T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MODİFİYE METAL-ORGANİK KAFES YAPILARININ HEDEFLİ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER OLARAK TASARIMI VE IN-VİTRO UYGULAMALARI

Lyin ZEİNO

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet BİLGİN
(danışman imzalı olacaktır)
II. DANIŞMAN
Doç. Dr. Fırat Barış BARLAS

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Temel İşlemler ve Termodinamik, Tezli Yüksek Lisans Programı

Haziran, 2026

TEZ KABUL VE ONAYI

Lyin ZEİNO tarafından, **Prof. Dr. Mehmet BİLGİN** danışmanlığında hazırlanan **"Modifiye Metal-Organik Kafes Yapılarının Hedefli İlaç Taşıyıcı Sistemler Olarak Tasarımı ve In-vitro Uygulamaları"** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından **17/06/2026** tarihinde yapılan sınav sonucunda **oy birliği** ile başarılı bulunarak **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

		İmza	**Sonuç**
DANIŞMAN	Prof. Dr. Mehmet BİLGİN İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı		☐ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Şahika Sena BAYAZİT İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Üniversitesi Nanoteknoloji Anabilim Dalı		☐ Kabul ☐ Ret
ÜYE	Prof. Dr. Ferda CİVAN ÇAVUŞOĞLU İstanbul Beykent Üniversitesi Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı		☐ Kabul ☐ Ret

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve bilimsel etik kuralları içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve her türlü hukuki sorumluluğu aldığımı kabul ederim.

Lyin ZEİNO

(İmza)

Suriye'me ithaf ediyorum…

BÜTÇE DESTEKLERİ

MODİFİYE METAL-ORGANİK KAFES YAPILARININ HEDEFLİ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER OLARAK TASARIMI VE IN-VİTRO UYGULAMALARI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 38111

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, deneyim ve destekleriyle bana yol gösteren başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet BİLGİN olmak üzere, Kimya Mühendisliği Bölümü Temel İşlemler ve Termodinamik Anabilim Dalı hocalarıma teşekkür ederim. Akademik gelişimime sağladıkları katkılar benim için son derece kıymetlidir.

Bu sürecin her aşamasında bilimsel rehberliğini, deneysel altyapısını ve sabrını esirgemeyen, tezimin şekillenmesinde önemli rol oynayan eş danışmanım Sayın Doç. Dr. Fırat BARLAS'a en derin şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında teknik destek ve laboratuvar olanakları sağlayan İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Nanoteknoloji ve Biyoteknoloji Enstitüsü'ne teşekkür ederim. Sürece katkı sunan Enstitü Müdürümüz Prof. Dr. Şahika Sena BAYAZİT'e, Dr. Öğr. Üyesi Merve ERGİNER HASKÖYLÜ'ye, Öğr. Gör. Dr. Deniz SAKARYA'ya ve Nanoteknoloji ve Biyoteknoloji Enstitüsü Laboratuvarlarında görev yapan tüm çalışanlara ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, HPLC deneylerinde değerli eğitimleri ve analizlerdeki katkıları için Sayın Dr. Kartal Çetintürk'e; ilaç yükleme-salınım çalışmaları ile TGA ve DSC analizlerinde bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Yasemin Kaptan'a teşekkür ederim.

Son olarak, bu süreç boyunca sabırları, anlayışları ve koşulsuz destekleriyle her zaman yanımda olan aileme en derin şükranlarımı sunarım.

Haziran 2026 Lyin ZEİNO

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. GİRİŞ 1
2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE 3
2.1. AKCİĞER KANSERİ 3
2.2. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA 4
2.2.1. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) 4
2.2.1.1. Adenokarsinom 4
2.2.1.2. Skuamöz Hücreli Karsinom 5
2.2.1.3. Büyük Hücreli Karsinom 5
2.2.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (SCLC) 5
2.3. AKCİĞER KANSERİNİN EVRELEMESİ 6
2.4. AKCİĞER KANSERİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ 8
2.4.1. Cerrahi Tedavi 8
2.4.2. Radyasyon Tedavisi 9
2.4.3. Kemoterapi 10
2.4.4. Hedefe Yönelik Tedavi 10
2.4.5. İmmünoterapi 11
2.5. AKCİĞER KANSERİNİN MUTASYONLARIN HEDEFLENMESİ 12
2.5.1. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutasyonları Büyüme Faktörü Reseptörü 13
2.5.2. KRAS Mutasyonları 14
2.5.3. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) 15
2.5.4. ROS1 Düzenlenmeleri 15
2.5.5. BRAF Mutasyonları 16
2.5.6. MET Ekzon 14 Atlama Mutasyonları 16
2.5.7. Transfeksiyon Sırasında Yeniden Düzenlenen Gen (RET) Füzyonları, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2) Mutasyonları ve Nörotrofik Tirozin Reseptör Kinaz (NTRK) Füzyonları 16
2.6. KANSERİN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİSİNDE NANOTEKNOLOJİNİN ROLÜ 17

2.7. METAL-ORAGNİK KAFES YAPILARI (MOF) 21
2.7.1. MOF Tarihçesi 22
2.7.2. MOF Kategorileri ve İsimlendirme 23
2.7.3. Sentezleme Yöntemleri 24
2.7.3.1. Hidrotermal/Solvotermal Yöntemi 24
2.7.3.2. Mikrodalga Yöntemi 24
2.7.3.3. Mekanokimyasal Yönttemi 25
2.7.3.4. Elektrokimyasal Yöntemi 25
2.7.3.5. Sonokimyasal Yöntemi 26
2.7.3.6. Püskürtmeli Yöntemi 26
2.7.3.7. Mikroakışkan Yöntemi 26
2.7.4. Morfoloji Kontrolü 27
2.7.4.1. pH Değerinin Etkisi 27
2.7.4.2. Sıcaklık Etkisi 28
2.7.4.3. Çözücülerin Etkisi 29
2.7.4.4. Yüzey Aktif Maddelerin Etkisi 29
2.8. İLAÇ TAŞIMA SİSTEMİ TASARIMI 30
2.8.1. İlaç Yükleme Stratejileri 30
2.8.1.1. Tek Aşamalı Yöntemi 30
2.8.1.2. İki Aşamalı Yöntemler 31
2.8.2. MOF-İlaç Etkileşimleri 32
2.8.2.1. Elektrostatik ve İyonik Etkileşimler 32
2.8.2.2. Doymamış Metal Bölgeleri ile Koordinasyon Bağları 32
2.8.2.3. Hidrojen Bağları 32
2.8.2.4. π-π Yığılma ve Hidrofobik Etkileşimler 33
2.8.2.5. Kovalent Konjugasyon 33
2.9. İLAÇ SALINIMI 34
2.9.1. Uyarıcıya Duyarlı Salınım 34
2.9.1.1. pH-Duyarlı 34
2.9.1.2. Işık-Duyarlı 34
2.9.1.3. Manyetik-Duyarlı 35
2.9.1.4. Sıcaklık-Duyarlı 35
2.9.1.5. Enzim-Duyarlı 36
2.9.1.6. Redoks-Duyarlı 36

2.9.2. Salınım Kinetikleri 37
3. YÖNTEM 39
3.1. KİMYASALLAR VE MALZEMELER 39
3.2. CİHAZLAR VE EKİPMANLAR 39
3.3. MOF TEMELLİ İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNİN TASARIMI 39
3.3.1. MOF Yapılarının Sentezlemesi 40
3.3.1.1. Gd - 2,6-NDC MOF 40
3.3.1.2. Gd – İDA MOF 40
3.3.2. İlaç Yüklemesi 40
3.3.3. MOF Modifikasiyonu 41
3.4. KARAKTERİZASYON ÇALIŞMALARI 41
3.4.1. UV-VIS Spektroskopi 41
3.4.2. X-Işını Difraksiyonu (XRD) 42
3.4.3. Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopi (FT-IR) 42
3.4.4. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) 42
3.4.5. Termal Gravimetrik Analizi (TGA) 43
3.4.6. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) 43
3.5. HPLC ANALİZİN METODU 43
3.5.1. Kalibrasyon Standartları 44
3.6. MANYETIK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRI) 44
3.7. İLAÇ SALINIM PROFİLLERİ 45
3.7.1. Kümülatif İlaç Salınımı 45
3.7.2. Salınım Kinetikleri 46
3.8. SİTOTOKSİTE 48
3.8.1. Hücre Kültürü 48
3.8.2. Hücre Canlılık Testi (MTT) 48
3.9. RADYOTERAPİ 48
4. BULGULAR 50
4.1. HPLC KALİBRASYON VERİLERİ VE İLAÇ YÜKLEME VERİMLİLİĞİ 50
4.2. FOLİK ASİT İLE MODİFİKASYON VE UV -VIS KALİBRASYON VERİLERİ 51
4.3. XRD ANALİZİN BLGULARI 53
4.4. FOURİER DÖNÜŞÜMLÜ KIZILÖTESİ SPEKTROSKOPİSİ (FT-IR) 57
4.5. TARAMALI ELECTRON MİKROSKOBU (SEM) BULGULARI 60
4.6. TGA BULGULARI 61

4.7. DSC BULGULARI 64
4.8. İLAÇ SALINIM ANALİZLERİ 67
4.8.1. Kümülatif İlaç Salınım Profili 67
4.8.2. Kinetik Modelleri 68
4.9. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRI) BULGULARI 70
4.10. A549 HÜCRE HATTI ÜZERİNDE İCOTİNİB, Gd-2,6-NDC MOF VE İCOTİNİB/Gd-2,6-NDC MOF KOMBİNASYONLARININ ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN İNCELENMESİ 70
4.11. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ İLE RADYOTERAPİ KOMBİNASYONUN ETKİLERİ 72
5. TARTIŞMA 75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 82

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1: Akciğer Kanserinin Hücre Türleri. 6

Şekil 2.2: Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde hastalık evresine göre kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını. 12

Şekil 2.3: Pasif ve aktif nanopartikül hedefleme stratejilerinin şematik gösterimi. 18

Şekil 3.1: A) Gd-İDA MOF, B) Gd-İDA-FA MOF ve C) Gd-2,6-NDC MOF yapılarının görüntüleri. 41

Şekil 3.2: Hazırlanan MRI numuneler. 45

Şekil 3.3: 0, 2, 4 ve 8 Gy dozlarında X-ışını uygulanan hücrelerin görüntüleri. 49

Şekil 3.4: Gerçekleştirilen hücre ışınlama düzeneği ve lazer tabanlı örnek hizalama işlemi. ..49

Şekil 4.1: Folik Asit Standart Kalibrasyon Eğrisi. 52

Şekil 4.2: Gd-İDA MOF Kristalinin XRD analizi. 54

Şekil 4.3: Gd-İDA-FA MOF Kristalinin XRD analizi. 55

Şekil 4.4: Gd-2,6-NDC MOF Kristalinin XRD analizi. 56

Şekil 4.5: İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF Kristalinin XRD analizi. 57

Şekil 4.6: Gd-2,6-NDC MOF'un FT-IR spektrumu. 58

Şekil 4.7: İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF'un FT-IR spektrumu. 59

Şekil 4.8: SEM Görüntüleri A) ve C) Gd-2,6-NDC MOF, B) ve D) İcotinib Yüklü Gd-2,6-NDC MOF. 61

Şekil 4.9: Gd-2,6-NDC MOF Yapılarının TGA ve DTG analiz grafiği. 63

Şekil 4.10: İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF Yapılarının TGA ve DTG analiz grafiği. 64

Şekil 4.11: Gd-2,6-NDC MOF yapılarının DSC analiz grafiği. 65

Şekil 4.12: İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF yapılarının DSC analiz grafiği. 66

Şekil 4.13: Salım profili ve kinetik model analizleri. 68

Şekil 4.14: MRI Görüntüsü A) Gd-2,6-NDC MOF; B) İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF; and C) Saf PBS.....70

Şekil 4.15: A549 ve BEAS-2B hücre hatları üzerinde 24 saatlik MTT testin sonuçları. 71

Şekil 4.16: A549 ve BEAS-2B hücre hatları üzerinde 48 saatlik MTT testin sonuçları. 72

Şekil 4.17: A549 ve BEAS-2B hücre hatları üzerinde 72 saatlik MTT testin sonuçları. 72

Şekil 4.18: Radyoterapi uygulamasının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi. 73

Şekil 4.19: Radyoterapi uygulamasının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi. 74

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1: İcotinib Standart Kalibrasyon Verileri. 50

Tablo 4.2: Yüklenen İlaç Miktarları ve Kapsülleme Etkinliği. 51

Tablo 4.3: Folik Asit Standart Kalibrasyon Verileri. 51

Tablo 4.4: Folik Asit Konsantrasyonu ve Bağlanma Verimi Tablosu. 53

Tablo 4.5: pH 5.5 salınım verilerinin üç kinetik modelin parametreleri. 68

KISALTMA LİSTESİ

Kısaltmalar	Açıklama
AKT	: Protein Kinaz B
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz
BEAS-2B	: İnsan Bronşiyal Epitel Hücre Hattı
BRAF	: B-Raf Protoonkogen Serin/Treonin Kinaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CTV	: Klinik Hedef Hacmi
ctDNA	: Dolaşımdaki Tümör DNA'sı
DSC	: Diferansiyel Taramalı Kalorimetri
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBUS	: Endobronşiyal Ultrasonografi
ED-SCLC	: Yaygın Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FA	: Folik Asit
FGFR1	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 1
FISH	: Floresan In Situ Hibridizasyon
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
Gd	: Gadolinyum
GTV	: Başlangıç Tümör Hacmi
HER2	: İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
İDA	: İminodiasetik Asit
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
JAK	: Janus Kinaz
KRAS	: Kirsten sıçan sarkom viral onkogeni homologu
LD-SCLC	: Sınırlı Evre Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MET	: Mezenkimal-Epitelyal Geçiş Faktörü

MOF : Metal-Organik Kafes Yapıları
MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTT : 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazolyum Bromür
NDC : 2,6-Naftalendikarboksilik Asit
NGS : Yeni Nesil Dizileme
NSCLC : Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri
NTRK : Nörotrofik Tirozin Reseptör Kinaz
PBS : Fosfat Tamponlu Salin
PD-1 : Programlanmış Hücre Ölümü Proteini-1
PD-L1 : Programlanmış Hücre Ölümü Ligandı-1
PET : Pozitron Emisyon Tomografisi
PET-CT : Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PI3K : Fosfatidilinozitol-3-Kinaz
PTV : Planlanan Hedef Hacmi
RAF : Hızla Gelişen Fibrosarkom
RAS : Sıçan Sarkoma Virüsü
RATS : Robotik Yardımlı Torasik Cerrahi
RET : Transfeksiyon Sırasında Yeniden Düzenlenen Gen
ROS1 : Reaktif Oksijen Türleri Protoonkogen 1
SBRT : Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
SCLC : Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
SEM : Taramalı Elektron Mikroskobu
STAT : Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü
TGA : Termogravimetrik Analiz
TKI : Tirozin Kinaz İnhibitörü
UV-Vis : Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi
VATS : Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi
WBRT : Tüm Beyin Radyoterapisi
XRD : X-Işını Difraksiyonu

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MODİFİYE METAL-ORGANİK KAFES YAPILARININ HEDEFLİ İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER OLARAK TASARIMI VE IN-VİTRO UYGULAMALARI

Lyin ZEİNO

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Temel İşlemler ve Termodinamik, Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışman : Prof. Dr. Mehmet BİLGİN

II. Danışman : Doç. Dr. Fırat Barış BARLAS

Akciğer kanseri, dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biri olmaya devam etmekte olup, yüksek terapötik etkinlik sağlayan ve sistemik yan etkileri azaltan çok fonksiyonlu tedavi sistemlerine olan ihtiyaç artmaktadır. Bu çalışmada, hedefli akciğer kanseri tedavisine yönelik gadolinyum bazlı metal-organik kafes yapıları (Metal-Organic Framework, MOF) sentezlenmiş ve ilaç taşıma, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve radyo-duyarlaştırıcı özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında öncelikle farklı MOF yapıları olan Gd-2,6-NDC ve Gd-İDA sentezlenmiş, ardından Gd-İDA yapısı hedefleme potansiyeli artırmak amacıyla folik asit ile modifiye edilmiştir. Sentezlenen nanoyapıların kristalin özellikleri XRD analizleri ile incelenmiş ve folik asit modifikasyonu sonrasında Gd-İDA yapısında belirgin morfolojik değişiklikler meydana geldiği belirlenmiştir. Bu değişimlerin ilaç taşıma performansını olumsuz etkileyebileceği değerlendirildiğinden, taşıyıcı sistem olarak yalnızca Gd-2,6-NDC yapısı kullanılmıştır. İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC nanoyapıları (İcotinib/Gd-2,6-MOF) FT-IR, XRD, TGA, DSC ve SEM analizleri ile karakterize edilmiştir. FT-IR ve XRD sonuçları, İcotinib'in MOF yapısına başarıyla yüklendiğini ve ilaç

yükleme sonrasında taşıyıcının kristal yapısının büyük ölçüde korunduğunu göstermiştir. SEM görüntüleri, ilaç yüklenmesi sonrasında yapıların kısmen örtüldüğünü ve boyutlarında azalma meydana geldiğini ortaya koymuştur. İlaç salım davranışı fizyolojik pH (7,4) ve tümör mikro çevresini temsil eden asidik pH (5,5) koşullarında incelenmiş, elde edilen veriler salım mekanizmasının aydınlatılması amacıyla Birinci Derece (First-Order), Korsmeyer-Peppas ve Hixson-Crowell kinetik modellerine uygulanmıştır. Kinetik modelleme sonuçları, İcotinib salımının ortam pH'ına bağlı olarak değiştiğini ve salım mekanizmasının birden fazla süreç tarafından kontrol edildiğini göstermiştir. Biyolojik değerlendirmeler A549 akciğer adenokarsinom hücreleri ve BEAS-2B sağlıklı bronşiyal epitel hücreleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. MTT analizleri, İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF formülasyonunun serbest İcotinib ve boş Gd-2,6-NDC MOF yapısına kıyasla A549 hücrelerinde daha yüksek sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. 72 saatlik uygulama sonunda 100 µg/mL konsantrasyonda A549 hücre canlılığı yaklaşık %55 seviyesine düşerken, BEAS-2B hücrelerinde canlılık oranı yaklaşık %72 olarak belirlenmiştir. MRI analizleri, gadolinyum içeren formülasyonların PBS kontrol grubuna kıyasla daha yüksek T1-ağırlıklı sinyal şiddeti oluşturduğunu göstermiştir. Ayrıca, ışınlama uygulamaları sonrasında İcotinib/Gd-2,6-MOF formülasyonunun belirgin doz bağımlı terapötik etki sergilediği belirlenmiştir. A549 hücre canlılığı 4 Gy ve 8 Gy radyasyon dozları sonrasında sırasıyla %41,07 ± 4,32 ve %32,02 ± 3,03 seviyelerine gerilerken, BEAS-2B hücrelerinde canlılık değerleri sırasıyla %51,57 ± 4,54 ve %53,18 ± 3,21 olarak korunmuştur ($p < 0,05$). Bu sonuçlar, geliştirilen sistemin kanser hücrelerine karşı seçici terapötik etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Elde edilen bulgular doğrultusunda, geliştirilen İcotinib/Gd-2,6-NDC sistemi; kontrollü ilaç salımı, görüntüleme kapasitesi ve radyo-duyarlaştırıcı özellikleri bir arada sunan, görüntüleme eşliğinde akciğer kanseri tedavisi için umut vadeden çok fonksiyonlu bir teranostik nanoplatform olarak değerlendirilmektedir.]

Haziran 2026 , [119] sayfa.

Anahtar kelimeler: [İcotinib, Hedefe Yönelik Tedavi, Kontrollü İlaç Salınımı, İlaç Taşıyıcı Sistemleri, Metal-Organik Kafes Yapıları, Gadolinyum, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), Radyoterapi]

ABSTRACT

[M.Sc. THESIS]

[DESIGN AND IN-VITRO APPLICATIONS OF MODIFIED METAL-ORGANIC FRAMEWORKS AS TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEMS]

[Lyin ZEİNO]

İstanbul University-Cerrahpaşa

Institute of Graduate Studies

Department of Chemical Engineering

Unit Operations and Thermodynamics (Master) (With Thesis)

[Supervisor : Prof. Dr. Mehmet BİLGİN
Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Fırat Barış BARLAS]

[Lung cancer remains one of the leading causes of cancer related mortality worldwide, highlighting the urgent need for multifunctional therapeutic systems capable of enhancing treatment efficacy while minimizing systemic adverse effects. In this study, gadolinium-based metal-organic frameworks (MOFs) were synthesized and investigated as multifunctional nanoplatforms for targeted lung cancer therapy, with particular emphasis on their drug delivery, magnetic resonance imaging (MRI), and radiosensitizing capabilities. Initially, two different MOF structures, Gd-2,6-NDC and Gd-IDA, were successfully synthesized. Subsequently, the Gd-IDA framework was functionalized with folic acid to improve its targeting potential. The crystalline characteristics of the synthesized nanostructures were evaluated by X-ray diffraction (XRD) analysis, which revealed significant morphological alterations in the Gd-IDA framework following folic acid modification. Since these structural changes were considered likely to adversely affect drug-loading and delivery performance, only the Gd-2,6-NDC framework was selected as the carrier system for further investigations. Icotinib-loaded Gd-2,6-

NDC nanostructures (Icotinib/Gd-2,6-MOF) were comprehensively characterized using Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR), X-ray diffraction (XRD), thermogravimetric analysis (TGA), differential scanning calorimetry (DSC), and scanning electron microscopy (SEM). FT-IR and XRD analyses confirmed the successful incorporation of Icotinib into the MOF structure while demonstrating that the crystalline integrity of the carrier was largely preserved after drug loading. SEM observations further indicated partial surface coverage and a reduction in particle size following drug encapsulation. The drug release behavior of the developed nanoplatform was evaluated under physiological conditions (pH 7.4) and acidic conditions representative of the tumor microenvironment (pH 5.5). To elucidate the release mechanism, the experimental data were fitted to First-Order, Korsmeyer-Peppas, and Hixson-Crowell kinetic models. The kinetic analysis demonstrated that Icotinib release was strongly influenced by environmental pH and was governed by multiple concurrent release mechanisms. Biological performance was assessed using A549 lung adenocarcinoma cells and BEAS-2B healthy bronchial epithelial cells. MTT assay results revealed that the Icotinib/Gd-2,6-NDC MOF formulation exhibited greater cytotoxic activity against A549 cells compared with both free Icotinib and unloaded Gd-2,6-NDC MOFs. After 72 hours of treatment at a concentration of 100 μg/mL, A549 cell viability decreased to approximately 55%, whereas BEAS-2B cells maintained a viability of approximately 72%, indicating a degree of selectivity toward cancer cells. MRI evaluations demonstrated that gadolinium-containing formulations generated substantially higher T1-weighted signal intensities than the phosphate-buffered saline (PBS) control group, confirming their potential as contrast-enhancing imaging agents. Furthermore, irradiation studies revealed a pronounced dose-dependent therapeutic response for the Icotinib/Gd-2,6-MOF formulation. Following exposure to radiation doses of 4 Gy and 8 Gy, A549 cell viability decreased to 41.07 ± 4.32% and 32.02 ± 3.03%, respectively. In contrast, BEAS-2B cell viability remained comparatively higher at 51.57 ± 4.54% and 53.18 ± 3.21%, respectively ($p < 0.05$). These findings indicate that the developed system exerts a selective therapeutic effect against cancer cells while providing a degree of protection to healthy cells. Overall, the results suggest that the Icotinib/Gd-2,6-NDC nanoplatform represents a promising multifunctional theranostic system for image-guided lung cancer treatment. By integrating controlled drug delivery, MRI contrast enhancement, and radiosensitization within a single platform, the developed formulation offers significant potential for improving the efficacy and precision of lung cancer therapy.]

June 2026, [119] pages.

Keywords: [Icotinib, Targeted Therapy, Controlled Drug Release, Drug Delivery Systems, Metal-Organic Frameworks, Gadolinium, Magnetic Resonance Imaging (MRI), Radiotherapy]

1. GİRİŞ

Akciğer kanseri, dünya genelinde en sık görülen maligniteler arasında yer almakta olup, ileri evrede tanı alma oranının yüksek olması, agresif metastatik davranışı ve tedavi sonrasında görülen nüksler nedeniyle kansere bağlı mortalitenin başlıca nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Günümüzde akciğer kanserinin tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedaviler temel yaklaşımlar olarak kullanılmaktadır (Zafar vd., 2025). Ancak konvansiyonel kemoterapötik ajanlar; düşük sulu çözünürlük, hızlı sistemik metabolizma, düşük biyoyararlanım, özgül olmayan doku dağılımı ve sağlıklı dokularda ciddi yan etkilere neden olmaları gibi önemli dezavantajlara sahiptir (Akpe ve Cock, 2025; Mohamed vd., 2025) Benzer şekilde radyoterapinin klinik etkinliği de tümörlerin intrinsik radyorezistansı ve ışınlama sırasında çevredeki sağlıklı dokularda meydana gelen kaçınılmaz hasarlar nedeniyle sınırlanmaktadır (Y. Zhao vd., 2025). Bu kısıtlamalar hem tedavi etkinliğini artırabilen hem de tanısal görüntüleme imkânı sunabilen çok fonksiyonlu sistemlerin geliştirilmesine yönelik araştırmalara olan ilgiyi artırmıştır. Bu bağlamda, metal-organik kafes yapılar (MOF'lar), sahip oldukları özgün fizikokimyasal ve yapısal özellikler nedeniyle son yıllarda umut verici nanoplatformlar olarak öne çıkmıştır (Filiz vd., 2025).

MOF'lar, metal iyonları veya metal kümeleri ile organik ligandlar arasındaki koordinasyon etkileşimleri sonucunda oluşan hibrit kristalin gözenekli malzemelerdir. Yüksek özgül yüzey alanı, ayarlanabilir gözenek boyutu, yapısal çeşitlilik ve kontrol edilebilir yüzey fonksiyonelliği gibi özellikleri sayesinde özellikle ilaç taşıma uygulamalarında büyük avantajlar sağlamaktadır. Bu özellikler, yüksek ilaç yükleme kapasitesinin yanı sıra kontrollü ve hedefe yönelik ilaç salımının gerçekleştirilmesine olanak tanımaktadır(G. Cai vd., 2021; H. C. Zhou vd., 2012). Farklı MOF sistemleri arasında gadolinyum (Gd) bazlı MOF'lar, gadolinyum iyonlarının kendine özgü fizikokimyasal özellikleri nedeniyle çok modlu teranostik uygulamalar açısından özel bir öneme sahiptir. Gadolinyum, yedi eşleşmemiş elektrona sahip olması nedeniyle güçlü paramanyetik özellik göstermekte ve konvansiyonel gadolinyum şelatlarına kıyasla daha yüksek relaksivite değerleri ile üstün T1-ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kontrastı sağlamaktadır (Demir Duman ve Forgan, 2021; Trovarelli vd., 2024). Bunun yanı sıra gadolinyum, yüksek atom numarasına sahip bir elementtir ve

iyonlaştırıcı radyasyona maruz kaldığında X-ışınlarını etkin bir şekilde absorplayarak ikincil fotoelektronlar ve Auger elektronlarının oluşumunu teşvik etmektedir. Bu sayede Gd içeren nanoyapılar, tümör dokusunda lokalize oksidatif stres ve DNA hasarını artırarak güçlü radyo-duyarlaştırıcılar olarak görev yapabilmektedir (Lv vd., 2024).

Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin (NSCLC) hedefe yönelik tedavisinde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler), tedavi yaklaşımında önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur. Birinci nesil EGFR-TKİ'lerden biri olan İcotinib, EGFR mutasyonu taşıyan NSCLC hastalarında dikkat çekici klinik başarı göstermiştir (Du vd., 2021). Etki mekanizması açısından İcotinib, EGFR'nin hücre içi tirozin kinaz bölgesine seçici olarak bağlanarak hücresel proliferasyon, anjiyogenez, migrasyon ve metastaz süreçlerinde rol oynayan aşağı akım sinyal yollarını inhibe etmektedir. Bunun sonucunda tümör hücrelerinin büyümesi ve yayılması baskılanmaktadır (Abourehab vd., 2021). Literatürde İcotinib'in radyoterapi ile kombinasyonunun terapötik etkinliği artırabileceğini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. EGFR mutasyonlu NSCLC hastalarında tüm beyin radyoterapisi (WBRT) ile İcotinib'in eş zamanlı uygulanmasının iyi tolere edildiğini ve bu kombinasyonun ileri evre EGFR pozitif hastalarda uygulanabilir bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmiştir (L. Zhou vd., 2016). Benzer şekilde, yaşlı özofagus skuamöz hücreli karsinom hastalarında İcotinib ve radyoterapi kombinasyonunun tek başına radyoterapiye kıyasla genel sağkalımı anlamlı düzeyde artırdığını ve tedavinin iyi tolere edildiğini gösterilmiştir. Bu bulgular, İcotinib'in yalnızca hedefe yönelik bir ajan olarak değil, aynı zamanda potansiyel bir radyo-duyarlaştırıcı olarak da değerlendirilebileceğini düşündürmektedir (Luo vd., 2020).

Öte yandan, gerçekleştirilen çalışmalarda Gd-MOF'ların güçlü T1-ağırlıklı MRI kontrastı sağladığı, düşük sitotoksisite gösterdiği ve kontrollü ilaç salımı gerçekleştirebildiği rapor edilmiştir. Bu özellikler, Gd-MOF'ların aynı platform üzerinde görüntüleme, ilaç taşıma ve tedavi fonksiyonlarını bir araya getirebilen çok işlevli teranostik sistemler olarak önemli bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle, EGFR hedefli bir ajan olan İcotinib'in Gd-MOF yapıları ile birleştirilmesi; kontrollü ilaç salımı, görüntüleme destekli tedavi ve radyoduyarlaştırma etkilerinin aynı sistemde bütünleştirilmesine olanak sağlayarak akciğer kanseri tedavisinde yeni nesil teranostik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sunabilir (Tajahmadi vd., 2026).

2. KAVRAMSAL ÇERÇEVE

2.1. AKCİĞER KANSERİ

Akciğer kanseri, akciğer dokusu içerisindeki hücrelerin kontrolsüz ve anormal biçimde çoğalmasıyla karakterize edilen ve tümör olarak adlandırılan kitlelerin oluşumuna yol açan bir hastalıktır. Normal hücreler büyüme, bölünme ve ölüm süreçlerini sıkı biçimde düzenlenen biyolojik sinyaller doğrultusunda sürdürürken, kanser hücreleri bu düzenleyici mekanizmaları ihlal ederek çoğalmayı sürdürür. Bu hücreler komşu dokulara invaze olabilir ve metastaz olarak tanımlanan süreç aracılığı ile kan dolaşımı veya lenfatik sistem üzerinden vücudun diğer bölgelerine yayılabilir (Smolarz vd., 2025a).

Akciğer kanseri, küresel ölçekte kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) verilerine göre, her yıl dünya genelinde yaklaşık 2,2 milyon yeni akciğer kanseri vakası teşhis edilmekte olup, bu hastalık meme, kolorektal ve prostat kanserlerinin toplamından daha fazla ölüme neden olmaktadır. Bu yüksek mortalite yükü, akciğer kanserini günümüzün en kritik halk sağlığı sorunlarından biri haline getirmektedir (Bray vd., 2024).

Akciğer kanserinin en iyi tanımlanmış etiyolojik faktörü sigara kullanımıdır. Risk, günlük sigara tüketimi ve kullanım süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Doğal olarak oluşan radyoaktif bir gaz olan radon, akciğer kanserinin ikinci en önemli nedenidir. Bunun yanı sıra arsenik, krom, nikel ve dizel egzoz partikülleri gibi maddelere mesleki maruziyet, özellikle madencilik, inşaat ve imalat sektörlerinde çalışan bireyler için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Kentsel bölgelerde artan hava kirliliği de akciğer kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Genetik yatkınlık da dikkate değerdir; birinci derece akrabasında akciğer kanseri öyküsü bulunan bireylerde, sigara kullanımı gibi faktörler kontrol edildiğinde dahi riskin arttığı bildirilmektedir (Zou vd., 2022).

Akciğer kanserinin yönetimindeki en önemli zorluklardan biri, hastalığın sıklıkla ileri evrede tanı almasıdır. Bunun temel nedeni, erken evre akciğer kanserinin çoğu zaman belirgin semptomlara yol açmamasıdır. Buna ek olarak, akciğer kanseri biyolojik açıdan oldukça heterojen bir yapıya sahiptir. Akciğer kanseri çoklu genetik değişiklikler, tümör içi hücresel

heterojenite ve tedavilere karşı hızlı direnç gelişimi ile karakterizedir. Tümör mikro çevresi çevre dokular, immün hücreler ve vasküler yapıların etkileşimi kanser hücrelerinin hem bağışıklık sisteminden hem de terapötik ajanlardan korunmasında kritik rol oynamaktadır. Bu çok katmanlı biyolojik karmaşıklık, akciğer kanserinin tedavisinde bütüncül ve çok boyutlu yaklaşımların gerekliliğini ortaya koymaktadır (Smolarz vd., 2025a).

2.2. HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA

Akciğer kanseri şüphesi bulunan hastalarda, tümörden elde edilen biyopsi örnekleri incelenerek hücrelerin boyut, şekil ve organizasyon düzeni gibi morfolojik özellikleri değerlendirilir ve bu değerlendirme sonucunda tümörün histolojik tipi belirlenir. Akciğer kanseri tipleri biyolojik davranış, büyüme hızı, metastaz eğilimi ve tedaviye yanıt açısından belirgin farklılıklar gösterir. Bu nedenle doğru histopatolojik tanımlama, uygun tedavi stratejisinin oluşturulmasında temel bir basamak olarak kabul edilir. Akciğer kanserleri, hücresel morfoloji temelinde iki ana gruba ayrılmaktadır: küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) ve küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC). Bu sınıflandırma uzun yıllardır kullanılmakta olup, klinik onkolojide en temel ayrımlardan biri olmayı sürdürmektedir (Mariean vd., 2025).

2.2.1. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC)

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC), tüm olguların yaklaşık %85'ini oluşturarak en yaygın alt grubu temsil eder (Thai vd., 2021). Bu grup, mikroskobik incelemede görece daha büyük ve heterojen görünümlü hücreler ile karakterizedir. NSCLC genellikle SCLC'ye kıyasla daha yavaş progresyon gösterir ve erken evrelerde cerrahi tedaviye daha uygun kabul edilir. Bununla birlikte, NSCLC kendi içinde köken aldıkları hücre tipi, moleküler özellikler ve tedavi yaklaşımları açısından farklılık gösteren çeşitli alt tipleri içermektedir (Mariean vd., 2025).

2.2.1.1. Adenokarsinom

Adenokarsinom, akciğer kanserleri arasında en sık görülen alt tip olup tüm vakaların yaklaşık %40'ını oluşturur. Genellikle alveolleri döşeyen epitel hücrelerinden veya mukus salgılayan glandüler yapılardan köken alır ve çoğunlukla akciğerin periferik bölgelerinde gelişir. Sigara içmeyen bireylerde, kadınlarda ve genç hastalarda daha sık görülmesiyle dikkat çeker; ancak sigara kullananlarda da ortaya çıkabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre adenokarsinomlar farklı büyüme paternlerine ayrılır. Lepidik patern, mevcut

alveoler yapı boyunca ilerleyen ve doku bütünlüğünü büyük ölçüde koruyan en düşük agresifliğe sahip formdur. Buna karşılık mikro karsinom ve solid paternler daha yüksek invazyon ve erken metastaz eğilimi ile ilişkilidir. Ayrıca adenokarsinomlar, EGFR mutasyonları, ALK yeniden düzenlenmeleri ve ROS1 füzyonları gibi hedeflenebilir moleküler değişiklikleri en sık barındıran alt tiptir (Denisenko vd., 2018).

2.2.1.2. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom, NSCLC vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur ve güçlü biçimde sigara kullanımı ile ilişkilidir. Bu tümör tipi, bronş epiteline ait skuamöz hücrelerden köken alır ve genellikle santral yerleşim gösterir. Histolojik olarak hücreler arası köprüler ve keratin incileri gibi ayırt edici yapılarla tanımlanır. Tümörün diferansiyasyon derecesi bu morfolojik özelliklerin belirginliğine bağlı olarak değerlendirilir. Adenokarsinomlara kıyasla hedeflenebilir mutasyonlar daha nadir görülmekle birlikte, FGFR1 amplifikasyonu ve yüksek PD-L1 ekspresyonu bazı olgularda hedefe yönelik tedavi veya immünoterapi seçeneklerini mümkün kılmaktadır (Derman vd., 2015).

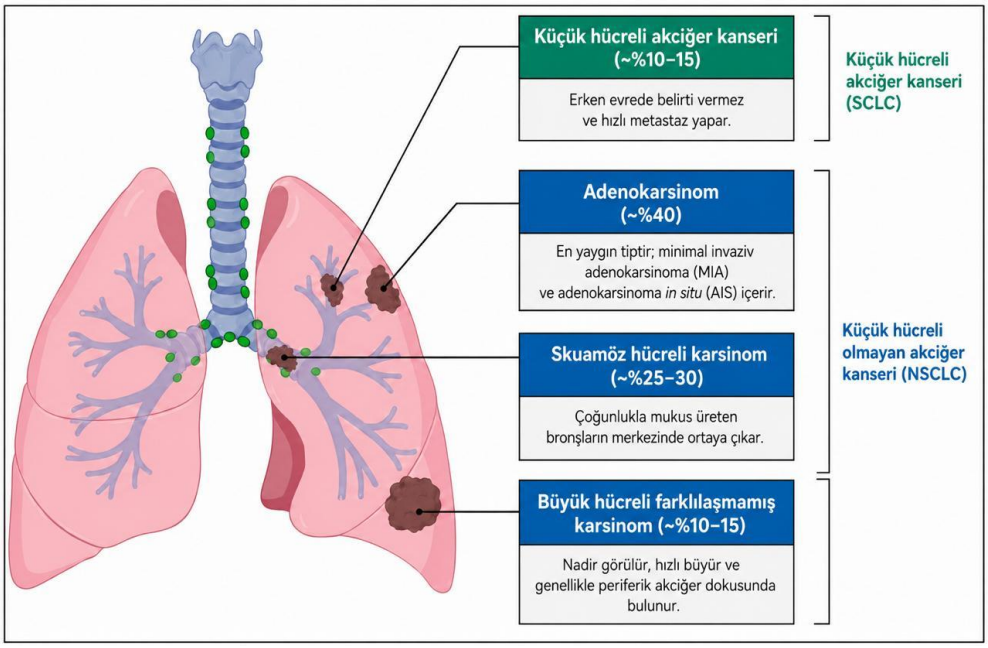
2.2.1.3. Büyük Hücreli Karsinom

Büyük hücreli karsinom, NSCLC olgularının yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Bu tümörler belirgin bir diferansiyasyon göstermeyen, büyük ve atipik hücrelerden oluşur; ancak adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom için karakteristik özellikler içermez. Akciğerin herhangi bir bölgesinde gelişebilir, hızlı büyüme eğilimi gösterir ve tedavi planlamasında çoğu zaman ileri moleküler analizlere ihtiyaç duyulur (Garg vd., 2024).

2.2.2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (SCLC)

Küçük hücreli akciğer kanseri, tüm akciğer kanseri olgularının yaklaşık %15 ini oluşturan ve oldukça agresif biyolojik davranış sergileyen bir akciğer malignitesidir. Bu tümör tipi, hızlı proliferasyon kapasitesi, kısa sürede yaygın metastaz oluşturma eğilimi ve özellikle yoğun sigara kullanımı ile güçlü ilişkisi nedeniyle diğer akciğer kanseri alt tiplerinden belirgin şekilde ayrılmaktadır. Hastalığın tanı anında çoğu zaman ileri evrede bulunması, tedavi yaklaşımında lokal yöntemlerden ziyade sistemik tedavilerin ön plana çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle SCLC tedavisinde genellikle platin bazlı kemoterapi protokolleri ile radyoterapinin kombine uygulanması tercih edilmektedir. Bunun yanı sıra, küçük hücreli akciğer kanserinin köken aldığı nöroendokrin hücreler nedeniyle biyolojik özellikleri de farklılık göstermektedir. Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren bu tümörler, nörolojik etkilerle ilişkili paraneoplastik sendromların gelişimine daha yatkın olup, bu durum hastalığın

klinik seyrini daha karmaşık hale getirebilmektedir (Tang vd., 2025). Buna karşılık, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) genellikle daha yavaş ilerleyen bir seyir göstermekte ve erken evrede saptandığında cerrahi rezeksiyon temel tedavi seçeneklerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca NSCLC tedavisinde EGFR, ALK, ROS1 ve KRAS gibi spesifik moleküler değişikliklerin belirlenmesi, hedefe yönelik tedavilerin uygulanmasına olanak sağlayarak daha kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Bu farklılıklar, SCLC ve NSCLC'nin biyolojik davranış, metastatik potansiyel ve tedavi yaklaşımları açısından belirgin şekilde ayrıldığını göstermektedir (Hendriks vd., 2024).



Şekil 2.1: Akciğer Kanserinin Hücre Türleri (Garg vd., 2024).

2.3. AKCİĞER KANSERİNİN EVRELEMESİ

Evreleme, malignitenin primer odağından ne ölçüde yayıldığını ve hastalığın anatomik kapsamını belirlemeye yönelik sistematik bir değerlendirme sürecidir. Tedavi stratejisinin belirlenmesinde merkezi bir rol oynar; zira akciğerin sınırlı bir bölgesine lokalize tümörler cerrahi ile küratif olarak tedavi edilebilirken, uzak organlara yayılım göstermiş olgularda sistemik tedavi yaklaşımları ön plana çıkar. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (NSCLC) en yaygın kullanılan evreleme sistemi, Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği tarafından geliştirilen TNM sınıflamasıdır (Osarogiagbon vd., 2023). Bu sistemde T tümörün büyüklüğü, N lenf düğümün tutulumunu ve M uzak metastaz varlığını ifade eder. Bu üç parametrenin kombinasyonu ile hastalık evresi I'den IV'e kadar sınıflandırılır. Evre I

lokalize ve potansiyel olarak küratif (tedavi edilebilir) tümörleri temsil ederken, evre II daha büyük kitleleri veya bölgesel lenf düğümü tutulumunu içerir. Evre III lokal ileri hastalığı tanımlar. Evre IV ise uzak metastazın bulunduğu ileri evreyi ifade eder ve bu aşamada tedavi hedefi hastalık kontrolü ve sağkalım süresinin uzatılmasıdır.

T kategorisi primer tümörün boyutunu ve invazyon derecesini tanımlar. T1 tümörler 3 cm veya daha küçük olup T1a (≤1 cm), T1b (>1-2 cm) ve T1c (>2-3 cm) alt gruplarına ayrılır. T2 tümörler 3-5 cm arasında olup ana bronş veya visseral plevra tutulumu gösterebilir. T3 tümörler 5-7 cm boyutunda ya da göğüs duvarı, perikard veya diyafram gibi komşu yapılara invazyon ile karakterizedir. T4 kategorisi ise 7 cm'den büyük tümörleri veya kalp, büyük damarlar, trakea ve özofagus gibi kritik anatomik yapılara invazyon gösteren lezyonları kapsar.

N sınıflaması lenf nodu tutulumunun yaygınlığını ifade eder. N0 durumunda lenf nodu metastazı yoktur. N1, aynı tarafta ve akciğere komşu lenf nodlarının tutulduğunu gösterir. N2, ipsilateral mediastinal veya subkarinal lenf nodu metastazını ifade ederken, N3 karşı hemitorakstaki veya servikal bölgedeki lenf nodu tutulumunu tanımlar ve en ileri nodal evreyi temsil eder.

M kategorisi uzak metastaz varlığını değerlendirir. M0, uzak yayılımın olmadığını gösterir. M1a, malign plevral efüzyon gibi toraks içinde ancak primer akciğer dışındaki yayılımı tanımlar. M1b, tek bir uzak organ metastazını ifade ederken, M1c bir veya daha fazla organda çoklu metastatik odakların bulunduğu yaygın sistemik hastalığı temsil eder.

Küçük hücreli akciğer kanserinde (SCLC) ise daha basitleştirilmiş iki evreli bir sistem kullanılmaktadır. Sınırlı evre (LD-SCLC), hastalığın tek hemitoraks ile sınırlı olduğu ve eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilebildiği durumu ifade eder; bu yaklaşım ile hastaların yaklaşık %80-90'ında yanıt elde edilebilmektedir. Yaygın evre (ED-SCLC) ise hastalığın bir hemitoraksın ötesine yayıldığı durumu tanımlar ve tedavide genellikle platin bazlı kemoterapi ile immün kontrol noktası inhibitörlerinin kombinasyonu tercih edilir. Bu grupta medyan sağkalım süresi yaklaşık 10-12 ay olarak bildirilmektedir.

Doğru evreleme, çoklu tanısal yöntemlerin entegrasyonunu gerektirir. Bilgisayarlı tomografi (BT), tümörün, lenf nodlarının ve çevre organların anatomik değerlendirilmesini sağlar. Pozitron emisyon tomografisi (PET), tümör hücrelerinin artmış glukoz metabolizmasını hedefleyen radyoaktif işaretleyiciler kullanarak küçük metastatik odakların saptanmasına

olanak tanır. PET-BT kombinasyonu, non-invaziv evrelemede en yüksek doğruluğa sahip yöntemlerden biri olarak kabul edilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) özellikle beyin metastazlarının değerlendirilmesinde tercih edilir. Bronkoskopi, endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ve mediastinoskopi gibi girişimsel yöntemler lenf nodlarından örnekleme yapılmasına olanak sağlar. Son yıllarda, kanda dolaşan tümör DNA'sının (ctDNA) saptanmasına dayanan sıvı biyopsi yaklaşımları, moleküler evreleme ve minimal rezidüel hastalık takibi açısından umut verici bir araç olarak öne çıkmaktadır (Chheang ve Brown, 2013; Smolarz vd., 2025b).

2.4. AKCİĞER KANSERİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Akciğer kanserinin tedavisi, hastalığın evresi, tümörün moleküler profili, histopatolojik alt tipi ve hastanın genel sağlık durumu göz önünde bulundurularak planlanan multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Geçmişte akciğer kanseri, tedavi seçeneklerinin büyük ölçüde platin bazlı kemoterapi ile sınırlı kaldığı ve yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilendirilen bir hastalık olarak değerlendiriliyordu. Ancak sonraki yıllarda gen mutasyonlarının tanımlanması, moleküler hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve immünoterapilerin klinik uygulamaya dahil edilmesiyle birlikte onkoloji alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Günümüzde akciğer kanseri tedavisi; cerrahi rezeksiyon, radyoterapi, kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi olmak üzere beş temel tedavi yaklaşımını kapsamaktadır (Sridhar vd., 2024).

2.4.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, özellikle tümörün akciğer dokusu ile sınırlı olduğu ve uzak metastaz gelişmediği erken evre akciğer kanseri olgularında en etkili ve köklü tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Cerrahinin temel amacı, malign dokunun yeterli cerrahi sınırlar ve bölgesel lenf nodları ile birlikte tamamen çıkarılarak tedavi edici sonuç elde edilmesidir (Montagne vd., 2021). Cerrahi tedavi, özellikle evre I-II küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde temel yaklaşım olup, hastaların uygunluğu bilgisayarlı tomografi (CT), pozitron emisyon tomografisi (PET-CT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), solunum fonksiyon testleri solunum fonksiyon testleri ve kardiyak değerlendirmeler ile belirlenmektedir (Tomalieh vd., 2025). Tümörün özelliklerine ve hastanın pulmoner kapasitesine bağlı olarak lobektomi, segmentektomi, wedge rezeksiyonu veya pnömonektomi uygulanabilmektedir. Standart yöntem, mediastinal lenf nodu diseksiyonu ile birlikte yapılan lobektomidir. Cerrahi işlemler açık torakotomi yanında VATS ve RATS gibi minimal invaziv tekniklerle de gerçekleştirilebilmekte; bu yöntemler daha az ağrı, kısa hastanede yatış süresi ve hızlı iyileşme

avantajı sağlamaktadır (Hoy vd., 2019). Operasyon sonrası hastalar radyolojik takip ve solunum rehabilitasyonu ile izlenirken, patolojik evre ve moleküler profile göre platin bazlı kemoterapi veya osimertinib ve alektinib gibi hedefe yönelik adjuvan tedavilere başvurulabilmektedir. Cerrahi yaklaşım, seçilmiş evre IIIA olgularında neoadjuvan tedavi sonrası değerlendirilebilirken, ileri evre hastalarda çoğunlukla palyatif amaçla uygulanmaktadır (Rabinovich ve Martin, 2025).

2.4.2. Radyasyon Tedavisi

Radyoterapi, malign hücrelerde geri dönüşümsüz DNA hasarı oluşturarak hücresel proliferasyonu baskılayan ve tümör hücre ölümünü indükleyen yüksek enerjili iyonizan radyasyonun kullanıldığı temel akciğer kanseri tedavi yöntemlerinden biridir. Tedavide çoğunlukla foton temelli X-ışınları, seçilmiş olgularda ise proton ışınları kullanılmaktadır. Radyoterapi; hastalığın evresi ve klinik hedef doğrultusunda küratif, neoadjuvan veya adjuvan amaçlarla uygulanabilmektedir. Radyasyon onkolojisindeki teknolojik ilerlemeler sayesinde geniş alanlı konvansiyonel ışınlama tekniklerinden, tümör dokusuna yüksek doğrulukla doz verebilen ve kalp, özofagus, omurilik ile sağlıklı akciğer parankimi gibi çevre dokuların korunmasını sağlayan görüntü kılavuzlu konformal tedavi yöntemlerine geçilmiştir (T. Zhou vd., 2023). Tedavi öncesinde simülasyon amaçlı bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapılmakta ve sıklıkla dört boyutlu (4D-CT) kullanılarak solunuma bağlı tümör hareketleri değerlendirilmektedir. Bu süreçte başlangıç tümör hacmi (GTV), klinik hedef hacmi (CTV) ve planlanan hedef hacmi (PTV) ayrıntılı biçimde tanımlanmaktadır. Gelişmiş planlama sistemleri, ışın yoğunluğu, açısı ve enerji dağılımını optimize ederek tümör kapsamasını artırmakta ve risk altındaki organların maruziyetini azaltmaktadır (Mercieca vd., 2021). Tümör özellikleri ve hastalık evresine göre yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT), proton tedavisi ve eş zamanlı kemoradyoterapi gibi farklı teknikler uygulanabilmektedir. Özellikle SBRT, sınırlı sayıda fraksiyonda yüksek doz ablativ radyasyon verilmesini sağlayarak cerrahiye uygun olmayan evre I küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (NSCLC) etkili sonuçlar sunmaktadır (Shirai vd., 2025). Rezeksiyona uygun olmayan evre III tümörlerinde ise eş zamanlı kemoradyoterapi standart yaklaşım olarak kabul edilmekte ve kemoterapi radyoduyarlı edici etki göstermektedir. Ayrıca evre III tümörlerinde kemoradyoterapi sonrası Durvalumab ile uygulanan konsolidasyon immünoterapisinin uzun dönem sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (Zehentmayr vd., 2025).

2.4.3. Kemoterapi

Kemoterapi, hızlı çoğalan hücrelerde proliferasyonu baskılayan ve apoptozu indükleyen sitotoksik ilaçların sistemik olarak uygulanmasına dayanan bir antikanser tedavi yöntemidir. Akciğer kanseri tedavisinde kemoterapi; radyoterapi ile birlikte, cerrahi öncesinde tümör yükünü azaltmak için neoadjuvan olarak veya cerrahi sonrası mikroskobik rezidüel hastalığı ortadan kaldırmak amacıyla adjuvan şekilde kullanılabilmektedir (Clementi vd., 2025). Tedavinin temelini DNA sentezini bozan platin bazlı ajanlar (cisplatin ve carboplatin) oluştururken, tümör alt tipine göre gaclitaxel ve gemsitabine gibi ilaçlarla kombinasyon yapılmaktadır. Kemoterapi genellikle intravenöz olarak üç haftalık sikluslar döngüler halinde uygulanmakta ve tedavi sürecinde hastalar hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik açıdan yakından izlenmektedir. Nötropeni, nefrotoksisite ve periferik nöropati gibi komplikasyonlar bu süreçte dikkatle takip edilmektedir (W. Liang vd., 2025). Kemoterapinin kullanım alanı hastalık evresine göre değişiklik göstermekte; evre I'de sınırlı rol oynarken, evre II'de standart adjuvan tedavi olarak uygulanmakta, rezeksiyona uygun olmayan evre III tümörlerde radyoterapi ile eş zamanlı kullanılmakta ve metastatik evre IV tümörlerde çoğunlukla immünoterapi veya hedefe yönelik ajanlarla kombine edilen temel sistemik tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır (Qu vd., 2019).

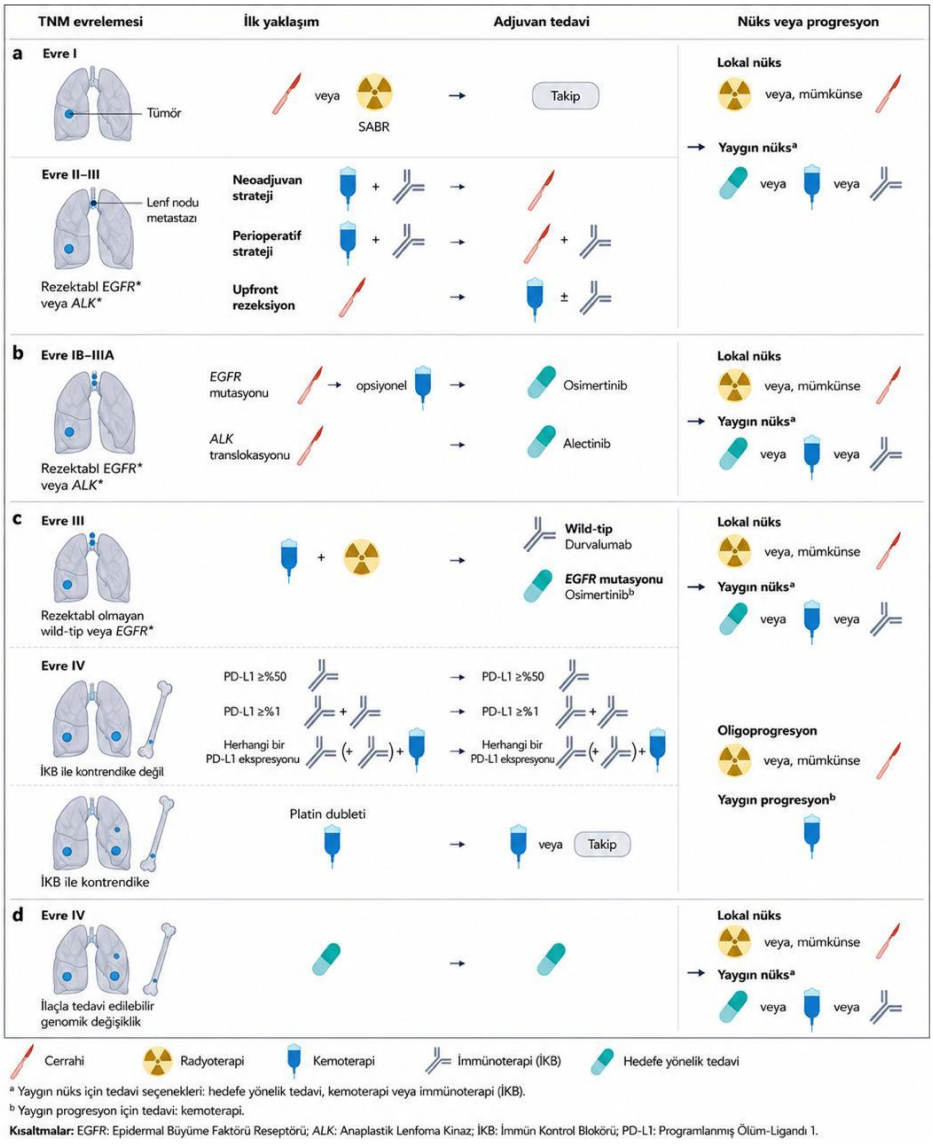
2.4.4. Hedefe Yönelik Tedavi

Hedefe yönelik tedavi, konvansiyonel kemoterapinin aksine hızlı çoğalan tüm hücreleri etkilemek yerine, tümör gelişimi ve progresyonundan sorumlu spesifik moleküler anomalileri hedef alan hassas tıp yaklaşımıyla akciğer kanseri tedavisinde önemli bir dönüşüm sağlamıştır. Bu yaklaşım, kanser hücresinin yaşamını sürdürmesi ve çoğalması için kritik öneme sahip onkojenik sürücü mutasyonların veya anormal sinyal yolaklarının belirlenmesi ve inhibisyonuna dayanmaktadır. Uygulanacak tedavinin seçimi; tümör dokusu veya sıvı biyopsi yoluyla elde edilen dolaşımdaki tümör DNA'sının ayrıntılı moleküler analizine göre yapılmaktadır. Bu amaçla yeni nesil dizileme (NGS), immünohistokimya (IHK) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi yöntemler kullanılarak EGFR mutasyonları, ALK ve ROS1 yeniden düzenlenmeleri, KRAS G12C mutasyonu, MET ekzon 14 atlama değişiklikleri, RET füzyonları ve BRAF mutasyonları gibi tedavi edilebilir genetik değişiklikler saptanmaktadır. Özellikle tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), mutant reseptör veya hücre içi kinaz bölgelerine seçici olarak bağlanarak hücresel büyüme, farklılaşma ve sağkalımdan sorumlu anormal sinyal iletimini baskılamakta; böylece tümör progresyonunu inhibe ederek apoptozu indüklemektedir.

Osimertinib, Erlotinib ve Gefitinib gibi EGFR inhibitörleri sürekli aktif EGFR sinyalini baskılarken; Alectinib ve Lorlatinib gibi ALK inhibitörleri anormal füzyon proteinlerini hedef almaktadır. Benzer şekilde Sotorasib ve Adagrasib gibi KRAS G12C inhibitörleri mutant KRAS proteinlerini seçici olarak inaktive etmektedir (Bouchard ve Daaboul, 2025). Hedefe yönelik tedavi; erken evre mutasyon pozitif NSCLC hastalarında cerrahi sonrası adjuvan kullanım, seçilmiş evre III olgularda kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon yaklaşımı ve metastatik evre IV hastalıkta birinci basamak sistemik tedavi olarak uygulanabilmektedir (Kim vd., 2024).

2.4.5. İmmünoterapi

İmmünoterapi, hastanın bağışıklık sistemini aktive ederek malign hücrelerin tanınmasını ve ortadan kaldırılmasını hedefleyen yenilikçi bir tedavi yaklaşımı olup, seçilmiş akciğer kanseri hastalarında uzun süreli hastalık kontrolü ve sağkalım avantajı sağlamaktadır. Konvansiyonel kemoterapiden farklı olarak immünoterapötik ajanlar doğrudan tümör hücrelerini hedeflemek yerine, tümörün bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarını baskılayarak sitotoksik T lenfosit aktivitesini yeniden aktive etmektedir (M. Zhang vd., 2025). Akciğer kanserinde en önemli immün kaçış mekanizmalarından biri, T hücreleri üzerindeki programlanmış ölüm reseptörü-1 (PD-1) ile tümör hücrelerinde eksprese edilen programlanmış ölüm ligandı-1 (PD-L1) arasındaki etkileşimdir. Bu etkileşim T hücre aktivitesini baskılayarak tümör progresyonuna katkı sağlamaktadır. İmmün kontrol noktası inhibitörleri bu yolu bloke ederek antitümör immün yanıtı yeniden aktive etmektedir. Günümüzde akciğer kanseri tedavisinde pembrolizumab, nivolumab ve cemiplimab gibi anti-PD-1 monoklonal antikorları ile atezolizumab ve durvalumab gibi anti-PD-L1 ajanları yaygın olarak kullanılmaktadır (Leone vd., 2025). İmmünoterapinin kullanım alanı hastalığın evresine ve moleküler özelliklerine göre değişmekte olup; rezektabl evre II–IIIA hastalıkta perioperatif yaklaşım, rezeksiyona uygun olmayan evre III tümörlerde eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon tedavisi ve ileri evre IV NSCLC'de birinci basamak sistemik tedavi şeklinde uygulanabilmektedir. Yüksek PD-L1 ekspresyonu bulunan hastalarda monoterapi olarak kullanılabilmekte, düşük PD-L1 düzeylerinde ise kemoterapi veya çift kontrol noktası blokajı ile kombine edilebilmektedir (Ravasin vd., 2025).



Şekil 2.2: Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde hastalık evresine göre kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını (Hendriks vd., 2024).

2.5. AKCİĞER KANSERİNİN MUTASYONLARIN HEDEFLENMESİ

Akciğer kanseri, normal hücresel düzenleyici mekanizmaları bozan genetik ve epigenetik değişimlerin birikimi sonucunda ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Akciğer kanseri alt tipleri içerisinde en yaygın formu oluşturan küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC), tüm olguların yaklaşık %85'ini kapsamakta ve farklı onkojenik sürücü mutasyonları ile karakterize edilmektedir. Sürücü mutasyonlar, tümör hücrelerine proliferatif avantaj kazandıran genetik değişiklikler olup tümör oluşumu, ilerlemesi, invazyonu ve metastaz süreçlerinde merkezi bir role sahiptir. Bu mutasyonlar; hücre çoğalması, hücresel yaşamın sürdürülmesi, anjiyogenez, metabolizma düzenlenmesi ve immün sistemden kaçış gibi

süreçlerde görev alan sinyal yolaklarının sürekli aktif hale gelmesine neden olarak malign transformasyonu desteklemektedir. Yeni nesil dizileme teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde akciğer tümörlerinin kapsamlı moleküler profillemesi mümkün hale gelmiş, böylece tedaviye yönelik hedeflenebilir genetik değişikliklerin belirlenmesi kolaylaşmıştır.

Moleküler hedefe yönelik ajanların geliştirilmesi ise NSCLC tedavisinde önemli bir dönüşüm sağlayarak, tümörlerin genomik özelliklerine dayalı kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının uygulanmasına olanak tanımıştır. NSCLC'ta klinik açıdan hedeflenebilir mutasyonların büyük bölümü, reseptör tirozin kinazları veya hücre içi sinyal iletiminde görev alan molekülleri kodlayan genlerde meydana gelmektedir. Fizyolojik koşullar altında reseptör tirozin kinazlar, ligand bağlanmasına bağlı olarak aktive olmakta ve hücreler arası iletişimin düzenlenmesinde görev almaktadır. Büyüme faktörlerinin bu reseptörlere bağlanması sonucunda reseptör dimerizasyonu ve otofosforilasyon gerçekleşmekte, ardından fosfatidilinozitol-3-kinaz/protein kinaz B/mTOR (PI3K/AKT/mTOR), rat sarkoma virüsü/hızlı hızlandırılmış fibrosarkom/mitojenle aktive olan protein kinaz (RAS/RAF/MAPK) ve Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) gibi temel hücre içi sinyal yolakları aktive olmaktadır. Bu sinyal ağları; hücre büyümesi, proliferasyon, farklılaşma, migrasyon ve hücresel sağkalım süreçlerinin koordinasyonunda önemli görevler üstlenmektedir. Ancak bu yolaklarda meydana gelen ve sürekli aktivasyona yol açan mutasyonlar, tümör hücrelerinin normal büyüme sinyallerine ihtiyaç duymadan çoğalabilmesine, apoptozdan kaçabilmesine ve geleneksel tedavi yöntemlerine karşı direnç geliştirebilmesine zemin hazırlamaktadır.

2.5.1. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutasyonları Büyüme Faktörü Reseptörü

EGFR mutasyonları, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (NSCLC) en ayrıntılı şekilde araştırılmış moleküler hedeflerden biri olup özellikle sigara kullanmayan bireylerde daha yüksek sıklıkta görülmektedir. EGFR, ErbB reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olup hücre dışı ligand bağlanma bölgesi, transmembran alan ve hücre içi tirozin kinaz domeninden oluşmaktadır. Ligand bağlanmasını takiben reseptörde dimerizasyon ve otofosforilasyon meydana gelmekte, bunun sonucunda hücre büyümesi, proliferasyonu ve sağkalımı düzenleyen çeşitli hücre içi sinyal yolakları aktive olmaktadır. Klinik açıdan anlamlı EGFR mutasyonlarının büyük kısmını ekzon 19 delesyonları ile ekzon 21'de görülen L858R substitüsyon mutasyonu oluşturmaktadır. Bu aktive edici mutasyonlar, reseptörün inaktif

konformasyonunu bozarak ligand bağımsız sürekli kinaz aktivitesine neden olmaktadır. Sonuç olarak PI3K/AKT ve RAS/MAPK sinyal yolaklarının sürekli aktivasyonu, kontrolsüz hücre proliferasyonunu desteklemekte ve apoptoz mekanizmalarını baskılamaktadır. Mutant EGFR'nin hedeflenmesi amacıyla geliştirilen tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ'ler), kinaz domenindeki ATP bağlanma bölgesine kompetitif olarak bağlanarak sinyal iletimini baskılamaktadır. Gefitinib ve erlotinib gibi birinci nesil EGFR inhibitörleri reseptörü geri dönüşümlü olarak inhibe ederken, afatinib ve dacomitinib gibi ikinci nesil inhibitörler ErbB ailesinin birden fazla üyesini geri dönüşümsüz biçimde baskılamaktadır. Bununla birlikte başlangıçta tedaviye yanıt veren hastaların önemli bir bölümünde zamanla kazanılmış direnç gelişmektedir. Direncin en yaygın mekanizmalarından biri, ekzon 20'de ortaya çıkan T790M mutasyonudur. Bu mutasyon ATP'ye olan afinitenin artmasına ve inhibitör bağlanmasının azalmasına neden olarak tedavi etkinliğini düşürmektedir. Üçüncü nesil EGFR inhibitörü olan osimertinib, özellikle T790M aracılı direnci aşmak amacıyla geliştirilmiş olup aynı zamanda duyarlılaştırıcı EGFR mutasyonlarına karşı da etkinlik göstermektedir. Ayrıca kan-beyin bariyerini etkili şekilde geçebilmesi nedeniyle beyin metastazı bulunan hastalarda önemli klinik avantaj sağlamaktadır (Juchum vd., 2015).

2.5.2. KRAS Mutasyonları

KRAS mutasyonları, NSCLC'te en sık görülen genetik değişikliklerden biri olup özellikle sigara kullanım öyküsü bulunan hastalarda daha yaygın olarak saptanmaktadır. KRAS, hücresel büyüme ve farklılaşmayı düzenleyen küçük GTP bağlayıcı proteinlerden oluşan RAS ailesinin bir üyesidir. Normal koşullarda KRAS proteini, aktif olmayan GDP'ye bağlı form ile aktif GTP'ye bağlı form arasında dönüşümlü olarak işlev görmektedir. Reseptör tirozin kinazlardan gelen sinyaller KRAS aktivasyonunu başlatırken, proteinin intrinsik GTPaz aktivitesi sayesinde tekrar aktif olmayan duruma geçmesi sağlanmaktadır. Kodon 12, 13 veya 61'de meydana gelen mutasyonlar GTP hidrolizini bozarak KRAS proteininin sürekli aktif kalmasına neden olmaktadır. Bu durum RAF/MEK/ERK ve PI3K/AKT sinyal yolaklarının devamlı şekilde aktive olmasına yol açmakta ve tümör progresyonunu desteklemektedir. Özellikle KRAS G12C mutasyonu, seçici olarak hedeflenebilen özgün bir sistein rezidüsü oluşturması nedeniyle klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Sotorasib ve adagrasib gibi küçük moleküllü inhibitörlerin geliştirilmesi, akciğer kanseri tedavisinde önemli bir ilerleme olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar KRAS hedefli tedaviler umut verici klinik sonuçlar ortaya koysa da ikincil mutasyonlar, alternatif sinyal yolaklarının aktivasyonu ve adaptif

hücresel mekanizmalar nedeniyle direnç gelişimi sık görülmektedir. Bu nedenle güncel çalışmalar, KRAS inhibitörlerinin immünoterapiler veya diğer yolak hedefli ajanlarla kombine kullanımına odaklanmaktadır (Santarpia vd., 2023).

2.5.3. Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK)

Düzenlenmeleri ALK yeniden düzenlenmeleri, NSCLC hastalarının yaklaşık %3-7'sinde görülmekte ve genellikle genç yaşta, sigara kullanım öyküsü minimal olan bireylerde saptanmaktadır. En yaygın değişiklik, ALK geninin EML4 geni ile füzyona uğraması sonucunda oluşan EML4-ALK füzyon proteinidir. Bu füzyon proteini sürekli tirozin kinaz aktivitesi göstermekte ve PI3K/AKT, RAS/MAPK ile JAK/STAT gibi hücre içi sinyal yolaklarını devamlı aktive etmektedir. Klinik kullanıma giren ilk ALK inhibitörü crizotinib olmuş ve kemoterapiye kıyasla belirgin klinik üstünlük göstermiştir. Ancak zaman içerisinde sekonder kinaz mutasyonları ve santral sinir sistemine yetersiz penetrasyon nedeniyle direnç gelişimi gözlenmiştir. Bu nedenle alectinib, brigatinib ve ceritinib gibi ikinci nesil ALK inhibitörleri geliştirilmiş olup direnç mekanizmalarını aşmayı hedeflemiştir. Üçüncü nesil inhibitör olan lorlatinib ise çok sayıda ALK direnç mutasyonuna karşı etkinlik gösterebilmekte ve merkezi sinir sistemine yüksek penetrasyon sağlaması sayesinde özellikle beyin metastazı bulunan hastalarda başarılı sonuçlar sunmaktadır (Y. K. Zhang vd., 2025).

2.5.4. ROS1 Düzenlenmeleri

ROS1, yapısal açıdan ALK ile önemli benzerlik gösteren bir reseptör tirozin kinazdır. ROS1 geninde meydana gelen kromozomal yeniden düzenlenmeler, sürekli kinaz aktivitesi gösteren füzyon proteinlerinin oluşumuna neden olmakta ve hücresel büyüme ile sağkalımı düzenleyen sinyal yolaklarının aktivasyonunu desteklemektedir. ROS1 düzenlenmeleri NSCLC olgularının yaklaşık %1-2'sinde görülmekte olup çoğunlukla adenokarsinom histolojisine sahip genç hastalarda saptanmaktadır. ROS1 pozitif NSCLC tedavisinde klinik açıdan anlamlı fayda sağlayan ilk hedefe yönelik ajan crizotinib olmuştur. Daha sonraki dönemde geliştirilen entrectinib ve repotrectinib ise daha yüksek etkinlik ve merkezi sinir sistemi üzerinde daha güçlü aktivite göstermiştir. Bu ajanlar ROS1 kinaz aktivitesini baskılayarak aşağı akım onkojenik sinyal iletimini engellemekte ve tümör regresyonuna katkı sağlamaktadır (S. Li vd., 2024).

2.5.5. BRAF Mutasyonları

BRAF, MAPK sinyal yolunda RAS'ın aşağı akımında görev yapan serin/treonin kinaz yapısında bir proteindir. Klinik açıdan en önemli BRAF değişikliği V600E mutasyonu olup bu mutasyon sürekli kinaz aktivasyonuna neden olarak hücre proliferasyonunu kesintisiz şekilde uyarmaktadır. Sonuç olarak MEK ve ERK sinyal yolaklarının sürekli aktif hale gelmesi, kontrolsüz tümör büyümesini desteklemektedir. BRAF mutasyonu taşıyan NSCLC olgularında tedavi yaklaşımı genellikle BRAF ve MEK'in eş zamanlı inhibisyonuna dayanmaktadır. BRAF inhibitörü dabrafenib ile MEK inhibitörü trametinibin kombinasyonu, MAPK sinyal yolunu etkili şekilde baskılarken aynı zamanda tek ajan kullanımında görülen direnç gelişimini azaltmaktadır. Klinik çalışmalar, BRAF V600E mutasyonu taşıyan hastalarda bu kombinasyonun uzun süreli yanıt ve progresyonsuz sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir (Guaitoli vd., 2023).

2.5.6. MET Ekzon 14 Atlama Mutasyonları

MET proto-onkogeni, hücre proliferasyonu, doku rejenerasyonunda görev alan hepatosit büyüme faktörü reseptörünü kodlamaktadır. MET ekzon 14 atlama mutasyonları, CBL için gerekli bağlanma bölgesini bozarak reseptörün normal yıkım mekanizmasını engellemektedir. Bunun sonucunda MET reseptörleri hücre yüzeyinde birikmekte ve uzun süre aktif kalarak aşağı akım sinyal yolaklarının sürekli aktivasyonuna neden olmaktadır. Capmatinib, tepotinib ve savolitinib gibi seçici MET inhibitörleri, MET ekzon 14 atlama mutasyonu bulunan hastalarda belirgin antitümör etkinlik göstermiştir. Bu ajanlar MET kinaz aktivitesini baskılayarak onkojenik sinyal iletimini inhibe etmekte ve özellikle beyin metastazları dahil olmak üzere anlamlı tümör yanıtları oluşturmaktadır (Chouaïd vd., 2025).

2.5.7. Transfeksiyon Sırasında Yeniden Düzenlenen Gen (RET) Füzyonları, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 (HER2) Mutasyonları ve Nörotrofik Tirozin Reseptör Kinaz (NTRK) Füzyonları

RET füzyon pozitif NSCLC, sürekli aktif RET füzyon proteinlerinin oluşumuna neden olan kromozomal yeniden düzenlenmeler sonucunda gelişmektedir. Bu değişiklikler, proliferasyonu destekleyen çok sayıda sinyal yolunun aktivasyonuna katkı sağlayarak tümör progresyonunu hızlandırmaktadır. Selpercatinib ve pralsetinib gibi yüksek seçiciliğe sahip RET inhibitörleri, yüksek yanıt oranları ve uzun süreli hastalık kontrolü sağlamaları nedeniyle önemli klinik başarı göstermiştir. HER2 mutasyonları, özellikle ekzon 20 ekleme şeklinde ortaya çıkmakta ve HER2 reseptörünün sürekli aktif hale gelmesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda hücre proliferasyonu ve sağkalımından sorumlu sinyal yolakları kesintisiz biçimde

aktive olmaktadır. Son yıllarda geliştirilen trastuzumab ve deruxtecan gibi antikor-ilaç konjugatları, HER2 mutant NSCLC tedavisinde dikkat çekici klinik etkinlik göstermiştir. NTRK gen füzyonları ise nadir görülmekle birlikte yüksek derecede hedeflenebilir moleküler değişiklikler arasında yer almaktadır. Bu füzyonlar sonucunda oluşan TRK füzyon proteinleri sürekli aktif hale gelmekte ve onkojenik sinyal iletimini sürdürmektedir. Larotrectinib ve entrectinib gibi seçici TRK inhibitörleri, doku kökeninden bağımsız olarak çok sayıda tümör tipinde yüksek yanıt oranları göstermiş olup akciğer kanseri tedavisinde de önemli bir yere sahip olmuştur (S. J. Ding vd., 2020; Gutierrez-Herrera vd., 2025; Harada vd., 2021; Richani Meinhardt vd., 2026).

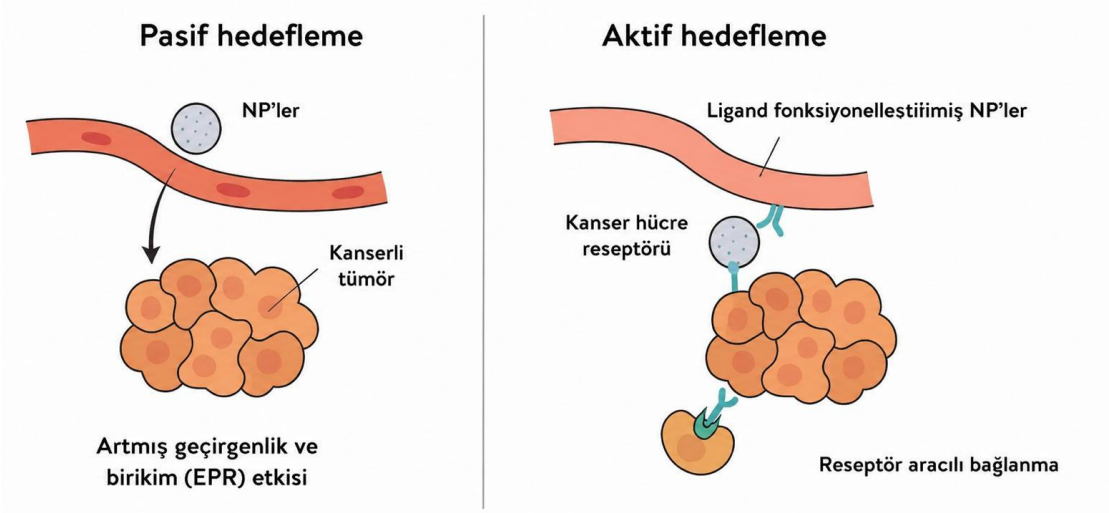
2.6. KANSERİN HEDEFE YÖNELİK TEDAVİSİNDE NANOTEKNOLOJİNİN ROLÜ

Moleküler hedefe yönelik tedaviler, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin klinik yönetiminde önemli ilerlemeler sağlamış olsa da ilaç direncinin gelişmesi, uzun dönem tedavi başarısını sınırlayan temel sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Sekonder hedef mutasyonları, alternatif sinyal yolaklarının aktivasyonu, fenotipik dönüşüm, epitelden mezenkimal geçiş (EMT) ve ilaçların tümör dokusunda yetersiz birikimi gibi çeşitli direnç mekanizmaları, başlangıçta elde edilen olumlu tedavi yanıtlarına rağmen hastalığın ilerlemesine neden olabilmektedir. Bunun yanında akciğer tümörlerinin heterojen yapısı ile yoğun tümör mikro çevresi ve kan-beyin bariyeri gibi biyolojik engeller, konvansiyonel hedefe yönelik tedavilerin etkinliğini daha da sınırlandırmaktadır. Bu nedenlerle son yıllarda, söz konusu terapötik kısıtlamaların aşılabilmesi amacıyla nanoteknoloji temelli ilaç taşıma sistemlerine yönelik araştırmalar büyük önem kazanmıştır. Nano taşıyıcı sistemler; ilaçların tümör bölgesine daha seçici şekilde yönlendirilmesi, kontrollü salımın sağlanması, sistemik toksisitenin azaltılması ve biyolojik bariyerlerin aşılabilmesi açısından umut verici stratejiler sunmaktadır. Ayrıca bu sistemler, terapötik ajanların biyoyararlanımını artırarak hedef dokuda daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaşılmasına katkıda bulunmakta ve böylece tedavi etkinliğinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Lee vd., 2025).

Nanoteknoloji, genellikle nano boyutunda tasarlanan sistemler sayesinde kanser tedavisinde önemli avantajlar sunmaktadır. Nanopartikül temelli ilaç taşıma sistemleri, antikanser ajanların farmakokinetik özelliklerini iyileştirerek tedavi etkinliğinin artırılmasına katkı sağlamaktadır. Bu sistemler; ilaç çözünürlüğünün artırılması, dolaşım süresinin

uzatılması, terapötik ajanların erken degradasyondan korunması ve tümör dokusunda seçici birikimin artırılması gibi çok yönlü faydalar sunmaktadırlar.

Ayrıca nanopartiküller, pasif ve aktif hedefleme mekanizmaları aracılığıyla ilaçların tümör bölgesine daha etkin şekilde ulaştırılmasına olanak tanımaktadırlar. Pasif hedefleme temel olarak artırılmış geçirgenlik ve retansiyon (EPR) etkisine dayanmaktadır. Tümör dokularında bulunan düzensiz ve geçirgen damar yapısı ile yetersiz lenfatik drenaj, nanopartiküllerin tümör bölgesinde normal dokulara kıyasla daha fazla birikmesine neden olmaktadır. Aktif hedefleme yaklaşımında ise nanopartikül yüzeyleri ligandlar, antikorlar, peptitler veya aptamerler gibi biyolojik moleküller ile modifiye edilmektedir. Bu yapılar, kanser hücrelerinde aşırı eksprese edilen reseptörleri spesifik olarak tanıyarak hücresel alımı artırmakta ve sağlıklı dokularda oluşabilecek hedef dışı toksisiteyi azaltmaktadır. Bu özellikleri sayesinde nanoteknoloji tabanlı sistemler, kanser tedavisinde daha seçici, etkili ve güvenli terapötik yaklaşımların geliştirilmesine önemli katkılar sunmaktadırlar (Attia vd., 2019) .



Şekil 2.3: Pasif ve aktif nanopartikül hedefleme stratejilerinin şematik gösterimi (Wong vd., 2020).

Akciğer kanserinde nanoteknolojinin en dikkat çekici uygulama alanlarından biri, tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) etkin şekilde taşınmasına yönelik geliştirilen nano sistemlerdir. Geleneksel uygulama yöntemlerinde TKİ'lerin biyoyararlanımının sınırlı kalması, sistemik yan etkilerin ortaya çıkması ve tümör hücrelerinde yeterli ilaç konsantrasyonlarına ulaşılamaması nedeniyle zamanla direnç gelişmesi önemli klinik sorunlar oluşturmaktadır. Nanopartikül tabanlı ilaç taşıma sistemleri ise terapötik ajanların hücre içine daha etkin taşınmasını sağlayarak tümör dokusunda sürdürülebilir ilaç düzeylerinin korunmasına katkıda

bulunmaktadır. Özellikle gefitinib, erlotinib ve osimertinib gibi EGFR inhibitörlerini taşıyan polimerik nanopartiküllerin, serbest ilaç formlarına kıyasla daha yüksek hücresel alım ve daha güçlü antitümör aktivite sağladığı bildirilmiştir. Bu sistemler kontrollü ilaç salımı gerçekleştirerek tümör bölgesinde ilaç birikimini artırmakta ve dirençli hücre popülasyonlarının ortaya çıkışını geciktirme potansiyeli göstermektedir (Sha ve Lee, 2024).

Lipit bazlı nanopartiküller (LNP'ler), akciğer kanseri tedavisinde en kapsamlı şekilde araştırılan nano taşıyıcı platformlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçları enkapsüle edebilen biyouyumlu lipidlerden oluşan bu sistemler, yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve güvenli kullanım profili sunmaktadır. Yapılan çalışmalar, gefitinib veya küçük girişimci RNA (siRNA) taşıyan EGFR hedefli lipit nanopartiküllerinin EGFR sinyal iletimini baskılayabildiğini ve aynı zamanda direnç gelişimiyle ilişkili genlerin ekspresyonunu azaltabildiğini göstermiştir. Bunun yanında LNP'ler; siRNA, haberci RNA (mRNA) ve mikroRNA (miRNA) gibi nükleik asit temelli terapötiklerin taşınmasında da önemli avantajlar sağlamakta ve direnç mekanizmalarında rol oynayan moleküler yolakların doğrudan düzenlenmesine olanak vermektedir (Itani ve Faraj, 2019).

Polimerik nanopartiküller de akciğer kanserinin hedefe yönelik tedavisinde yaygın olarak araştırılan bir diğer Nano taşıyıcı grubunu oluşturmaktadır. Bu sistemler çoğunlukla poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), polietilen glikol (PEG), kitosan ve polikaprolakton (PCL) gibi biyobozunur polimerlerden üretilmektedir. Özellikle PLGA tabanlı nanopartiküller, kemoterapötik ajanlar ile hedefe yönelik ilaçların birlikte taşınmasına olanak sağlayarak sinerjistik antikanser etkiler oluşturmakta ve sistemik toksisiteyi azaltabilmektedir. Ayrıca polimerik nanopartiküller; pH, sıcaklık, enzim aktivitesi veya redoks koşulları gibi tümör mikro çevresine özgü uyaranlara duyarlı şekilde tasarlanabilmekte ve kontrollü ilaç salımı gerçekleştirebilmektedir. Bu özellik sayesinde ilaçların sağlıklı dokular yerine seçici olarak tümör bölgesinde serbest bırakılması mümkün hale gelmektedir.

Direnç mekanizmalarının aşılmasına yönelik geliştirilen yenilikçi yaklaşımlar arasında siRNA yüklü nanopartiküller önemli bir yer tutmaktadır. Küçük engelleyici RNA molekülleri, tümör gelişimi ve ilaç direnci ile ilişkili belirli genlere ait mRNA transkriptlerini seçici olarak parçalayarak gen ekspresyonunu baskılamaktadır. KRAS, MET veya mutant EGFR gibi hedeflere yönelik siRNA taşıyan nanopartiküllerin, preklinik akciğer kanseri modellerinde onkojenik sinyal iletimini azaltabildiği ve hedefe yönelik tedavilere karşı duyarlılığı yeniden

kazandırabildiği gösterilmiştir. Benzer şekilde mikroRNA taşıyan nanopartiküller de epitelden mezenkimal geçişin tersine çevrilmesi, metastatik progresyonun baskılanması ve tedavi direnciyle ilişkili moleküler yolakların düzenlenmesi amacıyla araştırılmaktadır (Itani ve Faraj, 2019).

İnorganik nanopartiküller, sahip oldukları özgün fizikokimyasal özellikler nedeniyle akciğer kanseri tedavisinde dikkat çeken bir diğer Nano taşıyıcı sınıfıdır. Özellikle altın nanopartiküller (AuNP'ler), geniş yüzey alanları sayesinde ilaçlar, antikorlar, peptitler ve nükleik asitlerle kolayca fonksiyonelleştirilebilmektedir. Altın nanopartiküller hem EGFR inhibitörlerinin taşınmasında hem de radyoterapinin etkinliğini artıran radyo-duyarlaştırıcı ajanlar olarak kullanılmaktadır. Ayrıca benzersiz optik özellikleri sayesinde fototermal tedavi uygulamalarında da yer almakta; ışık enerjisinin lokal ısıya dönüştürülmesi yoluyla tümör hücrelerinin seçici olarak yok edilmesine katkı sağlamaktadır (M. Sun vd., 2021).

Mezogözenekli silika nanopartiküller (MSN'ler), yüksek gözeneklilikleri ve geniş yüzey alanları sayesinde yüksek ilaç yükleme kapasitesi sunan önemli inorganik nano-taşıyıcılardır. Bu sistemler kemoterapötik ilaçların, tirozin kinaz inhibitörlerinin, siRNA moleküllerinin doğrudan akciğer kanseri hücrelerine ulaştırılmasında kullanılmaktadır. Silika nanopartiküllerinin tümöre özgü ligandlarla fonksiyonelleştirilmesi, hedefleme özgüllüğünü ve terapötik etkinliği daha da artırmaktadır. Ayrıca bu sistemlerin birden fazla terapötik ajanı aynı anda taşıyabilmesi, tümör heterojenitesinin ve çoklu direnç mekanizmalarının üstesinden gelinmesinde önemli avantajlar sunmaktadır (Xie vd., 2023).

Eksozomlar, hücreler tarafından doğal olarak salgılanan ekstraselüler veziküller olup yüksek biyouyumluluk, düşük immünojenisite ve üstün doku penetrasyonu gibi avantajlara sahiptir. Hücreler arası iletişimde doğal taşıyıcı görevi üstlenmeleri nedeniyle proteinlerin, nükleik asitlerin ve çeşitli terapötik moleküllerin biyolojik bariyerleri aşarak taşınmasında oldukça etkilidirler. Mühendislik yaklaşımlarıyla modifiye edilen eksozomlar; EGFR hedefli siRNA'ların, mikroRNA'ların ve antikanser ilaçların taşınması amacıyla akciğer kanseri modellerinde değerlendirilmiş ve ilaç direncinin azaltılması ile tümör progresyonunun baskılanması açısından umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Bu gelişmeler, nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıma sistemlerinin akciğer kanserinde daha etkili, seçici ve uzun süreli tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Xiaoli Li vd., 2026; Y. Liang vd., 2021).

2.7. METAL-ORAGNİK KAFES YAPILARI (MOF)

Metal-organik kafesler (MOF'lar), organik ligandlar ile metal iyonları veya metal kümelerinin koordinasyon bağları aracılığıyla bir araya gelmesiyle oluşan iki veya üç boyutlu ağ yapısına sahip, yüksek gözeneklilik ve kristal özellik gösteren malzemelerdir. Bu yapılar, moleküler düzeyde hassas yapısal kontrol olanağı sunmaktadır. Günümüzde Cambridge yapısal veri tabanında 20.000'den fazla farklı MOF yapısı rapor edilmiştir (Furukawa vd., 2013). Literatürdeki MOF'lara yönelik çalışmaların son yıllarda üstel bir artış gösterdiği görülmektedir. Bu durum, MOF'ların ilaç taşıma sistemleri açısından büyük potansiyel taşıyan yeni nesil materyaller olarak dikkat çektiğini ortaya koymaktadır. Uygun organik bağlayıcıların ve metal düğümlerin seçimiyle, yüzey alanı, gözenek çapı, morfoloji, hidrofiliklik veya hidrofobiklik gibi fizikokimyasal özellikleri istenilen şekilde ayarlanabilen çok çeşitli MOF yapıları tasarlanabilmektedir. Bu özellikleri sayesinde MOF'lar gaz depolama ve ayırma, görüntüleme, sensör uygulamaları, kataliz, enerji teknolojileri, analitik kimya ve biyomedikal uygulamalar gibi pek çok alanda kullanılmaktadır. Özellikle ayarlanabilir gözeneklilikleri, kontrol edilebilir boyut ve yapıları ile kolay yüzey fonksiyonlandırılabilmeleri, MOF'ları biyomedikal alanda en çok ilgi gören malzemelerden biri hâline getirmiştir. Bu uygulamalar arasında ilaç taşıma sistemleri, hızlı gelişim gösteren ve en umut verici araştırma alanlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Son yıllarda MOF'lar, ilaç taşıma sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve bu alanda birçok yenilikçi tasarım ile önemli başarılar elde edilmiştir. İyi tanımlanmış gözenekli kristal yapıları sayesinde MOF'lar; lipozomlar, polimerik taşıyıcılar, kuantum noktaları ve inorganik nanopartiküller gibi geleneksel nano-taşıyıcılara kıyasla önemli avantajlar sunmaktadır. Bu avantajlar arasında düşük ilaç yükleme kapasitesi, yapısal kararsızlık, sistemik yan etkiler ve toksisite gibi sorunların azaltılması yer almaktadır. MOF'ların en önemli üstünlüklerinden biri, yüksek Brunauer Emmett Teller (BET) yüzey alanlarına sahip olmaları nedeniyle oldukça yüksek yükleme kapasitesi sunmalarıdır. Küçük molekül ilaçlar, peptitler ve biyomakromoleküller gibi farklı fizikokimyasal özelliklere sahip çok çeşitli terapötik ajanlar MOF yapısına yüklenebilmekte ve bazı durumlarda yükleme verimi %100'e yakın değerlere ulaşabilmektedir. Ayrıca, MOF'ların gözenek yapıları ve kimyasal bileşimleri, kullanılan yapı taşları ve metal iyonlarının seçimiyle ayarlanabilmekte; böylece biyobozunurluk, yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve kontrollü salım gibi istenilen özelliklere sahip sistemler geliştirilebilmektedir. MOF'ların bir diğer önemli avantajı, yüzeylerinin hem sentez öncesi tasarım stratejileri hem de sentez sonrası modifikasyon yöntemleri kullanılarak kolaylıkla fonksiyonlandırılabilmesidir. Bu sayede hedefe yönelik ve kontrollü ilaç taşınmasına

olanak sağlayan akıllı taşıma sistemleri geliştirilebilmektedir. MOF yapılarındaki koordinasyon bağları nispeten zayıf etkileşimlerden oluştuğu için biyolojik ortamlarda kolaylıkla parçalanabilmekte ve yapılarını oluşturan ligandlar kontrollü şekilde serbest bırakılabilmektedir. Bu özellik, görevini tamamlayan taşıyıcı sistemin biyolojik ortamda parçalanmasını sağlayarak yüksek biyobozunurluk ve biyouyumluluk kazandırmaktadır. Bunun yanında bazı MOF türleri, taşıdıkları ilaçlardan bağımsız olarak terapötik açıdan yararlı intrinsik özelliklere de sahiptir. Örneğin, belirli demir (Fe) temelli MOF'ların antibakteriyel aktivite gösterdiği ve taşıdıkları ilaçlarla birlikte hücre içi enfeksiyonların tedavisinde sinerjik etki oluşturabildiği bildirilmiştir. Bazı MOF sistemlerinin radyoterapinin etkinliğini artırabildiği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, her bir bileşeninin tedavi sürecine aktif katkı sağladığı, mühendislik ürünü çok fonksiyonlu nanopartiküllerin geliştirilmesine öncülük etmektedir. Sonuç olarak, yüksek ilaç yükleme kapasitesi, ayarlanabilir gözenek yapısı, kontrollü salım özellikleri, kolay yüzey modifikasyonu, biyobozunurluk, biyouyumluluk ve bazı durumlarda sahip oldukları intrinsik terapötik etkiler sayesinde MOF'lar, ilaç taşıma sistemleri alanında büyük potansiyele sahip ileri düzey nanomalzemeler olarak değerlendirilmektedir (Bloch vd., 2012; Connolly vd., 2020; N. Ding vd., 2016; Furukawa vd., 2013; Kumar vd., 2015; G. Li vd., 2018; Xinlin Li vd., 2019; Dan Wang vd., 2019; X. Wang ve Ye, 2017).

2.7.1. MOF Tarihçesi

Metal-organik kafes yapıların kökeni koordinasyon polimerlerine dayanmakla birlikte, 1990'lı yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar bu yapıları kalıcı gözenekliliğe sahip kararlı ağ sistemlerine dönüştürmüştür. Alanın gelişiminde Richard Robson'un üç boyutlu koordinasyon ağlarının tasarımına yönelik çalışmaları önemli bir başlangıç noktası oluşturmuş, ancak elde edilen yapılar yeterli kararlılığa sahip olmamıştır. Daha sonra Susumu Kitagawa ve çalışma arkadaşları, yapısal bütünlüğünü koruyarak gazları tersinir şekilde adsorplayabilen gözenekli koordinasyon polimerleri geliştirerek kalıcı gözenekliliğin mümkün olduğunu göstermiştir. Omar M. Yaghi ise MOF kavramını literatüre kazandırmış, ikincil yapı birimi (SBU) yaklaşımını geliştirerek MOF tasarımının temel prensiplerini ortaya koymuştur. Yaghi'nin MOF-5 yapısını sentezlemesi ve izoretiküler tasarım ilkesini geliştirmesi, MOF kimyasının rastlantısal keşiflerden öngörülebilir ve hedefe yönelik yapı tasarımına geçişini sağlamıştır (Gangu vd., 2022; D. Li vd., 2024; Robson, 2024).

Bu alandaki temel katkılar, 2025 yılında Omar M. Yaghi, Susumu Kitagawa ve Richard Robson'un Metal-organik kafes yapılarının geliştirilmesine yönelik çalışmaları nedeniyle Nobel Kimya Ödülü ile onurlandırılmasıyla uluslararası düzeyde tescillenmiştir. Bu çalışmalar, ayarlanabilir gözeneklilik ve yapısal çeşitlilik özelliklerine sahip yeni bir malzeme sınıfının ortaya çıkmasını sağlamış; gaz depolama, ayırma süreçleri, kataliz ve çevresel uygulamalar gibi birçok alanda geniş kullanım potansiyeli sunmuştur (Han vd., 2025).

2.7.2. MOF Kategorileri ve İsimlendirme

Metal-organik kafes yapılarının adlandırılmasına ilişkin literatürde evrensel olarak kabul edilmiş standart bir sistem bulunmamaktadır. Bu nedenle aynı malzeme sınıfı, farklı çalışmalarda gözenekli koordinasyon polimerleri (PCP), metal-organik polimerler veya organik-inorganik hibrit yapılar gibi çeşitli ifadelerle tanımlanabilmektedir. Kullanılan kısaltmalar ise çoğunlukla yapının geliştirildiği araştırma grubu, üniversite veya enstitü ile ilişkilidir. Örneğin MIL (Matériaux de l'Institut Lavoisier), HKUST (Hong Kong University of Science and Technology) ve UiO (Universitetet i Oslo) gibi ifadeler doğrudan ilgili araştırma merkezlerini temsil etmektedir. Bunun yanında bazı isimlendirmeler, malzemenin ait olduğu seri ya da izoretiküler tasarım prensiplerine dayanmaktadır. Yapısal açıdan MOF'lar gözenek boyutlarına göre nano gözenekli (20 Å'dan küçük), mezo gözenekli (20-500 Å) ve makro gözenekli (500 Å'dan büyük) malzemeler şeklinde sınıflandırılmaktadır. Ayrıca zeolitik imidazolat kafesleri (ZIF), gözenekli koordinasyon ağları (PCN) ve izoretiküler MOF'lar (IRMOF) gibi aileler de literatürde yaygın biçimde tanımlanmaktadır. Metal düğümleri ile organik bağlayıcıların çok sayıdaki kombinasyonuna bağlı olarak günümüze kadar 90.000'den fazla farklı MOF yapısının rapor edildiği belirtilmektedir. MOF yapıları yalnızca isimlendirme bakımından değil, yapısal özelliklerine göre de çeşitli serilere ayrılmaktadır. MIL serisi çoğunlukla 1,3,5-benzentrikarboksilat, tereftalat ve izoftalat gibi karboksilat esaslı ligandların; Cr, Fe, ve Al gibi üç değerlikli metal iyonlarıyla koordinasyonundan oluşmaktadır. PCN serisi ise özellikle gaz depolama uygulamaları için uygun olan kübik oktahedral nano gözenekli kafes sistemleriyle dikkat çekmektedir. CPL (Coordination Pillared-Layer) ailesi, dipiridil ligandlarla desteklenen iki boyutlu Cu(II)-pirazin dikarboksilat tabakalarından oluşurken, UiO serisi yüksek kimyasal ve termal kararlılık sağlayan zirkonyum temelli üç boyutlu yapılardan meydana gelmektedir. ZIF serisinde ise Çinko (Zn) veya Kobalt (Co) iyonları imidazolat ligandlarıyla koordinasyon oluşturarak klasik alüminosilikat zeolitlere benzer topolojiler meydana getirmektedir. Son yıllarda geliştirilen NU, DUT, POST, NOTT, LIC ve CAU gibi

diğer MOF aileleri de isimlerini geliştirildikleri üniversite veya araştırma merkezlerinden almaktadır. MOF'lar ayrıca jenerasyon temelli bir sınıflandırma sistemine göre de değerlendirilmektedir. Bu yaklaşıma göre birinci jenerasyon MOF'lar, misafir moleküllerin uzaklaştırılması sonrasında gözenekli yapısını koruyamayan ve geri dönüşümsüz şekilde çöken kararsız sistemleri kapsamaktadır. İkinci jenerasyon yapılar ise konuk moleküller uzaklaştırılsa dahi gözenekli mimarisini koruyabilen, klasik anlamda kararlı MOF sistemlerini temsil etmektedir. Üçüncü jenerasyon MOF'lar; sıcaklık, basınç veya ışık gibi dış uyaranlara cevap verebilen esnek ve dinamik yapılarıyla öne çıkmaktadır. Kitagawa bu sistemleri daha sonra yumuşak gözenekli kristaller olarak tanımlamıştır. Günümüzde ise hibritleşme, hiyerarşik organizasyon, anizotropi, kontrollü kusur yapıları ve kristal-amorf faz dönüşümleri gibi özellikler taşıyan dördüncü jenerasyon MOF'lardan söz edilmektedir (Perry vd., 2009; Rasheed vd., 2020).

2.7.3. Sentezleme Yöntemleri

2.7.3.1. Hidrotermal/Solvotermal Yöntemi

Solvotermal sentez yöntemi, MOF sentezlemesinde en yaygın kullanılan ve en ayrıntılı biçimde araştırılmış yöntemlerden biridir. Bu yöntemde metal tuzu ve organik ligand; dimetilformamid (DMF), dimetilasetamid (DMAc), asetonitril, metanol veya etanol gibi polar organik çözücüler içerisinde çözündürülmekte ve Teflon kaplı otoklav reaktörlerde çözücünün kaynama noktasının üzerindeki sıcaklıklarda yüksek basınç altında reaksiyona bırakılmaktadır. Bu koşullar kristal çekirdeklenmesini ve kristal büyümesini teşvik ederek yüksek kristalliliğe sahip MOF yapılarının elde edilmesini sağlamaktadır. Solvotermal yöntemi, partikül boyutu, morfoloji ve kristal faz üzerinde hassas kontrol sunması nedeniyle önemli avantajlara sahip olmakla birlikte, uzun reaksiyon süreleri ve yüksek basınçlı ekipman gereksinimi nedeniyle maliyetli bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Hidrotermal sentez ise benzer prensiplere dayanmakta olup çözücü olarak su kullanılması sayesinde daha çevreci ve ekonomik bir alternatif oluşturmaktadır (Dayang Wang vd., 2024).

2.7.3.2. Mikrodalga Yöntemi

Mikrodalga destekli sentez yöntemi, 300-30.000 MHz frekans aralığındaki elektromanyetik dalgalar aracılığıyla reaksiyon ortamına enerji aktarılması esasına dayanmaktadır. Mikrodalga ışınlarının çözücü içerisindeki polar moleküller ve iyonlarla etkileşmesi sonucunda sistemin kinetik enerjisi artmakta, böylece çekirdeklenme süreci hızlanmaktadır. Bu yöntemde mikrodalga enerjisi, reaksiyonun aktivasyon enerjisini aşacak düzeyde enerji sağlayarak kristallenme kinetiğini önemli ölçüde artırmaktadır. Solvotermal

yönteme kıyasla daha kısa sentez süresi, daha homojen kristallenme, daha küçük tane boyutu ve morfoloji üzerinde daha iyi kontrol sağlaması önemli avantajları arasında yer almaktadır. Ayrıca enerji tüketiminin düşük olması nedeniyle çevre dostu bir sentez yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte sentezlenen MOF kristallerinin genellikle küçük boyutlu olması, yüksek çözünürlüklü yapısal karakterizasyon çalışmalarını zorlaştırabilmektedir. Kullanılan çözücünün mikrodalga ışınlarını absorplayabilme kapasitesi de sentezin verimliliği açısından kritik öneme sahiptir(Jiang vd., 2023).

2.7.3.3. Mekanokimyasal Yönttemi

Mekanokimyasal sentez yöntemi, metal tuzları ile organik ligandlar arasında çözücüsüz veya çok az miktarda çözücü varlığında gerçekleşen katı-katı reaksiyonlarına mekanik enerji uygulanması esasına dayanmaktadır. Bu enerji genellikle bilyalı değirmenler, havan öğütme sistemleri veya ekstrüzyon ekipmanları aracılığıyla sağlanmaktadır. Mekanik kuvvetler, reaktif yüzeylerin sürekli yenilenmesine, partikül boyutunun küçülmesine ve lokal sıcaklık artışlarına neden olarak reaksiyon kinetiğini hızlandırmaktadır. Organik çözücü kullanımının büyük ölçüde ortadan kaldırılması, yöntemin çevresel ve ekonomik açıdan önemli avantajlar sunmasını sağlamaktadır. Ayrıca sürekli üretim sistemlerine uygun olması nedeniyle endüstriyel ölçekli üretim açısından dikkat çekmektedir. Bununla birlikte bazı durumlarda elde edilen kristallerin solvotermal yöntemle sentezlenen eşdeğerlerine kıyasla daha düşük kristallilik gösterdiği bildirilmektedir (Dayang Wang vd., 2024). Sıvı destekli öğütme (LAG) yaklaşımı ise kristalliliği ve ürün homojenliğini artırmak amacıyla yaygın biçimde kullanılmaktadır (Almutairi vd., 2026).

2.7.3.4. Elektrokimyasal Yöntemi

Elektrokimyasal sentez yöntemi, metal iyonlarının harici bir metal tuzundan değil, doğrudan anot çözünmesi yoluyla reaksiyon ortamında oluşturulmasına dayanmaktadır. Bu yöntemde genellikle bakır, çinko veya kobalt gibi metaller anot olarak kullanılmakta; doğru akım uygulanmasıyla metal iyonları çözeltiye geçerek organik ligandlarla koordinasyon oluşturmaktadır. Elektrokimyasal yöntem, yüksek basınçlı otoklav gerektirmemesi, kısa reaksiyon süresi ve sürekli üretime uygunluğu nedeniyle dikkat çekmektedir. HKUST-1'in (Hong Kong University of Science and Technology-1) endüstriyel ölçekte sürekli üretiminin mümkün olması, bu yöntemin ölçeklenebilirliğini ve uygulanabilirliğini ortaya koymuştur. Ayrıca nanotel ve ince film formunda MOF üretimine olanak sağlaması, morfoloji kontrolü açısından önemli bir avantaj sunmaktadır. Bununla birlikte elektrolit iyonlarının gözeneklere

hapsolması sonucu yüzey alanı ve gözenek hacminde azalma meydana gelebilmektedir. Uygulanan voltaj, akım yoğunluğu, çözücü ortamı ve karıştırma hızı gibi parametreler elde edilen ürünün yapısal özelliklerini doğrudan etkilemektedir (W. Wu vd., 2021).

2.7.3.5. Sonokimyasal Yöntemi

Sonokimyasal sentez yöntemi, 20 kHz-10 MHz frekans aralığındaki ultrasonik dalgaların oluşturduğu akustik kavitasyon etkisine dayanmaktadır. Çözelti içerisinde oluşan ve ani şekilde çöken mikroskobik kabarcıklar lokal olarak çok yüksek sıcaklık ve basınç koşulları meydana getirerek çekirdeklenme sürecini hızlandırmaktadır. Bu yöntem sayesinde kısa sürede küçük partikül boyutuna sahip MOF kristalleri elde edilebilmektedir. Kavitasyon sırasında oluşan mikrojetler, katı yüzeylerin temizlenmesini ve aktif hale gelmesini sağlayarak reaktiviteyi artırmaktadır. Sonokimyasal sentez; düşük maliyetli olması, çözücü kullanımını azaltabilmesi ve yüksek basınçlı ekipman gerektirmemesi nedeniyle çevreci bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte endüstriyel ölçekte ölçeklendirme süreçlerinde ultrasonik güç ve reaktör geometrisinin standardizasyonu önemli bir zorluk oluşturmaktadır (Chatterjee vd., 2024).

2.7.3.6. Püskürtmeli Yöntemi

Püskürtmeli kurutma yöntemi, MOF öncüllerini içeren çözelti veya süspansiyonun ince damlacıklar halinde atomize edilerek sıcak bir kurutma ortamına verilmesi prensibine dayanmaktadır. Çözücünün hızlı biçimde uzaklaştırılması sonucunda MOF kristalleri kısa sürede oluşmaktadır. Sürekli üretime uygun olması ve endüstriyel sistemlere kolaylıkla entegre edilebilmesi yöntemin en önemli avantajları arasında yer almaktadır. Ayrıca, tablet formülasyonları için uygun partikül boyutlarında ürün elde edilmesine olanak sağlamaktadır. İlaç moleküllerinin sentez sırasında eş zamanlı olarak enkapsüle edilebilmesi de farmasötik uygulamalar açısından önemli bir avantaj sunmaktadır. Bununla birlikte hızlı kristallenme kinetiği nedeniyle kristal topolojisi üzerinde sınırlı kontrol sağlanabilmekte ve yüksek giriş sıcaklıkları termal olarak hassas biyomoleküller açısından dezavantaj oluşturabilmektedir (Pena vd., 2025).

2.7.3.7. Mikroakışkan Yöntemi

Mikroakışkan sentez yöntemi, mikro ölçekli kanallar içerisinde reaktif akışlarının hassas biçimde kontrol edilmesine dayanan ileri teknoloji bir MOF üretim platformudur. Genellikle Polidimetilsiloksan (PDMS) veya cam tabanlı mikroçipler üzerinde gerçekleştirilen bu yöntemde, akış hızları ve kanal geometrileri kontrol edilerek oldukça homojen ve

monodispers partiküller elde edilmektedir. Mikroakışkan sistemler; partikül boyutu, morfoloji, yüzey kimyası ve kompozisyon üzerinde yüksek düzeyde kontrol sağlayarak özellikle biyomedikal uygulamalar için uygun özellikte MOF üretimine olanak tanımaktadır. Geleneksel kesikli sistemlere kıyasla daha yüksek tekrarlanabilirlik, düşük çözücü tüketimi ve gerçek zamanlı karakterizasyon imkânı sunması önemli avantajları arasında yer almaktadır. Bununla birlikte düşük hacimsel üretim kapasitesi ve mikroçip üretim süreçlerinin teknik karmaşıklığı, yöntemin temel sınırlamaları olarak değerlendirilmektedir (Ramanjaneyulu vd., 2018).

2.7.4. Morfoloji Kontrolü

MOF yapılarının morfolojisi; çözücü seçimi, reaksiyon koşulları ve katkı maddeleri ile kontrol edilebilmektedir. Bu amaçla en yaygın kullanılan yöntem koordinasyon modülasyonudur. Monodentat modülatörler, metal iyonları ile ligandlar arasında rekabet ederek kristal büyümesini düzenler, çekirdeklenmeyi artırır ve daha küçük, homojen ve yüksek kristaliniteye sahip partiküllerin oluşmasını sağlar. Ayrıca amorf çökelti ve aglomerasyonu azaltır. Reaksiyon ortamındaki pH da önemli bir faktördür; bazik modülatörler ligandın deprotonasyonunu hızlandırarak koordinasyonu ve çekirdeklenmeyi artırır, böylece nanoboyutlu kristaller oluşabilir. Ancak düzenli kristal oluşumu için kontrollü asit-baz dengesi gereklidir. Bunun yanında yüzey aktif maddeler, kristal yüzeylerine seçici adsorpsiyon göstererek farklı yüzeylerin büyüme hızını değiştirir ve partikül şekli ile boyut dağılımını kontrol eder. Ayrıca kendi kendine organize olarak nanoyapı oluşumunda şablon görevi de görebilir (Łuczak vd., 2023).

2.7.4.1. pH Değerinin Etkisi

Metal-organik kafeslerin morfolojisi, sentez sırasında ortama eklenen alkali modülatörlerin varlığı ve derişimine bağlıdır. Bu amaçla yaygın olarak sodyum format, sodyum asetat, trietilamin (TEA), 1-metilimidazol, n-bütilamin, piridin ve tetrametilamonyum hidroksit (TMAOH) gibi bazik katkılar kullanılır. Bu bileşiklerin temel işlevi reaksiyon ortamını tamamen bazik hâle getirmek değildir; daha çok sistemin asit-baz dengesini düzenlemektir. Modülatör ilavesi pH'ı yükseltse de çoğu durumda ortam hâlâ asidik ya da nötre yakın kalır ve bu durum kullanılan miktara bağlı olarak değişir. Bu modülatörlerin başlıca rolü, organik bağlayıcıların kısmen veya tamamen deprotonasyonunu sağlayarak metal merkezlerle koordinasyon yeteneklerini artırmaktır. Asidik modülatörlerle morfoloji kontrolü daha sınırlı olmakla birlikte, hidroflorik asit (HF), nitrik asit (HNO_3) ve asetik asit gibi bileşiklerle bunun mümkün olduğu gösterilmiştir. Birden fazla ve farklı koordinasyon davranışına sahip

bağlayıcıların kullanıldığı sistemlerde ise, asidik ve bazik modülatörlerin birlikte kullanımıyla yapı oluşumu daha hassas şekilde yönlendirilebilir. pH'ın MOF morfolojisi üzerindeki etkisi özellikle hidro/solvotermal sentezlerde belirgindir. Düşük modülatör derişimlerinde kristal şekli büyük ölçüde korunabilir; ancak parçacık boyutu küçülebilir ve aglomerasyon azalır. Alkali modülatör miktarı arttıkça deprotonlanmış bağlayıcı türlerinin oranı yükselir, bu da çekirdeklenme hızını artırarak kristal şeklinin önemli ölçüde değişmesine neden olabilir. Örnek olarak, HKUST-1 ($Cu_3(BTC)_2$) yapısında, tipik oktahedral morfoloji sodyum format miktarı arttıkça küre veya çubuk benzeri yapılara dönüşürken, TEA kullanımı heterojen nano kristallerin oluşumuna yol açar. Yüksek pH değerlerinde modülatörler, bağlayıcılarla metal iyonlarına koordinasyon için rekabete girebilir ve çok hızlı çekirdeklenme düzenli kristal yapıların oluşumunu engelleyebilir. HKUST-1 sentezinde pH'ın yükseltilmesi, kristal boyutunun yaklaşık 20 µm'den 100 nm seviyesine düşmesine yol açmıştır(F. Wang vd., 2013).

2.7.4.2. Sıcaklık Etkisi

Sıcaklık, MOF morfolojisini belirleyen en kritik parametrelerden biridir; çekirdeklenme kinetiği, kristal büyüme hızı, çözelti viskozitesi ve soğuma davranışı üzerindeki etkileri aracılığıyla yapının nihai özelliklerini doğrudan şekillendirir. Bununla birlikte, sıcaklığın etkisi MOF sistemine bağlı olarak değişir ve tüm yapılar için geçerli tek bir eğilimden söz etmek mümkün değildir. HKUST-1 sistemi bu ilişkinin en iyi çalışılmış örneklerinden biridir. Solvotermal sentez sıcaklığı 110-180°C aralığında değiştirildiğinde BET yüzey alanının 692 ile 1500 m^2/g arasında değiştiği ve daha düşük sıcaklıkların daha yüksek yüzey alanını desteklediği gösterilmiştir. Bu durum, yüksek sıcaklık ve uzun süreli ısıtmanın yüzey alanında azalmaya yol açtığı sinterleşme benzeri bir etki ile açıklanmaktadır. Morfoloji de sıcaklığa duyarlıdır: 100°C de keskin kenarlı oktahedral kristaller oluşurken, 140°C de daha büyük fakat kenarları yuvarlatılmış ve yüzey alanı daha düşük kristaller elde edilir. Daha yüksek sıcaklıklarda kristal kenarlarının kademeli olarak düzleştiği ve yapının plak benzeri morfolojiden iç içe geçmiş oktahedral yapılara dönüştüğü gözlenmiştir. Benzer şekilde Cu-BDC sisteminde sıcaklık artışıyla morfoloji iki boyutlu nanosheet yapılardan üç boyutlu kübik yapılara dönüşür. HKUST-1 gibi bazı sistemlerde sıcaklık artışı daha büyük ve daha düzgün kristaller oluştururken, Cu-BDC gibi sistemlerde daha küçük ve daha fazla sayıda kristalin oluşumuna neden olur. Bu farklılık, yüksek sıcaklığın viskoziteyi düşürerek moleküler hareketliliği artırması ve çekirdeklenmeyi hızlandırmasıyla açıklanır. Bununla birlikte, aşırı yüksek sıcaklıklar kristal yüzeylerinin düzleşmesine, morfolojik bozulmalara ve metal oksit safsızlıklarının oluşumuna yol açabilir (Łuczak vd., 2023).

2.7.4.3. Çözücülerin Etkisi

MOF sentezinde kullanılan çözücü sistemi, yalnızca pasif bir reaksiyon ortamı olmaktan öte, yapı oluşumunun tüm aşamalarında aktif rol oynar. Bu süreç; başlangıç maddelerinin çözünmesi, ligandın deprotonasyonu, çekirdeklenme, kristal büyümesi ve nihai kristal morfolojisinin belirlenmesini kapsar. Çözücünün etkisi; metal iyonları ve organik ligandların farklı derecelerde çözünmesi, metal merkezlerine koordinasyonu, çözeltinin pH ve aşırı doygunluk seviyesinin düzenlenmesi ile kristal çözelti arayüzey enerjisinin kontrolü gibi birden fazla mekanizma üzerinden ortaya çıkar. Çözücünün polaritesi ve elektron verici özellikleri, kristalleşme davranışını belirleyen temel faktörler arasındadır. Su gibi protik çözücüler, metal tuzlarının çözünmesini ve ligandların hızlı deprotonasyonunu kolaylaştırarak hızlı çekirdeklenmeye ve genellikle daha küçük, düzensiz parçacıkların oluşumuna yol açar. Buna karşılık, DMF, DMSO ve DMAc gibi aprotik polar çözücüler organik ligandları daha etkin çözer ve metal merkezlerine zayıf şekilde koordine olarak kristal büyümesini yavaşlatır; bu da daha düzenli ve iyi tanımlanmış kristal yapıların oluşmasını sağlar. Çözücü molekülleri, sentez sırasında metal merkezlerine geçici olarak bağlanarak ikincil yapı birimlerinin geometrisini ve dolayısıyla tüm çerçevenin topolojisini etkileyebilir. Bazı durumlarda çözücü seçimi yalnızca kristal boyutunu ve şeklini değil, aynı zamanda oluşan MOF'un polimorfik yapısını da belirleyebilir. Karışık çözücü sistemleri, çözünürlük, polarite ve reaksiyon kinetiği arasında denge kurarak morfolojinin hassas şekilde ayarlanmasına olanak tanır. Benzer şekilde, çözücü miktarı ve derişimi de kritik öneme sahiptir: yüksek derişimler hızlı çekirdeklenmeye ve daha küçük ya da amorf yapılar oluşmasına neden olurken, daha seyreltik ortamlar daha yavaş büyümeyi teşvik ederek daha büyük ve düzenli kristallerin elde edilmesini sağlar. Ortamın pH değeri de ligandların deprotonasyonu ve metal-ligand koordinasyonunun etkinliği üzerinde belirleyicidir. Asidik koşullar çekirdeklenmeyi yavaşlatarak daha büyük ve kristalin yapılar oluştururken, nötr veya bazik koşullar hızlı çekirdeklenmeye ve daha küçük, kusur oranı yüksek parçacıkların oluşumuna yol açar. Ayrıca bazı çözücüler (örneğin DMF), reaksiyon koşullarında parçalanarak ligand deprotonasyonuna katkıda bulunan veya modülatör görevi gören türler oluşturabilir. Çözücü molekülleri aynı zamanda metal merkezlerine koordine olabilir veya gözeneklerde yer alarak nihai yapıya katkıda bulunabilir (Qadir vd., 2015).

2.7.4.4. Yüzey Aktif Maddelerin Etkisi

Yüzey aktif maddeler (sürfaktanlar), hidrofilik baş grup ve hidrofobik alkil zincirinden oluşan amfifilik yapıları sayesinde MOF sentezinde yapı yönlendirici ve kaplayıcı ajan olarak kullanılmaktadır. Misel oluşturabilmeleri ve kristal yüzeylerine seçici olarak adsorplanmaları

sayesinde kristal boyutu, şekli ve morfolojisi üzerinde önemli kontrol sağlarlar. Bu etkileşimler, belirli kristal yüzeylerinin büyümesini sınırlandırarak daha homojen, düzenli ve aglomerasyonu az yapılar elde edilmesine katkıda bulunur. Sürfaktan derişiminin artması genellikle çekirdeklenmeyi kontrol ederek daha küçük partiküllerin oluşmasını destekler. MOF sentezinde yaygın kullanılan CTAB, elektrostatik etkileşimlerle çubuk veya levha benzeri yapıları yönlendirirken; SDS pozitif yüzeylerle etkileşir, PVP gibi iyonik olmayan sürfaktanlar ise sterik stabilizasyon sağlayarak daha dar boyut dağılımına sahip partiküller oluşmasına yardımcı olur. Ayrıca sürfaktanlar reaksiyon ortamını değiştirerek morfolojiyi dolaylı olarak da etkileyebilmektedir (T. Song vd., 2021).

2.8. İLAÇ TAŞIMA SİSTEMİ TASARIMI

2.8.1. İlaç Yükleme Stratejileri

2.8.1.1. Tek Aşamalı Yöntemi

İlacın MOF sentezi sırasında doğrudan sisteme dahil edilmesi esasına dayanır ve uygulama kolaylığı açısından en pratik yöntemler arasında yer alır. Bu yaklaşımda ilaç, ya kristal oluşumu sırasında yapıya entegre edilir ya da doğrudan ligand olarak görev alır. Tek aşamalı ilaç yüklemesi iki yönteme ayrılır, Eş-kristalizasyon ve Tek kap yöntemidir.

Eş-kristalizasyon, özellikle laboratuvar ve üretim ölçeğinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Uygun reaksiyon koşulları altında ilaç molekülleri, MOF yapısıyla birlikte kristallenerek aktif bileşeni içeren üç boyutlu supramoleküler bir yapı oluşturur. Bu yöntemin önemli avantajlarından biri, ilacın temel fizikokimyasal özelliklerini değiştirmeden yüksek yükleme verimi sağlaması ve çözünürlüğü artırabilmesidir. Düşük çözünürlüğe sahip ibuprofen, lansoprazol, leflunomid ve metotreksat gibi ilaçların γ-CD-MOF yapıları içerisinde bu yöntemle etkin şekilde enkapsüle edildiği ve yükleme kapasitesinin impregnasyon yöntemine kıyasla benzer veya daha yüksek olduğu gösterilmiştir(N. Yang vd., 2024).

Tek kap yönteminde, ilaç molekülleri, MOF sentezi sırasında doğrudan reaksiyon ortamına eklenir. Böylece reaksiyon süresi kısalır, atık oluşumu azalır ve küçük gözenek açıklıklarının oluşturduğu difüzyon sınırlamaları büyük ölçüde aşılabilir. İlaçlar kristal yapı içine gömülerek veya yüzeye bağlanarak yüklenebilir. Örneğin, ZIF-8 in yaklaşık 11.6 Å gözenek çapı büyük moleküllerin difüzyonunu sınırlamasına rağmen, doksorubisin, kamptotesin ve 3-metiladenin gibi bileşikler bu yöntemle başarıyla enkapsüle edilmiştir. Aynı yöntem, biyomoleküllerin immobilizasyonu için de etkilidir (Zheng vd., 2016).

İlacın ligand olarak kullanılması yaklaşımında, ilacı, metal düğümlerle koordinasyon kurarak doğrudan MOF yapısının organik bileşeni haline gelir. Özellikle biyouyumlu metal iyonları (örneğin Ca^{2+} ve Mg^{2+}) ile bifosfonat türevi ilaçların kullanımıyla geliştirilen fosfonat temelli MOF sistemlerinin kontrollü salım profilleri sergilediği rapor edilmiştir (Hatami vd., 2026).

2.8.1.2. İki Aşamalı Yöntemler

İki aşamalı yöntemlerde MOF yapısı önceden sentezlenir ve ardından ilaç yükleme işlemi gerçekleştirilir. Bu strateji, genellikle difüzyon, mekanik karıştırma veya kimyasal bağlanma prensiplerine dayanır.

İmpregnasyon yönteminde MOF yapısı, ilaç çözeltisi içerisinde bekletilerek ilaç moleküllerinin gözeneklere difüzyonu sağlanır. Yükleme mekanizması; van der Waals etkileşimleri, π-π etkileşimleri ve hidrojen bağları gibi zayıf etkileşimlere dayanır. Başarılı bir yükleme için gözenek boyutu, pencere açıklığı, kimyasal bileşim ve yapı esnekliği kritik parametrelerdir. Örneğin, ibuprofenin Cu-MOF yapılarının kanallarına bu yöntemle entegre edildiği gösterilmiştir (Javanbakht vd., 2019). Ayrıca fosfat grubu içeren ilaçların, metal iyonlarıyla güçlü koordinasyonu sayesinde çok yüksek enkapsülasyon verimleri elde edilebilmektedir. Gemcitabin monofosfatın MIL-100(Fe) içerisine %30 yükleme kapasitesi ve %98'in üzerinde verimle yerleştirildiği bildirilmiştir (Kush vd., 2020).

Mekanokimyasal yöntemi, çözücü kullanılmadan ilaç ve MOF un katı fazda mekanik olarak karıştırılmasına dayanır. Çevre dostu ve ekonomik bir yaklaşım olup yüksek yükleme kapasitesi ve kontrollü salım davranışı sağlayabilir. 5-fluorourasil (Souza ve Tan, 2020) ve kafein (Pina-Vidal vd., 2024) gibi moleküller bu yöntemle başarılı şekilde MOF yapıları içerisine dahil edilmiştir.

Kovalent bağlanma, fiziksel etkileşimlere dayalı yükleme yöntemlerinde ilaç sızıntısı önemli bir sorun oluşturabilir. Bu nedenle, daha kararlı sistemler elde etmek için kovalent bağlanma stratejileri geliştirilmiştir. MOF yüzeyinde bulunan karboksil, amino ve hidroksil gibi fonksiyonel gruplar, ilaç molekülleriyle kovalent bağ oluşturacak şekilde modifiye edilebilir. Örneğin, azid fonksiyonlu UiO-66 ile DNA'nın click kimyası aracılığıyla bağlanması sonucu elde edilen hibrit yapıların kolloidal stabilitesinin ve hücresel taşınım etkinliğinin arttığı gösterilmiştir (Parsaei ve Akhbari, 2022).

2.8.2. MOF-İlaç Etkileşimleri

2.8.2.1. Elektrostatik ve İyonik Etkileşimler

Yüklü ilaç molekülleri ile MOF gözenek yüzeyi arasındaki elektrostatik etkileşimler, MOF ilaç etkileşimlerinin en önemli sınıflarından birini oluşturmaktadır. Bu etkileşimler hem ilaç yükleme verimini hem de pH'a bağlı salım davranışını belirleyen temel mekanizmalardandır. MOF yüzeyleri; metal düğümünün yapısına, ligand fonksiyonel gruplarına ve ortam pH'ına bağlı olarak pozitif, negatif veya nötr yük taşıyabilmektedir. Protonlanabilir amin grupları içeren NH_2-fonksiyonelleştirilmiş MOF yapıları, fizyolojik pH'da pozitif yük kazanarak anyonik ilaçlarla güçlü elektrostatik etkileşim kurabilmektedir. Buna karşılık, yüzeyinde deprotonlanmış karboksilat grupları bulunan veya anyonik metal-oksijen kümelerine sahip MOF yapıları, katyonik ilaçlarla etkileşmektedir. Anyonik 5-fluorourasilin pozitif yüklü NH_2-MIL-101(Fe) nanopartiküllerine yüklenme miktarının, amin fonksiyonelleştirilmemiş MIL-101(Fe)'e göre yaklaşık 2,3 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (Roshanfekr Rad vd., 2024). Ayrıca elektrostatik etkileşimlerin pH'a duyarlı olması, uyarana duyarlı kontrollü ilaç salımı açısından önemli avantaj sağlamaktadır. Özellikle tümör mikro çevresi veya endolizozomal ortamdaki asidik koşullar, amin gruplarının protonlanma durumunu değiştirerek ilaç taşıyıcı etkileşimlerini zayıflatmakta ve ilaç salımını kolaylaştırmaktadır (Yoshida vd., 2013).

2.8.2.2. Doymamış Metal Bölgeleri ile Koordinasyon Bağları

Doymamış metal bölgeleri, metal düğümlerine bağlı çözücü moleküllerinin uzaklaştırılmasıyla açığa çıkan yüksek enerjili koordinasyon merkezleridir. Bu bölgeler; karboksilat, fosfonat, sülfonat, amin, piridil, hidroksil ve tiyol gibi Lewis bazı fonksiyonel gruplar içeren ilaç molekülleriyle koordinasyon bağları oluşturabilmektedir. İlaç fonksiyonel grupları ile metal merkezleri arasındaki koordinasyon bağları, van der Waals etkileşimlerinden çok daha güçlü olduğundan yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve kontrollü salım davranışı sağlamaktadır. Örneğin, aktive edilmiş MIL-101(Cr) ve MIL-101(Fe) yapılarındaki koordinatif doymamış Cr^{3+} ve Fe^{3+} bölgeleri; ibuprofen ve kafein gibi karboksilat içeren ilaçların yüksek miktarda yüklenmesini mümkün kılmaktadır. Benzer şekilde cisplatin gibi platin temelli antikanser ilaçları, UiO-66 yapısındaki Zr^{4+} merkezleri ile koordinasyon oluşturarak biyolojik ortamda kontrollü ön ilaç salımına olanak sağlamaktadır (Abolhasani vd., t.y.; Hong vd., 2009)

2.8.2.3. Hidrojen Bağları

İlaç molekülleri ile MOF yapısındaki karboksilat oksijenleri, amin grupları, hidroksil grupları ve metal merkezlerine koordine su molekülleri arasında oluşan hidrojen bağları,

özellikle hidrofilik ilaç MOF sistemlerinde adsorpsiyon enerjisine önemli katkı sağlamaktadır. Bu etkileşimler aynı zamanda ilaç moleküllerinin gözenek kanalları içerisindeki dağılımını da belirlemektedir. Grand Canonical Monte Carlo simülasyonları kullanılarak yapılan hesaplamalı çalışmalarda, NH_2-MIL-53(Al) yapısında 5-fluorourasil adsorpsiyonunun amin fonksiyonelleştirilmiş sistemlerde yaklaşık 2,5 kat daha yüksek adsorpsiyon entalpisi gösterdiği bildirilmiştir. Bu durumun temel nedeni, ligand üzerindeki amin grupları ile ilaç karbonil grupları arasında oluşan N H···O hidrojen bağlarıdır (Anand vd., 2017). Ayrıca katı hâl NMR ve nötron kırınım çalışmaları, ilaç moleküllerinin MOF gözenekleri içerisindeki konumlarını ve hidrojen bağı geometrilerini atomik düzeyde ortaya koymuştur.

2.8.2.4. π-π Yığılma ve Hidrofobik Etkileşimler

Aromatik halka sistemine sahip ilaç molekülleri ile aromatik ligand içeren MOF yapıları arasında oluşan π-π yığılma etkileşimleri, özellikle düzlemsel ve hidrofobik terapötik ajanların adsorpsiyonunda önemli rol oynamaktadır. Paklitaksel, kurkumin ve çeşitli antimikrobiyal ilaçların MOF yapılarına yüklenmesinde bu etkileşimler etkili olmaktadır (Muthoosamy vd., 2016). Aromatik halkalar arasındaki yüz yüze veya kenar-yüz etkileşimleri, adsorpsiyon entalpisine anlamlı katkı sağlayarak ilaç yükleme kapasitesini artırmaktadır. Özellikle porfirin tabanlı PCN-222 MOF'ları, π-elektron açısından zengin gözenek ortamları sayesinde aromatik ilaçların yüklenmesini desteklemektedir (Ma vd., 2026). Bunun yanında hidrofobik etkileşimler, ilaç yüzeyindeki yapılandırılmış su moleküllerinin serbest kalması sonucu oluşan entropik kazanç ile ilişkilidir ve suda düşük çözünürlüğe sahip ilaçların taşınmasında önemli avantaj sağlamaktadır (D. Yang vd., 2018).

2.8.2.5. Kovalent Konjugasyon

İlaçların MOF ligandlarına veya metal düğümlerine kovalent olarak bağlanması, fiziksel adsorpsiyon yöntemlerine kıyasla daha az tercih edilmekle birlikte, ilaç yükleme stokiyometrisinin hassas şekilde kontrol edilmesini ve daha uzun süreli kontrollü salım profilleri elde edilmesini sağlamaktadır. Kovalent bağlama işlemi genellikle amin, hidroksil, karboksilat ve aldehit gibi reaktif fonksiyonel grupların sentez sonrası modifikasyonu ile gerçekleştirilmektedir. Bu amaçla amid bağlama (EDC/NHS) (Ölçeroğlu vd., 2026) , Schiff bazı oluşumu, Michael katılması, disülfit bağı oluşumu, esterleşme ve click kimyası (Dudchak vd., 2024) gibi biyokonjugasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Oluşturulan ilaç taşıyıcı bağı, belirli fizyolojik uyaranlara duyarlı olacak şekilde tasarlanmaktadır.

2.9. İLAÇ SALINIMI

2.9.1. Uyarıcıya Duyarlı Salınım

2.9.1.1. pH-Duyarlı

pH-duyarlı ilaç taşıyıcı sistemlerde metal-organik kafes yapıları (MOF), özellikle asidik mikro çevrelerde (tümör dokusu veya mide ortamı) yapısal bozulmaya uğrayarak kontrollü ilaç salınımını gerçekleşir. Normal fizyolojik pH (~7.4) altında MOF iskeleti nispeten kararlı kalırken, pH değerinin düşmesi (örneğin pH $\leq$ 5.5) ligandların protonlanmasına yol açar. Bu protonlanma, metal-ligand koordinasyon bağlarının zayıflamasına; bağların kırılmasına ve sonuçta MOF iskeletinin parçalanmasına neden olur. Bu süreç, ilaç moleküllerinin kafes yapısından kontrolü bir şekilde serbest bırakılmasına imkân tanır. pH duyarlılığı, MOF'ların organik ligandlarında bulunan iyonize olabilen fonksiyonel grupların protonlanma duyarlılığına dayanır. Asidik koşullarda ligandların protonlanması, MOF'un yüzey yükünü ve yapı bütünlüğünü değiştirir; bu değişim ilaç-çerçeve etkileşimlerini zayıflatır ve ilaç salınım oranını artırır. Dolayısıyla MOF tabanlı sistemlerde düşük pH, hedeflenen bölgede kontrollü ve zamanlamalı salınımı tetikler. Ayrıca, MOF'lar farklı pH ortamlarında farklı salınım profilleri gösterebilir; bu durum, malzemenin gözenek hacmi, yüzey alanı ve yükleme verimi gibi fizikokimyasal özelliklere bağlı olarak değişir. Örneğin, yüksek gözenek hacmine sahip MOF yapılarında ilaç salınımı daha etkin bir şekilde pH değişimine yanıt verirken, daha düşük gözenekli yapılar nispeten daha kontrollü ve sürdürülebilir bir salınım profili sergileyebilir. Bu mekanizma, kanser tedavisi gibi hedefe yönelik uygulamalarda özellikle değerlidir; çünkü tümör mikro çevresi normal dokulara göre daha asidiktir. MOF, bu pH farkını kullanarak yüklenen ilacı sadece hedef dokuya özgü olarak açığa çıkarabilir ve sistemik yan etki riskini azaltabilir. Bu nedenle pH-duyarlı MOF tasarımı, kontrollü ilaç salınımı ve etkin terapi için stratejik bir yaklaşımdır (Fan vd., 2024).

2.9.1.2. Işık-Duyarlı

Işığa duyarlı metal-organik kafes yapıları, özgün yapısal özellikleri ve ışıkla uyarılabilen elektronik davranışları nedeniyle son yıllarda önemli ilgi görmektedir. Bu özellikler, söz konusu sistemlerin tümör görüntüleme, fototermal terapi ve fotodinamik terapi gibi biyomedikal uygulamalarda kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bu tür sistemlerin etkin şekilde tasarlanabilmesi, büyük ölçüde hassas kristal mühendisliği stratejilerine bağlıdır. Özellikle Au, Ag, ve Cu gibi plazmonik özellik gösteren metalleri içeren MOF yapıları dikkat çekmektedir (B. Zhang vd., 2024). Uygun dalga boylarında ışık uygulanması sonucunda bu yapılar reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturabilmekte; oluşan ROS ise hücresel hasara ve

lokalize doku tahribatına neden olabilmektedir (H. Sun vd., 2023). Yüzeylerinde serbest elektronlar bulunduran plazmonik metaller, MOF yapılarında çift yönlü bir rol üstlenmektedir. Bu metaller hem çerçevenin yapısal stabilitesine katkı sağlamakta hem de fototermal dönüşüm özelliği kazandırmaktadır. Uygun dalga boyundaki ışık ile uyarıldıklarında elektromanyetik enerjiyi absorplayarak lokal ısı oluşumuna neden olurlar. Ortaya çıkan bu lokal sıcaklık artışı, MOF yapısında değişikliklere yol açabilmekte veya ilaç ile taşıyıcı sistem arasındaki etkileşimleri zayıflatarak enkapsüle edilmiş terapötik ajanların daha hızlı salınmasını destekleyebilmektedir.

2.9.1.3. Manyetik-Duyarlı

Manyetik uyarana duyarlı MOF yapıları, çeşitli ferrit kolloidleri gibi manyetik nanopartiküllerin MOF matrisi içerisine entegre edilmesiyle elde edilmekte olup, malzeme biliminde önemli ve gelişmekte olan araştırma alanlarından birini oluşturmaktadır. Bu hibrit sistemler; gelişmiş yapısal özellikleri, fonksiyonel çeşitlilikleri ve ayarlanabilir fizikokimyasal davranışları sayesinde ilaç taşıma, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), biyo-görüntüleme ve biyosensör uygulamalarında önemli potansiyel göstermektedir. Manyetik nanopartiküllerin özelliklerinin MOF yapılarına ait yüksek yüzey alanı, gözeneklilik ve fonksiyonelleştirilebilirlik ile birleştirilmesi, bu sistemleri ileri biyomedikal uygulamalar açısından oldukça avantajlı hale getirmektedir. İstenen manyetik özelliklerin elde edilebilmesi için MOF topolojisinin tasarımı kritik öneme sahiptir. Bu süreçte seçilen metal iyonlarının ve organik ligandların üç boyutlu yapı içerisinde nasıl organize olduğu dikkatle değerlendirilmelidir. Örneğin, MOF ile kaplanmış demir-altın alaşımlı nanopartiküller içerisine doksorubisinin enkapsüle edildiği sistemlerde, harici manyetik alan uygulanmasıyla hipertermi etkisi oluşturulabilmekte ve bu durum ağız kanseri hücrelerinde apoptozu tetikleyebilmektedir (Dhawan vd., 2023).

2.9.1.4. Sıcaklık-Duyarlı

Sıcaklığa duyarlı nano taşıyıcı sistemler, fizyolojik sıcaklık olan 37 °C civarındaki küçük sıcaklık değişimlerine yanıt verebilen materyaller olarak tanımlanmaktadır. Poli(N-izopropil akrilamid) (PNIPAM), düşük kritik çözünme sıcaklığına sahip olması nedeniyle termoduyarlı ilaç taşıyıcı sistemlerde umut verici bir yapı taşı olarak öne çıkmaktadır. Bu doğrultuda, sıcaklığa bağlı anahtarlanabilir özellik gösteren UiO-66-PNIPAM nano taşıyıcı sistemini geliştirilmiştir. UiO-66-PNIPAM yapısının ilgili çözeltiler içerisinde bekletilmesiyle yüklenmiş ve salım davranışları 25 °C ile 40 °C de incelenmiştir. Sonuçlar, 25 °C de ilaç salım

miktarının arttığını, 40 °C de ise salımın büyük ölçüde durduğunu göstermiştir (Yao vd., 2019). Bu durum, kontrollü ilaç salımının sıcaklık değişimiyle yönlendirilebildiğini ortaya koymaktadır. Yakın zamanda geliştirilen iki farklı çinko temelli MOF yapısı olan ZJU-64 ve ZJU-64-CH_3 sistemleri de sıcaklığa duyarlı ilaç taşıyıcılarına örnek olarak gösterilmektedir. Antikanser ilaç metotreksat, basit impregnasyon yöntemiyle bu MOF yapılarına yüklenmiş ve sırasıyla %13,45 ile %10,63 oranlarında ilaç yükleme kapasitesi elde edilmiştir. MTX yüklü ZJU-64 ve ZJU-64-CH_3 yapılarında aynı miktardaki ilacın salımı 37 °C de yaklaşık 72 saat sürerken, 60 °C de bu süre sırasıyla yaklaşık 1,5 ve 6 saate düşmüştür. Elde edilen bu sonuçlar, ZJU-64 ve ZJU-64-CH_3 MOF yapılarının sıcaklığa duyarlı kontrollü ilaç taşıma sistemleri olarak önemli potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (Lin vd., 2016).

2.9.1.5. Enzim-Duyarlı

Enzime duyarlı MOF temelli ilaç taşıma sistemleri, kanser tedavisinde bölgeye özgü ve kontrollü ilaç salımı sağlamak amacıyla geliştirilen umut verici yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bu sistemler, biyolojik ortamlarda bulunan belirli enzimlerle etkileşime girebilen ligandların MOF yapısına entegre edilmesi veya enzimlere duyarlı gruplarla sonradan fonksiyonelleştirilmesi esasına dayanmaktadır. Örneğin, ZIF içeren antibiyotik yüklü nanokompozitlerin polipeptit dış kabuğunda lipaza duyarlı çapraz bağlayıcıların kullanılması, lipaz varlığında MOF yapısının bozulmasına ve kontrollü ilaç salımına olanak sağlamıştır (Xiang vd., 2023). Hiyalüronik asit, birçok makrofaj türünün yüzeyinde aşırı eksprese edilen CD44 reseptörüne bağlanarak hedefli taşıma sağlamaktadır. Enfeksiyon mikro çevresinde bulunan hiyalüronidaz enzimi ise hiyalüronik asit zincirlerini parçalayarak kapsüllenmiş indosiyanin yeşilinin açığa çıkmasını ve bakteriyel enfeksiyon bölgesinde etkin tedavi oluşturmasını sağlamaktadır (H. V. T. Nguyen vd., 2024).

2.9.1.6. Redoks-Duyarlı

Redoks süreçleri, elektronların bir atomdan diğerine tamamen veya kısmen transfer edilmesini içeren kimyasal reaksiyonlardır. Bu süreçte oksitleyici ajan elektron kabul ederek indirgenirken, indirgen ajan elektron vererek yükseltgenir. Bu nedenle, uygun yapı taşlarının dikkatli şekilde seçilmesiyle redoks aktif MOF yapıları tasarlanabilmekte ve optimize edilebilmektedir. Örneğin, redoks aktif metaller genellikle zayıf bağlı elektronlara ve farklı erişilebilir yükseltgenme basamaklarına sahip olup elektron transfer süreçlerine etkin şekilde katılabilmektedir. Benzer şekilde, redoks aktif fonksiyonel ligandlar elektron verici veya elektron alıcı bölgeler olarak görev yapabilmektedir. Ayrıca redoks aktif misafir moleküller

veya bağlantı bölgeleri, MOF yapısı içerisinde yük delokalizasyonunu ve elektron transferini kolaylaştırarak sistemin elektrokimyasal özelliklerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (D'Alessandro, 2016).

2.9.2. Salınım Kinetikleri

Metal-organik kafes tabanlı ilaç taşıyıcı sistemlerden ilaç salımının matematiksel olarak modellenmesi, farklı formülasyonların karşılaştırılmasına olanak sağlamanın yanı sıra salım mekanizmalarının anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır. MOF sistemlerinde ilaç salımı; ilacın çözünmesi, gözenek yüzeylerinden desorpsiyonu, gözenek ağı boyunca difüzyonu, yüzey kaplamalarından geçişi ve biyobozunur MOF larda çerçevenin zamanla parçalanması gibi birden fazla mekanizmanın birlikte etkisi altında gerçekleşmektedir. Bu nedenle salım davranışının açıklanabilmesi için çeşitli kinetik modeller kullanılmakta ve en uygun model, deneysel verilerle uyumu ve mekanistik anlamlılığı dikkate alınarak belirlenmektedir (L. M. Nguyen vd., 2025). Sıfırıncı derece kinetik model, ilacın taşıyıcıda kalan miktardan bağımsız olarak sabit bir hızla salındığı sistemleri tanımlarken; birinci derece kinetik modelde salım hızı taşıyıcı içerisinde kalan ilaç miktarına bağlıdır ve zamanla azalma eğilimi gösterir. Gözenekli matrislerde difüzyon kontrollü salımı açıklamak amacıyla geliştirilen Higuchi modeli, salınan ilaç miktarının zamanın karekökü ile orantılı olduğunu varsaymakta ve özellikle MOF gözeneklerinde difüzyonun baskın olduğu sistemlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna karşılık, Korsmeyer Peppas modeli hem Fick tipi difüzyon hem de çerçeve bozulması gibi anomal taşınım mekanizmalarını değerlendirebilen yarı ampirik bir yaklaşım olup, difüzyon üssü (n) sayesinde baskın salım mekanizmasının belirlenmesine olanak tanımaktadır. Literatürde MOF tabanlı ilaç taşıma sistemlerinin büyük bölümünde salımın, difüzyon ve çerçeve bozulmasının birlikte etkili olduğu anomal taşınım mekanizması ile gerçekleştiği bildirilmiştir. MOF parçacıklarının çözünmesinin salım hızını belirlediği sistemlerde Hixson Crowell modeli kullanılmaktadır. Bu model, parçacık boyutunun ve çözünme yüzey alanının zamanla değişimini dikkate alarak özellikle asidik ortamda bozulabilen MOF'ların salım davranışını açıklamada önemli bilgiler sunmaktadır. Bunun yanında, MOF tabanlı ilaç taşıyıcılarında sıklıkla gözlenen başlangıçtaki hızlı salım ve sonrasında gerçekleşen kontrollü salım evrelerini tanımlamak amacıyla Weibull modeli kullanılmaktadır. Weibull modeli, özellikle iki aşamalı salım profillerinin karakterizasyonunda başarılı sonuçlar vermekte ve başlangıçta yüzeye absorbe olmuş ilacın hızlı salımı ile gözenek içindeki ilacın uzun süreli kontrollü salımını birlikte değerlendirebilmektedir. Sonuç olarak,

sıfırıncı derece, birinci derece, Higuchi, Korsmeyer Peppas, Hixson Crowell ve Weibull modelleri, MOF tabanlı ilaç taşıma sistemlerinin salım davranışlarının açıklanmasında yaygın olarak kullanılan temel kinetik modellerdir. Bu modeller sayesinde yalnızca salım hızları değil, aynı zamanda difüzyon, çözünme ve çerçeve bozulması gibi mekanizmaların ilaç salımına katkıları da ortaya konulabilmektedir. Böylece daha etkin, kontrollü ve hedefe yönelik ilaç taşıma sistemlerinin tasarlanmasına yönelik önemli bilgiler elde edilmektedir (Khafaga vd., 2024).

3. YÖNTEM

3.1. KİMYASALLAR VE MALZEMELER

Gadolinyum (III) nitrat hekzahidrat ($Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, %99,9) ve penisilin/streptomisin çözeltisi Thermo Fisher Scientific firmasından, 2,6-naftalendikarboksilik asit (2,6-NDC) Sigma-Aldrich firmasından, İcotinib (%98) Cayman Chemical firmasından, Tripsin/EDTA çözeltisi ve Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) Gibco firmasından, fosfat tampon çözeltisi (PBS) ve MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) Sigma-Aldrich firmasından, ve dimetilformamid (DMF) Tekkim firmasından temin edilmiştir.

3.2. CİHAZLAR VE EKİPMANLAR

Bu tez çalışmasında, Thermo Fisher Scientific Nicolet Spektrometer 6700 (FT-IR), Rigaku Smartlab X-ışını difraktometresi (XRD), Hitachi STA 7200 termogravimetresi (TGA), 6002 Perkin diferansiyel taramalı kalorimetre (DSC), QUATTRO S SEM THERMOSCIENTIFIC transmisyon electron mikroskobu (SEM), UV-Vis Spektrofotometre (Thermo Scientific - Multiskan GO), SHIMADZU, Japan (HPLC-PAD) analiz cihazları kullanılmıştır.

3.3. MOF TEMELLİ İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNİN TASARIMI

Bu çalışmada, hedefe yönelik ilaç taşıma sistemi geliştirilmesi amacıyla gadolinyum esaslı metal-organik kafes yapıları iki farklı organik ligand kullanılarak sentezlenmiştir. Ligand seçiminde, yapısal özelliklerin ve yüzey fonksiyonelliğinin ilaç yükleme kapasitesi ile biyolojik etkileşimler üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda, amin fonksiyonel grubu içeren iminodiasetik asit (İDA) ile aromatik dikarboksilik yapıya sahip 2,6-naftalendikarboksilik asit (2,6-NDC) organik ligand olarak tercih edilmiştir. Gd-İDA-MOF yapısında bulunan aktif fonksiyonel gruplar sayesinde yüzey modifikasyonu folik asit ile gerçekleştirilmiştir. Gd-2,6-NDC MOF yapısının aromatik ve rijit iskelet yapısı sayesinde yüksek porozite ve kararlılık göstermesi beklenmiştir. Model antikanser ajan olarak epidermal büyüme faktörü reseptörü tirozin kinaz inhibitörü İcotinib'in, düşük suda çözünürlüğe sahip olması, biyoyararlanımının sınırlı olması ve sistemik uygulamalarda yan etkilerin ortaya

çıkabilmesi, etkin bir taşıyıcı sistem geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu nedenle MOF tabanlı taşıma sistemleri kullanılarak ilacın çözünürlüğünün artırılması, kontrollü salım davranışının geliştirilmesi ve hedef bölgeye daha seçici şekilde ulaştırılması amaçlanmıştır.

3.3.1. MOF Yapılarının Sentezlemesi

3.3.1.1. Gd - 2,6-NDC MOF

Gadolinyum nitrat hekzahidrat ($Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$) (2.8 mmol) ve 2,6-naftalendikarboksilik asit (2,6-NDC) (2.8 mmol), 35 mL dimetilformamid (DMF) çözeltisi içerisinde manyetik karıştırıcı yardımıyla 2 saat karıştırılmıştır. Ardından, 30 dakika süreyle ultrasonik banyosunda sonikasyona tabi tutularak homojen bir çözelti elde edilmiştir. Elde edilen çözelti, paslanmaz çelik destekli Teflon kaplı otoklav kabına aktarılmış ve 150 °C'de 48 saat süreyle ısıl işlemine tabi tutulmuştur. Soğutma sonrası elde edilen partiküller süzgeç camından süzülmüş ve birkaç kez etanol (EtOH) ile yıkanmıştır. Son olarak, elde edilen kristal yapıdaki MOF, 60 °C'de vakumlu fırında kurutularak kullanıma hazır hale getirilmiştir.

3.3.1.2. Gd – İDA MOF

23 mL deiyonize su ile 5 mL DMF den oluşan karışıma 2 mmol $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, 1 mmol iminodiasetik asit (İDA) ve 1 mmol sodyum asetat trihidrat ($C_2H_9NaO_5$) ilave edilerek 120 °C de 2 saat süreyle karıştırılmıştır. Elde edilen karışımın pH değeri 2 M NaOH çözeltisi kullanılarak 5,5 6,0 aralığına ayarlanmıştır. Ardından karışım, 50 mL hacimli Teflon kaplı otoklava aktarılmış ve 150 °C de 70 saat süreyle solvotermal işleme tabi tutulmuştur. Reaksiyon sonrasında ürün etanol (EtOH) ile yıkanmış ve 60 °C de vakumlu etüvde bir gece boyunca kurutulmuştur.

3.3.2. İlaç Yüklemesi

Çalışmada ilaç olarak birinci nesil epidermal büyüme faktörü reseptörü tirozin kinaz inhibitörü olan İcotinib kullanılmıştır. İcotinib için 50 ppm konsantrasyonunda stok çözelti hazırlanmış ve bu stoktan 10 mL alınarak üzerine 20 mg Gd-2,6-NDC ve Gd-İDA metal-organik kafes (MOF) yapıları ilave edilmiştir. İlaç yükleme işlemi, 37 °C de ve sürekli karıştırma altında 24 saat süreyle gerçekleştirilmiştir. Yükleme sonrasında ortamda kalan serbest ilaç miktarı, HPLC-PDA (Shimadzu, Japonya) sistemi kullanılarak 246 nm ve 334 nm dalga boylarında tayin edilmiştir. Kapsülleme verimliliği Denklem (3.1) kullanılarak hesaplanmıştır. (Aljazzar, 2024).

$$\textbf{İlaç Kapsülleme Etkinliği}(\%) = \frac{\textbf{Taşıcıya Yüklenen İlaç Miktarı}\,(mg)}{\textbf{Başlangıçta Yüklenen İlaç Miktarı}\,(mg)} \qquad (3.1)$$

3.3.3. MOF Modifikasiyonu

Gd-İDA MOF'un modifikasyonu ve aktif hedefleme özelliği kazandırılması amacıyla folik asit (FA) ile bağlanmıştır. Bu kapsamda, 0,5 mL sitrat tamponu içeren bir tüpe 38,1 mg EDC (0,5 M) ve 30 mg folik asit ilave edilmiştir. Ayrı bir tüpte ise 0,5 mL sitrat tamponu içerisinde 7,19 mg NHS (0,125 M) çözündürülmüş ve 50 mg sentezlenmiş Gd-İDA MOF bu ortama disperse edilmiştir. Her iki çözelti homojenlik sağlanıncaya kadar çalkalanmış, ardından birleştirilerek oda sıcaklığında 140 rpm hızında 1 saat süreyle karıştırılmıştır. Reaksiyon sonrasında karışım, membran diyalizi yöntemiyle fosfat tampon çözeltisi (PBS) içerisinde bir gece boyunca diyalize edilerek saflaştırılmış ve süspansiyon elde edilmiştir. Elde edilen süpernatant, UV-Vis spektroskopisi kullanılarak analiz edilmiştir.



Şekil 3.1: A) Gd-İDA MOF, B) Gd-İDA-FA MOF ve C) Gd-2,6-NDC MOF yapılarının görüntüleri**.**

3.4. KARAKTERİZASYON ÇALIŞMALARI

3.4.1. UV-VIS Spektroskopi

Gd-İDA MOF'un folik asitle modifiye edilmesinin ardından, folik asitin bağlanma yüzdesinin hesaplanabilmesi için UV-Vis Spektrofotometre (Thermo Scientific - Multiskan

GO) ile analiz gerçekleştirilmiştir. Analizler, literatürde bildirildiği üzere folik asitin karakteristik absorbans gösterdiği 285 nm dalga boyunda yapılmıştır (Modupe vd., 2020). Kalibrasyon yapmak amacıyla öncelikle 0.8 mg/mL konsantrasyonunda folik asit-Fosfat Tampon (PBS) çözeltisi hazırlanmıştır ve seri dilüsyon yapılmıştır. Başlangıç konsantrasyonu olan 800 µg/mL'den başlayıp 0.39 µg/mL'ye kadar uzanan seri dilüsyonlar elde edilmiştir. Bu seyreltiler daha sonra kalibrasyon eğrisinin oluşturulmasında kullanılmıştır.

3.4.2. X-Işını Difraksiyonu (XRD)

Sentezlenen metal-organik kafes yapıların kristal yapısını doğrulamak amacıyla X-ışını kırınımı (XRD) analizleri gerçekleştirilmiştir. Analizlerde, Rigaku firmasına ait SmartLab X-ışını difraktometresi kullanılmıştır. Ölçümler, Cu Kα radyasyonu (λ = 1.5406 Å) kullanılarak gerçekleştirilmiş ve difraksiyon desenleri 4-60° tarama aralığında kaydedilmiştir. Elde edilen kırınım desenlerinde gözlenen karakteristik piklerin konumları değerlendirilerek sentezlenen yapıların kristal özellikleri incelenmiştir. Analiz sonuçlarında elde edilen kırınım açıları (2θ) ve pik dağılımları, literatürde bildirilen benzer Gd-temelli MOF yapıları ile karşılaştırılmış.

3.4.3. Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopi (FT-IR)

Numunelerin kimyasal yapılarının, fonksiyonel grup dağılımlarının ve olası koordinasyon etkileşimlerinin belirlenebilmesi amacıyla Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FT-IR) analizleri gerçekleştirilmiştir. Analizlerde, Thermo Fisher Scientific firmasına ait Nicolet 6700 FT-IR spektrometre cihazı kullanılmıştır. Elde edilen spektrumlar 400-4000 cm^{-1} dalga sayısı aralığında kaydedilmiş olup, karakteristik titreşim bantları üzerinden numunelerde bulunan fonksiyonel gruplar değerlendirilmiştir. Özellikle organik ligand yapılarındaki karboksilik asit, aromatik halka ve hidroksil gruplarına ait titreşim bantları ile metal ligand koordinasyonuna bağlı olarak meydana gelen bant kaymaları incelenmiştir. Ayrıca ilaç yüklemesi sonrasında oluşabilecek yapısal değişimlerin belirlenebilmesi amacıyla boş MOF ve ilaç yüklü MOF yapılarının FT-IR spektrumları karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

3.4.4. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

Gd-2,6-NDC MOF ve İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF yapıların yüzey morfolojisi, parçacık şekli ve yapısal dağılım özelliklerini incelemek amacıyla taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizleri gerçekleştirilmiştir. Analizlerde, Thermo Fisher Scientific firmasına ait QUATTRO S SEM cihazı kullanılmış olup ölçümler, Boğaziçi Üniversitesi

Yaşam Bilimleri ve Teknolojileri Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (LifeSci, Türkiye) gerçekleştirilmiştir. SEM görüntüleri farklı büyütme oranlarında elde edilerek sentezlenen yapıların morfolojik özellikleri detaylı şekilde değerlendirilmiştir. Bu görüntüler, sentezlenen MOF yapılarının belirgin morfolojik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. İlaç yüklemesi sonrasında yüzey yapısında meydana gelen değişimler, parçacık yüzeyindeki kaplanma etkisi ve olası gözenek dolumu açısından değerlendirilmiştir.

3.4.5. Termal Gravimetrik Analizi (TGA)

Numunelerin termal davranışlarını, bozulma mekanizmalarını ve sıcaklığa bağlı ağırlık değişimlerini belirlemek amacıyla termogravimetrik analiz (TGA) çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Analizlerde, Hitachi High-Tech firmasına ait STA 7200 termogravimetrik analiz cihazı kullanılmıştır. Ölçümler, kontrollü azot atmosferi altında gerçekleştirilmiş olup, numuneler 25°C ile 1000°C sıcaklık aralığında belirli bir ısıtma programı uygulanarak analiz edilmiştir. TGA analizleri sırasında Gd-2,6-NDC MOF ve İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF örneklerinin termal davranışları karşılaştırmalı olarak incelenmiş ve meydana gelen kütle kayıpları sıcaklığın bir fonksiyonu olarak kaydedilmiş ve elde edilen termogramlar üzerinden yapısal bozulma basamakları değerlendirilmiştir.

3.4.6. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)

Numunelerin termal geçiş davranışlarını, faz değişimlerini ve sıcaklığa bağlı fiziksel özelliklerini incelemek amacıyla Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC) analizleri gerçekleştirilmiştir. Analizlerde, PerkinElmer firmasına ait DSC 6002 cihazı kullanılmıştır. Ölçümler kontrollü atmosfer koşullarında gerçekleştirilmiş olup, numuneler 40°C ile 300°C sıcaklık aralığında analiz edilmiştir. Isıtma işlemi boyunca sıcaklık artış hızı 10°C/dakika olarak uygulanmıştır. Elde edilen termogramlar aracılığıyla boş Gd-2,6-NDC MOF yapıları ile İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF yapılarının termal davranışları karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Elde edilen DSC sonuçları, sentezlenen sistemlerin termal stabilitesi ve yapısal dayanıklılığı hakkında önemli bilgiler sağlamış; özellikle kontrollü ilaç taşıma uygulamaları açısından yapının uygunluğunu değerlendirmede destekleyici veri sunmuştur.

3.5. HPLC ANALİZİN METODU

Analiz yöntemi, (Xu vd., 2024)çalışmasına dayandırılarak modifiye edilmiştir. HPLC analizlerinde, 150 × 4.6 mm boyutlarında C18 kolonu (Agilent Technologies, Palo Alto, CA,

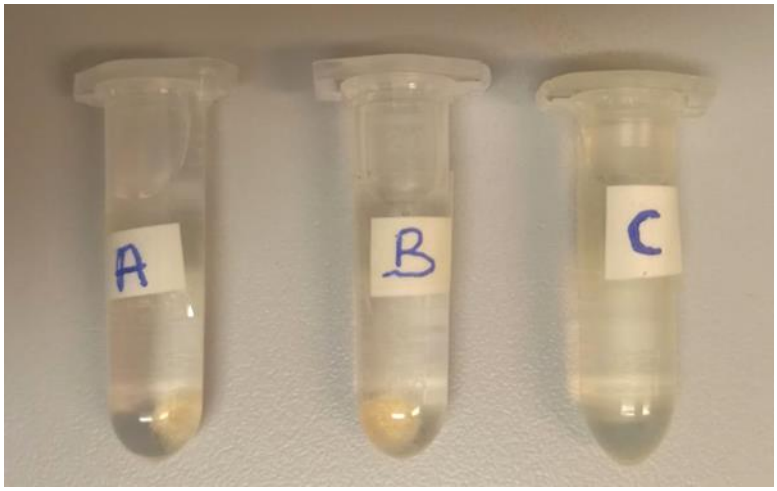
USA) kullanılmış ve akış hızı 1 $mL.min^{-1}$ olarak ayarlanmıştır. Mobil faz, metanol (MeOH) ve 50 mM fosfat tamponu kombinasyonundan oluşmaktadır. Enjeksiyon hacmi 10 µL'dir. Cihazın UV-VIS dedektörü ile 200–350 nm aralığında spektral tarama yapılmış ve ardından 246 nm ile 334 nm dalga boylarında izleme gerçekleştirilmiştir. Kolon gradyan elüsyon programı, başlangıçta %20 MeOH içeren mobil faz ile 2 dakika boyunca yürütülmüş, sonrasında 9 dakika içerisinde MeOH oranı kademeli olarak %80'e yükseltilmiştir. Bu oran analiz süresinin sonuna kadar sabit tutularak, toplam elüsyon süresi 17 dakika olarak tamamlanmıştır.

3.5.1. Kalibrasyon Standartları

İcotinib'in kantitatif analizinin yapılabilmesi amacıyla, 1000 ppm konsantrasyonunda İcotinib–MeOH stok çözeltisi hazırlanmış ve bu stoktan farklı konsantrasyonlarda standart çözeltiler elde edilmiştir. Hazırlanan standart çözeltiler HPLC cihazında analiz edilerek kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. Elde edilen kalibrasyon denklemi kullanılarak, her bir MOF örneğine yüklenen İcotinib miktarı ve buna bağlı olarak enkapsülasyon verimliliği hesaplanmıştır.

3.6. MANYETIK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRI)

Gadolinyum bazlı metal-organik kafes yapılarının manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kontrast ajanı olarak potansiyelini değerlendirmek amacıyla T1-ağırlıklı MRI analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda üç farklı numune hazırlanmıştır: 4 mg boş Gd-2,6-NDC MOF'un 2 mL fosfat tamponlu salin (PBS) içerisinde disperse edildiği numune (A), 4 mg İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF'un 2 mL PBS içerisinde disperse edildiği numune (B) ve kontrol grubu olarak yalnızca 2 mL saf PBS içeren numune (C). Hazırlanan numuneler, manyetik rezonans ölçümleri Philips MR 7700, 3 Tesla (3T) manyetik alan gücüne sahip MRI cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2: Hazırlanan MRI numuneler.

3.7. İLAÇ SALINIM PROFİLLERİ

3.7.1. Kümülatif İlaç Salınımı

İlaç yüklü MOF'ların in vitro salım davranışı, fizyolojik ortamı temsil eden pH 7,4 ve tümör mikro çevresi asidik koşullarını temsil eden pH 5,5 değerlerinde incelenmiştir. Bu amaçla, pH 7,4 ortamı için fosfat tampon çözeltisi (PBS), pH 5,5 ortamı için ise asetat tamponu kullanılmıştır. Salım çalışmaları boyunca belirlenen zaman aralıklarında ortamdan örnekler alınmış ve her örnekleme sonrasında sink koşullarının korunabilmesi amacıyla çekilen hacim kadar taze tampon çözeltisi sisteme ilave edilmiştir. MOF yapısı içerisindeki ilacın homojen olarak dağıldığı varsayılmış ve alınan örneklerdeki ilaç miktarı, toplam ilaç yükleme oranı dikkate alınarak hesaplanmıştır. Elde edilen örneklerdeki ilaç konsantrasyonları, önceden oluşturulan kalibrasyon eğrisi kullanılarak HPLC analizi ile belirlenmiştir. Kümülatif ilaç salım yüzdesi ise Denklem (3.4) yardımıyla hesaplanmıştır.

$$Salınan\ İlaç\ Miktarı\ (mt) = \frac{Ct \times Vs}{1000} \tag{3.2}$$

mt = t anında salınan ilaç miktarı (mg)

Ct = t anındaki salınan ilaç konsantrasyonu (µg/mL)

Vs = toplam hacim (mL)

$$Mt = D \times m(t-1) + mt \tag{3.3}$$

Mt = t anına kadar kümülatif salınan ilaç miktarı (mg).

m(t −1) = önceki zamana kadar salınan ilaç miktarı (mg).

D = seyreltme faktörü.

mt = t anında yeni salınan ilaç miktarı (mg).

$$Kümülatif\ Salınım\ (\%) = \frac{Mt}{M0} \times 100 \qquad (3.4)$$

M0 = başlangıçta MOF içine yüklenen toplam ilaç miktarı (mg)

3.7.2. Salınım Kinetikleri

İlaç salım mekanizmasının daha ayrıntılı olarak açıklanabilmesi amacıyla, elde edilen salım verileri üç farklı kinetik modele uygulanmıştır: birinci derece (First-Order), Korsmeyer Peppas ve Hixson Crowell modelleri.

Birinci derece kinetik modeli (Denklem 3.5), ilaç salım hızının taşıyıcı sistem içerisinde kalan ilaç miktarıyla doğru orantılı olduğunu varsaymaktadır. Bu model, özellikle salımın difüzyon veya çözünme süreçleri tarafından kontrol edildiği matriks sistemlerinde yaygın olarak kullanılmakta ve ilacın zamanla azalan bir hızda salındığı sistemlerin değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlamaktadır.

Korsmeyer Peppas modeli (Denklem 3.6) ise, özellikle partiküler ilaç taşıma sistemlerinden gerçekleşen salım mekanizmalarının açıklanmasında yaygın olarak kullanılan yarı ampirik bir modeldir. Bu model, genellikle toplam yüklü ilacın yaklaşık %60'ından daha azının salındığı durumlarda uygulanmakta olup, modelden elde edilen difüzyon üssü (n) değeri sayesinde ilacın taşıyıcı sistemden hangi mekanizma ile salındığı hakkında bilgi vermektedir. Elde edilen n değeri, salımın Fick tipi difüzyon, anomal (non-Fickian) taşınım veya matriks gevşemesi gibi farklı mekanizmalar tarafından kontrol edilip edilmediğinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

Hixson-Crowell modeli (Denklem 3.7), ilaç salımı sırasında taşıyıcı sistemin yüzey alanında ve partikül boyutunda meydana gelen değişimleri dikkate almaktadır. Özellikle salım süreci boyunca taşıyıcı materyalin kısmen çözünmesi, aşınması veya yapısal bütünlüğünü

kaybetmesi durumlarında, yüzey alanındaki değişimlerin salım kinetiği üzerindeki etkisini açıklamada yararlı olmaktadır.

$$\ln(100 - Mt) = \ln(100) - k1 \times t \quad (3.5)$$

Mt = *t* zamanında salınan kümülatif ilaç yüzdesini.

100−Mt = Taşıyıcı sistem içerisinde henüz salınmamış ilaç yüzdesini.

k1 = Birinci dereceden salım hız sabiti.

$$\frac{Mt}{M\infty} = k \times tn \quad (3.6)$$

Mt = *t* zamanında salınan kümülatif ilaç miktarını.

M∞ = Sonsuz zamanda (veya deney sonunda ulaşılabilecek maksimum düzeyde) salınan toplam ilaç miktarını.

K = Salınım hız sabitini.

n = difüzyon katsayısını.

$$\sqrt[3]{M^0} - \sqrt[3]{M^0 - Mt} = kHC \times t \quad (3.7)$$

M0 = Başlangıçtaki ilaç miktarı.

Mt = t zamanına kadar ortamdan salınan ilaç miktarı.

kHC = Hixson–Crowell hız sabiti.

Bu üç farklı kinetik modelin birlikte kullanılması, yalnızca salım hızının değil, aynı zamanda salım mekanizmasının da ayrıntılı olarak ortaya konulmasına olanak sağlamış; böylece İcotinib'in MOF yapılarından salınımını kontrol eden temel süreçlerin belirlenmesi hedeflenmiştir. Elde edilen korelasyon katsayıları (R^2) ve model parametreleri karşılaştırılarak, deneysel verilere en iyi uyum sağlayan model belirlenmiş ve ilaç salım davranışının mekanistik olarak yorumlanması gerçekleştirilmiştir (Khalbas vd., 2024).

3.8. SİTOTOKSİTE

3.8.1. Hücre Kültürü

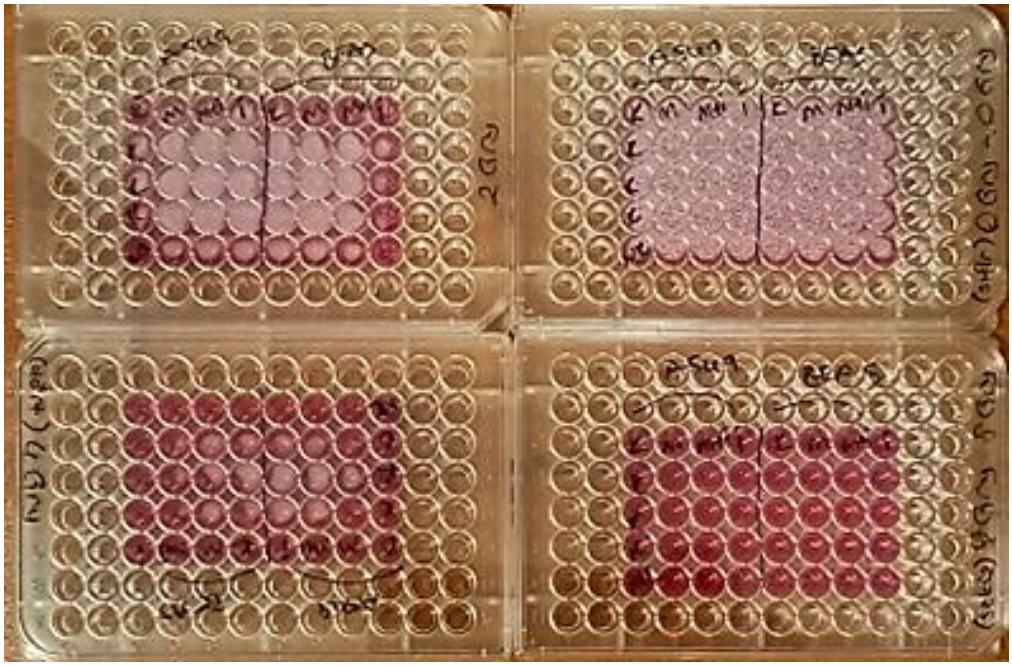
A549 insan akciğer adenokarsinom ve BEAS-2B sağlıklı akciğer epitelyal hücre hatları, çoğalmalarını sağlamak amacıyla %10 Fetal Bovine Serum (FBS) ve %1 penisilin/streptomisin (P/S) uygun besiyerinde kültüre edilmiştir. Hücreler, kültür yüzeyinden ayrılması için %0,25 EDTA/Tripsin çözeltisi kullanılarak kaldırılmıştır. Daha sonra, Dulbecco nun Modifiye Edilmiş Eagle Ortamı (DMEM) ile yeniden süspanse edilerek yeni kültür kaplarına aktarılmış ve pasajlama işlemi gerçekleştirilmiştir. Hücre kültürleri, %5 CO_2 içeren ve 37 °C sıcaklığa ayarlanmış inkübatörde muhafaza edilmiştir.

3.8.2. Hücre Canlılık Testi (MTT)

Hücre canlılığının değerlendirilmesi MTT testi ile gerçekleştirilmiştir (Siddiqui et al., 2025). 96 kuyulu bir plakada kuyu başına 10,000 hücre olacak şekilde A549 ve BEAS-2B hücreleri ekildi, ardından %5 CO_2 ve 37°C'de 24 saatlik inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra, hücre kültürü ortamı test maddesinin değişen konsantrasyonları ile değiştirildi. 24, 48 ve 72 saatlik maruziyetten sonra, test maddesini içeren ortam aspire edildi ve her kuyuya 110µL MTT çözeltisi PBS içinde 5,0 mg/mL, %10 v/v eklendi, ardından 4 saatlik bir inkübasyon yapılmıştır. Formazan kristalleri, her kuyuya 100 µL SDS (0,01 M PBS içinde %1 w/v, pH 7,4) eklenerek ve ek 24 saatlik bir inkübasyon suresiyle çözüldü. Daha sonra formazan urununun 570 nm'de absorbansları hesaplandı ve sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırılarak hesaplandı.

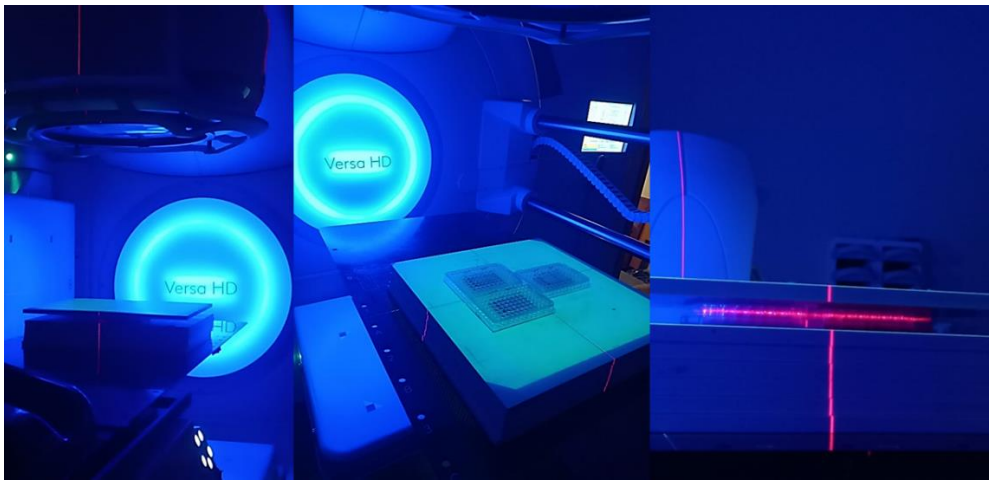
3.9. RADYOTERAPİ

A549 ve BEAS-2B hücrelerinin radyoduyarlılığının artırılması, Gd-2,6-NDC MOF, İcotinib ve İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF kullanılarak farklı ışınlama dozları altında araştırılmıştır. Gd-2,6-NDC MOF, İcotinib ve İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF'un radyosensitizer olarak daha etkili kullanılmasını gözlemlemek için deneyler boyunca 96 kuyucuklu plakalarına 4×10^3 hücre ekildi. Hücreler, 96 kuyucuklu plakalara ekildikten sonra, İcotinib yüklü MOF ile 24 saat süreyle inkübe edilmiştir.



Şekil 3.3: 0, 2, 4 ve 8 Gy dozlarında X-ışını uygulanan hücrelerin görüntüleri.

Radyoterapi deneyleri için, hücrelere 2, 4 ve 8 Gy dozlarında X-ışını uygulandı. Negatif kontrol grubu olarak sadece besiyeri eklenen kuyucuklar, pozitif kontrol grubu olarak sadece hücrelerin bulunduğu kuyucuklar kullanıldı. Deney gruplarında ise Gd-2,6-NDC MOF, İcotinib ve İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF ile muamele edilmiş hücreler yer almıştır. Radyasyon uygulaması, hücrelerin maruz kaldığı oksidatif stresi ve hücresel hasarı azaltmak amacıyla icotinib yüklü MOF'un koruyucu etkilerini değerlendirmek için yapıldı (Barlas ve diğ. 2019).



Şekil 3.4: Gerçekleştirilen hücre ışınlama düzeneği ve lazer tabanlı örnek hizalama işlemi.

4. BULGULAR

4.1. HPLC KALİBRASYON VERİLERİ VE İLAÇ YÜKLEME VERİMLİLİĞİ

İcotinib'in Gd-2,6-NDC ve Gd-İDA MOF yapılarına yüklenme performansının belirlenebilmesi amacıyla HPLC analizi gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda, öncelikle 1000 ppm konsantrasyonunda hazırlanan İcotinib-MeOH stok çözeltisinden farklı konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanmış ve bu çözeltiler HPLC cihazında analiz edilmiştir. Elde edilen pik alanları kullanılarak kalibrasyon eğrisi oluşturulmuş ve daha sonra yükleme deneylerinden elde edilen süpernatant örneklerinin analizinde bu eğrinin denkleminden yararlanılmıştır. Tablo 4.1'te verilen standart çözelti sonuçları incelendiğinde, İcotinib konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak HPLC pik alanlarının da düzenli bir şekilde arttığı görülmektedir. En düşük konsantrasyon olan 20 µg/mL için 362.377 birimlik alan değeri elde edilirken, 250 µg/mL konsantrasyonda alan değerinin 3.842.824'e yükseldiği belirlenmiştir. Konsantrasyon ile pik alanı arasındaki bu doğrusal ilişki, yöntemin analiz edilen konsantrasyon aralığında güvenilir sonuçlar verdiğini ve yükleme verimliliğinin hesaplanmasında kullanılabilecek uygun bir kalibrasyon modeli oluşturulduğunu göstermektedir.

Tablo 4.1: İcotinib Standart Kalibrasyon Verileri.

Kons. (µg/mL)	Alan
20	362377
25	403785
50	872992
100	1402783
200	3029132
250	3842824

İlaç yükleme çalışmaları sonrasında elde edilen süpernatant çözeltilerinin HPLC analiz sonuçları Tablo 4.2'te sunulmuştur. Süpernatantta tespit edilen ilaç miktarı, yükleme sonrasında MOF yapısına bağlanmadan çözeltide kalan İcotinib miktarını temsil etmektedir. Bu veriler kullanılarak MOF'lara yüklenen ilaç miktarı ve kapsülleme etkinliği (KE%) Denklem 3.1 ile hesaplanmıştır. Gd-2,6-NDC MOF için süpernatant konsantrasyonu 10,988 µg/mL olarak

belirlenmiş ve buna karşılık gelen pik alanı 201.016 olarak hesaplanmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda Gd-2,6-NDC yapısına yüklenen İcotinib miktarının 0,39012 mg olduğu ve kapsülleme etkinliğinin %78,02 olduğu tespit edilmiştir. Gd-İDA MOF için ise süpernatant konsantrasyonu 14,631 µg/mL olarak ölçülmüş ve buna karşılık gelen alan değeri 255.759 olarak belirlenmiştir. Hesaplanan yüklenen ilaç miktarı 0,35369 mg olup kapsülleme etkinliği %70,74 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.2: Yüklenen İlaç Miktarları ve Kapsülleme Etkinliği.

MOF	Süpernatant Kons. (µg/mL)	Alan	Yüklenen İlaç Miktarı (mg)	KE %
Gd-2,6-NDC	10.988	201016	0.39012	78.02
Gd-İDA	14.631	255759	0.35369	70.74

4.2. FOLİK ASİT İLE MODİFİKASYON VE UV -VIS KALİBRASYON VERİLERİ

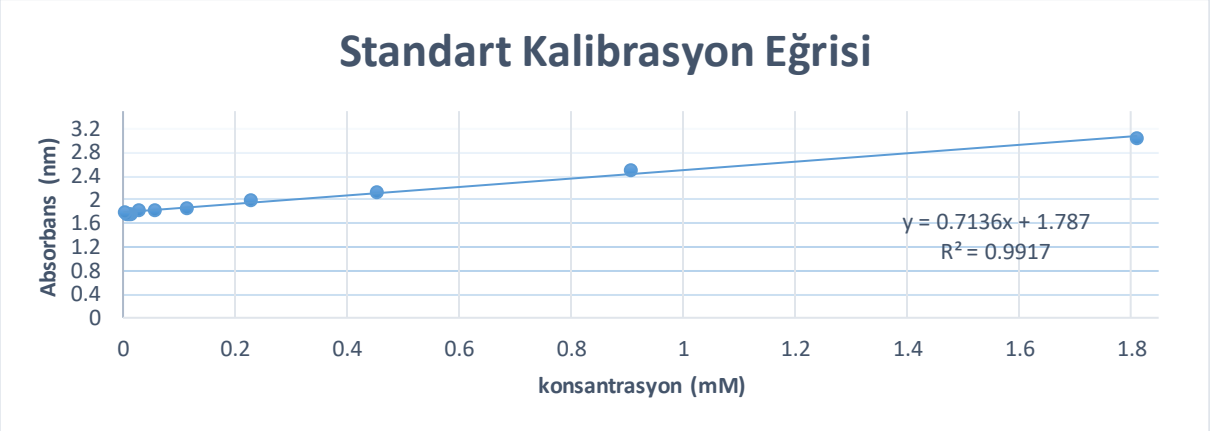
Gd-İDA MOF'un folik asit (FA) ile yüzey fonksiyonelleştirilmesini takiben, folik asidin taşıyıcı yapı üzerine bağlanma etkinliğinin nicel olarak belirlenmesi amacıyla UV-Vis spektrofotometrik analiz gerçekleştirilmiştir. Analiz kapsamında öncelikle farklı konsantrasyonlarda hazırlanan folik asit standart çözeltilerine ait absorbans değerleri 285 nm dalga boyunda ölçülmüş (Tablo 4.3) ve bu veriler kullanılarak doğrusal bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur(Modupe vd., 2020).

Tablo 4.3: Folik Asit Standart Kalibrasyon Verileri.

Konsantrasyon (mM)	Absorbans (285nm)			Ortalama
1.81	3.122	2.926	3.052	3.033333
0.905	2.565	2.436	2.514	2.505
0.4525	2.185	2.131	2.084	2.133333
0.22625	1.947	1.973	2.027	1.982333
0.113125	1.881	1.853	1.839	1.857667
0.0565625	1.825	1.798	1.857	1.826667
0.02828125	1.769	1.84	1.878	1.829

0.014140625	1.776	1.758	1.727	1.753667
0.007070313	1.753	1.762	1.733	1.749333
0.003535156	1.8	1.764	1.757	1.773667
0.001767578	1.797	1.767	1.822	1.795333

Elde edilen kalibrasyon grafiği (Şekil 4.1) ve regresyon denklemi doğrultusunda absorbans ile konsantrasyon arasındaki lineer ilişki değerlendirilmiş, yüksek korelasyon katsayısı (R^2) yöntemin güvenilirliğini ve ölçümlerin doğruluğunu desteklemiştir. Kalibrasyon eğrisinden elde edilen denklem yardımıyla, fonksiyonelleştirme işlemi sonrasında süpernatant fazında kalan serbest folik asit miktarı hesaplanmıştır.



Şekil 4.1: Folik Asit Standart Kalibrasyon Eğrisi.

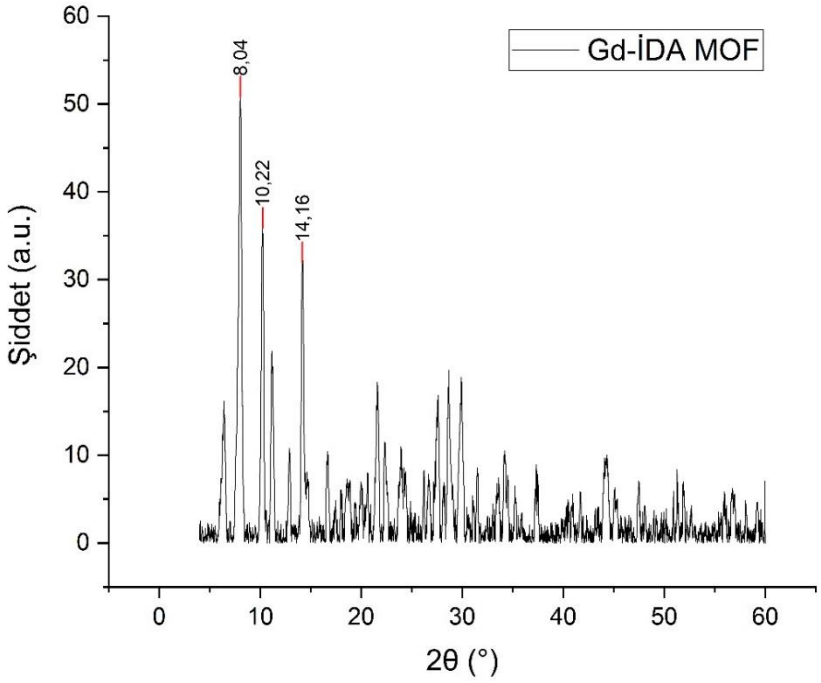
Başlangıçta sisteme eklenen toplam folik asit miktarı ile süpernatantta tespit edilen serbest folik asit miktarı arasındaki fark dikkate alınarak Gd-İDA MOF yapısına bağlanan folik asit miktarı belirlenmiş, ardından bağlanma yüzdesi hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar, Gd-İDA MOF yapısının yüzeyinde bulunan amin ve karboksil fonksiyonel gruplarının folik asit molekülleri ile etkileşime girebildiğini ve başarılı bir yüzey modifikasyonunun gerçekleştiğini göstermiştir. Ayrıca hesaplanan yüksek bağlanma verimi, sentezlenen MOF sisteminin hedeflendirme amacıyla biyolojik ligand immobilizasyonu açısından uygun bir platform sunduğunu ortaya koymuştur. Kalibrasyon eğrisi, regresyon denklemi ve bağlanma yüzdesine ait veriler ilgili şekilde sunulmuştur. Elde edilen bulgular, folik asidin Gd-İDA MOF yapısına başarıyla immobilize edildiğini göstermekte olup, hesaplanan bağlanma yüzdesi ve ilgili veriler Tablo 4.4'de sunulmaktadır.

Tablo 4.4: Folik Asit Konsantrasyonu ve Bağlanma Verimi Tablosu.

Başlangıç FA (mg)	Süpernatant Absorbans (nm)	Hesaplanan Süpernatant FA (mg)	Bağlanan FA (mg)	Bağlanma Verim
0.3	1.95	0.01008	29.989	99.90%

4.3. XRD ANALİZİN BLGULARI

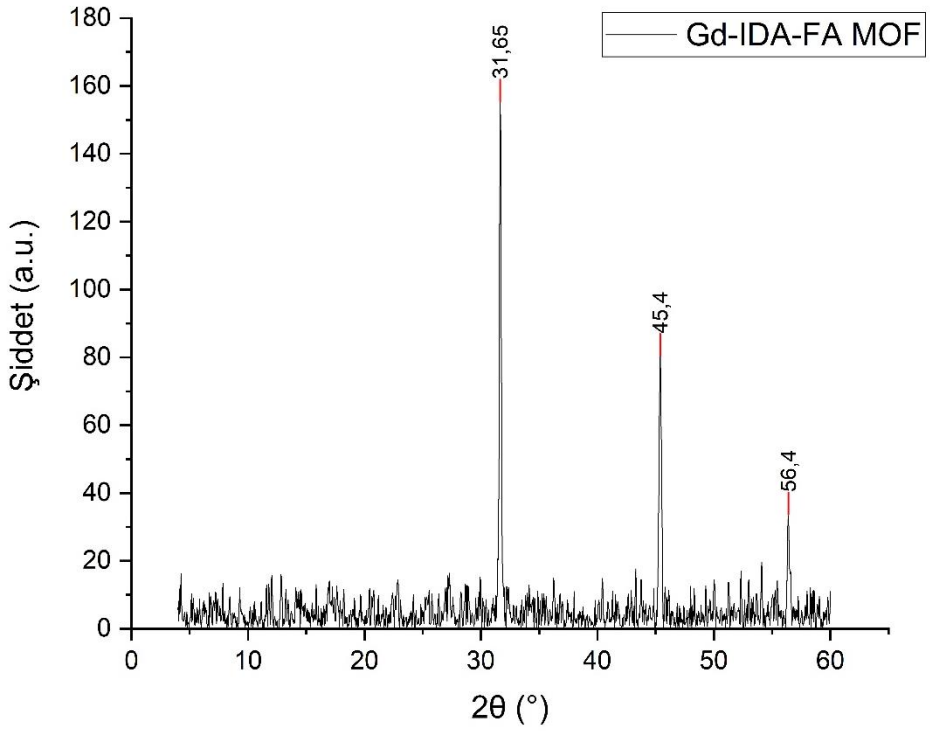
Şekil 4.2'de gösterilen sentezlenmiş Gd-İDA MOF'a ait XRD grafiği, 2θ = 8,04°, 10,22° ve 14,16° değerlerinde belirgin kırınım pikleri göstermekte olup, bu durum düzenli ve kristalin bir çerçeve yapısının oluştuğunu doğrulamaktadır. Düşük 2θ açılarında gözlenen bu pikler, MOF malzemeleri için karakteristik olup, geniş düzlemler arası mesafelere (d-aralıkları) karşılık gelmekte ve yapının periyodik gözenekli mimarisini yansıtmaktadır. Gadolinyum esaslı MOF'larda özellikle 2θ ≈ 8-10° aralığında yer alan belirgin pik, malzemenin kristal mikro yapısına özgü bir özellik olup, konumu çerçeve gözeneklerinde tutulan çözücü molekül miktarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Elde edilen piklerin görece keskin olması, sentezlenen Gd-İDA MOF'un orta-iyi düzeyde kristalinite'ye sahip olduğunu ve solvotermal koşullar altında Gd^{3+} metal merkezleri ile iminodiasetik asit ligandları arasında başarılı bir koordinasyon gerçekleştiğini ortaya koymaktadır.



Şekil 4.2: Gd-İDA MOF Kristalinin XRD analizi.

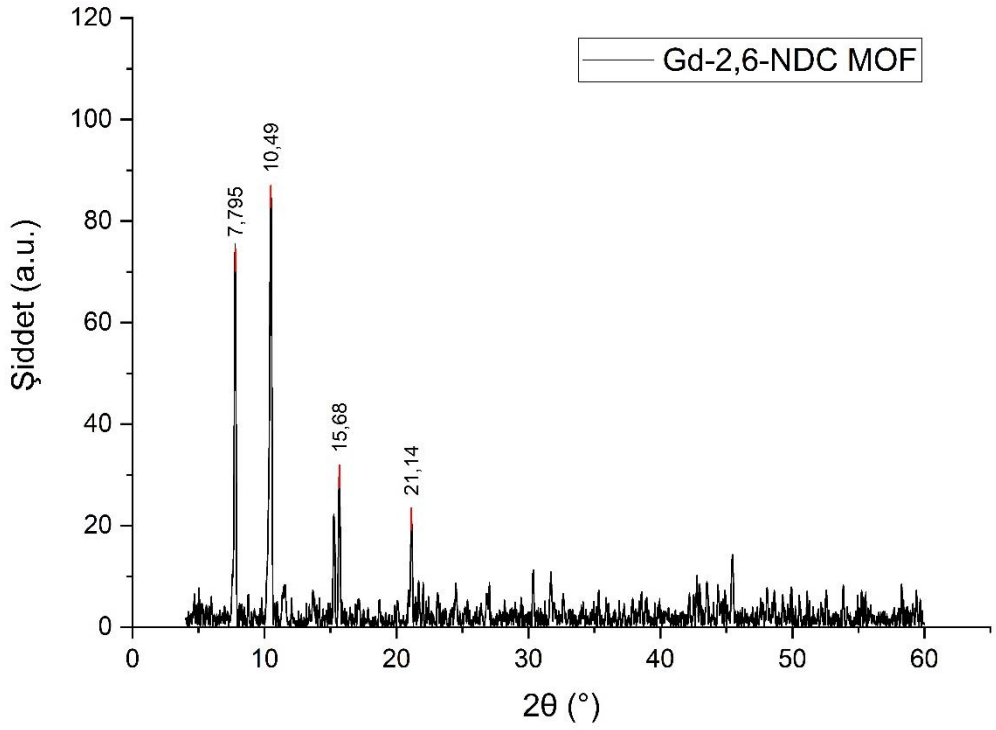
Şekil 4.3'te sunulan folik asit (FA) ile modifiye edilmiş Gd-İDA MOF'a ait XRD grafiği, başlangıç Gd-İDA yapısına kıyasla belirgin farklılıklar göstermektedir. MOF yapısına özgü düşük açılı kırınım piklerinin korunması beklenirken, Gd-İDA-FA örneğinde bu özellik gözlenmemiş; bunun yerine $2\theta = 31{,}65°$, $45{,}4°$ ve $56{,}4°$ değerlerinde keskin ve yüksek şiddetli üç belirgin pik ortaya çıkmıştır. Bu kırınım grafiği, tipik olarak folik asit ile fonksiyonelleştirilmiş bir MOF yapısından beklenen profile uymamaktadır; zira bu tür sistemlerde ana çerçeveye ait düşük açılı piklerin büyük ölçüde korunması ve yalnızca sınırlı değişimler göstermesi beklenir (Zeng vd., 2022).

Gözlenen 2θ değerleri, literatürde kübik fazlı gadolinyum oksit (Gd_2O_3) kristal yapısı ile uyumlu olup, özellikle yüksek açılarda ortaya çıkan bu yansımalar, Ia-3 uzay grubuna sahip yoğun Gd-O kristal örgüsüne karakteristik özellikler sergilemektedir (Majeed ve Shivashankar, 2014).



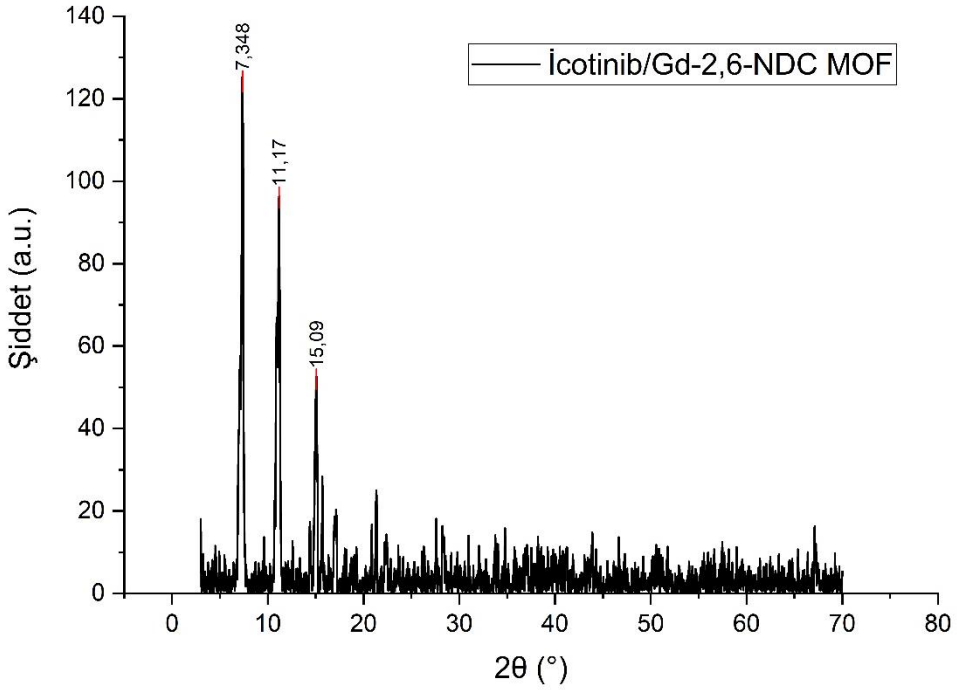
Şekil 4.3: Gd-İDA-FA MOF Kristalinin XRD analizi.

Şekil 4.4'te verilen Gd-2,6-NDC MOF'a ait XRD desenleri incelendiğinde, yapının belirgin ve keskin kırınım pikleri sergilediği görülmektedir. Bu durum sentezlenen metal-organik kafes yapısının yüksek kristalin özellik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Gd-2,6-NDC MOF yapısında özellikle $2\theta \approx 7{,}78°$, 10,49°, 15,56° ve 21,14° bölgelerinde gözlenen yoğun pikler, düzenli bir kristal örgünün oluştuğunu göstermektedir. Ana pik olan 10,5°'deki yoğunluk, MOF yapısının düzgün bir şekilde sentezlendiğini ve yüksek derecede düzenli kristal yapıya sahip olduğunu göstermektedir. (Chatenever vd., 2021) Piklerin dar ve yüksek şiddette olması, amorf karakterin düşük olduğunu ve sentez sırasında koordinasyon yapısının başarılı şekilde meydana geldiğini düşündürmektedir. Özellikle düşük açı bölgesindeki güçlü pikler, MOF yapılarında sıklıkla görülen uzun menzilli düzenin ve gözenekli kristal mimarinin göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bunun yanında yüksek açı bölgesinde düşük yoğunluklu piklerin bulunması, yapının kompleks kristal örgü düzenine sahip olduğunu ve farklı kristal düzlemlerinden kaynaklanan kırınımların oluştuğunu göstermektedir. Arka plan sinyalinin düşük seviyede seyretmesi ise sentezlenen materyalde önemli düzeyde safsızlık bulunmadığını ve kristal fazın baskın olduğunu desteklemektedir.



Şekil 4.4: Gd-2,6-NDC MOF Kristalinin XRD analizi.

İcotinib yüklemesi sonrasında elde edilen İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF XRD deseninde (Şekil 4.5) ise temel kristal piklerinin büyük ölçüde korunduğu görülmektedir. Bu durum, ilaç yükleme işlemi sonrasında MOF yapısının çökmemesi ve kristal iskelet bütünlüğünün korunması açısından önemli bir göstergedir. Özellikle yaklaşık 7,34°, 11,17° ve 15,09° civarında gözlenen piklerin varlığını sürdürmesi, Gd-2,6-NDC yapısının ilaç enkapsülasyonu sırasında yapısal stabilitesini muhafaza ettiğini göstermektedir.



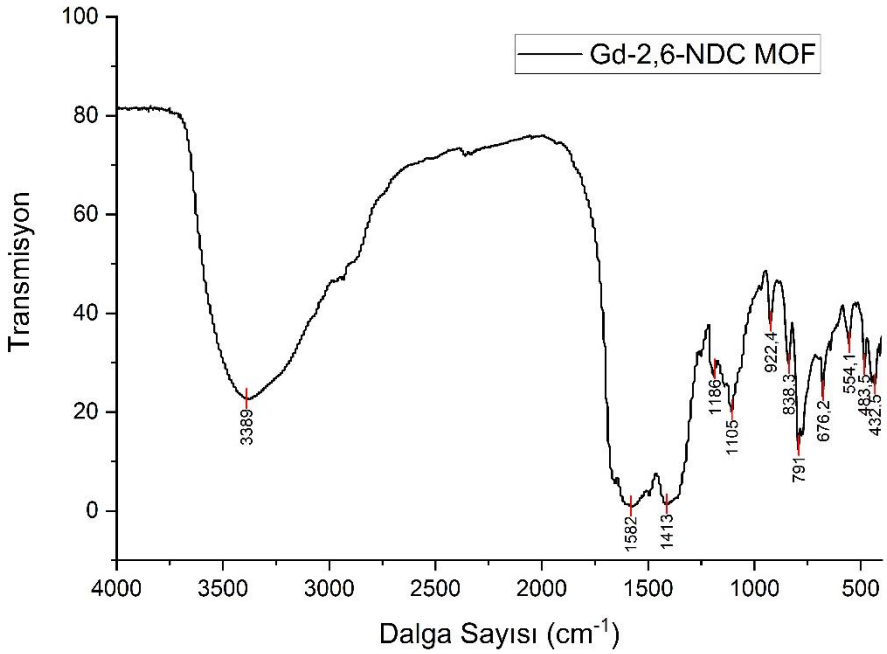
Şekil 4.5: İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF Kristalinin XRD analizi.

Her iki XRD deseni birlikte değerlendirildiğinde, İcotinib yükleme işleminin MOF yapısında tamamen yeni bir kristal faz oluşturmadığı anlaşılmaktadır. Eğer ilaç molekülü kristal yüzeyde bağımsız bir faz halinde birikmiş olsaydı, saf İcotinib'e ait yeni ve karakteristik piklerin ortaya çıkması beklenirdi. Ancak mevcut desende ana kristal yapı korunmuş ve yalnızca pik şiddetlerinde değişimler meydana gelmiştir. Bu durum İcotinib'in büyük oranda MOF gözenekleri içerisine başarıyla enkapsüle edildiğini ve taşıyıcı sistem içerisinde homojen şekilde dağıldığını düşündürmektedir.

4.4. FOURİER DÖNÜŞÜMLÜ KIZILÖTESİ SPEKTROSKOPİSİ (FT-IR)

Gd-2,6-NDC FT-IR spektrumu (Şekil 4,6), sentezlenen metal-organik kafes yapısının karakteristik fonksiyonel gruplarını ve metal-ligand koordinasyonunu doğrulamaktadır. Spektrumda 3389 cm^{-1}'de gözlenen geniş bant, MOF gözeneklerinde adsorplanmış su moleküllerine veya Gd^{3+} metal merkezlerine koordine olmuş suya ait O-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1562 cm^{-1}'de görülen kuvvetli bant, 2,6-naftalendikarboksilik asit ligandındaki karboksilat ($-COO^-$) grubunun asimetrik C=O gerilme titreşimine karşılık gelmektedir. Bu pik, karboksilik asit grubunun deprotonasyonu ile karboksilat oksijenlerinin Gd^{3+} iyonlarıyla koordinasyon oluşturduğunu göstermektedir. 1413

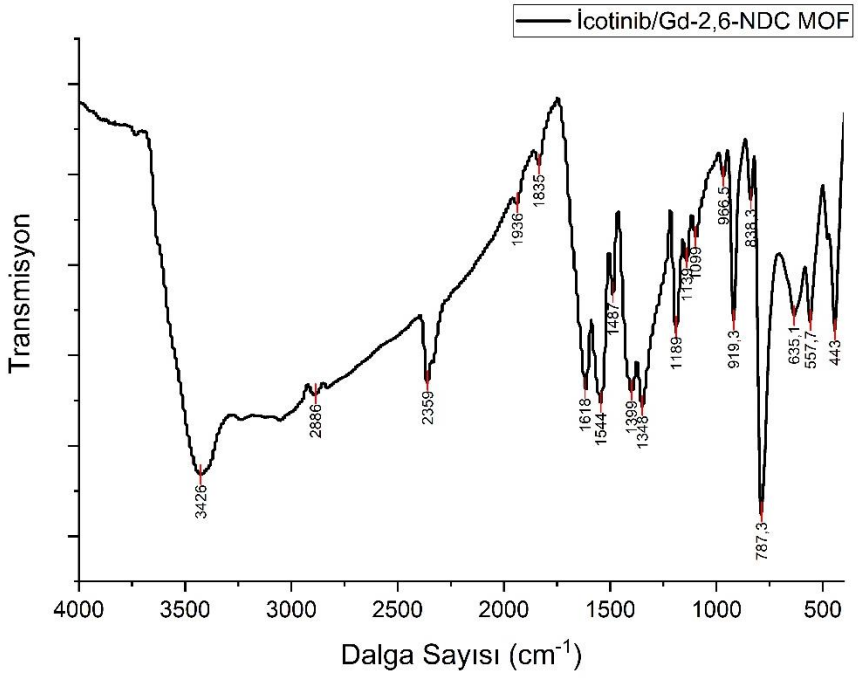
cm^{-1}'de gözlenen bant ise koordine karboksilat grubunun simetrik gerilme titreşimine aittir. 1105 cm^{-1}'deki bant, naftalen halkasına ait C-O gerilme titreşimleri ile ilişkilendirilmektedir. 922 cm^{-1}'de gözlenen pik, Gd-O gerilme modlarıyla ilişkilendirilebilir. 838 cm^{-1} ve 791 cm^{-1}'deki bantlar, naftalen aromatik halkasına ait C-H titreşimlerini doğrulayarak organik 2,6-NDC ligandının yapıda bulunduğunu göstermektedir. 676 cm^{-1}'de bant, lantanit-karboksilat yapılarında karakteristik olan Gd-O bağlarının gerilme titreşimlerine atfedilmektedir. Daha düşük frekans bölgesinde yer alan 554 ve 425 cm^{-1}'de görülen bantlar, metal-ligand arasındaki bağ titreşimlerinden ve MOF yapısının iskelet hareketlerinden kaynaklanmaktadır (Nasruddin vd., 2020)



Şekil 4.6: Gd-2,6-NDC MOF'un FT-IR spektrumu.

İcotinib yüklemesi sonrasında elde edilen İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF kompozitine ait FT-IR spektrumu incelenmişti (Şekil 4.7). Saf Gd-2,6-NDC MOF'ta yaklaşık 3389 cm^{-1}'de görülen geniş O-H gerilme bandının, ilaç yüklenmesi sonrasında 3426 cm^{-1}'e kaydığı ve şiddetinin arttığı belirlenmiştir. Bu durum, MOF yapısındaki oksijen içeren fonksiyonel gruplar ile İcotinib molekülündeki amin grupları arasında hidrojen bağı etkileşimlerinin oluştuğunu ve ilacın taşıyıcı sisteme başarıyla entegre edildiğini göstermektedir. İcotinib yüklemesinden sonra 2886 cm^{-1}'de ortaya çıkan yeni bant, ilacın yapısında bulunan alifatik gruplara ait C-H gerilme titreşimleri ile ilişkilendirilmektedir. Spektrumda 2359 cm^{-1}'de gözlenen dar pik ise atmosferik

CO_2 kaynaklı olup materyalin yapısal özellikleriyle ilişkili değildir. 1936 ve 1835 cm^{-1} bölgelerinde görülen zayıf bantlar, 2,6-naftalendikarboksilat ligandının aromatik halkasına ait kombinasyon titreşimleri olarak değerlendirilmektedir. Karboksilat gruplarına ait asimetrik gerilme titreşimleri 1618 ve 1544 cm^{-1}'de, simetrik gerilme titreşimleri ise 1399 ve 1348 cm^{-1}'de gözlenmektedir. 1487 cm^{-1}'deki bant, 2,6-NDC ligandındaki aromatik C=C titreşimleri ile İcotinib yapısındaki kinazolin halkasına ait C=N titreşimlerinin birleşik katkısından kaynaklanmaktadır. 1189, 1139 ve 1099 cm^{-1}'deki bantlar İcotinib yapısındaki morfolin halkası ve eter gruplarına ait C-O-C gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 966.5, 919.3, 838.3 ve özellikle 787.3 cm^{-1}'de gözlenen bantlar 2,6-NDC ligandının aromatik halkasına ait karakteristik C-H bükülme titreşimleri olarak değerlendirilmiştir. Düşük dalga sayısı bölgesinde yer alan 635.1, 557.7 ve 443'cm^{-1} bantları ise Gd-O koordinasyon bağlarına ait titreşimlerden kaynaklanmaktadır.



Şekil 4.7: İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF'un FT-IR spektrumu.

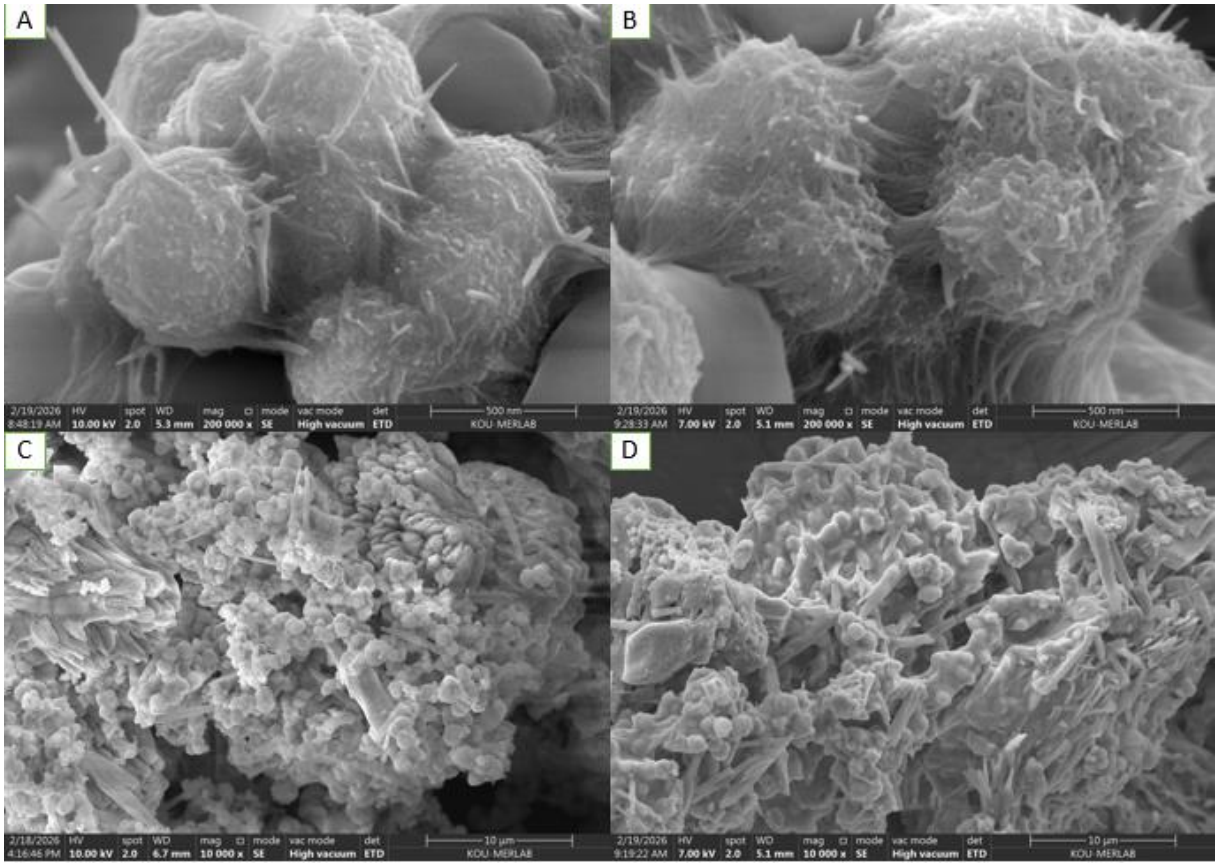
4.5. TARAMALI ELECTRON MİKROSKOBU (SEM) BULGULARI

Gd-2,6-NDC MOF ve İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF örneklerinin morfolojisini şekil 4.8'de gösterilmiştir. SEM görüntüleri incelendiğinde, Gd 2,6-NDC MOF ile İcotinib yüklü Gd 2,6-NDC MOF yapıları arasında belirgin morfolojik farklılıklar ortaya koymaktadır. Gd-2,6-NDC MOF'un (A) nispeten homojen, küresel parçacıklardan oluştuğu ve yüzeylerin iğnemsi yapılarla karakterize olduğu görülmektedir. Bu keskin yüzey morfolojisi, kristal büyümesinin yönlenmiş şekilde gerçekleştiğine işaret etmektedir.

Aynı büyütmede incelenen İcotinib yüklü yapı (B) ise genel parçacık geometrisini korumakla birlikte, yüzey çıkıntılarının belirginliğinin azaldığını, daha düz ve kısmen örtülmüş bir görünüm kazandığını göstermektedir. Bu değişim, ilaç moleküllerinin yüzeye adsorplanması veya gözenekleri doldurması sonucu yüzey topografyasının modifiye edildiğini düşündürmektedir.

Daha düşük büyütmede, Gd 2,6-NDC MOF (C) düzensiz ve gözenekli bir yapıya sahip, küresel alt birimlerden oluşan büyük agregalar şeklinde gözlenmektedir. Bu yapı, yüksek yüzey alanı ve adsorpsiyon kapasitesi ile uyumlu heterojen bir morfoloji sergilemektedir.

İcotinib yüklemesi sonrasında (D) ise agregaların daha kompakt ve yoğun hale geldiği, bazı bölgelerde dolgu benzeri oluşumların ortaya çıktığı dikkat çekmektedir. Bu durum, ilacın yalnızca yüzeyde tutulmadığını, aynı zamanda gözenekler içerisinde de yer aldığını göstermektedir. Buna karşın, temel parçacık morfolojisinin korunmuş olması, yükleme işleminin MOF çerçevesinde yapısal bir çöküşe neden olmadığını ortaya koymaktadır.



Şekil 4.8: SEM Görüntüleri A) ve C) Gd-2,6-NDC MOF, B) ve D) İcotinib Yüklü Gd-2,6-NDC MOF.

Gözlenen bu morfolojik değişimler, Gd-2,6-NDC MOF ile İcotinib arasındaki moleküler etkileşimlerin dolaylı bir göstergesi olarak da değerlendirilebilir. 2,6-NDC ligandının aromatik yapısı ve karboksilat fonksiyonel grupları, İcotinib'in kinazolin çekirdeği ve aromatik halkaları ile π-π etkileşimlerine olanak tanırken, aynı zamanda amin grupları ile hidrojen bağı oluşumu da mümkündür. Bunun yanı sıra, Gd^{3+} metal merkezleri ile ilacın heteroatomları arasında zayıf koordinatif etkileşimlerin gelişmesi de olasıdır. SEM görüntülerinde yüzey pürüzlülüğünün azalması, çıkıntıların örtülmesi ve yapının daha kompakt hale gelmesi, bu etkileşimlerin makroskopik yansımaları olarak yorumlanabilir.

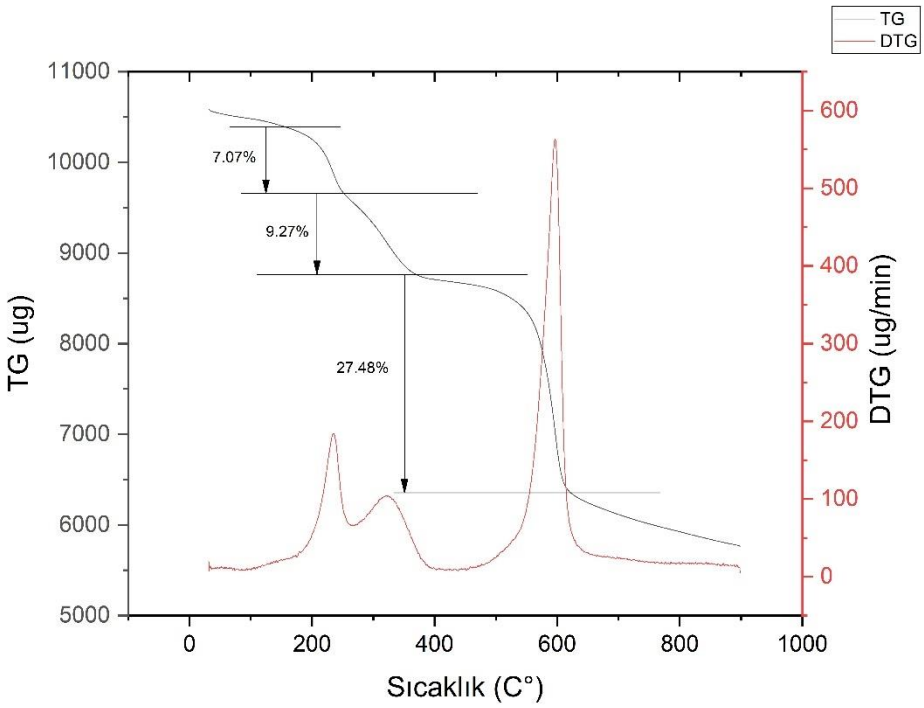
4.6. TGA BULGULARI

Boş Gd-2,6-NDC MOF yapısının ve İcotinib yüklenmiş Gd-2,6-NDC MOF termal davranışları, oda sıcaklığından 1000 °C'ye kadar gerçekleştirilen eş zamanlı TG-DTG analizleri ile incelenmiştir. Elde edilen termogramlar, her iki örneğin de metal-organik kafes yapılara özgü çok basamaklı bozulma davranışı sergilediğini göstermektedir.

Boş Gd-2,6-NDC MOF örneğinde (Şekil 4.9) ilk bozulma basamağı yaklaşık 200 °C'ye kadar gerçekleşmiş ve toplamda %7,07 oranında kütle kaybı meydana gelmiştir. Bu aşama, yapının gözeneklerinde fiziksel olarak adsorplanmış su moleküllerinin ve sentez sırasında kullanılan çözücü kalıntılarının uzaklaşması ile ilişkilendirilmektedir.

İkinci bozulma bölgesi yaklaşık 200-400 °C sıcaklık aralığında meydana gelmiş ve %9,27 oranında kütle kaybı ile sonuçlanmıştır. Bu aşamanın, gadolinyum merkezlerine daha güçlü şekilde koordine olmuş çözücü moleküllerinin uzaklaşmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu sıcaklık aralığında ligand-metal etkileşimlerinde kısmi zayıflamaların başladığı da değerlendirilmektedir. TG eğrisindeki kontrollü ve kademeli kütle azalması, yapının bu sıcaklık aralığında nispeten kararlı olduğunu göstermekte olup, Gd-2,6-NDC MOF sistemlerinin yüksek termal stabilite özellikleriyle uyumlu sonuçlar vermektedir.

Yaklaşık 500 °C sonrasında başlayan üçüncü ve ana bozulma basamağı ise organik iskelet yapısının parçalanmasına karşılık gelmektedir. Bu bölgede toplam %27,48 oranında belirgin bir kütle kaybı meydana gelmiş ve DTG eğrisinde yaklaşık 620 °C civarında keskin bir pik oluşmuştur. Söz konusu pik, 2,6-naftalendikarboksilik asit (2,6-NDC) ligandlarının oksidatif bozulmasını ve MOF yapısının çökmesini ifade etmektedir. Yüksek sıcaklık sonunda elde edilen termal bozulma sonucunda kararlı inorganik faz olarak Gd_2O_3 oluştuğunu göstermektedir.



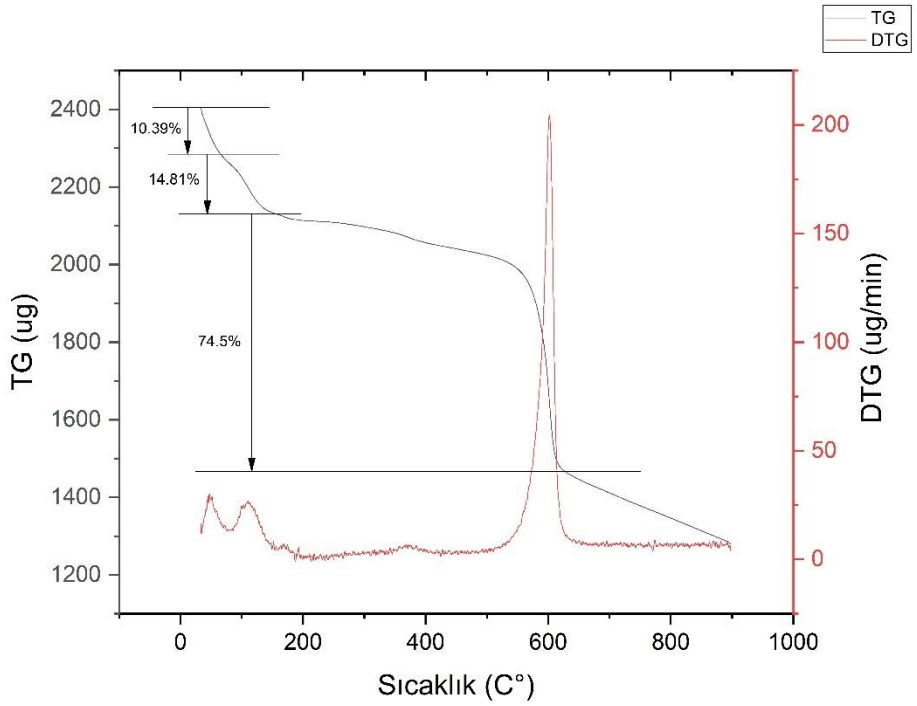
Şekil 4.9: Gd-2,6-NDC MOF Yapılarının TGA ve DTG analiz grafiği**.**

İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF sistemine ait TGA eğrisi (Şekil 4.10) incelendiğinde, benzer şekilde çok basamaklı bir bozulma profili gözlenmekle birlikte, kütle kaybı oranları ve sıcaklık aralıklarında belirgin farklılıklar dikkat çekmektedir.

İlk aşamadaki kütle kaybı %10,39'a, ikinci aşamadaki kayıp ise %14,81'e yükselmiştir. Bu artışın temel nedeni, MOF gözenekleri içerisine yüklenen İcotinib moleküllerinin düşük ve orta sıcaklık aralıklarında bozulmaya başlamasıdır. İlaç yüklemesi sonrasında yapının boş MOF örneğine kıyasla daha fazla çözücü tutmasının beklenmemesi nedeniyle, 400 °C altındaki ek kütle kayıpları doğrudan enkapsüle edilen ilaç moleküllerine atfedilmiştir. Bu bulgu, İcotinib'in yalnızca yüzeye adsorplanmadığını, aynı zamanda gözenek yapısı içerisinde tutulduğunu desteklemektedir.

İlaç yüklü Gd-2,6-NDC MOF'unda ana bozulma basamağı yaklaşık 600 °C civarında gerçekleşmiş olup, organik ligandların parçalanmasına bağlı olarak yüksek miktarda kütle kaybı gözlenmiştir. Bu değer, saf Gd-2,6-NDC MOF'a kıyasla önemli ölçüde artış göstermekte olup, hem MOF ligandının hem de yüklenen İcotinib'in eş zamanlı veya ardışık bozulmasını işaret etmektedir. DTG (Diferansiyel Termogravimetri) eğrisinde ~580-600 °C civarında gözlenen keskin pik, bu birleşik bozulma sürecinin maksimum hızını temsil etmektedir. Bu

durum, ilaç moleküllerinin MOF yapısı ile etkileşim halinde olduğunu ve termal bozulma davranışını etkilediğini göstermektedir.



Şekil 4.10: İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF Yapılarının TGA ve DTG analiz grafiği.

Genel olarak değerlendirildiğinde, İcotinib yüklenmiş Gd-2,6-NDC MOF sisteminde gözlenen daha yüksek toplam kütle kaybı, ilacın yapıya başarıyla entegre edildiğini ve önemli miktarda yüklendiğini doğrulamaktadır. Ayrıca, bozulma sıcaklıklarındaki kısmi kaymalar ve DTG (Diferansiyel Termogravimetri) piklerinin değişimi, ilaç ile MOF çerçevesi arasında etkileşimler bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, TGA/DTG bulguları, Gd 2,6-NDC MOF'un iyi bir termal stabiliteye sahip olduğunu, İcotinib yüklemesi sonrasında ise sistemin bozulma davranışının belirgin şekilde değiştiğini ve bu değişimin hem ilaç varlığı hem de ilaç taşıyıcı etkileşimlerinden kaynaklandığını açıkça göstermektedir.

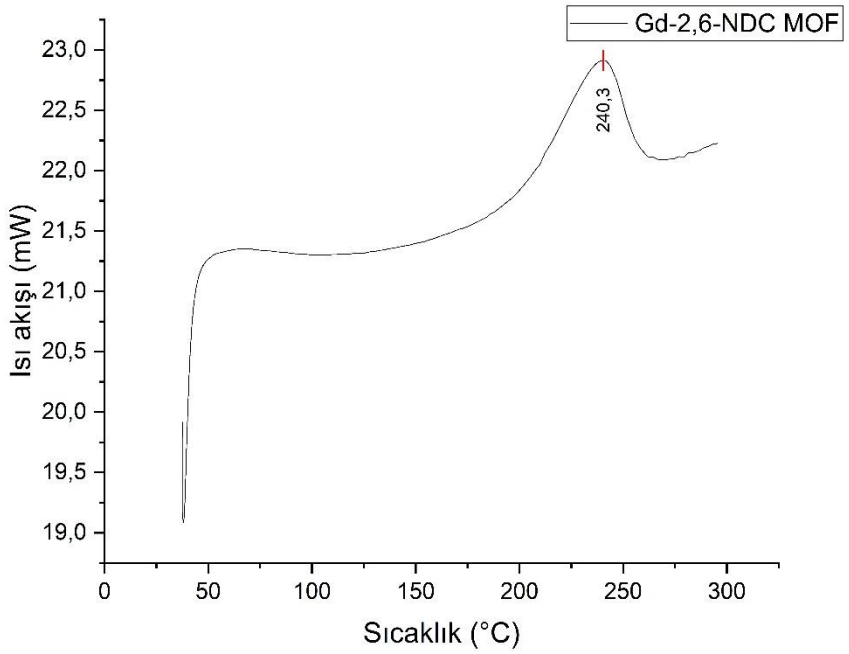
4.7. DSC BULGULARI

Gd-2,6-NDC MOF'a ait DSC termogramı incelendiğinde, yaklaşık 240,3°C sıcaklığında maksimuma ulaşan tek ve geniş bir endotermik pik gözlenmektedir. Bu endotermik olay, metal-organik kafes yapısının yüksek sıcaklıklarda termal bozulmaya uğraması veya kristal yapısının bütünlüğünü kaybetmeye başlaması ile ilişkilendirilmektedir. Pik şeklinin

geniş olması, bozulma sürecinin ani bir şekilde gerçekleşmediğini, belirli bir sıcaklık aralığında kademeli olarak ilerlediğini göstermektedir.

Yaklaşık 200°C sonrasında gözlenen geniş endotermik yükseliş, MOF yapısının ana termal bozulma olayına doğru ilerlediğini göstermektedir. Bu süreç, koordinasyonla bağlı çözücü moleküllerinin uzaklaşması, gözeneklerde tutulmuş çözücü kalıntılarının desorpsiyonu veya organik ligandların metal merkezleriyle oluşturduğu koordinasyon bağlarının kısmen zayıflamaya başlaması ile açıklanabilir.

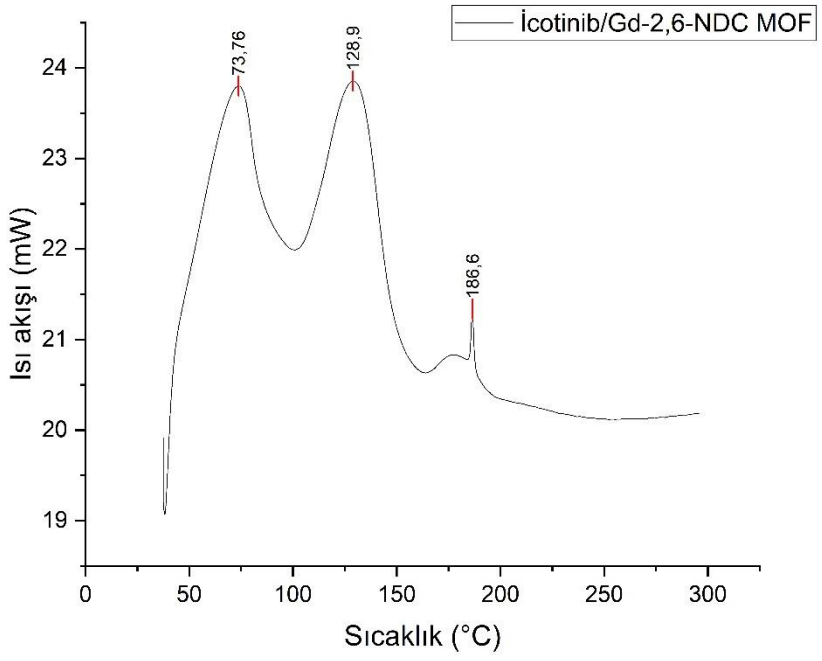
Sıcaklığın artmasıyla birlikte bu olaylar daha belirgin hale gelmekte ve nihayetinde 240,3°C de gözlenen ana endotermik pik ortaya çıkmaktadır. Bu pik, Gd^{3+} metal merkezleri ile 2,6-naftalendikarboksilat (2,6-NDC) ligandları arasında oluşan koordinasyon ağının bozulmaya başlamasının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir. DSC analizinde yalnızca tek bir yüksek sıcaklık endotermik pikinin gözlenmesi, sentezlenen Gd-2,6-NDC MOF'un yaklaşık 240°C'ye kadar yüksek termal kararlılık sergilediğini ve bu sıcaklığa kadar yapısal bütünlüğünü büyük ölçüde koruduğunu ortaya koymaktadır.



Şekil 4.11: Gd-2,6-NDC MOF yapılarının DSC analiz grafiği.

İcotinib ilacının Gd-2,6-NDC MOF yapısına yüklenmesinden sonra elde edilen DSC termogramı, boş MOF numunesine kıyasla belirgin değişiklikler göstermektedir. İlaç yüklenmiş numunenin DSC eğrisinde 73,76°C, 128,9°C ve 186,6°C sıcaklıklarında üç farklı endotermik pik gözlenirken, boş MOF yapısında görülen karakteristik 240,3°C piki tamamen ortadan kalkmıştır. Boş MOF'a ait karakteristik bozulma pikinin kaybolması ve yeni termal olayların ortaya çıkması, ilaç yüklemesi sonrasında yapının termal davranışının önemli ölçüde değiştiğini ortaya koymaktadır.

İlk endotermik pik olan 73,76°C, ilaç yükleme işlemi sırasında gözenek yapısında tutulan veya yüzeye zayıf şekilde bağlanan su ve çözücü moleküllerinin uzaklaşması ile ilişkilendirilebilir. Bu sıcaklıkta meydana gelen olay, absorbe halde bulunan nem veya kalıntı çözücülerin desorpsiyonunu temsil etmektedir. İkinci ve daha belirgin endotermik pik olan 128,9°C, MOF gözenekleri içerisinde hapsedilmiş İcotinib moleküllerinin erimesi veya desorpsiyonu ile ilişkilendirilmektedir. DSC eğrisinde gözlenen üçüncü endotermik pik olan 186,6°C ise MOF yapısına daha güçlü şekilde bağlanmış İcotinib fraksiyonunun salınması veya bozulması ile ilişkilendirilebilir.



Şekil 4.12: İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF yapılarının DSC analiz grafiği.

Bu sıcaklığın saf İcotinib'in bildirilen erime sıcaklığına yakın olması, gözeneklerin daha derin bölgelerinde bulunan veya MOF iskeleti ile daha kuvvetli etkileşim gösteren ilaç moleküllerinin termal geçişini yansıtıyor olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, ilaç moleküllerinin MOF yapısı içerisinde homojen olmayan ancak farklı bağlanma kuvvetlerine sahip bölgelerde dağıldığını göstermektedir.

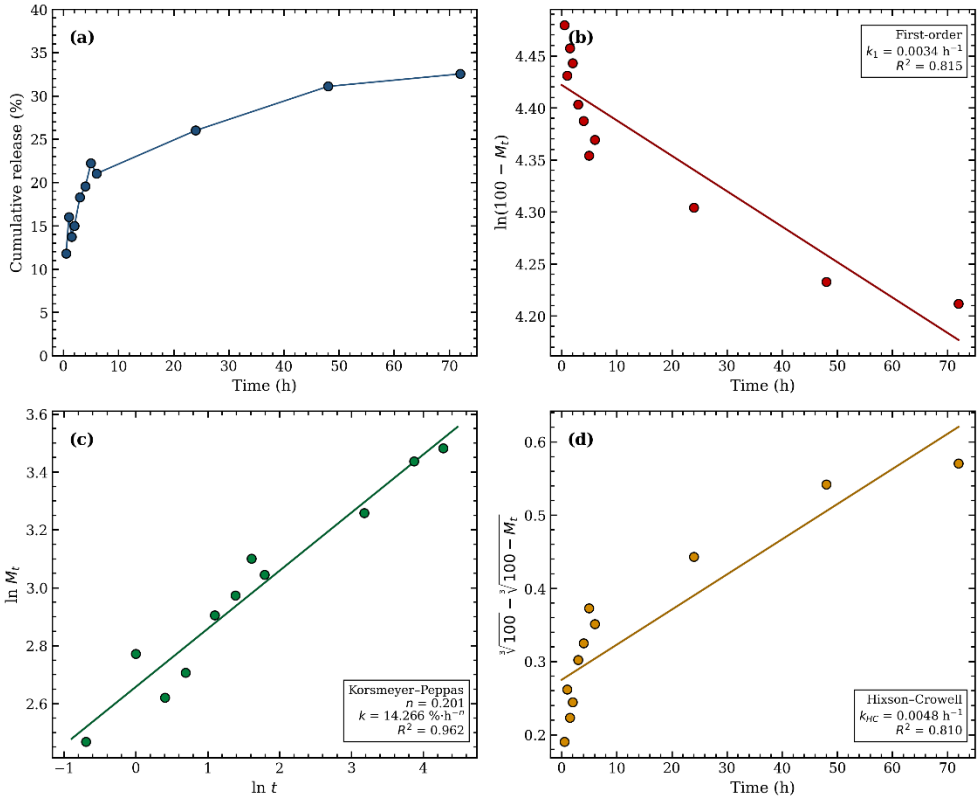
4.8. İLAÇ SALINIM ANALİZLERİ

4.8.1. Kümülatif İlaç Salınım Profili

İki farklı pH aralığında ilaç salınımı gerçekleştiğinde, pH 7,4 koşullarında süpernatantta herhangi bir ilaç varlığı tespit edilmemiştir. Bu durum, nötr ortamda MOF yapısının kararlılığını koruduğunu ve ilaç moleküllerinin gözenek yapısı içerisinde tutulmaya devam ettiğini göstermektedir. Fizyolojik pH da gözlenen bu kontrollü kapalı durum davranışı, karboksilat köprülü MOF sistemlerini tümör hedefli ilaç taşıma uygulamaları açısından önemli kılmaktadır.

pH 5,5 ortamında ise ilaç salınım profilinin üç farklı aşamadan oluştuğu belirlenmiştir. İlk bir saat içerisinde yüklü ilacın yaklaşık %16'sı salınmıştır. Başlangıçta gözlenen bu hızlı artış, partikül yüzeyinde veya yüzeye yakın bölgelerde bulunan ilaç moleküllerinin desorpsiyonuna bağlanabilir. Bu durum, MOF tabanlı ilaç taşıyıcı sistemlerde yaygın olarak bildirilen bir davranıştır. Birinci saat ile altıncı saat arasında salınım hızında belirgin bir yavaşlama meydana gelmiş ve yaklaşık $\%1 \cdot h^{-1}$ seviyesine düşmüştür. Bu süreçte kümülatif salınım yaklaşık %16'dan %21'e yükselmiştir. Altıncı saatten sonra ise salınım daha düşük bir hızda devam etmiş; 24. saatte %26, 48. saatte %31 ve 72. saatte %32,5 seviyelerine ulaşmıştır. Özellikle 48-72 saat aralığında salınım hızının yalnızca $\%0{,}06 \cdot h^{-1}$ olması, sistemin deney sonunda plato seviyesine ulaştığını göstermektedir.

İki farklı pH koşulu arasındaki belirgin fark, karboksilat esaslı MOF yapılarından beklenen davranış ile uyumludur. Asidik ortamda karboksilat gruplarının kısmen protonlanması sonucu metal ligand koordinasyon bağları zayıflamakta ve yapı lokal olarak açılmaya başlamaktadır. Bu durum, ilaç moleküllerinin gözeneklerden dış ortama difüzyonunu kolaylaştırmaktadır. Buna karşılık pH 7,4 ortamında karboksilat grupları deprotonlanmış halde kalmakta ve koordinasyon yapısı korunmaktadır. Böylece ilaç molekülleri ağ yapısından ayrılarak dış ortama geçememektedir.



Şekil 4.13: Salım profili ve kinetik model analizleri.

4.8.2. Kinetik Modelleri

İlaç salınım kinetiğinin değerlendirilmesi amacıyla uygulanan modeller arasında en yüksek korelasyon katsayısı Korsmeyer-Peppas modeli ile elde edilmiştir (R^2 = 0,962). Buna karşılık birinci dereceden kinetik model ve Hixson-Crowell modeli daha düşük benzerlik göstermiş olup, sırasıyla 0,815 ve 0,810 korelasyon katsayıları vermiştir. Her iki modelin birbirine yakın sonuçlar sunması, düşük fraksiyonel salınım bölgelerinde küpkök ve üstel modellerin benzer davranış göstermesi ile ilişkilendirilebilir. Ancak elde edilen veriler, ilaç salınım mekanizmasının yalnızca basit bir üstel bozulma ya da tamamen yüzey erozyonuna dayalı bir süreç olmadığını ortaya koymaktadır.

Tablo 4.5: pH 5.5 salınım verilerinin üç kinetik modelin parametreleri.

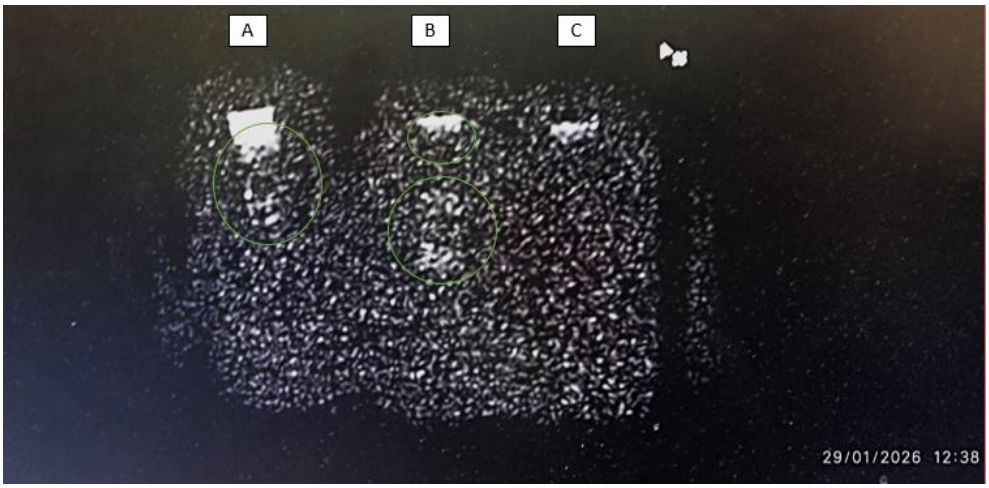
Model	Rate constant	Exponent	R^2
First-order	k_1 = 0.0034 h^{-1}	—	0.815
Korsmeyer–Peppas	k = 14.27 %·h^{-n}	n = 0.201	0.962
Hixson–Crowell	k_HC = 0.0048 h^{-1}	—	0.810

Güç yasasına dayalı ve ayarlanabilir üs parametresi içeren Korsmeyer-Peppas modelinin sistemi daha başarılı şekilde temsil ettiği belirlenmiştir. Korsmeyer-Peppas modelinden hesaplanan difüzyon üssü değeri n = 0,20 olarak bulunmuştur. Bu değer, Ritger ve Peppas tarafından küresel partiküller için tanımlanan Fickian difüzyon sınırı olan 0,43'ün altında yer almaktadır. Bununla birlikte, 0,43'ün altındaki n değerleri özellikle polidispers ve mikro gözenekli sistemlerde yaygın olarak gözlenmektedir. Bu durum genellikle yapısal heterojenlik ve ilaç matris etkileşimleri nedeniyle yavaşlayan yarı-Fickian (quasi-Fickian) difüzyon mekanizması ile açıklanmaktadır.

Hixson-Crowell modelinin korelasyon katsayısı daha düşük olmasına rağmen (R^2 = 0,810), modelin sisteme belirli ölçüde uyum göstermesi dikkat çekicidir. Küpkök yasasına dayanan bu model çözünme ve yüzey aşınması mekanizmalarını temsil ettiğinden, elde edilen sonuçlar pH 5,5 koşullarında taşıyıcı yapıda sınırlı düzeyde yüzey bozulmasının gerçekleştiğini göstermektedir. Ancak bu bozulmanın kinetik davranış üzerinde baskın olmadığı anlaşılmaktadır.

4.9. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRI) BULGULARI

Elde edilen T1-ağırlıklı MRI görüntüleri incelendiğinde, gadolinyum içeren MOF yapılarının kontrast oluşturma kapasitesine sahip olduğu açıkça görülmektedir. Boş Gd-2,6-NDC MOF içeren A numunesinde, kontrol grubu olan saf PBS (C) numunesine kıyasla belirgin bir sinyal artışı (daha parlak görünüm) gözlenmiştir. Bu durum, Gd^{3+} iyonlarının paramanyetik özellikleri sayesinde çevredeki su protonlarının relaksasyon sürelerini kısaltarak T1 sinyalini artırdığı ve dolayısıyla pozitif kontrast ajanı olarak işlev gördüğü ile uyumludur. İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF içeren B numunesinde ise A numunesine benzer şekilde kontrast artışı gözlenmekle birlikte, sinyal yoğunluğunda kısmi bir değişim dikkat çekmektedir. Bu farklılık, ilaç moleküllerinin MOF gözeneklerini kısmen doldurarak gadolinyum merkezlerinin su molekülleri ile etkileşimini sınırlamasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte, B numunesinin hâlâ kontrol grubuna göre daha yüksek sinyal vermesi, ilaç yüklemesinin manyetik rezonans kontrast özelliğini tamamen ortadan kaldırmadığını, aksine belirli ölçüde korunduğunu göstermektedir.



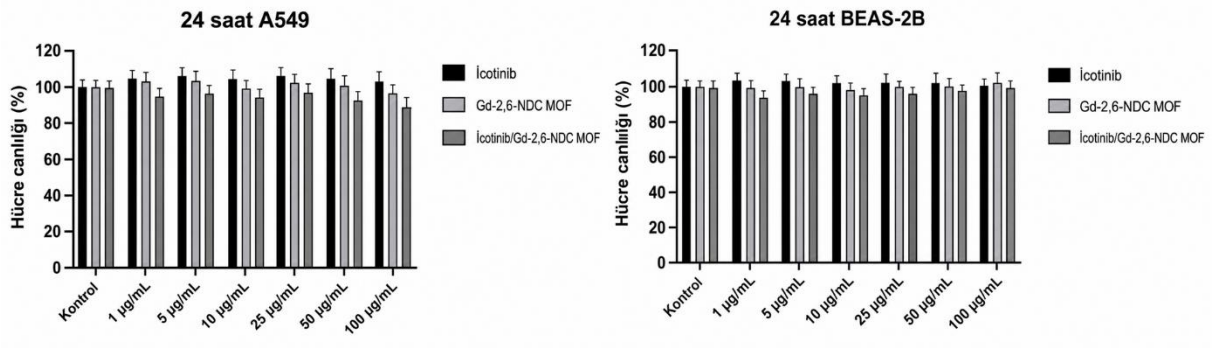
Şekil 4.14: MRI Görüntüsü A) Gd-2,6-NDC MOF; B) İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF; and C) Saf PBS.

4.10. A549 HÜCRE HATTI ÜZERİNDE İCOTİNİB, Gd-2,6-NDC MOF VE İCOTİNİB/Gd-2,6-NDC MOF KOMBİNASYONLARININ ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

A549 ve BEAS-2B hücre hatları üzerinde İcotinib ilacı, İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF ve Gd-2,6-NDC farklı konsantrasyonlarının 24, 48 ve 72 saatlik MTT testi sonuçlarını göstermektedir. X ekseni, İcotinib ilacı, İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF ve Gd-2,6-NDC

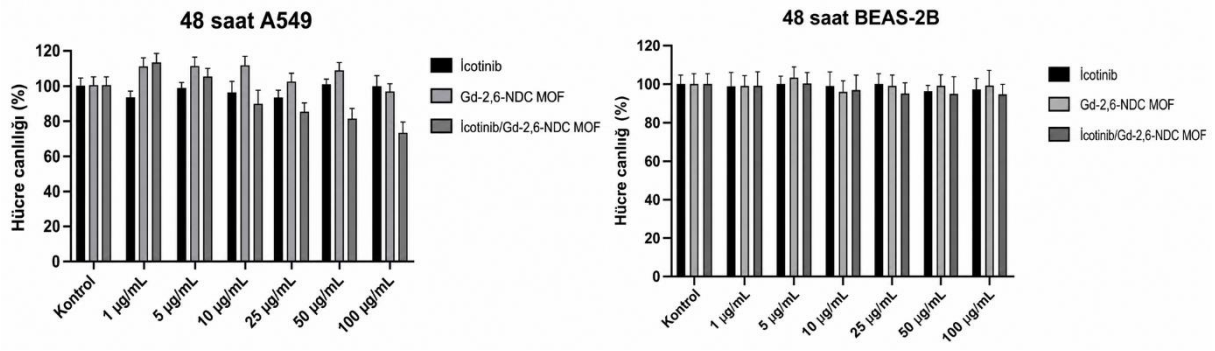
MOF konsantrasyonlarını (µg/mL) belirtirken, Y ekseni hücre canlılığını (%) göstermektedir. Kontrol grubu ile başlayan sütunda, hücre canlılığı ölçümü %100 olarak referans alınmıştır.

Elde edilen veriler incelendiğinde, 24 saatlik uygulama süresinde her iki hücre hattında da tüm gruplar için hücre canlılığının büyük ölçüde korunduğu görülmektedir. Bu durum, hem serbest İcotinib'in hem de Gd-2,6-NDC MOF taşıyıcı sisteminin kısa süreli maruziyette belirgin bir sitotoksik etki oluşturmadığını ve hücre proliferasyonu üzerinde baskılayıcı etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Özellikle Gd-2,6-NDC MOF grubunda gözlenen yüksek canlılık oranları, taşıyıcı sistemin biyouyumluluğuna işaret etmektedir.



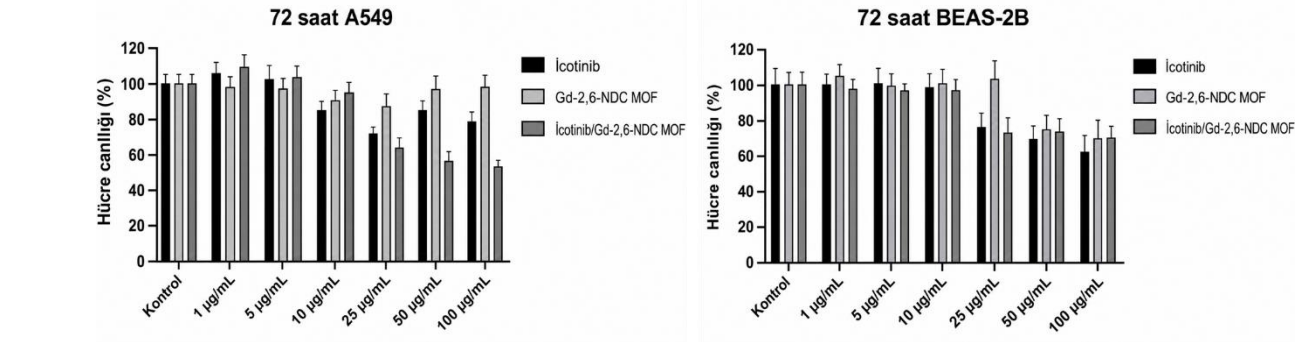
Şekil 4.15: A549 ve BEAS-2B hücre hatları üzerinde 24 saatlik MTT testin sonuçları.

48 saatlik inkübasyon süresine ait veriler değerlendirildiğinde, BEAS-2B hücrelerinde hücre canlılığının genel olarak yüksek kaldığı ve yalnızca yüksek konsantrasyonlarda hafif azalmalar gözlendiği belirlenmiştir. Buna karşın A549 hücre hattında, özellikle 25 µg/mL ve üzerindeki konsantrasyonlarda sitotoksik etkinin daha belirgin hale geldiği dikkat çekmektedir. Bu noktada İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF kombinasyonunun hem serbest İcotinib'e hem de Gd-2,6-NDC MOF'a kıyasla daha güçlü bir hücre canlılığı azalmasına yol açtığı görülmektedir. Bu bulgu, ilaç taşıyıcı sistemin ilacın etkinliğini artırdığını ve kanser hücreleri üzerinde daha belirgin bir antiproliferatif etki oluşturduğunu göstermektedir.



Şekil 4.16: A549 ve BEAS-2B hücre hatları üzerinde 48 saatlik MTT testin sonuçları.

72 saatlik inkübasyon süresi ise sistemler arasındaki farkların en belirgin şekilde ortaya çıktığı zaman noktasıdır. BEAS-2B hücrelerinde hücre canlılığı tüm gruplarda büyük ölçüde korunmakla birlikte, özellikle yüksek dozlarda (%70-85 aralığında) sınırlı bir düşüş gözlenmiştir. Buna karşılık A549 hücrelerinde belirgin bir doz ve zaman bağımlı sitotoksisite ortaya çıkmış ve özellikle İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF uygulamasında 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarında hücre canlılığının yaklaşık %50-60 seviyelerine kadar düştüğü belirlenmiştir. Bu sonuçlar, kombinasyon sisteminin kanser hücrelerinde seçici ve güçlü bir sitotoksik etki oluşturduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

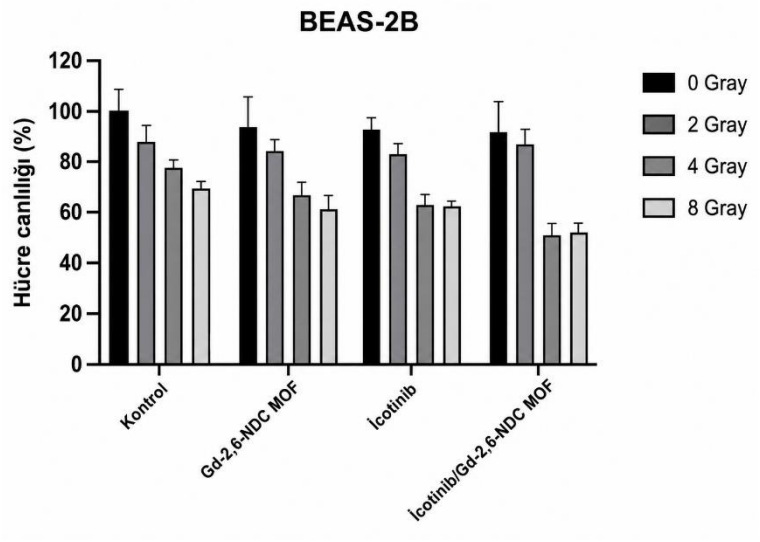


Şekil 4.17: A549 ve BEAS-2B hücre hatları üzerinde 72 saatlik MTT testin sonuçları.

4.11. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ İLE RADYOTERAPİ KOMBİNASYONUN ETKİLERİ

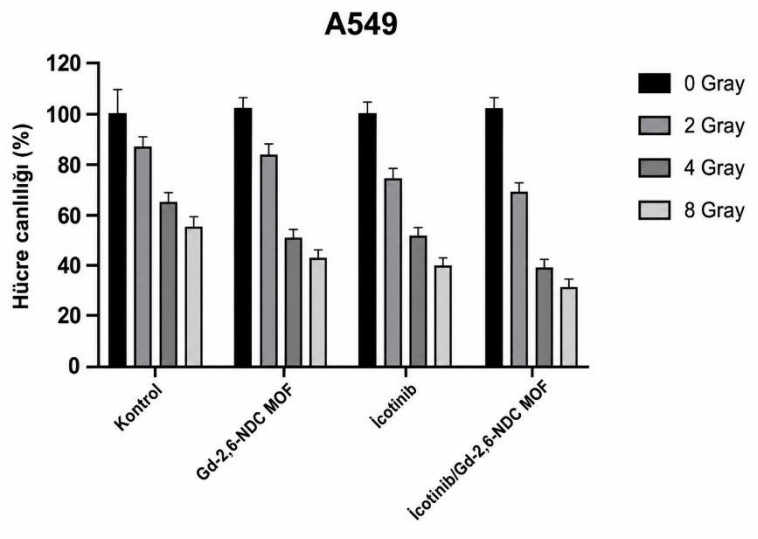
Sağlıklı akciğer epitel hücreleri BEAS-2B ve akciğer kanseri hücreleri A549 hatlarında, 0-8 Gray (Gy) aralığında uygulanan radyasyon dozlarına ek olarak serbest İcotinib, İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF ve boş Gd-2,6-NDC MOF kombinasyonlarının hücre canlılığı üzerindeki etkileri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, her iki hücre hattında da radyasyon dozunun artmasıyla hücre canlılığında genel bir azalma eğilimi olduğunu

göstermektedir. Bununla birlikte, uygulanan ajan türüne bağlı olarak bu azalmanın şiddetinde belirgin farklılıklar gözlenmiştir.



Şekil 4.18: Radyoterapi uygulamasının BEAS-2B hücre hattı üzerindeki etkisi.

BEAS-2B hücrelerinde kontrol grubuna kıyasla tüm uygulamalarda doz artışıyla birlikte canlılıkta kademeli bir düşüş görülmekle birlikte, bu azalmanın görece sınırlı kaldığı dikkat çekmektedir. Boş Gd-2,6-NDC MOF uygulaması, sağlıklı hücrelerde belirgin bir sitotoksisite oluşturmamış ve radyasyon ile birlikte uygulandığında dahi canlılık oranlarının nispeten yüksek seviyelerde korunduğu gözlenmiştir. Serbest İcotinib uygulamasında ise doz artışıyla birlikte hücre canlılığında daha belirgin bir düşüş meydana gelmiştir. İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF kombinasyonunda ise bu düşüşün bir miktar daha arttığı, özellikle yüksek doz radyasyon (8 Gy) altında canlılığın en düşük seviyelere indiği belirlenmiştir. Ancak bu azalma, kanser hücrelerine kıyasla daha sınırlı düzeydedir.



Şekil 4.19: Radyoterapi uygulamasının A549 hücre hattı üzerindeki etkisi.

A549 kanser hücrelerinde ise benzer doz artışına bağlı azalma eğilimi gözlenmekle birlikte, tedavi grupları arasındaki farklar çok daha belirgindir. Kontrol grubunda radyasyonun tek başına etkisiyle canlılık azalırken, boş Gd-2,6-NDC MOF uygulamasının bu etkiyi sınırlı düzeyde artırdığı görülmektedir. Serbest İcotinib uygulaması, özellikle orta ve yüksek dozlarda (4 ve 8 Gy) hücre canlılığını belirgin şekilde azaltmıştır. En dikkat çekici sonuç ise İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF uygulamasında elde edilmiştir; bu grupta, tüm doz seviyelerinde hücre canlılığının diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu ve özellikle 8 Gy dozunda en güçlü sitotoksik etkinin ortaya çıktığı gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Sentezlenen Gd-İDA, Gd-İDA-FA ve Gd-2,6-NDC MOF yapılarına ait XRD analizleri incelenmiştir. Gd-İDA ve Gd-2,6-NDC MOF örneklerinde gözlenen keskin ve yüksek şiddetli kırınım pikleri, yüksek derecede kristalin ve düzenli bir çerçeve yapısının başarılı şekilde oluştuğunu göstermektedir. Özellikle yaklaşık 2θ = 10,5° civarında gözlenen belirgin ana pik, MOF yapısının düzenli kristal organizasyona sahip olduğunu ve sentez sürecinin başarılı şekilde gerçekleştirildiğini desteklemektedir (Chatenever vd., 2021). Bununla birlikte, iminodiasetik asit (İDA) ligandı içeren MOF yapısının folik asit ile fonksiyonelleştirilmesi sonrasında elde edilen kırınım deseni, literatürde folik asit ile modifiye edilmiş MOF sistemleri için bildirilen tipik profillerle tam olarak uyum göstermemektedir. Normal koşullarda, folik asit fonksiyonelleştirmesi sonrasında ana MOF iskeletine ait düşük açılı karakteristik piklerin büyük ölçüde korunması ve yalnızca sınırlı değişimlerin gözlenmesi beklenmektedir (Zeng vd., 2022). Ancak elde edilen sonuçlarda, özellikle yüksek açılarda ortaya çıkan yeni kırınım piklerinin literatürde kübik fazlı gadolinyum oksit (Gd_2O_3) kristal yapısına karşılık geldiği görülmüştür. Gözlenen bu yansımalar, Ia-3 uzay grubuna sahip yoğun Gd-O kristal örgüsüne özgü karakteristik özellikler sergilemekte olup, yapıda MOF çerçevesinin kısmen bozulduğunu düşündürmektedir (Majeed ve Shivashankar, 2014). Bu durum, folik asit modifikasyonu sonrasında kristal yapının stabilitesinin azaldığını ve ilgili yapının ilaç taşıyıcı sistemi olarak kullanım açısından yeterli yapısal dayanıklılık göstermediğini ortaya koymaktadır.

Gd-2,6-NDC MOF yapısında ise özellikle düşük açılı bölgede, yaklaşık 2θ = 7 11° aralığında belirgin kırınım yansımalarının gözlenmesi, metal-organik kafes yapılarına özgü düzenli gözenekli koordinasyon ağının başarılı şekilde oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca 4-60° tarama aralığı boyunca gözlenen ek kırınım pikleri, sentezlenen yapının yüksek kristaliniteye ve belirgin yapısal periyodisiteye sahip olduğunu doğrulamıştır. Piklerin dar ve keskin karakterde olması, sentezlenen Gd-2,6-NDC MOF yapısının yüksek faz saflığına sahip olduğunu göstermektedir. Difraktogramda belirgin amorf oluşumunun veya safsızlık kaynaklı ek piklerin gözlenmemesi, solvotermal sentez yönteminin homojen ve yapısal olarak kararlı bir MOF yapısı oluşturduğunu desteklemektedir. Benzer kırınım profilleri, aromatik dikarboksilat ligandları kullanılarak sentezlenen diğer lantanit temelli MOF sistemlerinde de rapor edilmiştir (Chen vd., 2022; Tajahmadi vd., 2022). Ayrıca sentez sonrasında karakteristik kırınım piklerinin korunmuş olması, Gd^{3+} iyonları ile NDC ligandları arasındaki koordinasyon ağının

başarılı şekilde muhafaza edildiğini göstermektedir. Elde edilen yüksek kristalinite, kontrollü ilaç yükleme, yapısal stabilite ve tekrarlanabilir fizikokimyasal davranış açısından özellikle ilaç taşıma ve teranostik uygulamalar için önemli bir avantaj sağlamaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde, XRD sonuçları sentezlenen Gd-2,6-NDC MOF yapısının kristalin özellikte olduğunu ve sonraki İcotinib yükleme ile biyomedikal uygulamalar için uygun bir taşıyıcı sistem oluşturduğunu doğrulamaktadır.

Sentezlenen Gd-2,6-NDC MOF yapılarının FT-IR analizleri, koordinasyon temelli çerçeve oluşumunun başarılı şekilde gerçekleştiğini doğrulamıştır. Spektrumda yaklaşık 3400 cm^{-1} civarında gözlenen geniş bant, absorbe su molekülleri ve hidroksil gruplarına ait O-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. 1562 ve 1413 cm^{-1} bölgelerinde gözlenen karakteristik asimetrik ve simetrik COO^- titreşim bantları, NDC ligandları ile Gd^{3+} iyonları arasında koordinasyon bağlarının oluştuğunu göstermektedir. Bunun yanında 791 cm^{-1} civarında gözlenen bant aromatik C-H bükülme titreşimlerine, daha düşük frekanslarda yer alan 635, 557 ve 443 cm^{-1} bantları ise Gd-O koordinasyon titreşimlerine karşılık gelmekte olup, stabil bir gadolinyum temelli MOF yapısının oluştuğunu desteklemektedir. İcotinib yüklemesi sonrasında FT-IR spektrumunda gözlenen değişiklikler, ilacın MOF yapısına başarılı şekilde enkapsüle edildiğini göstermektedir. Yaklaşık 3426 cm^{-1} civarındaki geniş bandın daha belirgin hale gelmesi, İcotinib ile MOF yapısı arasında hidrojen bağı etkileşimlerinin oluştuğunu düşündürmektedir. Ayrıca 2886 cm^{-1} ve 2359 cm^{-1} bölgelerinde ortaya çıkan yeni bantlar sırasıyla alifatik C-H ve İcotinib'e ait karakteristik C≡C gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir. 1618 cm^{-1}'de C=N gerilme titreşimi, 1487 cm^{-1}'de aromatik C=C titreşimi ve 1189 cm^{-1}'de morfolin halkasına ait C-O-C titreşimleri gibi İcotinib'e özgü ek piklerin gözlenmesi, ilaç moleküllerinin taşıyıcı sisteme başarıyla yüklendiğini doğrulamaktadır. Ayrıca karboksilat bantlarında meydana gelen hafif kaymalar, ilaç molekülleri ile MOF çerçevesi arasında etkileşimler oluştuğunu göstermektedir. Bununla birlikte, yaklaşık 787 cm^{-1} civarındaki aromatik titreşimler ile düşük frekanslardaki Gd-O koordinasyon bantlarının korunmuş olması, ilaç yükleme işlemi sonrasında MOF yapısının temel koordinasyon mimarisinin bozulmadığını göstermektedir. Genel olarak FT-IR sonuçları, İcotinib'in Gd-2,6-NDC MOF yapısına başarılı şekilde yüklendiğini ve taşıyıcı sistemin yapısal bütünlüğünün korunduğunu doğrulamaktadır.

SEM görüntüleri incelendiğinde, saf Gd-2,6-NDC MOF yapısının nispeten homojen ve kompakt bir yüzey morfolojisine sahip olduğu, ayrıca partikül yüzeylerinde belirgin nano-iğne

benzeri yapıların bulunduğu gözlenmiştir. İcotinib yüklenmiş Gd-2,6-NDC MOF yapısında ise yüzeyin daha agregasyon eğilimli ve pürüzlü bir morfoloji sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca saf MOF yapısında belirgin şekilde gözlenen nano-iğne yapılarının, ilaç yüklemesi sonrasında daha kısa, daha az belirgin ve kısmen örtülmüş bir görünüm kazandığı tespit edilmiştir. Bu morfolojik değişiklikler, İcotinib moleküllerinin MOF yüzeyi ve gözenekleri ile etkileşime girerek yapıya başarılı şekilde entegre olduğunu düşündürmektedir. Gözlenen yüzey değişimlerinin, ilaç moleküllerinin nano-iğne benzeri yüzey bölgelerini kısmen kaplaması ve yükleme sonrasında yüzey topografisinin değişmesi ile ilişkili olduğu değerlendirilmektedir. Düşük büyütmeli SEM görüntüleri ise partikül dağılımı ve yapısal organizasyon hakkında genel bilgi sunmaktadır.

Boş Gd-2,6-NDC MOF ve İcotinib yüklü örneklerin termal davranışları TG/DTG analizleri ile oda sıcaklığından 1000 °C'ye kadar incelenmiştir. Her iki örnekte de metal-organik kafes yapılarına özgü üç basamaklı bozulma profili gözlenmiştir (Horcajada vd., 2012). Boş MOF yapısında yaklaşık 200 °C'ye kadar gerçekleşen ilk kütle kaybı (%7,07), gözeneklerde bulunan fiziksel olarak absorbe olmuş su ve kalıntı çözücü moleküllerinin uzaklaşmasına bağlanmıştır. İkinci bozulma basamağı (%9,27; 200-400 °C), Gd^{3+} merkezlerine koordine olmuş çözücü türlerinin uzaklaşması ile ilişkilendirilmiştir. Yaklaşık 500 °C sonrasında başlayan üçüncü ve ana bozulma basamağı (%27,48), yaklaşık 620 °C'de gözlenen keskin DTG piki ile birlikte 2,6-NDC ligandlarının oksidatif bozulmasına ve MOF iskeletinin çökmesine karşılık gelmektedir. 900 °C'de kalan yaklaşık %56'lık kalıntının ise son ürün olarak Gd_2O_3 oluşumuna karşılık geldiği değerlendirilmiştir (Demakov vd., 2021). İcotinib yüklenmiş örnekte benzer üç basamaklı bozulma profili korunmakla birlikte, ilk iki bozulma aşamasındaki kütle kayıplarının arttığı gözlenmiştir (%10,39 ve %14,81). Özellikle 400 °C altındaki ek kütle kayıpları, MOF yapısına enkapsüle edilen İcotinib varlığına bağlanmıştır. İki termogram arasındaki fark esas alınarak yapılan hesaplamalar, sistemde yaklaşık %8 oranında ilaç yüklemesi gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca her iki örnekte de ana DTG pikinin yaklaşık 620 °C civarında korunmuş olması, ilaç yükleme işleminin MOF yapısının termal stabilitesini bozmadığını ve metal-ligand koordinasyon yapısının korunduğunu göstermektedir. Genel olarak TGA/DTG sonuçları, İcotinib'in termal olarak kararlı Gd-2,6-NDC MOF yapısına başarılı şekilde yüklendiğini ve yapısal bütünlüğün korunduğunu doğrulamaktadır.

DSC analizlerinde boş Gd-2,6-NDC MOF yapısının yaklaşık 200 °C'ye kadar kararlı bir termal profil sergilediği ve 240,3 °C'de geniş endotermik bir geçiş gösterdiği belirlenmiştir.

Bu olay, TGA analizinde gözlenen ikinci kütle kaybı ile uyumlu olup Gd^{3+} merkezlerine koordine çözücü/su moleküllerinin uzaklaşmasına bağlanmıştır. İcotinib yüklü örnekte ise 200 °C altında üç farklı endotermik olay gözlenmiştir. Yaklaşık 73,76 °C deki geniş endotermik pik yüzeyde absorbe olmuş suyun uzaklaşmasına, 128,9 °C deki ikinci pik gözeneklerde daha güçlü tutulan çözücü moleküllerinin ayrılmasına bağlanmıştır. Boş MOF yapısında bulunmayan 186,6 °C deki keskin pik ise ilaca ait desorpsiyon olayı olarak değerlendirilmiştir. En dikkat çekici bulgu ise kristalin İcotinib'e ait karakteristik erime pikinin yüklenmiş örnekte gözlenmemesidir (Ou vd., 2023). Bu durum, İcotinib'in MOF gözenekleri içerisinde amorf veya moleküler olarak dağılmış halde bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca boş MOF yapısında görülen 240,3 °C endotermik geçişinin yüklenmiş örnekte kaybolması, Gd^{3+} merkezlerindeki koordine çözücü moleküllerinin ilaç yükleme sırasında kısmen yer değiştirdiğini ve ilacın yalnızca yüzeyde absorbe olmayıp iç koordinasyon bölgelerine de yerleştiğini düşündürmektedir. TGA sonuçlarıyla birlikte değerlendirildiğinde, DSC analizleri İcotinib'in Gd-2,6-NDC MOF yapısına amorf/moleküler dağılmış formda başarıyla enkapsüle edildiğini göstermektedir. Bu durum farmasötik açıdan önemlidir; çünkü amorf ilaç formları kristalin formlara kıyasla genellikle daha yüksek çözünürlük ve daha hızlı çözünme davranışı sergilemektedir (Suresh ve Matzger, 2019).

İlaç salım çalışmaları, fizyolojik ortamı temsil eden pH 7,4 ve tümör mikro çevresi ile endolizozomal ortamı temsil eden asidik pH 5,5 koşullarında gerçekleştirilmiştir (X. Zhao vd., 2021). pH 7,4 koşullarında süpernatantta ihmal edilebilir düzeyde ilaç salımı gözlenmiş olup, bu durum MOF yapısının fizyolojik koşullarda yapısal bütünlüğünü büyük ölçüde koruduğunu ve ilacın gözenekli yapı içerisinde tutulduğunu göstermektedir. Nötr pH koşullarında düşük ilaç sızıntısı göstermesi, karboksilat temelli MOF sistemlerini tümör hedefli ilaç taşıma uygulamaları açısından avantajlı hale getirmektedir; çünkü sistemik dolaşımda kontrolsüz ilaç salımı, serbest kemoterapötiklerin neden olduğu toksisitenin temel nedenlerinden biridir (Guillen vd., 2022; Tapponi vd., 2025). pH 5,5 koşullarında ise üç aşamalı belirgin bir salım profili gözlenmiştir. İlk bir saat içerisinde toplam yüklü ilacın yaklaşık %16'sının salındığı belirlenmiştir. Bu hızlı başlangıç salımı, partikül yüzeyinde veya yüzeye yakın bölgelerde bulunan ilaç moleküllerinin desorpsiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Benzer başlangıç salım davranışları farklı MOF sistemlerinde de rapor edilmiştir (Akbar vd., 2023; Horcajada vd., 2012). Birinci saatten sonra salım hızında belirgin bir yavaşlama meydana gelmiş ve 1-6 saat aralığında kümülatif salım yaklaşık %21'e ulaşmıştır. Bu durumun, ilacın gözenek ağı

içerisindeki difüzyonu sırasında NDC ligandları ile ilaç molekülleri arasında oluşan π-π etkileşimlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (H. Cai vd., 2019). Altıncı saatten sonra ise salım daha düşük hızda devam etmiş ve 24, 48 ve 72. saatlerde sırasıyla yaklaşık %26, %31 ve %32,5 kümülatif salım değerleri elde edilmiştir. Özellikle 48-72 saat aralığında salım hızının oldukça düşük seviyelere gerilemesi, sistemin plato fazına ulaştığını göstermektedir. Elde edilen pH-duyarlı salım davranışı, karboksilat temelli MOF yapılarından beklenen mekanizma ile uyumludur. Asidik ortamda karboksilat gruplarının protonlanması sonucunda metal-ligand koordinasyon bağları zayıflamakta ve yapı lokal olarak açılmaya başlamaktadır. Bu durum ilaç moleküllerinin serbestleşmesini kolaylaştırmaktadır (Kazemi vd., 2025). Buna karşılık pH 7,4 ortamında karboksilat grupları deprotonlanmış halde kaldığından koordinasyon yapısı korunmakta ve ilaç molekülleri yapıdan ayrılmamaktadır. Benzer pH-duyarlı bozulma davranışları, farklı MOF temelli ilaç taşıma sistemlerinde de rapor edilmiştir (Cheng, 2023; Guillen vd., 2022). Salım mekanizmasını daha ayrıntılı değerlendirebilmek amacıyla deneysel veriler birinci derece, Korsmeyer-Peppas ve Hixson-Crowell kinetik modellerine uygulanmıştır. Analiz sonuçlarına göre en yüksek korelasyon katsayısı Korsmeyer-Peppas modelinde elde edilmiştir ($R^2 = 0,962$). Birinci derece ve Hixson-Crowell modelleri daha düşük korelasyon değerleri göstermiştir (sırasıyla 0,815 ve 0,810). Bu sonuçlar, sistemde salımın yalnızca basit çözünme veya yüzey erozyonuna bağlı olmadığını, daha karmaşık bir difüzyon mekanizmasının etkili olduğunu göstermektedir. Hesaplanan difüzyon üssü değeri n = 0,20 olup, bu değer Fick tipi difüzyon sınırı olan 0,43 ün altındadır. Bu durum, mikro gözenekli ve heterojen yapıya sahip sistemlerde gözlenen yarı-Fick tipi difüzyon kontrollü salım davranışı ile uyumludur (Ritger ve Peppas, 1987). NDC ligandlarının aromatik yapısı ile ilaç molekülleri arasındaki etkileşimlerin de difüzyonu yavaşlattığı düşünülmektedir. Hixson Crowell modelinin orta düzeyde uyum göstermesi ise, asidik ortamda sınırlı miktarda yüzey erozyonunun da salım mekanizmasına katkı sağladığını düşündürmektedir (M. X. Wu ve Yang, 2017). Genel olarak sistemin fizyolojik pH da kapalı kalması ve asidik tümör ortamında kontrollü şekilde ilaç salımı gerçekleştirmesi, karboksilat temelli MOF yapılarının tümör hedefli ilaç taşıma uygulamaları açısından önemli avantaj sunduğunu göstermektedir (Y. Wang vd., 2024).

İcotinib, Gd-2,6-NDC MOF ve İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF formülasyonlarının sitotoksik etkileri, BEAS-2B sağlıklı bronş epitel hücreleri ile A549 akciğer adenokarsinom hücrelerinde farklı konsantrasyon ve inkübasyon sürelerinde karşılaştırmalı olarak

değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, özellikle 5 µg/mL ve altındaki konsantrasyonların 24, 48 ve 72 saatlik uygulamalarda hem sağlıklı hem de kanser hücrelerinde düşük sitotoksik etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Uzun süreli inkübasyon sonrasında dahi 5 µg/mL konsantrasyonunda hücre canlılığının büyük ölçüde korunması, sentezlenen sistemlerin uygun biyouyumluluk özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, geliştirilen sistemin radyo-duyarlaştırıcı etkisini aşırı bazal toksisite oluşturmadan değerlendirebilmek amacıyla sonraki radyoterapi çalışmalarında çalışma konsantrasyonu olarak 5 µg/mL seçilmiştir. Gd-2,6-NDC MOF yapılarında gözlenen düşük toksisite, literatürde bildirilen gadolinyum temelli MOF sistemlerinin uygun sentez ve stabilizasyon koşullarında düşük intrinsik toksisite ve iyi biyouyumluluk gösterebildiğine dair çalışmalarla uyumludur (Lux vd., 2015; Marasini vd., 2020). Bununla birlikte, İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF formülasyonunun özellikle yüksek konsantrasyon ve uzun inkübasyon sürelerinde daha belirgin sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir.

Radyoterapi sonuçları hem uygulanan radyasyon dozunun hem de kullanılan formülasyonun BEAS-2B ve A549 hücre canlılığı üzerinde belirgin etkili olduğunu göstermiştir. Özellikle İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF formülasyonu, yüksek ışınlama dozlarına maruz bırakılan A549 hücrelerinde en güçlü radyo-duyarlaştırıcı etkiyi göstermiştir. Gadolinyum'un yüksek atom numarasına sahip olması nedeniyle X-ışını absorbsiyonunu artırdığı, buna bağlı olarak fotoelektrik etkileşimler ve ikincil elektron oluşumunu yükselterek reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırdığı bilinmektedir (Lux vd., 2015; G. Song vd., 2017). Ayrıca İcotinib'in EGFR sinyal yolaklarını baskılayarak DNA hasar onarım mekanizmalarını inhibe ettiği ve böylece radyoterapiye duyarlılığı artırdığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Hong Ma vd., 2014; Wang vd., 2018; Zhang vd., 2017). Bu doğrultuda, çalışmada gözlenen belirgin hücre canlılığı azalmasının, gadolinyum kaynaklı radyasyon amplifikasyonu ile İcotinib'in DNA onarımını baskılayıcı etkisinin birleşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun yanında, sağlıklı BEAS-2B hücrelerinin aynı koşullarda A549 hücrelerine kıyasla daha yüksek canlılık göstermesi, geliştirilen sistemin kısmi tümör seçiciliğine sahip olabileceğini düşündürmektedir.

T1-ağırlıklı MRI görüntülerinin değerlendirilmesi sonucunda, Gd içeren MOF formülasyonlarının PBS kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek sinyal yoğunluğu oluşturduğu belirlenmiştir. İncelenen örnekler arasında boş Gd-2,6-NDC MOF yapısı en yüksek kontrast artışını gösterirken, İcotinib yüklü Gd-2,6-NDC MOF formülasyonu da kontrol

grubuna göre güçlü hiperintens sinyal oluşturmuştur. Bununla birlikte, ilaç yüklenmiş örnekte sinyal yoğunluğunun boş Gd-2,6-NDC MOF yapısına kıyasla yaklaşık %3,5 oranında azaldığı belirlenmiştir. Bu azalmanın, ilaç moleküllerinin MOF gözeneklerini ve yüzey bölgelerini kısmen doldurarak Gd^{3+} merkezlerine su erişimini sınırlaması sonucu relaksivite davranışını hafif düzeyde etkilemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Wahsner vd., 2019). ImageJ histogram analizleri de bu bulguları desteklemiş; boş Gd-2,6-NDC MOF örneğinde ortalama gri değer yaklaşık 124,8 iken, İcotinib/Gd-2,6-NDC MOF örneğinde bu değer yaklaşık 121,0 olarak hesaplanmıştır. PBS grubunda ise sinyal yoğunluğunun belirgin şekilde düşük olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, ilaç yüklemesi sonrasında MRI kontrast özelliğinin büyük ölçüde korunmuş olması, sentezlenen Gd-2,6-NDC MOF yapılarının hem ilaç taşıyıcı hem de MRI kontrast ajanı olarak kullanılabilecek potansiyele sahip multifonksiyonel teranostik nanoplatformlar olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, akciğer kanseri tedavisinde kullanılmak üzere çok işlevli bir teranostik platform geliştirilmesi amacıyla İcotinib yüklü gadolinyum temelli metal-organik kafes nanoyapıları (İcotinib/Gd-2,6-NDC) başarıyla sentezlenmiş ve ayrıntılı bir şekilde karakterize edilmiştir. Elde edilen nanoyapıların fizikokimyasal özellikleri FT-IR, XRD, TGA, DSC ve SEM analizleri ile kapsamlı olarak incelenmiştir. Gerçekleştirilen karakterizasyon çalışmaları, İcotinib'in Gd-2,6-NDC MOF yapısına başarılı şekilde yüklendiğini ve ilaç yükleme işlemi sonrasında taşıyıcı sistemin kristalin yapısı ile genel çerçeve bütünlüğünün korunduğunu ortaya koymuştur. FT-IR analizlerinde gözlenen karakteristik bant değişimleri ilaç ile MOF yapısı arasında etkileşimlerin oluştuğunu desteklerken, XRD sonuçları kristalin yapının sentez sonrası büyük ölçüde korunduğunu göstermiştir. TGA ve DSC analizleri ise sistemin termal davranışındaki değişimleri ortaya koyarak ilaç enkapsülasyonunu doğrulamıştır. Ayrıca SEM görüntüleri, İcotinib yüklenmesinden sonra yüzey morfolojisinde belirgin değişiklikler meydana geldiğini ve bunun ilaç taşıyıcı etkileşimleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Biyolojik değerlendirme sonuçları, geliştirilen İcotinib/Gd-2,6-NDC formülasyonunun A549 akciğer adenokarsinom hücreleri üzerinde serbest İcotinib ve boş Gd-2,6-NDC MOF yapılarına kıyasla daha güçlü antikanser aktivite sergilediğini ortaya koymuştur. Nano taşıyıcı sistemin özellikle kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkisinin artması, ilacın kontrollü salınımı ve hücre içine daha etkili taşınması ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, sağlıklı BEAS-2B hücreleri üzerinde gözlenen toksisite seviyesinin daha düşük olması, geliştirilen sistemin seçici terapötik etkinlik gösterebildiğini düşündürmektedir. Bu durum, sistemin sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanser hücrelerini hedefleme potansiyeline sahip olduğunu göstermesi açısından önem taşımaktadır.

Manyetik rezonans görüntüleme analizleri sonucunda, gadolinyum içeren MOF nanoyapılarının güçlü T1-ağırlıklı MRI kontrast artırıcı özellik sergilediği belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, sentezlenen nano-taşıyıcıların yalnızca terapötik amaçlı değil, aynı zamanda görüntüleme ajanı olarak da kullanılabileceğini göstermektedir. Böylece geliştirilen sistemin tanı ve tedaviyi aynı platformda birleştiren teranostik özellik taşıdığı doğrulanmıştır. Özellikle

görüntü rehberli tedavi yaklaşımlarında, tümör bölgesinin eş zamanlı olarak izlenebilmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilebilmesi açısından bu özellik büyük önem taşımaktadır.

Radyoterapi uygulamalarına yönelik gerçekleştirilen deneyler, İcotinib/Gd-2,6-NDC sisteminin belirgin bir radyo-duyarlaştırıcı etki oluşturduğunu ortaya koymuştur. Özellikle yüksek ışın dozlarında kombine tedavi uygulamasının kanser hücre canlılığını anlamlı düzeyde azalttığı belirlenmiştir. Bu etkinin temelinde, gadolinyumun yüksek atom numarası sayesinde radyasyon enerjisini absorbe ederek lokal doz artışı sağlaması ve buna bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırması yer almaktadır. Bunun yanında İcotinib'in EGFR sinyal yolaklarını inhibe ederek hücre proliferasyonunu baskılaması, radyoterapiye karşı hücresel duyarlılığı artırmıştır. Böylece gadolinyumun radyasyon amplifikasyonu ile İcotinib'in moleküler hedefe yönelik etkisi arasında sinerjik bir terapötik etkileşim oluştuğu düşünülmektedir.

Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, geliştirilen İcotinib/Gd-2,6-NDC sisteminin hedefe yönelik ilaç taşınımı, kontrollü ilaç salınımı, MRI kontrast artırımı ve radyoterapi duyarlılaştırmasını tek bir platform içerisinde bir araya getiren umut verici çok fonksiyonlu bir Nano taşıyıcı sistem olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Elde edilen sonuçlar, Gd-MOF temelli teranostik sistemlerin gelecekte görüntü rehberli hassas akciğer kanseri tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olabileceğini göstermekte ve bu alandaki ileri in-vivo çalışmalar için güçlü bir temel oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

Abolhasani, S., Ahmadpour, A., Gholizadeh, M. t.y. "*Novel Synthesis of MIL-101(Cr) with Magnetized Water for Enhanced Performance and Adsorptive Elimination of Ibuprofen: Optimization by Central Composite Design*". Geliş tarihi gönderen https://ssrn.com/abstract=5238477

Abourehab, M. A. S., Alqahtani, A. M., Youssif, B. G. M., Gouda, A. M. 2021, Kasım 1. "Globally approved egfr inhibitors: Insights into their syntheses, target kinases, biological activities, receptor interactions, and metabolism". Molecules. MDPI.

Akbar, M. U., Khattak, S., Khan, M. I., Saddozai, U. A. K., Ali, N., AlAsmari, A. F., … Badar, M. 2023. "A pH-responsive bi-MIL-88B MOF coated with folic acid-conjugated chitosan as a promising nanocarrier for targeted drug delivery of 5-Fluorouracil". Frontiers in Pharmacology, *14*.

Akpe, V., Cock, I. E. 2025. "Advances in Cancer Treatment Through Nanotheranostics and Emerging Therapies". Journal of Nanotheranostics, *6*(4), 29.

Almutairi, T. M., Albalawi, M. A., Hajri, A. K., Nadhem, M. 2026. "Mechanochemical liquid-assisted grinding synthesis of amino-functionalized UiO-66 MOF for efficient arsenic removal from water". Inorganic Chemistry Communications, *188*(P2), 116557.

Attia, M. F., Anton, N., Wallyn, J., Omran, Z., Vandamme, T. F. 2019, Ağustos 1. "An overview of active and passive targeting strategies to improve the nanocarriers efficiency to tumour sites". Journal of Pharmacy and Pharmacology. Blackwell Publishing Ltd.

Bloch, E. D., Queen, W. L., Krishna, R., Zadrozny, J. M., Brown, C. M., Long, J. R. 2012. "Hydrocarbon separations in a metal-organic framework with open iron(II) coordination sites". Science, *335*(6076), 1606-1610.

Bouchard, N., Daaboul, N. 2025, Mart 1. "Lung Cancer: Targeted Therapy in 2025". Current Oncology. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., Jemal, A. 2024. "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". CA: A Cancer Journal for Clinicians, *74*(3), 229-263.

Cai, G., Yan, P., Zhang, L., Zhou, H. C., Jiang, H. L. 2021, Ekim 27. "Metal-Organic Framework-Based Hierarchically Porous Materials: Synthesis and Applications". Chemical Reviews. American Chemical Society.

Cai, H., Huang, Y. L., Li, D. 2019. "Biological metal–organic frameworks: Structures, host–guest chemistry and bio-applications". Coordination Chemistry Reviews, *378*, 207-221.

Chatenever, A. R. K., Ehlke, B., Le Maguerès, P., Reinheimer, E. W., Song, X., Fei, H., Oliver, S. R. J. 2021. "Structural diversity of four lanthanide metal-organic frameworks based on 2,6-naphthalenedicarboxylate: synthesis, structures and photoluminescent properties". CrystEngComm, *23*(6), 1388-1397.

Chatterjee, T., Rahaman, S. K., Alam, S. M. 2024. "Sonochemical synthesis of metal–organic frameworks". Synthesis of Metal-Organic Frameworks via Water-Based Routes: a Green and Sustainable Approach, 121-142.

Chen, Z., Lin, X., Liang, J., Wang, C., Min, J., Wang, Y., … Huang, Y. 2022. "Synthesis of Gd(III)-MOF: Dy3+ phosphor and kinetics study of its thermal decomposition". Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, *147*(12), 6817-6823.

Cheng, H. 2023. "One-Pot Preparation of HCPT@IRMOF-3 Nanoparticles for pH-Responsive Anticancer Drug Delivery". Molecules, *28*(23).

Chheang, S., Brown, K. 2013. "Lung cancer staging: Clinical and radiologic perspectives". Seminars in Interventional Radiology, *30*(2), 99-113.

Chouaïd, C., Assié, J. B., Auliac, J. B. 2025, Kasım 30. "Management of advanced non-small cell lung cancer with MET-exon-14-skipping alterations: challenges remain after the Chrysalis study". Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company.

Clementi, T. D., Colonese, F., Canova, S., Abbate, M. I., Sala, L., Petrella, F., … Cortinovis, D. L. 2025, Temmuz 1. "Perioperative Chemo/Immunotherapies in Lung Cancer: A Critical Review on the Value of Perioperative Sequences". Current Oncology. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Connolly, B. M., Madden, D. G., Wheatley, A. E. H., Fairen-Jimenez, D. 2020. "Shaping the Future of Fuel: Monolithic Metal-Organic Frameworks for High-Density Gas Storage". Journal of the American Chemical Society, *142*(19), 8541-8549.

D'Alessandro, D. M. 2016. "Exploiting redox activity in metal-organic frameworks: Concepts, trends and perspectives". Chemical Communications, *52*(58), 8957-8971.

Demakov, P. A., Vasileva, A. A., Lazarenko, V. A., Ryadun, A. A., Fedin, V. P. 2021. "Crystal structures, thermal and luminescent properties of gadolinium(Iii) trans-1,4-cyclohexanedicarboxylate metal-organic frameworks". Crystals, *11*(11).

Demir Duman, F., Forgan, R. S. 2021, Nisan 28. "Applications of nanoscale metal-organic frameworks as imaging agents in biology and medicine". Journal of Materials Chemistry B. Royal Society of Chemistry.

Denisenko, T. V., Budkevich, I. N., Zhivotovsky, B. 2018, Şubat 1. "Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma article". Cell Death and Disease. Nature Publishing Group.

Derman, B. A., Mileham, K. F., Bonomi, P. D., Batus, M., Fidler, M. J. 2015. "Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the lung: A review". Translational Lung Cancer Research. AME Publishing Company.

Dhawan, U., Tseng, C. L., Wu, P. H., Liao, M. Y., Wang, H. Y., Wu, K. C. W., Chung, R. J. 2023. "Theranostic doxorubicin encapsulated FeAu alloy@metal-organic framework nanostructures enable magnetic hyperthermia and medical imaging in oral carcinoma". Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, *48*, 102652.

Ding, N., Li, H., Feng, X., Wang, Q., Wang, S., Ma, L., … Wang, B. 2016. "Partitioning MOF-5 into Confined and Hydrophobic Compartments for Carbon Capture under Humid Conditions". Journal of the American Chemical Society, *138*(32), 10100-10103.

Ding, S. J., Wang, R., Peng, S. L., Luo, X., Zhong, L. H., Yang, H., … Wang, W. 2020. "Targeted therapies for RET-fusion cancer: Dilemmas and breakthrough". Biomedicine & Pharmacotherapy, *132*, 110901.

Du, X., Yang, B., An, Q., Assaraf, Y. G., Cao, X., Xia, J. 2021. "Acquired resistance to third-generation EGFR-TKIs and emerging next-generation EGFR inhibitors". The Innovation, *2*(2), 100103.

Dudchak, R., Podolak, M., Holota, S., Szewczyk-Roszczenko, O., Roszczenko, P., Bielawska, A., … Bielawski, K. 2024. "Click chemistry in the synthesis of antibody-drug conjugates". Bioorganic Chemistry, *143*, 106982.

Fan, W., Chen, M., Raza, F., Zafar, H., Jahan, F., Chen, Y., … Wu, Y. 2024. "pH-sensitive peptide hydrogel encapsulating the anti-angiogenesis drug conbercept and chemotherapeutic drug dox as a combination therapy for retinoblastoma". Materials Advances, *5*(5), 2175-2184.

Filiz, A., Bayazit, Ş. S., Baris Barlas, F. 2025. "Metal–organic frameworks (MOFs) in drug Delivery: Emerging trends, functional enhancements, and biocompatibility challenges". Journal of Drug Delivery Science and Technology, *112*, 107284.

Furukawa, H., Cordova, K. E., O'Keeffe, M., Yaghi, O. M. 2013. "The chemistry and applications of metal-organic frameworks". Science. American Association for the Advancement of Science.

Gangu, K. K., Maddila, S., Jonnalagadda, S. B. 2022, Mayıs 12. "The pioneering role of metal-organic framework-5 in ever-growing contemporary applications - a review". RSC Advances. Royal Society of Chemistry.

Garg, P., Singhal, S., Kulkarni, P., Horne, D., Malhotra, J., Salgia, R., Singhal, S. S. 2024, Temmuz 1. "Advances in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Insights and Future Directions". Journal of Clinical Medicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Guaitoli, G., Zullo, L., Tiseo, M., Dankner, M., Rose, A. A. N., Facchinetti, F. 2023. "Non-small-cell lung cancer: how to manage BRAF-mutated disease". Drugs in Context. Bioexcel Publishing LTD.

Guillen, S. G., Parres-Gold, J., Ruiz, A., Lucsik, E., Dao, B., Hang, T. K. L., … Tian, F. 2022. "PH-Responsive Metal-Organic Framework Thin Film for Drug Delivery". Langmuir, *38*(51), 16014-16023.

Gutierrez-Herrera, J., Montero-Fernandez, M. A., Kokaraki, G., De Petris, L., Maia Falcão, R., Molina-Centelles, M., … Ortiz-Villalón, C. 2025. "NTRK Gene Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer". Journal of Respiration, *5*(1), 2.

Han, B., Tai, X., Wang, X. 2025. "Metal–organic frameworks: Magic building blocks and revolutionary material architectures". Eco-Environment & Health, *4*(4), 100200.

Harada, G., Santini, F. C., Wilhelm, C., Drilon, A. 2021, Kasım 1. "NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy". Lung Cancer. Elsevier Ireland Ltd.

Hatami, S., Chahrour, K., El Fakhouri, J., Mohammed, F., Sabouni, R., Husseini, G. A. 2026, Şubat 1. "Metal–Organic Framework-Based Drug Delivery Systems for Cancer Therapy: A Review". International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Hendriks, L. E. L., Remon, J., Faivre-Finn, C., Garassino, M. C., Heymach, J. V., Kerr, K. M., … Reck, M. 2024. "Non-small-cell lung cancer". Nature Reviews Disease Primers, *10*(1).

Hong, D. Y., Hwang, Y. K., Serre, C., Férey, G., Chang, J. S. 2009. "Porous chromium terephthalate MIL-101 with coordinatively unsaturated sites: Surface functionalization, encapsulation, sorption and catalysis". Advanced Functional Materials, *19*(10), 1537-1552.

Horcajada, P., Gref, R., Baati, T., Allan, P. K., Maurin, G., Couvreur, P., … Serre, C. 2012, Şubat 8. "Metal-organic frameworks in biomedicine". Chemical Reviews.

Hoy, H., Lynch, T., Beck, M. 2019, Eylül 1. "Surgical Treatment of Lung Cancer". Critical Care Nursing Clinics of North America. W.B. Saunders.

Itani, R., Faraj, A. Al. 2019, Aralık 1. "SiRNA conjugated nanoparticles—a next generation strategy to treat lung cancer". International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG.

Javanbakht, S., Nezhad-Mokhtari, P., Shaabani, A., Arsalani, N., Ghorbani, M. 2019. "Incorporating Cu-based metal-organic framework/drug nanohybrids into gelatin microsphere for ibuprofen oral delivery". Materials Science and Engineering: C, *96*, 302-309.

Jiang, B. X., Wang, H., Zhang, Y. T., Li, S. B. 2023. "Microwave-assisted synthesis of Zr-based metal–organic frameworks and metal-organic cages". Polyhedron, *243*, 116569.

Juchum, M., Günther, M., Laufer, S. A. 2015, Haziran 11. "Fighting cancer drug resistance: Opportunities and challenges for mutation-specific EGFR inhibitors". Drug Resistance Updates. Churchill Livingstone.

Kazemi, A., Aghamirza Moghim Aliabadi, H., Afshari, M. H., Tamtaji, M., Baesmat, H., Keshavarz, S., … Goddard, W. A. 2025. "Porosity Modification in MOF Nanocarriers for pH-Responsive Drug Delivery in Cancer Therapy". ACS Applied Bio Materials, *8*(9), 7830-7841.

Khafaga, D. S. R., El-Morsy, M. T., Faried, H., Diab, A. H., Shehab, S., Saleh, A. M., Ali, G. A. M. 2024, Eylül 23. "Metal-organic frameworks in drug delivery: engineering versatile platforms for therapeutic applications". RSC Advances. Royal Society of Chemistry.

Khalbas, A. H., Albayati, T. M., Ali, N. S., Salih, I. K. 2024. "Drug loading methods and kinetic release models using of mesoporous silica nanoparticles as a drug delivery system: A review". South African Journal of Chemical Engineering, *50*, 261-280.

Kim, M. H., Kim, S. H., Lee, M. K., Eom, J. S. 2024, Ocak 1. "Recent Advances in Adjuvant Therapy for Non–Small-Cell Lung Cancer". Tuberculosis and Respiratory Diseases. Korean National Tuberculosis Association.

Kumar, P., Deep, A., Kim, K. H. 2015. "Metal organic frameworks for sensing applications". TrAC Trends in Analytical Chemistry, *73*, 39-53.

Kush, P., Bajaj, T., Kaur, M., Madan, J., Jain, U. K., Kumar, P., … Kim, K. H. 2020. "Biodistribution and Pharmacokinetic Study of Gemcitabine Hydrochloride Loaded Biocompatible Iron-Based Metal Organic Framework". Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials, *30*(8), 2827-2841.

Lee, H., Sajid, K., Lee, J. 2025. "Engineered nanocarriers for targeted lung cancer therapy: mechanistic innovations and recent clinical progress". Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy. Open Exploration Publishing Inc.

Leone, G. M., Scuderi, G., Fagone, P., Mangano, K. 2025, Kasım 1. "Directions of Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer Treatment: Past, Present and Possible Future". International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Li, D., Yadav, A., Zhou, H., Roy, K., Thanasekaran, P., Lee, C. 2024, Şubat 1. "Advances and Applications of Metal-Organic Frameworks (MOFs) in Emerging Technologies: A Comprehensive Review". Global Challenges. John Wiley and Sons Inc.

Li, G., Zhao, S., Zhang, Y., Tang, Z. 2018, Aralık 1. "Metal–organic frameworks encapsulating active nanoparticles as emerging composites for catalysis: Recent progress and perspectives". Advanced Materials. Wiley-VCH Verlag.

Li, S., Zhang, H., Chen, T., Zhang, X., Shang, G. 2024, Nisan 1. "Current treatment and novel insights regarding ROS1-targeted therapy in malignant tumors". Cancer Medicine. John Wiley and Sons Inc.

Li, Xiaoli, Zeng, X., Hu, X. 2026. "EGFR-targeted extracellular vesicles loaded with doxorubicin for enhanced chemotherapy in non-small cell lung cancer via bioorthogonal click chemistry". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, *130*, 130419.

Li, Xinlin, Yu, J., Gosztola, D. J., Fry, H. C., Deria, P. 2019. "Wavelength-Dependent Energy and Charge Transfer in MOF: A Step toward Artificial Porous Light-Harvesting System". Journal of the American Chemical Society, *141*(42), 16849-16857.

Liang, W., Huang, Y., Wang, Y., Lu, D., Sun, Q. 2025, Ağustos 1. "Research Progress of Platinum-Based Complexes in Lung Cancer Treatment: Mechanisms, Applications, and

Challenges". International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Liang, Y., Duan, L., Lu, J., Xia, J. 2021, Ocak 1. "Engineering exosomes for targeted drug delivery". Theranostics. Ivyspring International Publisher.

Lin, W., Hu, Q., Yu, J., Jiang, K., Yang, Y., Xiang, S., … Qian, G. 2016. "Low Cytotoxic Metal–Organic Frameworks as Temperature-Responsive Drug Carriers". ChemPlusChem, *81*(8), 804-810.

Łuczak, J., Kroczewska, M., Baluk, M., Sowik, J., Mazierski, P., Zaleska-Medynska, A. 2023, Nisan 1. "Morphology control through the synthesis of metal-organic frameworks". Advances in Colloid and Interface Science. Elsevier B.V.

Luo, H., Jiang, W., Ma, L., Chen, P., Fang, M., Ding, L., … Wu, S. 2020. "Icotinib with Concurrent Radiotherapy vs Radiotherapy Alone in Older Adults with Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Phase II Randomized Clinical Trial". JAMA Network Open, *3*(10).

Lux, F., Sancey, L., Bianchi, A., Crémillieux, Y., Roux, S., Tillement, O. 2015, Haziran 1. "Gadolinium-based nanoparticles for theranostic MRI-radiosensitization". Nanomedicine. Future Medicine Ltd.

Lv, W., Chen, Y., Hong, W., Lan, L., Chen, J., Guo, F., Zou, X. 2024. "Biomimetic Gd-Metal-Organic Framework Radiosensitizer for Near-Infrared Fluorescence Imaging-Guided Radiotherapy toward Nasopharyngeal Carcinoma". ACS Omega, *9*(36), 38272-38283.

Ma, F., Wu, J., Chen, X., Leng, J., Liu, Y., Yao, Y., … Ye, D. 2026. "Exploiting robust porphyrin-based metal-organic frameworks with reversible sites for high-efficiency toluene removal". Separation and Purification Technology, *382*, 135750.

Majeed, S., Shivashankar, S. A. 2014. "Rapid, microwave-assisted synthesis of Gd2O3 and Eu:Gd2O3 nanocrystals: Characterization, magnetic, optical and biological studies". Journal of Materials Chemistry B, *2*(34), 5585-5593.

Marasini, R., Thanh Nguyen, T. D., Aryal, S. 2020, Ocak 1. "Integration of gadolinium in nanostructure for contrast enhanced-magnetic resonance imaging". Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology. Wiley-Blackwell.

Mariean, C. R., Tiucă, O. M., Mariean, A., Szekely, T. B., Niculescu, R., Sabau, A. H., … Cotoi, O. S. 2025. "The Impact of the Histologic Types of Lung Cancer on CBC-Derived Inflammatory Markers—Current Knowledge and Future Perspectives". Journal of Clinical Medicine, *14*(9).

Mercieca, S., Belderbos, J. S. A., van Herk, M. 2021, Nisan 1. "Challenges in the target volume definition of lung cancer radiotherapy". Translational Lung Cancer Research. AME Publishing Company.

Modupe, O., Maurras, J. B., Diosady, L. L. 2020. "A spectrophotometric method for determining the amount of folic acid in fortified salt". Journal of Agriculture and Food Research, *2*.

Mohamed, R. G. A., Ali, S. M., Ahmed, I. S., Rawas-Qalaji, M., Hussain, Z. 2025, Ekim 7. "Next-generation nanocarriers for colorectal cancer: passive, active, and stimuli-responsive strategies for precision therapy". Biomaterials Science. Royal Society of Chemistry.

Montagne, F., Guisier, F., Venissac, N., Baste, J. M. 2021, Ağustos 1. "The role of surgery in lung cancer treatment: Present indications and future perspectives—state of the art". Cancers. MDPI AG.

Muthoosamy, K., Abubakar, I. B., Bai, R. G., Loh, H. S., Manickam, S. 2016. "Exceedingly Higher co-loading of Curcumin and Paclitaxel onto Polymer-functionalized Reduced Graphene Oxide for Highly Potent Synergistic Anticancer Treatment". Scientific Reports, *6*.

Nasruddin, Zulys, A., Yulia, F., Buhori, A., Muhadzib, N., Ghiyats, M., Saha, B. B. 2020. "Synthesis and characterization of a novel microporous lanthanide based metal-organic framework (MOF) using napthalenedicarboxylate acid". Journal of Materials Research and Technology, *9*(4), 7409-7417.

Nguyen, H. V. T., Pham, S. N., Mirzaei, A., Mai, N. X. D., Nguyen, C. C., Thi Nguyen, H., … Doan, T. L. H. 2024. "Surface modification of ZIF-8 nanoparticles by hyaluronic acid for enhanced targeted delivery of quercetin". Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, *696*, 134288.

Nguyen, L. M., Vu, G. T. Q., Tran, M. H., Nguyen, T. M. H., Nguyen, T. P., Ta, Q. T. H., … Nguyen, D. H. 2025. "Exploring bioMOF-on-MOF hybrid nanostructure for controlled drug release: characterization, kinetic modeling, and in vitro evaluation". Materials Advances.

Osarogiagbon, R. U., Van Schil, P., Giroux, D. J., Lim, E., Putora, P. M., Lievens, Y., … Huang, J. 2023, Nisan 1. "The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Overview of Challenges and Opportunities in Revising the Nodal Classification of Lung Cancer". Journal of Thoracic Oncology. Elsevier Inc.

Ou, W., Li, N., Wang, B. X., Zhu, T. F., Shen, Z. L., Wang, T., … Wang, S. Y. 2023. "Adjuvant icotinib versus observation in patients with completely resected EGFR-mutated stage IB NSCLC (GASTO1003, CORIN): a randomised, open-label, phase 2 trial". eClinicalMedicine, *57*.

Ölçeroğlu, B., Bayazit, Ş. S., Katı, A., Barlas, F. B. 2026. "Metal–organic framework–peptide (Myxinidin) conjugates: @UiO-66-NH2 as a scaffold for enhanced antimicrobial and wound healing effects". Journal of Drug Delivery Science and Technology, *123*, 108526.

Parsaei, M., Akhbari, K. 2022. "Smart Multifunctional UiO-66 Metal-Organic Framework Nanoparticles with Outstanding Drug-Loading/Release Potential for the Targeted Delivery of Quercetin". Inorganic Chemistry, *61*(37), 14528-14543.

Pena, G., Albalad, J., Maspoch, D., Imaz, I. 2025. "Synthesis of organic molecules via spray-drying". Chemical Science, *16*(14), 5770-5775.

Perry, J. J., Perman, J. A., Zaworotko, M. J. 2009. "Design and synthesis of metal–organic frameworks using metal–organic polyhedra as supermolecular building blocks". Chemical Society Reviews, *38*(5), 1400-1417.

Pina-Vidal, C., Berned-Samatán, V., Piera, E., Caballero, M. Á., Téllez, C. 2024. "Mechanochemical Encapsulation of Caffeine in UiO-66 and UiO-66-NH2 to Obtain Polymeric Composites by Extrusion with Recycled Polyamide 6 or Polylactic Acid Biopolymer". Polymers, *16*(5).

Qadir, N. U., Said, S. A. M., Bahaidarah, H. M. 2015. "Structural stability of metal organic frameworks in aqueous media – Controlling factors and methods to improve hydrostability and hydrothermal cyclic stability". Microporous and Mesoporous Materials, *201*(C), 61-90.

Qu, Y., Emoto, K., Eguchi, T., Aly, R. G., Zheng, H., Chaft, J. E., … Travis, W. D. 2019. "Pathologic Assessment After Neoadjuvant Chemotherapy for NSCLC: Importance and Implications of Distinguishing Adenocarcinoma From Squamous Cell Carcinoma". Journal of Thoracic Oncology, *14*(3), 482-493.

Rabinovich, E. P., Martin, L. W. 2025, Mayıs 1. "Getting patients to adjuvant therapy after lung cancer resection: ERAS protocols and return to intended oncologic therapy". Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. Elsevier Inc.

Ramanjaneyulu, B. T., Vishwakarma, N. K., Vidyacharan, S., Adiyala, P. R., Kim, D. P. 2018. "Towards Versatile Continuous-Flow Chemistry and Process Technology Via New Conceptual Microreactor Systems". Bulletin of the Korean Chemical Society, *39*(6), 757-772.

Rasheed, T., Rizwan, K., Bilal, M., Iqbal, H. M. N. 2020. "Metal-organic framework-based engineered materials—fundamentals and applications". Molecules. MDPI AG.

Ravasin, A., Gatteschi, L., Massa, V., Iannopollo, M., Voltolini, L., Gonfiotti, A. 2025, Temmuz 1. "Adjuvant Immunotherapy for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: Current Advances and Future Perspectives". Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Richani Meinhardt, F. W., Zambrano Iglesias, M. I., Fernández Gómez, M. P., Saltaren Fonseca, J. F., Hussein, A., Raez, L. E. 2026. "HER2 Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)". International Journal of Molecular Sciences, *27*(11), 4910.

Ritger, P. L., Peppas, N. A. 1987. "A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs". Journal of Controlled Release, *5*(1), 23-36.

Robson, R. 2024. "The Historical Development of the Concepts Underlying the Design and Construction of Targeted Coordination Polymers/MOFs: A Personal Account". Chemical Record, *24*(5).

Roshanfekr Rad, L., Faramarzi, H., Anbia, M., Irani, M. 2024. "Adsorption of doxorubicin and 5-Fluorouracil anticancer drugs from aqueous media using MIL-101-NH2 (Co/Fe) bi-metal–organic framework". Separation and Purification Technology, *339*, 126597.

Santarpia, M., Ciappina, G., Spagnolo, C. C., Squeri, A., Passalacqua, M. I., Aguilar, A., … Rosell, R. 2023, Şubat 28. "Targeted therapies for KRAS-mutant non-small cell lung cancer: from preclinical studies to clinical development—a narrative review". Translational Lung Cancer Research. AME Publishing Company.

Sha, C., Lee, P. C. 2024, Kasım 1. "EGFR-Targeted Therapies: A Literature Review". Journal of Clinical Medicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Shirai, K., Aoki, S., Endo, M., Takahashi, Y., Fukuda, Y., Akahane, K., … Sasaki, R. 2025, Şubat 1. "Recent developments in the field of radiotherapy for the management of lung cancer". Japanese Journal of Radiology. Springer.

Smolarz, B., Łukasiewicz, H., Samulak, D., Piekarska, E., Kołaciński, R., Romanowicz, H. 2025a, Mart 1. "Lung Cancer—Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Molecular Aspect (Review of Literature)". International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Smolarz, B., Łukasiewicz, H., Samulak, D., Piekarska, E., Kołaciński, R., Romanowicz, H. 2025b, Mart 1. "Lung Cancer—Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Molecular Aspect (Review of Literature)". International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Song, G., Cheng, L., Chao, Y., Yang, K., Liu, Z. 2017, Ağustos 25. "Emerging Nanotechnology and Advanced Materials for Cancer Radiation Therapy". Advanced Materials. Wiley-VCH Verlag.

Song, T., Gao, F., Guo, S., Zhang, Y., Li, S., You, H., Du, Y. 2021, Şubat 21. "A review of the role and mechanism of surfactants in the morphology control of metal nanoparticles". Nanoscale. Royal Society of Chemistry.

Souza, B. E., Tan, J. C. 2020. "Mechanochemical approaches towards the: In situ confinement of 5-FU anti-cancer drug within MIL-100 (Fe) metal-organic framework". CrystEngComm, *22*(27), 4526-4530.

Sridhar, A., Khan, H., Yohannan, B., Chan, K. H., Kataria, N., Jafri, S. H. 2024, Mayıs 1. "A Review of the Current Approach and Treatment Landscape for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer". Journal of Clinical Medicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Sun, H., Li, L., Guo, R., Wang, Z., Guo, Y., Li, Z., Song, F. 2023. "Suppressing ACQ of molecular photosensitizers by distorting the conjugated-plane for enhanced tumor photodynamic therapy". Chemical Science, *15*(3), 940-952.

Sun, M., Wang, T., Li, L., Li, X., Zhai, Y., Zhang, J., Li, W. 2021, Temmuz 12. "The Application of Inorganic Nanoparticles in Molecular Targeted Cancer Therapy: EGFR Targeting". Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media S.A.

Suresh, K., Matzger, A. J. 2019. "Enhanced Drug Delivery by Dissolution of Amorphous Drug Encapsulated in a Water Unstable Metal–Organic Framework (MOF)". Angewandte Chemie, *131*(47), 16946-16950.

Tajahmadi, S., Bagri, F., Shojaei, A., Shamloo, A., Sharifzadeh, M. 2026. "A Novel Dual-Functional quercetin carrier based on Gd-MOF for drug delivery and MR imaging". Materials and Design, *262*.

Tajahmadi, S., Shamloo, A., Shojaei, A., Sharifzadeh, M. 2022. "Adsorption Behavior of a Gd-Based Metal-Organic Framework toward the Quercetin Drug: Effect of the Activation Condition". ACS Omega, *7*(45), 41177-41188.

Tang, F. H., Wong, H. Y. T., Tsang, P. S. W., Yau, M., Tam, S. Y., Law, L., … Wong, J. 2025, Mart 31. "Recent advancements in lung cancer research: a narrative review". Translational Lung Cancer Research. AME Publishing Company.

Tapponi, S., Yusuf, A., Alsaafin, F., Hussain, Z. 2025. "Breaking barriers with pH-responsive nanocarriers: a new frontier in precision oncology". International Journal of Pharmaceutics, *682*, 125931.

Thai, A. A., Solomon, B. J., Sequist, L. V., Gainor, J. F., Heist, R. S. 2021, Ağustos 7. "Lung cancer". The Lancet. Elsevier B.V.

Tomalieh, B. T., Torres Luna, J. D., Murugesan, K., Kabir, A., Rebellow, D., Kasagga, A., Anwar, S. 2025. "PET/CT vs PET/MRI in Lung Cancer: A Narrative Review of Diagnostic Performance, Practical Trade-offs, and Clinical Impact". Cureus.

Trovarelli, L., Mirarchi, A., Arcuri, C., Bruscoli, S., Bereshchenko, O., Febo, M., … Costantino, F. 2024. "Relaxometric properties and biocompatibility of a novel nanostructured fluorinated gadolinium metal-organic framework". Dalton Transactions, *53*(38), 15937-15945.

Wahsner, J., Gale, E. M., Rodríguez-Rodríguez, A., Caravan, P. 2019, Ocak 23. "Chemistry of MRI contrast agents: Current challenges and new frontiers". Chemical Reviews. American Chemical Society.

Wang, Dan, Zhao, C., Gao, G., Xu, L., Wang, G., Zhu, P. 2019. "Multifunctional NaLnF4@MOF-ln nanocomposites with dual-mode luminescence for drug delivery and cell imaging". Nanomaterials, *9*(9).

Wang, Dayang, Yao, H., Ye, J., Gao, Y., Cong, H., Yu, B. 2024, Kasım 21. "Metal-Organic Frameworks (MOFs): Classification, Synthesis, Modification, and Biomedical Applications". Small. John Wiley and Sons Inc.

Wang, F., Guo, H., Chai, Y., Li, Y., Liu, C. 2013. "The controlled regulation of morphology and size of HKUST-1 by “coordination modulation method”". Microporous and Mesoporous Materials, *173*, 181-188.

Wang, X., Ye, N. 2017, Aralık 1. "Recent advances in metal-organic frameworks and covalent organic frameworks for sample preparation and chromatographic analysis". Electrophoresis. Wiley-VCH Verlag.

Wang, Y., Deng, T., Liu, X., Fang, X., Mo, Y., Xie, N., … Fan, X. 2024. "Smart Nanoplatforms Responding to the Tumor Microenvironment for Precise Drug Delivery in Cancer Therapy". International Journal of Nanomedicine. Dove Medical Press Ltd.

Wong, K. H., Lu, A., Chen, X., Yang, Z. 2020, Ağustos 1. "Natural ingredient-based polymeric nanoparticles for cancer treatment". Molecules. MDPI AG.

Wu, M. X., Yang, Y. W. 2017, Haziran 20. "Metal–Organic Framework (MOF)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy". Advanced Materials. Wiley-VCH Verlag.

Wu, W., Decker, G. E., Weaver, A. E., Arnoff, A. I., Bloch, E. D., Rosenthal, J. 2021. "Facile and Rapid Room-Temperature Electrosynthesis and Controlled Surface Growth of Fe-MIL-101 and Fe-MIL-101-NH2". ACS Central Science, *7*(8), 1427-1433.

Xiang, Y. li, Huang, S. hui, Tang, D. yu, Zhang, P. cheng, Yong, Y., Zhou, Q. han. 2023. "MOF/polypeptide hybrid nanocomposites with pH/lipase dual responsive drug release and photodynamic effect for combination treatment of drug-resistant bacterial infection". Materials & Design, *232*, 112180.

Xie, X., Yue, T., Gu, W., Cheng, W. Y., He, L., Ren, W. Y., … Piao, J. G. 2023, Ekim 1. "Recent Advances in Mesoporous Silica Nanoparticles Delivering siRNA for Cancer Treatment". Pharmaceutics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Xu, Y., Qie, H., Zhao, H., Gao, X., Gao, J., Feng, Z., … Wang, M. 2024. "Simultaneous determination of icotinib, osimertinib, aumolertinib, and anlotinib in human plasma for therapeutic drug monitoring by UPLC-MS/MS". Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, *251*, 116445.

Yang, D., Gao, S., Fang, Y., Lin, X., Jin, X., Wang, X., … Shi, K. 2018, Aralık 1. "The π-π Stacking-guided supramolecular self-assembly of nanomedicine for effective delivery of antineoplastic therapies". Nanomedicine. Future Medicine Ltd.

Yang, N., Wei, L., Teng, Y., Yu, P., Xiang, C., Liu, J. 2024. "Cyclodextrin-based metal-organic frameworks transforming drug delivery". European Journal of Medicinal Chemistry, *274*, 116546.

Yao, B. J., Fu, Q. J., Li, A. X., Zhang, X. M., Li, Y. A., Dong, Y. Bin. 2019. "A thermo-responsive polymer-tethered and Pd NP loaded UiO-66 NMOF for biphasic CB dechlorination". Green Chemistry, *21*(7), 1625-1634.

Yoshida, T., Lai, T. C., Kwon, G. S., Sako, K. 2013. "PH-and ion-sensitive polymers for drug delivery". Expert Opinion on Drug Delivery.

Zafar, A., Khatoon, S., Khan, M. J., Abu, J., Naeem, A. 2025, Aralık 1. "Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: a comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy". Discover Oncology. Springer Science and Business Media B.V.

Zehentmayr, F., Feurstein, P., Ruznic, E., Langer, B., Grambozov, B., Klebermass, M., … Dieckmann, K. 2025. "Durvalumab Prolongs Overall Survival, Whereas Radiation Dose Escalation > 66 Gy Might Improve Long-Term Local Control in Unresectable NSCLC

Stage III: Updated Analysis of the Austrian Radio-Oncological Lung Cancer Study Association Registry (ALLSTAR)". Cancers, *17*(9).

Zeng, H., Xia, C., Zhao, B., Zhu, M., Zhang, H. Y., Zhang, D., … Yuan, Y. 2022. "Folic Acid–Functionalized Metal-Organic Framework Nanoparticles as Drug Carriers Improved Bufalin Antitumor Activity Against Breast Cancer". Frontiers in Pharmacology, *12*.

Zhang, B., Cao, X., Wen, J., Guo, S., Duan, X., Zhang, X. M. 2024. "Integration of Plasmonic materials with MOFs/MOF-derived materials for Photocatalysis". Coordination Chemistry Reviews, *518*, 216113.

Zhang, M., Liu, C., Tu, J., Tang, M., Ashrafizadeh, M., Nabavi, N., … Liu, S. 2025, Aralık 1. "Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions". Molecular Cancer. BioMed Central Ltd.

Zhang, Y. K., Tong, J. B., Luo, M. X., Qin, Z. P., Wang, R. 2025, Aralık 1. "ALK-Targeted Therapy: Resistance Mechanisms and Emerging Precision Strategies". Current Issues in Molecular Biology. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).

Zhao, X., Bai, J., Yang, W. 2021, Mayıs 1. "Stimuli-responsive nanocarriers for therapeutic applications in cancer". Cancer Biology and Medicine. Cancer Biology and Medicine.

Zhao, Y., Tan, F., Zhao, J., Zhou, S., Luo, Y., Gong, C. 2025, Haziran 1. "Targeting the Enhanced Sensitivity of Radiotherapy in Cancer: Mechanisms, Applications, and Challenges". MedComm. John Wiley and Sons Inc.

Zheng, H., Zhang, Y., Liu, L., Wan, W., Guo, P., Nyström, A. M., Zou, X. 2016. "One-pot Synthesis of Metal-Organic Frameworks with Encapsulated Target Molecules and Their Applications for Controlled Drug Delivery". Journal of the American Chemical Society, *138*(3), 962-968.

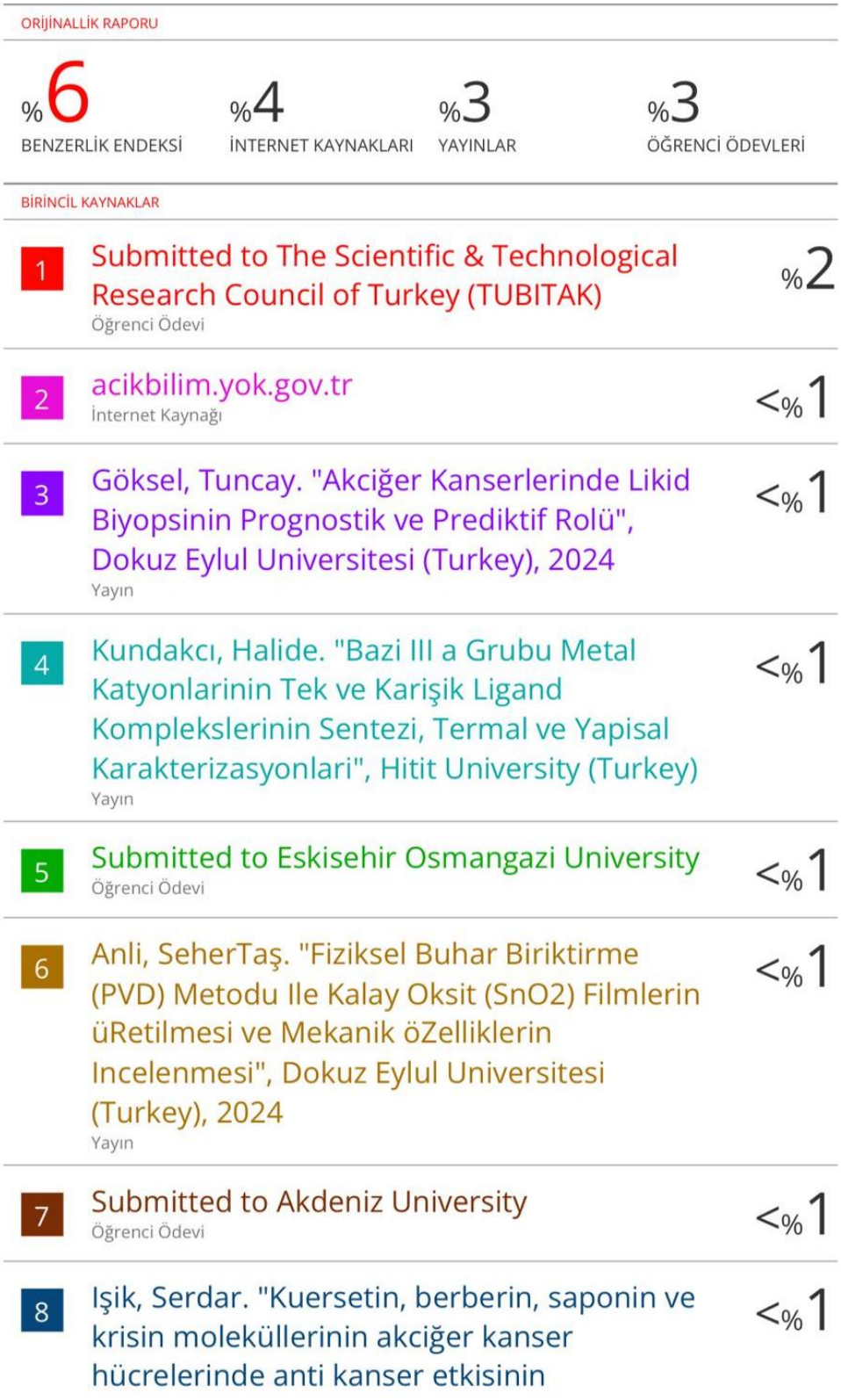
Zhou, H. C., Long, J. R., Yaghi, O. M. 2012, Şubat 8. "Introduction to metal-organic frameworks". Chemical Reviews.

Zhou, L., He, J., Xiong, W., Liu, Y., Xiang, J., Yu, Q., … Lu, Y. 2016. "Impact of whole brain radiation therapy on CSF penetration ability of Icotinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with brain metastases: Results of phase I dose-escalation study". Lung Cancer, *96*, 93-100.

Zhou, T., Zhang, L. Y., He, J. Z., Miao, Z. M., Li, Y. Y., Zhang, Y. M., … Liu, Y. Q. 2023. "Review: Mechanisms and perspective treatment of radioresistance in non-small cell lung cancer". Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.

Zou, K., Sun, P., Huang, H., Zhuo, H., Qie, R., Xie, Y., … Zhang, Y. 2022. "Etiology of lung cancer: Evidence from epidemiologic studies". Journal of the National Cancer Center, *2*(4), 216-225.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI



ORİJİNALLİK RAPORU

%6	%4	%3	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%2
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
3	Göksel, Tuncay. "Akciğer Kanserlerinde Likid Biyopsinin Prognostik ve Prediktif Rolü", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
4	Kundakcı, Halide. "Bazi III a Grubu Metal Katyonlarinin Tek ve Karişik Ligand Komplekslerinin Sentezi, Termal ve Yapisal Karakterizasyonlari", Hitit University (Turkey) Yayın	<%1
5	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi	<%1
6	Anli, SeherTaş. "Fiziksel Buhar Biriktirme (PVD) Metodu Ile Kalay Oksit (SnO2) Filmlerin üRetilmesi ve Mekanik öZelliklerin Incelenmesi", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
7	Submitted to Akdeniz University Öğrenci Ödevi	<%1
8	Işik, Serdar. "Kuersetin, berberin, saponin ve krisin moleküllerinin akciğer kanser hücrelerinde anti kanser etkisinin	<%1

ETİK KURUL İZİN YAZISI

Uyarı: Canlı denekler üzerinde yapılan tüm araştırmalar için Etik Kurul Belgesi alınması zorunludur.

☐ **Etik Kurul izni gerekmektedir.**

☒ **Etik Kurul izni gerekmemektedir.**

Lyin ZEİNO
(İmza)

KURUM İZNİ YAZILARI

Uyarı: Canlı ve cansız deneklerle yapılan tüm çalışmalar için kurum izin belgelerinin eklenmesi zorunludur. Gizlilik ve mahremiyet içeren durumlarda kurum adı kapatılmalıdır.

☐ **Kurum izni gerekmektedir.**

☒ **Kurum izni gerekmemektedir.**

Lyin ZEİNO
(İmza)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Lyin Zeino
Doğum Tarihi	10.02.1999
Uyruğu	☐ T.C. ☑ Diğer: ☐
E-Posta Adresi	Leenzeino02@gmail.com
Web Adresi	https://www.linkedin.com/in/lyin-zeino-62043021b/

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Üsküdar Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Kimya Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	2023
Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul-Cerrahpaşa Üniversitesi
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Kimya Mühendisliği
Programı	Temel İşlemler ve Termodinamik

Makale ve Bildiriler
İcotinib-Loaded Gadolinium Metal–Organic Frameworks as Theranostic Platforms for Combined Lung Cancer Therapy, Journal of Drug Delivery Science and Technology, JDDST-D-26-03241.