

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNDE KULLANILMAK ÜZERE
GRAFEN KATKILI NANOKOMPOZİT ÜRETİMİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATİCE DİLAY YAZICI

DENİZLİ, NİSAN - 2024

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**



**İLAC TAŞIMA SİSTEMLERİNDE KULLANILMAK ÜZERE
GRAFEN KATKILI NANOKOMPOZİT ÜRETİMİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATİCE DİLAY YAZICI

DENİZLİ, NİSAN - 2024

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.

Hatice Dilay YAZICI

ÖZET

İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNDE KULLANILMAK ÜZERE GRAFEN KATKILI NANOKOMPOZİT ÜRETİMİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HATİCE DİLAY YAZICI

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI:DOÇ. DR. CUMHUR GÖKHAN ÜNLÜ)

DENİZLİ, NİSAN - 2024

İlaç taşıma sistemleri, hedefe yönlendirilebilme, yan etkileri azaltma gibi avantajlarından dolayı son yıllarda üzerinde sıklıkla çalışılan bir konu haline gelmiştir. Özellikle grafen türevi (grafen oksit, indirgenmiş grafen oksit, v.b.) ve bazı manyetik nanomalzemeler ilaç taşıma kapasitesi, yüksek yüzey hacim oranı, hedefe yönlendirme kolaylığı, biyoyumlu olmaları gibi çeşitli özellikleriyle ilaç taşıma sistemleri uygulamalarında tercih edilmektedir. Bu tez çalışmasında grafen oksit, LaFeO_3 perovskit nanoparçacıkları ve MgFe_2O_4 manyetik nanoparçacıklardan oluşan kompozit bir yapı oluşturulmuş ve ilaç taşıma sistemi platformu olarak kullanılabilirliği incelenmiştir. Grafen oksit üretiminde Hummer's yöntemi, perovskit ve manyetik nanoparçacıkların üretiminde ise Sol-jel yöntemi kullanılmıştır. Üretilen malzemeler belirli oranlarda karıştırılarak kompozit yapı elde edilmiş ve hem yapısal hem de manyetik özellikleri incelenmiştir. Elde edilen bulgular, üretilen kompozit malzemelerin ilaç taşıma sistemlerinde kullanımının gelecek için ümit verici potansiyeli olduğunu desteklemektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: İlaç taşıma sistemleri, grafen oksit, nanokompozit, manyetik nanoparçacık, perovskit

ABSTRACT

PRODUCTION OF GRAPHENE ADDED NANOCOMPOSITE FOR USE IN DRUG DELIVERY SYSTEMS

MSC THESIS

HATICE DILAY YAZICI

PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

BIOMEDICAL ENGINEERING

(SUPERVISOR:ASSOC. PROF. DR. CUMHUR GOKHAN UNLU)

DENİZLİ, APRIL 2024

Drug delivery systems have become a topic of extensive research in recent years due to their advantages such as targeted delivery and reduction of side effects. Especially, graphene derivatives (graphene oxide, reduced graphene oxide, etc.) and certain magnetic nanomaterials are preferred in drug delivery system applications due to their various properties such as drug-carrying capacity, ease of targeting, and biocompatibility. In this thesis study, a composite structure consisting of graphene oxide, perovskite nanoparticles and magnetic nanoparticles was created, and its suitability as a drug delivery system platform was investigated. The Hummer's method was employed for graphene oxide production, while the Sol-gel method was used for the production of nanoparticles. The produced materials have been mixed in certain proportions to obtain a composite structure, and the analyses have been completed. The outcome of the study supports the promising potential of the produced composite materials for use in drug delivery systems in the future.

KEYWORDS:Drug delivery systems, graphene oxide, nanocomposite, magnetic nanoparticle, perovskite

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
SEMBOL LİSTESİ.....	vi
ÖNSÖZ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 İlaç Taşıma Sistemleri.....	1
1.1.1 Pasif ve Aktif Taşıma Sistemleri.....	1
1.1.2 Biyobozunur Polimerler.....	3
1.1.3 Hedefe Yönlendirme Yöntemleri.....	4
1.2 Nanomalzemelerin İlaç Taşıma Sistemlerindeki Rolü.....	6
1.2.1 Manyetik Nanomalzemeler.....	7
1.2.2 Perovskite Malzemeler.....	7
1.2.3 Grafen ve Türevleri.....	9
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....	11
3. YÖNTEM.....	13
3.1 Nanoparçacıkların Üretimi.....	13
3.1.1 Sol-Jel Yöntemi.....	13
3.1.2 Hummers Metoduyla Grafen Oksit Üretimi.....	15
3.2 Kompozit Malzemelerin Oluşturulması.....	17
4. BULGULAR.....	18
4.1 Malzemelerin Analiz Yöntemleri.....	18
4.1.1 XRD Ölçümleri.....	18
4.1.2 SEM Analizleri.....	21
4.1.3 Manyetizasyon Ölçümleri.....	25
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
6. KAYNAKLAR.....	37
7. ÖZGEÇMİŞ.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Pasif hedeflemenin şematik gösterimi (BioRender.com adresinde oluşturulmuştur).	2
Şekil 1.2: Aktif hedeflemenin şematik gösterimi (BioRender.com adresinde oluşturulmuştur).	3
Şekil 1.3: Perovskite yapısının gösterimi (Boriello ve diğ., 2008).....	8
Şekil 1.4: Perovskite malzemelerin tıp alanındaki uygulamaları.	9
Şekil 1.5: Moleküler bağ uzunluğu ~0.142 nm olan 6 karbon atomundan oluşmuş grafenin yapısı (Foo ve Gopinath 2017).	10
Şekil 3.1: Sol-jel yöntemi ile nanoparçacık üretim basamakları a) Sitrik asidin çözdürülmesi, b) Nitratlı başlangıç malzemelerinin çözdürülmesi, c) Çözdürülen malzemelere etilen glikol eklenip sıcaklık ile karıştırılması, d) Jelleşme işlemi, e) Yakma işlemi, f) Son ürünün havanda öğütülmesi.	14
Şekil 3.2: Hummers metoduyla grafen oksit üretimi a) Grafit tozu ve NaNO ₃ eklenmesi, b) Buz banyosunun kaldırılmasının ardından karıştırma işlemi, c) Saf su ekleme işlemi, d) Yıkama ve süzdürme aşaması.	17
Şekil 3.3: Kompozit malzemelerin oluşturulması a) MgFe ₂ O ₄ /GO kompozitinin oluşturulması, b) LaFeO ₃ /GO kompozitinin oluşturulması.	17
Şekil 4.1: MgFe ₂ O ₄ nanoparçacığının XRD grafiği.	19
Şekil 4.2: LaFeO ₃ nanoparçacığının XRD grafiği.	20
Şekil 4.3: Grafen oksidin XRD grafiği.	21
Şekil 4.4: MgFe ₂ O ₄ nanoparçacığına ait SEM görüntüleri.....	22
Şekil 4.5: LaFeO ₃ nanoparçacığına ait SEM görüntüleri.	23
Şekil 4.6: Grafen oksidin SEM görüntüleri.	23
Şekil 4.7: MgFe ₂ O ₄ /GO kompozitine ait SEM görüntüleri.....	24
Şekil 4.8: LaFeO ₃ /GO kompozitine ait SEM görüntüleri.....	24
Şekil 4.9: MgFe ₂ O ₄ malzemesinin MT ve MH grafikleri a) MT grafiği, b) MH grafiği.	26
Şekil 4.10: LaFeO ₃ nanoparçacığının MT ve MH grafikleri a) MT grafiği, b) MH grafiği.	27
Şekil 4.11: MgFe ₂ O ₄ /GO malzemesinin MT ve MH grafikleri a) MT grafiği, b) MH grafiği.....	29
Şekil 4.12: LaFeO ₃ /GO malzemesinin MT ve MH grafikleri a) MT grafiği, b) MH grafiği.	30
Şekil 4.13: MgFe ₂ O ₄ nanoparçacığının zamana bağlı manyetik alana verdiği cevap.....	31
Şekil 4.14: LaFeO ₃ nanoparçacığının zamana bağlı manyetik alana verdiği cevap.	31
Şekil 4.15: MgFe ₂ O ₄ /GO kompozitinin zamana bağlı manyetik alana verdiği cevap.....	32
Şekil 4.16: LaFeO ₃ /GO kompozitinin zamana bağlı manyetik alana verdiği cevap.	32
Şekil 4.17: MgFe ₂ O ₄ malzemesinin zamana bağlı sıcaklık değişimi.	33
Şekil 4.18: LaFeO ₃ malzemesinin zamana bağlı sıcaklık değişimi.	34
Şekil 4.19: Grafen oksit malzemesinin zamana bağlı sıcaklık değişimi.	35

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1: LaFeO ₃ manyetik nanoparçacığının üretim detayları.	15
Tablo 3.2: MgFe ₂ O ₄ manyetik nanoparçacığının üretim detayları.	15
Tablo 4.1: Malzemelerin spesifik soğurma oranları.	34

SEMBOL LİSTESİ

GO	:	Grafen Oksit
MNP	:	Manyetik Nanoparçacık
nm	:	Nanometre
XRD	:	X- Işınları Difraktometresi
SEM	:	Taramalı Elektron Mikroskobu
C₂H₆O₂	:	Etilen Glikol
C₆H₈O₇	:	Sitrik Asit
H₂O₂	:	Hidrojen Peroksit
H₂SO₄	:	Sülfürik Asit
EPR	:	Enhanced Permeability and Retention (Artmış Geçirgenlik ve Tutulma Etkisi)
MRI	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
ZFC	:	Sıfır Alan Soğutmalı
FC	:	Alan Soğutmalı
MgFe₂O₄	:	Magnezyum Ferrit
LaFeO₃	:	Lantan Demir Nitrat
CaTiO₃	:	Kalsiyum Titanat
BaTiO₃	:	Baryum Titanat
YBa₂Cu₃O₇	:	İtriyum Baryum Bakır Oksit
DOX	:	Doksorubisin
PEG	:	Polietilen Glikol
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
RGNW	:	Grafen Nanotel
PVA	:	Polivinil Alkol
g	:	Gram
ml	:	Mililitre
-OH	:	Hidroksil
-COOH	:	Karboksil
HNO₃	:	Nitrik Asit
KMnO₄	:	Potasyum Permanganat
NaNO₃	:	Sodyum Nitrat
FWHM	:	Yarı Maksimumdaki Tam Genişlik Değeri
K	:	Kelvin
MH	:	Manyetik Alana Karşı Manyetik Moment
MT	:	Sıcaklığa Karşı Manyetik Moment
M_s	:	Doyum Değeri
H_c	:	Zorlayıcı Alan Değeri
T_B	:	Bloklama Sıcaklığı
T_C	:	Curie Sıcaklığı
T_N	:	Néel Sıcaklığı
T_{Irr}	:	Tersinmezlik Sıcaklığı

ÖNSÖZ

Eğitim hayatım, iř hayatım ve çalışmalarım boyunca bana her türlü yardımı sağlayan ve fedakârlığını esirgemeyen, her zaman yol gösteren kıymetli hocam Doç. Dr. Cumhuri Gökhan ÜNLÜ'ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Hayatım boyunca beni maddi manevi her türlü destekleyen aileme sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Daima samimiyet ve desteklerini hissettiğim uzaktaki ve yakındaki tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

1.1 İlaç Taşıma Sistemleri

İlaç taşıma sistemleri, ilaçların vücutta hedeflenen bölgelere ulaştırılmasını sağlamak ve bu sayede tedavi etkinliğini artırmak amacıyla tasarlanan özel sistemlerdir. Bu sistemler, ilaçları doğrudan hedeflenen hürelere veya dokulara taşıyarak istenilen ilacın verimliliğini maksimum düzeye çıkarmayı amaçlar. İlaç taşıma sistemleri, ilaçların vücutta daha kontrollü bir şekilde salınmasını, metabolize edilmelerini ve hedeflenen bölgeye odaklanmalarını sağlayarak bazı avantajlar sunar. İlaç taşıma sistemlerinde nano sistemlerden de yararlanılmaktadır. Nano sistemler, ilacın vücut içinde taşınmasını kolaylaştırır ve hedeflenen dokuya daha hassas bir şekilde ulaşarak hücre içerisine girmesini sağlar. Bu da ilacın yan etkilerini azaltabilir ve tedavi etkinliğini artırmada yardımcı olur. İlaç taşıma sistemleri pasif ve aktif taşıma sistemleri olarak iki grup altında incelenebilir (Keservani ve diğ. 2020, Mahato ve Narang 2017) .

1.1.1 Pasif ve Aktif Taşıma Sistemleri

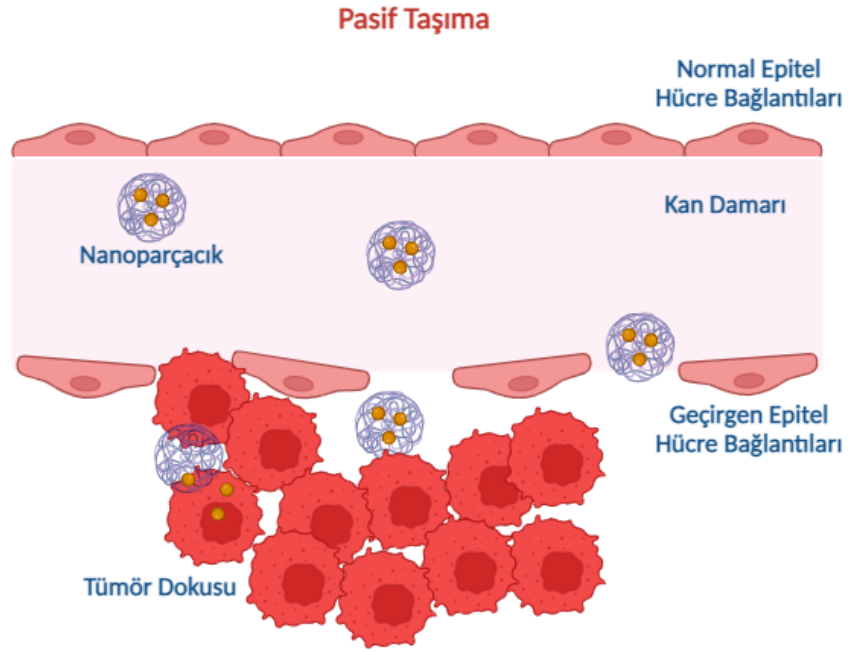
1.1.1.1 Pasif Taşıma Sistemleri

Pasif taşıma, ilaçların vücut içinde doğal süreçleri kullanarak hedef bölgelere ulaşmasıdır. Bu süreçler genellikle ilacın çevresindeki dokuların özelliklerine dayanır ve özel bir hedefleme içermez. Doğal vücut süreçlerinin kullanılması, aktif taşıma sistemlerine kıyasla daha basit olması, daha düşük maliyetli olması pasif taşıma sistemlerinin avantajlarından biridir (Tewabe ve diğ. 2021). Pasif taşımanın temel özellikleri şunlardır:

Difüzyon ve Geçirgenlik: İlaçların, hücre zarından veya dokular arasındaki boşluklardan geçerek hedef bölgelere ulaşabildiği doğal bir yayılma sürecidir.

EPR (Enhanced Permeability and Retention) Etkisi: Kanser hücreleri gibi hastalıklı bölgelerde damarlar daha geçirgen olduğu için, ilaçlar bu bölgelere daha rahat ulaşabilir. Bu duruma EPR yani artmış geçirgenlik ve tutulma etkisi denir.

Makrofaj Kullanımı: İnflamasyon veya enfeksiyon durumlarında bağışıklık hücreleri, ilacın pasif bir şekilde taşınmasına katkıda bulunabilir. Makrofajlar, fagositoz sürecinde yabancı maddeleri hücre içine alabilir, bu sayede ilaç hedef bölgeye taşınır.



Şekil 1.1: Pasif hedeflemenin şematik gösterimi (BioRender.com adresinde oluşturulmuştur).

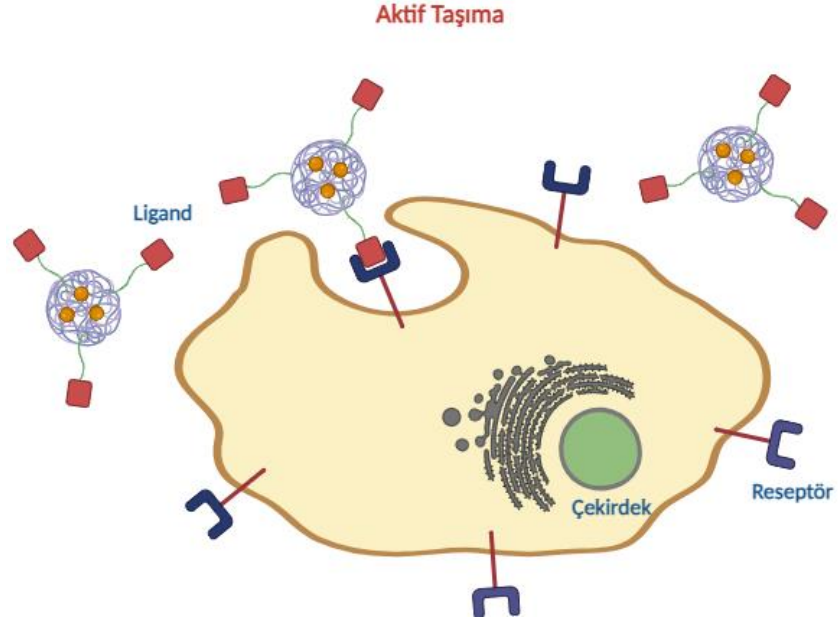
1.1.1.2 Aktif Taşıma Sistemleri

Aktif taşıma, ilaç taşıma sistemine özel bir hedef belirleme özelliğinin eklenmesi ile gerçekleşen taşıma şeklidir. Aktif taşımada ilacın hedef bölgedeki hücre yüzeyindeki belirli reseptörlere bağlanması esas alınır (Tewabe ve diğ. 2021). Aktif taşımanın temel özellikleri şunlardır:

Hedeflenen Reseptörler: İlaç taşıma sistemi, hedef bölgedeki hücrelerde bulunan belirli reseptörlere spesifik olarak bağlanır.

Antikor ve Ligand Kullanımı: İlaç taşıma sistemine eklenen antikorlar veya ligandlar, ilacın hedef bölgedeki reseptörlere özgü olarak bağlanmasını sağlar.

Hücre İçi Taşıma: Aktif taşıma, ilacın hedef hücrelerin içine daha etkili bir şekilde taşınmasını sağlamak için hücre içi taşıma mekanizmalarını da içerebilir.



Şekil 1.2: Aktif hedeflemenin şematik gösterimi (BioRender.com adresinde oluşturulmuştur).

1.1.2 Biyobozunur Polimerler

Koruma ve Taşıma: Biyobozunur polimerler, ilacı korumak ve taşımak için kullanılır. İlaç, biyobozunur polimer matris içine yerleştirilir ve bu matris, ilacın çevresindeki dokulara ulaşmasını sağlar.

Kontrollü Salınım: Biyobozunur polimerlerin kullanımıyla ilaç salınımı kontrol altına alınabilir. Polimer matris, belirli bir süre boyunca ilacın kontrollü bir şekilde serbest bırakılmasını sağlar.

Biyobozunurluk: Biyobozunur polimerler, vücut içinde çeşitli biyolojik koşullarda çözünerek metabolize edilir. Bu özellik, ilacın istenilen etkiyi gösterdikten sonra sistemden uzaklaşmasını sağlar.

Hedefe Yönlendirme: Biyobozunur polimerler, hedef bölgeye daha spesifik bir şekilde taşıma için modifiye edilebilir. Bu, ilacın istenilen hücrelere daha etkili bir şekilde ulaşmasına yardımcı olur.

1.1.3 Hedefe Yönlendirme Yöntemleri

İlaç taşıma sistemlerinde hedefe yönlendirme, ilacın belirli bir hücre, dokuya veya organa daha spesifik bir şekilde taşınmasını sağlamak için kullanılan yöntemleri içerir. Bu yöntemler, ilacın istenilen hedef bölgeye daha etkili ve seçici bir şekilde ulaşmasını amaçlar (Dadwal ve diğ. 2018). İlaç taşıma sistemlerinde kullanılan bazı hedefe yönlendirme yöntemleri aşağıda verilmiştir.

1.1.3.1 Etkileşim Tabanlı Yöntemler

Reseptör-Ligand Etkileşimi: Taşıma sistemine eklenen özel ligandlar, hedef bölgedeki spesifik reseptörlere bağlanarak ilacın hücre içine daha etkili bir şekilde alınmasını sağlar.

Antikor-Mediyatörlü Hedefleme: Monoklonal antikorlar, hedef dokulardaki spesifik antijenlere bağlanarak taşıma sisteminin hedefe yönlendirilmesini sağlar.

1.1.3.2 Fiziksel Yöntemler

Manyetik Yönlendirme: Nanopartiküller üzerine yerleştirilen manyetik materyaller, dış bir manyetik alan kullanılarak hedef bölgeye çekilebilir.

Elektrik Alan Yönlendirmesi: Elektrik alanlar, özellikle elektroforez veya elektrot kullanarak, yük taşıyan nanopartiküllerin hedef bölgeye yönlendirilmesini sağlayabilir.

1.1.3.3 Fizyolojik Yöntemler

pH Duyarlılığı: Taşıma sistemleri, hedef bölgedeki belirli bir pH seviyesine tepki vererek ilacın çözülmesini veya salınımını sağlar.

Enzimatik Yönlendirme: Taşıma sistemi, hedef dokuda bulunan spesifik enzimlere yanıt vererek ilacın serbest bırakılmasını tetikleyebilir.

1.1.3.4 Hedefe Yönlendirilmiş Taşıyıcılar

Lipozomlar: Lipozomlar, hedef bölgeye yönlendirmek için modifiye edilebilir ve taşıdıkları ilacın belirli bir hücreye geçişini kolaylaştırabilir (Subramanian 2021).

Nanopartiküller: Nanopartiküller üzerindeki yüzey modifikasyonları, belirli hücrelere veya dokulara hedeflenmiş taşıma sağlayabilir (Yadav ve diğ. 2013).

1.1.3.5 Genetik Yöntemler

Antisens Nükleik Asitler: Antisens oligonükleotidler, belirli genlerin ifadesini durdurarak hastalıklı hücrelere özgü hedeflenmiş tedavi sağlar.

1.1.3.6 Aktif ve Pasif Hedefleme Kombinasyonları

EPR Etkisi: İleri kanser türlerinde gözlemlenen "Enhanced Permeability and Retention" (artmış geçirgenlik ve tutulma) etkisi, taşıma sistemlerinin tümör bölgelerine daha kolay ulaşmasını sağlar.

Bu yöntemler, ilaç taşıma sistemlerini optimize etmek ve tedavi etkinliğini artırmak için kullanılan çeşitli stratejileri içerir. Hedefe yönlendirme, istenilen terapötik etkiyi elde etmek ve yan etkileri minimize etmek adına önemli bir faktördür.

1.2 Nanomalzemelerin İlaç Taşıma Sistemlerindeki Rolü

Nanomalzemeler, ilaçları belirli hücrelere veya dokulara taşıma yeteneği ile öne çıkar. Yüzeylerine eklenen özel ligandlar veya antikorlar aracılığıyla hedefe yönlendirme sağlanabilir. Nanopartiküller, hücre zarından geçme yetenekleri nedeniyle ilaçların hücre içine daha etkili bir şekilde taşınmasına yardımcı olur. Nanopartiküllerin boyutu, yüzey alanı ve şekli gibi fiziksel özellikleri, ilaç taşıma sistemlerindeki performansı etkiler. Geniş yüzey alanları sayesinde daha fazla ilaç yüklenebilmesi, daha az miktar ile daha yüksek doz verilmesine olanak tanır. Bu özellikler optimize edilerek ilacın biyoyararlanımı ve etkinliği artırılabilir. Nanopartiküller, ilacı ışık, oksijen, pH değişikliği gibi çevresel etkilere karşı koruyarak ilacın stabilitesini artırır (Chen ve diğ. 2017). Bu sayede ilacın taşınma sırasında etkinliğinin sürdürülmesi sağlanır. Nanomalzemelerin ilaç taşıma sistemlerindeki bir diğer önemli rolü ise ilacın kontrollü bir şekilde salınımını sağlayarak, belirli bir süre boyunca devamlı bir tedavi etkisi elde edilebilmesidir. Bu şekilde, ilacın vücutta optimum konsantrasyonlarda kalarak kontrolü gerçekleşir. Uygun nanomalzemelerin seçimi, biyolojik sistemlerle uyumluluğu artırır. Biyodönüştürülebilir ve biyouyumlu nanomalzemeler, sistemlerin vücutta daha iyi tolere edilmesini sağlar. Nanomalzemeler, ilacın vücutta daha homojen bir şekilde dağılmasına ve belirli dokularda daha fazla yoğunluğa ulaşmasına yardımcı olur. Böylece hedef bölgelerde daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılmış olur. İlaç taşıma sistemleri, ilacın sadece istenen hedef bölgelere ulaşmasını sağlayarak olası yan etkilerin azaltılmasına da yardımcı olur. Yan etkilerin azalmasıyla hasta konforu artarken tedaviye uyum da daha etkili bir şekilde sağlanmış olur. Ayrıca bazı nanomalzemeler, ilaç direnci gösteren hücrelere yönlendirilebilecek ve bu direnci azaltabilecek özelliklere sahiptir.

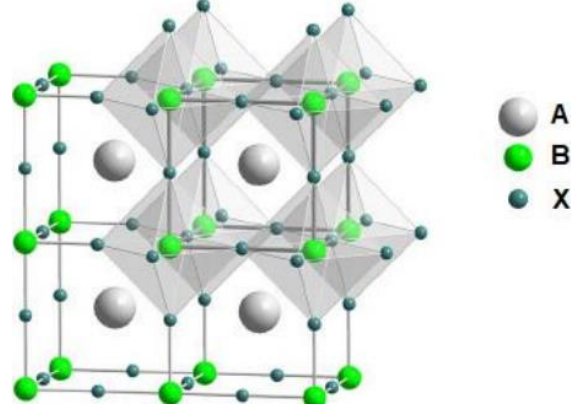
Nanomalzemelerin bu özellikleri, ilaç taşıma sistemlerinin daha etkili, güvenli ve özelleştirilebilir hale gelmesine katkı sağlar. Bu avantajlar, özellikle karmaşık hastalıkların tedavisinde ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında önemlidir.

1.2.1 Manyetik Nanomalzemeler

Manyetik nanomalzemeler genellikle nanometre ölçeğinde boyutlara sahip ve manyetik özelliklere sahip malzemelerdir. Bu malzemeler çoğunlukla demir, kobalt, nikel gibi manyetik elementlerden veya bunların alaşımlarından oluşurlar. Sahip oldukları manyetik özellik sayesinde ilaç taşıma sistemlerinde farklı amaçlarla kullanılmaktadırlar. Örneğin dışarıdan uygulanan manyetik alanla hedefe yönlendirme yapılarak ilacın tümörlü bölgeye iletimi sağlanabilir. İlaç hedef bölgeye stabil bir şekilde taşınır ve hedefe ulaşan ilaç yine manyetik alan etkisi altında manyetik nanomalzemenin ısınmasıyla istenilen hız veya zaman diliminde kontrollü olarak salınabilir. Bu sayede istenmeyen yan etkilerin azaltılmasına katkı sağlanır. Kanserli hücrelerin öldürülmesinde 42 °C genellikle kritik bir sıcaklıktır. Dolayısıyla manyetik nanomalzeme seçiminde manyetik alan altında ısınma miktarları önemli rol oynar. Manyetik nanomalzemelerden ayrıca görüntüleme ve tanı alanlarında da yararlanılır. MRI (manyetik rezonans görüntüleme) gibi görüntüleme tekniklerinde kontrast ajan olarak kullanılan manyetik nanomalzemeler, ilacın taşınım ve salınım sürecinin kontrol edilip görselleştirilmesine olanak sağlar.

1.2.2 Perovskite Malzemeler

Perovskit malzemeler, genel olarak ABX_3 formülüne sahip kristal yapıdaki bir malzeme sınıfını ifade eder. A ve B, farklı iyonları temsil eden metal katyonlarıdır, X ise oksijen gibi metal olmayan bir anyonu temsil eder. Bu malzemeler genellikle kalsiyum titanat ($CaTiO_3$) mineraline dayanır ve birçok farklı kimyasal bileşimi içerebilir. Perovskit malzemelerin, ilaç taşıma sistemlerinde kullanıldığında çeşitli avantajları vardır.



Şekil 1.3: Perovskite yapısının gösterimi (Boriello ve diğ., 2008).

Perovskit malzemeler, genellikle büyük bir yüzey alanına sahip olduğundan ilaç taşıma sistemleri için büyük yük miktarlarını taşımada idealdir. Perovskitlerin kimyasal formülünün değiştirilebilmesi onları farklı uygulamalara adapte etme ve optimize etme olanağı sağlar. Bazı perovskit malzemeler manyetik özelliklere sahiptir. Bu özellik, ilaç taşıma sistemlerini hedefe yönlendirmek veya kontrollü salınım sağlamak için fırsat sunar. Özellikle metal oksitler gibi bazı perovskitler, fotokatalitik özelliklere sahiptir. Yani ışığın etkisi altında reaksiyonlara girebilirler ve bu sayede ilaç taşıma sistemlerinde çeşitli uygulamalara olanak tanırırlar. Biyoyumlu perovskit malzemeler de bulunmaktadır. Bu tür malzemeler vücut içinde kullanıldığında minimal toksisite ve yan etkilere en aza indirme eğilimindedir. Bu özellikler, perovskit malzemelerini elektriksel uyarılma veya ısıyı kullanma temelli ilaç taşıma sistemlerinde etkili kılabilir. Perovskit malzemeler, bu avantajları nedeniyle ilaç taşıma sistemleri, görüntüleme teknolojileri, biyogörüntüleme ve diğer biyomedikal uygulamalarda potansiyel olarak değerlidir ve sıklıkla kullanılır. Ancak, kullanılmadan önce güvenlik, toksisite ve biyoyumluğun dikkatlice değerlendirilmesi önemlidir.

Bazı perovskit malzemelerin ilaç taşıma sistemlerinde kullanıldığı çalışmalar literatürde yer almaktadır. Örnek olarak $BaTiO_3$ biyolojik uygulamalarda kullanılabilirliği ve ilaç taşıma sistemlerindeki uygunluğu araştırılmış bir perovskit malzemedir (Shahzad ve diğ., 2021). Kalsiyum Titanat ($CaTiO_3$) termal ve elektriksel özellikleri nedeniyle ilaç taşıma sistemlerinde kullanılabilir (Zhang ve diğ., 2015). Aynı zamanda biyoaktif seramikler olarak da adlandırılan bu

malzemeler, biyouyumlu olabilirler. Yüksek sıcaklık süperiletken özelliklere sahip olan İtiryum Baryum Bakır Oksit ($YBa_2Cu_3O_7$), kontrollü salınım sağlamak veya manyetik alanla ilaç taşıma sistemlerini yönlendirmek için potansiyel olarak kullanılabilir (Miryala ve diğ., 2021). Lantan Stronsiyum Manganit ($La_{0.7}Sr_{0.3}MnO_3$) perovskit malzemesi, manyetik özellikleri sayesinde ilaç taşıma sistemlerinde manyetik hedefleme uygulamalarında kullanılmaktadır (Thorat ve diğ., 2013).



Şekil 1.4: Perovskite malzemelerin tıp alanındaki uygulamaları.

Perovskit malzemeler, farklı özelliklere ve uygulamalara sahiptir, bu nedenle seçimleri genellikle belirli bir uygulamanın gereksinimlerine bağlıdır. Ayrıca, biyouyumlu olup olmadıkları da dikkate alınmalıdır.

Bu tez çalışmasında $LaFeO_3$ perovskite malzemesi ve $MgFe_2O_4$ manyetik malzemesi üretilerek yapısal ve manyetik özellikleri bakımından ilaç taşıma sistemleri için uygunlukları araştırılmıştır.

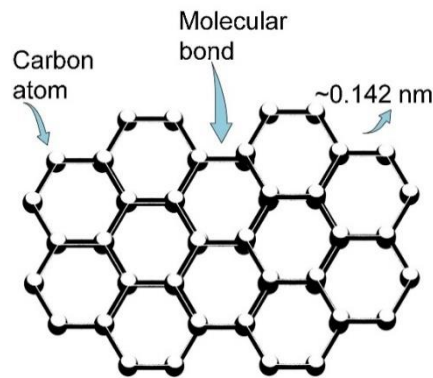
1.2.3 Grafen ve Türevleri

Son yılların çok konuşulan malzemelerinden olan grafen karbon atomlarından oluşan, bal peteği şeklinde, bilinen ilk 2 boyutlu malzemedir. 2004 yılında keşfedilen bu nanomalzeme, kaşifleri Hollandalı Andre Geim ve Rus kökenli İngiliz vatandaşı

Konstantin Novoselov'a 2010 yılında Nobel fizik ödülünü kazandırmıştır (Konuk ve Konuk 2021). Grafen, karbonun bir allotropu olan grafitin katmanlara ayrıldığında elde edilen tek katmanlı yapıya verilen addır. Karbonun bu 2 boyutlu allotropu, 3 boyutlu karbondan çok daha farklı davranış sergilemektedir. Bu farklılıklar mekanik, elektriksel, optik, termal gibi birçok alanda görülmektedir. Grafen başlıca, geniş yüzey alanı, yüksek elektron mobilitesi, yüksek ısı iletkenlik, yüksek Young modülü gibi üstün özellikleriyle göze çarpmaktadır. Bu üstün özellikleri grafeni birçok alanda kullanışlı bir nanomalzeme haline getirmiştir. Grafen yapısal olarak sağlam olmasıyla birlikte oldukça da esnektir. Bu da onu ince, esnek malzemelerin mühendisliği için çekici kılar (Cha ve diğ. 2013).

1.2.3.1 Grafenin Yapısı

Tek atom kalınlığındaki grafen, sp^2 hibritleşmesi yapmış karbon (C) atomlarının altıgen formuna sahip hücrelerinden meydana gelmektedir (Şentürk ve diğ., 2019), (Shen ve diğ. 2012). Grafenin tek atom kalınlığındaki bu eşsiz yapısı, onun bilinen ilk ve tek 2 boyutlu malzeme olarak anılmasını sağlamıştır. Yapısındaki karbon-karbon arası bağ uzunluğu 0,142 nm (Singh ve diğ. 2012) olan grafenin karbon atomları arası bağ açısı 120° dir. Grafenin birçok üstün özelliği bu bağ yapısı sayesinde. Şekil 1.5'te temel bir şekilde grafenin yapısı verilmiştir.



Şekil 1.5: Moleküler bağ uzunluğu ~0.142 nm olan 6 karbon atomundan oluşmuş grafenin yapısı (Foo ve Gopinath 2017).

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Grafen ve grafen bazlı nanomalzemeler yukarıda belirtilen özelliklerinden dolayı diğer alanlarda olduğu gibi biyomedikal kullanım için de mükemmel bir seçenek haline gelmiştir (Konuk ve Konuk 2021). Grafen ve grafen bazlı nanomalzemeler; ilaç taşıma, gen taşıma, kanser tedavisi, biyosensör, biyogörüntüleme, biyolojik ajanlar, doku mühendisliği gibi alanlarda kullanılırlar (Konuk ve Konuk 2021, Shen ve diğ. 2012, Foo ve Gopinath 2017).

Grafenin geniş yüzey alanı ve yapısal bağı, grafen bazlı malzemelerin fazla miktarda yük taşıması açısından avantajlıdır. Bu nedenle grafen bazlı malzemeler ilaç taşıma alanında tercih edilmektedirler (Konuk ve Konuk 2021). Örnek olarak, yapılan bazı çalışmalarda antikanser bir molekül olan doksorubisinin (DOX) grafen oksit (GO) yüzeyi ile yaptığı bağ incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda DOX ve GO yüzeyi arasında güçlü bir bağ oluştuğunu ve DOX salınımının asidik veya tümör ortamlarında normal dokulara oranla daha yaygın olduğu gösterilmiştir (Depan ve diğ. 2011), (Yang ve diğ. 2008).

Hu ve arkadaşları GO' nun protein eklenmesi için uygun olabileceğini iddia etmiştir. Altın, platin, paladyum ve gümüş gibi metalik nanopartikülleri bir araya getirmek için GO kaplı albümin serumu kullanmışlardır. Grafen, proteini adsorbe etmek için özel kimyasal gruplar tarafından kullanılmıştır. Bunun yanı sıra, rGO-kitosan altlıkların göstermiş olduğu çok düşük bir sitotoksosite ile insan mezensiyal kök hücre farklılaşması için kullanılabileceğini göstermişlerdir (Akhavan ve diğ. 2012).

Liu ve arkadaşları ilk kez ksenograft tümör fare modellerini kullanarak in vivo tümör alımını ve PEG ile işlevselleştirilmiş GO ile fototermal tedaviyi incelemişlerdir. Sonuç olarak PEG ile modifiye edilmiş GO'nun çok yüksek tümör alımını gözlemlemişlerdir. Ayrıca, tümör üzerinde düşük güçlü yakın kızılötesi lazer ışınlaması altında, GO'nun güçlü absorbansı kullanılarak yüksek verimli bir tümör yıkımı sağlamışlardır (Shen ve diğ. 2012), (Yang ve diğ. 2010).

Grafenin sahip olduğu yüksek hassasiyet ve yüksek elektriksel iletkenlik baz alınarak biyosensör çalışmalarında grafen yüksek oranda tercih edilmektedir. Rahigi ve arkadaşları, ayrı nükleotit bazlarının oksidasyon sinyallerini kontrol ederek DNA'nın dört bazının (guanin, tirozin, adenin ve sitozin) elektrokimyasal tespiti için indirgenmiş grafen nanotel (RGNW) biyosensörleri geliştirmişlerdir (Akhavan ve diğ. 2012), (Maiti ve diğ. 2019).

Başka bir çalışmada, Zhang ve arkadaşları, biyomedikal ve doku mühendisliğinde sıklıca kullanılan biyomolekül olan poli vinil alkol hidrojellerinin mekanik mukavemetlerini geliştirmek için GO' yu bunlara dahil etmişlerdir. Polivinil alkol (PVA) hidrojellerinin zayıf mekanik ve su tutma özelliklerine sahipken GO eklendikten de sonra bu özelliklerinin önemli lde iyileştiği gözlemlenmiştir (Zhang 2011, Cha ve diğ. 2013).

3. YÖNTEM

3.1 Nanoparçacıkların Üretimi

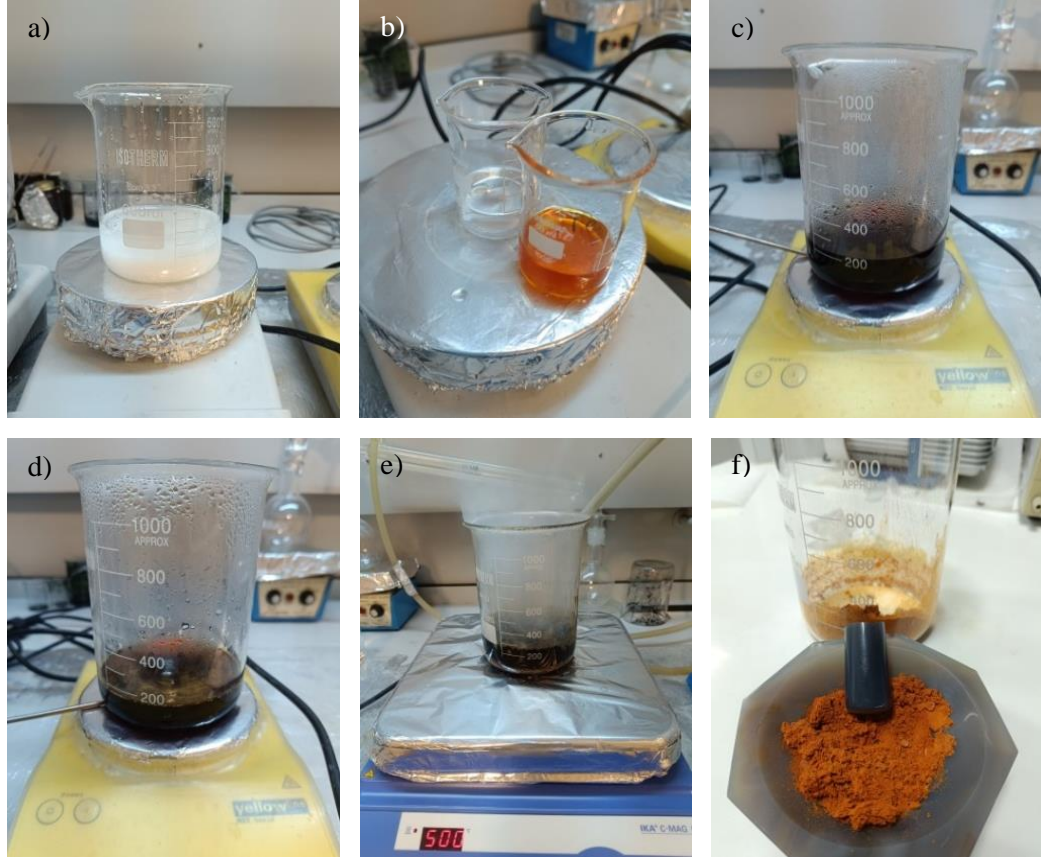
3.1.1 Sol-Jel Yöntemi

Sol-jel yöntemi, özellikle metal oksit nanopartiküllerinin sentezi için kullanılan, stokiyometrik hesaplar yapılarak bazı kimyasalların belirli sıvılar içerisinde çözünmesiyle gerçekleşen ve malzemelerin homojen olarak üretilmesine olanak sağlayan bir ıslak kimyasal yöntemdir. Bu yöntemde, metal alkoksit, metal tuzları, nitratlar vb. moleküler bir öncü, su veya alkol içinde çözülerek hidroliz veya alkoliz yoluyla jel oluşturulur. Hidroliz/alkoliz sürecinden elde edilen jel ıslak veya nemli olduğu için, jelin istenilen özelliklere ve uygulamaya bağlı olarak uygun yöntemlerle kurutulması gereklidir. Örneğin, alkol içeriyorsa, kurutma işlemi alkolün yakılmasıyla gerçekleştirilir. Kurutma aşamasından sonra üretilen jeller toz haline getirilir (Bokov ve diğ. 2021).

Sol-jel metodu, uygun maliyetli bir yöntem olup düşük reaksiyon sıcaklığı sayesinde ürünlerin kimyasal bileşimi üzerinde iyi bir kontrol sağlar. Bu yöntem, seramik üretim sürecinde kalıplama malzemesi olarak kullanılabilmesi gibi, çeşitli uygulamalarda ince metal oksit filmleri arasında bir ara madde olarak da kullanılabilir. Sol-jel yöntemiyle elde edilen malzemeler, optik, elektronik, enerji, yüzey mühendisliği, biyosensörler, farmasötik ve ayırma teknolojileri gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır.

Bu çalışmada kullanılan nanoparçacıkların üretimi için öncelikle başlangıç malzemelerinin stokiyometrik hesaplaması yapılmıştır. Stokiyometrik hesaba göre hassas terazide tartılan başlangıç malzemeleri saf suda farklı beherler içerisinde çözdürülmüştür. Şelatlayıcı yani bağlayıcı olarak kullanılan sitrik asidin ($C_6H_8O_7$) de saf suda çözdürülmesinin ardından bütün çözeltiler birleştirilmiş ve sıcaklık

altında belirli bir süre manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Sonrasında jelleşme işlemi için etilen glikol ($C_2H_6O_2$) eklenerek sıcaklık $120^{\circ}C$ 'ye çıkarılmıştır. Jelleşme tamamlandıktan sonra malzemenin organik bileşiklerin uzaklaştırılması için malzeme, $500^{\circ}C$ 'de ısıtma plakasında yakılmıştır. Malzeme, 12 saat boyunca $600^{\circ}C$ 'de kül fırına konarak kalsinasyon işlemi (katı malzemenin yüksek sıcaklıkta ısıtılması) gerçekleştirilmiştir. Son olarak elde edilen malzeme havanda öğütülmüştür.



Şekil 3.1: Sol-jel yöntemi ile nanoparçacık üretim basamakları a) Sitrik asidin çözündürülmesi, b) Nitratlı başlangıç malzemelerinin çözündürülmesi, c) Çözürülen malzemelere etilen glikol eklenip sıcaklık ile karıştırılması, d) Jelleşme işlemi, e) Yakma işlemi, f) Son ürünün havanda öğütülmesi.

3.1.1.1 LaFeO₃ Üretimi

LaFeO₃ manyetik nanoparçacığının üretiminde sol-jel metodu kullanılmıştır. 4 g malzeme elde etmek için kullanılan başlangıç maddeleri ve miktarları Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1: LaFeO₃ manyetik nanoparçacığının üretim detayları.

LaFeO₃ Nanoparçacığının Üretiminde Kullanılan Malzemeler	Malzemelerin Miktarları
La(NO ₃) ₃	7.14 g
Fe(NO ₃) ₃	6.66 g
Sitrik Asit	69.21 g
Etilen Glikol	18.41 ml

3.1.1.2 MgFe₂O₄ Üretimi

MgFe₂O₄ manyetik nanoparçacığının üretiminde sol-jel metodu kullanılmıştır. 4 g malzeme elde etmek için kullanılan başlangıç maddeleri ve miktarları Tablo 3.2’de verilmiştir.

Tablo 3.2: MgFe₂O₄ manyetik nanoparçacığının üretim detayları.

MgFe₂O₄ Nanoparçacığının Üretiminde Kullanılan Malzemeler	Malzemelerin Miktarları
Mg(NO ₃) ₂	8 g
Fe(NO ₃) ₃	12.6 g
Sitrik Asit	131.1 g
Etilen Glikol	34.9 ml

3.1.2 Hummers Metoduyla Grafen Oksit Üretimi

1859 yılında R. E. Hummers tarafından geliştirilen Hummers metodu, grafen oksit üretiminde halen sıklıkla kullanılan bir kimyasal yöntemdir. Bu yöntemle elde edilen grafen oksit geniş bir yüzeye sahip olmaktadır ve bu da grafen oksidin çeşitli uygulamalarda kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır. Grafen oksit, grafen tabakalarının oksidasyonu sonucu elde edilen bir malzemedir. Grafen, karbon atomlarından oluşan tek atom kalınlığında bir yapıdır ve mükemmel elektriksel, termal ve mekanik özelliklere sahiptir.

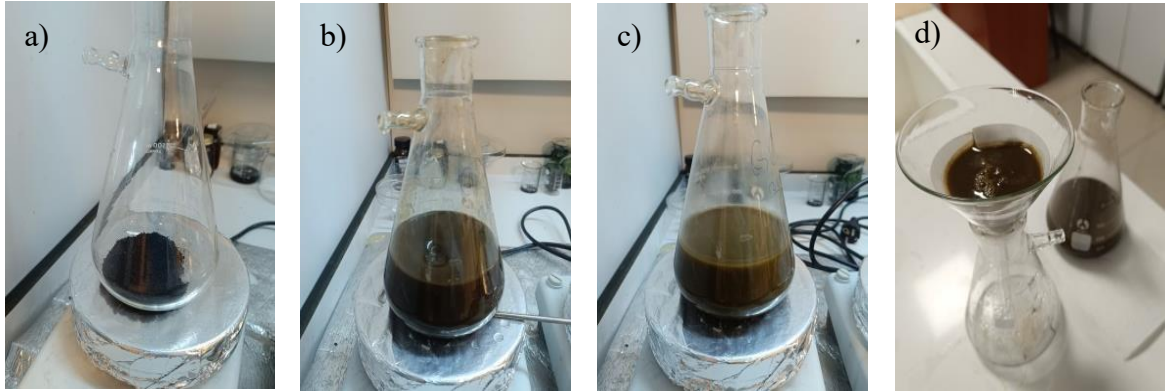
Grafen oksit, genellikle -OH (hidroksil), -COOH (karboksil), ve diğer oksijenli grupları içerir. Grafen oksit, grafenin karbon atomlarının bir kısmının

oksijen atomları ile yer değiştirmesi sonucu elde edilir. Bu nedenle grafen oksit, grafenin okside edilmiş bir formudur.

Hummers yönteminde başlangıç malzemesi olarak genellikle grafit kullanılır. Grafit, nitrik asit (HNO_3), sülfürik asit (H_2SO_4) ve potasyum permanganat (KMnO_4) gibi güçlü oksidasyon ajanları olan kimyasallarla karıştırılır. Bu asitler sayesinde oksijen atomları grafenin karbon atomlarına eklenir. Karışım ısıtılarak reaksiyon başlatılır. Bu aşamada potasyum permanganat, grafit üzerinde oksidasyon reaksiyonunu başlatır. Grafit, karbon yapıları oksitlenir ve grafen okside dönüşür. Reaksiyonun devam etmesi için karışım ısıtılır ve karıştırılır. Bu işlemler, grafen oksit oluşumunu hızlandırır. Reaksiyonun kontrolsüz devam etmesini önlemek ve istenmeyen asitleri çıkarmak için karışım soğutulur ve su eklenir. Bu aşama, reaksiyonu durdurur ve arındırma sağlar. Karışımdan istenmeyen tuzlar ve artıkların ayrılması için süzdürme işlemi uygulanır. Bu aşamada oluşan çözelti, szdrlerek katı ve sıvı ayrılır. Süzdürme sonucu elde edilen katı, kurutularak grafen oksit halini alır. Hummers yöntemi maliyeti düşük bir yöntemdir. Kullanılan başlangıç malzemeleri ticari olarak kolayca temin edilebilir.

Bu çalışmada kullanılan GO sentezinde, yapılan hesaplamalar sonucunda ilk olarak 2.5 g grafit tozu ve 1.25 g sodyum nitrat (NaNO_3) behere konulmuştur. 57.5 mL sülfürik asit (H_2SO_4) eklenerek manyetik karıştırıcıda buz banyosu içerisinde, 600 rpm'de karıştırılmıştır. Bu adım, grafit yüzeyine nitrasyon sürecini gerçekleştirmiştir. Daha sonra 7.5 g olarak hassas terazide tartılan potasyum permanganat (KMnO_4) karışıma eklenmiştir. Hızlı eklenmesi reaksiyonun hızlı bir Şekilde gerçekleşip taşmasına neden olabileceği için yavaşça eklenmeye dikkat edilmiştir. Yarım saat boyunca çözelti buz banyosunda 500 rpm'de karıştırılıp srenin sonunda buz banyosu kaldırılmıştır. Ardından 35°C 'de 2 saat karıştırılmıştır. İki saatin sonunda karışıma 250 mL saf su eklenmiştir. Bir saat daha karıştırılarak çözeltiye 5 mL hidrojen peroksit (H_2O_2) eklenmiş ve sıcaklık kapatılmıştır. Sıcaklık olmadan bir saat daha karıştırılmasının ardından sentez tamamlanmıştır. Potasyum permanganatın kullanım amacı grafit yüzeyinde oksidasyon reaksiyonlarına yardımcı olmaktır. Hidrojen peroksit ise grafen tabakalarının oksitlenmesini hızlandırdığı için reaksiyonu hızlandırıcı rol oynar. Sentez sonunda, grafen oksit süzdürme aşamasından geçmiştir. Yani su ile yıkanarak pH ayarlanmıştır. Süzdürme ve yıkama

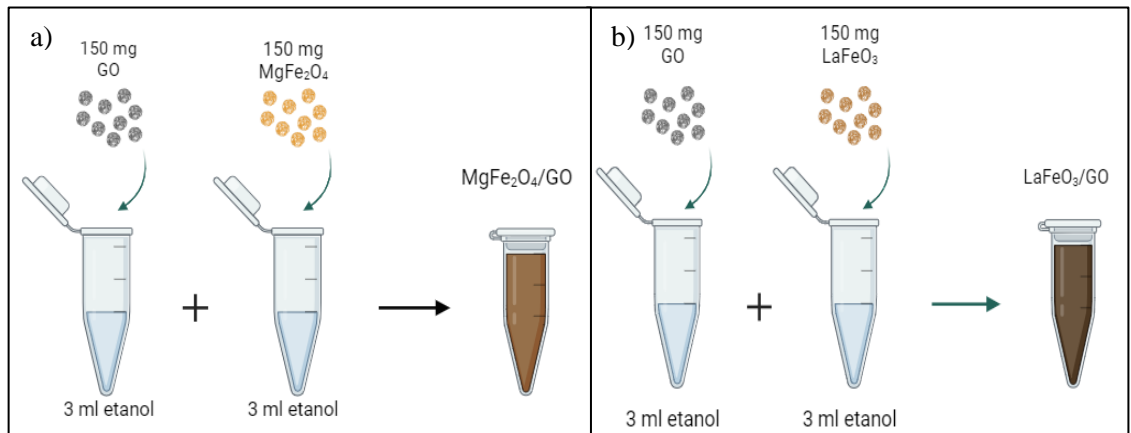
işlemi sayesinde, reaksiyon sırasında oluşan yan ürünler ve kimyasallar uzaklaştırılması hedeflenmiştir.



Şekil 3.2: Hummers metoduyla grafen oksit üretimi a) Grafit tozu ve NaNO_3 eklenmesi, b) Buz banyosunun kaldırılmasının ardından karıştırma işlemi, c) Saf su ekleme işlemi, d) Yıkama ve süzdürme aşaması.

3.2 Kompozit Malzemelerin Oluşturulması

Nanokompozit malzemeleri hazırlamak için GO, MgFe_2O_4 , LaFeO_3 malzemelerinin her birinden 150 mg alınıp (GO için 2 adet) 3 ml etanol içerisinde alınmış ve $\text{MgFe}_2\text{O}_4/\text{GO}$ LaFeO_3/GO şeklindeki 2 süspansiyon oda sıcaklığında 1 saat ultrasonik banyoda karıştırılmıştır. Ardından karışımlar süzdürülüp saf su ile yıkanmıştır. Son olarak fırına konulup kuruma aşamasından sonra kompozit malzemeler toz şeklinde elde edilmiştir (Hosseini ve diğ. 2018).



Şekil 3.3: Kompozit malzemelerin oluşturulması a) $\text{MgFe}_2\text{O}_4/\text{GO}$ kompozitinin oluşturulması, b) LaFeO_3/GO kompozitinin oluşturulması.

4. BULGULAR

4.1 Malzemelerin Analiz Yöntemleri

4.1.1 XRD Ölçümleri

XRD (X-Ray Diffraction), X-ışını kırınımı anlamına gelir ve kristalin yapıların analiz edilmesi için kullanılan bir tekniktir. XRD'nin çalışma prensibi, X-ışınlarının kristal yapı üzerinde saçılması ve bu saçılmanın belirli bir açıda kaydedilmesine dayanır.

Çalışmamızda üretilen LaFeO_3 ve MgFe_2O_4 nanomalzemelerin XRD desenleri Cu-K α X-ışını kullanılarak $2\theta=20-80^\circ$ aralığında 0.02° lik adımlar ile ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlardan oluşan back-round eğrisi MATCH programı yardımıyla çıkartılarak MgFe_2O_4 için Şekil 4.1'de, LaFeO_3 için Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

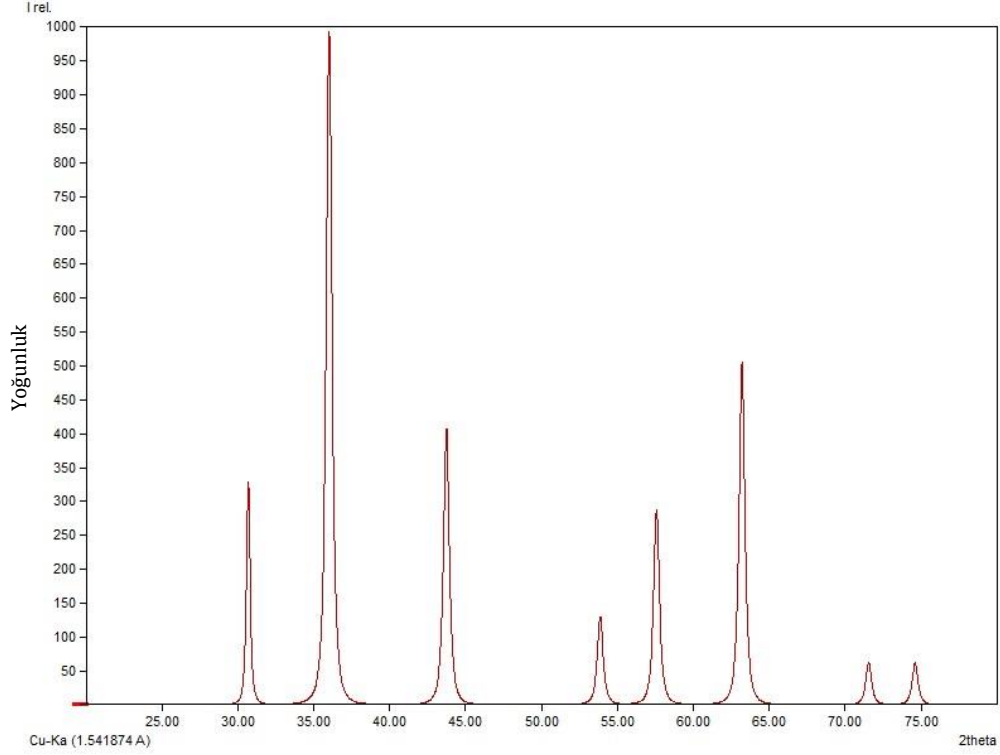
$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos \theta} \quad (1)$$

Bir nanoparçacığın boyutu, Debye Scherrer denklemi kullanılarak XRD grafiğinden hesaplanabilir (Bokuniaeva ve Vorokh 2019). Denklemden;

- K: Scherrer sabiti (genellikle 0.9)
- λ : X ışını dalga boyu (Cu için $\lambda=0.15418$ nm)
- β : Pik genişliği (radyan)
- θ : Bragg açısı (radyan)

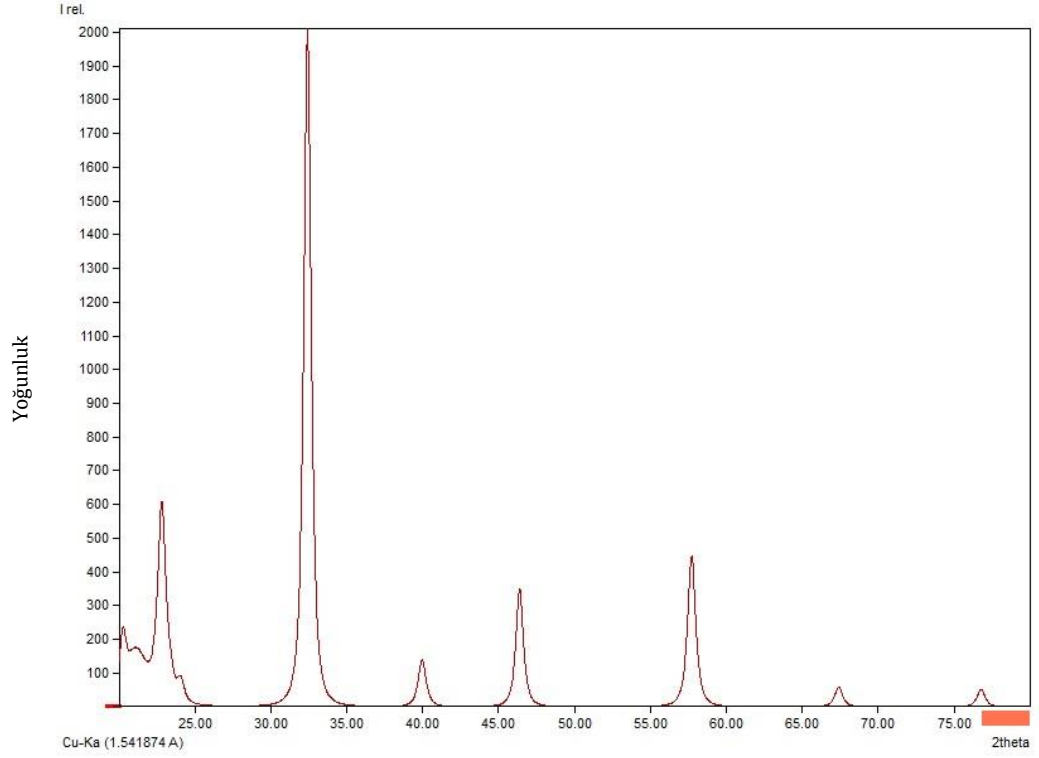
Bu denklem, kristalit boyutunu, XRD desenindeki pik genişliği ve Bragg açısıyla ilişkilendirir. Pik genişliği, FWHM (Full Width at Half Maximum) olarak ifade edilir ve bir pikin yarısının maksimum yüksekliği olduğu iki nokta arasındaki

mesafeyi temsil eder. Bragg açısı, X-ışınlarının bir kristal yapısından yansıtıldığı açıdır.



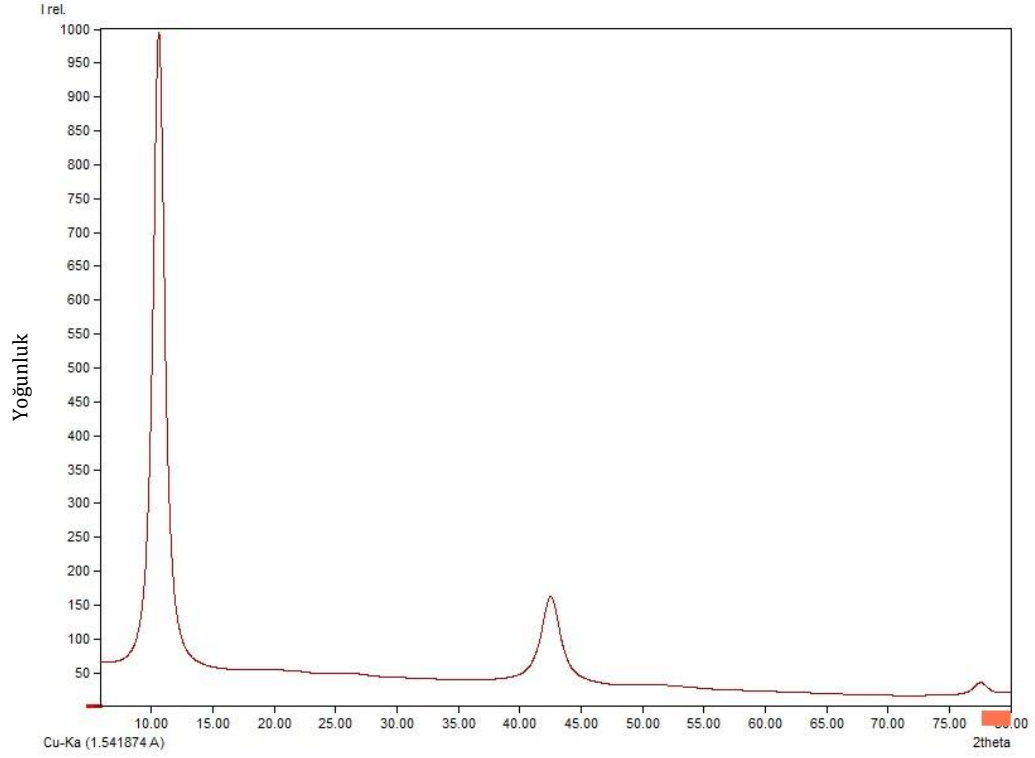
Şekil 4.1: MgFe₂O₄ nanoparçacığının XRD grafiği.

Şekil 4.1’de MgFe₂O₄ malzemesine ait kırınım pik değerleri gösterilmektedir. Bu grafikten (220), (311), (400), (422), (333), (440) düzlemlerine karşılık gelen pik değerleri sırasıyla 30.70°, 36.02°, 43.70°, 53.85°, 57.57°, 63.22° lik 2θ değerinde olduğu gözlenmektedir. Literatürde belirtilen MgFe₂O₄ pikleriyle karşılaştırıldığında bu piklerin MgFe₂O₄ spinel ferrit şeklinde fcc-Fd3m uzay grubunda olduğu belirlenmiştir (JCPDS kart numarası: 73-2410), (Desai ve diğ. 2021). Ayrıca grafikte en yüksek şiddete sahip 2θ değeri 36.02° açısında görülmüştür. Denklem (1)’de verilen Debye Scherrer denklemi ile bu değerler kullanılarak hesaplama yapıldığında parçacıklara ait kristalit boyutu 22.62 nm olarak bulunmuştur.



Şekil 4.2: LaFeO₃ nanoparçacığının XRD grafiği.

Şekil 4.2’de görülen LaFeO₃ perovskite yapısına ait XRD analizine bakıldığında grafikteki piklerin literatürdeki LaFeO₃ pikleri ile eşleştiği görülmektedir (Lee ve diğ. 2013). LaFeO₃ için, kırınım tepe noktaları (100), (110), (111), (200), (211), (220) ve (310) düzlemlerine karşılık gelen sırasıyla, 22.79°, 32.42°, 39.86°, 46.35°, 57.72°, 68.15° ve 76.64° lik 2θ değerinde görülmektedir. En yüksek pik değeri ise 32.42°’dir. Bu kırınım deseninden Denklem (1) kullanılarak hesaplama yapıldığında parçacıkların boyutu 17.80 nm olarak bulunmuştur.



Şekil 4.3: Grafen oksidin XRD grafiği.

Ayrıca GO yapısının incelenmesi için XRD analizi yapılmıştır (Şekil 4.3). Genel olarak GO için en yüksek şiddete sahip ana pikin yaklaşık 10° 'de olması nedeniyle ölçüm aralığı $0-80^\circ$ aralığında alınarak XRD ölçümleri yapılmıştır. GO'ya ait ana pikin 2θ değeri 10.57° 'de görülmektedir. Bu tepe noktası, (001) kristal düzlemine karşılık gelmekte olup literatürdeki benzer GO üretiminde elde edilen sonuçlarla uyumlu olduğu belirlenmiştir (Yasin ve diğ. 2018).

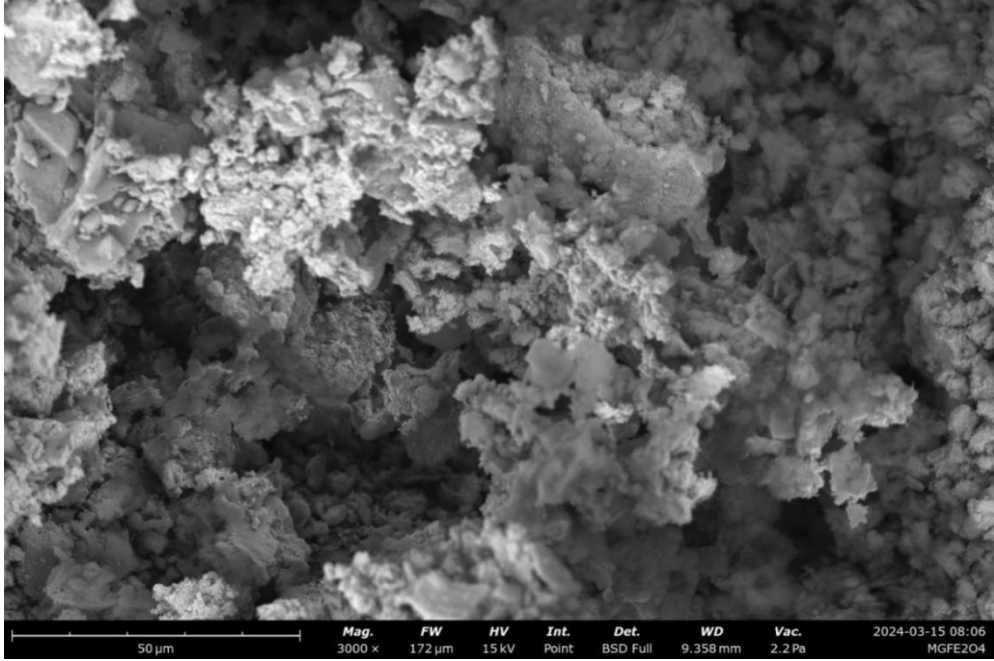
Bu sonuçlar ışığında XRD analiz yöntemi bakımından çalışmanın amacı doğrultusunda istenen nano yapılar başarılı bir şekilde üretilmiştir.

4.1.2 SEM Analizleri

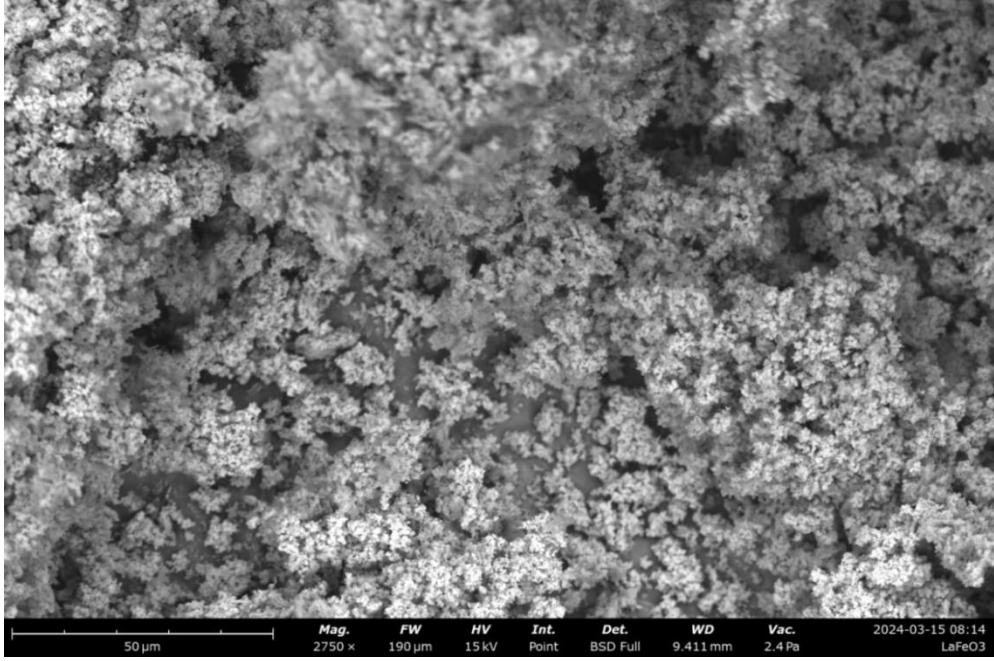
SEM, taramalı elektron mikroskobu, (Scanning Electron Microscopy) örnek yüzeyini incelemek ve detaylı görüntüler elde etmek için kullanılan güçlü bir mikroskop tekniğidir. Bu analiz yöntemi, örnek yüzeyine odaklanan bir demet

elektron kullanır ve yüzeyden yansıyan veya saçılan elektronları algılayarak yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilir.

Üretilen malzemelerin morfolojik özelliklerini incelemek için SEM analizi yapılmıştır. Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te sırasıyla $MgFe_2O_4$ ve $LaFeO_3$ nanomalzemelerinin SEM görüntüleri yer almaktadır. Deney şartları oda sıcaklığında yaklaşık 3000X büyütme ve 15 kV enerjili elektronlar ile yapılmıştır. Elde edilen görüntülerden her bir malzemenin nano boyutlarda başarıyla sentezlendiği ve XRD sonuçlarını desteklediği görülmektedir. Ayrıca parçacıkların küresel formda oluştuğu ve kümeler halinde toplandığı gözlenmektedir.

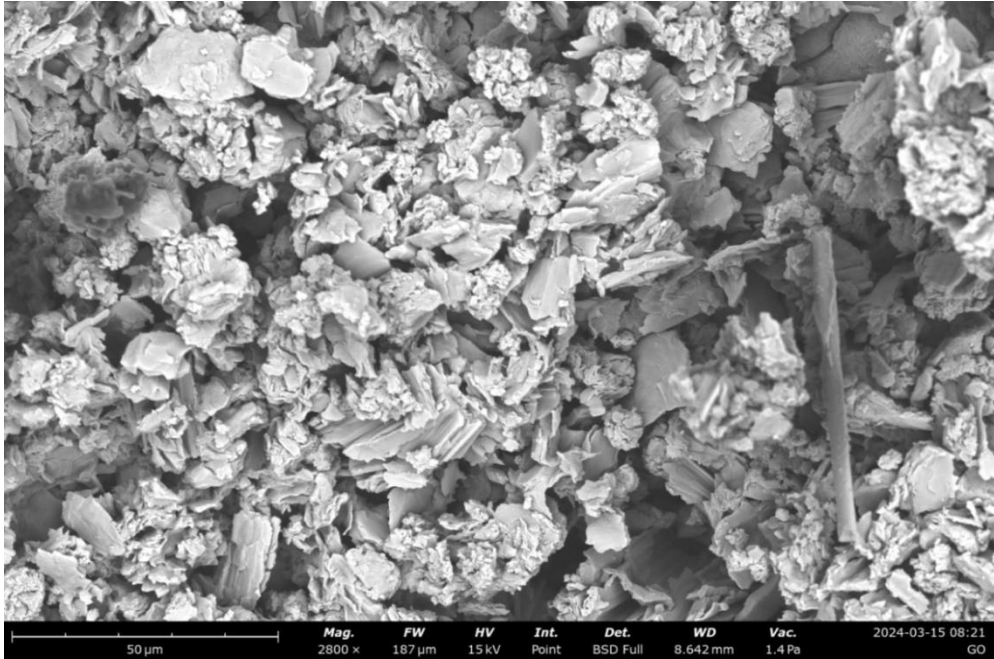


Şekil 4.4: $MgFe_2O_4$ nanoparçacığına ait SEM görüntüleri.



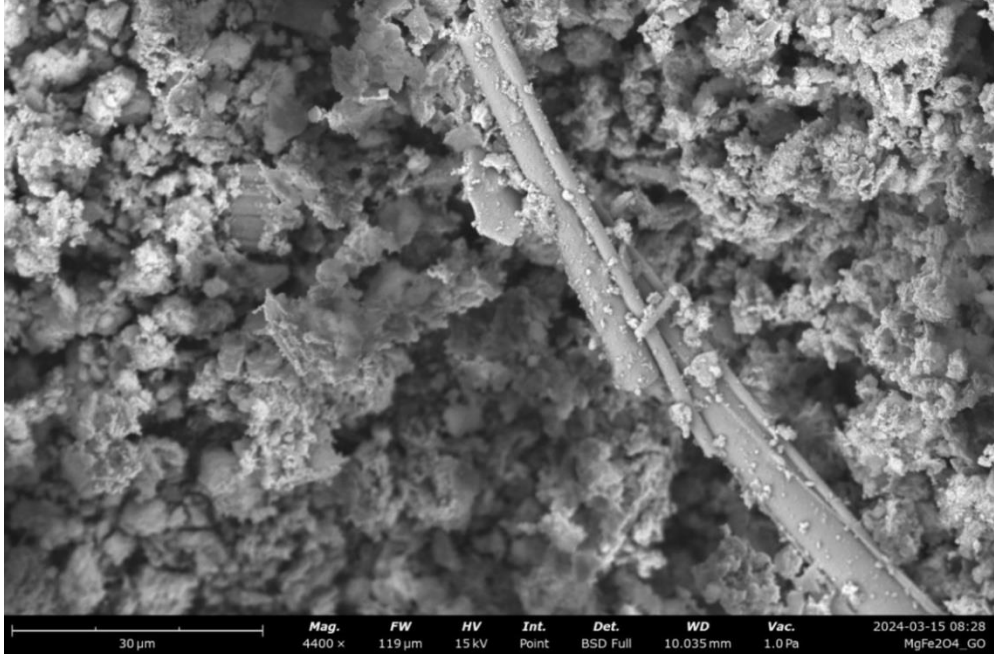
Şekil 4.5: LaFeO₃ nanoparçacığına ait SEM görüntüleri.

Şekil 4.6’da Hummers metodu ile üretilen grafen oksit malzemesine ait SEM görüntüleri verilmiştir. Görüntülerde grafen oksidin pullar halinde yaklaşık 1 ile 10 µm aralığında üretildiği ve yapısı gereği kırışıklıklar ve katlanmalar olduğu gözlenmektedir. Elde edilen sonuçlar, XRD ölçümleri ve literatürdeki çalışmalarla da uyumludur.

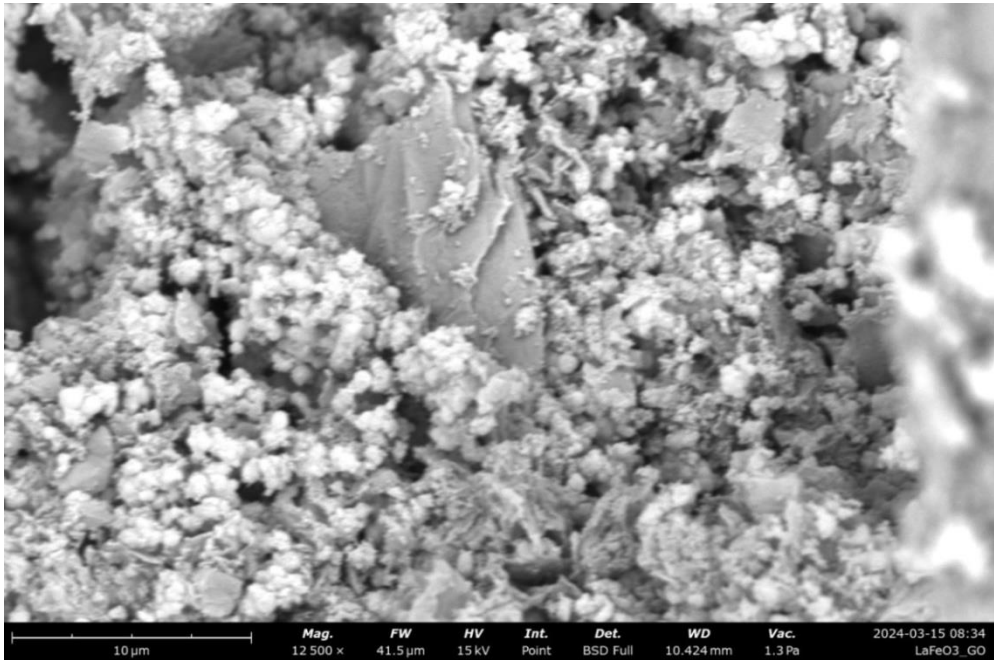


Şekil 4.6: Grafen oksidin SEM görüntüleri.

Şekil 4.7 ve şekil 4.8’de ise $MgFe_2O_4/GO$ ve $LaFeO_3/GO$ kompozit yapılarına ait SEM görüntüleri yer almaktadır. Görüntüler incelendiğinde nanoparçacıkların grafen oksit yüzeyine tutunduğu görülmektedir. Bu da $MgFe_2O_4/GO$ ve $LaFeO_3/GO$ kompozitlerinin başarıyla elde edildiğini göstermektedir.



Şekil 4.7: $MgFe_2O_4/GO$ kompozitine ait SEM görüntüleri.



Şekil 4.8: $LaFeO_3/GO$ kompozitine ait SEM görüntüleri.

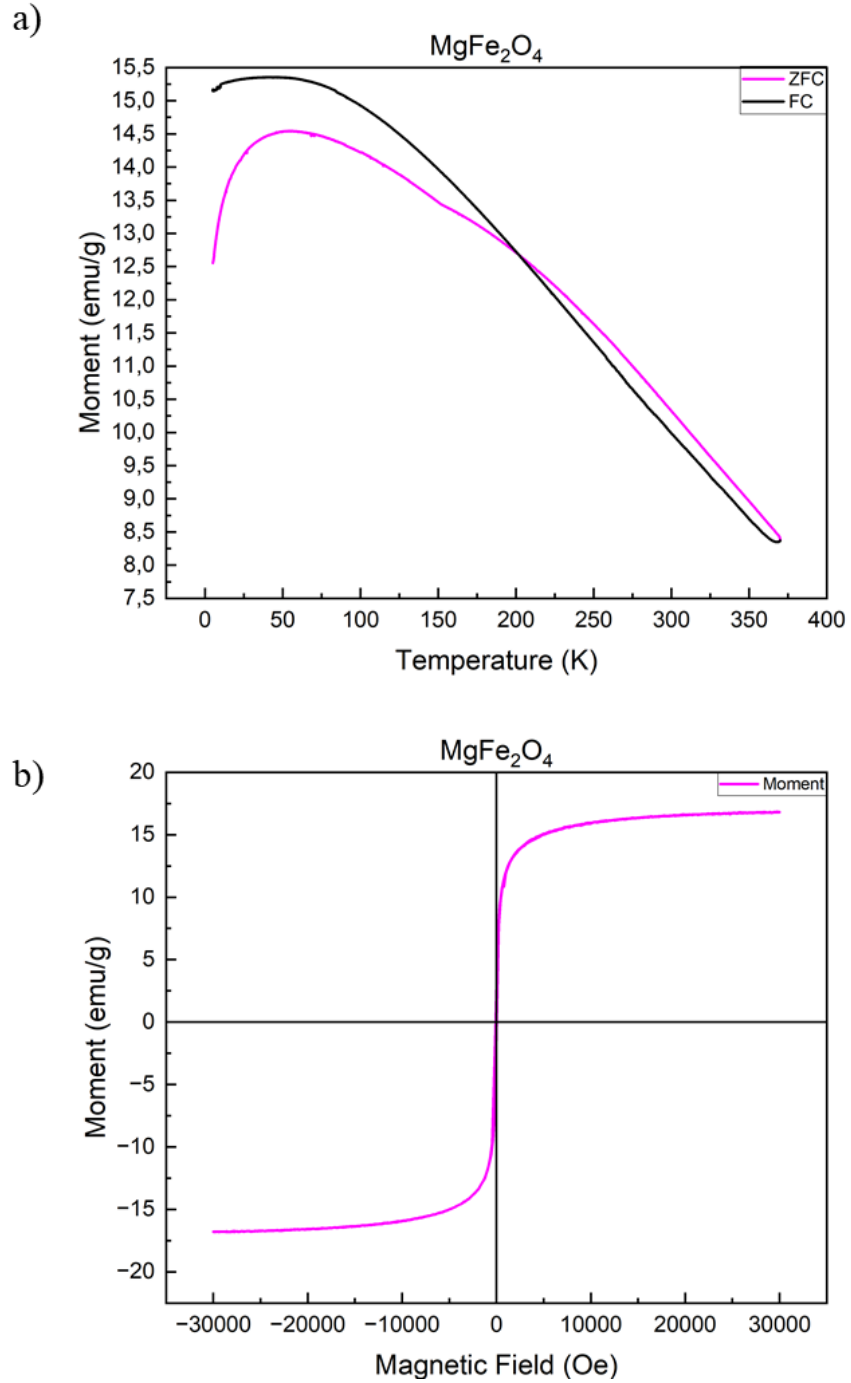
4.1.3 Manyetizasyon Ölçümleri

Manyetizasyon ölçümleri, bir malzemenin manyetik özelliklerini anlamak ve karakterize etmek için yapılan deneylerdir. Bu ölçümler genellikle manyetik momentin dış bir manyetik alana nasıl tepki verdiğini, sıcaklık değişimlerinin manyetik özelliklere etkisini ve malzemenin manyetik faz geçişlerini anlamak için yapılır. Çalışmamızda manyetik nanoparçacıkların manyetizasyon ölçümleri, manyetometre ve SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) manyetik özellik ölçüm cihazları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Manyetik Moment (M) ve Sıcaklık (T) İlişkisi: MT grafiği, malzemenin manyetik momentinin sıcaklık değişimine karşı olan ilişkisini gösterir. Bu ölçümlerden Bloklama sıcaklığı (T_B), Curie sıcaklığı (T_C) veya Néel sıcaklığı (T_N) gibi, farklı türdeki manyetik malzemelerin kritik manyetik faz geçiş sıcaklık değerleri elde edilir.

Manyetik Moment (M) ve Manyetik Alan (H) İlişkisi: MH grafiği, malzemenin manyetik momentinin dış bir manyetik alana karşı olan ilişkisini, manyetik momentin manyetik alanın etkisi altında nasıl değiştiğini ve doyum manyetizasyonu (M_s) ve zorlayıcı alan (coersive field- H_c) değerlerini belirlemek için kullanılır.

Manyetizasyon ölçümlerinde MT (sıcaklığa karşı manyetik moment) Sıfır Alan Soğutmalı (Zero Field Cooled-ZFC) ve Alan Soğutmalı (Field Cooled-FC) prosedürleri takip edilerek 5 K ile 370 K arasında 500 Oe (50 mT)'lik sabit manyetik alan altında; MH (manyetik alana karşı manyetik moment) grafikleri ise oda sıcaklığında -30000 Oe (-3T) ile 30000 Oe (3T) manyetik alan arasında ölçülmüştür.

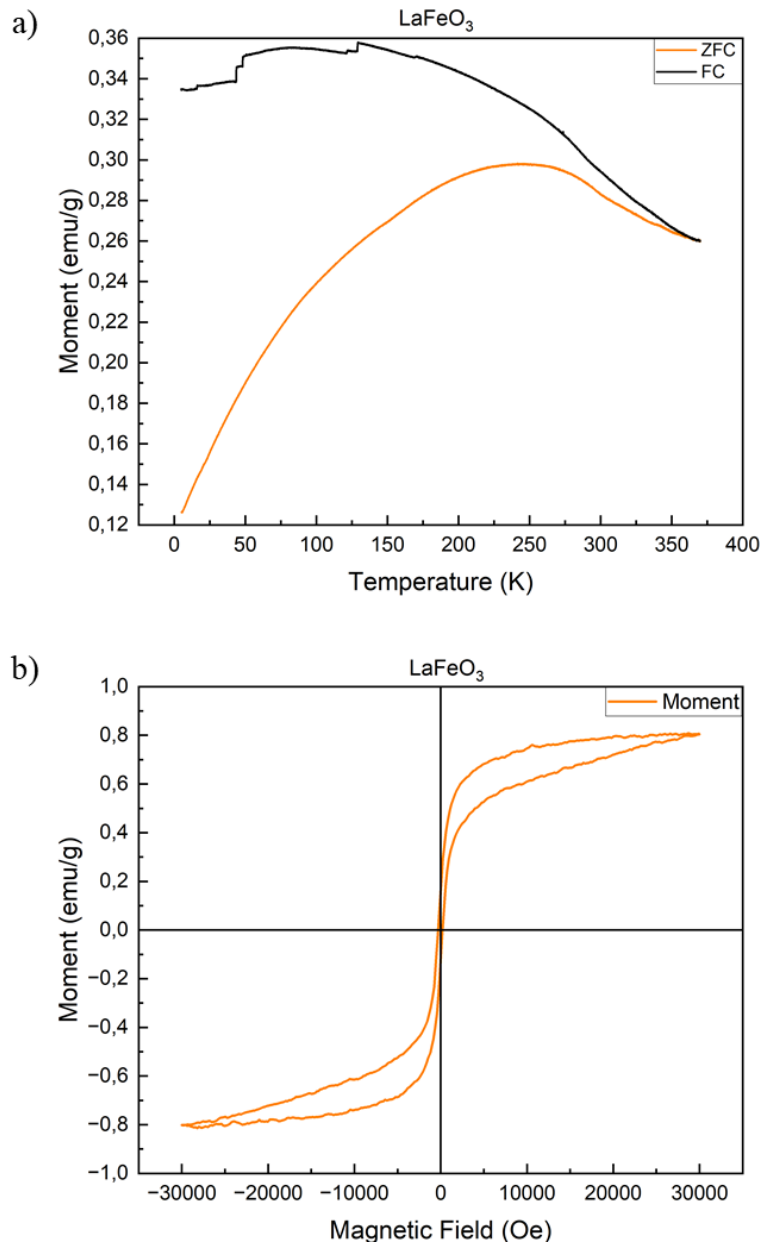


Şekil 4.9: MgFe₂O₄ malzemesinin MT ve MH grafikleri a) MT grafiği, b) MH grafiği.

Şekil 4.9-a'da MgFe₂O₄ nanoparçacıklarına ait MT ölçümü verilmiştir. Bu ölçümden malzemenin mıknatıslanma değerinin sıcaklık artışına bağlı olarak hızlı bir biçimde azaldığı ve 370 K değerine kadar azalmanın devam ettiği gözlenmiştir. Burada ZFC (mor) ve FC (siyah) eğrilerinin belirli bir sıcaklıkta ayrıldığı görülmektedir. Bu sıcaklık tersinmezlik sıcaklığı (T_{irr}) olarak bilinir. Nanoparçacıklar için kritik sıcaklık olan T_B sıcaklığı ZFC eğrisinin maksimum

noktasına ait sıcaklık değeri olarak tanımlanır. Yapılan MT ölçümünden MgFe_2O_4 nanoparçacıklarına ait T_{Ir} değeri 202 K ve T_{B} sıcaklık değeri 55 K olarak belirlenmiştir.

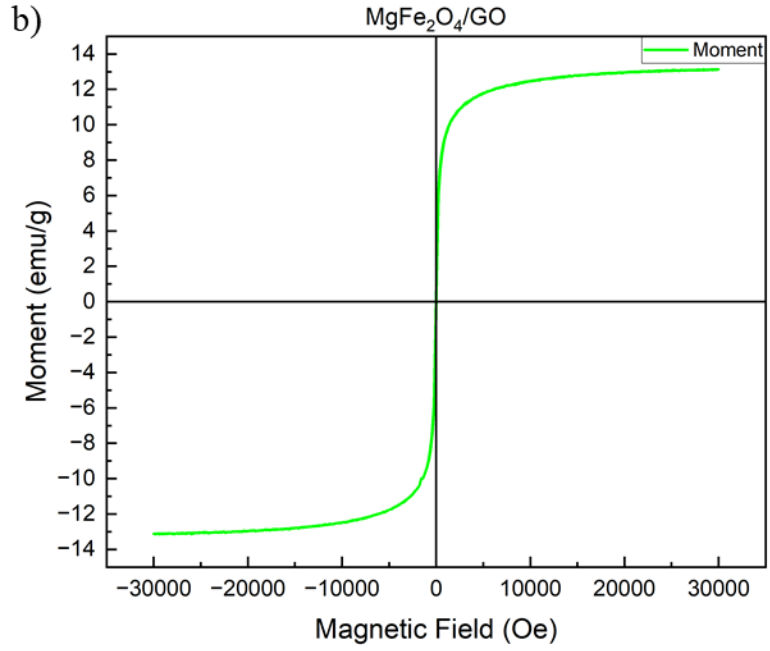
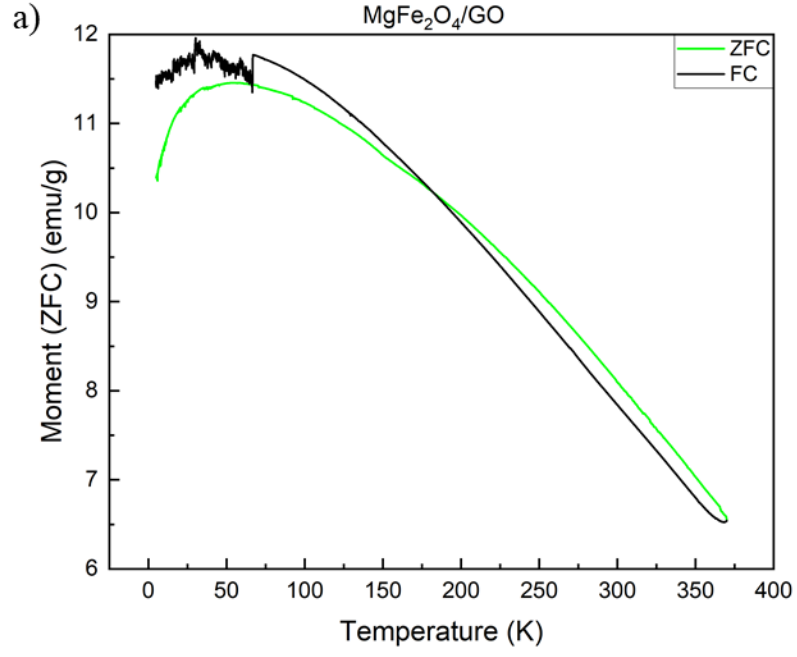
MgFe_2O_4 nanoparçacıklarına ait oda sıcaklığında alınan dış manyetik alana bağlı mıknatıslanma MH (histeresis) ölçümü Şekil 4.9-b'de verilmiştir. Oda sıcaklığında alınan ölçümler sonucunda elde edilen histeresis grafiğinden malzemenin M_s doyum değeri yaklaşık 16 emu/g, H_c değeri ise 2.3 emu/g olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.10: LaFeO_3 nanoparçacığının MT ve MH grafikleri a) MT grafiği, b) MH grafiği.

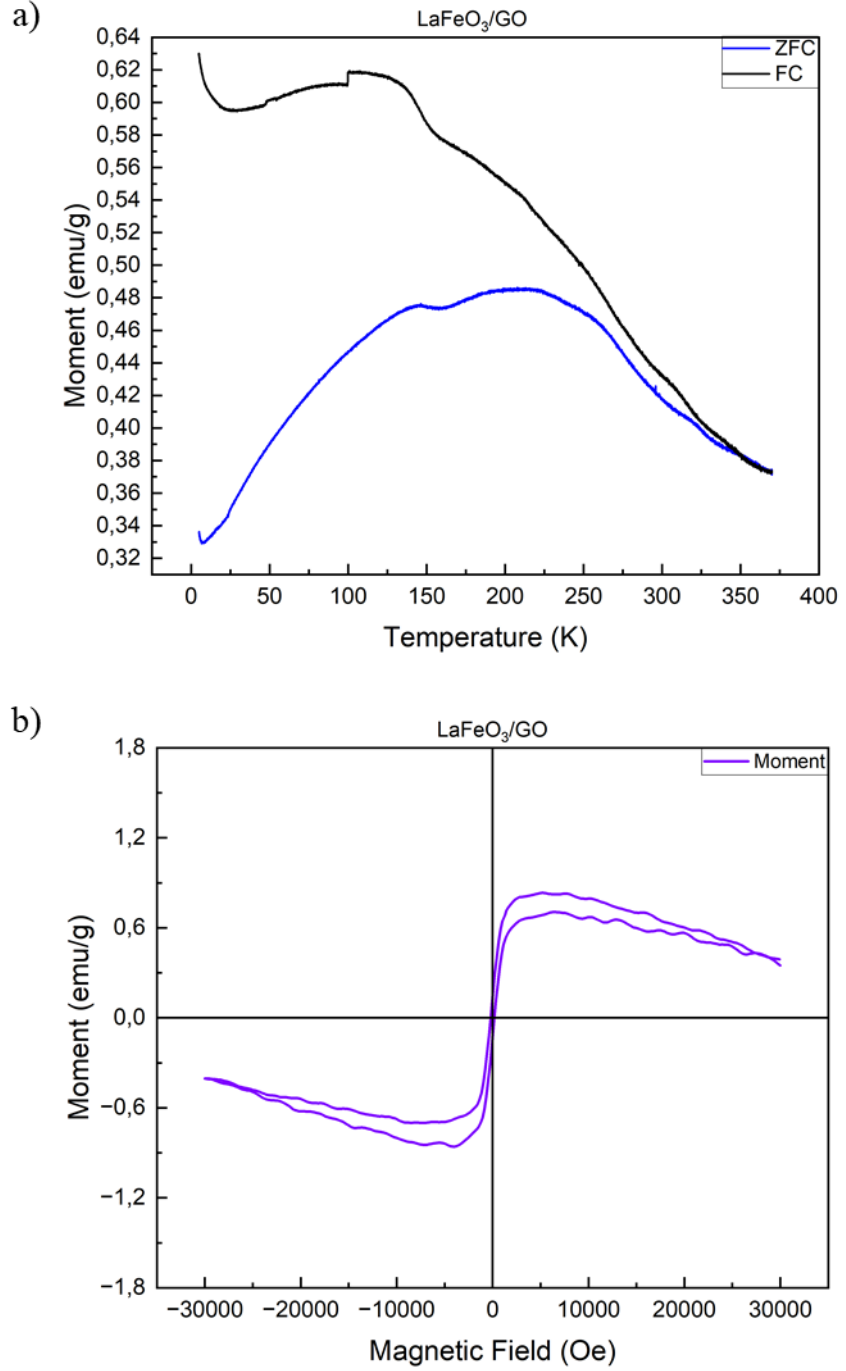
Çalışmada üretilen LaFeO_3 nanomalzemesi için MT ve MH ölçümleri Şekil 4.10'da verilmiştir. Şekil 4.10-a'da grafiği verilen MT ölçümünde sıcaklık değeri 500 Oe'lik manyetik alan altında 5 K'den 370 K'e kadar ZFC ve 370 K'den 5 K'e kadar FC protokolleriyle ölçülmüştür. Elde edilen veriler ışığında ZFC ve FC eğrisi arasında belirgin bir fark olduğu, ZFC eğrisinde düşük sıcaklıktan yüksek sıcaklık bölgesine doğru gidilirken manyetizasyon değeri artışa geçip yaklaşık 245 K değerlerinden sonra manyetizasyonun düşüş eğilimine geçtiği; diğer yandan ZFC ve FC eğrisinin 365 K değerinde kesiştiği gözlenmiştir. Cihazın maksimum sıcaklık değeri 370 K olduğu için bu noktadan daha yüksek sıcaklıklarda ölçüm alınamaması nedeniyle tam paramanyetik durumun göstergesi olan düşük manyetizasyon değerlerine ulaşamamıştır. Fakat iki eğrinin kesiştiği noktadaki kritik sıcaklık değeri yaklaşık olarak 365 K olarak belirlenmiştir. Şekil 4.10-b'de verilen histeresis eğrisi ile birlikte değerlendirildiğinde malzemenin, ferromanyetik özellik gösterdiği görülmektedir. Literatürde yapılan araştırmada LaFeO_3 malzemesine ait T_C değeri yaklaşık 730 K olarak belirtilmiştir (Thuy ve diğ. 2012). Bu durum malzemenin oda sıcaklığında ferromanyetik durumda olduğunu göstermektedir. Şekil 4.10-b'de verilen LaFeO_3 nanomalzemesine ait histeresis ölçümüne bakıldığında M_s doyum değeri 0.77 emu/g, kalıcılık mıknatıslanma M_r değeri 0.15 emu/g ve H_c değeri 500 Oe olarak belirlenmiştir.

Etanol içerisinde 1:1 oranında Np:GO süspansiyonları oluşturularak elde edilen Np/GO kompozit yapılarının kurutulmasından sonra manyetik ölçümleri tekrar yapılmıştır.



Şekil 4.11: MgFe₂O₄/GO malzemesinin MT ve MH grafikleri a) MT grafiği, b) MH grafiği.

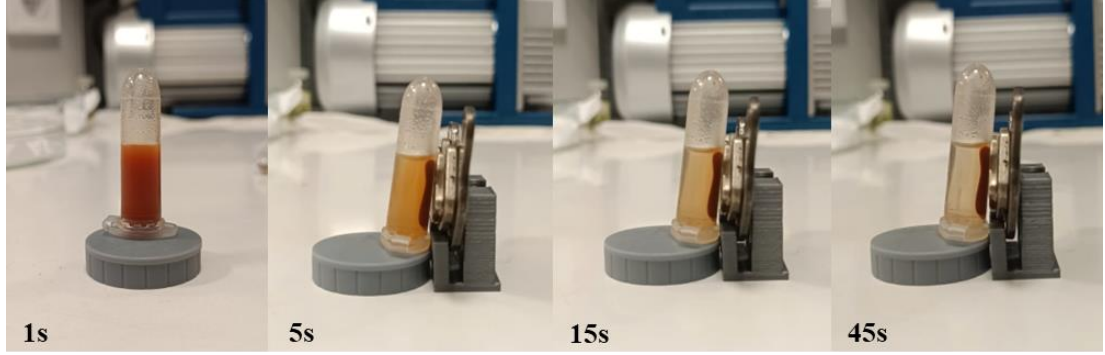
Şekil 4.11-a'da MgFe₂O₄/GO kompozit yapısına ait MT ve Şekil 4.11-b'de MH ölçümleri verilmiştir. Bu ölçümlerde oluşan MgFe₂O₄/GO kompozit yapısında bulunan GO'nun manyetik sinyalinin olmaması veya çok düşük olması nedeniyle Şekil 4.9'da verilen eğrilerin değişmediği gözlenmektedir.



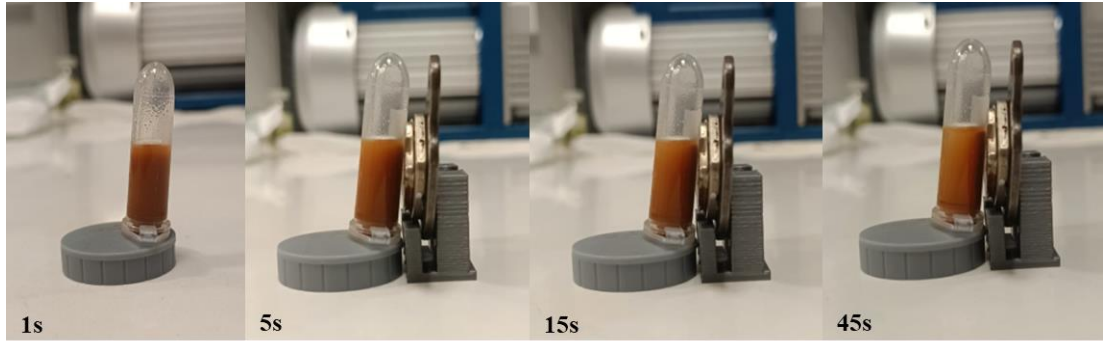
Şekil 4.12: LaFeO₃/GO malzemesinin MT ve MH grafikleri a) MT grafiği, b) MH grafiği.

Diğer yandan Şekil 4.12-a'da LaFeO₃/GO kompozit yapısına ait MT ve Şekil 4.12-b'de MH eğrileri verilmiştir. MT ölçümünde ZFC ve FC eğrilerinde yaklaşık 140 K civarında farklı bir faz geçişi olarak tanımlanabilecek bir tepe noktası gözlenmektedir. Bu durum nanoparçacıkların tek başına ölçümlerinden elde edilen Şekil 4.10-a MT eğrisinden farklı olarak görülmektedir. Ayrıca manyetik moment değerlerinin de bir miktar büyük olduğu belirlenmiştir. Bu durum MH eğrisinde M_s değerinden doğrulanmıştır (Şekil 4.12-b). Bir önceki MgFe₂O₄/GO kompozit yapıda

bu durumun oluşmamasının sebebi LaFeO_3 nanoparçacıkların manyetik moment değerlerinin düşük olmasıyla açıklanabilir. GO'dan gelen düşük manyetik sinyalin LaFeO_3/GO kompozit yapısında ortaya çıktığı düşünülmektedir. GO'ya atfedilen bu düşük sinyalin üretim aşamasında oluşan safsızlıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

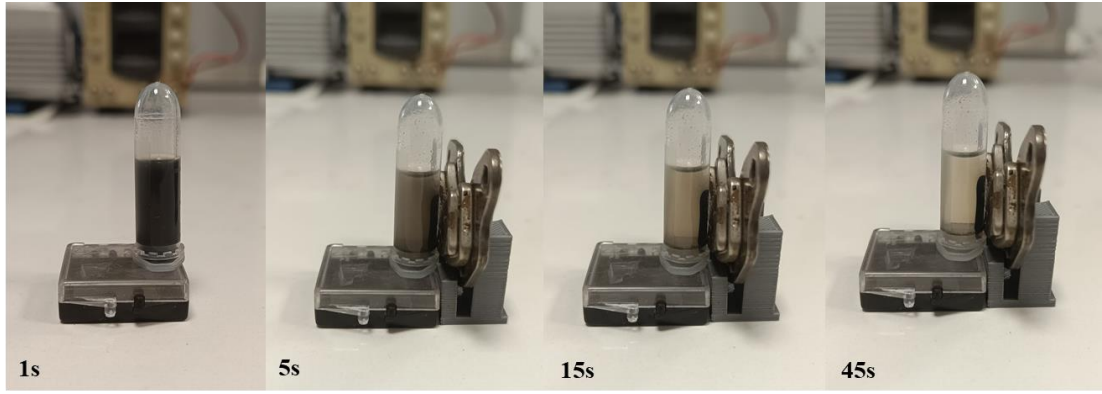


Şekil 4.13: MgFe_2O_4 nanoparçacığının zamana bağlı manyetik alana verdiği cevap.

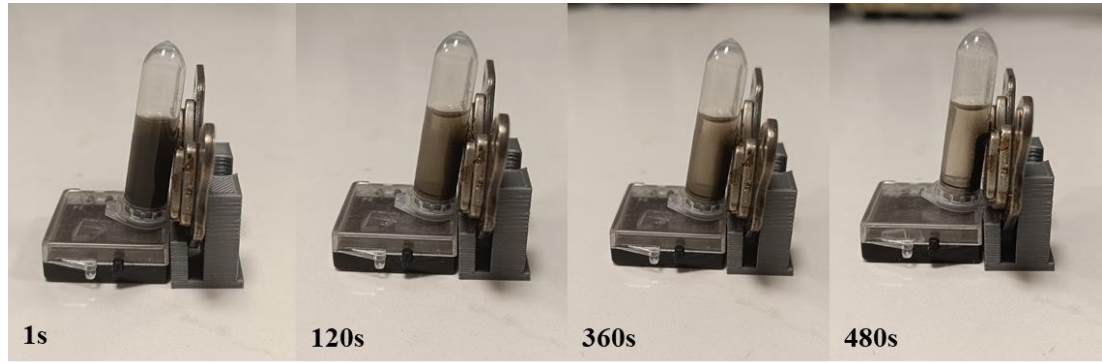


Şekil 4.14: LaFeO_3 nanoparçacığının zamana bağlı manyetik alana verdiği cevap.

Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'te MgFe_2O_4 ve LaFeO_3 nanoparçacıklarıyla elde edilen süspansiyonların zamana bağlı (1s, 5s, 15s ve 45s) olarak manyetik alana verdikleri cevap incelenmiştir. Farklı zamanlara göre her iki nanomalzemeye ait görseller incelendiğinde MgFe_2O_4 'ün LaFeO_3 nanoparçacıklarına göre cevap hızının daha fazla olduğu görülmektedir. Bu da MgFe_2O_4 nanoparçacıklarının manyetik alınganlıklarının daha yüksek olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.15: MgFe₂O₄/GO kompozitinin zamana bağlı manyetik alana verdiği cevap.



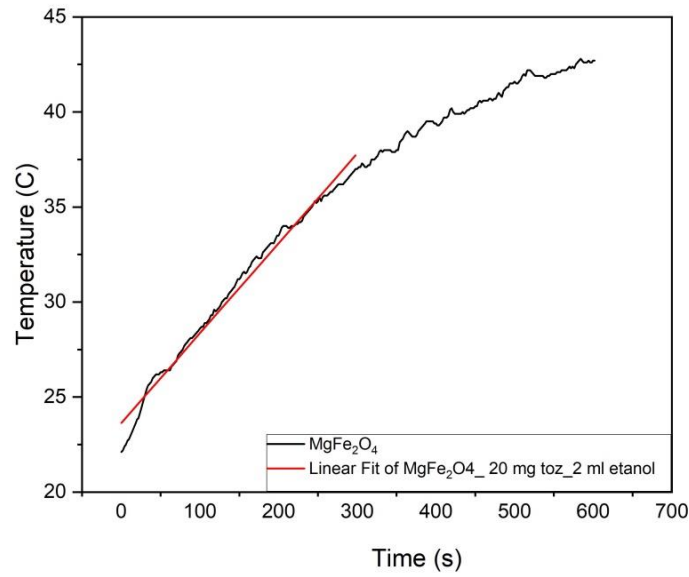
Şekil 4.16: LaFeO₃/GO kompozitinin zamana bağlı manyetik alana verdiği cevap.

Şekil 4.15 ve Şekil 4.16’da ise sırasıyla MgFe₂O₄/GO ve LaFeO₃/GO kompozit yapılarına ait süspansiyonların zamana bağlı olarak manyetik alana verdikleri cevap incelenmiştir. Bir önceki GO eklenmemiş süspansiyonlara (kiremit rengi) göre rengin siyaha dönmesi GO’nun renginden kaynaklanmaktadır. Şekillerden MgFe₂O₄/GO kompozit yapısının LaFeO₃/GO kompozit yapısına göre manyetik alana daha hızlı cevap verdiği görülmektedir. Ayrıca elde edilen sonuçlar Şekil 4.13 ve Şekil 4.14’te yer alan MgFe₂O₄ ve LaFeO₃ malzemelerinin cevaplarıyla karşılaştırıldığında, MgFe₂O₄ malzemesinden elde edilen cevabın MgFe₂O₄/GO kompozitinin cevabı ile uyumlu olduğu ancak LaFeO₃/GO kompozitinin manyetik alana verdiği cevabın LaFeO₃ malzemesine göre daha yavaş olduğu gözlemlenmiştir. Fakat GO’lu süspansiyonlarda rengin tamamen şeffafa dönüşmesi, nanoparçacıkların tamamının GO’ya tutunarak birlikte hareket ettiğini göstermektedir.

Manyeto Termal Ölçümler: Manyetik alan içerisindeki manyetik nanoparçacıklarının sıcaklık değişimlerini incelemek için bu ölçümler kullanılır.

Özellikle AC alan altında zamana bağlı sıcaklık değişim grafiklerinden elde edilen veriler kullanılarak SAR (Specific Absorption Rate) değerleri hesaplanmaktadır. Bu SAR değeri özel emilim oranı anlamına gelir ve elektromanyetik alan maruziyeti altındaki bir malzemenin içerdiği enerji miktarını ölçen bir parametredir. SAR, genellikle radyofrekans (RF) enerjiye maruz kalan biyolojik dokuların ısınma potansiyelini değerlendirmek için kullanılır ve Watt başına kilogram (W/kg) cinsinden ifade edilir. Ölçüm, elektromanyetik enerjinin birim kütleye ne kadar enerji aktardığını gösterir.

Çalışmada LaFeO_3 , MgFe_2O_4 ve GO için 20 mg toz örnek 2 mL etanol içerisinde çözdürülerek 300 kHz'lik frekansta AC manyetik alan ile 100 A'lık akım oluşturularak ölçümler alınmıştır.

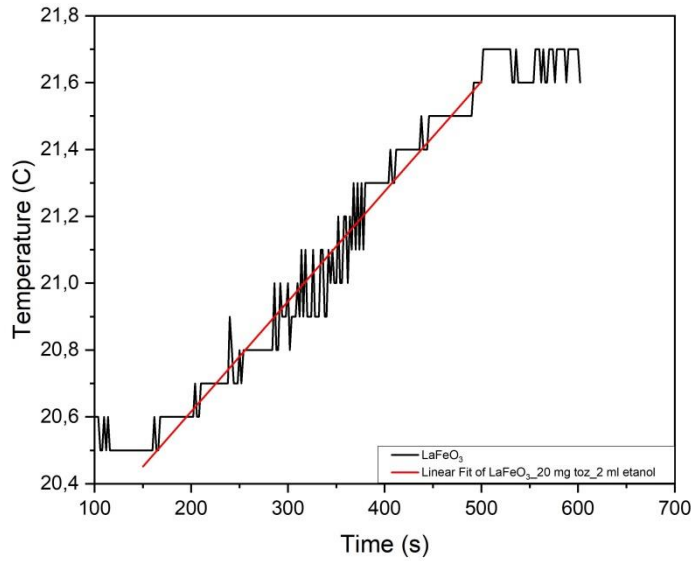


Şekil 4.17: MgFe_2O_4 malzemesinin zamana bağlı sıcaklık değişimi.

Şekil 4.17'de MgFe_2O_4 'e ait zaman bağlı sıcaklık değişimi görülmektedir. Örneğin sıcaklık değeri 22 °C'den başlayarak 600 s'de dokular için kritik sıcaklık olan 43 °C'ye ulaşmıştır. Eğrinin ilk artış değerleri doğrusal bir eğriye fit edilerek elde edilen eğim değeri Denklem (2) ile verilen denklem kullanılarak SAR değeri hesaplanmıştır. Hesaplanan sonuçlar Tablo 4.1'de verilmiştir.

$$SAR = \frac{C}{m} \frac{dT}{dt} \quad (2)$$

Burada dT/dt fit edilen doğrunun eğimi, C etanolün ısı sığası, m ise çözdürülen nanoparçacığın kütleli olarak miktarıdır.

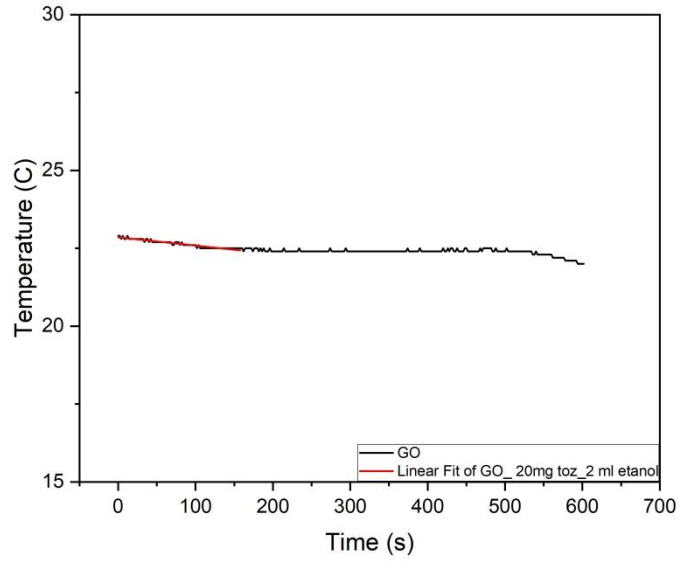


Şekil 4.18: LaFeO₃ malzemesinin zamana bağlı sıcaklık değişimi.

Şekil 4.18’de LaFeO₃’e ait zamana bağlı sıcaklık değişim grafiği verilmiştir. LaFeO₃’ün düşük manyetizasyon değeri nedeniyle 20 mg’lık toz örneğin ısıtma gücü sıvının sıcaklığını değiştirmek için belirgin bir fark oluşturamamış olup yaklaşık 1 °C’lik bir fark gözlenmektedir. Daha yüksek sıcaklık farkı elde edebilmek için malzeme miktarının artırılması gerekmektedir. Karşılaştırma olması açısından MgFe₂O₄ ile aynı miktarda örneğin SAR değeri Denklem (2) kullanılarak hesaplanmış ve Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.1: Malzemelerin spesifik soğurma oranları.

Malzeme Adı	C (etanol)	m (g)	(C/m)	dT/dt	SAR [(C/m)dT/dt]	Etanol içerisindeki MNP Konsantrasyonu
MgFe ₂ O ₄	2,18	0,02	109	0,0473	5,1557	10 mg/ml
LaFeO ₃	2,18	0,02	109	0,00329	0,35861	10 mg/ml



Şekil 4.19: Grafen oksit malzemesinin zamana bağlı sıcaklık değişimi.

Ayrıca kontrol için aynı parametreler kullanılarak GO'ya ait manyetik alan altında zamana bağlı sıcaklık değişimleri ölçülmüştür (Şekil 4.19). Beklenildiği gibi GO'nun ferrromanyetik özellik taşıması nedeniyle herhangi bir sıcaklık artışı gözlenmemiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada $MgFe_2O_4$, $LaFeO_3$ nanoparçacıkları sol-gel yöntemiyle, grafen oksit nano yapısı Hummers methoduyla üretilmiş ve yapılan yapısal analizler ışığı altında istenen nano yapıların başarılı bir şekilde elde edildiği belirlenmiştir. Ayrıca ilaç taşıma sistemlerinde gerekli olan taşıyıcı platformlar için $LaFeO_3/GO$ ve $MgFe_2O_4/GO$ nanokompozit yapıları oluşturulmuştur. Malzemelerin ve kompozitlerinin manyetik özellikleri için MT ve MH ölçümleri yapılmıştır. Nanoparçacıkların ve kompozit yapıların oluşumlarının fiziksel kontrolü ilk olarak mıknatıs yardımıyla yapılmış olup karışımın mıknatıs tutulduğunda toplandığı görülmüştür. Sonrasında mikroskop altında incelenmiş ve diğer karakterizasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir. Yapılan MT-MH ölçümleri ve fiziksel kontrol sonucunda $MgFe_2O_4$ manyetik nanomalzemesi ve onunla oluşturulmuş kompozit yapının mıknatıslanma özelliğinin, $LaFeO_3$ perovskite nanoparçacıkları ve kompozitinden daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

İlaç salınımının artırılması için sıcaklığın pozitif etkisi nedeniyle AC manyetik alan altında zamana bağlı sıcaklık değişimleri incelenmiştir. Bu ölçümler sonucunda $MgFe_2O_4$ nanoparçacığının $LaFeO_3$ nanoparçacığına göre daha yüksek SAR değerine sahip olduğu, bu sonucun düşük madde miktarıyla daha etkin ve kullanışlı bir platform olacağı öngörülmüştür.

Tez çalışmasında kullanılan GO malzemesi yüzey alanının genişliğinden dolayı ilaç taşınımında ve etkin doz ayarlamasında önemli bir role sahiptir. Nanoparçacıklar sayesinde GO'ya manyetik özellik kazandırılmasının GO'yu ilaç taşıma sistemleri için işlevsel hale getireceği öngörülmüştür. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda $MgFe_2O_4/GO$ kompozit yapısının manyetik hipertermi, ilaç taşınımı, ilaç salınımı gibi kombine terapilerde kullanıldığında avantaj sağlayacağı belirlenmiştir. Oluşturulan kompozit yapının ilaç taşıma platformu olarak kullanımı umut vadetmektedir. İlerleyen süreçte kompozit yapı bir polimerle kaplanarak biyouyumlulukları artırılabilir. Ayrıca kontrollü salınım uygulamalarında da ilaç yüklenerek polimerle kaplanıp platformun kullanılabilirliği araştırılabilir.

6. KAYNAKLAR

- Akhavan, O., Ghaderi, E. ve Rahighi, R., “Toward single-DNA electrochemical biosensing by graphene nanowalls”, *ACS Nano*, 6 (4), 2904–2916, (2012).
- Balandin A. A., Ghosh, S., Bao, W., Calizo, I., Teweldebrhan, D., Miao, F. and Lau, C. H., “Superior thermal conductivity of single-layer graphene”, *Nano Lett.*, 8 (3), 902–907, (2008).
- Bokov, D., Jalil, A.T., Chupradit, S., Suksatan, W., Ansari, M.J., Shewael, I.H., Valiev, G.H., Kianfar, E., "Nanomaterial by Sol-Gel Method: Synthesis and Application", *Advances in Materials Science and Engineering*, 1-21, (2021).
- Cha, C., Shin, S. R., Annabi, N., Dokmeci, M. R. ve Khademhosseini, A., “Carbon-based nanomaterials: Multifunctional materials for biomedical engineering”, *ACS Nano*, 7 (4), 2891–2897, (2013).
- Chen, B., Dai, W., He, B., Zhang, H., Wang, X., Wang, Y., & Zhang, Q., “Current multistage drug delivery systems based on the tumor microenvironment.”, *Theranostics*, 7(3), 538, (2017).
- Crevillen, A. G., Escarpa, A. ve García, C. D., “Chapter 1: Carbon-based Nanomaterials in Analytical Chemistry”, *RSC Detect. Sci.*, 12, 1–36, (2019).
- Dadwal, A., Baldi, A., Kumar Narang, R., “Nanoparticles as carriers for drug delivery in cancer.”, *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 46 (sup2), 295-305, (2018).
- Depan, D., Shah, J. ve Misra, R. D. K., “Controlled release of drug from folate-decorated and graphene mediated drug delivery system: Synthesis, loading efficiency, and drug release response”, *Mater. Sci. Eng. C*, 31 (7), 1305–1312, (2011).
- Desai, H. B., Kumar, A., & Tanna, A. R. “Structural and magnetic properties of MgFe₂O₄ ferrite nanoparticles synthesis through auto combustion technique”, *Eur. Chem. Bull*, 10 (3), 186-190, (2021).
- Ersöz, M., Işıtan, A. ve Balaban, M., *Nanoteknoloji 1 Nanoteknolojinin Temelleri*, Denizli, (2018).
- Foo, M. E. ve Gopinath, S. C. B., “Feasibility of graphene in biomedical applications”, *Biomed. Pharmacother.*, 94, 354–361, (2017).
- Hidayah N. M. S., Liu W.W., Lai C. W., Noriman N. Z., Khe C. S., Hashim U. and Lee H. C., “Comparison on Graphite, Graphene Oxide and Reduced Graphene

Oxide: Synthesis and Characterization”, *Proceedings of the International Conference of Global Network for Innovative Technology and AWAM International Conference in Civil Engineering (IGNITE-AICCE'17)*, AIP Conf. Proc. 1892, 150002-1–150002-8, (2017).

Hosseini, S. A., Talebipour, S., Neyestani, M. R., Ranjan, S., & Dasgupta, N., “Graphene oxide MgFe₂O₄ nanocomposites for Cr (VI) remediation: a comparative modeling study”, *Nanotechnology for Environmental engineering*, 3, 1-11, (2018).

Hu, Z., Tong, G., Lin, D., Chen, C., Guo, H., Xu, J., & Zhou, L., “Graphene-reinforced metal matrix nanocomposites—a review”, *Materials Science and Technology*, 32 (9), 930-953, (2016).

Hu, W., Peng, C., Lv, M., Li, X., Zhang, Y., Chen, N., ... & Huang, Q., “Protein corona-mediated mitigation of cytotoxicity of graphene oxide”, *ACS nano*, 5 (5), 3693-3700, (2011).

Keservani, R. K., Sharma, A. K., Kesharwani, R. K. (Eds.), *Drug Delivery Approaches and Nanosystems, Volume I: Novel Drug Carriers*, CRC Press, (2017).

Konuk, H. H. ve Konuk, G., “Grafen ve Grafen Tabanlı Malzemelerin Medikal Alanda Uygulamaları”, Erişim: Haz. 07, 2021. [Çevrimiçi]. Available at: http://www.biyoklinikder.org/TIPTEKNO19_Bildiriler/177.pdf, (2019).

Kumar, N. ve Kumbhat, S., “Carbon-Based Nanomaterials”, *Essentials in Nanoscience and Nanotechnology*, Wiley, 189–236, (2016).

Lee, C., Wei, X., Kysar, J. W. ve Hone, J., “Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene”, *Science (80-.)*, 321 (5887), 385–388, (2008).

Mahato, R. I., Narang, A. S., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery: Revised and Expanded*, CRC Press, (2017).

Maiti, D., Tong, X., Mou, X. ve Yang, K., “Carbon-Based Nanomaterials for Biomedical Applications: A Recent Study”, *Frontiers in Pharmacology*, 9., Frontiers Media S.A., (2019).

Miryala, S., & Murakami, M., "Special variation of infiltration-growth processed bulk YBCO fabricated using new liquid source: Ba₃Cu₅O₈ (1:1.3) and YbBa₂Cu₃O", *International Journal of Minerals, Metallurgy and Materials*, 28 (6), 1048-1056, (2021).

Sahoo, A. K., Verma, A., & Pant, P., "Nanoformulations for cancer therapy", *Nanotechnology Applied To Pharmaceutical Technology*, 157-181, (2017).

- Singh, K., Ohlan, A., ve Dhaw, S. K., “Polymer-Graphene Nanocomposites: Preparation, Characterization, Properties, and Applications”, *Nanocomposites - New Trends and Developments*, (2012).
- Shahzad, K., Mushtaq, S., Rizwan, M., Khalid, W., Atif, M., Din, F. U., Ali, Z., "Field-controlled magnetoelectric core-shell $\text{CoFe}_2\text{O}_4@ \text{BaTiO}_3$ nanoparticles as effective drug carriers and drug release in vitro", *Materials Science and Engineering*, 119, 111444, (2021).
- Shen, H., Zhang, L., Liu, M. ve Zhang, Z., “Biomedical applications of graphene”, *Theranostics*, 2 (3), 283–294, (2012).
- Stankovich, S., Dikin, D. A., Dommett, G. H., Kohlhaas, K. M., Zimney, E. J., Stach, E. A., Ruoff, R. S., "Graphene-based composite materials" *Nature*, 442 (7100), 282-286, (2006).
- Subramanian, P., "Lipid-based nanocarrier system for the effective delivery of nutraceuticals.", *Molecules*, 26 (18), 5510, (2021).
- Şentürk, A. E., Öktem, A. S., Er, A. ve Konukman, Ş., “Investigation of the effects of nitrogen doping within different sites of Stone-Wales defects on the mechanical properties of graphene by using a molecular dynamics simulation method Acknowledgement”, *J. Fac. Eng. Archit. Gazi Univ.*, 34, 69–78, (2019).
- Tewabe, A., Abate, A., Tamrie, M., Seyfu, A., Abdela Siraj, E., "Targeted drug delivery—from magic bullet to nanomedicine: principles, challenges, and future perspectives.", *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 1711-1724, (2021).
- Thorat, N. D., Khot, V. M., Salunkhe, A. B., Ningthoujam, R. S., & Pawar, S. H., "Functionalization of $\text{La}_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$ nanoparticles with polymer: Studies on enhanced hyperthermia and biocompatibility properties for biomedical applications", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 104, 40-47, (2013).
- Thuy, N. T., Minh, D. L., "Size effect on the structural and magnetic properties of nanosized perovskite LaFeO_3 prepared by different methods", *Advances in Materials Science and Engineering*, (2012).
- Yadav, N., Khatak, S., Sara, U. S., "Solid lipid nanoparticles-a review.", *Int. J. Appl. Pharm*, 5 (2), 8-18, (2013).
- Yang, K., Zhang, S., Zhang, G., Sun, X., Lee, S. T. ve Liu, Z., “Graphene in mice: Ultrahigh in vivo tumor uptake and efficient photothermal therapy”, *Nano Lett.*, 10 (9), 3318–3323, (2010).
- Yang, X. Zhang, X., Liu, Z., Ma, Y., Huang, Y. ve Chen, Y., “High-efficiency loading and controlled release of doxorubicin hydrochloride on graphene oxide”, *J. Phys. Chem. C*, 112 (45), 17554–17558, (2008).

Yasin, G., Arif, M., Shakeel, M., Dun, Y., Zuo, Y., Khan, W. Q., Nadeem, M., "Exploring the nickel–graphene nanocomposite coatings for superior corrosion resistance: manipulating the effect of deposition current density on its morphology, mechanical properties, and erosion-corrosion performance", *Advanced Engineering Materials*, 20 (7), 1701166, (2018).

Zhang, L., Wang, Z., Xu, C., Li, Y., Gao, J., Wang, W., Liu, Y., "High strength graphene oxide/polyvinyl alcohol composite hydrogels", *Journal of Materials Chemistry*, 21 (28), 10399-10406, (2011).

Zhang, Q., Li, X., Ren, Z., Han, G., Mao, C., "Synthesis of CaTiO₃ nanofibers with controllable drug-release kinetics", *European journal of inorganic chemistry*, 2015 (27), 4532-4538, (2015).