





Kanser Teşhis ve Tedavisinde Nano/mikromotor Teknolojisi

Ayşegül TÜRKER¹ , Yunus Emre BÜLBÜL² , Ayşegül UYGUN ÖKSÜZ³ , Gözde YURDABAK KARACA^{4*} 

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Isparta, Türkiye

³Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Isparta, Türkiye

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Isparta, Türkiye

Makale Bilgisi

Derleme makale
Başvuru: 09/03/2023
Düzeltilme: 24/05/2023
Kabul: 08/06/2023

Anahtar Kelimeler

Nano/mikromotorlar
Kanser
Teşhis
Tedavi
Hareket Kontrolü

Article Info

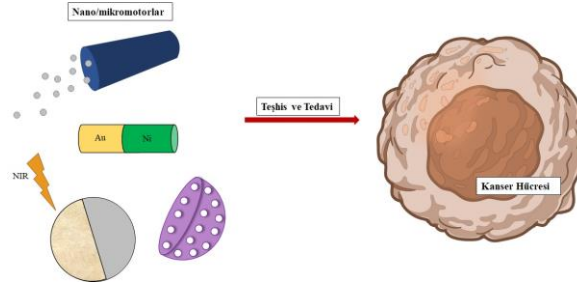
Review article
Received: 09/03/2023
Revision: 24/05/2023
Accepted: 08/06/2023

Keywords

Nano/micromotors
Cancer
Diagnosis
Treatment
Propulsion Control

Grafik Özet (Graphical/Tabular Abstract)

Derlemede nano/mikromotorların tanımı, çeşitleri, sentez yöntemleri, kanser teşhis ve tedavisindeki uygulamaları ve literatürdeki ilk örneklerine yer verilmiştir. / The review provides a description of nano/micromotors, their types, synthesis methods, cancer diagnosis and treatment applications and initial examples in the literature.



Şekil A: Nano/mikromotorların kanser teşhis ve tedavi sürecindeki etkinliği / **Figure A:** The effectiveness of nano/micromotors in cancer diagnosis and treatment processes

Önemli noktalar (Highlights)

- Nano/mikromotorlar, enerjiyi harekete dönüştürebilen makinelerdir/ Nano/micromotors are machines capable of converting energy into motion.
- Nano/mikromotor teknolojisi kanserle mücadelede yeni ve etkili yöntemler sunmaktadır. / Nano/micromotor technology offers new and effective methods in the fight against cancer.
- İlaç taşıma ve bölgesel tedavi gibi yenilikçi yöntemlerle tedavi etkinliğini artırırken yan etkileri en aza indirebilmektedir. /It can enhance treatment efficacy while minimizing side effects through innovative methods such as drug delivery and targeted therapy.

Amaç (Aim): Bu derlemede nano/mikromotorların sınıflandırılması ve sentez yöntemleri ele alınmakla birlikte, nano/mikromotorların kanser teşhis ve tedavisinde kullanımı tartışılmıştır. / This review addresses the classification and synthesis methods of nano/micromotors, and also discusses the use of nano/micromotors in cancer diagnosis and treatment.





Özgünlük (Originality): Bu derlemede, nano/mikromotorların en önemli biyomedikal uygulamalarından biri olan kanser teşhis ve tedavisi için gelişim süreci ve gelinen son noktalardan bahsedilmiştir. / This review discusses the synthesis methods of nano/micromotors used in cancer diagnosis and treatment.

Bulgular (Results): Nano/mikromotor teknolojisi, kanser teşhisinde daha hassas ve erken bir yaklaşım sağlayarak tedavi sürecini iyileştirebilir. Ayrıca, ilaç taşıma ve bölgesel tedavi gibi yenilikçi yöntemlerle tedavi etkinliğini artırırken yan etkileri en aza indirebilir. / Nano/micromotor technology can improve the treatment process by providing a more precise and early approach to cancer diagnosis. Additionally, it can enhance treatment efficacy while minimizing side effects through innovative methods such as drug delivery and targeted therapy.

Sonuç (Conclusion): Nano/mikromotorların sentezi ve uygulamasıyla ilgili araştırmalar, kanser teşhis ve tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olduklarını göstermektedir. / Research on the synthesis and application of nano/micromotors demonstrates their significant potential in cancer diagnosis and treatment.



Kanser Teşhis ve Tedavisinde Nano/mikromotor Teknolojisi

Ayşegül TÜRKER¹ , Yunus Emre BÜLBÜL² , Ayşegül UYGUN ÖKSÜZ³ , Gözde YURDABAK KARACA^{4*} 

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Isparta, Türkiye

³Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Isparta, Türkiye

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Isparta, Türkiye

Makale Bilgisi

Derleme makale
Başvuru: 09/03/2023
Düzeltilme: 24/05/2023
Kabul: 08/06/2023

Anahtar Kelimeler

Nano/mikromotorlar
Kanser
Teşhis
Tedavi
Hareket Kontrolü

Öz

Nano/mikromotorlar, enerjii harekete dönüştürme kabiliyetine sahip nano veya mikro boyutta makinalardır. Bunlar; kimyasal yakıt ve harici etkenler neticesinde enerjii harekete dönüştürme prensibi ile çalışırlar. Bu harici etkenler; manyetik alan, elektrik alan, ultrason ve ışık gibi etkenler olabilir. Farklı tahrik mekanizmalarına sahip nano/mikromotorlar kanser ve bulaşıcı hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli rol oynarlar. Özellikle kanser tedavilerinde en çok tercih edilen yöntem olan kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemlerin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri, araştırmacıları nano/mikromotor çalışmalarına yönlendirmiştir. Nano/mikromotorlar; kanserleşmiş hücrenin erken teşhisini mümkün kılması ve geleneksel kanser tedavilerindeki yan etkilerin en aza indirilmesi gibi avantajlara sahiptir. Bu derlemede nano/mikromotorların sınıflandırılması ve sentez yöntemleri ele alınmakla birlikte, nano/mikromotorların kanser teşhis ve tedavisinde kullanımı tartışılmıştır.

Nano/micromotor Technology in Cancer Diagnosis and Treatment

Article Info

Review article
Received: 09/03/2023
Revision: 24/05/2023
Accepted: 08/06/2023

Keywords

Nano/micromotors
Cancer
Diagnosis
Treatment
Propulsion Control

Abstract

Nano/micromotors are machines in the nano or micro scale that are capable of converting energy into motion. They operate on the principle of converting energy into motion through chemical fuel and external factors. These external factors can include magnetic fields, electric fields, ultrasound, and light. Nano/micromotors with different propulsion mechanisms play an important role in the diagnosis and treatment of cancer and infectious diseases. The negative effects of cancer treatments such as chemotherapy and radiotherapy on human health have led researchers to focus on nano/micromotor studies. Nano/micromotors have advantages such as enabling early diagnosis of cancer cells and minimizing the side effects of traditional cancer treatments. This review discusses the classification and synthesis methods of nano/micromotors, as well as their use in cancer diagnosis and treatment.

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Günümüzde nano/mikromotorlar, önemli uygulamaları ve yeni işlevleri nedeni ile büyük ilgi görmektedir [1]. Enerjii verimli bir şekilde harekete dönüştürebilen nano/mikromotorlar katalitik reaksiyonlar ya da dışarıdan bir etki ile hareket yeteneğine sahip olurlar [2-3]. Bunlar kimyasal veya manyetik alan, elektrik alan, ultrasonik gibi dışarıdan uygulanan enerjii otonom harekete dönüştürerek kendilerini hareket ettirebilen minyatürleşmiş nano veya mikro boyutta

cihazlardır [3]. Moleküler ölçekli mekanik nanomakinelere ilk olarak 1959'da Nobel Fizik ödülüne sahip Richard Feynman bahsetmiştir. Feynman'ın "Altta çok yer var" başlıklı Amerikan Fizik Topluluğuna yapmış olduğu sunumu nanoteknolojinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir [4]. Feynman bilim adamlarına ve mühendislere nano ölçekli cihazların ve mikro ölçekli sistemlerin tasarımı ve üretimi konusunda öncü olmuştur [5]. Mikromotorların imkan tanıdığı erişilebilirlik ve güç, karmaşık biyomedikal

sorunların çözüme kavuşmasına umut vaat etmektedir [6].

Farmasötik teknoloji ve yapılan ilaç çalışmalarında şimdiye kadar geline aşamada hala kanser ve bulaşıcı hastalıklar en büyük 10 küresel ölüm nedeni arasında yerini korumaktadır. Kanser ve bulaşıcı hastalıklar, dünya çapında yılda 60 milyon ölüme neden olmaktadır [7]. Dünya'da bulunan nüfusun yapısını, durumunu ve dinamik özelliklerini inceleyen bilim dalı olan küresel demografik özellikler, 2025 yılına kadar her yıl 20 milyondan fazla yeni kanser vakasının beklendiğini göstermektedir. Önümüzdeki on yılda kanser insidansının artması bu beklentiler içerisinde yer almaktadır [8].

Amerika Birleşik Devletleri'nde cinsiyet ve kanser türüne bağlı yapılan 2023 tahminlerine göre toplamda her gün yaklaşık 5370 vaka ve buna eşdeğer yaklaşık 1.958.310 yeni kanser vakası olacağı ön görülmektedir. Bu verilerin cinsiyet bazında dağılımı incelendiğinde; kadınlarda %31 oranı ile meme kanseri en sık gözlenen kanser türü olacağı ön görülmektedir. Bunu sırası ile akciğer ve bronş (%13), kolon ve rektum (%8), rahim ağzı (%7), cilt melanomu (%4), non-hodgkin lenfoma (%4), tiroid (%3), pankreas (%3), böbrek ve renal pelvis (%3) ve lösemnin (%3) takip edeceği ön görülmektedir. Erkeklerde ise prostat (%29) kanseri en sık gözlenmesi beklenen kanser türüdür. Bunu da sırası ile akciğer ve bronş (%12), kolon ve rektum (%8), mesane (%6), cilt melanomu (%6), böbrek ve renal pelvis (%5), non-hodgkin lenfoma (%4), ağız boşluğu ve farenks (%4), lösemi (%4) ve pankreas (%3) kanserinin takip edeceği ön görülmektedir. Bunun yanı sıra kanser ölümlerinde cinsiyete bağlı farklılıklar mevcut olmakla birlikte en çok ölüme sebebiyet verecek olan akciğer ve bronş kanserinin öldürücü etkisinin kadınlarda ve erkeklerde aynı oranda olacağı tahmin edilip bu oranın %21 olacağı ön görülmektedir. Yine aynı verilere dayanarak toplamda her iki cinsiyette en sık gözlenecek olan kanser türünün meme (300,590) kanseri olacağı söylenebilir. En çok ölüme sebebiyet verecek kanser türü ise her iki cinsiyette de istatistiksel olarak bildirildiği gibi akciğer (127,070) kanseridir [9]. İnsan hayatını ve sağlığını tehdit eden önemli hastalıklardan biri olan kanserin klinik tedavisinde kemoterapi yaygın olarak kullanılmaktadır [10]. Ancak kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemlerin ciddi yan etkileri mevcut tedavilerin etkinliğini engelleyen dezavantajlardandır [11]. Bahsi geçen dezavantajlar; çoğu antikanser ilacının suda zayıf çözünürlüğü, düşük biyoyararlanımı ve antikanser ilaçlarının klinikteki etkinliğini zayıflatan ciddi yan etkileri şeklindedir [10]. Geleneksel

nanoteknolojinin gelişimi ise kanser teşhis ve tedavisinde birçok olanak sağlamıştır. Özellikle erken teşhisi mümkün kılması en çarpıcı olanaklarından. Bunun için nano/mikromotorun hücreye girmesi yeterlidir. Teşhis süreci sonrasında tedavi için nano/mikromotor yine doğrudan hedef hücreye yönelir, kemoterapinin aksine sağlıklı hücreler bundan etkilenmez [12]. Kendinden tahrikli nano/mikromotorlar ilaç dağıtımı, kanser hücresi algılama, nükleik asit ve protein tanıma gibi özelliklere sahiptir. Aynı zamanda tübüler mikro jetler, Janus ve tel şekilli nano/mikro yapılar gibi farklılık gösteren nano/mikro ölçekli motorlar hareket kontrolü sağlamıştır [13]. Sentetik nanomotorların vücudun daha önce ulaşılabilmiş olan bölgelerine terapötik yükleri taşıma yeteneği nanomotorların gelişiminde bir sonraki beklentilerden biri olmuştur [14]. Bununla birlikte son yıllarda, teşhis ve tedavi, *in vivo* operasyonlar için biyomedikal nano/mikro motorlar için yapılan araştırmalar katlanarak artmaktadır. Hedefe yönelik kargo ilaç salımı, kanser hücresinin izolasyonu, mikromotor temelli immünolojik testler ve cep telefonu tanılama ile entegrasyon yapılan mevcut araştırmalardandır [15].

Bu incelemede, kanser teşhis ve tedavisinde kullanılan nano/mikromotorların sentez yöntemleri, en önemli biyomedikal uygulamalarından biri olan kanser teşhis ve tedavisi için gelişim süreci ve geline son noktalardan bahsedilmiştir.

2. NANO/MİKROMOTOR ÇEŞİTLERİ VE SENTEZ YÖNTEMLERİ (TYPES OF NANO/MICROMOTORS AND SYNTHESIS METHODS)

2.1. Nano/Mikromotor Çeşitleri (Types of Nano/Micromotors)

Nano/mikromotorlar; kimyasal olarak çalışan, harici alandan güç alan ve biyohibrit nano/mikromotorlar olarak üç alt başlıkta incelenebilir.

2.1.1. Kimyasal Olarak Çalışan Nano/mikromotorlar (Chemically-Powered Nano/Micromotors)

Kimyasal olarak güçlendirilmiş nano/mikromotorlar, kimyasal enerjiyi mekanik itici güçlere dönüştürerek kendi kendine hareket edebilme kabiliyetine sahiptirler [16]. Kimyasal reaksiyonlar yoluyla kendi kendine hareket yetenekleri elde eden kimyasal nano/mikromotorlar, hareket kabiliyeti açısından daha fazla olasılık sağlamaktadır. Ayrıca kimyasal nano/mikromotorlar, hareketi sağlayacak herhangi

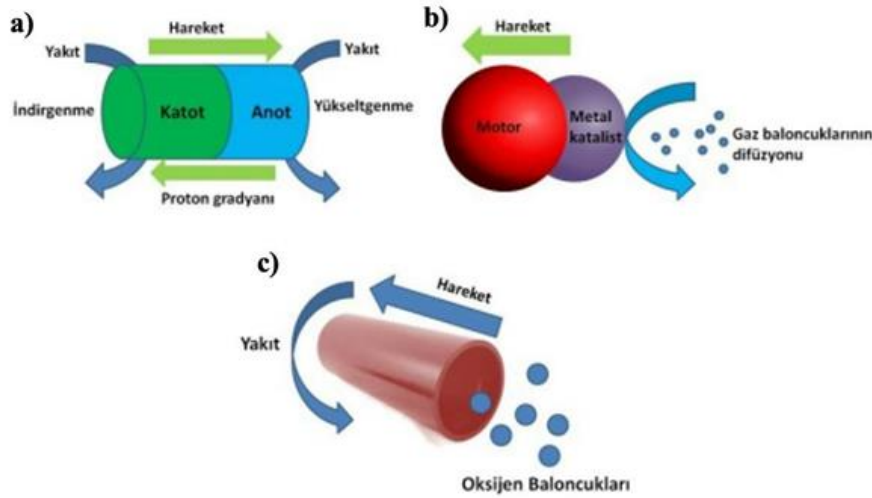
bir dış etken olmaksızın yani ek cihazlar olmadan kendinden tahrikli hareket sağlayabilmektedirler [17].

Self-elektroforez güdümlü nano/mikromotorlar genellikle doğrudan harici elektrik alana yanıt vermezler. Alternatif olarak kimyasal gradyanlar kullanır ve yerel bir elektrik alan üreterek iyonların asimetrik dağılımına sebebiyet veren kendiliğinden üretilen elektrik alana tepki olarak Şekil 1a prensibinde hareket eder [3].

Elektrolit (iyonik) ve elektrolit olmayan (iyonik olmayan) iki farklı türde difüzyoforez vardır.

Kendinden difüzyonlu nano/mikromotorlar hareket kabiliyeti olarak; kendiliğinden oluşan bir konsantrasyon gradyanı ile Şekil 1b prensibinde kendini ilerletebilir. Bu hareket kabiliyeti, yüzeyde reaktanları tüketen ve ürünler oluşturan kimyasal reaksiyonlar tarafından sağlanır [18].

Kabarcık tahrikli nano/mikromotorlar, genellikle Şekil 1c'de görüldüğü gibi peroksit ve biyoaktif sıvılardan oluşan biyokimyasal yakıt arasında reaksiyondan üretilen kabarcıkların püskürtülmesinin geri tepme etkisiyle tahrik edilir [19].



Şekil 1. Mikro/nanomotorların itme mekanizmalarının şematik gösterimi a) Kendi kendine elektroforez, b) Difüzyoforez, c) Kabarcık itme [20] (Schematic representation of propulsion mechanisms of micro/nanomotors: a)Self-electrophoresis,b) Diffusiophoresis,c) Bubble propulsion)

Kimyasal olarak çalışan birçok nano/mikromotor, H_2O_2 'nin katalitik reaksiyonu prensibine dayanır [21]. İlerleyen çalışmalar için tahrik yakıtlarının toksisitesi insan vücudundaki uygulamalarını sınırlandırmıştır [17]. Toksikiteyi düşürmek amacı ile H_2O_2 'nin insan vücudunda kullanımı için uygulama konsantrasyonu %3'ten %0.05'e düşürülerek toksisite derecesinin düşürülmesi sağlanmıştır [21]. Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin kanser hücrelerinde hidrojen peroksit ve nitrik oksit düzeylerini arttırdığı bilinmektedir [22]. Dolayısıyla kanser hücrelerinin kendiliğinden sahip olduğu belli bir H_2O_2 düzeyi vardır. Yapılan çalışmalarda uygulanan H_2O_2 konsantrasyonunun hala kanser hücrelerindeki daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır [23]. Bu da kanser tedavisinde uygulanabilecek yöntemler için daha güvenli kimyasal tahriğin keşfedilmesi gerektiği anlamına gelmektedir. Ayrıca, bazı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda metalden üretilen O_2 kabarcıkları tahrikli H_2O_2 'nin katalitik ayrışmasının organizmalar için toksik olduğu kanıtlanmıştır [24]. Ayrıca araştırmacılar nano/mikromotorları daha

düşük H_2O_2 konsantrasyonu üzerinden ilerletmişlerdir. Bunun doğrultusunda Wilson grubu, biyo-indirgeyici koşullar altında ilaç salınımını tetiklemek için redoks duyarlı bir stomatosit nano/mikromotor sistemi önermişlerdir [25]. Wilson grubunun bu çalışmaları Choi ve arkadaşlarına ilham olmuş ve nano/mikromotorların toplu hareketini kontrol etmek için daha basit bir yanıt yöntemi önermişlerdir [26]. Bunun yanı sıra biyoyumluluk açısından alternatif yakıt olarak; vücuttaki glikoz, üre, su ve diğer mevcut doğal maddeler geniş çapta incelenmiştir. Mou ve arkadaşları Mg-su ve Mg-vücut sıvısı reaksiyonlarını kullanarak biyoyumlu kabarcık tahrikli Mg tabanlı mikromotorlar oluşturmayı önermişlerdir [27-28]. Ek olarak enzimatik nano/mikromotorlar biyoyumlu yakıtlar olarak biyoyararlı kimyasalları (glikoz, üre vb.) kullanabilir. Buna dair deneysel sonuçlar, iyonik ortamlarda (fosfat tampon çözeltisi) bile normal şekilde işlev görebileceklerini ve büyük miktarlarda anti-kanser ilacı (Doksorubisin, DOX) yüklenebilir

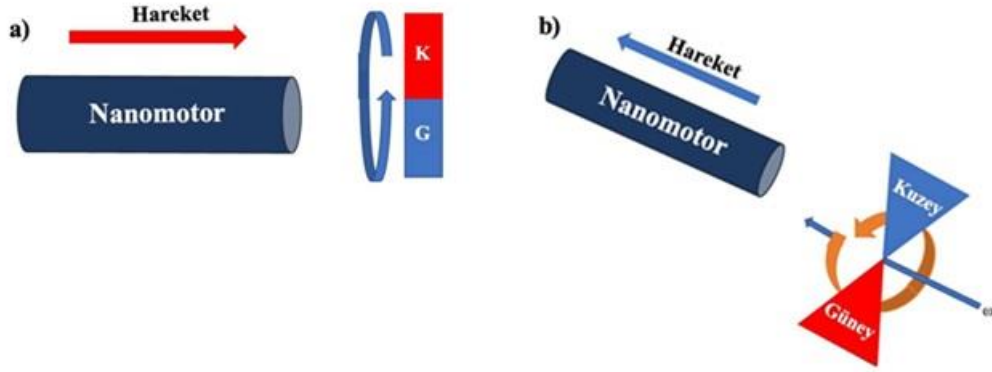
olduğunu ve bunları aktif olarak kanser hücrelerine taşıyabildiklerini kanıtlamıştır [29].

2.1.2. Harici Alandan Güç Alan Nano/mikromotorlar (Externally-Powered Nano/Micromotors)

Harici alandan güç alan nano/mikromotorlar, manyetik ve elektrik alan etkisi altında, ultrason, ışık veya bunların birlikte kullanıldığı ortamlarda hareket edebilme yeteneğine sahip sistemlerdir [21]. Kimyasal olarak çalışan nano/mikromotorlar ile kıyaslandığında, harici alandan güç alan nano/mikromotorlar daha iyi kontrol edilebilirlik, uzun ömür ve daha az zararlı istenmeyen etki avantajlarına sahiptir. Bu nedenle biyomedikal

alanda daha geniş bir uygulama beklentisi yaratır [29].

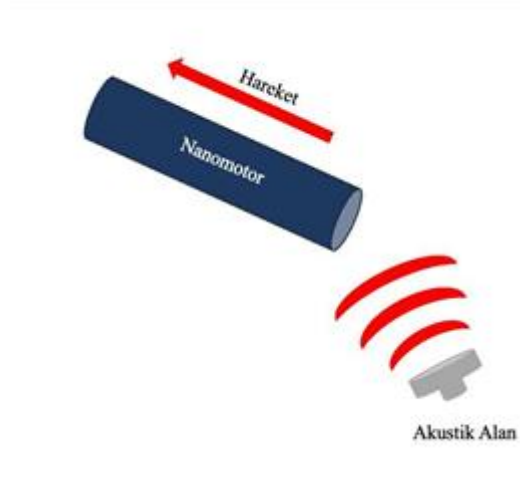
Manyetik alan güdümlü nano/mikromotorlar harici manyetik alanlardan güç alırlar. Bunlar; dönen, salınan ve kapalı manyetik alanlardır [30-31-32]. Manyetik alan güdümlü nano/mikromotorlar genel itibariyle iki hareket tipine sahiptirler. İlki; nano/mikromotorlar Şekil 2a'da şematize edilmiş yapı itibariyle dönen veya salınan bir manyetik alana uygulandığında, yapılarını karşılıksız bir şekilde deforme ederek düşük Reynolds sayılı akışkanlarda hareket edebilir [33]. İkincisi; nano/mikromotorların deneyimlendiği gibi manyetik alanlar, Şekil 2b'de şematize edildiği gibi çevrede asimetric bir kuvvet alanı üreterek nano/mikromotorları itebilir [34-35].



Şekil 2. Manyetik alan güdümlü nanomotorların hareket prensibinin şematik gösterimi (Schematic representation of the principle of motion for magnetically guided nanomotors)

Ultrason tabanlı tahrik için araştırmacılar tarafından üç mekanizma önerilir. İlki; Şekil 3'te şematik formu verilen nanoçubukların bileşiminin veya şeklinin asimetrisinin ultrasonik alan altında rastgele yönelime sebebiyet verebilecek metalik nanoteller için geçerli olan kendi kendine akustik mekanizmadır. Örnek olarak; Wang ve arkadaşları silika ve floresan nanokürelerden yapılmış nanomermilerle dolu içi boş, konik şekilli bir mikrotop geliştirdi. Ultrason altında mikrotopun iç yüzeyinde bulunan perflorokarbon emülsiyonu

anlık buharlaşmaya uğramıştır. Mikrotopun yüksek hızda hareket etmesine sağlayan nanomermilerin hızlı bir şekilde fırlatılması ile sonuçlanır [36]. Üçüncüsü ise hava kabarcıkları ile hapsedilmiş nano/mikromotorlar için geçerlidir. Uygulanan ultrasonik alan akustik akışların oluşumuna yol açabilir ve onları yönlendirebilir [37]. Ultrasonik alan nano/mikromotorların hareketini kontrol etmek için kullanılmasının yanı sıra, kümelenme davranışları üzerinde bir tahrik mekanizması oluşturmak için de kullanılmıştır [38].

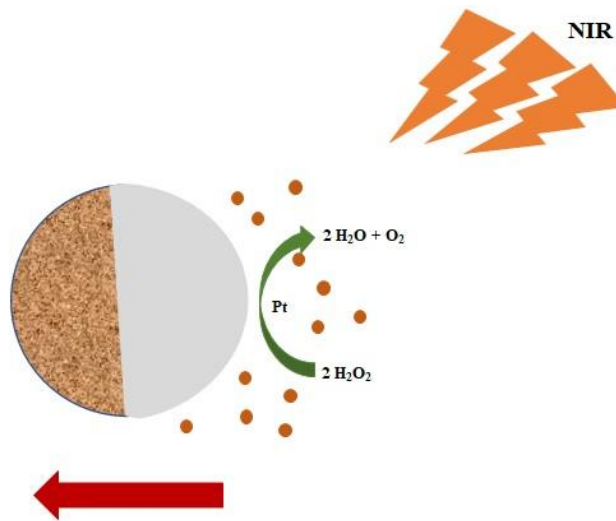


Şekil 3. Ultrasonik/akustik alan güdümlü nanomotorların hareket prensibinin şematik gösterimi (Schematic representation of the principle of motion for ultrasound/acoustic field-guided nanomotors)

Zhang ve grubu, 2012 yılında ilk kez ışıkla çalışan nano ölçekli bir plazmit motor bildirmiştir [39]. Feringa grubu tarafından bildirilen ilk ışıkla çalışan tek yönlü moleküler motorun üzerinden on bir yıl geçmiş ve o zamandan bu yana UV/Vis ve yakın kızılötesi (NIR) ışık, nano/mikromotorları çalıştıran ana ışık kaynakları haline gelmiştir [40-41]. Dolayısıyla ışık, nano/mikromotorları harekete geçirmede, hareketi kontrol etmede, kolektif yürütmede avantajını göstermektedir. Nano/mikromotorların otonom hareketi; ışık kaynaklı fiziksel etkiler, ışık kaynaklı kimyasal reaksiyonlar ve ışık kaynaklı yapısal deformasyonuna bağlıdır [42]. Bu nedenle hareket üretebilmek için ışıkla çalışan nano/mikromotorların yerel, tekdüze olmayan bir

gradyan (çoklu ışık girdisinin tek boyuta dönüştüğü) alanı üretmesi ya da periyodik olarak yapısal deformasyonunu gerçekleştirilmesi gerekir [36-43]. Düzgün olmayan gradyan alanı, düzgün olmayan ışık alanı kullanılarak veya asimetrik yapı tasarlanarak oluşturulabilir [31].

Işık tahrikli nanomotorlarda çift tahrikli hareket mekanizması oldukça tercih edilen yapılandıdır. Şekil 4'te şematize edilmiş olan NIR tahrikli Janus nanomotor, Xing ve grubu tarafından önerilmiştir. Katalitik/NIR tahrikli hareket mekanizmasına sahip Janus nanomotorları güçlü hidrofobik etkileşim ve yüksek ilaç yüklemesine sahiptir. Genel itibariyle önerilen bu yapı çift tahrikli otonom hareket kabiliyetine sahip taşıma sistemlerinin bir örneği olarak sunulmuştur [44].



Şekil 4. Işık tahrikli nanomotorların hareket prensibinin şematik gösterimi (Schematic representation of the principle of light-driven nanomotors motion)

Nano/mikromotorların ayrıca bir enerji kaynağı olarak elektrik alandan bahsedilebilir ve elektrik alanı kullanmak için dört farklı yöntem mevcuttur. İlki; metal dielektrik Janus mikro partikülünü farklı şekilde polarize etmek için alternatif akım (AC) elektrik alanı uygulamaktır. Neticesinde mikro partikülün metal tarafından uzaklaşmasını sağlayan asimetric elektro osmotik akışlar meydana gelir. İkinci yöntem, diyotun AC elektrik alanını, elektrokinetik akışları daha da indükleyen ve kendiliğinden çalıştırmayı sağlayan bir doğru akım elektrik alanına doğrultma yeteneğinden faydalanır. Üçüncü yöntem, kimyasal reaksiyona neden olmak için elektrik alanını kullanmaktır. Son yöntem Quincke etkisinden faydalanır. Bir AC elektrik alanı, dielektrik mikromotorların düşük iletkenliğe sahip sıvı ortamda dönmesine ve hedefleme bölgesine hareket etmesine izin veren elektrokinetik etkiyi indükleyebilir [34]. Elektrik ile çalışan

nano/mikromotorlar, yüksek hassasiyet ve çok yönlülük ile pens ampermetre tarafından daha fazla manipüle edilmesine rağmen, elektrik alan tahrikli nano/mikromotorların biyolojik uygulamaları, kısa hareket aralıkları ve yüksek iyonik biyo ortamdaki biyouyumluluk eksikliği nedeniyle sınırlı olabilir [31-36-45].

Guo ve arkadaşları çok yönlü bir yaklaşım olarak katalitik nanomotorların elektrik alan tahrikli yönlendirmesini önermişlerdir. Yapılan çalışma Şekil 5'te şematize edildiği gibi pens ampermetrelerin stratejik olarak birleştirildiği AC ve doğru akım (DC) elektrik alanlarına dayanır. DC elektrik alanı taşıma hızını ayarlarken, AC elektrik alanı nanomotorların bağımsız olarak hizalamayı yönlendirir. Birleştirilmiş AC ve DC elektrik alanları 3 boyutlu olarak uygulandığı takdirde nanomotorların kontrollü hareketi sağlanabilir [46].



Şekil 5. Elektrik alan tahrikli nanomotorların hareket prensibinin şematik gösterimi [46] (Schematic representation of the principle of motion for electric field-driven nanomotors)

2.1.3. Biyohibrit Nano/mikromotorlar (Biohybrid Nano/Micromotors)

Biyohibrit nano/mikromotorlar; canlı olmayan sistemlerin çeşitli molekül, hücre, organizma ve doku ölçeklerinde biyolojik bileşenlerle birleştirilmesiyle geliştirilebilir [47]. Biyomimetik davranış sergileyebilen ve isteğe bağlı görevleri yerine getirebilen biyohibrit nano/mikromotorlar geliştirmek için uygun yapı tasarımı, fonksiyonel modifikasyon ve güçlü aktüatörlerin kullanılması gereklidir [48].

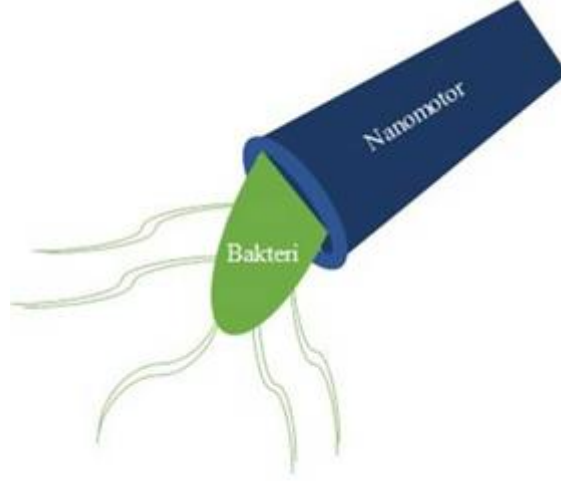
Biyolojik hibrit ilaç salım platformları, gelecekteki tıbbi uygulamalarda ideal ilaç salım platformu adayları olma potansiyeli ile öne çıkar. Yüksek fizyolojik uygulanabilirlikleri ve fonksiyonel immün supresyonları nedeniyle, tasarlanmış biyolojik

hareketli organizmalar veya hücreler yüklü ilaçları korumak veya içlerine ilaçları kapsülleyerek normal hücreler veya dokular üzerinde ciddi yan etkilere neden olmalarını önlemek için olağanüstü yetenekler göstermiştir. Ayrıca yüksek biyouyumlulukları ve hücre afiniteleri, lezyonların ilaç alım oranını arttırmayı kolaylaştırır. İlave olarak, hedeflenen kargo veya ilaç salımını sağlamak için hem eksojen (yani besinler, oksijen ve pH) hem de endojen (ışık, ultrason, manyetik alanlar ve elektrik alanları) uyaranlara yanıt verebilirler [19].

Doğada bulunan organizmalar, esnek bir şekilde kendi kendine hareket edebilen ve belirli bir aralıkta değişen çevreye uyum sağlayabilen çoklu verimli çalıştırma sistemlerine dönüşmüştür [49]. Araştırmacılar, bir veya daha fazla bakteriyi suşunu manyetik nano/mikro partiküller ile birleştirmiştir.

Böylelikle harici bir manyetik alana maruz kaldığında, bu manyetik alan yönünde yer değiştirir ve sonrasında bakteriler bu manyetik alan yönünde hareketi mümkün olacaktır. 2017 yılında Sitti ve arkadaşları E. coli'yi DOX ve bir küçük manyetik nanopartikül tabakasından oluşan mikro partiküllere mıknatıs ile bağlamışlardır. Bu çözüm, tümör hücrelerine yalnızca ilaç mikro

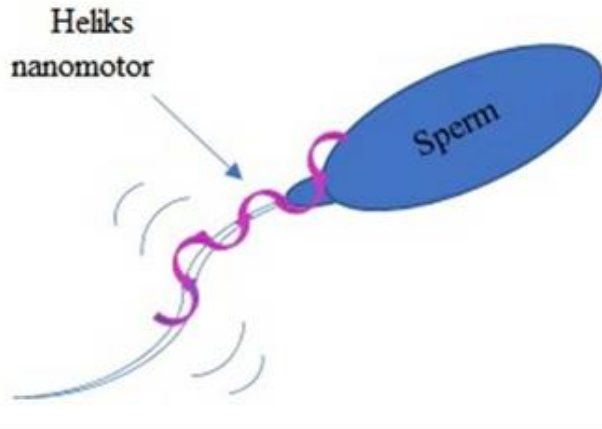
partiküllerinin eklenmesi yöntemine kıyasla ilaçların tümör hücrelerine hedeflenmesini iyileştirmiştir [50]. Ayrıca, bakterilerin manyetik mikro yapılarla entegrasyonuna dayanan bakteri bazlı mikromotorlar (Şekil 6) ve hareketli spermatozoa dayanan sperm bazlı mikromotorlar (Şekil 7) son zamanlarda rapor edilmiştir [51].



Şekil 6. Bakteri bazlı nanomotorların hareket prensibinin şematik gösterimi (Schematic representation of the principle of motion for bacteria-based nanomotors)

Sperm bazlı nano/mikromotorların biyolojik özellikleri tıbbi uygulamalar için büyük önem arz eder. Bakteriler ve diğer hücre taşıyıcılar ile kıyaslandığında sperm, oosit ve hızlı hareket için özel bir tanımlamaya sahiptir. Bu da jinekolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmasını sağlar [52]. Sperm, nano/mikromotora viskoz biyoakışkanlar arasında hareket etmek için itici güçlerin yanı sıra terapötik ilaçları veya görüntüleme ajanlarını yüklemek için yeterli alan

sağlayabilir. Ayrıca, yüklü ilaçları immünosupresyon yoluyla klirensten koruyabilen zar üzerinde bulunan birkaç madde dışında eşsiz akrozom yapılarının hedef hücrelerin ilaç alımı için faydalı olan sperm ve somatik hücreler arasında hücre füzyonunu indüklediği doğrulanmıştır [53]. Sperm-biyohibrit nano/mikromotor ortamları, kanser tedavisinin veya üreme sistemindeki diğer hastalıkların ilaç dağıtımını için uygulanmak üzere umut vaat eder [19].



Şekil 7. Sperm bazlı nanomotorların hareket prensibinin şematik gösterimi (Schematic representation of the principle of motion for sperm-based nanomotors)

2.2. Kendinden Tahrikli Nanomotorlar (Self-Propelled Nanomotors)

Kendinden tahrikli nano/mikromotorlar veya yüzücüler, çevresel izleme, biyoalgılama veya yeni nesil ilaç taşıyıcıları olarak öngörülen uygulamalarla pasif muadillerine bir alternatif olarak geliştirilmiştir [38]. Kendinden tahrikli nano/mikromotorların ilk çalışmaları düşük viskoziteye sahip ortamlarda denenmiş olup, ilerleyen zaman diliminde yüksek viskoziteye sahip hücre ortamı, kan ve idrar gibi protein içeren ortamlarda çalışılmıştır [54]. 2020 yılında Liu ve ekibi beyin gibi karmaşık bir ortam için NIR ışık aydınlatması altında kendi kendine termoforetik hareket gösteren, NIR ışıkla tetiklenen bir Janus motoru bildirmişlerdir [55]. Yine aynı yıl içerisinde Venegopalan ve ekibi tarafından insan kanındaki manyetik mikromotorların dinamiği incelenmiştir [56]. Kan ortamı için farklı bir bakış olarak Xu ve ekibi kanda dolaşan tümör hücrelerini tespit etmek için NIR tahrikli motorlar geliştirmişlerdir [57]. Güncel literatür baz alındığında motorun otonom hareketi için yalnızca H_2O_2 yakıtının tercih edilmesinin yanı sıra çift tahrik mekanizması da oldukça tercih edilmektedir. Karimi ve ekibi H_2O_2 yakıtı ile katalitik olarak hareket sağlayan disk şeklinde nanomotorlar sentezlemiş ve anti-kanser ilacı olan quercetin kullanarak tümör bölgesine müdahale etmişlerdir. Çalışmada sentezlenen platin bazlı motor, H_2O_2 'i su ve oksijene ayrıştırma sureti ile kabarcıklar üreterek hareket eder [58]. Xing ve ekibinin tümör penetrasyonu için H_2O_2 ve NIR çift tahrikli karbon/mangan nanomotorlar çalışması ise çift tahrikli motor hareketine örnek olarak verilebilir [59]. Güncel literatürde Xing ve ekibi tarafından yine aynı çift tahrik mekanizmasına sahip nanokatalitik terapi için bakır tek atomlu nanomotor sentezlenmiştir [60]. W. Wang ve ekibi de aynı şekilde kimyasal-NIR çift tahrikli nanomotor bildirmişlerdir. Bu çalışmada CuS/Pt Janus nanomotorları sentezlenmiş olup bu yapılar hem H_2O_2 hem de NIR ile yönlendirilmiştir. H_2O_2 bu çalışmada otonom hareket sağlamanın yanı sıra aynı zamanda serbest oksijen radikali (ROS) üreterek fotodinamik terapiye (PDT) katkıda bulunur [61]. Bu çalışmalar üzerine gidilerek tümör mikroçevresi gibi karmaşık ortamlar için kendinden tahrikli nano/mikromotor çalışmaları devam etmektedir.

2.3. Tübüler Nanomotorlar (Tubular Nanomotors)

Çeşitli geometrik boyutlara sahip gerinimle tasarlanmış boru şeklindeki mikro jet motorları, sulu bir ortamda ilginç otonom hareketler sağlar

[62]. Bu tübüler mikrojet yapıların sentezi için kullanılan iki farklı yöntem mevcuttur. Şablon olarak kullanılan nanomembranların sarılması ve membranların gözeneklerine elektrodepozisyonu ile sentezlenirler [63]. Tübüler mikrojetlerin iç yüzeyinde katalitik reaksiyonları tetikleyerek kabarcık oluşumu ile hareket sağlayan birtakım yakıtlar kullanılmaktadır [64-65]. Bu tür yapılar kabarcık itme mekanizması vasıtası ile hareket ederler ve genel olarak H_2O_2 , su ve asitler yakıt olarak tercih edilir [63]. Ancak katalitik tahrikli mikrojetlerin tıbbi ve çevresel uygulamalarında sınırlamalar olduğu için araştırmacılar mikrojetler için biyouyumlu yakıt bulmaya yönelmişlerdir. Bunun neticesi olarak da biyomoleküllerin ve hareketli hücrelerin kullanılması üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda sperm hücreleri ve enzimler mikrojetlerin hareketi için uygun bulunmuştur [52-66].

2.4. Janus Nanopartiküller (Janus Nanoparticles)

Adını Roma mitolojisinde iki zıt ve farklı yüze sahip olarak tasvir edilen kapıların tanrısı Janus'tan alan "Janus" parçacığı De Gennes'in çalışmalarından sonra yaygın olarak bu isimle kullanılmıştır [67]. Bu parçacıklar, karşıt işlevsellikler taşıyan yüzey aktif maddeler gibi belirli moleküllerin davranışını taklit etmeye çalışırlar. Janus nanoparçacıklarının ikili doğası, onlara, kontrollü boyut ve şekle sahip kümeler oluşturma yeteneği, benzersiz yüzey özellikleri ve çoklu uyaranlara yanıt verme gibi özellikler kazandırır. Tarihsel olarak, Janus nanoparçacıklarını hazırlamak için kullanılan ilk teknikler; blok kopolimerlerin kendiliğinden birleşmesi ya da önceden hazırlanmış homojen veya çekirdek-kabuk parçacıklarının yüzeylerinde uyumsuz ligandların rekabetçi adsorpsiyonuna dayanmaktadır [68]. Günümüzde Janus nanopartikül sentezi için maskeleme, püskürtme, pickering emülsiyon, ligand değişim, faz ayrımı, mikroakışkan yöntemi, tohum aracılı polimerizasyon, kendi kendine montaj gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır [69]. Janus nanopartiküllerinin biyomedikal uygulamaları üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar içerisinde katalitik uygulamalar, biyosensörler, biyoalgılama, ve terapötik uygulamalar yer almaktadır [69,70].

2.5. Nano/Mikromotorların Sentez Yöntemleri

(Synthesis Methods of Nano/Micromotors)

Nano/mikromotor sınıflarının tahrik mekanizmaları ve sentez tekniklerinin literatüre göre genel özeti Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Nano/mikromotor sınıflarının Çeşitleri, Tahrik Mekanizmaları ve Sentez Yöntemleri (Types of Nano/Micromotor Classes, Propulsion Mechanisms, and Synthesis Methods)

Nano/mikromotor Sınıfı	Çeşidi	Tahrik Mekanizması	Sentez Yöntemi	Kaynak
Katalik	Nanotel	Kimyasal tahrik (Baloncuk)	Kalıp-membran elektro biriktirme	[3]
	Nanotüp	Kimyasal tahrik (Baloncuk)	Kalıp-membran elektro biriktirme	[71]
	Nano/mikrotüp	Kimyasal tahrik (Baloncuk)	Rolled-up teknoloji	[72]
	Janus Mikromotor	Kimyasal tahrik (Baloncuk)	Fiziksel Buhar Biriktirme	[73-74]
Manyetik	Heliks mikromotor	Manyetik alan	Kendi kendine kaydırma (self-scrolling) tekniği	[75]
	Sert/ esnek nanoteller	Manyetik alan	Kalıp-membran elektro biriktirme	[76]
Akustik	Nanotel	Akustik basınç farkı/ akustik olarak tahrik edilen asimetric sabit sıvı akışı	Kalıp-membran elektro biriktirme	[77]
Işık	Janus Mikromotor	Işığın neden olduğu difüzyoferez	Fiziksel Buhar Biriktirme	[78]

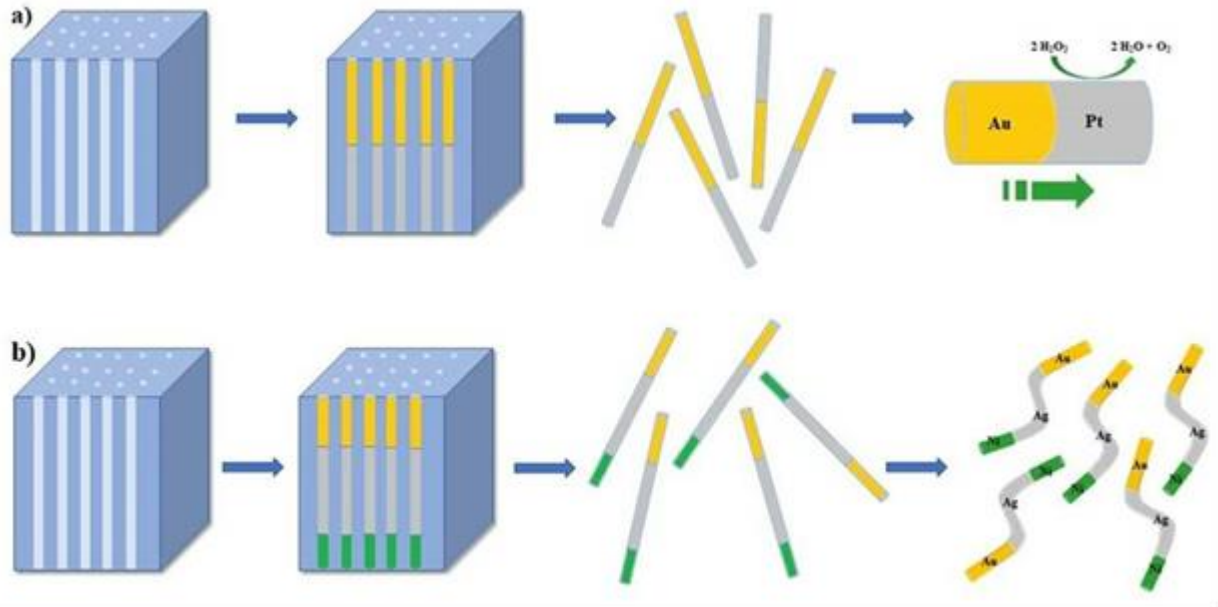
2.5.1. Kalıp-Membran Elektro Biriktirme Nano/Mikromotorların Sentez Yöntemleri (Template-Membrane Electrodeposition)

Elektrokimyasal biriktirme yöntemi, işlemin hızlı ve kontrollü olması, vakum gerektirmemesi, oda sıcaklığında gerçekleştirilebilmesi, kullanılan cihazların diğer sistemlere kıyasla çok daha ucuz olması ve çevre dostu olması gibi avantajlara sahiptir [79]. Membran şablon destekli elektrodpozisyon, polimerler, metaller, yarı iletkenler ve karbonlar gibi farklı malzemelerden oluşan istenen tüpleri ve telleri sentezlemek için membran gözeneklerini kullanmaya dayalı bir tekniktir [80]. Anodik alüminyum oksit (AAO) ve polikarbonat (PC) gibi ticari polimerik membranlar nanotel dizilerini nispeten kolay ve hızlı bir şekilde büyütmek için sert şablonlar olarak kullanılmaktadır [81]. Elektrokimyasal hücre iki veya üç elektrot ile bu elektrotlar arasındaki iletimi sağlayan bir elektrolitten meydana gelir ve sabit akım ya da voltaj kaynağına bağlıdır [79]. Kalıp-membran elektro biriktirme için üçlü elektrot sistemi kullanılmaktadır [20]. Altın, gümüş ya da platin gibi bir metalin püskürtme yoluyla biriktirilmesi veya şablonların bir tarafında buharlaşma, onları elektriksel olarak iletken forma getirilerek çalışma elektrodu hazırlanır [81]. Hazırlanan iletken membran alüminyum levha

içeren bir teflon kaplama hücreğine yerleştirilir. Çalışma elektrodunun yerleştirildiği üçlü elektrot sistemi düzeneğine Ag/AgCl referans elektrodu ve Pt karşıt elektrodu yerleştirilir. Yapılacak kaplamanın parametreleri belirlenmiş olup yük geçişi ayarlanarak istenilen boyutta nano/mikromotorlar sentezlenir [20].

Nano/mikromotorların sentezi için yaygın kullanılan kalıp-membran elektro biriktirme tekniği tübüler ve tel benzeri nano/mikromotorların üretiminde oldukça yaygındır [82]. Bunun yanı sıra Paxton ve arkadaşları kimyasal tahrikli nanotel sentezi için bu yöntemi kullanmıştır. Paxton ve arkadaşları sentezlenen Au/Pt nanotelin %2-3 H₂O₂ çözeltisindeki eksenleri boyunca Şekil 8a'da verildiği gibi Pt ucu yönündeki otonom hareketini incelemişlerdir [3]. Tahrik mekanizması farklı olmakla birlikte nanotel sentezi için sırasıyla Gao [76] ve Ahmed [77] grup arkadaşları ile birlikte bu teknikten yararlanmışlardır. Gao ve arkadaşları Şekil 8b'de yapısı verilen esnek Au/Ag/Ni nanotel karakterize etmişlerdir [76]. Farklı bir tahrik mekanizması üzerinden ilerleyen Ahmed ve arkadaşları akustik tahrikli bir nanoyüzücü karakterize etmişlerdir. *In vivo* çalışmalarda az verimlilik sağlayan bu tahrik mekanizması üzerine yeni bir yapı önermiş ve esnek bir kuyruğun küçük genlikli salınımıyla hareketi mümkün kılmışlardır [77]. Li ve arkadaşları ise esnek bir gümüş menteşe

ile birbirine bağlanan Au/Ni/Au nanoyüzücü başı aktif kısım iken baş vücudu hareket ettirmek önermişlerdir. Bu balık benzeri nanoyüzücünün için salınır, bu da baş kısmı hareket etmeye iter [83].

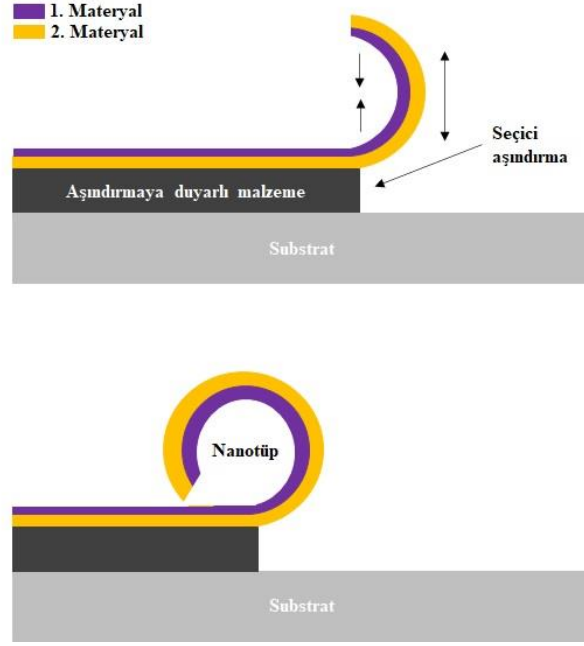


Şekil 8. Kalıp-Membran Elektro Biriktirme tekniği ile sentezlenen farklı tahrik mekanizmalarına sahip nanotellerin şematik gösterimi. a) Kimyasal tahrikli Au/Ni nanotel yapısı[3], b) Manyetik tahrikli esnek Au/Ag/Ni nanotel yapısı (Schematic representation of nanotubes with different propulsion mechanisms synthesized by the Template-Membran Electrodeposition technique. a) Chemical-driven Au/Ni nanotube structure [3], b) Magnetic-driven flexible Au/Ag/Ni nanotube structure)

2.5.2. Rolled-up (Yuvarlama) Sentez Tekniği (Rolled-up Synthesis Technique)

Rolled-up sentez tekniği, üç boyutlu mikrotüp yapıları oluşturmak için tercih edilir. Bunun için nanomembranların içerdiği içsel gerginlik gradyanları kullanılır [72]. Çok sayıda ince metalik tabakanın elektron ışını bombardımanı veya manyetik saçırma tekniği ile kaplanır ve gözden çıkarılacak tabakanın fotorezist malzeme seçilerek kurbanlık bir fotodirenç tabakası üzerine bırakılan

ön gerilimli, multimetalik bir ince film, fotodirençli aşındırarak alt tabaka yüzeyinden salınır. Sonrasında bu tabaka Şekil 9'da şematik olarak gösterildiği gibi kendiliğinden yuvarlanır ve bir mikrotüp oluşturur [20-82-84]. Mei ve arkadaşları bu teknik ile kimyasal tahrikli mikrotübüler jet motorları sentezlemişlerdir. Bir fotorezist kurban tabakası üzerinde Pt/Au/Fe/Ti tabakalarından oluşan sarılmış bir mikrotüp öneren bu çalışmada Pt iç tabakası katalizör görevinde iken, Fe tabakası manyetik rehberlik görevini üstlenmiştir [65].



Şekil 9. Rolled-up tekniği ile sentezlenen nanotüpün şematik gösterimi [84] (Schematic representation of a nanotube synthesized using the rolled-up technique)

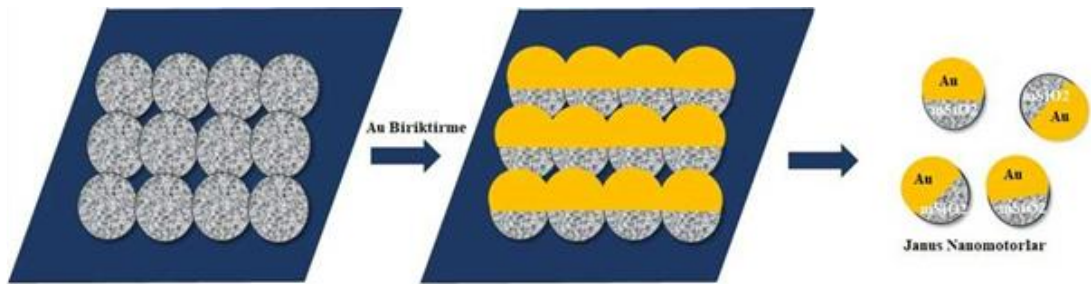
2.5.3. Fiziksel Buhar Biriktirme (Physical Vapor Deposition)

Fiziksel buhar biriktirme, hedeflenen ince malzeme tabakalarını biriktirmek için vakum ortamında substratın yüzeyi üzerine buharlaştırma yolu ile kaplama tekniğidir [80-85]. Şablon boyutu istenilen ölçüde ayarlanarak nanomotor ya da mikromotor yapıları elde edilebilir. Günümüze kadar nanomotorların hazırlanması için püskürtme ve elektron ışını buharlaştırma olmak üzere iki tür fiziksel buhar biriktirme tekniği kullanılmıştır. Püskürtme tekniği hedefin iyonize gaz olan argon tarafından bombardıman edilmesiyle buhar oluşturmasına dayanır. Elektron ışını buharlaştırması tekniği ise, atomları hedeften gaz fazına buharlaştırmak için bir elektron ışınına dayanır. Daha sonra her iki teknikte de elde edilen buhar fazı substratın yüzeyi üzerine biriktirilir [80].

Janus Nanomotorları (Janus Nanomotors)

Bildirilen nanomotorların çoğu Janus yapılarına sahiptir. Bağlı partikül boyutlarında büyük bir fark olan nanoküre dimerlerini ve yüzeyin bir kısmı aktifleştirilmiş pasif nanopartikülleri içerirler. Kusur ağırlıklı nanomotorlar ile karşılaştırıldığında, bu tür nanomotorlar morfolojik asimetri nedeniyle daha güçlü bir itici güç sergilerler [85].

Xuan ve arkadaşları tarafından NIR tahrikli Janus gözenekli silika nanomotorları (mSiO₂/Au) önerilmiştir. Bu nanomotorlar 10 nm'lik bir Au tabakasının vakumla püskürtülmesi ile sentezlenmiştir. NIR lazerine maruz kalan motor Au yarım küresinin üzerindeki lokalize bir fototermal etki bu nanomotorlar boyunca termal gradyanların oluşmasını sağlar. Şekil 10'da şematize edilen sentez prosedürü ile üretilen kendi kendine termoforez nanomotorların aktif yönlendirmesini mümkün kılar [86].



Şekil 10. mSiO₂/Au Janus nanomotorlarının şematik sentez prosedürü [86] (Schematic synthesis procedure of mSiO₂/Au Janus nanomotors)

2.5.4. Kendi Kendine Kaydırma (Self-Scrolling) Tekniği (Self-Scrolling Technique)

İnce malzeme katmanlarındaki gerginliğe bağlı olarak, düz bir şerit, manyetik itme için istenen yapı olan bir sarmalın içine kayabilir. Nelson ve iş arkadaşları tarafından self-scrolling tekniğine dayalı bir mikro ölçekli sarmal mikromotor prototipi önerilmiştir [87]. Bu çalışmada geleneksel ince film biriktirme yöntemleri kullanılarak düzinelerce mikron büyüklüğünde bir sarmal mikromotorun üretimi tasarlanmıştır. İki veya üç malzeme tabakası biriktirilerek reaktif iyonla dağlama (RIE) ile düz şeritler halinde modellenmiş olup, manyetik tabakaların kimyasal buhar biriktirmesi ve bir kaldırma işlemi ile çalıştırma için bir manyetik kafa yapısı ortaya konmuştur. Yapıdaki dahili gerilimler nedeniyle, şerit desenleri, alt tabakadan serbest bırakıldığında otomatik olarak sarmallar halinde kaydırılmıştır. Sarmal yapıların parametreleri biriktirme koşulları ayarlanarak modüle edilebilir [85].

3. LİTERATÜRDE YER ALAN İLK NANO/MİKROMOTOR ÖRNEKLERİ (FIRST EXAMPLES OF NANO/MICROMOTORS REPORTED IN THE LITERATURE)

Mevcut literatürde yer alan ilk kimyasal güdümlü kendi kendine hareket eden nano/mikromotor 2002 yılında Whiteside ve ekibi tarafından bildirilmiştir [88]. Sonrasında 2004 ve 2005 yıllarında katalitik nanotel nanomotorlar çalışılmıştır. Bu çalışmalar sırası ile Fournier-Bidoz ve Paxton'un ekipleri tarafından gerçekleştirilmiştir. Fournier-Bidoz ve ekibi tarafından yapılan çalışmada sentezlenen Au-Ni nanotelin H_2O_2 varlığında Ni ile katalizi neticesi hareketi bildirilmiştir [89]. Paxton ve ekibinin çalışmasında ise Au-Pt nanotel sentezlenmiş olup bu katalitik motorun H_2O_2 varlığında hareketi incelenmiştir [3]. İlerleyen zaman diliminde Zhang ve Calvo-Marzal ekipleri ile birlikte harici (manyetik ve elektrik) alan tahrikli sentetik nano/mikromotorlar rapor etmişlerdir [90-91-92]. 2007 ve 2008 yıllarında katalitik Janus partikülleri ve kabarcık tahrikli tübüler mikro motorların ilk çalışmaları yapılmıştır [64-93]. Nanomotorların tedavi amaçlı çalışmaları ilk kez 2010 yılında Kagan ve ekibi tarafından bildirilmiştir [94]. Manyetik ve elektriksel alan dışında bir harici alan yönlendirmesi olan ultrasonik alan tahrikli nano/mikromotorlar ilk kez 2012 yılında Kagan ve Wang'ın ekiplerince gerçekleştirilmiştir [36-95].

2012 yılından günümüze kadar uzanan bu süreçte yapılan pek çok nano/mikromotor çalışması mevcuttur. Güncel literatür incelendiğinde de terapötik amaçlı nano/mikromotorların kullanımı oldukça yaygın olmakla birlikte bunların NIR ile hareketi üzerine yoğunlaşmıştır [96-97-98].

4. KANSER TEŞHİSİNDE NANO/MİKROMOTORLAR (NANO/MICROMOTORS IN CANCER DIAGNOSIS)

Nano/mikromotorların teşhis için kullanılması, hastalığın spesifik semptomları ortaya çıkmadan önce tanımlanmasına olanak sağlayan bir yaklaşımdır. Nanotıp uygulamalarının, *in vitro* tanı ile kıyaslandığında verimliliği artırabileceği düşünülmektedir [99-100]. Bu sebeple, tıbbi çalışmalarda bazı önemli adımların (biyolojik insan sıvılarını veya doku örneklerini toplamak ve hücresel düzeyde çoklu analizler yapmak vb) atlanmasının sağlanabilmesi için nano/mikromotorlar önemli avantajlar sağlamaktadır. Reseptörlerle işlevselleştirilmiş nano/mikromotorlar, işlenmemiş vücut sıvılarında proteinler, nükleik asitler ve kanser hücreleri gibi biyolojik hedefleri tespit etmek ve izole etmek için yeni yollar açan güçlü bağlanma ve taşıma yetenekleri sunmaktadır. Ayrıca nano/mikromotorlar, biyolojik varlıkları bir numune karışımından algılama ve ayırma kapasitesine sahiptir. Nano/mikromotorların bu özelliğine dayanarak antijen-antikor, donör-reseptör, tamamlayıcı oligonükleotidler, spesifik molekülleri veya hücreleri yakalayan nanomotorlar literatürde özellikle kanser teşhis ve tedavisinde kullanılmak üzere önerilmiştir [20].

Jingjing Li ve arkadaşları Au nanoçubuklardan ve periyodik mezogözenekli organo-silika mikrokürelerden (AuNR/PMO JNM'ler) oluşan NIR ile çalışan Janus nanomotorları önermişlerdir. Çalışmanın amacı serum ve hücre ortamında serbest ve kantitatif miRNA-21 tespitini mümkün kılarak kanseri erken evrede teşhis etmektir. Hareket mekanizması NIR altında güçlü kendinden tahrikli termoforetik hareket olan bu nanorotlar miRNA-21 için 18 fmol/L'lik bir tespit sınırı elde etmiş olup, bu sonuç yanal akış test şeridi ile (LFTS) kıyaslandığında 12.22 kat olduğu görülmüştür [101].

5. KANSER TEDAVİSİNDE NANO/ MİKROMOTORLAR (NANO/MICROMOTORS IN CANCER TREATMENT)

Sentetik nanomotorların vücudun daha önce ulaşılamamış olan bölgelerine terapötik yükleri taşıma yeteneği nano/mikromotorların kanser tedavisinde uygulama potansiyelini arttırmıştır. Nano/mikromotorların kanser tedavisi üzerine yapılan son çalışmalardan örneklemeler yapılacak olursa; Sun ve arkadaşları tarafından hareket mekanizması manyetik, ilaç salımı NIR tahrikli bir nanomotor önerilmiştir. Mikrodalga ısıtma ve kimyasal buhar biriktirme teknikleri ile üretilen heliksel karbon nanobobin rahim ağzı kanseri (HeLa) hücrelerine manyetik olarak yönlendirilir. Kısa süreli (~180 s) 808 nm NIR altında DOX ilaç salımını gerçekleştirmiştir. Bu çalışma ile hedefe yönelik ilaç salımı yanı sıra potansiyel

olarak hassas terapiyi mümkün kıldığını göstermiştir [91].

Wenjun Wang ve arkadaşları kimyasal/NIR çift güçlü CuS/Pt nanomotorlarını önermişlerdir. 4T1 meme kanseri hücreleri üzerinde yapılan çalışmada IR820@CuS/Pt yapısında Janus nanomotorlarının tedavi süreci izlenmiştir. Kansere karşı sinerjistik fototermal (PTT) ve *in vivo* PDT rol oynadığı belirtilen IR820 katkılı nanomotorlar ilaç yüklenmeksizin doğrudan tümör bölgesine uygulanmış olup %96.6'lık bir apoptoz ile sonuçlanmıştır [61].

Ana nano/mikromotor tabanlı ilaç dağıtım sistemleri kanser ve patojenik hücrelerin öldürülmesi, pH-, termal/ışık- veya redoks-tepki davranışı veya hücre bazlı yapılar gibi akıllı biyomateryallerin kombinasyonuna dayanır [6-102].

Tablo 2. Patojenik maddelerin ve kanser hücrelerinin doğrudan yakalanması ve uzaklaştırılması için nano/mikromotorlar (Nano/Micromotors for Direct Capture and Removal of Pathogens and Cancer Cells)

Hedef	Nano/mikromotor Tasarımı	Tahrik Mekanizması	Kaynak
<i>Echerichia Coli</i> (ConA Lektin)	Nanotüp (Au-Ni/PNAL-Pt)	Katalitik	[103]
<i>Escherichia Coli</i> (ConA)	(Au-Ni-Au)	Ultrason	[14]
CTCs (antikor)	(Ti/Fe/Au/Pt Mikrotüp)	Katalitik	[104]
<i>Staphylococcus aureus</i> (RBC ve PCL biyomembranlar)	Au nanotel	Ultrason	[105]
Leukemia cells (HL-60)(aptamer)	MnO ₂ -PEI*/Ni/Au	Katalitik	[106]

PEI *: Polietilenimin

Tablo 3. Patojenik maddelerin ve kanser hücrelerinin doğrudan temas ve öldürülmesi için nano/mikromotorlar (Nano/Micromotors for Direct Contact and Killing of Pathogens and Cancer Cells)

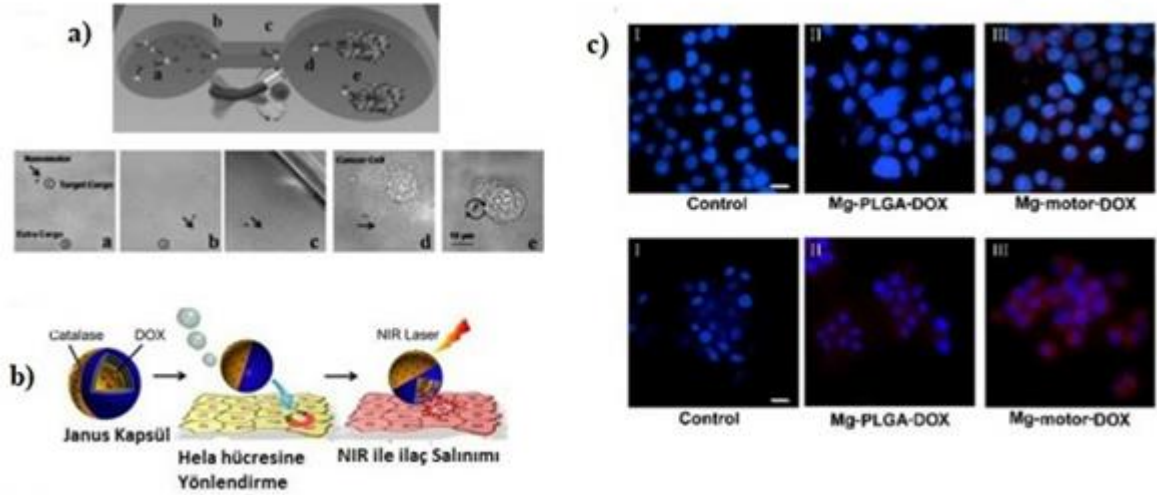
Hedef	Nano/mikromotor Tasarımı	Tahrik Mekanizması	Kaynak
<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylo coccus aureus</i> (Gümüş Nanoparçacıklar)	(Pd/Ni/Ag)	Manyetik	[107]
<i>Escherichia coli</i> (Gümüş Nanoparçacıklar)	(Au-Fe-Au/Mg)	Katalitik (Mg/H ₂ O ₂)	[108]
<i>Escherichia coli</i> , <i>Micrococcus lysodeikticus</i> (Lizozim)	Gözenekli Au nanotel	Ultrason	[109]
HeLa kanser hücreleri (Au-NIR Işık)	[PSS/PAH]5	NIR Işık	[110]

Aktif farmasötik bileşenlerin çözünürlüğünü artıran nano ölçekte geniş özgül yüzey alanının varlığı, ilaç moleküllerinin yüksek biyoyararlanımı ve daha az toksisite profili sağlaması gibi pek çok avantaj

sahiptir [111]. Motorların hedefe yönelik salım yapması için tümör tedavilerinin incelenmesinde yaygın olarak tipik kemoterapötik ilaç olan doksorubisin (DOX), kullanılmaktadır. İlaç taşıma

uygulamasını için nano/mikromotorların kullanımına dair yapılan öncü çalışmalardan biri Kagan ve çalışma arkadaşları tarafından yapılmıştır [94]. Bu öncü araştırmada, ilaç yüklü poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) partiküllerini ve lipozomları alabilen katalitik nanomotorlar araştırılmış ve bu araştırmanın ardından, HeLa hücrelerine

doksorubisin taşınması için yakıtsız (manyetik olarak yönlendirilen) nanomotorlar üzerinde çalışmaya devam etmişlerdir. Çalışmaların sonuçları, nano/mikromotorların ilaç yüklerinin farklı tahrik mekanizmaları yoluyla hedeflenen bölgelere hızlı bir şekilde ulaştırılmasında yeni bir fırsat penceresi sağlayabileceğini göstermiştir [20].



Şekil 11. a) Hücre kültür ortamında manyetik esnek Ni-Ag nanomotoru kullanarak HeLa hücrelerine ilaç uygulanması [112], b) Janus kapsül motorlarının NIR tetiklemeli ilaç salımı [113], c) DOX endositozu ve kanser hücrelerinin terapötik etkinlikleri verilmiştir. Üst sırada HT29 kolon kanseri hücre hattı, alt sıra 4T1 meme kanseri hücre hattına DOX salımı [114]. (a) Drug delivery to HeLa cells using flexible magnetic Ni-Ag nanomotor in cell culture medium [112], b) NIR-triggered drug release from Janus capsule motors [113], c) DOX endocytosis and therapeutic efficacy against cancer cells. Top row represents DOX release to HT29 colon cancer cell line, bottom row represents DOX release to 4T1 breast cancer cell line [114])

6. NANO/MİKROMOTORLARIN *IN VIVO* SINIRLAMALARI (LIMITATIONS OF NANO/MICROMOTORS IN *IN VIVO* APPLICATIONS)

Nano/mikromotorların kanser teşhis ve tedavisinde önemli avantaj sağladığı bilinmektedir. Ancak bu nano/mikro ölçekli yapıların insan vücuduna uyarlanması oldukça karmaşık bir prosedür gerektirmektedir. Nano/mikromotorlar sentez aşamasında polimerler, metaller, oksitler veya enzimler gibi farklı yapılar kullanılarak güçlendirilmektedirler [115]. Bunların yanı sıra H_2O_2 , glikoz, su veya başka herhangi bir biyoyumlu ya da toksik kimyasal ile modifiye edilmesi nano/mikromotora kendi kendine hareket etme kabiliyeti sağlar [116]. İncelenen literatür doğrultusunda kimyasal olarak güçlendirilmiş nano/mikromotorların çok az bir kısmının kan gibi karmaşık bir ortam içerisinde veya hücre içi ortamları içeren bir operasyona uygun olduğu belirtilmiştir. Kan akışında meydana gelen bu sınırlamalara, kanda oluşan baloncuklar örnek verilebilir. Bunun yanı sıra

kimyasal olarak güçlendirilmiş nano/mikromotorlar, biyolojik açıdan değerlendirildiğinde bu koşullar altında zayıf bulunmakla birlikte hız ve yönelim açısından da kontrol edilmesi güçtür. Bu sorunlar sebebi ile kimyasal olarak güçlendirilmiş nano/mikromotorların hedeflenen kanser tedavisi için geliştirilmesi gerekmektedir [117].

Nano/mikromotorların hareket prensibi kimyasal güdümlünün yanı sıra harici alan tahrikli de olabilir. Ve bu harici alan tahrikli nano/mikromotorların da birtakım sorunları mevcuttur. Karışık olan harici bir kurulum neticesinde hareket sağlayan bu motorların dışarıdan sağlanan kaynak gücüne bağlı olmaları, beraberinde birtakım sorunlar meydana getirir. Örneğin; mevcut literatürdeki ultrasonik nano/mikromotorlar incelendiğinde çoğu çalışmanın *in vivo* koşullara uygulanabilmesi güçtür. Zira belirli bir kalınlıktaki bir boşluk içinde hareket eden MHz sabit dalgaları üreten bir akustik kurulum gerektirir [118]. Geçici ses dalgaları yoluyla

akış tabanlı nano/mikromotorların çok yakın zamanda geliştirilmesi bu sorunu büyük ölçüde azaltmış olsa da tamamen çözdüğü söylenemez [119-120-121]. Aynı sorun manyetik tahrikli nano/mikromotorlar için de geçerlidir. Uygulanan harici manyetik alan bireysel olarak yönlenebilir mümkün kılmadığı gibi ortamdaki bütün nano/mikromotorların toplu halde hareketini sağlar [122-123]. Bu toplu hareket için de tümör mikroçevresi gibi dar alanlar sorun meydana getirir. Zira bu bölgede toplu olarak hareket eden nano/mikromotorlar teoride olması beklendiği gibi tümör bölgesine nüfuz edemeyebilir.

Kimyasal ve harici alan yönlendirmelerinin yanı sıra son yıllarda oldukça tercih edilen bir başka hareket prensibi nano/mikromotorun fototermal olarak yönlendirilmesidir. Fototermal etki, ışığa duyarlı olarak sentezlenmiş nano/mikromotorun asimetric ısınma sebebiyle yer değiştirmesi prensibine dayanır. Bu anlamda yapılan ilk çalışmalar, bir koloidal parçacığın kendi sıcaklık gradyanında hareket etmesi olan kendi kendine termoforez yoluyla veya bir ikili sıvının karıştırılması yoluyla lazer ışınması altında altın kaplı mikrokürelerin otonom itişini göstermiştir [124,125]. Kendi kendine termoforez ilkesi, son zamanlarda *in vitro* polimer mikrotüplere, karbon nanoparçacıklara ve silika nanoparçacıklara güç sağlama amacı ile uygulanmıştır [44-86-126]. *In vivo* çalışmalarda sıkça karşılaşılan silika nanopartiküller, yüksek penetrasyon yeteneğine sahip olmakla birlikte iyi biyouyumluluk sağlarlar [127]. Bu partiküllerin hareketi için de yakın kızılötesi ışık (NIR) kullanılır [55]. Fototermal etki uygulanırken önemli olan motoru harekete geçirebilecek olan gücün aynı zamanda biyouyumlu da olması gerekmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda da genel olarak bu soruna çözüm sunmak adına farklı güç yoğunluklarına sahip NIR ışınması ile nano/mikromotorların hareketi incelenmiştir [60-96-97-98]. NIR uygulamasındaki güncel sorun; motorların karmaşık bir ortamda doğru şekilde yönlendirilebilmesidir. İlerleyen çalışmaların bu soruna da ışık tutması beklenmektedir.

Biyohibrit nano/mikromotorlar bahsedilen sınırlamalara sahip biyouyumlu olmayan nano/mikromotorlara bir çözüm sağlamaktadırlar [128]. Bunlar, herhangi bir beşeri etki olmaksızın çözelti ortamında otonom harekete sahip bakteri, alg, makrofaj ve

spermatozoa gibi canlı mikroorganizmalara modifiye edilmiş olan nano/mikromotorlardır. Otonom harekete sahip bu mikroorganizmaların kullanılması canlı organizmalara özgü algılama, kemotaksis ve sürü kontrolü gibi benzersiz faydalar sağlar. Ancak vücuda dışarıdan bir müdahale ile verilen bu nano/mikromotorlar, güvenlik tehdidi oluşturur ve bağışıklık sistemi ile mücadele etmek durumunda kalabilirler. Bunun yanı sıra seri üretimi de kimyasal ve harici alan tahrikli nano/mikromotorlara kıyasla daha zordur [129].

7. TARTIŞMA (DISCUSSION)

Nano/mikromotorların sentezi ve uygulaması üzerine yaklaşık 20 yıllık yapılan araştırmalar neticesinde farklı avantajlara sahip pek çok nano/mikromotor üretilmiştir. Ancak hedefe yönelik ilaç salımı çalışmalarında birtakım zorluklar meydana gelmektedir. Bu zorluklar özellikle biyomedikal uygulamalar aşamasında ortaya çıkmaktadır. Bu doğrultuda yapılan *in vivo* çalışmalarda sentez için kullanılan maddenin uygun olmaması nano/mikromotorların biyouyumluluğunu kısıtlamaktadır. Dolayısıyla kullanılan malzemelerde biyolojik parçalanmanın sağlanması için malzemelerin optimizasyonu önemli bir aşamadır.

Bir başka sorun ise kimyasal yakıtlı nano/mikromotorların biyolojik riskleridir. Buna çözüm olarak harici alan etkili nano/mikromotorlar sentezlenmiştir. Sentezlenen bu nano/mikromotorların hareketini sağlamak amacıyla canlı hücreler üzerine negatif etki yapan manyetik alan, NIR ışık gibi etkenler mevcuttur. Bu etkenlerin biyouyumlu aralıkta olmaları sağlanmalıdır. Ancak bütün bu çalışmalar ilerleyen zamanda daha da netlik kazanacaktır. Çünkü günümüzde hala nano/mikromotorların *in vivo* çalışmalarında eksiklikler bulunmaktadır. *In vivo* çalışmalarda eksikler olsa da sağlık alanında nano/mikromotorların kullanılması özellikle kanser teşhis ve tedavisinde büyük önem arz etmektedir. X-ışını kullanılarak yapılan geleneksel teşhis ve tedavi yöntemleri, sağlıklı hücrelere zarar verme riskini de beraberinde getirmektedir. Geleneksel kanser teşhisinde kullanılan yöntemlerde, X-Ray ve/veya CT taramalar ile organlar üzerindeki büyümeler ve değişimler tespit edilir. Sonuca bağlı olarak şüpheli durumlarda biyopsi yapılarak kanser teşhisi netleştirilir. Bu yöntemler erken teşhisi pek mümkün kılmamaktadır ve bu durum genellemeye vurulduğunda kanser vakalarının 2/3'si vaka ölümcül hale geldiğinde ancak teşhisinin mümkün

olduğu görülmüştür. Fakat nanoteknolojinin gelişimiyle çalışmaları hızla devam eden nano/mikromotorların günümüze kadar uygulanan *in vivo* çalışmaları fazla olmamakla birlikte bu alanda umut vaat etmektedir. Nanoteknoloji yardımıyla, tümörler erken dönemde teşhis edilebilir. Teşhis için kullanılan nano/mikromotorların tek bir tümör hücresine özgü basınç gradyanını aşip, tümör hücresine girebilmesi bu konudaki görüntüleme tekniklerinin limitlerini artırmakta ve erken teşhisi mümkün kılmaktadır. Teşhisi sağlanan kanser hücresi üzerine doğrudan tedavi amaçlı uygulanan *in vivo* çalışmaların eksikliği bu noktada kendini belli etmektedir. *In vivo* aşamaya geçilmemiş olsa da yapılan *in vitro* çalışmalarda, kanser tedavisinde kullanılan nano/mikromotorlar tahrik mekanizmasına göre doğrudan kanserli hücreye erişim sağlarken sağlıklı hücreler bundan etkilenmez. Fakat teoride böyle olan bu durum uygulamada tam anlamıyla bir alternatif tedavi yöntemi değildir. Ayrıca günümüzde nano/mikromotorlar kanser tedavisinde kemoterapiye ek bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. İlerleyen zaman diliminde kemoterapiye alternatif bir tedavi yöntemi olarak uygulanması beklenmektedir.

ETİK STANDARTLARIN BEYANI (DECLARATION OF ETHICAL STANDARDS)

Bu makalenin yazarı çalışmalarında kullandıkları materyal ve yöntemlerin etik kurul izni ve/veya yasal-özel bir izin gerektirmediğini beyan ederler.

The author of this article declares that the materials and methods they use in their work do not require ethical committee approval and/or legal-specific permission.

YAZARLARIN KATKILARI (AUTHORS' CONTRIBUTIONS)

Ayşegül TÜRKER: Literatür araştırması yaparak derlemenin yazımında rol almıştır.

Literature research has contributed to the writing of the review.

Yunus Emre BÜLBÜL: Literatür araştırması yaparak derlemenin yazımı ve kontrolü aşamasında rol almıştır.

Literature research has played a role in the writing and review process of the review.

Ayşegül UYGUN ÖKSÜZ: Literatür araştırması yaparak derlemenin yazımı ve kontrolü aşamasında rol almıştır.

Literature research has played a role in the writing and review process of the review.

Gözde YURDABAK KARACA: Literatür araştırması yaparak derlemenin yazımı ve kontrolü aşamasında rol almıştır.

Literature research has played a role in the writing and review process of the review.

ÇIKAR ÇATIŞMASI (CONFLICT OF INTEREST)

Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

There is no conflict of interest in this study.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] Lv C., Yang Y., Li B., Nano/Micromotors in Active Matter, Micromachines (Basel), 13 (2022) 307.
- [2] Sonntag L., Simmchen J., Magdanz V., Nano-and micromotors designed for cancer therapy, Molecules, 24 (2019) 3410.
- [3] Paxton W.F., Kistler K.C., Olmeda C.C., Sen A., Angelo S.K., Cao Y., Mallouk T.E., Lammert P.E., Crespi V.H., Catalytic nanomotors: Autonomous movement of striped nanorods, J Am Chem Soc., 126 (2004) 13424–13431.
- [4] Wang H., Pumera M., Micro/Nanomachines and Living Biosystems: From Simple Interactions to Microcyborgs, Adv Funct Mater, 28 (2018) 1705421.
- [5] Li J., Rozen I., Wang J., Rocket Science at the Nanoscale, ACS Nano, 10 (2016) 5619–5634.
- [6] Yuan K., Jiang Z., Jurado-Sánchez B., Escarpa A., Nano/Micromotors for Diagnosis and Therapy of Cancer and Infectious Diseases, Chemistry - A European Journal, 26 (2020) 2309–2326.
- [7] Global Health Metrics, Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, GBD 2017 Causes of Death Collaborators (2018)
- [8] Zugazagoitia J., Guedes C., Ponce S., Ferrer I., Molina-Pinelo S., Paz-Ares L., Current Challenges in Cancer Treatment, Clin Ther. 38 (2016) 1551–1566.
- [9] Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., A. Jemal, Cancer statistics, 2023, CA Cancer J Clin. 73 (2023) 17–48.
- [10] Yi X., Zeng W., Wang C., Chen Y., Zheng L., Zhu X., Ke Y., He X., Kuang Y., Huang Q., A step-by-step multiple stimuli-responsive metal-phenolic network prodrug nanoparticles for chemotherapy, Nano Res., 15 (2022) 1205–1212.

- [11] Alekshun M.N., Levy S.B., Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance, *Cell*, 128 (2007) 1037–1050.
- [12] Chu G.C., Kimmelman A.C., Hezel A.F., DePinho R.A., Stromal biology of pancreatic cancer, *J Cell Biochem*, 101 (2007) 887–907.
- [13] Yurdabak Karaca G., Kuralay F., Ozaltın K., Eren Demirbüken S., Garıpcan B., Oksuz L., Uygun Oksuz A., Gold–Nickel Nanowires as Nanomotors for Cancer Marker Biodetection and Chemotherapeutic Drug Delivery, 4 (2021) 3377-3388.
- [14] Garcia-Gradilla V., Orozco J., Sattayasamitsathit S., Soto F., Kuralay F., Pourazary A., Katzenberg A., Gao W., Shen Y., Wang J., Functionalized ultrasound-propelled magnetically guided nanomotors: Toward practical biomedical applications, *ACS Nano*, 7 (2013) 9232–9240.
- [15] Lin X., Xu B., Zhu H., Liu J., Solovev A., Mei Y., Requirement and Development of Hydrogel Micromotors towards Biomedical Applications, *Research*, 2020 (2020) 1–15.
- [16] Luo M., Feng Y., Wang T., Guan J., Micro-/Nanorobots at Work in Active Drug Delivery, *Adv Funct Mater*, 28 (2018) 1706100.
- [17] Li T., Wan M., Mao C., Research Progress of Micro/Nanomotors for Cancer Treatment, *Chempluschem*, 85 (2020) 2586–2598.
- [18] Zhang H., Duan W., Liu L., Sen A., Depolymerization-powered autonomous motors using biocompatible fuel, *J Am Chem Soc.*, 135 (2013) 15734–15737.
- [19] Zhang D., Liu S., Guan J., Mou F., “Motile-targeting” drug delivery platforms based on micro/nanorobots for tumor therapy, *Front Bioengineering and Biotechnology*, 10 (2022) 1002171.
- [20] Yurdabak Karaca G., Uygun Öksüz A., Nano/Mikromotorlar ve Biyomedikal Uygulamaları, *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 1 (2020) 61 – 77.
- [21] Mou F., Chen C., Ma H., Yin Y., Wu Q., Guan J., Self-propelled micromotors driven by the magnesium-water reaction and their hemolytic propertiem, *Angewandte Chemie - International Edition*, 52 (2013) 7208–7212.
- [22] Liou G.Y., Storz P., Reactive oxygen species in cancer, *Free Radic Res.*, 44 (2010) 479–496.
- [23] Wan M., Chen H., Wang Q., Niu Q., Xu P., Yu Y., Zhu T., Mao C., Shen J., Bio-inspired nitric-oxide-driven nanomotor, *Nat Commun.*, 10 (2019) 966.
- [24] Chen C., Soto F., Karshalev E., Li J., Wang J., Hybrid Nanovehicles: One Machine, Two Engines, *Adv Funct Mater.*, 29 (2019).
- [25] Tu Y., Peng F., White P.B., Wilson D.A., Redox-Sensitive Stomatocyte Nanomotors: Destruction and Drug Release in the Presence of Glutathione, *Angewandte Chemie.*, 129 (2017) 7728–7732.
- [26] Choi H., Lee G.H., Kim K.S., Hahn S.K., Light-Guided Nanomotor Systems for Autonomous Photothermal Cancer Therapy, *ACS Appl Mater Interfaces.*, 10 (2018) 2338–2346.
- [27] Mou F., Chen C., Zhong Q., Yin Y., Ma H., Guan J., Autonomous motion and temperature-controlled drug delivery of Mg/Pt-poly(n - isopropylacrylamide) janus micromotors driven by simulated body fluid and blood plasma, *ACS Appl Mater Interfaces*, 6 (2014) 9897–9903.
- [28] Xiong K., Xu L., Lin J., Mou F., Guan J., Mg-Based Micromotors with Motion Responsive to Dual Stimuli, *Research*, 2020 (2020) 1–12.
- [29] Mou F., Xie Q., Liu J., Che S., Bahmane L., You M., Guan J., ZnO-based micromotors fueled by CO₂: The first example of self-reorientation-induced biomimetic chemotaxis, *Natl Sci Rev.*, 8 (2021) nwab066.
- [30] Peyer K.E., Zhang L., Nelson B.J., Bio-inspired magnetic swimming microrobots for biomedical applications, *Nanoscale*, 5 (2013) 1259–1272.
- [31] Wang B., Kostarelos K., Nelson B.J., Zhang L., Trends in Micro-/Nanorobotics: Materials Development, Actuation, Localization, and System Integration for Biomedical Applications, *Advanced Materials*, 33 (2021) 2002047.
- [32] Karaca G. Y., Kaya H. K., Kuralay F., Oksuz A. U., Chitosan functionalized gold-nickel bimetallic magnetic nanomachines for motion-based deoxyribonucleic acid recognition, *Int J Biol Macromol.* 193 (2021) 370–377.
- [33] Yu Y., Shang L., Gao W., Zhao Z., Wang H., Zhao Y., Microfluidic Lithography of Bioinspired Helical Micromotors, *Angewandte Chemie - International Edition*, 56 (2017) 12127–12131.
- [34] Chen X., Zhou C., Wang W., Colloidal Motors 101: A Beginner’s Guide to Colloidal Motor Research, *Chem Asian J.*, 14 (2019) 2388–2405.
- [35] Li J., Li T., Xu T., Kiristi M., Liu W., Wu Z., Wang J., Magneto-Acoustic Hybrid Nanomotor, *Nano Lett.*, 15 (2015) 4814–4821.
- [36] Wang J., Gao W., Nano/microscale motors: Biomedical opportunities and challenges, *ACS Nano.*, 6 (2012) 5745–5751.
- [37] Soto F., Martin A., Ibsen S., Vaidyanathan M., Garcia-Gradilla V., Levin Y., Escarpa A.,

- Esener S.C., Wang J., Acoustic microcannons: Toward advanced microballistics, *ACS Nano.*, 10 (2016) 1522–1528.
- [38] Fernández-Medina M., Ramos-Docampo M.A., Hovorka O., Salgueiriño V., Städler B., Recent Advances in Nano- and Micromotors, *Adv Funct Mater.*, 30 (2020) 1908283.
- [39] Liu M., Zentgraf T., Liu Y., Bartal G., Zhang X., Light-driven nanoscale plasmonic motors, *Nat Nanotechnol.*, 5 (2010) 570–573.
- [40] Koumura N., Zijlstra R.W.J., Delden R.A., Harada N., Feringa B.L., Light-driven monodirectional molecular rotor, *Nature.*, 401 (1999) 152–155.
- [41] Pacheco M., Jurado-Sánchez B., Escarpa A., Visible-Light-Driven Janus Microvehicles in Biological Media, *Angewandte Chemie - International Edition.*, 58 (2019) 18017–18024.
- [42] Mourran A., Zhang H., Vinokur R., Möller M., Soft Microrobots Employing Nonequilibrium Actuation via Plasmonic Heating, *Advanced Materials*, 29 (2017) 1604825.
- [43] Dreyfus R., Baudry J., Roper M.L., Fermigier M., Stone H.A., Bibette J., Microscopic artificial swimmers, *Nature*, 437 (2005) 862–865.
- [44] Xing Y., Zhou M., Du X., Li X., Li J., Xu T., Zhang X., Hollow mesoporous carbon@Pt Janus nanomotors with dual response of H₂O₂ and near-infrared light for active cargo delivery, *Appl Mater Today*, 17 (2019) 85–91.
- [45] Calvo-Marzal P., Sattayasamitsathit S., Balasubramanian S., Windmiller J.R., Dao C., Wang J., Propulsion of nanowire diodes, *Chemical Communications*, 46 (2010) 1623–1624.
- [46] Guo J., Gallegos J.J., Tom A.R., Fan D., Electric-Field-Guided Precision Manipulation of Catalytic Nanomotors for Cargo Delivery and Powering Nanoelectromechanical Devices, *ACS Nano*, 12 (2018) 1179–1187.
- [47] Williams B.J., Anand S. v., Rajagopalan J., Saif M.T.A., A self-propelled biohybrid swimmer at low Reynolds number, *Nat Commun.*, 5 (2014) 3081.
- [48] Xu B., Han X., Hu Y., Luo Y., Chen C.H., Chen Z., Shi P., A Remotely Controlled Transformable Soft Robot Based on Engineered Cardiac Tissue Construct, *Small*, 15 (2019) 1900006.
- [49] Sun L., Yu Y., Chen Z., Bian F., Ye F., Sun L., Zhao Y., Biohybrid robotics with living cell actuation, *Chem Soc Rev.*, 49 (2020) 4043–4069.
- [50] Xu H., Medina-Sánchez M., Magdanz V., Schwarz L., Hebenstreit F., Schmidt O.G., Sperm-Hybrid Micromotor for Targeted Drug Delivery, *ACS Nano*, 12 (2018) 327–337.
- [51] Esteban-Fernández De Ávila B., Gao W., Karshalev E., Zhang L., Wang J., Cell-Like Micromotors, *Acc Chem Res.*, 51 (2018) 1901–1910.
- [52] Magdanz V., Sanchez S., Schmidt O.G., Development of a sperm-flagella driven microbio-robot, *Advanced Materials*, 25 (2013) 6581–6588.
- [53] Bhuyan T., Singh A.K., Dutta D., Unal A., Ghosh S.S., Bandyopadhyay D., Magnetic Field Guided Chemotaxis of iMushbots for Targeted Anticancer Therapeutics, *ACS Biomater Sci Eng.*, 3 (2017) 1627–1640.
- [54] Ramos Docampo M.A., Wang N., Pendlmayr S., Städler B., Self-Propelled Collagenase-Powered Nano/Micromotors, *ACS Appl Nano Mater.*, 5 (2022) 14622–14629.
- [55] Liu W., Wang W., Dong X., Sun Y., Near-Infrared Light-Powered Janus Nanomotor Significantly Facilitates Inhibition of Amyloid- β Fibrillogenesis, *ACS Appl Mater Interfaces.*, 12 (2020) 12618–12628.
- [56] Venugopalan P.L., Ghosh A., Investigating the Dynamics of the Magnetic Micromotors in Human Blood, *Langmuir.*, 37 (2021) 289–296.
- [57] Xu P., Yu Y., Li T., Chen H., Wang Q., Wang M., Wan M., Mao C., Near-infrared-driven fluorescent nanomotors for detection of circulating tumor cells in whole blood, *Anal Chim Acta.*, 1129 (2020) 60–68.
- [58] Karimi M.R., Khoe S., Shaghghi B., Smart transformation of bowl shape chitosan nanomotors to disc shape in simulated biological media and consequent controlled velocity, *J Drug Deliv Sci Technol.*, 80 (2023) 104096.
- [59] Xing Y., Zhou M., Liu X., Qiao M., Zhou L., Xu T., Zhang X., Du X., Bioinspired Jellyfish-like Carbon/Manganese nanomotors with H₂O₂ and NIR light Dual-propulsion for enhanced tumor penetration and chemodynamic therapy, *Chemical Engineering Journal.*, 461 (2023) 142142.
- [60] Xing Y., Xiu J., Zhou M., Xu T., Zhang M., Li H., Li X., Du X., Ma T., Zhang X., Copper Single-Atom Jellyfish-like Nanomotors for Enhanced Tumor Penetration and Nanocatalytic Therapy, *ACS Nano.*, (2023) 142142.
- [61] Wang W., Ma E., Tao P., Zhou X., Xing Y., Chen L., Zhang Y., Li J., Xu K., Wang H., Zheng S., Chemical-NIR dual-powered CuS/Pt nanomotors for tumor hypoxia modulation, deep tumor penetration and augmented synergistic phototherapy, *J Mater Sci Technol.*, 148 (2023) 171–185.

- [62] Li J., Huang G., Ye M., Li M., Liu R., Mei Y., Dynamics of catalytic tubular microjet engines: Dependence on geometry and chemical environment, *Nanoscale.*, 3 (2011) 5083–5089.
- [63] Magdanz V., Guix M., Schmidt O.G., Tubular micromotors: from microjets to spermotors, *Robotics Biomim.*, 1 (2014) 11.
- [64] Mei Y., Huang G., Solovev A.A., Ureña E.B., Mönch I., Ding F., Reindl T., Fu R.K.Y., Chu P.K., Schmidt O.G., Versatile approach for integrative and functionalized tubes by strain engineering of nanomembranes on polymers, *Advanced Materials.*, 20 (2008) 4085–4090.
- [65] Solovev A.A., Mei Y., Ureña E.B., Huang G., Schmidt O.G., Catalytic microtubular jet engines self-propelled by accumulated gas bubbles, *Small*, 5 (2009) 1688–1692.
- [66] Sanchez S., Solovev A.A., Mei Y., Schmidt O.G., Dynamics of biocatalytic microengines mediated by variable friction control, *J Am Chem Soc.*, 132 (2010) 13144–13145.
- [67] Gennes P., *Soft Matter* (Nobel Lecture), *Angewandte Chemie International Edition in English.*, 31 (1992) 842–845.
- [68] Lattuada M., Hatton T.A., Synthesis, properties and applications of Janus nanoparticles, *Nano Today.*, 6 (2011) 286–308.
- [69] Li X., Chen L., Cui D., Jiang W., Han L., Niu N., Preparation and application of Janus nanoparticles: Recent development and prospects, *Coord Chem Rev.*, 454 (2022) 214318.
- [70] Wei J., Liu Y., Li Y., Zhang Z., Meng J., Xie S., Li X., Photothermal Propelling and Pyroelectric Potential-Promoted Cell Internalization of Janus Nanoparticles and Pyroelectrodynamical Tumor Therapy, *Adv Healthc Mater.*, (2023) 2300338.
- [71] Eren Demirbukan S., Yurdabak Karaca G., Kaya H. K., Oksuz L., Garipcan B., Uygun Oksuz A., Kuralay F., Paclitaxel-conjugated phenylboronic acid-enriched catalytic robots as smart drug delivery systems, *Materials Today Chemistry*, 26 (2022) 101172.
- [72] Mei Y., Solovev A.A., Sanchez S., Schmidt O.G., Rolled-up nanotech on polymers: From basic perception to self-propelled catalytic microengines, *Chem Soc Rev.*, 40 (2011) 2109–2119.
- [73] Dong R., Zhang Q., Gao W., Pei A., Ren B., Highly efficient light-driven TiO₂-Au Janus Micromotors, *ACS Nano*, 10 (2016) 839–844.
- [74] Gao W., Pei A., Wang J., Water-driven micromotors, *ACS Nano*, 6 (2012) 8432–8438.
- [75] Li J., Li T., Xu T., Kiristi M., Liu W., Wu Z., Wang J., Magneto-Acoustic Hybrid Nanomotor, *Nano Lett.*, 15 (2015) 4814–4821.
- [76] Gao W., Sattayasamitsathit S., Manesh K.M., Weihs D., Wang J., Magnetically powered flexible metal nanowire motors, *J Am Chem Soc.*, 132 (2010) 14403–14405.
- [77] Ahmed D., Baasch T., Jang B., Pane S., Dual J., Nelson B.J., Artificial Swimmers Propelled by Acoustically Activated Flagella, *Nano Lett.*, 16 (2016) 4968–4974.
- [78] Yuan K., Bujalance-Fernández J., Jurado-Sánchez B., Escarpa A., Light-driven nanomotors and micromotors: envisioning new analytical possibilities for bio-sensing, *Microchimica Acta.*, (2020) 187-581.
- [79] Çetinel A. (2017). Gözenekli Silikon Kalıpların Elde Edilmesi, Elektrodepozisyon Yöntemi İle Gözenekli Silikon Kalıplar Üzerinde Metalik Co Ve Ag Nanoyapıların Büyütülmesi, Yapısal Ve Optiksel Karakterizasyonu, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
- [80] Wang H., Pumera M., Fabrication of micro/nanoscale motors, *Chem Rev.*, 115 (2015) 8704–8735.
- [81] Puigmartí-Luis J., Sevim S., Pellicer E., Jang B., Chatzipirpiridis G., Chen X.Z., Nelson B.J., Pané S., Magnetically and chemically propelled nanowire-based swimmers, in: *Magnetic Nano- and Microwires: Design, Synthesis, Properties and Applications*, Elsevier, (2020) 777–799.
- [82] Shen H., Cai S., Wang Z., Ge Z., Yang W., Magnetically driven microrobots: Recent progress and future development, *Mater Des.*, 227 (2023) 111735.
- [83] Li J., Sattayasamitsathit S., Dong R., Gao W., Tam R., Feng X., Ai S., Wang J., Template electrosynthesis of tailored-made helical nanoswimmers, *Nanoscale*, 6 (2014) 9415–9420.
- [84] Schmidt O. G., Eberl K., Thin solid films roll up into nanotubes, *Nature Research Akademies*, 410 (2001) 168.
- [85] Wang L., Hao X., Gao Z., Yang Z., Long Y., Luo M., Guan J., Artificial nanomotors: Fabrication, locomotion characterization, motion manipulation, and biomedical applications, *Interdisciplinary Materials*, 1 (2022) 256–280.
- [86] Xuan M., Wu Z., Shao J., Dai L., Si T., He Q., Near Infrared Light-Powered Janus Mesoporous Silica Nanoparticle Motors, *J Am Chem Soc.*, 138 (2016) 6492–6497.
- [87] Bell D.J., Leutenegger S., Hammar M.K., Dong L., Nelson B.J., Flagella-Like Propulsion for Microrobots Using a Nanocoil and a Rotating Electromagnetic Field, 2007 IEEE International

- Conference on Robotics and Automation (2007),1128-1133.
- [88] Ismagilov R.F., Schwartz A., Bowden N., Whitesides G.M., Autonomous movement and self-assembly, *Angewandte Chemie - International Edition*. 41 (2002) 652–654.
- [89] Fournier-Bidoz S., Arsenault A.C., Manners I., Ozin G.A., Synthetic self-propelled nanorotors, *Chemical Communications*. (2005) 441–443.
- [90] Zhang L., Abbott J.J., Dong L., Kratochvil B.E., Bell D., Nelson B.J., Artificial bacterial flagella: Fabrication and magnetic control, *Appl Phys Lett*. 94 (2009) 064107.
- [91] Zhang L., Abbott J.J., Dong L., Peyer K.E., Kratochvil B.E., Zhang H., Bergeles C., Nelson B.J., Characterizing the swimming properties of artificial bacterial flagella, *Nano Lett*. 9 (2009) 3663–3667.
- [92] Calvo-Marzal P., Manesh K.M., Kagan D., Balasubramanian S., Cardona M., Flechsig G.U., Posner J., Wang J., Electrochemically-triggered motion of catalytic nanomotors, *Chemical Communications*. (2009) 4509–4511.
- [93] Howse J.R., Jones R.A.L., Ryan A.J., Gough T., Vafabakhsh R., Golestanian R., Self-Motile Colloidal Particles: From Directed Propulsion to Random Walk, *Phys Rev Lett*. 99 (2007) 048102.
- [94] Kagan D., Laocharoensuk R., Zimmerman M., Clawson C., Balasubramanian S., Kang D., Bishop D., Sattayasamitsathit S., Zhang L., Wang J., Rapid delivery of drug carriers propelled and navigated by catalytic nanoshuttles, *Small*, 6 (2010) 2741–2747.
- [95] Kagan D., Benchimol M.J., Claussen J.C., Chuluun-Erdene E., Esener S., Wang J., Acoustic droplet vaporization and propulsion of perfluorocarbon-loaded microbullets for targeted tissue penetration and deformation, *Angewandte Chemie - International Edition*. 51 (2012) 7519–7522.
- [96] Zhang J., Zhang K., Hao Y., Yang H., Wang J., Zhang Y., Zhao W., Ma S., Mao C., Polydopamine nanomotors loaded indocyanine green and ferric ion for photothermal and photodynamic synergistic therapy of tumor, *J Colloid Interface Sci*. 633 (2023) 679–690.
- [97] Zhang Y., Zhang K., Yang H., Hao Y., Zhang J., Zhao W., Zhang S., Ma S., Mao C., Highly Penetrable Drug-Loaded Nanomotors for Photothermal-Enhanced Ferroptosis Treatment of Tumor, *ACS Appl Mater Interfaces*. 15 (2023) 14099–14110.
- [98] Guo M., Ling J., Xu X., Ouyang X., Delivery of Doxorubicin by Ferric Ion-Modified Mesoporous Polydopamine Nanoparticles and Anticancer Activity against HCT-116 Cells *In vitro*, *Int J Mol Sci*. 24 (2023) 6854.
- [99] Dutta D., Sailapu S.K., Biomedical Applications of Nanobots, in: *Intelligent Nanomaterials for Drug Delivery Applications*, Elsevier, (2020) 179–195.
- [100] Liu L., Gao J., Wilson D.A., Tu Y., Peng F., Fuel-Free Micro-/Nanomotors as Intelligent Therapeutic Agents, *Chem Asian J*., 14 (2019) 2325–2335.
- [101] Chen M., Ma E., Xing Y., Xu H., Chen L., Wang Y., Zhang Y., Li J., Wang H., Zheng S., Dual-Modal Lateral Flow Test Strip Assisted by Near-Infrared-Powered Nanomotors for Direct Quantitative Detection of Circulating MicroRNA Biomarkers from Serum, *ACS Sens*., 8 (2023) 757–766.
- [102] Yuan K., Bujalance-Fernández J., Jurado-Sánchez B., Escarpa A., Light-driven nanomotors and micromotors: envisioning new analytical possibilities for bio-sensing, *Microchimica Acta*, (2020) 187-581.
- [103] Campuzano S., Orozco J., Kagan D., Guix M., Gao W., Sattayasamitsathit S., Claussen J.C., Merkoçi A., Wang J., Bacterial isolation by lectin-modified microengines, *Nano Lett*., 12 (2012) 396–401.
- [104] Balasubramanian S., Kagan D., Jack Hu C.-M., Campuzano S., Lobo-Castañón M.J., Lim N., Kang D.Y., Zimmerman M., Zhang L., Wang J., Micromachine-Enabled Capture and Isolation of Cancer Cells in Complex Media, *Angewandte Chemie*., 123 (2011) 4247–4250.
- [105] Esteban-Fernández De Ávila B., Angsantikul P., Ramírez-Herrera D.E., Soto F., Teymourian H., Dehaini D., Chen Y., Zhang L., Wang J., Hybrid biomembrane-functionalized nanorobots for concurrent removal of pathogenic bacteria and toxins, *Medical Robots*, 3 (2018) 18.
- [106] Xu Y., Wang H., Luan C., Liu Y., Chen B., Zhao Y., Aptamer-based hydrogel barcodes for the capture and detection of multiple types of pathogenic bacteria, *Biosens Bioelectron*, 100 (2018) 404–410.
- [107] Hoop M., Shen Y., Chen X.Z., Mushtaq F., Iuliano L.M., Sakar M.S., Petruska A., Loessner M.J., Nelson B.J., Pané S., Magnetically Driven Silver-Coated Nanocoils for Efficient Bacterial Contact Killing, *Adv Funct Mater*., 26 (2016) 1063–1069.
- [108] Vilela D., Stanton M.M., Parmar J., Sánchez S., Microbots Decorated with Silver Nanoparticles Kill Bacteria in Aqueous Media, *ACS Appl Mater Interfaces*., 9 (2017) 22093–22100.

- [109] Kiristi M., Singh V. v., Esteban-Fernández De Ávila B., Uygun M., Soto F., Aktaş Uygun D., Wang J., Lysozyme-Based Antibacterial Nanomotors, *ACS Nano*, 9 (2015) 9252–9259.
- [110] Wu Y., Si T., Shao J., Wu Z., He Q., Near-infrared light-driven Janus capsule motors: Fabrication, propulsion, and simulation, *Nano Res.*, 9 (2016) 3747–3756.
- [111] Gao W., Ávila B.E.F., Zhang L., Wang J., Targeting and isolation of cancer cells using micro/nanomotors, *Adv Drug Deliv Rev.*, 125 (2018) 94–101.
- [112] Gao W., Kagan D., Pak O.S., Clawson C., Campuzano S., Chuluun-Erdene E., Shipton E., Fullerton E.E., Zhang L., Lauga E., Wang J., Cargo-towing fuel-free magnetic nanoswimmers for targeted drug delivery, *Small*, 8 (2012) 460–467.
- [113] Wu Y., Lin X., Wu Z., Möhwald H., He Q., Self-propelled polymer multilayer janus capsules for effective drug delivery and light-triggered release, *ACS Appl Mater Interfaces.*, 6 (2014) 10476–10481.
- [114] Liu K., Ou J., Wang S., Gao J., Liu L., Ye Y., Wilson D.A., Hu Y., Peng F., Tu Y., Magnesium-based micromotors for enhanced active and synergistic hydrogen chemotherapy, *Appl Mater Today*, 20 (2020) 100694.
- [115] Ma X., Hortelão A.C., Patiño T., Sánchez S., Enzyme Catalysis to Power Micro/Nanomachines, *ACS Nano*. 10 (2016) 9111–9122.
- [116] Moran J.L., Posner J.D., Phoretic Self-Propulsion, *Annu Rev Fluid Mech.* 49 (2017) 511–540.
- [117] Wang W., Zhou C., A Journey of Nanomotors for Targeted Cancer Therapy: Principles, Challenges, and a Critical Review of the State-of-the-Art, *Adv Healthc Mater.* 10 (2021) 2001236.
- [118] Wang W., Castro L.A., Hoyos M., Mallouk T.E., Autonomous motion of metallic microrods propelled by ultrasound, *ACS Nano*. 6 (2012) 6122–6132.
- [119] Aghakhani A., Yasa O., Wrede P., Sitti M., Acoustically powered surface-slipping mobile microrobots, *National Acad Sciences* 117 (2020) 3469–3477
- [120] Ren L., Nama N., McNeill J.M., Soto F., Yan Z., Liu W., Wang W., Wang J., Mallouk T.E., 3D steerable, acoustically powered microswimmers for single-particle manipulation, 5 (2019) eaax3084 (1-10).
- [121] McNeill J.M., Nama N., Braxton J.M., Mallouk T.E., Wafer-Scale Fabrication of Micro- To Nanoscale Bubble Swimmers and Their Fast Autonomous Propulsion by Ultrasound, *ACS Nano*. 14 (2020) 7520–7528.
- [122] Li Z., Zhang H., Wang D., Gao C., Sun M., Wu Z., He Q., Reconfigurable Assembly of Active Liquid Metal Colloidal Cluster, *Angewandte Chemie*. 132 (2020) 20056–20060.
- [123] Yan X., Zhou Q., Vincent M., Deng Y., Yu J., Xu J., Xu T., Tang T., Bian L., Wang Y.-X.J., Kostarelos K., Zhang L., Multifunctional biohybrid magnetite microrobots for imaging-guided therapy, eaaq1155 2017.
- [124] Jiang H.R., Yoshinaga N., Sano M., Active motion of a Janus particle by self-thermophoresis in a defocused laser beam, *Phys Rev Lett.* 105 (2010).
- [125] Buttinoni I., Volpe G., Kümmel F., Volpe G., Bechinger C., Active Brownian Motion Tunable by Light, (2011).
- [126] Wu Z., Si T., Gao W., Lin X., Wang J., He Q., Superfast Near-Infrared Light-Driven Polymer Multilayer Rockets, *Small*. 12 (2016) 577–582.
- [127] Zhou H., Yuan Y., Wang Z., Ren Z., Hu M., Lu J.K., Gao H., Pan C., Zhao W., Zhu B., Co-delivery of doxorubicin and quercetin by Janus hollow silica nanomotors for overcoming multidrug resistance in breast MCF-7/Adr cells, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp.* 658 (2023) 130654.
- [128] Wei F., Yin C., Zheng J., Zhan Z., Yao L., Rise of cyborg microrobot: Different story for different configuration, *IET Nanobiotechnol.* 13 (2019) 651–664.
- [129] Buss N., Yasa O., Alapan Y., Akolpoglu M.B., Sitti M., Nanoerythrocyte-functionalized biohybrid microswimmers, *APL Bioeng.* 4 (2020).