

**SİLAN MODİFİYE HALLOYSİT/POLİ(MALEİK
ANHİDRİT-*ARD*-STİREN) KOPOLİMER-İLAÇ
KONJUGATLARIN TASARIMI, SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**

**DESIGN, SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF
SILANE MODIFIED HALLOYSITE/POLY(MALEIC
ANHYDRIDE-*ALT*-STYRENE) COPOLYMER-DRUG
CONJUGATES**

NURİ ALA

PROF. DR HATİCE KAPLAN CAN

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Kimya Anabilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2022

ÖZET

SİLAN MODİFİYE HALLOYSİT/POLİ(MALEİK ANHİDRİT-*ARD*-STİREN) KOPOLİMER- İLAÇ KONJUGATLARIN TASARIMI, SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Nuri ALA

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hatice KAPLAN CAN

Ocak 2022, 91 sayfa

Polimer nanokompozitler hazırlanırken klasik nano katkılı malzemelerin yerine en az bir nano boyutta inorganik katkılı malzemeler kullanılmaktadır. Polimer-kil nanokompozitlerin tüm bu ihtiyaçları karşılayabilecek ve eksiklikleri giderebilecek ideal malzemeler olduğu düşünülmektedir. Polimer ve kil arasında düzgün bir etkileşim olabilmesi için inorganik dolgunun ve organik polimer matrisinin uyum içerisinde olması gerekmektedir. Bu çalışmada; farklı oranlarda poli(maleik anhidrit-*ard*-stiren) [Poli(MA-*ard*-St)] kopolimeri ve polimer/kil nanokompozitlerin tasarımı, sentezi ve karakterizasyonu yapılmıştır. Poli(maleik anhidrit-*ard*-stiren)/halloysit nanotüp kopolimerinin sentezi MA ve St monomerleri ile birlikte organik yüzey modifikasyonu yapılmış halloysit nanotüpler kullanılarak yük transferi (CTC) üzerinden kompleks radikal kopolimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Elektron alıcı (A) ve verici (D) monomer sistemlerinin yük transfer kompleksi (CTC) üzerinden radikal kopolimerizasyonu ile

kopolimer poli(MA-ard-St) sentezlenmiştir. Yüzeyi organik fonksiyonelleştirilmiş halloysit elde etmek için saf halloysit nanotüplerin yüzeyleri 3-Aminopropiltrioksolan (APTS) ile modifiye yapılmıştır. Yüzey modifikasyonu yapılmış halloysit nanotüpler ile aynı kopolimerizasyon koşullarında; maleik anhidrit(MA) ve stiren (St) monomerlerini yük transferi kompleksi (CTC) üzerinden *in situ* çözelti kompleks radikal kopolimerizasyon ile modifiye halloysit polimer nanotüplerin sentezlenmiştir. Ayrıca, yapı-özellik ve diğer bütün yönleriyle aydınlatılan nanokompozit malzemeler, bir kanser terapi ajanı olan 5-fluorourasil (5-FU) ile kimyasal olarak konjugasyonu gerçekleştirilmiştir. Kimyasal konjugasyon işlemi için 50:50 oranlarda olan nanokompozit malzemeler kullanılmış (TEA) reaksiyon katalizörleri ile nanokompozit:ilaç (1:1 molar oranlarda) konjugasyon çözelti ortamında yapılmıştır.

Halloysit, modifiye halloysit, poli(MA-ard-St) kopolimeri ve nanokompozit sistemlerinin yapısal özellikleri belirlenirken Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared (ATR-FTIR); X-Işını Kırınımı (XRD), X-Işını Fotoelektron (XPS), Nükleer Manyetik Rezonans (F-NMR) spektroskopisi yöntemleri kullanılmıştır. Termal kararlılık analizleri için Termal gravimetrik analiz (TGA), dinamik mekanik özellikleri için Dinamik mekanik Analiz (DMA), yüzey morfolojisi için Geçirimli Elektron Mikroskobu(TEM) yöntemleri kullanılarak malzeme özellikleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Günümüzde kemoterapide kanser tedavisinde kullanılan bir urasil analogu olan 5 FU (5-florourasil) halloysit nanokompozitlerine eklenerek, potansiyel antikanser malzeme olarak tasarlanan kopolimer ve halloysit nanokompozitleri ile meme kanseri hücre canlılığı testleri ve antikanser özelliği test edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kopolimer, maleik anhidrit, stiren, halloysit, nanotüp, nanokompozit

ABSTRACT

DESIGN, SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SILANE MODIFIED HALLOYSITE/POLY(MALEIC ANHYDRIDE-*ALT*-STYRENE) COPOLYMER-DRUG CONJUGATES

Nuri ALA

Master Degree, Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Hatice KAPLAN CAN

January 2021, 91 pages

In this study, the design, synthesis and characterization of poly(maleic anhydride-*alt*-styrene) (Poly(MA-*alt*-St) copolymer and polymer/clay nanocomposites in different ratios were made. Poly(maleic anhydride-*alt*-styrene)/halloysite nanotube copolymer was synthesized by complex radical copolymerization via charge transfer (CTC) using surface modified halloysite nanotubes together with MA and St monomers. Poly(MA-*alt*-St) was synthesized by radical copolymerization of electron acceptor (A) and donor (D) monomer systems via charge transfer complex (CTC). To obtain organic functionalized halloysite, the surfaces of pristine halloysite (HNT) nanotubes were modified with 3-Aminopropyltriethoxysilane (APTS). Under the same copolymerization conditions using surface modified halloysite nanotubes; modified halloysite polymer nanocomposites were synthesized by in situ solution complex radical copolymerization of maleic anhydride (MA) and styrene (St) monomers via charge transfer complex (CTC). Additionally, nanocomposite materials, which were verified in

terms of structure/property, were chemically conjugated with 5-fluorouracil (5-FU), a cancer therapy agent. Nanocomposite materials in 50:50 ratios and reaction catalysts (TEA) were used for the chemical conjugation process and the nanocomposite: drug (1:1 molar ratios) conjugation was carried out in solution environment.

For investigate the structural-property relation of halloysite, modified halloysite, Poly(MA-*alt*-St), APTS-HNT/Poly(MA-*alt*-St) systems and APTS-HNT/Poly(MA-*alt*-St)/5-FU conjugated copolymer system; ATR-FTIR, XRD, XPS, F-NMR spectroscopic methods, dynamic mechanical analysis (DMA), and thermal analysis (TGA) Transmission Electron Microscopy (TEM) methods for surface morphology were used.

Copolymer and halloysite nanocomposites designed as potential anticancer materials were add 5 FU (5-fluorouracil) which a uracil analogue used in cancer treatment in chemotherapy today and breast cancer cell viability tests and anticancer properties were tested.

Keywords: Copolymer, maleic anhydride, styrene, halloysite, nanotube, nanocomposite

TEŞEKKÜR

Yüksek lisansa başladığım andan itibaren ve tez çalışması süresince mükemmel hayat enerjisini, akademik görüşünü ve engin bilgilerini her zaman paylaşan ve çalışmaktan çok mutlu olduğum kıymetli Hocam Prof. Dr. Hatice Kaplan Can'a verdiği emek, özellikle gösterdiği sabır ve hoşgörüsü için,

Hem laboratuvar olanakları hem de bilimsel görüşlerinden faydalandığım Dr. Öğretim üyesi Serap Kavlak'a, analiz çalışmalarında desteklerinden dolayı Uzman Beray Temelli' ye ve ODTÜ Merkez Laboratuvarı ekibine, hücre canlılığı çalışmalarını yürüten ve desteklerini esirgemeyen Dr. Öğretim üyesi Handan Sevim'e,

Hacettepe Üniversitesi, Bilimsel Araştırmalar Koordinasyon Birimi (BAB), FBA-2021-19546 Kapsamlı Araştırma projesi ile araştırmamızı destekleyen Hacettepe Üniversitesine,

Laboratuvar çalışmalarını yürütmemde yardımcı olan ve yol gösteren Fatma Dönmez, Nurnisa Elçin ve Hasan Kaya' ya,

Tez hazırlama süresince destek olan iş arkadaşlarım Özlem Ağaç, Berk Kemaloğulları, Dr. Vahid Javan Kouzegaran ve tüm iş arkadaşlarıma,

Yaşama sevincimi aldığım, bugünlere ulaşmamda yol arkadaşım olan, destekleyen, beni yetiştirmek için gösterdikleri sabır ve özveri için canım aileme,

Hayatıma girdiği andan itibaren varlığı ile yaşamımı anlamlandıran, daha iyi bir insan olmamda ve kariyerimi şekillendirmemde her zaman desteğini gösteren bir tanecik eşim İrem Ala' ya,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Nuri Ala

Ocak 2022, Ankara

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 Nanoteknoloji	1
2.1.1 Tanım Ve Tarihsel Gelişim.....	2
2.1.2 Kullanım Alanları	4
2.2 Nanomalzemeler.....	5
2.3 Nanokompozit Malzemeler	6
2.3.1 Polimerik Nanokompozit Malzemeler	8
2.3.2 Polimer / Kil Nanokompozit Malzemeler	8
2.3.3 Polimer/Kil Nanokompozit Malzemelerin Sentezlenme Yöntemleri	9
2.4 Killer	
2.4.1 Kil Türleri ve Özellikleri.....	15
2.4.2 Halloysit	15
2.4.3 Halloysit Nanotüpler	17
2.4.4 Halloysit Nanotüplerin Yüzey Modifikasyonu	17
2.5 Maleik Anhidrit Kopolimer Sistemleri Ve Sentezleme Yöntemleri	18
2.5.1 Yük Transfer Kompleksi (CTC)	21
2.6 Polimer-İlaç Sistemleri.....	22
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	27
3.1 Kimyasallar.....	27
3.2 Sentez Yöntemleri	27

3.2.1	Halloysit Modifikasyonu	27
3.2.2	Poli(MA- <i>ard</i> -St)' in Sentezlenmesi	28
3.2.3	Polimer-Kil Nanotüp (PCN) Sentezlenmesi.....	29
3.2.4	İlaç Konjugasyonu	31
3.3	Analiz Yöntemleri.....	31
3.3.1	Attenuated Total Reflertance-Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) Ölçümleri	31
3.3.2	X-Işını Kırınımı (XRD) Ölçümleri.....	32
3.3.3	X-Işını Fotoelektron Spektrometresi (XPS) Ölçümleri.....	32
3.3.4	Termogravimetrik Analiz (TGA) Ölçümleri	32
3.3.5	Dinamik Mekanik Analiz (DMA) Ölçümleri	32
3.3.6	Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) Ölçümleri	33
3.3.7	Nükleer Manyetik Rezonans (H-NMR ve F-NMR) Spektroskopisi	33
3.3.8	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizleri	34
3.3.9	Hücre Canlılığı Analizleri	35
4.	Sonuçlar Ve Tartışma	36
4.1	Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrioksilan (APTS) ile Modifikasyonu ve Karakterizasyonları	36
4.1.1	Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrioksilan (APTS) ile Modifikasyonuna Ait Attenuated Total Reflertance-Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) Analizleri.....	37
4.1.2	Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrioksilan (APTS) ile Modifikasyonuna Ait X-Işını Kırınım (XRD) Analizleri.....	39
4.1.3	Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrioksilan (APTS) ile Modifikasyonuna Ait X-Işını Fotoelektron Spektrometresi (XPS) Analizleri	41
4.1.4	Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrioksilan (APTS) ile Modifikasyonuna Ait Termogravimetrik Analiz (TGA) Analizleri	43
4.1.5	Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrioksilan (APTS) ile Modifikasyonuna Ait Dinamik Mekanik Analizleri (DMA) Analizleri.....	44
4.2	Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplerin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonları	47

4.2.1	Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait Attenuated Total Reflentance-Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) Analizleri.....	48
4.2.2	Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait X-Işımı Kırınım (XRD) Analizleri.....	51
4.2.3	Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait X-Işımı Fotoelektron Spektrometresi (XPS) Ölçümleri	54
4.2.4	Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait Termogravimetrik Analiz (TGA) Analizleri	57
4.2.5	Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait Dinamik Mekanik Analizleri (DMA).....	59
4.3	Halloysit-Kopolimer-İlaç Konjugatların Sentezlenmesi ve Karakterizasyonları.....	65
4.3.1	Halloysit-Kopolimer-İlaç Konjugatlarına Ait Attenuated Total Reflentance-Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) Analizleri.....	65
4.3.2	5-FU konjugasyonunun Nükleer Manyetik Rezonans (F-NMR) Spektroskopisi Analizi	67
4.3.3	Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) Analizleri.....	68
4.3.3	Halloysit-Kopolimer-İlaç Konjugatlarına Ait Hücre Canlılığı Üzerine Etkisi	70
5	SONUÇLAR.....	73
6	Kaynaklar	76
	Ekler	89
	EK 1 – Tez Çalışması Orijinallik Raporu	89
	ÖZGEÇMİŞ	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Top-Down ve Bottom-Up yöntemi [3].....	2
Şekil 2. Nanoteknoloji ve nanomalzemelerin kullanım alanları[7].....	4
Şekil 3. Nano ölçekli karşılaştırma şablonu [9].....	5
Şekil 4. Nanokompozitlerin sınıflandırılması [15].	7
Şekil 5. Polimer-Kil Kompozit[20].	10
Şekil 6. Polimer-kil nanokompozitlerin çözücü yöntemi ile hazırlanması [23].	11
Şekil 7. Katmanlı nanokillerin nanokompozit yapıları. (a) mikrokompozit, (b) interkalasyonlu nanokompozit, (c) eksfolie edilmiş nanokompozit [24].....	11
Şekil 8. Polimer-kil nanokompozitlerin eritme yöntemi ile sentezi[23].	12
Şekil 9. Kil Minerallerinin Tabaka Sayısına Göre Sınıflandırılması[29].....	13
Şekil 10. a. TO(1:1) (kaolin, halloysit), b. TOT (2:1) kil tabakaları (montmorillonit, illit) [30].	13
Şekil 11. Organokil Sentezi [32].	14
Şekil 12. a) Halloysit kaya şeklinde örneği, b) Toz halloysit örneği, c) TEM, d) SEM görüntüleri, e) Halloysit nanotüplerin şematik olarak kristal yapısının gösterimi[36].....	15
Şekil 13. 10Å H Dehidrasyon Şeması[41].....	16
Şekil 14. a) 10Å boyutlarındaki H' nin kristal yapısı, b) H' nin yapısı, c) H' nin TEM görüntüsü, d) H' nin AFM görüntüsü[47].	16
Şekil 15. Halloysit nanotüplerin APTES ile yüzey modifikasyonu [47].....	18
Şekil 16. Maleik Anhidrit'in yapısı[54].	18
Şekil 17. Maleik anhidritin, gaz fazındaki benzen ile sentezi[55].....	19
Şekil 18. Maleik anhidritin, bütanın katalitik oksidasyonu ile sentezlenmesi[55].	19
Şekil 19. Poli(Maleik Anhidrit- <i>ard</i> -Stiren) kopolimerinin modifikasyonu[58].....	20
Şekil 20. MA ve St monomer çiftleri arasındaki kompleksin oluşumu[62].	22
Şekil 21. Poli(maleik anhidrit- <i>ard</i> -stiren) kopolimerizasyonu [62].	22
Şekil 22. HNT' nin APTS ile modifikasyonu ardından aspirin yüklenmesi [71].....	23
Şekil 23. Kanser terapi ajanı 5-florourasil (5-FU) [74].	24
Şekil 24. 5-FU Metabolizması[74].	24
Şekil 25. 3-Aminopropiltrioksilan(APTS) [76].	27

Şekil 26. HNT nanotüplerin 3-Aminopropiltrioksilan(APTS) ile yüzey modifikasyonu	28
Şekil 27. Poli(MA- <i>ard</i> -St) yük transfer kompleksi üzerinden sentezi.....	29
Şekil 28. Poli(MA- <i>ard</i> -St) kopolimerinin 25 °C de <i>d</i> -DMSO H-NMR spektrumu.....	34
Şekil 29. Poli(MA- <i>ard</i> -St) kopolimerinin kısmı hidrolizi	34
Şekil 30. Poli(MA- <i>ard</i> -St) kopolimerinin DSC grafiği	35
Şekil 31. HNT' nin APTS ile Yüzey Modifikasyonu	37
Şekil 32. Saf HNT ve APTS-HNT' ye ait FTIR sepektrumları; HNT: Saf Halloysit, HNT-15: APTS-HNT	38
Şekil 33. Saf HNT ve APTS-HNT' lere ait XRD Desenleri; HNT:	40
Şekil 34. Saf HNT ve APTS-HNT' lere ait XPS Spektrumu; HNT: Saf Halloysit, HNT15: APTS-HNT	41
Şekil 35. Saf HNT ve APTS-HNT' lere ait C 1s ve N 1s e ait XPS Spektrumu; HNT: Saf Halloysit, HNT15: APTS-HNT	42
Şekil 36. Saf HNT ve APTS-HNT TGA Termogramları; HNT: Saf Halloysit, APTS-HNT: Modifiye Halloysit	43
Şekil 37. Saf HNT ve APTS-HNT örneklerine ait Depo Modülü Eğrileri	45
Şekil 38. Saf HNT ve APTS-HNT örneklerine ait Kayıp Modülü Eğrileri.....	46
Şekil 39. Saf HNT ve APTS-HNT örneklerine ait Tan Delta Eğrileri	46
Şekil 40. HNT, HN-1:Poli(MA- <i>alt</i> -St), HN-2: % 10 HNT/ Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait ATR-FTIR Spektrumları	48
Şekil 41. HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: % 10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-5: % 50 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait ATR-FTIR Spektrumları	50
Şekil 42. HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-2: % 10 HNT/ Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait XRD Desenleri	52
Şekil 43. HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: % 10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-5: % 50 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait XRD Desenleri	54
Şekil 44. HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-2: % 10 HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait XPS Spektrumları.....	55
Şekil 45. HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: % 10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) XPS spektrumları	56

Şekil 46. HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-2: %10 HNT/ Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait TGA Termogramları	57
Şekil 47. HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait TGA Termogramları	59
Şekil 48. HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-2: HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait Depo Modülü-Sıcaklık Grafiği	60
Şekil 49. HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-2: HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait Tan Delta-Sıcaklık Grafiği	61
Şekil 50. HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-2: HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait Kayıp Modülü-Sıcaklık Grafiği	61
Şekil 51. HNT15: APTS-HNT, HN-1: P(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait Depo Modülü-Sıcaklık Grafiği	62
Şekil 52. HNT15: APTS-HNT, HN-1: P(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait Tan Delta-T Grafiği	63
Şekil 53. HNT15: APTS-HNT, HN-1: P(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerine ait Kayıp Modülü Grafiği	64
Şekil 54. FU: 5- Fluorourasil, HNT: Saf HNT, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-2: HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-7: HNT/ Poli(MA- <i>ard</i> -St)/ 5-FU örneklerine ait FTIR Spektrumları	66
Şekil 55. FU: 5- Fluorourasil, HNT15: APTS-HNT HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-8: %10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St)/5-FU örneklerine ait FTIR Spektrumları	67
Şekil 56. FU: 5- Fluorourasil, HN-6: Poli(MA- <i>ard</i> -St)/5-FU, HN-7: %10 HNT / Poli(MA- <i>ard</i> -St)/5-FU, HN-8: %10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St)/5-FU örneklerine ait F-NMR Spektrumları	68
Şekil 57. %10 APTS-HNT/poli(MA- <i>ard</i> -St)/5-FU örneğine ait TEM görüntüleri	69
Şekil 58. MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerine halloysit/kopolimer/5-FU ilaç konjuge sistemi uygulanan hücre canlılığına dair analiz değerleri	71

Şekil 59. MDA-MB-231 meme kanseri hüccesine kontrol ve halloysit/kopolimer/5-FU ilaç yapılarının farklı konsantrasyonlarda	72
---	----

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1. Donör ve Akseptör Monomerler.....	21
Tablo 2. Sentezlenen Nanokompozit Yapılarının Kodlanması ve Kil Oranları.....	30
Tablo 3. HNT ve APTS-HNT’ nin FTIR Karaterizasyonuna Ait Karakteristik Bantları	39
Tablo 4. Saf HNT ve APTS-HNT yapılarına ait Termoanalitik sonuçları	44
Tablo 5. FTIR Absorpsiyon Bantları; HN-1:Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-2: % 10 HNT/ Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: % 10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-4: % 30 APTS- HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-5: % 50 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St).....	51
Tablo 6. HNT: Saf Halloysit, HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-2: % 10 HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: % 10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-4: % 30 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-5: % 50 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerinin XRD desenine göre belirlenen pik noktalarındaki tabakalar arası mesafesi	53
Tablo 7. HNT: Saf Halloysit, HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-2: % 10 HNT/ Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: % 10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), örneklerine ait XPS analizine göre % element miktarları.....	55
Tablo 8. HNT: Saf Halloysit, HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-2: % 10 HNT/ Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-3: % 10 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-4: % 30 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St), HN-5: % 50 APTS-HNT/Poli(MA- <i>ard</i> -St) örneklerinin Termoanalitik Sonuçları	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

Å	Ångström
nm	Nanometre
cm	Santimetre
mg	Miligram
mL	Mililitre
µm	Mikrometre
kV	Kilovolt
mA	Miliamper

Kısaltmalar

FTIR	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
XRD	X-Işını Kırınımı
TGA	Termogravimetrik Analiz
DMA	Dinamik Mekanik Analiz
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskopi
XPS	X-Işını Fotoelektron Spektroskopisi
NK	Nanokompozit
NT	Nanotüp
PCN	Polimer Kil Nanokompozit
MA	Maleik Anhidrit
ST	Stiren

HNT	Halloysit nanotüp
APTS	3-aminopropiltrietoksisilan
CTC	Yük Transfer Kompleksi
BPO	Benzoil Peroksit
TEA	Trietilamin
P(MA- <i>ard</i> -ST)	Poli(Maleik anhidrit- <i>ard</i> -Stiren)
E'	Depo Modülü
E''	Kayıp Modülü

1 GİRİŞ

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Nanoteknoloji

Atomik ve moleküler skalada malzemelerin (en az bir boyutu <100 nm) proseslerini inceleyen bilimdir; nanobilim fizik, malzeme bilimi, kompleks moleküller kimyası ve ilgili diğer dalların yer aldığı disiplinler-arası bir alandır. Nano bir ölçek, Nanoteknoloji de o ölçekte geliştirilen teknolojiler anlamına geliyor, bu yüzden nanobilim ve Nanoteknoloji ile uğraşmak çok disiplinli bir durumdur; hedefi belirli bir konu değil; işbirliği gerektiren, birçok araştırmayı da içine alan geniş bir kapsamlı alanı oluşturur. Atomlarla ve onların dizilişleriyle; malzemede, üretim tekniklerinde, yenilik yapmak ve ihtiyaca uygun Nanoteknoloji alanında yararlı, nitelikli bir şekilde kullanılmasına elverişli avantajlar sağlamasına dayanır[1].

Nano teknoloji 'deki üretimlerde iki farklı yaklaşımdan söz edilmektedir;

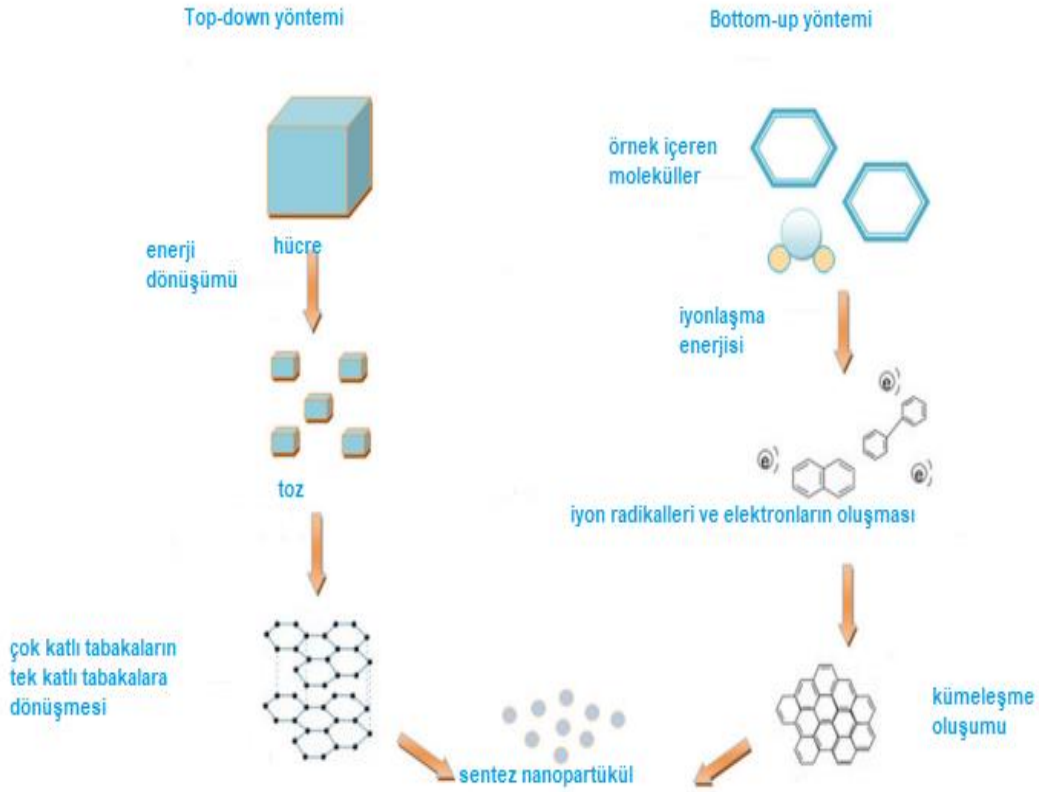
- Aşağıdan-yukarıya (bottom-up) yaklaşımında;

Nano teknoloji 'deki üretimlerde aşağıdan yukarıya imalat atomları ve molekülleri tek tek işleyip bir nano yapı meydana getirmektir. Kâinattaki doğal nano boyutlardaki işleyişler de hep bu şekilde aşağıdan yukarıya imalat yöntemi ile meydana gelmiştir

- Yukarıdan-aşağıya (top-down) yaklaşımında ise;

Yukarıdan-aşağıya yaklaşımı, makineler, asitler ve benzeri mekanik ve kimyasal yöntemler kullanılarak nano yapıların fabrikasyonu ve imal edilmesi yöntemlerini ifade eder. Nanoteknoloji alanında yapılan çalışmaların çoğu yukarıdan aşağıya (top-down) yaklaşımı ile incelenmektedir.

Nanoteknoloji sayesinde elektrik-elektronik, uçak-uzay sanayi, bilişim teknolojileri, tıp-eczacılık sektörü ve diğer birçok alanda daha avantajlı ürünler geliştirilmesi ile teknoloji farklı bir boyut kazanacaktır[1], [2]



Şekil 1.Top-Down ve Bottom-Up yöntemi [3].

2.1.1 Tanım Ve Tarihsel Gelişim

Amerikalı fizikçi Richard Feynman 1959 yılında bir konferansta “There is plenty of room at the bottom” (Aşağıda daha çok yer var) konulu konuşması nanobilim ve Nanoteknoloji çağının başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir. Feynman konuşmasında malzemelerin atom ve moleküllerinin manipüle edilerek yeni özellikler kazanabileceği üzerinde durmuştur[4].

Nanoteknoloji ile ilgili ilk tanım ise bu konuşmadan yaklaşık 15 yıl sonra 1974 yılında Prof. Taniguchi tarafından yapılmıştır. Bu konuşmaya göre "Nanoteknoloji", malzemeleri bir atom veya bir molekül tarafından ayırma, birleştirme ve parçalama işlemidir. Nanoteknoloji temel olarak nano boyutlu yapıların tasarımını, üretimini, karakterizasyonunu ve uygulamasını kapsayan bir alandır. Günümüzde hızla gelişen bu teknoloji, moleküler düzeyde, genellikle atomik düzeyde araçlar, malzemeler ve yapılar üreten çok disiplinli bir alan yaratmıştır(5).

1857: Altın kolloidlerin Faraday tarafından sentezlenmesi.

1915: W.Ostwald, Dünya' nın ihmal edilen boyutları adında Almanca kitap yazdı.

1931: İlk elektron mikroskobu geliştirildi(E.Ruska ve M.Knoll).

1951: FIM, metalik örneklerin uçlarındaki atomları görüntülemeye imkân veren iyonik alan mikroskobu E.Müller tarafından geliştirildi.

1959: Richard Feynman'ın meşhur konferansı.

1968: Malzemelerin katmanlı olarak büyütülmesini sağlayan moleküler ışın epitaksi yöntemi A.Y.Cho tarafından geliştirildi.

1970: QSE, kuantum boyut etkisi, L.Esaki tarafından ispat edildi.

1974: Aviram ve Seiden ilk moleküler elektronik aygıt için patent aldı.

1974: İlk kez Nanoteknoloji terimi N.Taniguchi tarafından iyon püskürtmeli işleme(ion-sputter machining) adlı makalesinde kullanıldı.

1977: Moleküler Nanoteknoloji, K.Erik Drexler tarafından MIT' de resmîyet kazandı.

1981: G.K. Binnig ve H. Rohrer atomları tek tek görüntüleyebilmek için Taramalı Tünelleme Mikroskobu (STM) icat ettiler.

1985: R. Curl Jr. , H. Kroto, R. Smalley C60 'ı keşfettiler.

1986: AFM, atomik kuvvet mikroskobu keşfedildi.

1987: İletkenliğin kuantum özelliği ilk defa gözlemlendi.

1988: W. De Grado ekibiyle beraber suni protein yapmayı başardılar. Aynı yıl içerisinde ilk Nanoteknoloji dersi ABD' de vermeye başlandı.

1989: Scweizer ve Eigler IBM logosunu nikel bir yüzey üzerinde duran xenon(35 Xe atomu) atomlarının yerlerini yeniden düzenleyerek yazdılar.

1990: Japonya Bilim ve Teknoloji Ajansı (STA), Nanoteknoloji projelerini fonlamaya başladı. Aynı yıl, ilk Nanoteknoloji dergisi yayınlandı.

1991: Japon Lijima çok karbon nanotüpleri keşfetti. Japonya Ticaret ve Endüstri Bakanlığı bottom-up methodu geliştirilmesi için 200 milyon dolarlık bütçe ayırdı.

1993: Lijima ve Bethune tek duvarlı karbon nanotüpleri keşfettiler.

1997: N. Seeman ilk kez DNA molekülünü kullanarak nanomekanik aygıt yaptı ve aynı yıl içinde Rice Üniversitesinde (ABD) Nanoteknoloji laboratuvarı kuruldu.

1999: M. Reed ve J.M. Tour ilk defa tek organik molekül ile elektronik anahtar yaptılar.

2000: ABD Başkanı Clinton, Ulusal Nanoteknoloji Çalışmalarını fonlanmasına başladığını duyurdu, ilk yatırım 100 milyon dolar.

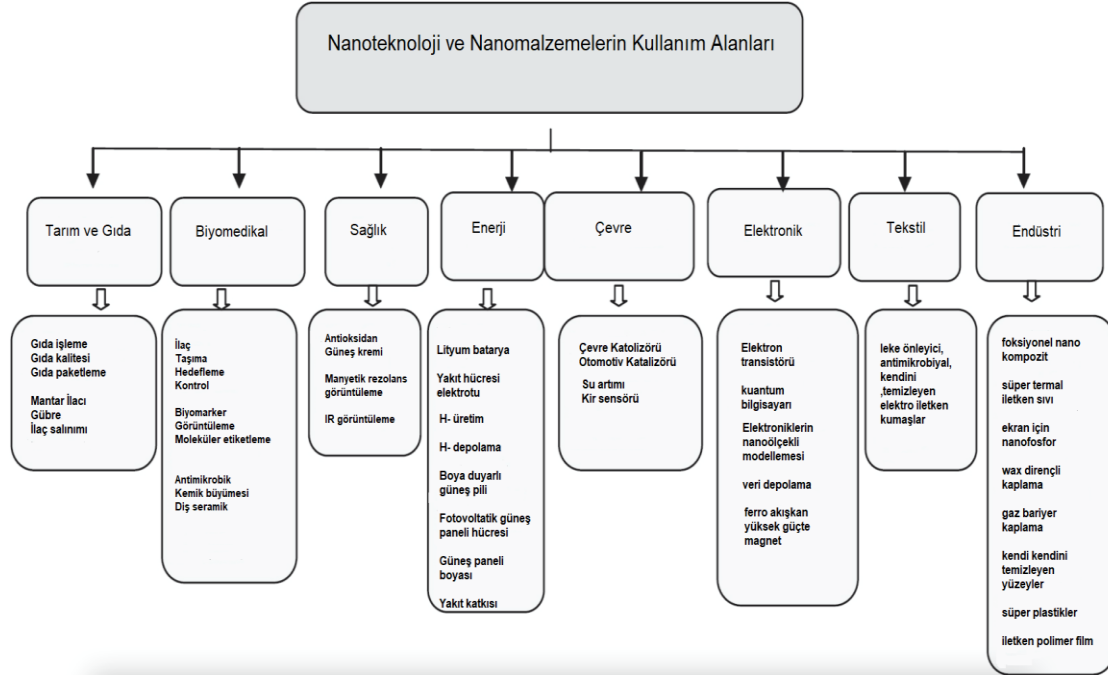
2001: ZnO nanotel laseri yapıldı.

2002: Süper örgü nanoteller yapıldı.

2005: Dört tekerlekli nano araba modeli hareket ettirildi, Rice üniversitesinden J.Tour ve arkadaşları.

2007: Geim ve Novoselov grafeni keşfetti ve karakterizasyonunu yapabildi.

2010: 2D nano malzeme olan grafen' in keşfi ile Geim ve Novoselov Nobel ödülü aldı. (AFM yardımıyla). Aynı yıl, DNA tabanlı robotik sistem tasarlandı(6,7)



Şekil 2. Nanoteknoloji ve nanomalzemelerin kullanım alanları[7].

2.1.2 Kullanım Alanları

Nano teknoloji kullanım dalı sınırlandırması bulunmayan ve avantajlı ürünler sağlayan bir daldır. Bu bağlamda; malzeme bilimi, matematik, fizik, biyoloji, kimya, tıp, eczacılık, bilgisayar ve elektrik, genetik, otomotiv, uçak, uzay, gibi başlıca alanlarda

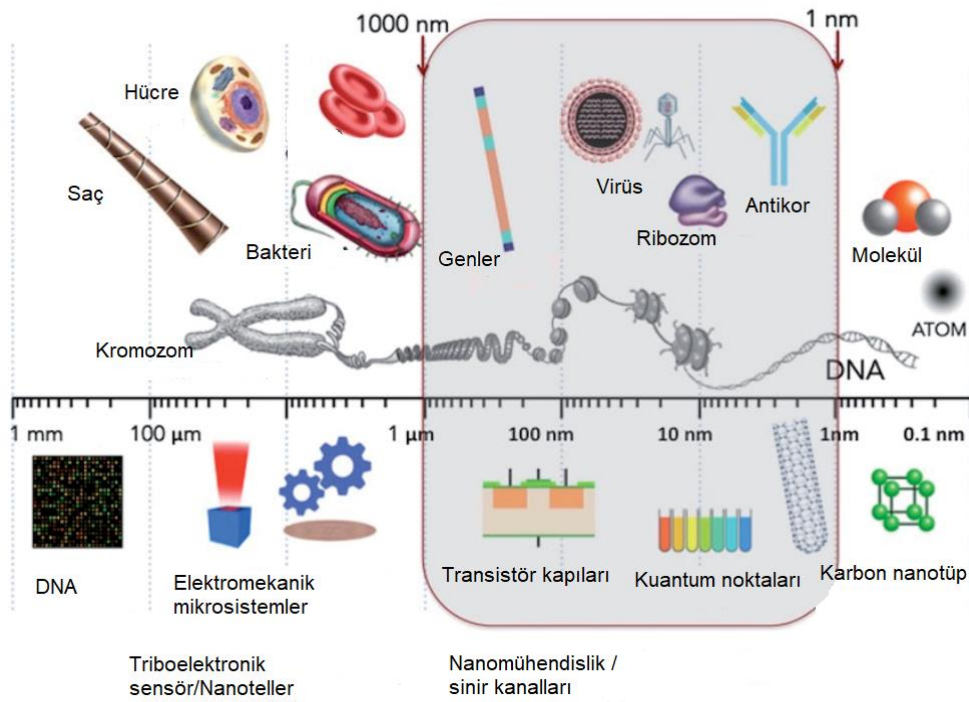
benzersiz yeni malzemelerin ortaya çıkmasında söz sahibi olmuş ve hayatımızdaki önemi giderek artmıştır.

Nanoteknoloji' nin gelişmesiyle arabalardan uçaklara, uzay makinelerine, ev aletlerinden binalara, cep hesap makinelerinden süper bilgisayarlara, kullanılan malzemeler gün geçtikçe iyileşmekte ve sonuç olarak bu yapılar daha üstün özelliklerle karşımıza çıkmaktadır.

Nanoteknoloji araştırmaları ve çalışmaları neticesinde klasik metotlarla elde edilen ürünlere göre daha sağlam ve hafif malzemelerin atomik ve moleküler boyutlardan itibaren üretilmesi sonucunda nano materyaller, nano çipler ve nano eşyalara ağırlık verildiği gözlemlenmektedir. Özellikle karbon nanotüp, nano materyaller içerisinde en dikkat çekenidir. Şu bir gerçek ki Nanoteknoloji gelecekte insanlığın kökten değişimlere hazırlıklı olması gerektiğini şimdiden birçok uygulaması ile göstermektedir(8).

2.2 Nanomalzemeler

Nanomalzemeler laboratuvar ortamında boyutu nano ölçeğe indirilmiş malzemelerdir. Bu nedenle ileri malzemelerdeki gelişmelerin kilit rolü bu malzemelerin nano ölçek boyutlarında kontrol edilmesine dayanmaktadır



Şekil 3. Nano ölçekli karşılaştırma şablonu [9].

Klasik malzemelerden farklı olarak nanomalzemelerin boyutları genellikle 1-100 nanometre arasında değişmektedir.

Atomik boyutunda bulunan bu nano ölçekteki yapılar farklı malzemeler kullanılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Malzemelerin atom ve molekül yapıları üzerinde yapılan değişiklikler sonucu elde edilen farklı yapılar işlevsel hale getirilerek nanomalzeme üretimi gerçekleştirilmektedir (9).

Nanomalzemeler, günümüzde artık birçok ürünün geliştirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Nanomalzemelerin klasik malzemelerden üstünlükleri yüzey alanı ve kuantum etkileridir. Bu etkiler, reaktivlik, direnç, sertlik ve elektriksel özellikleri artırabilmekte veya farklı niteliklere değiştirebilmektedir.

Nano-yapıların özelliklerini şöyle sıralayabiliriz:

- Hacmine göre yüksek yüzey-hacim oranına sahiptir (geniş ölçüde yüzey atomlarına sahiptir).
- Yapı atomsal düzeye indirildiğinden klasik fizik yerine kuantum etkiler işin içine girmektedir.
- Kuantum kuyusu gibi davranan nano-yapıların bant aralığı yapısı da değişmektedir.
- Külçe halinde oda sıcaklığında tepkimeye girmeyen altın 3-5 nm boyutlarında pek çok tepkimeyi tetikleyebilmektedir.

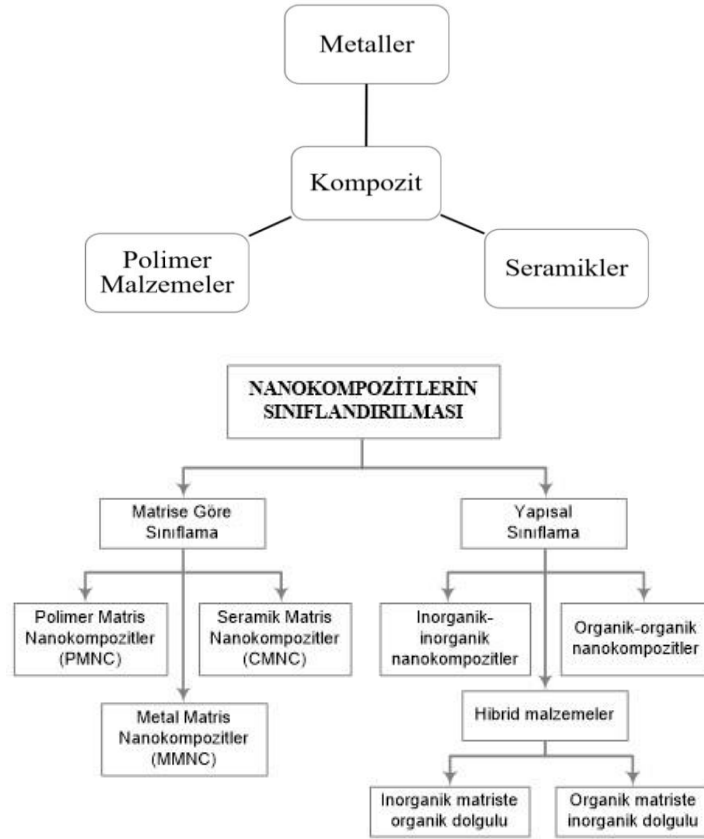
Nanomalzemeler sadece günümüzde değil gelecek için de umut vadetmektedir. Özellikle enerji sektöründe grafen bazlı pil üretimi, ilaç sektöründe ilacın taşınımı, iletimi ve kanser gibi hastalıkların tedavisinde, otomotiv alanında karbon nanotüplerin hafif ve dayanıklı olmasından kaynaklı araçlarda kullanımıyla yakıt tüketimini azaltması ve mekanik olarak özelliklerinin artması, elektronik alanında altın ve silisyum nano parçacıkların kullanımıyla daha uzun ömürlü ve daha hızlı elektronik cihazların üretimi gibi örnekler mevcuttur(10).

2.3 Nanokompozit Malzemeler

Nanokompozit malzemeler, bir matris içerisinde nanometre büyüklüğünde parçacıkların dağılması sonucu oluşan malzemelerdir. Bir diğer deyişle, Nanokompozit malzeme, sürekli bir polimer matris içerisine dağılmış en az bir boyutta 100 nm 'den küçük olan parçacıkları içeren heterofazlı yapılardır[11].

Polimer, metal, seramik gibi çeşitli malzemeler ile üretilen, en az bir boyutu nano mertebede olan gelişmiş özelliklere sahip malzemeler nanokompozit malzemeleri oluşturur. Nanokompozitler, benzersiz özellikler gösteren birkaç nanometre büyüklüğündeki ultra ince faz dispersiyonuna sahip yüksek performanslı yeni bir malzeme(kil) sınıfıdır [12]. Nanokompozitlerin tasarlanabilen yapıları, istenilen özelliğe göre uyarlanmalarını ve konvansiyonel kompozitlerden daha üstün özelliklere sahip olmalarını sağlamaktadır. Bu üstünlükleri modülü artırması, güçlendirmesi, ısı direncini artırması, malzemeye gaz sızmasını engellemesi, yanıcılığını azaltması olarak sıralayabiliriz. Nanokompozitler, otomotiv, elektronik, havacılık, savunma, enerji ve biyoteknoloji gibi birçok endüstriyel sektöre entegre olmuşlardır. Nano malzemeler, geleceğe özgü yaklaşımla ileri teknolojik ürünlerdir(13,14).

Nanokompozitler, kullanılan malzemelerin cinsine göre sınıflandırılmaktadır



Şekil 4. Nanokompozitlerin sınıflandırılması [15].

Burada hedef, nanokompozit bileşenlerinin tek başına taşımadığı özelliklerin birleştirilmesi ile yeni malzemede gelişmiş ve istenilen özelliklerde elde edilmesidir. Bu özelliklere örnek verecek olursak, mekanik özelliklerin artırılması (sertlik, gerilme),

yüksek sürtünme dayanımı, kolay temizlenebilme, ısı direnci artırılması ve farklı optik performans kazandırmak gibi özellikleri sıralayabiliriz.

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda polimerik nanokompozitlerin geleneksel nanokompozitlere oranla daha kısa sürede yüksek verim ve üstün mekanik özellikleri sayesinde birçok uygulama alanı bulunduğu gözlemlenmektedir(13,14).

2.3.1 Polimerik Nanokompozit Malzemeler

Doğal malzemelere alternatif olan polimerler yaygın bir uygulama alanına sahiptirler. Polimerlerin işlenme kolaylığı, mekanik davranışları, esnek yapıları ve düşük yoğunluğa sahip olmaları en önemli avantajları olarak sıralanabilir[2].

Polimerik nanokompozitler daha çok elektronik sanayi, otomotiv sanayi, uçak sanayi, ilaç sanayi, biomühendislik, savunma sanayi gibi alanlarında kullanılmaktadır. Polimer nanokompozit sentezlenmesinde en çok kullanılan malzemeler arasında doğal ve sentetik killer, karbon malzemeler, nano boyutlu çeşitli metallere, metal tuzları ve metal oksitler, amorf silika, polihedral silisyum bileşikleri ve selüloz lifleri olarak sıralanabilir (16).

2.3.2 Polimer / Kil Nanokompozit Malzemeler

Polimer-kil nanokompozitler, özellikle 2000 yılından sonra önemi fark edilen en yeni kompozit türlerinden biridir. Bu tür kompozitlerde dispersiyon fazı olarak polimerler kullanılır. Killer bir destek malzemesi görevi görür.

Polimer/kil nanokompozitleri, hem polimer ve hem de en az bir boyuttu nano ölçekte olan kilin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin birleşmesinden dolayı klasik polimerlere göre daha üstün mekanik özellikler göstermesidir. Polimer-kil nanokompozitlerin yüksek mekanik özellikler sergilemesinin sebebi yüksek oranda çok iyi dağılmış nanopartikül içermesi ve polimerlerin yüksek yüzey alanı oluşturmasından kaynaklanmaktadır[17].

Polimer-kil nanokompozitler, geleneksel polimerlerden daha yüksek sıcaklıklara dayanmaktadır. Ayrıca darbe dayanımı gibi fiziksel özelliklerde iyileştirmeler sağlar. Bu kompozitler, polimerlerin endüstride ve günlük hayatta kullanıldığı her yerde kullanılabilir.

Sinha ve arkadaşları, biyobozunur polimerlere montmorillonit ekleyerek sentezledikleri nanokompozitlerin mekanik ve termal özelliklerini iyileştirmiş ve böylece termomekanik bir biyopolimer elde etmişlerdir [18].

Kil/polimer nanokompozitlerin kullanımı ile ilgili her geçen gün daha fazla çalışma, bu malzemelerin gelecekte daha ucuz ve daha yaygın olacağını göstermektedir.

Kil-polimer nanokompozitlerin potansiyel kullanım alanları:

*Otomobil endüstrisi (mekanik dayanım nedeniyle; yakıt tanklarında, iç ve dış panellerde, tamponlarda vs.)

*İnşaat sektörü (mekanik ve termal dayanım nedeniyle; panellerde, dış cephede, borularda)

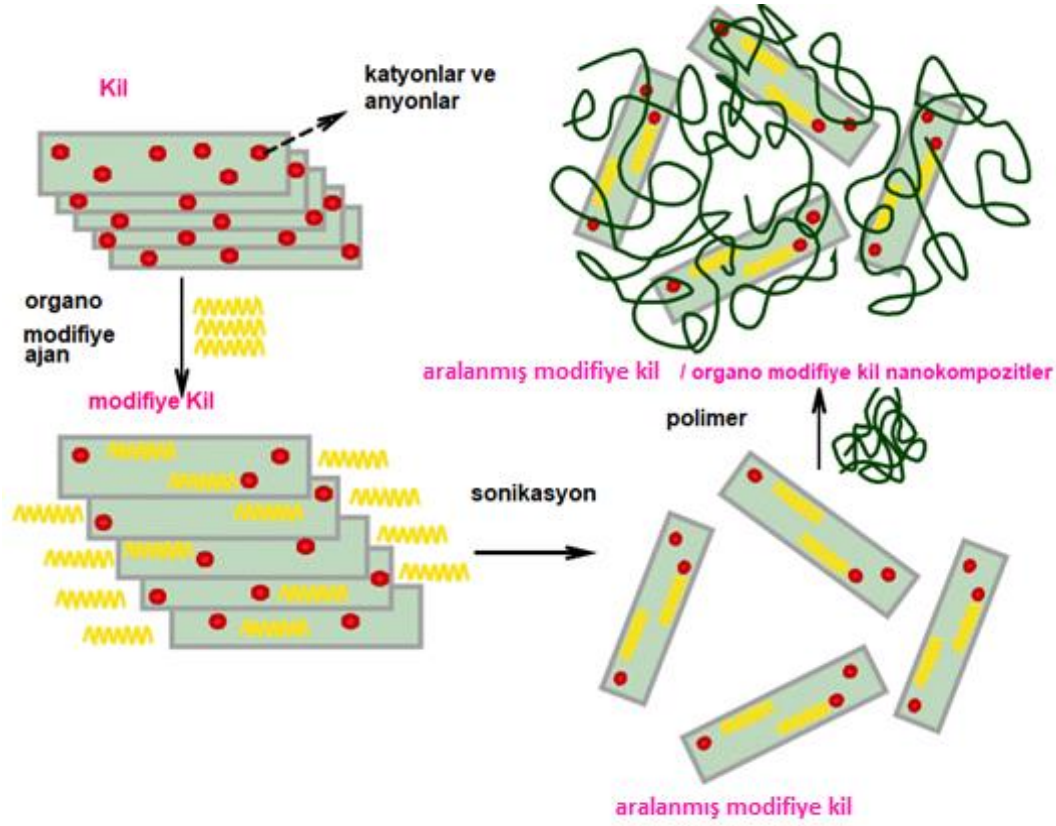
* Elektronik ve elektrik (iletkenlik, termal özellikleri ve ateşe dayanım nedeniyle; devrelerde, elektrik bileşenlerde)

*Gıda paketlenme (düşük gaz geçirgenlikleri, termal ve mekanik dayanım nedeniyle; kutu, şişe vs. kaplarda, filmlerde)[19].

2.3.3 Polimer/Kil Nanokompozit Malzemelerin Sentezlenme Yöntemleri

Polimer-kil nanokompozitlerinde dolgu maddesi olarak doğal killer ve sentetik tabakalı silikatlar kullanılmaktadır.

Polimer/kil nanokompozitleri, şekil 5' de gösterildiği gibi geleneksel (mikrokompozit) kompozit yapı, tabakalı kompozit yapı ve ayrılmış (eksfoliye) tabakalı kompozit yapı olarak üç sınıfa ayrılırlar;



Şekil 5. Polimer-Kil Kompozit [20].

Kil-Polimer nanokompozitler için polimerlerin ve killerin özelliklerine göre değişen birçok sentetik yöntem vardır ve genel olarak 5 yöntem tanımlanmıştır.

Bunlar;

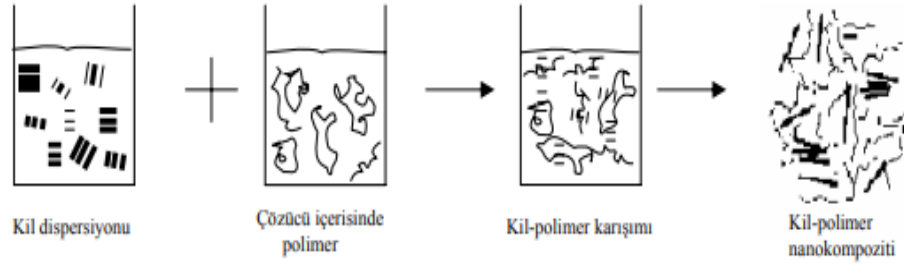
- *çözeltilerin birleştirilmesi yöntemi
- *organokil-monomer sisteminin polimerizasyonu
- *eritme yöntemi,
- *monomer ile modifikasyon yöntemi
- *vulkanizasyon yöntemidir [21].

En çok kullanılan üç yöntem aşağıda açıklanmıştır.

a. Çözeltilerin Birleştirilmesi Yöntemi

Kil uygun bir çözücü içinde (su, kloroform, toluen gibi) disperse edilir ve şişmesi sağlanır. Aynı şekilde polimer de aynı cins çözücü içinde çözülüp karıştırılır ve böylece

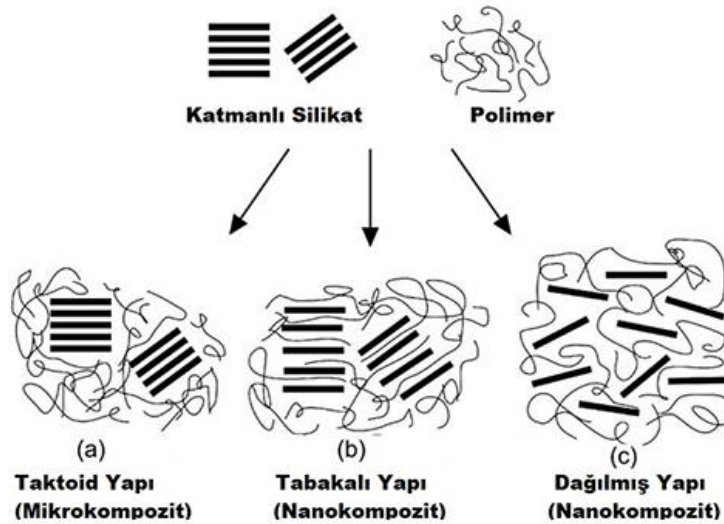
polimer zincirleri kristal yapı tabakaları arasına yerleşir. Çözücünün sistemden çıkarılmasıyla da kil-polimer nanokompozit oluşmuş olur. Bu metodun avantajı araya katılan nanokompozitlerin düşük polaritede veya polar olmayan polimerler kullanılarak sentezlenebilmesidir. Bununla beraber çok miktarda çözücü kullanımı yöntemin dezavantajıdır[22].



Şekil 6. Polimer-kil nanokompozitlerin çözücü yöntemi ile hazırlanması [23].

b. Organokil/Monomer Sisteminin Polimerizasyonu

Organokil polimeri monomerlerin de içinde bulunduğu çözeltiye atılarak polimerizasyon gerçekleştirilir. Bu yöntemde monomerler kil tabakalarının arasına girip şişer ve polimer yapı oluşur. Killerin polimer içerisindeki en fazla yayıldığı yöntem olarak da bilinir.



Şekil 7. Katmanlı nanokillerin nanokompozit yapıları. (a) mikrokompozit, (b) interkalasyonlu nanokompozit, (c) eksfolie edilmiş nanokompozit [24].

c. Eritilmiş Polimere Organokil İlavesi

Son zamanlarda kil-polimer nanokompozit hazırlanırken kullanılan standart yoldur. Organokiller ile yumuşama noktası üstündeki polimerler karıştırılır.

Bu yöntemin büyük avantajları çözünmeyen ya da polimerizasyonla hazırlanamayan polimerlerle de nanokompozit hazırlanmasına olanak sağlar. Ayrıca organik çözücüler kullanılmadığından çevreye zararı yoktur.



Şekil 8. Polimer-kil nanokompozitlerin eritme yöntemi ile sentezi[23].

2.4 Killer

Killere ait özelliklerden yola çıkarak kil hakkında yapılan çok fazla tanım vardır. Topraktaki parçacık boyutu 2 mikron dan küçük tanecikler, sulu ortamda plastik özellik gösteren toprağın en küçük fraksiyonu ve koloidal özellik gösterebilen yüklü partiküllerden oluşan kristal yapılar olarak tanımlanır.

Hiçbir zaman saf bir şekilde bulunmayan kilin içerisinde alüminyum silikatlarla beraber, demir, magnezyum, kalsiyum, sodyum, kuvars gibi mineraller kil olmayan malzemeyi yani safsızlıkları oluşturur[25].

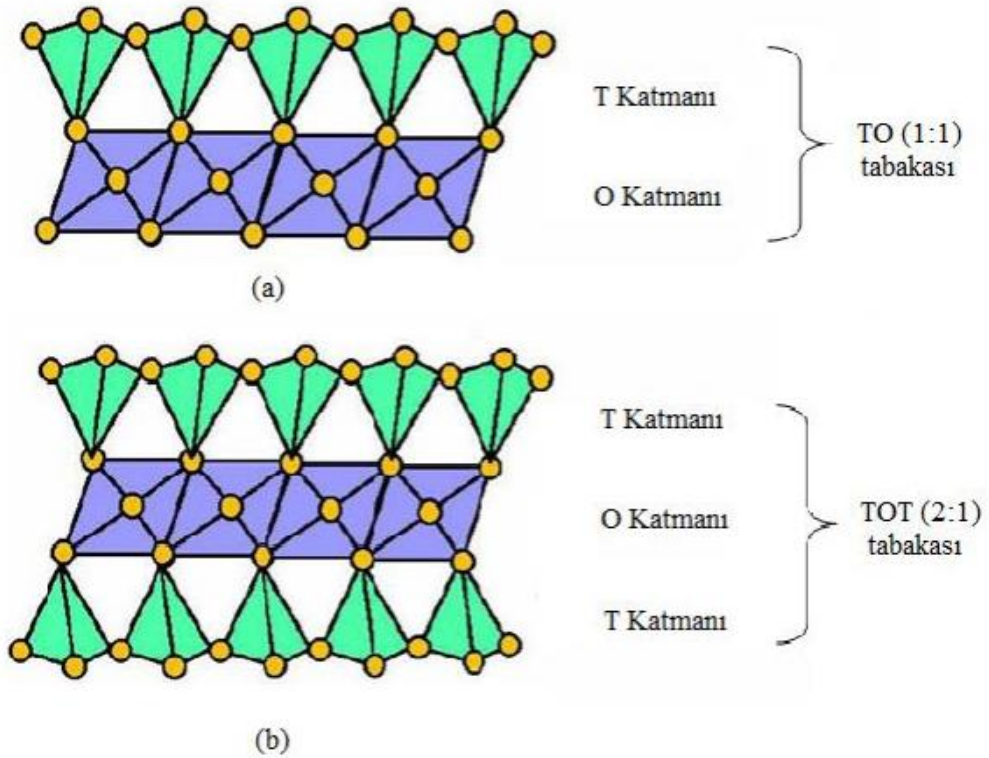
Killerin tabakalı yapıları vardır. Killerin tabakalarının çevresinde 4 oksijen atomu bulunan ve silikon atomu barındıran tek yüzlü yapılarına tetrahedral yapı, sekiz oksijen atomu ile bulunan alüminyum veya magnezyum gibi metaller barındıran yapılarına da oktahedral yapı denilmektedir. Killer, içerdikleri mineral özelliklerine göre sınıflara ayrılmıştır. Kristal yapısı bu özelliklerin başında gelmektedir [26].

Kil minerallerinin kristal yapıları; temel birimlerinin oluşturduğu farklı kombinasyonlarla üst üste gelmeleri ile oluşur. Kil mineralleri bu oluşumlara göre de sınıflandırılırlar (Şekil 9). Oluşan tabakalar bir düzgün dörtyüzlü, bir düzgün sekizyüzlü

ise 1:1 tabakalı (kaolinit grubu), iki düzgün dörtyüzlü, bir düzgün sekizyüzlü ise 2:1 tabakalı (smektit, vermikülit, mika), iki düzgün sekizyüzlü, bir düzgün dörtyüzlü ve bir düzgün sekizyüzlü ise 2:1+1 tabakalı olarak adlandırılır[27], [28].

Tabaka	Grup	Cins
1:1 Tabakalı olanlar	Kaolinit Grubu	Kaolinit, Dikit Halloysit
	a) Eş boyutlu olanlar b) Bir yönde uzamış olanlar	
2:1 Tabakalı olanlar	Smektit Grubu	Montmorillonit Bediellit, İllit Vermikülit
	İllit Grubu	
	Vermikülit Grubu	
2:1+1 Tabakalı olanlar	Klorit Grubu	Klorit
Zincir yapısı olanlar	Sepiyolit Grubu	Sepiyolit
		Atapulgit
		Paligorskit

Şekil 9. Kil Minerallerinin Tabaka Sayısına Göre Sınıflandırılması[29].



Şekil 10. a. TO(1:1) (kaolin, halloysit), b. TOT (2:1) kil tabakaları (montmorillonit, illit) [30].

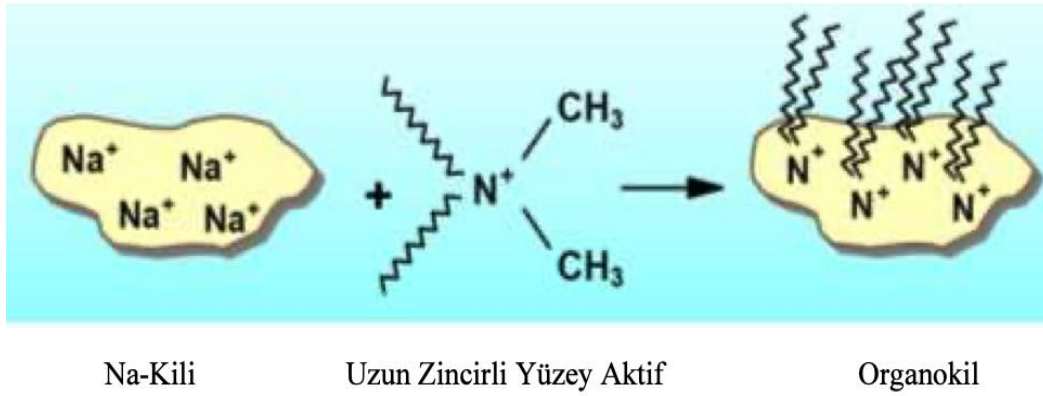
100 gr kil mineralinin ihtiva ettiği değişim özelliği gösteren katyonların eşdeğer miktarı “katyon değişim kapasitesi” olarak adlandırılır ve birimi miliekivalenttir. pH, bağlı nem,

spesifik iletkenlik, geçirgenlik, gözeneklilik, suda şişme kapasitesi, rehidrasyon hızı, disperse olabilme derecesi, partikül dağılımı gibi özellikler kilin net yüküne ve değişebilir katyonlarının türüne bağlıdır [31].

Günümüzde kil mineralleri daha çok polimer malzemelerle birlikte nanokompozit malzemeleri elde etmekte kullanılmaktadır. Nano boyutlu dolgu maddesi içeren polimerik sistemler, boş reçine veya mikrokompozitlerle kıyaslandığında daha yüksek mekanik mukavemet, fiziksel ve kimyasal dayanım özelliğine sahip olmaktadır. Bu dolgu maddeleri içerisinde nanokiller, düşük maliyetlerinin yanı sıra malzemede iyileşmeler sağladığı için hem endüstriyel hem de akademik sahada son yıllarda büyük ilgi görmüşlerdir.

Polimer/kil nanokompozitleri hazırlanmasında killer direk olarak kullanılamayacağından hidrofilik silikat yüzeyleri organofilik duruma getirilmelidir.

Organokil sentezinde kil mineralleri ile organik bileşikler arasındaki katyon değişim reaksiyonu gerçekleşir. Katyonların değişim tepkimesi, kil mineralinin tabakaları arasındaki katyonlarla sulu ortamda alkil amonyum katyonlarının yer değiştirmesi esasına dayanır[32].



Şekil 11. Organokil Sentezi [32].

Şekil 11’ de kil türü Na-Montmorillonit (Na+MMT) ile organokil sentezi gösterilmiştir. 2:1 grubunda yer alan montmorillonit killeri, ihtiva ettiği iyonların yapısına bağlı olarak şişme özelliğine sahiptir. Bu özellik sayesinde büyük mol kütleli bileşikler tabakalar arasında difüzenir ve tabakalar arasındaki katyonların büyük mol kütleli bileşiklerle yer değiştirebilmelerine imkân sağlar. Bu sayede Kil yüzeyi, hidrofob özellik kazanır ve

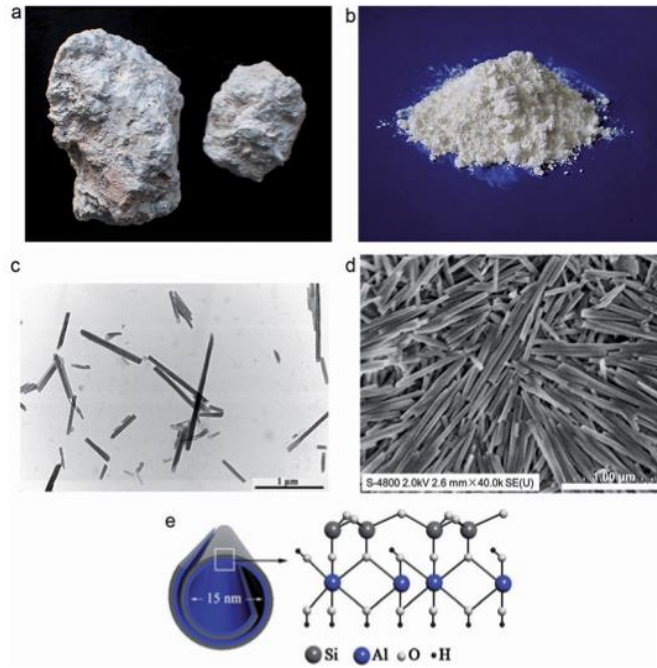
modifiye edilebilir. Reaksiyon sonunda organik katyonlar killerin yüzey enerjilerini düşürür ve tabaka aralıklarını genişletirler, yüzey özellikleri değişerek hidrofilik yapı kısmi hidrofilik veya organofilik yapıya dönüşür [33], [34].

2.4.1 Kil Türleri ve Özellikleri

2.4.2 Halloysit

Alüminyum, silikon, hidrojen ve oksijenden oluşan çift katmanlı bir yapı olan halloysit doğal nanotüp adı verilen yüksek genişlik/uzunluğa sahip içi boş bir yapıdır.

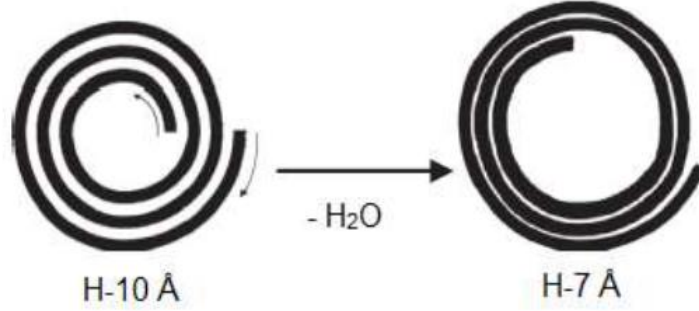
Halloysit adı, bu minerali Belçika'da ilk keşfeden Omalius d'Halloy' dan gelir. İlk olarak 1826 yılında Berthier tarafından kullanılan halloysit üzerine kapsamlı araştırmalar 1940'larda başlamıştır. Son yıllarda malzeme bilimi ve teknolojisinde nanotüp nanoparçacıklarına artan ilgi nedeniyle halloysit, araştırmacıların ilgisini bir kez daha çekmiştir[35].



Şekil 12. a) Halloysit kaya şeklinde örneği, b) Toz halloysit örneği, c) TEM, d) SEM görüntüleri, e) Halloysit nanotüplerin şematik olarak kristal yapısının gösterimi[36].

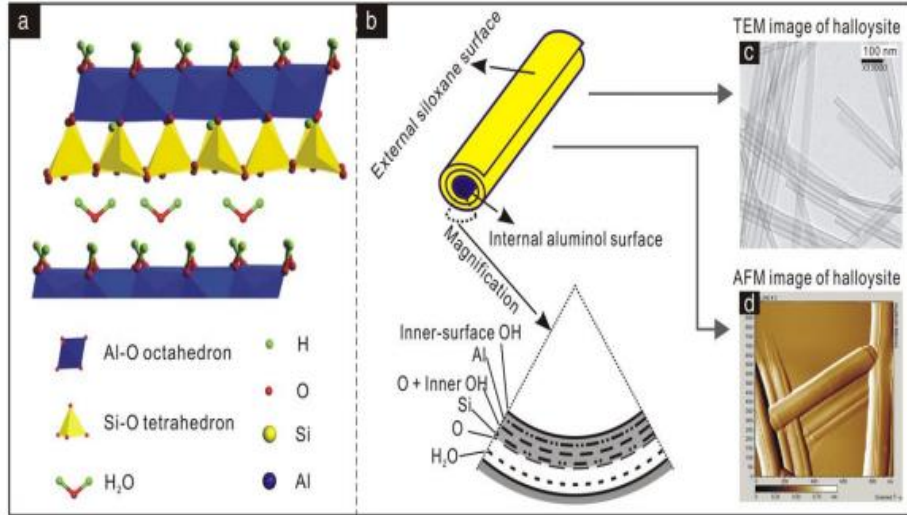
$Al_2[Si_2O_5(OH)_4].4H_2O$ kimyasal formülüne sahip olan ve yapısında su bulunan halloysit, 10\AA bazal açıklığa sahiptir ve bu kaolinit bazal açıklığından 3\AA daha fazladır. İçyapıdaki su zayıf şekilde tutulur, böylece halloysit $-(10\text{\AA})$ dehidrasyonla metahalloysit

olarak da bilinen halloysit (7\AA)'e geri döndürülemez şekilde dönüşür ve tüp şeklindeki yapısı korunmuş olur[37]–[40].



Şekil 13. 10\AA H Dehidrasyon Şeması[41].

HNT doğada tüp veya küre şeklinde bulunabilir. Tüp duvarlarının iç ve dış yüzeyleri anyon gibi net negatif yük taşımaktadır; amfoter özellik gösteren bu tüpler, yüksek pH' larda negatif yük, düşük pH' larda ise pozitif yük gibi davranmaktadır. Bu özellikleri sayesinde HNT' leri, pH' nın 2'den düşük olduğu ortamlarda katyonik ilaçları iç ve dış yüzeylerde tutarak ilaç salınımı geciktiricisi olarak kullanılmaktadır[42]–[46].



Şekil 14. a) 10\AA boyutlarındaki H' nin kristal yapısı, b) H' nin yapısı, c) H' nin TEM görüntüsü, d) H' nin AFM görüntüsü[47].

Günümüzde HNT minerali modifikasyona elverişli yapısı olması sebebiyle; petrol, yağ sanayi, kozmetik, seramik ve porselen üretimi, antikorozyon malzemesi olarak

günümüzde kullanılmaktadır. Aynı zamanda, biyouyumluluğu ile ön planda olan halloysit; yapay doku, kemik implantı, diş cerrahi ve ilaç taşınım sistemlerinde araştırma-geliştirme ve faaliyetlerinin artmasına neden olmuştur[40], [41], [48].

2.4.3 Halloysit Nanotüpler

Halloysitlerin nanotüp şeklinde doğada bulunması nedeniyle son yıllarda halloysit nanotüpleri (HNT) ile nanokompozit elde edilmesi büyük önem kazanmıştır. HNT doğal olarak bulunabilen ve aluminosilikat tüp şeklinde yapılar olmasının yanı sıra ucuz, biyo-uyumlu, yüksek mekaniksel özellikler göstermesi ve çevresel etkilerinin minimum olması gibi birçok özellik sayılabilir.

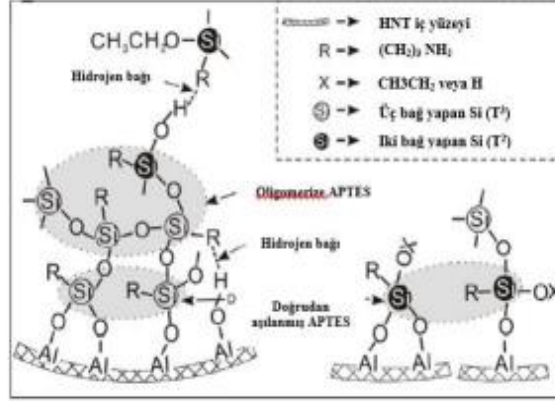
HNT, dış yüzeyi negatif yüklü siloksan (Si-O-Si) gruplarından, iç yüzeyi pozitif yüklü alüminol (Al-OH) gruplarından oluşan içi boş tüpsü geometrik bir yapıya sahiptir. Bu yapı sayesinde asit veya baz çözeltileri içerisinde farklı kimyasal yapılarla kolayca modifiye edilebilmektedir [49], [50].

Benzer geometrik yapıları karbon nanotüplerle kıyaslandığında karbon nanotüplerin birbirleri arasında oluşan güçlü Van der Waals etkileşimi, matris içerisindeki dağıtımını zorlaştırmaktadır. HNT' nin dış yüzeyindeki siloksan ve az miktardaki hidroksil grupları, düşük çekim kuvveti oluşturmakta ve bu sayede nanotüplerin birbirinden ayrılmasını daha kolay hale getirmektedir. Ayrıca HNT' nin farklı kimyasal yapılarla modifiye edilebilmesi, hafiflik, toksik olmaması yüksek boy/en oranı sayesinde polimer matris dolgu etkileşimini arttırarak polimerin mekanik özelliklerinde iyileşme sağlanması nedeniyle çok fazla alanda tercih edilmeye başlanmıştır[51], [52]

2.4.4 Halloysit Nanotüplerin Yüzey Modifikasyonu

Birden fazla yüzey potansiyeli olan halloysitin modifikasyonuna baktığımızda dış yüzeyinde siloksan (Si-O-Si) grupları ve kenarlarında ve yüzey kusurlarında açığa çıkan az sayıda aluminol (Al-OH) ve silanol (Si-OH) grupları bulunmaktadır. HNT dolgu maddesi, adsorban ya da taşıyıcı gibi alanlarda kullanıldığında ana malzeme için zayıf bir afinite (iyon değişimi, hidrojen bağı ve Van der Waals kuvvetleri) göstermiştir. Bu tip alanlarda HNT' nin performansını arttırmak için bölgeye özgü ya da bazen seçici yüzey modifikasyonu gerçekleştirilebilir[47].

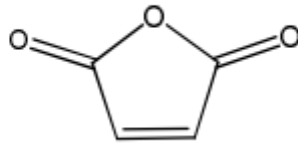
HNT iç yüzeyindeki alüminol grupları sayesinde, organosilanlar (3-aminopropiltrioksosilan, 3-merkaptopropiltrimetoksosilan, viniltrimetoksosilan) gibi birçok organik bileşiğe karşı yüksek kimyasal aktivite gösterir. HNT' nin yüzey modifikasyonu, fonksiyonel grupların iç yüzeyine kovalent bağlanması ile sağlanabilir.



Şekil 15. Hallosit nanotüplerinin APTES ile yüzey modifikasyonu [47].

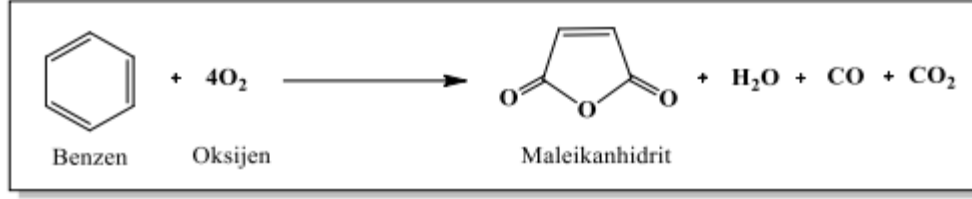
2.5 Maleik Anhidrit Kopolimer Sistemleri Ve Sentezleme Yöntemleri

Maleik Anhidrit kaynama noktası 202 °C, erime noktası 52,8 °C, mol kütlesi 98,06 g/mol olan beyaz renkli, keskin kokulu nem çekici özelliği olan, aseton, benzen, toluen, dioksan ve kloroformda çözünen keskin ve acı kokulu bir monomerdur[53].



Şekil 16. Maleik Anhidrit'in yapısı[54].

Günümüzde ticari olarak maleikanhidrit üretiminde en çok benzenin gaz fazındaki oksidasyonu (Şekil 16) ve bütanın katalitik oksidasyonundan yararlanır (Şekil 17) [54].



Şekil 17. Maleik anhidritin, gaz fazındaki benzen ile sentezi[55].



Şekil 18. Maleik anhidritin, bütanın katalitik oksidasyonu ile sentezlenmesi[55].

Maleik Anhidrit karboksilik asit türevidir ve molekülünde bulunan karbonil grubu ve çift bağlar ile ayrı ayrı veya birlikte çeşitli kimyasal reaksiyonlar verebilirler.

Reaktif anhidrit halkası nedeniyle maleik anhidrit kopolimeri halka açılma tepkimeleri için oldukça elverişlidirler. Böylece küçük mol kütleli (su, alkol, amin ve amin türevleri gibi) moleküllerle modifikasyona uğrayabilirler. Ayrıca bu özelliklerine ek olarak ekonomik olmaları da birçok alanda yaygın olarak kullanılabilir hale getirmiştir. Nanoparçacıklar için çözüldürücü ajan olmalarının yanı sıra, yüzey modifikasyonu, makro moleküler ilaç taşıyıcı sistemler, tanı amaçlı görüntüleme ajanları, implantlar, diğer uygulamalarıdır [56].

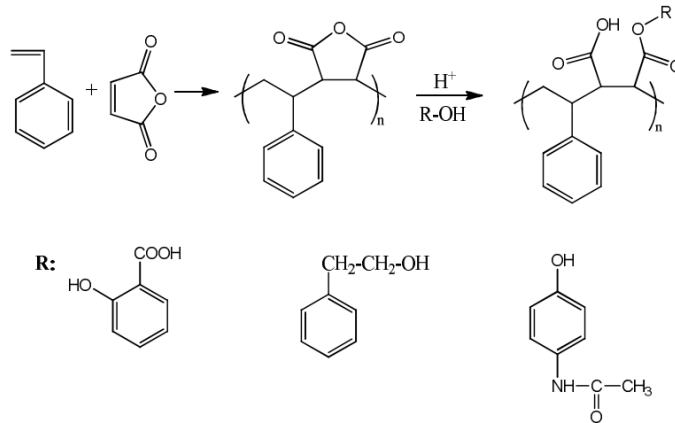
Maleik Anhidrit (MA) monomerleri normal şartlarda homopolimerleşmez, fakat aşılama uygun elektron verici monomerlerle iyi elektron alıcı olması nedeniyle kopolimerleşme tepkimesi verir. MA radikalleri bir araya geldiğinde karbonil (C=O) grupları arasındaki elektron çekici özellikleri nedeniyle, iki karbonil (C=O) grubu arasında itme kuvveti ve sterik engel olması MA monomerlerinin homopolimerleşme yapamama nedenidir[56]. MA kopolimerizasyonu polaritenin artması, zincir sertliği ve camsı geçiş sıcaklığı gibi özelliklerin değişinde rol oynamaktadır. Ayrıca yapıya hidrofilitik, adezyon kuvveti ve diğer polimerlerle uyum gibi özellikler kazandırır[57].

İyi bir elektron alıcısı olan maleik anhidritin çok sayıda monomer sistemleriyle yük transfer kompleksi (CTC) oluşturması ve sulu ortamda kolayca hidroliz olması sebebiyle tez kapsamında seçilmiştir[58].

İlk olarak Mayo ve arkadaşları tarafından çalışılan ve günümüzde yaygın olarak kullanılan kopolimer sistemlerinden biri de stiren ve maleik anhidrit içeren sistemlerdir. Poli (stiren-*ko*-maleik anhidrit) (SMA) kopolimeri kolayca modifiye edilmesi açısından avantaj sağlar[59].Çok yönlü kopolimer olarak da bilinen düşük toksisite ve iyi ısı dirence sahip SMA termoplastik bir polimerdir. Düşük maliyet ve kararlı yapısından dolayı ticari olarak da kağıt endüstrisi, uyumlaştırıcı, yüzey aktif madde ve yapıştırıcı olarak kullanılır.

Maleik Anhidrit kopolimerleri amidasyon ve esterleşme reaksiyonları ile ilaç etken maddelerini bağlayabilme ve hidrolizi sonucu bunu geri ortama bırakabilmesinden dolayı kontrollü ilaç salınım sistemlerinde kullanılır [60].Hidroliz olan etken madde vücut içerisinde bazik veya asidik ortama ulaştığında polimer ilaç konjugantının yapısında bulunan alkol ya da amin grubu ilacın çözünmesini sağlar[56].

Atıcı ve ark.(2000), yaptıkları çalışmada su ve aseton içerisinde çözünebilir ve çözünemeyen poli(Maleik Anhidrit-*ko*-Stiren) kopolimerlerini sentezleyerek Salisilik Asit, 2-Fenil Etanol ve Parasetamol gibi hidroksil grubu ihtiva eden reaktiflerle etkileştirmişlerdir. Takibinde bu modifiyeli polimerlerin hidrolitik ve kontrollü salınımını incelemişler, kontrollü salınım sırasındaki hidroliz aşamasında polimer desteğinin olduğu kadar, zaman, sıcaklık ve bağlanan bileşik yapısının hidrolize etki ettiği sonucunu ortaya koymuşlardır [58].



Şekil 19. Poli(Maleik Anhidrit-*ard*-Stiren) kopolimerinin modifikasyonu[58].

2.5.1 Yük Transfer Kompleksi (CTC)

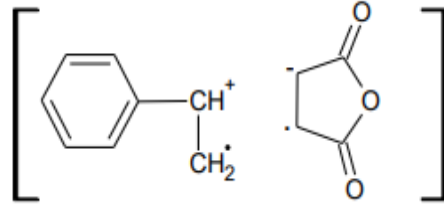
Komplekslerin oluşumu elektron akseptörleri ve elektron donörlerinin uyarılması sonucu oluşmaktadır. Kompleks yapının meydana gelebilmesi için bileşenlerden birinin elektron vermesi (donör) ve diğerinin bu elektronu alması (akseptör) gerekir (Tablo 1). Polimer zincirlerinin büyümesi monomer komplekslerinin baş ve kuyruk homopolimerizasyonu ile gerçekleşir. Kopolimer oluşumu elektronca fakir ve zengin olan monomerlerin oluşturduğu yük transfer kompleks (CTC) yapılarının polimerleşmesiyle meydana gelir.

Cowie J.M.G tarafından yürütülen bir çalışmada kompleks kopolimerizasyon modeli çok sayıda elektron donör-akseptör çiftlerine uygulanmıştır [61]. Yapılan çalışma sonucunda elektron veren (donör) vinil alkol, heterosiklik dien, dien, , stiren, stil benzen, vinil benzen, vinil ester, vinil eterler ve vinil sülfid gibi monomerler, elektron alan (akseptör) maleik anhidrit, maleimid, akrilat ester, akrilonitril, sülfür dioksit, siyano etilen ve fumarat ester gibi monomerler ile yük transfer kompleksi üzerinden kopolimer oluşturduğu belirlenmiştir.

Tablo 1. Donör ve Akseptör Monomerler

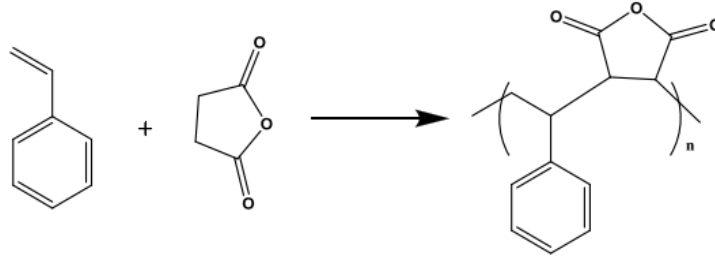
Donörler	Akseptörler
Stiren	Maleik anhidrit
Fenil asetilen	Metil maleat
Vinil piridin	Dietil maleat
Stilbenzen	Maleimid
Bütadien	N-Fenil maleimid
Siklopenten	Sülfür dioksit
Akrilonitril	Dietil maleat
N-vinilpirolidin	Metil akrilat
Alki vinil sülfidler	Akrilonitril
Fenil vinil eterler	

Elektron veren stiren, elektron çeken maleik anhidrit ile yük transfer kompleksi üzerinden poli(maleik anhidrit-*ard*-stiren) kopolimerini oluşumu şekilde gösterilmiştir.



Şekil 20. MA ve St monomer çiftleri arasındaki kompleksin oluşumu[62].

Monomer çiftleri arasındaki donör-akseptör ilişkisi, oldukça renkli komplekslerin oluşumuna imkân sağlayarak yeni absorpsiyon bantları olarak UV-visible spektrumda gözlenebilir. Ayrıca yük transfer kompleksleri, NMR spektrumlarındaki küçük kaymalarla da karakterize edilebilirler[63].



Şekil 21.Poli(maleik anhidrit-*ard*-stiren) kopolimerizasyonu [62].

2.6 Polimer-İlaç Sistemleri

Günümüzde polimer biliminde yaşanan teknolojik gelişmeler sayesinde kontrollü salım sistemlerinde aranan özelliklere sahip yeni polimerler elde edilmiştir. Gelişen sentezleme yöntemleri sayesinde sentezlenen polimerlerin kalitesi artmıştır[64].

Son yıllarda nano malzemelerin ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılması birçok avantajı beraberinde getirmiş özellikle kanser ilaçlarının salımında, ilaçların toksik etkisini azaltması ve çoklu ilaç dirençliliğinin önüne geçmesi sebebiyle tercih edilmektedir[65].

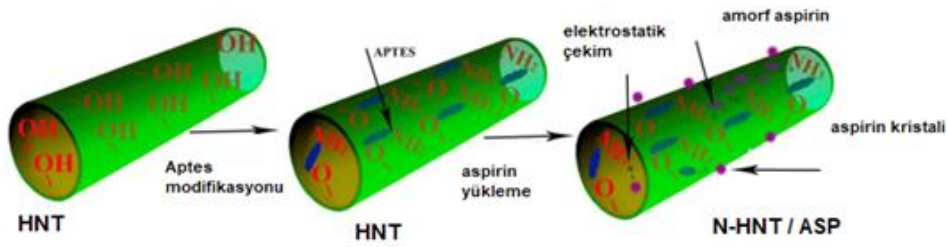
Bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla beliren kötü urlara kanser denir. Günümüzde kanser tüm dünyada önde gelen ölüm sebeplerindedir. Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu olan

IARC'ın 2030 yılı için öngörüsü kanserin ölüm nedenleri arasında birinci sırada olacağıdır[66].

Tedavi yöntemi olarak cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi gibi yöntemler tercih edilmektedir. Fakat Kanser hastalarına uygulanan kemoterapi sağlıklı hücreleri de olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca antikanser ilaçları düşük mol kütleleri sebebiyle kanser hücrelerinin yanında diğer hücrelerin de zarar görmesine sebep olmaktadır. Bu görülen yan etkilerin azaltılması ve etkin tedavi gerçekleştirmek amacıyla günümüzde artık nanotüpler, nanokompozit, polimer-ilaç konjugatları, polimerik nanopartiküller, nanokapsüller, miseller, lipozomlar ve nanojel gibi farklı sistemleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmakta ve ilaç taşıma/salım sistemleri geliştirilmektedir[67]–[69].

Halloysit nanokompozitler, yüksek çekme ve bükülme mukavemetine, elastik modüle sahiptir. Halloysit nanotüplerin yüksek biyouyumluluk özelliği nedeniyle, iyi bir ilaç hapsetme ve sürekli salım özelliklerine sahip olduklarını kanıtlamış ve bu özellikleri doku mühendisliğinde ve ilaç taşıma sistemlerinde geniş bir kullanım alanı kazandırmıştır [70].

Halloysit nanokompozit ve aspirin ilacı kullanılan çalışmada APTS ile modifiye edilen halloysitlerin modifikasyonunun aspirin miktarını ağırlıkça yükseltebileceği gösterdi[71].

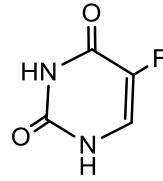


Şekil 22.HNT' nin APTS ile modifikasyonu ardından aspirin yüklenmesi [71]

Ghebaour ve ark. yaptıkları çalışmada kontrollü salım sağlamak amacıyla difenhidramini HNT' lere yükleyerek poli(vinil alkol) ile hidrojel içine hapsetmiş ve salım çalışmasını gerçekleştirmişlerdir. Çalışmalarında yüksek pH' da kontrollü salım gerçekleştirdiklerini belirtmişlerdir [72].

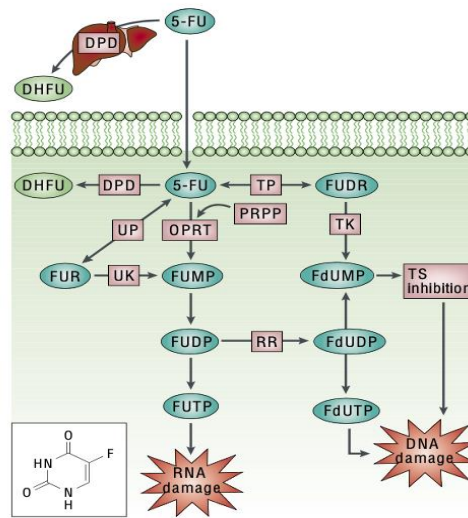
Antikanser ilacı olan 5-Florourasil denge şişme yoluyla hem pH duyarlı poli(hidroksietil metakriat) sodyum hiyalüronat nanokompozit hidrojellere hem de HNT' lerin içine vakum yardımıyla başarılı bir şekilde hapsederek nanokompozit hidrojellerden 5-Florourasil salımının, pH-bağımlı kontrollü salım gerçekleştiğini çalışmalarında belirtmişlerdir [73].

5-Florourasil (5-FU), yaygın olarak kullanılan bir kemoterapötik ajandır, antimetabolik ve antineoplastik bir ajandır [1-4]. Hem urasil hem de timini taklit eden bu urasil analogu, sitotoksisiteyi ve hücre ölümünü tetikleyen RNA ve DNA'ya dahil olarak nükleosit metabolizmasına müdahale eder[74].



Şekil 23. Kanser terapi ajanı 5-florourasil (5-FU) [74].

5- FU hücelere urasilin taşıma sistemi aracılığıyla girmektedir. 5- FU hücre içerisinde çeşitli, aktif metabolitlerine dönüşerek RNA sentezi fonksiyonunun inhibisyonuna, timidilat sentez aktivitesinin inhibisyonuna ve hücre döngüsünde S fazına etki ederek DNA hasarına neden olup antikanser özelliğini göstermektedir [75].



Şekil 24. 5-FU Metabolizması[74].

5-Florourasil kolon, meme ve üst gastrointestinal sistem tümörlerinde sık kullanılan bir kemoterapötik ajan olup, anjina, miyokard infarktüsü, supraventriküler ve ventriküler aritmiler, akut pulmoner ödem, kardiyojenik şok, kardiyak arrest ve ani ölüm gibi ciddi, mortal seyredabilen yan etkileri vardır. İlacın etkinliğinin artırılması ve yan etkilerini en aza indirmek için biyolojik sistemlerde ilaç konjugasyonları kullanılması mümkün olmaktadır [74].

Bu tez kapsamında, biyolojik uyumluluğu yüksek, yükleme kapasitesi iyi ve karbon ayak izi son derece düşük olan halloysit nanotüplerle kanser terapi etken maddelerini kolayca bağlayabilen ve hidroliz olmasıyla salınım yapabilmenin yanı sıra ucuz olmasından dolayı poli(MA-ard-St) nanokompozitleri sentezlenmiştir. Bir kanser terapi ilacı olan 5-FU, yüksek oranda etkin olmasından dolayı seçilmiş ancak, literatürde kopolimer/halloysit/ilaç sistemlerine dair yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Son yıllarda nanokompozit malzemelerin en önemli kullanım alanlarından birinin biyolojik uygulama alanları olduğu bilinmektedir. Nanokompozit malzemeler hazırlanırken genellikle metal ve seramik türevi malzemeler kullanılmasına rağmen, bu malzemelerin büyük bir çoğunluğunu polimer esaslı matrisler oluşturmaktadır. Polimer esaslı nanokompozitler malzemeye esneklik, elastiklik ve kolay işleme özelliklerini katarak özellikleri geliştirilmiş yeni malzemelerin sentezlenmesine neden olmaktadır. Nanokompozit malzemelerin önemli bir kısmını nanotüpler oluşturmaktadır. Polimer nanokompozit malzeme hazırlanırken kullanılan nanotüpler; karbon nanotüpler veya inorganik kil nanotüpler olabilmektedir. Karbon nanotüplerin sulu ortamda karşılaşılabileceği sorunlar ve içinde grafit bulunmasından kaynaklı yan etkilerinin olabileceği bilindiği için alternatif malzemeler olarak inorganik katkı, polimer-kil nanotüp malzemeler tercih edilmektedir. Polimer kil nanokompozit malzemeler, birbirinden çok farklı iki çeşit malzemenin; organik ve inorganik maddenin birlikte biçimlendirilmesi ile oluşan hibrit malzemelerdir. Polimer-kil nanokompozitler, elastik modülü, gerilme direnci, gaz geçirgenliği ve ısı direnci gibi farklı karakteristik özelliklerde malzemeye üstünlük sağlamaktadır.

Bu tez çalışması kapsamında, doğal nanotüp yapısına sahip halloysit 3-Aminopropiltrioksosilan (APTS) ile modifiye edilerek polimer kil nanokompozitleri için uyumlaştırma yapılmıştır. Yüzey modifikasyonu yapılmış halloysit nanotüpler ile aynı kopolimerizasyon koşullarında; maleik anhidrit (MA) ve stiren (St) monomerlerini

yük transferi kompleksi (CTC) üzerinden *in situ* çözelti kompleks radikal kopolimerizasyon ile modifiye halloysit polimer nanotüplerin sentezlenmiştir. Ayrıca, yapı-özellik ve diğer bütün yönleriyle aydınlatılan nanokompozit malzemeler, bir kanser terapi ajanı olan 5-flurourasil (5-FU) ile kimyasal olarak konjugasyonu katalizör sistemi varlığında gerçekleştirilmiştir.

Halloysit, modifiye halloysit, poli(MA-*ard*-St) kopolimeri ve nanokompozit sistemlerinin yapısal özellikleri belirlenirken Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared (ATR-FTIR); X-Işını Kırınımı (XRD), X-Işını Fotoelektron (XPS) Nükleer Manyetik Rezonans (F-NMR) spektroskopisi yöntemleri kullanılmıştır. Termal kararlılık analizleri için Termal gravimetrik analiz (TGA), dinamik mekanik özellikleri için Dinamik mekanik Analiz (DMA), yüzey morfolojisi için Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) yöntemleri kullanılarak malzeme özellikleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Potansiyel bir biyomalzeme olarak tasarlanan yapılar, tedavi protokollerinde yer alan tedavi ajanı 5-Florourasil ile kimyasal konjugasyon işlemleri sonucunda MDA-MB-213 meme kanseri hücreleri ile hücre canlılığı testleri yapılarak aktiviteleri değerlendirilmiştir.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1 Kimyasallar

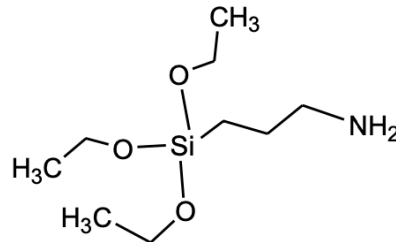
Tez kapsamında kullanılan kimyasallar; yüksek saflıktaki halloysit (100 mm den küçük tane boyutu, 20% nem, en az35% Al₂O₃, en fazla 0,7% Fe₂O₃, en fazla 1,2% SO₃) ESAN Eczacıbaşı tarafından üretilmiştir. HNT' nin yüzey modifikasyonu için kullanılan 3-Aminopropiltrioksisilan H₂N(CH₂)₃Si(OC₂H₅)₃ (APTS), mol kütlesi: 221,37 g/mol), maleik anhidrit (MA , C₄H₂O₃ formülüne sahip, mol kütlesi: 98,06 g/mol) ve 5-Flurourasil (5-FU, C₄H₃FN₂O₂, molükül kütlesi: 130,08 g/mol) Sigma Aldrich' den alınmıştır. Bir diğer sentez monomeri stiren (St, C₈H₈ formülüne sahip, mol kütlesi: 104,15 g/mol)Sigma Aldrich' den temin edilmiştir.

Reaksiyon başlatıcı olarak, benzoil peroksit (BPO, C₁₄H₁₀O₄ formülüne sahip, mol kütlesi: 242,23 g/mol) Fluka' dan tedarik edilmiştir. Sentez aşamasında kullanılan çözücü, çöktürücü ve katalizörler; toluen, benzen, dimetilformamid (DMF), dietileter, triethylamine (TEA) Sigma Aldrich'den tedarik edilmiştir.

3.2 Sentez Yöntemleri

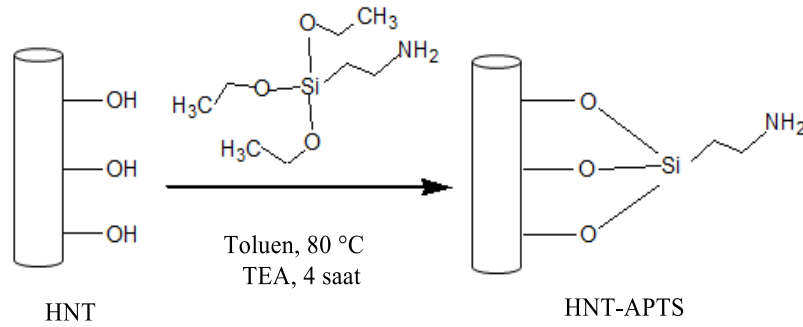
3.2.1 Halloysit Modifikasyonu

Halloysit kilinin sahip olduğu fiziki ve kimyevi özelliklerini artırmak adına organosilan ile modifikasyon işlemi uygulanması daha aktif bir kil yapısı elde edilmesine neden olmuştur. Bu tez kapsamında, HNT' nin yüzey modifikasyonunu gerçekleştirmek için bir organosilan olan 3-aminopropiltrioksisilan (APTS) kullanılmasının sebebi; HNT' nin yüzeyindeki alüminol grupları, hidrolizasyona uğramış APTS' ye karşı aşırı bir kimyasal etkenliğe sahip olmasıdır. Bu yüzden, modifikasyona uğramış nanotüpler elde etmek için H₂N(CH₂)₃Si(OC₂H₅)₃ formülüne sahip APTS kullanılmıştır[47].



Şekil 25. 3-Aminopropiltrioksisilan(APTS) [76].

Modifikasyon işlemi sıcaklığın homojen dağılması ve kolay kontrol edilebilmesi için 80°C parafin banyosunda yapılmıştır. Öncelikle, 15 g HNT ile 110 mL toluen karıştırılarak kil yapısının açılması sağlandı. Ardından, modifiye ajanı APTS 30 ml, katalizör olan TEA ise 10 mL eklenerek toplamda 4 saat reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Yüzey modifikasyonuna uğramış HNT, toluen ile yıkama ardından oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.



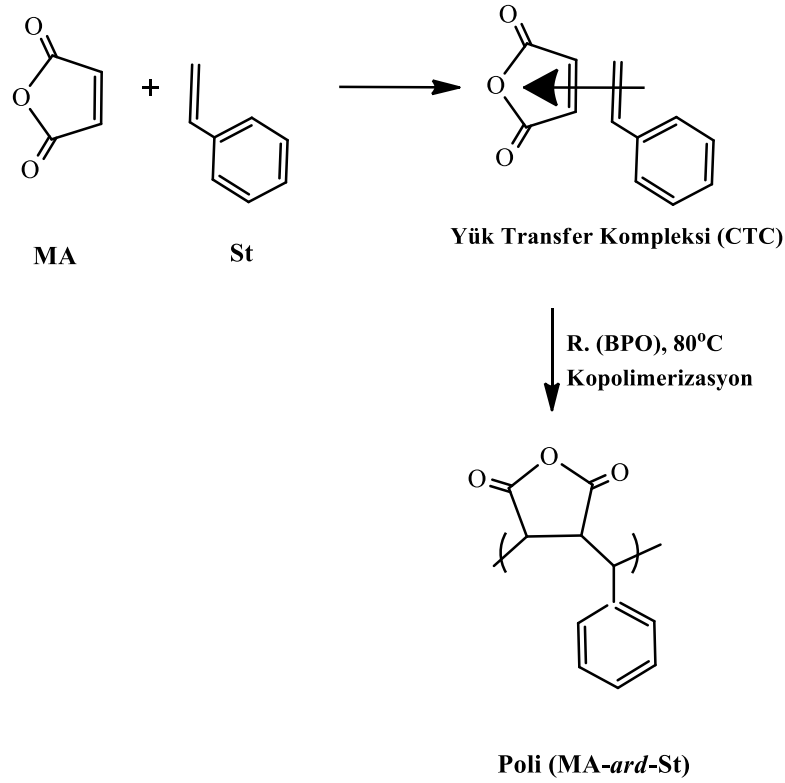
Şekil 26.HNT nanotüplerin 3-Aminopropiltrioksilan(APTS) ile yüzey modifikasyonu

3.2.2 Poli(MA-*ard*-St)' in Sentezlenmesi

Poli(maleik anhidrit-*ard*-stiren) kopolimeri yük transfer kompleks (CTC) radikal kopolimerizasyonu yöntemi çözelti polimerizasyonu tekniği ile sentezlenmesi yapılmıştır. Elektron alıcı(A) elektron verici (D) monomer oranları 50:50 oranında kullanılmıştır (Şekil 27).

Poli(MA-*ard*-St) kopolimerizasyon reçetesi; 80°C parafin banyosunda, azot atmosferinden geçirilerek 14 mL benzen (çözücü) içerisinde eşit monomer oranlarında (1:1) gerçekleştirilmiştir. Ayrıca, başlatıcı olarak benzoil peroksit kullanılmıştır. İlk olarak, benzen(Benzen)/[M]_{toplam}= 5) içerisinde [M]_{toplam}=4 mol/L olacak şekilde MA çözülerek, St ilave edilmiş ve başlatıcı olarak benzoil peroksit ([BPO] = 1,5 x10⁻⁴mol/L) eklendikten sonra azot atmosferinden geçirilerek reaksiyon başlatılmıştır. Toplam reaksiyon süresi 75 dakika, reaksiyon sıcaklığı ise parafin banyosu vasıtasıyla sabit 80 °C sıcaklıkta gerçekleşmiştir. Reaksiyon sonunda, Soğutma işlemleri yapılarak

kopolimer sistemden izole edilerek alınarak kurutulularak kullanıma hazır hale getirilmiştir.



Şekil 27. Poli(MA-ard-St) yük transfer kompleksi üzerinden sentezi

3.2.3 Polimer-Kil Nanotüp (PCN) Sentezlenmesi

Poli(maleik anhidrit-ard-stiren)/halloysit nanokompozit malzemenin (Poli(MA-ard-St)/HNT) ve APTS ile modifiye edilmiş Poli(maleik anhidrit-ard-stiren)/halloysit nanokompozit malzemenin (APTS-HNT/poli(MA-ard-St)) sentezi; kopolimerin sentezi ile aynı deneysel koşullarda in situ çözelti kompleks radikal kopolimerizasyonu ile sentezlenmiştir. APTS-HNT ve HNT; monomerler ve başlatıcının ağırlıkça (w/w) 10% 30% ve 50% oranlarında kullanılmıştır(Tablo 2).

Sentez aşamasının ilk adımı olarak, HNT ve APTS-HNT oda sıcaklığında ayrı ayrı 10 mL benzen içerisine eklenerek 4 saat karıştırma işlemi ile dispersiyon sağlanmıştır. Ardından, monomerler; MA ve St ve başlatıcı; BPO eklenmiş son olarak 4 mL benzen eklenmiştir. Sıcaklığın homojen dağılması ve kontrol edilebilmesi için 80°C parafin içerisinde, azot atmosferinde reaksiyon başlatılmış olup manyetik karıştırıcı vasıtası ile yarım saat karıştırılmıştır. Çökme gözlemlendiği için 45 dakika sonunda reaksiyon

sonlandırılmıştır, izole edilen yapılar kurutma işlemleri için oda şartlarında kontrollü olarak bırakılmıştır.

Tablo 2.Sentezlenen Nanokompozit Yapılarının Kodlanması ve Kil Oranları

Örnek Adı	Örnek Açıklaması	Halloysit %	APTS-HNT %
HNT	Saf Halloysit	100	*
HNT15	APTS Modifiye Halloysit (APTS-HNT)	*	100
HN-1	Poli(MA-ard-St)	*	*
HN-2	HNT/poli(MA-ard-St)	10	*
HN-3	APTS-HNT/Poli(MA-ard-St)	*	10
HN-4	APTS-HNT/Poli(MA-ard-St)	*	30
HN-5	APTS-HNT/Poli(MA-ard-St)	*	50
HN-6	Poli(MA-ard-St)/5-FU	*	*
HN-7	HNT/Poli(MA-ard-St) /5-FU	10	*
HN-8	APTS-HNT/Poli(MA-ard-St)/5-FU	*	10

HNT: Saf halloysit

HNT15: APTS ile modifiye edilmiş 15 gr modifiye halloysit

HN-1: Kopolimer

HN-2: 10% HNT içeren halloysit/kopolimer

HN-3: 10% APTS-HNT içeren halloysit/kopolimer

HN-4: 30% APTS-HNT içeren halloysit/kopolimer

HN-5: 50% APTS-HNT içeren halloysit/kopolimer

HN-6: 5-FU konjuge edilmiş kopolimer

HN-7: 10% halloysit içeren 5-FU konjuge edilmiş kopolimer

HN-8: 10% modifiye halloysit içeren 5-FU konjuge edilmiş kopolimer

3.2.4 İlaç Konjugasyonu

Sentezlenen HNT/kopolimer ve APTS-HNT/kopolimer yapılarının yapı-özellik ve diğer bütün yönleriyle aydınlatılması ardından önceden seçilen katalizör ile birlikte her iki kopolimer sistem ile ilaç konjugasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu yükleme işlemi için önceki çalışmalardan temel alınarak uzun yıllardır çeşitli kanser tedavilerinde tercih edilen 5-Fluorourasil (5-FU) uygun bulunmuştur. Kimyasal konjugasyon işlemi için 50:50 oranlarda olan nanokompozit malzemeler kullanılmış ve reaksiyon katalizörü olarak TEA ile nanokompozit:ilaç (1:1 molar oranlarda) konjugasyon çözelti ortamında yapılmıştır. Bu işlem, saf kil/kopolimer ve çeşitli konsantrasyonlarda modifikasyona uğramış kil/kopolimer nanokompozitleri ile birlikte yapılmıştır.

5 mL benzen çözücüsünde 0,2 g HN-1, HN-2, HN-3 numaralı numuneler eklenmiş 1 saat oda sıcaklığında karıştırılarak çözünmesi sağlanmıştır. 2 mL DMF çözücüsü içerisinde 0,13 g 5-FU ve 0,12 g TEA (katalizör) 1 saat tepkimeye sokulmuştur. Bu iki işlem ayrı ayrı yapılmış ve soğuması için 30 dk. oda sıcaklığında bekletilmesi ardından kil/kopolimer ve modifiye kil/kopolimer çözeltileri buz banyosunda 5-FU'lu çözelti içerisine yavaş bir şekilde (damlacık şeklinde) ilave edilmesinin ardından 2 saat boyunca manyetik karıştırıcı vasıtasıyla oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur. En son adımda ise reaksiyonu gerçekleşmiş konjugatların bünyesindeki fazla TEA' yi uzaklaştırmak amacıyla çöktürücü olarak seçilen dietil eter (150 mL) içerisine hızlı bir şekilde ilave edilerek çöktürme işlemi gerçekleştirilmiştir. Kuruma için oda sıcaklığında uygun koşullarda bırakılmıştır.

3.3 Analiz Yöntemleri

3.3.1 Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) Ölçümleri

Sentezlenen nanokompozit malzemeler ve HNT, FU gibi hammaddeleri ATR-FTIR analizleri Bruker IFS 66/S, FRA 106/S marka ve modellerindeki cihazda yapılmıştır. Spektrumların dalga boyları $4000-400\text{ cm}^{-1}$ aralığında ZnSe/Elmas ATR kullanılarak 4 cm^{-1} ayırıcılığında karakterize edilmiştir.

3.3.2 X-Işını Kırınımı (XRD) Ölçümleri

Tez kapsamında değerlendirilen numunelerden kırılan X-ışınlarının tespit edilmesi için Rigaku Ultimate IV marka cihaz ile Cu Kalpa/40 kV/30 mA özellikleri kullanılarak ölçüm yapılmıştır. XRD ölçümlerinin yapılması, kristal yapıyı meydana getiren atomların katmanlarının arasındaki mesafeye göre numunelere gelen X-ışınlarının kırılma açısı ve uzunluklarından oluşmaktadır. Kırılan ışınların kaydedilmesi ve Bragg Eşitliğine göre tabakalar arasındaki mesafenin hesaplanması analizin temel prensipleridir.

$$d = \frac{n\lambda}{2\sin\theta}$$

n= kırınım derecesi,

θ = gelen ve yansıyan arasındaki açı

λ = X-ışınlarına ait dalga boyu

d= tabakalar arası mesafe

3.3.3 X-Işını Fotoelektron Spektrometresi (XPS) Ölçümleri

Katı örneklerin yüzeyleri hakkında kimyasal bilgi edinmek için XPS ölçümleri yapılmıştır. Bu analizlerin yapımında PHI 5000 Versa Probe marka cihaz kullanılmış ve genel tarama için Al mono, 25.1 W, 100.0 μ , 45.0°, 187.85 eV özellikleri; kısmi tarama için Al mono, 25.1 W, 100.0 μ , 45.0°, 58.70 eV özellikleri kullanılmıştır.

3.3.4 Termogravimetrik Analiz (TGA) Ölçümleri

Termal analiz için PHI 5000 VERSAPROBE TGA cihazı kullanılmıştır TGA ölçümleri Azot atmosferinde 10° C/dk. Isıtma hızında, 30-700° sıcaklık aralığında yapılmıştır.

3.3.5 Dinamik Mekanik Analiz (DMA) Ölçümleri

Numunelerin dinamik mekanik analizleri DMA Q 800 marka cihaz vasıtasıyla 1:1 % ağırlıkça Al_2O_3 toz ile örnekleri hazırlayarak yapılmıştır. Analizleri yapılan örneklerin sıcaklık aralıkları değişkenlik göstermesiyle beraber 30 °C-300° C aralığında 3° C/dk. tarama hızında sabit deformasyon ve $w=1$ Hz sabit frekans ile ölçülmüştür.

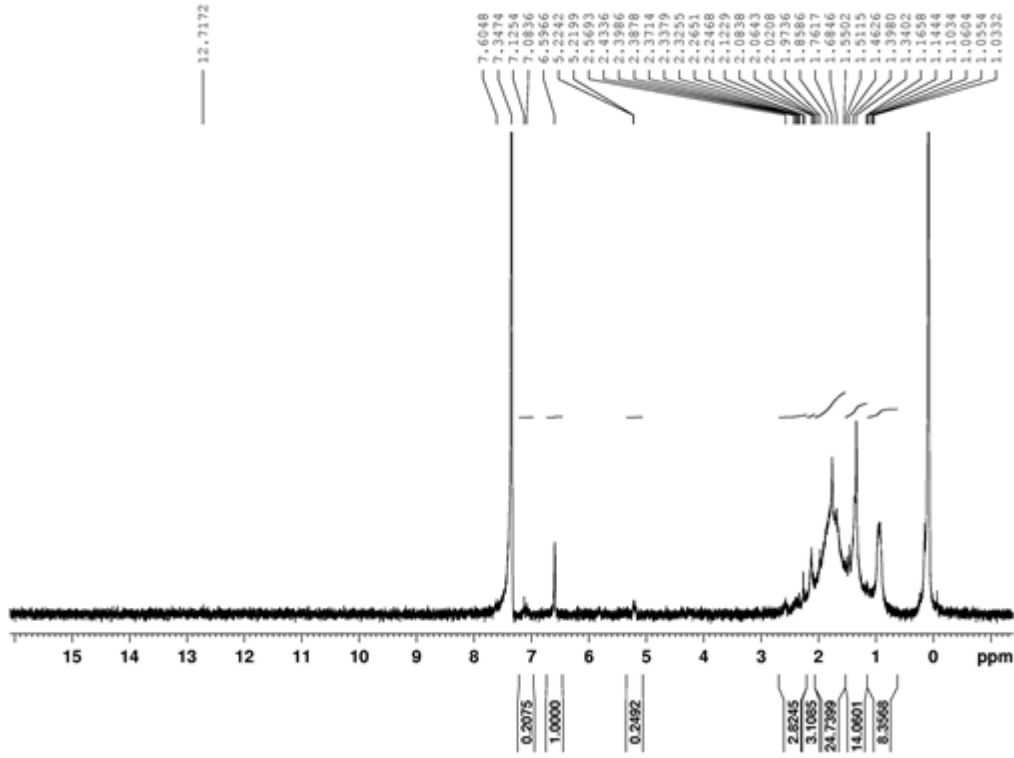
3.3.6 Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) Ölçümleri

Bu yöntem ile küçük bir alana odaklanan yüksek enerjili elektronlarla yüzeyin taranması esasına dayanmaktadır. Kırınım ve görüntüleme tekniklerinin bir arada kullanıldığı bu yöntemde nanometre boyutundaki malzemelerin morfolojik ve kristal yapıların belirlenmesini sağlayan bir tekniktir. Polimer/kil nanokompozitin TEM görüntüsü FEI120kV CTEM cihazı kullanılarak incelenmiştir.

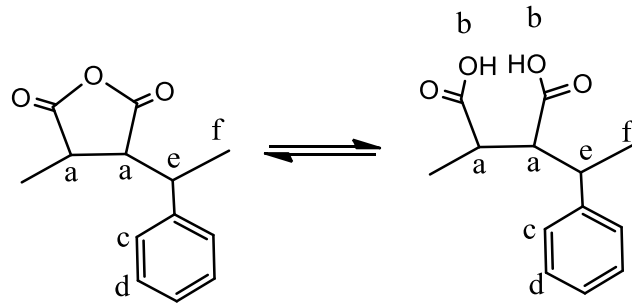
3.3.7 Nükleer Manyetik Rezonans (H-NMR ve F-NMR) Spektroskopisi

Numunelerin yapıları ve kimyasala özelliklerini için 40 MHz frekansından olan sıvı Bruker AV model cihaz kullanılarak ¹H-NMR analizi yapılmıştır. Fu konjugasyonunu analiz amacıyla için F-NMR analizi Bruker Avance' ın 300 MHz' lik (7 Tesla) katı ve sıvı NMR cihazı ile yapılmıştır. Çözücü olarak DMSO kullanılmış ve 5 mm PABBO BB prob vasıtasıyla 282 MHz' de ölçümlenmiştir.

Kopolimere ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde(Şekil 28); stiren fragmentinin aromatik grubunda yer alan -CH= ait protonların sinyalleri (c, d) ~6.0-7.3 ppm de gözlenmektedir. Maleik anhidrite ait -C=O karbonil grubunun kısmı hidrolizi sonucu karboksilik asite dönüşen yapıların -COOH (b) 12.2 ppm de gözlenmektedir(şekil 29). 1-3 ppm geniş bant aralığında kopolimerin ana zincirine ait Maleik anhidrit -CH protonları, (a) ve stirene ait -CH (e ve f) protonlarının sinyallerine ait çoklu pikler halinde değerlendirilmektedir.



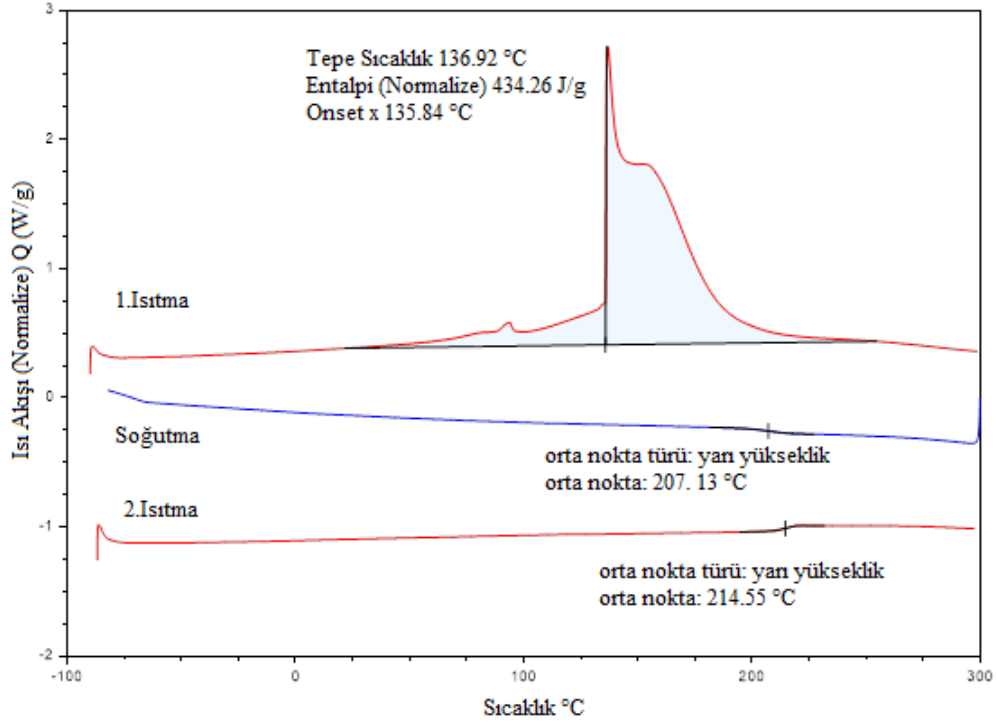
Şekil 28. Poli(MA-ard-St) kopolimerinin 25 °C de *d*-DMSO H-NMR spektrumu



Şekil 29. Poli(MA-ard-St) kopolimerinin kısmı hidrolizi

3.3.8 Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) Analizleri

Perkin Elmer Diamond Diferansiyel Taramalı Kalorimetre kullanılarak yapılan analizler ile 10 mL/dk akış hızında, azot ortamında 10-12 mg aralığında numuneler kullanılarak ısıtılırken -90 °C – 300 °C, soğutulurken 300°C – (-)82 °C, tekrar ısıtılırken -90 °C – 300 °C aralığında yapılmıştır.



Şekil 30. Poli(MA-ard-St) kopolimerinin DSC grafiği

Poli(MA-ard-St) kopolimerine ait Şekil 30' da görülen DSC termogramına ısıtma-soğutma-ısıtma adımları sonucunda yapıdaki geçişleri göstermektedir. İlk ısıtma adımında görüldüğü gibi bünyede bulunan sudan dolayı yaklaşık olarak 100 °C civarında bir geçiş olduğu anlaşılmaktadır. Bu geçiş, ikinci ısıtma adımında görülmemektedir. İkinci ısıtma adımında yaklaşık olarak 110 °C civarında görülen geçişin ise kopolimere ait olan camsı geçiş sıcaklığı T_g olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, ikinci ısıtma grafiğinden Poli(MA-ard-St) kopolimerinin bozunması 214 °C civarında gerçekleştiği söylenebilir.

3.3.9 Hücre Canlılığı Analizleri

Kopolimer ve kopolimer/halloysit nanotüplerin MDA-MB-213 meme kanseri hücre canlılık testi MTT (3-(4,5-dimetil-2-tiyazolil)-2,5-difenil-2H tetrazolyum bromür) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. MTT, renk değişikliği esasına dayanan kalorimetrik bir metottur ve biyouyumluluğun araştırılması açısından önem taşımaktadır. Hücrelerdeki canlılık değişiminin belirlenmesi için Acridine Orange/Propidium Iodide(AO)/PI boyama tekniği kullanılmıştır.

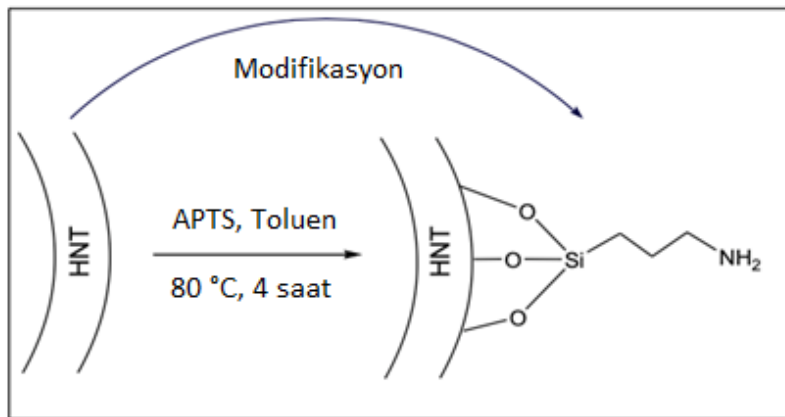
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1 Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrietoksisilan (APTS) ile Modifikasyonu ve Karakterizasyonları

HNT yapısal olarak nanotüp şeklinde, iç-dış yüzeylerinin negatif yüklü olmasından dolayı anyon gibi davranırken, kenarlar pH seviyelerine göre(yüksek pH seviyelerinde; (-) , düşük pH seviyelerinde; (+)) amfoterik özellik gösterirler. Aluminol iç yüzeyler (Al-OH) ve silanol dış yüzeyler (Si-OH) modifikasyona uygun bir yapıya sahiptir. Bu özelliklerden dolayı çeşitli sektörlerde; anti-korozif ve kirlenme önleyici boyalar[43], [77], nano-boyutta dolgu elemanları[78], ilaç yükleme ve salınım sistemleri[79], [80] yaygın olarak kullanımları mevcut ve aktif olarak çalışılmaktadır.

Modifikasyon işlemi halloysit' in yüzeyini aktifleştirerek, yükleme kapasitesi ve salınım özelliklerinin iyileştirilmesi gibi farklı fonksiyonellikler kazandırmak için uygulanan bir yöntemdir. Halloysit nanotüpler, dış yüzeyde silika, iç yüzeyde alümina yapılarına sahip olmasından dolayı hidrofilik özellik gösterir. HNT' nin yüzeyinde gerçekleştirilen modifikasyon işlemi etkili bir organosilan olan APTS vasıtasıyla kilin yüzeyindeki Si-OH yapılarının azaltılması ile daha az hidrofilik bir yüzey elde edilmesi ile gerçekleşir(Şekil31).

Elde edilen APTS-HNT sadece aktif bir yüzeye sahip değildir, aynı zamanda yükleme kapasitesinde artış ve daha yavaş salınım kazandırmıştır. Yapılan bu iyileştirmenin nedeni olarak, modifikasyona uğramamış kil yapısı ile ilaç konjugatlarının arasındaki Van Der Waals ve zayıf Hidrojen bağları gösterilebilir. Modifikasyon sonucunda APTS' nin sahip olduğu amino grupları poli(MA-ard-St) ile HNT arasındaki etkileşimi artırmıştır.



Şekil 31. HNT' nin APTS ile Yüzey Modifikasyonu

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar; HNT' nin emici bir özelliğe sahip olduğunu, nano taşıyıcı ve/veya dolgu maddesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir[81], [82]. Bu özelliklerinden dolayı, petrol sızıntılarının giderilmesi için çeşitli surfaktantların iletilmesinde taşıyıcı bir ara yüzey olarak kullanımı mevcuttur [83].

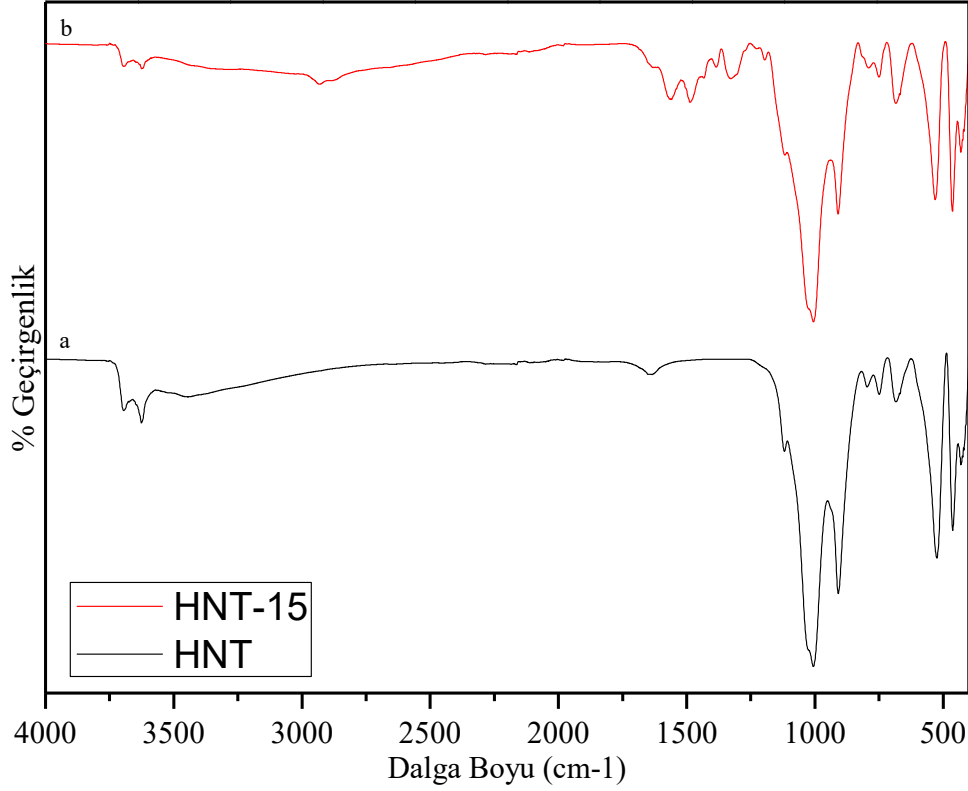
Ek olarak, HNT ve biyopolimerler ile sentezlenen birçok ilaç iletim mekanizması bulunmaktadır. Bu kapsamda, HNT/polilaktik asit kopolimerine aspirin başarılı bir şekilde konjuge edilmiş ve başarılı bir taşıma-salınım sistemi oluşturulduğu görülmektedir[84].

Literatürde yapılan araştırmalar neticesinde, HNT/kopolimer ve çeşitli organosilanlar ile modifikasyonlara uğramış HNT/kopolimer yapıları hakkında araştırmalara rastlanmıştır ancak MA bazlı HNT/kopolimerlerin sentezlenmesi, taşıma sistemine ilaç yüklenmesi alanında yapılan çalışma ve/veya çalışmalara rastlanmamıştır. Bu tez kapsamında, poli(MA-ard-St) kopolimer sistemi, saf HNT ve APTS-HNT içeren kil/polimer nanokompozitlerin dizaynı gerçekleştirilmiş, 5-flurourasil (5-FU) kanser terapi ilacının bu nanokompozit sistemine konjuge edilerek elde edilen numunelerin karakterizasyonları değerlendirilmiştir.

4.1.1 Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrioksilan (APTS) ile Modifikasyonuna Ait Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) Analizleri

Kızılötesi (IR) spektroskopisi moleküler düzeyde ve bileşikler hakkında bilgi edinilmek için gönderilen infrared dalgasının, analizi yapılan malzeme yüzeyinden soğrulması prensibine dayanır. Saf HNT ve modifiye HNT (APTS-HNT) lere ait ATR-FTIR spektrumları Şekil 32'de görülmektedir. Ayrıca, bu spektrumlara ait band açıklamaları Tablo 3'de ifade edilmiştir.

Halloysit ile APTS modifiye edilmiş halloysitler üzerinde yapılan FTIR analiz sonucuna göre spektrumlar Şekil 4.2'de ve band yorumları Tablo 3'de verilmektedir. Modifiye edilmemiş Halloysit, 3696 cm^{-1} 'de iç yüzeyindeki Al-OH bağından kaynaklanan hidroksil (-OH) gruplarının gerilmesi gözlenmektedir [49], [85]. Öte yandan, (-OH) gruplarının gerilmesi APTS ile modifiye edilmiş halloysitte 3694 cm^{-1} 'de saf halloysite benzer şiddette görülmüştür.



Şekil 32. Saf HNT ve APTS-HNT' ye ait FTIR sepektrumları; HNT: Saf Halloysit, HNT-15: APTS-HNT

Modifiye edilmemiş HNT yapısında, 3445 cm^{-1} ve modifiye halloysitte, 3505 cm^{-1} 'lerde gözlenen pikler; halloysitin nem çekici özelliğinden kaynaklı, tabakalar arası ve yüzeydeki su moleküllerindeki hidroksil grubunun gerilmesi olarak açıklanmaktadır [40], [49], [86]. Ek olarak, Silika tabakalarının neden olduğu Si-O-Si gerilimi, saf halloysitte; 1006 ve 1108 cm^{-1} 'de modifiye edilen de ise; 1006 ve 1109 cm^{-1} 'de gözlenmektedir [87], [88]. HNT' nin iç yüzey Al-OH gruplarının uğradığı deforme O-H piki, 918 cm^{-1} 'de ve modifikasyona uğramış HNT de 909 cm^{-1} 'de görülmüştür [89]. Ayrıca Al-O-Si deformasyonuna ait band saf halloysit ve APTS ile modifiye edilmiş halloysit için sırasıyla 749 ve 750 cm^{-1} civarında görülmektedir [90].

Modifikasyon sonrasında APTS-HNT yapısına uygulana FTIR analizi sonucuna göre organosilana (APTS) ait olan $-\text{CH}_2-$ nin düzlem içi; eğilmesi, 1463 cm^{-1} ; gerilmesi, 2934 cm^{-1} de görülmektedir[91].

Tablo 3. HNT ve APTS-HNT' nin FTIR Karakterizasyonuna Ait Karakteristik Bantları

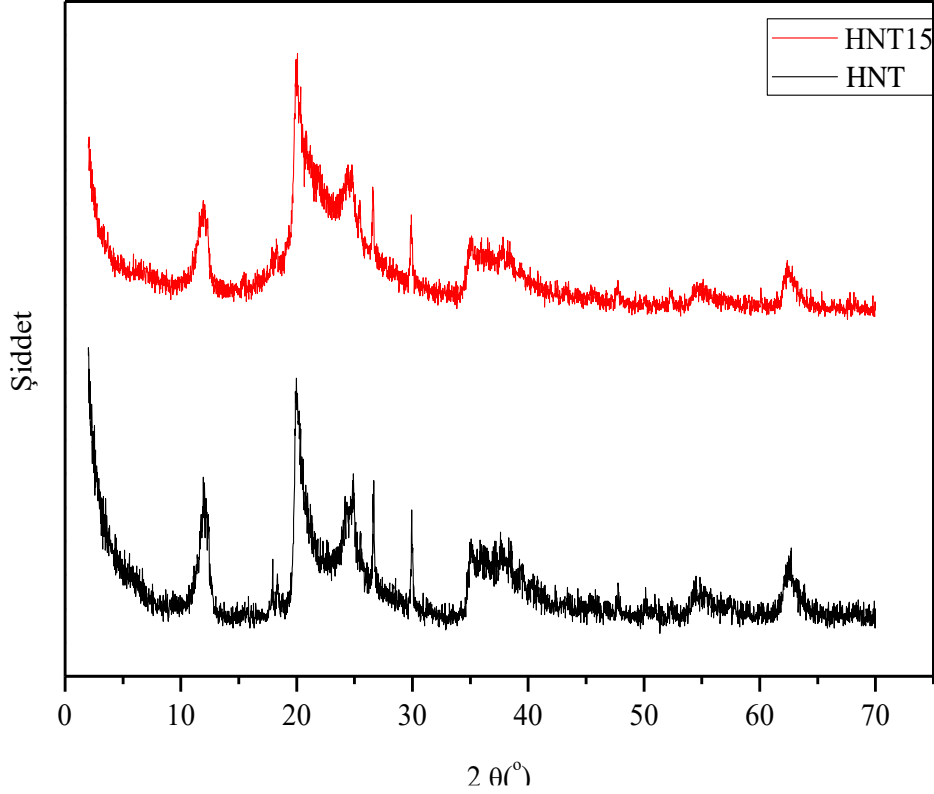
Absorpsiyon Bantları (cm ⁻¹)		
	HNT-15 (APTS/HNT)	HNT (Saf HNT)
Al-O-Si deformasyonu	750	749
Al-OH gruplarının O-H deformasyonu	904	910
İç hidroksil gruplarının O-H deformasyonu	909	918
Düzlem içi Si-O-Si gerilmeleri	1006, 1109	1006, 1108
- CH ₂ düzlem içi eğilmesi	1463	-
- CH ₂ düzlem içi gerilmesi	2934	-
Düzlem için -NH ₂ gerilmesi	1563	1559
C-H alifatik gerilme bantları	2869	-
Simetrik ve asimetrik -NH ₂ gerilme bantları	3586	-
Sudan kaynaklı O-H deformasyonu	1628	1635
Sudan kaynaklı O-H gerilmesi	3505	3445
İç hidroksil gruplarının O-H gerilmesi	3626	3627
İç yüzey hidroksil gruplarının O-H gerilmesi	3694	3696

Modifikasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini orgonasilana ait olan ve 2869 cm⁻¹ de görülen C-H bandı ve 1563 cm⁻¹ deki düzlem içi -NH₂ gerilmesinin yoğunlaşmasından anlaşılmaktadır. Ayrıca 3586 cm⁻¹ deki simetrik ve asimetrik -NH₂ bantlarından modifikasyonun başarılı olduğunu desteklemektedir.

4.1.2 Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrioksilan (APTS) ile Modifikasyonuna Ait X-Işını Kırınım (XRD) Analizleri

HNT' nin tabakaları arasında bulunan mesafeleri ölçmek ve yapısal olarak durumunu analiz etmek için tercih edilen yöntemlerden biri XRD karakterizasyonudur. Analiz sonuçlarını değerlendirmek ve tabakalar arası mesafeyi ölçmek için Bragg Eşitliğinden yararlanılmıştır. Bu eşitliğe göre numune üzerine gönderilen X ışınlarının yansıması sonucunda kristal düzlem ile yaptıkları θ açıları vasıtasıyla ve $n\lambda=2d\sin\theta$ formülü yardımıyla düzlemler arasındaki d mesafesi bulunmaktadır. Şekil 33' de görüldüğü gibi XRD grafiğinde görülen HNT ve HNT-15 numunelerinin yaklaşık olarak $2\theta = 12.0^\circ$ de verdiği pik değerleri HNT' yi göstermektedir. Bragg Eşitliği kullanılarak halloysit dehidrat formuna $2\theta=12.0^\circ$ üzerinden yapılan hesaplama sonucunda $d(001)=0.74$ nm

olarak bulunmuştur. Ek olarak, $2\theta=19.9^\circ$ piki kullanılarak yapılan hesaplama sonucuna göre d değeri 0.45 nm olması halloysitin tüp şeklinde olduğunu göstermektedir [92].

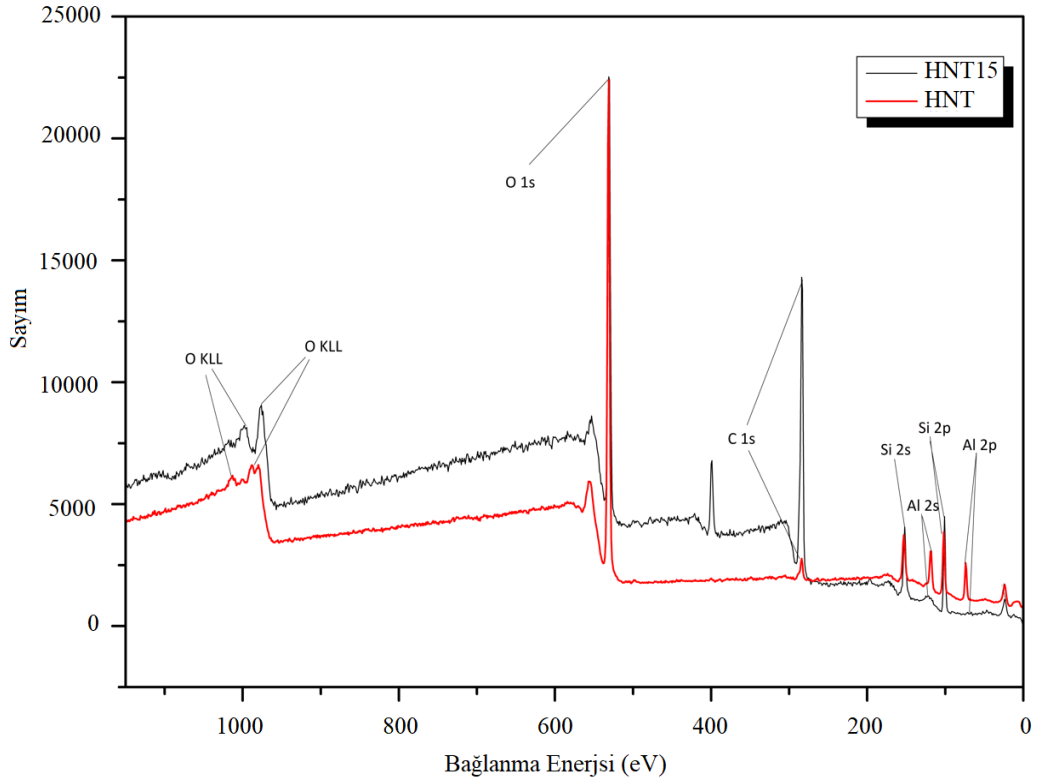


Şekil 33. Saf HNT ve APTS-HNT' lere ait XRD Desenleri; HNT: Saf Halloysit, HNT15: APTS-HNT

APTS ile modifiye edilmiş halloysit XRD grafiği incelendiğinde, saf halloysit yapısına benzer bir şablona sahip olduğu görülmektedir. Modifiye halloysitin $2\theta=11.94^\circ$ de görülen piki için hesaplanan tabakalar arası mesafe 0.74 nm' dir. HNT ve APTS-HNT' lerin XRD desenleri detaylı incelendiğinde, piklerin konumları birbirine yakın olarak görülse de pik şiddetlerinde azalma görülmektedir. Bunun nedeni olarak halloysitin tabakalı yapısından kaynaklanan tabakalar arasındaki kuvvetli hidrojen bağları, modifikasyonun HNT' nin üst katmanlarında yüzeysel modifikasyon olduğunu göstermektedir [93], [94]. Ayrıca XRD desenlerinin değişmediği ve modifikasyon ile HNT nanotüp yapılarının bozulmadığı görülmektedir.

4.1.3 Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrioksilan (APTS) ile Modifikasyonuna Ait X-Işını Fotoelektron Spektrometresi (XPS) Analizleri

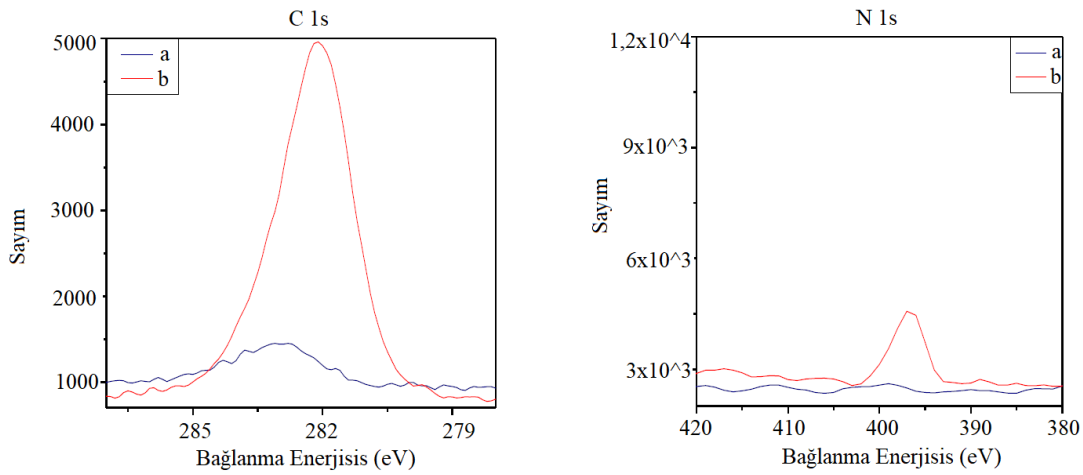
HNT' nin uğramış olduğu modifikasyonu incelemek için saf HNT ve APTS-HNT numunelerine XPS analizi kısmi ve genele tarama olmak üzere iki farklı şekilde uygulamıştır. Analiz sonucunda görüldüğü gibi (Şekil 34) oksijen (O), karbon (C), silisyum (Si), alüminyum (Al) ve azot (N) elementlerinin pik noktaları incelenmiştir.



Şekil 34. Saf HNT ve APTS-HNT' lere ait XPS Spektrumu; HNT: Saf Halloysit, HNT15: APTS-HNT

XPS ölçümleri detaylı olarak incelendiğinde saf HNT' ye ait olan Si2p ve Si2s bantları sırasıyla 102 ve 153 eV noktalarında görülmektedir. Ayrıca, Al2p ye ait olan bant 74 eV' da görüldüğü gibi saf halloysitte olan O-Si ve Al-O bağları şiddetli bir şekilde yaklaşık olarak 531 eV' da O1s bandı ile gösterilmektedir. Auger etkisinden dolayı 1000 eV civarında görülen OKLL bantları ise O2p ye karşılık gelmektedir. Saf HNT' nin yüzeyinde bulunan safsızlıklardan dolayı 284 eV' da zayıf olarak görülen bant C1s' i ifade etmektedir[95].

Saf halloysit nanotüplerin literatürde bulunan duvar kalınlıkları 20 nm civarında olmasına rağmen XPS analizinde kullanılan X-ışınları yüzeye 10 nm kadar derine inip ölçüm yaptığından dolayı HNT' nin Al-OH ve Si-OH gruplarının tabakalarındaki elemental düzeyde miktarlarını tespit etmek çok doğru sonuçlar vermemektedir. Bu yüzden Al, Si ve O elementlerinin miktarları yüzdesel olarak değerlendirilip Si/Al oranına göre sonuçların kıyaslanması önemli olmasından dolayı hesaplanan elemental Si/Al oranı 1.15 olarak bulunmuş ve bu oran HNT' nin iki tabakadan oluşan bir silikat olduğunu ispatlamaktadır [89], [91], [95].



Şekil 35. Saf HNT ve APTS-HNT' lere ait C 1s ve N 1s e ait XPS Spektrumu; HNT: Saf Halloysit, HNT15: APTS-HNT

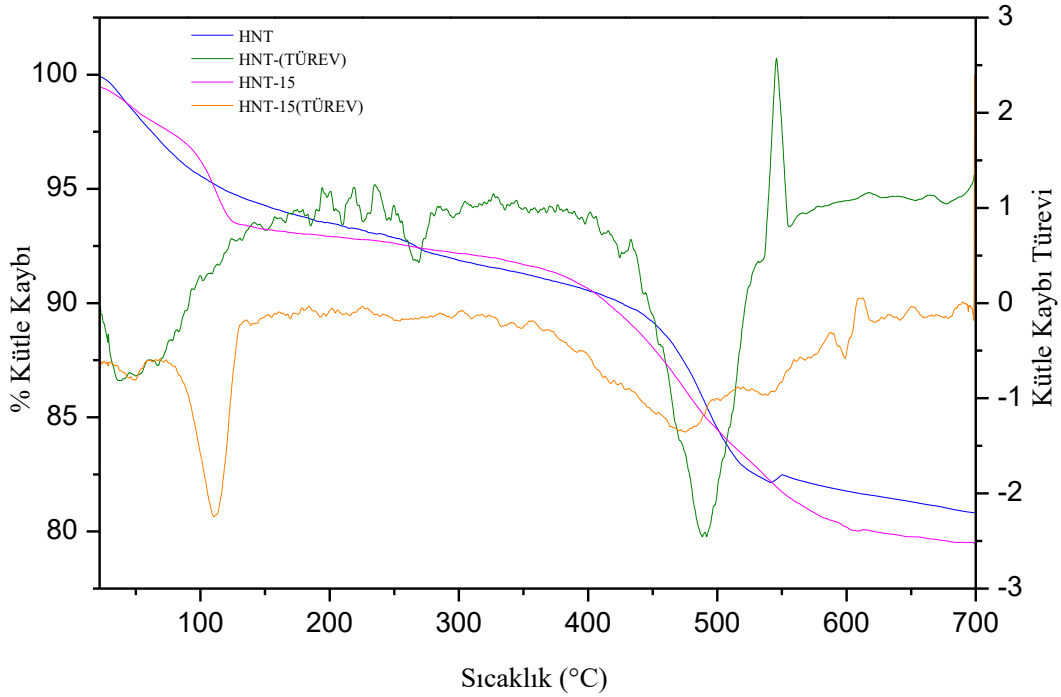
Yüzey modifikasyonuna uğramış olan HNT' nin ve saf HNT' nin Şekil 35' de görülen detaylı C 1s ve N 1s diyagramlarına göre azot (N) elementinin yüzdesel olarak değeri 7.9 (%) olduğu görülmektedir. Bu durum APTS' ye ait olan azot elementlerinin modifikasyon işleminin başarılı bir şekilde yaptığını göstermektedir. Şekil 35' de görüldüğü üzere N' e ait bandın geniş bir bölge ve bir pik olarak görülmesi serbest N-H gruplarının ve protonlaşmış amin gruplarının varlığını ispatlamaktadır. Öte yandan, C 1s diyagramı incelendiğinde APTS' deki propil gruplarının varlığından dolayı 30.1% olduğu görülmektedir.

Örneklere ait XPS analizleri detaylı olarak incelendiğinde, APTS-HNT' de görülen Al 2p pikinin 71 eV a kadar gerilediği (74 eV' dan) ve Si/Al oranınının 2.3 eV a kadar

yükseldiği (1.15'den) anlaşılmaktadır. Ek olarak, 101 eV ve 152 eV noktalarında sırasıyla Si 2p ve Si 2s pikleri görülmüştür.

4.1.4 Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrietoksisilan (APTS) ile Modifikasyonuna Ait Termogravimetrik Analiz (TGA) Analizleri

Halloysit ve APTS modifiye halloysit yapılarının TGA termogramları incelendiğinde yaklaşık olarak 50-100 °C arasında görülen kütle kaybı yüzeye adsorbe ve katmanlar arası suyun uzaklaşmasından dolayıdır[96]. Her iki HNT yapısında suyun kütle kaybı yaklaşık olarak 5% olarak görülmesine rağmen saf HNT yapısındaki H₂O çıkışı 100 °C, modifiye HNT yapısındaki su çıkışının 124 °C civarına kaydığı görülmektedir. Bu durum ise, modifikasyon sonucu, yüzeyde bulunabilen silika ve alümina guruplarının tuttuğu su miktarının azalması ve tabakalar arasındaki bağlı suyu uzaklaştırmak için daha fazla enerji gereksinimi ile açıklanmaktadır.



Şekil 36. Saf HNT ve APTS-HNT TGA Termogramları; HNT: Saf Halloysit, APTS-HNT: Modifiye Halloysit

Al-OH guruplarında görülen dehidrosilasyonundan kaynaklanan kütle kaybıdır. HNT yapısındaki bozunma yaklaşık olarak 408 °C’de ve 9.71 % kütle kaybı gözlemlenmiştir. Ek olarak, modifiye HNT yapısındaki bozunma 356 °C de, % kütle kaybı ise 13.61 olarak görülmüştür [90], [97]. Bunun nedeni, APTS ile yüzey modifikasyonu gerçekleştirilmiş HNT yapılarının yapısına eklenen organik fragmentlerin bozunma sıcaklığını düşürmesi ve halloysitin termal kararlılığını düşürmesidir.

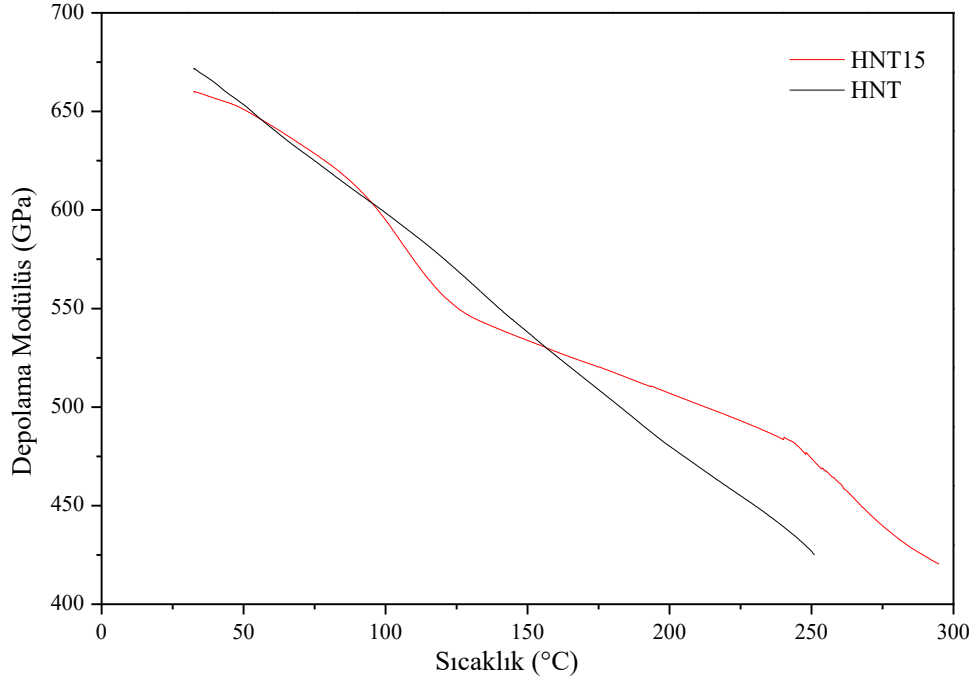
Tablo 4. Saf HNT ve APTS-HNT yapılarına ait Termoanalitik sonuçları

Örnekler	Sıcaklık (°C) – Kütle Kaybı (%)			
	100	300	500	700
HNT	4.4	8.1	15.4	19
HNT-15	5.8	12.6	25.7	34

4.1.5 Halloysit Nanotüplerin 3-Aminopropiltrietoksisilan (APTS) ile Modifikasyonuna Ait Dinamik Mekanik Analizleri (DMA) Analizleri

Toz numunelere uygulanan Dinamik Mekanik Analizine göre; depo modülü (E') değerleri örneklerdeki elastik enerjiyi, kayıp modülü (E'') değerleri sürtünme kaynaklı kaybolan enerjiyi temsil eder. Ayrıca, Tan δ değerleri ise kayıp modülünün depo modülüne oranına (E''/ E') göre hesaplanıp camı geçiş sıcaklığının tespitinde kullanılır.

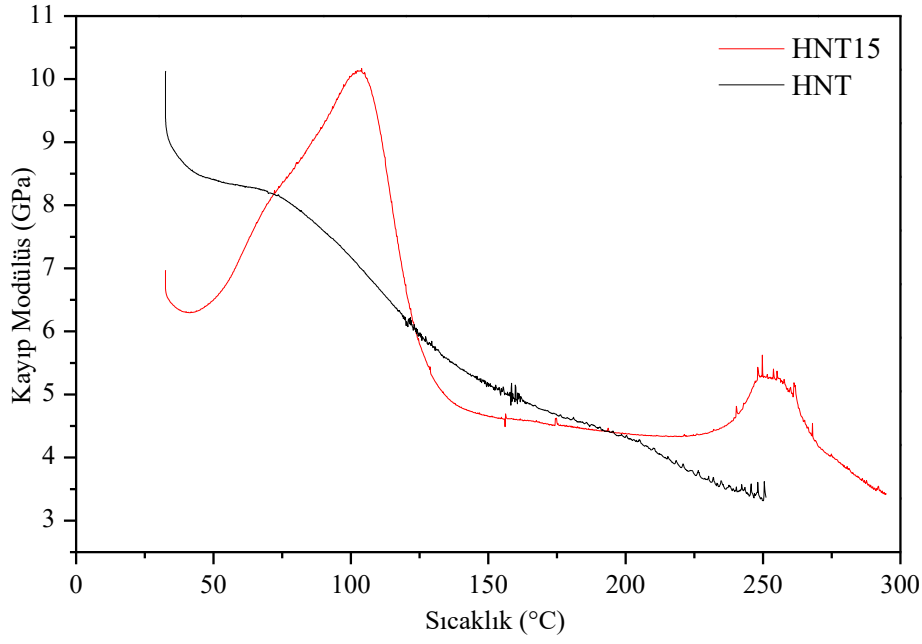
Bu analiz sonuçlarına göre aşağıdaki grafiklerden Şekil 37 modifiye halloysit ve halloysit nanotüplerin depo modülünü göstermektedir. Depo modülü-sıcaklık grafiğinden anlaşıldığı gibi HNT ve APTS-HNT’ler benzer şekilde sahip olduğu anlaşılmaktadır. Modifiye HNT lerde görülen dalgalanma bazı bölgeledeki düşük depo modülü değerleri APTS’den kaynaklı yapıya katılan alifatik -CH₂ ve NH₂ amin gruplardan kaynaklanmaktadır.



Şekil 37. Saf HNT ve APTS-HNT örneklerine ait Depo Modülü Eğrileri

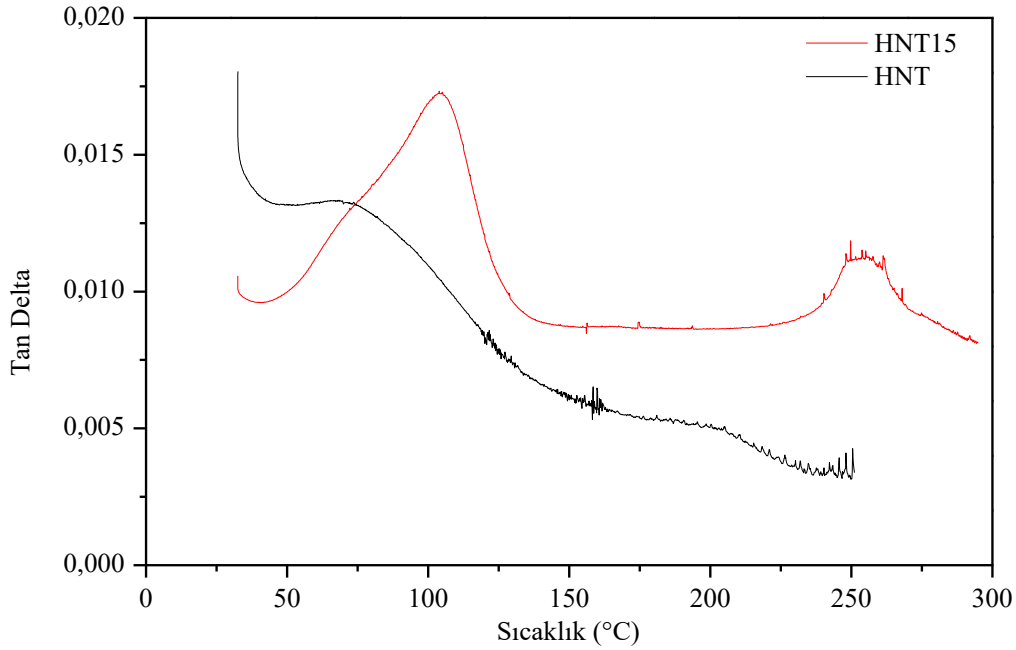
Depo modülü grafiğine ek olarak kayıp modülü değerleri de Şekil 38'deki grafikten yararlanılarak değerlendirilmiştir. Grafiğe göre saf halloysit ve yüzey modifikasyonuna uğramış halloysit için ilk kayıp yaşadığı sıcaklık 85-100 °C aralığındadır ve bu kayıp sudan kaynaklı olduğu bilinmektedir.

Kayıp modülü (LM)-sıcaklık eğrisi incelendiğinde, APTS-HNT' ye ait yüksek sıcaklıklardaki kayıp ise Si-OH ve Al-OH gruplarındaki modifikasyonu sonucunda yapıda oluşan Si-O ve Al-O gruplarından kaynaklandığını değerlendirilebilir [98].. Bozunma pikleri değerlendirildiğinde; HNT ve APTS-HNT yapılarının 250 °C' de olduğu görülmektedir.



Şekil 38. Saf HNT ve APTS-HNT örneklerine ait Kayıp Modülü Eğrileri

APTS modifikasyonun aydınlatılmasında kullanılan önemli bir parametre ise $\tan \delta$ - sıcaklık eğrisidir (Şekil 39). Saf HNT ve APTS-HNT' nin yapısında bulunan suyun uzaklaşmasından kaynaklı olarak 80 °C bir pik görülmektedir [98]. Anorganik yapıda bulunan HNT yapısı, aminopropil yapısının kimyasal olarak girmesi ile HNT yapısında görülmeyen 110 °C ve bozunmaya ait 250 °C de geçişler gözlenmiştir.



Şekil 39. Saf HNT ve APTS-HNT örneklerine ait Tan Delta Eğrileri

Genel olarak spektroskopik ve termal yöntemler ile kil yapısının başarılı olarak kimyasal modifikasyonun yapılarak, hazırlanacak nanokompozit yapılar için organik uyumluluğu artırılmıştır.

4.2 Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplerin Sentezlenmesi ve Karakterizasyonları

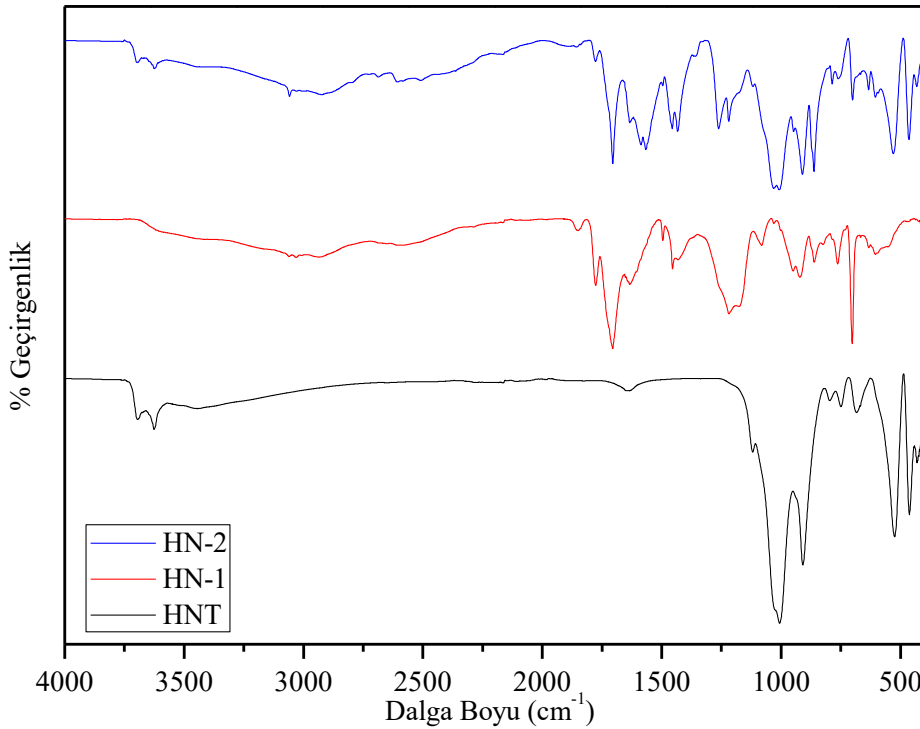
Yük transfer kompleks (CTC) radikal kopolimerizasyonu yöntemi çözelti polimerizasyonu tekniği ile sentezlenen kopolimer yapıları yüksek işlevselliğe sahiptir. CTC üzerinden elektron alıcı-verici monomerler ile radikal grupların ardışık kopolimerizasyonu sentezlenen sisteme performans artışının yanı sıra etkinlik de kazandırmaktadır [99].

Bu tez çalışmasında, literatürde şu ana kadar sentezlenen polimer-kil nanokompozitlerden farklı olarak anti tümör çalışmalarında tercih edilen ve suda çözünen fonksiyonel gruplara sahip olan, karboksilik asit (-COOH) gruplarından, dolayı tercih edilmiştir [100]. Poli(MA-*ard*-St) polimeri sentezlenirken tercih edilen *in situ* polimerizasyon yöntemi, hem modifiye HNT hem de saf HNT ile kil/Poli(MA-*ard*-St) nanokompozitlerin CTC üzerinden sentezlenmesi için de kullanılan yaygın bir metot olmasından dolayı tercih edilmiştir. Çözücülerde belirlenen süre disperse edilmiş HNT ve monomerler, uygun koşullarda katalizör eşliğinde nanokompozitlerin sentezi yapılmıştır.

Tez çalışmasında birincil malzeme olarak tercih edilen halloysit kili, kolay temin edilmesi, diğer nano boyuttaki malzeme türlerine göre ucuz olması, tüp formunda olması ve karbon ayak izinin düşük (ekoloji dostu) olmasından dolayı seçilmiştir. Bu avantajlarının yanı sıra karbon nanotüplere (CNT) göre daha az toksik ve biyo-uyumluluğunun yüksek olması bir diğer tercih sebebidir [101]. HNT nanotüplerin su seven (hidrofilik) yapısı polimerlerin polar sistemleriyle uyuşmasına ek olarak polietilen gibi polar olmayan sistemlerle hibrit sistemler meydana getirmektedir [92], [102], [103]

4.2.1 Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) Analizleri

Saf HNT, kopolimer Poli(MA-*ard*-St), HNT/Poli(MA-*ard*-St) yapılarına ait ATR-FTIR sonuçları Şekil 40' da ve bu örneklerin bantlarına ilişkin detaylı yorum ve noktalar Tablo 5' de verilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre; kopolimere (Poli(MA-*ard*-St)) ait önemli bantlar; karboksil asit grubunun (geniş) -OH gerilmesinden kaynaklı bant 3061cm^{-1} ' de, anhidritten kaynaklı -C=O gerinimi sırayla 1733, 1777, 1851 (anhidrit birimi) cm^{-1} 'de, St' nin C=C gerilmesi 1495cm^{-1} ' ve C-H gerilmesi 3029cm^{-1} ' de olduğu görülmektedir[93], [104]–[106]. Ayrıca, hidroksil gruplarının oluşturduğu hidroksil grupları; 955cm^{-1} ' den 3627cm^{-1} ' e kadar geniş bir bant aralığında dağıldığı anlaşılmaktadır. Tüm bu noktalar değerlendirildiğinde polimerizasyonun olduğu ve kopolimerin oluştuğunu yorumu yapılabilir. Öte yandan, kil/kopolimer yapısının ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde önemli bantlar olarak; 724cm^{-1} ' de Al-O-Si deformasyonu, 1031cm^{-1} ' de Si-O-Si gerilmeleri ve 3620 ile 3695cm^{-1} ' gibi geniş bir bant aralığında Al-OH kaynaklı OH gerilmelerinin olduğu görülmektedir [49], [88]. Ayrıca, maleik anhidrit kaynaklı -C=O gerilmesi 1704cm^{-1} ile 1854cm^{-1} arasına dağıldığı, Stiren kaynaklı C=C gerilmeleri 1565cm^{-1} , 1633cm^{-1} ' de C-H gerilmesi ise 3029cm^{-1} bantlarında olduğu gözlemlenmiştir.

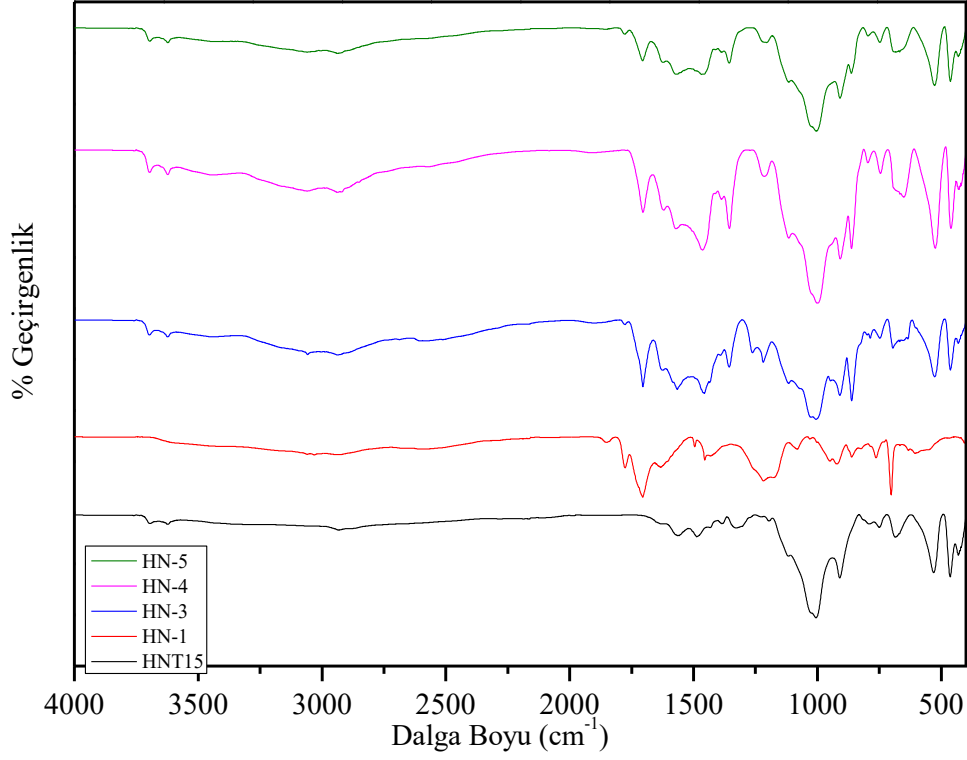


Şekil 40. HNT, HN-1: Poli(MA-*alt*-St), HN-2: %10 HNT/ Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait ATR-FTIR Spektrumları

Öte yandan, kil/kopolimer yapısının ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde önemli bantlar olarak; 724 cm^{-1} ' de Al-O-Si deformasyonu, 1031 cm^{-1} ' de Si-O-Si gerilmeleri ve 3620 ile 3695 cm^{-1} ' gibi geniş bir bant aralığında Al-OH kaynaklı OH gerilmelerinin olduğu görülmektedir[49], [88]. Ayrıca, maleik anhidrit kaynaklı -C=O gerilmesi 1704 cm^{-1} ile 1854 cm^{-1} arasına dağıldığı, Stiren kaynaklı C=C gerilmeleri 1565 cm^{-1} , 1633 cm^{-1} ' de C-H gerilmesi ise 3029 cm^{-1} bantlarında olduğu gözlemlenmiştir. Ek olarak, karboksilik asit grubunun (geniş) OH gerinimi 3060 cm^{-1} ' de ve C-O anhidrit biriminin eterik gerinimi 1218 cm^{-1} de bulunmaktadır. Sonuç olarak, MA' nın ve St' nin tüm karakteristik piklerine ek olarak 959 cm^{-1} ' de iç yüzey hidroksil gruplarının O-H deformasyonun ve -CH_2 grubuna ait simetrik ve asimetrik gerilmelerin 2930 cm^{-1} de görülmesi halloysit-kopolimer uyumunun olduğunu ve başarılı bir sentez gerçekleştiğini göstermektedir [93], [104].

Aşağıda görülen Şekil 41' de spektrumları verilen APTS-HNT, kopolimer ve çeşitli oranlarda modifiye HNT/kopolimer yapılarının karakteristik bantları incelenmiştir. Buna göre önemli bantlar; HNT' nin Si-O-Si gerilmesi kaynaklı $1000\text{-}1030\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülen piklerinin modifiye halloysitte görüldüğü ve APTS-HNT miktarının artmasıyla artarak baskın bir şekilde görülmektedir. Ayrıca, yapıdaki HNT miktarının artmasıyla 1560 cm^{-1} civarında görülen -NH_2 gerilmesinin hidrojen bağından dolayı 2920 cm^{-1} kaydığı ve kile benzer bir yapıda olduğu anlaşılmaktadır. Ek olarak, 1700 ile 1850 cm^{-1} arasında görülen anhidrit grubuna ait -C=O gerilmesi APTS-HNT miktarının artıp, kopolimer miktarının azalmasıyla birlikte pikin değerinin de azaldığı anlaşılmaktadır. Bu durum, anhidrit grubunun bağlanması olarak yorumlanabilir.

APTS-HNT/kopolimer yapılarında kopolimere ait önemli bantlara ek olarak, St' den kaynaklı C=C gerilmelerinin 1495 ile 1636 cm^{-1} aralığına dağıldığı ve C-H gerilmelerinin de 3031 cm^{-1} civarında olduğu görülmektedir.



Şekil 41.HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait ATR-FTIR Spektrumları

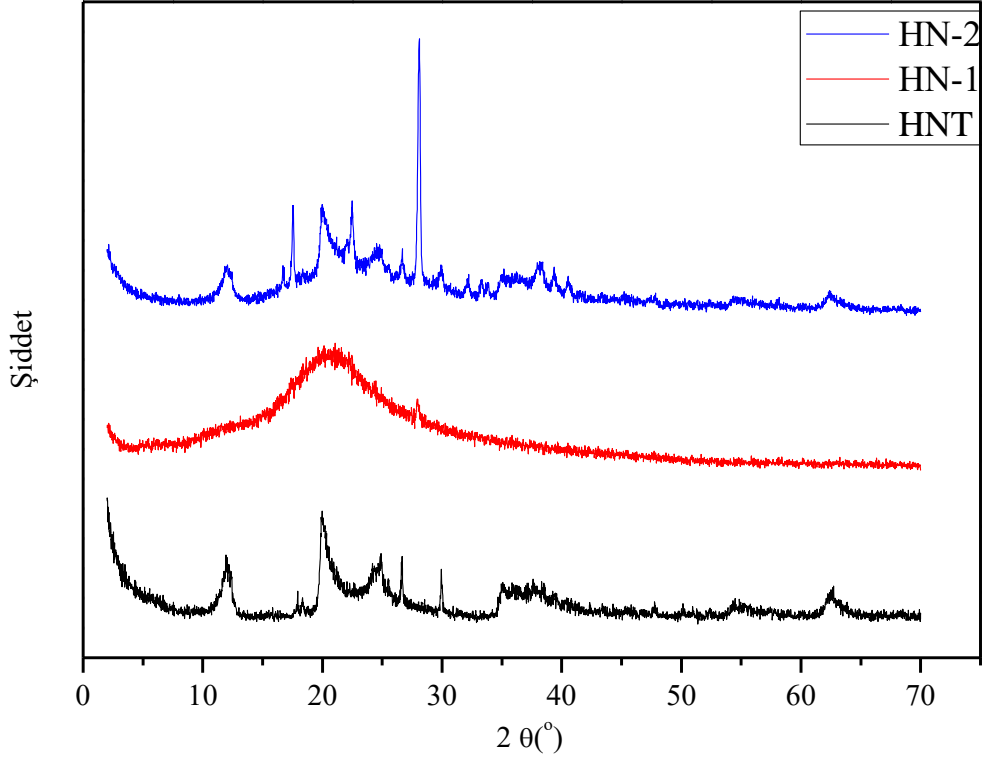
ATR-FTIR spektrumları kapsamlı olarak değerlendirilip bantlar yorumlandığında, APTS-HNT ile Poli(MA-*ard*-ST) kopolimeri arasında CTC üzerinden *in-situ* radikal kompleks kopolimerizasyonun gerçekleştiği, kopolimer yapısındaki MA ile amin grupları arasında kovalent bağ sonucu amitleştirme reaksiyonunun başarılı olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, modifiye HNT ile kopolimerin uyumlu olarak sentezlenmesi, saf HNT' nin organosilan ile yüzey modifikasyonu yapılmasıyla hidrofilik yapısını kısmi hidrofilik yaparak organik/inorganik uyumluluğunun yakalandığını göstermektedir.

Tablo 5. FTIR Absorpsiyon Bantları; HN-1:Poli(MA-*ard*-St), HN-2: %10 HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St)

ABSORBSİYON BANTLARI (cm-1)					
	HN-1	HN-2	HN-3	HN-4	HN-5
St kaynaklı aromatik –CH bükülmesi	703	697	695	694	703
Al-O-Si deformasyonu	758	724		750	750
Hidroksil gruplarının O-H deformasyonu	910	911	911	912	912
İç yüzey hidroksil gruplarının O-H deformasyonu	955	959			
Si-O-Si gerilmeleri		1030	1035	1041	1035
C-O halkalı anhidrit (C=O gerilmesi)	1227	1218	1220	1191	1221
-CH Alifatik bükülmesi	1455	1462	1462		1453
St' nin C=C gerilmesi	1495,1634	1565,1633	1504,1633	1509,1630	1495,1636
MA' nın -C=O gerilmesi	1733	1704	1706	1706	1712
	1777	1774	1779		1777
	1851	1854	1856		1857
Alifatik C-H gerilmesi	2927	2930		2937	2934
St' nin C-H gerilmesi	3029	3029	3058	3043	3031
OH gerilmesi (karboksilik asit grubu) (geniş)	3061	3060		3237	3066
Sudan kaynaklı O-H gerilmesi		3620-3695	3437	3452	3443
OH gerilmesi (Al-OH bağı)	3627		3625	3623	3626

4.2.2 Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait X-Işını Kırınım (XRD) Analizleri

HNT, Poli(MA-*ard*-St) ve HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait XRD desenleri Şekil 42' de verilmiştir. Poli(MA-*ard*-St) kopolimerine ait olan pikler (2θ); $21,06^\circ$, $27,96^\circ$ de gözlenmektedir ve tabakalar arası mesafe (d) ise Bragg Eşitliğine göre sırayla 0.42 nm; 0.32 nm olarak hesaplanmıştır. $21,06^\circ$ ve $27,96^\circ$ da görülen pikler saf kopolimerin karakteristik pikleridir ve polimerin amorf yapıda olduğunu göstermektedir [107], [108].



Şekil 42. HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-2: %10 HNT/ Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait XRD Desenleri

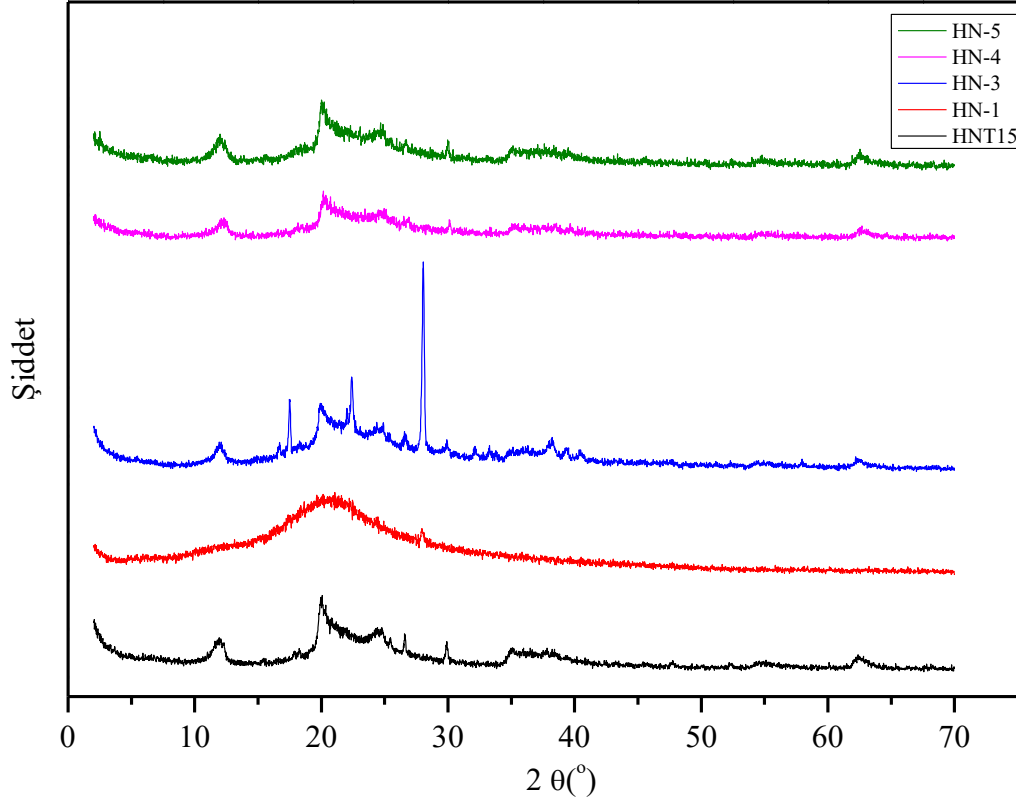
HNT/Poli(MA-*ard*-St) yapısı incelendiğinde görülen önemli pikler; kopolimere ait 21.06° ve 27.96° piklerine ek olarak, kopolimer yapısında olmayan ve HNT' ye ait olan $2\theta=12^\circ$ ($d=0.73$ nm) piki ve halloysitin tüp formunda olduğunu kanıtlayan $2\theta=19.9^\circ$ ($d=0.45$ nm) piki başarılı bir sentez sonrasında HNT/Poli(MA-*ard*-St) yapısında görülmüştür [105]–[107], [109]. Yapıdaki HNT miktarının artmasıyla halloysite ait olan piklerin şiddetlendiği anlaşılmaktadır. HNT/kopolimeri sentezi ile HNT' ye ait tabakaların sistem içerisine nano boyutta yerleştiği ve başarılı bir şekilde kopolimerin sentezlendiği anlaşılmaktadır(Şekil42).

Tablo 6.HNT: Saf Halloysit, HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-2: % 10 HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-3: % 10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerinin XRD desenine göre belirlenen pik noktalarındaki tabakalar arası mesafesi

Örnek adı	Tabakalar arası mesafe, d (nm)			
	12	20	24	28
HNT	0.74	0.45	0.36	-
HNT15	0.74	0.45	0.37	-
HN-1	-	0.42	-	0.32
HN-2	0.75	0.45	-	0.32
HN-3	0.74	0.45	-	0.32
HN-4	0.72	0.44	-	0.36
HN-5	0.74	0.44	-	0.36

Kopolimer sentezini destekler nitelikte olan Tablo 6' ya göre HNT' ye ait olan karakteristik pikler, kopolimerin karakteristik pikleri ve çeşitli oranlarda APTS-HNT içeren kil/kopolimer nanokompozit sistemlerinin pikleri görülmektedir. XRD desenlerinden anlaşıldığı gibi HNT/kopolimerlerin analiz sonuçlarındaki benzer desenler, kilin sahip olduğu hidrojen bağlarının (iç tabaka) polimerizasyonu HNT' nin yüzeyinde yapıldığını kanıtlamaktadır.

APTS ile yüzey modifikasyonu yapılmış modifiye HNT' lerin XRD desenleri saf HNT' lere benzer niteliktedir. Şekil 43' de, modifikasyonlu halloysit nanotüplerin, kopolimerin ve çeşitli oranlarda APTS/HNT' li kil/kopolimer nanokompozitlere ait XRD desenleri gösterilmiştir. Bu analiz sonucuna göre nanokompozit yapısındaki APTS-HNT' nin % miktarı arttıkça kil nanotüplere ait olan piklerin arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu durumu Tablo 6' dan görüldüğü gibi HNT' nin pikleri olan $2\theta=12^\circ$ ve 19.9° noktalarındaki tabakalar arası mesafesindeki değişimi desteklemektedir.



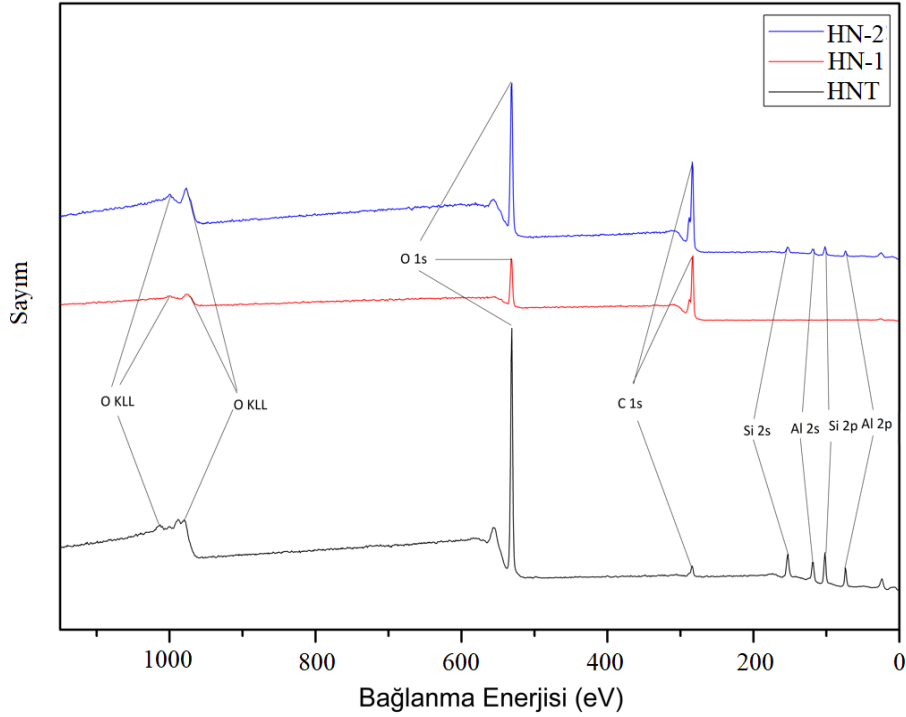
Şekil 43. HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait XRD Desenleri

HNT ve APTS-HNT kullanılarak elde edilen nanokompozitlerin XRD desenleri birlikte değerlendirildiğinde, organosilan ile yüzey modifikasyonuna uğramış olan halloysit nanotüplerin inorganik kil yapısına organik yapıların katılmasıyla HNT/kopolimer sentezinin veriminin artarak uyumlu bir sentezin gerçekleştirildiği sonucuna varılmıştır. Ek olarak, $2\theta=12^\circ$ 'de görülen pikin şiddetinin artması kil miktarının artması ile doğru orantılı olarak atılmış ve yapının nanotüp şeklinde olduğunu desteklemektedir. $2\theta=30^\circ$ den itibaren XRD kırınım desenlerinin ve d mesafesinde değişmemesi halloysit yapısının kil minerali yapısını koruduğu ve bozunmaya uğramadığı görülmektedir.

4.2.3 Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait X-Işını Fotoelektron Spektrometresi (XPS) Ölçümleri

Saf HNT, kopolimer ve kil/kopolimer sistemleri hakkında yüzeyindeki kimyasal kompozisyonları tespit etmek için XPS analizi yapılmıştır. Şekil 44'de görülen XPS desenine göre Saf HNT yapısına ait olan Si, Al bantları Poli(MA-*ard*-St) yapısında

görülmemek birlikte, HNT/Poli(MA-*ard*-St) için Si ve Al piklerin varlığından bahsedebiliriz. Ayrıca, HNT' de daha şiddetli görülen OKLL pikleri kopolimer yapısında daha az şiddette görülmektedir.

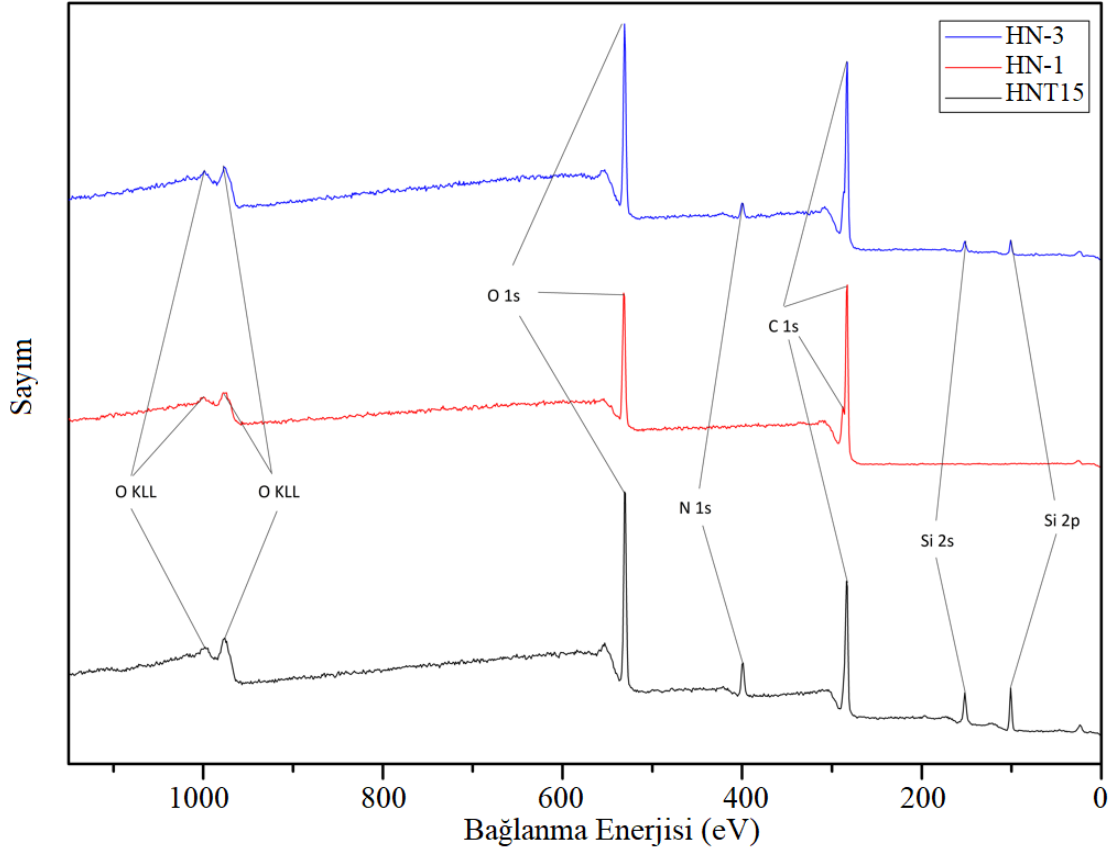


Şekil 44. HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-2: % 10 HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait XPS Spektrumları

Tablo 7 detaylı incelendiğinde karbon (C), oksijen (O), silisyum (Si), azot (N) ve alüminyum (Al) elementlerine ait % miktarları görülmektedir

Tablo 7. HNT: Saf Halloysit, HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-2: % 10 HNT/ Poli(MA-*ard*-St), HN-3: % 10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), örneklerine ait XPS analizine göre % element miktarları

Element (%)	C 1s	O 1s	Si 2p	N 1s	Al 2p
HNT	7.9	68.4	12.7	-	11
HNT-15	52	30.1	10	7.9	
HN-1	75.7	24.3	-	-	-
HN-2	56.6	37.4	3.4	-	2.6
HN-3	66.1	26.3	3.3	4.3	-



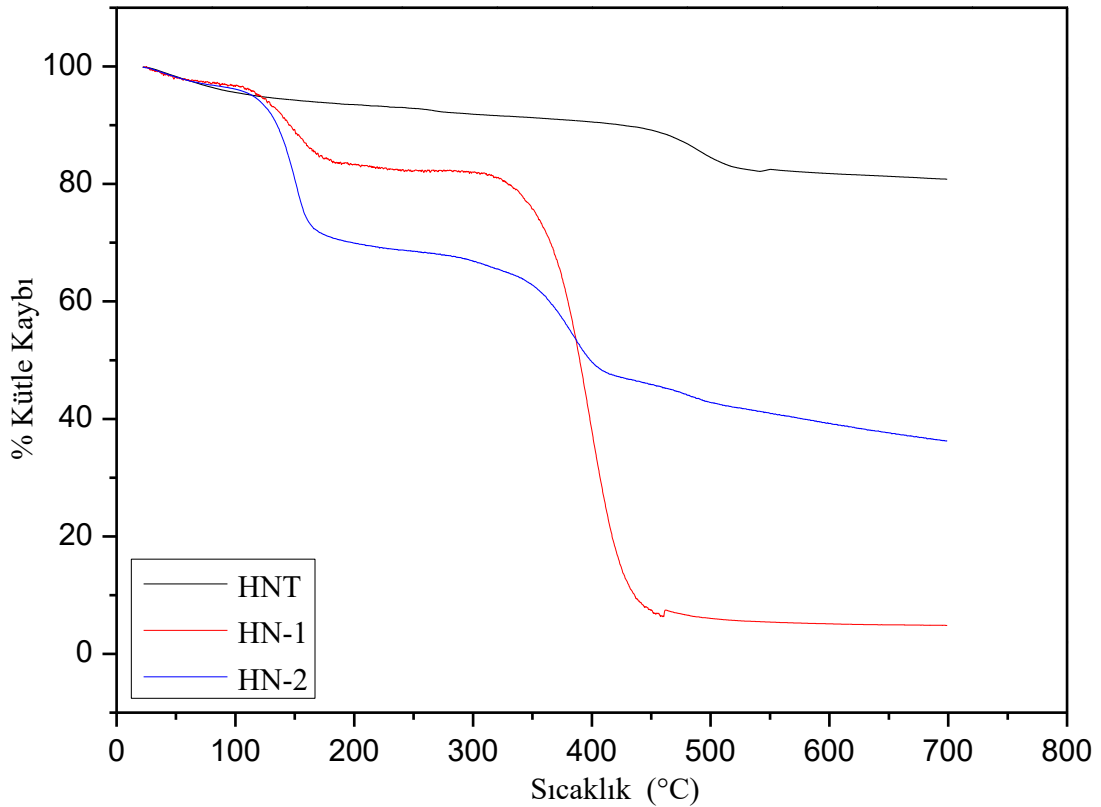
Şekil 45. HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) XPS spektrumları

XPS sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde, HNT modifikasyonu ile C, N ve Si piklerinin gözlenmesi APTS yapısından gelen katkı kaynaklı olduğu ve Tablo 7 de de atomik yüzdeleri ile de gözlenmektedir. %10 HNT/Poli(MA-*ard*-St) ve %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) kompozit yapıları karşılaştırıldığında; APTS yapısının propil fragmentinden gelen % C miktarındaki artış gözlenmiştir. Modifiye yapılan HNT ve %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) yapılarında gözlenen Si ve Al bantlarının yanı sıra % O ve % Si miktarlarının azalması ise Si-OH gruplarının modifiye olarak Si-O bantlarına dönüşmesi ve bu kimyasal reaksiyon esnasında yapıdan su uzaklaşması nedeniyle miktarlarda azalma gözlenmiştir. Ayrıca modifikasyon nanotüplerin dış yüzeyinde yapılmış olması nedeniyle yüzey modifiye olmamış yapılarda (HNT ve HN2) Al ye ait pikler gözlenmektedir. HNT yapısı ile %10 HNT/Poli(MA-*ard*-St) karşılaştırıldığında ise; kompozit yapının hazırlanması sonucu Al miktarında azalma

gerek modifikasyonun kimyasal olarak yapıldığını gerekse de yüzeydeki Si-OH yapılarının Si-O dönüşüğünü sonuçlarını göstermektedir.

4.2.4 Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait Termogravimetrik Analiz (TGA) Analizleri

Şekil 46' deki TGA termogramları saf HNT, kopolimer ve HNT/kopolimer numunelerinin 0-700 °C aralığındaki % Kütle Kaybı-Sıcaklık termogramı görülmektedir. Saf HNT termogramı kopolimer ve HNT/kopolimer yapılarına göre daha iyi bir termal kararlığa sahip olduğu ve 700 °C sonunda yaklaşık 19% lik bir kütle kaybı yaşarak Poli(MA-*ard*-St), HN-2), HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerine göre farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır. Halloysit/kopolimerde, kopolimere göre anorganik yapılar organik yapıların katılmasından dolayı Poli(MA-*ard*-St) nin, HNT/Poli(MA-*ard*-St)' ye göre daha az kararlı bir yapıya sahip olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, tablo 8' de görüldüğü gibi bünyedeki HNT miktarı arttıkça sistem daha kararlı bir hal alarak daha az kütle kaybı yaşamıştır.



Şekil 46. HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-2: %10 HNT/ Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait TGA Termogramları

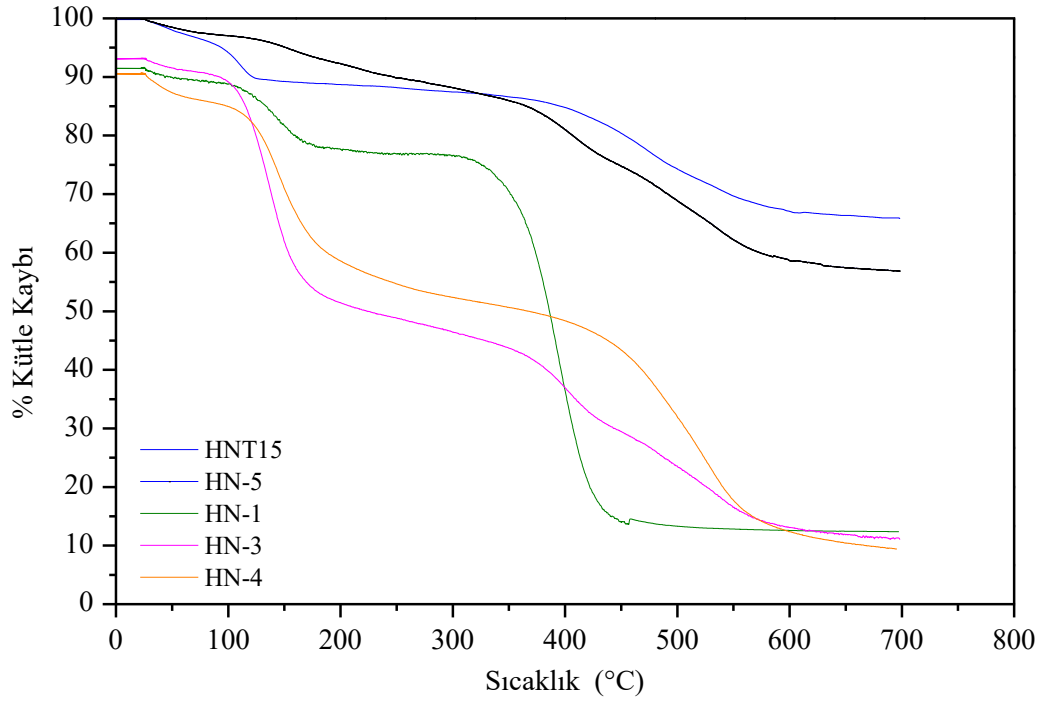
HN-1 kodlu örnekte görülen, Poli(MA-*ard*-St) kopolimerinin ilk 100 °C civarında görülen kütle kaybının yapıdaki H₂O kaynaklandığı bilinmektedir. 200 °C civarında görülen bozunma ise Poli(MA-*ard*-St)'nin karbonil gruplarıyla beraber ana zincir yapısında görülen deformasyondur[110]. Ayrıca, 500 °C civarında görülen ve HNT' ye ait olan bozunma basamağı HNT/kopolimerde de görülmüş olup kopolimerizasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir.

Saf polimer, Poli(MA-*ard*-St) ve APTS-HNT/Kopolimer nanokompozitlerin termogramları beraber değerlendirildiğinde birbirine benzer eğrilerin oluştuğu görülmektedir (Şekil 46 ve 47). Buna göre APTS-HNT/kopolimerinin HNT/kopolimere göre daha yüksek termal kararlılığa sahip olduğu yorumu yapılabilir.

Tablo 8.HNT: Saf Halloysit, HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-2: %10 HNT/ Poli(MA-*ard*-St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA-*ard* -St) örneklerinin Termoanalitik Sonuçları

Numuneler	Sıcaklık (°C) – Kütle Kaybı (%)			
	100	300	500	700
HNT	4.4	8.1	15.4	19
HNT-15	5.8	12.6	25.7	34
HN-1	4.4	18.2	94	95
HN-2	3.9	33.2	57.2	63
HN-3	3.2	35.1	52.4	62
HN-4	3.2	21.2	32	45
HN-5	3.0	11.9	31.2	43

Modifiye halloysit-kopolimer nanokompozitlerin bozunmaları da yaklaşık olarak 200 °C başlamış ve halloysit nanotüplerin % miktarının artmasıyla ters orantılı olarak azalma göstermiştir. HN-2, HN-3, HN-4 ve HN-5 örneklerinin % kütle kayıpları, HN-1'e göre kıyaslandığında halloysitin termal kararlılığından dolayı daha az olduğu görülmektedir(Tablo 8).



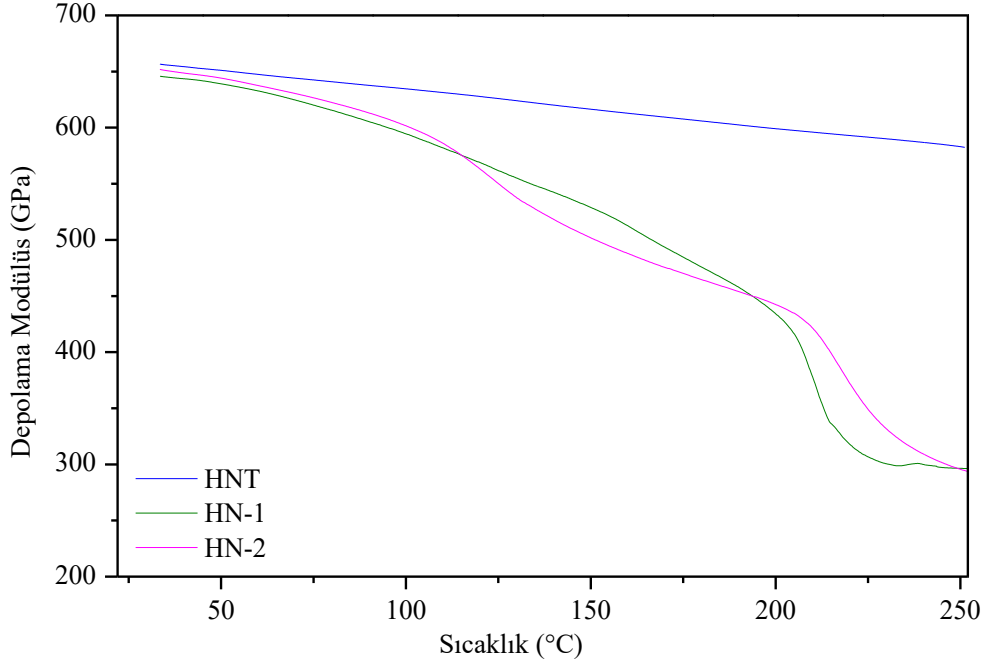
Şekil 47. HNT15: APTS-HNT, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St)örneklerine ait TGA Termogramları

Modifiye HNT, 450 °C civarında görülen bozunma kopolimer/halloysit nanokompozitlerde de gözlemlenmesi, halloysit nanotüplerin kopolimer ile uyumluluğunu göstermektedir. Ayrıca, APTS-HNT/polimerinin; HNT/polimer yapısına göre daha kararlı olması APTS' nin organik gruplarının yüzey modifikasyonunu başarılı bir şekilde gösterdiği ve polimere uyumluluğunun yüksek olduğunu belirtmektedir. Sonuç olarak, HNT' nin termal kararlılık özelliğinden dolayı kopolimer-halloysit nanokompozitlerin saf kopolimere göre % kütle kayıpları daha azdır.

4.2.5 Kopolimer, Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait Dinamik Mekanik Analizleri (DMA)

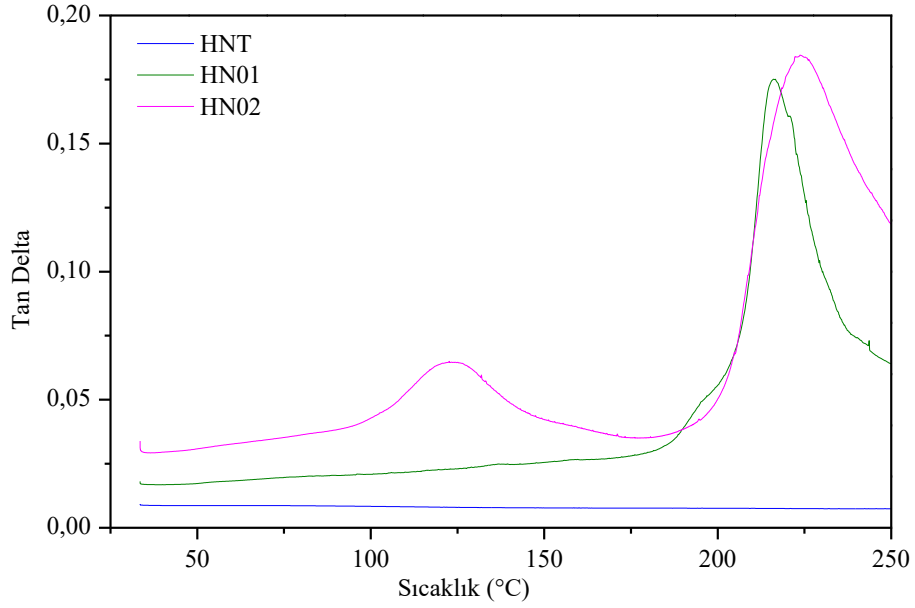
Sentezlenen kopolimer ve kil/kopolimerlerin viskoelastik özelliklerini tespit etmek için dinamik mekanik analiz yöntemi tercih edilmiştir. HNT, Poli(MA-*ard*-St) ve HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait E'-T, E''-T ve Tan δ-T, grafikleri sırasıyla Şekil 48, 49 ve 50' de verilmektedir. Depo modülü-sıcaklık grafiğinde anlaşıldığı gibi saf halloysit ile kopolimer ve kil/kopolimerlerin grafikleri benzer eğrilere sahiptir. Ancak, E' değerleri HNT' de aynı sıcaklıkta daha yüksek özelliğe sahip diğer kopolimer

sistemlerde daha düşüktür. Bu durum, Poli(MA-*ard*-St) ve HNT/Poli(MA-*ard*-St)'lerin HNT' ye göre daha viskoelastik yapıda olduğunu ve sistemde bulunan organik yapıların varlığının fazlalığını işaret etmektedir.



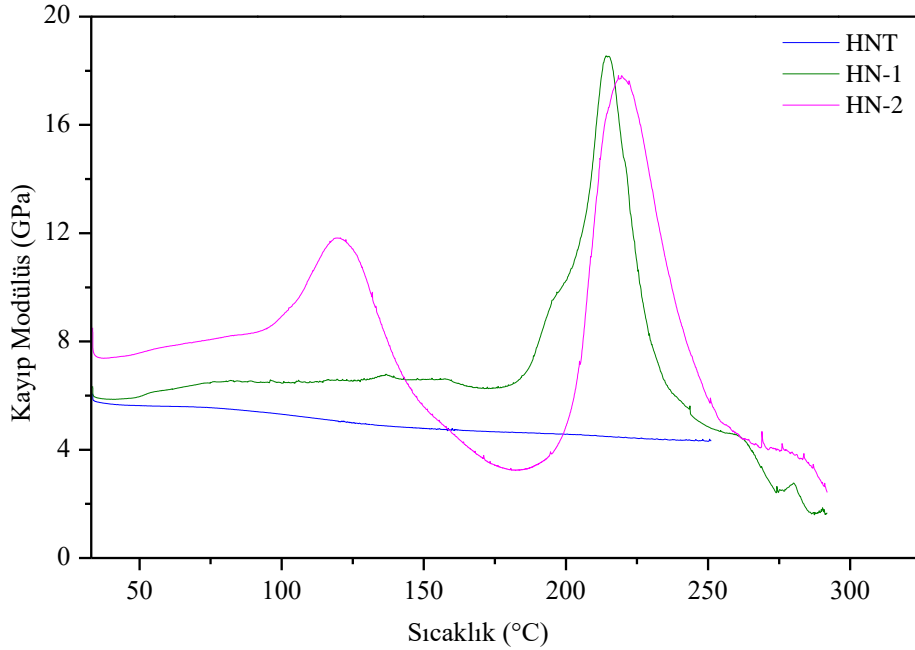
Şekil 48. HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-2: HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait Depo Modülü-Sıcaklık Grafiği

Polimere ait camsı geçiş sıcaklığı, T_g , ve polimerin sahip olduğu fonksiyonel gruplarının davranışları $\tan \delta-T$ incelendiğinde, E' veya E'' eğrilerine göre daha net görülebilmektedir. İnorganik bir malzeme olan HNT yapısına ait bir geçiş olmamakla birlikte; Poli(MA-*ard*-St) yapısının geçişi $\tan \delta-T$ eğrisinde net izlenememesinin yanı sıra E' eğrisinde 110 °C civarında bir geçiş olduğu görülmektedir, bu geçiş kopolimerin T_g olduğu bilinmektedir. HNT/Poli(MA-*ard*-St) kompozit yapısına ait ise 125 °C civarında camsı geçiş sıcaklığı, T_g gözlenmiştir[48].



Şekil 49.HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-2: HNT/Poli(MA-*ard*-St)örneklerine ait Tan Delta-Sıcaklık Grafiği

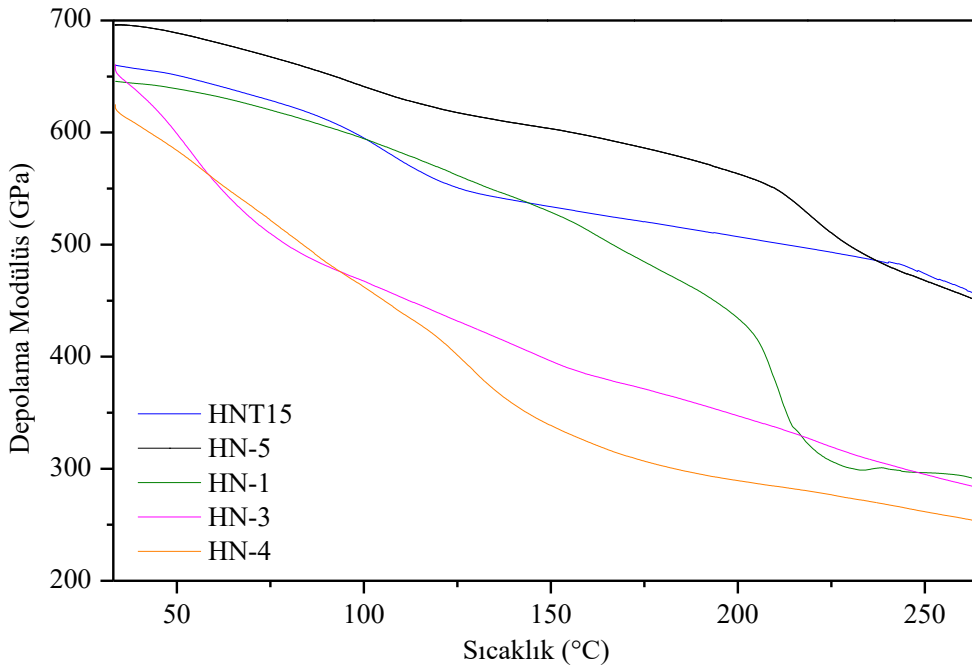
Yarıya eklenen inorganik katkı ile camsı geçiş sıcaklığının yükselmesi açıklanabilmektedir. Tan δ -Teğrilerinden sentezlenen yapılara ait bozunma sıcaklıkları Poli(MA-*ard*-St) için 216 °C, HNT/Poli(MA-*ard*-St) için 224 °C olduğu bulunmuştur. HNT katkısı ile kopolimer zincirlerdeki hareketliliği düşmesi HNT ve Poli(MA-*ard*-St) termal kararlılık sağlayarak yüksek bozunma sıcaklıklarına kaydırmaktadır.



Şekil 50. HNT: Saf Halloysit, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-2: HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait Kayıp Modülü-Sıcaklık Grafiği

Şekil 50 E"-T grafiğinde saf HNT, Poli(MA-*ard*-St), HNT/Poli(MA-*ard*-St)' lere ait kayıp modül değerleri görülmektedir. Yaklaşık kil/kopolimer yapısı olan HN-2 kodlu numunede görülen 90-120°C arasında görülen ilk geçiş HNT' nin yapısında bulunan sudan kaynaklı olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca, Poli(MA-*ard*-St) kopolimerin ikinci geçiş yaşadığı sıcaklık değeri 214 °C' den 220 °C çıkarken kayıp modülü değeri 19 GPa' dan 9 GPa' a kadar gerilemiştir.

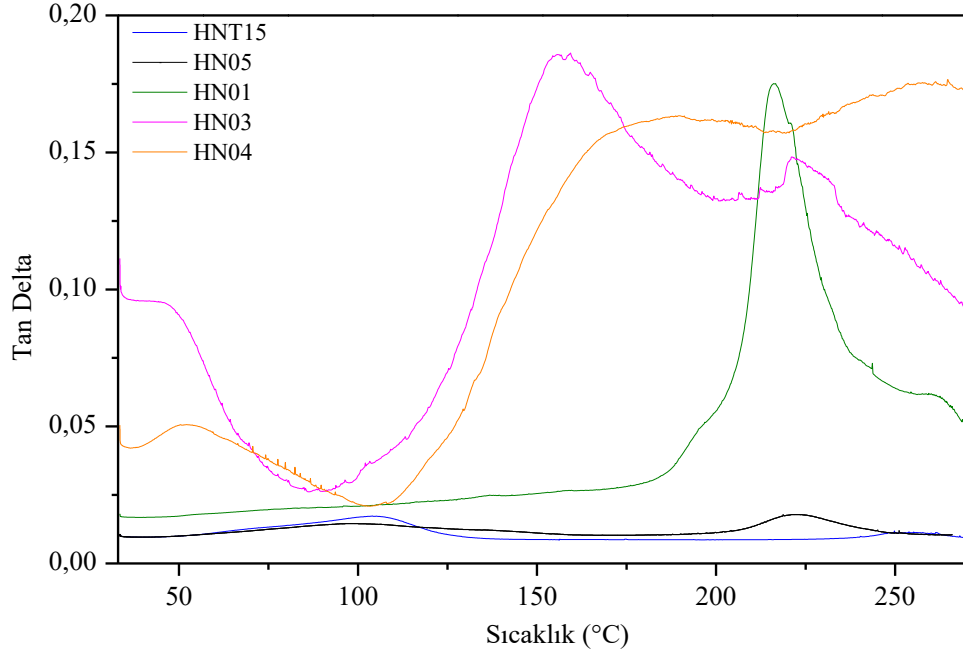
50% lik katkılı olan kompozit sistemlerinde ise; depo modülü davranışı kopolimerin üzerinde bir deformasyon direnci göstermiş ve modifiye HNT yapısına yaklaşmıştır. Nanokompozit yapıların katkı oranları ile istenilen viskoelastik davranışlara ve deformasyon direncine sahip malzeme sentezi reçete optimizasyonu yapılmasına imkân tanımaktadır. Sentez sonrasında organik-inorganik uyumluluğunun artması yapıdaki APTS-HNT' ye bağlı olarak benzer viskoelastik özellik gösteren APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St)' den anlaşılmaktadır. DMA analizlerinden elde edilen bulgular TGA ile elde edilen bulgular ile uyumlu olarak izlenmiştir.



Şekil 51. HNT15: APTS-HNT, HN-1: P(MA-*ard*-St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait Depo Modülü-Sıcaklık Grafiği

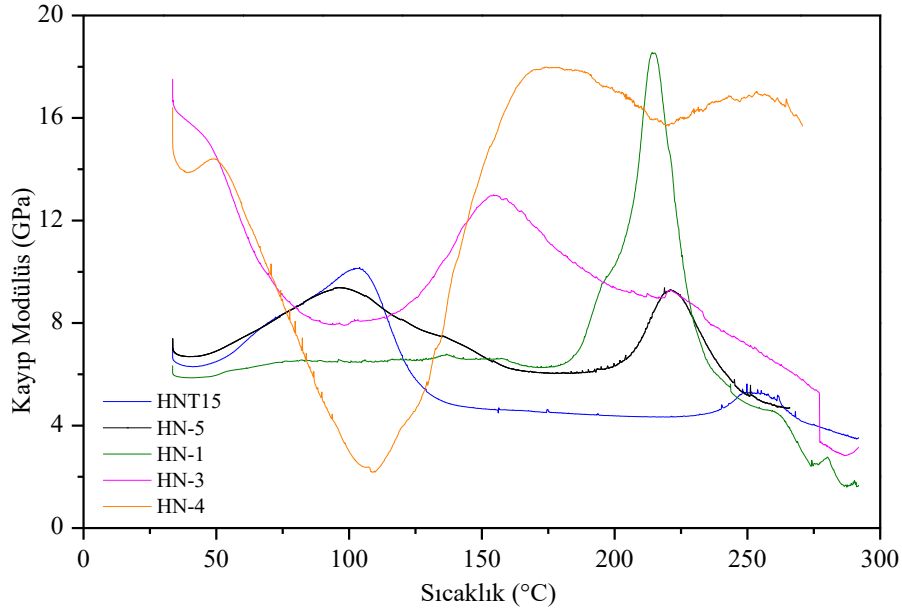
Modifiye HNT, Poli(MA-*ard*-St) ve çeşitli oranlarda modifiye HNT (10%, 30% ve 50%) içeren APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) nanokompozitlere ait E"-T grafiği Şekil 51'de gösterilmektedir. Sentezlenen sistemlerdeki organik modifiye olan yapının

kompozit içinde miktarının artması ile birlikte E' kopolimer yapının depo modül davranışı değişmektedir. 10% ve 30% APTS/HNT içeren kompozitlerde davranış E' eğrisi sıcaklık ile kopolimerden daha düşük değerlere kayması görülmektedir.



Şekil 52. HNT15: APTS-HNT, HN-1: P(MA-*ard*-ST), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait Tan Delta-T Grafiği

APTS ile modifiye edilmiş HNT, kopolimer ve APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-ST)'lerin Tan δ -T eğrileri Şekil 52' de verilmiştir. Eğriler artan modifiye HNT oranı göz önünde bulundurularak incelendiğinde; modifiye HNT, en yüksek katkılanan nanokompozit %50 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) uyumlu davranış göstermek ile birlikte kopolimere benzer camsı geçiş sıcaklığı T_g, ve bozunma sıcaklığına ait pikler şiddeti düşük olarak gözlenmektedir.



Şekil 53. HNT15: APTS-HNT, HN-1: P(MA-*ard*-St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-4: %30 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-5: %50 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) örneklerine ait Kayıp Modülü Grafiği

Şekilde 52’de görülen çeşitli oranlardaki APTS-HNT içeren kil/kopolimer nanokompozit yapılarına ait E"-T grafiğine göre yapıdaki modifiye HNT miktarı arttıkça birincil ve ikincil geçiş bölgeleri APTS-HNT’ ye benzerlik göstermektedir. HNT15 (modifiye HNT) yapısında yüksek sıcaklıklarda görülen bozunma basamağı (250 °C civarı) APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St) yapılarında daha düşük sıcaklıklarda görülmektedir (150-220 °C arası). Yapıdaki APTS-HNT miktarı en yüksek olan %50 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St)’de gözlemlenen bozunma basamağı modifiye HNT’ ye en yakın ve 220 °C’ de (9 GPa) görülmektedir. Bozunma sıcaklığı düşmesine rağmen kayıp modülü değeri 5 GPa’dan 9 GPa seviyelerine çıkmıştır.

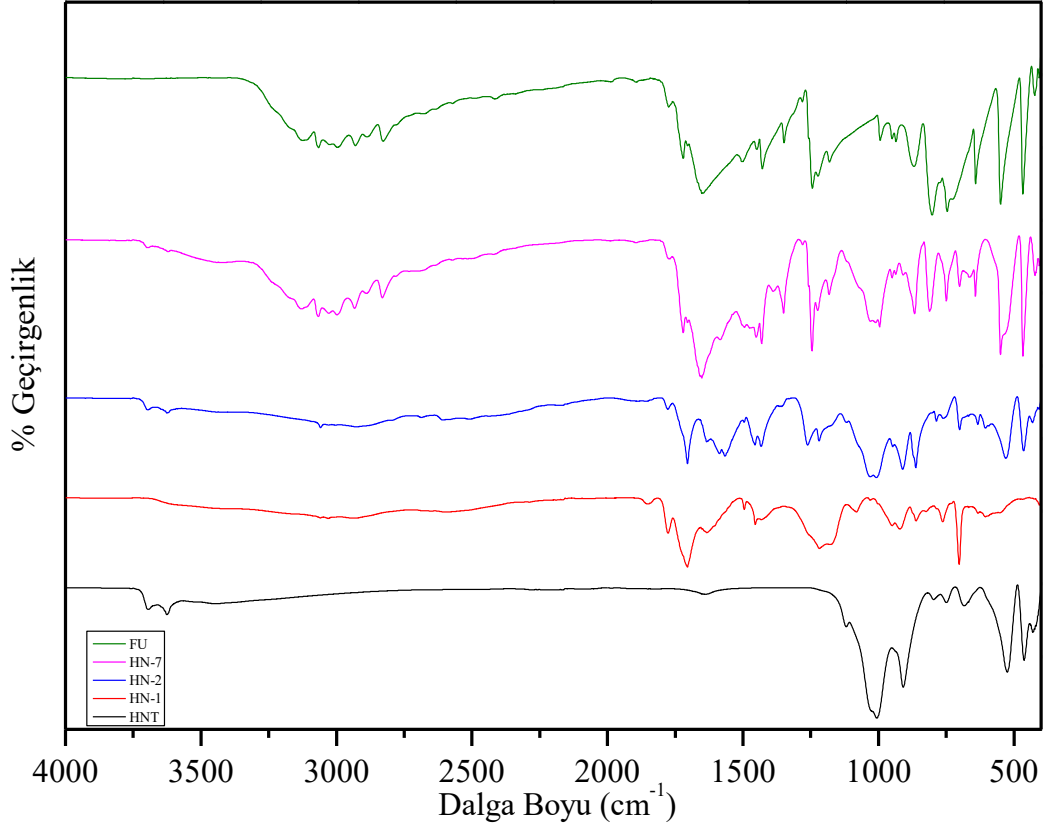
Organik modifiyeli inorganik katkının sistemde artmış olması ile uyumluluğun artması organik yapının daha az bozunmaya uğrayarak termal kararlılığı artırdığı izlenmiştir. Bozunma yapısı kopolimerden farklılık göstererek 150 °C ’den başlayarak 2 aşamalı bozunma izlenmektedir. İlk bozunma; modifikasyon nedeniyle kompozit yapısına giren organik aminopropil grupları nedeniyle. İkinci bozunma ise kopolimer ana zincirde olduğu şeklinde değerlendirilmiştir.

4.3 Halloysit-Kopolimer-İlaç Konjugatların Sentezlenmesi ve Karakterizasyonları

4.3.1 Halloysit-Kopolimer-İlaç Konjugatlarına Ait Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (ATR-FTIR) Analizleri

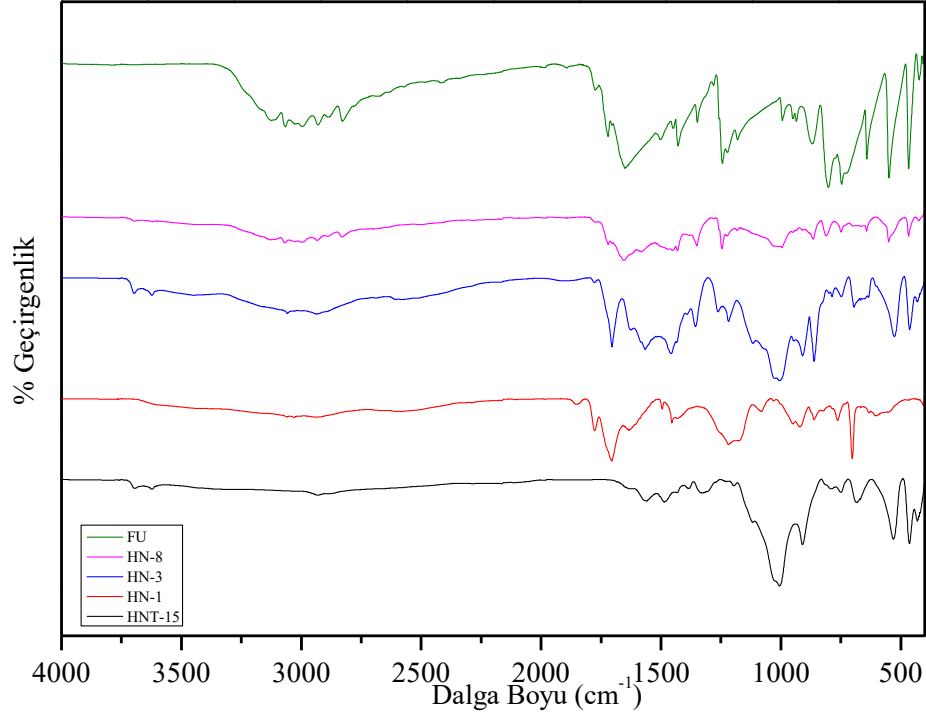
5-FU, saf HNT, Poli(MA-*ard*-St) kopolimeri, HNT/Poli(MA-*ard*-St), HNT/Poli(MA-*ard*-St)/5-FU ilaç konjugasyonlu kopolimer nanokompozit sistemlerine ait FTIR spektrumları Şekil 54' de gösterilmiştir. Öncelikle, 5-FU spektrumu incelendiğinde 1353 cm^{-1} ve 3052 cm^{-1} noktalarında sırasıyla düzlem içi eğilme ve asimetrik gerilme, 2998 cm^{-1} pikinde N-H titreşimi ve 1242 cm^{-1} de HC=C-F grubunda C-F' ye ait olan pikler olduğu anlaşılmaktadır [111], [112].

Saf HNT/kopolimer/ilaç konjuge sisteminin FTIR spektrumu detaylı incelendiğinde polimerden gelen MA' ya ait olan C=O gerilmesi $1707-1854\text{ cm}^{-1}$ 'de, St' nin C=C gerilmesi $1563,1638\text{ cm}^{-1}$ noktalarında görülmektedir. Ayrıca, 5-FU' nun 1353 cm^{-1} noktasında düzlem içi eğilmesi, 2998 cm^{-1} ' de N-H bant vibrasyonu, 1242 cm^{-1} ve 1730 cm^{-1} noktalarında ise sırasıyla C-F gerilmesi, C=O vibrasyonu yorumu yapılmıştır. Ek olarak, ilaç konjugasyonunun HNT/polimer sistemine başarılı bir şekilde yapıldığı 2930 cm^{-1} ' de alifatik-CH gerilimleri ve -COOH gerilmelerinin (karboksilik asite ait) ve 3060 cm^{-1} ' deki OH gerilmelerinin varlığının yanı sıra yaklaşık olarak $2650-3000\text{ cm}^{-1}$ arasındaki 5-FU' ya ait olan NH_3 kaynaklı N-H bant titreşimlerinden anlaşılmaktadır.



Şekil 54. FU: 5- Fluorourasil, HNT: Saf HNT, HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-2: HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-7: HNT/ Poli(MA-*ard*-St)/ 5-FU örneklerine ait FTIR Spektrumları

Bir diğer FTIR spektrumu olan modifiye HNT' li kopolimer ilaç sistemleri incelenmiştir (Şekil 54). Bu spektruma göre APTS-HNT' lere ait -OH gerilmesinin 3058 cm^{-1} 'de, Al-OH gerilmesinin 3625 cm^{-1} noktasında, 5-FU'nun düzlem içi eğilmesi 1355 cm^{-1} 'de olduğu görülmektedir.

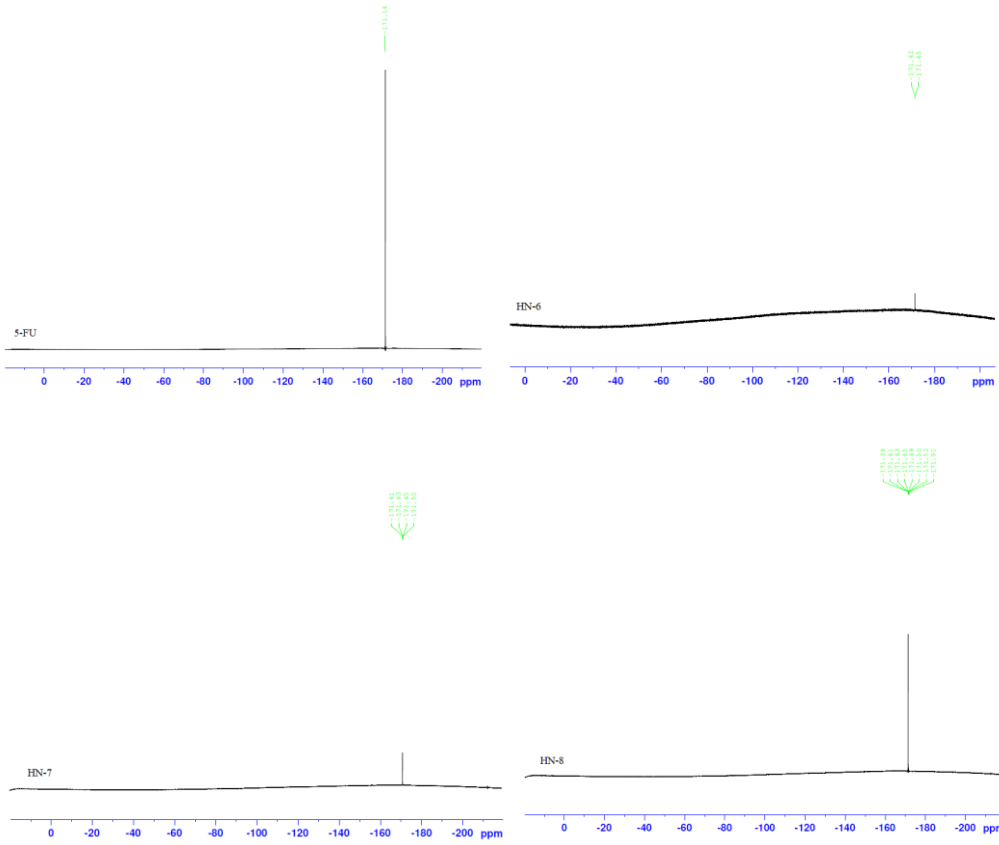


Şekil 55. FU: 5- Fluorourasil, HNT15: APTS-HNT HN-1: Poli(MA-*ard*-St), HN-3: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St), HN-8: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St)/5-FU örneklerine ait FTIR Spektrumları

Konjugasyon sonunda; %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St)/5-FU sisteminde görülen yaklaşık olarak $2700-3200\text{ cm}^{-1}$ arasında yer alan N-H ve CONH_2 'lere ait olan piklerin şiddetleri spektrumdaki diğer Poli(MA-*ard*-ST) ve %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-ST) 'lere göre daha şiddetli olduğu (5-FU'dan daha az şiddetli) gözlemlenmiştir.

4.3.2 5-FU konjugasyonunun Nükleer Manyetik Rezonans (F-NMR) Spektroskopisi Analizi

Şekil 56'de görülen F-NMR spektrumları 5-FU ve kopolimer, HNT/kopolimer ve APTS-HNT/kopolimer sistemlerine aittir. 5-FU' ya ait olan ve yaklaşık 170 ppm mertebelerinde görünen karakteristik flor pikleri konjuge olmuş kil/kopolimer sistemlerinde de görülmektedir. Bu sonuçlara göre nanokompozit kil/polimer sistemi ile kanser terapi ilacı olan 5-FU' nun konjuge edilmesi için tercih edilen sentez mekanizmasının doğruluğunu kanıtlamaktadır.



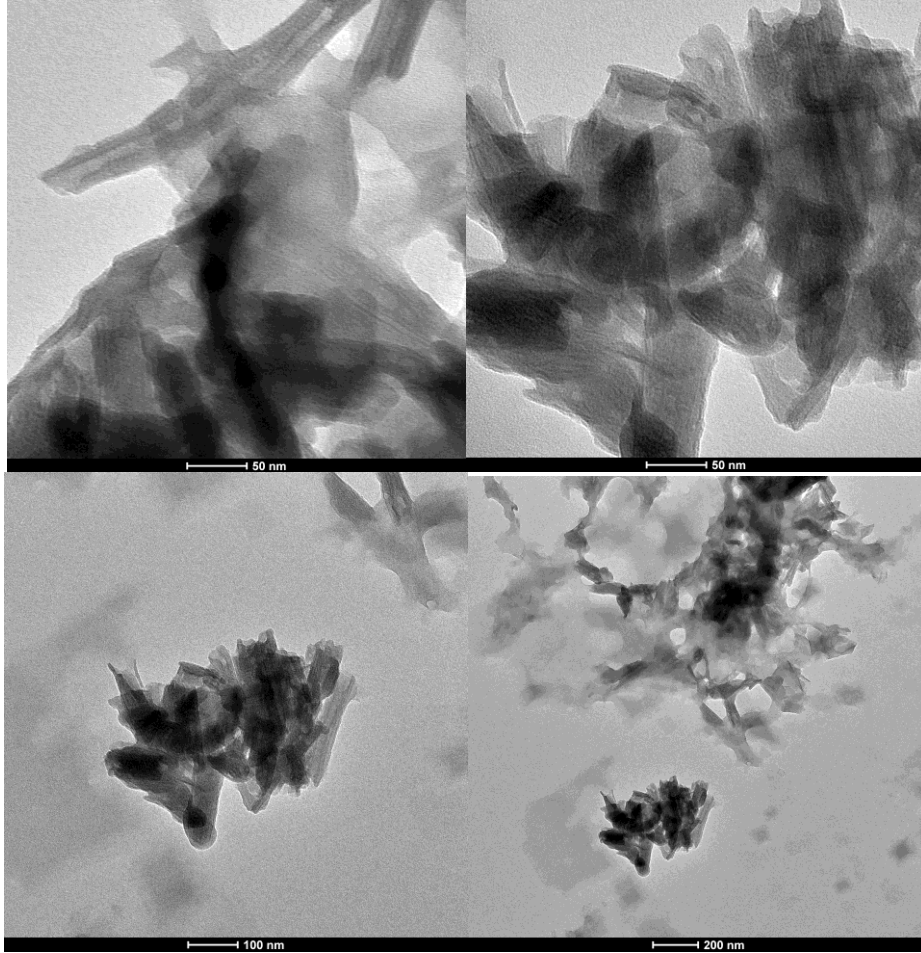
Şekil 56. FU: 5- Fluorourasil, HN-6: Poli(MA-*ard*-St)/5-FU, HN-7: %10HNT / Poli(MA-*ard*-St)/5-FU, HN-8: %10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St)/5-FU örneklerine ait F-NMR Spektrumları

5-FU' ya ait olan kimyasal kaymadan kaynaklı pikleri şekil 56' de görülmektedir. Ayrıca, 5-FU konjuge kil/kopolimer nanokompozit yapılarının F-NMR sonuçları birlikte değerlendirildiğinde 171.14 ppm mertebesinde görülen pik, Poli(MA-*ard*-St)/5-FU için 171.42 ppm ve 171.45 ppm de, %10 HNT/Poli(MA-*ard*-St)/5-FU için 171.41 ppm ve 171.43 ppm de,%10 APTS-HNT/Poli(MA-*ard*-St)/5-FU için 171.36 ppm ve 171.41 ppm de görülmüştür. Sonuçlardan anlaşıldığı üzere flor (F) elementinin karakteristik pikinin 5-FU konjuge kompozit yapılarında çok fazla kaymadığı ve 5-FU' nun kompozit yapıya başarılı bir şekilde dâhil olduğu görülmektedir.

4.3.3 Kopolimer/Halloysit Nanotüplere Ait Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM) Analizleri

Nanokompozit-ilaç konjugat sisteminin morfolojik incelenmesi amacıyla APTS-%10 HNT/Poli(MA-*ard*-St)/5-FU nanokompozit sistemi Taramalı Elektron Mikroskopunda alınan görüntüleri incelenmiştir (Şekil 57). Çeşitli büyütme oranlarında çekilen

görüntülere göre nanokompozit-ilaç konjugatı içerisinde HNT'lerin nanotüp yapıları şekilleri görüldüğü gibi poli(MA-*ard*-St) kopolimer matrisi HNT' nin dış duvarlarında görünmektedir. Halloysit nanotüplerin açık uçlu silindir şeklinde ve katmanlı bir kil yapısında olduğu anlaşılmaktadır [91].



Şekil 57. % 10 APTS-HNT/poli(MA-*ard*-St)/5-FU örneğine ait TEM görüntüleri

APTS ile modifiye edilmiş HNT ve yüksek organik-inorganik uyumuna sahip olan % 10 APTS-HNT/poli(MA-*ard*-St)/5-FU örneğinden anlaşıldığı üzere tüp şekilden bir yapıda olan ve sahip olduğu amin grupları nedeniyle kopolimer ile uyumlu bir sentez gerçekleştirdiği görülmektedir. Ek olarak, kristal bir yapıda olan 5-FU kanser terapi ilacının bu platformun içine girdiği ve konjugasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiği görülmüştür.

4.3.3 Halloysit-Kopolimer-İlaç Konjugatlarına Ait Hücre Canlılığı Üzerine Etkisi

Sentezlenen örneklerin MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattı canlılığı üzerine etkileri MTT (3-(4,5-dimetil-2-tiyazolil)-2,5-difenil-2H tetrazolyum bromür) analizi ile yapılmıştır. Bu metotla gerçekleştirilen canlılık analizinde tetrazolyum tuzlarının indirgenip formazan kristallerine dönüşmeleri ve bu reaksiyon sonucunda sarı renkten koyu mor renge dönüşen kristaller spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Canlı hücre sayısı ile orantılı olarak absorbans değerinde artış olmaktadır.

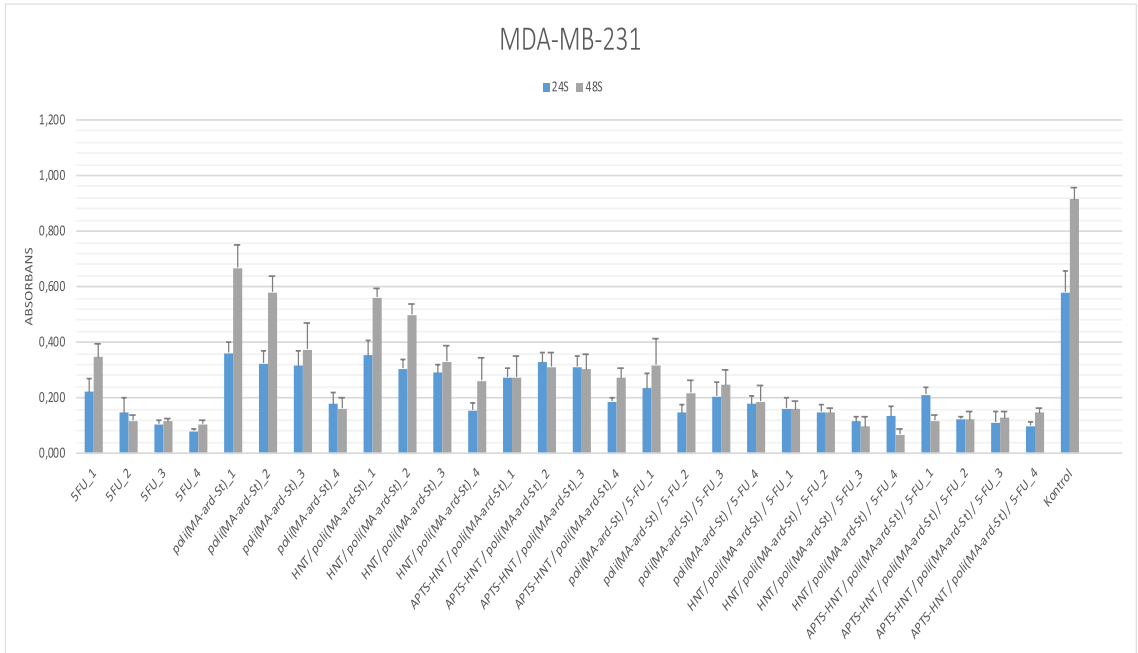
MDA-MB-231 hücreleri, Dulbecco's Modified Eagle's Medium-F12 (DMEM-F12) %0.2 penisilin streptomisin, %10 fetal bovine serum (FBS) içeren besi ortamı içinde 37°C ve %5 CO₂-%95 O₂ standart kültür koşullarında inkübe edilmiştir. Örneklerin hücrelere uygulanması öncesinde %1 DMSO içerisinde çözdürülmüş ve steril edilmek amacıyla süzülmüştür.

Uygulamadan 24 saat önce MDA-MB-231 hücreleri 96 kuyucuklu kültür kaplarına 30000 hücre/kuyucuk olacak şekilde ekilerek inkübe edilmiştir. Steril edilen örnekler, 1µg/ml, 10µg/ml, 100µg/ml ve 1mg/ml konsantrasyonlarında hazırlanarak hücrelere 24 ve 48 saat süre ile uygulanmıştır, örnek uygulanmayan grup kontrol grubu olarak kabul edilmiştir (n=6). Karar verilen inkübasyon süreleri sonucunda hücrelerin üzerindeki madde konsantrasyonlarını içeren kültür ortamı uzaklaştırılmıştır. Kuyucuklara 200 µL MTT-Besi ortamı (Sigma Aldrich Cas No: M5655) çözeltisi eklenmiştir. 4 saat 37°C'de inkübasyonun ardından MTT-Besi ortamı çözeltisi uzaklaştırılmıştır ve kuyucuklara 100µL izopropil alkol eklenmiştir. 96 kuyucuklu kültür kaplarının absorbans değerleri spektrofotometrede 570 nm' de ölçülmüştür (EZ Read 400 Microplate Reader, Biochrom). Örneklerin uygulanması sonucunda hücrelerde oluşan morforlojik değişimler inverted mikroskopta incelenerek fotoğraflanmıştır (Olympus IX70, Japan).

Dünya genelinde kadınların ikinci olarak en önemli ölüm nedeni meme kanseridir olduğu yapılan araştırmalar neticesinde bilinmektedir. Amerika Kanser Araştırma kurumunun 2019 yılında yayınladığı istatistiklere göre yalnızca Amerika genelinde her yıl 1.4 milyon kadın meme kanseri oluyor ve 41.760 kişi meme kanserine bağlı komplikasyonlardan dolayı hayatını kaybediyor [113], [114]. Ayrıca, Hindistan'ın yayınladığı rapora göre her yıl 0.15 milyon meme kanserine yakalanmış kadınların yarısı ölümlerle sonuçlanıyor. Bu nedenlerden dolayı, literatürde meme kanseri başta olmak üzere birçok kanser türü için geliştirilen kanser terapi ilaçları bulunmaktadır. Bu

ilaçlardan en yaygın olarak kullanılan kemo-ajan olarak tercih edilen 5-FU (fluorourasil) meme kanseri başta olmak üzere birçok kanser türünün tedavisinde kullanılmaktadır[113]. Ancak, hedef hücre belirlenmesinde ve tedavi aşamasında yaşanan komplikasyonlar nedeniyle ölümler gerçekleşmektedir. Tez kapsamında, ilaç taşıma platformu olarak geliştirilmek istenen HNT/kopolimer sisteminin yaşanan problemlilerin azaltılmasını amaçlanmaktadır.

Sentezlenen kopolimer ve nano yapıların MDA-MB-231 meme kanseri hücre canlılığına etkisi incelendiğinde; poli(MA-*ard*-St) ve HNT/poli(MA-*ard*-St) gruplarında kontrole yakın bir canlılık gözlemlenirken; 5-FU içeren poli(MA-*ard*-St)/5-FU, HNT/poli(MA-*ard*-St)/5-FU ve APTS-HNT/poli(MA-*ard*-St)/5-FU gruplarında canlılığın pozitif kontrol olan 5-FU ile aynı olduğu ve çok düşük olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 58).

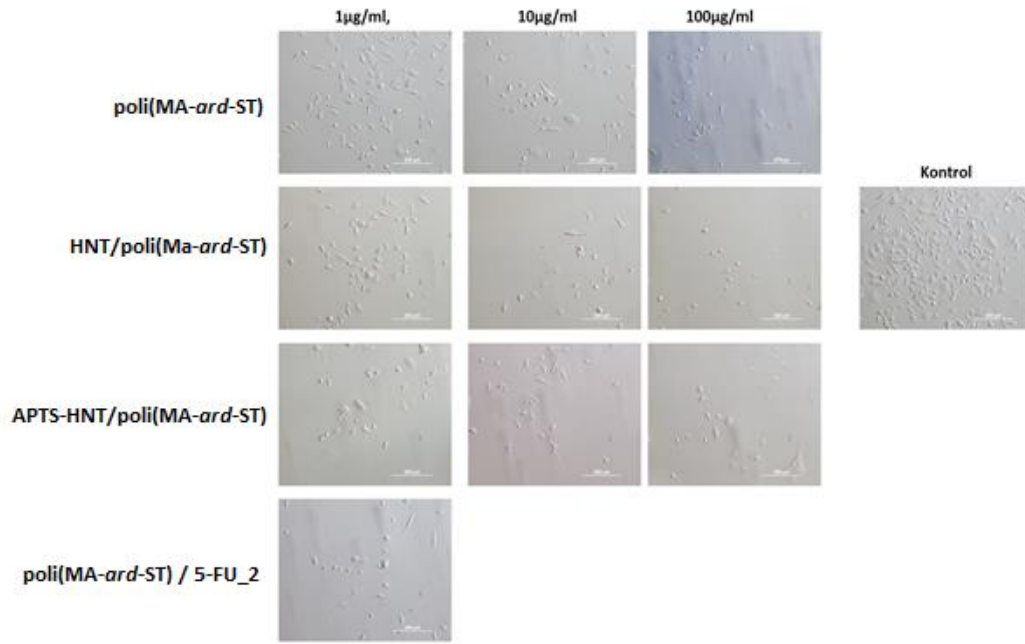


Şekil 58.MDA-MB-231 meme kanseri hüresine haloysit/kopolimer/5-FU ilaç konjuge sistemi uygulanan hücre canlılığına dair analiz değerleri

Maddelerin uygulandıkları konsantrasyonlar incelendiğinde; poli(MA-*ard*-St), HNT/poli(MA-*ard*-St) ve APTS-HNT/poli(MA-*ard*-St) gruplarında düşük

konsantrasyonlarda (1µg/ml, 10µg/ml, 100µg/ml) canlılık daha yüksek iken yüksek konsantrasyonda (1mg/ml) canlılığın baskılandığı görülmüştür.

5-FU grubunda sadece 1µg/ml konsantrasyonda canlılık gözlenmiş ancak diğer konsantrasyonlarda hücrelerin tamamen öldüğü görülmüştür. Bu duruma benzer olarak poli(MA-ard-St)/5-FU grubunda da aynı etki gözlemlenmiş ancak HNT/ poli(MA-ard-St)/5-FU ve APTS-HNT/poli(MA-ard-St)/5-FU gruplarında ise en düşük konsantrasyonlarda bile canlılığın tamamen baskılandığı görülmüştür.



Şekil 59. MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerine kontrol ve halloysit/kopolimer/5-FU ilaç yapılarının farklı konsantrasyonlarda

MTT sonuçlarına paralel olarak hücrelerin morfolojik incelenmesi sonucu elde edilen veriler kontrol grubunda hücrelerin sayısının ve morfolojik durumlarının MDA-MB-231 hücresi normal görünümü ile uyumlu olduğu gözlenmiş ancak örneklerin uygulandığı gruplarda hücre sayısının az ve morfolojisinin bozuk olduğu görülmüştür Şekil 59. Ayrıca özellikle HNT/poli(MA-ard-St)/5-FU ve APTS-HNT/poli(MA-ard-St)/5-FU gruplarında hücre görüntüsü elde edilememiştir.

5 SONUÇLAR

Bu tez çalışması kapsamında, saf halloysit nanotüplere yüzey modifikasyonu işlemi uygulanmış, poli(MA-*ard*-ST) polimerinin yük transfer kompleksi üzerinden *in situ* polimerizasyon yöntemi ile sentezi yapılmış, elde edilen APTS-HNT ve maleik anhidrit içeren kopolimerler ile kil/kopolimer sistemleri sentezi sonrası bu sistemlere 5-FU ilaç konjugesi yapılarak HNT/kopolimer/5-FU konjugatlarına ulaşılmıştır. Elde edilen tüm sentezler ve hammadde düzeyinde yer alan HNT ve FU gibi malzemelerin termal davranışları, dinamik mekanik özellikleri, çeşitli spektroskopik analiz yöntemleri tercih edilerek yapısal olarak incelenmiş ve analizleri yapılmıştır.

Tüp şeklinde olmasından dolayı yükleme kapasitesi yüksek olan, yeşil malzemeler olarak adlandırılan ve aynı zamanda biyoyumlu bir malzeme olan halloysit nanotüpler iskelet olarak seçilmiştir. HNT, hidrofilik bir yapıya sahip olmasından dolayı 3-aminopropiltrioksilan (APTS) ile yüzey modifikasyonu yapılarak hidrofob yüzey elde edilerek aktivitesi artırılmıştır. Yüzey modifikasyonu sonrasında organofilik bir özellik kazanan HNT' ler ile suda çözünür bir yapıya sahip olan ve yapısında fonksiyonel gruplar barındıran maleik anhidrit ve stiren monomerleri (elektron alıcı (A), verici (D)) seçilerek yük transfer kompleksi üzerinden radikal kompleks polimerizasyon yöntemi ile hem polimerlerin (poli(MA-*ard*-St)) hem de kil/kopolimerler sistemlerinin (HNT/poli(MA-*ard*-St)) sentezi yapılmıştır.

Yüzey modifikasyonuna uğramış olan HNT' lere spektroskopik ve termal (ATR-FTIR, XRD, TGA, XPS, DMA) gibi çeşitli karakterizasyon işlemleri uygulanmıştır. APTS-HNT yapısının FTIR analizine göre spektroskopideki C-H bandındaki pik, hidrojen bağlarının fazlalığından kaynaklı olarak görülen NH₂ gerilmesi/ eğilmesinin varlığı ve hidroksillere ait piklerin şiddetinin azalması modifikasyonun başarılı olduğunu göstermektedir. Bir diğer analiz olan XRD sonuçlarına göre 2θ açısından ve kil tabakaları arasındaki mesafeyi bulmak için kullanılan Bragg eşitliğinden yararlanılarak, saf halde bulunana HNT, $d=0.74$ (halloysit nanotüplere özel pik noktasına göre tabakalar arası mesafesi) nm olarak hesaplanmıştır. APTS-HNT yapısı için hesaplanan d değeri ise yaklaşık olarak 0.74 nm bulunmuştur. Tabakalar arası mesafede değişimin olmaması modifikasyon işleminin başarılı olduğunu desteklemektedir. Saf HNT ve APTS-HNT için TGA analizleri birlikte değerlendirildiğinde kütle kayıpları, saf halloysit nanotüpte (19%) modifiye halloysit nanotüpe (34%) göre daha az olması

organosilanın (APTS) sahip olduğu organik gruplardandır. Yüzeyde olan işlemi en iyi yorumlayacak analiz yöntemlerinden biri olan XPS analizine göre saf HNT' nin 531 eV değerinde görülen O 1s piki modifiye olana kıyasla daha şiddetlidir. Bunun nedeni olarak O-Si ve Al-O bağlarının, modifikasyon ile beraber organosilanda bulunan hidroksil gruplarıyla yaptığı kovalent bağlarını göstermektedir. Ayrıca, modifiye HNT' de görülen (N);7,9%, (C);30,1% varlığı saf halloysitte olmadığı için yüzey modifikasyonunun başarılı olduğunu desteklemektedir. Son olarak, DMA analizinde her iki örnek için spektrumda görülen elastisite modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri benzer eğilimler göstermiş olup yüksek elastisite modüle sahip olduğunu göstermektedir.

HNT/poli(MA-*ard*-St) ve APTS-HNT/poli(MA-*ard*-St) sentezlenmesi kopolimer sentezi ile aynı yöntem ile yapılmış ve APTS-HNT miktarları 10%, 30% ve 50% olacak şekilde yapıya katılmıştır. Her iki yapının, kil/kopolimer ve modifiye kil/kopolimer, FTIR analizleri değerlendirildiğinde HNT' ye ve poli(MA-*ard*-St)' ye ait özel olarak bulunan pikler halloysit/kopolimer ve modifiye halloysit/kopolimerlerin (organik/inorganik uyumluluğu daha fazla) ATR-FTIR spektrumlarında da görülmüştür. Sentezlenen örnekler üzerine uygulanan TGA analizine göre her iki çeşit kil/kopolimer yapılarının spektrumları benzer olmasına karşın APTS-HNT/poli(MA-*ard*-St)' nin HNT/poli(MA-*ard*-St)'ye göre daha yüksek termal kararlılık gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu durum modifikasyon ile kazanılan yapıya bağlanan organosilan hareketli grupları ile açıklanabilmektedir. Ayrıca, TGA analizinden organosilan yapısının termal kararlılığı düşürdüğü ve ilerideki nanokompozit sentezi için uyumluluk göstereceği anlaşılmaktadır. XRD analizi incelendiğinde, kilin tabakalar arasındaki mesafedeki (Bragg eşitliğine göre *d*) değişiminin çok fazla olmamasından dolayı sentezlenen kopolimerlerin HNT' nin iç yapısında değil yüzeyinde ve/veya nanotüpün köşe ve kenarlarında gerçekleştiği görülmüştür. Bir diğer analiz olarak uygulana DMA' ya göre depo modülü, kayıp modülü ve tan delta grafikleri üzerinden değerlendirilmeler yapılmıştır. Depo modülüne göre HNT' nin sahip olduğu yüksek elastik modülü değerleri kil/kopolimer yapılarında gözükmesine ek olarak, tan delta değerlerinin de HNT/poli(MA-*ard*-St) değerlerine yakın olduğu görülmektedir. Ancak, tan delta grafiğinden yararlanılarak elde edilen camsı geçiş (Tg) sıcaklıklarındaki farklılık APTS ile modifikasyona uğramış HNT' lerden kaynaklanmaktadır.

% 10 APTS-HNT/poli(MA-*ard*-St)/5-FU örneğine ait kopolimer ilaç konjugat yapısı TEM görüntüleri, APTS modifikasyonu ve 5-FU ile olan konjugasyonun ve kimyasal olarak yapıda bulduklarını morfolojik göstermektedir.

Sentezlenen örneklerin detaylı karakterizasyon çalışmalarına ek olarak, HNT/kopolimer ve APTS-HNT/kopolimer sistemlerine 5-FU konjugasyonu ile elde edilen yeni nesil nanokompozitlere ATR-FTIR, hücre canlılığı ve aktivitesi analizleri yapılmıştır. FTIR analizinde görülen spektrum poli(MA-*ard*-St) ve HNT' ye özel piklerden oluşmasından dolayı konjugasyonun başarılı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, kanser terapi ilacının olumsuz etkilerini minimuma indirilmesi için yeni nesil ilaç taşıma sistemi olarak tasarlanan, sentezlenen, karakterizasyonları yapılan halloysit nanotüp/kopolimer/ilâç konjugatlarının kullanımı gelecek çalışmalar ve tedaviler için umut vaat etmektedir.

6 KAYNAKLAR

- [1] G. M. Whitesides, “Nanoscience, nanotechnology, and chemistry,” *Small*, vol. 1, no. 2, pp. 172–179, Feb. 2005.
- [2] R. Kelsall, I. W. Hamley, and M. Geoghegan, *Nanoscale Science and Technology*. Chichester: Wiley, 2005.
- [3] A. Zielonka and M. Klimek-Ochab, “Fungal synthesis of size-defined nanoparticles,” *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, vol. 8, no. 4. IOP Publishing Ltd, Dec. 01, 2017.
- [4] R. P. Feynman, “There’s plenty of room at the bottom,” *Resonance*, vol. 16, no. 9, pp. 890–905, Sep. 2011.
- [5] U. Agrawal, R. Sharma, M. Gupta, and S. P. Vyas, “Is nanotechnology a boon for oral drug delivery?,” *Drug Discovery Today*, vol. 19, no. 10. Elsevier Ltd, pp. 1530–1546, 2014. doi: 10.1016/j.drudis.2014.04.011.
- [6] J. Hulla, S. Sahu, and A. Hayes, “Nanotechnology,” *Human & Experimental Toxicology*, vol. 34, no. 12, pp. 1318–1321, Dec. 2015.
- [7] M. Sharon, *History of Nanotechnology: From Prehistoric to Modern Times*. John Wiley & Sons, 2019.
- [8] E. Yazici, “Ultrasonic Sprey Piroiliz Tekniğiyle Küresel Gümüş Nano-Partiküllerinin Üretimi,” İstanbul, 2009.
- [9] A. Mendonça Munhoz, F. Santanelli di Pompeo, and R. de Mezerville, “Nanotechnology, nanosurfaces and silicone gel breast implants: current aspects,” *Case Reports in Plastic Surgery and Hand Surgery*, vol. 4, no. 1, pp. 99–113, Jan. 2017.
- [10] Brydson R. M. and Hammond C., “Generic Methodologies for Nanotechnology: Classification and Fabrication,” *Nanoscale Science and Technology*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, pp. 1–55, 2005.
- [11] M. Zanetti, S. Lomakin, and G. Camino, “Polymer layered silicate nanocomposites,” *Macromol. Mater. Eng*, vol. 279, pp. 1–9, 2000.
- [12] L. PRIYA and J.P.JOG, “Polymer Physics,” *Journal of Polymer Science*, vol. 40, no. 1682-1689 (2002), 2002.

- [13] J. Wu and Z. Li, “Applications of nanotechnology in biomedicine,” *Chinese Science Bulletin*, vol. 58, no. 35, pp. 4515–4518, Dec. 2013.
- [14] J. Ramsden J. J., “What is Nanotechnology?,” in *Applied Nanotechnology: The Conversion of Research Results to Products*, 3rd ed., Buckingham, UK, 2009, pp. 3–12.
- [15] Birsen Beşergil, “Nanokompozitlerin Sınıflandırılması.” http://bilsenbesergil.blogspot.com/p/blog-page_40.html (accessed Dec. 11, 2021).
- [16] M. Alexandre and P. Dubois, “Polymer-layered silicate nanocomposites: preparation, properties and uses of a new class of materials,” *Materials Science and Engineering*, vol. 28, pp. 1–63, 2000.
- [17] Tuna Çalış and F. Seniha Güner, “Poliüretan-Kil Nanokompozit Sentezi ve Karakterizasyonu,” İstanbul, 2007.
- [18] S. S. Ray, K. Okamoto, and M. Okamoto, “Structure and properties of nanocomposites based on poly(butylene succinate) and organically modified montmorillonite,” *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 102, no. 1, pp. 777–785, Oct. 2006, doi: 10.1002/app.23940.
- [19] Merve Çetintaş, “In-Situ Polymerization Of Polystyrene-Clay Nanocomposites ,” İstanbul, 2011.
- [20] Ravi Babu Valapa, Sravanthi Loganathan, G. Pugazhenthii, Sabu Thomas, and T.O. Varghese1, “An Overview of Polymer/Clay Nanocomposites,” 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46153-5.00002-1>.
- [21] T. J. Pinnavaia and G. W. , Beall, *Polymer-Clay Nanocomposites*. New York: John Wiley, 2000.
- [22] E. Alver, A. Ü. Metin, and H. Çiftçi, “Synthesis and Characterization of Chitosan/Polyvinylpyrrolidone/Zelite Composite by Solution Blending Method,” *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, vol. 24, no. 6, pp. 1048–1054, Nov. 2014, doi: 10.1007/s10904-014-0087-z.
- [23] Sevim İşçi, “Kil/Pva ve Organokil/PVA Nanokompozitlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu,” İstanbul, 2007.

- [24] A. Dantas de Oliveira and C. Augusto Gonçalves Beatrice, “Polymer Nanocomposites with Different Types of Nanofiller,” in *Nanocomposites - Recent Evolutions*, IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/intechopen.81329.
- [25] Akıncı Ö., “Seramik Killeri ve Jeolojisi,” *Maden Tetkik Arama Dergisi*, pp. 63–72, 1968.
- [26] E. Günister, “Na-aktif Bentonit-su Sisteminde Partikül Etkileşimleri Üzerine Bddacl Ve Dtabr Katyonik Yüzey Aktiflerinin Etkisinin Reolojik Ve Elektrokinetik Yöntemlerle İncelenmesi,” İstanbul, 2004.
- [27] E. Grim, “Clay Mineralogy,” in *McGraw-Hill Book*, New York, 1953.
- [28] R. Grimshaw and A. B. Searle, *The chemistry and physics of clays and allied ceramic materials*. London: Benn, 1971.
- [29] Ebru Günister Canbaz, “Biyopolimer/Kil Nanokompozitlerinin Üretimi Ve Karakterizasyonu ,” İstanbul, 2008.
- [30] Anonim, “Toprak Kolloidleri,” *Ankara Üniversitesi*. www.agri.ankara.edu.tr/soil_sciences/1248_toprak_kolloidleri.pdf (accessed Dec. 12, 2021).
- [31] H. D. Chapman, “Cation-Exchange Capacity,” in *Methods of soil analysis, Chemical and microbiological properties*, vol. 2, Norman A. G, Ed. 2016, pp. 891–901. doi: 10.2134/agronmonogr9.2.c6.
- [32] Ayla Çalıklı, “Nanokil-Polimer Kompozitlerinin Sentez Ve Karakterizasyonu ,” Ankara, 2010.
- [33] T. Mandalia and F. Bergaya, “Organo clay mineral–melted polyolefin nanocomposites Effect of surfactant/CEC ratio,” *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, vol. 67, no. 4, pp. 836–845, Apr. 2006, doi: 10.1016/j.jpcs.2005.12.007.
- [34] S. İşçi, Ö. I. Ece, and N. Güngör, “Characterization of Rheology, Electrokinetic Properties, and Surface Micromorphology of DTABr-MMT and CPBr-MMT Organoclays,” *Journal of Composite Materials*, vol. 40, no. 12, pp. 1105–1115, Jun. 2006, doi: 10.1177/0021998305057369.

- [35] Hendricks Sterling B., “Crystal Structures of the Clay Mineral Hydrates,” *Nature*, vol. 142, no. 3583, pp. 38–38, Jul. 1938, doi: 10.1038/142038a0.
- [36] M. Massaro, C. G. Colletti, G. Lazzara, S. Milioto, R. Noto, and S. Riela, “Halloysite nanotubes as support for metal-based catalysts,” *Journal of Materials Chemistry A*, vol. 5, no. 26, pp. 13276–13293, 2017, doi: 10.1039/C7TA02996A.
- [37] L. Guimarães, A. N. Enyashin, G. Seifert, and H. A. Duarte, “Structural, Electronic, and Mechanical Properties of Single-Walled Halloysite Nanotube Models,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 114, no. 26, pp. 11358–11363, Jul. 2010, doi: 10.1021/jp100902e.
- [38] G. J. Churchman, T. J. Davy, L. A. G. Aylmore, R. J. Gilkes, and P. G. Self, “Characteristics of fine pores in some halloysites,” *Clay Minerals*, vol. 30, no. 2, pp. 89–98, Jun. 1995, doi: 10.1180/claymin.1995.030.2.01.
- [39] P. Pasbakhsh, G. J. Churchman, and J. L. Keeling, “Characterisation of properties of various halloysites relevant to their use as nanotubes and microfibre fillers,” *Applied Clay Science*, vol. 74, pp. 47–57, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.clay.2012.06.014.
- [40] E. Joussein, S. Petit, J. Churchman, B. Theng, D. Righi, and B. Delvaux, “Halloysite clay minerals — a review,” *Clay Minerals*, vol. 40, no. 4, pp. 383–426, Dec. 2005, doi: 10.1180/0009855054040180.
- [41] E. Abdullayev, R. Price, D. Shchukin, and Y. Lvov, “Halloysite Tubes as Nanocontainers for Anticorrosion Coating with Benzotriazole,” *ACS Applied Materials & Interfaces*, vol. 1, no. 7, pp. 1437–1443, Jul. 2009, doi: 10.1021/am9002028.
- [42] S. Deng, J. Zhang, L. Ye, and J. Wu, “Toughening epoxies with halloysite nanotubes,” *Polymer*, vol. 49, no. 23, pp. 5119–5127, Oct. 2008, doi: 10.1016/j.polymer.2008.09.027.
- [43] S. R. Levis and P. B. Deasy, “Characterisation of halloysite for use as a microtubular drug delivery system,” *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 243, no. 1–2, pp. 125–134, Aug. 2002, doi: 10.1016/S0378-5173(02)00274-0.

- [44] S. Lee and S. Kim, "Adsorption of naphthalene by HDTMA modified kaolinite and halloysite," *Applied Clay Science*, vol. 22, no. 1–2, pp. 55–63, Nov. 2002, doi: 10.1016/S0169-1317(02)00113-8.
- [45] A. F. Gualtieri, "Synthesis of sodium zeolites from a natural halloysite," *Physics and Chemistry of Minerals*, vol. 28, no. 10, pp. 719–728, Nov. 2001, doi: 10.1007/s002690100197.
- [46] S. C. Tjong, "Structural and mechanical properties of polymer nanocomposites," *Materials Science and Engineering: R: Reports*, vol. 53, no. 3–4, pp. 73–197, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.mser.2006.06.001.
- [47] P. Yuan, D. Tan, and F. Annabi-Bergaya, "Properties and applications of halloysite nanotubes: recent research advances and future prospects," *Applied Clay Science*, vol. 112–113, pp. 75–93, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.clay.2015.05.001.
- [48] H. Fu, Y. Wang, X. Li, and W. Chen, "Synthesis of vegetable oil-based waterborne polyurethane/silver-halloysite antibacterial nanocomposites," *Composites Science and Technology*, vol. 126, pp. 86–93, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.compscitech.2016.02.018.
- [49] P. Krishnaiah, C. T. Ratnam, and S. Manickam, "Development of silane grafted halloysite nanotube reinforced polylactide nanocomposites for the enhancement of mechanical, thermal and dynamic-mechanical properties," *Applied Clay Science*, vol. 135, pp. 583–595, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.clay.2016.10.046.
- [50] Y. Joo *et al.*, "Aggregation and Stabilization of Carboxylic Acid Functionalized Halloysite Nanotubes (HNT-COOH)," *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 116, no. 34, pp. 18230–18235, Aug. 2012, doi: 10.1021/jp3038945.
- [51] Damien M. Marquis, Éric Guillaume, and Carine Chivas-Joly, "Properties of Nanofillers in Polymer.," in *Nanocomposites and Polymers with Analytical Methods*, France, 2011, pp. 216–282.
- [52] Anand Narayanan A G, Rajesh Babu, and R. Vasanthakumari, "Studies On Halloysite Nanotubes(Hnt) Natural Rubber Nanocomposites For

- Mechanical Thermal And Wear Properties ,” *International Journal of Engineering Research & Technology (IJERT)*, vol. 5, no. 3, Mar. 2019.
- [53] P. Zhou and Y. Deng, “Preparation of Polymers and its Applications: Maleic Anhydride,” *Chemical Journal of Chinese Universities* , 1998.
- [54] J. S. Plotkin, H. J. Coleman, A. Coker, and M. Denye, “Maleic anhydride process technology (including comparison of fixed, fluid, and transport bed reactors, and solvent and aqueous recovery techniques), production costs, and regional supply/demand forecasts.,” 2009.
- [55] Ayşe Ecem Akgül, “Akrilamid - Maleik Anhidrit Kopolimer Sentezi Ve Monomer Bileşim Oranlarının Belirlenmesi ,” Balıkesir, 2019.
- [56] Popescu I., Suflet DM., Pelin IM., and Chitanu GC., “Biomedical applications of maleic anhydride copolymers,” *Rev Roum Chim*, vol. 56, no. 3, pp. 173–188, 2011.
- [57] B. M. Culbertson, “Maleic anhydride uses in resins and polymers,” *Catalysis Today*, vol. 1, no. 5, pp. 609–629, Jan. 1987, doi: 10.1016/0920-5861(87)85007-1.
- [58] G. , O. Atıcı, A. Akar, and R. Rahimian, “Modification of Poly(maleic anhydride-co-styrene) with Hydroxyl Containing Compounds,” *Turk J Chem*, vol. 25, pp. 259–266, 2001.
- [59] Frank R. Mayo and Frederick M. Lewis, “Copolymerization, The Relation Between Structure and Reactivity of Monomers in Copolymerization,” *Journal of the American Chemical Society*, vol. 70, no. 4, pp. 1529–1533, 1948.
- [60] J. W. Lehman, “A problem-solving approach to the laboratory course.,” in *Operational organic chemistry*, N.J: Pearson Prentice Hall, 2009.
- [61] J. M. G. Cowie, “Radical Initiated Alternating Copolymerization,” in *In Alternating Copolymers*, New York: Ed.; Plenum, 1985.
- [62] R. Cais, R. Farmer, D. Hill, and J. O’Donnell, “An analysis of the complex participation model for free-radical copolymerization,” *Macromolecules*, vol. 12, no. 5, pp. 835–839, 1979.

- [63] G. B. Butler, J. T. Badgett, and M. Sharabash, "Characterization of the Charge Transfer Complex from Furan and Maleic Anhydride and the Alternating Copolymer," *Journal of Macromolecular Science: Part A - Chemistry*, vol. 4, no. 1, pp. 51–63, Jan. 1970, doi: 10.1080/00222337008060965.
- [64] S. Kim, J.-H. Kim, O. Jeon, I. C. Kwon, and K. Park, "Engineered polymers for advanced drug delivery," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 71, no. 3, pp. 420–430, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.ejpb.2008.09.021.
- [65] B. Aslan, B. Ozpolat, A. K. Sood, and G. Lopez-Berestein, "Nanotechnology in cancer therapy," *Journal of Drug Targeting*, vol. 21, no. 10, pp. 904–913, Dec. 2013, doi: 10.3109/1061186X.2013.837469.
- [66] G. Z. Kyzas and D. N. Bikiaris, "Molecular Imprinting for High-Added Value Metals: An Overview of Recent Environmental Applications," *Advances in Materials Science and Engineering*, vol. 2014, pp. 1–8, 2014, doi: 10.1155/2014/932637.
- [67] R. Duncan, "The dawning era of polymer therapeutics," *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 2, no. 5, pp. 347–360, May 2003, doi: 10.1038/nrd1088.
- [68] R. Singh and J. W. Lillard, "Nanoparticle-based targeted drug delivery," *Experimental and Molecular Pathology*, vol. 86, no. 3, pp. 215–223, Jun. 2009, doi: 10.1016/j.yexmp.2008.12.004.
- [69] M. Liu, H. Du, W. Zhang, and G. Zhai, "Internal stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery: Design strategies and applications," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 71, pp. 1267–1280, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.msec.2016.11.030.
- [70] M. Liu, Z. Jia, D. Jia, and C. Zhou, "Recent advance in research on halloysite nanotubes-polymer nanocomposite," *Progress in Polymer Science*, vol. 39, no. 8, pp. 1498–1525, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2014.04.004.

- [71] H. Lun, J. Ouyang, and H. Yang, "Natural halloysite nanotubes modified as an aspirin carrier," *RSC Adv.*, vol. 4, no. 83, pp. 44197–44202, 2014, doi: 10.1039/C4RA09006C.
- [72] A. Ghebaur, S. A. Garea, and H. Iovu, "New polymer–halloysite hybrid materials—potential controlled drug release system," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 436, no. 1–2, pp. 568–573, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.07.014.
- [73] K. M. Rao, S. Nagappan, D. J. Seo, and C.-S. Ha, "pH sensitive halloysite-sodium hyaluronate/poly(hydroxyethyl methacrylate) nanocomposites for colon cancer drug delivery," *Applied Clay Science*, vol. 97–98, pp. 33–42, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.clay.2014.06.002.
- [74] D. B. Longley, D. P. Harkin, and P. G. Johnston, "5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies," *Nature Reviews Cancer*, vol. 3, no. 5, pp. 330–338, May 2003, doi: 10.1038/nrc1074.
- [75] A. Correia, D. Silva, A. Correia, M. Vilanova, F. Gärtner, and N. Vale, "Study of New Therapeutic Strategies to Combat Breast Cancer Using Drug Combinations," *Biomolecules*, vol. 8, no. 4, p. 175, Dec. 2018, doi: 10.3390/biom8040175.
- [76] Gizem Üner, "3-Aminopropiltrioksasilan (Apts) İle Modifiye Polimer/Halloysit Nanotüplerinin Tasarımı, Sentezi Ve Karakterizasyonu ," Ankara, 2017.
- [77] E. Abdullayev and Y. Lvov, "Clay nanotubes for corrosion inhibitor encapsulation: release control with end stoppers," *Journal of Materials Chemistry*, vol. 20, no. 32, p. 6681, 2010, doi: 10.1039/c0jm00810a.
- [78] H. Alamri and I. M. Low, "Effect of water absorption on the mechanical properties of nano-filler reinforced epoxy nanocomposites," *Materials & Design*, vol. 42, pp. 214–222, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.matdes.2012.05.060.
- [79] V. Vergaro, Y. M. Lvov, and S. Leporatti, "Halloysite Clay Nanotubes for Resveratrol Delivery to Cancer Cells," *Macromolecular Bioscience*, vol. 12, no. 9, pp. 1265–1271, Sep. 2012, doi: 10.1002/mabi.201200121.

- [80] M. Geszke-Moritz and M. Moritz, "APTES-modified mesoporous silicas as the carriers for poorly water-soluble drug. Modeling of diflunisal adsorption and release," *Applied Surface Science*, vol. 368, pp. 348–359, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.apsusc.2016.02.004.
- [81] G. Cavallaro, G. Lazzara, S. Milioto, and F. Parisi, "Halloysite Nanotubes for Cleaning, Consolidation and Protection," *The Chemical Record*, vol. 18, no. 7–8, pp. 940–949, Jul. 2018, doi: 10.1002/tcr.201700099.
- [82] V. Vahedi and P. Pasbakhsh, "Instrumented impact properties and fracture behaviour of epoxy/modified halloysite nanocomposites," *Polymer Testing*, vol. 39, pp. 101–114, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.polymertesting.2014.07.017.
- [83] P. Sadeh, I. Najafipour, and M. Gholami, "Adsorption kinetics of halloysite nanotube and modified halloysite at the Palm oil-water interface and Pickering emulsion stabilized by halloysite nanotube and modified halloysite nanotube," *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 577, pp. 231–239, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.colsurfa.2019.05.034.
- [84] C. Venkatesh, O. Clear, I. Major, J. G. Lyons, and D. M. Devine, "Faster Release of Lumen-Loaded Drugs than Matrix-Loaded Equivalent in Polylactic Acid/Halloysite Nanotubes," *Materials*, vol. 12, no. 11, p. 1830, Jun. 2019, doi: 10.3390/ma12111830.
- [85] P. Yuan, P. D. Southon, Z. Liu, and C. J. Kepert, "Organosilane functionalization of halloysite nanotubes for enhanced loading and controlled release," *Nanotechnology*, vol. 23, no. 37, p. 375705, Aug. 2012, doi: 10.1088/0957-4484/23/37/375705.
- [86] G. Biddeci *et al.*, "Halloysite nanotubes loaded with peppermint essential oil as filler for functional biopolymer film," *Carbohydrate Polymers*, vol. 152, pp. 548–557, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.carbpol.2016.07.041.
- [87] Ch. Weigel and R. Kellner, "FTIR-ATR-spectroscopic investigation of the silanization of germanium surfaces with 3-aminopropyltriethoxysilane," *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, vol. 335, no. 7, pp. 663–668, Dec. 1989, doi: 10.1007/BF01204067.

- [88] P. Pasbakhsh, H. Ismail, M. N. A. Fauzi, and A. A. Bakar, "Influence of maleic anhydride grafted ethylene propylene diene monomer (MAH-g-EPDM) on the properties of EPDM nanocomposites reinforced by halloysite nanotubes," *Polymer Testing*, vol. 28, no. 5, pp. 548–559, Aug. 2009, doi: 10.1016/j.polymertesting.2009.04.004.
- [89] Y. Zhang, Y. Xie, A. Tang, Y. Zhou, J. Ouyang, and H. Yang, "Precious-Metal Nanoparticles Anchored onto Functionalized Halloysite Nanotubes," *Industrial & Engineering Chemistry Research*, vol. 53, no. 13, pp. 5507–5514, Apr. 2014, doi: 10.1021/ie404326j.
- [90] H. Hemmatpour, V. Haddadi-Asl, and H. Roghani-Mamaqani, "Synthesis of pH-sensitive poly (N,N-dimethylaminoethyl methacrylate)-grafted halloysite nanotubes for adsorption and controlled release of DPH and DS drugs," *Polymer*, vol. 65, pp. 143–153, May 2015, doi: 10.1016/j.polymer.2015.03.067.
- [91] A. F. Peixoto, A. C. Fernandes, C. Pereira, J. Pires, and C. Freire, "Physicochemical characterization of organosilylated halloysite clay nanotubes," *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 219, pp. 145–154, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.micromeso.2015.08.002.
- [92] Y. Lvov and E. Abdullayev, "Functional polymer–clay nanotube composites with sustained release of chemical agents," *Progress in Polymer Science*, vol. 38, no. 10–11, pp. 1690–1719, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2013.05.009.
- [93] R. Arat and N. Uyanık, "Surface Modification of Nanoclays with Styrene-Maleic Anhydride Copolymers," *Natural Resources*, vol. 08, no. 03, pp. 159–171, 2017, doi: 10.4236/nr.2017.83011.
- [94] R. Arat and N. Uyanık, "Study of the morphological and thermal properties of polystyrene nanocomposites based on modified halloysite nanotubes with styrene-maleic anhydride copolymers," *Materials Today Communications*, vol. 13, pp. 255–262, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.mtcomm.2017.10.011.
- [95] L. N. Carli, T. S. Daitx, G. v. Soares, J. S. Crespo, and R. S. Mauler, "The effects of silane coupling agents on the properties of PHBV/halloysite

- nanocomposites,” *Applied Clay Science*, vol. 87, pp. 311–319, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.clay.2013.11.032.
- [96] W. Jinhua *et al.*, “Rapid adsorption of Cr (VI) on modified halloysite nanotubes,” *Desalination*, vol. 259, no. 1–3, pp. 22–28, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.desal.2010.04.046.
- [97] L. Noein, V. Haddadi-Asl, and M. Salami-Kalajahi, “Grafting of pH-sensitive poly (N,N-dimethylaminoethyl methacrylate-co-2-hydroxyethyl methacrylate) onto HNTS *via* surface-initiated atom transfer radical polymerization for controllable drug release,” *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, vol. 66, no. 3, pp. 123–131, Feb. 2017, doi: 10.1080/00914037.2016.1190927.
- [98] Bhuvana S. and Prabakaran M., “Synthesis and Characterisation of Polyamide / Halloysite Nanocomposites Prepared by Solution Intercalation Method,” *Nanoscience and nanotechnology*, vol. 4, no. 3, pp. 44–51, 2014.
- [99] H. K. Can, Z. M. O. Rzaev, and A. Güner, “Hydrogen (H)-complex formation of maleic anhydride–acrylic acid (methyl acrylate) monomer system,” *Journal of Molecular Liquids*, vol. 111, no. 1–3, pp. 77–84, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.molliq.2003.12.011.
- [100] H. K. Can, A. L. Doğan, Z. M. O. Rzaev, A. H. Uner, and A. Güner, “Synthesis, characterization, and antitumor activity of poly(maleic anhydride-co-vinyl acetate-co-acrylic acid),” *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 100, no. 5, pp. 3425–3432, Jun. 2006, doi: 10.1002/app.21834.
- [101] C. Lam, J. T. James, R. McCluskey, S. Arepalli, and R. L. Hunter, “A Review of Carbon Nanotube Toxicity and Assessment of Potential Occupational and Environmental Health Risks,” *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 36, no. 3, pp. 189–217, Jan. 2006, doi: 10.1080/10408440600570233.
- [102] D. Pedrazzoli, A. Pegoretti, R. Thomann, J. Kristóf, and J. Karger-Kocsis, “Toughening linear low-density polyethylene with halloysite nanotubes,” *Polymer Composites*, vol. 36, no. 5, pp. 869–883, May 2015, doi: 10.1002/pc.23006.

- [103] C. Liu, Y. Luo, Z. Jia, S. Li, B. Guo, and D. Jia, "Structure and Properties of Poly(vinyl chloride)/Halloysite Nanotubes Nanocomposites," *Journal of Macromolecular Science, Part B*, vol. 51, no. 5, pp. 968–981, May 2012, doi: 10.1080/00222348.2011.564106.
- [104] R. Hasanzadeh, P. N. Moghadam, N. Samadi, and S. Asri-Rezaei, "Removal of heavy-metal ions from aqueous solution with nanochelating resins based on poly(styrene- *alt* -maleic anhydride)," *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 127, no. 4, pp. 2875–2883, Feb. 2013, doi: 10.1002/app.36793.
- [105] Eman Abo-Baker, Said S. Elkholy, and Maher Z. Elsabee, "Modified Poly (Styrene Maleic Anhydride) Copolymer for the Removal of Toxic Metal Cations from Aqueous Solutions," *American Journal of Polymer Science*, vol. 5, no. 3, pp. 55–64, 2015.
- [106] P. N. Moghadam, R. Hasanzadeh, F. Fathi, and N. Nasr, "Comparative Study for Adsorption of Al(III) Ions from Aqueous Solutions with Series of Nano Functional Copolymers," *Journal of Macromolecular Science, Part A*, vol. 50, no. 12, pp. 1167–1181, Jan. 2013, doi: 10.1080/10601325.2014.843390.
- [107] N. Samadi, R. Ansari, and B. Khodavirdilo, "Removal of Copper ions from aqueous solutions using polymer derivations of poly (styrene-*alt*-maleic anhydride)," *Egyptian Journal of Petroleum*, vol. 26, no. 2, pp. 375–389, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.ejpe.2016.05.010.
- [108] I. Kaur, N. Kumari, and B. Singh, "Synthesis and Characterization of Acrylic acid Grafted Styrene- Maleicanhydride Copolymer," 2012.
- [109] M. Du, B. Guo, and D. Jia, "Thermal stability and flame retardant effects of halloysite nanotubes on poly(propylene)," *European Polymer Journal*, vol. 42, no. 6, pp. 1362–1369, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2005.12.006.
- [110] S. Kavlak, H. Kaplan Can, Z. M. O. Rzaev, and A. Güner, "Thermal properties of poly(maleic anhydride-*alt*-acrylic acid) in the presence of certain metal chlorides," *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 100, no. 5, pp. 3926–3930, Jun. 2006, doi: 10.1002/app.22780.

- [111] R. S. Tıǧlı Aydın and M. Pulat, “5-Fluorouracil Encapsulated Chitosan Nanoparticles for pH-Stimulated Drug Delivery: Evaluation of Controlled Release Kinetics,” *Journal of Nanomaterials*, vol. 2012, pp. 1–10, 2012, doi: 10.1155/2012/313961.
- [112] A. Anitha, N. Deepa, K. P. Chennazhi, V.-K. Lakshmanan, and R. Jayakumar, “Combinatorial anticancer effects of curcumin and 5-fluorouracil loaded thiolated chitosan nanoparticles towards colon cancer treatment,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, vol. 1840, no. 9, pp. 2730–2743, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.bbagen.2014.06.004.
- [113] D. Sivanesan, R. P. Arun, and R. S. Verma, “Effect of salinomycin on EMT and stemness pathways in 5-FU-resistant breast cancer,” *Advances in Cancer Biology - Metastasis*, vol. 1, p. 100004, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.adcanc.2021.100004.
- [114] P. Wang, Y. Du, and J. Wang, “Identification of breast cancer subtypes sensitive to HCQ-induced autophagy inhibition,” *Pathology - Research and Practice*, vol. 215, no. 10, p. 152609, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.prp.2019.152609.