



MİKRON BOYUTUNDA TEK DAĞILIMLI (MONODİSPERS) POLİSTİREN MİKROKÜRELERİN SENTEZİ VE BİYOMEDİKAL UYGULAMALARI



Hüseyin Cahit DEMİR, Gonca Pınar CENGİZ
Ankara Fen Lisesi

PROJENİN AMACI :

Yapılan çalışmanın amacı özellikle son yıllarda biyomedikal uygulamalarda önemli bir kullanım alanı olan tek dağılımlı polimerik mikrokürelerin temel matris polistiren olmak üzere hazırlanması, kullanım amacına uygun olarak yüzey modifikasyonlarının yapılması ve hazırlanan parçacıkların biyolojik uygulamalarda kullanılabilirliğinin gösterilmesidir.

GİRİŞ

Mikron altı boyutta polistiren mikroküreler, ilk olarak klâsik emülsiyon polimerizasyonu yoluyla 1947 yılında üretilmiş ve oluşan polimerik materyalin küresel özelliği elektron mikrofrafının alınması ile belirlenmiştir. Lateks parçacıklar üzerinde yapılan fiziksel modifikasyon çalışmaları ise ağırlıklı olarak parçacık boyutunun elde edilen latekste önemli bir boy dağılımı olmaksızın artırılmasına yönelik olarak yürütülmektedir. 1974 yılında Norveç'te Ugelstadt ta-

rafından geliştirilen ve genişmiş emülsiyon polimerizasyonu adı verilen yöntemle klâsik emülsiyon polimerizasyonu reçetesinde yüksek alkollerin kullanımı ile elde edilen latekste boy dağılımı gözlenmesine rağmen, ortalama parçacık boyutu $1 \mu\text{m}$ 'ye kadar çıkarılmıştır. Parçacık büyütme çalışmalarının başlangıcı kabul edilen bu çalışmalar, NASA tarafından 7. uzay mekiği uçuşu sırasında ağırlıksız ortamda gerçekleştirilen emülsiyon polimerizasyonu ile tek boyut dağılımında $15 \mu\text{m}$ 'luk küresel polimerik partikül eldesi ile devam etmiş ve 1989'da Japon araştırmacılar tarafından yeryüzünde dispersiyon polimerizasyonu yöntemi ile tek dağılımlı olarak $3 \mu\text{m}$ boyutuna ulaşılmıştır.

Yukarıda anlatılan ve değişik yöntemlerle hazırlanan lateks parçacıklar günümüzde özellikle biyotıp uygulamalarında geleceğe dönük ve geniş bir kullanım potansiyeline sahiptirler. Halen değişik yöntemlerle hazırlanan lateks parçacıklar hücre davranışlarının incelenmesi (fagositoz vb.), virüs kökenli hastalıkların tanısında kullanılan diagnostik test kitlelerinin yapımı (Eliza vb.), antijen-antikor etkileşimlerinin izlenmesi ve kan proteinlerinin yüksek saflıkta separasyonu gibi konularda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmada değişik yüzey özelliklerine sahip monodispers karakterli mikron-üstü boyutta yüzeylerinde kullanım amacına yönelik aktif fonksiyonel gruplar içeren polistiren bazlı lateks parçacıkların sentezi ve elde edilen ürünler için yeni biyomedikal uygulama alanlarının belirlenmesi hedeflenmiştir.

MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışma koşullarında monodispers lateksin hazırlanması amacı ile stiren monomerinin dispersiyon polimerizasyonu yoluyla polimerleştirilmesi düşünülmüştür. Polimerizasyon deneylerinde termal olarak radikal veren başlatıcı kullanılmıştır. Stiren monomerinin inert şekillendirme ortamında küresel parçacıklar halinde dağıtılabilmesi amacıyla uzun zincirli polimerik emülsifier kullanılmıştır. Polimerizasyonun temel prensibi parçacıklarda tek dağılımın (monodispersity) sağlanabilmesi amacı ile monomer yoğunluğu ile dağıtma ortamının yoğunluğunun eşitlenerek, yerçekiminin polimerizasyon üzerindeki etkisinin ortadan kaldırılmasıdır. Bu amaçla temel bileşeni su olan dağıtma ortamı organik bileşikler kullanılarak seyreltilmiş ve monomer yoğunluğu dağıtma ortamının yoğunluğuna yaklaştırılmıştır. Yapılan polimerizasyonlar sıcaklık kontrolü olarak 70°C 'ta 100 cpm çalkalama hızında ve 100 ml 'lik polimerizasyon hacminde gerçekleştirilmiştir. Yapılan deneylerde emülsifier konsantrasyonu, dağıtma ortamı türü ve bileşimi değiştirilerek, incelenen parametrelerin toplam monomer dönüşümü ve ortalama parçacık boyu ile boy dağılımına olan etkileri incelenmiştir. Bu deney setinde 4 farklı dağıtma ortamında çalışılmıştır. Tasarımlanan ikinci grup deney setinde ise tek dağılımlı polistiren parçacıkların yüzeyleri $\text{NH}_2 \text{ COOH}$ ve



OH grupları takılarak modifiye edilmiştir. Parçacık boy dağılımı optik mikroskop ile incelenmiş, yüzeydeki aktif grup varlığı ise IR spektroskopisi ile kanıtlanmıştır. Böylece mikron-üstü boyutta aktif gruplu monodispers lateksler ilk defa tarafımızdan sentezlenmiştir.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Lateks sentezi

Yüksüz ve monodispers yapıda, mikron-üstü boyutta lateks parçacıkların hazırlanması ile ilgili olarak yapılan deneylerde, yaklaşık 5 µm boyutunda polistiren mikroküreler boy dağılımı olmaksızın elde edilebilmiştir. Çalışılan dört farklı dağıtma ortamında emülsiyon yapıcı madde derişiminin azalması ve organik çözücü/su oranının artması ile lateks parçacık boyutunun arttığı gözlenmiştir. Monomer konsantrasyonunun artışı ise ortalama parçacık boyutunda artışa neden olurken, diğer yandan boy dağılımını da genişletmektedir. Organik çözücü türünde karbon sayısının artması ile aynı polimerizasyon koşullarında lateks parçacık boyutunda artma meydana gelmektedir.

Çok basamaklı çekirdek polimerizasyonu yöntemiyle hazırlanan ve monodispers olarak mikron-üstü boyutta ilk defa sentezlenen aktif gruplu latekslerin yüzeylerindeki aktif gruplar IR spektroskopisi ile kanıtlanmıştır. Hazırlanan latekslerin biyomedikal uygulamalarda kullanılabilirliği H.Ü. Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve H.Ü. Kimya Mühendisliği Bölümü öğretim üyeleri tarafından yürütülen çalışmalar ile test edilmiştir.

Biyomedikal Uygulamalar

1. Gastrointestinal sistemin amino aktif lateks ile görüntülenmesi

Hazırlanan monodispers lateks parçacıklar, bu uygulama amacına yönelik olarak radyoaktif element kullanılarak işaretlenmiştir. Parçacıkları radyoaktif olarak işaretleyebilme amacıyla parçacık yüzeylerine radyoaktif teknesyum elementinin kovalent olarak bağlanabildiği NH₂ grupları takılmıştır. Bu işlem aşağıdaki prosedür kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3 µm boyutunda monodispers olarak hazırlanan ve yüzeylerinde aktif grup içermeyen polistiren lateksi çekirdek polimerizasyonu olarak tanımlanan özel bir polimerizasyon yöntemi kullanılarak, NH₂ gruplarını içeren dimetilaminoetilmetakrilat (DMAEM) ile etkileştirilerek parçacık yüzeylerine NH₂ gruplarının bağlanması sağlanmıştır. Elde edilen NH₂ gruplu lateks H.Ü. Nükleer Tıp Bölümü'nde SnCl₂ (Kalay klorür) indirgenmesi yöntemiyle TcO₄⁻ (perteknetat) iyonları yardımı ile radyoaktif olarak işaretlenmiştir. İnsan gastrointestinal sistemine verilen radyoaktif lateks parçacıklar gama kamerası aracıyla ile sintigrafi cihazında izlenerek, sindirim siste-

mine ait organların görüntüleri bilinen klasik yöntemlere (BaSO₄ yöntemi vb.) kıyasla daha detaylı olarak elde edilebilmiştir. Geliştirilen yöntem, detaylı görüntü verebilmesi ve ameliyat sonrası kullanılabilme özelliğini taşıması sebebiyle klasik yöntemle kıyasla üstünlük taşımaktadır.

2. Kan proteinlerinin ayrılması işleminde lateks parçacıkların taşıyıcı matris olarak kullanılması

Kan proteinlerinin doğal veya sentetik bazlı polimerik matrisler kullanılarak ayrılması ve geri kazanılması yöntemi oldukça yeni sayılan ve klasik ayırma yöntemlerine kıyasla yüksek safılıkta protein kazanımına imkân veren bir yöntem olarak tanımlanmaktadır. Biyoaffinite kromatografisi olarak adlandırılan bu yöntemin bir uygulaması, ilk aşamada hazırlanan ve yüzeylerinde herhang bir aktif grup içermeyen polistiren lateks parçacıklar kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada ayrılması istenen kan proteini olarak albümin seçilmiştir. Deneyler invitro ortamda sıcaklık kontrollü olarak 25°C'ta gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan % 5'lik lateks çözeltisi içerisinde H.Ü. Nükleer Tıp Bölümü'nde Tc aracıyla ile radyoaktif olarak işaretlenen albüminden kan plazması konsantrasyonu düzeyinde ilave edilerek, manyetik karıştırıcıda karıştırılan (60 rpm) bu çözeltiden belirli zaman aralıkları ile 10 µl'lik örnekler alınmış ve çözeltideki serbest ve latekse bağlı albümin miktarları, radyoaktivite sayımı ile tayin edilmiştir. Hazırlanan latekslerin albümin adsorblama yeteneğinin bulunduğu gösterilmiştir.

DONDURULMUŞ BİR BAŞ

Kaliforniya'da bir matematikçi olan Thomas Donaldson, eğer yetkililere açtığı davayı kazanırsa, dondurulmuş bir başa sahip olacak. Tıbbin şu an tedavi edemediği bir beyin kanserine yakalanan Donaldson, tümör daha fazla yayılmadan tıbbin bu hastalığa çare bulacağı güne kadar dondurulmasını istiyor.

Kaliforniya'daki bir tıbbi organizasyon bunu kabul etti. Donaldson'un üzerinde tam on üç deneme yapıldı. Fakat Donaldson'un ölüme yasal engeller çıktı. Donaldson şimdi dondurulma özgürlüğüne kavuşmak istiyor. Eğer kazanırsa, vücut sıcaklığı düşürülerek, bir kalp-akciğer makinesine bağlanacak. Kanında buzlanmayı önlemek için, glyserol eklenecek. Ve umduğu güne kadar koruyucu bir fanus içinde — 195°C'ta yaşamını sürdürecektir, sürdürebilirse...

New Scientist'ten çev.: Habibullah AKTAŞ