

Altın nanopartiküllerin antikanser etkileri

Anti-cancer effects of gold nanoparticles

Ermaya, Maşallah ¹, Demir, Halit ², Demir, Canan ³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Van, Türkiye, ² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye, ³ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Van, Türkiye

Correspondence / Sorumlu Yazar:
Maşallah Ermaya, Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı,
Van, Türkiye
masallahermaya65@gmail.com

ÖZET

Nanoteknolojinin gayesi, nanopartikül (NP) diye isimlendirilen maddeleri endüstriyel hedeflerle tasarlayıp sentezlemektir. Ölçekleri 100 nm'den küçük olan nanopartiküller, boyutu küçük ve yüzeyi geniş olan alan, iletkenlik, kuvvet, dayanıklılık ve reaktivite gibi taze olağanüstü nitelikler kazanmaktadır. Söz konusu nitelikleri sayesinde Nanopartiküller; tıp, eczacılık, kozmetik, elektronik, tekstil, boya, endüstrisine ilaveten gıda muhafaza gibi farklı mecralarda sıkça uygulanmaktadır. Ancak bu nitelikler, nanopartiküllerin biyolojik ve toksikolojik niteliklerini de etkilediği barizdir. Nanopartiküller mühim derecede biyolojik engelleri, zarları kolaylıkla geçebilmekte ayrıca organlar, hücre organelleri, ilaveten genetik materyalle etkileşime girebilmektedir. Oksidatif stresin, inflamasyonun, sitotoksitenin, genotoksitenin ve apoptozun sebebi nanopartiküller olabilir. Dolayısıyla, nanopartiküllerin muhtemel genotoksik etkileri, kromozom anormallikleri (KA), Kardeş Kromatid Değişimi (KKD), Mikronukleus (MN), kuyruklu yıldız/Komet ve allium parametreleri kullanılıp gözlenmektedir. Bu araştırmanın gayesi; altın nanopartiküllerin antikanser ile olan ilişkisini araştırmaktır. Ayrıca, nanopartiküllerin genotoksik mekanizmaları hususunda iddia edilen fikirleri derleyip toplamaktır.

Anahtar Kelimeler: Nanopartiküller, altın nanoprtikül, antikanser

ABSTRACT

The purpose of nanotechnology is to contrive moreover synthesize substances by name nanoparticles (NP) for industrial goals. Nanoparticles with a scale smaller than 100 nm gain recent unusual properties such as area, conductivity, strength, durability furthermore reactivity, which are small in size moreover large in superficies. Thanks to these qualities, nanoparticles; It is frequently applied in different media such as medicine, pharmacy, cosmetics, electronics, textile, industry, as well as food protection. But, it is obvious that such qualities also affect the biological in addition toxicological features of nanoparticles. NPs can with ease pass through important biological barriers moreover membranes in addition interact with organs, cellular organelles furthermore genetic material. Nanoparticles may be the cause of oxidative stress, inflammation, cytotoxicity, genotoxicity moreover apoptosis. Furthermore, feasible genotoxic effects of nanoparticles, chromosome abnormalities (KA), Sister Chromatid Exchange (SCD), Micronucleus (MN), comet/Comet in addition allium parameters are used and observed. The aim of quod research is; To investigate the relationship of gold nanoparticles cum anticancer. Additionally, it is to discredit the alleged ideas about the genotoxic mechanisms of nanoparticles.

Keywords: Nanoparticle, gold nanoparticle, anticancer

Received/Geliş: 25 Nisan 2023

Revised/Revizyon: 15 Haziran 2023

Accepted/Kabul: 20 Temmuz 2023

GİRİŞ

Kanser, anormal hücrelerin hızlı bir şekilde yayılıp kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize olan hayati derecede bir rahatsızlıktır. Günümüzde halk sağlığı

sıkıntıları içinde en ehemmiyetli olanlarından biri olup, ölüm nedeni belli olan hastalıklar arasında, kardiyovasküler hastalıkların ardından ikinci sırada bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün

açıklamış olduğu raporda; 2018 yılında tahmini 9,6 milyon civarında insanın bu rahatsızlık nedeniyle yaşamının yitirdiği görülmektedir [1]. Özellikle bilim ve teknoloji alanlarında hızlı bir gelişme sağlayan nanoteknoloji, mühim alanlardan biri olup, molekülleri küçük olan etkin maddeler, genler, proteinler, peptitler gibi farklı terapötik maddeler açısından ilaç iletili sistemler tarzında kullanımı yaygındır [2]. Nanoölçekli sistemler; 1-1000 nm arası bir farklılıkta partikül ölçüsüne sahip yeni nesil ilaç taşıyıcı sistemlerdir [3]. Kanseri hücrelerin tanı ve tedavisinde nanopartiküller; ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılmasının, geleneksel tedavi metotlarına oranla eş zamanlı olmasını sağlamaktadır. Nanoteknoloji ve tıptaki gelişen son durumlarla sayısızca nanopartikül, nanomateryal; altın(Au), gümüş(Ag), demir(Fe), bakır(Cu), kobalt(Co), platin(Pt) gibi farklı metallerden üretilmiştir. Altın nanopartikülleri (AuNP); bilhassa biyolojik ve farmasötik alanlarında optik ve Yüzey Plazmon Rezonans (SPR)'nin benzersiz özellikleri sayesinde bilim insanları tarafından öncelikli tercih gösterilen ilaç taşıyıcı sistemler durumuna gelmiştir[4]. Altın nanopartiküllerin; kanserin tanısında ve tedavi etme ilerleyişindeki rollerinin kaynağı, söz konusu ilaç taşıyıcı sistemlerin kendilerine has, uygun olan optik ve fizikokimyasal özelliklerinden dolayıdır. AuNP'ler söz konusu niteliklerinden dolayı biyosensör, görüntüleme, ilaç iletili sistem, fototermal tedavide (PTT) ve fotodinamik tedavide (PDT) ümit verici tertibatlar olarak görülmektedir [5].

Altın Nanopartiküller

Altın nanopartikülleri (AuNP); serbest elektronların ışık ile eşsiz etkileşiminden dolayı, biyolojik görüntüleme, biyobelirteç ve terapötik uygulamalar gibi pek çok alanda kullanımı uygun görülmektedir. Boyutu sıfır olarak tanımlanan kuantum noktası; çapı 10 nm'den düşük yarı iletken kırınıtlardır. Söz konusu partiküllerin emilme spektrumları fazlasıyla geniş olduğu ve bundan dolayı fotokataliz, fotoğraf optiği ve elektronik aletlerde oldukça önemli olan materyallerdir. Biyoyumlu olup biyolojik bozunabilirliği olan organik bazlı polimerik nanopartiküller; terapötik iletiliciler olarak kullanılmaktadır [6;7].

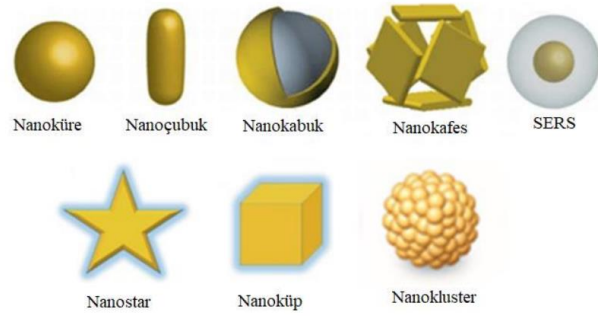
Altın Nanopartiküllerinin Özellikleri

Altın Nanopartiküllerin; ölçeği extra küçük, stabil, biyolojik yönden ahenkli partiküller olmasının yanı sıra yüzeyi geniş alan-kütle oranları ve yüksek yüzey reaktivitesi gibi benzeri olmayan fizikokimyasal niteliklere sahiptir [8]. Altın nanopartiküllerin sentezlenmesi kolay olup sentezleme sonucunda 1-150 nm arası bir değişiklik gösteren monodispers nanopartiküller meydana gelebilmektedir. Oldukça

basit olan bir proses ile yüzey özelliklerinin modifikasyonu da düzenlenebilmektedir [9;10]. Altın nanopartiküllerin optik niteliklerinin dayanak noktası SPR hususlarıdır. SPR, altın elektronlarının gelecek olan radyasyona tepki olması için, ışığı absorbe etmesinin yanı sıra saçılmasına imkan veren rezonans süresidir [5]. Sonuç olarak, altın nanopartikül alanında elektromanyetik yüzey daha şeffaf hale gelip bu alanda optik niteliklerin gelişim göstermesi meydana gelmektedir [11].

Altın Nanopartiküllerin (AuNP) Çeşitleri

Altın Nanopartiküllerin (AuNP), oldukça farklı kullanımları amacıyla nanoküre, nanoçubuklar (nanorodlar), nanokabuk ve nanoprizmalar gibi farklı biçimlerde sentezlemenin mümkün olduğu açıklanmıştır [12]. (Şekil 1).



Şekil 1. AuNP'lerin çeşitleri [13;14].

Altın nanoküreler:

Küresel altın nanopartikülleri (AuNP)'dir. Ayrıca 2–100 nm arasında partikül ölçüsüne sahip olup ilaç iletili tertibat diye kullanımı en fazla olan altın nanoyapılardan birisidir. Altın nanokürelerin çoğu, sulu kloroaurik asidin sodyum sitratla redüksiyonu yoluyla kolay bir şekilde sentezlenebilir [15;16].

Altın Nanoçubuklar (Nanorodlar):

Altın nanoçubuklar, bilim insanlarınca yapılan sentezlerinin rahat bir biçimde olması ve öteki AuNP biçimleriyle karşılaştırıldıkları zaman birim hacimde ışık ile etkileşime girebilecek yüzey alanlarının daha geniş olmasından hususi bir aidiyet ve alaka görmeye hak kazanmıştır. Öteki biçimlerden farklı olarak nanorodlar, absorpsiyonu daha yüksek ve ışık saçması daha kuvvetli niteliklerine sahip olmaları sayesinde görünür ve yakın kızıl ötesi (near infrared, NIR) bölgede enine ve boyuna yüzey plazmon bantları olması suretiyle çift absorpsiyon pikleri üretmektedirler, c Fototermal ve NIR uygulamalarında sıkça uygulanan altın nanoyapılardır.[16;18]. Altın nanoçubuklar genel itibariyle 10 nm ila 100 nm arasında bir değişiklik gösteren büyüklüklerde üretilmekte olup, sentezleri açısından çok çeşitli

stratejiler mevcuttur. Altın nanoçubuklar genellikle, nanoporlu polikarbonat ya da alüminyum membranların porları içerisindeki altının elektrokimyasal depozisyonuna dayalı olan, şablon metodu (template method) uygulanarak sentezi yapılmaktadır. Bahsi geçen metodun temelde dezavantajı, sadece bir tane nanoçubuk tabakası hazırlandığından dolayı veriminin düşük olmasıdır [19;20;21]. Öteki sentez metodu da tohum aracılı sentezde (seed- mediated synthesis) altın nanoçubuk tedarik etmek amacıyla bilinen gayet güzel metodlardan olup öteki metodlar ile sentezlenen partiküllere kıyasla daha yüksek boyut oranları sağlayabilmektedir [19;21;22;23].

Altın Nanokabuklar (Nanoshell):

Altın nanokabuklar, silika ya da polistirenden yapılmış dielektrik yüklenmiş bir çekirdeğin ince bir altın tabaka ile kaplanması sonucu meydana gelmektedir [16; 20]. Yüksek stabilite elde etmek ve monodispersliği sağlamak gayesiyle bu çekirdek malzemelerin kullanımı yaygındır. Genel itibarıyla çekirdeğin çapının ~100 nm dolaylarında olduğu, ince kabuk da ~ 1-20 nm kalınlığında olduğu belirtilmiştir [16]. Katmanların kompozisyonu ve ölçüleri tahrif edilerek altın nanokabuklar, görünürlüğü olan yüzeyden NIR alanına kadar farklılaşan SPR pikleriyle, dizayn edilebilmekte olup üretimi yapılabilmektedir [19; 18].

Altın Nanokafesler (Nanocages):

Altın nanopartikül (AuNP)'ler arasında bulunan altın nanokafesler öteki biçimlere oranla en sonunda meydana getirilen şekiller olduğu gibi potansiyel ilaç iletilicileri diye de gelişimi yapılmıştır. İçlerinin dolu olmadığı nanoyapılar biçiminde olan altın nanokafeslerin partikül ölçüğü ~40-50 nm arasında bir farklılık göstermektedir [16]. Kesilmiş gümüş (Ag) nanoküpler ve tetrakloroaurik asit (HAuCl₄) arasındaki galvanik tahrif etme tepkimesiyle alanda denetlenebilmesi mümkün olan porlukta nanokafesler hazırlığı yapılabilmektedir [24].

Alanda Zenginleştirilmiş Haliyle Raman Saçılma (SERS) nanopartiküller:

SERS, floresan ve kemilüminesans misali tradisyonel teknolojilerine oranla imkanlar sunmakta olan optik bir algılama metodudur. Söz konusu metod, numunenin Raman spektrumuna dayanan detaylı kimyasal olan görüntülerini üretim yapma amaçlı ışınımsız elektromanyetik dalgalar (NIR spektrumu) uygulanır. SERS metodunun kullanılmasında sıklıkla koloidal nanopartiküllerden ve katı alanlarda meydana gelen plazmonik SERS kökenli platformlardan yararlanılmaktadır. SERS temelli nanopartiküllerini hazırlamak için AuNP'ler de kullanılmaktadır [19; 25; 26].

Sentez Metodları

Altın nanopartikül (AuNP)'lerin sentezlenmesi aşağıdan yukarıya ,yukarıdan aşağıya çeviren metodları takip yapılarak fiziksel, kimyasal ve biyolojik olacak şekilde farklı metodlarla yapımı mümkündür. 1857' de Michael Faraday tarafından Koloidal AuNP'lerin sentezini gösteren ilk bilimsel rapor yayınlanması gerçekleşmiştir. Burada nano ölçekli altın, altın klorürün fosforla sulu alanda indirgenmesiyle meydana getirilmiş ve sonrasında karbon disülfürle stabilize yapılmıştır. Bu araştırmalarda ayrıyeten koloidal altının, dökme altından ayrı niteliklere sahip olduğu da görülmüştür [27; 28]. Günümüz dünyasında altın nanopartiküller, en sade biçimiyle indirgeyici maddenin mevcudiyetinde altın tuzları redüksiyon yapılarak sentezlenebilmekte olup ayrıca sentez esnasındaki agregasyonu engellemek amacıyla, muamele esnasında bir stabilizatör madde uygulanmaktadır.

Fiziksel sentez:

Fiziksel metodlar genellikle iyonize ya da non-iyonize radyasyon ile ışınlandığı zaman materyalde oluşan ve metalik partiküllerin nükleasyonuna sebep olan redüksiyon tepkimelerini etkileyebilen enerji taşınımına dayanır. Söz konusu metodlar içinde; fotokimyasal muameleler, iyonlaştırıcı radyasyon, γ -ışınlama metodu, mikrodalga radyasyonu misali metodlar mevcuttur [29].

Kimyasal sentezlenme:

Bu metod, işlemin kolay olması ve üretim verimliliğinin yüksek olması sebebiyle en fazla tercih görülen yöntemdir. Bu proseste nanopartikül nükleasyonunu etkilemek ilave olarak sentezlemeyi başlatmak amacıyla sodyum borhidrür (NaBH₄), hidrazin ve de sitrat misali redüksiyon ajanlarına ihtiyaç vardır [29; 30].

Turkevich Yöntemi; 1951 senesinde, Turkevich isimli bilim insanı ve arkadaşlarınca geliştirilmiştir. Söz konusu metod, AuNP'lerin bilhassa altın nanokürelerin sentezi yapılmasında en fazla uygulanan sentez yöntemidir. Bu metod yoluyla sulu tetrakloroaurik asidin sodyum sitratla tepkimesi neticesi monodispers koloidal altın nanopartiküller meydana getirilmektedir. Sodyum sitrat, redüksiyon ve stabilizör ajanı vazifesi muamelesi görmektedir. Söz konusu tepkime, en baştaki sodyum sitrat yoğunluğuna dayalı kalarak, ölçüğü 15 - 150 nm arası farklılık gösteren, küresel AuNP'lerin meydana gelmesine olanak sağlamaktadır [11; 15].

Brust Sentezi: Brust ve Schriffin adlı araştırmacılar tarafınca 1994 yılında AuNP sentezlenmesi gayesiyle gelişimi yapılan sentez metodudur. Söz konusu sentez metodunda, faz iletme reaktif diye tetraoktilamonyum bromür (TOAB) ilaveten redüksiyon ajanı biçiminde sodyum borhidrür (NaBH₄) uygulanarak bifazik

indirgenme aracılığıyla ölçek ayrıca biçimce oldukça küçük (2–6 nm) ve de daha monodispers stabil tiyollenmiş AuNP-tiyolatların (AuS) üretimi yapılmaktadır [31].

Tohum aracılığıyla olan büyüme: Altın nanoçubukların sentezlenmesi genellikle bu metodla gerçekleştirilirken ayrıca altın nanokürelerin de sentezlenmesi mümkündür. Bu metotta altın tuzunun kimyasal redüksiyonu, altın tohumları meydana getiren sodyum borhidrür (NaBH₄) tarzı kuvvetli bir indirgeyici ajan mevcudiyetinde oluşmaktadır. Ardından söz konusu tohumlar, büyümenin devamı amacıyla hekzadesiltrimetilamonyum bromür ayrıca askorbik asit misali pasif indirgeyici ajan ihtiva eden altın tuzu solüsyonuna ilave edilmektedir. Solüsyonda yer alan altın tohumları, nanoçubukların meydana gelmesi amacıyla nükleasyon alanı vazifesi görür [19; 22; 23].

Biyolojik olan sentez (Green sentez): Nanopartiküllerin kimyasal sentezlenmesinde, sentez ve üretim aşamasında toksik kimyasalların uygulanması ve de tehlikeli olan yan mahsullerin meydana gelmesi şeklinde bir kısım dezavantajlar mevcuttur [32]. Aynı biçimde, fiziksel sentez metodlarında da AuNP üretiminde büyükçe enerji girdilerine gerek duyulur ve proses hiç ucuz değildir. Fiziksel ve Kimyasal sentez metodlarının tam tersi biyolojik metot; altın nanopartiküllerin sentezlenmesi amacıyla çevre dostu, temiz olan, ekonomik, verimi yüksek ayrıca tek basamaklı zamanlamadır [28]. Metal nanopartikülleri etkin biçimde sentez yapma amacıyla; bitkiler (örn; *Cassia auriculata*, *Hibiscus rosa-sinensis*), mantarlar (örn; *Fusarium oxysporum*, *Rhizopus oryzae*) bakteriler (örn; *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*) ayrıca algler (örn; *Shewanella algae*, *Chlorella vulgaris*) misali farklı biyolojik menşeler uygulanmaktadır. Bitki ekstraktları uygulanarak biyolojik sentez aracılığıyla üretimi yapılan altın nanopartiküllerin; antibakteriyel [33], antiparaziter [34], antioksidan [35] ve antikanser

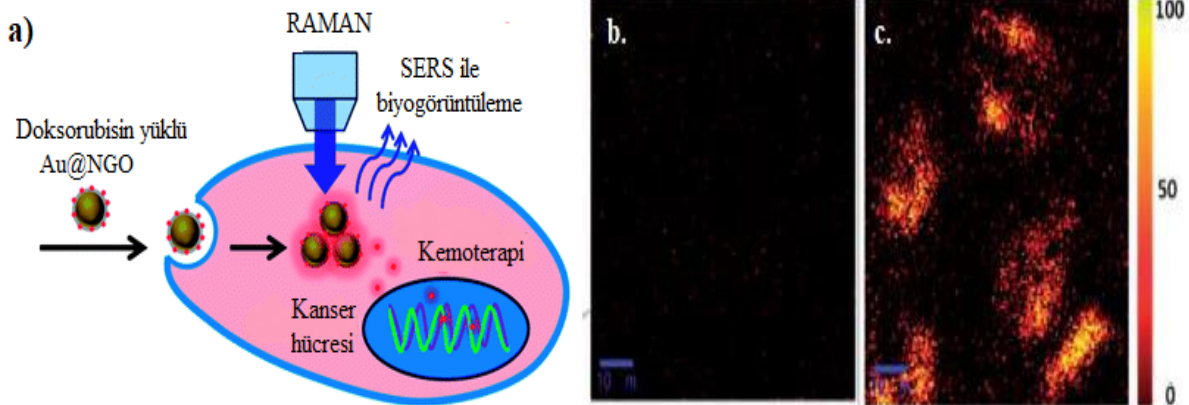
aktiviteleri [35] yapılmış olan araştırmalarla ispatlanmıştır.

Altın Nanopartiküllerin Kanserde Kullanımları

Altın nanopartiküllerin kanserdeki uygulamalarının kaynağı, sahibi oldukları uygunluğu sağlanan optik ayrıca fiziksel özellikleridir [5; 36]. Altın nanopartiküllerin kanserlerin tedavisinde; görüntüleme, tanı, tedavi ayrıca ilaç taşıyıcı sistem tarzı uygulanması üzerine çokça araştırma bulunmaktadır [5].

Biyosensör ve Görüntüleme

Günümüz dünyasında uygulanan moleküler görüntüleme metotları; nükleer tıp, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), floresans görüntüleme ayrıca bilgisayarlı tomografiyi (CT) ihtiva etmektedir. Altın Nanopartiküller (AuNP)'ler elektron yoğunluklarının yüksekliği, görünürlüğü olan alan ve NIR alanında ışık absorpsiyonu ve saçılması misali eşsiz niteliklerinden dolayı hücresel görüntüleme ilaveten biyosensör şeklinde uygulanmaları açısından potansiyel aday durumu haline gelmiştir [37]. AuNP'lerin en mühim niteliklerinden olan SPR, SERS'le alakalı uygulamalarda kullanılmasına imkan sağlar. Ma isimli araştırmacı ayrıca çalışma arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada HeLa kanser hücrelerinde intrasellüler Raman görüntüleme (lazer 488 nm, güç 20 mW) ve doksorubisin taşınması amacıyla teranostik ajan şeklinde nanoölçekli grafen oksit (NGO) ile sarılmış biçimde altın nanopartiküller (Au@NGO) tedarik edilmiştir. Araştırma neticesinde, Au@NGO ile tedavisi mümkün olmayan HeLa hücrelerinde Raman sinyali görülmemiş, buna karşın Au@NGO ile tedavisi mümkün olan hücrelerin içerisinde parlak olan noktalar görülmüştür. Altın yoğunluğu yükseldikçe de parlaklığı daha da fazla olan noktaların meydana geldiği gözlenmiştir [38]. (Şekil 4.1).



Şekil 2. SERS kökenli düzenek (a) HeLa hücrelerinde hiçbir tedavi olmadığında Raman görüntülenme (b), Au@NGO ile tedavi yapıldığı zaman meydana gelen Raman görüntülenme (c) [38].

Altın nanopartiküller; metal iyonları, anyonlar, sakkaritler, nükleotidler, proteinler ilaveten toksinler tarzı çeşitli analitlerin tespiti amacıyla etkin algılayıcılar şeklinde uygulanmıştır [29]. Akbari jonous isimli araştırmacı ve ekip arkadaşları, prostat spesifik antijenin (PSA) tespiti amacıyla oldukça duyarlı elektrokimyasal biyosensör dizayn etmiştir. Dolayısıyla bu gayeyle anti-total PSA monoklonal antikor ek olarak anti-serbest PSA antikor etiketli, indirgenmiş grafen oksit/AuNP (GO/AuNP)'den meydana gelen elektrot meydana getirmişlerdir. Neticeler, dizayn edilen biyosensörün total ve serbest PSA' ya karşı oldukça duyarlı olduğu gözlenmiştir [39].

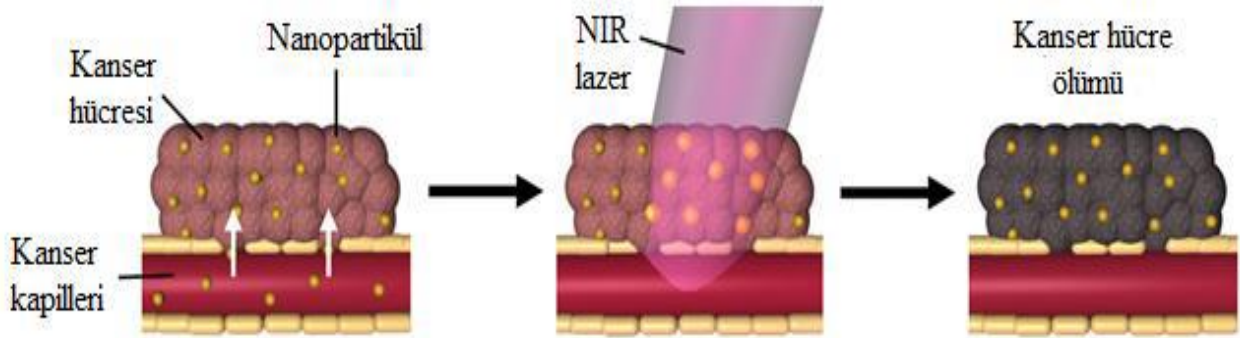
Fototermal Tedavi (PTT)

Altın nanopartiküller(AuNP) görünürlüğü olan alanda ya da NIR alanlarında en yüksek absorpsiyona sahip olup söz konusu alanlara karşılık gelen ışıkla ışınladıkları zaman ışığa cevaben termal enerji üretimi yapıp ısı oluştururlar [29; 40]. Bu şekilde, AuNP'ler hedeflenen hücrelerin içerisine ya da çevresine eğer lokalize olurlar ise, hipertermiden kaynaklı kanser hücrelerinde yaşam kaybı ortaya çıkar. Lokal hipertermi ek olarak genel hipertermi, hücre zarı geçirgenliğinin tahrip olması ve protein

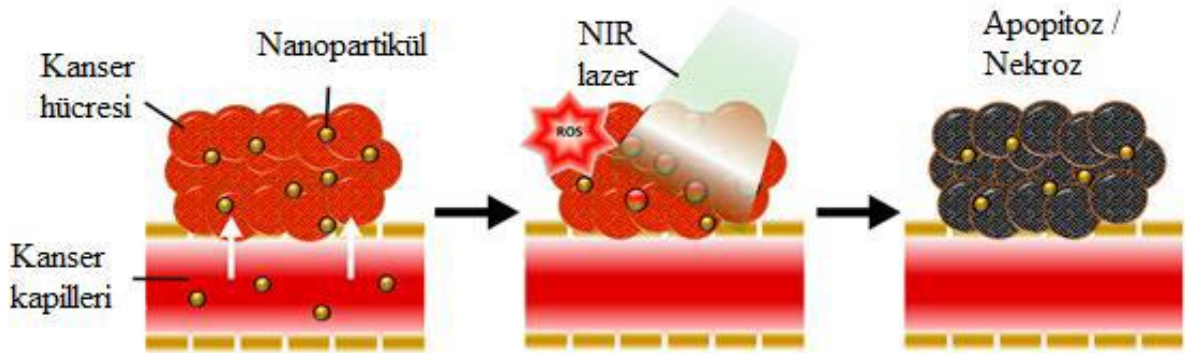
denatürasyonu, hücrelerde dönüşümü olmayan tahribata sebep olmaktadır (Şekil 3). Fakat bu proses eş zamanlı olarak sağlıklı dokulara da hasar vermekle beraber ayrıca bu durum tedavi metodunun uygulanması hususunda ciddi şekilde sınırlamalar getirebilmektedir [41; 42].

Fotodinamik Tedavi (PDT)

Bu teknikte ışığa hassas (fotosensitizer) madde ayrıca belli dalga boyuna sahip ışığı görünür olması suretiyle iki ana öge mevcuttur. Söz konusu tedavi tekniğinde; dokular lazer ışığıyla ışınlanır ayrıca ışığa hassas etkili madde enerjiyi emerek uyarılmış vaziyete getirilmektedir. Burada meydana gelen enerji ardından reaktif oksijen türleri (ROS) meydana getirmek amacıyla moleküler oksijene taşınmaktadır. Söz konusu durum apoptozu ve nekrozu indükleyerek kanser hücrelerinin yitimine neden olur (Şekil 4). Fotodinamik tedavi (PDT) ayrıyeten tümörün beslenmesini de tahrip ederek mikrodamar ağına hasar veriyor ve ayrıca hücre yitimine sebep olmaktadır. Bu metodun en büyük dezavantajı da ışığa hassas etkili maddelerin organizmada uzunca bir zaman kalıp ve sağlıklı dokuların da ışığa karşı epey hassas olduğudur [44].



Şekil 3. Fototermal tedavi (PTT)de hücre yitimi [43].



Şekil 4. Fotodinamik Tedavi (PDT) de hücre yitimi [45].

İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Altın Nanopartiküller

Altın nanopartiküller; benzersiz fizikokimyasal nitelikleri, biyouyumlulukları, SPR, optik ayrıca ayarlanabilir olma nitelikleri, 1-150 nm şekilde dar olmayan bir aralıkta tedarik edilebilmeleri ilaveten kolay yüzey modifikasyonundan dolayı ilaç taşıyıcı sistem diye değerlendirilmesi yapılmaktadır. İlaç taşıyıcı sistem olarak AuNP'lerin uygulanmasına doğru genel yaklaşım AuNP'lerin katyonik polimerler ile ya da reaktif fonksiyonel sınıflarla (Misal, amin, tiyol ve karboksil grupları) yüzey modifikasyonuna dayalıdır. Altın nanopartiküller; peptitler, proteinler, plazmid DNA'lar (pDNA), siRNA'lar ilaveten kemoterapötik ajanlar tarzı farklı etkili maddeler açısından etkin nanotaşıyıcılar diye uygulanmaktadır [29;46].

Antineoplastik etkili maddelerin AuNP ile Taşınması

Konvansiyonel tedavi yapıldığı zaman kemoterapötik ajanların tümör dokusunda özel biçimde birikim göstermesi mümkün olamamakta olup ayrıca antineoplastik ajanlar kan ilaveten lenf dolaşımı aracılığıyla bütün organlara dağılımı yapılmaktadır. Nanopartiküllerin ilerlenmesi, etkili maddelerin taşınmasına yönelik bayağı büyük imkanlar sunar. Kemoterapötik ajanlar, nanopartiküllere yüklenebilir ya da yüzeylerine tutturulabilir. Bu etkili maddeler pasif ya da aktif hedeflendirme stratejileriyle, tümör alanına özel biçimde ulaştırılabilir [5]. Tümör dokusunun patofizyolojik nitelikleri, AuNP'lerin pasif hedeflenmesinde oldukça önem kazanmaktadır. Tümör dokusu genel itibarıyla, nanopartiküllerin kolaylıkla birikim göstermesine olanak sağlayan yükselmiş geçirgenlik ilave olarak tutulum (EPR) etkisi diye tanınan aralıklı damar sistemi vardır [5]. Pasif hedeflemede, tümörlü hücrelerde etkin maddenin yeterli olmayan ve düzensiz dağılımı ihtiva eden bir takım kısıtlamalar bulunmaktadır. Ayrıyeten, tüm tümörlerin EPR etkisi yoktur [5]. Aktif hedeflemede de; monoklonal antikolar, aptamerler, peptitler ilaveten vitaminler misali tümör özel ligandlar AuNP'lerin alanına konjuge edilmektedir. Söz konusu ligandlar, endositoza izin vermiş tümör hücreleri üstündeki reseptörlerle etkileşime girmiş ayrıca sonradan etkili maddenin salınımına olanak sağlamaktadır [47]. Antikanser etkisi olan bileşik diye bilinen doksorubisinin (DOX) vücutta kullanılması amaçlı folik asit, sıcaklığa hassas polimer ve PEG ihtiva eden DNA kaplı AuNP'lerle yapılan araştırmada meydana getirilen antineoplastik etkililiğin, serbest DOX' unkinden yüksek seviyede olduğu gözlenmiştir [48]. Khutale isimli bir araştırmacı, Casey adlı araştırmacı arkadaşıyla yaptığı araştırmada da akıllı ilaç taşıyıcı sistem şeklinde kanser dokusundaki asidik şartlarda DOX'un etkililiğini yükseltmek amacıyla DOX yüklenmiş, PEG ve poliamidoamin dendrimeriyle (PAMAM) modifiye

AuNP'ler (Au-PEG-PAMAM-DOX) ilettilmiştir. PEG konjugasyonu; su molekülleri ayrıca konjuge PEG molekülü arasında hidrojen bağı meydana gelmesi sebebiyle, söz konusu nanopartiküllerin hidrofiliğini yükselterek AuNP'lerin aglomerasyonunu engellediği; dendrimerlerin ilave edilmesiyle de nanopartiküllerin aglomerasyonunun engellenmesinin yanında stabilizasyonuna da destek verdiği gözlenmiştir. MTT testiyle de A549 hücrelerinde serbest DOX, Au-PEG-PAMAM ve Au-PEG-PAMAM-DOX'nin hücre canlılığı değerlendirmeye alınmıştır. Yapılmış olan değerlendirme neticesinde serbest DOX'a oranla Au-PEG-PAMAM-DOX' un hücre yitimi üstünde daha etkili görüldükleri saptanmıştır [49].

Öteki Maddelerin ve Genlerin AuNP ile Taşınması

Antitümör maddelere ilave olarak, AuNP'lerle iletilen öteki farklı ajanlar; ampisilin, streptomisin, vankomisin misali antibakteriyel maddelerdir [50]. Gen tedavisi, genetik ve kazanılmış rahatsızlıkların tedavisine yönelik daha uygun strateji sunar. Altın nanopartiküller, DNA ve RNA taşınması açısından cazip görülürler. Söz konusu taşıyıcılar nükleik asidi muhafaza etmekte ayrıca nükleaz tarafınca parçalanmalarını engellemektedirler. Ayrıyeten nükleik asitin transfeksiyon hücrelerine yardım edebilmesi ayrıca hedeflemesinde rolü bulunmaktadır. Bu gaye için günümüzde nanoküreler ve nanorodlar misali farklı morfolojileri olan AuNP' ler uygulanmıştır [12]. AuNP temelli farklı bir klinik araştırmada, onkolojide gastrik rahatsızlıkların tanısı amacıyla organik şelinde modifiye edilmiş altın nanopartiküllere ve karbon nanotüplere dayanan kimyasal nanosensörlerle nefes analizini ihtiva eden yepyeni metodun fizibilitesini değerlendirmek hedeflenmiştir. Nanosensor dizisinin, mide kanseri ve onunla alakalı prekanseröz lezyonları tanıyabilmek amacıyla non-invaziv tarama aracı olabirliği iddia edilmiştir [51].

Sonuç

Nanoteknoloji, rahatsızlıkların tanı ve tedavisine has önem verip biyomedikal kullanımlar açısından taze ve gelişim sağlanmış malzemelerin meydana gelmesine imkan sağladığı görülmüştür. Küçük ölçeklerinden dolayı, nanopartiküller gerek yüzeyde gerekse hücrelerin içerisinde biyomoleküller ile kolaylıkla etkileşime girebilir, bu ise tanı ve terapötikler açısından daha ilerlemiş sinyaller ve amaca özellik sağlar [52]. Metal nanopartiküller içerisinde altın nanopartiküller, eşsiz optik (SPR), elektriksel ve fizikokimyasal niteliklerinden dolayı uzunca senelerdir çok iyi ilgi ve alaka görür. Bunlar kolaylıkla sentezlenebilir olup geniş olmayan bir partikül ölçek aralığında monodispers şekilde meydana

getirilebilmektedirler. Bitki, bakteri misali farklı biyolojik kaynaklar uygulanarak yapılan green sentez metoduyla AuNP'lerin sentez edilmesi, toksik kimyasalların uygulanmaması ve çevrenin dostu bir metod olmasıyla dikkatleri üstüne çekmiştir. AuNP'lerin; nanoküre, nanoçubuklar, nanokabuk ve nanoprizmalar tarzı farklı biçimlerde sentezinin yapılabilmesi kanserde farklı uygulamalara doğru olarak uygulanması amacıyla fırsat sağlar. Bilhassa birim hacim başı ışık ile etkileşime girecek yüzey alanının fazla geniş olduğu sebebiyle altın nanoçubukların fototermal ve NIR kullanımlarda sıkça uygulandığı görülmüştür. Altın nanopartiküller (AuNP)'lerin yüzey modifikasyonuna fazla uyum göstermesi, onların ön safhaya gitmesinde büyük yarar sağlar. AuNP'lerin pegilasyonu ile RES tarafınca bilinmesi engellenerek kan dolaşımındaki kalma

mühletleri uzun tutulmaktadır. Söz konusu nanopartiküllerin yüzeylerinin iyi ve ideal biçimde modifiye edilmesiyle biyosensör, ilerlemiş görüntüleme kontrastı, ilaç taşıyıcı sistem şeklinde ve tümör hedeflemesi misali farklı gayelerle çeşitli uygulamaları olan multifonksiyonel nanopartikül biyokonjugatlarının hazır edildiği çokça araştırma mevcuttur. AuNP'lerin sahibi olmuş oldukları ideal optik ilaveten fiziksel niteliklerinden dolayı kanser tedavisinde görüntüleme, tanı, tedavi ve ilaç taşıyıcı sistem şeklinde uygulanmasına yönelik çokça araştırma bulunmaktadır. AuNP'lerin klinikte uygulamalarına yönelik pek çok ilaç şirketleri tarafınca gerçekleştirilen faz araştırmaları da mevcuttur. Neticede bilimsel sonuçlar göz önüne alındığı zaman ilerleyen zamanlarda AuNP'lerin kanser tedavisinde umut verici sistemler olarak geliştirileceğine yönelik öngörü vardır.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). (2020). Web site. Retrieved June 15, from https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. Kim, B.Y., Rutka, J.T., Chan, W.C. (2010). Nanomedicine. *New England Journal of Medicine*, 363(25), 2434-2443.
3. Hong, Y., Rao, Y. (2019). Current status of nanoscale drug delivery systems for colorectal cancer liver metastasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 114, 108764.
4. Dykman, L.A., Khlebtsov, N.G. (2016). Multifunctional gold-based nanocomposites for theranostics. *Biomaterials*, 108, 13-34.
5. Singh, P., Pandit, S., Mokkapat, V. R. S. S., Garg, A., Ravikumar, V., Mijakovic, I. (2018). Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer. *International journal of molecular sciences*, 19(7), 1979.
6. Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2019). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 908-931.
7. Wang, E.C., & Wang, A. Z. (2014). Nanoparticles and their applications in cell and molecular biology. *Integrative Biology*, 6(1), 9-26.
8. Parveen, K., Banse, V., Ledwani, L. (2016, April). Green synthesis of nanoparticles: Their advantages and disadvantages. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1724, No. 1, p. 020048). AIP Publishing.
9. Boisselier, E., Astruc, D. (2009). Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity. *Chemical society reviews*, 38(6), 1759-1782.
10. Ghosh, P., Han, G., De, M., Kim, C. K., Rotello, V. M. (2008). Gold nanoparticles in delivery applications. *Advanced drug delivery reviews*, 60(11), 1307-1315
11. Sztandera, K., Gorzkiewicz, M., Klajnert-Maculewicz, B. (2018). Gold nanoparticles in cancer treatment. *Molecular pharmaceutics*, 16(1), 1-23.
12. Kong, F.Y., Zhang, J.W., Li, R.F., Wang, Z.X., Wang, W.J., Wang, W. (2017a). Unique roles of gold nanoparticles in drug delivery, targeting and imaging applications. *Molecules*, 22(9), 1445.
13. Sudhakar, S., Santhosh, P.B. (2017). Gold Nanomaterials: Recent Advances in Cancer Theranostics. In *Advances in Biomembranes and Lipid Self-Assembly* (Vol. 25, pp. 161-180). Academic Press.
14. Bolaños, K., Kogan, M. J., Araya, E. (2019). Capping gold nanoparticles with albumin to improve their biomedical properties. *International journal of nanomedicine*, 14, 6387.
15. Turkevich, J., Stevenson, P.C., Hillier, J. (1951). A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discussions of the Faraday Society*, 11, 55-75.
16. Guo, J., Rahme, K., He, Y., Li, L. L., Holmes, J. D., O'Driscoll, C. M. (2017). Gold nanoparticles enlighten the future of cancer theranostics. *International journal of nanomedicine*, 12, 6131.
17. Brioude, A., Jiang, X. C., Pileni, M.P. (2005). Optical properties of gold nanorods: DDA

- simulations supported by experiments. *The Journal of Physical Chemistry B*, 109(27), 13138-13142.
18. Freitas de Freitas, L., Varca, G., dos Santos Batista, J., Benévolo Lugão, A. (2018). An Overview of the Synthesis of Gold Nanoparticles Using Radiation Technologies. *Nanomaterials*, 8(11), 939.
 19. Cai, W., Gao, T., Hong, H., Sun, J. (2008). Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology. *Nanotechnology, science and applications*, 1, 17.
 20. Martin, C. R. (1994). Nanomaterials: a membrane-based synthetic approach. *Science*, 266(5193), 1961-1966.
 21. Van der Zande, B. M., Böhmer, M. R., Fokkink, L. G., Schönenberger, C. (2000). Colloidal dispersions of gold rods: synthesis and optical properties. *Langmuir*, 16(2), 451-458.
 22. Jana, N. R., Gearheart, L., Murphy, C. J. (2001). Wet chemical synthesis of high aspect ratio cylindrical gold nanorods. *The Journal of Physical Chemistry B*, 105(19), 4065-4067.
 23. Busbee, B. D., Obare, S. O., Murphy, C. J. (2003). An improved synthesis of high-aspect-ratio gold nanorods. *Advanced Materials*, 15(5), 414-416.
 24. Skrabalak, S. E., Chen, J., Sun, Y., Lu, X., Au, L., Copley, C. M., Xia, Y. (2008). Gold nanocages: synthesis, properties, and applications. *Accounts of chemical research*, 41(12), 1587-1595.
 25. Sha, M. Y., Xu, H., Penn, S. G., Cromer, R. (2007). SERS nanoparticles: a new optical detection modality for cancer diagnosis. Shaat, H., Mostafa, A., Moustafa, M., Gamal-Eldeen, A., Emam, A., El-
 26. Keren, S., Zavaleta, C., Cheng, Z. D., de La Zerda, A., Gheysens, O., Gambhir, S. S. (2008). Noninvasive molecular imaging of small living subjects using Raman spectroscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(15), 5844-5849.
 27. Faraday, M. (1857) Experimental relations of gold (and other metals) to gold. *Phil Trans R Soc London* 147:145–181
 28. Ovais, M., Raza, A., Naz, S., Islam, N. U., Khalil, A. T., Ali, S., Shinwari, Z. K. (2017). Current state and prospects of the phytosynthesized colloidal gold nanoparticles and their applications in cancer theranostics. *Applied microbiology and biotechnology*, 101(9), 3551-3565.
 29. Elahi, N., Kamali, M., Baghersad, M. H. (2018). Recent biomedical applications of gold nanoparticles: A review. *Talanta*, 184, 537-556.
 30. Noruzi, M. (2015). Biosynthesis of gold nanoparticles using plant extracts. *Bioprocess and biosystems engineering*, 38(1), 1-14.
 31. Brust M, Walker M, Bethell D, Schiffrin DJ, Whyman R (1994). Synthesis of thiol-derivatized gold nanoparticles in a 2-phase liquid-liquid system. *J Chem Soc Chem Comm.*, (7):801–802.
 32. Patra, S., Mukherjee, S., Barui, A. K., Ganguly, A., Sreedhar, B., Patra, C. R. (2015). Green synthesis, characterization of gold and silver nanoparticles and their potential application for cancer therapeutics. *Materials Science and Engineering: C*, 53, 298-309.
 33. Soni, N., Prakash, S. (2014). Green nanoparticles for mosquito control. *The Scientific World Journal*, 2014.
 34. Lakshmanan, A., Umamaheswari, C., Nagarajan, N. S. (2016). A facile phyto-mediated synthesis of gold nanoparticles using aqueous extract of *Momordica cochinchinensis* rhizome and their biological activities. *Journal of Nanoscience and Technology*, 76-80.
 35. Patil, M.P., Kim, G.D. (2017). Eco-friendly approach for nanoparticles synthesis and mechanism behind antibacterial activity of silver and anticancer activity of gold nanoparticles. *Applied microbiology and biotechnology*, 101(1), 79-92.
 36. Huang, X., Jain, P.K., El-Sayed, I.H., El-Sayed, M.A. (2007). Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy
 37. Aminabad, N.S., Farshbaf, M., Akbarzadeh, A. (2019). Recent advances of gold nanoparticles in biomedical applications: State of the art. *Cell biochemistry and biophysics*, 77(2), 123-137.
 38. Ma, X., Qu, Q., Zhao, Y., Luo, Z., Zhao, Y., Ng, K. W., Zhao, Y. (2013). Graphene oxide wrapped gold nanoparticles for intracellular Raman imaging and drug delivery. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(47), 6495-6500.
 39. Akbari jonous, Z., Shayeh, J. S., Yazdian, F., Yadegari, A., Hashemi, M., Omidi, M. (2019). An electrochemical biosensor for prostate cancer biomarker detection using graphene oxide–gold nanostructures. *Engineering in Life Sciences*, 19(3), 206-216.
 40. Kодиha, M., Hutter, E., Boridy, S., Juhas, M., Maysinger, D., Stochaj, U. (2014). Gold nanoparticles induce nuclear damage in breast cancer cells, which is further amplified by

- hyperthermia. Cellular and molecular life sciences, 71(21), 4259-4273.
41. Abadeer, N. S., Murphy, C. J. (2016). Recent progress in cancer thermal therapy using gold nanoparticles. The Journal of Physical Chemistry C, 120(9), 4691-4716.
42. Zou, L., Wang, H., He, B., Zeng, L., Tan, T., Cao, H., Li, Y. (2016). Current approaches of photothermal therapy in treating cancer metastasis with nanotherapeutics. Theranostics, 6(6), 762.
43. Riley, R. S., Day, E. S. (2017). Gold nanoparticle-mediated photothermal therapy: applications and opportunities for multimodal cancer treatment. Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology, 9(4), e1449.
44. Lucky, S. S., Soo, K. C., Zhang, Y. (2015). Nanoparticles in photodynamic therapy. Chemical reviews, 115(4), 1990-2042.
45. Kim, H. S., Lee, D. Y. (2018). Near-infrared-responsive cancer photothermal and photodynamic therapy using gold nanoparticles. Polymers, 10(9), 961
46. Westcott, S. L., Oldenburg, S. J., Lee, T. R., Halas, N. J. (1998). Formation and adsorption of clusters of gold nanoparticles onto functionalized silica nanoparticle surfaces. Langmuir, 14(19), 5396-5401.
47. Bahrami, B., Hojjat-Farsangi, M., Mohammadi, H., Anvari, E., Ghalamfarsa, G., Yousefi, M., Jadidi-Niaragh, F. (2017). Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. Immunology Letters, 190, 64-83.
48. Alexander, C. M., Hamner, K. L., Maye, M. M., Dabrowiak, J. C. (2014). Multifunctional DNA-gold nanoparticles for targeted doxorubicin delivery. Bioconjugate chemistry, 25(7), 1261-1271.
49. Khutale, G. V., Casey, A. (2017). Synthesis and characterization of a multifunctional gold-doxorubicin nanoparticle system for pH triggered intracellular anticancer drug release. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 119, 372-380.
50. Dykman, L., Khlebtsov, N. (2012). Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. Chemical Society Reviews, 41(6), 2256-2282.
51. Amal, H., Leja, M., Funka, K., Skapars, R., Sivins, A., Ancans, G., Haick, H. (2016). Detection of precancerous gastric lesions and gastric cancer through exhaled breath. Gut, 65(3), 400-407
52. Conde, J., Doria, G., Baptista, P. (2012). Noble metal nanoparticles applications in cancer. Journal of drug delivery, 2012.