



Makine Öğrenmesi ile Hedefe Yönelik Nanoterapötiklerin Üretim Parametrelerinin Optimizasyonu

Naim Karasekreter^{1*}, Şeyda Gündüz², Sadık Kağa³ ve Süleyman Yaman⁴

^{1*} Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Afyonkarahisar, Türkiye, (ORCID: 0000-0003-2892-6430),

karasekreter@aku.edu.tr

² Afyon Kocatepe Üniversitesi, Y.L Öğrencisi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Afyonkarahisar, Türkiye (ORCID: 0000-0001-9311-8611),

seyda.gunduz@usr.aku.edu.tr

³ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Afyonkarahisar, Türkiye (ORCID: 0000-0002-6303-7981),

skaga@aku.edu.tr

⁴ Fırat Üniversitesi, Teknik Bilimler M. Y. O, Biyomedikal Cihaz Teknolojisi Bölümü, Elazığ, Türkiye (ORCID: 0000-0003-1186-5918), suleyman.yaman@firat.edu.tr

(2nd International Conference on Applied Engineering and Natural Sciences ICAENS 202*2, March 10-13, 2022)

(DOI: 10.31590/ejosat.1084311)

ATIF/REFERENCE: Karasekreter, N., Gündüz, Ş., Kağa, S. & Yaman, S. (2022). Makine Öğrenmesi ile Hedefe Yönelik Nanoterapötiklerin Üretim Parametrelerinin Optimizasyonu. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (34), 693-700.

Öz

Etkin ilaç dağıtımı, daha güvenli ve verimli terapötik sonuçlar elde etmek için bir ilacın belirli bir hastalık bölgesine verilmesini ifade etmektedir. Son zamanlarda geleneksel ilaç dağıtım yöntemleri yerine ilacın etkin bir şekilde dağıtımını hedefleyen nanopartikül temelli ilaç dağıtım yöntemleri kullanılmaktadır. Etkin ilaç dağıtımını sınırlandıran nanoparçacığın yapısından ve farmakokinetik sınırlamalardan kaynaklı çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler nanoterapötiklerin özellikle hastalıklı kısımlarda başarılı bir şekilde birikmesini engeller ve hastalık sürecinde etkin yanıtı sınırlar. Nanoterapötik ilaçların vücuttaki dağılımında karşılaşılan temel problem, nanopartiküllerin hastalık bölgelerinde terapötik ilaç seviyelerine ulaşamamasıdır. Spesifik bir hedefe yapılamayan ilaç dağıtımını ve terapötiklerin hastalıklı bölgede yetersiz birikimi gibi engeller, ilaç geliştiricileri için zorluk olmaya devam etmektedir. İlaç dağıtımına yönelik bu engelleri başarılı şekilde aşmak için geleneksel nanoparçacıkların yeniden tasarlanmasına ihtiyaç vardır. Nanoparçacıkların intravenöz uygulamada karşılaştığı engeller göz önüne alındığında, hedefe yönelik terapötiklerin birikimini, kandaki dolaşım süresini ve hücre membran etkileşimlerini etkileyen birçok faktör olduğu anlaşılmaktadır. Bu parametrelerden başlıcaları; nanoparçacık yüzey yapısı ve yüzey yükü, nanoparçacık boyutu, nanoparçacık şekli, nanoparçacık uygulama yöntemi ve dozudur. Bu parametreler akciğer, karaciğer, dalak ve böbrekler dahil olmak üzere farklı organlar arasındaki biyolojik dağılımı belirler. Üretilen terapötik nanoparçacıkların farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi, uzun zaman isteyen, yüksek teknoloji ve uzmanlık gerektiren, yüksek maliyetli testlerle mümkün olmaktadır. Bu durum ar-ge aşamasında olan çalışmalar için hem zaman hem maliyet açısından ciddi bir engel oluşturmaktadır. Bu çalışmada biyolojik dağılımı etkileyen parametrelerle ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ele alınarak nanotıp, ilaç sektörü, biyoteknoloji gibi birçok bölümde ileride yapılacak çalışmalar için bir veri seti oluşturulmuştur. Ayrıca istenen özelliklere göre üretilecek olan nanoparçacığın üretim parametrelerinin optimum şekilde hesaplanmasını sağlayacak akıllı bir sistem tasarlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nanopartikül, Nanoterapötik, Makine Öğrenmesi, Veri Seti, Optimizasyon

Optimizing Production Parameters of Targeted Nanotherapeutics with Machine Learning

Abstract

Effective drug delivery refers to the delivery of a drug to a specific disease site to achieve safer and more efficient therapeutic results. Recently, nanoparticle-based drug delivery methods aiming at effective drug delivery have been used instead of traditional drug delivery methods. There are several factors that limit the effective drug delivery due to the structure of the nanoparticle and pharmacokinetic limitations. These factors prevent the successful deposition of nanotherapeutics, especially in diseased parts, and limit the effective

*Sorumlu Yazar: karasekreter@aku.edu.tr

response in the disease process. The main problem encountered in the distribution of nanotherapeutic drugs in the body is that nanoparticles cannot reach therapeutic drug levels at disease sites. Barriers such as inability to deliver drugs to a specific target and insufficient accumulation of therapeutics at the diseased site remain challenges for drug developers. To successfully overcome these barriers to drug delivery, traditional nanoparticles need to be redesigned. Given the barriers nanoparticles face in intravenous administration, it appears that there are many factors that influence the accumulation of targeted therapeutics, circulation time in the blood, and cell membrane interactions. The main ones among these parameters are; nanoparticle surface structure and surface charge, nanoparticle size, nanoparticle shape, nanoparticle application method and dose. These parameters determine the biodistribution between different organs, including the lung, liver, spleen, and kidneys. Determination of the pharmacokinetic properties of the produced therapeutic nanoparticles is possible with high cost tests that require long time, high technology and expertise. This situation creates a serious obstacle in terms of both time and cost for studies that are in the R&D stage. In this study, a data set was created for future studies in many departments such as nanomedicine, pharmaceutical industry, biotechnology, by considering the data obtained from the studies on the parameters affecting the biological distribution. In addition, an intelligent system has been designed to optimally calculate the production parameters of the nanoparticle to be produced according to the desired properties.

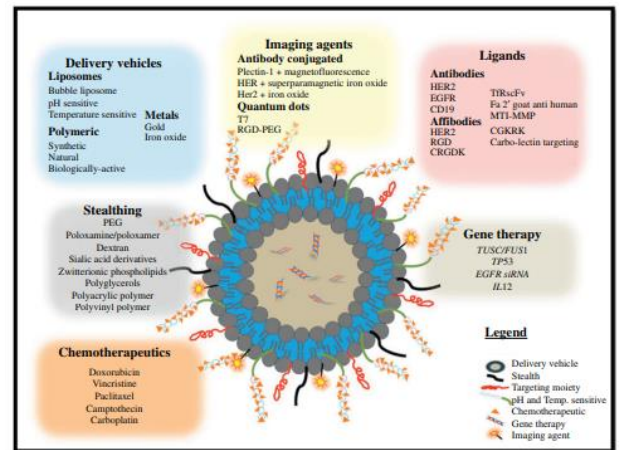
Keywords: Nanoparticle, Nanotherapeutic, Machine Learning, Dataset, Optimization

1. Giriş

Nanoteknoloji, nano ölçekte malzeme ve cihazların tasarımı, sentezi, karakterizasyonu ve uygulamasına odaklanmaktadır. Nanoteknolojinin tıbbi uygulanması, tıbbi sorunları ele almak, insan sağlığını korumak ve iyileştirmek için moleküler bilgiyi kullanan “nanotıp” adı verilen yeni bir alanın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Nanotipteki hızlı ilerlemenin kapsamı, in vivo görüntüleme, teşhis, hedefli ilaç dağıtımı ve gen tedavisi gibi terapötiklere kadar uzanmaktadır (Freitas R. A., Jr, 2002). Nanotıp alanında en dikkat çeken uygulamalardan birisi de etkin ilaç dağıtımını sağlamak amacıyla geleneksel ilaç dağıtım yöntemleri yerine spesifik bir bölgenin ya da hastalığın tedavisini amaçlayan nanopartikül temelli ilaç dağıtım yöntemlerinin kullanılmasıdır. Çeşitli hastalıklarda tedavinin başarılı bir şekilde sonuçlanması, büyük ölçüde ilaçların belirli bir hedefe yönlendirilebilme yeteneğine bağlıdır. Geleneksel ilaç formülasyonunda ilaç molekülleri vücutta serbestçe yayılarak dağılmaktadır. Bu durum, tedavi edilmek istenen spesifik bölge dışında diğer bölgelere de yayılmasına ve bunun sonucu istenmeyen yan etkilerin oluşmasına sebep olabilmektedir. Bunun yanında, ilacın tedavi edilmek istenen bölgede yeterli seviyede toplanmaması sebebiyle hastaya uygulanacak ilaç dozu artırılmak zorunda kalılabilmektedir (Torchilin V. P. (2005). Geleneksel ilaç dağıtım yöntemlerinin yukarıda bahsedilen istenmeyen farmakokinetik sınırlamaların önüne geçmek için nanopartikül temelli ilaç dağıtım yöntemleri ortaya çıkmıştır (Patel, H. M., & Moghimi, S. M., 1998).

Son yıllarda, kanserin daha etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi için pasif veya aktif hedefli nanopartiküllerin geliştirilmesinde ve uygulanmasında kayda değer ilerlemeler kaydedilmiştir (Baeza, A., 2017). Buna ek olarak günümüzde, optik (Chen, W., 2016 ve Dykman, L. A., 2016), elektriksel (N. Salah, 2016), manyetik (R.M. Patil, 2014. P.B. Shete, 2014. R.M. Patil, 2014. P.B. Shete, 2013) vb. açılardan optimum fizikokimyasal özelliklere sahip farklı nanoyapıları sentezlemek için bilimsel çalışmalar halen devam etmektedir. Bu optimum fizikokimyasal özellikteki nanoyapılar boyutları, şekilleri, yüzey yükleri gibi özellikleri kontrol edilerek hazırlanmaktadır. Bu nanoyapıların yüzeyi daha sonra biyogörüntüleme, fototermal terapi, hedeflenen ilaç dağıtımı gibi in vivo biyomedikal uygulamalar için biyoyumluluk sağlamak amacıyla işlevselleştirilmektedir. Metalik/organik nanopartiküller, nanoçubuklar, nanolevhalar ve nanotüpler gibi farklı nanoyapı

türleri kanser tedavisi için hazırlanmıştır (Sailor, M. J., & Park, J. H., 2012). Metalik nanoyapılar arasında süperparamanyetik demir oksit nanopartiküller (IONP, γ -Fe₂O₃, Fe₃O₄, MgFe₃O₄, NiFe₃O₄, MnFe₃O₄ ve CoFe₃O₄), karbon nanotüpleri (CNT), altın nanopartiküller, La_{1-x}Sr_xMnO₃ ve mezogözenekli silika nanopartiküller yer almaktadır. Örneğin, birçok manyetik nanopartikül yüksek biyoyumluluk ve düşük toksisite gösterdiğinden, hedefe yönelik ilaç dağıtımı, kanser teşhisi ve tümörlerin hipertermik tedavisi gibi biyomedikal uygulamalar için kullanılmıştır (Shah, M. A., 2015). Son yıllarda kanserde daha etkili tedavi için hem tanısal hem de terapötik işlevleri tek bir nano ölçekli sistemde birleştirmek için önemli çabalar sarf edilmiştir. Nanopartiküller, özellikle hibrit nanoyapı olarak adlandırılan bir nano düzeneğe birden fazla türde nanoyapı dahil edilebildiği için bu tür ikili işlevleri başarma konusunda büyük potansiyele sahiptir. Bu yaklaşımda lipozomal, misel, gözenekli silika, polimerik, asil metal ve nanotüp sistemleri, bir nanopartikülün içine veya yüzeyine dahil edilmektedir. Şekil 1’de çok işlevli nanopartiküllerin şematik diyagramı gösterilmektedir (Sailor, M. J., & Park, J. H., 2012)



Şekil 1. Çok işlevli nanoparçacık sistemlerinin, çeşitli ilaç dağıtım aracı, tümör hedefleyici ligandlar, moleküler görüntüleme ajanları ve biyolojik ve sentetik terapötikler olarak kullanılması.

İn vitro ilaç dağıtımı esas olarak nanopartikül-hücre etkileşimleri ile ilgiliyken, in vivo dağıtım ise nanopartikülün uygulama noktasından hedef noktaya nasıl taşınacağı ile ilgilidir.

Nanopartikül vücuda girdikten sonra herhangi bir tedavi uygulanmadan önce hedef dokuya ulaşması ve orada birikmesi gerekmektedir. Bu nedenle, organ ve sistem seviyelerinde nanopartiküllerin taşınması, hedeflemede seçicilik ve verimlilik, bağışıklık tepkisi, biyolojik bozunma, biyolojik dağılım, klirens ve toksisite gibi birçok konu ile ilgilenilmelidir (Chen, W, 2016).

Etkin ilaç dağıtımı, daha güvenli ve verimli terapötik sonuçlar elde etmek için bir ilacın belirli bir hastalık bölgesine verilmesini ifade etmektedir (Ur Rehman, F, 2021). Etkin ilaç dağıtımını sınırlandıran faktörler vardır ve bu faktörler nanoterapötik ilaçların özellikle hastalıklı kısımlarda başarılı bir şekilde birikmesini engellemektedir. Bu yüzden hastalık sürecindeki etkin yanıtı kısıtlamaktadır. Nanoterapötik ilaçların vücuttaki dağılımında karşılaşılan temel problem, nanopartiküllerin hastalık bölgelerinde terapötik ilaç seviyelerine ulaşamamasıdır. Spesifik bir hedefe yapılamayan ilaç dağıtımı ve bunun sonucunda terapötiklerin hastalıklı bölgede yetersiz birikimi gibi engeller, ilaç geliştiricileri için zorluk olmaya devam etmektedir (Patel, H. M., & Moghimi, S. M., 1998). İlaç dağıtımına yönelik bu engelleri aşmak için geleneksel nanoparçacıkların yeniden tasarlanmasına ihtiyaç vardır (Chen, W, 2016). Nanoparçacıkların intravenöz uygulamada karşılaştığı engeller göz önüne alındığında, hedefe yönelik terapötiklerin birikimini, kandaki dolaşım süresini ve hücre membran etkileşimlerini inceleyen birçok faktör olduğu anlaşılmaktadır. Bu parametrelerden başlıcaları; nanoparçacık yüzey yapısı ve yüzey yükü, nanoparçacık boyutu, nanoparçacık şekli, nanoparçacık uygulama yöntemi, uygulama süresi ve dozudur (Aryal, S., 2019). Bu parametreler akciğer, karaciğer, dalak ve böbrekler dahil olmak üzere farklı organlar arasındaki biyolojik dağılımı belirlemektedir. Şekil 2'de nanoparçacık boyutu, şekil ve yüzey yükü değişkenliğine göre akciğer, karaciğer, dalak ve böbrekler dahil olmak üzere farklı organlar arasındaki biyolojik dağılımını gösteren tablo görünmektedir (Moghimi, S., 1993).

Ayrıca kullanılan hayvan modeli, enjekte edilen doz, hibrit nanoyapıların boyutu ve uygulama modu gibi farklı parametrelerle, farklı hibrit nanoyapıların biyolojik dağılımı hakkında kısa bilgi Tablo 1'de verilmiştir (R. M. Patil, P. B. Shete, 2019).

Tablo 1. Farklı hibrit nanoyapıların biyolojik dağılımı hakkında kısa bilgi

Yüzey Maddesi	Boyut (nm)	Denek Hayvan	Uygulama Yöntemi	Organ
PEGylated MSNs	120	Fare	IV	Akciğer
Fe ₃ O ₄ -dextran	80	Sıçan	IV	Dalak
HA-NPs	400	Fare	IV	Böbrek
MagDye @MSNs		Fare	Göz damarı enjeksiyonu	Akciğer
AuNP	80	Fare	IV	Tümör

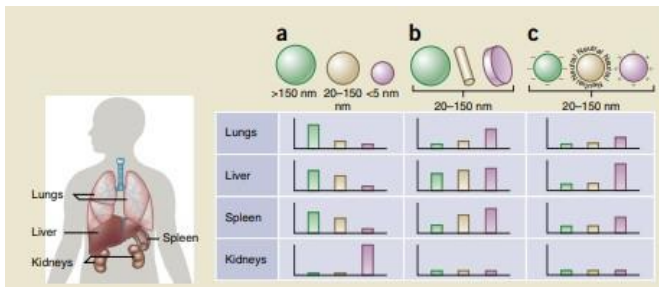
1.1. Nanoparçacık Yüzey Yapısı ve Yüzey Yükünün Etkisi

Bir nanopartikülün yüzey yapısı, hedeflenen organ veya dokuya ulaşmasında ve ardından vücuttan temizlenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca hücreler arası etkileşimi de etkiler. Hibrit nanoyapıların da yüzeyinde bulunan yük ve fonksiyonel gruplar, hücre alımını yanı sıra biyolojik dağılımlarını da belirler. Bu hibrit nanoyapıların biyolojik dağılımı, hedefledikleri doku ve/veya hücre tipine de bağlıdır. Bu nedenle, hibrit nanoyapıların yüzey özellikleri, hedeflenen doku/hücreye etkili ve spesifik taşınmaları için iyi yönetilmelidir.

Farklı organik ve inorganik malzemeler ile yüzey modifikasyonu kullanarak farklı yüzey yükleri olan nanopartiküller sentezlemek için çalışmalar yapılmıştır. Yüzey özelliği, nanomalzemeler ve hücreler arasındaki etkileşimi etkiler. Bu özellik doğrudan fiziksel kararlılıkla ilgilidir. Nötr yüke sahip parçacıklar daha hızlı toplanma eğilimindedir. Güçlü katyonik nanopartiküller, hücre içi alımlarını artıracak olan hücre zarları ile daha uygun bir şekilde etkileşime girer. Pozitif yüklü nanopartiküller, hücreler tarafından anyonik nanopartiküllerden daha fazla alınabilir (Zaki NM., 2011). Örneğin yapılan çalışmalarda polilizin-dekstran kaplı IONP'ler başlıca karaciğer ve dalakta bulunurken, süksinat polilizin-dekstran kaplı IONP'ler esas olarak lenf düğümlerinde bulunduğu, ayrıca hem pozitif yüklü hem de negatif yüklü IONP'lerin, nötr yüklü IONP'lere kıyasla karaciğer alımında daha yüksek artış ve daha kısa dolaşım süreleri gösterdiğini buldu (Chouly, C, 1996).

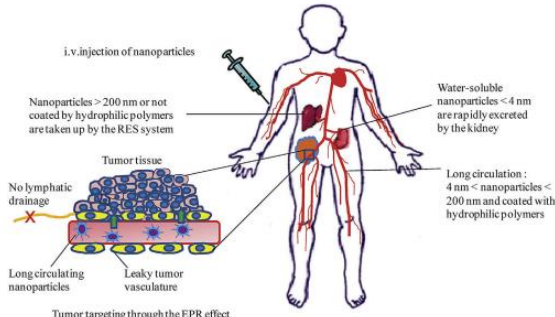
1.2. Nanoparçacık Boyutunun Etkisi

Nanoparçacık boyutu, optimum biyolojik dağılım, atılım ve toksisite için bir nanoparçacık tasarlarken kritik bir husustur. Kan dolaşımı yarı ömrü, moleküler hedefleme ve hücre alım gibi fizyolojik olaylarda, yüzey malzemesi ve yükü ile birlikte partikül boyutunun da önemli bir faktör olduğu ve terapötik etkinin elde edilmesine katkı sağladığı bilinmektedir. Optimum nanoparçacık boyutu belirlenirken nanoparçacık tarafından hedeflenen biyolojik sistem, organ veya doku nihai karar faktörüdür. Bir nanoparçacığın boyutu, nanoparçacığın hangi sistem ile filtreleneceği ve filtre işleminin ne hızda gerçekleşeceğini belirler. Örneğin, nanopartiküller intravenöz(iv) enjeksiyonla uygulandığında, 200 nm'den büyük olanlar mononükleer fagosit sistemi (MPS) tarafından kan dolaşımından hızla filtrelenecektir, fakat 5 nm'den küçük nanopartiküller böbrek kılcal damarlarından geçebilir ve böbrek sistemi tarafından hızla



Şekil 2: Nanoparçacıkların biyodağılımı

atılır (Aryal, S., 2019 ve Choi, H, 2007). Yapılan bir çalışmada Daha büyük IONP'lerin karaciğer ve dalak tarafından daha hızlı alındığı ve kanda daha kısa bir dolaşım süresine sahip olduğu, daha küçük IONP'lerin ise lenf düğümleri gibi organlara erişimi ve daha uzun dolaşım süresinin olduğu gözlemlenmiştir (Bourrinet, P, 2006). Şekil 3'de Artmış geçirgenlik ve alıkonma (EPR) etkisine bağlı olarak nanoparçacıkların tümörlerde birikimi, retikuloendotelial sistem (RES) tarafından nanoparçacık alımını ve böbrek tarafından nanoparçacık atılımını gösteren intravenöz olarak enjekte edilen nanoparçacık biyodağılımının şematik gösterimi verilmiştir (R. M. Patil, P. B. Shete, 2019).



Şekil 3. Boyut endeksli nanoparçacık biyodağılımının şematik gösterimi

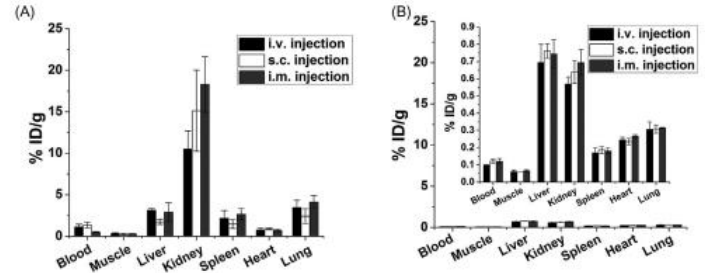
1.3. Nanoparçacık Şeklinin Etkisi

Şekil, nanopartiküllerin kan dolaşımı, hedefleme, hüresel alım ve hücre içi trafikteki davranışlarını belirlemede çok önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Küreler, ilaç taşıma taşıyıcıları olarak en yaygın olarak kullanılan şekli temsil eder. Parçacık geometrisinin makrofajlar tarafından fagositoz üzerinde önemli bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Küresel nanopartiküller, makrofajlar tarafından kolayca fagosite edilir. Eliptik disk şeklindeki parçacıklar, nanopartikül şekline bağlı olarak makrofajlarla farklı etkileşimler sergiler. Eliptik disk şeklindeki parçacıklar için, makrofajlar parçacıkla başlangıçta düz tarafta temas ettiğinde fagositozu tamamlayamazlar. Bununla birlikte, eliptik disk şeklindeki parçacığın sivri ucuyla temas ettiklerinde normal fagositoz sergilerler. Eliptik disk şeklindeki parçacıklar, küresel parçacıklara kıyasla daha uzun dolaşım süreleri ve daha yüksek hedefleme yeteneği sergiler. Solucan benzeri esnek miseller kanda uzun süreli dolaşım sergiler. Bu misellerin solucan benzeri şekli ve esnekliği, fagositozdan kaçınmayı ve kanda şaşırtıcı derecede uzun (1 hafta) kalma süresini elde etmeyi mümkün kılmaktadır. (Yoo, J, 2010). Yapılan bir çalışmada, farklı şekillerdeki mezogözenekli silika nanoparçacıklarının (MSN) biyolojik dağılımı incelenmiştir. Çubuk şeklindeki partiküllerin karaciğer ve akciğerde daha yüksek bir alıma sahipken, küre şeklindeki partiküllerin dalakta alımının yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Cilliers, C, 2017).

1.4. Nanoparçacık Uygulama Şeklinin Etkisi

Nanoparçacıkların görüntüleme ve terapi için etkin kullanımında bir diğer husus, uygulama yoludur. Yapılan bir çalışmada, Periton içine enjekte edilen partiküllerde yüksek dalak birikimine rastlanmış ve diğer organlarda daha yavaş dağılıma sahip olduğunu bulmuşlardır. Oral uygulama ile ise birikim esas olarak bağırsakta olmuştur. Yapılan başka bir çalışmada ise

nanopartikülün üç enjeksiyon yolunun (i.v., deri altı ve kas içi) in vivo dolaşım, temizleme ve tümör birikimi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Başlangıçta, i.v. uygulama, deri altı veya kas içi yollardan çok daha yüksek kan seviyelerine yol açtı. Ancak, i.v. enjekte edilen partikül kandan hızla temizlenirken hem deri altı hem de kas içi uygulanan partiküller zamanla kanda birikmiştir (Ji, Z., Guo, W, 2021). Şekil 4'de farklı uygulama yöntemleri sonucunda partiküllerin organlarda birikme oranı gösterilmiştir.



Şekil 4. Uygulama yöntemine bağlı olarak partiküllerin organlarda birikimi

Üretilen terapötik nanoparçacıkların farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi, uzun zaman isteyen, yüksek teknoloji ve uzmanlık gerektiren, yüksek maliyetli testlerle mümkün olmaktadır. Bu durum ar-ge aşamasında olan çalışmalar için hem zaman hem maliyet açısından ciddi bir engel oluşturmaktadır. Nano endüstrinin hızla genişlemesi nedeniyle, nano malzemelerin sentezi, fizikokimyasal özellikleri ve biyoaktiviteleri ile ilgili büyük miktarda veri üretilmiştir. Bu veriler nanomalzemelerin çeşitli yönleri hakkında, farklı kaynak ve formattadırlar. Ancak bahsedilen verilerde, daha önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlar ham şekilde paylaşılmakta ve yorumlanamamaktadırlar. Buradan çıkan sonuç doğrultusunda biyolojik dağılımı etkileyen parametrelerle ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ele alınarak nanotıp, ilaç sektörü, biyoteknoloji gibi birçok bölümde ileride yapılacak çalışmalar için bir veri seti oluşturulmasının gerekliliği görülmektedir. Ayrıca istenen özelliklere göre üretilen nanoparçacığın üretim parametrelerinin optimum şekilde hesaplanmasını sağlayacak akıllı bir sisteme ihtiyaç olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Bu çalışmada, Nanoparçacıkların, hedef alınan organda toplanabilmesi için üretim parametrelerinin optimizasyonuna destek olması amacıyla akıllı bir sistem tasarımı yapılmıştır. Çalışmada, nanoparçacıkların üretim ve uygulama aşamasında önemli olan parametreler belirlenmiş, organ dağılımı ile ilgili olan çalışmalardan bu parametrelerle ilgili veriler toplanarak bir veri seti haline getirilmiş ve makine öğrenmesi teknikleri kullanılarak verilerin sınıflandırılmalarına çalışılmıştır. Sınıflandırmada, K-En Yakın Komşu (KNN) algoritması kullanılmıştır. Uygulama, Weka yazılımı ile yapılmıştır.

2. Materyal ve Metot

2.1. Veri Setinin Hazırlanması

Bu çalışmada hedef odaklı nanopartiküllerin biyolojik dağılımının, makine öğrenmesi yöntemleri ile sınıflandırılması amaçlanmaktadır. Yapılan literatür ve veri tabanları araştırmalarında nanopartiküllerin biyolojik dağılımına ilişkin hazır bir veri seti bulunamamıştır. Bu yüzden nanopartiküllerin biyolojik dağılımını inceleyen çalışmaların bir bölümü detaylı bir şekilde incelenerek 31 veri içeren bir veri seti oluşturulmuştur

(27-41). Nanopartiküllerin biyolojik dağılımını araştıran çalışmalar incelendiğinde, çalışmalarda nanopartiküllerin boyutu, yüzey maddesi, uygulama yöntemi, uygulama süresi ve denek hayvanı ile ilgilenildiği görülmüştür. Bu yüzden oluşturulan veri setinde nanopartiküllerin boyutu, yüzey maddesi, uygulama yöntemi, uygulama süresi ve denek hayvanına karşılık nanopartikülün görüldüğü organ ya da dokular kaydedilmiştir. Oluşturulan veri setinin örnek bir bölümü Tablo 2’de sunulmaktadır.

Tablo 2. Örnek Veri Seti Değerleri

Boyut (nm)	Yüzey Maddesi	Denek Hayvan	Uygulama Yöntemi	Uygulama Süresi	Organ Doku
50	PEG-SH	Fare	IV	2 h	Kan
50	Galactose-PEG-SH	Fare	IV	2 h	Akciğer
65	PEG-SH	Fare	IP	72 h	Tümör
65	PEG-SH	Sıçan	IV	1h	Dalak
15	Gum arabic	Fare	IV	24h	Karaciğer
5	PEG	Sıçan	IV	4d	Böbrek

2.2. Ön İşlem

Nanopartikülün biyolojik dağılımına ilişkin oluşturulan veri seti, makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak sınıflandırılabilmesi için öncelikle kategorik veriler sayısal değerlere çevrilmesi gerekmektedir. Bu yüzden oluşturulan veri setinde uygulama yöntemi, yüzey maddesi, denek hayvanı ve biyolojik dağılım kategorik değerlerden sayısal değerlere dönüştürülmüştür. Dönüştürme işlemi etiket kodlama yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Etiket kodlama yönteminde kategorik değerlerin her birine eşsiz bir tamsayı değeri atanmaktadır (Hancock, J. T., & Khoshgoftaar, T. M., 2020). Veri setinin bulunan kategorik değerlerin etiket kodlama yöntemi ile sayısal değerlere çevrilmiş halinin bir bölümü tablo 3,4,5’de gösterilmektedir.

Tablo 3. Yüzey Maddesi Sayısal Değerleri

1:	PEG SH
2:	GUM ARABIC
3:	PAMAM
4:	PEG
5:	DEXTRAN
6:	NA ALGINATE

Tablo 4. Denek Hayvanı Sayısal Değerleri

1:	DOMUZ
2:	FARE
3:	SIÇAN
4:	İNSAN

Tablo 5. Çıkış Organ ve Dokusu Sayısal Değerleri

1:	AKCİĞER
2:	KALP
3:	BEYİN
4:	TÜMÖR
5:	KAN

2.3. KNN Algoritması

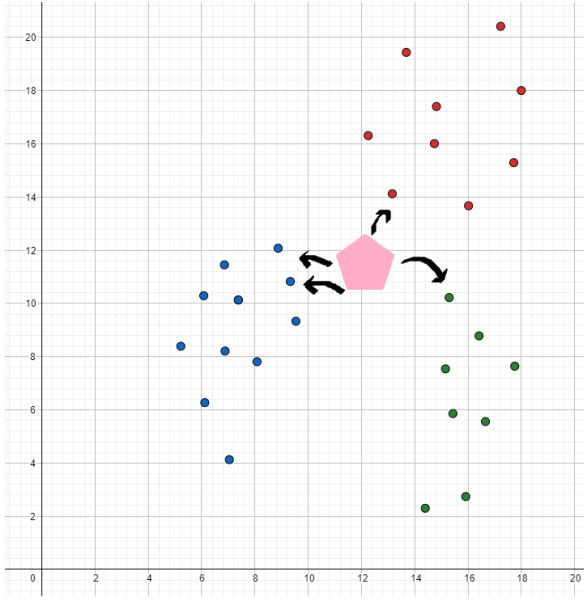
Sınıflandırmalarda başlıca hedef, nesnelerin özelliklerine göre hangi sınıfa ait olduğunun belirlenmesidir. Karar ağaçları, en yakın komşu, bayes, yapay sinir ağları gibi birçok sınıflandırma türü ve algoritmaları bulunmaktadır. K en yakın komşular (kNN) algoritması, yeni bir test verisini sınıflandırmak için, sistem eğitim verilerine en yakın olan k adet komşuyu bulur ve kategori adaylarını ağırlıklandırmak için en yakın komşuların kategorilerini kullanır. kNN algoritması, sınıflandırmaları yapabilmek için uzaklık fonksiyonlarını kullanır. Bu sınıflandırma işlemlerinde denklem 1,2 ve 3’de verilen uzaklık fonksiyonlarını kullanılabilir.

$$\text{Öklid Fonksiyonu} = \sqrt{\sum_{i=1}^k (x_i + y_i)^2} \quad (1)$$

$$\text{Manhattan Fonksiyonu} = \sum_{i=1}^k |x_i - y_i| \quad (2)$$

$$\text{Minkowski Fonksiyonu} = ((\sum_{i=1}^k |x_i - y_i|^q)^{\frac{1}{q}}) \quad (3)$$

Denklemlerde belirtilen uzaklık fonksiyonları, çalışma kapsamında, nanopartikülün yüzey kimyası, nanopartikül boyutu, partikül uygulama yöntemi, denek hayvan gibi özellikleri kullanır. Test edilmek istenen partikülün hangi sınıfa ait olduğunu öğrenmek için öncelikle yukarıda sayılan özellikleri çıkarılır ve hangi sınıfa ait olduğu bilinen partikül ile kıyaslanır. Bu kıyaslama aradaki uzaklık dikkate alınarak yapılır. Bunun sonucunda test parçacığına en yakın mesafeye sahip olan parçacık hangi hareket grubuna dahilse, test parçacığı da o gruba dahil edilir. Daha sağlıklı sonuçlar almak için en yakın seçilen komşu sayısı artırılabilir (Çerçi, Ç., 2017). Örnek olarak Şekil 5’de, nanopartiküle en yakın dört komşunun dikkate alındığı görülmektedir.



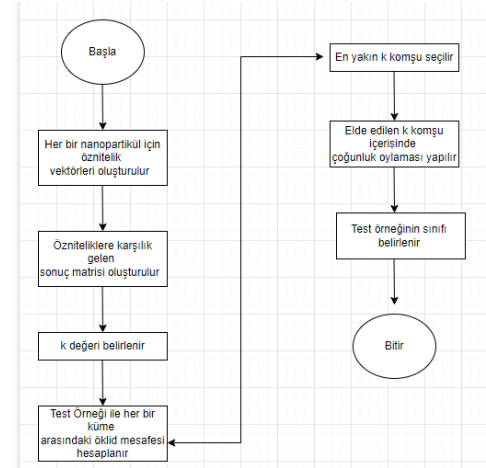
Şekil 5. En yakın dört komşunun gösterimi.

Daha sonra dört komşu arasında çoğunluk oylaması yapılarak, bu sayede daha doğru sonuçların elde edilmesi sağlanır.

$$L(x, y) = \sqrt{(x_1 + y_1)^2 + (x_2 + y_2)^2 + \dots + (x_k + y_k)^2} \quad (4)$$

Denklem 4'de mesafenin öklid teoremine göre hesaplanmasına ilişkin formül bulunmaktadır. Literatürde mesafe hesaplaması ile ilgili farklı yöntemler de bulunmaktadır. Formüle x ve y, yakınlığı ölçülen iki nanopartikülün öznelikleri olarak düşünülebilir. Bu durumda k ise öznelilik sayısı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda hesaplamının daha doğru sonuçlar verebilmesi için verilerin sıfır ile bir arasında normalleştirilerek işlemlere devam edilmesi önerilmektedir. Normalleştirme işlemi, her bir özellik matrisi için ayrı ayrı yapılmalıdır. KNN algoritması, işlem yükü olarak ağır bir sınıflandırmadır.

Hedef için bir defa, tüm örnek için tahmin yapmak yerine, yeni bir örneği sınıflandırılıncaya kadar işlemi geciktirir ve bir test verisini eğitim setindeki tüm veri setleriyle karşılaştırması gerekir. Buna ek olarak, bu algoritmanın performansı büyük ölçüde iki faktöre, yani uygun bir benzerlik fonksiyonuna ve k parametresi için uygun bir değere bağlıdır. k parametresi, kaç adet komşunun seçileceğini belirtir. k'nın uygun bir değer seçilmesinin, kNN algoritmasının tanısıl performansı üzerinde etkisi büyüktür. k değerinin olması gerekenden büyük seçilmesi rastgele hata sebebiyle oluşan varyansın etkisini azaltırken, küçük fakat önemli kalıpların da göz ardı edilmesi riskini taşır. k değerini uygun seçmenin püf noktası, aşırı uyum ile yetersiz uyum arasında bir denge oluşturmaktır. Bazı yazarlar k'yı eğitim veri setindeki gözlem sayısının kareköküne eşit olarak ayarlamayı önerirler (Çerçi, Ç., 2017). kNN algoritması için akış şeması şekildeki gibi gösterilebilir.



Şekil 6. kNN algoritması akış şeması

kNN algoritması uygulanırken, nanopartikül için bazı öznelilikler belirlenir. Ardından nanopartikülün özneliliklerine ait veriler normalleştirilir. Her bir öznelilik ayrı bir şekilde incelenir. Değerler, kendi öznelilik grubundaki en büyük sayıda özneliliğe bölünürler. Bu işlemin sonucunda yeni öznelilik verileri oluşmaktadır. Sonrasında test nanopartikülünün, öklid mesafesi kullanılarak her bir nanopartikül ile olan uzaklığı incelenir. Hesaplamalar sonucunda test nanopartikülünün en yakın olduğu partikül bulunur. Anlatılan yöntemde k, 1 alınarak yapılmıştır. Bu sayede en yakın komşu hangisiyse ona atanmış olur. Eğer k değeri birden farklı bir değer olsaydı, sonuç olarak bulunacak en yakın k tane değer alınacaktı. Elde edilen k tane değer arasında da bir çoğunluk oylaması yapılarak, test nanopartikülünün hangi sınıfa dahil olduğuna o şekilde karar verilmesi beklenmektedir (Çerçi, Ç., 2017).

3. Araştırma Sonuçları ve Tartışma

Vücutta filtrasyon işlemi yapan karaciğer, dalak ve böbreğin doğası gereği vücuttaki istenmeyen kimyasallar süzüleceğinden, bu organlarda toplanması veya bulunması ihtimali çok yüksektir. Bu nedenle, bu organlar sınıflandır dışı tutulmuştur. Sınıflandırmada KNN algoritması kullanılmıştır. Sınıflandırmada kullanılan öznelilikler, boyut(size), yüzey kimyası (surface coating), hayvan modeli (animal model) ve örnek alım zamanı (exposure duration) olarak belirlemiştir. Çıkış sınıfları olarak ise filtrasyon organları dışında en çok nanoparçacık toplanan organlar seçilmiştir. Bunlar, kalp(heart), kan(blood), beyin(brain), tümör(tumour) ve akciğer(lung) olarak belirlenmiştir. Sınıflandırma işleminde çapraz doğrulama modeli kullanılmıştır. Rastgele seçilen 10 veri doğrulama amacıyla kullanılmıştır. Buna göre, algoritmanın sınıflandırma sonuçları Tablo6'da verilmiştir.

Tablo 6. Sınıflandırma Sonuçları

Doğru Sınıflandırılan Veri Sayısı (Correctly Classified Instances)	17 (54.8387%)
Kappa Sayısı (Kappa statistic)	0.4014
Ortalama Mutlak Hata (Mean absolute error)	0.1991
Standart Sapma (Root mean squared error)	0.3966
Total Number of Instances	31

Sonuçlardan da anlaşılacağı gibi, ağırlıklı sınıflandırma başarımı %54,83 olarak belirlenmiştir. Çapraz doğrulama işleminde ise rastgele seçilen 10 veri kullanılmış ve buna göre elde edilen sonuçlar Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Çapraz Doğrulama sonuçları

	a	b	c	d	e
1. Doğrulama	9	1	0	0	0
2. Doğrulama	2	5	0	0	0
3. Doğrulama	3	1	2	1	1
4. Doğrulama	1	0	0	0	2
5. Doğrulama	0	0	0	2	1

a: Kan, b: Tümör, c:Akciğer, d: Kalp, e: Beyin

Elde edilen bulgular çalışmanın ön verilerinin sunumu niteliğindedir. Hazır bir veri setinin olmamasından dolayı, veriler literatürdeki çalışmalardan elde edilmiştir. Dolayısıyla yüksek doğrulukta bir sınıflandırma için yeterli veri olmamasına rağmen, elde edilen sonuçlar, veri sayısının artırılmasıyla sınıflandırma veriminin artacağını göstermektedir.

4. Sonuç

Nanoparçacıkların üretim ve uygulama süreçleri oldukça maliyetli ve uzmanlık gerektiren işlerdir. O nedenle, toplanma hedefine göre üretim parametrelerinin optimize edilmesi çok büyük önem arz etmektedir. Son zamanlarda hızla gelişen yapay zekâ teknolojisi ve sınıflandırma algoritmaları ile çözülebilecek bir problem olmasına rağmen hazır veri setinin olmaması çalışmanın özgünlüğüne vurgu yapmaktadır. Çalışmanın sonraki aşamalarında, literatürdeki yayınlanan tüm veriler elde edilerek büyük bir veri seti oluşturulacak ve filtrasyon organları da sisteme dahil edilerek, nanoparçacıkların toplanması istenen organ veya tümör dokusu ile aralarındaki regresyona da bakılacaktır.

Kaynakça

- [1] Freitas R. A., Jr (2002). The future of nanofabrication and molecular scale devices in nanomedicine. *Studies in health technology and informatics*, 80, 45–59.
- [2] Torchilin V. P. (2005). Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature reviews. Drug discovery*, 4(2), 145–160.
- [3] Patel, H. M., & Moghimi, S. M. (1998). Serum-mediated recognition of liposomes by phagocytic cells of the reticuloendothelial system - The concept of tissue specificity. *Advanced drug delivery reviews*, 32(1-2), 45–60.
- [4] Baeza, A., Ruiz-Molina, D., & Vallet-Regí, M. (2017). Recent advances in porous nanoparticles for drug delivery in antitumoral applications: inorganic nanoparticles and

nanoscale metal-organic frameworks. *Expert opinion on drug delivery*, 14(6), 783–796.

- [5] Chen, W., Zhang, S., Yu, Y., Zhang, H., & He, Q. (2016). Structural-Engineering Rationales of Gold Nanoparticles for Cancer Theranostics. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)*, 28(39), 8567–8585.
- [6] Dykman, L. A., & Khlebtsov, N. G. (2016). Biomedical Applications of Multifunctional Gold-Based Nanocomposites. *Biochemistry. Biokhimiia*, 81(13), 1771–1789.
- [7] N. Salah, S. Habib, A. Azam, M.S. Ansari, W.M. AL-Shawafi. (2016). Formation of Mn-doped SnO₂Nanoparticles Via the MicrowaveTechnique: Structural, Optical andElectrical Properties. *Nanomaterials and Nanotechnology*.
- [8] R.M. Patil, P.B. Shete, N.D. Thorat, S.V. Otari, K.C. Barick, A. Prasad. (2014) Superparamagnetic iron oxide/chitosan core/shells for hyperthermia application: Improved colloidal stability and biocompatibility. *Journal of magnetism and magnetic materials*.355.
- [9] P.B. Shete, R.M. Patil, N.D. Thorat, A. Prasad, R.S. Ningthoujam, S.J. Ghosh. (2014) Magnetic chitosan nanocomposite for hyperthermia therapy application: Preparation, characterization and in vitro experiments. *Applied Surface Science*. 288. 149-157.
- [10]R.M. Patil, P.B. Shete, S.V. Otari, N.D. Thorat, A. Prasad, R.S. Ningthoujam. (2014). Non-aqueous to aqueous phase transfer of oleic acid coated iron oxide nanoparticles for hyperthermia application. *Royal Society of Chemistry*. 4515-4522.
- [11]P.B. Shete, R.M. Patil, R.S. Ningthoujam, S.J. Ghosh, S.H. Pawar. (2013). Magnetic core-shell structures for magnetic fluid hyperthermia therapy application. *New Journal of Chemistry*. 37. 3784-3792
- [12]Sailor, M. J., & Park, J. H. (2012). Hybrid nanoparticles for detection and treatment of cancer. *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)*, 24(28), 3779–3802.
- [13]Shah, M. A., Ali, Z., Ahmad, R., Qadri, I., Fatima, K., & He, N. (2015). DNA Mediated Vaccines Delivery Through Nanoparticles. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 15(1), 41–53.
- [14]Ur Rehman, F., Mazhar, K., Malik, A., Naz, S. S., Shah, K. U., Khan, A., Khan, S., Ahmed, R., & Qaisar, S. (2021). Surface modified multifaceted nanocarriers for oral non-conventional cancer therapy; synthesis and evaluation. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 123, 111940.
- [15]Aryal, S., Park, H., Leary, J. F., & Key, J. (2019). Top-down fabrication-based nano/microparticles for molecular imaging and drug delivery. *International journal of nanomedicine*, 14, 6631–6644.
- [16]Moghimi, S. M., Hedeman, H., Muir, I. S., Illum, L., & Davis, S. S. (1993). An investigation of the filtration capacity and the fate of large filtered sterically-stabilized microspheres in rat spleen. *Biochimica et biophysica acta*, 1157(3), 233–240.
- [17]R. M. Patil, P. B. Shete, (2019) Chapter 4- Biodistribution and Cellular Interaction of Hybrid Nanostructures, *Hybrid Nanostructures for Cancer Theranostics, Micro and Nano Technologies*, 63-86.
- [18]Zaki NM, Nasti A, Tirelli N. (2011). Nanocarriers for cytoplasmic delivery: cellular uptake and intracellular fate of

- chitosan and hyaluronic acid-coated chitosan nanoparticles in a phagocytic cell model. *Macromol Biosci.* 11(12):1747–1760
- [19] Chouly, C., Pouliquen, D., Lucet, I., Jeune, J. J., & Jallet, P. (1996). Development of superparamagnetic nanoparticles for MRI: effect of particle size, charge and surface nature on biodistribution. *Journal of microencapsulation*, 13(3), 245–255.
- [20] Choi, H. S., Liu, W., Misra, P., Tanaka, E., Zimmer, J. P., Ito, I., Bawendi, M. G., & Frangioni, J. V. (2007). Renal clearance of quantum dots. *Nature biotechnology*, 25(10), 1165–1170.
- [21] Bourrinet, P., Bengel, H. H., Bonnemain, B., Dencausse, A., Idee, J. M., Jacobs, P. M., & Lewis, J. M. (2006). Preclinical safety and pharmacokinetic profile of ferumoxtran-10, an ultrasmall superparamagnetic iron oxide magnetic resonance contrast agent. *Investigative radiology*, 41(3), 313–324.
- [22] Yoo, J. W., Chambers, E., & Mitragotri, S. (2010). Factors that control the circulation time of nanoparticles in blood: challenges, solutions and future prospects. *Current pharmaceutical design*, 16(21), 2298–2307.
- [23] Cilliers, C., Nessler, I., Christodolu, N., & Thurber, G. M. (2017). Tracking Antibody Distribution with Near-Infrared Fluorescent Dyes: Impact of Dye Structure and Degree of Labeling on Plasma Clearance. *Molecular pharmaceutics*, 14(5), 1623–1633.
- [24] Ji, Z., Guo, W., Sakkiah, S., Liu, J., Patterson, T. A., & Hong, H. (2021). Nanomaterial Databases: Data Sources for Promoting Design and Risk Assessment of Nanomaterials. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 11(6), 1599.
- [25] Hancock, J. T., & Khoshgoftaar, T. M. (2020). CatBoost for big data: an interdisciplinary review. *Journal of big data*, 7(1), 94.
- [26] Çerçi, Ç. (2017). Emg İşaretlerinin Özniteliklerinin Çıkarılması, Knn Ve Ysa Yöntemleri İle Sınıflandırılması. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi.
- [27] Özkaya, U., & Seyfi, L. (2021). Yere Nüfuz Eden Radar B Tarama Görüntülerinin Az Parametreye Sahip Konvolüsyonel Sinir Ağı İle Değerlendirilmesi. *Geomatik*, 6(2), 84-92.
- [28] Huang, X. L., Zhang, B., Ren, L., Ye, S. F., Sun, L. P., Zhang, Q. Q., Tan, M. C., & Chow, G. M. (2008). In vivo toxic studies and biodistribution of near infrared sensitive Au-Au(2)S nanoparticles as potential drug delivery carriers. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 19(7), 2581–2588.
- [29] Huang, X. L., Zhang, B., Ren, L., Ye, S. F., Sun, L. P., Zhang, Q. Q., Tan, M. C., & Chow, G. M. (2008). In vivo toxic studies and biodistribution of near infrared sensitive Au-Au(2)S nanoparticles as potential drug delivery carriers. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 19(7), 2581–2588
- [30] Takeuchi, I., Onaka, H., & Makino, K. (2018). Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous injection: Effects of PEGylation at the same particle size. *Bio-medical materials and engineering*, 29(2), 205–215.
- [31] Akiyama, Y., Mori, T., Katayama, Y., & Niidome, T. (2009). The effects of PEG grafting level and injection dose on gold nanorod biodistribution in the tumor-bearing mice. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 139(1), 81–84.
- [32] Cho, W. S., Cho, M., Jeong, J., Choi, M., Cho, H. Y., Han, B. S., Kim, S. H., Kim, H. O., Lim, Y. T., Chung, B. H., & Jeong, J. (2009). Acute toxicity and pharmacokinetics of 13 nm-sized PEG-coated gold nanoparticles. *Toxicology and applied pharmacology*, 236(1), 16–24.
- [33] Fent, G. M., Casteel, S. W., Kim, D. Y., Kannan, R., Katti, K., Chanda, N., & Katti, K. (2009). Biodistribution of maltose and gum arabic hybrid gold nanoparticles after intravenous injection in juvenile swine. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*, 5(2), 128–135.
- [34] Terentyuk, G. S., Maslyakova, G. N., Suleymanova, L. V., Khlebtsov, B. N., Kogan, B. Y., Akchurin, G. G., Shantrocha, A. V., Maksimova, I. L., Khlebtsov, N. G., & Tuchin, V. V. (2009). Circulation and distribution of gold nanoparticles and induced alterations of tissue morphology at intravenous particle delivery. *Journal of biophotonics*, 2(5), 292–302.
- [35] Zhang, G., Yang, Z., Lu, W., Zhang, R., Huang, Q., Tian, M., Li, L., Liang, D., & Li, C. (2009). Influence of anchoring ligands and particle size on the colloidal stability and in vivo biodistribution of polyethylene glycol-coated gold nanoparticles in tumor-xenografted mice. *Biomaterials*, 30(10), 1928–1936.
- [36] Bourrinet, P., Bengel, H. H., Bonnemain, B., Dencausse, A., Idee, J. M., Jacobs, P. M., & Lewis, J. M. (2006). Preclinical safety and pharmacokinetic profile of ferumoxtran-10, an ultrasmall superparamagnetic iron oxide magnetic resonance contrast agent. *Investigative radiology*, 41(3), 313–324.
- [37] Lawaczeck, R., Bauer, H., Frenzel, T., Hasegawa, M., Ito, Y., Kito, K., Miwa, N., Tsutsui, H., Vogler, H., & Weinmann, H. J. (1997). Magnetic iron oxide particles coated with carboxydextran for parenteral administration and liver contrasting. Pre-clinical profile of SH U555A. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, 38(4 Pt 1), 584–597.
- [38] Chen, H., Wang, L., Yeh, J., Wu, X., Cao, Z., Wang, Y. A., Zhang, M., Yang, L., & Mao, H. (2010). Reducing non-specific binding and uptake of nanoparticles and improving cell targeting with an antifouling PEO-b-PgammaMPS copolymer coating. *Biomaterials*, 31(20), 5397–5407.
- [39] Zhao, Y., Sultan, D., Detering, L., Luehmann, H., & Liu, Y. (2014). Facile synthesis, pharmacokinetic and systemic clearance evaluation, and positron emission tomography cancer imaging of ⁶⁴Cu-Au alloy nanoclusters. *Nanoscale*, 6(22), 13501–13509.
- [40] Bergen, J. M., von Recum, H. A., Goodman, T. T., Massey, A. P., & Pun, S. H. (2006). Gold nanoparticles as a versatile platform for optimizing physicochemical parameters for targeted drug delivery. *Macromolecular bioscience*, 6(7), 506–516.
- [41] Balogh, L., Nigavekar, S. S., Nair, B. M., Lesniak, W., Zhang, C., Sung, L. Y., Kariapper, M. S., El-Jawahri, A., Llanes, M., Bolton, B., Mamou, F., Tan, W., Hutson, A., Minc, L., & Khan, M. K. (2007). Significant effect of size on the in vivo biodistribution of gold composite nanodevices in mouse tumor models. *Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine*, 3(4), 281–296.