

## KANSERİN TEŞHİS VE TEDAVİSİNDE NANOTEKNOLOJİNİN ÖNEMİ

Ömer OYLAR\*  
İsmail TEKİN\*

**Özet:** Kanser, ölüm nedenlerinin baş sıralarında yer alan karmaşık ve önemli bir hastalıktır. Kanser tedavisinde kullanılan geleneksel yöntemlerin yan etkileri, tedavinin başarısını ve etkinliğini azaltmaktadır. Erken teşhis, kanser tedavisinde önemli bir husustur. Geleneksel tanı yöntemleri ile kanserin erken evrelerde teşhis edilmesi güçtür. Çok disiplinli bir bilim olan nanoteknolojideki gelişmeler, kanser teşhis ve tedavisi açısından önemli olanaklar sunmaktadır. Bu çalışmada temel olarak nanoteknolojinin kanser teşhis ve tedavisindeki yeri irdelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler :** Kanser tedavisi, nanoteknoloji, nano manivela, nano kürecik, kuantum noktalar, nano teller, teranostik.

### Nanotechnology in Cancer Diagnosis and Treatment

**Abstract:** Cancer is a complex and important disease that leading cause of death worldwide. Conventional therapeutic methods have some side effects in cancer treatment such as non – specific drug delivery, multi drug resistance. Furthermore with conventional diagnostic techniques it is not possible early cancer detection. Recent progress in nanotechnology offers unique opportunities in cancer diagnosis and treatment. Highlights of this review are about use of nanotechnology in cancer diagnosis and treatment.

**Keywords :** Cancer treatment, nanotechnology, nano cantilevers, nano shells, quantum dots , nano wires , theranostics.

## 1. GİRİŞ

Kanser, günümüzde tüm dünya ülkeleri için büyük sorun teşkil eden hastalıkların başında gelmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumunun (IARC) 2030 yılı için öngörüsü, kanserin ölüm nedenleri arasında birinci sırada olacağı yönündedir (Tuncer, 2008).

Yapılan bilimsel çalışmalarla kanserin teşhis oranı durmadan artarken kanser nedeni ölüm oranı hemen hemen sabit kalmaktadır (Davis ve Heath, 2008). Bu tablo, kanserin kazanılabilir bir savaş olması yönünde ümit vericidir. Kanser tanı ve tedavisinde kullanılan yöntemlerin çeşitli dezavantajları, bu yöntemlerin etkinliğini azaltmaktadır. Daha etkin tanı ve tedavi yöntemleri geliştirmek için nanoteknoloji önemli avantajlar sunar.

Kanser, hücre büyüme ve bölünmesini kontrol eden genlerin hasar görmesi ile ortaya çıkan kritik ve kompleks bir hastalıktır. Kanser en önemli tanımsal özelliği, vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan ve diğer organlara yayılabilen anormal hücre bölünmeleridir (Nayak ve Pal, 2010). Anormal bölünen hücre topluluğu, çevrelediği doku veya organı baskılayarak dokunun veya organın işlevini yerine getirmesini engeller.

Kansere yol açan etkenler kabaca genetik ve çevresel olarak iki grupta toplanabilir. Bu etkenler ülkeden ülkeye de değişiklik gösterebilir. Örneğin Japon halkında mide kanseri oranı, kolon kanseri oranına göre yüksekken; Havai halkında kolon kanseri oranı, mide kanseri oranına göre yüksektir.

\* Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Elektronik Mühendisliği Bölümü, 16059 Görükle, Bursa.

Burada çevresel faktörler baskındır; çünkü Havaide yaşayan ikinci nesil Japon göçmenlerde Havai halkına ait kanser karakteristiklerine rastlanmıştır (Auyang, 2006).

Kanserlerin yalnızca %1'i genetik taşınım ile oluşur. Kalıtım ile edinilen bazı genlerdeki bozukluklar özellikle çocukluk çağındaki kanserleri oluşturur. Fakat BRCA1 ve BRCA2 gibi genlerdeki bozukluklar, ileri yaşlarda kanser oluşumuna sebebiyet verebilir. Örneğin bu mutasyonlu genlere sahip kadınlarda göğüs kanseri riskinin normal popülasyona göre %80 arttığı gözlenmiştir (Ephrat ve Sharon, 2003).

Yaşamsal fonksiyonlar için gerekli olan kimyasallar, genlerdeki kodlara göre sentezlenir ve metabolik faaliyetlerde kullanılır. Bu faaliyetler sonucu ortaya çıkan çoğu kimyasal, vücudu korumak için vücuttan atılır (detoksifikasyon). Bu metabolik tepkimeler sonucu oluşan bazı kimyasallar, DNA hasarına neden olarak kanseri tetikleyebilir. Metabolik faaliyet hızına ve ortaya çıkan metabolik ürünün veya kimyasalın kanserojen olup olmamasına göre kanser riski artar veya azalır (Adami ve diğ., 2001). Kanserlerin geriye kalan %99'luk oranı insanların yeme içme alışkanlıkları, çalışma şartları, yaşam ortamları, maruz kaldıkları doğal veya yapay radyasyon ve kanserojen kimyasallara bağlıdır. Bunlar çevresel kanser risk faktörleri olarak adlandırılır.

Nöronlar ve kas hücreleri gibi bazı hücreler belirli bir yaştan itibaren sayıca sabit kalırlar. Boyutları büyüyebilir veya diğer hücrelerle olan bağlantı sayıları artabilir; fakat hücre sayıları değişmez. Kanser oluşumları genelde böyle stabil dokularda değil de hücrelerin sürekli yenilediği dinamik dokularda gelişir (Auyang, 2006). Mitotik hücre bölünmeleri, somatik hücrelerde (vücut hücreleri) gerçekleşen, bölünme sonucunda genetik bilgileri ana hücrenin aynısı olan iki yeni hücrenin oluştuğu bölünmelerdir. Mitotik bölünmenin interfaz evresinin S fazında DNA dublikasyonu gerçekleşerek genetik materyal iki katına çıkar (Aktümsek ve diğ., 2001). DNA dublikasyonu ve rekombinasyonu esnasında çeşitli sebeplerle mutasyonlar ve hatalar meydana gelebilir. Çoğu mutasyon ve hata, anlık olarak hücrenin ölümüyle elimine edilir. Fakat bazı nadir durumlarda bu mutasyonlar somatik hücrelere yaşamsal avantaj sağlar ve bu mutasyonlar mitotik bölünmeler ile yeni (progen) hücrelere aktarılır. Progen hücrelerden bazıları mutasyon sayesinde ortam şartlarına daha uygun adaptasyon sağlar ve taşıdığı mutasyonu mitotik bölünmeler ile çoğaltır. Eğer bu mutasyonlu genler, hücrelerin anormal çoğalmasına sebebiyet veriyorsa, kanser genleri olarak adlandırılırlar (Balmain ve diğ., 2003).

Biyolojik açıdan nanoteknoloji, nano boyutlarda tasarlanmış mühendislik materyalleri ile hücrenel ve biyomoleküler yapılar arasındaki etkileşim ile ilgilendir. Kullanılan nano yapılar, biyolojik yapılar ile aynı boyutlardadır. Örneğin insan hücreleri 10.000 nm – 20.000 nm çapındadır. Biyomakro moleküllerden hemoglobin ise 5 nm çapındadır. 50 nm'den küçük olan nano yapılar çoğu hücrenin içine kolaylıkla girebilir. 20 nm'den küçük nano yapılar ise kan dolaşımı ile taşınabilir (NCI, 2004).

Madde nano boyutlarda, kuantum mekaniksel sebeplerden ötürü fiziksel, kimyasal ve biyolojik bakımdan farklı özellikler gösterir. Kimyasal kompozisyonunu değiştirmeden maddeyi nano boyutlarda üreterek istenilen özelliklerde (fiziksel, kimyasal, vb.) nano yapılar elde etmek mümkündür. Nanoteknolojinin sağladığı bu imkanlar, nanoteknolojiyi kanser teşhis ve tedavisinde etkin kılar.

## 2. KANSER TEŞHİSİ VE NANOTEKNOLOJİ

Kanser, gelişimi uzun süren bir hastalıktır. Erken evrelerde teşhis edilmesi tedavisinde kolaylıklar sağlar. Hücrelere, mutasyonun erken evrelerinde müdahale edilebilirse kanser gelişimi durdurulabilir (Auyang, 2006).

Kanser teşhisinde kullanılan klasik yöntemlerde, X-Ray ve/veya CT taramalar ile organlardaki büyümeler ve değişimler tespit edilir. Şüpheli durumlarda biyopsi yapılarak kanser teşhisi netleştirilir. Bu yöntemlerle erken teşhis çok mümkün olmamaktadır. Çoğu durumda tümör 1cm çapa veya yaklaşık 1 gr ağırlığa ulaştığında görüntülenebilirler. Bu durumda kanserli hücre sayısı yaklaşık olarak  $10^8$ 'dir. Kanser vakalarının 2/3'si vaka ölümcül hale geldiğinde teşhis edilmiştir (Wang, 2004).

Klasik teşhis yöntemlerinde karşılaşılan çeşitli problemler, bu yöntemlerin verimliliğini azaltır. En önemli problemler spektrum aralığının sınırlı oluşu, penetrasyon derinliğinin yeterli olmayışı, hedef hücrelerin tam olarak odaklanamaması ve sinyal / gürültü oranının ( SNR ) düşük olmasıdır (Ehdaie, 2007).

Nanoteknoloji yardımıyla, tümörler erken dönemde teşhis edilebilir. Nanoyapıların, tek bir tümör hücresine girebilmesi, bu konudaki görüntüleme tekniklerinin limitlerini artırmaktadır. Örneğin mamografi ile meme kanserine klinik teşhisin konması için 1.000.000 tümör hücresinin oluşmuş olması gerekir. Nanoteknoloji yardımı ile 100'den az tümör hücresinin olduğu durumda dahi meme kanserini teşhis etmek mümkündür (Singh, 2005).

Sathe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada silis küreler içine kuantum noktalar (quantum dots) ve demir oksit nanokristalleri yerleştirilerek, bu yapılar görüntülemede kullanılmıştır. Yapıların içerdiği demir oksit nanokristallerinden dolayı belirli hücelere odaklanma, kuantum noktalardan dolayı ise yüksek görüntü kalitesi sağlanmıştır. Bu çalışmadan yola çıkılarak demir oksit nanokristalleri ve kuantum noktalardan oluşan bileşimin en iyi görüntüleme kalitesini elde etmede kullanılabileceği belirlenmiştir (Agrawal, 2006).

Erken kanser teşhisi için, kansere özgü biyomoleküller ile biyokonjugasyon oluşturabilen nanoyapılar da kullanılmaktadır. Biyomoleküller ile birleştiklerinde, nano yapıların çeşitli fiziksel özellikleri değişim gösterir. Bu değişimler optik, mekanik ve elektriksel yöntemlerle tespit edilerek söz konusu biyomolekülün varlığı veya miktarı hakkında bilgi edinilebilir.

### 3. KANSER TEDAVİSİ VE NANOTEKNOLOJİ

Radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi, kanser tedavisinde kullanılan başlıca yöntemlerdir. Cerrahi yöntemler, kanserli dokunun rezeksiyonundan (çıkarılmasından) ibarettir. Organ kaybı, kanserin tekrarlama riski ve tüm kanser tiplerine uygulanamaması bu yöntemlerin dezavantajlarındandır. Radyoterapide kanserli hüceler, spesifik frekans bandında ve spesifik şiddette radyasyon ile yakılır. Kanserli hücelerin yanında sağlıklı hücelerin de zarar görmesi, radyasyon dağılımının tüm kanser hücelerine eşit yoğunlukta olmaması ve radyasyona maruz kalan dokuda fonksiyon kaybı oluşması bu yöntemin dezavantajlarını oluşturur. Kemoterapide ise kanserli hücelerin toksik etkisi bulunan ilaçlar ile öldürülmesi, kanserli hücelerin bölünmesini sağlayan mekanizmaların ortadan kaldırılması hedeflenir (Nehru ve Singh, 2008). Klasik kemoterapi ilaçları vücutta hedefe yönelik hareket etmemektedir. Kullanılan ilaçlar kanserli hücelere etki ettiği gibi sağlıklı hücelere de etki etmektedir. Ayrıca kanserli hücelere, tedavi için gereken dozlar da ulaşmamaktadır (Chen ve diğ., 2009). Kemoterapi, hastanın bağışıklık sistemini zayıflatmakta ve hasta, diğer hastalıklara daha duyarlı hale gelmektedir. Karşılaşılan bir diğer sorun, antikanser bileşenlere karşı gelişen MDR (Multi Drug Resistance) durumudur. Tüm bu önemli yan etkiler, kemoterapi ilaçlarının dokuya özgü etki etmemesinden kaynaklanır.

Kanser tedavisinde kemoterapi ilaçlarının mümkün olduğunca tümörleri hedef alması ve sağlıklı dokular üzerinde etkisinin sınırlı olması, tedavideki başarı bakımından esastır. Bu husus ayrıca hastanın yaşam süresi ve kalitesinin artması bakımından önemlilik arz eder.

Nano - onkolojideki gelişmeler, hedefe odaklı ilaç dağıtımı konusunda önemli yenilikler getirmiştir (Goel ve diğ., 2009). Bu sayede ilaçların kanser hücelerindeki hücre içi konsantrasyonları artırılabilirken, sağlıklı hücelere olan toksik etkileri en aza indirilebilmektedir.

Aptamerler, belirli hedef moleküllere bağlanabilen DNA veya RNA oligonükleotidleridir. Özellikleri itibarıyla hedefe yönelik tedavide kullanılabilirler. İmmünojenik olmaması, dolaşım sisteminde uzun sirkülasyon süreleri boyunca stabil kalması, boyutunun yeterli derecede küçük olması nedeniyle hedef molekülün tüm yüzeyiyle çarpışmaması aptamerlerin önemli avantajlarındandır (Farokhzad ve diğ., 2006). 2006 yılında yapılan bir çalışmada, farelerde LNCaP prostat epitel hüceleri kullanılarak prostat kanseri hüceleri indüklenmiş ve kanser gelişimi 21 gün boyunca incelenmiştir. Sonuçlar göstermiştir ki nanoparçacık - aptamer kapsüllü docetaxel kullanımı tümör hacmini 300 mm<sup>3</sup>'ten 120 mm<sup>3</sup>'e düşürmüştür. Hedef yönelimi sağlanmayan (aptamer kullanılmayan) docetaxel nanoparçacık tedavisi, tümörün kütesinin azalmasında hedef yönelimli tedavi sağlanmış grup kadar başarılı olamamıştır. Ayrıca hedef yönelimli tedavi uygulanarak, sağlıklı hücelere üzerindeki yan etkiler en aza indirilmiştir (Cheng ve diğ., 2006).

P – glikoprotein, birçok ilacın taşınmasını gerçekleştiren ATP bağımlı transmembran (hüresel membranı tamamen geçebilen) proteindir. Kanser hücelerinde eksprese olmasının ve MDR durumuna yol açmasının yanı sıra karaciğer, beyin, böbrek gibi normal dokularda da bulunduğu gözlenmiştir. Kanser tedavisinde kullanılan immünsupresanlar (immün baskılayıcı ajanlar), günlük alınan gıda bile-

şenleri ve çevresel olarak maruz kalınan ksenobiyotikler P - glikoprotein substratı, aktivatörü ya da inhibitörü olabilmektedir. Bu bileşikler, P - glikoprotein dokulardaki aktivitesinde değişikliğe yol açabilmekte ve substratı olan ilaç ya da bileşenlerin farmakokinetik ve toksikokinetik parametrelerinde klinik açıdan önemli sonuçlara yol açabilecek değişiklikler (tedavi edici etkinliklerinde azalma veya toksik etkilerinde artış) meydana getirebilmektedir (Gelal ve Kaplan, 2006). Nanoteknolojik yöntemler ile hedefe yönelik tedavi uygulandığında P - glikoprotein salınımı devre dışı edilmektedir. Bunun sonucu olarak kemoterapiye karşılaşılan MDR sorunu kısıtlanmış olur.

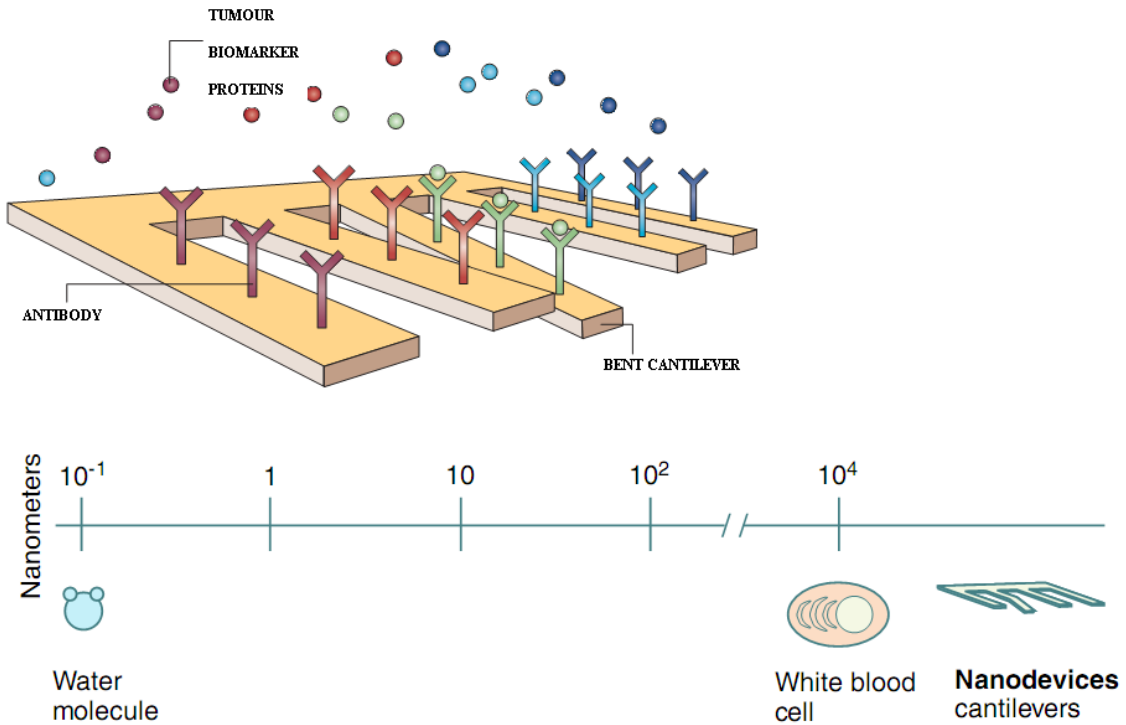
Belirli bir dalga boyundaki radyasyonu absorbe edip ısınacak nanoyapılar üretilebilir. Bu nanoyapılar kanserli hücelere girdiğinde uygun dalga boyundaki radyasyona maruz bırakılırsa içinde bulunduğu kanser hücelerini yakabilir. Bu yöntem, radyoterapinin alternatifi olarak uygulanabilir (Nehru ve Singh, 2008).

#### 4. KANSER TEŞHİS VE TEDAVİSİNDE KULLANILAN NANOTEKNOLOJİK ARAÇLAR

Kanser teşhis ve tedavisinde kullanılan nanoteknoloji ile üretilen araçları beş ana grupta inceleyebiliriz.

##### 4.1. Nano – Cantilever

Nano – cantilever, litografik yöntemler kullanılarak yarı iletken malzemeler ile üretilen nano-yapıdır. Şekil 1’de (NCI, 2004) görüldüğü gibi nano boyutlarda bir çubuktan dallanmış aralıklı ve esnek yapıda yan çubuklardan oluşur. Yan çubuklar pikonewton mertebelerinde mekanik etkilere duyarlıdır (Kim ve diğ., 2007). Bu yapıların üzeri ilgilenilen protein ile konjugasyon oluşturabilecek antikorlar ile kaplandığında o proteine özgü bir biyosensör elde edilir.



Şekil 1:  
Nano – Cantilever

Nano - cantilever yüzeyine, değişmiş DNA proteinleri ile birleşebilecek moleküller yerleştirilebilir. Ortamda ilgili proteinler bulunduğunda proteinler bu moleküller ile birleşerek nano – cantilever yüzeyinde mekanik gerilim oluşturur. Oluşan mekanik gerilim, cantileverin eğilmesine neden olur.

Dolayısıyla ortamda ilgili proteinlerin varlığı, cantileverdaki eğilmeler ile algılanabilir. Bu yöntem ile kanser gelişiminin erken evrelerinde oluşum gösteren biomarkerlar ( biyolojik işaretleyiciler ) algılanıp kansere erken tanı koymak mümkün olabilmektedir (NCI, 2004).

Cantileverdaki eğilmeler direkt olarak lazer ışığı ile gözlemlenebilir veya eğilmelerin yarattığı fiziksel özelliklerdeki değişimler algılanabilir. Örneğin eğilmelerden dolayı oluşan rezonans frekansının belirlenmesi ile algılama yapılabilir. Rezonans frekansı, ilgilenilen molekülün ortamdaki konsantrasyonuna ait bilgi taşır (Kramer, 2006). Bu nanoyapılar yardımıyla gerçek zamanlı olarak birden çok protein aynı anda algılanabilir. Ferrari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 10 baz molekülü DNA oligonükleotidlerindeki SNP'ler (Single Nucleotid Polymorphysim) nano – cantileverlar yardımı ile algılanabilmiştir (Ferrari, 2005). Ayrıca nano - cantileverlar ile klinik anlamda önemli konsantrasyonlarda PSA (Prostate Specific Antigen ) kuantizasyonu yapılabildiği gösterilmiştir (Cote ve diğ., 2001).

#### 4.2. NanoShell ( NS )

NS'ler, kanser teşhis ve tedavisi için geliştirilmiş nano yapılardır. NS'ler, merkezinde silisyum çekirdek bulunan ve üzeri altın tabaka ile kaplı küreciklerdir. Altın tabakanın kalınlığı değiştirilerek istenen dalga boylarındaki ışığın emilmesi sağlanır. Uygun dalga boyundaki yakın kızılötesi (NIR) ışığa maruz bırakılan NS, içinde bulunduğu hücreyi öldürebilecek, fakat etraftaki sağlıklı hücrelere zarar vermeyecek derecede ısı yayar. NS'lerin yüzeyine ilgili antikor ve/veya anti – kanser ilaçlar yerleştirilerek NS'ler kanserli hücrelere yönlendirilebilir. Yapılan laboratuvar çalışmalarında uygun dalga boyunda NIR'e maruz bırakılarak ısı yayması sağlanan NS'lerin, tümör hücrelerini öldürdüğü tespit edilmiştir. Üstelik bu sırada tümör hücreleri etrafındaki sağlıklı hücreler zarar görmemiştir (Nehru ve Singh, 2008).

Altın NS'ler, immünoassay (biyokimyasal test ajanı) olarak kullanılabilirler. Bu şekilde biyolojik ortamda aranan moleküller, örnek preparasyonu yapılmadan saptanabilir. NS – antikor (aranan moleküle özel) konjuge yapısı kullanılarak ortamda aranan moleküllerin bu yapıya bağlanması beklenir. Ortam, NS'in duyarlı olduğu dalga boyunda aydınlatılıp ortamdaki konjuge yapı yoğunluğu spektroskopik yöntemlerle ölçülür. Elde edilen veriler ortamda aranan moleküllerin yoğunluk bilgisini taşır (Nayak ve Pal, 2010).

#### 4.3. Quantum Dot ( QD )

QD'lar Cadmium Selenide, Cadmium Telluride veya Indium Phosphide gibi yarı iletkenlerden yapılan 2 ile 10 nm çapında nanokristallerdir. Tanıda, görüntüleme ve tedavide floresan problemleri olarak kullanılırlar ve organik floresan proteinlerine göre eşsiz optik ve elektrik özelliklere sahiptirler (Nayak ve Pal, 2010).

QD'lar beyaz ışığı emerek, nano saniyeler sonra parçacıkların farklı kombinasyonu şeklinde geri yayar. Yayıdıkları ışığın dalga boyu, QD'un boyutu değiştirilerek ayarlanabilmektedir. Farklı boyutlardaki QD'lar farklı dalga boylarında floresan ışık (400 - 1350 nm) yaymaktadırlar. Örneğin 2 nm çaptaki CdSe / ZnS QD'lar mavi ışık yayarken, 7 nm çapında olanları kırmızı ışık yayar (Kim ve diğ., 2007).

630 nm – 1100 nm dalga boylarında lazer ışığı kullanılarak, dokulardaki penetrasyon derinliği 50 mm'ye ulaşabilmektedir (Ahmed ve diğ., 2007). QD'lardan yayılan ışığın dalga boyu NIR (650 nm - 950 nm) olarak ayarlanırsa doku penetrasyon derinliğinin artırılacağı gösterilmiştir.

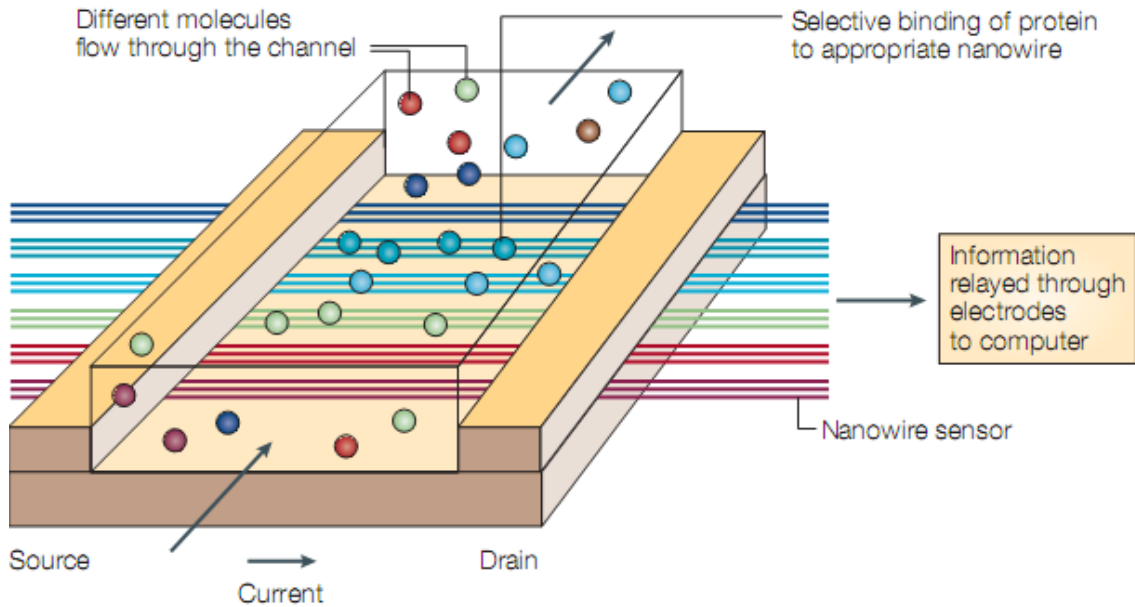
QD'ların diğer bir önemli özelliği geniş bantta absorpsiyon yapıp dar bantta emisyon yapmalarıdır. Bu özellik tek bir ışık kaynağı kullanılarak aynı anda çoğul görüntüleme işlemlerini yapılabilirliğini sağlamaktadır. QD görüntüleme problemleri, uzun zamanlı fotostabilite sağlayabilir. Bu sayede hücre dinamiklerinin (sürekli zamanlı hücre migrasyonları, değişimleri , metastaz vb.) gözlemlenmesi mümkün olmaktadır (Kim ve diğ., 2007).

#### 4.4. Nanowire ( NW )

NW'lar, moleküler birleşmelerin elektriksel olarak algılanmasına imkan veren nano yapılardır. Metal, yarı iletken veya polimer yapılarda oluşturulabilirler. Antikor veya oligonükleotidler ile fonksiyonelleştirilerek tümör biomarker proteinlerinin algılanmasında kullanılabilirler (Kim ve diğ., 2007). NW'larda akım, yüzeye çok yakından akmaktadır ve yüzeyde oluşabilecek minör değişimlere çok

duyarlıdır. Tümör biomarker proteinlerinin NW yüzeyindeki antikorlar ile birleşmesi, NW'dan akan akımda değişime sebep olur. Bu değişimin elektriksel yöntemlerle tespit edilmesi, yeni bir elektriksel biyosensör sisteminin temelini oluşturur (Alivisatos, 2004).

Silikon NW'lar (SiNW) mükemmel biyo-uyumluluğa ve istisnai fiziksel özelliklere sahip yarı iletken nanoyapılardır. Ayrıca silikon, üzerinde çokça çalışmaların yapıldığı bir madde olduğu için SiNW'ların yüzeyleri bilinen metodlarla kolaylıkla modifiye edilebilir. Bundan dolayı SiNW'lar, tümör biomarker proteinlerinin hassas olarak algılanmasında kullanılabilir (Choi ve diğ., 2010). Lieber ve arkadaşları, yarı iletken NW'ların biyolojik makromoleküller ile fonksiyonelleştirilebileceğini ve elektriksel devreler ile kullanılabileceğini göstermişlerdir. Yapılan çalışmada SiNW'lar, biotin ile fonksiyonelleştirilmiştir. Oluşturulan nanoyapı tampon çözeltideyken NW'nun iletkenliği 1.600 nS ölçülmüştür. Çözeltiye 250 nM streptavidin eklendiğinde NW'nun iletkenliği 1.650 nS'ee yükselmiştir. Nanoyapı tekrar saf tampon çözeltiye alındığında ise iletkenlik değişmemiştir. Biotin ile fonksiyonelleştirilmemiş NW'nun iletkenliği her üç durum için de 1.550 nS'te sabit kalmıştır (Alivisatos, 2004). Yapılmış olan bir diğer çalışmada ise anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) aptamerleri ile fonksiyonelleştirilmiş SiNW'lar, kanser biomarkerı olan VEGF'nin algılanmasında kullanılmıştır (Choi ve diğ., 2010).



**Şekil 2:**  
*Biyo-Transistör*

NW dizileriyle, binlerce sensör içeren tek bir çip oluşturulabilir. Gerçek zamanlı olarak birden fazla biomarkerın aynı anda tespit edilebilmesi bu sayede mümkündür. Şekil 3'te (Ferrari, 2005) NW'ların yer aldığı mikro – akışkan sistem görülmektedir. Burada source ve drain arasında yer alan farklı renkteki çizgiler, farklı antikorlar ile kaplanmış NW'ları göstermektedir. Source ve drain arasındaki kanaldan akan biyolojik sıvı içerisinde bulunan tümör biomarker proteinleri, uygun NW üzerindeki antikorlar ile birleşir. Bu birleşme sonucunda NW'nun iletkenliğinde meydana gelen değişimler elektronik yöntemlerle gerçek zamanlı olarak algılanabilir. Bu sistem, moleküler birleşmeler sonucu iletkenlik değişimi tepkisi verdiğiinden bir alan etkili biyo-transistör gibi davranmaktadır (Ferrari, 2005).

#### 4.5. Dendrimer

Dendrimerler, iç boşluklarında veya yüzeylerinde molekül taşımak için geliştirilen küresel nanoyapılardır. Tekrarlı kimyasal sentezler ile moleküllerden nano boyutlarda dendrimerler oluşturulur.

İlaç taşıyıcısı olarak kullanılan dendrimerler 10 ile 100 nm çapındadır. Yüzeylerindeki çoklu fonksiyonel gruplar, dendrimerleri hedef yönelimli ilaç taşıma işlemlerinde ideal kılmaktadır. Dendrimerlerin yüzeylerine uygun ligandlar (bağlayıcılar) yerleştirilerek, kanserli hücreler ile birleşmeleri sağlanabilmektedir. İçindeki boşluklara anti kanser ilaçlar yerleştirilerek sağlıklı hücreler zarar görmeden kanserli hücreler yok edilebilmektedir. Dendrimerlere, kanser hücreleri öldüğünde tepkime veren moleküller eklenerek tedavinin başarısı hakkında bilgi elde edilebilir. Ayrıca dendrimerler, yapılarına katılan uygun floresan moleküller ile genetik mutasyonları tespit etmede kullanılabilir (Nayak ve Pal, 2010).

## 5. THERANOSTICS

Theranostics terimi, çeşitli hastalıklar için tanı ve tedavinin tek bir platformda birleştirilmesini ifade eder. Tanıyı, hedefe odaklı tedaviyi ve tedavi cevabının izlenmesini bir arada sağlayan nanot tedavi sistemleri, theranostic nano-tıp olarak tanımlanır (Sumer ve Gao, 2008).

Kanser, heterojen bir hastalıktır. Aynı tip kanserler arasında, tümör ve metastaz odağı arasında hatta tek bir tümörü meydana getiren hücreler arasında moleküler heterojenlikler bulunmaktadır. Dolayısıyla kullanılan tüm tedaviler, sınırlı hasta alt popülasyonlarında ve hastalığın belirli evrelerinde etkilidir (Xie ve diğ., 2010). Tanı ve tedavinin tek bir platformda birleştirilmesi sayesinde önce her bir tümördeki hücre fenotipler karakterize edilip ardından hedefe yönelik tedavi uygulanabilir. Bu şekilde, genel tedaviler yerine kişiselleştirilmiş tedaviler uygulanarak tedavilerin etkinliği artırılabilir (Sumer ve Gao, 2008).

Halihazırda görüntüleme ajanları olarak kullanılan nanoparçacıklara kemoterapi ilaçları eklenerek theranostic platformlar oluşturulabilir. Bagalkot ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Quantum Dot (QD)-Aptamer (Apt)-Dox nanoyapısı, kanserin eşzamanlı olarak tedavisi ve görüntülenmesinde kullanılmıştır. Bu çalışmada hedef yönelimini sağlamak için CdSe/ZnS QD'ların yüzeyleri A10 PSMA aptamerleri ile fonksiyonelleştirilmiştir. Oluşan QD-Apt yapısına Dox eklenmiştir (QD-Apt( Dox )) (Xie ve diğ., 2010). Burada QD ve Dox, floresans moleküllerdir ve bi-floresans rezonans enerji transferi (FRET) mekanizmasıyla birbirlerinin floresans özelliklerini sönmüştürlerdir. Dolayısıyla floresans özelliği baskılanmış QD-Apt(Dox) nanoparçacığı elde edilmiştir. Bu nanoparçacık, PSMA-dolaylı endositoz ile prostat kanseri hücrelerine girdiğinde taşıdığı Dox'u serbest bırakmıştır. Bunun sonucunda Dox ve QD, floresans özelliklerini geri kazanmışlardır (Ray ve White, 2010). Bu şekilde QD-Apt(Dox) theranostic nanoyapılarıyla hedef yönelimli ilaç tedavisi ve görüntüleme aynı anda gerçekleştirilebilir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, nanoteknolojinin kanser teşhis ve tedavisindeki önemi irdelenmiştir. Gerek teşhisinde gerekse tedavisinde kanser, oldukça zorlu bir hastalıktır. Yapılan araştırmada kanser ile ilgili geleneksel teşhis-tedavi yöntemlerinin yetersizlikleri ve yan etkileri görülmüştür. İnterdisipliner bir bilim olan nanoteknoloji bu konuda önemli avantajlar sunmaktadır.

Nanoteknoloji yardımıyla kanserli dokuya yönelik kemoterapi mümkün olmaktadır. Bu sayede halihazırda kullanılan kemoterapi ilaçlarının yan etkileri büyük ölçüde ortadan kalkmış olur. Ayrıca kanserli dokulara etkili dozlar ulaştırılarak iyileşme süresi kısaltılabilir. Nanoteknoloji, kanser tedavisi yanında teşhisi konusunda da önemli imkanlar sunmaktadır. Nanoteknolojinin sunduğu erken teşhis ve etkili tedavi imkanları ile kanser, rutin tedavi edilebilir, iyileşme oranı yüksek, ölüm oranı düşük bir hastalık haline gelebilir.

## KAYNAKLAR

1. Aktümsek, A., Ünsal, S., Kalyoncu, L. ( 2001 ) *Genel Zooloji*, Nobel Yayınları, Ankara.
2. Alivisatos, P. ( 2004 ) The Use of Nanocrystals in Biological Detection , *Nature Biotechnology* , 22 : 1 .
3. Auyang, Y. S. ( 2006 ) Cancer Causes and Cancer Research on Many Levels of Complexity, <http://www.creatingtechnology.org/biomed/>

4. Balmain, A., Gray, J., Ponder, B. ( 2003 ) The Genetics and Genomics of Cancer , *Nature Genetics* , 33 : 238 – 244 .
5. Choi, YE., Kwak, JW., Park, JW. (2010) Nanotechnology for Early Cancer Detection , *Sensors*, 10:428–455.
6. Cote, J.R. et al. (2001) Bioassay of Prostate Specific Antigen ( PSA ) Using Microcantilevers , *Nature Biotechnol.* , 19 : 856 – 860.
7. Davis, E. M. and Heath, R. J. ( 2008 ) Nanotechnology and Cancer , *The Annual Review of Medicine* , 59 : 251 – 65.
8. Ehdai, B. ( 2007 ) Application of Nanotechnology in Cancer Research : Review of Progress in the National Cancer Institute's Alliance for Nanotechnology , *International Journal of Biological Sciences* , 3 : 108 – 110
9. Esnouf, A. , Wright, PA. , Moore, JC. , Ahmed, S. ( 2007 ) Depth of Penetration , *Acupunct Electrother Res.* 32 ( 1 – 2 ) : 81 – 6.
10. Farokhzad, OC. , Karp, JM. , Langer, R. ( 2006 ) Nanoparticle – Aptamer Bioconjugates for Cancer Targeting , *Expert Opin. Drug Deliv.* , 3: 311 – 324.
11. Farokhzad, OC. , Cheng, J. , Teply, BA , et al . ( 2006 ) Nanoparticle – Aptamer Bioconjugates Result in Significant Tumor Reduction *in vivo.* , *Proc. Natl Acad Sci USA.* 103 (6) : 6315 – 6320.
12. Ferrari, M. ( 2005 ) Cancer Nanotechnology : Opportunities and Challenges , *Nature Reviews* , 5 : 161 – 171.
13. Kaplan, CY , Gelal, A. ( 2006 ) Farmakokinetik ve Toksikokinetikte P – Glikoprotein ' in Rolü , *Journal of Surgical Medical Sciences* , Vol : 2 , Num. 46.
14. Kramer, M. (2006) Nano–Cantilever Biosensor Design and Analysis, [http://www.cims.nyu.edu/vigrenew/ug\\_research/](http://www.cims.nyu.edu/vigrenew/ug_research/)
15. Kumar, B. , Yadav, P. R. , Goel, H. C. , Moshahid, M. , Rizvi, A. ( 2009 ) Recent Developments in Cancer Therapy by Use of Nanotechnology , *Digest J Nanomater Biostr.* , 4 ( 1 ) , 1 – 12.
16. Mucci, A. L. , Wedren, S. , Tamimi, M. R. , Trichopoulos, D. , Adami, O. H. ( 2001 ) The Role Of Gene – Environment Interaction in the Aetiology of Human Cancer , *Journal of Internal Medicine* , 289 : 1711 – 1715.
17. National Cancer Institute ( 2004 ) Cancer Nanotechnology , <http://nano.cancer.gov/>
18. Nayak, K. A. and Pal, D. ( 2010 ) Nanotechnology for Targeted Delivery in Cancer Therapeutics, *Seemanta Institute of Pharmaceutical Sciences*, Vol : 1 , Issue : 1.
19. Nehru, M. R. and Singh, P. O. ( 2008 ) Nanotechnology and Cancer Treatment , *Asian J. Exp. Sci.*, Vol : 22 , No : 2 , 45 – 50.
20. Nie, S. , Xing, Y. , Kim, JG. , Simons, WJ. ( 2007 ) Nanotechnology Applications in Cancer , *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 9 : 257 – 88.
21. Ray, P. , White, R. ( 2010 ) Aptamers for Targeted Drug Delivery , *Pharmaceuticals* , 3 : 1761 – 1778 .
22. Sathe, TR , Agrawal, A. , Nie, S. ( 2006 ) Mesoporous Silica Beads Embedded with Semiconductor Quantum Dots and Iron Oxide Nanocrystals : Dual – Function Microcarriers for Optical Encoding and Magnetic Separation. , *Anal. Chem.* , 78 : 5627 – 5632.
23. Sharon, P. E. , Ephrat, L. L. ( 2003 ) A Risky Business – Accessing Breast Cancer Risks , *Science* , 302 : 574 – 575
24. Singh, KK ( 2005 ) Nanotechnology in Cancer Detection and Treatment , *Technology in Cancer Research and Treatment* , 4 : 583 – 584.
25. Sumer, B. , Gao, J. ( 2008 ) Theranostic Nanomedicine for Cancer , *Future Medicine* , 3 ( 2 ) : 137 – 140 .
26. Tuncer, M. ( 2008 ) Globalleşen Kanser Ve Türkiye, [www.nukte.org](http://www.nukte.org).
27. Wang, L. V. ( 2003 – 2004 ) Ultrasound-Mediated Biophotonic Imaging : A Review of Acousto-Optical Tomography and Photo-Acoustic Tomography , *Disease Markers*, 19 : 123-138.
28. Wang, X. , Wang, Y. , Chen, Z. , Shin, M. D. ( 2009 ) Advances of Cancer Therapy by Nanotechnology , *Cancer Res. Treat.* , 41 ( 1 ) : 1 – 11.
29. Xie, J. , Lee, S. , Chen, X. ( 2010 ) Nanoparticle-Based Theranostic Agents , *Elsevier* , 62 : 1064 – 1079 .