



**FATİH SULTAN MEHMET VAKIF ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI**

**BEYİN TÜMÖRÜ TEDAVİLERİNDE KULLANILMAK
ÜZERE NANOKOMPOZİT İLAÇ TAŞIYICI
SİSTEMLERİN TASARIMI VE
İN VİTRO SİMÜLASYONLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TARIK ENİS TOKGÖZ

İSTANBUL, 2023



**FATİH SULTAN MEHMET VAKIF ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ PROGRAMI**

**BEYİN TÜMÖRÜ TEDAVİLERİNDE KULLANILMAK
ÜZERE NANOKOMPOZİT İLAÇ TAŞIYICI
SİSTEMLERİN TASARIMI VE
IN VİTRO SİMÜLASYONLARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**TARIK ENİS TOKGÖZ
(200231006)**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇİFTÇİ**

İSTANBUL, 2023

11/08/2023

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı Biyomedikal Mühendisliği tezli yüksek lisans programı öğrencisi 200231006 numaralı **Tarık Enis TOKGÖZ**'ün, hazırladığı "*Derin Öğrenmeyle Beyin Tümörü Tespiti*" konulu tezi ile ilgili Tez Savunma Sınavı, 11.08.2023 Cuma günü saat 11:30'da yapılmış, sorulara alınan cevaplar sonunda adayın tezinin **Kabulüne Oy Birliği** ile karar verilmiştir.

Tez adı değişikliği yapılması halinde: Tez adının BEYİN TÜMÖRÜ TEDAVİLERİNDE KULLANILMAK ÜZERE NANOKOMPOZİT İLAÇ TAŞIMA SİSTEMLERİNİN TASARIMI VE İN VİTRO SİMÜLASYONLARI şeklinde değiştirilmesi uygundur.

Jüri Üyesi	Karar
1. Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÇİFTÇİ (Danışman)	KABUL
2. Prof. Dr. Hilmi ÜNLÜ	KABUL
3. Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER *2. Danışman varsa doldurulması gerekmektedir.	KABUL

ETİK BİLDİRİM

Bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bağlı olduğum üniversite veya bir başka üniversitedeki başka bir çalışma olarak sunulmadığını beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Tarık Enis Tokgöz

TEŐEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaŐan Sayın Prof. Dr. Bahattin KARAGÖZOĞLU hocama ilgisi, zamanı, katkı sağlayıcı yorum ve önerinlerinden dolayı teŐekkür ediyorum.

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren, teşvik eden, tez çalıŐmamın planlanmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında bilgi ve desteğini esirgemeyen çok saygı değer Sayın Dr. Öğretim Üyesi Hayriye AKTAŐ DİNÇER ve danışman hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Fatih ÇİFTÇİ'ye tüm içtenliğimle teŐekkürlerimi sunarım.

Tarık Enis Tokgöz

BEYİN TÜMÖRÜ TEDAVİLERİNDE KULLANILMAK ÜZERE NANOKOMPOZİT İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN TASARIMI VE IN VİTRO SİMÜLASYONLARI

Tarık Enis Tokgöz

ÖZET

Bu çalışmada kapsamında, beyin tümörü tedavisinde pasif hedeflemede kullanılabilir bir nano ilaç sistemi geliştirilmesi amaçlanmıştır. Hidrotermal proses ile üretilen hidroksiapatit nanokristaller (n-HAP) ve hummers yöntemi ile üretilen grafen oksit (GO) nano ilaç sisteminin taşıyıcı kapasitesini arttırmak, ilaç salım kinetiğini ve ilaç yükleme kapasitesini etkinleştirmek amacıyla kullanılmıştır. Nanokompozit ilaç taşıyıcı sistemler için yapılan analizler; FTIR, XRD ve SEM. Beyin kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapötik bir ilaç olan Paklitaksel (PTX), HAP nano kristallerine yüklenmiş ve beyin kanseri hücreleri üzerindeki aktivitesi araştırılmıştır. PTX miktarı 1 ve 2 mg olduğunda, verimlilik (EE) ve yükleme (LC) kapasiteleri sadece H-n-HAP kristal yapısı için sırasıyla %79,1-72,2 ve %80,01-80,27 iken, H-n-HAP kristal yapısına GO ile birlikte 1 ve 2 mg PTX yüklendiğinde EE ve LC sırasıyla %88,57-81,57 ve %90,84-110,57 olmuştur. Burada PTX salım profillerinin Hixson modeline uygun olduğu görülmüştür. Fick yasasına göre salım profili $k=1.89$, $n=0.21$, $SSD=0.04$, $R^2=0.997$, $FIC=2.03$, $SD=0.004$ değerleri ile gözlenmiştir. H-n-HAP/GO/PTX için %10 konsantrasyonda %59,8, PTX için %46,6 ve H-n-HAP/GO/PTX için %50 konsantrasyonda %49,5 bulunmuştur. Bu geliştirilen nanokompozit akıllı ilaç salınımı sistemlerini MRG ile edilen görüntülerden beyin tümörünü otomatik bir şekilde tespit eden bir uygulama, sağlık çalışanlarına zaman kazandırmasının yanı sıra; kanserde daha erken teşhise olanak sağlarken insandan kaynaklı hata oranını da en aza indirebilmektedir. Bu tez çalışmasında beyin tümörünün teşhisinde Klasik U-Net, ResNet50 Evrişimi Sinir Ağları uygulanmıştır. Ayrıca, bu yöntemlerle tümör segmentasyonu gerçekleştirilerek tahminler

oluşturulmuştur. Sonuçlar, doğruluk, dice katsayısı, hassasiyet, özgüllük, nekrotik dice katsayısı, edema dice katsayısı, enhancing dice katsayısı cinsinden verilerek bu oranlar karşılaştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Görüntü İşleme, MRG, Beyin tümörü, Evrişimli Sinir Ağları, Nanokompozit, Akıllı İla Sistemleri

DESIGN AND IN VITRO SIMULATIONS OF NANOCOMPOSITE DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR USE IN BRAIN TUMOR TREATMENTS

Tarık Enis Tokgöz

ABSTRACT

The aim of this study was to develop a nano-drug system that can be used for passive targeting in brain tumor treatment. Hydroxyapatite nanocrystals (n-HAP) produced by hydrothermal process and graphene oxide (GO) produced by hummers method were used to increase the carrier capacity of the nano drug system and to activate drug release kinetics and drug loading capacity. Analyses for nanocomposite drug carrier systems were performed by FTIR, XRD and SEM. Paclitaxel (PTX), a chemotherapeutic drug used in the treatment of brain cancer, was loaded into HAP nanocrystals and its activity on brain cancer cells was investigated. When PTX was 1 and 2 mg, the efficiency (EE) and loading (LC) capacities were 79.17-72.24% and 80.01-80.27% for the H-n-HAP crystal structure alone, respectively, whereas when 1 and 2 mg of PTX was loaded into the H-n-HAP crystal structure with GO, the EE and LC were 88.57-81.57% and 90.84-110.57%, respectively. Here, PTX release profiles were found to be in accordance with the Hixson model. According to Fick's law, the release profile was observed with $k=1.89$, $n=0.21$, $SSD=0.04$, $R^2=0.997$, $FIC=2.03$, $SD=0.004$. For H-n-HAP/GO/PTX, 59.8% was found at 10% concentration, 46.6% for PTX and 49.5% for H-n-HAP/GO/PTX at 50% concentration. An application that automatically detects brain tumors from MRI images using these developed nanocomposite smart drug delivery systems can save time for healthcare professionals, as well as allowing earlier diagnosis of cancer and minimizing the human error rate. In this thesis, Classical U-Net, ResNet50 Convolutional Neural Networks are applied for brain tumor detection. In addition, tumor segmentation was performed with these methods and predictions were generated. The results are given in terms of accuracy,

dice coefficient, sensitivity, specificity, necrotic dice coefficient, edema dice coefficient, enhancing dice coefficient and these ratios are compared.

Keywords: Image Processing, MRI, Brain Tumor, Convolutional Neural Networks, Nanocomposite, Smart Drug Systems

ÖNSÖZ

Son zamanlarda milyonlarca insan kanser hastalığından ölmektedir ve beyin tümörleri bunların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Beyin tümör tedavileri durumuna göre radyoterapiyle, kemoterapiyle tedavi edilmesi ya da cerrahi yöntemle alınmasından dolayı otomatik beyin tümörü tespiti ve segmentasyonu beyin tümörünün nasıl bir düzeyde olduğunu belirlemek tedavi ve ameliyat açısından hekimlere zaman kazandırmaktadır. Beyin hasarı için yapılan projelerde *in vivo* testlerin maliyeti akademik çalışmalarda tasarlanan ilaç sistemlerini belli bir araştırmaya getirmektedir. Bu sebepten *in vitro* salım kinetiği ve *in silico* çalışmaları, tasarlanan nanokompozit ilaç sistemlerini *in vitro* olarak simülasyon yaparak nitel ve nicel araştırma arasındaki benzerlik ve farkları karşılaştırmaya ve tartışmaya teşvik etmektedir. Bu tezin amacı, beyin tümörü tedavisinde akıllı ilaç salınımı gerçekleştiren nanokompozit sistemlerin gerçekleştirilmesi ve bu nanokompozit ilaç tasarımının beynin hasarlı bölgelerinde nasıl ilerlediğini bilgisayar simülasyonlarında nasıl görüntülediğini *in vitro* çalışmalarla tartışmayı ve akıllı ilaç sistemlerini geliştirmeyi hedeflemektedir.

Ekim, 2023

Tarık Enis TOKGÖZ

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
ÖNSÖZ.....	ix
İÇİNDEKİLER	x
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
SEMBOLLER ve KISALTMALAR	xiii
GİRİŞ	1
BİRİNCİ BÖLÜM.....	4
1. BEYİN TÜMÖRÜ VE AKILLI İLAÇ TASARIMI	4
1.1. BEYNİN YAPISI VE BÖLÜMLERİ	7
1.2. BEYİN TÜMÖRÜNÜN SINIFLANDIRILMASI.....	9
1.3. TÜMÖR TESPİTİNDE KULLANILAN ARAÇ GEREÇLER	10
1.3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	11
1.3.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	13
1.3.3. Pozitron Emisyon BT (PET)	13
1.3.4. Tek Foton Emisyon BT (SPECT)	14
1.3.5. Manyetoensefalografi (MEG)	14
1.3.6. X-Işınları (X-Rays).....	14
1.3.7. Laboratuvar Testleri ve Biyopsi	14
1.4. İlaç Taşıyıcı Sistem Tasarımında Kullanılan Biyomalzemeler.....	15
1.4.1. Metalik Olmayan Nanopartiküller (NP)'ler	15
1.4.2. Metal NP'ler	17
1.4.3. Doğal Polimer NP'ler	18
1.4.4. Lipozomlar	19
1.4.5. Eksozomlar	20
1.4.6. Dendrimer	21
İKİNCİ BÖLÜM	22
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	22
2.1. NANOKOMPOZİT İLAÇ TASARIMI	22
2.1.1. Hidroksiapatit Kristallerinin Hidrotermal Yöntemle Üretimi.....	22
2.1.2. GO Sentezi	23
2.1.3. PTX'in Nanokompozitlere Eklenmesi	24
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM	25

3. NANOKOMPOZİT İLAÇ TASARIMI KARAKTERİZASYONLARI.....	25
3.1.1. Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopi (FTIR) Analizi.....	25
3.1.2. Taramalı Elektron Mikroskobu ve EDS Haritalama	25
3.1.3. X-Işını Kırınım Analizi.....	25
3.1.4. HPLC Metodu	26
3.1.5. <i>In Vitro</i> Çalışmalar.....	26
3.1.5.1.1. İlaç Yükleme Etkinliğinin Matematiksel Modeli ve PTX'in Sahm Kinetiği.....	26
3.2. BEYİN TÜMÖRÜ TESPİT YÖNTEMLERİ	27
3.2.1. Derin Öğrenme	27
3.2.1.1. Evrişimli Sinir Ağları (ESA)	27
3.2.1.1.1. Klasik U-Net	28
3.2.1.2. RESNET50	30
3.2.1.3. Residual Block.....	31
3.2.2. Yapılan Uygulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi	33
3.2.2.1. Doğruluk Oranı (Accuracy Rate).....	33
3.2.2.2. Özgüllük (Specificity)	34
3.2.2.3. Hassaslık (Sensitivity).....	34
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM	35
4. ANALİZLER VE SİMÜLASYONLARI DEĞERLENDİRME	35
4.1. FTIR ANALİZİ	35
4.2. XRD ANALİZİ	36
4.3. SEM VE EDS HARİTALAMA/BOYAMA	37
4.4. PTX'in KROMATOĞRAFİK PERFORMANSI.....	38
4.5. PTX YÜKLEME VERİMLİLİĞİ, SERBEST BIRAKMA KİNETİĞİ MATEMATİKSEL MODELİ	39
4.6. SİMÜLASYON: IN SILICO MODELLEME	42
4.7. U-NET VE RESNET50 MİMARİLERİNİN UYGULANMASIYLA ELDE EDİLEN SONUÇLAR	45
SONUÇ.....	53
KAYNAKÇA	54
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.1 : Karışıklık Matrisi.....	50
Tablo-4.1: PTX İlaç Şartları ve Performansı İçin HPLC Metodu.....	56
Tablo-4.2: Farklı ilaç ve taşıyıcı kütle oranlarında PTX katkılı H-n-HAP ve H-n-HAP/GO'nun PDI, LC ve EE'si.....	57
Tablo-4.3: H-n-HAP/PTX ve H-n-HAP/GO-PTX formülasyonundan PTX <i>in vitro</i> salımı için matematiksel kinetik salım modeli parametreleri.....	57
Tablo-4.4: In Vitro Çözünmeden İn Vivo Cp Tahmini (EAA; ilaç konsantrasyonu altındaki alan ve zaman eğrisi).....	58
Tablo-4.5: U-NET mimarisi kullanılması durumunda elde edilen parametre sonuçları.....	61
Tablo-4.6: ResNet50 kullanılması durumunda elde edilen parametre sonuçları.....	69

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1.1: Tümör Çeşitleri.....	21
Şekil-1.2: Beynin Temel Bölümleri.....	24
Şekil-1.3: İnsan beyninde bulunan loblar.....	25
Şekil 1.4: MRI cihazının yapısı.....	27
Şekil-1.5: Beynin MR görüntüsüne ait kesit görünüm (a) Aksiyel (b) Koronal (c) Sagittal.....	28
Şekil-1.6: (a) T1-ağırlıklı MRG, (b) T2-ağırlıklı MRG, (c) FLAIR.....	28
Şekil-1.7: DOX-Tf@PSiNP'lerin tasarımı ve salım kinetiği etkinliği şeması.....	32
Şekil-1.8: Tf-PAH-(GO-DTX) tasarımı şeması.....	33
Şekil-1.9: IL'lerin hazırlanması ve in vitro ve in vivo iyontoforez tedavisi şeması.....	36
Şekil-3. 1: Klasik U-Net model.....	46
Şekil-3.2: (a) 3x3 evrişim ve ReLU gösterimi, (b) Yukarı evrişim (up-convolution) gösterimi.....	47
Şekil-3.3: 20 katmanlı ve 56 katmanlı ağ için eğitim ve test verilerindeki hata yüzdeleri.....	48
Şekil 3.4: ResNet 2 katmanlı ve 3 katmanlı Blok.....	48
Şekil-3.5: ResNet bloku ve 1x1 evrişim içeren ResNet bloku.....	49
Şekil-4.1: FTIR analizi.....	53
Şekil-4.2: Bütün XRD desenleri.....	54
Şekil-4.3: PTX ilacının nanokompozit malzeme içerisindeki SEM görüntüsü ve Nanoparçacık örneklerinin EDS haritalama analizi.....	55
Şekil 4.4: Nanokompozit İlaç Verilmeden Önceki Beyin Tümörü MR Görüntüsünün (a) FLAIR sekansı, (b) T1 sekansı, (c) T1ce sekansı, (d) T2 sekansı, (e) Maske.....	63
Şekil 4.5: Nanokompozit İlaç Verildikten Sonraki Beyin Tümörü MR Görüntüsünün (a) FLAIR sekansı, (b) T1 sekansı, (c) T1ce sekansı, (d) T2 sekansı, (e) Maske.....	63
Şekil 4.6: Beyin Tümörü MR görüntüsünün dilimlere ayrılmış hali.....	64
Şekil-4.7: Anatomik Beyin Tümörü MR Görüntüsünün (a) Coronal (b) Sagittal (c) Axial kısımları.....	64
Şekil-4.8: Echo Planar Beyin Tümörü MR Görüntüsünün (a) Coronal (b) Sagittal (c) Axial kısımları.....	65
Şekil-4.9: Beyin Tümörü MR Görüntüsünün Düzlem'deki (a) Coronal (b) Sagittal (c) Axial kısımları.....	65

- Şekil-4.10:** RIO (Region of Interest) Beyin Tümörü MR Görüntüsünün (a) Coronal (b) Sagittal (c) Axial kısımları.....**65**
- Şekil-4.11:** U-NET Mimarisinin kullanılması durumunda nanokompozit ilaç verilmeden önceki oluşan Beyin Tümörü'nün (a) Orijinal Flair (b) Temel Gerçeklik (c) Tüm Sınıflar (d) Nekrotik (e) Edema (f) Enhancing Görüntüleri.....**66**
- Şekil-4.12:** U-NET Mimarisinin kullanılması durumunda nanokompozit ilaç verildikten sonra oluşan Beyin Tümörü'nün (a) Orijinal Flair (b) Temel Gerçeklik (c) Tüm Sınıflar (d) Nekrotik (e) Edema (f) Enhancing Görüntüleri.....**67**
- Şekil-4.13:** RESNET50 Mimarisinin kullanılması durumunda nanokompozit ilaç verilmeden önce oluşan Beyin Tümörü'nün (a) Orijinal Flair (b) Temel Gerçeklik (c) Tüm Sınıflar (d) Nekrotik (e) Edema (f) Enhancing Görüntüleri.....**68**
- Şekil-4.14:** RESNET50 Mimarisinin kullanılması durumunda nanokompozit ilaç verildikten sonra oluşan Beyin Tümörü'nün (a) Orijinal Flair (b) Temel Gerçeklik (c) Tüm Sınıflar (d) Nekrotik (e) Edema (f) Enhancing Görüntüleri.....**69**

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

CNN	Convolutional Neural Networks-Evrişimli Sinir Ağları
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DNA	Deoksi Ribo Nükleik Asit
CBT	Computer Brain Tomography- Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography- Tek Fotonlu Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
WHO	World Health Organization -Dünya Sağlık Örgütü
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
FCN	Fully Convolutional Networks-Tam Evrişimli Ağlar
ReLU	Rectified Linear Unit-Doğrultulmuş Lineer Birim
GPU	Graphic Processing Unit- Grafik İşlemci Ünitesi
ResNET	Residual Networks
VGG	Visual Geometry Group
BraTS	Brain Tümör Segmentation
ESA	Evrişimli Sinir Ağları
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HGG	High Grade Glioma
LGG	Low Grade Glioma
MR	Manyetik Rezonans
T1	T1 Dinlenme Zamanı
T1ce	T1 Contrast Enhanced(Kontrast Artırılmış) Dinlenme Zamanı
T2	T2 Dinlenme Zamanı
n-HAP	Nano Boyutlu Hidroksiapatit
H-n-HAP	Hidrotermal Nano Boyutlu Hidroksiapatit
HAP	Hidroksiapatit
GO	Grafen Oksit
PTX	Paklitaksel
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectrophotometer
XRD	X-Ray Diffraction
TGA	Thermogravimetry Analysis
DTA	Differential Thermal Analysis
BET	Branuer-Emmett-Teller Analysis

TEM	Transmission Electron Microscope
SEM	Scanning Electron Microscope
EDS	Energy Dispersive Spectrophotometry
QSPR	Quantitative Structure-Activity Relationship
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatography
LC	Loading Content
EE	Encapsulation Efficiency
FBS	Fasting Blood Sugar
PBS	Peripheral Blood Smear
DP	Doğru Pozitif
DN	Doğru Negatif
YP	Yanlış Pozitif
YN	Yanlış Negatif
BJH	Barrett-Joyner-Alenda
PDI	Polidispersite İndeks
AUC	Area Under the ROC Curve
GA	Genetic Algorithm
ROI	Region of Interest
NP	Nanopartikül
SiNP	Silikon Nanopartikül
PSiNP	Gözenekli Nanopartikül (Porous Nanoparticule)
Tf	Transferrin
GBM	Glioblastome Multiforme
DOX	Doxorubicin
TfR	TF Reseptörleri
BBB	Blood Brain Barriers (Kan Beyin Bariyeri)
PSi	Porous Silicone (Gözenekli Silikon)
PTT	Photothermal Therapy (Fototermal Terapi)
DTX	Doketaksiel
PAH	Poli Alliamin Hidroklorür
CS	Citosan (Kitosan)

GİRİŞ

İnsan vücudundaki hücreler, yeni doğan bireylerde gelişimlerini tamamlayana kadar hızla bölünmesine rağmen, yetişkin insanlardaysa hasarlı olan hücrelerin yerine veya ölen hücrelerin yerini almak için bölünme gerçekleşmektedir. Yalnız, bu hücreler kontrol dışında büyüyerek normal hücrelere göre değişikliklere neden olursa kanserli hücre olarak anılmaktadır. Kalımsal olayların gerçekleştiği yer olan DNA, bir hasar ile karşılaştığı anda bunu onarmasına rağmen, eğer hücre kanserli olursa DNA hücreyi onaramaz yada öldüremez. Hücrelerin kontrol dışında büyüyerek diğer dokulara yayılmasıyla yeni hücreler de hızla oluşturulmaya başlamasıyla yeni oluşan hücrelerin DNA'ları hasarlı olmaktadır (Caraway et al., 2022).

Bu tez çalışmasında tümörlü bölgelerdeki DNA hasarını tespit etmek ve tedavisinde uygulamak için öncelikle akıllı ilaç dağıtım sistemleri geliştirilmiştir. İlaç dağıtım sistemleri olarak nanopartiküllerin tasarlanmasındaki ana hedefler, ilacın terapötik olarak optimal hız ve dozda hedeflenen bölgeye özgü iletimini sağlamak için partikül boyutunun, yüzey özelliklerinin ve farmakolojik olarak aktif maddelerin salınımını kontrol edilmesini içerir. Nanopartikül bazlı ilaçlar, ilacın dağılımını sağlamanın ve yan etkilerini azaltmanın yanı sıra, taşıma sırasında ve lokalizasyon yerinde ilacın salınımını kontrol edip sürdürür (Dineshkumar et al., 2013; Badawi and Hafez, 2022; Caraway et al., 2022). Nanoparçacıkların kontrollü salınım ve parçacık bozunma özellikleri, matris bileşenlerinin seçimi ile kolayca modüle edilebilir. Nanoparçacıkların ilaç yüklemesi nispeten yüksektir ve ilaçlar herhangi bir kimyasal reaksiyon olmadan sistemlere dahil edilebilir ve ilaç aktivitesinin sürdürülmesi için önemli bir faktördür. Bölgeye özgü hedefleme, hedef ligandların parçacıkların yüzeyine bağlanmasıyla veya manyetik kılavuzluk kullanılarak elde edilebilir. Nanopartikülleri ile oluşturulan ilaç taşıyıcı sistemler, oral, nazal, parenteral, intraoküler olmak üzere çeşitli uygulama yollarında kullanılabilir (Bhojani et al., 2010).

Akıllı ilaç dağıtım sistemlerindeki ana malzemelerden olan nanopartikül olarak hidroksiapatit kullanılmıştır. Nano boyutlu hidroksiapatit (n-HAP) kristalleri üretmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. En sık kullanılan yöntemler sol-jel yöntemi, mikro emülsiyon yöntemi, hidrotermal yöntem ve ıslak kimyasal yöntemi içerir (Mohd Pu'ad et al., 2019; Arokiasamy et al., 2022). Bunlar arasında hidrotermal yöntem uygulanabilirlik açısından kolay olduğu için en yaygın kullanılan yöntemdir (Nayak, 2010; Meng et al., 2016; Biedrzycka et al., 2021; Firdaus Hussin et al., 2022). Ancak birçok çalışma, hidrotermal yöntemle nano boyutlu hidroksiapatit (H-n-HAP) sentezleme tekniğinin, ilaç salınımını arttırıcı sürfaktan katkı maddeleri ile geliştirilebileceğini göstermiştir (Earl et al., 2006; Nayak, 2010; Yoshimura and Suda, 2017; Baskaran et al., 2021).

Hidroksiapatit (HAP) (Uchida et al., 1992; Pernal et al., 2017) üretim sürecinde bazı parametrelerin (sıcaklık, zaman, pH değeri) değiştirilmesi, üretilen yapının çözünürlüğünü ve kristallliğini etkiler. HAP başta ilaç taşıyıcı sistemler ve doku mühendisliği olmak üzere birçok alanda kullanılmaktadır. Biyotıpta seramiklerin 3 boyutlu üretiminin çoğu, kemikte doğal olarak bulunan mineralleri, yapıları ve mekanik özellikleri taklit eden saf seramik yapı iskelelerinin oluşturulması içindir. Ek olarak, mineralize kemikte bir kalsiyum fosfat olarak bulunması sayesinde, toz halindeki HAP da 3D imalatta yaygın olarak kullanılmaktadır (Trombetta et al., 2016).

Bu çalışmada kullanılacak diğer malzeme, ilaç salım kinetiğini arttırıcı özelliklere sahip bir sürfaktan ve biyoaktif madde olan grafen oksittir (GO) (Su et al., 2015, 2016; Taheriazam et al., 2023). Bu çalışmada HAP ile birlikte kullanılacak olan GO, düzlemde karboksilik asit, epoksit ve hidroksil grupları içeren bir atom kalınlığında grafen levhalardan oluşan yüksek oranda oksitlenmiş, kimyasal olarak modifiye edilmiş bir grafendir. Bir karbon nano materyal olan GO, daha fazla yüzey fonksiyonel grubuna sahip olduğu için hücreler arasında köprü görevi görmekte ve hücre adezyonunun arttırmaktadır (Zhou et al., 2017; Mariadoss et al., 2020; Zheng et al., 2022). Bazal düzlem ayrıca, hidrofobik ve kovalent olmayan işlevsellik için π - π etkileşim özelliklerine sahip değiştirilmemiş grafen alanlarından serbest yüzey π elektronları içerir. Bu nedenle GO, bir çözeltide hidrofobik molekülleri stabilize etmek için bir yüzey aktif madde olarak kullanılabilen amfifilik tabaka benzeri bir moleküldür (Sang et al., 2019; Taghzouti et al., 2019; Barabás et al., 2020; Liu et al.,

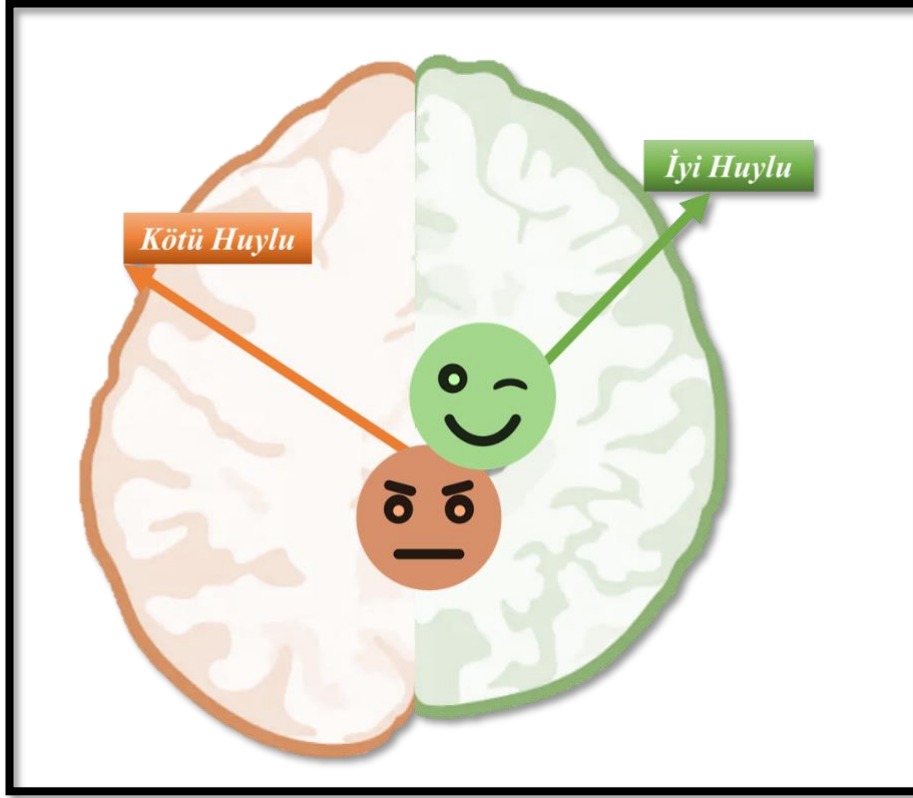
2021c; Yuan et al., 2022). GO düşük sitotoksikte ve antibakteriyel özelliklere sahiptir. Geniş yüzey alanı hacmi ve biyoyumluluk uygulamaları (Muñoz et al., 2019; Sharma and Mondal, 2020; Patil et al., 2021; Lagos et al., 2022). GO'nun mekanik özellikleri stresi tolere eder, böylece arayüz bağını ve kimyasal yapışmayı geliştirir (Doughty et al., 2019; Maiti et al., 2019; Liu et al., 2021b; Itoo et al., 2022; Kearns et al., 2022). Ayrıca GO nano levhaları, yükleme kapasitelerini artırarak ilaç salım uygulamalarında geniş yüzey alanına sahip bir malzeme olarak kullanılmaktadır (Yang et al., 2013; Roy and Jaiswal, 2017; Jain et al., 2021; Ghasemii et al., 2022). Bu konuda yenilikçi bir uygulama olarak; GO ve HAP üzerinde *in vitro* hücre canlılığı testleri yapılmış ve yüksek hücre canlılığı sergileyen bu nanokompozitlerin antibakteriyel çalışmalarının *E. Coli* büyümesini tamamen inhibe ettiği bildirilmiştir (Yousefi et al., 2017).

Kemoterapötiklerin lokalize veya hedefli olarak verilmesi, son trendlerde kemoterapi ile ilişkili normal dokulara gelişigüzel toksisiteyi sınırlamamak için kullanılmıştır. Yeni bir mikrotübül stabilize edici ajan sınıfının ilki olan Paklitaksel (PTX), çok çeşitli katı tümörler için etkili bir kemoterapötik ajan olarak kabul edilmektedir (Škubník et al., 2021; Song et al., 2021; Farghadani and Naidu, 2022; Yu et al., 2022). Bu oldukça etkili ilacın kanser tedavisinde klinik uygulaması, zayıf sulu çözünürlüğü ve zayıf oral biyoyararlanımı nedeniyle sınırlıdır. Bugüne kadar sadece iki ticari formülasyon geliştirilmiştir. Geliştirilen ilk formülasyon, intravenöz olarak uygulanan PTX'in çözünürlüğünü iyileştirmek için CremophorEL ve etanolün 1:1 karışımını kullanır. CremophorEL'in ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, nörotoksisite ve hipotansif vazodilatasyon gibi ciddi yan etkileri olduğu gösterilmiştir. PTX uygulamasındaki en son gelişme, Abraxane adı verilen albümine bağlı PTX nanoparçacıklarının enjekte edilebilir bir süspansiyonunun etkili sonuçlar göstermesidir. Bununla birlikte, kemik iliği supresyonu sadece doza bağımlı ve doz sınırlayıcı bir toksisite olmakla kalmaz, aynı zamanda nöropati toksisitesinin de geleneksel PTX formülasyonuna kıyasla önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (Barbuti and Chen, 2015; Hani et al., 2021; Li et al., 2021; Younes et al., 2022; Hashemi et al., 2023).

BİRİNCİ BÖLÜM

1. BEYİN TÜMÖRÜ VE AKILLI İLAÇ TASARIMI

Canlı organizmaların mükemmel bir yapıya sahip olmasıyla beraber hücrelerin bölünmesiyle kendilerini yenilemelerine rağmen, hücrelerdeki telomer yapısı birtakım genetik mutasyonlar neticesinde hiç kısaltılmaması durumunda hücrenin sınırsız bir şekilde bölünmeye başlamasından dolayı hücrenin aşırı çoğalıp birikmesine; akabinde, dokular içinde şişlik, yumru ve kitle oluşumuna sebebiyet vermektedir ve bu oluşan yumru ve kitleler tümör olarak adlandırılmaktadır (Housman et al., 2014; Bejarano et al., 2021; Zhang et al., 2022a). Aynı zamanda, tümörler çeşitli hastalıkların önemli belirtileri arasında yer alıp yaygın ismiyle kanser olarak öbür adıyla neoplazma (yeniden oluşan doku, ur) denilmektedir. Tümörler, canlı hücrelerinin bozulması ya da çeşitli nedenlerden ötürü dönüşümleri neticesinde durağan fonksiyonlarının dışında gelişen, hücrenin kontrolsüz büyümesi sonucunda olup bu yapıdaki tümörler yapısal olarak iki grupta ele alınmaktadır.



Şekil-1.1: Tümör Çeşitleri

Şekil-1.1’de görüldüğü üzere tümör iyi huylu ve kötü huylu olmak üzere iki başlık altında incelenir;

- İyi huylu tümörler (benign) büyümeleri yavaş olup vücuttaki uzak ya da farklı alanlara yayılmalarına rağmen, eğer bu tümörler, erken teşhis edilmemesi ya da tedavi edilmemesi durumunda ciddi ve ölümcül sonuçlara neden olmaktadır (Hakim et al., 2015; Maggio et al., 2021).
- Kötü huylu tümörler (Malignant) büyümeleri hızlı olmakla beraber vücuttaki uzak ya da farklı alanlara yayılıp buldukları organ, doku ve benzeri hücrelerin etrafında hızla büyümesiyle farklı bir alana metastaz (sıçrama) gerçekleştirmesi sonucunda vücudun işleyişine önemli ölçüde zarar vererek ölümcül sonuçlara neden olmaktadır (Lang et al., 2017; Kok et al., 2020; Luo et al., 2021; Lissidini et al., 2022).

Kötü huylu tümörler genellikle neoplazma diğer adıyla kanser olarak anılmaktadır (Caruso et al., 2014; Lang et al., 2017; Fede et al., 2021; Marin et al., 2021). Kafatasının hareketli eklemleri olmayan bir kemik yapısı olmasından ötürü

kafatasının genişleyememesi sonucunda tümör beyin içinde oluştuğunda beyinde baskı yapmaya başlar. Birincil beyin tümörleri beyinde başlar. Yalnız, eğer ikincil veya metastatik tümörler vücudun diğer bölgelerinde meydana gelip beyne uzanır. Aynı zamanda, beyin tümörleri beyinde çeşitli hızlarda yayılıp büyüme hızı beyin tümörünün konumuyla ilişkilidir (de Groot et al., 2018; Zhao et al., 2019; Fede et al., 2021; Park et al., 2021). Tümörün yeri de insan sinir sistemine zarar vermesi bakımında önem arz edip tümörün tedavisi tümörün boyutu, konumu ve türüyle de ilgilidir. Bebeklerde ve çocuklarda yeni hücreler büyümede ve gelişimi devam ettirmede oluşurken, yetişkinlerde yaşlı ve zarar gören hücrelerin yerini yeni hücreler almaktadır. Beyin tümörü ise MSS (Merkezi Sinir Sistemi) ya da beyinde hücrelerin anormal derecede büyümesidir (Aghili et al., 2009; Song et al., 2016; Dastmalchi et al., 2021; Oreškovic et al., 2021). Beyin tümörü; birincil (primer) beyin tümörleri ve ikincil (sekonder-metastatik) beyin tümörleri olmak üzere iki kategoride incelenip birçok farklı beyin tümörü bu iki kategori altında yer almaktadır. Bu nedenle beyin tümörü tedavisinde tümörün çeşidinin bilinmesi hayati öneme sahiptir (Baker et al., 2016; Patterson et al., 2020; Ostrom et al., 2021; Antonica et al., 2022). Birincil Beyin Tümörleri, Beynin kendi ya da yakın çevresindeki dokudan kaynaklı bir tümör olup bu tümörler iyi huylu (benign) ve kötü huylu (malign) olmak üzere kategorize edilirler (Dandık et al., 2015).

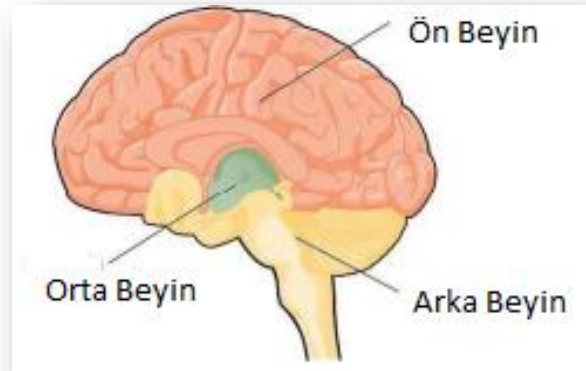
İyi huylu beyin tümörleri nispeten daha yavaş büyüyüp, tek bir bölgede kalmaya eğilimli olmasından dolayı yayılmamaktadır. İyi huylu tümörler operasyon sırasında doğru bir şekilde çıkartılırsa büyük oranda geri gelmemektedir. Ancak, tümör tamamen çıkartılmazsa yeniden büyüme riski oluşmaktadır (Ford et al., 2012). Kötü huylu tümörler, beynin ve omurga sisteminin diğer bölgelerine yayılan bir tümör olup hızla büyüme eğilimindedir ve metastatik olarak adlandırılan ikincil kanserlerdir ve vücudun başka bir yerinde başlayıp beyne yayılır. Beyin tümörleri ne kadar hızlı büyüdüklerine göre 1 ile 4 arasında derecelendirilir (Mahmoud et al., 2020; Antonica et al., 2022). 3. ve 4. derece beyin tümörü kötü huylu olarak nitelendirilirken, 1. ve 2. derece iyi huylu olarak nitelendirilir (Ford et al., 2012; Mahmoud et al., 2020; Panshin, 2022; Deng et al., 2023). Metastatik Beyin Tümörleri, vücuttaki başka bir organdaki dokuda (meme, akciğer vd.) meydana gelen ve kan dolaşımı yoluyla beyne göç eden bir kanser türü olmasından dolayı bu tümörler kötü huylu tümör olarak kabul

edilmektedir (Wrensch et al., 1993; Bovenberg et al., 2013; Schiff et al., 2015; Saeedi et al., 2019; Kiskova et al., 2020; Wu et al., 2021; Antonica et al., 2022; Kim and Lee, 2022).

Beyin tümörlerinin teşhisi, hastanın farklı şikayetleri ile başlayıp doktor, hastanın reflekslerinin, gücünün, duyularının, dengesini ve sinirlerinin ne kadar iyi çalıştığını anlamaya çalışarak, eğer doktor tümör olduğundan şüphelenmesi durumunda beyin tümörlerinin teşhisine ulaşmada başka muayene teknikleri uygular. Öncelikle, genel olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile bir beyin tümörünün kesin teşhisi başlayarak, beyin tümörünün belirlenmesinin akabinde yaygın olarak biyopsi veya ameliyatla beyin tümörünün türüne karar vererek. Kısacası, beyin dokusundan beyin tümörünün bir kısmı alınarak uzmanlar tarafından incelenir. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (CBT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) başlıca beyin tümörlerinin görüntüleme yöntemleridir. Tıbbi görüntü işlemenin bir alt dalı olan beyin tümörü segmentasyonu, beynin MR görüntüsündeki tümörlerin belirlenmesi ve sınırlarının tespit edilmesi işlemidir (Işın et al., 2016; Abd-Ellah et al., 2019; Wadhwa et al., 2019; Dhole and Dixit, 2022; Latif et al., 2022; Ranjbarzadeh et al., 2023; Soomro et al., 2023).

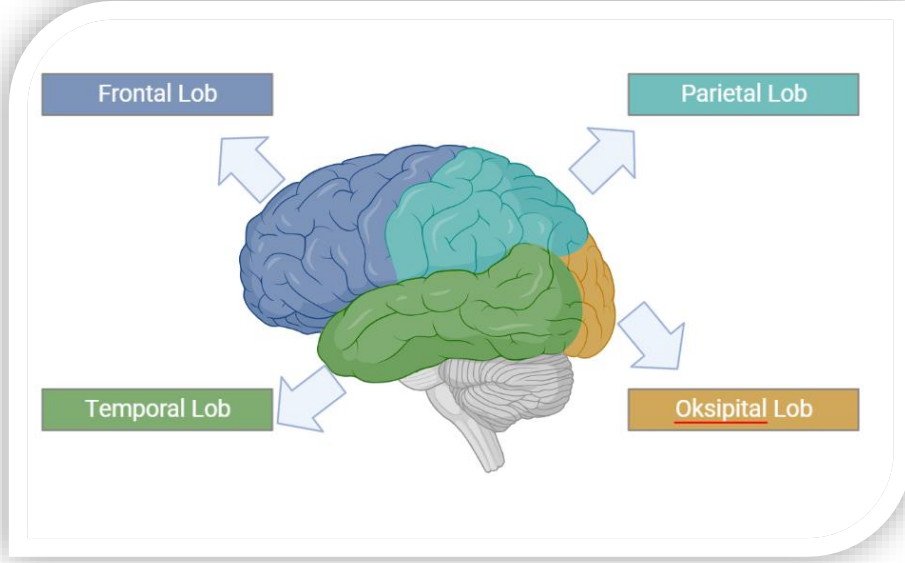
1.1. BEYNİN YAPISI VE BÖLÜMLERİ

Beyin, insan vücudundaki en büyük ve karmaşık yapılardan biri olup, trilyonlarca bağlantıyla iletişim kuran 100 milyardan fazla sinirden ve birlikte çalışan birçok özel alandan oluşmaktadır (González-Villà et al., 2016; Zhang et al., 2021; Kemp et al., 2022). Beyin; ön beyin, orta beyin ve arka beyin olmak üzere üç temel bölümde incelenmektedir. Arka beyin, nefes alıp verme, kalp atış hızı vs. hayati öneme sahip fonksiyonları kontrol edip üç temel birime ayrılabilir: omuriliğin üst kısmı, beyin sapı ve serebellum. Orta beyin, beyin sapının üst kısmında yer alıp bazı refleks hareketlerinin ya da istemli hareketlerin kontrolünü sağlamaktadır. Ön beyin ise insan beyninin en büyük ve gelişmiş parçası olup serebrum ve onun altındaki yapılardan oluşmaktadır. Beyin resimlerine bakılınca görülen genellikle serebrum olup, serebrum derin bir yarıkla iki yarım küreye ayrılarak, iki yarıküre, birbirleriyle alt tabakada yer alan sinir lifleri aracılığıyla iletişim kurarlar (Yang et al., 2022).



Şekil-1.2: Beynin Temel Bölümleri (Peper et al., 2007)

Beyin, vücudun kontrol merkezi olup kalp, akciğerler gibi tüm organlarla koordineli bir şekilde çalışmasının yanı sıra, görme, duyma, koku alma, dokunma, tatma duyularımız beyne bağlıdır. Örnek olarak tat alma duyusu, damaktan alınan sinyaller beyne iletiildiği ve kodu çözüldüğü anda mümkün olmaktadır (Valkenborghs et al., 2019). Vücudun hareketi, konsantrasyon, planlama, kişilik, kelimelerin anlamı, problem çözme, konuşma, duygusal tepkiler, koku alma gibi fonksiyonlar frontal lob aracılığıyla sağlanmaktadır. Oksipital lob; görme, beyincik; ince kas kontrolü, denge ve koordinasyonu sağlarken temporal lob ise işitme, yüzleri tanıma, duygu ve uzun süreli hafızayı sağlar. Mutluluk, üzüntü ve aşk gibi duygular limbik lob aracılığıyla kontrol edilirken; dokunma ve baskı, damak zevki, vücut bilinci parietal lob tarafından kontrol edilir (Valkenborghs et al., 2019).



Şekil-1.3: İnsan beyninde bulunan loblar

1.2. BEYİN TÜMÖRÜNÜN SINIFLANDIRILMASI

Beyin kanseri dereceleme sistemi kullanılarak 4 farklı derecede incelenerek tedavi için tümöre nasıl bir operasyon ya da bakım yapılacağına yardımcı olur (Fox et al., 2014). Dünya genelinde şu an için Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) belirlemiş olduğu sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Günümüzde uzmanlar tümör büyümesiyle gelişmesini saptamak için, tümörün fonksiyonuna ve özelliklerine bakarak hareket ederler. Beyin tümörünü belirlemede kullanılan bazı başlıklar; boyut ve konum, etkilenen doku veya hücrelerin türü, rezektabilite (tümörün bir kısmının veya tamamının ameliyatla çıkarılabilme olasılığı), kanserin beyin veya omurilik içinde yayılması, kanserin beyin veya merkezi sinir sisteminin ötesine yayılma olasılığı.

Beyin kanseri derecelendirme olarak vücuttaki diğer kanseri türlerine göre farklılık gösterir. Örneğin; meme kanserinde tümör vücuttaki konumuna, boyutuna ve yayılma olasılığına göre evrelendirilip, beyin tümöründe ise tümör derecelendirilirken tümürlü hücrelerin mikroskop altında ne kadar agresif görüldüğüne bakılmaktadır (Patel et al., 2020; Choudhari et al., 2021; Kukreja et al., 2022; Wei et al., 2022). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen ve günümüzde tümörün derecelendirilmesinde kullanılan 4 evre şöyledir:

- **Derece I:** Tümör nadiren yakın dokulara yayılıp yavaş büyür ve tümörü ameliyatla tamamen çıkarmak mümkün olabilir.
- **Derece II:** Tümör yakındaki dokulara yayılabilmesine rağmen yavaş büyür ancak tekrarlayabilir.
- **Derece III:** Tümörün yakındaki dokulara yayılma olasılığı yüksek olup hızla büyür. Bu derecede olan tümör hücreleri normal olan diğer hücrelere nazaran farklı görünür.
- **Derece IV:** Bu evredeki tümör hücreleri normal olanlara benzemeyip çok hızlı büyüyerek yayılır.

1.3. TÜMÖR TESPİTİNDE KULLANILAN ARAÇ GEREÇLER

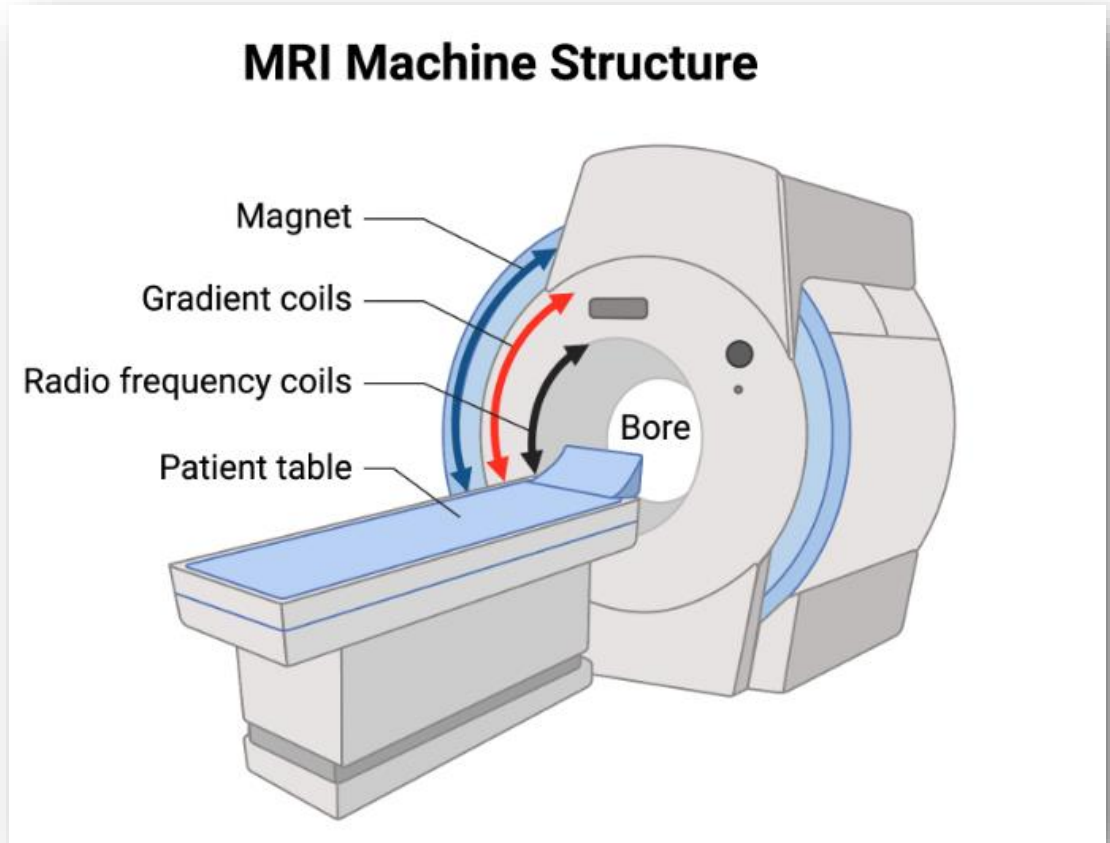
Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi gibi cihazlar günümüzde tümör tespitinde kullanılmaktadır. 1970'ten bu yana MRG'nin kullanılması giderek yaygınlaşarak tümör tespitinde uzmanlara yardımcı olmasına rağmen, bu cihazlar tümör için otomatik bir tespit vermediklerinden ötürü tamamen insan gözüyle tanınır, bu da hatayla hasta sayısına bağlı olarak fazla zaman ve konsantrasyon kaybını beraberinde oluşturmaktadır (Torkzad et al., 2010; Vijayalaxmi et al., 2015). Otomatik bir tümör tespit sisteminin varlığı, tüm dünya genelinde tümör çeşitleri ve insan sayısı düşünülünce hem sağlıkçılar açısından hem de hastalar açısından oldukça faydalı olacaktır. Sağlık sistemindeki aksaklıklarla hatalar, görüntü işleme yöntemlerindeki tüm ilerlemelerden dolayı minimize edilebilir. Hastanın yatay olarak uzanabileceği hareket eden bir masa ve baş kısmında dönen bir tarayıcıdan oluşmasının yanı sıra, X-ışını ve bilgisayardan oluşan bir sistemdir. Doku taranırken vücuda X-ışınları gönderilerek, burada tek bir görüntünün yerine birden fazla kesit alınıp birleştirilerek görüntü elde edilir. Örneğin, tarayıcı X-ışınları yollayarak beyin etrafından dönen çok sayıda dilimler halinde görüntüler elde edilip, daha sonra bu dilimler bilgisayar yardımıyla bir araya getirilir (Gassenmaier et al., 2021; Varela et al., 2022; Fraga Rivas et al., 2023).

Bilgisayarlı tomografiyle dokular hakkında ayrıntılı bilgiler elde etmek mümkün olup, özellikle de bazı tümör tiplerinde bilgi sahibi olmak adına kontrast

iyileştirme ve kontrast iyileştirme olmadan kullanılabilir. Beyin tümörü için MRG kadar çok tercih edilmemekle birlikte vücuttaki anormallikleri saptamak için başvurulan bir tekniktir (Gulsin et al., 2021; Nobel et al., 2022).

1.3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme

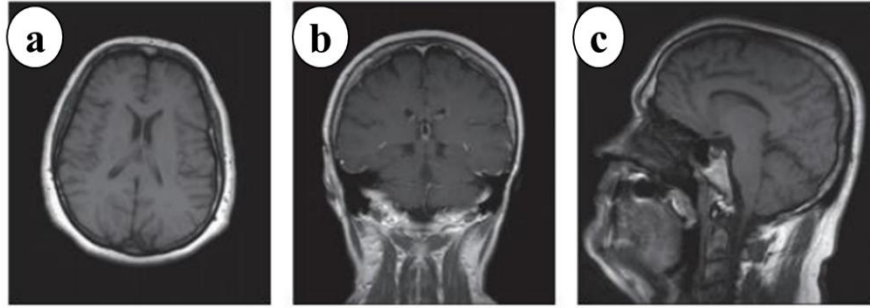
Manyetik Rezonans Görüntüleme, beyin görüntülemeye kullanılan radyolojik görüntüleme tekniklerinden biri olup 1971 senesinde Paul C. Lauterbur tarafından geliştirilmiştir ve aynı tarihte Raymonda Damadian ise MRG ile tümörlü dokuları tespit edebilmiştir (Katti et al., 2011; Reda et al., 2021).



Şekil 1.4: MRI cihazının yapısı (Koptuyug et al., 2023)

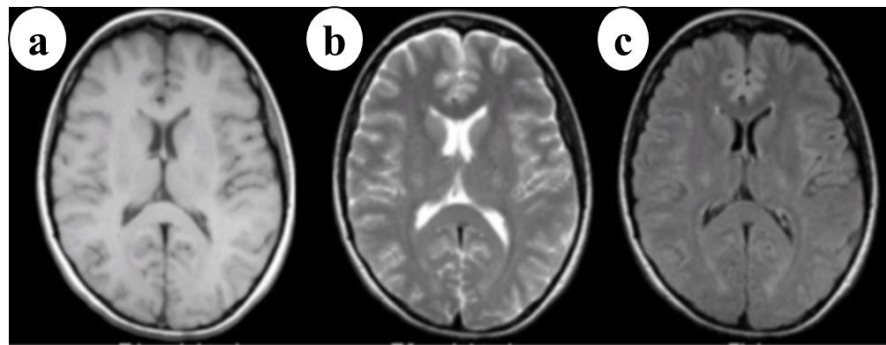
Cihazın silindirik yapının içerisinde güçlü elektromanyetik bir alan yer alıp, hastanın vücuduna gönderilen radyo dalgaları vücuttaki hidrojen atomlarının salınımına sebep olmasından dolayı görüntüleme gerçekleşmektedir (Lotze et al.,

2022; Varela et al., 2022). MRG vücuttaki farklı dokular arasında iyi bir kontrast sağladığından dolayı iyi bir görüntüleme tekniği olmaktadır. MRG, iyonize edilmiş radyasyon kullanmadığından dolayı beyin kanseri vb. hastalıkların teşhis edilmesinde diğer cihazlarla ve görüntüleme teknikleriyle mukayese edildiğinde avantajlıdır (Varela et al., 2022). MRG cihazı ile elde edilen görüntüler üç farklı düzeydedir. Şekil 1.3.1.2’de görülmek üzere bunlar aksiyel, koronal ve sagittal’dır. Aksiyel görünümde kesitle yukarıdan aşağıya, koronal görünümde ardakan önce ve sagittal görünümde sodan sağa doğru kesitler elde edilmektedir.



Şekil-1.5: Beynin MR görüntüsüne ait kesit görüntümler (a) Aksiyel (b) Koronal (c) Sagittal (Szczepanek et al., 2020)

X-ışınları ve BT taramalarında iyonize radyasyon kullanılırken MRG’de güçlü manyetik alanla radyo frekans ile iyonize olmayan elektromanyetik alan kullanılır. Günümüzde çoğunlukla T1, T2 ve Flair gibi MRG tipleri kullanılmasının yanı sıra gelişme aşamasında olan MRG tipleri de bulunmaktadır (Szczepanek et al., 2020).



Şekil-1.6: (a) T1-ağırlıklı MRG, (b) T2-ağırlıklı MRG, (c) FLAIR (Szczepanek et al., 2020)

T1-ağırlıklı MRG, T1 (spin-kafes) dinlenme zamanında değişik dokuların farklılıklarını gösteren standart taramaları olup güçlü bir kontrast farkı oluşturduğundan dolayı gri ve beyaz maddelerin ayrımını sağlayıp vücuttaki su-yağ içeren dokuları ayırmakta kullanılır. Su içeren dokular daha karanlık olurken yağ içerenler parlak olur; ancak, ödem ve lezyon karanlıkken kan ve yağ dokuları parlak bir görüntüye sahip olur (Szczepek et al., 2020).

T2-ağırlıklı MRG, MRG’de kullanılan taramalardan biri olup T1-ağırlıklı taramalardaki görüntülere benzer şekilde su ve yağ dokuları ayrıştırılır. T1’in aksine su içeren dokular parlak olurken yağ dokular karanlık olur. Ancak, ödem ve lezyonların çoğu ve kan ise parlak bir görüntüye sahip olur (Szczepek et al., 2020). FLAIR MRG, beyindeki lezyonların ve MSS lekelerinin görüntülenmesinde kullanılabilmesinden dolayı, FLAIR taramalarında patolojilerin çoğunluğu parlak bir görünüme sahip olarak görüntülenir (Szczepek et al., 2020).

1.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Hastanın yatay olarak uzanabileceği hareket eden bir masa ve baş kısmında dönen bir tarayıcıdan oluşmasının yanı sıra, X-ışını ve bilgisayardan oluşan bir sistemdir. Doku taranırken vücuda X-ışınları gönderilerek, burada tek bir görüntünün yerine birden fazla kesit alınıp birleştirilerek görüntü elde edilir. Örneğin, tarayıcı X-ışınları yollayarak beyin etrafından dönen çok sayıda dilimler halinde görüntüler elde edilip, daha sonra bu dilimler bilgisayar yardımıyla bir araya getirilir.

Bilgisayarlı tomografiyle dokular hakkında ayrıntılı bilgiler elde etmek mümkün olup, özellikle de bazı tümör tiplerinde bilgi sahibi olmak adına kontrast iyileştirme ve kontrast iyileştirme olmadan kullanılabilir. Beyin tümörü için MRG kadar çok tercih edilmemekle birlikte vücuttaki anormallikleri saptamak için başvurulan bir tekniktir (Tolonen et al., 2021).

1.3.3. Pozitron Emisyon BT (PET)

Tek Foton Emisyon BT, PET ile benzer özelliklere sahiptir. Vücuda önceden verilen radyoaktif madde ile vücut taranıp radyoaktif maddenin tutulma oranları görüntülenir. Yine PET’te olduğu gibi beyin görüntülemeleri için tek başına uygulanan bir teknik olmamasından dolayı, MRG ve BT’den elde edilen verilere tamamlayıcı

olmak için kullanılıp, yüksek ve düşük tümör evrelerini saptamada kullanılabilir (Lim et al., 2019; Aslan et al., 2020; Trotter et al., 2023).

1.3.4. Tek Foton Emisyon BT (SPECT)

Tek Foton Emisyon BT, PET ile benzer özelliklere sahiptir. Vücuda önceden verilen radyoaktif madde ile vücut taranıp radyoaktif maddenin tutulma oranları görüntülenir. Yine PET’te olduğu gibi beyin görüntülemeleri için tek başına uygulanan bir teknik olmamasından dolayı, MRG ve BT’den elde edilen verilere tamamlayıcı olmak için kullanılıp, yüksek ve düşük tümör evrelerini saptamada kullanılabilir (Israel et al., 2019; Arabi et al., 2021; Shao et al., 2021; Kowalewska et al., 2022).

1.3.5. Manyetoensefalografi (MEG)

MEG cihazı eski tip saç kurutma cihazına benzer bir sisteme sahip olup, bir bilgisayar aracılığıyla kafatasından görüntüler elde edilmektedir. MEG küçük elektrik akımları vererek beynin sinir akımlarını oluşturarak akım sonucu oluşan manyetik alanı ölçer. Dolayısıyla, bu görüntüleme tekniği, beyin içerisindeki kısımların birbirleriyle nasıl etkileşim halinde olduğu bilgisi elde edilir (Allen et al., 2021; Kim and Davis, 2021).

1.3.6. X-Işınları (X-Rays)

Beyinde meydana gelen tümör veya kafatasında oluşan kireçlenme gibi durumları saptamada X-ışınları kullanılarak elde edilen görüntülerin bilgisayara aktarılmasıyla uzmanların yorumlanmasına olanak sağlar (Brisard et al., 2020; Le Houx and Kramer, 2021; García-Moreno et al., 2023).

1.3.7. Laboratuvar Testleri ve Biyopsi

Günümüzde laboratuvar teknikleri beyin tümör ile ilgili birçok araştırma yapılarak beynin DNA’sı gibi yapılarla alakalı bilgiler edinilerek, kandaki maddelerin ölçümünün yapılmasıyla klinik uygulamalara destek sağlamaktadır (Olson, 1991; Wissman, 2022). Tümörden alınan dokuların incelenmesi biyopsi işlemiyle gerçekleştirilip, alınan parçalar düzenli olarak patoloğlar tarafından teste tabi tutulup analiz edilir.

1.4. İlaç Taşıyıcı Sistem Tasarımında Kullanılan Biyomalzemeler

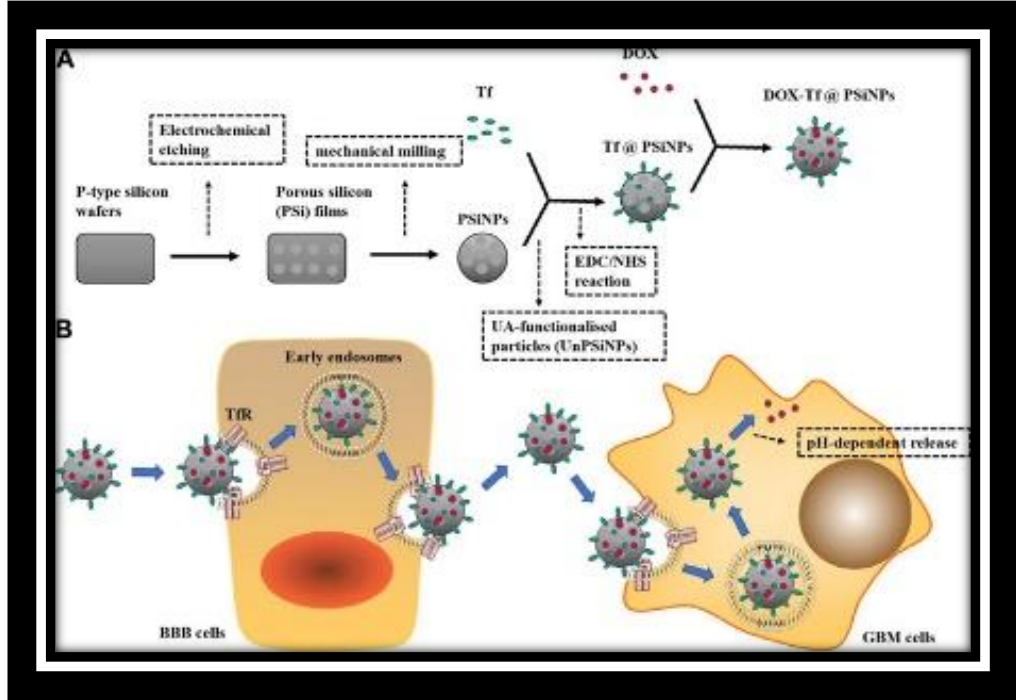
Son yıllarda, birçok inorganik malzeme (metalik olmayan ve metal) ve organik malzeme (doğal polimerler, lipozomlar, eksozomlar ve dendrimer) iletim taşıyıcıları olarak çalışılmış ve antitümör etkisini optimize etmek için en iyi boyut, şekil ve yüzey özelliklerine sahip çok işlevli ilaç sistemleri olarak tasarlanmıştır.

1.4.1. Metalik Olmayan Nanopartiküller (NP)'ler

Silisyum ve karbon, insan yaşamıyla yakın ilişki içinde olan en önemli metal olmayan maddelerdir. Kendilerine özgü fiziksel/kimyasal özellikleri, düşük maliyet ve yüksek biyoyumluluk avantajları nedeniyle, kanser teşhisi ve tedavisi için nanotaşıyıcılar yapmak için kullanılabilirler (Lu et al., 2013). Son yıllarda, silikon NP'ler (SiNP'ler), gözenekli SiNP'ler (PSiNP'ler), grafen ve grafen oksit (GO) gibi metalik olmayan NP'ler, özellikle kanser tedavisi için ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi için yeni bir alan olarak ortaya çıkmıştır (Liu et al., 2021a).

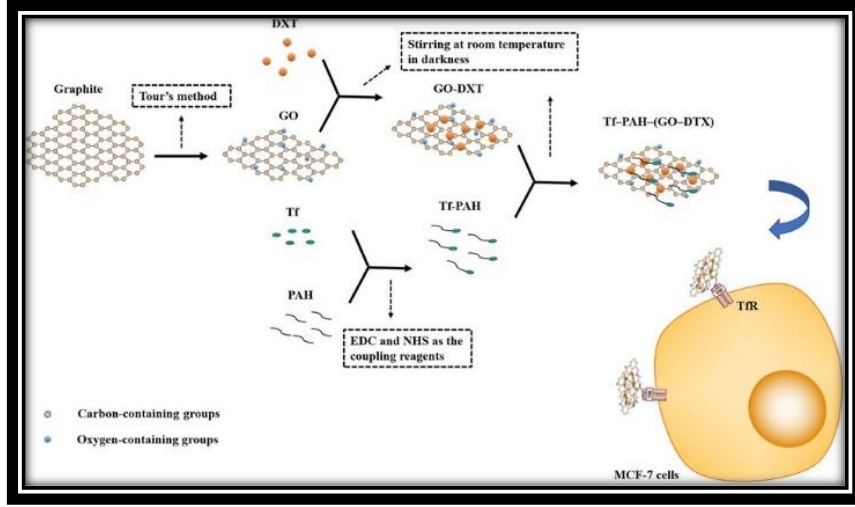
SiNP'ler deiyonize su içine femtosaniye lazer ablasyonu ile hazırlanmıştır. SiNP'ler kanser tedavisinde biyoyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik, düşük sitotoksikite ve genotoksikite gibi birçok avantaja sahiptir ve hücreler ve dokular tarafından tamamen parçalanabilir (Liu et al., 2021a). Ayrıca SiNP'ler, oda sıcaklığında fotolüminesans, foto eksitasyon altında singlet oksijen üretimi ve kızılötesi radyasyon kaynaklı ve ultrason kaynaklı hipertermi özellikleri nedeniyle kanser tedavisi için fotodinamik terapi ve radyofrekans hipertermi de sağlayabilir. Elektrokimyasal olarak hazırlanan gözenekli silikonun mekanik olarak öğütülmesiyle üretilen PSiNP'ler biyoyumluluk, biyo-bozunurluk, yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve çok yönlü yüzey modifikasyonlarına sahiptir (Tamarov et al., 2014). NP'ler yüzeyinde hedef molekülün immobilizasyonuna izin verirken, yüksek miktarlarda hidrofobik ilaçların gözeneklere vektörleştirilmesi için bir platform sunan çözünmüş nanokaplar olarak kullanılabilirler. PSiNP'ler tümör görüntüleme, kemoterapi, fotodinamik terapi, gen terapisi, immünoterapi ve hedefe yönelik terapi gibi kanser teranostikleri için potansiyel uygulamalar sergilemiştir. Şekil-1.7'de gösterildiği gibi, transfebrin (Tf)-konjuge PSiNP'ler, yüksek ilaç yükleme kabiliyeti gösteren yeni bir glioblastoma multiforme (GBM) hedefleyici NP türü (DOX-Tf@PSiNP'ler) olarak DOX ile yüklenmiştir. NP'ler, kan-beyin bariyeri (BBB) ve GBM hücrelerinin

yüzeylerinde aşırı eksprese edilmiş Tf reseptörleri (TfR'ler) ile birleştirilebilir, klattrin aracılı endositoz altında içselleştirme verimliliğini artırabilir ve DOX'un hücre içi salınımını kontrol edebilir. *In vitro* BBB modelinde, serbest DOX ile karşılaştırıldığında, DOX-Tf@PSiNPs, BBB boyunca GBM hücrelerine karşı daha yüksek sitotoksosite gösterir (Tamarov et al., 2014).



Şekil-1.7: DOX-Tf@PSiNP'lerin tasarımı ve salım kinetiği etkinliği şeması (Luo et al., 2019)

Başka bir çalışmada Şekil-1.8'de GO tabanlı nanotaşıyıcılar (Wu et al., 2016), TfR'ye hedefli ve spesifik birikim sağlayan Tf-poli (alliamin hidroklorür) (PAH) ile işlevselleştirilerek güçlü hidrofobik doketaksiel (DTX) kanser ilacı üzerine çalışma gerçekleştirilmiştir (Nasrollahi et al., 2016). Hedeflenmemiş taşıyıcı ve serbest DTX ile karşılaştırıldığında, umut verici bir nanotaşıyıcı olarak Tf-PAH-(GO-DTX) MCF-7 hücrelerine daha yüksek miktarlarda alınabilmiş ve bu da DTX'in sitotoksitesini önemli ölçüde artırmıştır.



Şekil-1.8: Tf-PAH-(GO-DTX) tasarımı şeması.

GO ve DTX karışımı, GO-DTX'i hazırlamak için karanlıkta oda sıcaklığında 24 saat boyunca karıştırılmıştır. Tf-PAH, bağlama reaktifleri olarak EDC ve NHS aracılığıyla Tf'nin COOH grupları ile PAH'ın NH₂ grupları arasında amid bağlarının oluşturulmasıyla sentezlenmiştir. Tf-PAH-(GO-DTX), GO-DTX ve Tf-PAH karışımının oda sıcaklığında 10 saat boyunca karanlıkta karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Tf-PAH-(GO-DTX), toksik etki gösterecek olan TfR'yi hedef alarak MCF-7 hücrelerine alınmıştır (Nasrollahi et al., 2016).

1.4.2. Metal NP'ler

Metaller yeryüzündeki doğal elementlerdir ve endüstri, tarım, tıp ve günlük yaşamımız gibi çeşitli alanlarda uygulamaları mevcuttur. Nanomalzemeler açısından, metaller de metal NP'leri (MtNP'ler) sentezlemek için kullanılmıştır. AgNP'ler, AuNP'ler, ZnO NP'ler, Fe₂O₃ NP'ler, CuO NP'ler ve Al₂O₃ NP'ler, mekanik aşındırma, foto indirgeme, kimyasal elektroliz, bakteri ve bitkiler gibi organizmalar tarafından sentezleme yoluyla MtNP'ler sentezlemek için kullanılan en yaygın malzemelerdir. MtNP'ler, sadece kendi karakteristik fizikokimyasal özelliklerine sahip olmakla kalmayıp aynı zamanda antimikrobiyal, antikanser, katalizör, optik, elektronik ve manyetik özellikler de içermekte; biyoloji, gıda, tarım, mühendislik, elektronik, kozmetik ve tıp gibi farklı alanlarda yaygın olarak uygulanmakta ve gıda ve biyomedikal cihazlarda da kullanılmaktadır. Çalışmalar, AgNP'lerin ve AuNP'lerin sitotoksiteleri nedeniyle kanser araştırmalarında yaygın olarak kullanıldığını

göstermiştir. Bu NP'ler tek başlarına kullanılmalarının yanı sıra peptitler, antikorlar ve DNA/RNA veya oligonükleotitler gibi biyomoleküler maddelerle de birleşebilirler (Fang et al., 2020; Liu et al., 2021a; Zhang et al., 2022b; Chen et al., 2023; Kong et al., 2023).

Biyomedikal araştırmalarda, fiziksel sentezin yüksek enerji tüketimi ve düşük verimi ve kimyasal sentezde toksik çözücülerin katılımı ve zararlı yan ürünlerin oluşumu nedeniyle, biyolojik olarak sentezlenen (yeşil) MtNP'ler, bu eksiklikleri iyileştirmek için biyoaktif bitki bileşikleri için ekonomik, biyoyumlu, toksik olmayan ve çevre dostu olma avantajlarını göstermiştir.

1.4.3. Doğal Polimer NP'ler

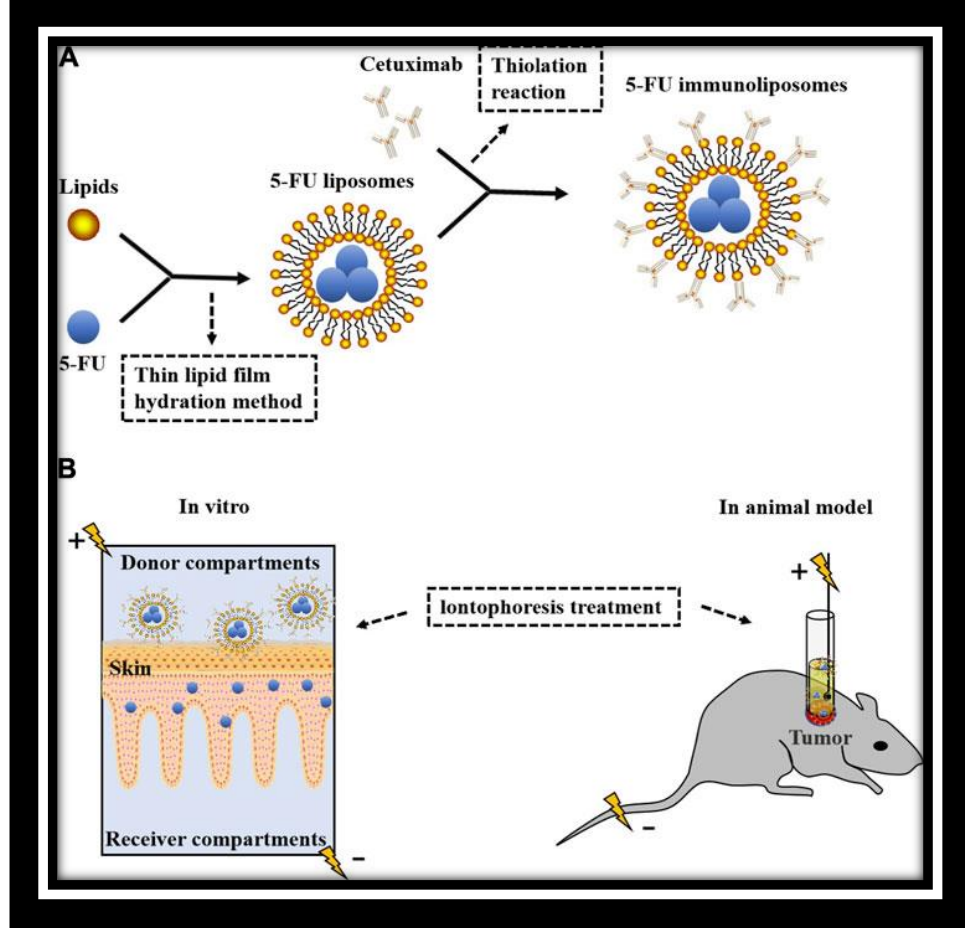
Doğal moleküler malzemeler olarak glikan (Kitosan) veya protein (albümin ve ferritin), iletim taşıyıcıları oluşturmak için sıklıkla kullanılmıştır (Wicki et al., 2015). Kitinin bir türevi olan Kitosan (CS), biyoyumluluk, biyo-bozunurluk, toksik olmama, antibakteriyel aktivite, yara iyileştirme yeteneği ve antikanser özelliklere sahip doğal bir biyopolimerdir (Anitha et al., 2011, 2012, 2014). Bu özellikleri nedeniyle, doku mühendisliği ve yara iyileşmesi için biyomalzemeler ve ilaç, gen ve polipeptit teslimatları için taşıyıcılar gibi birçok uygulamaya sahiptir. Bununla birlikte, CS'nin sudaki zayıf çözünürlüğü uygulamasını sınırlamaktadır. Bu kusurun üstesinden gelmek için, CS'nin fonksiyonel grupları hidroksil ve amino grupları ile modifiye edilerek, yara iyileşmesi, biyo-görüntüleme, doku mühendisliği ve ilaç/gen iletimi gibi çok sayıda biyomedikal uygulamaya sahip hidrofilik bir modifikasyon olarak karboksimetilasyon yoluyla CS çözünürlüğünü artıran karboksimetil CS (CMC) gibi CS türevleri oluşturulmuştur (Anitha et al., 2014). Ayrıca, CMC'nin TPP veya CaCl₂ ile iyonik çapraz bağlanmasıyla CMC NP'leri elde edilmiştir. CS ve CS türevleri ile hazırlanan NP'ler tipik olarak mukus membranlarına yapışabilen ve ilaç yükünü sürekli bir şekilde serbest bırakabilen pozitif bir yüzey yüküne ve mukoadhezif özelliklere sahiptir. CS tabanlı NP'ler, kanser tedavisinde paranteral olmayan ilaç dağıtımında çeşitli uygulamalara sahiptir. CS NP'ler ayrıca CS'nin çözünürlüğü nedeniyle pH'a bağlı ilaç salınımı sergiler. CS türevleri, ilaçların NP'lerden salınımını değiştirir, ayarlanabilir ilaç salınımı sağlar ve yüklenen ilaçların farmakokinetik profilini etkiler.

Karaciğerde sentezlenen en bol plazma proteini olan albumin, asidik ve hidrofilik bir protein olarak, tümörisidal aktiviteyi artıran antikanser ilaçların hedefli dağıtımı için bir taşıyıcı olarak protein bazlı nanomalzemeler arasında önemli bir rol oynamaktadır (Karimi et al., 2016; Jung et al., 2019). Sığır serum albümini (BSA), yaklaşık 69 kDa moleküler ağırlığa sahip tek bir zincire bağlı 583 amino asitten oluşan globüler, glikozillememiş bir proteindir. BSA, bulunabilirliği, düşük maliyeti, saflaştırılması ve stabilitesi nedeniyle nano tıbbın hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç dağıtımı için çok yönlü protein taşıyıcıları olan BSA NP'lerin toksik olmadığı, immünojenik olmadığı, düşük maliyetli olduğu, biyouyumlu olduğu, in vivo olarak kolayca metabolize edildiği ve suda çözünmediği gösterilmiştir. Genel olarak, BSA NP'lerin antitümör ilaçlarla veya farklı fizikokimyasal özelliklere sahip terapötik ajanlarla yüklenmesi iki yolla gerçekleştirilebilir: 1) kovalent konjugasyon: curcumin (CUR) gibi ilaçlar veya terapötik ajanlar, BSA üzerindeki amino ve karboksilik gruplarla kovalent olarak konjuge edilebilir; 2) kovalent olmayan konjugasyon: DOX, 5-FU, PTX yükleme gibi ilaçlar veya terapötik ajanlar üzerinde kapsülleme, hidrofobik ve elektrostatik etkileşim dahil olmak üzere kovalent olmayan yaklaşımlar gerçekleştirilebilir (Huang et al., 2018).

1.4.4. Lipozomlar

Lipozomlar hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçları taşıyabilen, sulu bölmelerle ayrılmış bir veya daha fazla konsantrik fosfolipit çift katmanlı veziküllerdir ve uzun yıllardır kapsamlı bir şekilde incelenmektedir (Feng et al., 2017; Hatamipour et al., 2022). Biyolojik olarak inert ve biyouyumlu olan lipozomlar, istenmeyen toksik veya antijenik reaksiyonlara neden olmayan antikanser ilaçların verilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca, lipozomlar uygun ligandlarla (peptitler, antikorlar vb.) modifiye edilerek hedefe yönelik lipozomlar oluşturabilir ve antikanser ilaçları vermek için aşırı eksprese edilmiş reseptörler kenetlenme bölgeleri olarak kullanılabilir. Şekil-9'da, cetuximab-IL'ler EGFR-pozitif kanser hücreleri tarafından lipozomal alımı artırmaktadır. Anti-EGFR antikoru kemoterapötik bir ilaçla birleştirerek SCC'nin etkinliğini artırabilen, setuksimab ile modifiye edilmiş 5-FU içeren bir IL geliştirilmiştir. IL'ler ile iyontoforez, 5-FU'nun SCC'lere penetrasyonunu artırabilir

ve SCC için daha umut verici bir terapötik strateji haline gelen hücre çoğalmasını ve istilasını azaltmada subkutan enjeksiyondan daha etkilidir (Petrilli et al., 2018).



Şekil-1.9: IL'lerin hazırlanması ve in vitro ve in vivo iyontofrez tedavisi şeması

5-FU lipozomları, ince lipid film hidrasyon yöntemiyle 0,1 ilaç-lipit oranına göre 5-FU'nun lipidlerle kaplanması ve ardından 5-FU IL'leri oluşturmak için tiyolatlı setuksimab ile bağlanmasıyla hazırlanmıştır. İn vitro olarak, IL'lerle iyontofrez 5-FU'nun cilde nüfuz etmek oranını artırmış ve canlı epidermiste birikmiş ancak alıcı bileşenlere girmemiştir. İmmünopolizom iyon iletimi, hayvan modellerinde tümörlerin tedavisinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (Petrilli et al., 2018).

1.4.5. Eksozomlar

Eksozomlar, memeli hücreleri tarafından salgılanan hücre dışı veziküllerdir. Fosfolipid çift katmanlı hücre zarından oluşurlar, iletim elektron mikroskobu altında

nano boyutta (50 ile 100 nm) fincan şeklinde yapılardır (Batrakova and Kim, 2015; Kang et al., 2017). Eksozomların yüzeyinde ALIX, tetraspaninler (CD9, CD63, CD81), integrinler ve hücre içi endozomal kökenlerini yansıtan hücre adezyon molekülleri (CAM) dahil olmak üzere çeşitli etiketli proteinler ve ligand proteinleri vardır ve bunlar hedef hücrelere bağlanır ve yüklerini taşır (Van den Boorn et al., 2013). Eksozomlar stabilite, biyouyumluluk, düşük immünojenite ve dolaşımında düşük toksisiteye sahiptir ve özelliklerine ve spesifik hücresel eğilime sahip kökenlerine dayalı olarak hastalık dokularını ve/veya organlarını hedeflemek için kullanılabilir. Son zamanlarda, doğal biyomalzemeler ve işlevselleştirilmiş NP'ler olarak eksozomlar tarafından inşa edilen eksozom-biyomimetik NP'ler, etkili bir ilaç dağıtım platformu olarak büyük ilgi görmüştür. Genel olarak, eksozom-biyomimetik NP'ler yinelemeli fiziksel ekstrüzyon veya donma/çözülme döngüleriyle kaynaştırılır, bu da eksozom membranlarındaki protein bütünlüğünü etkileyerek kanser tedavisine müdahale edebilir (Van den Boorn et al., 2013; Tenchov et al., 2022).

1.4.6. Dendrimer

Dendrimerler, üç boyutlu, dallanmış, yüksek oranda monodispers, kademeli sentetik makromoleküler nanoskopik (1-100 nm) mimariye sahip nispeten yeni bir sentetik dendritik polimer türüdür (Chauhan, 2018; Huang and Wu, 2018; Nikzamir et al., 2021). Dendrimer mimarisi, suda çözünmeyen ilaçların çözündürülmesi için yeni bir strateji sunar ve boşluk alanları (moleküler tuzaklama ile), dallanma noktaları (hidrojen bağı ile) ve dış yüzey grupları (yük-yük etkileşimleri ile) dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar kullanarak ilaç hapsi için üç ana bölgeye sahiptir, bu da ilaç dağıtımını için benzersiz bir nanomalzeme özelliği sağlar. Ayrıca, antiviral ve anti-enflamatuar tedaviler için yeni bir nano ilaç üretmek için kullanılan terapötik etkileri iyileştiren çoklu biyolojik hedefleri bağlamak için çok değerlikli bir platform sağlar. Dendrimerlerin transdermal permeasyonu ve spesifik ilaç hedeflemesini artırdığı bildirilmiştir. Potansiyel anti-enflamatuar tedavi stratejileri için büyüleyici bir dağıtım yöntemi olan dendrimerler, transdermal permeasyon artırıcı olarak transdermal yollarla indometasini başarılı bir şekilde iletmiştir (Caminade and Turrin, 2014; Noriega-Luna et al., 2014; Chirag et al., 2020; Wang et al., 2022a).

İKİNCİ BÖLÜM

2. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada öncelikle akıllı nanokompozit ilaç tasarımı geliştirilmiştir. Satın alınan kimyasallar, ilaç ve kullanılan seramik ve karbon nano malzemeler tasarım ve üretim bölümlerinde detaylıca aktarılmıştır.

2.1. NANOKOMPOZİT İLAÇ TASARIMI

Bu tez çalışmasında

- Karbon Nano Malzeme: Grafen oksit (GO)
- Seramik Nano parçacık: Hidroksiapatit (HAP)
- Kemoterapi İlacı: Paklitaksel (PTX)

Biyomalzemeleri Nanokompozit akıllı ilaç sistemlerinde kullanılmıştır.

2.1.1. Hidroksiapatit Kristallerinin Hidrotermal Yöntemle Üretimi

Kullanılan kimyasallar kalsiyum nitrat tetrahidrat ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) ve di-amonyum hidrojen fosfat ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$); Merck firmasından satın alınmıştır. Nanokompozit tasarım ve üretimler Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi BİORGİNE Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Hidroksiapatit (HAP) sentezi için başlangıç maddesi miktarı Ca/P oranı 1,67 olarak belirlendi. Hazırlanan $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ ultrasonik banyoda 15 dakika karıştırıldı. 7.93 gram $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 100 ml suda çözülerek bir stok çözelti hazırlandı. Hazırlanan çözeltilerin pH'ı, $\text{pH} \geq 10$ 'a getirmek için bir damla amonyak çözeltisi (NH_4OH , %28, Merck Co. Darmstadt, Almanya) ile $\text{pH} \geq 10$ 'a ayarlandı. Hazırlanan $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ve $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ stok çözeltileri 20'şer ml alınarak damla damla karıştırıldı. Elde edilen nano boyutlu hidroksiapatit (n-HAP) kristalleri çökelmek üzere 24 saat oda sıcaklığında tutuldu. Reaksiyon sonucu oluşan artıkların uzaklaştırılması için 6 kez 4100 devirde 5 dakika yıkandı. Yaş kimyasal yöntemde olduğu gibi üretilen n-HAP'lar 24 saat çökme beklendikten sonra hidrotermal reaktördeki hücreye yerleştirilmiştir. n-HAP'lar hidrotermal reaktörün hücrelerine döküldü, hidrotermal reaktöre yerleştirildi

ve sıkıca kapatıldı. Hidrotermal reaktöre yerleştirilen n-HAP'lar 2 saat 200 C'de reaksiyona girmeye bırakıldı. Reaksiyondan sonra hidrotermal reaktör soğumaya bırakılmış ve oluşan hidroksiapatit dikkatlice reaktörden uzaklaştırılmıştır. Hidroksiapatit reaksiyon sonucu oluşan artıkları uzaklaştırmak için 6 kez 4100 rpm'de 5 dakikada yıkandı. Elde edilen tüm numuneler, liyofilizatöre hazırlanmak için -20 C'de donduruldu. n-HAP kristalleri, hidrotermal n-HAP kristalleri, PTX yüklü n-HAP kristalleri ve hidrotermal PTX yüklü n-HAP kristalleri liyofilizatöre 24 saat süreyle yerleştirildi.

2.1.2. GO Sentezi

Bu çalışmada GO, Hummers yöntemi ile sentezlendi (Méndez-Lozano et al., 2022). Sentez için kullanılan Grafit pul (göz boyutu 300), Sülfürik asit (H_2SO_4 , %99,9), fosforik asit (H_3PO_4) ve hidrojen peroksit (H_2O_2 %30) gibi kimyasallar Merck ve Sigma Aldrich'ten satın alınmıştır. Bu yöntem sırasıyla reaksiyon, reaksiyon söndürme ve yıkama olmak üzere üç ana adımdan oluşmaktadır.

1. Adım Reaksiyon:

- ❖ Büyük karıştırma çubuğu ile 1 L behere 300 ml konsantre H_2SO_4 ve 40 ml konsantre H_3PO_4 eklendi.
- ❖ Yağ seviyesi reaksiyon sıvısının seviyesinin üzerinde olacak şekilde beheri yağ banyosuna yerleştirildi.
- ❖ Yağ banyosunu 55-60°C'ye ayarlandı ve sıcaklığı izlemek için reaksiyon hacmine termometre yerleştirildi.
- ❖ Karıştırma plakasını 200 RPM'ye ayarlandı.
- ❖ Aside yavaşça 3,0 g grafit eklendi.
- ❖ Çözeltiye yavaşça 18,0 g $KMnO_4$ eklendi.
- ❖ Reaksiyon karışımı koyu yeşil renkte olmasına dikkat edildi.
- ❖ Sıcaklığı 40-45°C arasında olacak şekilde izlendi.
- ❖ 16 saat boyunca ulaşmasına izin verin, ardından söndürme işlemine geçildi.

Adım 2. Reaksiyon söndürme:

- ❖ Reaksiyon hacmi derin bir pupa ve yeşil renkte olmalıdır.

- ❖ 2 L'lik bir behere 400 g buz eklendi.
- ❖ Sıcak plakayı kapatın, termometreyi çıkarılıp ve reaksiyon karışımını 2 L'lik beherdeki 400 g buzun içine döküldü.
- ❖ Beherglası tekrar karıştırma plakasının üzerine yerleştirildi. Ağırlıkça %30 H₂O₂'den 3 ml'lik 3-5 alikot eklendi.
- ❖ Süspansiyon derin bir pupadan parlak benekli canlı sarı bir renge dönüşmesi beklendi.

3. Adım Yıkama:

- ❖ Reaksiyon hacmini iki 40 ml santrifüj tüpü arasında bölün ve 3000 RPM'de 45 dakika santrifüjlendi. Asidi bol miktarda akan su ile kanalizasyona boşaltıldı.
- ❖ dH₂O ile yıkandı. Santrifüj tüpü çalkalanmadı veya sonikasyon yapılmadı. 3000 RPM'de 45 dakika santrifüjlendi ve boşaltıldı.
- ❖ Konsantre ağırlıkça %35 HCl ile üç kez yıkandı. 3000 RPM'de 45 dakika santrifüjlenip boşaltıldı.
- ❖ Bu adımda cam karıştırma çubuğu ile peleti parçalayın. Çalkalamayın. 3000 RPM'de 45 dakika santrifüjlenip boşaltıldı.
- ❖ Susuz etanol ile üç kez yıkandı. 3000 RPM'de 45 dakika santrifüjlenip boşaltıldı.
- ❖ Sentezlenen GO'yu susuz etanol içinde saklandı.

2.1.3. PTX'in Nanokompozitlere Eklenmesi

Bu %1 GO oranlı solüsyonlar her bir verilen miktar (ml) olarak 10 ml distile suda ve 10 dk. ultrasonikasyon uygulandı. Bu miktarlar 1 gr nanokompozit ürün elde etmek için hesaplanmıştır. 2,35 g Ca(NO₃)₂.4H₂O, amonyum ile pH >=10 olarak ayarlanmış her bir GO solüsyonuna ilave edildi. Devamında 2,37 gr (NH₄)H₂PO₄ 10 ml distile suda eritildi ve %1 GO oranı için her 3 beher için amonyum ile pH >=10 olarak ayarlandı. Aynı oranlarda PTX ilacı hazırlanan nanokompozit malzemelerin içine eklenerek 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletildi.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. NANOKOMPOZİT İLAÇ TASARIMI KARAKTERİZASYONLARI

3.1. Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) Analizi

GO fonksiyonel grupları ve PTX kimyasal bağları ve hidrotermal n-HAP kristallerinin fonksiyonel grupları, hidrotermal n-HAP/GO nanokompozitleri, PTX yüklü n-HA kristalleri, hidrotermal PTX yüklü n-HAP/GO nanoyapıları, GO fonksiyonel grupları ve PTX kimyasal bağ ve fonksiyonel gruplar, 375-7500 cm^{-1} dalga boyunda Fourier Transform Infrared Spectrophotometer (Alpha FTIR Spectroscopy, Bruker, ABD) ile belirlendi.

3.2. Taramalı Elektron Mikroskobu ve EDS Haritalama

Nanokompozit yapıların morfolojik analizi taramalı elektron mikroskobu (SEM) (EVO LS 10, ZEISS) ile gözlendi. Görüntülenebilir kısımlar 10 kV voltaj ile incelenmiştir. Nanoyapılar bu özelliğe sahip olmadığından iletkenliği sağlamak için tüm numuneler altın-paladyum ile kaplandı. Numunelerin morfolojik özellikleri, elementel analizi ve homojenliği EDX (Enerji Dağılımlı X-Ray Spektrometresi) ile analiz edildi. EDS haritalama ve boyama analizi için EDAX Element 2016 kullanıldı. İki nokta arasındaki elementel farklılıklar ve homojenlik araştırıldı. Birbirinden farklı görünen noktalar karşılaştırıldı. Gözenek boyutları da ölçüldü.

3.3. X-Işını Kırınım Analizi

X-ışını Kırınımı (XRD; Braket XPERT-PRO), hidrotermal n-HAP kristallerinin, hidrotermal n-HAP/GO nanokompozitlerinin, PTX yüklü n-HA kristallerinin, hidrotermal PTX yüklü n-HAP/GO nanoyapılarının, PTX tozlarının ve GO karbon nanoyapılarının faz yapılarını belirlemek için kullanılmıştır.

3.4. HPLC Metodu

Yüzde nanopartikül verimi, elde edilen liyofilize nanopartikül tozunun toplam ağırlığının, kullanılan tüm formülasyon bileşenlerinin toplam ağırlığına oranı çarpı 100 olarak hesaplandı (Markeb et al., 2016; Seo et al., 2021; Saklani et al., 2022). Yüzde PTX yüklemesi, bilinen bir nanopartikül ağırlığına sahip polimerik matrinden ekstrakt edilen toplam ilaç miktarının ekstraksiyondan önce kullanılan toplam nanopartikül ağırlığına oranının 100 ile çarpılmasıyla hesaplandı. Kapsülleme verimliliği, bir nanopartikül partisinde bulunan ilacın ağırlığının formülasyonda kullanılan ilacın ağırlığına (gerçek miktar) oranının 100 ile çarpılmasıyla hesaplandı. Kısaca, yaklaşık 10 mg doğru ağırlıklandırılmış liyofilize nanoparçacıklar bir organik çözücü (asetonitril ve su; 15 ml, 60:40 v/v) içinde dağıtıldı. HPLC analizi (Shimadzu SP-10A VP, Columbia, MD, ABD) için PTX'i çıkarmak üzere 4 saat boyunca sonike edildi (Fisher Scientific FS 20, Fairlawn, NJ, ABD). PTX için HPLC analizi, 0,75 ml/min akış hızında 0.1 M metanolden (v/v/v) oluşan bir mobi faza sahip bir C18 Zorbax kolonunda (150 x 4.6 mm, 5 µm; Phenomenex, Torrance, CA, ABD) yapıldı. Atıklar 227 nm'de izlendi ve mobil fazda (0.4 ila 2 µg/ml) çözünen standart çözeltilerden elde edilen tepe noktasının altındaki alan kullanılarak ölçüldü.

3.5. *In Vitro* Çalışmalar

3.5.1. İlaç Yükleme Etkinliğinin Matematiksel Modeli ve PTX'in Salm Kinetiği

PTX'in yükleme içeriği (LC) ve kapsülleme verimliliği (EE), bir P-900 gradyan pompa sistemi ve bir Ultra C18 5 µm kolondan oluşan yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC, Shimadzu SP-10A VP, (250 x 4.6 mm) Columbia, MD, USA) kullanılarak analiz edildi. 1 mg PTX/GO/H-n-HAP ilk önce 30 dakika diklorometan (DCM) içinde çözüldü. Nihai çözelti daha sonra 0.45 µm'lik bir filtreden geçirildi. HPLC analysis was performed at a flow rate of 1.0 mL/min at 37 C using acetonitrile/water (v/v=4:1) as mobile phase and detected at a wavelength of 227 nm (UV detector, Shimadzu SP-10A VP). LC ve EE aşağıdaki denklemlere göre hesaplanmıştır:

$$LC\% = \frac{\text{weight of loaded drug}}{\text{weight of drug loaded - NPs}} \times 100\%$$

$$EE\% = \frac{\text{weight of loaded drug}}{\text{weight of drug feed}} \times 100\%$$

3.6. BEYİN TÜMÖRÜ TESPİT YÖNTEMLERİ

3.6.1. Derin Öğrenme

Yapay sinir ağları olarak adlandırılan beynin yapısıyla fonksiyonundan esinlenen algoritmalarla ilgili makine öğrenmesinin bir alt alanı derin öğrenme şeklinde isimlendirilir. Derin öğrenmenin, sürücüsüz arabaların arkasında duran bir işareti tanımak ya da bir yaya parkurundan bir yayayı fark etmek için kullanılan temel bir teknoloji olmasının yanı sıra telefonlar, tabletler, TV'lerde ve ahizesiz konuşmacılar vb tüketici aygıtlarında ses kontrolünde anahtar görevi üstlenmesinden aynı zamanda daha önce mümkün olmayan sonuçların elde edilmesinden dolayı derin öğrenme son zamanlarda önemini artırmaya başlamıştır. Derin öğrenmede, bir bilgisayar modeli sınıflandırma görevlerini doğrudan görüntüler, metin ya da sestten gerçekleştirmesinin yanı sıra derin öğrenme modelleri, bazen insan düzeyinde performansı aşan, en son teknoloji doğruluğunu da sağlamaktadır. Modeller, çok katmanlı etiketli veri ve sinir ağı mimarileri grubunun kullanılmasıyla eğitilir (Kumar and Dogra, 2022; Monteiro et al., 2022; Özçelik et al., 2023).

3.6.1.1. Evrişimli Sinir Ağları (ESA)

Bu bölümde evrişimli sinir ağları, onun bir yaklaşımı olarak 'tamamen evrişimli ağ (Fully Convolutional Network-FCN)' olarak nitelendirilen Klasik U-Net, U-Net+ResNet50 mimarileri anlatılacaktır, bu ağlarda kullanılan bazı özel yöntemlerle yöntemlerin sınıflandırma ve segmentasyonda nasıl kullanıldığına yer verilmiştir (Manickam et al., 2021).

Fukushima, 1980 yılında Neocognition adını verdiği çok katmanlı bir yapay sinir ağı mimarisini ortaya koymuştur. Bu mimaride, basit ve kompleks hücreler olarak ifade edilebilecek iki tip S-hücreleri ve C-hücreleri bulunmaktadır. Neocognition mimarisinde temel olan özellikler S-hücreleri tarafından yerel olarak bulunmasının ardından C-hücreleri tarafından birleştirilip daha karmaşık özellikler elde edilmektedir. Bu mimari, mekânsal değişimlerden bağımsız olarak farklı kalıpları tanımayı başararak, biyolojik sinir ağlarından esinlenmiş yapay sinir ağlarına benzer

şekilde, evrişimli sinir ağları da hayvansal görsel sisteminden ilham alınarak ortaya konulmuştur.

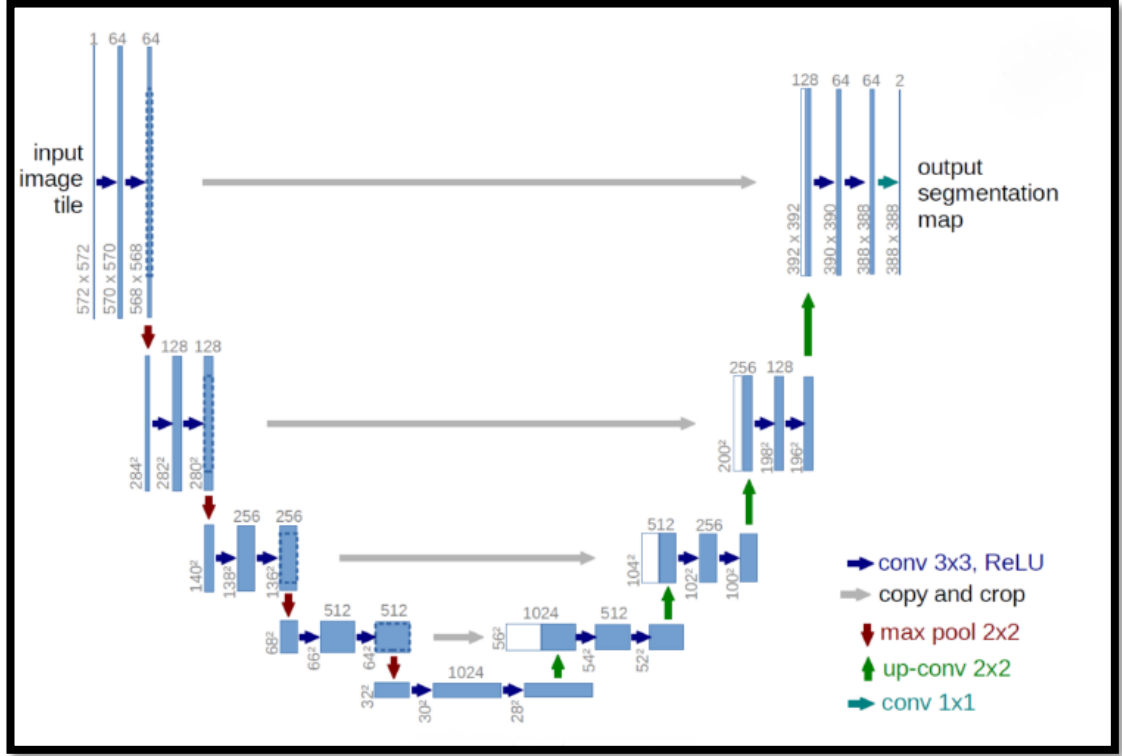
Evrişim, özel lineer bir matematiksel işlem türü olmakla birlikte, bu evrişim işlemi evrişimli sinir ağları tarafından kullanılır ve bir giriş, bir çıkış katmanı ve birden fazla gizli katmanı bu ağlar oluşturmaktadır. Evrişimli Sinir Ağlarını, ReLU, havuzlama katmanları, tamamen bağlı katmanlarla normalleştirme katmanları ve bir dizi kıvrımlı katmanlar oluşturmaktadır. Son evrişim, nihai ürünü daha doğru bir şekilde ağırlaştırmada genel olarak geri yayılımı içermektedir.

3.6.1.1.1. Klasik U-Net

U-net bir tür Evrişimli Sinir Ağı yaklaşımı olup, 2015 yılında, Olaf Ronneberger, Philip Fischer ve Thomas Brox tarafından, biyomedikal görüntülerde daha iyi bir segmentasyon yapmak amacıyla ortaya konulmuştur (Nazem et al., 2021; Wang et al., 2022b). Evrişimli sinir Ağları'nda bir görüntünün çıktısı, tek bir sınıf etiketi olarak ele alınmasına rağmen, biyomedikal ve savunma sanayisi gibi oldukça hassas ölçümlerin yapıldığı görüntülerde her bir pikselin bilgisine ihtiyaç duyulmasından dolayı her bir piksel için bir sınıf etiketi gerekmektedir.

Aynı zamanda Evrişimli Sinir Ağlarında büyük veri kümelerine gereksinim duyulmasından dolayı büyük veri kümelerine erişim ve depolama her zaman yeterli olmayıp bu verileri işlemek için ihtiyaç duyuları zaman ve insan enerjisi yeterli olmayacaktır. Bu nedenle, U-Net mimarisi sayesinde daha net segmentasyonlar elde edilip az sayıda eğitim görüntüsüne ihtiyaç duyulmaktadır.

Yapılan literatür (Harris et al., 2011; Hatamizadeh et al., 2022; Weng et al., 2023) yaptıkları çalışmalarda, ortak bir 'contracting' ağını ardışık katmanlarla destekleyerek havuzlama operasyonlarını üst örnekleme operatörleriyle değiştirmektedir. Çıktının çözünürlüğü bu katmanlar sayesinde artırılarak başarılı bir evrişim katmanı kesin bir çıktı oluşturmayı öğrenebilmektedir. U-Net buna ek olarak, örnekleme bölümüne ağırlık bağlam bilgilerini daha yüksek çözünürlüklü katmanlara yaymasına izin veren çok sayıda özellik kanalı içerir. Genişleyen yol, daralan parçaya az çok simetriktir. Şekil-3.2.1.1.1'de görülmek üzere U şeklinde bir görüntü vererek adını bu görüntüsünden almaktadır.



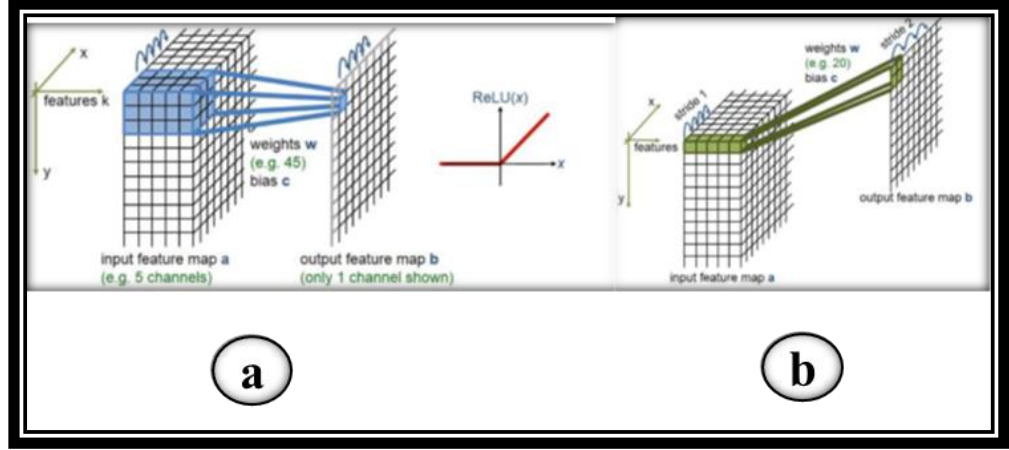
Şekil-3. 1: Klasik U-Net model (Ronneberger et al., 2015)

Burada ağ, tam olarak bağlı katmanlar olmadan yalnızca her bir konvolüsyonun geçerli kısmını kullanır. Girdi görüntüsünün aynalanmasıyla eksik bağlamın giderilerek görüntünün sınır bölgesindeki pikselleri tahmin etmek mümkün olacaktır. Bu stratejiyle ağı büyük görüntülere uygulamak çözünürlüğün GPU belleği ile sınırlı olmamasını sağlar.

Şekil-3. 1’de görülmek üzere U-Net mimarisi sol tarafta bir daralan yol ve sağ tarafta bir genişleyen yoldan oluşmaktadır. Daralan yol tipik bir evrişimli ağ modeli olup her bir aşamada 3x3 bir evrişim uygulanır: Doğrultulmuş doğrusal birim (ReLU) ve alt örnekleme 2x2 maksimum havuzlama (max-pooling) işlemi vardır. Her alt örnekleme işlemi esnasında özellik kanallarının sayısı iki katına çıkar. Genişleyen yolda ise; bir üst örnekleme ve 2x2 ‘yukarı evrişim’ (up-convolution) ve her biri bir ReLU ile takip edilen iki 3x3 evrişiminden oluşur.

Daralma yolundan gelen uygun bir şekilde kırılmış özellik haritasıyla birleşmektedir. Burada yukarı örneklemeyle özellik kanallarının sayısı yarıya inmektedir. Bu nedenle, her evrişim esnasında kenar piksellerde kayıp olduğu için kırılma işlemi uygulanmalıdır. Son katmanda kullanılan 1x1’lik evrişim sayesinde her

64 bileşenli özellik vektörü istenme sayıda sifıra eşlenir. Bu ağ içerisinde 23 tane katman bulunmaktadır (Ronneberger et al., 2015).



Şekil-3.2: (a) 3x3 evrişim ve ReLU gösterimi, (b) Yukarı evrişim (up-convolution) gösterimi (Punn and Agarwal, 2022)

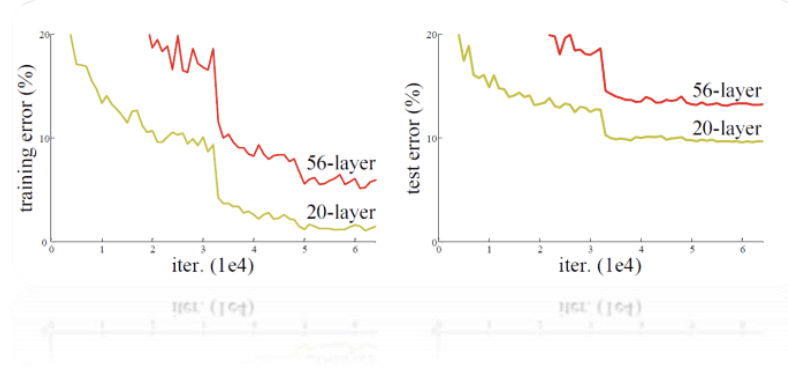
Şekil-3. 2’de U-Net mimarisinin meydana geldiği iki bölüm, daralma yolu ve genişleyen yolu gösterilmiştir. U-Net mimarının özel yanı ikinci yarıda yer alan genişleme yoludur. Bu ağda tamamen bağlı (fully connected) katman yoktur, sadece evrişim katmanı kullanılmaktadır. Evrişim işlemiyse ReLU ile aktive edilmektedir.

3.6.1.2. RESNET50

ResNet (Residual Network) 2015 yılında Kaiming He ve arkadaşları tarafından ‘Görüntü Tanıma için Derin Kalıntı Öğrenme’ makalesinde tanıtıldı (Zhang et al., 2018). Karmaşık sorunlarda daha iyi doğruluk ve performansı elde edilebilmesinde Derin Sinir Ağlarında ek katmanlar eklenmektedir. Daha fazla katmanın eklenmesiyle, ağın giderek daha karmaşık katmanları öğrenmesi hedeflenmektedir. Bir görüntü için kenarları, dokuları, nesnelere tanımda farklı katmanlar düşünülebilir. Fakat Evrişimli Sinir Ağlarında derinlik için maksimum bir eşik olduğu bulunmuştur.

Şekil-3.3’te gösterilmek üzere, 20 katmanlı ve 56 katmanlı ‘düz’ ağlarla eğitim hatası ve test hatası verilmiştir. Buradan hareketle daha derin ağın daha yüksek eğitim hatasına, dolayısıyla daha yüksek test hatasına sahip olduğu görülebilir. Hem eğitim

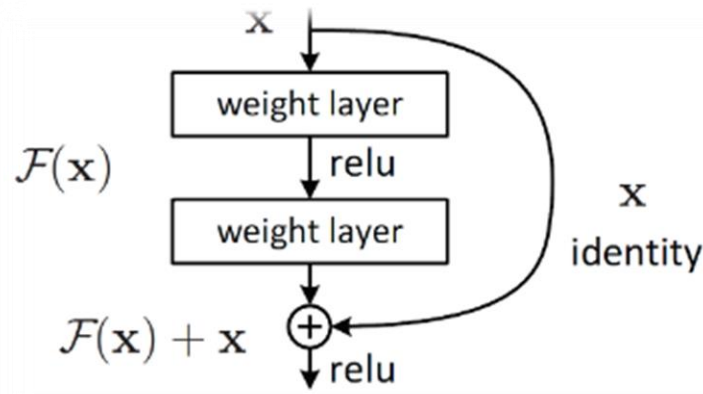
verisi hem de test verisi durumunda katman sayısını arttırmanın hata yüzdesini düşürmediğini, tersine yükselttiğini görebiliriz.



Şekil-3.3: 20 katmanlı ve 56 katmanlı ağ için eğitim ve test verilerindeki hata yüzdeleri (Tao et al., 2021; Kuang, 2022; Huang et al., 2023)

3.6.1.3. Residual Block

Derin Ağları eğitme sorununa ResNet olumlu bir katkı sağlamıştır. Şekil-3.4'te bir Residual Blok örneği gösterilmiştir. 'Atlama Bağlantısı' olarak adlandırılan, katmanları doğrudan atlayan bir bağlantı vardır ve bu bağlantı, blokların çekirdeğini oluşturup farklı bir çıktı elde edilmesine neden olmaktadır (He et al., 2015).



Şekil 3.4. ResNet 2 katmanlı ve 3 katmanlı Blok (He et al., 2016; Xiao and Xiao, 2019; Gao et al., 2021)

Atlama Bağlantısı kullanılmadığında, 'x' girişi katman ağırlığıyla çarpılıp denklem 3.1 ve 2.2'de gösterilmek üzere bias terimi eklenmektedir.

- $H(x) = f(wx+b)$ (3.1)

- $H(x) = f(x)$ (3.2)

Atlama bağlantısının eklenmesiyle formül, denklem 3.3 halini alır.

- $H(x) = f(x) + x$ (3.3)

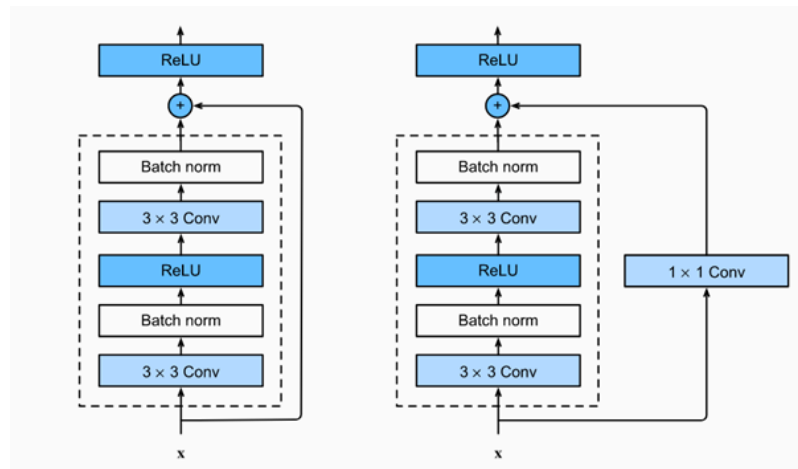
Şekil-3.5'te gösterildiği gibi Residual Bloкта her 3x3 evrişimli katman, bir toplu normalleştirme katmanı ve bir ReLU ile devam ederek evrişim işlemleri atlanıp girdi doğrudan son ReLU fonksiyonundan önce eklenir. Burada iki evrişimli katmanın çıktısını girdiyle aynı yapıya sahip olması beklenmesinden dolayı toplanabilir (He et al., 2015, Mujtaba et al., 2020).

Girdi boyutu, aradaki havuzlama katmanları ve evrişimli katman ile meydana gelebilecek çıktının boyutundan farklı olabilmesinden dolayı, böyle bir sorunla karşılaşıldığında, boyutlarını artırmak için atlama bağlantısını ekstra sıfır girişleriyle doldurmak mümkün olup, bunun için ek bir parametre kullanılmamaktadır.

Diğer bir yöntemse kanal sayısında değişiklik yapılması isteniyorsa, toplama işlemi sırasında, girdiyi olması istenen şekle getirirken ek bir 1x1 katman koymaktır (Mujtaba et al., 2020). Bu nedenle ek parametre kullanılıp, ek parametre ile yeni çıktı Denklem 3.4'te olduğu gibi ifade edilir.

- $H(x) = f(x) + w1.x$ (3.4)

ResNet mimarisinde VGG-19'dan ilham alınan 34 katmanlı düz bir ağ mimarisi kullanılır. Daha sonra eklenen atlama bağlantılarıyla mimari ResNet halini almıştır (He et al., 2015).



Şekil-3.5: ResNet bloku ve 1x1 evrişim içeren ResNet bloku (Kheradpisheh et al., 2014; Cannings et al., 2020; Jin et al., 2021)

3.6.2. Yapılan Uygulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Yapılan çalışmada kullanılan U-Net, U-Net+ResNet50 ağlarının performansını derecelendirmede karışıklık matrisinin kullanılmasıyla doğruluk, dice katsayısı, hassasiyet, özgüllük, nekrotik dice katsayısı, edema dice katsayısı, enhancing dice katsayısı parametreleri elde edilmiştir. Bir karışıklık matrisi, gerçek değerlerin bilinmekte olduğu bir dizi test verisi üzerinde, bir sınıflandırma modelinin nasıl bir performansla sonuç verdiğini tanımlamak için kullanılan bir tablodur.

Tablo 3.1 Karışıklık Matrisi

GERÇEK DEĞER				
			POZİTİF	NEGATİF
TAHMİN DEĞER	EDİLEN	POZİTİF	DP(Doğru-Pozitif)	YP(Yanlış-Pozitif)
		NEGATİF	YN(Yanlış-Negatif)	DN(Doğru-Negatif)

Karışıklık matrisinde yer alan DP, DN, YP ve YN'nin birbirleriyle ilişkisini gösteren terminolojiler Denklem 3.7 ile 3.9 arasında verilmiştir.

- $Toplam = DP + DN + YP + YN$ (3.7)
- $Gerçek Pozitif = DP + YN$ (3.8)
- $Gerçek Negatif = DN + YP$ (3.9)

3.6.2.1. Doğruluk Oranı (Accuracy Rate)

Sınıflayıcının yaptığı tahminin ne kadar doğru olduğunun bir ölçüsü olup Denklem 3.10'da olduğu biçimde formüle edilmektedir.

- $Doğruluk\ Oranı = \frac{DP + DN}{Toplam}$ (3.10)

Dice Katsayısı

İki örneğin benzerliğini hesaplamada kullanılan bir istatistik olup, sonuçtaki temel gerçeğe eşit olan olumlu unsurlar bulunduktan sonra bu sonuç, her ikisindeki toplam pozitif sayısına bölünür. Denklem 3.11’de olduğu şekilde formüle edilmektedir.

- $$DICE = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} = \frac{2(DP)}{(YP) + (YN) + 2(DP)} \quad (3.11)$$

3.6.2.2. Özgüllük (Specificity)

Özgüllük ile tüm negatif verilere nazaran, yanlışlıkla pozitif olarak kabul edilen negatif verilerin oranı hesaplanıp, Denklem 3.12’de olduğu gibi ifadesi edilir.

- $$\text{Özgüllük} = \frac{DN}{DN + YP} \quad (3.12)$$

3.6.2.3. Hassaslık (Sensitivity)

Hassaslık, tüm pozitif verilere göre, pozitif olarak kabul edilen pozitif veri noktalarının oranını göstermektedir ve Denklem 3.13’te olduğu gibi ifadesi edilmektedir.

- $$\text{Hassaslık} = \frac{DP}{DP + YN} \quad (3.13)$$

Bu bölümde Klasik U-Net, ResNet50 ile elde edilen veriler ve doğruluk grafikleri verilmiştir. Yapılan uygulamalar ait sonuçlar, doğruluk, dice katsayısı, hassasiyet, özgüllük, nekrotik dice katsayısı, edema dice katsayısı, enhancing dice katsayısı olacak şekilde farklı parametreler kullanılarak ifade edilmiştir.

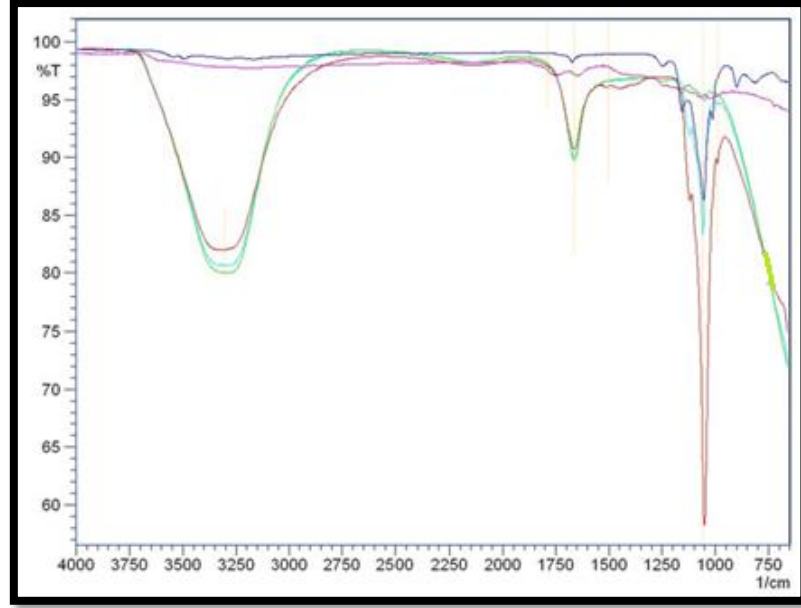
DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4. ANALİZLER VE SİMÜLASYONLARI DEĞERLENDİRME

4.1. FTIR ANALİZİ

4000 ve 750 cm^{-1} dalga sayıları arasında analiz edilen FTIR spektrum büyütmesi (Şekil-4.1). H-n-HAP fonksiyonel gruplarının FTIR analizi sonucunda; O-H bağları 3378,51 cm^{-1} 'de bir tepe noktası gösterir. C=O bağları için 1657,52 cm^{-1} 'de, P-O bağı için 1051,07 cm^{-1} 'de ve C=O için 976,44 cm^{-1} 'de bir tepe gözlemlendi. H-n-HAP fonksiyonel gruplarının FTIR analizi sonucunda O-H bağları 3388,93 cm^{-1} 'de pik göstermektedir. C=O bağları 1421,54 cm^{-1} 'de, P-O bağı 1020,34 cm^{-1} 'de ve C=O bağları 962,48 cm^{-1} 'de pik gösterir (Ayazi et al., 2020; Gholami et al., 2021; Wang et al., 2021a).

PTX yüklü H-n-HAP fonksiyonel gruplarının FTIR analizi sonucunda; O-H bağları 3425,58 cm^{-1} 'de bir tepe noktası ve 1338,60 cm^{-1} 'de C-H bağı tepe noktası gösterir. 1658,78 cm^{-1} 'de yeni bir pik ortaya çıktı ve PTX ve saf hidroksiapatitte bulunmadı. 1658,78 cm^{-1} 'deki yeni zirve 1, 1543,05 cm^{-1} 'deki PTX'e ve 1427,32 cm^{-1} 'deki bozulmamış HAP'a bağlı olabilir. 1028 cm^{-1} 'de bir P-O zirvesi gözlenir. 1338 cm^{-1} 'deki bant belirgin bir kayma göstermez, bu da HAP yüzey kalsiyum iyonları ile PTX radikalleri arasında kimyasal bağ olmadığını düşündürür. İlaç yükleme mekanizması, esas olarak HAP yüzeyindeki pozitif kalsiyum iyonları ile PTX'teki negatif karboksilat radikali arasındaki elektrostatik etkileşim ile görünmektedir.

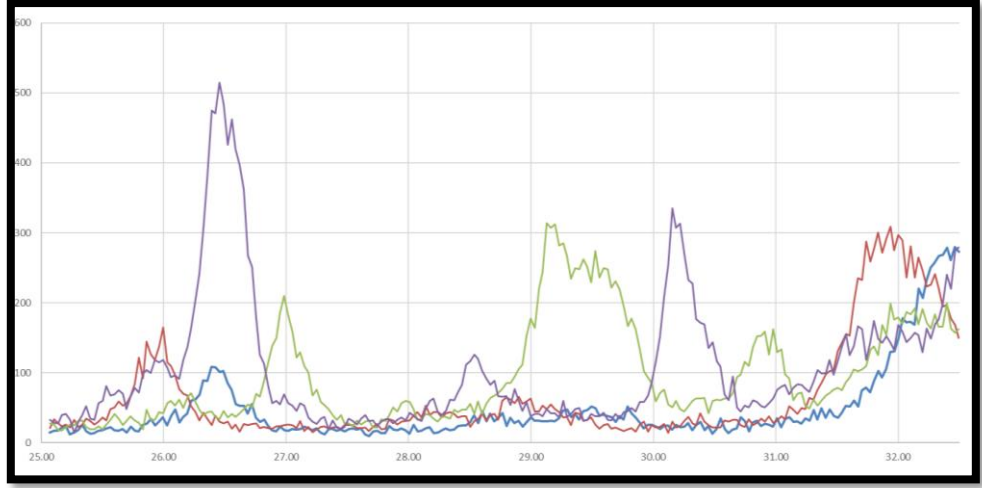


Şekil-4.1: FTIR analizi

PTX yüklü H-n-HAP işlevsel grupları; O-H bağları için $3394,72 \text{ cm}^{-1}$ 'de ve C-H bağları için $1338,60 \text{ cm}^{-1}$ 'de bir tepe gözlemlendi. $1651,07 \text{ cm}^{-1}$ 'de, PTX ve H-n-HAP'siz yeni pikler ortaya çıktı. $1651,07 \text{ cm}^{-1}$ 'deki tepe noktasının, $1543,05 \text{ cm}^{-1}$ 'deki PTX'e ve $1421,54 \text{ cm}^{-1}$ 'deki bozulmamış H-n-HAP'a bağlı olduğu gözlemlendi. $1020,34 \text{ cm}^{-1}$ 'de P-O'ya ait bir pik gözlenmektedir. 1338 cm^{-1} 'deki bant belirgin bir kayma göstermez, bu da H-n-HAP yüzey kalsiyum iyonları ile PTX karboksilat radikalleri arasında kimyasal bağ olmadığını düşündürür. İlaç yükleme mekanizması, esas olarak HAP yüzeyindeki pozitif kalsiyum iyonları ile PTX'teki negatif karboksilat radikali arasındaki elektrostatik etkileşim ile gözlemlendi. FTIR spektroskopisine göre PTX fonksiyonel grupları O-H bağları $3388,93 \text{ cm}^{-1}$ 'de bir tepe noktasını gösterir. N-H bağı için $1543,05 \text{ cm}^{-1}$ 'de, C-H bağı için $1338,60 \text{ cm}^{-1}$ 'de ve C-O bağı için $1031,92 \text{ cm}^{-1}$ 'de bir tepe gözlemlendi.

4.2. XRD ANALİZİ

H-n-HAP, GO, PTX, H-n-HAP/GO, H-n-HAP/PTX ve H-n-HAP/GO/PTX'in desenleri karşılaştırıldığında, H-n-HAP formundaki kristal yapıların ve H-n-HAP kristal formunda yüklü GO ve PTX malzemelerinin karakteristik piklerinin daha ince ve keskin olduğu gözlemlendi (Şekil-4.2).

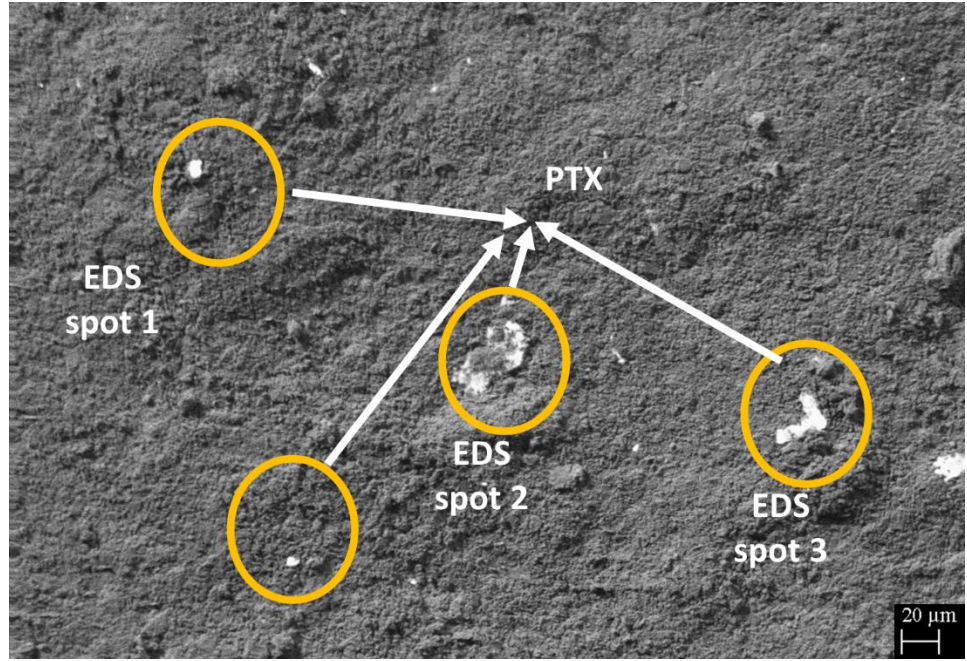


Şekil-4.2: Bütün XRD desenleri

Benzer bir çalışmada, BET uygulamaları için seçici lazer sinterlenmiş H-n-HAP kompozit mikroküreler tasarlanmıştır. Nano-HA'nın XRD eğrileri, üç güçlü tepe (211)(112)(300) gibi tipik HAP'ın kristalleşme tepe noktalarının sırasıyla 31.93, 32.65 ve 33.82 açılara karşılık geldiğini göstermiştir. Bu ve benzeri çalışmalar, Şekil-4.2'de gösterildiği gibi XRD analizimizi desteklemektedir. Amorf malzemelerin XRD'si için tepe noktasının konumu, zincirler arasındaki ortalama mesafeye karşılık geliyordu (Chen et al., 2020). Zincirler arası ortalama mesafe ne kadar büyük olursa, açı o kadar küçük olur. Böylece, H-n-HAP'ın girmesi nedeniyle kompozitlerin değeri artarken, kompozitlerin kristal olmayan tepe noktası hafifçe sola kaymıştır. Ayrıca, en az iki tepe noktasının varlığı, malzemelerin çoklu ortalama zincirler arası mesafelere sahip olduğunu göstermiştir (Xu et al., 2015; Zhang et al., 2017; Pramanik et al., 2019).

4.3. SEM VE EDS HARİTALAMA/BOYAMA

Şekil 4.3'teki H-n-HAP/GO-PTX için SEM görüntüsünde 20 µm yakınlaştırma yapılmış, iki farklı bölgede ImageJ programı ile iki farklı boyut ölçülerek sırasıyla ölçülerek sırasıyla 153 nm ve 438 nm olarak görülmüştür. H-n-HAP üretimine katkılı GO'nun, n-HAP'ın kristal yüzey büyümesini arttırdığı gözlemlendi. GO'nun %1 katkısının bile yüksek yüzey alanı ile gözenekliliği arttırdığı gözlemlendi. Hidrotermal yöntemle sentezlenen n-HAP'ların homojen dağılımı, PTX katkılama noktasında yapılan çalışmaların uygunluğunu göstermiştir.



Şekil-4.3: PTX ilacının nanokompozit malzeme içerisindeki SEM görüntüsü ve Nanoparçacık örneklerinin EDS haritalama analizi

EDS spot 1, EDS spot 2 ve EDS spot 3 gözlemlerinde sinterlenmiş ve sinterlenmemiş numuneler arasında Ca/P oranı yaklaşık 1,66 ve elementel değerler birbirine yakın bulunmuştur. Sentezlenen nanokompozit malzemelerin Ca/P oranı $1,69 \pm 0,053$ olarak bulunmuştur. Termodinamik olarak kararlı kabul edilen n-HAP Ca/P oranı literatürde 1,67 olarak bilinmektedir. Bu çalışmadaki fark, GO yapısının ve PTX farmakodinamik etkisinin yüzey alanını arttırmış olabileceği tahmin edilmiştir. Literatürle desteklenmiştir (Guo et al., 2021; Mo et al., 2022).

4.4. PTX'in KROMATOĞRAFİK PERFORMANSI

PTX için kullanılan yöntemin doğrusallığı testin kalibrasyon eğrisi üzerinde değerlendirildi. Analitik yöntemin özgülüğü/seçiciliği, normal çalışma konsantrasyonunun %100'ünü içeren çözeltilerin analiz edilmesiyle doğrulandı. Kalitatif ve kantitatif olarak test edilen farmasötik ürün olan PTX'in bileşimleri bu analizle belirlendi. GO ve H-n-HAP katkılı PTX formülasyonlarında bulunan farmasötik ilacın çeşitli maddelerine karşılık gelen pikler arasındaki çözünürlük, özellikle PTX ile ilgili en yakın elüsyona sahip bileşikler için analiz edilmiştir. Bu sonuçlara göre; 10-deasetil-paklitaksel, 10-deasetil-7-epi-paklitaksel, paklitaksel, 7-epi-paklitaksel, 10-deasetil-bakatin III. Kromatogramların (plaka numarası, akış hızı ve çubuk) karşılaştırmalı bir analizi Tablo-4.3'te gösterilmektedir. PTX'ten sonra elüte edilen safsızlıklar bağıl tutma süresi (RRT) ile > 1 ise, yardımcı madde matrisi

tarafından maskelendiler. Bu girişim nedeniyle, yöntem bitmiş ürünlerde saflık kontrolü için önerilmez. PTX'ler, hidrotermal olarak üretilen n-HAP'lara katkılama yoluyla korunmuştur.

Tablo-4.1: PTX İlaç Şartları ve Performansı İçin HPLC Metodu

Kromatografik Şartlar		Kromatografik Performans	
Sabit Destek	Zorbax uzatma	Optimum akış hızı	434 µl/min
Uzunluk	50 mm	Önerilen çalışma akış hızı	887 µl/min
Çap	2.1 mm	N Teorik	10319
Parçacık Büyüklüğü	1.7 µm	N gözlemlenmiş (sadece UPLC için)	9683
Organik çözücü	(MeOH)	%N kayıp (UPLC enstrümantasyonundan dolayı)	6%
Mobil faz sıcaklığı	65 C	% N kayıp (optimum olmayan akış hızından dolayı)	% 14
Mobil faz bileşimi (%organik)	40%	%N kayıp (toplam)	%20
Akış hızı	250 µl/min	ΔP gözlemlenmiş	198 bar
Çözünen moleküler kütle	200 g/mol		
Enjeksiyon hacmi	2.0 µL		
Dedektör zaman sabiti	100 ms		
Ortalama tutma faktörü –(k)	3		

4.5. PTX YÜKLEME VERİMLİLİĞİ, SERBEST BIRAKMA KİNETİĞİ MATEMATİKSEL MODELİ

Farklı kütle oranlarındaki PTX yüklü H-n-HAP ve H-n-HAP/GO nanokristal kompozitlerin Polidispersite İndeksi (PDI), İlaç Yükleme İçeriği (LC) ve Kapsülleme Verimliliği (EE) değerleri Tablo 3.4'te gösterilmiştir. PTX 1 ve 2 mg olduğunda, yalnızca H-n-HAP kristal yapısı için EE ve LC sırasıyla %79,17-72,24 ve %80,01-80,27 iken H-n-HAP kristal yapısı, GO ile birlikte 1 ve 2 mg PTX ile yüklendiğinde EE ve LC sırasıyla %88,57-81,57 ve %90,84-110,57 idi. Beklendiği gibi, yüklemde GO doping ile LC'de artışlar gözlemlendi.

Tablo-4.2: Farklı ilaç ve taşıyıcı kütle oranlarında PTX katkılı H-n-HAP ve H-n-HAP/GO'nun PDI, LC ve EE'si

Örnekler	PDI	EE (%)	LC (%)
----------	-----	--------	--------

H-n-HAP/PTX(1mg)	0,289±0,034	79,17±3,04	80,01±0,21
H-n-HAP/PTX(2mg)	0,295±0,024	72,24±1,18	80,27±0,67
H-n-HAP/GO%1-PTX(1mg)	0,369±0,045	88,57±2,53	90,84±1,47
H-n-HAP/GO%0.5-PTX(2mg)	0,410±0,034	81,57±2,04	110,57±0,81

Tablo-4.3: H-n-HAP/PTX ve H-n-HAP/GO-PTX formülasyonundan PTX *in vitro* salımı için matematiksel kinetik salım modeli parametreleri

Kompozit malzemeler	Zaman (Saatler)	Kümülatif PTX sürümü %	% Kalan PTX biyoaktif bileşen	Zamanın Karekökü	Log % kalan PTX biyoaktif madde	Zaman log	Log kümülatif PTX sürümü %	(Wt)	Wo-Wt
H-n-HAP-PTX	1-2	28,7-42,7	71,3-57,3	1,000-1,414	1,853-1,758	0.000-0.301	0,000-1,630	4,147-3,855	0,000-0,787
	4-6	58,7-67,9	41,3-32,1	2,000-2,449	1,616-1,507	0.602-0.778	1,769-1,832	3,457-3,178	1,185-1,464
	8-24	88,8-92,7	11,2-7,3	2,828-4,899	1,049-0,863	0.903-1.380	1,948-1,967	2,237-1,940	2,405-2,702
H-n-HAP/GO-PTX	1-2	33,3-48,9	66,7-51,1	1,000-1,414	1,824-1,708	0.000-0.301	0,000-1,689	4,055-3,711	0,000-0,931
	4-6	64,2-71,3	35,8-28,7	2,000-2,449	1,554-1,458	0.602-0.778	1,808-1,853	3,296-3,062	1,346-1,580
	8-24	88,9-99,5	11,1-0,5	2,828-4,899	1,045-(-0.301)	0.903-1.380	1,949-1,998	2,231-0,794	2,411-3,848

Ortak dağıtım sistemi PTX'ten PTX yüklü nanoyapılı kompozitlerin hazırlanması sırasında, GO karbon nanomalzemeleri kimyasal olarak H-n-HAP yapılarına bağlandı ve PTX molekülleri fiziksel olarak misel çekirdeğine yüklendi. Salım profilleri pH'a bağımlıydı, ancak salım mekanizmasının incelenmesi gerekiyordu. Burada, ilaç salım mekanizması, kapsamlı bir yarı ampirik model kullanılarak araştırıldı. Tablo-4.6'teki deneysel verilere dayanarak, ilaç salım süreci 1-24 saat arasında değerlendirildi. Bu değerlendirme sürecinde kullanılan formülasyonlar H-n-HAP/PTX ve H-n-HAP/GO/PTX olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tablo-4.4'deki salım kinetiğinin matematiksel modellerine göre elde edilen sonuçlar, Fick yasasına dayalı teorik bir eğride sunulmuştur. Burada salım üssünün (n) ve hız sabitinin (k) PTX salım profillerinin iki aşaması için Hixson modeline göre olduğu gözlemlendi. Fick yasasına göre $K=1.89$, $n=0.21$, $SSD=0.04$, $R^2=0.997$, $FIC=2.03$, $SD=0.004$.

4.6. SİMÜLASYON: IN SILICO MODELLEME

Çalışmada 500 mg dozun absorpsiyon hızı ve süresi ile güvenliği modellenmiştir. PTX'in biyoyararlanımı için bu modelleme literatüre eşsiz bir katkıdır. PTX'in düşük biyoyararlanımı, PTX etkinliğini azaltabilecek bir faktördür. İn vitro çalışmalar, PTX'in hücrelerdeki biyolojik olarak faydalı etkilerinde yüksek etkinliğini gösterse de dokulardaki dağılımının çok düşük olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak, in vitro çalışmalar, in vivo çalışmalardaki etkilerini tahmin etmeye çalışırken dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır (Wang et al., 2017, 2021b; Wei et al., 2017; Tohidifar and Strodel, 2021; Zahraie et al., 2022).

PTX, kimyasal ve fiziksel özelliklerinden dolayı hücre zarlarını pasif olarak geçebilir veya zar reseptörleri ile etkileşime girebilir. Bu nedenle hücre dışı ve hücre içi moleküller ile etkileşime girebilir. Bu nedenle, hücresel seviyedeki etki mekanizması, hücre zarı reseptörlerine bağlanırken sinyal yollarını aktive ederek, hücre için mekanizmaları aktive ederek veya hatta çekirdek içinde etkilerini geliştirerek tetiklenebilir.

Beyin kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antikanser ilacı olan PTX'in kontrollü salınımı için tersine mühendislik çerçevesinde kontrollü ilaç verme cihazları kullanılmıştır. Biyoyumlu ve biyobozunur kompozit yapı olarak elde ettiğimiz H-n-HAP/GO nanoyapısına katkılı PTX'in karşılıklı difüzyon katsayıları

ve ilacın polimerler ile kan arasındaki dağılım katsayıları için kantitatif yapı-özellik ilişkisi (QSPR) modelleri kullanılarak bir çerçeve oluşturulmuştur. İstene dozaj rejimleri için optimal ilaç dağıtım cihazlarını tahmin etmek için geliştirilmiştir. Franz difüzyon modellemesinde, salım kinetiği Hixson'a dayanıyordu. Beyin kanserinin seçilen klinik uygulamasına dayalı olarak, farklı doz rejimleri için uygun olan optimum polimerik bileşik H-n-HAP/GO'nun seçimi ile birlikte ilacın maksimum biyoyararlanımı için optimum tasarım parametreleri tahmin edilmiştir (Babu et al., 2017; Raza et al., 2019; Gharbavi et al., 2021; Velhal et al., 2022; Manjusha et al., 2023).

Python programında in silico varsayımları olan bir in silico akışkan modeli kullanılmıştır. Tersinir mühendislik probleminde amaç, belirtilen dozlama rejimlerinin (24 saat) terapötik aralık içinde kalmasını sağlamak için ilaç konsantrasyonunu ayarlarken, AUC cinsinden hesaplanan ilacın biyoyararlanımını maksimize etmektir. C_{max} , T_{max} ve AUC'yi hesaplamak için Python'da uygulanan Genetik Algoritma (GA) kullanıldı. Python, ilaç salım modelini (ileri problem) simüle etmek için kullanılırken GA, ters problemi çözmek için kullanıldı. GA'ya vücut ağırlığı 70'e ve doz 500'e ayarlandı.

Tablo-4.4: In Vitro Çözünmeden İn Vivo Cp Tahmini (EAA; ilaç konsantrasyonu altındaki alan ve zaman eğrisi)

Zaman	1	2	4	6	8	24	Emilimden sonraki toplam miktar	Bir Seferde Konsantrasyon (mg/ml)	[AUC _{0-t}]
%PTX salınımı	0	54	63	140	71.5	58.5			
	1	0					0	0	129,1454
	2	54					54	258,29	624,2379
	4	13,50735	63				76,51	365,95	1127,127
	6	3,378674	15,75857	140			159,14	761,18	1293,574
	8	0,845128	3,941787	35,01905	71,5		111,31	532,39	6497,742
	24	1,3E-05	6,04E-05	0,000537	0,001096	58,5	58,5	279,82	-3357,88

4.7. U-NET VE RESNET50 MİMARİLERİNİN UYGULANMASIYLA ELDE EDİLEN SONUÇLAR

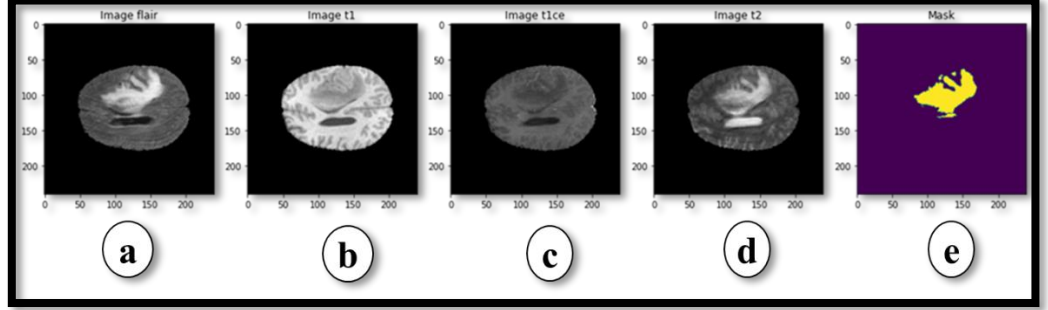
Framework, bilgisayar programlamada kullanılan kütüphane benzeri bir yapı olmasına rağmen, kütüphanede kodların genel akışı tanımlanmazken belirli bir görev için istenilen fonksiyonlar Framework'ta tanımlanır. Framework'ta Caffe, Theano, PyTorch ve Tensorflow gibi birçok derin öğrenme metodu vardır. Bu çalışmada, Python programlama diline dayalı Tensorflow kullanılmıştır. Tensorflow açık kaynak kodlu, Google tarafından desteklenmesinden dolayı geliştirilmekte olan bir metoddur. Bu çalışmada Google Colab Notebook, Python ve Tensorflow 1.6 kullanılmıştır. Eğitimi 15 GB depolama alanına sahip Google Colab'ta gerçekleştirip GPU işlemci kullanılmıştır.

Hem eğitim hem de değerlendirme için BraTS 2020 veri seti kullanılmıştır. Veri setinde 259 HGG ve 110 LGG olmak üzere 369 beyin görüntüsü bulunmaktadır. Her hastanın T1, T1ce (kontrast maddeli T1), T2 ve T2 Flair olmak üzere 4 modalitesi bulunmaktadır ve bu modaliteleri, 3B matrisler olup 240x240x155 boyutundadır. Kafatası ve göz vb bölgeler olmadan yalnızca beyin dokusu olmasından dolayı kafatasının çıkarılmasında herhangi bir ön işleme gerek duyulmamaktadır. BraTS 2020 veri setinde peritümöral ödem, nekrotik-kontrastsız tümör (non-enhancing tümör), büyüyen tümör (enhancing tümör) ve arka plan olmak üzere 4 sınıf bulunmaktadır. Tüm tümör, büyüyen tümörle peritümöral ödem ve nekrotik-kontrastsız tümörden oluşurken; tümör çekirdeği ise büyüyen tümörle nekrotik-kontrastsız tümörün birleşimidir.

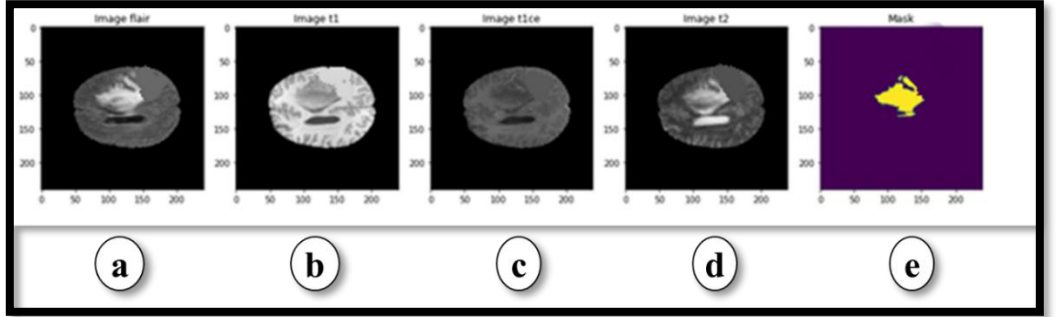
Büyüyen tümör; canlı olan tümör dokusu olup malign hücreler içerip beynin diğer bölgelerine yayılmaya devam eder. Peritümöral ödem bölgesi genel olarak kötü huylu (malign) tümörü tepki olarak hızla büyüyen tümör çevresinde aşırı sıvı birikmesine karşılık gelmektedir. Ödem büyüdükçe beynin diğer ısımlarına baskı yapmasından dolayı beynin diğer bölgelerine zarar verebilir. Nekrotik-kontrastsız tümör ise lezyonun malign olduğunun önemli belirtilerinden biri olmakla beraber bölgesi ölü dokuya karşılık gelmektedir. Bu tez kapsamında eğitim ve değerlendirme aşamalarında tüm tümör üzerinde işlemler gerçekleştirilmiştir.

Beyin MR görüntü veri setindeki beyin tümörlerinin sınır bölgelerinin tespiti ve segmentasyonunda U-NET ve ResNet50 ile elde edilen veriler gösterilmektedir.

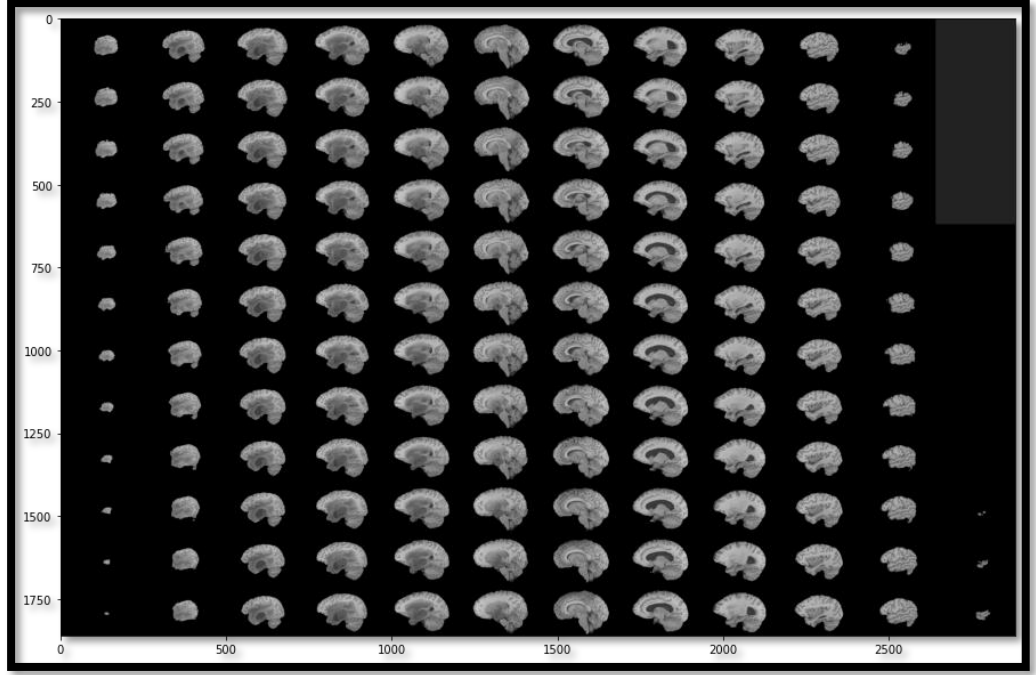
Yapılan uygulamalara ait sonuçlar, doğruluk, dice katsayısı, hassasiyet, özgüllük, nekrotik dice katsayısı, edema dice katsayısı, enhancing dice katsayısı parametreleri kullanılarak belirtilmiştir.



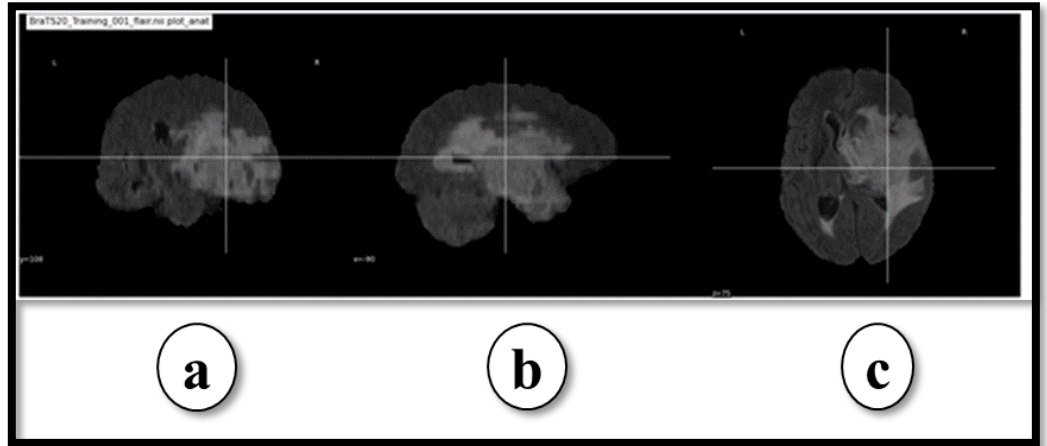
Şekil 4.4: Nanokompozit İlaç Verilmeden Önceki Beyin Tümörü MR Görüntüsünün (a) FLAIR sekansı, (b) T1 sekansı, (c) T1ce sekansı, (d) T2 sekansı, (e) Maske



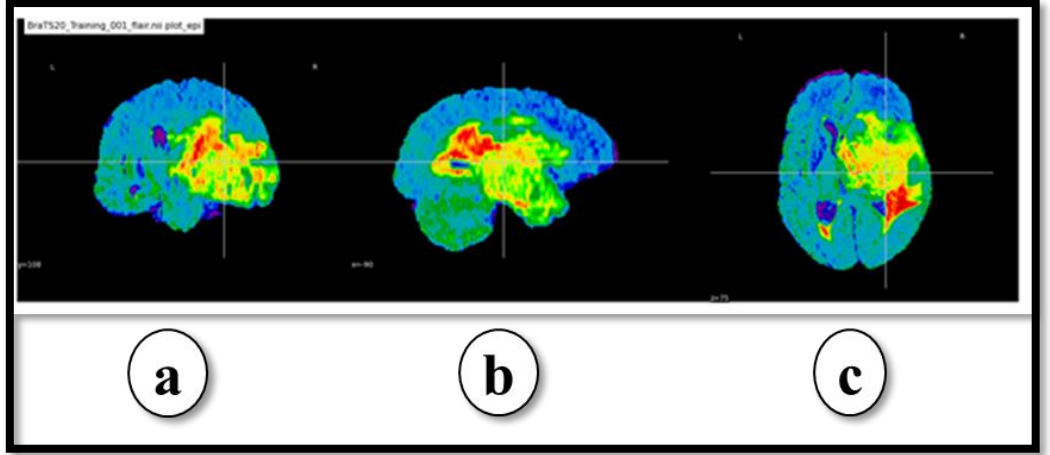
Şekil 4.5: Nanokompozit İlaç Verildikten Sonraki Beyin Tümörü MR Görüntüsünün (a) FLAIR sekansı, (b) T1 sekansı, (c) T1ce sekansı, (d) T2 sekansı, (e) Maske



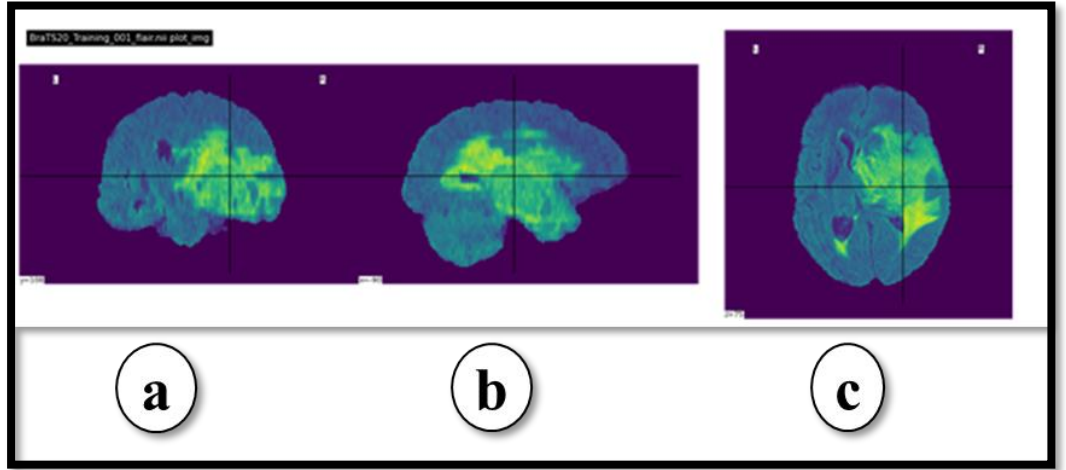
Şekil 4.6: Beyin Tümörü MR görüntüsünün dilimlere ayrılmış hali.



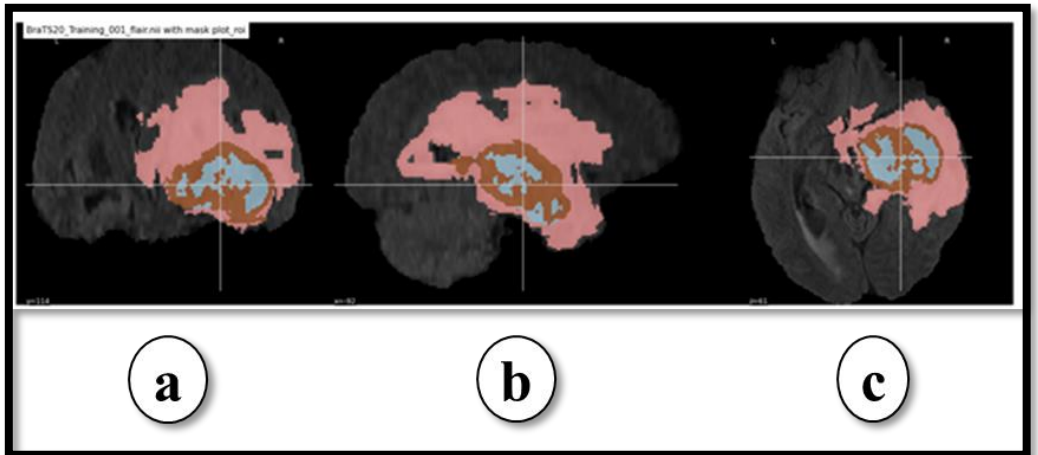
Şekil-4.7: Anatomik Beyin Tümörü MR Görüntüsünün (a) Coronal (b) Sagittal (c) Axial kısımları



Şekil-4.8: Echo Planar Beyin Tümörü MR Görüntüsünün (a) Coronal (b) Sagittal (c) Axial kısımları

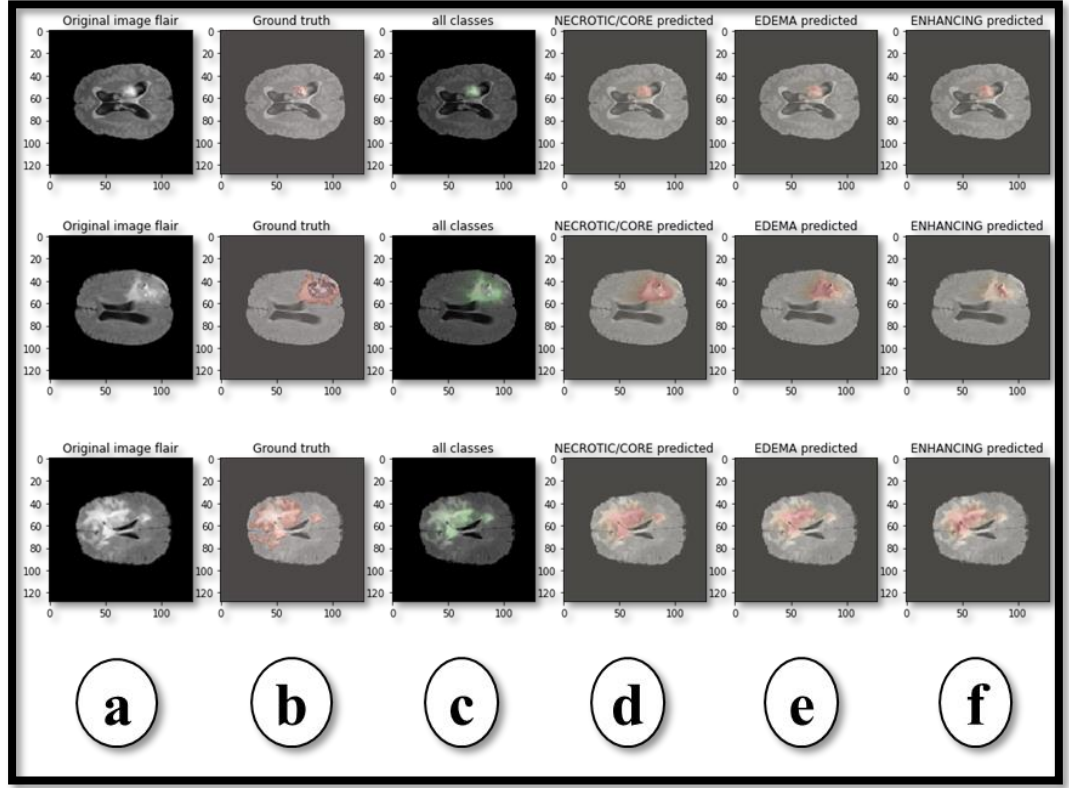


Şekil-4.9: Beyin Tümörü MR Görüntüsünün Düzlem'deki (a) Coronal (b) Sagittal (c) Axial kısımları

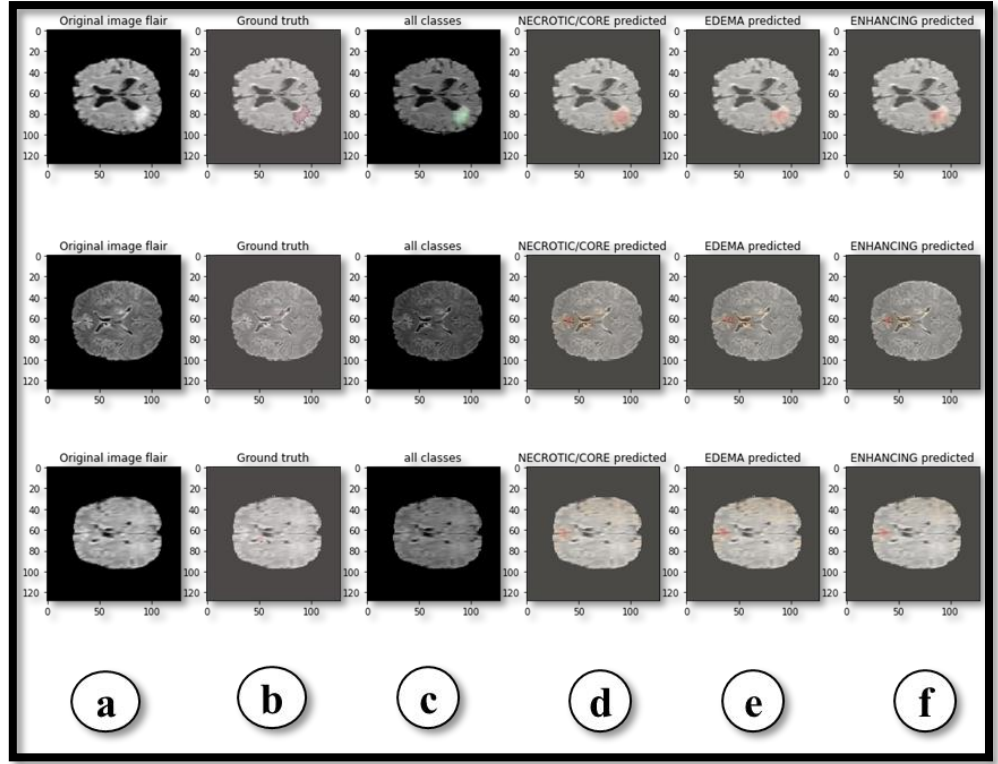


Şekil-4.10: RIO (Region of Interest) Beyin Tümörü MR Görüntüsünün (a) Coronal

(b) Sagittal (c) Axial kısımları



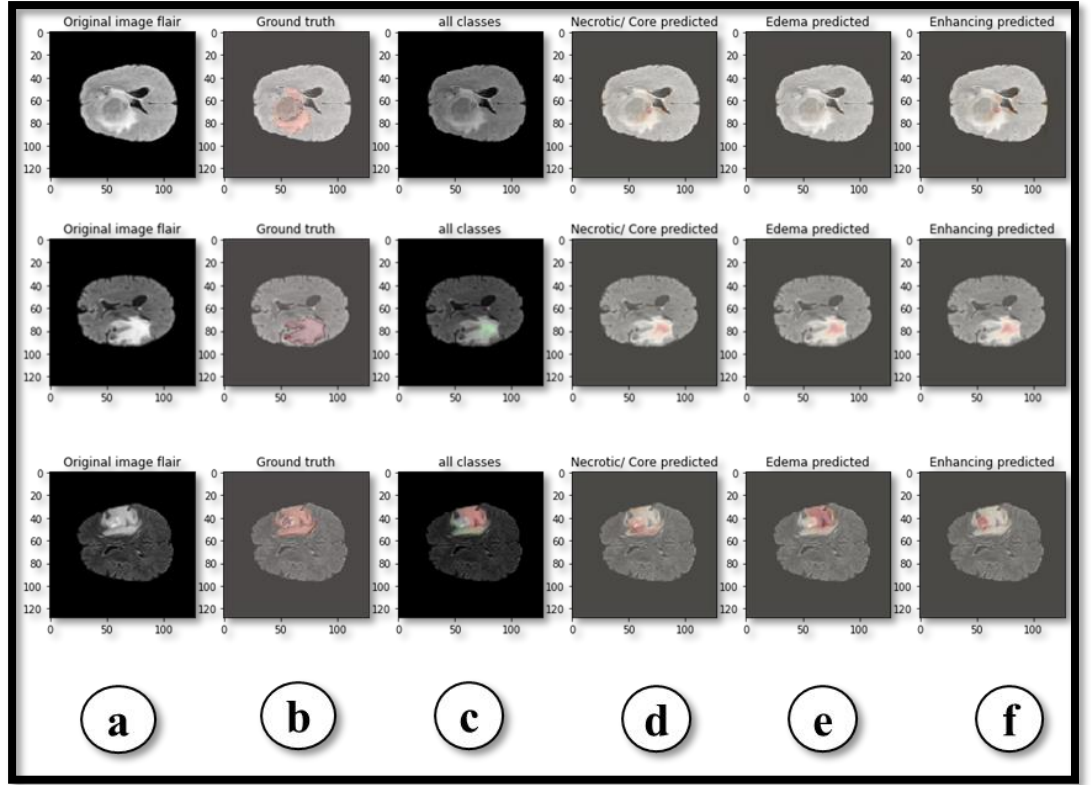
Şekil-4.11: U-NET Mimarisinin kullanılması durumunda nanokompozit ilaç verilmeden önceki oluşan Beyin Tümörü'nün (a) Orijinal Flair (b) Temel Gerçeklik (c) Tüm Sınıflar (d) Nekrotik (e) Edema (f) Enhancing Görüntüleri



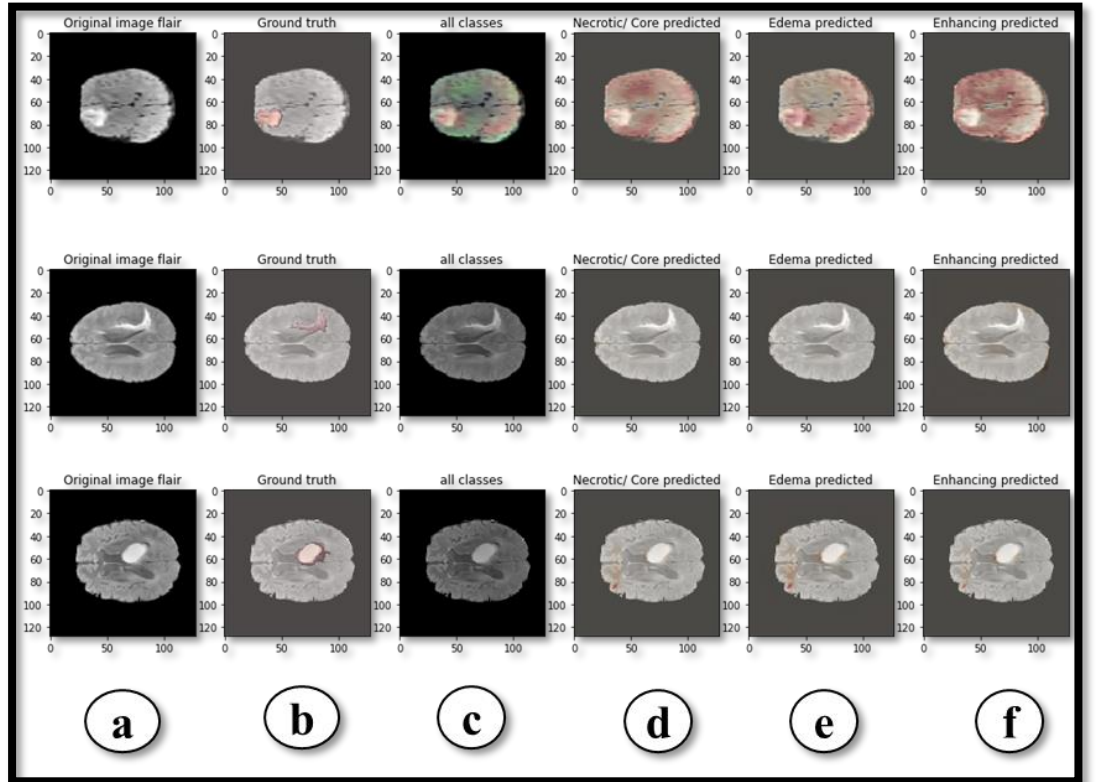
Şekil-4.12: U-NET Mimarisinin kullanılması durumunda nanokompozit ilaç verildikten sonra oluşan Beyin Tümörü'nün (a) Orijinal Flair (b) Temel Gerçeklik (c) Tüm Sınıflar (d) Nekrotik (e) Edema (f) Enhancing Görüntüleri

Tablo-4.5: U-NET mimarisi kullanılması durumunda elde edilen parametre sonuçları

Doğruluk	Dice Katsayısı	Hassasiyet	Özgüllük	Dice Nekrotik Katsayısı	Dice Edema Katsayısı	Dice Enhancing Katsayısı
0,9894	0,3921	0,9916	0,9971	0,2134	0,4161	0,3034



Şekil-4.13: RESNET50 Mimarisinin kullanılması durumunda nanokompozit ilaç verilmeden önce oluşan Beyin Tümörü'nün (a) Orijinal Flair (b) Temel Gerçeklik (c) Tüm Sınıflar (d) Nekrotik (e) Edema (f) Enhancing Görüntüleri



Şekil-4.14: RESNET50 Mimarisinin kullanılması durumunda nanokompozit ilaç verildikten sonra oluşan Beyin Tümörü'nün (a) Orijinal Flair (b) Temel Gerçeklik (c) Tüm Sınıflar (d) Nekrotik (e) Edema (f) Enhancing Görüntüleri

Tablo-4.6: ResNet50 kullanılması durumunda elde edilen parametre sonuçları

Doğruluk	Dice Katsayısı	Hassasiyet	Özgüllük	Dice Nekrotik Katsayısı	Dice Edema Katsayısı	Dice Enhancing Katsayısı
0,9587	0,3370	0,9540	0,9903	0,1815	0,2712	0,1517

SONUÇ

Sağlık çalışanlarının daha verimli bir şekilde tanı ve tedavide bulunmasına sağlık alanında yapılan teknolojik çalışmaların yardımcı olmaktadır. Biyomedikal alanda ortaya konulan çalışmaların amacı tanı ve tedavide hata oranını minimize edip insan kaynaklı yanlışları en aza indirmektir. Bunu yanı sıra, sağlık teknolojisindeki gelişmenin artmasına paralel olarak sağlık çalışanlarının daha az sürede daha fazla hastaya hizmet sunmasına olanak tanınmaktadır. Bilindiği gibi kanserde erken teşhisin hayati öneme sahip olmasından dolayı, sağlık alanında en çok ihtiyaç duyulan konulardan bir tanesi de vücuttaki kanserli bölgenin erken sürede teşhisidir. Ancak, tümörlü bölgenin izlenmesi, tedavi süresince takip etmek ve tedavi sonrasında da herhangi bir komplikasyonu önlemede oldukça önemlidir.

Bu tez çalışmasında beyin tümörünün teşhisi ve segmentasyonunda bir Evrişim Ağ Modeli olarak Klasik U-Net, ResNet50 olmak üzere farklı U-net modelleri önerilip her bir ağ modeli denenmiştir. Bu aşamalar, BraTS 2020 veri setinde bulunan MR görüntülerinin segmentasyonu ve tümör tahminidir. Eğitilen ağlar, BraTS seti setinde bulunan beyin tümörü MR görüntüleri üzerinde ayrıca uygulanıp doğrulukları değerlendirilmiştir.

Uygulanan U-Net modelleri karşılaştırıldığında en iyi sonucun Klasik U-Net ile elde edildiği gözlemlenmektedir. Daha sonra U-Net+ResNet50 modeli gelmektedir.

Ayrıca bu çalışma, beyin tümörü tedavisinde etkili bir şekilde kullanılan bir ilaç olan PTX'in tasarlanmış difüzyon kontrollü ilaç verme cihazlarını, hidrotermal olarak sentezlenmiş n-HAP kristallerini yüzey aktifleştirici bir karbon nanomalzeme olan GO ile doping yaparak tersine çevirir. Önerilen yaklaşımın uygulanabilirliği, katı kanserin tedavisi için yerleşik bir anti-kanser ilacı olan PTX'in difüzyon kontrollü salımı kullanılarak oluşturulmuştur. n-HAP'lerin hidrotermal yöntemle sentezlenmesi geniş bir yüzey alanı sağlarken, GO katkılı ilaç salım kinetiklerinin arttığı görülmüştür. Beyin kanseri gibi kanser türlerinde ilaç salım sistemlerini tasarlamak için matematiksel modeller geliştirilmeli ve *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda aktif olarak kullanılmalıdır.

KAYNAKÇA

- Abd-Allah, M. K., Awad, A. I., Khalaf, A. A. M., and Hamed, H. F. A.** (2019). A review on brain tumor diagnosis from MRI images: Practical implications, key achievements, and lessons learned. *Magn. Reson. Imaging* 61, 300–318.
- Aghili, M., Zahedi, F., and Rafiee, E.** (2009). Hydroxyglutaric aciduria and malignant brain tumor: A case report and literature review. *J. Neurooncol.* 91, 233–236.
- Allen, C. M., Halsey, L., Topcu, G., Rier, L., Gascoyne, L. E., Scadding, J. W., et al.** (2021). Magnetoencephalography abnormalities in adult mild traumatic brain injury: A systematic review. *NeuroImage Clin.* 31.
- Anitha, A., Maya, S., Deepa, N., Chennazhi, K. P., Nair, S. V., and Jayakumar, R.** (2012). Curcumin-loaded N, O-carboxymethyl chitosan nanoparticles for cancer drug delivery. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 23, 1381–1400.
- Anitha, A., Maya, S., Deepa, N., Chennazhi, K. P., Nair, S. V., Tamura, H., et al.** (2011). Efficient water soluble O-carboxymethyl chitosan nanocarrier for the delivery of curcumin to cancer cells. *Carbohydr. Polym.* 83, 452–461.
- Anitha, A., Sreeranganathan, M., Chennazhi, K. P., Lakshmanan, V. K., and Jayakumar, R.** (2014). In vitro combinatorial anticancer effects of 5-fluorouracil and curcumin loaded N,O-carboxymethyl chitosan nanoparticles toward colon cancer and in vivo pharmacokinetic studies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 88, 238–251.
- Antonica, F., Aiello, G., Soldano, A., Abballe, L., Miele, E., and Tiberi, L.** (2022). Modeling Brain Tumors: A Perspective Overview of in vivo and Organoid Models. *Front. Mol. Neurosci.* 15.
- Arabi, H., AkhavanAllaf, A., Sanaat, A., Shiri, I., and Zaidi, H.** (2021). The promise of artificial intelligence and deep learning in PET and SPECT imaging. *Phys. Medica* 83, 122–137.
- Arokiasamy, P., Al Bakri Abdullah, M. M., Abd Rahim, S. Z., Luhar, S., Sandu, A. V., Jamil, N. H., et al.** (2022). Synthesis methods of hydroxyapatite from natural sources: A review. *Ceram. Int.* 48, 14959–14979.
- Aslan, N., Ceylan, B., Koç, M. M., and Findik, F.** (2020). Metallic nanoparticles as X-Ray computed tomography (CT) contrast agents: A review. *J. Mol. Struct.* 1219.

- Ayazi, H., Akhavan, O., Raoufi, M., Varshochian, R., Hosseini Motlagh, N. S., and Atyabi, F.** (2020). Graphene aerogel nanoparticles for in-situ loading/pH sensitive releasing anticancer drugs. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 186.
- Babu, A., Amreddy, N., Muralidharan, R., Pathuri, G., Gali, H., Chen, A., et al.** (2017). Chemodrug delivery using integrin-targeted PLGA-Chitosan nanoparticle for lung cancer therapy. *Sci. Rep.* 7.
- Badawi, M. I., and Hafez, K. S.** (2022). The significance of nanoparticles in brain cancer diagnosis and treatment: Modeling and simulation. *Biomed. Phys. Eng. Express* 8.
- Baker, P. D., Bambrough, J., Fox, J. R. E., and Kyle, S. D.** (2016). Health-related quality of life and psychological functioning in patients with primary malignant brain tumors: A systematic review of clinical, demographic and mental health factors. *Neuro-Oncology Pract.* 3, 211–221.
- Barabás, R., de Souza Ávila, E., Ladeira, L. O., Antônio, L. M., Tötös, R., Simedru, D., et al.** (2020). Graphene Oxides/Carbon Nanotubes–Hydroxyapatite Nanocomposites for Biomedical Applications. *Arab. J. Sci. Eng.*
- Barbuti, A. M., and Chen, Z. S.** (2015). Paclitaxel through the ages of anticancer therapy: Exploring its role in chemoresistance and radiation therapy. *Cancers (Basel)*. 7, 2360–2371.
- Baskaran, T., Mohammad, N. F., Saleh, S. S. M., Nasir, N. F. M., and Daud, F. D. M.** (2021). Synthesis Methods of Doped Hydroxyapatite: A Brief Review. *Journal of Physics: Conference Series*.
- Batrakova, E. V., and Kim, M. S.** (2015). Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery. *J. Control. Release* 219, 396–405.
- Bejarano, L., Jordão, M. J. C., and Joyce, J. A.** (2021). Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Discov.* 11, 933–959.
- Bhojani, M. S., Van Dort, M., Rehemtulla, A., and Ross, B. D.** (2010). Targeted imaging and therapy of brain cancer using theranostic nanoparticles. *Mol. Pharm.* 7, 1921–1929.
- Biedrzycka, A., Skwarek, E., and Hanna, U. M.** (2021). Hydroxyapatite with magnetic core: Synthesis methods, properties, adsorption and medical applications. *Adv. Colloid Interface Sci.* 291.
- Bovenberg, M. S. S., Degeling, M. H., and Tannous, B. A.** (2013). Cell-based immunotherapy against gliomas: From bench to bedside. *Mol. Ther.* 21, 1297–1305.
- Brisard, S., Serdar, M., and Monteiro, P. J. M.** (2020). Multiscale X-ray

tomography of cementitious materials: A review. *Cem. Concr. Res.* 128.

Caminade, A. M., and Turrin, C. O. (2014). Dendrimers for drug delivery. *J. Mater. Chem. B* 2, 4055–4066.

Cannings, T. I., Fan, Y., and Samworth, R. J. (2020). Classification with imperfect training labels. *Biometrika* 107, 311–330.

Caraway, C. A., Gaitsch, H., Wicks, E. E., Kalluri, A., Kunadi, N., and Tyler, B. M. (2022). Polymeric Nanoparticles in Brain Cancer Therapy: A Review of Current Approaches. *Polymers (Basel)*. 14.

Caruso, R. A., Branca, G., Fedele, F., Irato, E., Finocchiaro, G., Parisi, A., et al. (2014). Mechanisms of coagulative necrosis in malignant epithelial tumors (Review). *Oncol. Lett.* 8, 1397–1402.

Chauhan, A. S. (2018). Dendrimers for Drug Delivery. *Molecules* 23.

Chen, D., Liu, X., Lu, X., and Tian, J. (2023). Nanoparticle drug delivery systems for synergistic delivery of tumor therapy. *Front. Pharmacol.* 14.

Chirag, M., Gowda, D. V., Babu, S., and Famna Roohi, N. K. (2020). A comprehensive review on dendrimers in current advanced drug delivery. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* 11, 1055–1066.

Choudhari, M., Hejmady, S., Narayan Saha, R., Damle, S., Singhvi, G., Alexander, A., et al. (2021). Evolving new-age strategies to transport therapeutics across the blood-brain-barrier. *Int. J. Pharm.* 599.

Dastmalchi, F., Deleyrolle, L. P., Karachi, A., Mitchell, D. A., and Rahman, M. (2021). Metabolomics Monitoring of Treatment Response to Brain Tumor Immunotherapy. *Front. Oncol.* 11.

de Groot, A. F., Appelman-Dijkstra, N. M., van der Burg, S. H., and Kroep, J. R. (2018). The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors – A systematic review. *Cancer Treat. Rev.* 62, 18–28.

Deng, T., Hasan, I., Roy, S., Liu, Y., Zhang, B., and Guo, B. (2023). Advances in mRNA nanomedicines for malignant brain tumor therapy. *Smart Mater. Med.* 4, 257–265.

Dhole, N. V., and Dixit, V. V. (2022). Review of brain tumor detection from MRI images with hybrid approaches. *Multimed. Tools Appl.* 81, 10189–10220.

Dineshkumar, B., Krishnakumar, K., John, A., Paul, D., and Cherian, J. (2013). Brain cancer: Nanoparticle based drug delivery system. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 4, 502–506.

Doughty, A. C. V., Hoover, A. R., Layton, E., Murray, C. K., Howard, E. W.,

- and Chen, W. R.** (2019). Nanomaterial applications in photothermal therapy for cancer. *Materials (Basel)*. 12.
- Earl, J. S., Wood, D. J., and Milne, S. J.** (2006). Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite Related content Hydrothermal synthesis of hydroxyapatite. *J. Phys. Conf. Ser. OPEN ACCESS*.
- Fang, X., Cao, J., and Shen, A.** (2020). Advances in anti-breast cancer drugs and the application of nano-drug delivery systems in breast cancer therapy. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 57.
- Farghadani, R., and Naidu, R.** (2022). Curcumin as an Enhancer of Therapeutic Efficiency of Chemotherapy Drugs in Breast Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 23.
- Fede, Â. B. de S., Souza, R. P., Doi, M., De Brot, M., Osorio, C. A. B. de T., Gondim, G. R. M., et al.** (2021). Malignant phyllodes tumor of the breast: A practice review. *Clin. Pract.* 11, 205–215.
- Feng, T., Wei, Y., Lee, R. J., and Zhao, L.** (2017). Liposomal curcumin and its application in cancer. *Int. J. Nanomedicine* 12, 6027–6044.
- Firdaus Hussin, M. S., Abdullah, H. Z., Idris, M. I., and Abdul Wahap, M. A.** (2022). Extraction of natural hydroxyapatite for biomedical applications—A review. *Heliyon* 8.
- Ford, E., Catt, S., Chalmers, A., and Fallowfield, L.** (2012). Systematic review of supportive care needs in patients with primary malignant brain tumors. *Neuro. Oncol.* 14, 392–404.
- Fox, K. C. R., Nijeboer, S., Dixon, M. L., Floman, J. L., Ellamil, M., Rumak, S. P., et al.** (2014). Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 43, 48–73.
- Fraga Rivas, P., de Miguel Criado, J., García del Salto Lorente, L., Gutiérrez Velasco, L., and Quintana Valcarcel, P.** (2023). Patient safety in magnetic resonance imaging. *Radiologia* 65, 447–457.
- Gao, S. H., Cheng, M. M., Zhao, K., Zhang, X. Y., Yang, M. H., and Torr, P.** (2021). Res2Net: A New Multi-Scale Backbone Architecture. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 43, 652–662.
- García-Moreno, F., Neu, T. R., Kamm, P. H., and Banhart, J.** (2023). X-ray Tomography and Tomoscopy on Metals: A Review. *Adv. Eng. Mater.* 25.
- Gassenmaier, S., Küstner, T., Nickel, D., Herrmann, J., Hoffmann, R., Almansour, H., et al.** (2021). Deep learning applications in magnetic resonance imaging: Has the future become present? *Diagnostics* 11.

- Gharbavi, M., Sharafi, A., Fath, P. M., Oruji, S., Pakzad, H., and Manjili, H. K.** (2021). Formulation and biocompatibility of microemulsion-based pmbn as an efficient system for paclitaxel delivery. *J. Appl. Biotechnol. Reports* 8, 51–62.
- Ghasemii, K., Darroudi, M., Rahimmanesh, I., Ghomi, M., Hassanpour, M., Sharifi, E., et al.** (2022). Advances in aptamer-based drug delivery vehicles for cancer therapy. *Biomater. Adv.* 140.
- Gholami, A., Habibi, B., Hosseini, S. A., Matin, A. A., and Samadi, N.** (2021). Controlled release of anticancer drugs via the magnetic magnesium iron nanoparticles modified by graphene oxide and polyvinyl alcohol: Paclitaxel and docetaxel. *Nanomedicine J.* 8, 200–210.
- González-Villà, S., Oliver, A., Valverde, S., Wang, L., Zwigelaar, R., and Lladó, X.** (2016). A review on brain structures segmentation in magnetic resonance imaging. *Artif. Intell. Med.* 73, 45–69.
- Gulsin, G. S., McVeigh, N., Leipsic, J. A., and Dodd, J. D.** (2021). Cardiovascular CT and MRI in 2020: Review of key articles. *Radiology* 301, 263–277.
- Guo, W., Chen, Z., Feng, X., Shen, G., Huang, H., Liang, Y., et al.** (2021). Graphene oxide (GO)-based nanosheets with combined chemo/photothermal/photodynamic therapy to overcome gastric cancer (GC) paclitaxel resistance by reducing mitochondria-derived adenosine-triphosphate (ATP). *J. Nanobiotechnology* 19.
- Hakim, D. N., Pelly, T., Kulendran, M., and Caris, J. A.** (2015). Benign tumours of the bone: A review. *J. Bone Oncol.* 4, 37–41.
- Hani, U., Honnavalli, Y. K., Begum, M. Y., Yasmin, S., Osmani, R. A. M., and Ansari, M. Y.** (2021). Colorectal cancer: A comprehensive review based on the novel drug delivery systems approach and its management. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 63.
- Harris, D., London, K., Howman-Giles, R., and Wong, M.** (2011). Chronic granulomatous disease and the impact of 18F-FDG PET in patient management. *Intern. Med. J.* 41, 36.
- Hashemi, M., Zandieh, M. A., Talebi, Y., Rahmanian, P., Shafiee, S. S., Nejad, M. M., et al.** (2023). Paclitaxel and docetaxel resistance in prostate cancer: Molecular mechanisms and possible therapeutic strategies. *Biomed. Pharmacother.* 160.
- Hatamipour, M., Hadizadeh, F., Jaafari, M. R., Khashyarmanesh, Z., Kesharwani, P., McCloskey, A. P., et al.** (2022). Formulation development and in vitro–in vivo anticancer potential of novel nanoliposomal fluorinated curcuminoids. *Process Biochem.* 122, 250–257.
- Hatamizadeh, A., Tang, Y., Nath, V., Yang, D., Myronenko, A., Landman, B., et**

- al.** (2022). UNETR: Transformers for 3D Medical Image Segmentation. in *Proceedings - 2022 IEEE/CVF Winter Conference on Applications of Computer Vision, WACV 2022*, 1748–1758.
- He, K., Zhang, X., Ren, S., and Sun, J.** (2016). Identity mappings in deep residual networks. in *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 630–645.
- Housman, G., Byler, S., Heerboth, S., Lapinska, K., Longacre, M., Snyder, N., et al.** (2014). Drug resistance in cancer: An overview. *Cancers (Basel)*. 6, 1769–1792.
- Huang, D., and Wu, D.** (2018). Biodegradable dendrimers for drug delivery. *Mater. Sci. Eng. C* 90, 713–727.
- Huang, X., Yao, C., Xu, F., Chen, L., Wang, H., Chen, X., et al.** (2023). MAC-ResNet: Knowledge Distillation Based Lightweight Multiscale-Attention-Crop-ResNet for Eyelid Tumors Detection and Classification. *J. Pers. Med.* 13.
- Huang, Y., Hu, L., Huang, S., Xu, W., Wan, J., Wang, D., et al.** (2018). Curcumin-loaded galactosylated BSA nanoparticles as targeted drug delivery carriers inhibit hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration. *Int. J. Nanomedicine* 13, 8309–8323.
- Işin, A., Direkoğlu, C., and Şah, M.** (2016). Review of MRI-based Brain Tumor Image Segmentation Using Deep Learning Methods. in *Procedia Computer Science*, 317–324.
- Israel, O., Pellet, O., Biassoni, L., De Palma, D., Estrada-Lobato, E., Gnanasegaran, G., et al.** (2019). Two decades of SPECT/CT – the coming of age of a technology: An updated review of literature evidence. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 46, 1990–2012.
- Ito, A. M., Vemula, S. L., Gupta, M. T., Giram, M. V., Kumar, S. A., Ghosh, B., et al.** (2022). Multifunctional graphene oxide nanoparticles for drug delivery in cancer. *J. Control. Release* 350, 26–59.
- Jain, V. P., Chaudhary, S., Sharma, D., Dabas, N., Lalji, R. S. K., Singh, B. K., et al.** (2021). Advanced functionalized nanographene oxide as a biomedical agent for drug delivery and anti-cancerous therapy: A review. *Eur. Polym. J.* 142.
- Jin, J., Li, Y., and Chen, C. L. P.** (2021). Pattern Classification with Corrupted Labeling via Robust Broad Learning System. *IEEE Trans. Knowl. Data Eng.*
- Jung, C. W., Lee, J. S., Jalani, G., Hwang, E. Y., and Lim, D. W.** (2019). Thermally-induced actuations of stimuli-responsive, bicompartamental nanofibers for decoupled drug release. *Front. Chem.* 7.

- Kang, J. H., Kim, K. R., Lee, H., Ahn, D. R., and Ko, Y. T.** (2017). In vitro and in vivo behavior of DNA tetrahedrons as tumor-targeting nanocarriers for doxorubicin delivery. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 157, 424–431.
- Karimi, M., Bahrami, S., Ravari, S. B., Zangabad, P. S., Mirshekari, H., Bozorgomid, M., et al.** (2016). Albumin nanostructures as advanced drug delivery systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* 13, 1609–1623.
- Katti, G., Arshiya Ara, S., and Shireen, A.** (2011). Magnetic Resonance Imaging (MRI) – A Review. *Int. J. Dent. Clin.* 3, 65–70.
- Kearns, O., Camisasca, A., and Giordani, S.** (2022). Hyaluronic acid-conjugated carbon nanomaterials for enhanced tumour targeting ability. *Molecules* 27.
- Kemp, J. V. A., Bernier, E., Lebel, C., and Kopala-Sibley, D. C.** (2022). Associations Between Parental Mood and Anxiety Psychopathology and Offspring Brain Structure: A Scoping Review. *Clin. Child Fam. Psychol. Rev.* 25, 222–247.
- Kheradpisheh, S. R., Nowzari-Dalini, A., Ebrahimpour, R., and Ganjtabesh, M.** (2014). An evidence-based combining classifier for brain signal analysis. *PLoS One* 9.
- Kim, H. S., and Lee, D. Y.** (2022). Nanomedicine in Clinical Photodynamic Therapy for the Treatment of Brain Tumors. *Biomedicines* 10.
- Kim, J. A., and Davis, K. D.** (2021). Magnetoencephalography: Physics, techniques, and applications in the basic and clinical neurosciences. *J. Neurophysiol.* 125, 938–956.
- Kiskova, T., Kubatka, P., Büsselberg, D., and Kassayova, M.** (2020). The plant-derived compound resveratrol in brain cancer: A review. *Biomolecules* 10.
- Kok, H. P., Cressman, E. N. K., Ceelen, W., Brace, C. L., Ivkov, R., Grüll, H., et al.** (2020). Heating technology for malignant tumors: a review. *Int. J. Hyperth.* 37, 711–741.
- Kong, X., Qi, Y., Wang, X., Jiang, R., Wang, J., Fang, Y., et al.** (2023). Nanoparticle drug delivery systems and their applications as targeted therapies for triple negative breast cancer. *Prog. Mater. Sci.* 134.
- Koptyug, I., Kovtunov, K., and Svyatova, A.** (2023). “Magnetic Resonance Imaging (MRI),” in *Springer Handbooks*, 849–867.
- Kowalewska, B., Drozd, W., and Kowalewski, L.** (2022). Positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT) in autism research: literature review. *Ir. J. Psychol. Med.* 39, 272–286.
- Kuang, Z.** (2022). Transfer Learning in Brain Tumor Detection: from AlexNet to

Hyb-DCNN-ResNet. *Highlights Sci. Eng. Technol.* 4, 313–324.

- Kukreja, L., Li, C. J., Ezhilan, S., Iyer, V. R., and Kuo, J. S.** (2022). Emerging Epigenetic Therapies for Brain Tumors. *NeuroMolecular Med.* 24, 41–49.
- Kumar, V., and Dogra, N.** (2022). A Comprehensive Review on Deep Synergistic Drug Prediction Techniques for Cancer. *Arch. Comput. Methods Eng.* 29, 1443–1461.
- Lagos, K. J., Buzzá, H. H., Bagnato, V. S., and Romero, M. P.** (2022). Carbon-based materials in photodynamic and photothermal therapies applied to tumor destruction. *Int. J. Mol. Sci.* 23.
- Lang, S. M., Mills, A. M., and Cantrell, L. A.** (2017). Malignant Brenner tumor of the ovary: Review and case report. *Gynecol. Oncol. Reports* 22, 26–31.
- Latif, G., Al Anezi, F. Y., Iskandar, D. N. F. A., Bashar, A., and Alghazo, J.** (2022). Recent Advances in Classification of Brain Tumor from MR Images – State of the Art Review from 2017 to 2021. *Curr. Med. Imaging Former. Curr. Med. Imaging Rev.* 18, 903–918.
- Le Houx, J., and Kramer, D.** (2021). X-ray tomography for lithium ion battery electrode characterisation — A review. *Energy Reports* 7, 9–14.
- Li, D., Hong, X., Zhao, F., Ci, X., and Zhang, S.** (2021). Targeting Nrf2 may reverse the drug resistance in ovarian cancer. *Cancer Cell Int.* 21.
- Lim, H. J., Johnny Ong, C. A., Tan, J. W. S., and Ching Teo, M. C.** (2019). Utility of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in the evaluation of sarcomas: A systematic review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 143, 1–13.
- Lissidini, G., Mulè, A., Santoro, A., Papa, G., Nicosia, L., Cassano, E., et al.** (2022). Malignant phyllodes tumor of the breast: a systematic review. *Pathologica* 114, 111–120.
- Liu, G., Yang, L., Chen, G., Xu, F., Yang, F., Yu, H., et al.** (2021a). A Review on Drug Delivery System for Tumor Therapy. *Front. Pharmacol.* 12.
- Liu, L., Ma, Q., Cao, J., Gao, Y., Han, S., Liang, Y., et al.** (2021b). Recent progress of graphene oxide-based multifunctional nanomaterials for cancer treatment. *Cancer Nanotechnol.* 12.
- Liu, S., Wu, X., Hu, J., Wu, Z., and Zheng, Y.** (2021c). Preparation and characterisation of a novel polylactic acid/hydroxyapatite/graphene oxide/aspirin drug-loaded biomimetic composite scaffold. *New J. Chem.*
- Lotze, M., Domin, M., Langner, S., and Platz, T.** (2022). Functional MRI in Radiology—A Personal Review. *Healthc.* 10.

- Lu, R. M., Chen, M. S., Chang, D. K., Chiu, C. Y., Lin, W. C., Yan, S. L., et al.** (2013). Targeted Drug Delivery Systems Mediated by a Novel Peptide in Breast Cancer Therapy and Imaging. *PLoS One* 8.
- Luo, K., Zhang, L., Liao, Y., Zhou, H., Yang, H., Luo, M., et al.** (2021). Effects and mechanisms of Eps8 on the biological behaviour of malignant tumours (Review). *Oncol. Rep.* 45, 824–834.
- Luo, M., Lewik, G., Ratcliffe, J. C., Choi, C. H. J., Mäkilä, E., Tong, W. Y., et al.** (2019). Systematic Evaluation of Transferrin-Modified Porous Silicon Nanoparticles for Targeted Delivery of Doxorubicin to Glioblastoma. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 11, 33637–33649.
- Maggio, I., Franceschi, E., Tosoni, A., Nunno, V. Di, Gatto, L., Lodi, R., et al.** (2021). Meningioma: Not always a benign tumor. A review of advances in the treatment of meningiomas. *CNS Oncol.* 10.
- Mahmoud, B. S., Alamri, A. H., and McConville, C.** (2020). Polymeric nanoparticles for the treatment of malignant gliomas. *Cancers (Basel)*. 12.
- Maiti, D., Tong, X., Mou, X., and Yang, K.** (2019). Carbon-Based Nanomaterials for Biomedical Applications: A Recent Study. *Front. Pharmacol.* 9.
- Manickam, A., Jiang, J., Zhou, Y., Sagar, A., Soundrapandiyam, R., and Dinesh Jackson Samuel, R.** (2021). Automated pneumonia detection on chest X-ray images: A deep learning approach with different optimizers and transfer learning architectures. *Meas. J. Int. Meas. Confed.* 184.
- Manjusha, V., Rajeev, M. R., and Anirudhan, T. S.** (2023). Magnetic nanoparticle embedded chitosan-based polymeric network for the hydrophobic drug delivery of paclitaxel. *Int. J. Biol. Macromol.* 235.
- Mariadoss, A. V. A., Saravanakumar, K., Sathiyaseelan, A., and Wang, M. H.** (2020). Preparation, characterization and anti-cancer activity of graphene oxide-silver nanocomposite. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 210.
- Marin, C., Dave, M., and Hunter, K. D.** (2021). Malignant Odontogenic Tumours: A Systematic Review of Cases Reported in Literature. *Front. Oral Heal.* 2.
- Markeb, A. A., El-Maali, N. A., Sayed, D. M., Osama, A., Abdel-Malek, M. A. Y., Zaki, A. H., et al.** (2016). Synthesis, Structural Characterization, and Preclinical Efficacy of a Novel Paclitaxel-Loaded Alginate Nanoparticle for Breast Cancer Treatment. *Int. J. Breast Cancer* 2016.
- Méndez-Lozano, N., Pérez-Reynoso, F., and González-Gutiérrez, C.** (2022). Eco-Friendly Approach for Graphene Oxide Synthesis by Modified Hummers Method. *Materials (Basel)*. 15.
- Meng, L. Y., Wang, B., Ma, M. G., and Lin, K. L.** (2016). The progress of

microwave-assisted hydrothermal method in the synthesis of functional nanomaterials. *Mater. Today Chem.* 1–2, 63–83.

- Mo, Y., Liu, W., Liu, P., Liu, Q., Yuan, Z., Wang, Q., et al.** (2022). Multifunctional Graphene Oxide Nanodelivery Platform for Breast Cancer Treatment. *Int. J. Nanomedicine* 17, 6413–6425.
- Mohd Pu'ad, N. A. S., Abdul Haq, R. H., Mohd Noh, H., Abdullah, H. Z., Idris, M. I., and Lee, T. C.** (2019). Synthesis method of hydroxyapatite: A review. in *Materials Today: Proceedings*, 233–239.
- Monteiro, N. R. C., Simões, C. J. V., Ávila, H. V., Abbasi, M., Oliveira, J. L., and Arrais, J. P.** (2022). Explainable deep drug–target representations for binding affinity prediction. *BMC Bioinformatics* 23.
- Muñoz, R., Singh, D. P., Kumar, R., and Matsuda, A.** (2019). “Graphene Oxide for Drug Delivery and Cancer Therapy,” in *Nanostructured Polymer Composites for Biomedical Applications*, 447–488.
- Nasrollahi, F., Varshosaz, J., Khodadadi, A. A., Lim, S., and Jahanian-Najafabadi, A.** (2016). Targeted Delivery of Docetaxel by Use of Transferrin/Poly(allylamine hydrochloride)-functionalized Graphene Oxide Nanocarrier. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 8, 13282–13293.
- Nayak, A. K.** (2010). Hydroxyapatite synthesis methodologies: An overview. *Int. J. ChemTech Res.* 2.
- Nazem, F., Ghasemi, F., Fassihi, A., and Dehnavi, A. M.** (2021). 3D U-Net: A voxel-based method in binding site prediction of protein structure. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 19.
- Nikzamir, M., Hanifehpour, Y., Akbarzadeh, A., and Panahi, Y.** (2021). Applications of Dendrimers in Nanomedicine and Drug Delivery: A Review. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 31, 2246–2261.
- Nobel, J. M., van Geel, K., and Robben, S. G. F.** (2022). Structured reporting in radiology: a systematic review to explore its potential. *Eur. Radiol.* 32, 2837–2854.
- Noriega-Luna, B., Godínez, L. A., Rodríguez, F. J., Rodríguez, A., Zaldívar-Lelo De Larrea, G., Sosa-Ferreyra, C. F., et al.** (2014). Applications of dendrimers in drug delivery agents, diagnosis, therapy, and detection. *J. Nanomater.* 2014.
- Olson, P. N.** (1991). Radiology Review Manual. *Radiology* 180, 402–402.
- Oreškovic, D., Kaštelančić, A., Raguž, M., Dlaka, D., Predrijevac, N., Matec, D., et al.** (2021). The vicious interplay between disrupted sleep and malignant brain tumors: A narrative review. *Croat. Med. J.* 62, 376–386.

- Ostrom, Q. T., Francis, S. S., and Barnholtz-Sloan, J. S.** (2021). Epidemiology of Brain and Other CNS Tumors. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 21.
- Özçelik, R., van Tilborg, D., Jiménez-Luna, J., and Grisoni, F.** (2023). Structure-Based Drug Discovery with Deep Learning**. *ChemBioChem* 24.
- Panshin, G. A.** (2022). Primary breast cancer in combination with primary malignant brain tumors (a brief review of the literature). *Vopr. Onkol.* 68, 34–37.
- Park, M., Cho, J., Ryu, J., and Jeong, H. S.** (2021). Diagnosis and management of malignant sublingual gland tumors: a narrative review. *Gland Surg.* 10, 3415–3423.
- Patel, B., Yang, P. H., and Kim, A. H.** (2020). The effect of thermal therapy on the blood-brain barrier and blood-tumor barrier. *Int. J. Hyperth.* 37, 35–43.
- Patil, T. V., Patel, D. K., Dutta, S. D., Ganguly, K., and Lim, K. T.** (2021). Graphene oxide-based stimuli-responsive platforms for biomedical applications. *Molecules* 26.
- Patterson, J. D., Henson, J. C., Breese, R. O., Bielamowicz, K. J., and Rodriguez, A.** (2020). CAR T Cell Therapy for Pediatric Brain Tumors. *Front. Oncol.* 10.
- Peper, J. S., Brouwer, R. M., Boomsma, D. I., Kahn, R. S., and Hulshoff Pol, H. E.** (2007). Genetic influences on human brain structure: A review of brain imaging studies in twins. *Hum. Brain Mapp.* 28, 464–473.
- Pernal, S., Wu, V. M., and Uskoković, V.** (2017). Hydroxyapatite as a Vehicle for the Selective Effect of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles against Human Glioblastoma Cells. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 9, 39283–39302.
- Petrilli, R., Eloy, J. O., Saggiaro, F. P., Chesca, D. L., de Souza, M. C., Dias, M. V. S., et al.** (2018). Skin cancer treatment effectiveness is improved by iontophoresis of EGFR-targeted liposomes containing 5-FU compared with subcutaneous injection. *J. Control. Release* 283, 151–162.
- Pramanik, N., Ranganathan, S., Rao, S., Suneet, K., Jain, S., Rangarajan, A., et al.** (2019). A Composite of Hyaluronic Acid-Modified Graphene Oxide and Iron Oxide Nanoparticles for Targeted Drug Delivery and Magnetothermal Therapy. *ACS Omega* 4, 9284–9293.
- Punn, N. S., and Agarwal, S.** (2022). Modality specific U-Net variants for biomedical image segmentation: a survey. *Artif. Intell. Rev.* 55, 5845–5889.
- Ranjbarzadeh, R., Caputo, A., Tirkolaee, E. B., Jafarzadeh Ghouschi, S., and Bendeche, M.** (2023). Brain tumor segmentation of MRI images: A comprehensive review on the application of artificial intelligence tools. *Comput.*

Biol. Med. 152.

- Raza, F., Zhu, Y., Chen, L., You, X., Zhang, J., Khan, A., et al.** (2019). Paclitaxel-loaded pH responsive hydrogel based on self-assembled peptides for tumor targeting. *Biomater. Sci.* 7, 2023–2036.
- Reda, R., Zanza, A., Mazzoni, A., Cicconetti, A., Testarelli, L., and Di Nardo, D.** (2021). An update of the possible applications of magnetic resonance imaging (Mri) in dentistry: A literature review. *J. Imaging* 7.
- Roy, S., and Jaiswal, A.** (2017). Graphene-Based Nanomaterials for Theranostic Applications. *Reports Adv. Phys. Sci.* 01, 1750011.
- Saeedi, M., Eslamifar, M., Khezri, K., and Dizaj, S. M.** (2019). Applications of nanotechnology in drug delivery to the central nervous system. *Biomed. Pharmacother.* 111, 666–675.
- Saklani, R., Tiwari, A. K., Yadav, P. K., Yadav, P., and Chourasia, M. K.** (2022). Validated HPLC-UV Method for Simultaneous Estimation of Paclitaxel and Doxorubicin Employing Ion Pair Chromatography: Application in Formulation Development and Pharmacokinetic Studies. *Biomed Res. Int.* 2022.
- Sang, R., Chen, M., Yang, Y., Li, Y., Shi, J., Deng, Y., et al.** (2019). HAp@GO drug delivery vehicle with dual-stimuli-triggered drug release property and efficient synergistic therapy function against cancer. *J. Biomed. Mater. Res. - Part A* 107, 2296–2309.
- Schiff, D., Lee, E. Q., Nayak, L., Norden, A. D., Reardon, D. A., and Wen, P. Y.** (2015). Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. *Neuro. Oncol.* 17, 488–504.
- Seo, M. H., Eo, M. Y., Nguyen, T. T. H., Yang, H. J., and Kim, S. M.** (2021). Immunomodulatory effects of pentoxifylline: Profiling data based on raw 264.7 cellular signaling. *Appl. Sci.* 11.
- Shao, W., Rowe, S. P., and Du, Y.** (2021). Artificial intelligence in single photon emission computed tomography (SPECT) imaging: a narrative review. *Ann. Transl. Med.* 9, 820–820.
- Sharma, H., and Mondal, S.** (2020). Functionalized graphene oxide for chemotherapeutic drug delivery and cancer treatment: A promising material in nanomedicine. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 1–42.
- Škubník, J., Pavlíčková, V., Ruml, T., and Rimpelová, S.** (2021). Current perspectives on taxanes: Focus on their bioactivity, delivery and combination therapy. *Plants* 10, 1–35.
- Song, H., Liu, B., Dong, B., Xu, J., Zhou, H., Na, S., et al.** (2021). Exosome-Based Delivery of Natural Products in Cancer Therapy. *Front. Cell Dev. Biol.* 9.

- Song, K., Amatya, B., Voutier, C., and Khan, F.** (2016). Advance care planning in patients with primary malignant brain tumors: A systematic review. *Front. Oncol.* 6.
- Soomro, T. A., Zheng, L., Afifi, A. J., Ali, A., Soomro, S., Yin, M., et al.** (2023). Image Segmentation for MR Brain Tumor Detection Using Machine Learning: A Review. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 16, 70–90.
- Su, S., Wang, J., Vargas, E., Wei, J., Martínez-Zaguilán, R., Sennoune, S. R., et al.** (2016). Porphyrin Immobilized Nanographene Oxide for Enhanced and Targeted Photothermal Therapy of Brain Cancer. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2, 1357–1366.
- Su, S., Wang, J., Wei, J., Martínez-Zaguilán, R., Qiu, J., and Wang, S.** (2015). Efficient photothermal therapy of brain cancer through porphyrin functionalized graphene oxide. *New J. Chem.* 39, 5743–5749.
- Szczepanek, D., Szumilo, J., Stoma, F., Szymczyk, A., Jarosz, B., Szczepanek, A., et al.** (2020). A Case Report of a Female Patient With Hodgkin Lymphoma Localized in the Central Nervous System and With Concomitant Pulmonary Lymphomatoid Granulomatosis. *Front. Neurol.* 11.
- Taghzouti, O. K., El Mabrouk, K., Bricha, M., and Nouneh, K.** (2019). Controlled adsorption and release of amoxicillin in GO/HA composite materials. *SN Appl. Sci.* 1.
- Taheriazam, A., Abad, G. G. Y., Hajimazdarany, S., Imani, M. H., Ziaolhagh, S., Zandieh, M. A., et al.** (2023). Graphene oxide nanoarchitectures in cancer biology: Nano-modulators of autophagy and apoptosis. *J. Control. Release* 354, 503–522.
- Tamarov, K. P., Osminkina, L. A., Zinovyev, S. V., Maximova, K. A., Kargina, J. V., Gongalsky, M. B., et al.** (2014). Radio frequency radiation-induced hyperthermia using Si nanoparticle-based sensitizers for mild cancer therapy. *Sci. Rep.* 4.
- Tao, Z., Bing-Qiang, H., Huiling, L., Hongbin, S., Pengfei, Y., and Hongsheng, D.** (2021). 18F-FDG-PET/CT whole-body imaging lung tumor diagnostic model: An ensemble E-ResNet-NRC with divided sample space. *Biomed Res. Int.* 2021.
- Tenchov, R., Sasso, J. M., Wang, X., Liaw, W. S., Chen, C. A., and Zhou, Q. A.** (2022). Exosomes Nature's Lipid Nanoparticles, a Rising Star in Drug Delivery and Diagnostics. *ACS Nano* 16, 17802–17846.
- Tohidifar, L., and Strodel, B.** (2021). Molecular dynamics studies for enhancing the anticancer drug efficacy: Toward designing a new carbon nanotube-based paclitaxel delivery system. *J. Mol. Liq.* 323.

- Tolonen, A., Pakarinen, T., Sassi, A., Kyttä, J., Cancino, W., Rinta-Kiikka, I., et al.** (2021). Methodology, clinical applications, and future directions of body composition analysis using computed tomography (CT) images: A review. *Eur. J. Radiol.* 145.
- Torkzad, M. R., Pählman, L., and Glimelius, B.** (2010). Magnetic resonance imaging (MRI) in rectal cancer: a comprehensive review. *Insights Imaging* 1, 245–267.
- Trombetta, R. P., Inzana, J. A., Hunter, S. A., Schwarz, E. M., Kates, S. L., and Awad, H. A.** (2016). 3D-printed calcium phosphate scaffolds with incorporated demineralized bone matrix for intercalary femoral defect reconstruction in the murine model. *J. Orthop. Res.* 34.
- Trotter, J., Pantel, A. R., Teo, B. K. K., Escorcía, F. E., Li, T., Pryma, D. A., et al.** (2023). Positron Emission Tomography (PET)/Computed Tomography (CT) Imaging in Radiation Therapy Treatment Planning: A Review of PET Imaging Tracers and Methods to Incorporate PET/CT. *Adv. Radiat. Oncol.* 8.
- Uchida, A., Shinto, Y., Araki, N., and Ono, K.** (1992). Slow release of anticancer drugs from porous calcium hydroxyapatite ceramic. *J. Orthop. Res.* 10, 440–445.
- Valkenborghs, S. R., Noetel, M., Hillman, C. H., Nilsson, M., Smith, J. J., Ortega, F. B., et al.** (2019). The impact of physical activity on brain structure and function in youth: A systematic review. *Pediatrics* 144.
- Van den Boorn, J. G., Daßler, J., Coch, C., Schlee, M., and Hartmann, G.** (2013). Exosomes as nucleic acid nanocarriers. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65, 331–335.
- Varela, C., Valdés, R., Rojas, A., and Soffia, P.** (2022). “Principles of magnetic resonance imaging (MRI),” in *Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Volume 1-4*, 543–547.
- Velhal, K., Barage, S., Roy, A., Lakkakula, J., Yamgar, R., Alqahtani, M. S., et al.** (2022). A Promising Review on Cyclodextrin Conjugated Paclitaxel Nanoparticles for Cancer Treatment. *Polymers (Basel)*. 14.
- Vijayalaxmi, Fatahi, M., and Speck, O.** (2015). Magnetic resonance imaging (MRI): A review of genetic damage investigations. *Mutat. Res. - Rev. Mutat. Res.* 764, 51–63.
- Wadhwa, A., Bhardwaj, A., and Singh Verma, V.** (2019). A review on brain tumor segmentation of MRI images. *Magn. Reson. Imaging* 61, 247–259.
- Wang, F., Porter, M., Konstantopoulos, A., Zhang, P., and Cui, H.** (2017). Preclinical development of drug delivery systems for paclitaxel-based cancer chemotherapy. *J. Control. Release* 267, 100–118.

- Wang, J., Han, S., Zhang, Z., Wang, J., and Zhang, G.** (2021a). Preparation and Performance of Chemotherapy Drug-Loaded Graphene Oxide-Based Nanosheets That Target Ovarian Cancer Cells via Folate Receptor Mediation. *J. Biomed. Nanotechnol.* 17, 960–970.
- Wang, J., Li, B., Qiu, L., Qiao, X., and Yang, H.** (2022a). Dendrimer-based drug delivery systems: history, challenges, and latest developments. *J. Biol. Eng.* 16.
- Wang, X., Wu, C., Zhang, S., Yu, P., Li, L., Guo, C., et al.** (2022b). A novel deep learning segmentation model for organoid-based drug screening. *Front. Pharmacol.* 13.
- Wang, Y., Li, Q., Zhou, J. e., Tan, J., Li, M., Xu, N., et al.** (2021b). A Photopolymerized Semi-Interpenetrating Polymer Networks-Based Hydrogel Incorporated with Nanoparticle for Local Chemotherapy of Tumors. *Pharm. Res.* 38, 669–680.
- Wei, Y., Ma, L., Zhang, L., and Xu, X.** (2017). Noncovalent interaction-assisted drug delivery system with highly efficient uptake and release of paclitaxel for anticancer therapy. *Int. J. Nanomedicine* 12, 7039–7051.
- Wei, Z., Liu, Y., Li, B., Li, J., Lu, S., Xing, X., et al.** (2022). Rare-earth based materials: an effective toolbox for brain imaging, therapy, monitoring and neuromodulation. *Light Sci. Appl.* 11.
- Weng, W., Zhu, X., Jing, L., and Dong, M.** (2023). Attention Mechanism Trained with Small Datasets for Biomedical Image Segmentation. *Electron.* 12.
- Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V., and Huwyler, J.** (2015). Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. *J. Control. Release* 200, 138–157.
- Wissman, R. D.** (2022). Radiology Review. *J. Knee Surg.* 35, 469.
- Wrench, M., Bondy, M. L., Wiencke, J., and Yost, M.** (1993). Environmental risk factors for primary malignant brain tumors: A review. *J. Neurooncol.* 17, 47–64.
- Wu, H., Zhou, J., Zeng, C., Wu, D., Mu, Z., Chen, B., et al.** (2016). Curcumin increases exosomal TCF21 thus suppressing exosomeinduced lung cancer. *Oncotarget* 7, 87081–87090.
- Wu, S. K., Tsai, C. L., Huang, Y., and Hynynen, K.** (2021). Focused ultrasound and microbubbles-mediated drug delivery to brain tumor. *Pharmaceutics* 13, 1–15.
- Xiao, Y., and Xiao, X.** (2019). An intrusion detection system based on a simplified residual network. *Inf.* 10.

- Xu, Z., Zhu, S., Wang, M., Li, Y., Shi, P., and Huang, X.** (2015). Delivery of paclitaxel using PEGylated graphene oxide as a nanocarrier. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 7, 1355–1363.
- Yang, J., Sui, S. F., and Liu, Z.** (2022). Brain structure and structural basis of neurodegenerative diseases. *Biophys. Reports* 8, 170–181.
- Yang, K., Feng, L., Shi, X., and Liu, Z.** (2013). Nano-graphene in biomedicine: Theranostic applications. *Chem. Soc. Rev.* 42, 530–547.
- Yoshimura, M., and Suda, H.** (2017). “Hydrothermal processing of hydroxyapatite: Past, present, and future,” in *Hydroxyapatite and Related Materials*, 45–72.
- Younes, M., Mardirossian, R., Rizk, L., Fazlian, T., Khairallah, J. P., Sleiman, C., et al.** (2022). The Synergistic Effects of Curcumin and Chemotherapeutic Drugs in Inhibiting Metastatic, Invasive and Proliferative Pathways. *Plants* 11.
- Yousefi, M., Dadashpour, M., Hejazi, M., Hasanzadeh, M., Behnam, B., de la Guardia, M., et al.** (2017). Anti-bacterial activity of graphene oxide as a new weapon nanomaterial to combat multidrug-resistance bacteria. *Mater. Sci. Eng. C* 74, 568–581.
- Yu, D. L., Lou, Z. P., Ma, F. Y., and Najafi, M.** (2022). The interactions of paclitaxel with tumour microenvironment. *Int. Immunopharmacol.* 105.
- Yuan, Q., Shi, X., Wu, W., Dai, X., Zhong, J., Yang, Y., et al.** (2022). Preparation and performance of hydroxyapatite-graphene oxide composite microspheres. *Shenzhen Daxue Xuebao (Ligong Ban)/Journal Shenzhen Univ. Sci. Eng.* 39, 447–455.
- Zahraie, N., Perota, G., Dehdari Vais, R., and Sattarahmady, N.** (2022). Simultaneous chemotherapy/sonodynamic therapy of the melanoma cancer cells using a gold-paclitaxel nanostructure. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 39.
- Zhang, C., Xu, C., Gao, X., and Yao, Q.** (2022a). Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics* 12, 2115–2132.
- Zhang, F., Guo, J., Zhang, Z., Duan, M., Wang, G., Qian, Y., et al.** (2022b). Application of engineered extracellular vesicles for targeted tumor therapy. *J. Biomed. Sci.* 29.
- Zhang, K., Sun, M., Han, T. X., Yuan, X., Guo, L., and Liu, T.** (2018). Residual Networks of Residual Networks: Multilevel Residual Networks. *IEEE Trans. Circuits Syst. Video Technol.* 28, 1303–1314.
- Zhang, X., Cai, W., Hao, L., Feng, S., Lin, Q., and Jiang, W.** (2017). Preparation of Fe₃O₄/Reduced Graphene Oxide Nanocomposites with Good Dispersibility for Delivery of Paclitaxel. *J. Nanomater.* 2017.

- Zhang, X., Zong, B., Zhao, W., and Li, L.** (2021). Effects of mind–body exercise on brain structure and function: A systematic review on MRI studies. *Brain Sci.* 11, 1–19.
- Zhao, W., Dong, M., Pan, J., Wang, Y., Zhou, J., Ma, J., et al.** (2019). Circular RNAs: A novel target among non-coding RNAs with potential roles in malignant tumors (Review). *Mol. Med. Rep.* 20, 3463–3474.
- Zheng, Y., Pu, C., Zhao, H., Gu, Q., Zhu, T., and Lan, M.** (2022). Hydrophilic arginine-functionalized mesoporous polydopamine-graphene oxide composites for glycopeptides analysis. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 1189.
- Zhou, D., Guo, S., Zhang, M., Liu, Y., Chen, T., and Li, Z.** (2017). Mass spectrometry imaging of small molecules in biological tissues using graphene oxide as a matrix. *Anal. Chim. Acta* 962, 52–59.