzerlik gösterdiği non-Newtonyen (power-law) reolojik akışının hız profilleri tam analitik çözüm olarak elde edilebilir. Ayrıca elde edilen sonuçlar hem Newtonyen hem de non-Newtonyen akışkanlar için de geçerlidir ve bu çözümler, tüm n ve δ değerleri için bu formüllerin doğrudan hesaplanmasına imkân sağlamaktadır. Ancak en iyi sonuçlar $n \geq 0.5$ değerlerinde elde edilir. Bu sonuçların doğruluğunu değerlendirmek için Denklem 4.13'de verilen analitik formülü deneysel verilerle karşılaştırmakta fayda vardır. Öncelikle eşeksenli silindirlerde non-Newtonyen akış problemi eski bir araştırma konusu olmasına rağmen, bu alandaki deneysel çalışmaların sayısı ve elde edilen mevcut veriler hala yetersizdir. Bu nedenle bu çalışmada elde edilen sonuçlar, literatürde çoğu araştırmacı (Escudier et al., 1995; MPPJ Escudier et al., 2002; Tiu & Bhattacharyya, 1974) tarafından da güvenilir deneysel veriler olarak kabul edilen verilerle karşılaştırılmıştır.

Şekil 4.12 ve Şekil 4.13'de, $112 \leq Re \leq 1220$ Reynolds sayıları aralığı için gerçekleştirilen tam gelişmiş hız profilleri için Tiu ve Bhattacharyya (Tiu & Bhattacharyya, 1974) tarafından $\delta = 0.417$ için bir halkada ve %0.35 ve % 0.51 Metocel solüsyonları ile yapılan deney sonuçları gösterilmiştir. Aynı şekillerde, $n = 0,815$ (% 0.35 Metocel) ve $n = 0,7$ (% 0.51 Metocel) değerleri için Denklem 4.20'den teorik olarak hesaplanan power-law akışkanın akış hız dağılım profilleri de sunulmuştur. Bu şekillerden de görüldüğü gibi, hem teorik hem de bildirilen deneysel sonuçlar iyi bir uyum içindedir. Bu asimetric hız

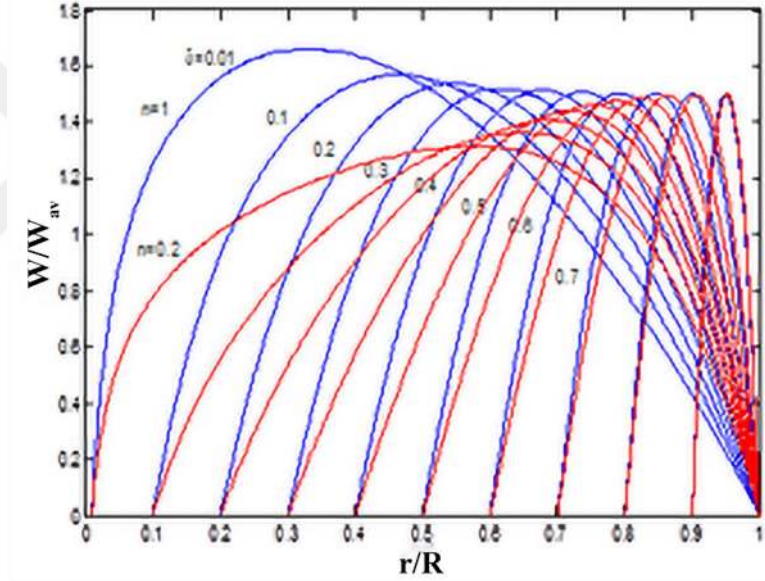
profilleri, genel olarak Fredrickson ve Bird'ün (Fredrickson & Bird, 1958) teorik sonuçlarının grafik interpolasyonundan elde edilen hız profili verileriyle de iyi bir uyum içindedir. Eşeksenli silindirlerde power-law akış profillerinin değerlendirilmesi için literatürde en çok alıntı yapılan referanslardan biri, %0.2 sodyum karboksimetilselüloz (CMC) solüsyonlarının akışı için sağlanan deneysel çalışmaların sonuçlarını içerir (Nouri et al., 1993; Nouri & Whitelaw, 1994). Bu referanslarda deneysel sonuçlar yüksek Re sayılarında ($Re = 664$) ve $\delta = 0.5, n = 0.75$ değerlerinde gerçekleştirilmiştir. Bu sonuçların, Ref (Tiu & Bhattacharyya, 1974)'deki ile benzer hız profilleri gösterdiği görülebilir. Öte yandan, %0.2'lik bir CMC çözümü için tam olarak geliştirilmiş hız profilleri de Ref. (Escudier et al., 1995; Nouri et al., 1993)'de verilmiştir. Ref (Nouri et al., 1993)'de aynı konsantrasyonun kullanılmasına rağmen, çözeltinin viskozitesi Ref (MPPJ Escudier et al., 2002)'dan %20-50 daha yüksektir. Bu deneysel sonuçları karşılaştırmak için literatürdeki yarı analitik, sayısal ve CFD (Computational Fluid Dynamics- Hesaplamalı akışkanlar dinamiği) modelleme yöntemleri farklı n sayısı değerleri için geliştirilmiştir (Erhunmwum & Oladeinde, 2016; Hanks & Christiansen, 1961; Hong & Matthews, 1969; Maia & Gasparetto, 2003; Mishra & Mishra, 1976; Ogugbue, 2009). Geliştirdiğimiz Denklem 4.13 bu sonuçlarla örtüşmektedir. Literatürde sunulan ve bahsedilen teorik modeller, genel olarak deneysel sonuçlarla uyumlu olsa da, bu modellerden elde edilen sonuçlar Denklem 4.13'den farklı olarak eşeksenli silindirlerde non-Newtonyen akışının reodinamik problemlerinin analitik çözümleri değildir.



Şekil 4. 12: Denklem 4.13'den hesaplanan $\delta = 0.417, n = 0.815$ 'te %0.35 Metocel çözeltisi için tam gelişmiş hız profili. Semboller Ref. (Tiu & Bhattacharyya, 1974).



Şekil 4. 13: Denklem 4.13'den hesaplanan $\delta = 0.417$, $n = 0.7$ 'de %0.51 Methocel çözeltisi için tam gelişmiş hız profili. Semboller Ref. (Tiu & Bhattacharyya, 1974).



Şekil 4. 14: Denklem 4.13'den hesaplanan farklı n ve δ için radyal konumun bir fonksiyonu olarak dairesel kanalda tam gelişmiş eksenel hız oranı profili.

Şekil 4.14'de, Denklem 4.13'den hesaplanan farklı n ve δ için ifade edilen tam gelişmiş power-law eksenel akışkan akış profillerinin boyutsuz varyasyonu $n = 0.2$ ve $n = 1$ değerleri için gösterilmektedir. Açıkça görülebileceği gibi, akışkanın non-Newtonyen davranışı arttıkça, Newtonyen akış modeline kıyasla power-law akışkanın hız profilleri azalmaktadır. Bu durumda, beklendiği gibi, psödoplastik akışkanlar ($n < 1$) için, halkalardaki ($0 < \delta \leq 1$) maksimum akışkan hızı değeri de azalır. Bu, Denklem 4.13'ün literatürde sunulan deneysel, enterpolasyonlu ve sayısal sonuçlar için de geçerli olduğu anlamına gelir (MPPJ Escudier et al., 2002; Fredrickson & Bird, 1958; Nouri et al., 1993). Ancak, eşeksenli silindirlerde tam gelişmiş eksenel hız değişimi için literatürde sunulan

ifadeler farklı bölgeler ($\tau \leq 0$ veya $\tau \geq 0$) için ayrı ayrı belirlense de, Denklem 4.13'deki hız profilinin radyal koordinata göre değişimi sürekli bir fonksiyondur.

Sonuç olarak, eşeksenli silindirlerde kuvvet kanunu akış problemlerinin çözümünde, genel olarak geleneksel bir yaklaşım olan $\lambda(n, \delta)$ fonksiyonunun belirlenmesine yönelik ek ihtiyaç ortadan kaldırılmıştır. Öte yandan, $\lambda(n, \delta)$ için bu çalışmadan elde edilen analitik çözümler, literatürdeki diğer araştırmacılar tarafından elde edilen akış hızı-basınç düşüşü ilişkileri için rapor edilen poli-ampirik ifadelerle birlikte kullanılabilir (David & Filip, 1995; Filip & David, 2013; Fredrickson & Bird, 1958; Hanks & Larsen, 1979). Bu durumda, Denklem 4.15 ve literatürdeki poli-ampirik $Q(\Delta P)$ ilişkileri ifadeleri, incelenen reolojik problemin kapalı çözümünü oluşturabilir.

Kuvazi-Newtonyen Yaklaşımı yönteminin temel amacı, eşeksenli silindirlerde non-Newtonyen akışı probleminin özel çözümünü elde etmek değil, reodinamik akış problemleri için nicel olarak tam analitik çözümlere ulaşmaktır. Bu tez çalışmasında önerilen bu yaklaşım ile eşeksenli silindirlerdeki akış denkleminin ayrı ayrı iki bölgede çözümünün yapılması gerekliliği ortadan kaldırılmıştır.

Eşeksenli silindirlerdeki hız dağılımı için kesin analitik çözümler, sadece biyomekanik ve biyofizik alanında akış hızı-basınç düşüşü ilişkilerinin araştırılmasında değil, aynı zamanda ısı ve kütle transferindeki diğer hidrodinamik akış problemlerinin teorik değerlendirmesinde, petrol, kimya, mekanik, gıda ve diğer birçok mühendislik alanında karşılaşılan difüzyon süreçlerinde kullanılabilir.

4.3. Manyetik İlaç Hedefleme Sistemlerinin Manyetodinamik Teorisinin Geliştirilmesi

Kanser tedavisinde en yaygın yöntemlerden olan kemoterapi ve radyoterapi işlemlerinde yan etkileri minimize etmek için antikanser ilaçların tümör bölgelerine en kısa ve en etkin yol ile ulaştırılması gerekmektedir. Pratikte bu amaçla farklı yöntemler kullanılmaktadır (Torchilin, 2000). Ancak son yıllarda kemoterapide kullanılan ilaçların tümör bölgelerine etkin olarak ulaştırılması için MDT yöntemi önerilmekte ve kullanılmaktadır (Babincova & Babinec, 2009; Ritter et al., 2004). Bu yöntemde, manyetik özellik kazandırılmış ilaçların tümörlere etkin olarak taşınmaları için bu ilaçlara etkiyen manyetik kuvvetin büyüklüğü 1. Bölümde verilen Denklem 1.1'e benzer olarak aşağıdaki gibi belirlenir;

$$\mathbf{F}_M = \mu_0(\lambda_p - \lambda_f)w_p \nabla \frac{H^2}{2} \quad (4.24)$$

Görüldüğü gibi bu kuvvetin büyüklüğü, H alanı ve ∇H alanının seviyesi faktörleri ile belirlenir. Ancak manyetik seperasyonundan (Svoboda, 2004) farklı olarak MDT işlemlerinde bu faktörlerin yanısıra bu işlemleri etkileyen diğer önemli faktörler de vardır (Rotariu & Strachan, 2005). Bunlar:

1. Manyetik sistem, tümör veya hasta bölgesinin üzerinde en büyük gradyanta sahip olarak manyetik ilaçların bu bölgelerde toplanmasına imkân sağlamalıdır.
2. Manyetik sistem (mıknatıs) canlı bedenin dışında, tümör ise canlı bedenin içerisine yerleşmiş olduğundan, tümöre olan uzaklık arttıkça manyetik kuvvetin tümöre olan etkisi de ciddi şekilde azalacaktır. Bu yüzden manyetik alanın bizzat odak noktasında tespitlendirilmesi çok önemlidir.
3. Literatürde (Rotariu & Strachan, 2005) sunulan incelemelerde; hedeflemenin etkin olabilmesi için manyetik taşıyıcılar olan demir karbon parçacıkların boyutları $0,5\mu m - 5\mu m$ civarında olmalıdır. Fakat $5\mu m$ civarındaki parçacıklar damar yollarını tıkayabilir. Dolayısıyla MDT’de kullanılan manyetik parçacıkların boyutlarının çok daha küçük olması istenmektedir. Fakat bu durumda manyetik kuvvet (F_M) de küçülür Denklem 4.24. Bu nedenle, F_M manyetik alanını, yani manyetik alan gradyantını (∇H) yükseltmek gerekir. Diğer taraftan her bir manyetik sisteme özgün olarak manyetik alan gradyantının değeri sınırlıdır. Bu nedenle ∇H ’ın değerleri her bir manyetik sisteme göre farklı olup, genel olarak her bir durum için geçerli olabilecek optimum bir yaklaşım bulunmamaktadır.

Genelde dış manyetik alan şiddeti mıknatıs, solenoid, kutuplu elektromagnet v.s. sistemlerle oluşturulmaktadır. Ancak MDT’de kullanılan manyetik sistemler, diğer elektroteknik sistemlerde (örneğin motor, transformatör vb.) kullanılan manyetik sistemlerden hem geometri, hem hacim hem de enerji bakımından prensip olarak farklıdır. Çünkü MDT sistemlerinde kullanılan manyetik sistemler yeterli manyetik enerjiye sahip olmakla beraber, minyatür, toksik bakımdan etkisiz olmalıdır. Ayrıca kullanılan manyetik elemanların sayısı sınırlı (bir veya iki) olup bu sistemler çağdaş dizayna sahip olmalıdır. MDT sistemleri, ilaç hedeflemede kullanılırken, parçacıkların hareketinden ziyade bu ilaçların tümör veya diğer hasta bölgelerde odaklanmasını (tutulup birikmesini) sağlamalıdır. Bu amaçla manyetik alan gradyantının (∇H) mümkün olabilecek düzeyde

büyük oluşturulması gerekmektedir. Manyetik alan gradyanının tümör bölgesinde yüksek olmasını sağlamak ise kolay değildir. Çünkü manyetik alanın büyüklüğü, kaynaktan uzaklaştıkça hızla azalır. Günümüz MDT sistemlerinde dış manyetik alan sistemi olarak çeşitli geometriye sahip olan $SmCo_5$ veya $NdFeB$ tipi sabit mıknatısların kullanılması tercih edilmektedir. Ancak tümör veya hasta bölgeler sabit mıknatıslardan belli bir uzaklıkta bulunduğundan, bu bölgelerde manyetik alan gradyanının daha da artırılması gerekir. Manyetik alan gradyanının artırılması için genel olarak iki yöntem kullanılır. Bunlar;

- 1) Sabit mıknatısların kutuplarının şekillendirilmesi yöntemi.
- 2) Tümörün içinde veya hasta bölgelerde ferromanyetik ince tellerin (Akupunktur) kullanılması yöntemi.

Sabit mıknatısların ($NdFeB$) kutuplarının şekillendirilmesi ∇B veya $\nabla H'$ 'in sınırlı da olsa belli bir düzeye ulaşmasına imkân sağlar. Burada anahtar soru, manyetik alanın doğrudan etkisini değerlendirmek için bu alanın gradyant değerinin ne kadar büyük olması gerektiğinin belirlenmesidir. Yaklaşık hesaplamalar göstermiştir ki, biyosistemlerde $\nabla B = 10^8 - 10^9 T/m$ aralığında olan manyetik alan gradyanı, membran potansiyelini oluşturan iyon kanal türlerinin (K^+, Ca^{2+}, Na^+) potansiyelini 1...10mV düzeyinde değiştirebilmektedir (Zablotskii et al., 2016). Günümüzde mevcut olan sabit ($NdFeB$) mıknatıslar, kutup şekillenmesi ile dar bölgelerde bu düzeyde ∇B oluşturmak imkânına sahiptirler. Bu nedenle bu tür düzenekler in-vitro uygulamalarında minyatür transdüserlerle yapılabilirler. Ancak hem toksik bakımdan hem de sabit mıknatısların enerjisinin artırılmasının mıknatısın hacminin de artmasına neden olduğundan, bu sabit mıknatıslar in-vitro uygulamalar için ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Ayrıca biyoteknoloji ve biyomekanik uygulamalarda kullanılan manyetik sistemler genelde in-vivo olarak uygulanmaktadır. Fakat bu durumda da, hedef bölgenin (örneğin tümör) deri yüzeyinden canlı vücudunun içine doğru uzak mesafede olmasından kaynaklı manyetik sistemin daha büyük boyutlarda olması gerekmektedir. Tıp ve biyomühendislikte ise bu arzu edilen bir durum değildir. Dolayısıyla ∇B 'nin sabit mıknatısların kutuplarının şekillendirmesiyle hedef bölgelere uygulanması etkin bir yöntem olarak pek kullanışlı değildir. Bu nedenle ister MDT işlemlerinde, ister tıp ve biyomühendislik uygulamalarında (kan akışı, seperasyon vb.) ∇B 'yi yüksek tutabilmek için ikinci yöntem olan mıknatıslanmış düz tellerin kullanılması daha avantajlıdır. Aslında mıknatıslanmış düz telden oluşan manyetik seperatörlerin teori ve pratiği literatürde yeterince incelenmiştir (Svoboda, 2004). Ancak biyomanyetik seperasyon ve manyetik ilaç

hedefleme işlemlerine özgün özelliklerden dolayı bu sistemlerin teori ve pratiği genel manyetik seperasyon teorisinden farklı olup, geliştirilmesi gereken problemler içermektedir. Tez çalışmasında bu problemlerden en önemli olarak belirlediğimiz iki problemin çözümü ele alınmıştır. Bunlar;

- a) Manyetik bakımdan mıknatıslanmış sonsuz düz telin etrafındaki gradyanlı manyetik alanın basitleştirilmiş ifadesinin elde edilmesi ve kullanılması,
- b) Reodinamik bakımdan, mıknatıslanmış sonsuz düz telin oluşturduğu ortamda reolojik sıvının (KİM) akış profilinin belirlenmesi ve bu profilin biyoseperasyon işlemlerine etkisinin incelenmesi.

Her iki problemin çözümünde, manyetodinamik hareket denkleminde taşıyıcı ortamda bulunan manyetik ilaç/parçacık dahil edilerek seperasyon işleminin performansı değerlendirilmiştir. Bütün bu yaklaşımlarda günümüzde bu konuda literatürde sunulan hemen hemen bütün çalışmalardan farklı olarak, manyetik ve reodinamik kuvvetlerin parçacıkların çekirdek (Fe_3O_4) ve hidrodinamik (ilaç kaplamalı boyut) boyutuna etkileri ayrı ayrı dikkate alınmıştır.

4.4. Manyetik Özellikli İlaç Parçacıklarının Mıknatıslanmış Ferromanyetik Tel Üzerinde Tutulması

4.4.1. Mıknatıslanmış sonsuz düz telin oluşturduğu gradyanlı manyetik alanın basitleştirilmiş ifadesinin elde edilmesi

Düzgün bir H_0 dış manyetik alanda mıknatıslanmış ferromanyetik telin oluşturduğu manyetik alan silindirik koordinatlarda $(\bar{r}, \phi, z)$ aşağıdaki gibi belirlenmiştir (Birss et al., 1976; Birss et al., 1978; Rezlescu et al., 1995; Watson, 1973) .

$$H_r = \left(\frac{M_s}{2r_a^2} + H_0\right)\cos\phi \quad (4.25a)$$

$$H_\theta = \left(\frac{M_s}{r_a^2} + H_0\right)\sin\phi \quad (4.25b)$$

$$H_z = 0 \quad (4.25c)$$

burada M_S ferromanyetik telin doyma mıknatıslanması, $r_a = \frac{r}{a}$ boyutsuz radyal koordinat, a telin yarıçapıdır. Bu durumda $2b$ çaplı bir manyetik parçacığa etkiyen manyetik kuvvetin bileşenleri Denklem 4.24 aşağıdaki gibi yazılır.

$$F_{Mr} = -\mu_0 w_p (\lambda_p - \lambda_f) M_S a^2 \left[\frac{M_S}{2r^3} + \frac{H_0}{r^3} \cos 2\phi \right] \quad (4.26a)$$

$$F_{M\theta} = -\mu_0 w_p (\lambda_p - \lambda_f) M_S a^2 \frac{H_0}{r^3} \sin 2\phi \quad (4.26b)$$

Manyetik ilaç hedefleme sistemlerinde uzak bileşenlerin etkisi ihmal edilecek kadar düşük olduğuna göre;

$$\frac{M_S}{2H_0} \ll \cos 2\phi \quad (4.27)$$

Denklem 4.26 basitleştirilerek aşağıdaki gibi olur;

$$F_{Mr} = -\mu_0 (\lambda_p - \lambda_f) w_p M_S H_0 \frac{a^2}{r^3} \cos 2\phi \quad (4.28a)$$

$$F_{M\theta} = -\mu_0 (\lambda_p - \lambda_f) w_p M_S H_0 \frac{a^2}{r^3} \sin 2\phi \quad (4.28b)$$

Bu ifadeler kaplamalı veya kaplamasız manyetik parçacıkların reodinamik hareket denkleminin basitleştirilmesine ve analitik çözümlerinin elde edilmesine imkân sağlar. Manyetik parçacığın reodinamik hareket denklemini oluşturmak için manyetik kuvvetin yanısıra sürüklenme kuvvetinin ve sıvının reolojik akış profilinin belirlenmesi gerekir.

4.4.2. Mıknatıslanmış sonsuz tel üzerinde non-Newtonyen özellikli biyosıvının akış profilinin belirlenmesi

Daha önce Bölüm 4.2’de açıklandığı gibi (bkz. Bölüm 4.2.1), sonsuz uzun düz tel etrafındaki non-Newtonyen (power-law) sıvının akış profilinin günümüzde tam kapalı analitik çözümü bulunmamaktadır (Chhabra & Richardson, 1999, 2011). Bu problemin analitik çözümünün olmaması paralel akış tipi biyomanyetik seperatörlerin performansının incelenmesi işlemlerini zorlaştırmaktadır. Bu problem özellikle kırmızı kan hücrelerinin seperasyonunda daha önemlidir (Melville et al., 1975; Svoboda, 2004; Makoto Takayasu et al., 1983; M Takayasu et al., 1983). Bu tez çalışmasında bu problem eşekek senli silindirler arasındaki akış profilinden gidilerek analitik olarak çözülmüş ve sonuçlar verilmiştir (bkz. Bölüm 4.2.1). Burada non-Newtonyen sıvının tek tel üzerindeki gelişmiş akış hızı, yukarıda

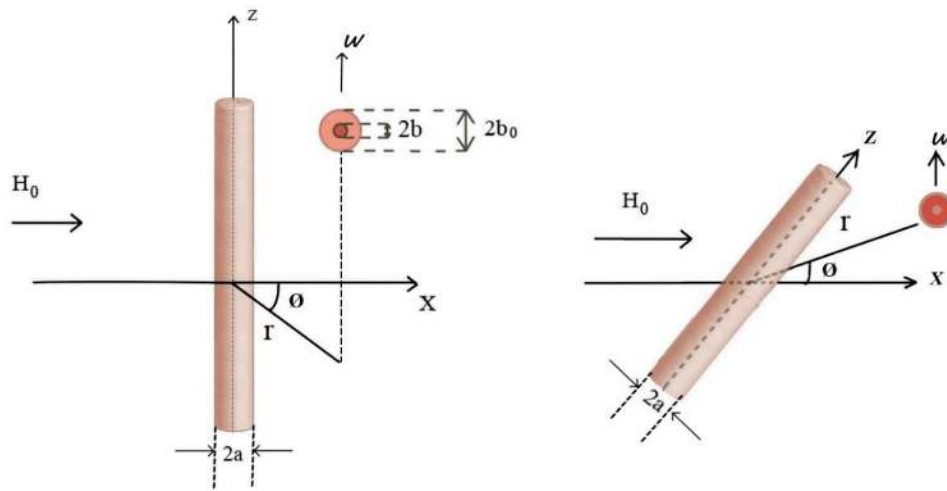
elde edilen Denklem 4.13'den maksimum hıza karşılık gelen r_m yarıçapında elde edildiği kabul edilmiştir. Ayrıca, manyetik özellik kazandırılmış ilaçlar, biyouyumluluk gerekleri ve toksisitesinin azalması için polimer veya başka malzemelerle kaplanmalıdır.

Bu durumda manyetik kuvvet ilacın çekirdek kısmına etki ettiği halde sürüklenme kuvveti dış yüzeyi çevrelemiş olan kaplamanın tümünü etkiler. MDT işlemlerinde çoğu araştırmacılar bu hususu dikkate almamaktadır (Zborowski & Chalmers, 2011). Oysa nonmanyetik kaplamanın olması manyetik kuvvetin değerinin ciddi bir şekilde azalmasına neden olur. Bu nedenle tez çalışmasında, oluşturulan dinamik denklemlerde, MNPlerin hem çekirdek hem de kaplamalı durumları dikkate alınmıştır.

4.4.3. Polimer kaplamalı manyetik ilaç parçacıkların mıknatıslanmış tel üzerinde tutulması

Non-Newtonyen özellikli taşıyıcı ortam olan KİMlerin içerdiği manyetik ilaç parçacıkların mıknatıslanmış ferromanyetik tel üzerinden akışını ele alalım. Telin çapı $2a$, manyetik ilaç parçacıkların çekirdek çapı $2b$, ilaç ve kaplamalı toplam çapı ise $2b_0$ olsun. Bu durumda telin mıknatıslanma yönü ve taşıyıcı ortamın hızının (w) karşılıklı konumlarına göre manyetik seperatör matrisleri aslında iki şekilde olur (Şekil 4.16);

- Aksiyel veya boyuna manyetik seperatörler
- Transversal veya enine manyetik seperatörler



Şekil 4. 15: Polimer kaplamalı manyetik ilaç parçacıkların mıknatıslanmış tel üzerinde tutulması; a) Aksiyel akış, b) Transversal akış.

Tez çalışmasında, aksiyel akışta manyetik ilaç parçacıklarının tutulması olayı hem teorik hem de uygulama bakımından daha avantajlı olduğu için ele alınmıştır. Genel olarak, manyetik özellik kazandırılmış ilaç parçacıklarının manyetik seperasyon teorisinde, parçacığın hareket denklemi manyetik ($\mathbf{F}_M$) ve sürüklenme ($\mathbf{F}_D$) kuvvetlerin rekabetinden oluşturulur;

$$\mathbf{F}_M + \mathbf{F}_D = 0 \quad (4.29)$$

burada $\mathbf{F}_M$ kuvveti Denklem 4.28'e göre belirlenir. $\mathbf{F}_D$ kuvveti ise non-Newtonyen (power-law) akışta çapı $2b_0$ olan parçacığa etkiyen kuvvet, yaklaşık olarak aşağıdaki şekilde hesaplanabilir (Abbasov et al., 1999);

$$\mathbf{F}_D = 3\pi X_n K (2b_0)^{2-n} v^n \quad (4.30)$$

burada X_n düzeltme katsayısı olup $X_n(1) = 1$. Pratik hesaplamalarda X_n aşağıdaki yaklaşık formülle hesaplanabilir (Abbasov et al., 1999; Chhabra, 2006).

$$X_n = 3^{1.5(n-1)} \frac{2+29n-22n^2}{n(n+1)(2n+1)} \quad (4.31)$$

Hedeflendirilmiş ilaç parçacıklarının hareket denklemi ise aşağıdaki gibi olur;

$$X_n \frac{dr_a}{dt} = - \left(\frac{v_m}{a} \right) \xi \frac{1}{r_a^3} \cos 2\phi \quad (4.32a)$$

$$X_n r_a \frac{d\phi}{dt} = - \left(\frac{v_m}{a} \right) \xi \frac{1}{r_a^3} \sin 2\phi \quad (4.32b)$$

$$\frac{dz_a}{dt} = \frac{v_z}{a} \quad (4.32c)$$

burada $v_m = \frac{2\mu_0(\lambda_p - \lambda_f)H_0 M_S b^2}{9\eta_{av} a}$, manyetik hız (Watson & Boorman, 1986) $\eta_{av} = K \left(\frac{|v|}{2b_0} \right)^{n-1}$ görünür viskozite, $\xi = \frac{b}{b_0}$ çekirdek ve kaplamalı parçacıkların yarıçap (çap) oranıdır. Görüldüğü gibi $\xi \ll 1$ olur. Denklem 4.32'de zaman ilişkisini basitleştirerek r ve z veya (ϕ ve Z) arasındaki bağlantıyı kolaylıkla elde edebiliriz.

$$\frac{dr_a}{r_a d\phi} = \tan 2\phi \quad (4.33a)$$

$$\frac{dz_a}{r_a d\phi} = -\frac{v_z}{v_m} \left(\frac{X_n}{\xi}\right) \frac{r_a^3}{\sin} \quad (4.33b)$$

burada v_z hızı kan analogunun koaksiyel hücredeki akış hız profili olup, Denklem 4.27'ye göre belirlenmektedir.

Denklem 4.33a'da $\phi = \phi_0, r_a = r_{a0}$ başlangıç koşullarındaki analitik çözümü aşağıdaki gibi olur;

$$r_a^2 = C \sin 2\phi \quad (4.34a)$$

$$\frac{r_a^2}{\sin 2\phi} = \frac{r_{a0}^2}{\sin 2\phi_0}, \quad C = \frac{r_{a0}^2}{\sin 2\phi_0} \quad (4.34b)$$

Denklem 4.33b ve Denklem 4.34a'dan z eksenine üzere parçacığın hareket denklemi aşağıdaki şekli alır;

$$\frac{dz_a}{d\theta} = \frac{v_z}{v_{av}} \left(\frac{X_n}{\xi}\right) \frac{r_a^4}{\sin 2\phi} \quad (4.35)$$

Denklem 4.35 v_{av} ile elde edilen ve r_m yarıçaplı hücrede kan imitasyon malzemesinin akış hız profili dikkate alınırsa $w_{max} = v_0$ olur.

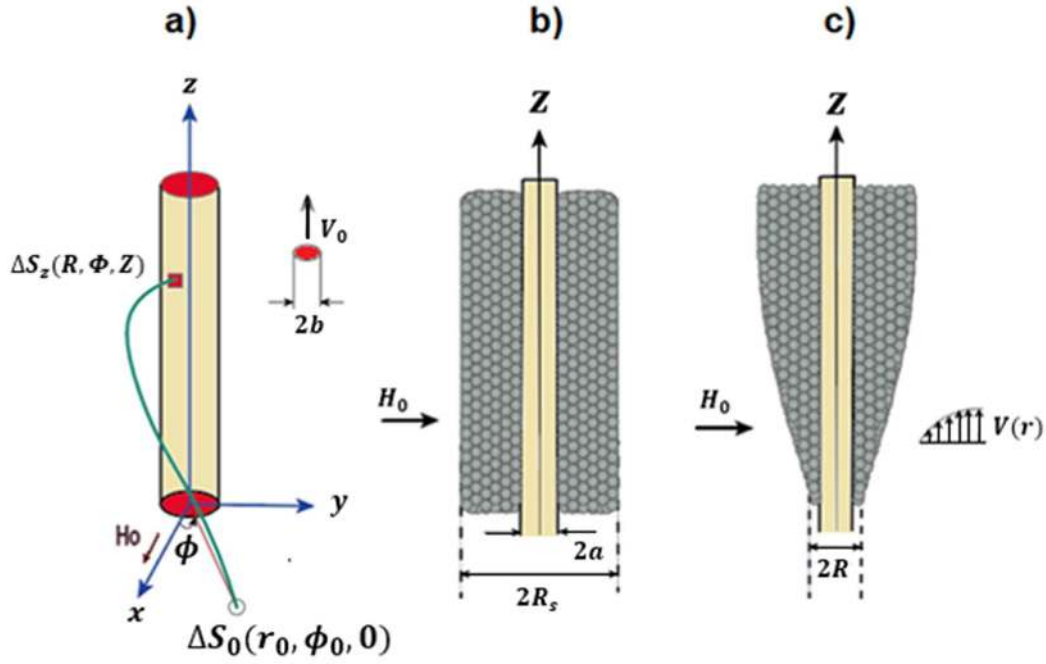
$$\frac{dz_a}{d\theta} = -\frac{v_0}{v_m} \frac{X_n}{f(n, \delta)} \frac{1}{\xi} \left(\frac{r_{a0}^2}{\sin 2\phi_0}\right)^2 \sin 2\phi \left[(C \sin 2\phi)^{\frac{n+1}{2n}} + \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{2 \ln \delta} \ln(C \sin 2\phi) - 1 \right] \quad (4.36)$$

olur. Burada $f(n, \delta) = 1 - \zeta(1 - \ln \zeta)$, $\zeta = \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{\ln(\frac{1}{\delta})^{\frac{n+1}{n}}}$ 'dir. Bu denklemin çözümü aşağıdaki gibi olur.

$$\begin{aligned} z_a = & \frac{v_0}{v_m} \frac{X_n}{f(n, \delta)} \frac{1}{\xi} \left(\frac{r_{a0}^2}{\sin 2\phi_0}\right)^2 \left\{ \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{2 \ln \delta} \ln \frac{\tan \phi_0}{\tan \phi} + (\cos 2\phi - \right. \\ & \cos 2\phi_0) \left[\frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{2 \ln \delta} \ln(C \sin 2\phi_0) + 1 - \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{2 \ln \delta} \right] + \frac{1-\delta^{\frac{n+1}{n}}}{2 \ln \delta} (\cos 2\phi \ln \sin 2\phi - \\ & \cos 2\phi_0 \ln \sin 2\phi_0) + \left(\frac{r_{a0}^2}{\sin 2\phi_0}\right)^{\frac{n+1}{n}} \sin 2\phi_0^{\frac{n-1}{2n}} \left[\frac{\pi}{180^\circ} (\phi - \phi_0) - 0.25 (\sin 4\phi - \right. \\ & \left. \sin 4\phi_0) \right] \left. \right\} \quad (4.37) \end{aligned}$$

4.5. Manyetik İlaç Hedefleme Sistemlerinde Parçacıkların Aksiyel Akışlarda Mıknatıslanmış Tel Üzerinde Tutulması ve Biriktirilmesi Kinetiği Teorisinin Geliştirilmesi (Bilgili et al., 2022)

Genel olarak, aksenal HGMSlerde dış bir manyetik alanda mıknatıslanmış bir ferromanyetik tel üzerinde manyetik parçacıkların yakalanması ve biriktirilmesinin prensip şeması Şekil 4.16'da gösterilmektedir.



Şekil 4. 16: Aksenal parçacık yakalama ve oluşturma sistemlerinin prensip şeması: a) Parçacık yakalama, b) Yüksek Reynolds sayısında parçacık birikmesi, c) Düşük Reynolds sayısında parçacık birikmesi.

Yarıçapı a , uzunluğu L ($L \gg a$) ve doyma mıknatıslanma değeri M_s olan ferromanyetik tel Oz ekseninde yer alır ve dış homojen manyetik alan H_0 , Ox yönünde bu tele dik olarak uygulanmaktadır. ρ yoğunluğuna ve λ_f manyetik duyarlılığına sahip taşıyıcı süspansiyon ortamında bulunan b yarıçaplı, manyetik duyarlılığı λ_p ve yoğunluğu ρ_p olan küresel formdaki manyetik parçacık, v_0 hızıyla ferromanyetik tele paralel olarak Oz yönünde potansiyel akış yapar. H_0 dış manyetik alanı, ferromanyetik telin yeterince mıknatıslanmasını sağlar. Böylece manyetik parçacıklar bu tel üzerinde yakalanır ve yarıçapı R_1 olan birikme profili üzere birikirler.

Taşıyıcı ortam, mıknatıslanmış ferromanyetik tele göre ideal ve içerdiği parçacıklara göre viskoz bir süspansiyondur. Parçacıkların mıknatıslanmış tel etrafındaki hareketi ve

yakalanarak bu tel üzerinde birikmesi genellikle "yörünge (trajectory) modeli"ne göre incelenir (Gerber & Birss, 1983; Rezlescu et al., 1995; Susumu Uchiyama et al., 1977; Watson, 1973). Bu yaklaşıma dayalı olarak hareket denklemi, parçacığa etki eden tüm kuvvetlerin dengesinden oluşan bir diferansiyel denklem şeklinde olur. Bu çalışmalarda geleneksel olarak parçacık boyutlarının $1 - 2 \mu m$ 'den küçük olduğu varsayılır (Gerber & Birss, 1983; Karmazin & Karmazin, 1984; Oberteuffer, 1974; Oder, 1976; Svoboda, 2004; Watson, 1973). Bu durumda parçacığa etki eden ana kuvvetlerin manyetik (F_M) ve sürüklenme (F_D) kuvvetleri olduğu varsayılır ve diğer kuvvetlerin etkileri göz ardı edilebilir. Bu koşullar altında, parçacığın manyetik alandaki hareket denklemi aşağıdaki gibi basitleştirilebilir:

$$F_M + F_D = 0 \quad (4.38)$$

Bu kuvvetlerin açık ifadelerini göz önünde bulunduracak olursak, HGMS teorisindeki "yörünge modeli"ne göre parçacıkların manyetik alanda birikimleri iki yaklaşımla incelenebilir. Bunlar;

- 1) Mıknatıslanmış ferromanyetik tel üzerinde parçacığın yakalama bölgesinin (aktif bölge) alanını veya yakalama yarıçapını tanımlayarak, HGMS performansının belirlenmesi,
- 2) Mıknatıslanmış tel üzerinde biriken parçacıkların ilk birikim profilinden gidilerek yakalama doyma yarıçapının ve HGMS performansının belirlenmesi.

Yüksek gradyanlı bir manyetik alanda eksenel paralel potansiyel akışta, parçacığı yakalamanın diferansiyel denklemi aşağıdaki gibi elde edilir (Gerber, 1978; Gerber & Birss, 1983; Uchiyama et al., 1976; Susumu Uchiyama et al., 1977; Watson, 1973):

$$\frac{dr_a}{dt} = -\frac{v_m}{a} \left(\frac{K_\mu}{r_a^5} + \frac{\cos 2\phi}{r_a^3} \right) \quad (4.39a)$$

$$r_a \frac{d\phi}{dt} = -\frac{v_m}{a} \frac{\sin 2\phi}{r_a^3} \quad (4.39b)$$

$$\frac{dz_a}{dt} = \frac{v_0}{a} \quad (4.39c)$$

burada $v_m = \frac{2\mu_0\lambda H_0 M_s b^2}{9\eta a}$ "manyetik hız" (Watson, 1973), (r, ϕ, z) silindirik koordinatlardır,

$r_a = \frac{r}{a}$, $z_a = \frac{z}{a}$, η dinamik viskozitedir M_s , ferromanyetik telin doyma mıknatıslanmasıdır,

$$\lambda = \lambda_p - \lambda_f \quad \text{etkin manyetik duyarlılık ve } K_\mu \text{ ise } K_\mu = \begin{cases} \frac{M_s}{2H_0} & \text{için } H_0 \geq \frac{M_s}{2} \\ 1 & \text{için } H_0 < \frac{M_s}{2} \end{cases}$$

mıknatıslanma katsayısıdır. Hem Newtonyen hem de non-Newtonyen süspansiyonların laminar ve potansiyel akışları için bu denklem sisteminin analitik ve sayısal çözümleri literatürde yeterince çalışılmıştır (Abbasov et al., 2016; Abbasov et al., 1999; Birss et al., 1976; Gerber & Birss, 1983; Murariu et al., 1998a, 1998b; Sobecki et al., 2021; Susumu Uchiyama et al., 1977; Xue et al., 2020; Zhang & Wang, 2018). HGMS performansı için basit formüller, Denklem 4.39 'un çözümünden elde edilen "yakalama kesiti" (Birss et al., 1978; Gerber, 1978; Uchiyama et al., 1976; Susumu Uchiyama et al., 1977) veya "telin yakalama yarıçapı" (Watson, 1973) parametreleri kullanılarak belirlenebilir.

HGMS performansını veya diğer bütün özellikleri belirlemek için, mıknatıslanmış tel üzerinde yakalanan parçacıkların birikme profilinin belirlenmesi gerekir. Bu birikme profili, Denklem 4.39'un geliştirilmiş çözümünden elde edilebilir. Bu yaklaşım yöntemi, yalnızca HGMS'nin çıkış karakteristiklerini değil, aynı zamanda manyetik seperatör matrisindeki parçacık yakalama mekanizmasının kinetiğinin de belirlenmesini içerir. Elde edilen bu sonuçlar, HGMSlerin performansının zamanla değişiminin önceden belirlenmesine ve sirkülasyon işlemi için manyetik seperatörün optimum tasarımı ve kontrolünün yapılmasına olanak tanır.

Şekil 4.16a'da gösterildiği gibi, mıknatıslanmış telin ΔS_0 alanı ile $(r_0, \phi_0, 0)$ başlangıç noktasından aktif bölgeye giren manyetik parçacıkların, tel üzerinde (R, Φ, Z) noktasında ΔS_z yüzey alanında yakalanarak biriktiğini varsayalım. Bu bölgede bu manyetik parçacıkların oluşumu aşağıdaki diferansiyel denklem sistemi ile ifade edilir (Uchiyama et al., 1976; S Uchiyama et al., 1977; Susumu Uchiyama et al., 1977);

$$\frac{dR_a}{dt} = \frac{\cos 2\Phi}{\tau R_a^3} \quad (4.40a)$$

$$\frac{d\Phi}{dt} = \frac{\sin 2\Phi}{\tau R_a^4} \quad (4.40b)$$

$$\frac{dZ'}{dt} = -\frac{1}{\tau} \quad (4.40c)$$

$$\tau = \frac{\epsilon \rho_p a}{c_0 v_m}, \quad Z' = \left(\frac{Z}{a} \frac{v_m}{v_0} \right), \quad R_a = \frac{R}{a} \quad (4.40d)$$

burada ϵ biriken parçacıkların dolgu katsayısı, c_0 sıvı süspansiyondaki katı parçacıkların kütle yoğunluğu veya konsantrasyonudur, $\epsilon\rho_p$ mıknatıslanmış tel üzerinde biriken manyetik parçacıkların etkin yoğunluğudur. Denklem 4.40 ile ifade edilen parçacıkların birikim diferansiyel denklemlerinin çözümü, birikimin ilk anda ve farklı zamanlarda profilini belirlemeye izin verir (Uchiyama et al., 1976; S Uchiyama et al., 1977; Susumu Uchiyama et al., 1977). Denklem 4.40'ın çözümünden elde edilen sonuç ifadeler, birikim olayında parçacığın Reynolds sayısına ve $\frac{v_m}{v_0}$ oranına göre birikim doyma yarıçapı R_s 'in değişimini belirlemeye imkân sağlamıştır (Badescu et al., 1996). Literatürde birikim yarıçapının zaman içindeki gelişiminin deneysel verilere dayalı olarak belirlenen denklem aşağıdaki şekilde verilmektedir (Friedlaender & Takayasu, 1982; Friedlaender et al., 1978b):

$$R_a^m = At + 1 \quad (4.41)$$

burada A , ve m sistemin manyetik, geometrik ve hidrodinamik parametrelerine bağlı ampirik değerlerdir ve bunlar aslında değişken parametrelerdir. Örneğin, süspansiyonun Reynolds sayısı $Re < 0.3$ ve $Re > 10^3$ olarak değişirse, m sürekli olarak $m = 4$ 'ten $m = 2.5$ 'e değişir (Friedlaender et al., 1978a, 1978b). Yakalanan ve biriken parçacıkların manyetik özelliklerinin morfolojisi ve konsantrasyonu değişirse, bu değişim aralığı farklı olabilir. Güçlü manyetik parçacıkların (Fe_3O_4) (Makoto Takayasu et al., 1983) birikiminde $m = 3$ sabit kalırken, süspansiyon konsantrasyonuna bağlı olarak $m = 2.9 - 4.2$ aralığında değişebilir veya zayıf manyetik parçacıklarda $m = 3$ olarak kalabilir (Friedlaender et al., 1978b). Denklem 4.41, manyetik parçacıkları taşıyan ortamın viskozitesindeki artışla biraz değişse de, $m = 3$ spesifik olarak kalır.

Ancak tüm bu çözümler, birikim ve yığılma sürecinin ilk anını temsil eder. Deneysel ve teorik çalışmalarda, mıknatıslanmış tel üzerindeki parçacıkların birikim profilleri, HGMS sisteminin manyetik alanı ve geometrisine, manyetik özelliklerine, yakalanan parçacıkların morfolojisine ve süspansiyonun akış hidrodinamiğine (örneğin potansiyel, laminar ve türbülans) bağlı olarak da farklı olabilir (Shapiro & Shalom, 1988). Ayrıca, birikim doyma yarıçapı profilinin şekli Reynolds sayısına da bağlıdır. Örneğin, yüksek ve düşük Reynolds sayılarında birikim doyma yarıçapının temel profilleri Şekil 4.16b ve Şekil 4.16c'de gösterilmektedir (Shapiro & Shalom, 1988).

Yakalama bölgesinde parçacık üzerine etkiyen kuvvetlerin denge denkleminde dayanan yukarıda bahsedilen çalışmalardan (Badescu et al., 1996; Uchiyama et al., 1976; S Uchiyama

et al., 1977) farklı olarak, (Shapiro & Shalom, 1988)'deki birikim doyma yarıçapı, doyma yüzeyinde konumlanan parçacık üzerine etkiyen momentlerin denge denkleminde göre de belirlenir. Ancak bu ifade, birikim sürecinin kinetiğini ifade etmemektedir. Çünkü bu çalışmalarda yakalanan parçacıkların birikiminin sadece sürekli gelişen bir olay olduğu varsayılmaktadır. Ancak, literatürde sunulan çalışmalara göre (Badescu & Rezlescu, 1992), paralel akışlı HGMSlerde ileri türbülanslı akışlarda bile yüksek performans elde edilebildiği de gösterilmiştir. Dolayısıyla, mıknatıslanmış tel üzerinde parçacıkların birikmesi olayı, stokastik bir olay olarak, parçacıkların hem yakalanmasını hem de kopmasını içermektedir. Buna rağmen, Denklem 4.39 ve Denklem 4.40'da parçacıkların sadece yakalanması dikkate alınır ve kopma süreçleri göz ardı edilir. Buna göre, yukarıdaki yaklaşım MNPLerin tutulması ve birikmesi olayının teorisini tam olarak ifade etmez. Hâlbuki Denklem 4.40'ın geliştirilmesiyle bu eksiklik giderilebilir ve mıknatıslanmış tel üzerindeki parçacıkların hem tutulması hem de kopması olaylarını dikkate alan teorik bir model formüle edilebilir. Bu modelin oluşturulması için, literatürde sunulan teorik ve deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçlar dikkate alındığında aşağıdaki varsayımlar yapılır (Friedlaender et al., 1978b);

- 1) Mıknatıslanmış tel üzerinde yakalanan parçacıkların ilk birikimi, en yüksek manyetik alan gradyanının ($\phi \rightarrow 0$) olduğu bölgelerde meydana gelir. Mıknatıslanmış telin bu bölgelerinde parçacıkların birikmesi, ağırlıklı olarak biriktirme işlemlerinin ilk anında oluşan kümelenmedir. Yakalanan parçacıkların tel üzerinde birikmesi, doyma yarıçapı (R_s) oluşana kadar baskın kalır. Bu işlem sırasında aktif bölgede yakalanan parçacık, herhangi bir nedenle (türbülans, sürüklenme vb.) koparsa, bu parçacık sürüklenerek tel üzerinde başka bir konumda yakalanabilir. Yani ilk anda, yakalanan parçacıkların kopma olasılığı çok zayıftır.
- 2) Mıknatıslanmış tel üzerinde yakalanan parçacıkların kopması ve uzaklaşması olayları, doyma yarıçapı profili düzeyinde ve onun üzerindeki bölgede ($R \geq R_s$) daha baskındır. Bu, HGMS performansını belirleyen kritik bir düzeydir ve bunun sonrasında, performans minimumdur veya ihmal edilebilecek düzeydedir. Bu durumun oluşumuna kadar gereken süre 'seperatörün güvenli çalışma süresi' olarak da ifade edilebilir.

Bu yaklaşımlardan görüldüğü gibi, mıknatıslanmış tel üzerindeki parçacıkların birikim profili, birikim yarıçapının (R_1) değişimi ile değerlendirilebilir. Dolayısıyla bu değişiklik, hem yakalama hem de kopma olaylarıyla meydana gelen stokastik bir olaydır. Bu

olayların analizi, stokastik integro-diferansiyel denklemlerin çözümleri ile elde edilebilir. Bu durumda, parçacıkların belirli bir süre boyunca yakalanması ve kopması, birikim yarıçapının istatistiksel ortalama değerinin değişmesi olarak düşünülebilir ki bu da olayların stokastik denklemlerle incelenmesini basitleştirilebilir.

Yapılan literatür taramalarında, aslında kritik Reynolds sayısı ve türbülans olaylarının performans üzerindeki etkilerinin HGMS teorisi ve uygulamasında ayrıntılı olarak çalışılmadığı görülmüştür (Gerber & Birss, 1983; Karmazin & Karmazin, 1984; Oberteuffer, 1974; Oder, 1976; Watson, 1973). Tez çalışmasında bu eksikliğin giderilmesi amacıyla, mıknatıslanmış tel üzerindeki parçacıkların birikim kinetiğinin denklemi, hem yakalama hem de kopma olaylarının mekanizması dikkate alınarak oluşturulmuştur. Bu amaçla, tel üzerindeki parçacıkların birikme profilinin gelişimi, aşağıdaki iki yaklaşım modeli ile incelenmiştir;

- 1) Direkt olarak, aktif bölgede yakalanan parçacıkların hem birikmesini hem de kopmasını ifade eden diferansiyel denklemin çözüm modeli; Bu model genellikle birikme dengesine dayalı olarak, doğrusal olmayan diferansiyel denklemlerden oluşturulur (Lasheras et al., 2002).
- 2) Aktif bölgede biriken parçacıkların türbülanslı akışta aynı anda hem tutulması hem de kopması olayları ile tanımlanan stokastik olay gibi Fokker-Planck denklemi ile çözüm modeli.

Bu durumda, doyma yarıçapı (R_s) seviyesindeki birikme ve kopma olaylarını da içeren diferansiyel denklem aşağıdaki gibi oluşturulabilir:

Manyetik alanda mıknatıslanmış telin yakaladığı parçacıkların sürekli olarak tutulması ($\Phi \rightarrow 0$) Denklem 4.40 ile belirlenir. Tel üzerinde yakalanarak biriken parçacıkların kopması, oluşan pürüzlülük nedeniyle tutma kuvvetinin zayıflaması ve küçük ölçekli türbülanslı salınımlardan kaynaklanır. Bu kopma olayları, birikme yarıçapının büyümesiyle artar. Başka bir deyişle, genellikle $\frac{dR_1}{dt} \sim R_1$ 'dir. $\Phi \rightarrow 0$ olduğu göz önüne alındığında, Denklem 4.40'a dayalı olarak, doyma süresinden sonra birikim yarıçapının değişimi, parçacıkların hem tutulması hem de kopması olayları dikkate alınarak aşağıdaki denklem ile yazılabilir;

$$\frac{dR_a}{dt} = \frac{K_a}{R_a^3} - K_d R_a \quad R_a|_{t=0} = R_{sa} \quad (4.42)$$

burada $K_a = 1/\tau$ birikme katsayısıdır, K_d kopma katsayısıdır, $R_{sa} = R_s/a$, R_s parçacık birikim doyma yarıçapıdır. Kopma katsayısı genellikle parçacık sürüklenme hızı, süspansiyonun akış hızı, biriken parçacıkların boyutu ile doğru orantılıdır ve sistemin diğer hidrodinamik ve fiziksel parametrelerine bağlıdır. Kopma katsayısı, deneysel olarak veya tel üzerinde biriken parçacıkların kinetiğine veya birikim profilinin son katmanındaki parçacıklara etkiyen kuvvet/momentlere göre değerlendirilebilir (Abbasov, 2019; Badescu et al., 1996; Shapiro & Shalom, 1988).

Denklem 4.42'nin çözümü aşağıdaki gibi elde edilir:

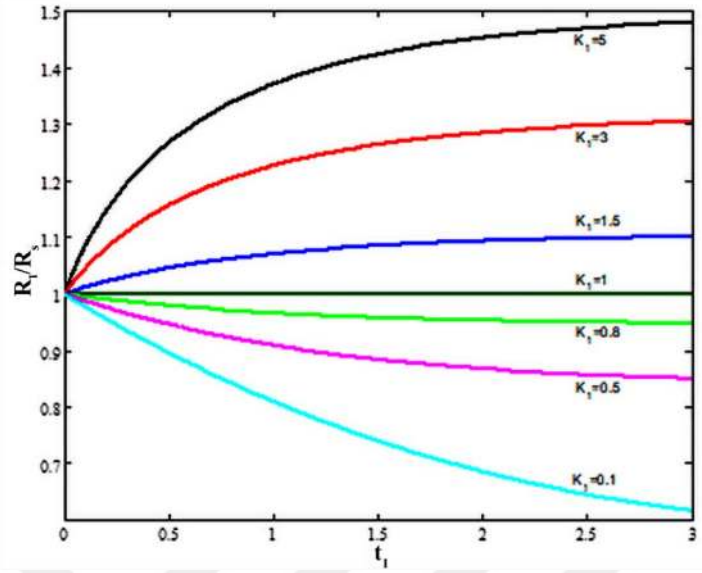
$$\frac{R_1}{R_s} = \sqrt[4]{K_1(1 - e^{-t_1}) + e^{-t_1}}, \quad K_1 = \frac{K_a}{K_d R_{sa}^4} = \frac{K_2}{R_{sa}^4}, \quad t_1 = 4K_d t \quad (4.43)$$

Denklem 4.43'den görüldüğü gibi, $t_1 \rightarrow \infty$ olduğunda parçacıkların birikim yarıçapı aşağıdaki gibi olur:

$$\frac{R_\infty}{R_s} = \sqrt[4]{\frac{K_a}{K_d R_{sa}^4}} \quad (4.44)$$

Diğer yandan, parçacıkların birikmesi durumunda yakalama ve kopma arasındaki denge de $\frac{dR_1}{dt} = 0$ olduğunda elde edilir. Denklem 4.42'ye dayanarak, bu, $R_a = R_{sa} = \sqrt[4]{\frac{K_a}{K_d}} = \sqrt[4]{K_2}$ olduğunda elde edilir. Bu durumda, $K_2 = 1$ olduğunda, bu değer birikim profili yarıçapının sınırını belirler.

Şekil 4.17, farklı K_1 değerlerinde $\frac{R_1}{R_s} = f(t_1)$ 'nin boyutsuz değişimlerini göstermektedir. $K_1 > 1$ olduğunda, yakalanan parçacıklar ağırlıklı olarak tel üzerinde birikir. Ayrıca, $K_1 \gg 1$ olduğunda, parçacıkların yakalanma ve biriktirilme olasılığı daha ileri düzeydedir. Denklem 4.42'de, potansiyel ve laminar akış durumlarında, bu olayların sınırları, yaklaşık olarak süspansiyonun belirli bir akış hızında elde edilebilir. Örneğin, ilk hesaplamalarda eksenel akışta $\delta < 10\mu m$ olan yarıçaplı parçacıklar için $\frac{R_s}{a} \approx 10$ olduğunu varsaymak mümkündür (Friedlaender et al., 1978a, 1978b). Küçük boyutlu türbülanslı akışta, $K_1 \ll 1$ durumlarında bile, daha önce yakalanan parçacıkların kopması nedeniyle bu parçacıkların aktif bölgede çarpışarak çökme ve yeniden tutularak birikme olasılığı yüksektir.



Şekil 4. 17: Farklı K_1 değerlerinde $\frac{R_1}{R_s} = f(t_1)$ 'nin boyutsuz değişimlerinin değişimi.

Denklem 4.42'de başlangıç koşulu olarak, birikim profilinin doyma yarıçapının R_s olduğu varsayılmaktadır. Çünkü doyma yarıçapı oluşuktan sonra parçacıkların yakalanma ve kopma işlemleri daha yoğundur. Bu durumda tam kopma süresi yeterince büyük olabilir. Bununla birlikte, bu denklem aynı zamanda parçacıkların ilk $R_1|_{t=0} = a$ anından itibaren tel üzerindeki birikim evriminin belirlenmesini de sağlar. Çünkü parçacıkların yakalama bölgesine ilk girdikleri andan itibaren tel üzerinde yakalanması için gereken süre (travelling time) tam kopma süresine göre çok küçüktür. Bu durumda, Denklem 4.42'nin çözümleri aşağıdaki gibi olacaktır:

$$R_a = \sqrt[4]{K_2(1 - e^{-t_1}) + e^{-t_1}} \quad t_1 = 4K_d t, \quad R_1|_{t=0} = a \quad (4.45)$$

Telin aktif bölgesindeki MNPlerin yakalanması ve birikmesi, stokastik süreçler olarak Fokker-Planck denklemi kullanılarak modellenenebilir (Herdem et al., 1999). Fokker-Planck stokastik denklemi, ortam özelliklerinin ve dispers karışımın boyutlarının sürekli değiştiği dispers sistemlerini analiz etmek için kullanılır (Gardiner, 2004; Kelbaliyev et al., 2019). Aslında, parçacıkların hem yakalanması hem de kopması durumunda birikim yarıçapının değişimi darbe veya adım biçimindedir ve bunlar sürekli değildir. Ancak, doyma yarıçapı parçacıkların boyutlarına göre yeterince büyük olduğundan, bu değişimin yaklaşık olarak sabit olan küçük genlik dalgalanması ile gerçekleştiğini varsayabiliriz. Bu nedenle, parçacıklar yakalandığında ve mıknatıslanmış tel üzerinde biriktiğinde doyma yarıçapındaki değişimin yaklaşık olarak sürekli olduğunu varsayabiliriz. Bu durumda, bu fenomeni

incelemek için Fokker-Planck denklemini kullanabiliriz. Birikme yarıçapının zamanla değişimini aşağıdaki şekilde yazabiliriz;

$$\frac{dy}{dt} = \frac{2K_d}{y} - 2K_d y \quad (4.46)$$

burada $y = R_a^2$ 'dir. Bu durumda Fokker-Planck denkleminin basit formu aşağıdaki gibi olur (Gardiner, 2004; Kelbaliyev et al., 2019);

$$\frac{\partial P(y,t)}{\partial t} = -2K_d \frac{\partial}{\partial y} \left[\left(\frac{K_2}{y} - y \right) P(y,t) \right] + \frac{B}{a^4} \frac{\partial^2 P(y,t)}{\partial y^2} \quad P(y,t)|_{t=0} = P_0(y) \quad (4.47)$$

burada $P(y,t)$ birikim yarıçapının değişiminin dağılım fonksiyonunun yoğunluğudur, B stokastik difüzyon katsayısıdır.

Fokker-Planck denkleminin kararlı durumlar için bazı analitik çözümleri (Gardiner, 2004) ve farklı kinetik denklem türleri için analitik çözümleri literatürde detaylı olarak incelenmiştir (Kelbaliyev et al., 2019). Bu açıdan Denklem 4.47'nin analitik çözümü aşağıdaki şekilde elde edilebilir (Kelbaliyev et al., 2019);

$$P(y,t) = y^\theta \exp\left(-\frac{a^4 K_d y^2}{B}\right) \sum_{n=0}^{\infty} C_n L_n^{(\alpha)}\left(\frac{a^4 K_d y^2}{B}\right) \exp(-4K_d n t) \quad (4.48)$$

burada, $\theta = \frac{2a^4 K_d}{B}$, $\alpha = \frac{\theta-1}{2}$, $L_n^{(\alpha)}$, Laguerre katsayı ve polinomlarıdır.

$$C_n = \frac{\theta^{\frac{\theta+1}{2}} \int_0^\infty P_0(y) L_n^{(\alpha)}\left(\frac{a^4 K_d y^2}{B}\right) dy}{K_2^{\frac{\theta+1}{2}} \frac{\theta-1}{2} \Gamma\left(n+\frac{\theta+1}{2}\right) n!} \quad (4.49)$$

Elde edilen Denklem 4.48, hem yakalama hem de kopma olaylarını göz önünde bulundurarak, dağılım fonksiyonunun zamanla sürekli değişimlerini incelemeye izin verir. Bu durumda, $L_n^{(\alpha)}\left(\frac{a^4 K_d y^2}{B}\right) = 1$ 'den itibaren, $t \rightarrow \infty$ durumunda dağılım fonksiyonunun özel çözümü aşağıdaki gibi olur (Kelbaliyev et al., 2019);

$$P_\infty(y,t) = P_\infty(y) = C_0 y^\theta \exp\left(-\frac{a^4 K_d y^2}{B}\right), \quad C_0 = 2 \left(-\frac{K_d}{B}\right)^{\frac{\theta+1}{2B}} \quad (4.50)$$

Denklem 4.50'den önemli bir sonuç elde edilir. Mıknatıslanmış tel yeterince uzunsa (teorik olarak sonsuzsa), tel üzerindeki birikim yarıçapının dağılım fonksiyonu $P_\infty(y,t) = P_\infty(y)$ sınır değerine ulaşır. Ayrıca bu değer ilk dağılım değeri olan P_0 ' dan

bağımsızdır. Bu nedenle, birikim yarıçapının (doyma yarıçapı, R_s) sınır değeri aşağıdaki gibi hesaplanabilir;

$$y_{\infty} = R_{sa}^2 = \int_a^{\infty} y P_{\infty}(y, t) dy \quad (4.51)$$

Denklem 4.50'yi kullanarak, biriken parçacıkların tel boyunca yayıldığı limit yaklaşımının maksimum değerinin (R_{∞} ve R_s) koordinatlarını belirleyebiliriz:

$$\frac{\partial P_{\infty}(y, t)}{\partial y} = 0, \quad y_{max} = \sqrt{\frac{K_a}{K_d}} \quad (4.52)$$

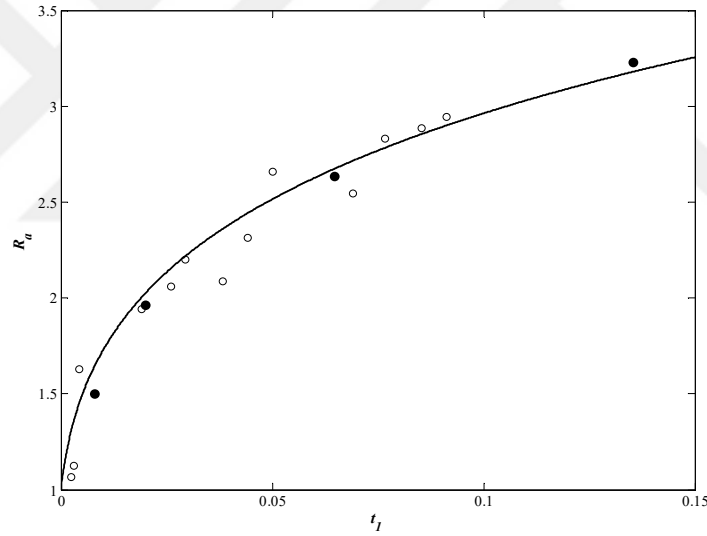
Bu nedenle, $t \rightarrow \infty$ durumunda yakalanan parçacıkların birikim yarıçapı aşağıdaki gibi olur;

$$R_{sa} = \sqrt[4]{\frac{K_a}{K_d}} \quad (4.53)$$

Görüldüğü gibi bu ifade Denklem 4.44'de elde edilen sonuçla aynıdır. Bu sonuçlara göre $\frac{K_a}{K_d}$ oranı azaldıkça, yani mıknatıslanmış tel üzerinde yakalanan parçacıkların birikimi azaldıkça, dağılım fonksiyonunun maksimumu birikim yarıçapının daha düşük değerlerine doğru kayar. Aksine, $\frac{K_a}{K_d}$ oranı artarsa, parçacıkların yakalanma ve birikme olasılığı daha etkili olur ve dağılım fonksiyonunun maksimumu, birikim yarıçapının daha yüksek değerlerine doğru kayar. Başka bir deyişle, mıknatıslanmış tel üzerinde biriken parçacıkların birikim doyma yarıçapı, tel boyunca yakalamamanın baskın olduğu bölgelerde büyük, kopmanın baskın olduğu bölgelerde ise daha küçük olacaktır. Öte yandan, Denklem 4.53'den görülebileceği gibi, birikim doyma yarıçapı, R_s , $\frac{K_a}{K_d}$ oranı ile belirlenir. Bu nedenle, K_a ve K_d arasındaki ilişki, deneylerden elde edilen R_s değerleri kullanılarak da değerlendirilebilir. Sonuç olarak, bu parametreler parçacıkların birikimini etkileyen tüm fiziksel parametreleri (örneğin manyetik, geometrik, reolojik ve hidrodinamik) ifade ettiğinden her durumda K_a ve K_d 'yi analitik olarak önceden hesaplamak her zaman mümkün olmayabilir. Ancak özel durumlar için bu parametrelerin değerlendirilmesi kolaylıkla yapılabilmektedir. Örneğin, paralel akışlı HGMSlerde mıknatıslanmış tel üzerinde yakalanan manyetik parçacıkların birikmesi durumunda, K_a parametresi Denklem 4.42 ile belirtilmiştir. Dolayısıyla, deneysel çalışmalardan (Friedlaender et al., 1978b) yarıçapın istatistiksel ortalama değeri olan R_s belirlenerek, bu koşullar altında parçacıkların ayrılma katsayısı kolayca değerlendirilebilir, $K_d = \frac{K_a}{R_{sa}^4}$. Örneğin pratik uygulamalarda aksenal akışlı HGMSlerde ($H = 400 - 600 \text{ kA/}$

m) $R_s = (10 - 12)a$ kabul edilirse $K_d \approx 10^{-4} K_a$ olarak değerlendirilebilir. Bu ilişkiden yola çıkıldığında, farklı koşullar altında yapılan deneylerden çıkan sonuçların da farklı olacağı açıktır.

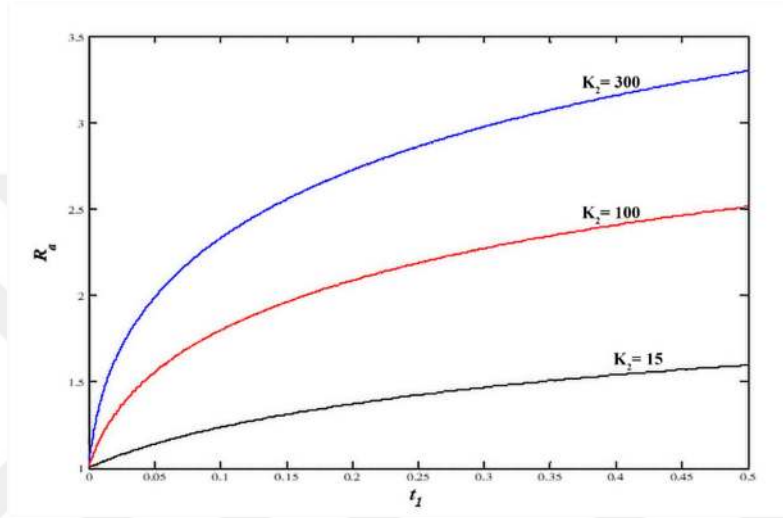
Birikme yarıçapının zamana göre değerlendirilmesi olan t^* (travelling time - yolculuk süresi) Şekil 4.18'de gösterilmiştir (Badescu et al., 1996). Teorik eğri, Denklem 4.50'den $K = 800$ olarak hesaplanan grafiği temsil eder. Aynı grafik üzerinde literatürden alıntı yapılan deneysel sonuçlar da (Cowen et al., 1976a, 1976b; S Uchiyama et al., 1977) gösterilmektedir. Şekil 4.18'den de görülebileceği gibi, Denklem 4.50'den elde edilen teorik sonuçlar literatürdeki deneysel sonuçlarla uyumludur. Dahası, literatür verilerinden farklı olarak Denklem 4.50, $t \rightarrow \infty$ durumunda zamanla doyma yarıçapının ulaştığı birikim yarıçapının gelişmesini daha doğru açıklamaktadır.



Şekil 4.18: Zaman içinde birikim yarıçapının değerlendirilmesi: semboller, test sonuçları (S Uchiyama et al., 1977); • : $\text{Mn}_2\text{P}_2\text{O}_7$ parçacıklar $\delta = 10 - 20\mu\text{m}$, $H_0 = 12,5 \text{ kOe}$, $\circ$: $\alpha\text{Fe}_2\text{O}_3$ parçacıklar $\delta = 2\mu\text{m}$, $H_0 = 11 \text{ kOe}$ ve Denklem 4.50'ye göre hesaplanan teorik eğri, $K_2 = 800$, $t_1 = 0,5 \cdot 10^{-2} t^*$ (t^* parçacıkları yakalamamanın "yolculuk süresi – travelling time" (Badescu et al., 1996; S Uchiyama et al., 1977)).

Bazı çalışmalarda süspansiyon akışının yalnızca ideal veya potansiyel olduğu varsayılır. Bu durumda, viskozitenin parçacık birikimi üzerindeki etkisi esasen dikkate alınmaz. Bununla birlikte, birkaç deneysel çalışmada (S Uchiyama et al., 1977), viskozitenin parçacıkların birikim profili üzerindeki etkisinin, yakalama işleminin başlangıcından itibaren etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, birikim profilinin zaman içindeki gelişimi de farklılıklar göstermiştir (Kurinobu, 1987; Liu & Fridlaender, 1994; McNeese et al., 1979). Şekil 4.19'da, farklı viskoziteler için Denklem 4.45 ile hesaplanan çeşitli K değerlerinde

birikim profillerindeki zamanla değişimler gösterilmektedir. Şekil 4.19'daki sonuçlar, literatürde sunulan farklı konsantrasyonlara sahip gliserol çözeltilerinden $Mn_2P_2O_7$ parçacıklarının ($H = 5kOe, C_i = 0.4g/l$) birikim profillerinin deneysel sonuçlarıyla genel olarak uyumludur (S Uchiyama et al., 1977). Burada viskozite değişimi ile K_2 katsayısı da değişmektedir. K_2 katsayısındaki bu değişikliklerin bazı sonuçları Şekil 4.19'da gösterilmektedir.



Şekil 4. 19: Manyetik parçacıkları taşıyan ortamın viskozitesinin birikim yarıçapının değişimine etkisi, $t_1 = 0,5 \cdot 10^{-2} t^*$.

Sonuç olarak tez çalışmasının bu kısmında, aksel akışta mıknatıslanmış bir ferromanyetik tel üzerinde mikron altı boyuttaki manyetik parçacıkların birikiminin zamana bağlı evriminin diferansiyel denklemi geliştirilmiştir. Birikme profilinin gelişiminin kinetik denklemi, genetik popülasyona ve Fokker-Planck stokastik denklemlerine dayalı iki yaklaşım kullanılarak incelenmiştir. Bu yaklaşımlarda, parçacıkların hem yakalanması hem de kopması olasılıkları göz önünde bulundurularak birikim profilinin oluşumu değerlendirilebilir. Mıknatıslanmış tel üzerinde aksel akışta parçacıkların biriktirilmesi için literatürde sunulan geleneksel yaklaşımlardan farklı olarak, bu yaklaşımlarda parçacıkların biriktirme profilinin zamana bağlı evrimi sadece ilk an için değil tüm aşamalar için incelenebilir. Tel üzerindeki birikim profilinin dağılımı genellikle stokastik bir olgu olduğundan, bu değişim Fokker-Planck denkleminin çözümüne göre de incelenebilir. Böylece bu yaklaşımla, MNPlerin MDT sistemlerindeki manyetodinamiğinin daha genel bir teorisi geliştirilmiştir.

4.6. Biyomanyetik Seperasyon İşlemleri için Diğer Gradyantlı Manyetik Alanların Uygulanması

Biyomanyetik seperatörlerde geleneksel olarak kullanılan yüksek gradyanlı manyetik alanların (sabit mıknatıs, mıknatıslanmış ferromanyetik tel, küre, plaka vb.) yanı sıra farklı yapılar için çeşitli gradyanlı manyetik alan sistemleri de kullanılabilir. Bu sistemlerden en kullanışlı olanı sabit akım taşıyan düz tel ve solenoidin oluşturduğu manyetik alanlardır. Geleneksel manyetik seperatörlerde bu sistemler yeterince etkin olmasa da süperiletken seperatörlerde yüksek performans sergilemektedirler (Watson & Boorman, 1986). Bu tür manyetik alanlarda submikron boyutlu manyetik parçacıklara etkiyen kuvvetin basit ifadeleri ve bu ifadelerle dayalı magnetodinamiği aşağıdaki gibi elde edilir.

4.6.1. Sabit akım taşıyan düz telin oluşturduğu manyetik alan

Genelde bu manyetik alan radyal yönde simetriye sahip olup (r, ϕ, z) silindirik koordinatlarda aşağıdaki şekilde belirlenir (Edminister, 1993; Ghosh & Datta, 2012).

I akımını taşıyan sonsuz düz telin oluşturduğu gradyanlı manyetik alan;

$$\mathbf{H} = \frac{I}{2\pi} \mathbf{a}_\phi \quad (4.54)$$

I akımını taşıyan sınırlı düz telin oluşturduğu gradyanlı manyetik alan;

$$\mathbf{H} = \frac{I}{2\pi} (\sin\alpha_1 - \sin\alpha_2) \mathbf{a}_\phi \quad (4.55)$$

olarak belirlenir (Edminister, 1993).

Her iki formülden de görüldüğü gibi akım taşıyan tel yüzeyinden uzaklaştıkça $\mathbf{H}$ manyetik alan şiddeti hızla azalır. Dolayısıyla bu manyetik alanda submikron boyutlu parçacığa etkiyen kuvvet de hızla azalır. Bu prensiple çalışan manyetik biyoseperatörün performansı da yok düzeye kadar hızla azalabilir. Bu nedenle matrisi akım taşıyan tellerden oluşturulmuş manyetik biyoseperatörlerin performansını arttırmak için bu matrisler ek olarak $\mathbf{H}$ dış düzgün manyetik alana yerleştirilirler. Bu durumda manyetik parçacık üzerine etkiyen manyetik alan şiddeti;

$$\mathbf{h} = \mathbf{H}_0 + \mathbf{H} \quad (4.56)$$

olarak belirlenir. Akım taşıyan telin (Udrea et al., 2006) yarıçapının a , submikron manyetik parçacığın yarıçapının ise b olduğu düşünüldüğünde ($b \ll a$) bu alanların alan şiddetleri ve bu alanlarda parçacığa etkiyen manyetik kuvvet aşağıdaki gibi olur (Seif, 1988).

$$h = (H_0^2 + \frac{I^2}{4\pi^2 r^2} - \frac{I}{\pi r} H_0 \cos\phi)^{1/2} \quad (4.57)$$

$$\mathbf{F}_M = \frac{2}{3}\pi b^3 \mu_0 (\lambda_p - \lambda_f) \left[\left(\frac{I^2}{4\pi^2 r^3} - \frac{I}{\pi r^2} H \sin\phi \right) \mathbf{a}_r + \left(\frac{I^2}{4\pi r^3} - \frac{I^2}{r^2} \sin\phi \right) \mathbf{a}_\phi \right] \quad (4.58)$$

Denklem 4.54 dikkate alındığında I akımı taşıyan sonsuz düz telin manyetik alanında parçacığa etkiyen kuvvet aşağıdaki gibi olur.

$$\mathbf{F}_M = -\frac{4\pi b^3}{3r^3} \left(\frac{I}{2\pi} \right)^2 \mathbf{a}_r \quad (4.59)$$

4.6.2. Kısa solenoidin manyetik alanı

Sonsuz ve kısa uzunlukta solenoidlerin oluşturdukları manyetik alan formülleri elektromanyetik alan teorisinde en çok kullanılan problemlerden biridir (Edminister, 1993). Fakat biyomanyetik seperasyon teori ve pratiğinin analizinde bu formüller pek kullanışlı değildir (Furlani, 2001). Biyomanyetik seperasyon sistemlerinde kullanılmak için tez çalışmasında kısa solenoid tipi manyetik alan bobinleri hazırlanmış ve test edilerek daha basit hesaplama formülleri elde edilmiştir. 3D yazıcı prensibinde çalışan prototip manyetometrede (bkz. 3. Bölüm) yapılan deneysel ölçümlerden elde edilen sonuçların analizine göre solenoidde manyetik alan yoğunluğu aşağıdaki formülle modellenmiştir.

$$B = B_0 \exp(-\alpha z^2) \quad (4.60)$$

Burada B_0 solenoidin merkezindeki manyetik alan yoğunluğu, α ise deneysel değerlere dayalı ampirik bir katsayıdır. Deney sonuçlarına göre α katsayısının değerleri $\alpha/l^2 = 0.5 - 0.6$ civarlarındadır. Burada l solenoidin uzunluğudur. Denklem 4.60'da solenoidin manyetik alanının yalnız B_z bileşeni olduğu varsayılmaktadır. Aslında, bu yaklaşımla solenoidin manyetik alanının hem B_z hem de B_r bileşenlerini kolaylıkla belirlemek mümkündür.

4.6.3. Sabit akım taşıyan düz telin oluşturduğu manyetik alanda seperasyon

Taşıyıcı ortamın reolojik özellikleri dikkate alındığında sabit akım taşıyan düz telin oluşturduğu manyetik alanda parçacığın hareket denklemi aşağıdaki şekilde olur;

$$F_M = -\frac{4\pi}{3} (\lambda_p - \lambda_f) b^3 \left(\frac{I}{2\pi} \right)^2 \frac{1}{r^3} \quad (4.61)$$

$$F_D = 6\pi b \eta_{av} X_n (v - v_p) \quad (4.62)$$

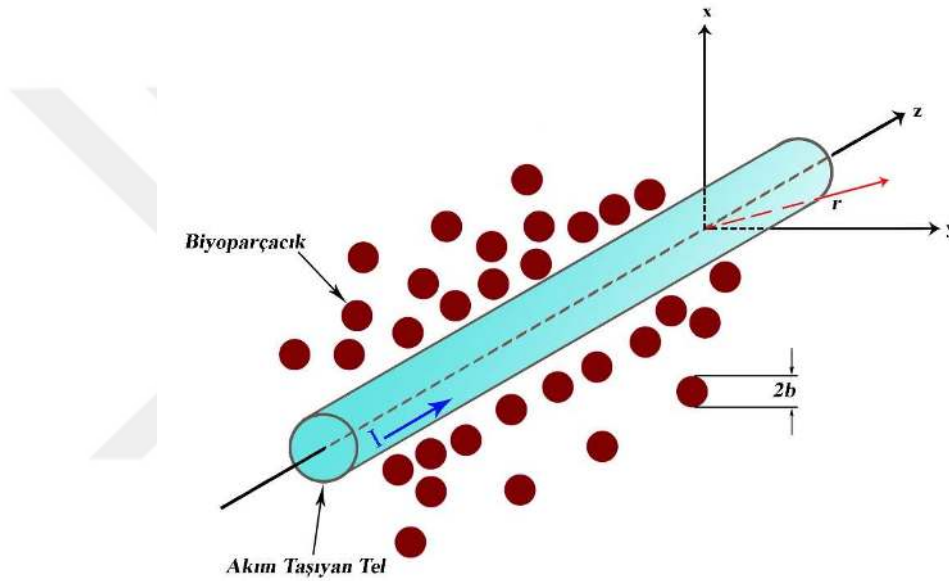
$$\eta_{av} = K \left| \frac{v - v_p}{2b} \right|^{n-1}, \quad X_n = (0.208)^{\frac{n-1}{n}} \quad (4.63)$$

Aksiyel akış durumunda süspansiyonun akış hızı değişimi aşağıdaki gibi elde edilebilir (Abbasov et al., 1999);

$$v_z = v_o f(n, \delta_1) \left[\frac{2n}{\delta_1^2} \ln r_a - r_a^2 + 1 \right] \quad (4.64)$$

$$f(n, \delta_1) = [\frac{n}{\delta_1^2} (\ln \frac{n}{\delta_1^2} - 1) + 1]^{-1} \quad (4.65)$$

Burada v_o süspansiyonun kararlı akış hızı, δ_1 akış hücresinin boyutsuz yarıçapıdır. Problemin prensip şeması Şekil 4.20’de gösterilmiştir.



Şekil 4. 20: Akım taşıyan düz tel üzerinde parçacıkların tutulması.

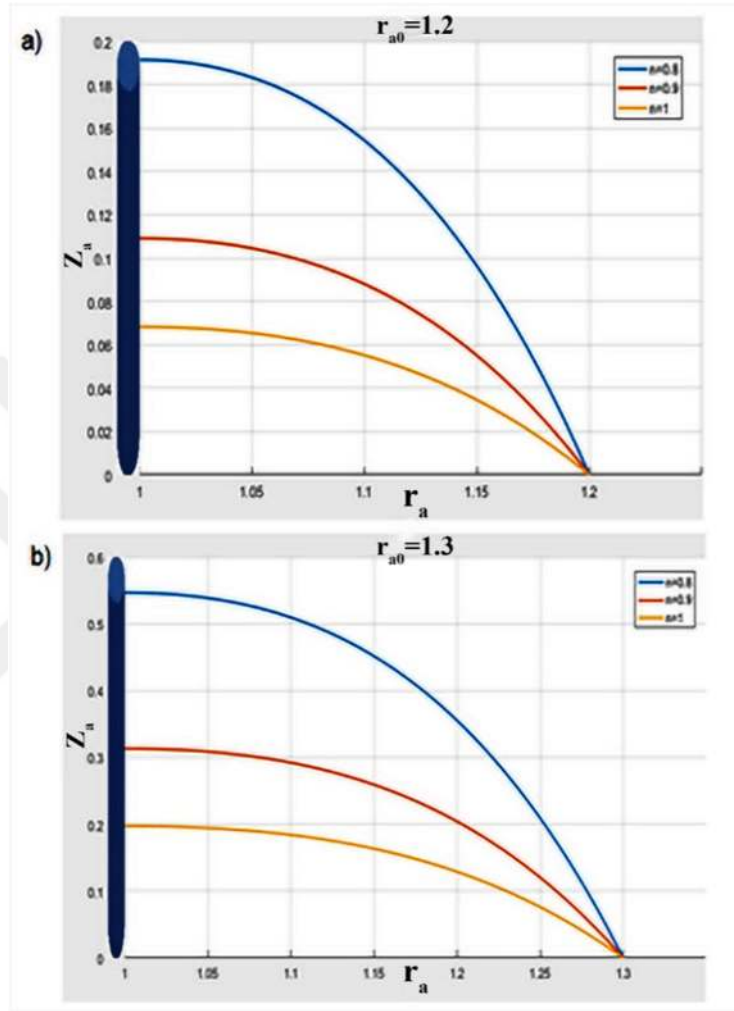
Denklem 4.61-65'den parçacıkların r, z koordinatlarındaki hareket denklemi aşağıdaki gibi elde edilir;

$$Z_a = f(n, \delta_1) X_n \left\{ \frac{2n}{\delta_1^2} \left[r_a^4 \ln r_a - r_{ao}^4 \ln r_{ao} - \frac{r_a^4}{4} + \frac{r_{ao}^4}{4} \right] - \frac{1}{6} (r_a^4 - r_{ao}^4) + \frac{1}{4} (r_a^4 - r_{ao}^4) \right\} \quad (4.66)$$

burada $Z_a = \left(\frac{v_o}{v_m}\right) \frac{Z}{a}$ boyutsuz Z koordinatı, a telin yarıçapı, v_m manyetik hızdır (Watson, 1973).

Denklem 4.66 'dan görüldüğü gibi $r_{ao} = \frac{r_o}{a}$ başlangıç konumundan itibaren hareket eden biyoparçacığın tam olarak tutulabilmesi için akım taşıyan tel üzerindeki gidilen yol, sistemin geometrik, manyetik, hidrodinamik parametreleri ile birlikte taşıyıcı ortamın

reolojik özelliklerine de bağlıdır. Bu nedenle biyoparçacıkların seperasyonu için taşıyıcı ortamın reolojik özelliklerinin gözönüne alınması oldukça önemlidir.



Şekil 4. 21: Biyoparçacıkların farklı giriş konumlarında akım taşıyan tel üzerinde tutulması; a) $r_{a0} = 1.2$, b) $r_{a0} = 1.3$.

Şekil 4.21’de I akımı taşıyan düz telin etrafında mikron boyutlu parçacığın tutulmasının yörüngesi gösterilmiştir. Şekil 4.21’den görüldüğü gibi, biyoparçacıkları taşıyan ortamın reolojik özelliği az da olsa değiştiğinde bile, $|n - 1| \ll 1$ seperasyon işlemi zorlaşmaktadır. Örneğin, Newtonyen ($n = 1$) ortama göre, zayıf non-Newtonyen ($n = 0.8$) özellikli süspansiyonda (KİM), akım taşıyan tel üzerinde eşit koşullarda biyoparçacıkların tutulması işlemi iki buçuk ($\sim 2,75$) kattan fazla bir şekilde zorlaşmaktadır. Dolayısıyla biyoteknolojik işlemlerde biyoparçacıkların taşıyıcı ortamın reolojik özellikleri dikkate alınmazsa, biyomanyetik seperatörlerin performansı beklenilenden daha düşük olup kimi zaman sıfırlanabilir.

Nihayetinde, reolojik ortamlarda I akımı taşıyan düz tel etrafında mikron boyutlu biyoparçacıkların seperasyonunun teorik analizinden aşağıdaki sonuçlar elde edilir;

- Mikro ve nano boyutlu ölçeklerdeki biyoparçacıkların seperasyon işlemlerinde kullanılan biyomanyetik seperatörlerin en avantajlı yapılarından biri akım taşıyan düz tel matrisli yapılardır. Bu tür matrisler için yüksek elektrik geçirgenlikli (gümüş, bakır, alüminyum) teller kullanılabilir.
- Biyoteknolojide parçacıkların akım taşıyan tel üzerinde seperasyonu işlemlerinde taşıyıcı ortamların reolojik özelliklerini dikkate almak gerekir. Taşıyıcı ortamın (kan, serum, bakteri, vb.) reolojik özelliklerinin değişimi biyomanyetik seperatörlerin performansını ciddi boyutlarda etkilemektedir. Taşıyıcı ortamın reolojik özellikleri arttıkça biyomanyetik seperatörlerin performansı düşer.
- Mikron ve nano boyutlu parçacıkların biyomanyetik seperatörlerde etkin ayrıştırılması için bu işlemlerin özellikleri dikkate alınarak seperatörlerin fizikokimyasal parametreleri ile reolojik parametreler arasında basit ilişkiler oluşturulabilir. Bu ilişkiler dikkate alındığında biyoparçacıkların etkin ayrışımını oluşturabilecek en elverişli biyomanyetik seperatörlerin yapıları tasarlanabilir.

4.7. Biyomedikal Mühendisliğinde İlaç Taşıyıcıların Dijital Sinyal Kontrol Cihazı Kullanılarak Manyetik Aktivasyonu (Bilgili et al., 2018).

Günümüzde, MDT'nin yanısıra nanoteknoloji ve mikromekanik sistemlerde (MEMS) endüstriyel, kimyasal, tıbbi ve benzer alanlarda da MNP ve bunların kombinasyonları aktif olarak uygulanmaktadır. Bu MNPleri gerekli bölgelere taşımak için özel pompalar kullanılır. Bu nedenle, tıp ve biyoteknoloji açısından toksik bakımdan güvenli MNPlerin taşınması için daha etkili ve ekonomik pompanın geliştirilmesi, önemli uygulama sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Tez çalışmasının bu bölümünde, biyomanyetik parçacıkların ve agregaların (kan, MNP süspansiyonları vb.) taşınması için yüksek gradyanlı manyetik alana sahip yeni manyetik pompa ve bu pompanın basınç özelliklerinin incelenmesi ele alınmıştır. Bunun için, süspansiyon akışı yönünde artan veya azalan kuvvet üretmek için pompanın mıknatıslama bobinleri ayarlanabilir bir kaynakla beslenir (Özgüven, 2017). Bu basınç özelliklerinin değerlendirmesi, akışın süreklilik denklemine ve Navier-Stokes denkleminin yaklaşık analitik çözümlerine dayanmaktadır. Bu manyetik pompanın döner mekanik parçaları olmadığından sürtünmeden kaynaklı kayıplar da oluşmaz, dolayısıyla da pompanın verimi artar. Bu nedenle, özel olarak tasarlanmış bu pompa

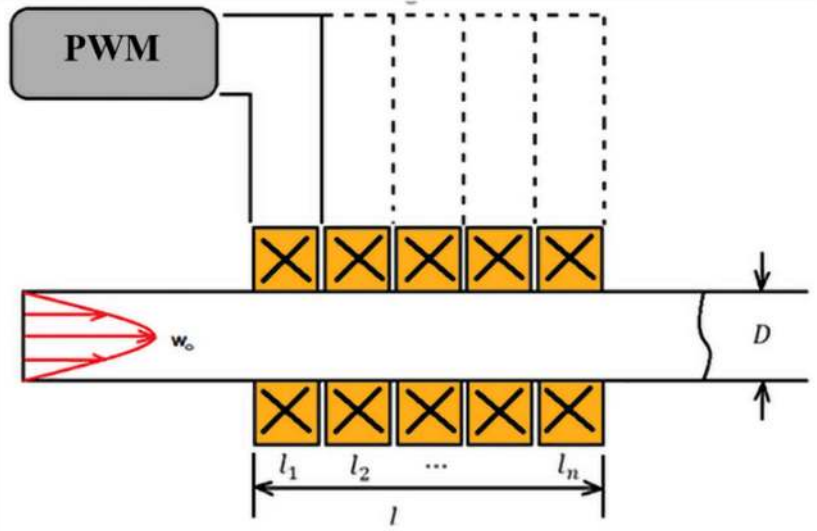
biyomedikal uygulamalar için önerilir. Pompanın basınç özellikleri, darbe genişlik modülasyonu (PWM) sinyalinin darbe boşluk oranıyla dış bobinlerin akımlarını geniş bir aralıkta ayarlayabilen dijital sinyal denetleyici devresi tarafından oluşturulur. Bu tür pompaların MEMSlerde olduğu gibi küçük ebatlı veya gerekirse mümkün olduğunca büyük boyutlarda yapmak imkânı elde edilir.

Bu Tez çalışmasında, yeni bir manyetik pompa sistemi olarak çok bobinli solenoid tipi manyetik pompa sistemi geliştirilmiştir. H manyetik alanında manyetik sıvının birim hacmine uygulanan manyetik kuvvet aşağıdaki şekilde belirlenir (Berkovsky et al., 1993; Rosensweig, 2013).

$$F = \mu_0 M \nabla H \quad (4.67)$$

burada M , manyetik sıvının mıknatıslanmasıdır. Bu prensipler ile çalıştırılan pompaların manyetik gücünü artırmak için manyetik alan gradyantını (∇H) artırmak gerekir. Manyetik pompalarda ∇H , sınırlı sayıda solenoid kullanılarak artırılabilir. Geleneksel bobin akım kontrol sistemleriyle bu işlemin yapılması kolay değildir. Bu nedenle her bir solenoid için pompadaki manyetik alan gradyantını PWM tekniğini kullanarak değiştirmek daha avantajlıdır.

Genel olarak manyetik pompalar, manyetohidrodinamik sistemlerde ve diğer sistemlerde (Mitamura & Okamoto, 2015; Odenbach, 2009) yaygın olarak kullanılır. Ancak tüm bu sistemlerde, dış bir manyetik alan kaynağı olarak tek bir bobin (solenoid) bulunur. Bu ise manyetik sıvının, solenoidin ortasında fren yapmasına neden olarak pompanın performansını düşürür. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak için solenoid sisteminin manyetik alanını pompanın manyetik sıvı süspansiyonu akışı yönünde arttırmak veya azaltmak mümkündür. Böyle bir manyetik pompa sisteminin prensip şeması Şekil 4.22'te gösterilmiştir.



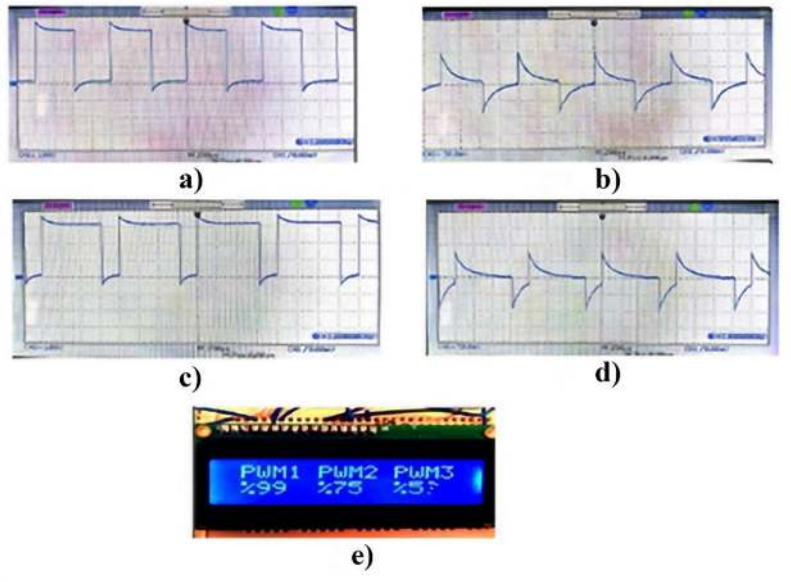
Şekil 4. 22: Çok bobinli manyetik pompanın prensip şeması.

D çaplı boru üzerine birkaç solenoidden oluşan ve toplam uzunluğu l olan mıknatıslanma sistemini ele alalım.

$$l_1 + l_2 + \dots + l_n = l \quad (4.68)$$

burada, $l_1, l_2, l_3, \dots, l_n$ çalışma bobinlerinin uzunluklarıdır. Bu bobinler dış bir PWM sürücüsü tarafından beslenir. PWM sürücüsü her bir bobini bağımsız olarak beslediğinden, her bir bobinin elektrik akımı belirli bir aralıkta ayarlanabilir. Böylece pompanın çalışma durumuna bağlı olarak, manyetik sıvı (kan) üzerinde l uzunluğunda manyetik etki yaratan artan/azalan manyetik alan oluşturulur. Bu etkiden dolayı manyetik sıvı hızlanma veya yavaşlama (frenleme) kuvvetine maruz kalabilir. Şekil 4.23'te PWM sürücüsü tarafından üretilen sinyaller gösterilmektedir. Bobinlere uygulanan bu farklı darbe boşluk oranları, bobinlerde farklı manyetik alanlar oluşturur (Özgüven, 2017).

Şekil 4.23'te iki PWM sinyali için osiloskoptan gelen voltaj ve akım sinyalleri gösterilmiştir. Akım sinyali, solenoide seri bağlı 1Ω değerinde bir dirençle alınır. Şekil 4.23a ve Şekil 4.23b'de darbe boşluk oranı %50 ve Şekil 4.23c ve Şekil 4.23d'de bu oran %75'dir. Dijital sinyal kontrol devresinde, PWM sinyallerinin darbe boşluk oranları üç ayrı potansiyometre tarafından ayarlanır ve Şekil 4.23e'de gösterilen LCD ekranda bu oranlar sürekli olarak görüntülenir.



Şekil 4. 23: PWM çıkış sinyalleri ve LCD ekran, (a, c) solenoid 1 ve solenoid 2 gerilimleri, (b, d) solenoid 1 ve solenoid 2 akımları, (e) LCD.

Denklem 4.5 ile elde edilen formüle göre, solenoid eksen boyunda manyetik alanın şiddetini yaklaşık olarak aşağıdaki gibi belirleyebiliriz;

$$H_z(r) = H_0 e^{-\alpha \left(\frac{r}{l}\right)^2} \quad (4.69)$$

burada H_0 solenoidin merkezindeki manyetik alan şiddeti (A/m), r – radyal koordinattır. Manyetik sıvının (KİM), D çaplı boruda, solenoid içinde akışı, Navier-Stokes denklemine göre belirlenebilir (Berkovsky et al., 1993; Häfeli et al., 2013):

$$\rho \left(\frac{\partial w}{\partial t} + (w \nabla) w \right) = -\nabla P + \eta \nabla^2 w + \mu_0 (M(B) \cdot \nabla) H + \rho g \quad (4.70)$$

burada ρ kan yoğunluğu (kg/m^3), w kan akış hızı (m/s). P basınç (Pa), η kanın viskozitesi ($Pa \cdot s$), μ_0 boşluğun manyetik geçirgenliği (H/m), $M(B)$ KİM'in mıknatıslanması (A/m), H manyetik alan şiddeti (A/m), g yerçekimi ivmesi (m/s^2).

Denklem 4.70'in analitik çözümünü elde etmek için aşağıdaki varsayımlar dikkate alınır;

- a) Borudaki kan (KİM) akışı laminar ve aksiyel akıştır, $\partial w / \partial \phi = 0$ olan bir akıştır.
- b) Kan akışı laminar ve $w_r = w_\phi = 0$ ise bu akış, Poiseuille akış profiline sahip olduğu anlamına gelir.

$$w_z(r) = w_0 \left(1 - \left(\frac{r}{R} \right)^2 \right) \quad (4.71)$$

Bu formülde $R = \frac{D}{2}$ kan akış borusunun yarıçapıdır.

c) Solenoidin içindeki manyetik alan aksiyel yönde simetriye sahiptir. $\frac{\partial H}{\partial \phi} = \frac{\partial H}{\partial r} = 0$

$H_r = H_\phi = 0$ ve H_z Denklem 4.69 ile belirlenir.

d) Kanın manyetik duyarlılığı λ_B 'dir ve manyetikleşme özellikleri paramanyetik malzemedeki gibi doğrusaldır.

$$M = \lambda_B H \quad (4.72)$$

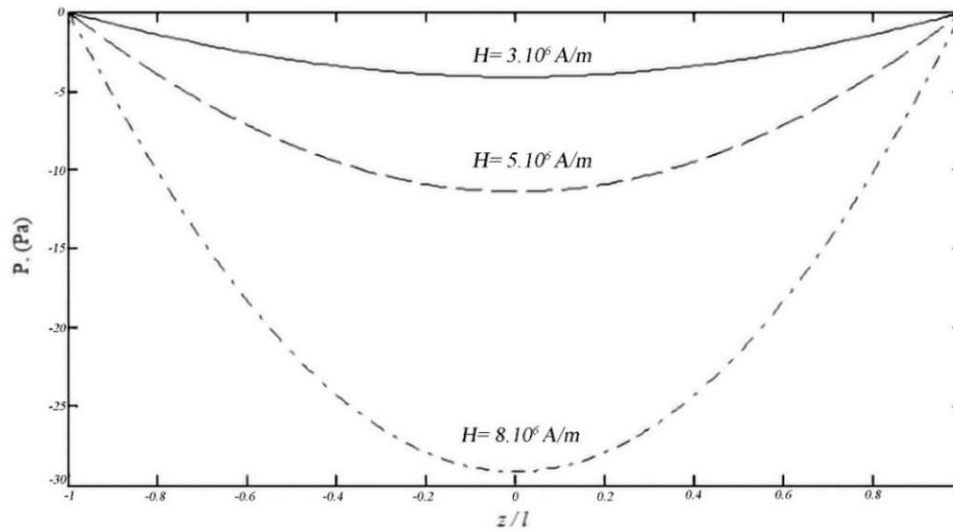
Tüm bu koşullarda, Denklem 4.70'den pompadaki basınç değişikliği aşağıdaki gibi belirlenir;

$$P = \frac{\mu_0 \lambda_B H_0^2}{2} e^{-2\alpha} \left[e^{-2\alpha \left[\left(\frac{z}{l} \right)^2 - 1 \right]} - 1 \right] - \frac{16\eta w_0}{D^2} (z + l) \quad (4.73)$$

Denklem 4.73'teki formüle göre solenoid tipi manyetik pompanın basınç değişikliğini değerlendirebiliriz. Hesaplamalar için (Mitamura & Okamoto, 2015; Tanveer, 2016)'de sunulan ve Çizelge 4.1'de gösterilen veriler kullanılabilir.

Çizelge 4. 1: Manyetik pompanın çalışma parametreleri (Mitamura & Okamoto, 2015; Tanveer, 2016).

$w_0, m/s$	$\eta, (Pa \cdot s)$	l, m	D, m	λ_B	$H_0, A/m$
1.65×10^{-5}	3.5×10^{-3}	0.1	0.0165	-7.62×10^{-6}	$(3 - 8) \times 10^6$



Şekil 4. 24: Solenoidin manyetik alanının değişim yoğunluğuna bağlı olarak pompanın basınç değişimi.

Denklem 4.73'e göre, solenoid tipi manyetik pompa için basınç değişim eğrileri Şekil 4.24'da gösterilmiştir. Şekil 4.24'da gösterildiği gibi, manyetik pompanın basınç değerleri manyetik alan kuvvetinin değişmesiyle önemli ölçüde değiştirilebilir.

$H_0 = 5 \cdot 10^6 A/m$, $P=12.5 Pa$ olmasına rağmen, $H_0 = 8 \cdot 10^6 A/m$ manyetik alan şiddetinde bu basınç $P = 28 Pa$ olmakla önemli bir artış sağlar.

Solenoidlerin manyetik alanındaki bu değişiklik, ayarlanabilir PWM sürücüsü ile kolayca kontrol edilebilir. Ayrıca, farklı çıkış kanalları seçerek PWM ile farklı sayıda solenoid devreye bağlanabilir. Pompadaki manyetik sıvının yönünde artan/azalan bir manyetik alan oluşturularak pompanın çıkış performansı da ayarlanabilir.

Sonuç olarak elektromanyetik solenoid tipi pompalar, manyetik özelliği olan ortamlarda kullanılabilir. Pompanın çıkış performansını artırmak için çok bobinli solenoidler kademeli grup olarak üretilebilir. Solenoid bobinlerin elektrik akımlarını ayarlanabilir bir şekilde dış bir kaynaktan sağlayarak manyetik alan şiddeti de ayarlanabilir. Böylece, pompanın giriş ve çıkışındaki basınç değişiklikleri de geniş bir aralıkta değiştirilebilir.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Tez çalışmasının amaç ve kapsamına uygun olarak yapılan teorik ve deneysel incelemelerden aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir;

- 1- Tıp ve biyolojik ortamlarda manyetik özellikli parçacıkların (MNP) seperasyonu günümüzde hem teknolojik ve endüstriyel hem de sağlık bilimleri bakımından en güncel problemlerden biri olarak kalmaktadır. Bu problemlerden en önemlisi kanser ve benzeri hastalıkların tedavisinin etkinliğini arttırmak için akıllı ilaç kullanılması ve bu ilaçların manyetik yöntemle hasta bölgelere ulaştırılması problemidir. Nispeten yeni olan bu yöntemin etkin olarak kullanılabilmesi için teorik ve uygulama bakımından çözülmesi gereken çok problem vardır.
- 2- MDT yönteminin en önemli problemlerinin başında manyetik özellik kazandırılmış yeni ve etkin ilaç türlerinin oluşturulması ve bu ilaçların fizikokimyasal ve in-vivo/in-vitro'da kullanım özelliklerinin incelenmesi, bu ilaçların taşınması için etkin gradyanlı manyetik alanların oluşturulması, modellenmesi ve deneysel olarak değerlendirilmesi, MNPlerin hasta bölgelere taşınmasının manyetodinamiğinin modellenmesi ve bu işlemlere taşıyıcı ortamın (Kan, plazma, serum vb.) etkisinin değerlendirilmesi bulunmaktadır.
- 3- Tez çalışmasında DOX bazında kanser ilacına manyetik özellik kazandırmak için laboratuvar koşullarında kimyasal birlikte çökelme yöntemiyle boyutları 10nm civarında olan Fe_3O_4 MNPler sentezlenerek PEG kaplama aracılığıyla akıllı ilaç oluşturulması imkanı incelenmiştir. Elde edilen ilacın belirli bir düzeyde manyetik özelliği olduğu VSM karakterizasyon testleriyle kanıtlanmıştır. Bu yöntemle ileride meme kanseri tedavisinde kullanılan bir kemoterapötik ajan olan Transtuzumab ve benzer ilaçların da akıllı forma getirilebileceği kanaatine varılmıştır. Böylece kanser ilaçlarının tedavi etkinliğinin artırılması ve kemoterapinin yan etkilerinin azaltılması yönünde önemli bir adım atılmıştır.
- 4- Araştırmalar göstermiştir ki, kanser tedavisinde kullanılan yüksek maliyete sahip olan geleneksel ilaçların/akıllı ilaçların tedavi etkinliği, onların yalnız fizikokimyasal özellikleriyle değil, aynı zamanda gerekli olan en düşük dozlarda hasta bölgelere etkin olarak taşınabilmesiyle belirlenir. Bu bakımdan manyetik özellikli akıllı ilaçların hasta bölgelere taşınmasının en etkin yöntemi MDT yöntemidir.

- 5- MDT'nin etkinliği, bu ilaçların taşındığı ortamın (kan damarları, lenfatik sistem, tümörler vb.) fizikokimyasal özelliklerine ve dış manyetik alan şiddetinin gradyant değerine bağlıdır.
- 6- MDTlerde dış manyetik alan gradyantının yükseltilmesi veya optimizasyonu için $NdFeB$ sabit mıknatıslar bazında oluşturulmuş manyetik alan sistemi önerilmiş, bu alanların MDT teori ve pratiğinde kolaylıkla uygulanabilmesi için basit ve kullanışlı hesaplama formülleri geliştirilmiştir. Bu alanların modellenenebilmesi için 3D yazıcı prensibinde çalışan prototip manyetometre tasarlanmış ve deneysel ölçümlerde kullanılmıştır.
- 7- Teorik incelemeler göstermiştir ki, MDTlerin yüksek performansını etkileyen en önemli faktörlerden biri manyetik sistemle beraber taşıma ortamının reolojik özellikleridir. Kan ve benzer biyo ortamlar genellikle non-Newtonyen  zellikler sergilemektedir. Bu nedenle taşıma ortamlarının MDT performansına etkisi ayrıca incelenmelidir. Araştırmalar göstermiştir ki bu amaçla in-vivo/in-vitro çalışmalarında gerçek kan örnekleriyle deneylerin yapılması zordur, hatta kimi zaman imkânsızdır. Bu amaçla tez çalışması kapsamında MDT deneylerinde ilk kez K Mlerin oluşturulması ve kullanılması yöntemi önerilmiştir.
- 8- MDT'nin in-vitro deneylerinde kullanmak için MNP-XG-Gliserin-Su karışımından oluşan K M süspansiyonu hazırlanmış ve reolojik özellikleri dış manyetik alan etkisinde ve dış manyetik alan olmadan incelenmiştir. Bu K Mlerin non-Newtonyen ( sl  yasa/power-law) modeline uyum sağladığı g r lm ştir. Bu modelin parametrelerinin genel olarak $n = 0.6 - 1$ civarlarında olmasıyla birlikte parametreleri $n = 0.82$, $K = 0.0132 \text{ Pa} \cdot \text{s}^{0.82}$ olan K M süspansiyonunun kullanılması önerilmiştir.
- 9- MDTlerin manyetodinamiğini etkileyen esas parametrelerden biri ilaçların reolojik ortamlarda akış profillerinin olduğu gözlenmiştir. Tez çalışmasında non-Newtonyen  zellikli K Mlerin damarlarda ve eşksenli borularda (Akupunktur Sistemi) akış profili belirlenmiştir. Bu amaçla yeni bir teorik model olan Kuvazi-Newtonyen Yaklaşımı (Quasi-Newtonian Approach) Yöntemi geliştirilmiştir. Böylece yalnız MDT sistemlerinin değil tıp ve mühendisliğin ısı kütle transferi, akışkanlar mekaniği gibi disiplinlerarası problemlerinin analitik çözümüne imkân sağlanmıştır.

- 10- MDT dinamiği teorisinin geliştirilmesi kapsamında mıknatıslanmış düz tel etrafında aksiyel akışta MNPlerin tutulması ve biriktirilmesi teorisi geliştirilmiştir. MNPlerin hem tutulmasını hem de kopmasını dikkate alan bu teori daha genel bir teori olarak MDT teorisinde bulunan önemli bir bilimsel boşluğu doldurmuştur.
- 11- Teorik incelemeler MNPlerin MDT işlemlerinde tutulmasının, birikmesinin ve kopmasının bir stokastik olay olduğunu göstermiştir. Bu olayın stokastik karakterini dikkate alan Fokker Planck denklemi yaklaşımı ele alınmıştır. Elde edilen sonuçlar bu stokastik modelin literatürde bulunan deneysel sonuçlarla uyum içinde olduğunu göstermiştir.
- 12- Tez çalışmasında MDT işlemleri için kullanılabilecek farklı mıknatıslanma sistemlerinin (elektrik akımı taşıyan tel, bobinler) teorik analizi de yapılmıştır. KİMLerin reolojik akış özellikleri dikkate alınarak sabit akım taşıyan düz tel üzerinde tutulması teorisi geliştirilmiştir.
- 13- Biyomanyetik seperasyon işlemlerinde KİMLerin biyouyumlu olarak güvenli taşınabilmesi için elektromanyetik pompa sistemi önerilmiştir. Manyetik sistemini oluşturan çok sayılı bobinlerin akımlarını, dolayısıyla da manyetik alanlarını ayarlayabilen PWM bazında elektronik devre tasarımıyla bobinden geçen manyetik özellikli ortamlara etkiyen kuvvet ayarlanabilir olarak tasarlanmıştır. Teorik hesaplamalar manyetik alanın belirli bir değişiminde bu elektromanyetik pompanın indüklediği basıncın geniş bir aralıkta değişebileceğini göstermiştir. Tıp ve biyolojik ortamlarda bu elektromanyetik pompalar peristaltik pompaların yerine kullanılabilir.

5.2. Öneriler

Tez çalışmasında öngörülen problemlerin teorik ve deneysel incelenmesi ve elde edilen sonuçların değerlendirilmesinden yola çıkılarak manyetik özellik kazandırılmış ilaçların ve bu ilaçların hasta bölgelere taşınması yöntemi olan MDT'nin etkinliğinin artırılması, bu yöntemin disiplinlerarası bir bilim dalı olarak geliştirilmesi için ileriye dönük aşağıdaki bilimsel araştırmaların yapılması önerilmiştir. Bunlar;

- 1- Yeni sentez yöntemleri kullanılarak manyetik özellik kazandırılmış ilaçların maliyetinin düşürülmesi imkânlarının araştırılması.

- 2- Manyetik özellik kazandırılmış ilaçlar için hücre kültürü çalışmalarının, daha sonrasında da canlı deneylerinin yapılması için araştırmaların yapılması.
- 3- MDT manyetodinamiğinin genel teorisinin geliştirilerek disiplinlerarası bir bilim dalı olarak manyetik alanda difüzyon, ısı ve kütle transferleri kapsamında modellerin oluşturulması.
- 4- MDT’de MNPlerin hasta bölgelerde daha etkin odaklanabilmesi için manyetik alan gradyanlarının daha yüksek olduğu düzeneklerin tasarımı ve hazırlanması, süperiletken manyetik malzemelerin kullanılması imkânlarının araştırılması.
- 5- Manyetik özellik kazandırılmış ilaçların hasta bölgelerde lokalize edilmesi için minyatür manyetik transdüserlerin tasarlanması ve uygulanması.
- 6- Sabit mıknatısların ve küçük ebatlı manyetik malzemelerin mıknatıslanma özelliklerinin incelenmesi için tasarlanmış 3D manyetometrenin tam otomatik prototip modelinin geliştirilmesi, hazırlanması ve kullanılması.
- 7- Tıp ve biyolojik alanlardaki manyetik duyarlılığa sahip olan ortamların taşınması için elektromanyetik pompanın geliştirilmesi, prototip modelinin oluşturulması ve uygulanmasıyla bu pompaların, bu amaçla kullanılan peristaltik pompaların yerine alternatif olarak kullanılması imkanlarının incelenmesi.

KAYNAKLAR

- Abbasov, T. (2019). Some Actual Problems of Magnetic Filters With Magnetized Packed Beds and Comparative Analysis of Filter Performances. *IEEE Transactions on Magnetics*, 55(12), 1-12.
- Abbasov, T., Gögebakan, V., & Karadağ, T. (2016). Particle capture modeling for an axial magnetic filter with a bounded non-Newtonian flow field. *Powder technology*, 291, 223-228.
- Abbasov, T., Herdem, S., & Köksal, M. (1999). Particle capture in axial magnetic filters with power law flow model. *Journal of physics D: Applied physics*, 32(10), 1097.
- Afzali, M., Mostafavi, A., & Shamspur, T. (2020). A novel electrochemical sensor based on magnetic core@ shell molecularly imprinted nanocomposite (Fe₃O₄@ graphene oxide@ MIP) for sensitive and selective determination of anticancer drug capecitabine. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(8), 6626-6638.
- Ak, G., Aksu, D., Çapkın, E., Sarı, Ö., Kımız Geboloğlu, I., & Şanlıer, Ş. H. (2020). Delivery of pemetrexed by magnetic nanoparticles: design, characterization, in vitro and in vivo assessment. *Preparative biochemistry & biotechnology*, 50(3), 215-225.
- Al-Musawi, S., Ibraheem, S., Abdul Mahdi, S. A., Albukhaty, S., Haider, A. J., Kadhim, A. A., Kadhim, K. A., Kadhim, H. A., & Al-Karagoly, H. (2021). Smart Nanoformulation Based on Polymeric Magnetic Nanoparticles and Vincristine Drug: A Novel Therapy for Apoptotic Gene Expression in Tumors. *Life*, 11(1), 71.
- Albermani, M. S., Al-Alwani, A. J., & Al, Z. A. (2009). Vinblastine based iron oxide nano drug delivery system.
- Alexiou, C., Arnold, W., Klein, R. J., Parak, F. G., Hulin, P., Bergemann, C., Erhardt, W., Wagenpfeil, S., & Luebke, A. S. (2000). Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. *Cancer research*, 60(23), 6641-6648.
- Alexiou, C., Schmidt, A., Klein, R., Hulin, P., Bergemann, C., & Arnold, W. (2002). Magnetic drug targeting: biodistribution and dependency on magnetic field strength. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 252, 363-366.
- Alexiou, C., Tietze, R., Schreiber, E., Jurgons, R., Richter, H., Trahms, L., Rahn, H., Odenbach, S., & Lye, S. (2011). Cancer therapy with drug loaded magnetic nanoparticles—magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323(10), 1404-1407.
- Alksne, J. F., Fingerhut, A., & Rand, R. (1966). Magnetically controlled metallic thrombosis of intracranial aneurysms. *Surgery*, 60(1), 212-218.
- Almaki, J. H., Nasiri, R., Idris, A., Nasiri, M., Majid, F. A. A., & Losic, D. (2017). Trastuzumab-decorated nanoparticles for in vitro and in vivo tumor-targeting hyperthermia of HER2+ breast cancer. *Journal of Materials Chemistry B*, 5(35), 7369-7383.
- Andrä, W., & Nowak, H. (2007). *Magnetism in medicine: a handbook*. John Wiley & Sons.
- Antfolk, M., & Laurell, T. (2017). Continuous flow microfluidic separation and processing of rare cells and bioparticles found in blood—A review. *Analytica chimica acta*, 965, 9-35.
- Astarita, G. (2013). *Rheology: Volume 2: Fluids*. Springer Science & Business Media.
- Atıcı, E. (2007). Tıp tarihinde kanser ve lösemi. *Türk onkoloji dergisi*, 22(4), 197-204.
- Attari, E., Nosrati, H., Danafar, H., & Kheiri Manjili, H. (2019). Methotrexate anticancer drug delivery to breast cancer cell lines by iron oxide magnetic based nanocarrier. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 107(11), 2492-2500.
- Azadbakht, B., Afarideh, H., Ghannadi-Maragheh, M., Bahrami-Samani, A., & Yousefnia, H. (2018). Absorbed doses in humans from 188Re-Rituximab in the free form and

- bound to superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Biodistribution study in mice. *Applied Radiation and Isotopes*, 131, 96-102.
- Babincova, M., Altanerova, V., Bergemann, C., & Babinec, P. (2008). In vitro analysis of cisplatin functionalized magnetic nanoparticles in combined cancer chemotherapy and electromagnetic hyperthermia. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, 7(1), 15-19.
- Babincova, M., & Babinec, P. (2009). Magnetic drug delivery and targeting: principles and applications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 153(4), 243-250. <http://biomed.papers.upol.cz/pdfs/bio/2009/04/03.pdf>
- Babincova, M., Sourivong, P., Leszczynska, D., & Babinec, P. (2000). Blood-specific whole-body electromagnetic hyperthermia. *Medical hypotheses*, 55(6), 459-460.
- Badescu, V., Murariu, V., Rotariu, O., & Rezlescu, N. (1996). A new modeling of the initial buildup evolution on a wire in an axial HGMF filter. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 163(1-2), 225-231.
- Badescu, V., & Rezlescu, N. (1992). On the possibility of HGMS filtration in the turbulent flow regime. *Powder technology*, 73(1), 93-94.
- Benard, N., Jarny, S., & Coisne, D. (2007). Definition of an experimental blood like fluid for laser measurements in cardiovascular studies. *Applied rheology*, 17(4), 44251-44251-44251-44258.
- Berkovsky, B., Medvedev, V. F., & Krakov, M. S. (1993). Magnetic fluids: engineering applications.
- Berry, C. C., & Curtis, A. S. (2003). Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *Journal of physics D: Applied physics*, 36(13), R198.
- Bilgili, H., & Abbasov, T. (2020). An Overview of Blood Analogues Used in Bioengineering (in Turkish). *Journal of Inonu University Health Services Vocational School*, 8(3), 946-963.
- Bilgili, H., Abbasov, T., & Baran, Y. (2021). Measurement and modelling of gradient magnetic fields for bio-chemical separation processes. *International Journal of Engineering Science Technologies*, 5(2), 69-80.
- Bilgili, H., Keleş, C., & Abbasov, T. (2022). Modeling of the Particle Build-Up Evolution on a Single-Wire Magnetic Capture from Axial Stream Flow. *Magnetochemistry*, 8(2), 15.
- Bilgili, H., Ozguven, O., & Abbasov, T. (2018, 21 Novenber 2018). Magnetic Activation of Drug Carriers in Biomedical Engineering by Using Digital Signal Controller. International Eurasian Conference On Science, Engineering and Technology (Euras_AnsC_Entech 2018), Ankara Türkiye.
- Bird, R. B., Armstrong, R. C., & Hassager, O. (1987). Dynamics of polymeric liquids. Vol. 1: Fluid mechanics.
- Bird, R. B., Stewart, W. E., & Lightfoot, E. N. (2002). Transport Phenomena, 2002 John Wiley & Sons. In: Inc.
- Birss, R., Gerber, R., & Parker, M. (1976). Theory and design of axially ordered filters for high intensity magnetic separation. *IEEE Transactions on Magnetics*, 12(6), 892-894.
- Birss, R., Gerber, R., Parker, M., & Sheerer, T. (1978). Theory and performance of axial magnetic filters in laminar flow conditions. *IEEE Transactions on Magnetics*, 14(5), 389-391.
- Bohara, R. A., Thorat, N. D., & Pawar, S. H. (2016). Role of functionalization: strategies to explore potential nano-bio applications of magnetic nanoparticles. *RSC advances*, 6(50), 43989-44012.

- Bonnemain, B. (1998). Superparamagnetic agents in magnetic resonance imaging: physicochemical characteristics and clinical applications a review. *Journal of drug targeting*, 6(3), 167-174.
- Borg, H., Zámbo, D., Elmansi, H., Hashem, H. M., Nasr, J. J., Walash, M. I., Bigall, N. C., & Belal, F. (2020). Preconcentration and Detection of Gefitinib Anti-Cancer Drug Traces from Water and Human Plasma Samples by Means of Magnetic Nanoparticles. *Nanomaterials*, 10(6), 1196.
- Boutry, S., Laurent, S., Elst, L. V., & Muller, R. N. (2006). Specific E-selectin targeting with a superparamagnetic MRI contrast agent. *Contrast media & molecular imaging*, 1(1), 15-22.
- Brenner, H. (2013). *Viscous flows: the practical use of theory*. Butterworth-Heinemann.
- Brigger, I., Dubernet, C., & Couvreur, P. (2012). Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 24-36.
- Brightman, M. W. (1965). The distribution within the brain of ferritin injected into cerebrospinal fluid compartments. II. Parenchymal distribution. *American Journal of Anatomy*, 117(2), 193-219.
- Brookshier, K., & Tarbell, J. (1993). Evaluation of a transparent blood analog fluid: aqueous xanthan gum/glycerin. *Biorheology*, 30(2), 107-116.
- Bruschi, M. L., & de Toledo, L. d. A. S. (2019). Pharmaceutical applications of iron-oxide magnetic nanoparticles. *Magnetochemistry*, 5(3), 50.
- Canefe, K., & Duman, G. (1994). Selective Drug Delivery and Targeting. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 23(1), 53-63.
- Carey, R. F., & Herman, B. A. (1989). The effects of a glycerin-based blood analog on the testing of bioprosthetic heart valves. *Journal of biomechanics*, 22(11-12), 1185-1192.
- Carpenter, E. E. (2001). Iron nanoparticles as potential magnetic carriers. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 225(1-2), 17-20.
- Cartmell, S., Dobson, J., Verschueren, S., Hughes, S., & El Haj, A. (2002). Mechanical conditioning of bone cells in vitro using magnetic microparticle technology. *Eur. Cells Mater*, 4, 42-44.
- Carvalho, C., Santos, R. X., Cardoso, S., Correia, S., Oliveira, P. J., Santos, M. S., & Moreira, P. I. (2009). Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Current medicinal chemistry*, 16(25), 3267-3285.
- Chan, D. C., Kirpotin, D. B., & Bunn Jr, P. A. (1993). Synthesis and evaluation of colloidal magnetic iron oxides for the site-specific radiofrequency-induced hyperthermia of cancer. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 122(1-3), 374-378.
- Chhabra, R. P. (2006). *Bubbles, drops, and particles in non-Newtonian fluids*. CRC press.
- Chhabra, R. P., & Richardson, J. F. (1999). *Non-Newtonian flow in the process industries: fundamentals and engineering applications*. Butterworth-Heinemann.
- Chhabra, R. P., & Richardson, J. F. (2011). *Non-Newtonian flow and applied rheology: engineering applications*. Butterworth-Heinemann.
- Chorny, M., Fishbein, I., Yellen, B. B., Alferiev, I. S., Bakay, M., Ganta, S., Adamo, R., Amiji, M., Friedman, G., & Levy, R. J. (2010). Targeting stents with local delivery of paclitaxel-loaded magnetic nanoparticles using uniform fields. *Proceedings of the national academy of sciences*, 107(18), 8346-8351.
- Chouly, C., Pouliquen, D., Lucet, I., Jeune, J., & Jallet, P. (1996). Development of superparamagnetic nanoparticles for MRI: effect of particle size, charge and surface nature on biodistribution. *Journal of microencapsulation*, 13(3), 245-255.
- Chourpa, I., Douziech-Eyrolles, L., Ngaboni-Okassa, L., Fouquenot, J.-F., Cohen-Jonathan, S., Soucé, M., Marchais, H., & Dubois, P. (2005). Molecular composition of iron

- oxide nanoparticles, precursors for magnetic drug targeting, as characterized by confocal Raman microspectroscopy. *Analyst*, 130(10), 1395-1403.
- Chu, E., & Sartorelli, A. C. Kanser Kemoterapisi.
- Collan, H., Kokkala, M., Ritvos, A., & Pohjola, V. (1977). Rapid evaluation of magnetic filter performance. *IEEE Transactions on Magnetics*, 13(5), 1480-1482.
- Completo, C., Gerales, V., & Semiao, V. (2014). Rheological and dynamical characterization of blood analogue flows in a slit. *International journal of heat and fluid flow*, 46, 17-28.
- Connolly, J., St Pierre, T., Rutnakornpituk, M., & Riffle, J. (2002). Silica coating of cobalt nanoparticles increases their magnetic and chemical stability for biomedical applications. *European Cells and Materials*, 3(2), 106-109.
- Corot, C., Robert, P., Idée, J.-M., & Port, M. (2006). Recent advances in iron oxide nanocrystal technology for medical imaging. *Advanced drug delivery reviews*, 58(14), 1471-1504.
- Cowen, C., Friedlaender, F., & Jaluria, R. (1976a). Single wire model of high gradient magnetic separation processes I. *IEEE Transactions on Magnetics*, 12(5), 466-470.
- Cowen, C., Friedlaender, F., & Jaluria, R. (1976b). Single wire model of high gradient magnetic separation processes II. *IEEE Transactions on Magnetics*, 12(6), 898-900.
- Dahiya, M., & Dureja, H. (2016). Central composite designed imatinib-loaded magnetic nanoparticles. *Current Nanomedicine (Formerly: Recent Patents on Nanomedicine)*, 6(2), 146-155.
- Davarpanah, F., Yazdi, A. K., Barani, M., Mirzaei, M., & Torkzadeh-Mahani, M. (2018). Magnetic delivery of antitumor carboplatin by using PEGylated-Niosomes. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26(1), 57-64.
- Dave, S. R., & Gao, X. (2009). Monodisperse magnetic nanoparticles for biodetection, imaging, and drug delivery: a versatile and evolving technology. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 1(6), 583-609.
- David, J., & Filip, P. (1995). Relationship of annular and parallel-plate Poiseuille flows for power-law fluids. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 34(6), 947-960.
- Davis, S. (1997). Biomedical applications of nanotechnology—implications for drug targeting and gene therapy. *Trends in biotechnology*, 15(6), 217-224.
- De Vicente, J. (2012). *Rheology*. BoD—Books on Demand.
- Deng, Y., Wang, L., Yang, W., Fu, S., & Elaissari, A. (2003). Preparation of magnetic polymeric particles via inverse microemulsion polymerization process. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 257(1), 69-78.
- Deterre, R., Nicoleau, F., Lin, Q., Allanic, N., & Mousseau, P. (2020). The flow of power-law fluids in concentric annuli: A full analytical approximate solution. *Journal of non-newtonian fluid mechanics*, 285, 104392.
- Dobson, J., Keramane, A., & El Haj, A. (2002). Theory and applications of a magnetic force bioreactor. *European Cells and Materials*, 4(Suppl 2), 42-44.
- Durán, J., Arias, J., Gallardo, V., & Delgado, A. (2008). Magnetic colloids as drug vehicles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(8), 2948-2983.
- Edminister, J. A. (1993). *Electromagnetics*. McGraw-Hill.
- Ehi-Eromosele, C., Ita, B., & Iweala, E. (2017). Silica coated LSMO magnetic nanoparticles for the pH-Responsive delivery of 5-Fluorouracil anticancer drug. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 530, 164-171.
- Erdoğan, A. (2018). Kanser Tanı ve Tedavisinde Manyetik Nanopartiküller. *Natural and Applied Sciences Journal*, 1(1), 23-30.
- Erhunmwum, I., & Oladeinde, M. (2016). Analysis of Flow in a Concentric Annulus Using Finite Element Method. *Nigerian Journal of Technology*, 35(2), 344-348.

- Escudier, M., Gouldson, I., & Jones, D. (1995). Flow of shear-thinning fluids in a concentric annulus. *Experiments in Fluids*, 18(4), 225-238.
- Escudier, M., Oliveira, P., & Pinho, F. (2002). Fully developed laminar flow of purely viscous non-Newtonian liquids through annuli, including the effects of eccentricity and inner-cylinder rotation. *International journal of heat and fluid flow*, 23(1), 52-73.
- Escudier, M., Oliveira, P., Pinho, F., & Smith, S. (2002). Fully developed laminar flow of non-Newtonian liquids through annuli: comparison of numerical calculations with experiments. *Experiments in Fluids*, 33(1), 101-111.
- Faraji, M., Yamini, Y., & Rezaee, M. (2010). Magnetic nanoparticles: synthesis, stabilization, functionalization, characterization, and applications. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 7(1), 1-37.
- Filip, P., & David, J. (2013). Applicability of the Limiting Cases for Axial Annular Flow of Power-Law Fluids. *Recent Advances in Electrical Engineering Series*, 12, 45-48.
- Flores, G., & Liu, J. (2002). Embolization of blood vessels as a cancer therapy using magnetorheological fluids. *Journal of intelligent material systems and structures*, 13(10), 641-646.
- Fredrickson, A., & Bird, R. B. (1958). Non-Newtonian flow in annuli. *Industrial & Engineering Chemistry*, 50(3), 347-352.
- Friedlaender, F., & Takayasu, M. (1982). A study of the mechanisms of particle buildup on single ferromagnetic wires and spheres. *IEEE Transactions on Magnetism*, 18(3), 817-821.
- Friedlaender, F., Takayasu, M., Rettig, J., & Kentzer, C. (1978a). Particle flow and collection process in single wire HGMS studies. *IEEE Transactions on Magnetism*, 14(6), 1158-1164.
- Friedlaender, F., Takayasu, M., Rettig, J., & Kentzer, C. (1978b). Studies of single wire parallel stream type HGMS. *IEEE Transactions on Magnetism*, 14(5), 404-406.
- Fukada, E., Seaman, G. V., Liepsch, D., Lee, M., & Friis-Baastad, L. (1989). Blood modeling using polystyrene microspheres. *Biorheology*, 26(2), 401-413.
- Furlani, E. P. (2001). *Permanent magnet and electromechanical devices: materials, analysis, and applications*. Academic press.
- Gallo, J. M., Varkonyi, P., Hassan, E. E., & Groothuis, D. R. (1993). Targeting anticancer drugs to the brain: II. Physiological pharmacokinetic model of oxantazole following intraarterial administration to rat glioma-2 (RG-2) bearing rats. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 21(5), 575-592.
- Gardiner, C. W. (2004). *Handbook of stochastic methods* (3 ed.). Springer Berlin.
- Gaur, U., Sahoo, S. K., De Tapas, K., Ghosh, P. C., Maitra, A., & Ghosh, P. (2000). Biodistribution of fluoresceinated dextran using novel nanoparticles evading reticuloendothelial system. *International journal of pharmaceutics*, 202(1-2), 1-10.
- Gerber, R. (1978). Theory of particle capture in axial filters for high gradient magnetic separation. *Journal of physics D: Applied physics*, 11(15), 2119.
- Gerber, R., & Birss, R. R. (1983). *High gradient magnetic separation*.
- Ghadiri, M., Vasheghani-Farahani, E., Atyabi, F., Kobarfard, F., & Hosseinkhani, H. (2017). In-vitro assessment of magnetic dextran-spermine nanoparticles for capecitabine delivery to cancerous cells. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 16(4), 1320.
- Ghosh, S. P., & Datta, L. (2012). *Electromagnetic field theory*. Tata McGraw Hill.
- Giebel, W., Wagner, H., & Scheibe, F. (1985). Preliminary electrophysiological data after the obliteration of cochlear blood vessels by the action of a magnetic field on circulating iron particles. *Archives of oto-rhino-laryngology*, 242(3), 337-341.

- Gilchrist, R., Medal, R., Shorey, W. D., Hanselman, R. C., Parrott, J. C., & Taylor, C. B. (1957). Selective inductive heating of lymph nodes. *Annals of surgery*, 146(4), 596.
- Goodwin, S., Peterson, C., Hoh, C., & Bittner, C. (1999). Targeting and retention of magnetic targeted carriers (MTCs) enhancing intra-arterial chemotherapy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 194(1-3), 132-139.
- Grasset, F., Mornet, S., Demourgues, A., Portier, J., Bonnet, J., Vekris, A., & Duguet, E. (2001). Synthesis, magnetic properties, surface modification and cytotoxicity evaluation of $\text{Y}_3\text{Fe}_5-x\text{Al}_x\text{O}_{12}$ ($0 \leq x \leq 2$) garnet submicron particles for biomedical applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 234(3), 409-418.
- Gray, J., Owen, I., & Escudier, M. (2007). Dynamic scaling of unsteady shear-thinning non-Newtonian fluid flows in a large-scale model of a distal anastomosis. *Experiments in Fluids*, 43(4), 535-546.
- Gunduz, U., Keskin, T., Tansik, G., Mutlu, P., Yalcin, S., Unsoy, G., Yakar, A., Khodadust, R., & Gunduz, G. (2014). Idarubicin-loaded folic acid conjugated magnetic nanoparticles as a targetable drug delivery system for breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 68(6), 729-736.
- Gupta, A. K., & Gupta, M. (2005). Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, 26(18), 3995-4021.
- Gupta, S., Alargova, R. G., Kilpatrick, P. K., & Velev, O. D. (2008). On-chip electric field driven assembly of biocomposites from live cells and functionalized particles. *Soft Matter*, 4(4), 726-730.
- Häfeli, U. (2004). Magnetically modulated therapeutic systems. *International journal of pharmaceutics*, 277(1-2), 19-24.
- Häfeli, U., Schütt, W., Teller, J., & Zborowski, M. (2013). *Scientific and clinical applications of magnetic carriers*. Springer Science & Business Media.
- Häfeli, U. O., & Pauer, G. J. (1999). In vitro and in vivo toxicity of magnetic microspheres. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 194(1-3), 76-82.
- Hanks, R. W., & Christiansen, E. B. (1961). The laminar nonisothermal flow of non-Newtonian fluids. *AIChE Journal*, 7(3), 519-523.
- Hanks, R. W., & Larsen, K. M. (1979). The flow of power-law non-Newtonian fluids in concentric annuli. *Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals*, 18(1), 33-35.
- Hashemi-Moghaddam, H., Kazemi-Bagsangani, S., Jamili, M., & Zavareh, S. (2016). Evaluation of magnetic nanoparticles coated by 5-fluorouracil imprinted polymer for controlled drug delivery in mouse breast cancer model. *International journal of pharmaceutics*, 497(1-2), 228-238.
- He, J., Huang, M., Wang, D., Zhang, Z., & Li, G. (2014). Magnetic separation techniques in sample preparation for biological analysis: a review. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 101, 84-101.
- Heidari Majd, M., Asgari, D., Barar, J., Valizadeh, H., Kafil, V., Coukos, G., & Omid, Y. (2013). Specific targeting of cancer cells by multifunctional mitoxantrone-conjugated magnetic nanoparticles. *Journal of drug targeting*, 21(4), 328-340.
- Herdem, S., Abbasov, T., & Köksal, M. (1999). Modelling of the buildup process of particles in pores of high-gradient magnetic filters using the Fokker-Planck equation. *Journal of physics D: Applied physics*, 32(24), 3146.
- Hilai, S. K., Jost Michelsen, W., Driller, J., & Leonard, E. (1974). Magnetically guided devices for vascular exploration and treatment: Laboratory and clinical investigations. *Radiology*, 113(3), 529-540.
- Hong, S.-N., & Matthews, J. C. (1969). Heat transfer to non-Newtonian fluids in laminar flow through concentric annuli. *International journal of heat and mass transfer*, 12(12), 1699-1703.

- Huang, K.-S., Yang, C.-H., Wang, Y.-C., Wang, W.-T., & Lu, Y.-Y. (2019). Microfluidic synthesis of vinblastine-loaded multifunctional particles for magnetically responsive controlled drug release. *Pharmaceutics*, 11(5), 212.
- Hyeon, T. (2003). Chemical synthesis of magnetic nanoparticles. *Chemical Communications*(8), 927-934.
- Ilicali, C., & Engez, S. (1996). Laminar flow of power law fluid foods in concentric annuli. *Journal of food engineering*, 30(3-4), 255-262.
- Jabalera, Y., Garcia-Pinel, B., Ortiz, R., Iglesias, G., Cabeza, L., Prados, J., Jimenez-Lopez, C., & Melguizo, C. (2019). Oxaliplatin-biomimetic magnetic nanoparticle assemblies for colon cancer-targeted chemotherapy: An in vitro study. *Pharmaceutics*, 11(8), 395.
- Jain, T. K., Morales, M. A., Sahoo, S. K., Leslie-Pelecky, D. L., & Labhasetwar, V. (2005). Iron oxide nanoparticles for sustained delivery of anticancer agents. *Molecular pharmaceutics*, 2(3), 194-205.
- Jalalian, S. H., Taghdisi, S. M., Hamedani, N. S., Kalat, S. A. M., Lavaee, P., ZandKarimi, M., Ghows, N., Jaafari, M. R., Naghibi, S., & Danesh, N. M. (2013). Epirubicin loaded super paramagnetic iron oxide nanoparticle-aptamer bioconjugate for combined colon cancer therapy and imaging in vivo. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(2), 191-197.
- Jang, M., Yoon, Y. I., Kwon, Y. S., Yoon, T.-J., Lee, H. J., Hwang, S. I., La Yun, B., & Kim, S. M. (2014). Trastuzumab-conjugated liposome-coated fluorescent magnetic nanoparticles to target breast cancer. *Korean journal of radiology*, 15(4), 411.
- Jordan, A., Wust, P., Fählin, H., John, W., Hinz, A., & Felix, R. (1993). Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia. *International journal of hyperthermia*, 9(1), 51-68.
- Jordan, A., Wust, P., Scholz, R., Tesche, B., Fähring, H., Mitrovics, T., Vogl, T., Cervos-Navarro, J., & Felix, R. (1996). Cellular uptake of magnetic fluid particles and their effects on human adenocarcinoma cells exposed to AC magnetic fields in vitro. *International journal of hyperthermia*, 12(6), 705-722.
- Jung, C. W., & Jacobs, P. (1995). Physical and chemical properties of superparamagnetic iron oxide MR contrast agents: ferumoxides, ferumoxtran, ferumoxsil. *Magnetic resonance imaging*, 13(5), 661-674.
- Kaluzova, M., Bouras, A., Machaidze, R., & Hadjipanayis, C. G. (2015). Targeted therapy of glioblastoma stem-like cells and tumor non-stem cells using cetuximab-conjugated iron-oxide nanoparticles. *Oncotarget*, 6(11), 8788.
- Karimi Ghezeli, Z., Hekmati, M., & Veisi, H. (2019). Synthesis of Imatinib-loaded chitosan-modified magnetic nanoparticles as an anti-cancer agent for pH responsive targeted drug delivery. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(4), e4833.
- Karmazin, V. (1970). Theoretical assessment of technological potential of magnetic and electrical separation. *Magnetic and Electrical Separation*, 8.
- Karmazin, V., & Karmazin, V. (1984). *Magnetic methods of beneficiation* (V. Karmazin, Ed.). Nedra.
- Kavaz, D., Odabaş, S., Güven, E., Demirbilek, M., & Denkbaş, E. B. (2010). Bleomycin loaded magnetic chitosan nanoparticles as multifunctional nanocarriers. *Journal of Bioactive and compatible polymers*, 25(3), 305-318.
- Kelbaliyev, G., Tagiyev, D. B., & Rasulov, S. R. (2019). *Transport Phenomena in Dispersed Media*. CRC Press.
- Kelland, D. (1973). High gradient magnetic separation applied to mineral beneficiation. *IEEE Transactions on Magnetics*, 9(3), 307-310.

- Kelland, D. R. (1998). Magnetic separation of nanoparticles. *IEEE Transactions on Magnetics*, 34(4), 2123-2125.
- Keskinkılıç, B., Gültekin, M., & Karaca, A. S. (2016). *Türkiye Kanser Kontrol Programı*. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı.
- King, R. J. B., & Robins, M. W. (2006). *Cancer biology*. Pearson Education.
- Kohler, N., Sun, C., Fichtenholtz, A., Gunn, J., Fang, C., & Zhang, M. (2006). Methotrexate-immobilized poly (ethylene glycol) magnetic nanoparticles for MR imaging and drug delivery. *Small*, 2(6), 785-792.
- Kong, L., Hu, J., Qin, D., & Yan, P. (2015). Interaction of ifosfamide-loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles with human serum albumin—a biophysical study. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 10(1), 13-20.
- Kost, J., Wolfrum, J., & Langer, R. (1987). Magnetically enhanced insulin release in diabetic rats. *Journal of biomedical materials research*, 21(12), 1367-1373.
- Kreuter, J. (1994). Drug targeting with nanoparticles. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 19(3), 253-256.
- Krishnan, J. M., Deshpande, A. P., & Kumar, P. S. (2010). *Rheology of complex fluids*. Springer.
- Kronick, P. L., Campbell, G. L., & Joseph, K. (1978). Magnetic microspheres prepared by redox polymerization used in a cell separation based on gangliosides. *Science*, 200(4345), 1074-1076.
- Krukemeyer, M. G., Krenn, V., Jakobs, M., & Wagner, W. (2012). Mitoxantrone-iron oxide biodistribution in blood, tumor, spleen, and liver—magnetic nanoparticles in cancer treatment. *Journal of Surgical Research*, 175(1), 35-43.
- Kubo, T., Sugita, T., Shimose, S., Nitta, Y., Ikuta, Y., & Murakami, T. (2000). Targeted delivery of anticancer drugs with intravenously administered magnetic liposomes in osteosarcoma-bearing hamsters. *International journal of oncology*, 17(2), 309-324.
- Kurinobu, S. (1987). Buildup of magnetic flocs containing plankton on a single wire. *IEEE Transactions on Magnetics*, 23(5), 2770-2772.
- Kuznetsov, A. A., Yunin, A. M., Savichev, A. A., Kuznetsov, O. A., Dmitriev, N. S., & Palchun, V. T. (2001). Application of magnetic devices in otiatria. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 225(1-2), 202-208.
- Lai, B.-B., Chen, B.-A., Cheng, J., Gao, F., Xu, W.-L., Ding, J.-H., Gao, C., Sun, X.-C., Li, G.-H., & Chen, W.-J. (2009). Daunorubicin-loaded magnetic nanoparticles of Fe (3) O (4) greatly enhance the responses of multidrug-resistant K562 leukemic cells in a nude mouse xenograft model to chemotherapy. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*, 17(2), 345-351.
- Langer, R., Hsieh, D. S., Rhine, W., & Folkman, J. (1980). Control of release kinetics of macromolecules from polymers. *Journal of Membrane Science*, 7(3), 333-350.
- Lasheras, J. C., Eastwood, C., Martinez-Bazán, C., & Montanes, J. (2002). A review of statistical models for the break-up of an immiscible fluid immersed into a fully developed turbulent flow. *International Journal of multiphase flow*, 28(2), 247-278.
- 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. *Chemical reviews*, 108(6), 2064-2110.
- Leonov, E. G., & Isaev, V. I. (2010). *Applied hydroaeromechanics in oil and gas drilling*. Wiley Online Library.
- Liang, P.-C., Chen, Y.-C., Chiang, C.-F., Mo, L.-R., Wei, S.-Y., Hsieh, W.-Y., & Lin, W.-L. (2016). Doxorubicin-modified magnetic nanoparticles as a drug delivery system

- for magnetic resonance imaging-monitoring magnet-enhancing tumor chemotherapy. *International journal of nanomedicine*, 11, 2021.
- Lin, R., Huang, J., Wang, L., Li, Y., Lipowska, M., Wu, H., Yang, J., & Mao, H. (2018). Bevacizumab and near infrared probe conjugated iron oxide nanoparticles for vascular endothelial growth factor targeted MR and optical imaging. *Biomaterials science*, 6(6), 1517-1525.
- Ling, Y., Wei, K., Luo, Y., Gao, X., & Zhong, S. (2011). Dual docetaxel/superparamagnetic iron oxide loaded nanoparticles for both targeting magnetic resonance imaging and cancer therapy. *Biomaterials*, 32(29), 7139-7150.
- Liu, D., Li, X., Chen, C., Li, C., Zhou, C., Zhang, W., Zhao, J., Fan, J., Cheng, K., & Chen, L. (2018). Target-specific delivery of oxaliplatin to HER2-positive gastric cancer cells in vivo using oxaliplatin-au-fe₃o₄-herceptin nanoparticles. *Oncology letters*, 15(5), 8079-8087.
- Liu, Q., & Fridlaender, F. (1994). Selective collection of non-magnetic rutile and quartz by means of a magnetic reagent by HGMS. *IEEE Transactions on Magnetics*, 30(6), 4668-4670.
- Liu, Y.-h., Guo, L., He, M.-c., & Shen, Z.-y. (2010). Differentiation of superparamagnetic iron oxide-labeled bone marrow mesenchymal stem cells into cardiomyocytes-like cells in vitro induced by 5-azacitidine. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 14(40), 7415.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A., & Martin, K. C. (2016). *Molecular cell biology*. W. H. Freeman and Company.
- Lowe, G. D. (2019). *Clinical Blood Rheology: Volume 2*. Crc Press.
- Lübbe, A. S., Alexiou, C., & Bergemann, C. (2001). Clinical applications of magnetic drug targeting. *Journal of Surgical Research*, 95(2), 200-206.
- Lübbe, A. S., & Bergemann, C. (1997). Selected Preclinical and First Clinical Experiences with Magnetically Targeted 4'-Epidoxorubicin in Patients with Advanced Solid Tumors. In *Scientific and clinical applications of magnetic carriers* (pp. 457-480). Springer.
- Lübbe, A. S., Bergemann, C., Brock, J., & McClure, D. G. (1999). Physiological aspects in magnetic drug-targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 194(1-3), 149-155.
- Lübbe, A. S., Bergemann, C., Huhnt, W., Fricke, T., Riess, H., Brock, J. W., & Huhn, D. (1996). Preclinical experiences with magnetic drug targeting: tolerance and efficacy. *Cancer research*, 56(20), 4694-4701.
- Lübbe, A. S., Bergemann, C., Riess, H., Schriever, F., Reichardt, P., Possinger, K., Matthias, M., Dörken, B., Herrmann, F., & Gürtler, R. (1996). Clinical experiences with magnetic drug targeting: a phase I study with 4'-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors. *Cancer research*, 56(20), 4686-4693.
- Maia, M., & Gasparetto, C. (2003). A numerical solution for the entrance region of non-newtonian flow in annuli. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 20(2), 201-211.
- Majd, M. H., Asgari, D., Barar, J., Valizadeh, H., Kafil, V., Abadpour, A., Moumivand, E., Mojarrad, J. S., Rashidi, M. R., & Coukos, G. (2013). Tamoxifen loaded folic acid armed PEGylated magnetic nanoparticles for targeted imaging and therapy of cancer. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 106, 117-125.
- Mann, D. E., & Tarbell, J. M. (1990). Flow of non-Newtonian blood analog fluids in rigid curved and straight artery models. *Biorheology*, 27(5), 711-733.
- Massart, R. (1981). Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. *IEEE Transactions on Magnetics*, 17(2), 1247-1248.

- McNeese, W., Wankat, P., Friedlaender, F., Nakano, T., & Takayasu, M. (1979). Viscosity effects in single wire HGMS studies. *IEEE Transactions on Magnetics*, 15(6), 1520-1522.
- Medine, E. I., Ünak, P., Sakarya, S., & Özkaya, F. (2011). Investigation of in vitro efficiency of magnetic nanoparticle-conjugated 125 I-uracil glucuronides in adenocarcinoma cells. *Journal of Nanoparticle Research*, 13(10), 4703-4715.
- Melville, D., Paul, F., & Roath, S. (1975). Direct magnetic separation of red cells from whole blood. *Nature*, 255(5511), 706-706.
- Meyers, P. H., Cronic, F., & Nice Jr, C. (1963). Experimental approach in the use and magnetic control of metallic IRON particles in the lymphatic and vascular system of dogs as a contrast and isotropic agent. *Am. J. Roentgenol., Radium Therapy Nucl. Med.*, 90.
- Mijailovich, S. M., Kojic, M., Zivkovic, M., Fabry, B., & Fredberg, J. J. (2002). A finite element model of cell deformation during magnetic bead twisting. *Journal of Applied Physiology*, 93(4), 1429-1436.
- Miller, M., Sheehan, P., Edelstein, R., Tamanaha, C., Zhong, L., Bounnak, S., Whitman, L., & Colton, R. (2001). A DNA array sensor utilizing magnetic microbeads and magnetoelectronic detection. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 225(1-2), 138-144.
- Mishra, P., & Mishra, I. (1976). Flow behavior of power law fluids in an annulus. *AIChE Journal*, 22(3), 617-619.
- Mitamura, Y., & Okamoto, E. (2015). Numerical analysis of the effects of a high gradient magnetic field on flowing erythrocytes in a membrane oxygenator. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 380, 54-60.
- Mody, V. V., Cox, A., Shah, S., Singh, A., Bevins, W., & Parihar, H. (2014). Magnetic nanoparticle drug delivery systems for targeting tumor. *Applied Nanoscience*, 4(4), 385-392.
- Mohapatra, S., Rout, S. R., Narayan, R., & Maiti, T. K. (2014). Multifunctional mesoporous hollow silica nanocapsules for targeted co-delivery of cisplatin-pemetrexed and MR imaging. *Dalton Transactions*, 43(42), 15841-15850.
- Mornet, S., Grasset, F., Portier, J., & Duguet, E. (2002). Maghemite@ silica nanoparticles for biological applications. *eCells and Materials Journal*, 3(suppl. 2), 110-113.
- Mornet, S., Vasseur, S., Grasset, F., & Duguet, E. (2004). Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. *Journal of materials chemistry*, 14(14), 2161-2175.
- Mosbach, K., & Schröder, U. (1979). Preparation and application of magnetic polymers for targeting of drugs. *FEBS letters*, 102(1), 112-116.
- Munnier, E., Cohen-Jonathan, S., Linassier, C., Douziech-Eyrolles, L., Marchais, H., Soucé, M., Hervé, K., Dubois, P., & Chourpa, I. (2008). Novel method of doxorubicin-SPION reversible association for magnetic drug targeting. *International journal of pharmaceutics*, 363(1-2), 170-176.
- Murariu, V., Rezlescu, N., Rotariu, O., & Badescu, V. (1998a). Concentration influences on recovery in a high gradient magnetic separation axial filter. *IEEE Transactions on Magnetics*, 34(3), 695-699.
- Murariu, V., Rezlescu, N., Rotariu, O., & Badescu, V. (1998b). The effect of suspension concentration on the buildup evolution in a HGMF-axial magnetic filter. *The European Physical Journal-Applied Physics*, 1(1), 39-44.
- Nielsen, O. S., Horsman, M., & Overgaard, J. (2001). A future for hyperthermia in cancer treatment? *European Journal of Cancer*, 37(13), 1587-1589.
- Nouri, J., Umur, H., & Whitelaw, J. (1993). Flow of Newtonian and non-Newtonian fluids in concentric and eccentric annuli. *Journal of Fluid Mechanics*, 253, 617-617.

- Nouri, J., & Whitelaw, J. (1994). Flow of Newtonian and non-Newtonian fluids in a concentric annulus with rotation of the inner cylinder.
- Oberteuffer, J. (1974). Magnetic separation: A review of principles, devices, and applications. *IEEE Transactions on Magnetics*, 10(2), 223-238.
- Odenbach, S. (2009). *Colloidal magnetic fluids: basics, development and application of ferrofluids* (Vol. 763). Springer.
- Oder, R. (1976). High gradient magnetic separation theory and applications. *IEEE Transactions on Magnetics*, 12(5), 428-435.
- Ogugbue, C. E. C. (2009). Non-Newtonian power-law fluid flow in eccentric annuli: CFD simulation and experimental study.
- Organization, W. H. (2020). WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all.
- Ortega, D., & Pankhurst, Q. A. (2013). Magnetic hyperthermia. *Nanoscience*, 1(60), e88.
- Özgüven, Ö. F. (2017). Improvement of Magnetic Filters' performance by Controlling Regional Field with PWM Using A Digital Signal Controller. *IU-Journal of Electrical & Electronics Engineering*, 17(1), 3283-3293.
- Panda, J., Satapathy, B. S., Majumder, S., Sarkar, R., Mukherjee, B., & Tudu, B. (2019). Engineered polymeric iron oxide nanoparticles as potential drug carrier for targeted delivery of docetaxel to breast cancer cells. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 485, 165-173.
- Pankhurst, Q., Thanh, N., Jones, S., & Dobson, J. (2009). Progress in applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of physics D: Applied physics*, 42(22), 224001.
- Pankhurst, Q. A., Connolly, J., Jones, S. K., & Dobson, J. (2003). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of physics D: Applied physics*, 36(13), R167.
- Pardee, A. B., & Stein, G. S. (2009). *The biology and treatment of cancer: Understanding cancer*. John Wiley & Sons.
- Parsian, M., Unsoy, G., Mutlu, P., Yalcin, S., Tezcaner, A., & Gunduz, U. (2016). Loading of Gemcitabine on chitosan magnetic nanoparticles increases the anti-cancer efficacy of the drug. *European journal of pharmacology*, 784, 121-128.
- Perez, J. M., Josephson, L., O'Loughlin, T., Högemann, D., & Weissleder, R. (2002). Magnetic relaxation switches capable of sensing molecular interactions. *Nature biotechnology*, 20(8), 816-820.
- Perigo, E. A., Hemery, G., Sandre, O., Ortega, D., Garaio, E., Plazaola, F., & Teran, F. J. (2015). Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia. *Applied Physics Reviews*, 2(4), 041302.
- Perry, M. C. (2008). *The chemotherapy source book*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Plank, C., Schillinger, U., Scherer, F., Bergemann, C., Rémy, J.-S., Krötz, F., Anton, M., Lausier, J., & Rosenecker, J. (2003). The magnetofection method: using magnetic force to enhance gene delivery.
- Pohl, M., Wendt, M. O., Werner, S., Koch, B., & Lerche, D. (1996). In vitro testing of artificial heart valves: comparison between Newtonian and non-Newtonian fluids. *Artificial organs*, 20(1), 37-46.
- Pugazhendhi, A., Edison, T. N. J. I., Velmurugan, B. K., Jacob, J. A., & Karuppusamy, I. (2018). Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems. *Life sciences*, 200, 26-30.
- Pulfer, S. K., Ciccotto, S. L., & Gallo, J. M. (1999). Distribution of small magnetic particles in brain tumor-bearing rats. *Journal of Neuro-Oncology*, 41(2), 99-105.
- Pulfer, S. K., & Gallo, J. M. (1998). Enhanced brain tumor selectivity of cationic magnetic polysaccharide microspheres. *Journal of drug targeting*, 6(3), 215-227.

- Pyatin, Y. M. (1980). Permanent magnets. *Energiya, Moscow*.
- Rai, P., & Morris, S. A. (2019). *Nanotheranostics for cancer applications*. Springer.
- Raj, K., & Moskowitz, R. (1990). Commercial applications of ferrofluids. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 85(1-3), 233-245.
- Ramnarine, K. V., Nassiri, D. K., Hoskins, P. R., & Lubbers, J. (1998). Validation of a new blood-mimicking fluid for use in Doppler flow test objects. *Ultrasound in medicine & biology*, 24(3), 451-459.
- Reddy, L. H., Arias, J. L., Nicolas, J., & Couvreur, P. (2012). Magnetic nanoparticles: design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. *Chemical reviews*, 112(11), 5818-5878.
- Ren, F., Chen, J.-h., & Chen, Z.-l. (2005). Preparation and characteristic evaluation of mitomycin C-polybutylcyanoacrylate magnetic nanoparticles. *CHINESE PHARMACEUTICAL JOURNAL-BEIJING-*, 40(15), 1163.
- Rezlescu, N., Murariu, V., Rotariu, O., & Badescu, V. (1995). Capture modeling for an axial high gradient magnetic separation filter with a bounded flow field. *Powder technology*, 83(3), 259-264.
- Ritter, J. A., Ebner, A. D., Daniel, K. D., & Stewart, K. L. (2004). Application of high gradient magnetic separation principles to magnetic drug targeting. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 280(2-3), 184-201.
- Rocha-Santos, T. A. (2014). Sensors and biosensors based on magnetic nanoparticles. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 62, 28-36.
- Rosensweig, R. E. (2013). *Ferrohydrodynamics*. Courier Corporation.
- Ross, C. A. (2001). Patterned magnetic recording media. *Annual Review of Materials Research*, 31(1), 203-235.
- Rotariu, O., & Strachan, N. J. (2005). Modelling magnetic carrier particle targeting in the tumor microvasculature for cancer treatment. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 293(1), 639-646.
- Rudge, S., Kurtz, T., Vessely, C. R., Catterall, L., & Williamson, D. (2000). Preparation, characterization, and performance of magnetic iron-carbon composite microparticles for chemotherapy. *Biomaterials*, 21(14), 1411-1420.
- Saini, S., Stark, D. D., Hahn, P., Wittenberg, J., Brady, T., & Ferrucci Jr, J. (1987). Ferrite particles: a superparamagnetic MR contrast agent for the reticuloendothelial system. *Radiology*, 162(1), 211-216.
- Salunkhe, A. B., Khot, V. M., & Pawar, S. (2014). Magnetic hyperthermia with magnetic nanoparticles: a status review. *Current topics in medicinal chemistry*, 14(5), 572-594.
- Savin, C.-L., Popa, M., Delaite, C., Costuleanu, M., Costin, D., & Peptu, C. A. (2019). Chitosan grafted-poly (ethylene glycol) methacrylate nanoparticles as carrier for controlled release of bevacizumab. *Materials Science and Engineering: C*, 98, 843-860.
- Scherer, F., Anton, M., Schillinger, U., Henke, J., Bergemann, C., Krüger, A., Gänsbacher, B., & Plank, C. (2002). Magnetofection: enhancing and targeting gene delivery by magnetic force in vitro and in vivo. *Gene therapy*, 9(2), 102-109.
- Schultheiss-Grassi, P. P., Wessiken, R., & Dobson, J. (1999). TEM investigations of biogenic magnetite extracted from the human hippocampus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1426(1), 212-216.
- Seif, M. (1988). Magnetic traction force on paramagnetic particles in an HGMS utilizing a single-wire system carrying current. Conference Proceedings' 88., IEEE Southeastcon,

- Senyei, A., Widder, K., & Czerlinski, G. (1978). Magnetic guidance of drug-carrying microspheres. *Journal of Applied Physics*, 49(6), 3578-3583.
- Senyei, A. E., Widder, K. J., Reich, S. D., & Gonczy, C. (1981). In vivo kinetics of magnetically targeted low-dose doxorubicin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(4), 389-391.
- Shabani, Z., Morsali, A., Bozorgmehr, M. R., & Beyramabadi, S. A. (2019). Quantum chemical modeling of iron oxide magnetic nanoparticles functionalized with cytarabine. *Chemical Physics Letters*, 719, 12-21.
- Shanmugavel, S., & Karthikeyan, V. (2014). Synthesis and characterization of layer by layer magnetic nanoparticles of methotrexate and melphalan. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 1809-1824.
- Shapiro, M., & Shalom, A. (1988). Particle buildup on a single rod in magnetic capture from axisymmetric flows. *Physicochemical Hydrodynamics*, 10(2), 215-228.
- Shibeshi, S. S., & Collins, W. E. (2005). The rheology of blood flow in a branched arterial system. *Applied rheology*, 15(6), 398-405.
- Simeonidis, K., Kaprara, E., Samaras, T., Angelakeris, M., Pliatsikas, N., Vourlias, G., Mitrakas, M., & Andritsos, N. (2015). Optimizing magnetic nanoparticles for drinking water technology: the case of Cr (VI). *Science of the Total Environment*, 535, 61-68.
- Sobecki, C., Zhang, J., & Wang, C. (2021). Dynamics of a Pair of Paramagnetic Janus Particles under a Uniform Magnetic Field and Simple Shear Flow. *Magnetochemistry*, 7(1), 16.
- Song, H., Quan, F., Yu, Z., Zheng, M., Ma, Y., Xiao, H., & Ding, F. (2019). Carboplatin prodrug conjugated Fe₃O₄ nanoparticles for magnetically targeted drug delivery in ovarian cancer cells. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(3), 433-442.
- Song, L., Chen, Y., Ding, J., Wu, H., Zhang, W., Ma, M., Zang, F., Wang, Z., Gu, N., & Zhang, Y. (2020). Rituximab conjugated iron oxide nanoparticles for targeted imaging and enhanced treatment against CD20-positive lymphoma. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(5), 895-907.
- Sousa, P., Pinho, F., Oliveira, M., & Alves, M. (2011). Extensional flow of blood analog solutions in microfluidic devices. *Biomicrofluidics*, 5(1), 014108.
- Spaldin, N. A. (2010). *Magnetic materials: fundamentals and applications*. Cambridge university press.
- Stevenson, J., Rutnakornpituk, M., Vadala, M., Esker, A., Charles, S., Wells, S., Dailey, J., & Riffle, J. (2001). Magnetic cobalt dispersions in poly (dimethylsiloxane) fluids. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 225(1-2), 47-58.
- Stewart, B. W., & Wild, C. P. (2014). *World Cancer Report 2014* (C. P. Wild, Ed.). World Health Organization.
- Sudimack, J., & Lee, R. J. (2000). Targeted drug delivery via the folate receptor. *Advanced drug delivery reviews*, 41(2), 147-162.
- Sun, S., Murray, C. B., Weller, D., Folks, L., & Moser, A. (2000). Monodisperse FePt nanoparticles and ferromagnetic FePt nanocrystal superlattices. *Science*, 287(5460), 1989-1992.
- Svoboda, J. (2004). *Magnetic techniques for the treatment of materials*. Springer Science & Business Media.
- Tadros, T. F. (2012). *Dispersion of Powders: in Liquids and Stabilization of Suspensions*. John Wiley & Sons.
- Takayasu, M., Gerber, R., & Friedlaender, F. (1983). The collection of strongly magnetic particles in HGMS. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 40(1-2), 204-214.

- Takayasu, M., Gerber, R., & Friedlaender, F. (1983). Magnetic separation of submicron particles. *IEEE Transactions on Magnetics*, 19(5), 2112-2114.
- Tanveer, S. (2016). Steady blood flow through a porous medium with periodic body acceleration and magnetic field. *Comput Appl Math J*, 2(1), 1-5.
- Tarantash, M., Nosrati, H., Kheiri Manjili, H., & Baradar Khoshfetrat, A. (2018). Preparation, characterization and in vitro anticancer activity of paclitaxel conjugated magnetic nanoparticles. *Drug development and industrial pharmacy*, 44(11), 1895-1903.
- Tartaj, P., del Puerto Morales, M., Veintemillas-Verdaguer, S., González-Carreño, T., & Serna, C. J. (2003). The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *Journal of physics D: Applied physics*, 36(13), R182.
- Tietze, R., Zaloga, J., Unterweger, H., Lyer, S., Friedrich, R. P., Janko, C., Pöttler, M., Dürr, S., & Alexiou, C. (2015). Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy. *Biochemical and biophysical research communications*, 468(3), 463-470.
- Tiu, C., & Bhattacharyya, S. (1974). Developing and fully developed velocity profiles for inelastic power law fluids in an annulus. *AIChE Journal*, 20(6), 1140-1144.
- Torchilin, V. P. (2000). Drug targeting. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11, S81-S91.
- Toro-Cordova, A., Flores-Cruz, M., Santoyo-Salazar, J., Carrillo-Nava, E., Jurado, R., Figueroa-Rodriguez, P. A., Lopez-Sanchez, P., Medina, L. A., & Garcia-Lopez, P. (2018). Liposomes loaded with cisplatin and magnetic nanoparticles: Physicochemical characterization, pharmacokinetics, and in-vitro efficacy. *Molecules*, 23(9), 2272.
- Turner, R. D., Rand, R. W., Bentson, J. R., & Mosso, J. A. (1975). Ferromagnetic silicone necrosis of hypernephromas by selective vascular occlusion to the tumor: a new technique. *The Journal of urology*, 113(4), 455-459.
- Uchiyama, S., Kondo, S., Takayasu, M., & Eguchi, I. (1976). Performance of parallel stream type magnetic filter for HGMS. *IEEE Transactions on Magnetics*, 12(6), 895-897.
- Uchiyama, S., Kurinobu, S., Kumazawa, M., & Takayasu, M. (1977). Magnetic particle buildup processes in parallel stream type HGMS filter. *IEEE Transactions on Magnetics*, 13(5), 1490-1492.
- Uchiyama, S., Takayasu, M., & Kurinobu, S. (1977). Performance of Parallel Stream Type Magnetic Filter for High Gradient Magnetic Separation. *The transactions of the Institute of Electrical Engineers of Japan. B*, 97(8), 459-466.
- Udrea, L. E., Strachan, N. J., Bădescu, V., & Rotariu, O. (2006). An in vitro study of magnetic particle targeting in small blood vessels. *Physics in Medicine & Biology*, 51(19), 4869.
- van den Broek, C. N., Pullens, R. A., Frøbert, O., Rutten, M., den Hartog, W. F., & van de Vosse, F. N. (2008). Medium with blood-analog mechanical properties for cardiovascular tissue culturing. *Biorheology*, 45(6), 651-661.
- Vaughn, R. D. (1963). Laminar flow of non-Newtonian fluids in concentric annuli. *Society of Petroleum Engineers Journal*, 3(04), 274-276.
- Viota, J., Carazo, A., Munoz-Gamez, J., Rudzka, K., Gómez-Sotomayor, R., Ruiz-Extremera, A., Salmerón, J., & Delgado, A. (2013). Functionalized magnetic nanoparticles as vehicles for the delivery of the antitumor drug gemcitabine to tumor cells. Physicochemical in vitro evaluation. *Materials Science and Engineering: C*, 33(3), 1183-1192.
- Voit, W., Zapka, W., Belova, L., & Rao, K. (2003). Application of inkjet technology for the deposition of magnetic nanoparticles to form micron-scale structures. *IEE Proceedings-Science, Measurement and Technology*, 150(5), 252-256.

- Voltairas, P., Fotiadis, D., & Massalas, C. (2001). Elastic stability of silicone ferrofluid internal tamponade (SFIT) in retinal detachment surgery. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 225(1-2), 248-255.
- Voltairas, P., Fotiadis, D., & Michalis, L. (2002). Hydrodynamics of magnetic drug targeting. *Journal of biomechanics*, 35(6), 813-821.
- Walter, E. (2019). *Regulatory and Economic Aspects in Oncology*. Springer.
- Wang, J., Chen, B., Chen, J., Cai, X., Xia, G., Liu, R., Chen, P., Zhang, Y., & Wang, X. (2011). Synthesis and antitumor efficacy of daunorubicin-loaded magnetic nanoparticles. *International journal of nanomedicine*, 6, 203.
- Wang, Y.-X. J., Hussain, S. M., & Krestin, G. P. (2001). Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *European radiology*, 11(11), 2319-2331.
- Watson, J., & Boorman, C. (1986). A superconducting high-gradient magnetic separator with a current-carrying matrix. *International Journal of Mineral Processing*, 17(3-4), 161-185.
- Watson, J. H. (1973). Magnetic filtration. *Journal of Applied Physics*, 44(9), 4209-4213.
- Weissleder, R., Bogdanov, A., Neuwelt, E. A., & Papisov, M. (1995). Long-circulating iron oxides for MR imaging. *Advanced drug delivery reviews*, 16(2-3), 321-334.
- Wickramasinghe, S. R., Kahr, C. M., & Han, B. (2002). Mass transfer in blood oxygenators using blood analogue fluids. *Biotechnology progress*, 18(4), 867-873.
- Widder, K. J., Senyei, A. E., & Ranney, D. F. (1979). Magnetically responsive microspheres and other carriers for the biophysical targeting of antitumor agents. *Advances in Pharmacology*, 16, 213-271.
- Widder, K. J., Senyei, A. E., & Scarpelli, D. G. (1978). Magnetic microspheres: a model system for site specific drug delivery in vivo. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 158(2), 141-146.
- Wilkinson, W. L. (1960). *Non-Newtonian fluids: fluid mechanics, mixing and heat transfer*. Pergamon.
- Wu, M., Fan, Y., Lv, S., Xiao, B., Ye, M., & Zhu, X. (2016). Vincristine and temozolomide combined chemotherapy for the treatment of glioma: a comparison of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for dual drugs delivery. *Drug delivery*, 23(8), 2720-2725.
- Xiong, H., Diao, Q., Jin, R., Song, D., Wang, X., & Sun, Y. (2017). Synthesis and application of thiol-functionalized magnetic nanoparticles for studying interactions of epirubicin hydrochloride with bovine serum albumin by fluorescence spectrometry. *Luminescence*, 32(2), 142-148.
- Xu, Y., Lin, Y., Zhuang, L., Lin, J., Lv, J., Huang, Q., & Sun, J. (2013). Bleomycin loaded magnetite nanoparticles functionalized by polyacrylic acid as a new antitumoral drug delivery system. *BioMed research international*, 2013.
- Xue, Z., Wang, Y., Zheng, X., Lu, D., & Li, X. (2020). Particle capture of special cross-section matrices in axial high gradient magnetic separation: A 3D simulation. *Separation and Purification Technology*, 237, 116375.
- Yan, X.-q., Chen, J.-h., Jiang, Q.-f., XI, N., YANG, L., & LI, P. (2006). Preparation of magnetic dextran-mitomycin pro-drug nanoparticles. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 26(5), 507.
- Yilmaz, F., & Gundogdu, M. Y. (2008). A critical review on blood flow in large arteries; relevance to blood rheology, viscosity models, and physiologic conditions. *Korea-Australia Rheology Journal*, 20(4), 197-211.

- Yuan, W., Yuan, J., Zhou, L., Wu, S., & Hong, X. (2010). Fe₃O₄@ poly (2-hydroxyethyl methacrylate)-graft-poly (ε-caprolactone) magnetic nanoparticles with branched brush polymeric shell. *Polymer*, 51(12), 2540-2547.
- Zablotskii, V., Polyakova, T., Lunov, O., & Dejneka, A. (2016). How a high-gradient magnetic field could affect cell life. *Scientific reports*, 6(1), 1-13.
- Zborowski, M., & Chalmers, J. J. (2011). *Magnetic cell separation*. Elsevier.
- Zhang, G., Zhang, M., Yang, W., Zhu, X., & Hu, Q. (2008). Effects of Non-Newtonian fluid on centrifugal blood pump performance. *International Communications in Heat and Mass Transfer*, 35(5), 613-617.
- Zhang, J., & Wang, C. (2018). Numerical study of lateral migration of elliptical magnetic microparticles in microchannels in uniform magnetic fields. *Magnetochemistry*, 4(1), 16.
- Zhang, Q., Liu, Q., Du, M., Vermorken, A., Cui, Y., Zhang, L., Guo, L., Ma, L., & Chen, M. (2019). Cetuximab and Doxorubicin loaded dextran-coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles as novel targeted nanocarriers for non-small cell lung cancer. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 481, 122-128.
- Zhang, Y., Kohler, N., & Zhang, M. (2002). Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake. *Biomaterials*, 23(7), 1553-1561.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Hatice BİLGİLİ

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 1993, Yıldız Teknik Üniversitesi, Elektrik-Elektronik Fakültesi, Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Bölümü
- **Yüksek Lisans** : 2013, Başkent Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Biyomedikal Mühendisliği
- **Doktora** : 2022, İnönü Üniversitesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Ana Bilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM:

- 2014-2022 İnönü Üniversitesi, Öğretim Görevlisi, Malatya
- 2013-2016 DBB Elektronik –Teknokent, Malatya
- 2007-2009 Artı Elektronik, Ankara
- 2003-2005 Power Control Systems, İstanbul
- 2001-2003 İnform Elektronik, İstanbul
- 1997-2001 Nortel Networks Netaş, İstanbul
- 1997-1997 Groupe Schneider, İstanbul
- 1993-1996 Enel Endüstriyel Elektronik, İstanbul

DOKTORA TEZİNDEN TÜRETİLEN ÇALIŞMALAR (Makaleler, Bildiriler)

MAKALELER

SCI

- 1- Abbasov, T., Bilgili, H., & Sarımeşeli Paçacı, A. (2021). Quasi-Newtonian Approach determination of velocity profile for the fully developed axial power law fluid flow in concentric annuli. *Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering*, 16(6), e2710.
- 2- Bilgili, H., Keleş, C., & Abbasov, T. (2022). Modeling of the Particle Build-Up Evolution on a Single-Wire Magnetic Capture from Axial Stream Flow. *Magnetochemistry*, 8(2), 15.

TR-DİZİN

- 1- Abbasov, T., & Bilgili, H. (2020). Non-Newtonian Sıvıların Aksiyel Halka Akışında Basınç Kaybının Belirlenmesi için Yeni Bir Çözüm Yaklaşımı. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Part C: Tasarım ve Teknoloji*, 8(4), 758-767.
- 2- Bilgili, H., & Abbasov, T. (2020). Biyomühendislikte Kullanılan Kan Analoglarına Genel Bir Bakış. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 8(3), 946-963.

Uluslararası Hakemli Dergi Yayınları

- 1- Bilgili, H., Abbasov, T., Baran, Y. (2021). Measurement and Modelling of Gradient Magnetic Fields for Bio-Chemical Separation Processes. *International Journal of Engineering Science Technologies*, 5(2), 69-80.
<https://doi.org/10.29121/IJOEST.v5.i2.2021.174>.

BİLDİRİLER (Uluslararası)

TAM METİN

- 1- Bilgili, H., Ozguven, O. F., Abbasov, T. Magnetic Activation of Drug Carriers in Biomedical Engineering by Using Digital Signal Controller. International Eurasian Conference on Science, Engineering and Technology (EurasianSciEnTech 2018) November 22-23, 2018 Ankara, Türkiye.
- 2- Bilgili, H., Baran, Y., Abbasov, T. Analysis and Experimental Tests of Gradient Magnetic Fields for Separation of Bioparticles. II. Uluslararası Battalgazi Multidisipliner Çalışmalar Kongresi. 15-17 Mart 2019 Malatya, Türkiye.
- 3- Bilgili, H., Abbasov, T. Magnetic Separation of Bioparticles in Rheological Suspension. III. Uluslararası Avrasya Multidisipliner Çalışmalar Kongresi. 4-7 Nisan 2019 Gaziantep, Türkiye.

ÖZET

- 1- Bilgili, H., Baran, Y., Abbasov, T. Biyomanyetik Seperasyon Cihazlarında Kullanılan Gradyantlı Manyetik Alanların Elde Edilmesi ve İncelenmesi. III. Uluslararası Battalgazi Multidisipliner Çalışmalar Kongresi. 12-23 Eylül 2019 Malatya, Türkiye.
- 2- Bilgili, H., Abbasov, T., Manyetik İlaç Hedefleme Uygulamalarında Kan Reolojik Akış Modellerinin Analizi. Mas International European Conference On Mathematics-Engineering-Natural & Medical Sciences-XII. 18-19 Temmuz 2020 İzmir, Türkiye.
- 3- Bilgili, H., Abbasov, T., Manyetik İlaç Hedefleme Uygulamalarında Parçacıklara Etkiyen Manyetik Alanın Analizi. Mas International European Conference On Mathematics-Engineering-Natural & Medical Sciences-XII. 18-19 Temmuz 2020 İzmir, Türkiye.
- 4- Bilgili, H., Erdoğan, A., Abbasov, T., Akkök, E. Kan İmitasyon Malzemelerinin (Kim) Tıbbi Kullanım Alanları. I. Uluslararası Tıp, Sağlık ve İletişim Bilimleri Kongresi. 9-12 Aralık 2021, Online.
- 5- Bilgili, H., Erdoğan, A., Abbasov, T., Akkök, E. Kanser Tedavisinde Manyetik Nano Parçacıklarla Manyetik İlaç Hedefleme. I. Uluslararası Tıp, Sağlık Ve İletişim Bilimleri Kongresi. 9-12 Aralık 2021, Online.