

**DEMİR OKSİT NANOPARÇACIKLARI ÜZERİNE
DESTEKLENMİŞ TABAKALI ÇİFT HİDROKSİTLERE ANTI-
KANSER İLAÇ TUTUKLANMASI VE TANECİK ŞEKLİNE
BAĞLI SALINIM DAVRANIŞLARI**

**ANTI-CANCER DRUG INTERCALATION INTO
LAYERED DOUBLE HYDROXIDES SUPPORTED ON
IRON OXIDE NANOPARTICLES AND PARTICLE-SHAPE-
DEPENDENT RELEASE BEHAVIOR**

GÜLSEVDE TUNCELLİ

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

KİMYA Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

2012

ANKARA Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma jürimiz tarafından **KİMYA ANABİLİM DALI** 'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof.Dr. Abdulkerim KARABAKAN

Üye (Danışman) : Prof.Dr. Birgül KARAN

Üye (İkinci Danışman) : Doç.Dr. Ahmet Nedim AY

Üye : Prof.Dr. Nurşen ALTUNTAŞ ÖZTAŞ

Üye : Doç.Dr. Eylem ÖZTÜRK

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından/...../..... tarihinde uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunca/...../..... tarihinde kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Fatma SEVİN DÜZ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Aileme,

DEMİR OKSİT NANOPARÇACIKLARI ÜZERİNE DESTEKLENMİŞ TABAKALI ÇİFT HİDROKSİTLERE ANTI-KANSER İLAÇ TUTUKLANMASI VE TANECİK ŞEKLİNE BAĞLI SALINIM DAVRANIŞLARI

GÜLSEVDE TUNCELLİ

ÖZ

Yüksek lisans tezi olarak hazırlanan bu çalışmada, manyetik yönlendirme ile hedef tümöre kanser ilacı olan 5-Florourasili taşıyacak olan ve bir manyetik çekirdek ile Tabakalı çift hidroksit kabuğundan oluşan nanokompozitler hazırlandı, kimyasal ve fiziksel yöntemler ile bu malzemelerin karakterizasyon çalışmaları yapıp, ilaç salınım davranışları incelendi. Ürünlerin kimyasal bileşimleri element analizleri ile incelenip, yapıları ise Toz XRD, FTIR, Elektronik Spektrum Analizleri, Manyetizasyon ve Zeta potansiyel ölçümleri ile aydınlatıldı. Yüzey alanlarının belirlenmesi için BET, morfolojik analizleri için SEM-EDS ve TEM kullanıldı. Isısal ve hidrolitik kararlılıkları TGA/DTA ile incelendi. 266 nm dalga boyundaki ilaç salınımı, UV-VIS spektrofotometre ile izlendi.

Çekirdek malzemesi olarak küresele yakın şekilli magnetit ve mekik şeklindeki hematit nanoparçacıkları, kabuk malzemesi olarak da tabakaları arasında nitrat iyonları içeren Mg-Al-TÇH kullanıldı. Tabakalar arasındaki nitrat iyonlarının kanser ilacı olan 5-FU ile yer değişimi gerçekleştirilerek biyo-nanokompozitler hazırlandı ve yapılan TGA analizi sonucu; 5-FU'nun tabakalar arasına tutuklanması ile ısısal kararlılığının arttığı görülmüştür. Ürünlerin morfolojik özelliklerinin ilaç salınım davranışlarına etkisi olup olmadığı incelendi ve gözlenen karmaşık salınım davranışları, bu tabakalı nanokompozitlerden ilaç salınımının birden fazla mekanizma üzerinden yürüdüğünü gösterdi. Salınım-zaman grafikleri çizilerek, herbir örnek için gözlenen salınım profiline uyan kinetik modeller belirlendi. Kanser ilacı taşıyan manyetik biyo-nanokompozitlerin, *in vitro* ilaç salınım davranışlarında şekil anizotropisinden kaynaklanan bir davranış farklılığı gözlenmedi. Ancak, *in vivo* koşullarda hedef substrat ile şekil-seçimli bir etkileşime girerek daha etkin olacağı beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tabakalı Çift Hidroksit, 5-Florourasil, Demiroksit nano küreleri, Magnetit, Hematit, Şekle bağlı ilaç salınım davranışı, Salınım kinetik modelleri.

Danışman: Prof. Dr. Birgül Karan, Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Anabilim Dalı

İkinci Danışman: Doç. Dr. Ahmet Nedim Ay, Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Anabilim Dalı

ANTI-CANCER DRUG INTERCALATION INTO LAYERED DOUBLE HYDROXIDES SUPPORTED ON IRON OXIDE NANOPARTICLES AND PARTICLE-SHAPE-DEPENDENT RELEASE BEHAVIOR

GÜLSEVDE TUNCELLİ

ABSTRACT

In this study, presented as a MSc thesis, nanocomposites for magnetic delivery of the cancer drug 5-Fluorouracil (5FU) to the target tumor were prepared for the first time by supporting layered double hydroxides (LDHs) on magnetic core particles. The materials were characterized with a variety of chemical and physical techniques and drug release behaviors were examined. Chemical compositions of the products were determined by elemental analysis, structures were illuminated with PXRD, FTIR, UV/Vis spectral techniques; magnetization, Zeta potential and BET surface area measurements. SEM-EDS and TEM were used for the morphological analysis of materials. Thermal stabilities were examined by TGA/DTA. Drug release profiles at 266 nm were obtained by UV-Vis spectrophotometer.

Nearly spherical magnetite and spindle-shaped hematite nanoparticles were used as the core materials. Mg-Al-LDH with interlayer nitrate ions was used as the shell material. Bio-nanocomposites were prepared by exchanging interlayer nitrate ions with the cancer drug 5-FU. TGA analysis results showed that the thermal stability of 5-FU was enhanced through intercalation into LDH layers. Effect of morphological properties on drug release was investigated and the observed complex drug release behavior indicated that more than one type of mechanism operates.

Suitable kinetic models fitting the observed release profile were determined for each sample by drawing the release versus time graphs. No significant change due to shape anisotropy was observed in *in vitro* release profiles however the nanocomposites are expected to be more effective in *in vivo* conditions, in terms of shape-selective interactions with the target substrate.

Keywords: Layered Double Hydroxide, 5-Fluorouracil, Iron oxide nano spheres, Magnetite, Hematite, Particle-shape-dependent release behavior, kinetic release models.

Advisor: Prof. Dr. Birgül Karan, Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Chemistry, Inorganic Chemistry Division.

Co-Advisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet Nedim Ay, Hacettepe University, Faculty of Science, Department of Chemistry, Inorganic Chemistry Division.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca, benden desteğini ve yardımını esirgemeyen, mesleğimi daha da sevmemi sağlayan sevgili hocam Prof. Dr. Birgül Karan'a; bana sunduğu maddi ve manevi yardımlarından ve özellikle samimiyetinden ötürü teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım boyunca vermiş olduğu büyük destek ve yardımlarından ötürü yardımcı danışmanım, sevgili hocam Doç. Dr. Ahmet Nedim Ay'a teşekkür ederim.

Anorganik Kimya Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma ve başta Bilsen Aytekin, Demet Baykan olmak üzere tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgili Hocam Yrd.Doç.Dr. Dursun Ali Köse'ye, çalışma arkadaşlarım Nazik Aydoğmuş'a, Süleyman Gökçe Ozan'a, Gökhan Elmacı'ya ve Deniz Konuk'a tüm destekleri, yardımları ve dostlukları için teşekkür ederim.

X-Işınları analizi çalışmalarımında laboratuvar imkanlarını sunan sevgili hocam Prof.Dr. Abidin Temel'e,

Çalışmamızı 011 D03 601 003 nolu proje ile destekleyen Hacettepe Üniversitesine,

Çalışmalarımızda kullandığımız 5-Florourasil maddesini temin eden SANDOZ İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.'ye teşekkür ederim.

Son olarak, tüm hayatım boyunca bana olan inançlarını asla kaybetmeyen, sundukları sonsuz sevgileri ve destekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan Anneme, Babama ve Kardeşime, sevgi ve desteğiyle bana güç veren hayat arkadaşım, sevgili Eşime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZ.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİ.....	2
2.1. Tabakalı Çift Hidroksitler	2
2.1.1. Yapıları ve Genel Özellikleri.....	2
2.1.2. Sentez Yöntemleri	4
2.1.2.1. Birlikte Çöktürme Yöntemi.....	4
2.1.2.2. İyon Değişim Yöntemi	5
2.1.2.3. Hidrotermal Yöntem	5
2.1.2.4. Yeniden Yapılandırma Yöntemi	5
2.1.3 Uygulama Alanları.....	6
2.1.3.1. Çevresel Uygulamalar	6
2.1.3.2. Endüstrideki Uygulamaları.....	7
2.1.3.3. Tıp ve Eczacılıktaki Uygulamaları.....	8
2.1.3.3.1. İlaç Tutuklanması ve Salınımı uygulamaları	9
2.1.3.3.2. Demiroksit@TÇH Nanokompozitleri İle Manyetik İlaç Taşınımı..	9
2.2. 5-Florourasil.....	14
2.2.1. 5-FU Taşıyan TÇH'ler.....	15
2.3. Çalışmanın Amacı.....	16
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	17
3.1. Kullanılan Maddeler	17
3.2. NO ₃ -TÇH Sentezi	17

3.3.	Hematit Sentezi	17
3.4.	5FU-TÇH Hazırlanması	18
3.5.	Magnetit@ NO ₃ -TÇH Hazırlanması	18
3.6.	Magnetit@5FU-TÇH Hazırlanması	18
3.7.	Hematit@NO ₃ -TÇH Hazırlanması.....	19
3.8.	Hematit@5FU-TÇH Hazırlanması	19
3.9.	Karakterizasyon Çalışmaları.....	19
3.9.1.	Kimyasal Analizler (C, H, N, Mg, Al, Fe).....	19
3.9.2.	Elektronik Spektrum Ölçümleri	19
3.9.3.	Manyetizasyon Ölçümleri	20
3.9.4.	Isısal Analizler.....	20
3.9.5.	FTIR Analizleri	20
3.9.6.	BET Analizleri	20
3.9.7.	Zeta Potansiyel Ölçümleri	20
3.9.8.	SEM-EDS Analizleri	20
3.9.9.	TEM Analizleri	20
3.9.10.	PXRD Analizleri.....	21
3.10.	İlaç Salınım Deneyleri.....	21
4.	DENEYSEL BULGULAR ve TARTIŞMA	23
4.1.	TÇH Kabuğunun Karakterizasyonu.....	23
4.1.1.	Toz X-ışını Kırınım Deseni Analizi	23
4.1.2.	FTIR Analizi	24
4.2.	Çekirdeğin Karakterizasyonu.....	25
4.2.1.	Magnetit.....	25
4.2.1.1.	Toz X-ışını Kırınım Deseni	25
4.2.1.2.	FTIR Analizi.....	26
4.2.2.	Hematit	26
4.2.2.1.	Toz X-ışını Kırınım Deseni	26
4.2.2.2.	FTIR Analizi	27
4.3.	Demir Oksit@TÇH Kompozitlerinin Karakterizasyonu.....	28
4.3.1.	Toz X-ışını Kırınım Deseni Analizleri	28
4.3.2.	FTIR Analizleri	30

4.3.3.	Isısal Analizler	32
4.3.4.	Elektronik Spektrum Analizi	33
4.3.5.	Ürünlerin Kimyasal Bileşimi	33
4.3.6.	Zeta Potansiyel Analizleri	35
4.3.7.	Manyetizasyon Ölçümleri	35
4.3.8.	Morfolojik Özellikleri	37
4.3.8.1.	M@5FU-TÇH	37
4.3.8.2.	H@5FU-TÇH.....	39
4.4.	5FU-TÇH, M@5FU-TÇH ve H@5FU-TÇH Örneklerinden 5-FU Salınımının in-vitro İncelenmesi.....	40
4.4.1.	5FU-TÇH Örneği İçin Salınım Grafiği ve Kinetiği.....	42
4.4.2.	M@5FU-TÇH Örneği için Salınım Grafiği ve Kinetiği.....	44
4.4.3.	H@5FU-TÇH Örneği için Salınım Grafiği ve Kinetiği.....	45
5.	SONUÇLAR	48
	KAYNAKLAR DİZİNİ	52
	EKLER DİZİNİ	63
	ÖZGEÇMİŞ	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Hidrotalsit mineralinin yapısı	2
Şekil 2.2.	TÇH'lerin yapısı	3
Şekil 2.3.	TÇH'lerde iyon değişimi.....	3
Şekil 2.4.	a) NO ₃ @TÇH, b) Cytidine-5'-monophosphate@TÇH, c) Adenosine-5'-monophosphate@TÇH, d) Guanosine-5'-monophosphate@TÇH, e) DNA@TÇH.....	6
Şekil 2.5.	TÇH içerisine DNA tutuklanmasının şematik gösterimi.....	9
Şekil 2.6.	TÇH-ilaç nanohibritinin hücre içerisine alınması, taşınması ve salınması aşamalarının şematik gösterimi.....	11
Şekil 2.7.	Manyetik ilaç taşınımı ve salınımının şematik gösterimi	12
Şekil 2.8.	Küresel (a) ve elipsoid (b) parçacıkların biyolojik substrat ile etkileşiminin şematik gösterimi.....	14
Şekil 2.9.	5-florourasil molekülü.....	14
Şekil 2.10.	5-FU'nun rezonans yapıları.....	15
Şekil 3.1.	Fosfat tamponu içerisindeki 5-FU'nun 266nm deki kalibrasyon eğrisi.....	22
Şekil 4.1.	TÇH'nin toz XRD deseni.....	23
Şekil 4.2.	Nitrat iyonlarının tabakalar arasındaki eğik (tilted) yerleşimi	24
Şekil 4.3.	TÇH'nin FTIR spektrumu.....	24
Şekil 4.4.	Magnetitin toz XRD deseni.....	25
Şekil 4.5.	Magnetitin FTIR spektrumu.....	26
Şekil 4.6.	Hematitin toz XRD deseni.....	27

Şekil 4.7.	Hematitin FT-IR spektrumu.....	27
Şekil 4.8.	Hazırlanan örneklerin toz XRD desenleri A: NO ₃ -TÇH, B: Magnetit, C: Hematit, D: M@NO ₃ -TÇH, E: H@NO ₃ -TÇH, F: 5FU-TÇH, G: M@5FU-TÇH, H: H@5FU-TÇH.....	29
Şekil 4.9.	5FU molekülünün TÇH tabakaları arasına farklı pozisyonlardaki yerleşimleri.....	30
Şekil 4.10.	Hazırlanan örneklerin FTIR spektrumları.A: 5-FU, B: NO ₃ -TÇH, C: Magnetit, D: Hematit, E: M@NO ₃ -TÇH, F: H@NO ₃ -TÇH, G: 5FU-TÇH, H: M@5FU-TÇH, I: H@5FU-TÇH.....	31
Şekil 4.11.	Hazırlanan örneklerin TGA eğrileri A: 5FU, B: 5FU-TÇH, C: M@5FU-TÇH, D: H@5FU-TÇH.....	32
Şekil 4.12.	Hazırlanan örneklerin elektronik spektrumları A: M@5FU-TÇH, B: H@5FU-TÇH, C: 5FU-TÇH, D: 5FU...	33
Şekil 4.13.	Ürünlerin elektrostatik etkileşim yoluyla hücre zarına yaklaşması.....	35
Şekil 4.14.	Ürünlerin oda sıcaklığı manyetizasyon eğrileri.....	36
Şekil 4.15.	(A) Magnetit ve (B) M@5FU-TÇH nin TEM görüntüleri; (C), (D) M@5FU-TÇH nin HRTEM görüntüleri ve (E) M@5FU-TÇH nin SAED deseni.....	38
Şekil 4.16.	(A) İzotropik M@5FU-TÇH ve (B) anizotropik H@5FU-TÇH yapıları.....	38
Şekil 4.17.	Hematit ve H@5FU-TÇH için SEM görüntüleri.....	39
Şekil 4.18.	H@5FU-TÇH için (A) tepeden TEM görüntüsü, (B) SAED deseni, (C) ve (D) kabuğa ait HRTEM görüntüleri.....	40
Şekil 4.19.	5FU-TÇH'den 5FU'nun zamana karşı salınımı.....	42
Şekil 4.20.	Tabakalı bir matriksten derişim, difüzlenebilirlik ve tabaka kalınlıkları için optimize edilmiş salınım profili (NL= tabaka sayısı).....	43

Şekil 4.21.	M@ 5FU-TÇH'den 5FU'nun salınım grafiği.....	44
Şekil 4.22.	H@5FU-TÇH'den 5FU'nun salınım grafiği.....	46
Şekil 4.23.	5FU-TÇH, M@5FU-TÇH ve H@5FU-TÇH örneklerinden ilaç salınımının şematik gösterilişi.....	47

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1.	Ürünlerin kimyasal bileşimi.....	34
Tablo 4.2.	Ürünlerin bazı karakteristik özellikleri	36
Tablo 4.3.	5FU-TÇH 'ye uygulanan kinetik modeller için elde edilen R^2 değerleri	43
Tablo 4.4	M@5FU-TÇH ye uygulanan kinetik modeller için elde edilen R^2 değerleri.....	45
Tablo 4.5.	H@5FU-TÇH ye uygulanan kinetik modeller için elde edilen R^2 değerleri.....	45
Tablo 5.1.	Ürünlerin manyetik özelliklerinin ve ilaç taşıma kapasitelerinin benzer Demir Oksit@TÇH sistemleriyle karşılaştırılması.....	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

DDS	Dekarbonize/Deiyonize Su
LDH	Layered Double Hydroxide
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
5FU	5-Fluorouracil
M@NO₃-TÇH	Magnetit@NO ₃ -TÇH (magnetit çekirdeği üzerine desteklenmiş nitratl \u00c4 TÇH)
M@5FU-TÇH	Magnetit@5FU-TÇH (magnetit çekirdeği üzerine desteklenmiş 5-FU tutuklanmış TÇH)
H@NO₃-TÇH	Hematit@NO ₃ -TÇH (hematit çekirdeği üzerine desteklenmiş nitratl \u00c4 TÇH)
H@5FU-TÇH	Hematit@5FU-TÇH (hematit çekirdeği üzerine desteklenmiş 5-FU tutuklanmış TÇH)
PXRD	Powder X-Ray Diffraction (Toz X-Işıını Kırınımı)
TEM	Tunnelling Electron Microscopy (Tünellemeli Elektron Mikroskobu)
SEM	Scanning Electron Microscopy (Taramalı Elektron Mikroskobu)
TGA	Thermal Gravimetric Analysis (Termogravimetrik Analiz)
TÇH	Tabakalı Çift Hidroksit
XRD	X-Ray Diffraction (X-Işıını Kırınımı)
DTA	Differential Thermal Analysis (Türevsel Isısal Analiz)

1. GİRİŞ

Doğada bol miktarda bulunan kil mineralleri, eski uygarlıklardan beri şifa amacıyla kullanılmıştır. Bu şifalı killerin; termal çamur uygulamaları ile romatizma, eklem iltihabı, kas-iskelet rahatsızlıkları, deri hastalıkları ve alerji gibi birçok hastalığa iyi geldiği eskiden beri bilinen bir gerçektir. Anyonik killer olarak da bilinen Tabakalı Çift Hidroksitler (TÇH), kil minerallerinin önemli bir grubunu oluşturmaktadır. Doğal bir kil olan Hidrotalsit'e benzeyen TÇH'lerin i) sentezlerinin kolay ve ucuz olması, ii) yüksek adsorbsiyon, yüzey alan ve iyon değişim kapasitelerinin olması, iii) vücuda zararlarının (toksisitelerinin) düşük olması, iv) biyo uyumlu ve biyo ayrışabilir olmaları, v) enzimatik ve kimyasal bozunmaya karşı dirençli olmaları gibi özellikleri, bu maddelerin çevre korunmasında, endüstride, tıp, eczacılık ve biyomedikal uygulamalar gibi birçok alanda yaygın olarak kullanımına izin vermektedir. İlaç taşıma kapasiteleri yüksek olan bu killerdeki tabakalar arasına çeşitli ilaçlar yerleştirilerek, ilacın korunması ve vücut içerisinde salınımının sağlanabilmesi, kontrollü ilaç taşınımı ve salınımı açısından oldukça önemlidir. TÇH'lerin bu özgün özelliklerinin manyetik malzemelerle birleştirilmesi ise ilaç taşınım sistemlerine yeni bir bakış açısı kazandırmıştır.

Bu çalışmada; manyetik yönlendirme ile hedef tümöre bir kanser ilacı olan 5-florourasil (5-FU) taşıyacak olan ve bir manyetik çekirdek ile TÇH kabuğundan oluşan biyoanorganik nanokompozitlerin hazırlanması, hazırlanan malzemelerin kimyasal ve fiziksel yöntemler ile karakterizasyonu ve tanecik geometrisine bağlı olarak ilaç salınım davranışlarının incelenmesi amaçlanmaktadır. 5-FU kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan, antimetabolik ve farmasötik olarak etkin bir ilaçtır. Bu ilacı taşıyan biyouyumlu Mg-Al-TÇH 'nin küresel magnetit ve elipsoid hematit çekirdekleri üzerine kaplanmasıyla hazırlanan izotropik ve anizotropik nanokompozitlerden 5-FU'nun salınımı için elde edilecek bilgilerin; tıp ve eczacılıkta kontrollü ilaç depolanması, şekil-şeyimli ilaç taşınımı ve salınımı için önemli bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir.

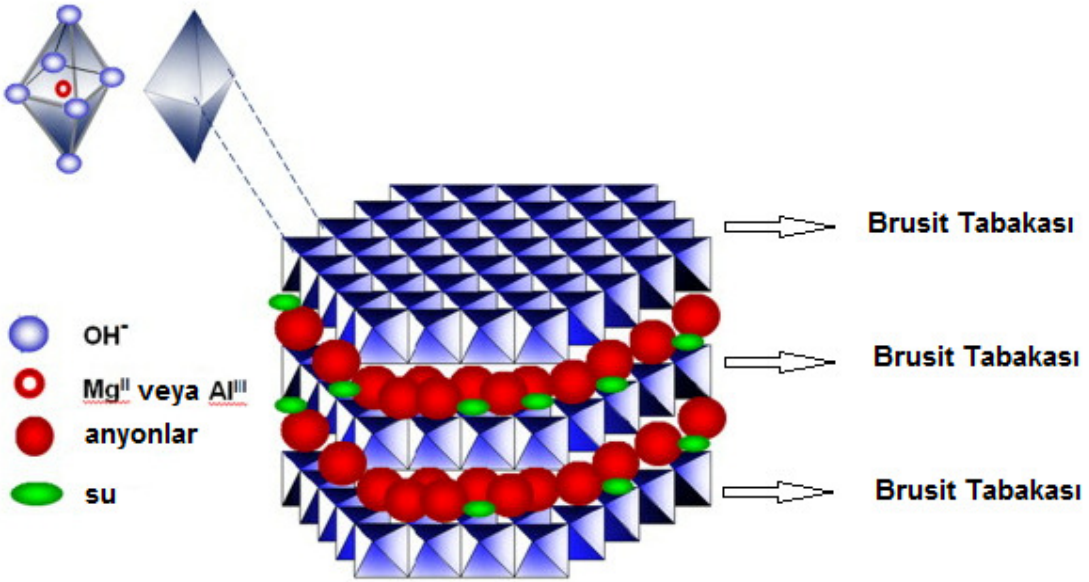
2. GENEL BİLGİLER

2.1. TABAKALI ÇİFT HİDROKSİTLER

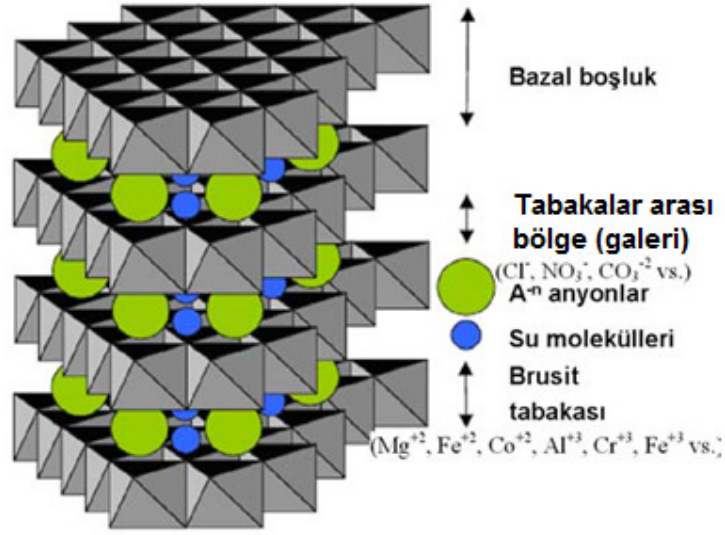
2.1.1. YAPILARI VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Anyonik killer veya hidrotalsit benzeri malzemeler olarak bilinen TÇH'ler, uluslararası literatürde "Layered Double Hydroxides (LDHs)" olarak bilinirler. Genel formülleri; $[M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}_{x/n}yH_2O]^{x-}$ şeklinde olan TÇH'ler için; M^{II} ve M^{III} iki ve üç değerli metal katyonlarını, A^{n-} ise tabakalar arasındaki pozitif yük yoğunluğunu dengeleyen n-değerli anyonu göstermektedir.

TÇH lerin yapıları, doğal bir mineral olan, hidrotalsite $[Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O]$ benzer (Şekil 2.1). TÇH ler (Şekil 2.2); pozitif yüklü brusit $[Mg(OH)_2]$ tabakalarından, tabakalar arasında pozitif yük yoğunluğunu dengeleyen anyonlardan ve tabakaları zayıf hidrojen bağlarıyla bir arada tutan su moleküllerinden oluşmaktadır [Rives, 2001; Duan & Evans, 2006]. Mg^{2+} iyonu oktahedral olarak OH^- anyonları ile sarılmıştır. Oluşan bu oktahedral yapıların birbiri üzerine istiflenmesi sonucu ise sonsuz sayıda tabakaya sahip örgüler oluşabilmektedir.

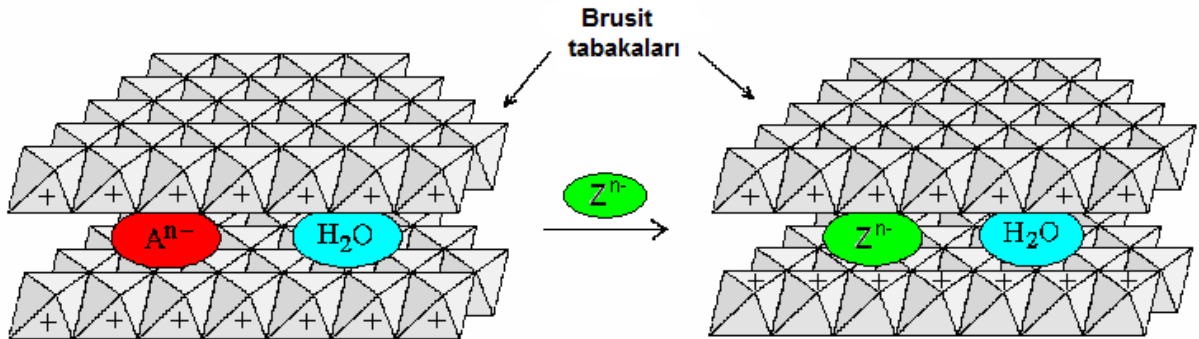


Şekil 2.1 Hidrotalsit mineralinin yapısı [Paredes vd., 2011]



Şekil 2.2 TÇH'lerin yapısı [Goh vd., 2008]

Tabakalar arasında bulunan anyonlar, uygun deney koşullarında diğer anyonlar ve moleküllerle yer değiştirebilir (Şekil 2.3). Böylece anorganik veya organik anyonlar, iyon değişimi, birlikte çöktürme veya yeniden yapılandırma yöntemleriyle hidroksit tabakaları arasına tutuklanabilir. Bu şekilde tabakaların kimyasal yapısının ve/veya tutuklanmış iyonların (moleküllerin) değiştirilmesiyle; kimyasal ve fiziksel özellikleri farklı birçok nano malzeme tasarlanabildiği gibi çeşitli uygulama malzemeleri de üretilebilir.



Şekil 2.3 TÇH'lerde iyon değişimi [Ay, 2007]

Sentez stratejisindeki bu esneklik, TÇH'lere çok geniş uygulama alanı kazandırmaktadır. Anyon değişim kapasiteleri yüksek olan bu sentetik killer;

- Ekolojik olarak istenmeyen anyonların seyreltik sulu atıklardan uzaklaştırılmasında,
- Yüksek sıcaklık anyon değişimine dirençli olduklarından nükleer reaktörlerin atık sularının işlenmesinde,
- Çevreyle-dost katalizörlerde,
- İyon değiştirici malzemelerde,
- Polimer katkı maddelerinde,
- Tıp ve eczacılıkta,
- Biyomedikal uygulamalarda (ilaç depolama, taşınım ve salınım uygulamalarında, antasit uygulamaları gibi) çeşitli alanlarda kullanılmaktadır [Zümreoglu-Karan & Ay, 2012].

2.1.2. SENTEZ YÖNTEMLERİ

TÇH'ler laboratuarda kolaylıkla sentezlenebilmektedir. TÇH'leri sentezlemek için; değişken veya sabit pH'da birlikte çöktürme, iyon değişimi, hidrotermal sentez, yeniden yapılandırma, sol-gel ve delaminasyon gibi çeşitli yöntemler vardır [Cavani vd., 1991]. Bu yöntemler içinde en yaygın kullanılan yöntemler birlikte çöktürme ve iyon değişim yöntemleridir.

2.1.2.1. Birlikte Çöktürme Yöntemi

Bilinen en basit ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir [Miyata & Kimura, 1973]. Bu yöntem ile öncelikle alkali hidroksit veya karbonat ile artan, azalan veya sabit pH'da M^{II} ve M^{III} tuzlarının titrasyon işlemi yapılır, sonrasında yaşlandırma, yıkama ve kurutma işlemleri gerçekleştirilerek TÇH sentezlenir. Genellikle pH 7-10 arasında ve geri soğutma sıcaklığı suyun kaynama noktasında tutularak yapılır.

2.1.2.2. İyon Değişim Yöntemi

İyon değişimi; yüksek iyon değişim kapasitesine sahip TÇH'lerin hazırlanması için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. İyon değişim tepkimelerinde genellikle NO_3^- iyonu destekli TÇH'ler kullanılır. TÇH'lerin anyonlara karşı seçicilikleri iyonik çap azaldıkça ve yük artmasıyla artar. TÇH'lerin anyon seçiciliği $\text{CO}_3^{2-} > \text{HPO}_4^{2-} > \text{SO}_4^{2-} > \text{OH}^- > \text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- > \text{I}^-$ sırasıyla gerçekleşmektedir [Rives, 2001]. TÇH'nin özellikle CO_3^{2-} iyonuna karşı seçiciliği oldukça yüksektir. CO_3^{2-} iyonu, tabakalar arasında kolaylıkla girer ve tabaka içerisindeki diğer iyonlarla kolaylıkla yer değiştirebilir. Ayrıca iyon değiştirme reaksiyonunda pH da önemli bir parametredir [Ay vd., 2011b].

TÇH tabakalarının kalınlıklarının hesaplanması için; toz XRD analizi bilinen en iyi yöntemdir. Toz XRD deseninde TÇH; keskin (003) ve (006) karakteristik yansıma piklerini verir. TÇH'lerin tabaka kalınlıkları; yansıma piklerine karşılık gelen 2θ değerlerinin, Bragg eşitliğinde ($n\lambda = 2d\sin\theta$) yerine yazılmasıyla elde edilen bazal genişlik (d) değerinden, brusit tabakalarının kalınlığının (4.8 Å) [Cavani vd., 1991; Newman & Jones, 1998] çıkarılması ile hesaplanır. Tabakalar arasında giren anyonların büyüklüğüne göre tabakalar arasındaki galerilerin yüksekliği değişmektedir (Şekil 2.4).

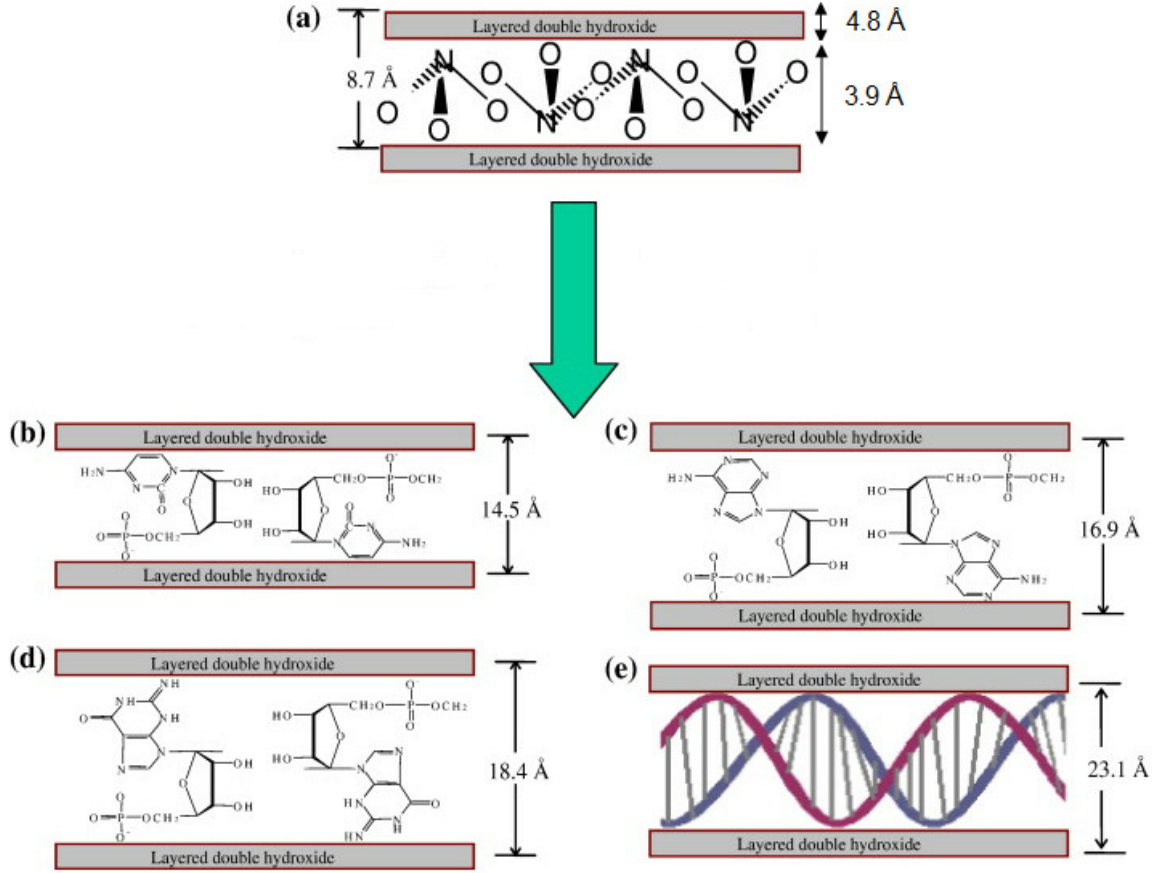
2.1.2.3. Hidrotermal Yöntem

Hidrotermal yöntemle TÇH sentezi; metal oksitlerle karışık hidroksitlerin hidrotermal koşullar altında sulu çözelti içerisinde çöktürülmesi işlemidir [Cavani vd., 1991; Kovanda vd., 2005]. Bu yöntemle amorf çöktürülen kristal yapıya, küçük kristaller büyük ve daha düzgün kristallere dönüştürülebilir. Böylelikle sentezlenen TÇH'lerin tane boyutu ve dağılımı kontrol edilebilmektedir. Sıcaklık, maddenin kristal yapısında etkilidir ve muamele süresi arttıkça yapıdaki su içeriği azalmaktadır.

2.1.2.4. Yeniden Yapılandırma Yöntemi

TÇH sentezi için kullanılan bir diğer yöntem de yeniden yapılandırma yöntemidir. Bu yöntem ile TÇH 400-500 °C sıcaklıklara ısıtılarak tabakalar arasında bulunan su molekülleri ve iyonlar yapıdan uzaklaştırılır ve tabakalı aktif hidroksitler elde edilir. Bu şekilde aktiflenmiş TÇH, su molekülleri ve anyonlarla etkileşime girdiğinde yeniden

başlangıçtaki TÇH yapısını kazanabilmektedir. Böylelikle istenilen anorganik ve/veya organik anyonları içeren TÇH'ler hazırlamak mümkündür [Goh vd., 2008].



Şekil 2.4 a) $\text{NO}_3@T\text{ÇH}$, b) Cytidine-5'-monophosphate@TÇH, c) Adenosine-5'-monophosphate@TÇH, d) Guanosine-5'-monophosphate@TÇH, e) DNA@TÇH [Choy vd., 2007].

2.1.3. UYGULAMA ALANLARI

2.1.3.1. Çevresel Uygulamalar

Çevre kirliliği son yıllarda ciddi bir tehlike olarak görülmektedir. TÇH'lerin sentezinin kolay ve ekonomik olması, yüksek anyon değiştirme potansiyeli, geniş yüzey alanına sahip olması çevresel uygulamalarda sıklıkla tercih edilmesini sağlamaktadır. Sulardan Cl^- , Br^- , SO_4^{2-} gibi anyonları ve iyonik geçiş metal kompleksleri gibi büyük

iyonları uzaklaştırma [Cavani vd., 1991], kalsine M-Al-TÇH'ler ile cam, kimyasal ve elektronik endüstrisinde atık sulardan florür uzaklaştırma [Lv vd., 2006], Mg-Fe-TÇH ile deniz suyundan fosfat uzaklaştırılması [Chitrakar vd., 2010], Zn-Al-Cl-TÇH ile nitrat uzaklaştırılması [Islam & Patel, 2010], Fe-Al-TÇH ile bromat iyonlarının uzaklaştırılması [Chitrakar vd., 2011], çeşitli Mg-Al-TÇH'lerin borat tutma özellikleri [Ay vd., 2007], katyonik ve anyonik formdaki ağır metalleri uzaklaştırmak için Mg-Al-TÇH- polimer kompozitleri [lorio vd., 2010] ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

TÇH'ler güçlü hidrofilik yüzeye sahip olduklarından dolayı hidrofobik organik bileşikler bağlamadaki etkileri düşüktür. Bu duruma çözüm olarak, TÇH'lerin anyonik yüzey aktif maddelerle modifiye edilerek hidrofobik molekülleri, fenollerini ya da boyaları adsorplama kapasitelerinin artırılmasına dayalı çalışmalar mevcuttur [Cornejo vd., 2008]. Ticari açıdan önemli iyonların, tarım kimyasallarının, kokuların ve boyaların TÇH'ler içerisine tutuklanmaları ile ilgili geniş ve sistematik çalışmalar bulunmaktadır [Khan vd., 2009].

TÇH'ler ile anyonik radyoaktif anyonların uzaklaştırılması veya hareketsiz hale getirilmesi üzerine de çalışmalar yapılmıştır [Yucca Mountain, 2011]. Uzun ömürlü ¹²⁹I uzaklaştırmada [Liang & Li, 2007; Thomas & Rajamathi, 2009], diğer fisyon ürünleri ⁷⁹Se [Wang vd., 2003; You vd., 2001; Hansen vd., 2009] ve ⁹⁹Tc [Wang & Gao, 2006; Phillips & Vanderperre, 2010] uzaklaştırmada TÇH'lerin kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır.

Hidrotalsit benzeri TÇH'ler baca gazlarından CO₂ ayrılması için istenilen yapı ve yüzey özelliklerine sahiptirler [Singh vd., 2009]. Mg-Al-CO₃-TÇH'ler 1.5 mol kg⁻¹'a varan CO₂ emilim kapasitesine sahiptir [Ram vd., 2006; Hutson & Atwood, 2009]. TÇH'lerden oluşan karışık oksitler NO_x bozunması, indirgenmesi ve depolanması işlemlerinde de kullanılabilir [Yu vd., 2007].

2.1.3.2. Endüstrideki Uygulamaları

Sentetik TÇH'ler cam, optik, çelik, plastik, tekstil gibi birçok endüstri alanında kullanılmaktadır. TÇH'lerin kalsinasyonu ile geniş yüzey alanına sahip ve güçlü özelliklere sahip katalizör veya katalizör destekleyici oksit karışımları meydana gelir. Kontrollü TÇH kalsinasyonu ile elde edilen oksit karışımlarının katalitik

uygulamalarına; polimerleşme, aldol kondenzasyonu, metan veya hidrokarbon buhar sentezi (Fischer-Tropsch), metanol sentezi, N₂O ayrıştırılması gibi örnekler verilebilir. [Galejova vd., 2009]

Anorganik TÇH sistemleri polimerlerin mekanik, ısısal ve kimyasal kararlılığını artırır. [Duan & Evans, 2006; Utracki vd., 2007].

Endüstriyel uygulama amacıyla son yıllarda yapılan çalışmalardan bazıları;

- Biyodizel oluşumunda yağların transesterleşmesi için kalsine edilmiş TÇH'lerin kullanımı [Schumaker vd., 2007; Brito vd., 2009],
- Li-Al-TÇH ile flavonon sentezi [French vd., 2010],
- Au-Mg-Al-TÇH ile alkollerin oksijenli oksidasyonu [Wang vd., 2010],
- Sn(IV) içeren TÇH'lerin sentezi ve oleik asit dönüşümündeki katalitik uygulamaları [Tong vd., 2010],
- Cu-TÇH ile fenol oluşumu için benzen hidroksillenmesi [Antonyraj & Kannan, 2011],
- TÇH'lerde tutuklu oksit karışımları ile uçucu organik bileşiklerin oksidasyonu [Kovanda & Jiratova, 2011],
- Yüksek enzimatik aktivite ile TÇH'lere enzim tutuklama [Benaissi vd., 2011],
- Optik ve Manyetik özellikteki hibrit malzemelerin TÇH tabakalarına tutuklanması [Lukashin vd., 2003; Almansa vd., 2008],
- Organik boyaların [Latterini vd., 2007; Gago vd., 2008] ve luminoporların [Sarakha vd., 2009] TÇH içerisine tutuklanarak istenilen optik özellikte nano yapıları malzemelerin oluşturulması şeklinde özetlenebilir.

2.1.3.3. Tıp ve Eczacılıktaki Uygulamaları

Mg₆Al₂(OH)₁₆CO₃·4H₂O biyomedikal uygulamalarda en çok kullanılan TÇH mineralidir. Yüksek antiasit aktivitesi ile nötürleştirme ajanıdır ve biyo uyumlu bir

maddedir [Peterson vd., 1993]. Antiasit performansı ve pH karakteri tabakalar arasında bulunan iyonlar ile kontrol edilebilir. Bu amaçla hazırlanan TALCID™ ve ALTACIDE™ antiasit ilaç olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.

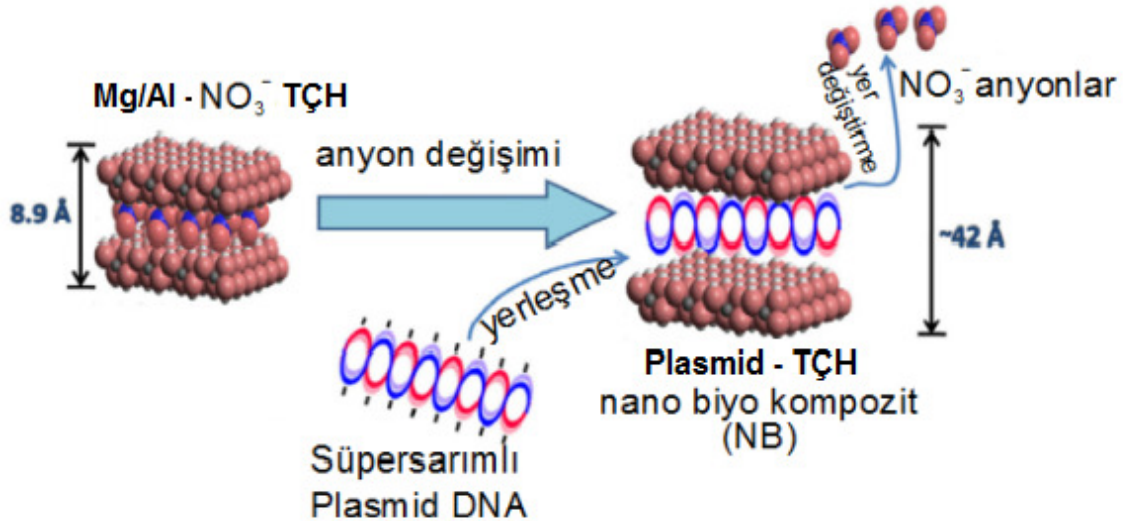
2.1.3.3.1. İlaç Tutuklanması ve Salınımı uygulamaları

TÇH'lerin en önemli uygulamalarından biri de; biyolojik aktiflik gösteren ilaçların tabakalar arasına tutuklanması, taşınımı ve isteğe bağlı olarak salıverilmesidir. Bu amaçla birçok non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar [del Arco vd., 2004], porfirinler [Tong vd., 2003], DNA [Masarudin vd., 2009], ve diğer nükleotidler, aminoasitler, polisakaritler ve vitaminler [Aisawa vd., 2006] gibi biyolojik aktif maddelerin TÇH tabakalarına tutuklanması üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Organik ilaç anyonlarını TÇH içerisine tutuklamak için kullanılan yöntemler şunlardır;

1-Birlikte Çöktürme Yöntemi: Bu yöntemde Mg^{2+} ve Al^{3+} gibi katyonlar anyonik ilaç içeren çözeltilerde birlikte çöktürülür. Çöktürme sırasında iyonik ilaç, ortamda bulunan Cl^- ya da NO_3^- gibi anorganik anyonlarla yarışarak TÇH içerisine girer.

2-İyon Değişimi Yöntemi: Öncü TÇH hazırlanır ve bu TÇH yapısındaki anyonlar ilaç molekülleri (veya DNA gibi makromoleküller) ile yer değiştirir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 TÇH içerisine DNA tutuklanmasının şematik gösterimi [Masarudin vd., 2009]

3-Kalsinasyon Yöntemi; Hazırlanan öncü TÇH kalsine edilir ve ilaç çözeltisi ile muamele edilir. Elde edilen TÇH-ilaç nanohibritlerinde tabaka kalınlığı artar.

İlaç taşıyıcıların;

- Fiziksel kararlılık göstermesi,
- Hücre zarlarından geçebilecek boyutta olması,
- İlaç taşıma kapasitelerinin yüksek olması,
- Enzimatik ve fotokimyasal bozunmaya karşı dirençli olması,
- Biyo-uyumlu ve biyo-ayrışabilir olması beklenir.

TÇH'ler bu özellikleri taşıyan "anorganik" ilaç depolayıcı ve taşıyıcılarıdır.

İlaç moleküllerinin, ev sahibi TÇH içerisinde enzimatik, fotokimyasal ve ısısal bozunmaya karşı direnç kazandığı gözlemlenmiştir [Oh vd., 2009].

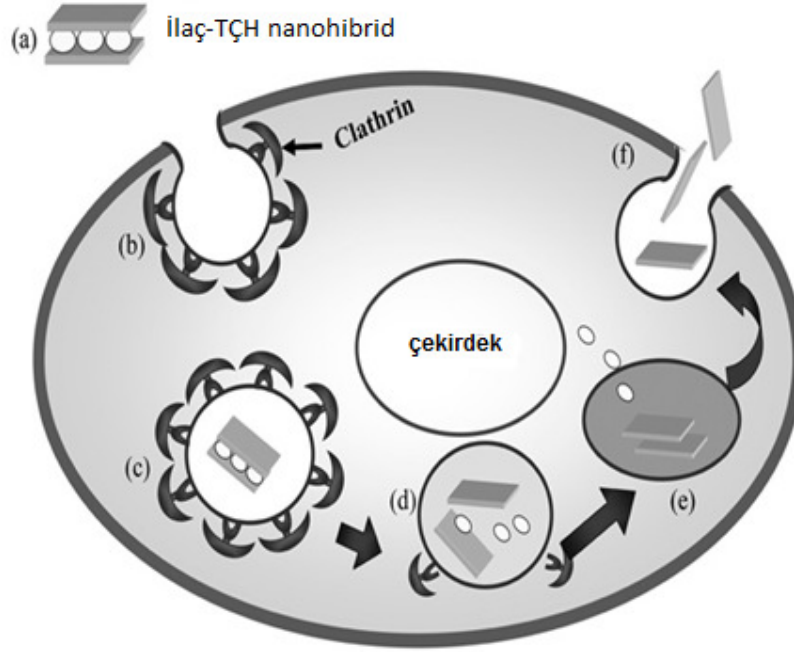
TÇH-ilaç nanohibritleri pozitif zeta potansiyeline sahiptir. Bu nedenle elektrostatik etkileşimle negatif yüklü hücre zarına yaklaşabilir ve yapışabilir.

Parçacıklar 500 nm den büyük olduğunda fagositoz yoluyla, 50-300 nm civarında olduğunda endositoz yoluyla hücre içerisine alınır. Hücre içerisine giren TÇH asidik ortamda kararsız olduğu için lizozomlar tarafından çözülür ve tabakalar arasında tutuklanmış olan biyomoleküller iyon değişim ile hücre içerisine salınır (Şekil 2.6).

TÇH-ilaç nanohibritinin hücre içerisine alınması, taşınması ve salınması şu aşamalarla gerçekleşir;

- a) İlaç-TÇH nanohibritleri hücre zarına yaklaşır.
- b) Bazı proteinlerle hücre içine alınır.
- c) Nanohibritler hücre içerisine taşınır.
- d) Zayıf asitliğe bağlı olarak TÇH'ler kısmen çözünür.
- e) Lizozomlarda ilaçlar salınır.

f) TÇH'ler ekzositoz yolu ile hücre dışına atılır.



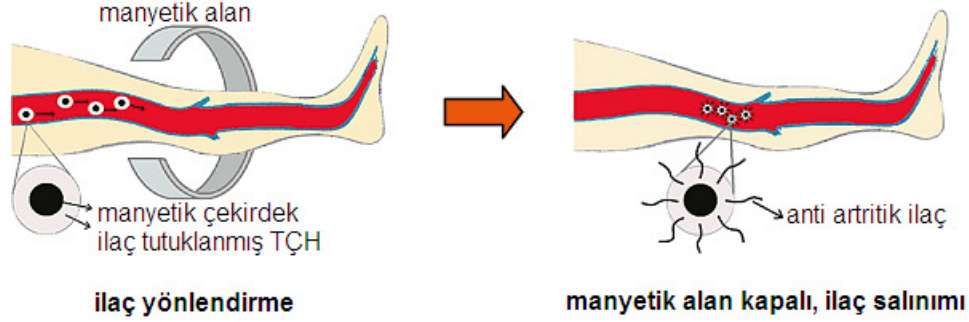
Şekil 2.6 TÇH-ilaç nanohibritinin hücre içersine alınması, taşınması ve salınması aşamalarının şematik gösterimi [Oh vd., 2009]

2.1.3.3.2. Demiroksit@TÇH Nanokompozitleri İle Manyetik İlaç Taşınımı

TÇH lerin ilaç tutuklama ve taşıma özelliklerin manyetik malzemelerle birleştirilmesi ilaç taşınım sistemlerine yeni bir bakış getirmiştir. Biyomolekül içeren TÇH'ler bir manyetik çekirdek üzerine desteklenerek anorganik nanokompozitler hazırlanır. Bu malzemeler, manyetik ilaç taşınımı için kullanılabilir, dışarıdan uygulanacak manyetik alan ile istenilen bölgeye taşınıp orada ilaç salınımı gerçekleşebilir (Şekil 2.7).

1970 yılının ortalarından itibaren mikrometre ve nanometre boyutundaki manyetik parçacıkların, biyolojik ve medikal uygulamalarda geniş kullanım alanı bulunmaktadır. Biyolojik uygulamalarda kullanılan manyetik parçacıkların genellikle oda sıcaklığında süperparamanyetik (dış manyetik alan kaldırıldığında manyetik özelliğin kaybolması) davranış sergilemeleri, yüksek manyetik doygunlukta, biyo uyumlu olmaları, yüzey etkileşimli fonksiyonlara sahip olmaları ve uygun büyüklükte olmaları beklenir. 100 nm'den büyük manyetik parçacıklar, manyetik çekim için uygun ve manyetik alan

içerisinde kolaylıkla tutulabilmelerine rağmen dokulardan geçebilmesi için 100 nm'den küçük olmaları tercih edilir.



Şekil 2.7 Manyetik ilaç taşınımı ve salınımının şematik gösterimi [Ay vd., 2009]

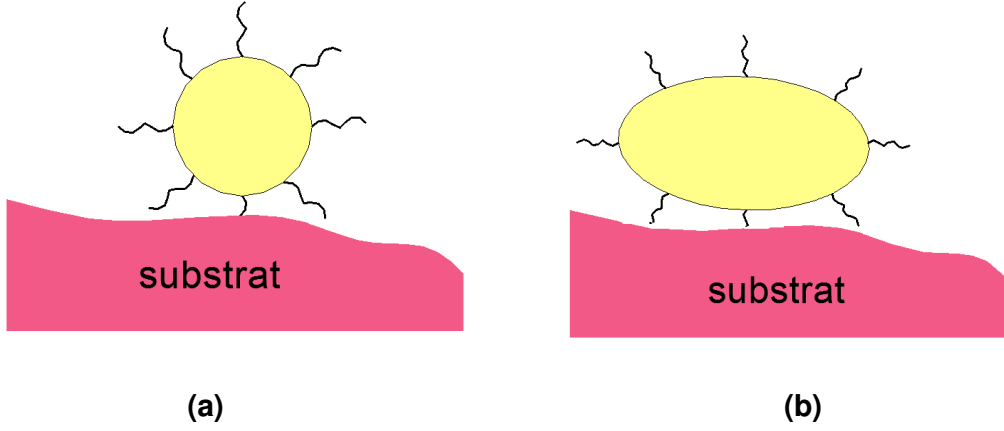
Manyetik ilaç taşınımında kullanılan demir oksitler genellikle magnetit, hematit, maghemit ve magnezyum ferrit yapılarıdır. Magnetit; formülü Fe_3O_4 olarak bilinen demir (II,III) oksit bileşiğidir. Siyah-kahve rengindeki magnetit, ferrimanyetik bir kompozittir. Hematit; ($\alpha-Fe_2O_3$), doğada volkanik faaliyetler sonucu oluşmuş, genellikle durgun sularda ve kaplıca sularında bulunan demir oksit mineralidir. Yumuşak manyetik bir malzeme olan hematit; kırmızımsı-kahve renginde, rombohedral kristal yapıda, antiferromanyetik özelliğe sahiptir. Maghemit; ($\gamma-Fe_2O_3$), magnetitin oksidasyonu ile oluşan ve yapısı magnetite benzeyen, ferrimanyetik özelliğe sahip bir demir oksit bileşiğidir. Magnezyum ferrit; ($MgFe_2O_4$) ise manyetik özelliğe sahip, n-tipi yarı iletken bir kompozittir [Schwertmann vd., 1991].

Demir oksit bazlı nano malzemeler biyopolimerlerle [Cuyper vd., 2006; Donadel vd., 2008; Dutz vd., 2007], altın ile [Wei vd., 2008], silika ile [Santra vd., 2001; Ge vd., 2009; Vogt vd., 2010] ve hidroksiapatit ile [Deb vd., 2003] kaplanarak çeşitli biyomedikal çalışmalar yapılmıştır. Bu malzemelere çeşitli biyomoleküllerin eklenmesiyle daha işlevsel sistemler oluşturulabilir [Berry vd., 2003].

TÇH ile kaplanmış demiroksit kürelerine ilaç tutuklanması da ilaç taşıma sistemlerinde etkili bir yoldur. Bu şekilde yapılan çalışmalardan bazıları;

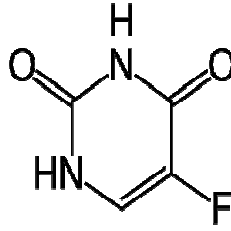
- Küresel magnezyum ferrit üzerine kaplanmış Zn-Al-TÇH içerisine birlikte çöktürme yöntemi ile 5-aminosalisilik asit tutuklanması [Zhang vd., 2005],
- Küresel magnetit çekirdekleri üzerine kaplanmış Mg-Al-CO₃-TÇH üzerine çeşitli yöntemlerle SiO₂ tutturulması ve biyofonksiyonlandırılması [Shao vd., 2011],
- FeO_x/Fe-TÇH küreleri üzerine kaplanmış Mg-Al-TÇH içerisine aspirin tutuklanması [Carja vd., 2007],
- Magnezyum ferrit küreleri üzerine kaplanmış Mg-Al-TÇH içerisine diklofenak tutuklanması [Zhang vd., 2009a,b],
- Magnezyum ferrit küreleri üzerine kaplanmış Mg-Al-TÇH içerisine ibuprofen ve glukuronik asit tutuklanması [Ay vd., 2009],
- Magnetit küreleri üzerine kaplanmış Mg-Al-TÇH içerisine doxifloridin tutuklanması [Pan vd., 2011],
- Elipsoid hematit çekirdekleri üzerine kaplanmış Mg-Al-TÇH içerisine salisilat iyonlarının tutuklanması [Ay vd., 2011] mevcuttur.

İlaç taşıyan taneciklerin şekli ve seçiciliği, çeşitli biyolojik ve biyofiziksel işlemler için önemlidir. Tanecik şeklinin ve seçiciliğinin hedef dokuya etkisi üzerine bazı çalışmalar yapılmıştır [Nicole vd., 2012]. Nano-boyuttaki ilaç taşıyıcıların geniş yüzey alanına sahip olmaları önemli bir parametredir. Küresel şekle sahip parçacıklarda hacim ve yüzey arasında uygun bir oran vardır, bu durumda yüzey gerilimi en aza iner ve uygun koşullar altında küresel şekil otomatik olarak oluşur. Buna rağmen farklı şekillerdeki taneciklerin hedeflenen dokuda istenilen biyo yayılmayı daha iyi sergilemesi beklenmektedir [Geng vd., 2007]. Örneğin, elipsoid parçacıklar aynı hacimdeki küresel parçacıklardan daha etkin bir şekilde biyolojik yüzeye yapışır. Küresel olmayan parçacıklar benzer yapışma gücündeki küresel parçacıklara göre daha fazla ilaç taşıyabilir, tanı ve görüntüleme etkileri daha gelişmiştir. (Şekil 2.8)



Şekil 2.8 Küresel (a) ve elipsoid (b) parçacıkların biyolojik substrat ile etkileşiminin şematik gösterimi

2.2. 5-FLOROURASİL



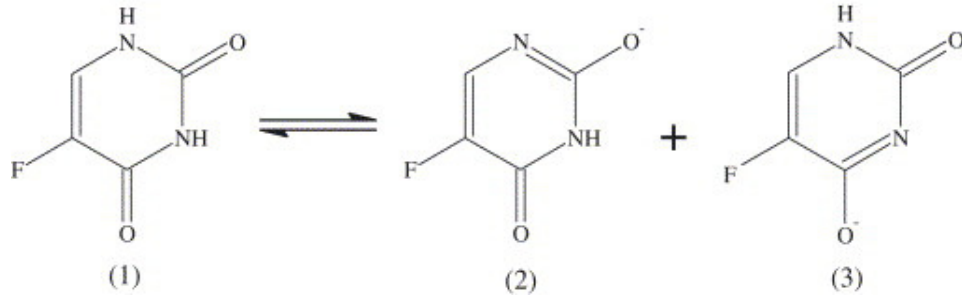
Şekil 2.9 5-florourasil molekülü

5-FU, yaklaşık kırk yıldır kemoterapi ajanı olarak kullanılan bir antimetabolittir. Özellikle sindirim sistemi kanserlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. 5-FU'nun insan vücudunda mide ve bağırsaklara, sinir sistemine, cilde ve kalbe olumsuz yan etkisi olabilmekte ancak kontrollü bir salınım sistemiyle yan etkisi düşürülebilmektedir.

5-FU'nun çeşitli olumsuz yan etkilerinin olması, ışığa karşı duyarlı olup, sudaki çözünürlüğünün düşük olması 5-FU'nun kullanım alanının kısıtlanmasına neden olmuştur. Bu nedenle uygun bir tutuklama, kontrollü taşınım ve salınım sisteminin seçilmesi ile 5-FU'nun yan etkilerinin düşürülmesi ve korunabilmesi sağlanabilmektedir. Bu amaçla poly (Mso-propylacrylamide-co-acrylic acid), poly-(2-

hydroxyethyl methacrylate) ve chitosan/polyethylene glikol gibi birçok polimerik nanoparçacıklar 5-FU taşıyıcı olarak kullanılmıştır [Blanco vd., 2008; Chouhan vd., 2009; Chung vd., 2009; Rao vd., 2009].

5-FU nötr bir moleküldür, zayıf asittir ve hidrofobik olduğu için tabakalar arasına girmesi zordur. Ancak konjuge bazı anyoniktir ve TÇH tabakaları arasına girebilir. 5-FU'nun rezonans yapıları şekilde gösterilmektedir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 5-FU'nun rezonans yapıları

2.2.1. 5-FU Taşıyan TÇH'ler

5-FU, TÇH ile kaplanarak yan etkileri önlenmekte ve ilacın dış etkilere korunması sağlanabilmektedir. Yapılan çalışmalar 5-FU'nun tabakalar içerisinde ısısal kararlılığının arttığını ve bozunmaya karşı daha dirençli olduğunu göstermektedir. 5-FU ilk olarak 2005 yılında yeniden yapılandırma metodu ile TÇH içine tutuklanmıştır [Wang vd., 2005].

5-FU taşıyan tabakalı çift hidroksitler üzerine bazı çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, hidrofobik antikanser ilacı olan 5-FU, β -cyclodextrin ile bileşik oluşturduktan sonra, Zn-Al-TÇH içerisine tutuklanmıştır [Jin vd., 2010]. Bir başka çalışmada 5-FU Mg-Al-CO₃-TÇH içerisine yeniden yapılandırma metodu ile tutuklanmış ve salınım davranışı incelenmiştir [Wang vd., 2010]. 5-FU-TÇH hibritlerinin hayvanlar üzerindeki farmokinetik özellikleri ve doku dağılımları da incelenmiş ve sonuçlar 5FU-TÇH hibritinin, saf 5-FU'ya göre daha olumlu salınım profilinin olduğunu göstermiştir [Choi vd., 2010]. Sürekli ilaç salınımı; hedeflenen dokuda artan bir ilaç birikimi sergilemiş, TÇH nano parçacıklarının ise hızlıca vücuttan atıldığı görülmüştür [Choi vd., 2010].

Bu sonuçlar; 5-FU-TÇH hibrit sisteminin antikanser kemoterapi ajanı için tümörlü dokuyu hedeflemesi ve biyouyumluluğu açısından potansiyelinin oldukça iyi olduğunu göstermektedir.

2.3. ÇALIŞMANIN AMACI

Kontrollü ilaç taşıma sistemlerinde, taşıyıcının kontrol edilebilmesi açısından boyutu ve geometrisi önemli bir parametredir. Farklı şekillerdeki parçacıklar kullanmanın, fagositoz işleminde parçacık şeklinin ve boyutunun rolünü belirleyeceği ve daha ileri uygulamalara ışık tutacağı beklenmektedir [Champion & Mitragotri, 2005].

Bu çalışmada; manyetik yönlendirme ile hedef tümöre kanser ilacı taşıyacak olan küresel magnetit ve küresel olmayan hematit çekirdekleri üzerine 5-FU taşıyan TÇH'lerin kaplanmasıyla hazırlanacak olan nanokompozitlerin, ilaç taşıma kapasiteleri ve çekirdek geometrisine bağlı olarak ilaç salınım davranışlarının karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmaktadır.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Kullanılan Maddeler

Magnezyum nitrat [$Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, Sigma], Alüminyum nitrat [$Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$, Sigma], Sodyum hidroksit (NaOH, Merck), Potasyum hidroksit (KOH, Merck), Demir (III) klorür ($FeCl_3$, Sigma), Okzalik asit ($H_2C_2O_4 \cdot 2H_2O$, Fluka), CTAB, Magnetit (Fe_3O_4 , Aldrich), 5-Florourasil ($C_4H_3FN_2O_2$, Sandoz ilaç sanayi tarafından hibe edilmiştir), Sodyum klorür (NaCl, Riedel), Potasyum klorür (KCl), $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ (Merck), KH_2PO_4 (Yerli) alındığı gibi kullanıldı. Bütün deneysel çalışmalar dekarbonize/deiyonize su (DDS) ile ve azot atmosferi altında gerçekleştirildi.

3.2. NO_3^- -TÇH Sentezi

TÇH sentezi için birlikte çöktürme yöntemi kullanıldı. Mg/Al mol oranı 2 olacak şekilde ayarlanan 40 g magnezyum nitrat içeren 80 mL ve 28 g alüminyum nitrat içeren 80 mL çözeltiler karıştırıldı ve 210 mL'ye tamamlandı. Bu çözeltinin üzerine 243 mL, 2M NaOH çözeltisi, azot atmosferi altında, pH 9,5-10 civarında tutulacak şekilde damla damla eklendi. Beyaz renkteki süspansiyon azot atmosferi altında karıştırılarak, 90°C'de 4 saat geri soğutucuda tutuldu. Bu süspansiyonun 0.02g/mL TÇH içerdiği bulundu. Daha sonra beş gün oda sıcaklığında azot atmosferi altında yaşlandırma işleminin ardından, santrifüj işlemi uygulandı. Elde edilen katı, DDS ile yıkanarak serbest iyonlar uzaklaştırıldı. Ürün, kimyasal, spektroskopik ve görüntüleme teknikleriyle analiz edildi.

3.3. Hematit Sentezi

Hematit nano parçacıkların hazırlanması için; 0.037 mol $FeCl_3$ ve 0.037 mol okzalik asit içeren çözelti hazırlandı. Bu çözeltinin üzerine 10 mL su ile karıştırılmış 0.9783g yüzey aktif madde (CTAB) eklendi ve 1 saat boyunca karıştırıldı. Daha sonra 10 mL %25'lik NH_3 çözeltisi ile pH=7.05 olarak ayarlandı ve basınçlı reaktörde 80°C'de 48 saat boyunca ısıtıldı. Elde edilen süspansiyona uygulanan santrifüj işleminin ardından ayrılan katı, DDS ile yıkanarak safsızlıklardan arındırıldı ve kurutuldu. Kurutulan örnek 300 derecede 6 saat boyunca kalsine edildi. Ürün, kimyasal, spektroskopik ve görüntüleme teknikleriyle analiz edildi.

3.4. 5FU-TÇH Hazırlanması

5-FU'nun TÇH içerisine tutuklanması işlemi için iyon değişim yöntemi kullanıldı. Bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi elde edilen TÇH süspansiyonundan 21.7 mL alınıp, oda sıcaklığında ve azot atmosferi altında, pH 7'nin altına düşmeyecek şekilde kontrollü olarak 0.07M, 45mL 5-FU çözeltisi eklendi. pH kontrolü için 0.2M KOH çözeltisinden 13mL kullanıldı. Hazırlanan çözelti azot atmosferi altında, karıştırılarak, 65°C'de 4 saat geri soğutucuda tutuldu. Oda sıcaklığında, azot atmosferi altında 2 gün karıştırıldıktan sonra aynı koşullar altında yapılan yaşlandırma işleminin ardından, santrifüj işlemi yapıldı. Elde edilen katı, DDS ile yıkanıp, vakum desikatörde kurutuldu. Ürün; kimyasal, spektroskopik ve görüntüleme teknikleriyle analiz edildi.

3.5. Magnetit@NO₃-TÇH Hazırlanması

Magnetitin TÇH ile kaplanması için birlikte çöktürme yöntemi kullanıldı. 5 dakika sonikatörde tutulan 0.15 g magnetit içeren 20 mL süspansiyon, hemen 65 mL TÇH süspansiyonu üzerine eklendi, karıştırılarak ve azot atmosferi altında 90°C'de 5 saat geri soğutucuda tutuldu. Bu süspansiyona oda sıcaklığında, azot atmosferi altında yaşlandırma işlemi uygulandı. Elde edilen ürün (M@NO₃-TÇH); kimyasal, spektroskopik ve görüntüleme teknikleriyle analiz edildi.

3.6. Magnetit@5FU-TÇH Hazırlanması

5-FU'nun TÇH içerisine tutuklanması işlemi için ise iyon değişim yöntemi kullanıldı. Bölüm 3.5 de tarif edildiği gibi hazırlanan M@ NO₃-TÇH süspansiyonundan 43 mL alınıp, oda sıcaklığında ve azot atmosferi altında, pH 7'nin altına düşmeyecek şekilde kontrollü olarak 0.07M, 45 mL 5-FU çözeltisi eklendi. pH kontrolü için 11.2 mL, 0.2M KOH çözeltisi kullanıldı. Karıştırılarak ve azot atmosferi altında 65°C'de 4 saat geri soğutucuda tutuldu. Oda sıcaklığında, azot atmosferi altında 2 gün karıştırıldıktan sonra aynı koşullar altında yapılan yaşlandırma işleminin ardından, santrifüj işlemi yapıldı. Elde edilen katı, dekarbonize su ile yıkanıp, vakum desikatörde kurutuldu. Ürün (M@5FU-TÇH); kimyasal, spektroskopik ve görüntüleme teknikleriyle analiz edildi.

3.7. Hematit@NO₃-TÇH Hazırlanması

Hematitin TÇH ile kaplanması için birlikte çöktürme yöntemi kullanıldı. Bölüm 3.3'de anlatıldığı gibi hazırlanan 0.15 g hematit içeren 20 mL süspansiyon, 5 dakika sonikatörde tutulup hemen 65 mL TÇH süspansiyonu üzerine eklendi, karıştırılarak ve azot atmosferi altında 90°C'de 5 saat geri soğutucuda tutuldu. Elde edilen süspansiyona azot atmosferi altında yaşlandırma işlemi uygulandı. Ürün (H@NO₃-TÇH); kimyasal, spektroskopik ve görüntüleme teknikleriyle analiz edildi.

3.8. Hematit@5FU-TÇH Hazırlanması

5-FU'nun TÇH içerisine tutuklanması işlemi için ise iyon değişim yöntemi kullanıldı. Bölüm 3.7 de tarif edildiği gibi hazırlanan Hematit@ NO₃-TÇH süspansiyonundan 43 mL alınıp, oda sıcaklığında ve azot atmosferi altında, pH 7'nin altına düşmeyecek şekilde kontrollü olarak 0.07 M, 45 mL 5-FU çözeltisi eklendi. pH kontrolü için 11.2 mL, 0.2M KOH çözeltisi kullanıldı. Karıştırılarak ve azot atmosferi altında 65°C'de 4 saat geri soğutucuda tutuldu. Oda sıcaklığında, azot atmosferi altında 2 gün karıştırıldıktan sonra aynı koşullar altında yapılan yaşlandırma işleminin ardından, santrifüj işlemi yapıldı. Elde edilen katı, DDS ile yıkanıp, vakum desikatörde kurutma işlemi uygulandı. Ürün (H@5FU-TÇH); kimyasal, spektroskopik ve görüntüleme teknikleriyle analiz edildi.

3.9. Karakterizasyon Çalışmaları

3.9.1. Kimyasal Analizler (C, H, N, Mg, Al, Fe)

Karbon, hidrojen ve azot içerikleri, LECO CHNS-932 element analizörü ile yapıldı. Mg, Al analizleri için kütle aralığı 5-270 amu ve gözlenebilme sınırı ng/L düzeyinde olan Perkin Elmer DRC II model ICP-MS cihazı kullanılmıştır. H₂O içerikleri, Shimadzu DTG-60H sisteminde, dinamik azot atmosferinde (100 mL/dk), 900°C'ye kadar 10°C/dk ısıtma hızında saptandı. Demir içerikleri ise; Perkin-Elmer 800 Analyst Atomik Absorpsiyon Spektrometresi ile bulundu.

3.9.2. Elektronik Spektrum Ölçümleri

Elde edilen toz numunelerin elektronik spektrumları, Praying Mantis aksesuarlı Shimadzu UV-3600/UV-VIS-NIR Spectrophotometer cihazı ile kaydedildi. Çözelti fazı spektrumları ise 266 nm dalga boyunda, T80+ UV/VIS Spectrometer PG Instruments cihazı kullanılarak yapıldı.

3.9.3. Manyetizasyon Ölçümleri

Manyetizasyon ölçümleri, oda sıcaklığında, ± 30 kOe manyetik alan aralığında, titreşen örnek manyetometresi (Quantum Designed Physical Property Measurement System) kullanılarak kaydedildi.

3.9.4. Isısal Analizler

Isısal analizler (TGA ve DTA), Shimadzu DTG-60H sisteminde, dinamik azot atmosferinde (100 mL/dk), 900°C'ye kadar 10°C/dk ısıtma hızında gerçekleştirildi.

3.9.5. FT-IR Analizleri

FT-IR spektrumları Perkin-Elmer SpectrumOne cihazında, 400-4000 cm^{-1} aralığında, KBr disk tekniğiyle kaydedildi.

3.9.6. BET Analizleri

Çok noktalı yüzey alan ölçümleri, Quantachrome AutoSorb-6B cihazı ile 70 °C de 16 saat ön ısıtma/degas işlemi uygulanarak yapılmıştır.

3.9.7. Zeta Potansiyel Ölçümleri

Zeta potansiyel ölçümleri, MALVERN Nano ZS90 cihazında, 20-90°C sıcaklık aralığı ve 1.2-1.65 kırılma indis aralığında yapıldı.

3.9.8. SEM-EDS Analizleri

SEM analizleri, Carl Zeiss EVO 50 EP (Silicon drift detector) cihazı ile ve EDS analizi için 25 kV hızlandırıcı voltaj, 30pA beam current, 5.0nA ve 10mm çalışma aralığı koşullarında yapıldı.

3.9.9. TEM Analizleri

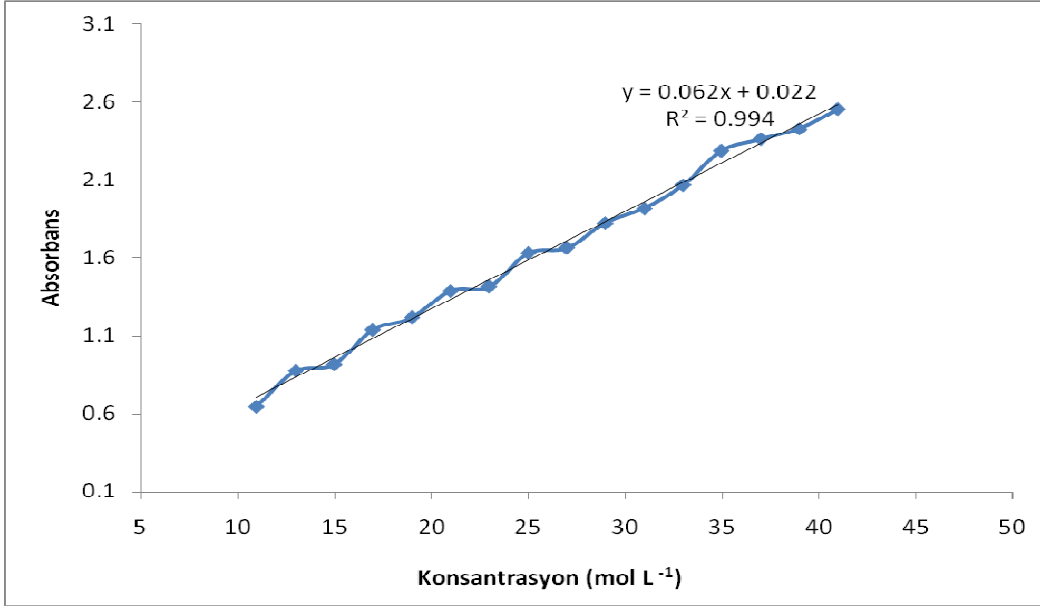
TEM analizleri, 100 veya 300 kV 'da FEI Tecnai G2 F30 cihazı kullanılarak yapıldı.

3.9.10. PXRD Analizleri

Toz X-ışını kırınım desenleri, Rigaku D/MAX-2200 diffraktometre ile Cu K α ışınması ($\lambda=1.54056\text{\AA}$) kullanılarak kaydedildi. Diyagramlar, $2\theta=2-70^\circ$ aralığında, 2%/dk tarama hızında ve 1s sabit zaman aralığında kaydedildi.

3.10. İlaç Salınım Deneyleri

Hazırlanan nanokompozitlerden ilaç salınımı, T80+ UV/VIS Spectrometer PG Instruments cihazı kullanılarak 5-FU nun 266 nm deki karakteristik absorpsiyonunun zamana bağlı değişiminin izlenmesiyle incelendi. Öncelikle fosfat tamponu (pH=7.4) içerisinde belirli konsantrasyonlarda hazırlanan 5-FU çözeltileri ile 266 nm dalga boyunda, T80+ UV/VIS Spectrometer PG Instruments cihazı kullanılarak kalibrasyon eğrisi çizildi (Şekil 3.1). Daha sonra pH=7.4 'de hazırlanan fosfat tamponundan 500 mL alınarak 37°C'deki su banyosu içerisinde bekletildi. Isı dengesine gelmiş fosfat tamponu içerisine 0.058 g TÇH@5-FU toz örneği eklendi. Mekanik karıştırıcıyla karıştırma işlemi devam ederken, belirli sürelerde çözelti içerisinde 1,5 mL'lik numune alındı ve çözeltiliye aynı hacimde ve aynı sıcaklıkta yeni tampon eklendi. Alınan numunelere 5500 devirde 5 dakika santrifüj işlemi uygulandı ve berrak çözeltilerin 266 nm deki absorpsiyonları kaydedildi. Aynı işlemler Magnetit@TÇH@5-FU ve Hematit@TÇH@5-FU toz örnekleri için de tekrarlandı. Verilere; yapılan üç deneyin ortalaması alınarak; Modified Freundlich, Parabolic Diffusion, First order, Korsmeyer Peppas kinetik modelleri uygulandı.



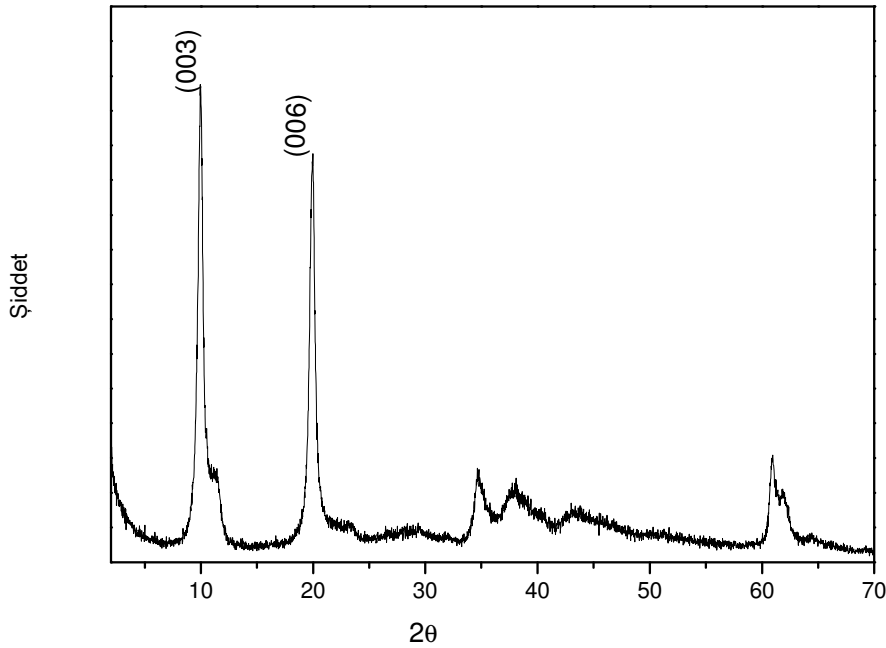
Şekil 3.1. Fosfat tamponu içerisindeki 5-FU'nun 266 nm deki kalibrasyon eğrisi

4. DENEYSEL BULGULAR ve TARTIŞMA

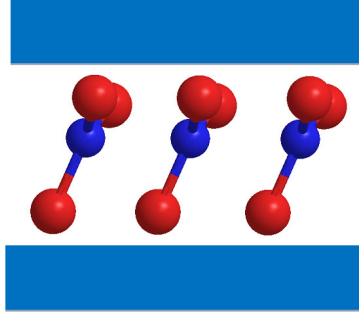
4.1. TÇH KABUĞUNUN KARAKTERİZASYONU

4.1.1. Toz X-ışını Kırınım Deseni Analizi

Bölüm 3.2’de anlatıldığı gibi birlikte çöktürme yöntemiyle hazırlanan TÇH’nin öğütüldükten sonra kaydedilen toz XRD deseni Şekil 4.1’de görülmektedir. Tabakaları arasında nitrat iyonları barındıran Mg-Al-TÇH ler genel olarak, toz XRD deseninde keskin (003) ve (006) karakteristik yansıma piklerini verirler. Şekil 4.1. de bu yansımalar için görülen keskin pikler, beyaz toz şeklindeki TÇH ürününün kristalinitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. (003) ve (006) yansımalarının gözlemlendiği 2θ değerlerinin Bragg eşitliğinde kullanılmasıyla; d_{003} bazal genişliği 8.84 Å olarak hesaplanmıştır. Bu değerden brusit tabakasının kalınlığı çıkartıldığında, TÇH’nin galeri yüksekliği $8.84 \text{ Å} - 4.8 \text{ Å} = 4.04 \text{ Å}$ olarak bulunur. Nitrat iyonlarının 4.62 Å büyüklüğündeki Van der Waals boyutu [Emeleus & Sharpe, 1966] dikkate alındığında, 4.04 Å genişliğindeki galeriler arasında eğik (tilted) pozisyonda yerleştiği anlaşılmaktadır [Del Arco vd., 2000] (Şekil 4.2).



Şekil 4.1 TÇH'nin toz XRD deseni

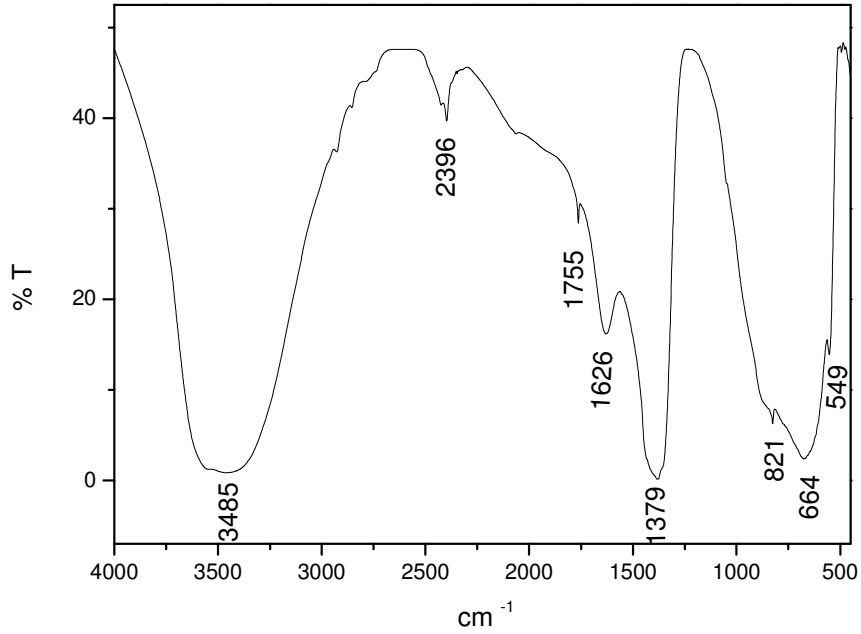


Şekil 4.2 Nitrat iyonlarının tabakalar arasındaki eğik (tilted) yerleşimi

4.1.2. FTIR Analizi

FTIR spektroskopisi, TÇH'lerin karakterizasyonu için yeterli bir teknik olmasa da tabakalar arasındaki anyonların karakterizasyonu için sıklıkla kullanılmaktadır [Cavani vd., 1991].

Şekil 4.3, hazırlanan nitratlı TÇH'nin FTIR spektrumunu göstermektedir.



Şekil 4.3 TÇH'nin FTIR spektrumu

Şekilde görüldüğü üzere;

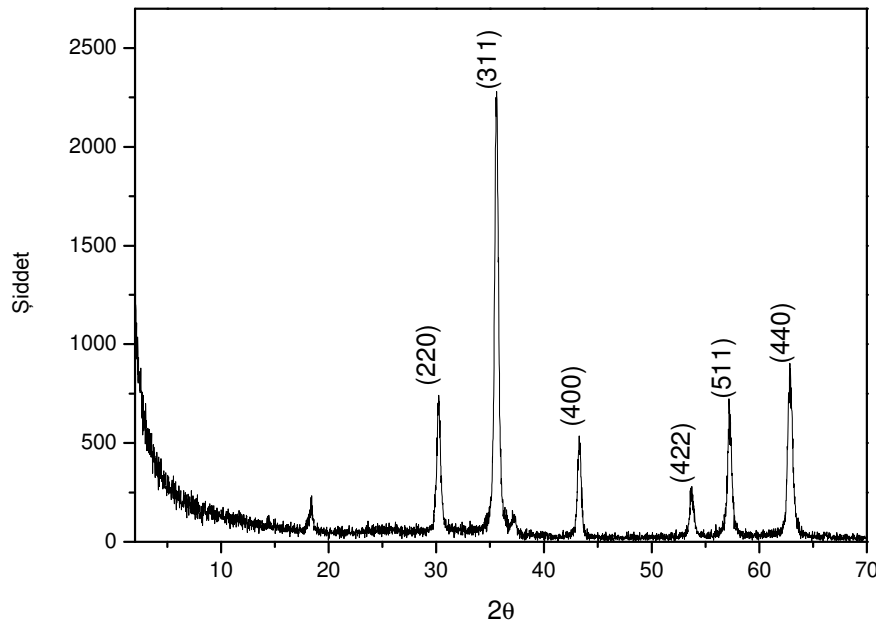
3400-3600 cm^{-1} bölgesi:	ν (O-H) gerilmesini,
1626 cm^{-1} :	Tabakalar arasında bulunan ve/veya yüzeye adsorplanan su moleküllerinin bükülme bandını,
1379 cm^{-1} :	NO_3 iyonlarının antisimetrik gerilmesini,
821 cm^{-1} :	NO_3 iyonlarının düzlem dışı gerilmesini,
664 cm^{-1} :	ν (Mg-O-H) bükülme bandını,
549 cm^{-1} :	ν (Al-O) titreşimini göstermektedir.

4.2. ÇEKİRDEĞİN KARAKTERİZASYONU

4.2.1. Magnetit

4.2.1.1. Toz X-Işını Kırınım Deseni

Çekirdek malzemesi olarak kullanılan magnetitin toz XRD deseni Şekil 4.4'de görülmektedir. Keskin pikler, magnetitin kristalinitesinin yüksek olduğunu göstermektedir ve 19-629 numaralı JCPDS kartındaki 30.1° (220), 35.6° (311), 43.3° (400), 52.5° (422), 57.2° (511) ve 62.8° (440) karakteristik yansımalarına uymaktadır.



Şekil 4.4 Magnetitin toz XRD deseni

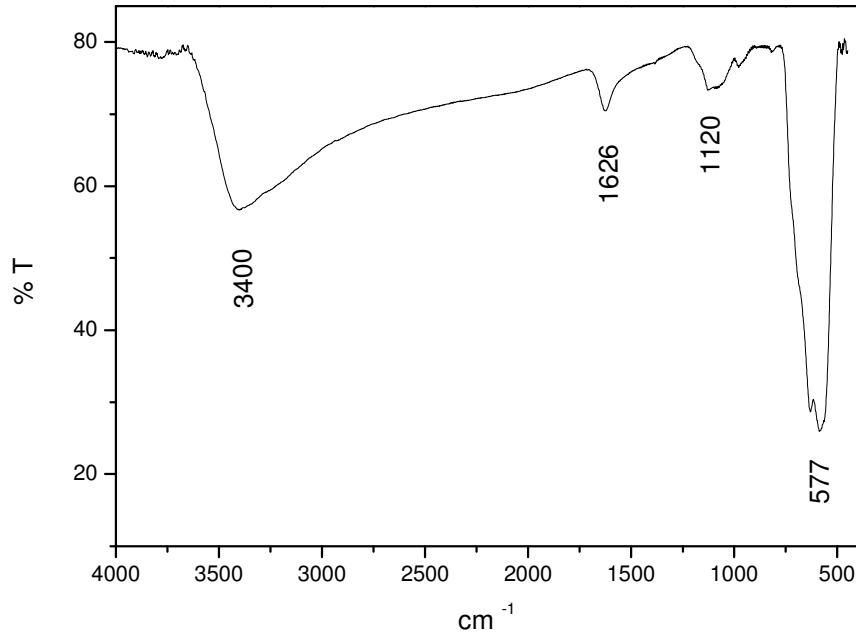
4.2.1.2. FTIR Analizi

Şekil 4.5'de deneylerde kullanılan magnetitin FTIR spektrumu görülmektedir. Bu spektrumda;

3400 cm^{-1} : v (O-H) gerilmesini,

1626 cm^{-1} : Yüzeğe adsorplanan su moleküllerinin bozulma bandını,

577 cm^{-1} : v (Fe-O) titreşimini göstermektedir.

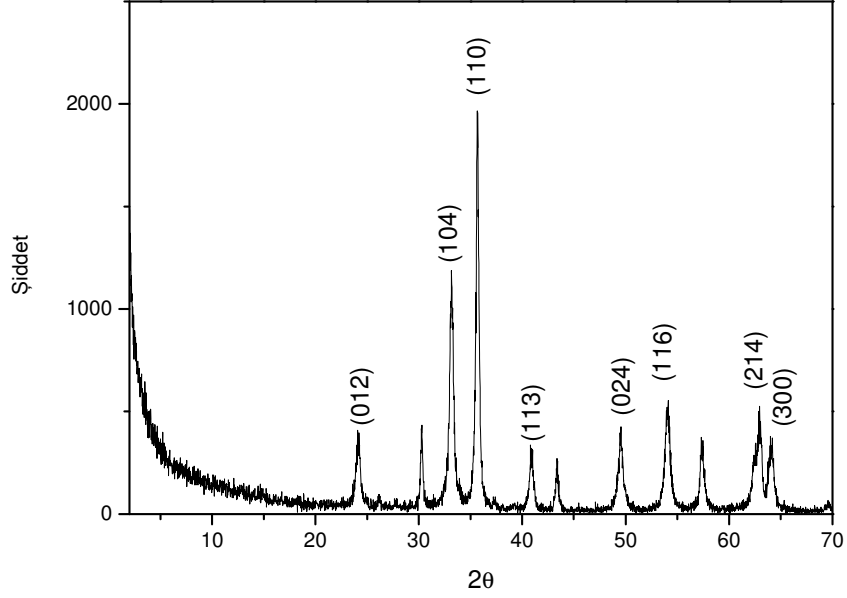


Şekil 4.5 Magnetitin FTIR spektrumu

4.2.2. Hematit

4.2.2.1. Toz X-Işını Kırınım Deseni

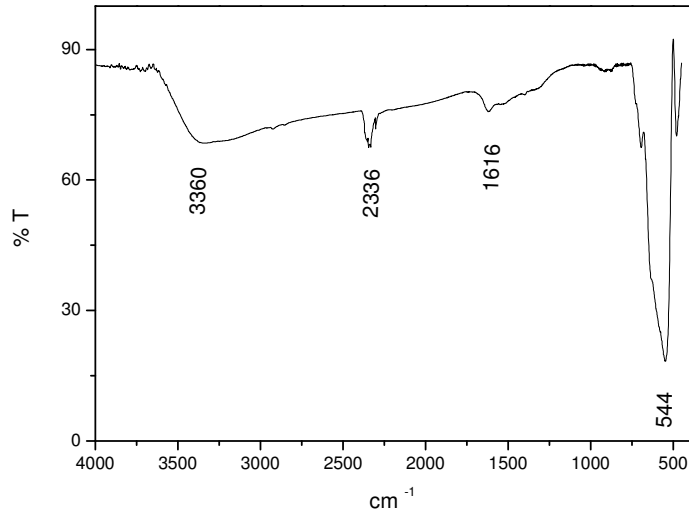
Çekirdek malzemesi olarak kullanılmak üzere hazırlanan hematitin toz XRD deseni Şekil 4.6'de görülmektedir. Gözlenen yansımalar, hematit için 13-534 numaralı JCPDS kartındaki 3.66 Å (012), 2.69 Å (104), 2.51 Å (110), 2.20 Å (113), 1.83 Å (024), 1.69 Å (116), 1.48 Å (214) ve 1.45 Å (300) karakteristik yansımalarına uymaktadır. $2\theta = 30^\circ$, 43° ve 57° de gözlenen yansımalar ise sentezlenen hematit içerisinde bir miktar magnetit fazının da bulunduğunu göstermektedir.



Şekil 4.6 Hematitin toz XRD deseni

4.2.2.2. FTIR Analizi

Şekil 4.7’de deneylerde kullanılan hematitin FTIR spektrumu görülmektedir. Bu spektrumda; 3360 cm^{-1} piki: ν (O-H) gerilmesini, 1616 cm^{-1} piki: yüzeye adsorplanan su moleküllerinin bükülme bandını, 544 cm^{-1} piki: ν (Fe-O) titreşimini göstermektedir.



Şekil 4.7 Hematitin FT-IR spektrumu

4.3. DEMİR OKSİT@TÇH KOMPOZİTLERİNİN KARAKTERİZASYONU

4.3.1. Toz X-Işını Kırınım Deseni Analizleri

Şekil 4.8, tüm örnekler için toz X-ışını kırınım desenlerini toplu olarak göstermektedir. Bu desenlerde gözlenen keskin pikler, hazırlanan öncül TÇH (NO₃-TÇH), bundan elde edilen 5FU-TÇH ve demir oksit@TÇH nanokompozitlerinin yüksek kristaliniteye ürünler olduğunu göstermektedir.

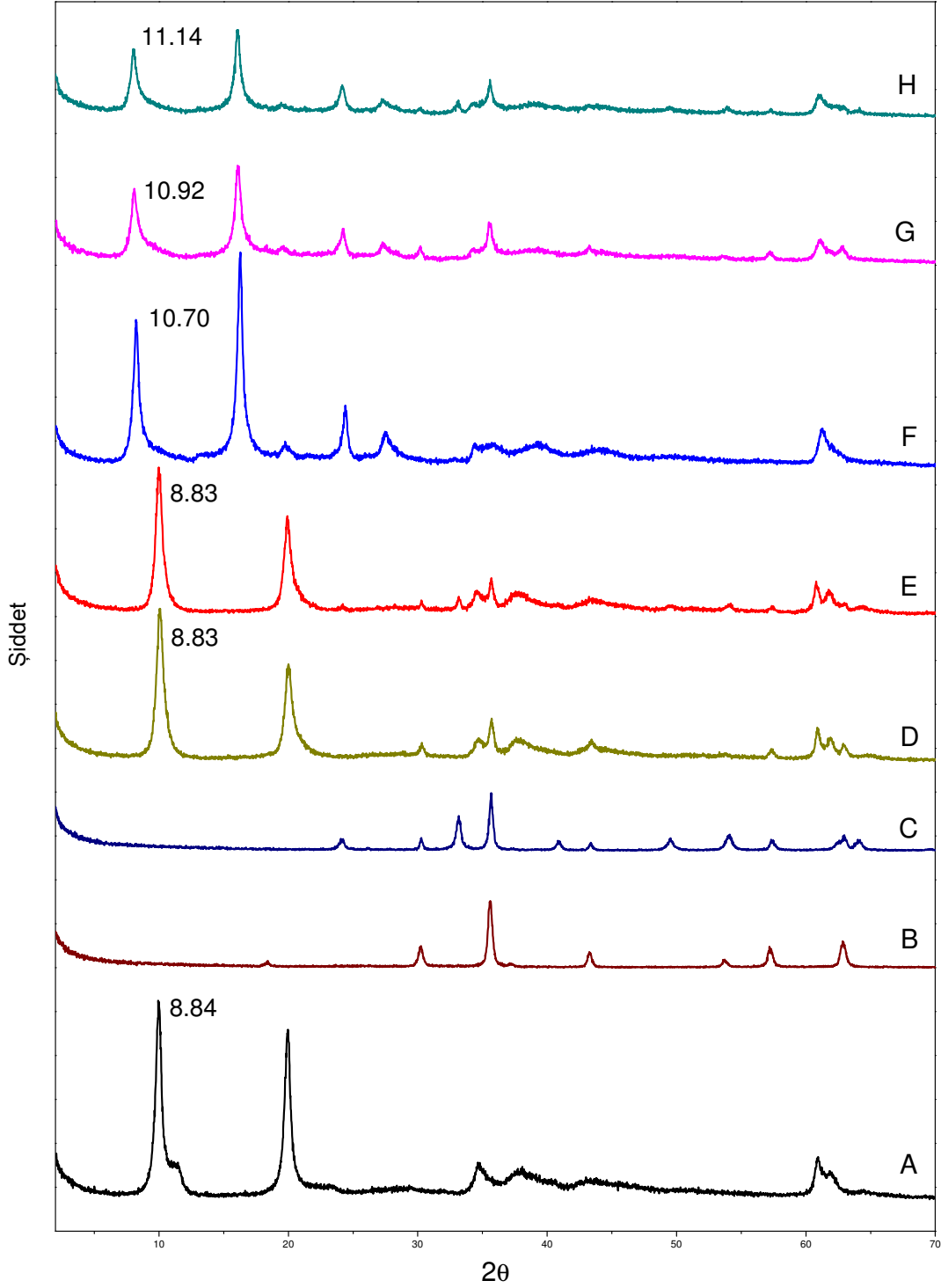
Magnetit ve Hematit parçacıklarının NO₃-TÇH ile kaplanması sonrasında elde edilen toz XRD desenlerinde, (003) yansımasının gözlemlendiği 2θ değerleri kullanılarak d_{003} bazal genişlikleri her ikisi için de 8.83 Å olarak hesaplanmış ve bu değerden brusit tabakasının kalınlığı çıkartıldığında galeri yükseklikleri ise 4.03 Å (8.83-4.8=4.03 Å) olarak bulunmuştur. TÇH kabuğundaki nitrat iyonlarının 5FU ile yer değiştirmesiyle, (003) ve (006) yansımaları daha küçük 2θ değerlerine kaymıştır. (003) yansımasının gözlemlendiği 2θ değeri kullanılarak d_{003} bazal genişlikleri

5FU-TÇH için 10.7 Å; M@5FU-TÇH için 10.92 Å ve H@5FU-TÇH için 11.14 Å

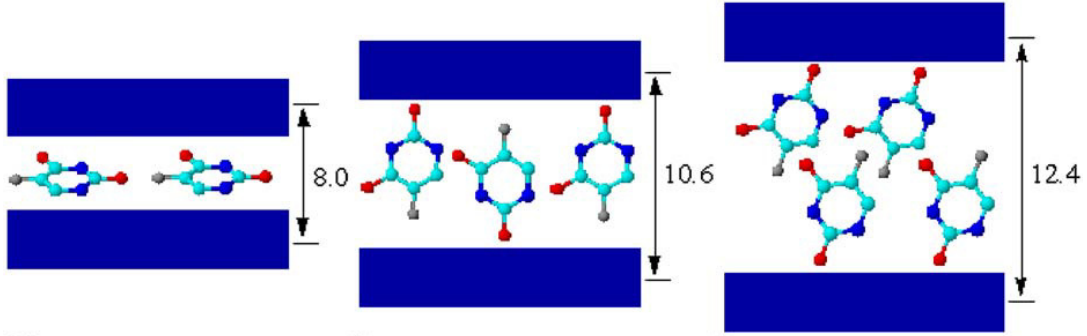
olarak hesaplanmıştır. Bu değerlerden brusit tabakasının kalınlığı çıkartıldığında galeri yükseklikleri;

5FU-TÇH için 5.9 Å (10.7-4.8=5.9 Å); M@5FU-TÇH için 6.12 Å (10.92-4.8=6.12 Å) ve H@5FU-TÇH için ise 7.06 Å (11.14-4.8=7.06 Å) olarak bulunmuştur.

NO₃-TÇH için tabakalar arası genişliğin 4.04 Å olduğu düşünülürse, tabakalar arasına yerleşen 5-FU moleküllerinden dolayı galerilerin genişlemiş olduğu anlaşılmaktadır. 5-FU'nun TÇH tabakaları arasındaki önerilen yerleşimi Şekil 4.9'da görülmektedir [Wang vd., 2005]. Hazırlanmış olduğumuz örnekler için ölçülen 5.9 Å, 6.12 Å ve 7.06 Å galeri yükseklikleri, 5-FU'nun TÇH içerisinde dikey konumda ve/veya tek tabakalı yerleşmiş olabileceğini göstermektedir.



Şekil 4.8 Hazırlanan örneklerin toz XRD desenleri A: NO₃-TÇH, B: Magnetit, C: Hematit, D: M@NO₃-TÇH, E: H@NO₃-TÇH, F: 5FU-TÇH, G: M@5FU-TÇH, H: H@5FU-TÇH



Şekil 4.9 5FU molekülünün TÇH tabakaları arasında farklı pozisyonlardaki yerleşimleri [Wang vd., 2005]

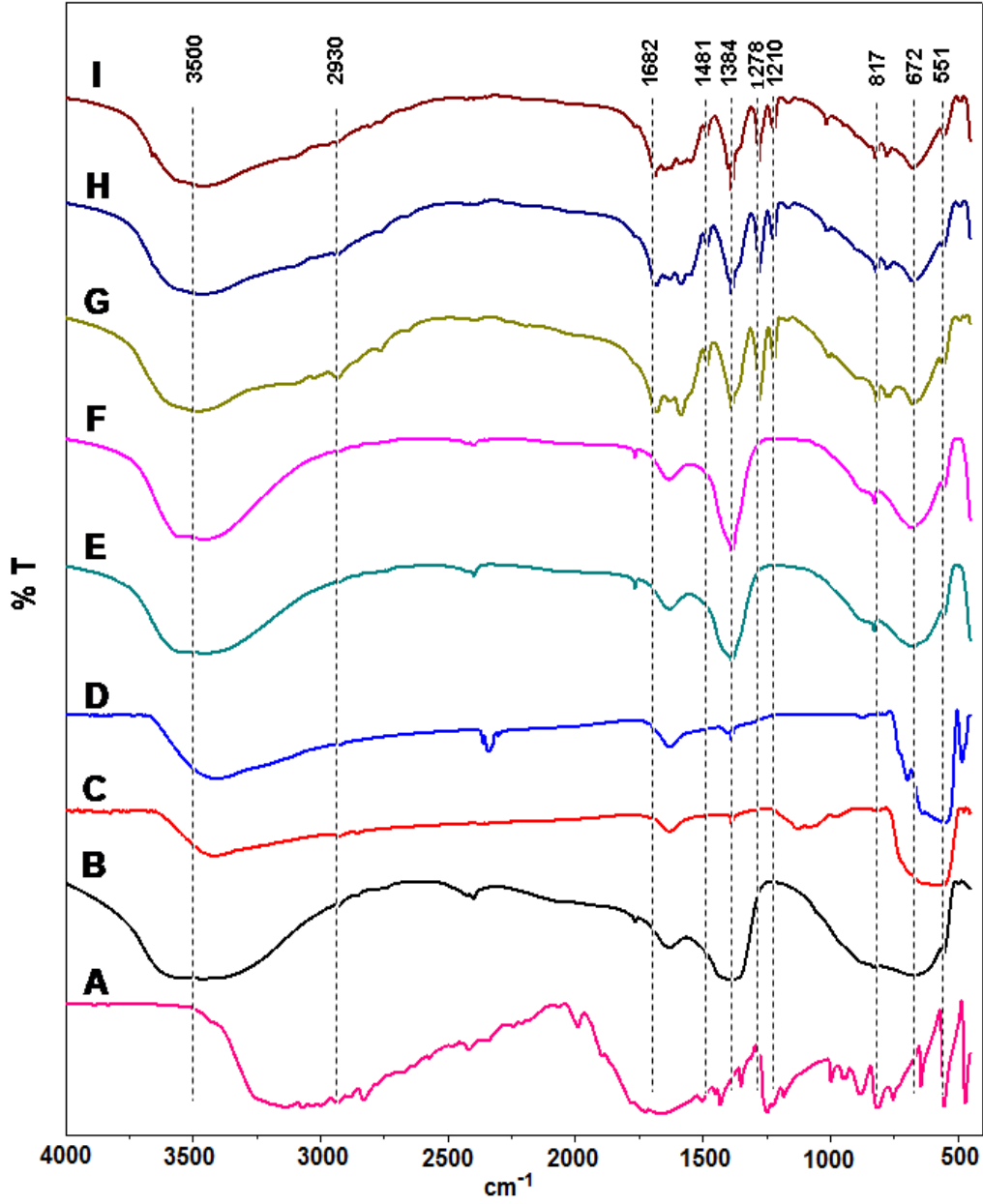
4.3.2. FTIR Analizleri

Şekil 4.10, tüm örnekler için FTIR spektrumlarını toplu olarak göstermektedir. Bu spektrumlarda ~ 1630 , 1384 , 817 , 672 , 551 cm^{-1} de gözlenen pikler Bölüm 4.1.2. de tanımlanmış olan karakteristik TÇH bantlarına aittir.

5-FU nun yapıya girmesiyle ~ 1380 cm^{-1} de gözlenen yayvan nitrat piklerinin şiddetinin azaldığı ve 5-FU için karakteristik bantların ortaya çıktığı görülmektedir.

Saf 5-FU için gözlenen 1720 cm^{-1} deki ν (C=O) pikinin 1682 cm^{-1} e kayması, 1503 cm^{-1} deki pirimidin halkasındaki (C-H) bükülme pikinin 1481 cm^{-1} e kayması ve 1249 cm^{-1} deki ν (C-N) pikinin, 1210 cm^{-1} e kayması; 5-FU ile brusit tabakaları arasındaki hidrojen bağı ve iyonik etkileşmelerden kaynaklanmaktadır. 5-FU nun yapıya girmesiyle ortaya çıkan diğer pikler ise 2930 cm^{-1} de ν (C-H), 1583 cm^{-1} de aromatik (C-C) ve 1278 cm^{-1} deki ν (C-O) bantlarıdır.

Ayrıca TÇH ile kaplanan magnetit ve hematit örneklerinde, 560 ve 544 cm^{-1} deki Fe-O bantlarının TÇH'deki ν (M-O) titreşimi ile örtüşerek kaybolduğu görülmüştür.

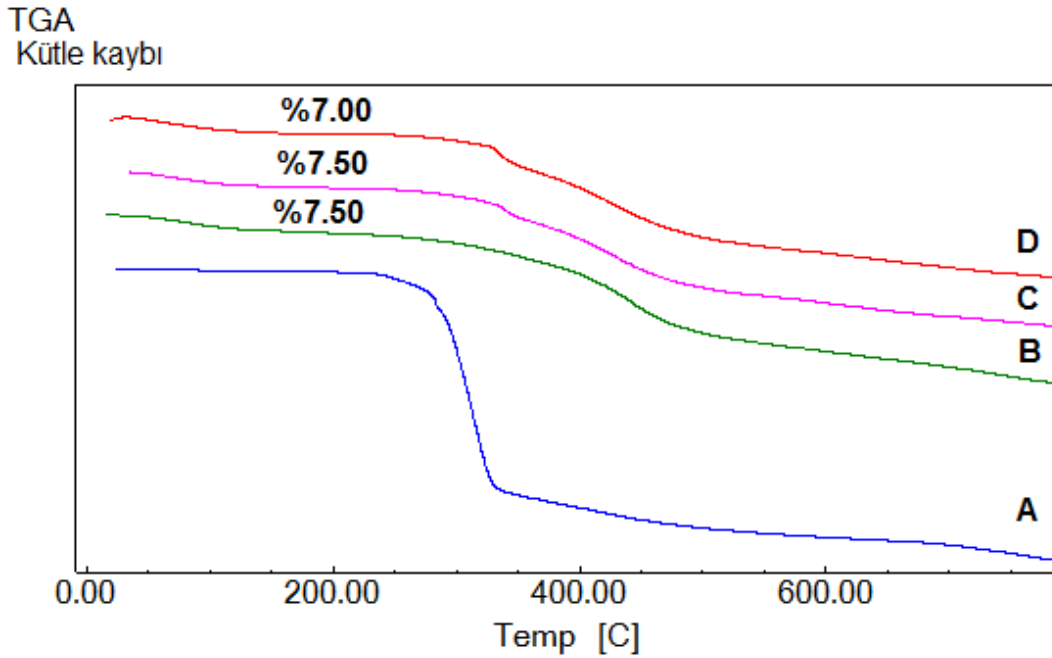


Şekil 4.10 Hazırlanan örneklerin FTIR spektrumları.

A: 5-FU, B: NO₃-TÇH, C: Magnetit, D: Hematit, E: M@NO₃-TÇH, F: H@NO₃-TÇH,
G: 5FU-TÇH, H: M@5FU-TÇH, I: H@5FU-TÇH

4.3.3. Isısal Analizler

Ürünlerin termogravimetrik bozunma eğrileri Şekil 4.11 de ve Ek Bölümde verilmiştir. Genel olarak, 600°C'ye kadar iki basamaklı bir ısısal bozunma davranışı görülmektedir. 150-200°C'ye kadarki ilk kısımda; ürünün yüzeyine adsorblanmış olan ve tabakalar arasındaki su moleküllerinin yapıdan ayrılması gerçekleşir. Daha sonra tabakalar arasındaki iyonların (nitrat ve 5-FU) degradasyonu ile yapıdan ayrılmaları ve TÇH tabakalarının dehidroksilasyonu birlikte gerçekleşmektedir.



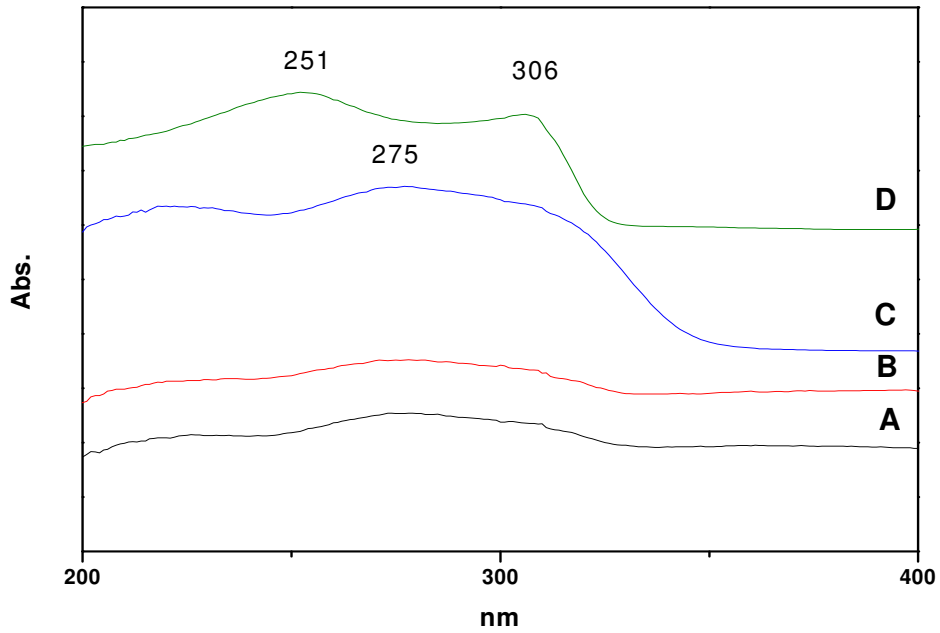
Şekil 4.11 Hazırlanan örneklerin TGA eğrileri A: 5FU, B: 5FU-TÇH, C: M@5FU-TÇH, D: H@5FU-TÇH

Türev-TGA eğrileri (bkz. Ek Bölüm) incelendiğinde; 5FU tek başına yaklaşık 312°C'de bozunurken, TÇH tabakaları arasına tutuklandığında daha yüksek sıcaklıklarda (440°C) bozunmaya uğradığı görülmektedir. Bu durum; TÇH içerisinde 5FU'nun bozunma sıcaklığının arttığını yani ısısal kararlılığının artmış olduğunu göstermektedir.

Ürünlerin TGA eğrilerinden hesaplanan yaklaşık su içerikleri Şekil 4.11 üzerinde belirtilmiştir.

4.3.4. Elektronik Spektrum Analizi

Elde edilen ürünlerin elektronik spektrumları Şekil 4.12’de gösterilmektedir. Analiz sonuçlarına göre; 5FU’nun TÇH, M@TÇH ve H@TÇH içerisinde tutuklanmasıyla 251 ve 306 nm deki π - π^* ve n - π^* bantlarının [Horspool & Lenci, 1995] uzun dalga boyuna kaydığı ve genişlediği görülmektedir. Bu durum 5FU anyonlarının hidrojen bağlarıyla ve iyonik etkileşimlerle tabakalar arasında tutuklandığını desteklemektedir.



Şekil 4.12 Hazırlanan örneklerin elektronik spektrumları
A: M@5FU-TÇH, B: H@5FU-TÇH, C: 5FU-TÇH, D: 5FU

4.3.5. Ürünlerin Kimyasal Bileşimi

Element analizi ve ısısal analiz sonuçlarına göre ürünlerin kimyasal formülleri hesaplanmış ve Tablo 4.1 elde edilmiştir.

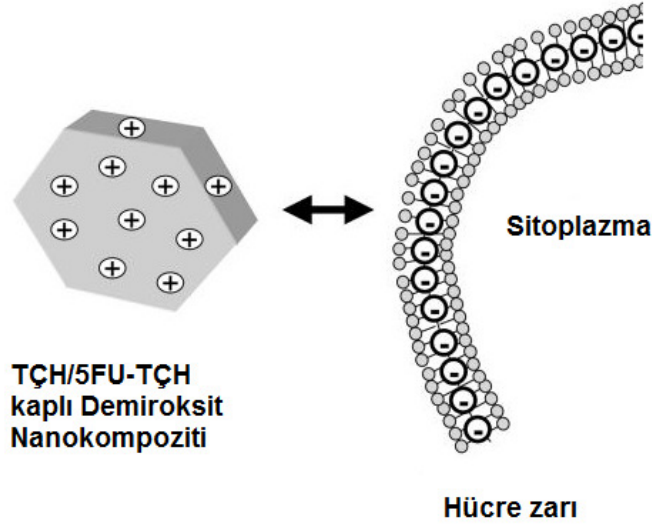
Tablo 4.1. Ürünlerin Kimyasal Bileşimi

ÖRNEK	ÖNERİLEN KİMYASAL FORMÜLÜ	Mg (%)	Al (%)	C (%)	N (%)	H ₂ O (%)	Fe (%)
5FU-TÇH	$[Mg_{0.67}Al_{0.33}(OH)_2] (NO_3^-)_{0.075}(5FU)_{0.255} 0.5H_2O$	15.50 (15.23)	8.37 (8.44)	12.17 (11.59)	7.55 (7.76)	7.50 (8.53)	-
H@NO₃-TÇH	$29\{[Mg_{0.66}Al_{0.34}(OH)_2] (NO_3^-)_{0.34} 0.5H_2O\} Fe_2O_3$	16.38 (16.74)	9.12 (9.70)	-	-	8.50 (9.51)	3.74 (4.08)
H@5FU- TÇH	$29 \{ [Mg_{0.64}Al_{0.36}(OH)_2] (NO_3^-)_{0.09} (5FU)_{0.27} 0.45H_2O \} Fe_2O_3$	13.54 (13.47)	8.14 (8.52)	11.31 (11.36)	7.06 (7.73)	7.00 (7.89)	3.12 (3.38)
M@NO₃-TÇH	$43 \{ [Mg_{0.66}Al_{0.34}(OH)_2] (NO_3^-)_{0.34} 0.7H_2O \} Fe_3O_4$	15.92 (16.15)	9.46 (9.36)	-	-	12.00 (12.8)	3.80 (3.98)
M@5FU- TÇH	$40 \{ [Mg_{0.65}Al_{0.35}(OH)_2] (NO_3^-)_{0.08} (5FU)_{0.27} 0.5 H_2O \} Fe_3O_4$	13.24 (13.70)	7.60 (8.31)	10.86 (11.40)	6.98 (7.63)	7.50 (7.92)	3.08 (3.69)

*Parantez içerisindeki değerler, önerilen formüle göre hesaplanan değerlerdir.

4.3.6. Zeta Potansiyel Analizleri

Analiz sonuçları; ürünlerin pozitif zeta potansiyeline sahip olduklarını göstermektedir. Pozitif zeta potansiyeli, ürünlerin hem anyonik ilaç molekülleriyle etkileşimi ve hem de negatif yüklü hücre zarıyla potansiyel etkileşimleri (Şekil 4.13) açısından biyolojik önemini göstermektedir [Choy vd., 2000; Choy vd., 2001].

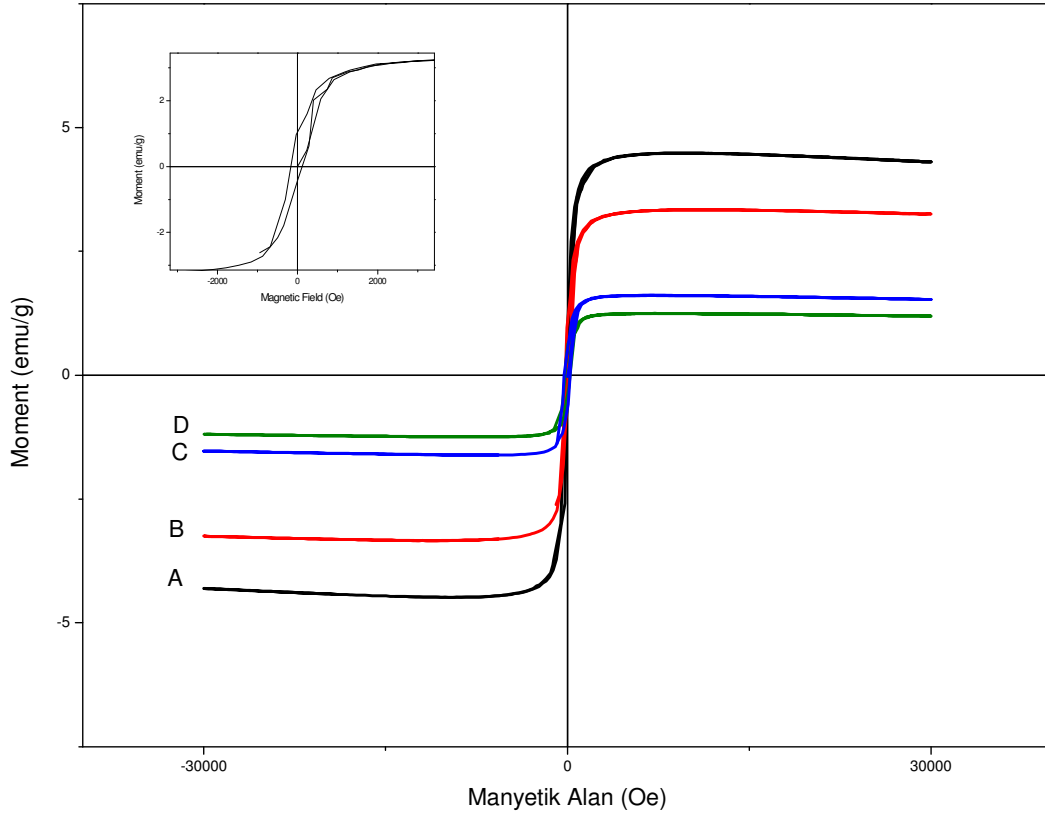


Şekil 4.13. Ürünlerin elektrostatik etkileşim yoluyla hücre zarına yaklaşması
[Xu & Lu, 2006]

4.3.7. Manyetizasyon Ölçümleri

Ürünlerin, Titreşen Örnek Magnetometresi ile kaydedilen oda sıcaklığı manyetizasyon ölçümleri Şekil 4.14 de verilmiştir.

Tüm örnekler için eğrilerin merkez bölgeleri büyütüldüğünde görülebilen minimum histeresis davranışı, “yumuşak ferromanyetizma” özelliğini ifade etmektedir [Jiles, 1998]. Magnetit ve hematit bazlı nanokompozitlerin doyum manyetizasyon (σ_s) değerleri Tablo 4.2 de verilmiştir. Bu değerler, kaplanmamış magnetit ($\sigma_s= 72.5 \text{ emu g}^{-1}$) [Ay vd., 2011a] ve kaplanmamış mekik şeklindeki hematit ($\sigma_s= 9.6 \text{ emu g}^{-1}$) [Ay vd., 2011c] için bulunan σ_s değerleriyle karşılaştırıldığında; manyetik bir çekirdeğin yüzeyinin, manyetik olmayan tabakalarla kaplanmasıyla manyetizasyon değerlerinin düştüğü görülmektedir. Nitrat iyonlarının daha hacimsel olan 5-FU anyonlarıyla yer değiştirmesi sonucunda kabuk genişlemekte, böylece çekirdek üzerindeki manyetik olmayan katkı artmakta ve σ_s değerleri daha da düşmektedir.



Şekil 4.14. Ürünlerin oda sıcaklığı manyetizasyon eğrileri

A: M@NO₃-TÇH, B: M@5FU-TÇH, C: H@NO₃-TÇH, D: H@5FU-TÇH (Küçük şekil, B eğrisinin büyütülmüş histeresis davranışını göstermektedir.)

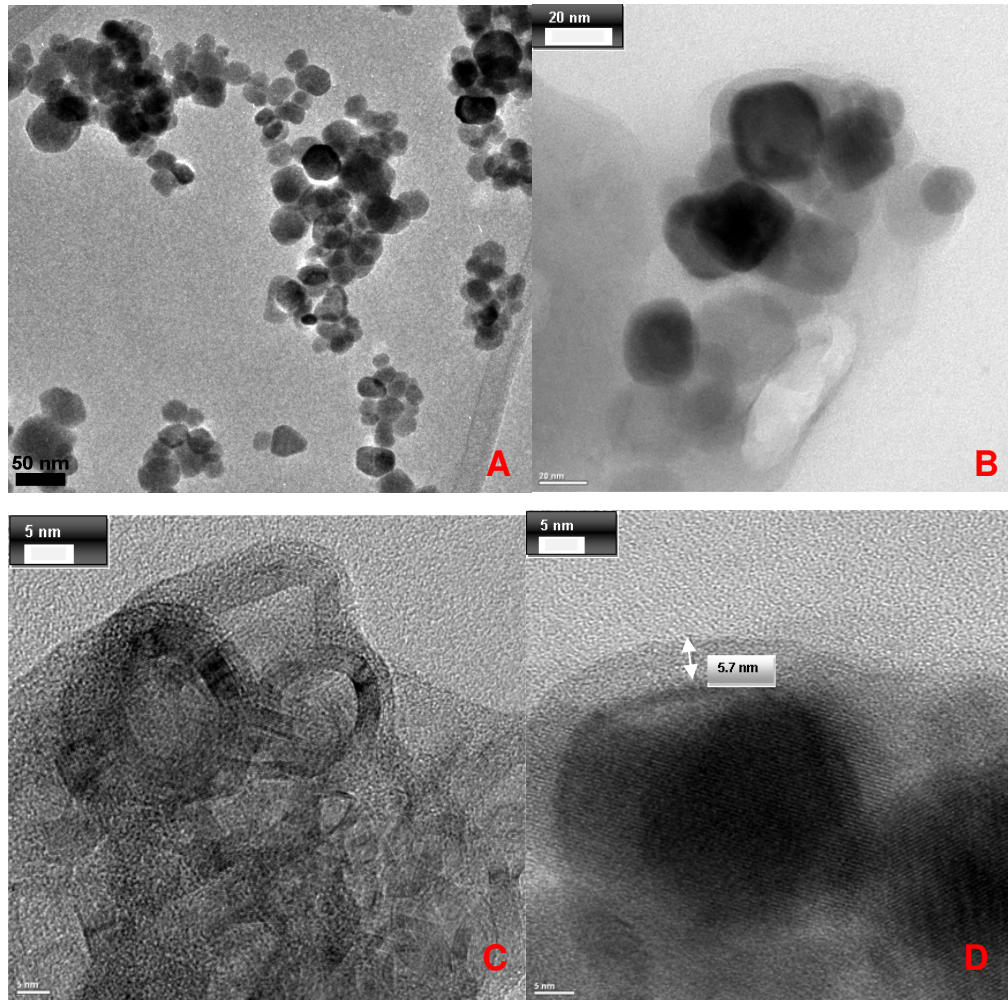
Tablo 4.2 Ürünlerin bazı karakteristik özellikleri

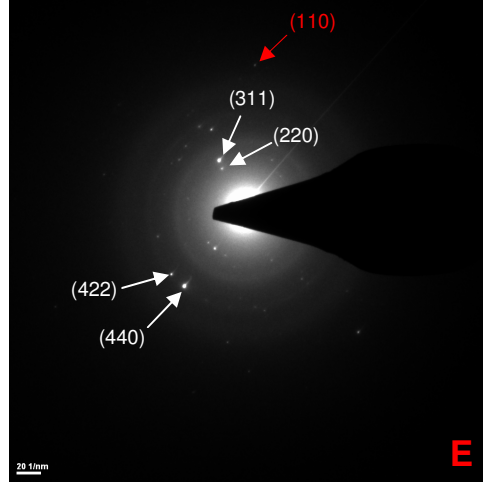
ÖRNEK	d_{003} (Å)	5FU (%)	Çekirdek (%)	σ_s (emu/g)	Zeta pot. (mV)	BET yüzey alanı (m ² /g)
5FU-TÇH	10.70	31.34	-	-	-	4.049
H@NO ₃ -TÇH	8.83	-	5.16	1.53	+43.1	-
H@5FU-TÇH	11.14	30.96	4.87	1.19	+45.5	2.533
M@NO ₃ -TÇH	8.83	-	5.50	4.30	+40.8	-
M@5FU-TÇH	10.92	30.81	5.09	3.25	+47.8	2.637

4.3.8. Morfolojik Özellikleri

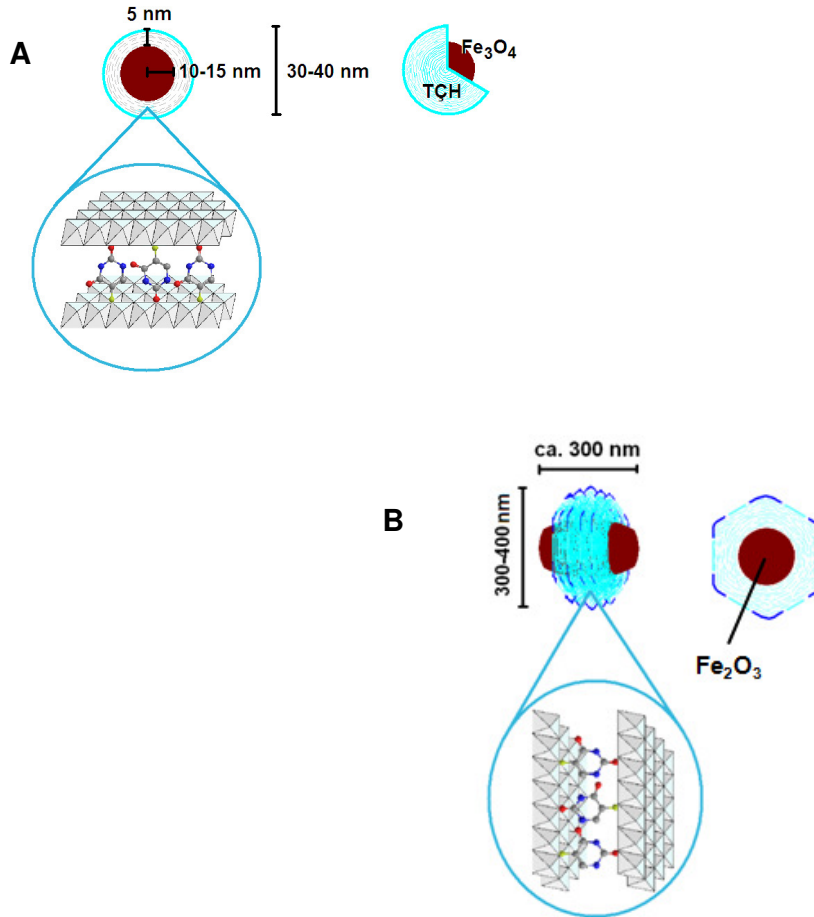
4.3.8.1. M@5FU-TÇH

Şekil 4.15 de kaplanmamış magnetit ve M@5FU-TÇH için TEM görüntüleri verilmiştir. Kapanmamış magnetit taneciklerinin küresele yakın şekilli ve 10-50 nm boyutunda olduğu görülmektedir. 5FU-TÇH ile kaplanmış parçacıkların ise 20-30 nm çapındaki çekirdek ve etrafında yaklaşık 5 nm kalınlığındaki bir kabuktan meydana geldiği görülmektedir. Yüksek çözünürlüklü TEM görüntülerinde çekirdeğin kristal düzlemleri ve etrafındaki TÇH tabakaları açıkça seçilebilmektedir. SAED deseni, hem çekirdeğe ve hem de kabuğun yansımalarına ait noktaları içermekte ve böylece örneğin kompozit yapısını desteklemektedir. Bu morfolojik bulgulara dayanılarak, M@5FU-TÇH için Şekil 4.16 (A) da verilen yapı önerilmektedir.





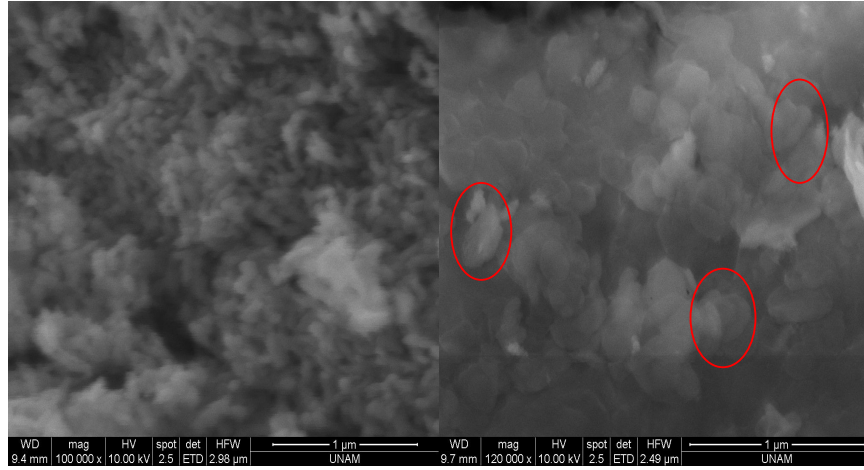
Şekil 4.15. (A) Magnetit ve (B) M@5FU-TÇH nin TEM görüntüleri; (C), (D) M@5FU-TÇH nin HRTEM görüntüleri ve (E) M@5FU-TÇH nin SAED deseni (beyaz oklar çekirdeğe, kırmızı oklar kabuğa ait yansıma noktalarıdır).



Şekil 4.16. (A) İzotropik M@5FU-TÇH ve (B) anizotropik H@5FU-TÇH yapıları

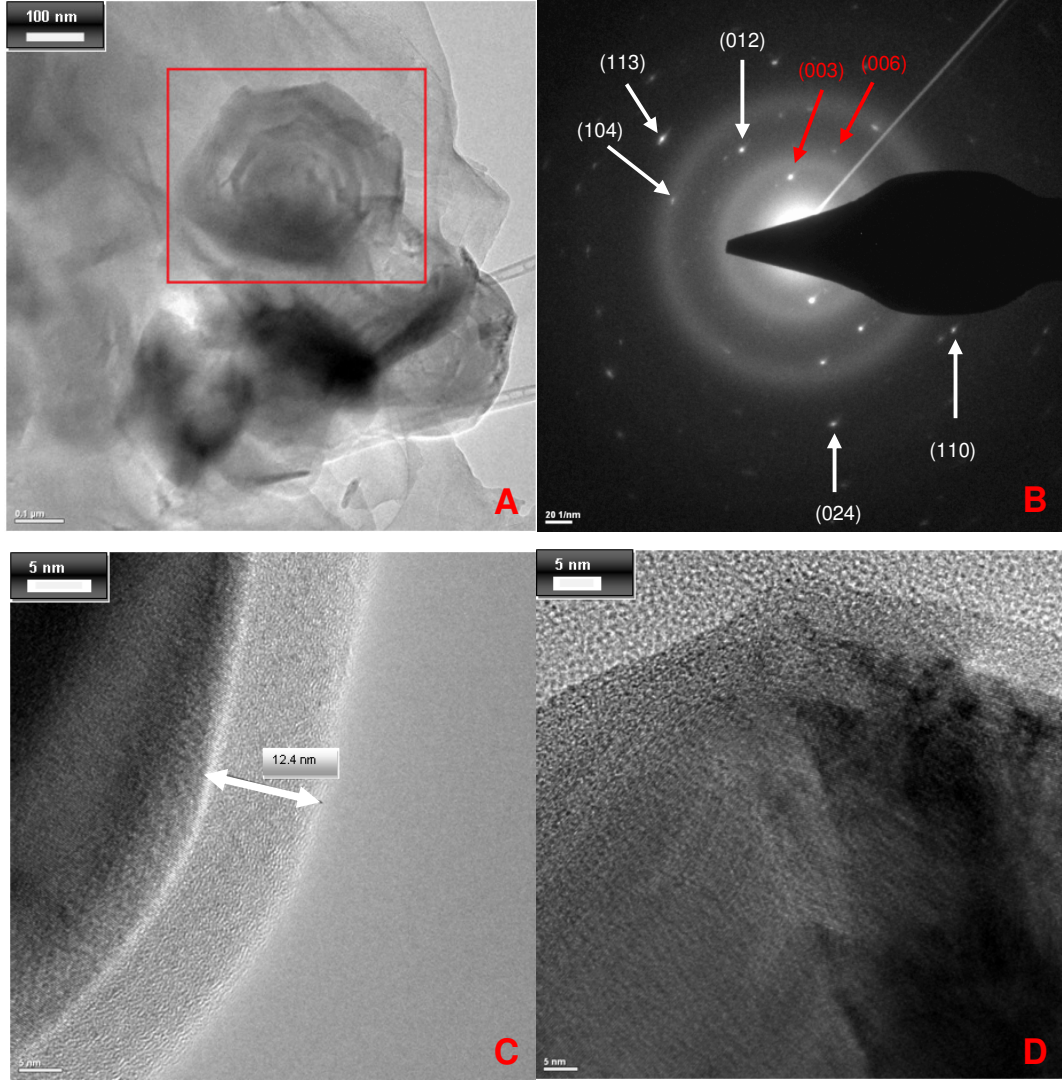
4.3.8.2. H@5FU-TÇH

Şekil 4.17 de kaplanmamış ve kaplanmış hematit için SEM görüntüleri verilmiştir. Hematit taneciklerinin mekik morfolojisinde olduğu görülebilmektedir. Benzer şekilde hazırlanan hematit parçacıklarının, 200-220 nm uzunluğunda ve 70-80 nm genişliğindeki mekiklerden oluştuğu bilinmektedir [Ay vd., 2011].



Şekil 4.17. Hematit ve H@TÇH için SEM görüntüleri

Şekil 4.18 de verilen TEM görüntüleri hematit ve H@5FU-TÇH parçacıkları için anizotropik morfolojiyi açıkça göstermektedir. Hematit taneciklerinin hegzagonal TÇH plakaları ile mekiğin uzun eksenini boyunca, kısa eksenine paralel olarak ve ortada yoğunlaşarak kuşak şeklinde sarıldığı görülmektedir. Mekik şeklindeki hematit çekirdeklerinin kaplandıktan sonra yatay eksen uzunluğunun kısalması ve dikey eksen uzunluğunun artmasıyla “prolate spheroid” (alttan ve üstten bastırılmış küre) şeklini aldığı görülmektedir. Bu morfolojik bulgulara dayanılarak, H@5FU-TÇH için Şekil 4.16 (B) de verilen yapı önerilmektedir.



Şekil. 4.18. H@5FU-TÇH için (A) tepeden TEM görüntüsü, (B) SAED deseni (beyaz oklar çekirdeğe, kırmızı oklar kabuğa ait yansıma noktalarıdır),(C) ve (D) kabuğa ait HRTEM görüntüleri

4.4. 5FU-TÇH, M@5FU-TÇH ve H@5FU-TÇH ÖRNEKLERİNDEN 5-FU SALINIMININ *IN-VITRO* İNCELENMESİ

Bölüm 3.10'da anlatıldığı gibi, tamponlanmış çözeltiliye 5-FU salınımı, 266 nm dalga boyunda yapılan absorpsiyon ölçümleriyle izlendi. Elde edilen verilerle zamana karşı salınım grafikleri çizildi. Kil-bazlı sistemlerde ilaç salınım davranışlarının incelenmesinde genellikle kullanılan "Değiştirilmiş Freundlich" (Modified Freundlich)

[Zhang vd., 2009] “Parabolik Difüzyon” (Parabolic Diffusion) [Zhang, 2009b] , “Birinci Derece” (First Order) [Sparks, 1989] ve “Korsmeyer-Peppas” [Serra vd., 2006] kinetik modelleri uygulanarak salınım davranışı değerlendirildi.

1. Modifiye Freundlich kinetik modeli; tabaka yüzeylerindeki heterojen merkezlerden iyon-değişimi ile yürüyen difüzyon-kontrollu bir salınım mekanizmasını açıklar. Eşitlik 1 de verilen matematiksel ifadesinde; M_0 ve M_t , 0 ve t anındaki ilaç miktarını, k; salınım hız sabitini, a; bir sabit değeri ifade etmektedir.

$$(M_0 - M_t) / M_0 = k t^a \quad (1)$$

2. Parabolik Difüzyon kinetik modeli; tabakalar arasından yüzeye doğru yürüyen difüzyon-kontrollu ilaç salınımını ifade eder. Eşitlik 2 de verilen matematiksel ifadesinde, M_0 ve M_t , 0 ve t anındaki ilaç miktarını, k ; salınım hız sabitini, b; bir sabit değeri ifade etmektedir.

$$(1 - M_t / M_0) / t = k t^{-0.5} + b \quad (2)$$

3. Birinci Derece kinetik modeli; ilacın salınım sürecini kil içerisindeki ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak açıklar. Eşitlik 3 de verilen matematiksel ifadesinde, M_0 ve M_t , 0 ve t anındaki ilaç miktarını, k; salınım hız sabitini, t; zamanı ifade etmektedir.

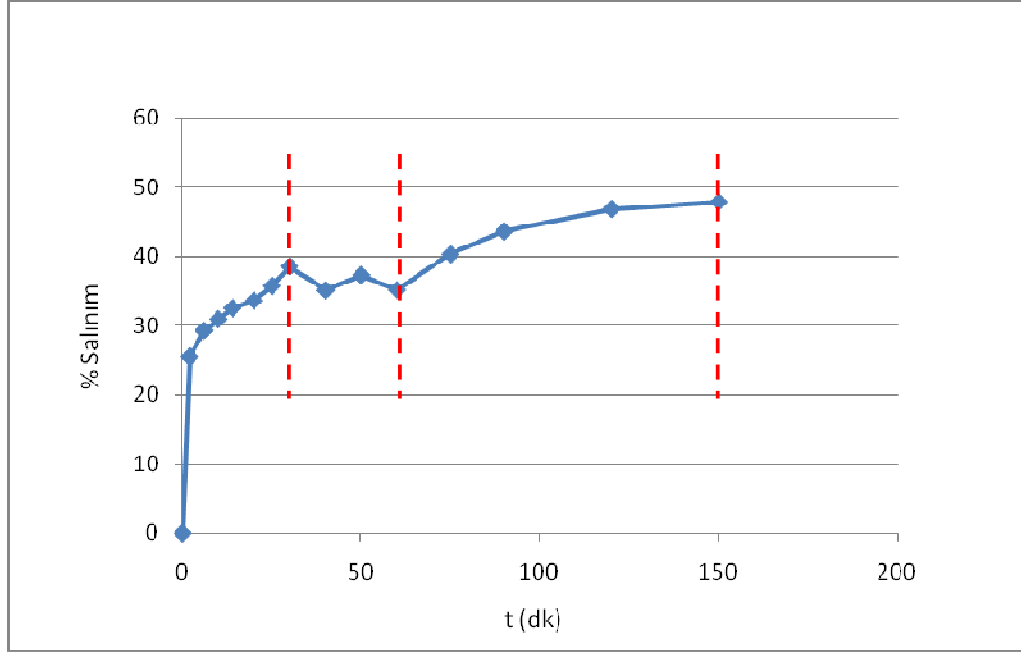
$$\ln (M_t / M_0) = -k t \quad (3)$$

4. Korsmeyer-Peppas kinetik modeli ise; iyon değişimi, tabakalar arası difüzyon ve TÇH tabakalarının açılmasıyla ilaç moleküllerinin aradan çıkması gibi poröz yapılarıdaki karmaşık basamaklardan oluşan bir salınım dinamiğini ifade eder. Korsmeyer-Peppas kinetik eşitliğindeki; M_0 ve M_t , 0 ve t anındaki ilaç miktarı, k; salınım hız sabiti, t; zaman, a; bir sabit değer ve n; salınım mekanizmasını ifade eden difüzyon üstelidir. $n < 0.5$ ise salınım, ilaç moleküllerinin TÇH içerisinde katedeceği ortalama serbest yola bağlıdır (Fickian Diffusion), $0.5 < n < 1$ ise diğer faktörlere bağlıdır ve $n=1$ için ise sıfırıncı derece salınım gerçekleşir.

$$M_t / M_0 = k t^n + a \quad (4)$$

4.4.1. 5FU-TÇH Örneği İçin Salınım Grafiği ve Kinetiği

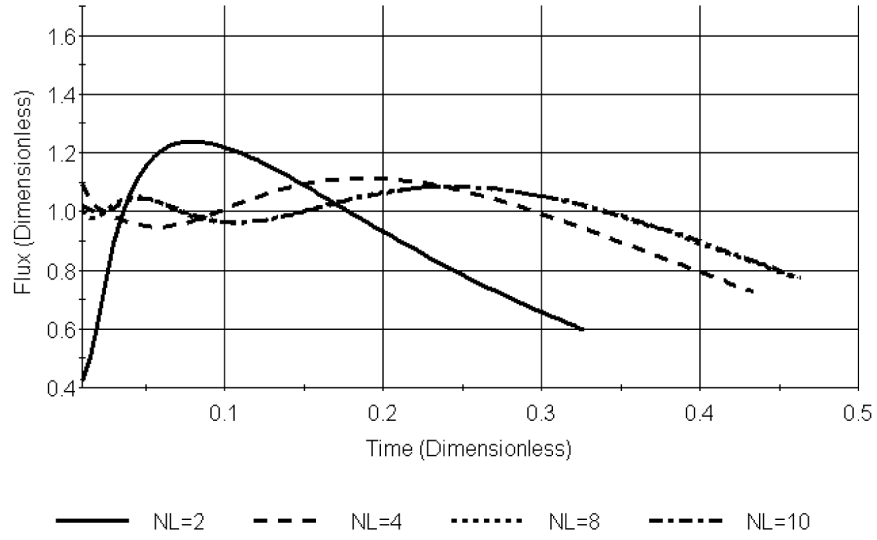
5FU-TÇH örneği için ilaç salınım grafiğine bakıldığında (Şekil 4.19), dalgalı bir salınım davranışı görülmektedir. 30-60 dakikalar arasında salınımında bir miktar düşüş gözlenmiş ve ardından tekrar yükselmeye devam etmiştir.



Şekil 4.19 5FU-TÇH'den 5FU'nun zamana karşı salınımı

Bu davranış, tabakalı polimerik matrislerden ilaç salınımı için literatürde belirtilen karmaşık salınım davranışına büyük benzerlik göstermektedir (Şekil 4.20). Böyle bir matris içerisinde ilaç moleküllerinin eşit olmayan dağılımı, difüzlenebilirliği, tabaka sayısı sayısı/kalınlığı gibi parametreler nedeniyle ilaç salınımında dalgalanmalar görülmektedir ve tabaka sayısı arttıkça % salınım da düşmektedir.

Bu durum göz önüne alınarak salınım grafiği üç bölgeye ayrılmış, her bir bölge ve her bir kinetik model için elde edilen R^2 değerleri Tablo 4.3 de verilmiştir.



Şekil 4.20. Tabakalı bir matriksten derişim, difüzlenebilirlik ve tabaka kalınlıkları için optimize edilmiş salınım profili (NL= tabaka sayısı) [Georgiadis & Kostoglou, 2001]

Tablo 4.3. 5FU-TÇH'ye uygulanan kinetik modeller için elde edilen R^2 değerleri

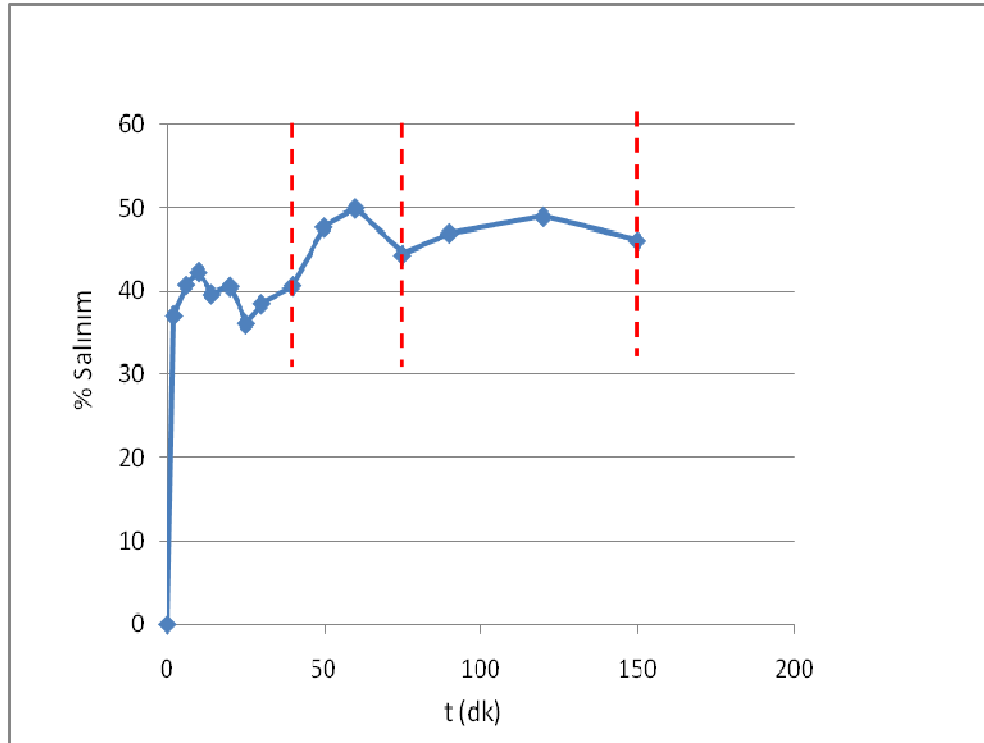
Modeller	I. BÖLGE (0-20 dk)	II. BÖLGE (25-60 dk)	III. BÖLGE (75-150 dk)
Değiştirilmiş Freundlich	0.996	0.080	0.953
Parabolik Difüzyon	0.981	0.988	0.990
Birinci Derece	0.877	0.098	0.883
Korsmeyer-Peppas	0.997	0.079	0.934

Tablo 4.3 incelendiğinde; 5FU-TÇH den ilaç salınımında en uygun modellerin; I.bölge için Değiştirilmiş Freundlich ile Korsmeyer-Peppas; II. ve III. bölgeler için ise Parabolik Difüzyon olduğu görülmektedir. I. bölgede tabaka yüzeylerindeki iyon-değişiminin yanı sıra tabakalar arası difüzyonun birlikte gerçekleştiği karmaşık bir

salınım, II. ve III. bölgelerde ise tabakalar arasından çözeltiye doğru ilerleyen difüzyon-kontrollu bir mekanizmanın yer aldığı dinamik bir salınım davranışı sergilenmektedir.

4.4.2. M@5FU-TÇH Örneği için Salınım Grafiği ve Kinetiği

M@5FU-TÇH'nin ilaç salınım grafiğine bakıldığında (Şekil 4.21), aynı şekilde salınımda azalma ve artmaların olduğu bir dalgalı davranış görülmektedir.



Şekil 4.21. M@ 5FU-TÇH'den 5FU'nun salınım grafiği

Salınım grafiği üç bölgeye ayrılmış, her bir bölge ve her bir kinetik model için elde edilen R^2 değerleri Tablo 4.4 de verilmiştir. M@ 5FU-TÇH'nin; her üç bölgesi için de en uygun modelin; Parabolik Difüzyon olduğu görülmektedir. Bu örnek için ilaç salınıminin tabakalar arasından çözeltiye doğru ilerleyen difüzyon-kontrollu bir mekanizma ile gerçekleştiği anlaşılmaktadır.

Tablo 4.4 M@5FU-TÇH' ye uygulanan kinetik modeller için elde edilen R² değerleri

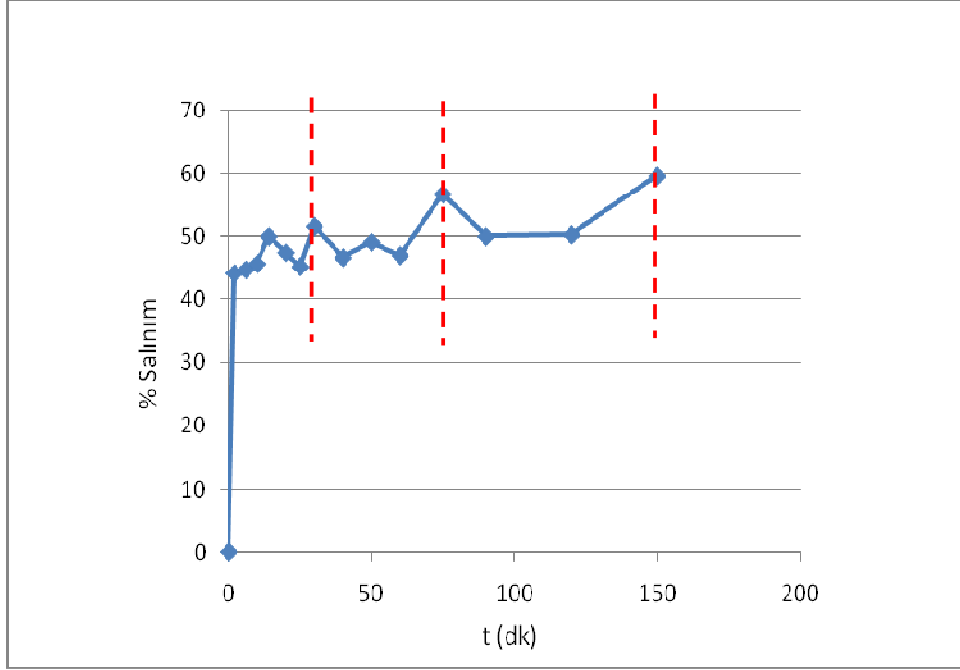
Modeller	I. BÖLGE (0-20 dk)	II. BÖLGE (25-60 dk)	III. BÖLGE (75-150 dk)
Değiştirilmiş Freundlich	0.45	0.94	0.96
Parabolik Difüzyon	0.98	0.99	0.98
Birinci Derece	0.21	0.97	0.15
Korsmeyer-Peppas	0.44	0.96	0.21

4.4.3. H@5FU-TÇH Örneği için Salınım Grafiği ve Kinetiği

H@5FU-TÇH'nin ilaç salınım grafiği (Şekil 4.22) üç bölgeye ayrılmış, her bir bölge ve her bir kinetik model için elde edilen R² değerleri Tablo 4.5 de verilmiştir. Bu örnek için de ilaç salınımının tabakalar arasından çözeltiye doğru ilerleyen difüzyon-kontrollü bir mekanizma ile gerçekleştiği anlaşılmaktadır.

Tablo 4.5 H@ 5FU-TÇH'ye uygulanan kinetik modeller için elde edilen R² değerleri

Modeller	I. BÖLGE (0-20 dk)	II. BÖLGE (25-60 dk)	III. BÖLGE (75-150 dk)
Değiştirilmiş Freundlich	0.570	0.001	0.070
Parabolik Difüzyon	0.980	0.960	0.930
Birinci Derece	0.580	0.008	0.120
Korsmeyer-Peppas	0.570	0.001	0.080

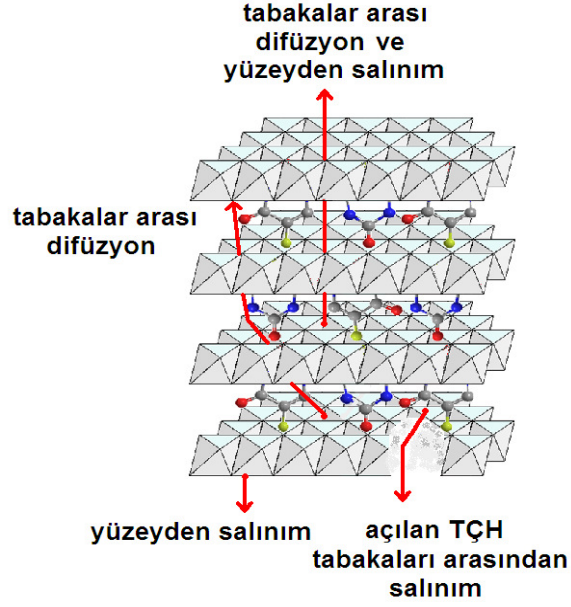


Şekil 4.22. H@5FU-TÇH'den 5FU'nun salınım grafiği

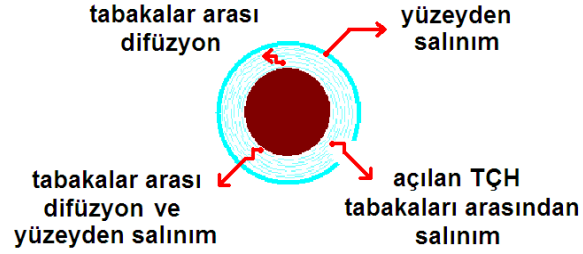
5FU-TÇH, M@5FU-TÇH ve H@5FU-TÇH örneklerinin Şekil 4.16 da gösterilmiş olan morfolojik özellikleri, Tablo 4.2 de verilen BET yüzey alanı değerleri ve kinetik bulgular dikkate alınarak ilaç salınım davranışları şematik olarak Şekil 4.23 deki gibi özetlenebilir. Tüm örnekler için gözlenen karmaşık salınım davranışları aynı anda birden fazla mekanizmanın yürüdüğünü göstermektedir.

5FU-TÇH örneği için salınım davranışı, ağırlıklı olarak Değiştirilmiş Freundlich modeline uymaktadır. İlaç molekülleri tabaka yüzeylerinden iyon değişimi yoluyla salınmakta ve tabakalar arası difüzyon da buna eşlik etmektedir. Bu davranış, bu örnek için ölçülen yüzey alanının en büyük olmasıyla da uyumludur.

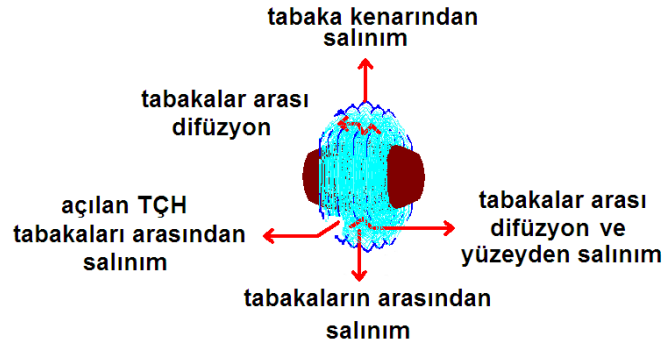
M@5FU-TÇH ve H@5FU-TÇH için ölçülen yüzey alanları birbirine yakındır ve 5FU-TÇH örneği için ölçülenden daha küçüktür. Bu örnekler için gözlenen salınım davranışları ilaç moleküllerinin tabakalar arasından yüzeye doğru difüzlendiği Parabolik modele uymaktadır. Salınım davranışlarında şekil farklılığından kaynaklanan önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak, taşıdıkları ilaç miktarı (%30) aynı olmakla beraber aynı süre içerisinde H@5FU-TÇH ile daha yüksek bir salınım değerine (%60) ulaşılmış olması, elipsoid hematit çekirdeklerini kuşak gibi saran TÇH plakaları arasından ilaç moleküllerinin daha kolay salındığını göstermektedir.



(A)



(B)



(C)

Şekil 4.23. 5FU-TÇH (A), M@5FU-TÇH (B) ve H@5FU-TÇH (C) örneklerinden ilaç salınımının şematik gösterilişi

5. SONUÇLAR

- Bu tez çalışmasında; manyetik yönlendirme ile hedef tümöre kanser ilacı 5-FU taşıyacak olan ve bir manyetik çekirdek ile TÇH kabuğundan oluşan nanokompozitler hazırlanmış, kimyasal ve fiziksel yöntemler ile bu malzemelerin karakterizasyon çalışmaları yapılmış ve ilaç salınım davranışları incelenmiştir.
- Çekirdek malzemesi olarak küresele yakın şekilli magnetit ve mekik şeklindeki hematit nanoparçacıkları kullanılmış; kabuk malzemesi olarak da tabakaları arasında nitrat iyonları içeren Mg-Al-TÇH kullanılmıştır. Element analizleri, PXRD ve FTIR analizleri, termal analiz, elektronik soğurma spektrumları, manyetizasyon ölçümleri, SEM/TEM gibi görüntüleme teknikleri kullanılarak demir oksit çekirdeklerinin TÇH ile kaplandığı anlaşılmıştır.
- Morfolojik analizler; magnetit taneciklerinin TÇH ile kaplanmasıyla; 20-30 nm çapındaki çekirdek ve etrafında yaklaşık 5 nm kalınlığındaki kabuktan meydana gelen küresel bir nanokompozit oluştuğunu; 200-220 nm uzunluğunda ve 70-80 nm genişliğindeki mekik şeklindeki hematit taneciklerinin ise hegzagonal TÇH plakaları ile mekiğin uzun eksenini boyunca, kısa eksenine paralel olarak ve ortada yoğunlaşarak kuşak şeklinde sarıldığı göstermiştir. Böylece, farklı şekillerdeki demir oksit çekirdekleri üzerine kaplanan TÇH ler ile izotropik ve anizotropik nanokompozitler elde edilmiştir.
- Demir oksit çekirdekleri üzerine kaplanan TÇH kabuğu içerisindeki nitrat iyonlarının kanser ilacı olan 5-FU ile yer değişimi gerçekleştirilmiştir. Bu şekilde elde edilen biyo-nanokompozitlerin de karakterizasyonu yapılmıştır ve 5-FU nun tabakalar arasına tutuklanmış olduğu yapılan analitik çalışmalar ile desteklenmiştir.
- Analitik sonuçlara dayanılarak ürünler için uygun formülasyonlar önerilmiştir. 5FU-TÇH, M@5FU-TÇH ve H@5FU-TÇH nanokompozitlerinin, yaklaşık %30 oranında ilaç taşıdıkları bulunmuştur.
- PXRD sonuçları, 5-FU nun TÇH içerisinde dikey konumda ve tek tabakalı yerleşmiş olabileceğini göstermiştir. Kompozitlerin FTIR spektrumlarında ve

elektronik soğurma spektrumlarında saf 5-FU piklerine göre gözlenen kaymalar, 5FU nun TÇH tabakaları arasında hidrojen bağları ve iyonik etkileşimlerle tutulduğunu ifade etmektedir.

- Ürünlerin pozitif zeta potansiyeline sahip oldukları ve 5FU nun tabakalar arasına tutuklanmasıyla bu değer arttığı bulunmuştur. Bu durum, hazırlanan nanokompozitlerin negatif yüklü hücre zarıyla etkileşebileceğini göstererek potansiyel biyolojik uygulamalar açısından önem taşımaktadır.
- Magnetit ve hematit çekirdekleriyle hazırlanan nanokompozit malzemeler için yapılan manyetizasyon ölçümleri; *i.* manyetik çekirdeğin yüzeyinin, manyetik olmayan tabakalarla kaplanmasıyla manyetizasyon değerlerinin düştüğünü, *ii.* nitrat iyonlarının daha hacimsel olan 5-FU anyonlarıyla yer değiştirmesi sonucunda kabuğun genişlediğini ve böylece çekirdek üzerindeki manyetik olmayan katkının daha da arttığını göstermiştir. Ayrıca manyetizasyon eğrilerinde gözlenen minimum histeresis davranışı, ürünlerin “yumuşak ferromanyetizma” özelliğinde olduğunu göstermiştir.
- Manyetik ilaç taşıyıcılarının, dışarıdan uygulanan manyetik alana iyi cevap verebilmesi için yüksek doyum manyetizasyonu değerlerine (σ_s) ve aynı zamanda yüksek ilaç taşıma kapasitelerine sahip olmaları istenir. Ancak, çok yüksek σ_s değerlerine sahip olan manyetik parçacıkların kümeleşmesi nedeniyle *in vivo* uygulamalarda emboli riski ortaya çıkabilmektedir. Çekirdek@kabuk yapısındaki taşıyıcılarda, manyetik çekirdeğin yüzdesi artırılarak yüksek σ_s değerlerine erişilebilir ki bu durumda kabuğun yüzdesi azalacağı için ilaç taşıma kapasitesi düşecektir. *In vivo* ve *in vitro* uygulamalarda kullanılmış olan bazı polimerik kabuklu manyetik ilaç taşıyıcıları için literatürde 8 emu g⁻¹ ile 90 emu g⁻¹ aralığında doyum manyetizasyonu değerleri belirtilmiştir [Klostergaard, 2012]. Demir oksit@TÇH taşıyıcıları için ise mevcut literatür bilgisi ise oldukça sınırlıdır ve *in vivo* sonuçlar henüz rapor edilmemiştir. Bu tez çalışmasında hazırlanmış olan M@5FU-TÇH ve H@5FU-TÇH için ölçülen σ_s değerleri ile ilaç içerikleri, benzer kompozitler için bilinen değerlerle karşılaştırmalı olarak Tablo 5.1 de verilmiştir. Sonuçlar; M@5FU-TÇH ve H@5FU-TÇH nanokompozitleri için bulunan manyetizasyon değerleri

ile taşıdıkları ilaç miktarlarının benzer yapıdaki diğer nanokompozitlerle uyum içerisinde olduğunu göstermektedir. Bu örneklerde çekirdek/kabuk oranının optimizasyonu ile *in vivo* uygulamalarda kullanılabilir olan uygun manyetik özellikli ve daha yüksek ilaç taşıma kapasitesi olan nanokompozitler hazırlanabilir.

- 5FU-TÇH, M@5FU-TÇH ve H@5FU-TÇH örneklerinin morfolojik özelliklerinin ilaç salınım davranışlarına etkisi olup olmadığı incelenmiştir. Gözlenen karmaşık salınım davranışları, bu tabakalı nanokompozitlerden ilaç salınımının birden fazla mekanizma üzerinden yürüdüğünü göstermektedir.
- Salınım-zaman grafikleri çizilerek, herbir örnek için gözlenen salınım profiline uyan kinetik modeller belirlenmiş ve tanecik morfolojisi ile korelasyonu araştırılmıştır.
- Yüzey alanı en büyük olan tabakalı 5FU-TÇH örneği için gözlenen salınım davranışı, ağırlıklı olarak Değiştirilmiş Freundlich modeline uymaktadır. İlaç molekülleri tabaka yüzeylerinden iyon değişimi yoluyla salınmaktadır.
- Çekirdek@kabuk yapısındaki M@5FU-TÇH ve H@5FU-TÇH örnekleri için gözlenen salınım davranışları ise ilaç moleküllerinin tabakalar arasından yüzeye doğru difüzlendiği Parabolik modele uymaktadır. Salınım davranışlarında şekil farklılığından kaynaklanan önemli bir farklılık gözlenmemiş, ancak, H@5FU-TÇH ile daha yüksek bir salınım değerine ulaşılmıştır. Bu sonuç, elipsoid hematit çekirdeklerini kuşak gibi saran TÇH plakaları arasından ilaç moleküllerinin daha kolay salındığını göstermektedir.
- Bu çalışmada hazırlanan ve kanser ilacı taşıyan manyetik biyo-nanokompozitlerin, *in vitro* ilaç salınım davranışlarında şekil anizotropisinden kaynaklanan bir davranış farklılığı gözlenmemiştir. Ancak, anizotropik H@5FU-TÇH nin, *in vivo* koşullarda hedef substrat ile şekil-seçimli bir etkileşime girerek daha etkin olacağı beklenmektedir.

Tablo 5.1. Ürünlerin manyetik özelliklerinin ve ilaç taşıma kapasitelerinin benzer Demir Oksit@TÇH sistemleriyle karşılaştırılması

Kompozit	σ_s (emu g ⁻¹)	% ilaç	Kaynak
MgFe ₂ O ₄ @TÇH-ASA	1.53-4.61	20.6	Zhang vd., 2005
FeO _x -Fe@TÇH-ASP	20	?	Carja vd., 2007
MgFe ₂ O ₄ @TÇH-IBU	2.2-8.2	26	Zhang vd., 2009a
MgFe ₂ O ₄ @TÇH-DIC	5.54	44	Zhang vd., 2009b
MgFe ₂ O ₄ @TÇH-IBU	1.31	45	Ay vd., 2009
MgFe ₂ O ₄ @TÇH-GLU	7.65	25	Ay vd., 2009
MgFe ₂ O ₄ @TÇH-SAL	4.85	28	Ay vd., 2011
Fe ₃ O ₄ @TÇH-SAL	6.89	22	Ay vd., 2011
Fe ₂ O ₃ @TÇH-SAL	0.6	28	Ay vd., 2011
Fe ₃ O ₄ @TÇH-DFUR	17.4	9.73	Pan vd.,2011
M@5FU-TÇH	3.25	31	Bu çalışma
H@5FU-TÇH	1.19	31	Bu çalışma

KAYNAKLAR

- Aisawa, S., Sasaki, S., Takahashi, S., Hirahara, H., Nakayama, H., & Narita, E., 2006, "Intercalation of Amino Acids and Oligopeptides Into Zn–Al Layered Double Hydroxide by Coprecipitation Reaction", *Journal of the Physics and Chemistry of Solids*, 67, 920–925.
- Almansa, J. J., Coronado, E., Martí-Gastaldo, C., & Ribera, A., 2008, "Magnetic properties of Ni II Cr III Layered Double Hydroxide Materials", *European Journal of Inorganic Chemistry*, 5642–5648.
- Antonyraj, C. A. ve Kannan, S., 2011, "Influence of Co-Bivalent Ions in Cu-Containing LDHs and Solvent on Hydroxylation of Benzene to Phenol", *Applied Clay Science*, 53, 297–304.
- Ay, A.N, 2007, "Synthesis and Characterization of Mg-Al Layered Double Hydroxides Intercalated By Borate Anions", Hacettepe Üniversitesi, Doktora Tezi.
- Ay, A. N., Zümreoglu-Karan, B. ve Temel, A., 2007, "Boron Removal by Hydrotalcite-Like, Carbonate-free Mg-Al-NO₃-LDH and a Rationale on The Mechanism", *Microporous and Mesoporous Materials*, 98, 1–5.
- Ay, A. N., Zümreoglu-Karan, B., Temel, A. ve Rives V. V, 2009, "Bioinorganic Magnetic Core-Shell Nanocomposites Carrying Antiarthritic agents: Intercalation of Ibuprofen and Glucuronic Acid into Mg-Al-Layered Double Hydroxides Supported on Magnesium Ferrite", *Inorganic Chemistry*, 48, 8871–8877.
- Ay, A. N., Konuk, D., Zümreoglu-Karan, B., 2011a, "Magnetic Nanocomposites With Drug-Intercalated Layered Double Hydroxide Shell Supported on Commercial Magnetite and Laboratory-Made Magnesium Ferrite Core Materials", *Materials Science and Engineering C* 31, 851–857.
- Ay, A.N, Zümreoglu-Karan B., Temel, A., Mafra, L., 2011b, "Layered Double Hydroxides With Interlayer Borate Anions: A Critical Evaluation Of Synthesis Methodology and pH Independent Orientations In Nano-Galleries", *Applied Clay Science*, 51, 308-316.

- Ay, A.N., Konuk, D., Zümreoglu-Karan, B., 2011c, "Prolate Spheroidal Hematite Particles equatorially Belt with Drug-Carrying Layered Double Hydroxide Disks: Ring Nebula-Like Nanocomposites", *Nanoscale Research Letters*, 6 ,116.
- Antonyraj, C. A., & Kannan, S., 2011, "Influence of Co-bivalent Ions in Cu-Containing LDHs and Solvent on Hydroxylation of Benzene to Phenol", *Applied Clay Science*, 53, 297–304.
- Benaissi, K., Hélaïne, V., Prévot, V., Forano, C., & Hecquet,L., 2011, "Efficient Immobilization of Yeast Transketolase on Layered Double Hydroxides and Application for Ketose Synthesis", *Advanced Synthesis & Catalysis*, 353, 1497–1509.
- Berry, C.C. ve Curtis A.S.G.,2003, "Functionalisation of Magnetic Nanoparticles for Applications In Biomedicine", Institute of Physics Publishing, *Journal of. Physics D: Applied Physics*, 36, R198–R206.
- Blanco, M. D., Guerrero, S., Teijon C., Olmo R., Pastrana L., Katime I. ve Jose M Teijon ,2008, "Preparation and Characterization of Nanoparticulate Poly(N-isopropylacrylamide) Hydrogel For the Controlled Release of Anti-Tumour Drugs", *Polymer Internayional*, 57:1215–1225.
- Brito, A., Borges, M. E., Garin, M., & Hernández, A., 2009, "Biodiesel Production From Waste Oil Using Mg-Al Layered Double Hydroxide Catalysts", *Energy & Fuels*, 23, 2952–2958.
- Carja, G., Chiriac, H. ve Lupu, N., 2007, "New Magnetic Organic–Inorganic Composites Based on Hydrotalcite-Like Anionic Clays For Drug Delivery", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 311, 26–30.
- Cavani, F., Trifirb, F. ve Vaccari, A.,1991 "Hydrotalcite-Type Anionic Clays: Preparation, Properties and Applications.", *Catalysis Today*, 11, 173–301.
- Champion, J. A. ve Mitragotri, S., 2005, "Role of Target Geometry in Phagocytosis", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103 , 134930–4934.

- Chitrakar, R., Tezuka, S., Hosokawa, J., Makita, Y., Sonoda, A., Ooi, K., & Hirotsu, T., 2010, "Uptake Properties of Phosphate on a Novel Zr-Modified MgFe-LDH(CO₃)", *Journal of Colloid and Interface Science*, 349, 314–320.
- Chitrakar, R., Makita, Y., Sonoda, A., & Hirotsu, T., 2011, "Fe-Al Layered Double Hydroxides in Bromate Reduction: Synthesis and Reactivity", *Journal of Colloid and Interface Science*, 354, 798–803.
- Chouhan, R. ve Bajpai, A. K., 2009, "An in Vitro Release Study of 5-Fuoro-Uracil (5-FU) From Swellable Poly-(2-Hydroxyethyl Methacrylate) (PHEMA) Nanoparticles", *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20, 1103–1114.
- Chung, T.W., Lin, S.Y., Liu, D.Z., Tyan, Y.C., Yang, J.S., 2009, "Sustained Release of 5-FU From Poloxamer Gels Interpenetrated by Crosslinking Chitosan Network", *International Journal of Pharmaceutics* 382, 39–44.
- Choi, S.J. Oh, J.M., Choy, J.H., 2010, "Biocompatible Nanoparticles Intercalated with Anticancer Drug for Target Delivery: Pharmacokinetic and Biodistribution Study", *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 10, 2913-2916.
- Choy, J.H., Kwak, S.Y., Jeong, Y.J ve Park, J.S., 2000, "Inorganic Layered Double Hydroxides As Nonviral Vectors", *Angewandte Chemie International Edition*, 39, 4041–4045.
- Choy, J.H., Kwak, S.Y., Jeong, Y.J ve Park, J.S., 2001, "Cellular Uptake Behavior of [– 32P] Labeled ATP-LDH Nano hybrids", *Journal of Materials Chemistry*, 11, 1671–1674.
- Choy, J.H., Choi, S.J., Oh, J.M, Park, T., 2007, "Clay Minerals and Layered Double Hydroxides for Novel Biological Applications", *Applied Clay Science* 36, 122–132.

- Cornejo, J., Celis, R., Pavlovic, I., & Ulibarri, M. A., 2008, "Interactions of Pesticides with Clays and Layered Double Hydroxides: A Review", *Clay Minerals*, 43, 155–175.
- Cuyper, M. De, Caluwier, D., Baert, J., Cocquyt, J. ve Van de Meeren, P., 2006, "A Successful Strategy for the Production of Cationic Magnetoliposomes", *Zeitschrift fuer Physicalische Chemie*, 220, 133-141.
- Deb, S., Giri, J., Dasgupta, S., Datta, D. ve Bahadur, D., 2003, "Synthesis and Characterization of Biocompatible Hydroxyapatite Coated ferrite", *Bulletin of Materials Science*, 26, 655–660.
- Del Arco, M., Gutierrez, S., Martín, C., Rives, V., ve Rocha, J., 2000, "Effect of The Mg : Al Ratio on Borate (or Silicate)/Nitrate Exchange in Hydrotalcite", *Journal of Solid State Chemistry* 151, 272-280.
- Del Arco, M, Cebadera, E, Gutiérrez, S, Martín, C, Montero, M.J, Rives, V, Rocha, J, Sevilla, M.A, 2004, "Mg,Al Layered Double Hydroxides With Intercalated Indomethacin: Synthesis, Characterization and Pharmacological Study", *Journal of Pharmaceutical Science*, 93 (6), 1649-58.
- Donadel, K., Felisberto, Marcos D.V., Fávere Valfredo T., Rigoni M., Batistela N. J., Laranjeira Mauro C.M., 2008, "Synthesis and Characterization of The Iron Oxide Magnetic Particles Coated With Chitosan Biopolymer", *Materials Science and Engineering C* 28, 509–514.
- Duan, X. ve Evans, D. G. , 2006, Layered double hydroxides, In D. M. P. Mingos (Ed.), *Structure and bonding* , 119, Berlin, Germany, Springer.
- Dutz S. ,Andra, W.,Hergt,R., Müller, R., Oestreich, C., Schmidt, C., Töpfer, J., Zeisberger, M., Bellemann, M. E., 2007, "Influence of Dextran Coating on the Magnetic Behaviour of Iron Oxide Nanoparticles", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 311, 51–54.
- Emeleus, H. J. , Sharpe A.G. (Eds.), 1966, " Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry", Vol.6, Elsevier, p.86.

- French, D., Schifano, P., Cortés-Concepción, J., & HargroveLeak, S., 2010, "Li–Al Layered Double Hydroxides as Catalysts For The Synthesis of Flavanone", *Catalysis Communications*, 12, 92–94.
- Gago, S., Costa, T., Seixas de Melo, J., Gonçalves, I. S., & Pillinger, M., 2008, "Preparation and Photophysical Characterisation of Zn–Al Layered Double Hydroxides Intercalated by Anionic Pyrene Derivatives", *Journal of Materials Chemistry*, 18, 894–904.
- Galejová, K., Obalová, L., Jirátová, K., Pacultová, K. ve Kovanda, F., 2009, "N₂O Catalytic Decomposition — Effect of Pelleting Pressure on Activity of Co-Mn-Al Mixed Oxide Catalysts", *Chemical Papers*, 63, 172–179.
- Ge, J., He, L., Goebel, J., ve Yadong Yin, 2009, "Assembly of Magnetically Tunable Photonic Crystals in Nonpolar Solvents", *Journal of the American Chemical Society*, 131, 3484–3486.
- Geng, Y., Dalhaimer, P., Cai, S., Tsai, R., Tewari, M, Minko, T, Discher, D.E., 2007, "Shape Effects of Filaments Versus Spherical Particles in Flow and Drug Delivery", *Nature Nanotechnology*, 2(4):249-55.
- Georgiadis, M.CKostoglou., M., 2001, "On the Optimization of Drug Release From Multi-Laminated Polymer Matrix Devices", *Journal of Controlled Release*, 77, 273 –285.
- Goh, K.H., Lim T.T., Dong, Z., 2008, "Application of layered double hydroxides for removal of oxyanions: A review", *Water Research* 42:1343–1368.
- Hansen, B., Curtius, H. ve Odoj, R., 2009, "Synthesis of a Mg-Cd-Al Layered Double Hydroxide and Sorption of Selenium", *Clays and Clay Minerals*, 57, 330–337.
- Horspool, W. M, Lenci, F., 1995, "CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology", CRC Press, New York, 1289-1317.
- Hutson, N. D. ve Attwood, B. C., 2008, "High Temperature Adsorption of CO₂ on Various Hydrotalcite-like Compounds", *Adsorption*, 14, 781–789.

- Iorio, M., De Martino, A., Violente, A., Pigna, M., & Capasso, R., 2010, "Synthesis, Characterization, and Sorption Capacity of Layered Double Hydroxides and Their Complexes With Polymerin", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 5523–5530.
- Islam, M. ve Patel, R., 2010, "Synthesis and Physicochemical Characterization of Zn/Al Chloride Layered Double Hydroxide and Evaluation of its Nitrate Removal Efficiency", *Desalination*, 256, 120–128.
- Jiles D.C., 1998, "Introduction to Magnetism and Magnetic Materials", 2nd ed., Chapman & Hall, New York.
- Jin, L., Liu, Q., Sun, Z., Ni, X. ve Wei, M., 2010, "Preparation of 5-Fuorouracil/ β -Cyclodextrin Complex Intercalated in Layered Double Hydroxide and The Controlled Drug Release Properties", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 49, 11176–11181.
- Khan, A. I., Ragavan, A., Fong, B., Markland, C., O'Brien, M., Dunbar, T. G., Williams, G. R., & O'Hare, D., 2009, "Recent Developments in the Use of Layered Double Hydroxides as Host Materials for The Storage and Triggered Release of Functional Anions", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 48, 10196–10205.
- Klostergaard, J., Seeney, C.E., 2012, "Magnetic nanovectors for drug delivery", *Maturitas*, 73, 33–44.
- Kovanda, F., Kolousek, D., Cilova, Z., Hulinsky, V., 2005, "Crystallization of synthetic hydrotalcite under hydrothermal conditions", *Applied Clay Science* 28, 101-109.
- Kovanda, F. ve Jiráťová, K., 2011, "Supported Layered Double Hydroxide-Related Mixed Oxides and Their Application in The Total Oxidation of Volatile Organic Compounds", *Applied Clay Science*, 53, 305–316.
- Latterini, L., Nocchetti, M., Aloisi, G. G., Costantino, U. ve Elisei, F., 2007, "Organized Chromophores in Layered Inorganic Matrices", *Inorganica Chimica Acta*, 360, 728–740.

- Liang, L. ve Li, L., 2007, "Adsorption Behavior of Calcined Layered Double Hydroxides Towards Removal of Iodide Contaminants", *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 273, 221–226.
- Lukashin, A. V., Vertegel, A. A., Eliseev, A. A., Nikiforov, M.P., Gornert, P., & Tretyakov, Yu. D., 2003, "Chemical Design of Magnetic Nanocomposites Based On Layered Double Hydroxides", *Journal of Nanoparticle Research*, 5, 455–464.
- Lv, L., He, J., Wei, M., Evans, D. G. ve Duan, X., 2006, "Factors Influencing The Removal of Fluoride from Aqueous Solution by Calcined Mg–Al–CO₃ Layered Double Hydroxides", *Journal of Hazardous Materials*, 133, 119–128.
- Masarudin M.J., Yusoff K., Rahim R.A., Hussein M.Z., 2009, "Successful Transfer of Plasmid DNA Into in Vitro Cells Transfected With An Inorganic Plasmid-Mg/Al-LDH Nanobiocomposite Material As a Vector for Gene Expression", *Nanotechnology*, 20, 045602.
- Miyata, S. ve Kimura, T., 1973, "Synthesis of New Hydrotalcite-Like Compounds and Their Physico-chemical Properties. 843-848.
- Newman, S. P. ve Jones, W., 1998, "Synthesis, Characterization and Applications of Layered Double Hydroxides Containing Organic Guests", *New Journal of Chemistry*, 22, 105-115.
- Nicole, D., Clemens ,T., Andrea, N., Marc S., 2012, "Novel Approaches for Drug Delivery Systems in Nanomedicine: Effects of Particle Design and Shape", *Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 4, 52-65.
- Oh, J. M., Biswick, T. T., & Choy, J. H., 2009, "Layered Nanomaterials for Green Materials", *Journal of Materials Chemistry*, 19, 2553–2563.
- Pan, D., Zhang, H., Fan, T., Duan, X., 2011, "Nearly Monodispersed Core-Shell Structural Fe₃O₄@DFUR-LDH Submicro Particles For Magnetically

Controlled Drug Delivery And Release”, Chemical Communications, 47, 908-910.

Parades, S.P., Valenzuela, S.M., Fetter, G. ve Flores, S.O., 2011, “TiO₂/MgAl Layered Double Hydroxides Mechanical Mixtures as Efficient Photocatalysts in Phenol Degradation”, Journal of the Physics and Chemistry of Solids, 72, 914-919.

Peterson, C. L., Perry, D. L., Masood, H., Lin, H., White, J.L., Hem, S. L., Fritsch, C., & Haeusler, F., 1993, “Characterization of Antacid Compounds Containing Both Aluminium and Magnesium. I. Crystalline Powders”, Pharmaceutical Research, 10, 998–1004.

Phillips, J. D. ve Vandeperre, L. J., 2010, “Anion Capture with Calcium, Aluminium and Iron Containing Layered Double Hydroxides”, Journal of Nuclear Materials, 416, 225–229.

Ram Reddy, M. K., Xu, Z. P., Lu, G. Q. ve Diniz da Costa, J. C., 2006, “Layered Double Hydroxides for CO₂ Capture: Structure Evolution and Regeneration”, Industrial ve Engineering Chemistry Research, 45, 7504–7508.

Rao, K. S. V. K. ve Ha, C.S., 2009, “pH Sensitive Hydrogels Based On Acryl Amides and Their Swelling and Diffusion Characteristics With Drug Delivery Behavior”, Polymer Bulletin, 62:167–181.

Rives, V., 2001, Layered double hydroxides Present and future, New York, NY, USA, Nova Science Publishers.

Santra, S., Tapeç, R., Theodoropoulou, N., Dobson, J., Hebard, A., Tan, W., 2001, “Synthesis and Characterization of Silica-Coated Iron Oxide Nanoparticles in Microemulsion: The Effect of Non-Ionic Surfactants”, Langmuir, 17, 2900-2906.

Sarakha, L., Forano, C., & Boutinaud, P., 2009, “ Intercalation of Luminescent Europium(III) Complexes in Layered Double Hydroxides”, Optical Materials, 31, 562–566.

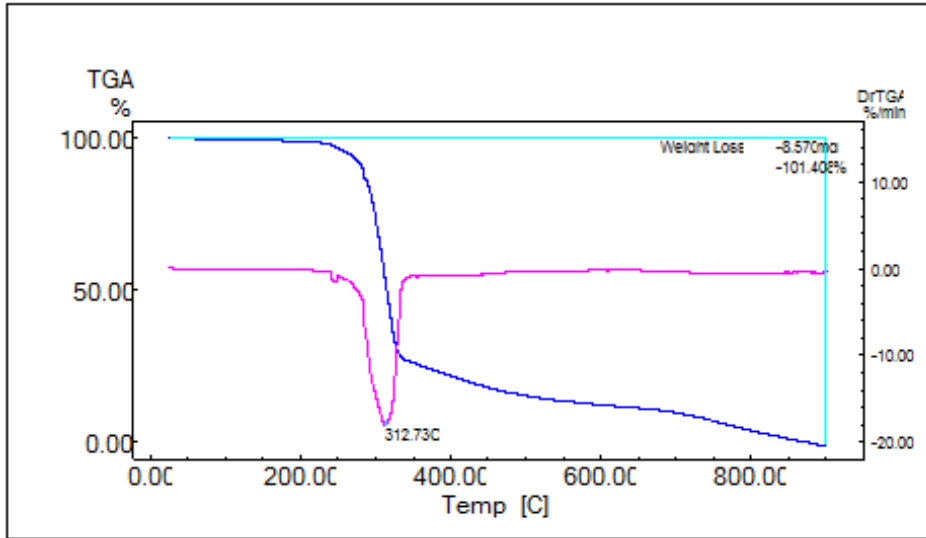
- Serra, L., Domenech, J., Peppas, N. A., 2006, "Drug Transport Mechanisms and Release Kinetics From Molecularly Designed Poly(acrylic acid-g-ethylene glycol) Hydrogels", *Biomaterials* 27, 5440–5451.
- Schwertmann, U., Cornell R. M., 2000, "Iron Oxides in the Laboratory: Preparation and Characterization", Wiley, Second Edition.
- Shao, M., Ning, F., Zhao, J., Wei, M., Evans, D.G. ve Duan, X. 2011, "Preparation of Fe₃O₄@SiO₂@Layered Double Hydroxide Core-Shell Microspheres for Magnetic Separation of Proteins" , *Journal of the American Chemical Society*, 134, 1071–1077.
- Shumaker, J., Crofcheck, C., Tackett, S. A., SantillanJimenez, E. ve Crocker, M., 2007, "Biodiesel Production from Soybean Oil Using Calcined Li–Al Layered Double Hydroxide Catalysts", *Catalysis Letters*, 115, 56–61.
- Singh, R., Ram Reddy, M. K., Wilson, S., Joshi, K., Diniz da Costa, J. C. Ve Webley, P., 2009, "High temperature materials for CO₂ capture", *Energy Procedia*, 1, 623–630.
- Sparks, D.L.,1989, "Kinetics of soil chemical processes.", Acad. Press, New York.
- Thomas, N. ve Rajamathi, M.,2009, "Intracrystalline Oxidation of Thiosulfate-Intercalated Layered Double Hydroxides", *Langmuir*, 25, 2212–2216.
- Tong, Z., Shichi, T., Takagi, K.,2003, "Oxidation Catalysis of a Manganese(III)Porphyrin Intercalated in Layered Double Hydroxide Clays", *Materials Letters* 57, 2258 – 2261.
- Tong, D. S., Zhou, C. H., Li, M. Y., Yu, W. H., Beltramini, J.,Lin, C. X., & Xu, Z. P.,2010, "Structure and Catalytic Properties of Sn-Containing Layered Double Hydroxides Synthesized in The Presence of Dodecylsulfate and Dodecylamine", *Applied Clay Science*, 48, 569–574.
- Utracki, L. A., Sepehr, M., & Boccaleri, E., 2007, "Synthetic Layered Nanoparticles for Polymeric Nanocomposites (PNCs)", *Polymers for Advanced Technologies*, 18, 1–37.

- Vogt, C., Toprak, M. S., Muhammed, M., Laurent, S., Bridot, J.-L., Müller, R. N., 2010, "High Quality and Tuneable Silica Shell–Magnetic Core Nanoparticles", *Journal of Nanoparticle Research*, 12, 1137–1147.
- You, Y., Vance, G. F., & Zhao, H., 2001, "Selenium Adsorption on Mg–Al and Zn–Al Layered Double Hydroxides", *Applied Clay Science*, 20, 13–25.
- Yu, J. J., Wang, X. P., Tao, Y. X., Hao, Z. P. ve Xu, Z. P., 2007, "Effective NO_x Decomposition and Storage/reduction Over Mixed Oxides Derived from Layered Double Hydroxides", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 46, 5794–5797.
- Yucca Mountain, 2011, "Yucca Mountain Nuclear Repository Project" <http://www.yuccamountain.org>
- Xu, Z. P. ve Lu, G. Q.M., 2006, "Layered Double Hydroxide Nanomaterials As Potential Cellular Drug Delivery Agents", *Pure and Applied Chemistry* Vol. 78, No. 9, pp. 1771–1779.
- Wang, Y., Bryan, C., Gao, H., Phol, P. I., Brinker, C. J., Yu, K., Xu, H., Yang, Y., Braterman, P. S., & Xu, Z., 2003, "Potential Applications of Nanostructured Materials in Nuclear Waste Management", Sandia National Laboratories, (Sandia National Laboratories report: SAND2003-3313). <http://www.sandia.gov>
- Wang, Z., Wang, E., Gao, L. ve Xu, L., 2005, "Synthesis and Properties of Mg₂Al Layered Double Hydroxides Containing 5-fluorouracil", *Journal of Solid State Chemistry*, 178, 736–74.
- Wang, Y., & Gao, H., 2006, "Compositional and Structural Control on Anion Sorption Capability of Layered Double Hydroxides (LDHs)", *Journal of Colloid and Interface Science*, 301, 19–26.
- Wang, L., Meng, X., & Xiao, F., 2010, "Au Nanoparticles Supported on a Layered Double Hydroxide With Excellent Catalytic Properties For the Aerobic Oxidation of Alcohols", *Chinese Journal of Catalysis*, 31, 943–947.

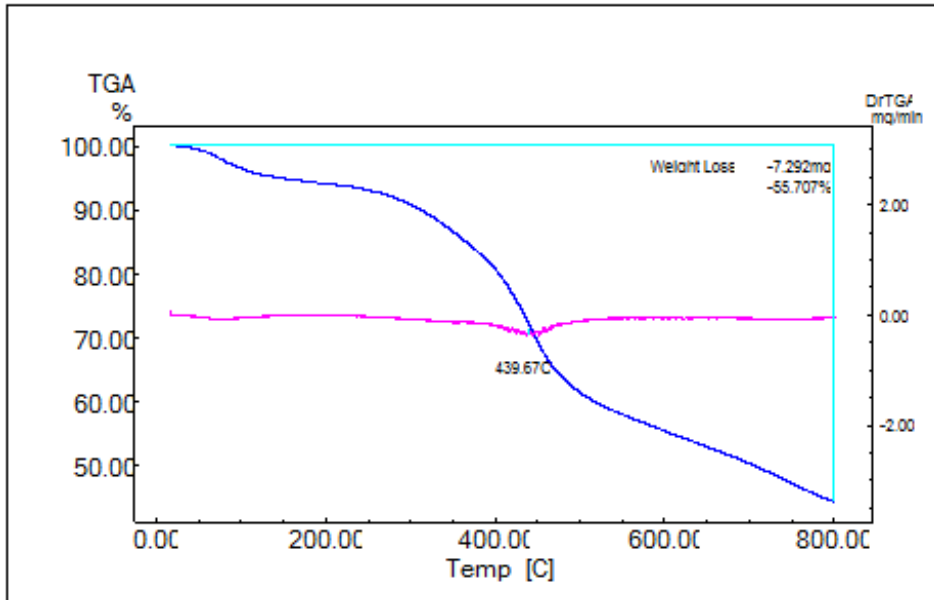
- Wei, W., Quanguo, H., Changzhong, J., 2008, "Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Surface Functionalization Strategies", *Nanoscale Research Letters* 3, 397–415.
- Zhang, H., Zou, K., Sun, H. ve Duan, X., 2005, "A Magnetic Organic–Inorganic Composite: Synthesis and Characterization of Magnetic 5-Aminosalicylic Acid Intercalated Layered Double Hydroxides", *Journal of Solid State Chemistry*, 178, 3485–3493.
- Zhang, H., Pan, D. ve Duan, X., 2009a, "Synthesis, Characterization, and Magnetically Controlled Release Behavior of Novel Core-Shell Structural Magnetic Ibuprofen-Intercalated LDH Nanohybrids", *Journal of Physical Chemistry C*, 2009, 113, 12140–12148.
- Zhang, H., Pan, D., Zou, K., He, J. ve Duan, X. , 2009b, "A Novel Core-Shell Structured Magnetic Organic-Inorganic Nanohybrid Involving Drug-Intercalated Layered Double Hydroxides Coated On a Magnesium Ferrite Core for Magnetically Controlled Drug Release". *Materials Chemistry*, 19, 3069–3077.
- Zümreoğlu-Karan B., Ay, A.N., 2012, "Layered Double Hydroxides – Multifunctional Nanomaterials", *Chemical Papers* 66, 1–10.

EKLER DİZİNİ

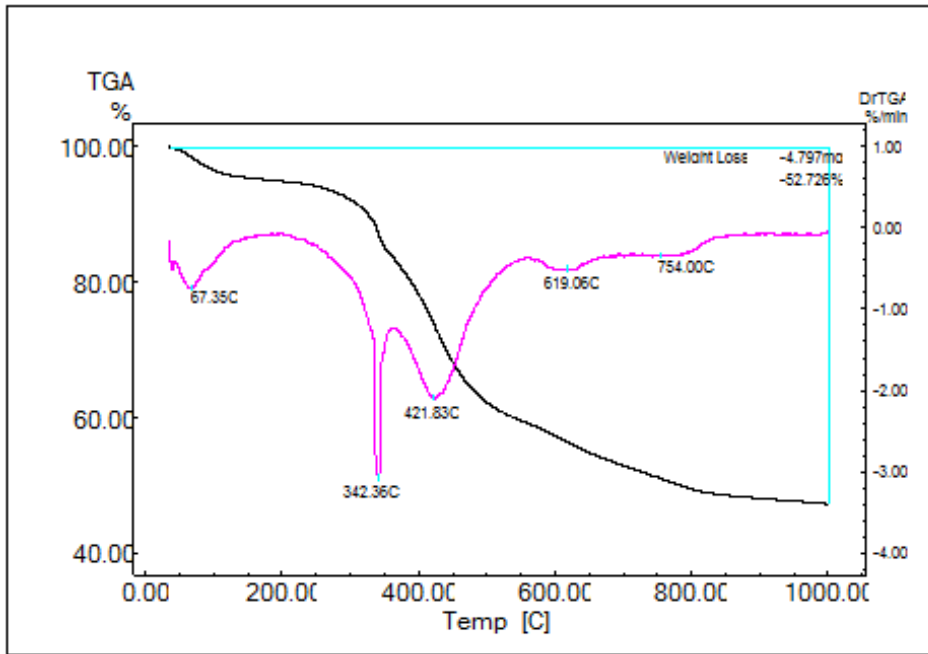
Ek 1. 5FU TGA/DrTGA Eğrileri



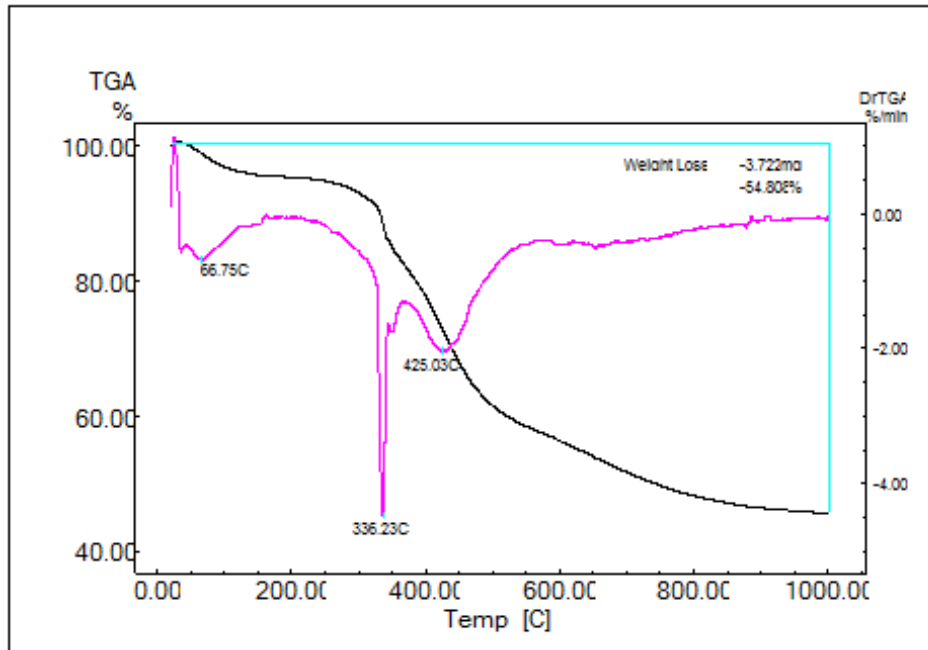
Ek 2. 5FU-TÇH TGA/DrTGA Eğrileri



Ek 3. M@5FU-TÇH TGA/DrTGA Eğrileri



Ek 4. H@5FU-TÇH TGA/DrTGA Eğrileri



ÖZGEÇMİŞ

T.C No.: 15709259604	
Adı, Soyadı : GÜLSEVDE TUNCELLİ	
Adres : Kavacık sok.Nergiz apt.32/9 Subayevleri Keçiören-ANKARA/TÜRKİYE	
Doğum tarihi-yeri : 22.09.1984 MERSİN	
Medeni Hali: Bekar	
Tel : (0312)3475308	Cep tel: 0554 412 84 11
E-mail: gulsevde@hacettepe.edu.tr	Fax : (0312) 2992163

EĞİTİM

2003-2008	Lisans Öğrencisi	Abant izzet Baysal Üniversitesi/Türkiye	Kimya
2010-2012	Yüksek Lisans Öğrencisi Tez Başlığı: Demir Oksit Nanoparçacıkları Üzerine Desteklenmiş Tabakalı Çift Hidroksitlere Anti-Kanser İlaç Tutuklanması Ve Tanecik Şekline Bağlı Salınım Davranışları	Hacettepe Üniversitesi/Türkiye	Kimya

--	--	--	--