

**T.C.
UŞAK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**POLİ(N-SİKLOHEKZİLAKRİLAMİT)/ORGANOKİL NANOKOMPOZİTLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE SİTOTOKSİK UYGULAMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAHAR VURGUN

AĞUSTOS 2019

UŞAK

**T.C.
UŞAK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜŐÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**POLİ(N-SİKLOHEKZİLAKRİLAMİT)/ORGANOKİL NANOKOMPOZİTLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE SİTOTOKSİK UYGULAMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAHAR VURGUN

UŞAK 2019

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Bahar VURGUN



POLİ(N-SİKLOHEKZİLAKRİLAMİT)/ORGANOKİL NANOKOMPOZİTLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE SİTOTOKSİK UYGULAMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Bahar VURGUN

UŞAK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağustos 2019

ÖZET

Bu çalışmada, amit içerikli bir monomer olan N-Sikloheksilakrilamid monomeri, sikloheksilaminin trietilamin ve akrilklorürlü ortamındaki reaksiyonundan sentezlenmiştir. N-Sikloheksilakrilamid monomerinin nano-doldurucu destek maddesi olarak Nanokil 1-135 organokili kullanılarak nanokompozitleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Sentezlenen monomer ve nanokompozitlerin ilgili karakterizasyonlarında FTIR, ¹H ve ¹³C-NMR, XRD, SEM ve termal olarak TGA teknikleri kullanılmıştır. Nanokompozit sentezi yerinde (İn-Situ) polimerizasyon yöntemiyle yapılmış olup, polimer matrisinde kil oranı %3 ve %5 seviyesinde nanokompozit morfolojisinin eksfoliye (dağılmış)/ interkale (aralanmış) yapıda olduğu XRD ve SEM ölçümlerinden gözlemlenmiştir. Nanokompozitlerin termal kararlılığının arttığı, kompozitteki kil miktarı artışıyla da gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu çalışmada kullanılan organokil ve polimer-kil nanokompozitinin HeLa hücre hatlarında, antikanser aktivite özellik gösterdiği görülmüştür.

Bilim Kodu Kimya Anabilim Dalı

Anahtar Kelimeler N-Sikloheksilakrilamid, organokil, polimer-kil nanokompozit, sentez ve karakterizasyon, termal kararlılık, HeLa Hücresi.

Sayfa Adedi 67

Tez Yöneticisi Doç. Dr. Nevin ÇANKAYA

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND CYTOTOXIC APPLICATION OF
POLY(N-CYCLOHEXYLACRYLAMIDE)/ORGANOCLAY NANOCOMPOSITES**

(M. Sc. Thesis)

Bahar VURGUN

**UNIVERSITY OF UŞAK
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

August 2019

ABSTRACT

In this study, N-cyclohexylacrylamide monomer, an amide containing monomer, was synthesized from the reaction of cyclohexylamine in triethylamine and acryloyl chloride medium. Nanocompositions of N-cyclohexylacrylamide monomer were synthesized and characterized using Nanoclay 1-135 organoclay as the nano-filler support material. FTIR, ¹H and ¹³C-NMR, XRD, SEM and thermally TGA techniques were used for the related characterization of synthesized monomer and nanocomposites. Nanocomposite synthesis was carried out by In-Situ polymerization method, it was observed from XRD and SEM measurements that nanocomposite morphology was exfoliated/intercalated in clay matrix at 3% and 5% level. It has been observed that the thermal stability of the nanocomposites is increased by increasing the amount of clay in the nanocomposite. In addition, the organoclay and polymer-clay nanocomposite used in this study showed anticancer activity in HeLa cell lines.

Science Code Department of Chemistry

Keywords N-cyclohexylacrylamide, organoclay, polymer-clay nanocomposite, synthesis and characterization, thermal stability, HeLa Cell.

Page 67

Adviser Associate Prof. Dr. Nevin ÇANKAYA

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmam sűresince bilgisi ve tecrűbesiyle bana yűn veren deęerli hocam Doç. Dr. Nevin ÇANKAYA'ya, sonsuz teőekkűrlerimi sunarım. Çalıőmalarım boyunca bana destek olan ve her zaman desteklerini esirgemeyen deęerli annem Melahat VURGUN, babam İbrahim VURGUN ve kardeőim Orhan VURGUN'a çok teőekkűr ederim.

Bahar VURGUN



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ BİLDİRİMİ	ii
ÖZET	iii
TEŞEKKÜR	v
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÇİZELGELER	x
KISALTMALAR	xii
1. POLİMERLER	1
1.1. Polimerlerin Sınıflandırılması	1
1.1.1. Kimyasal Yapılarına Göre Polimerler	1
a) Organik Polimerler	1
b) İnorganik Polimerler	1
1.1.2. Bileşenlerin Kaynağına Göre Polimerler	1
a) Sentetik Polimerler	1
b) Doğal Polimerler	1
c) Yarı Sentetik Polimerler	2
1.1.3. Polimer Zincir Şekline Göre Polimerler	2
1.1.4. Isıl Davranışlarına Göre Polimerler	2
a) Termoplastik Polimerler	2
b) Termoset Polimerler	3
1.1.5. Polimer Zincirinin Düzenlenişine Göre Polimerler	3
1.1.6. Tekrarlanan Birimin Bileşimine Göre Polimerler	4
a) Poliesterler	4
b) Poliamidler	4
c) Poliakrilatlar	4
1.1.7. Monomer Çeşitlerine Göre Polimerler	4
2. KİLLER	6
3. POLİMER/KİL NANOKOMPOZİTLER	8
3.1. Polimer Kompozitler	8
3.2. Polimer Nanokompozitler	9
3.3. Polimer-Kil Nanokompozit Sentez Yöntemleri	11
3.3.1. Yerinde (İn-Situ) Polimerizasyon	11

3.3.2. Çözeltilerde Harmanlama Yöntemi	12
3.3.3. Eriyikte Harmanlama Yöntemi.....	13
4.KANSER	15
4.1. Serviks Kanseri	17
4.2. HeLa Hücresi..	19
5.LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....	22
6.MATERYAL VE METOT	27
6.1. Materyal	27
6.1.1. Kullanılan Araç-Gereç ve Cihazlar	27
6.1.2. Hücre Çalışması İçin Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Araçları.....	28
6.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	28
6.2. Kullanılan Cihazlar ve Yöntemler.....	31
6.2.1. Spektroskopik Karakterizasyon.....	31
6.2.2. XRD Analizi.....	31
6.2.3. SEM Analizi	31
6.2.4. Termal Analiz.....	32
6.2.5. Poli(N-Sikloheksilakrilamit)/Organokil Nanokompozitlerinin Sitotoksikite Analizi .	32
6.3. Deneysel Çalışmalar.....	33
6.3.1. N-Sikloheksilakrilamit(NCA) Monomerinin Sentezi.....	33
6.3.2. Poli(N-Sikloheksilakrilamit)/Organokil Nanokompozitlerinin Sentezi.....	34
7.ARAŞTIRMA BULGULARI	35
7.1. N-Sikloheksilakrilamit Monomerinin Spektroskopik Karakterizasyonu	35
7.2. Poli(N-Sikloheksilakrilamit)/Organokil Nanokompozitlerinin Karakterizasyonu	37
7.3. FTIR Spektrumları.....	37
7.4. XRD Bulguları	39
7.5. SEM Analiz Bulguları.....	41
7.5.1. Nanokil 1-135 Organokilinin SEM Bulguları	41
7.5.2. Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitlerinin SEM Bulguları.....	41
7.6. Termal Bulgular	42
7.6.1. Nanokil 1-135 Organokilinin Termal Analizi	43
7.6.2. %5 Kil Katkılı Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitinin HeLa Hücre Hattı Çalışması..	44
7.7. HeLa Hücre Hattında Antiproliferatif Aktivite Çalışması.....	46
7.7.1. Nanokil 1-135 Organokilinin HeLa Hücre Hattı Çalışması	46
7.7.2. Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitlerinin Termal Analizi.....	47

8. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	48
KAYNAKÇA	50
ÖZGEÇMİŞ	53



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı polimerlerin yapısı	2
Şekil 2. Termoplastik polimerlerin yapısı	3
Şekil 3. Termoset polimerin yapısı.....	3
Şekil 4. Örnek polimer zinciri üstündeki kristal ve amorf yapılar	4
Şekil 5. Monomer çeşitlerine göre polimer türleri	5
Şekil 6. Kilin Tetrahedral ve Oktahedral Yapısı	6
Şekil 7. Kilin Kristal Yapısı	7
Şekil 8. İn-situ polimerizasyon tekniği.....	12
Şekil 9. Çözelti tekniği ile polimer nanokompozit hazırlanması.....	13
Şekil 10. Eriyik harmanlama prosesi.....	14
Şekil 11. Yaş Aralığına Göre Erkeklerdeki 10 Kanser Türü.....	16
Şekil 12. Yaş Aralığına Göre Kadınlardaki 10 Kanser Türü.....	16
Şekil 13. Serviks Kanseri Oluşum Aşamaları.....	18
Şekil 14. HeLa Kanser Hücre Hattının Mikroskopik Görüntüsü.....	20
Şekil 15. HeLa Hücrelerinin Mültifoton Florasan Görüntüsü.....	20
Şekil 16. Nanokil1-135'in XRD analizi tabakalarındaki mesafe.....	29
Şekil 17. Nanokil 1-135 (Cloisite 10A)'nın kimyasal modifikatörü.....	30
Şekil 18. XXT' nin HeLa Hücreleri Üzerindeki Antiproliferatif Etkileri.....	33
Şekil 19. N-Sikloheksilakrilamid monomerinin sentezi.....	34
Şekil 20. N-Sikloheksilakrilamid monomerinin FTIR spektrumu.....	35
Şekil 21. N-Sikloheksilakrilamid monomerinin 1H-NMR spektrumu.....	36
Şekil 22. N-Sikloheksilakrilamid monomerinin 13C-NMR spektrumu.....	36
Şekil 23. Nanokil 1-135 Organokilinin FTIR Spektrumu.....	38
Şekil 24. %3'lük Poli (N-Sikloheksilakrilamid)/Organokil Nanokompozitinin FTIR Spektrumu.....	38
Şekil 25. %5'lik Poli (N-Sikloheksilakrilamid)/Organokil nanokompozitinin FTIR Spektrumu.....	39
Şekil 26. Nanokil 1-135 Organokilinin XRD eğrisi.....	40
Şekil 27. %3 ve %5 kil katkılı Poli (NCA)/organokil nanokompozitlerinin XRD eğrileri.....	40
Şekil 28. Nanokil 1-135 organokilinin SEM görüntüleri.....	41

Şekil 29. SEM görüntüleri a) Poli (NCA)/ %3 organokil b) Poli (NCA)/ %5 organokil	
Nanokompozit	42
Şekil 30 Nanokil 1-135 organokilinin termal analizi.....	43
Şekil 31. %3 kil katkılı Poli(NCA)/organokil nanokompozitinin termal eğrileri.....	44
Şekil 32. %5 kil katkılı Poli(NCA)/organokil nanokompozitinin termal eğrileri.....	45
Şekil 33.Poli (NCA)/organokil nanokompozitlerinin TGA eğrileri.....	45
Şekil 34. HeLa hücrelerinde Nanokil 1-135 organokilinin sitotoksosite analizleri	47
Şekil 35. HeLa Hücrelerinde %5 Kil Katkılı Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitinin Sitotoksosite Analizleri.....	47



ÇİZELGE LİSTESİ

ÇİZELGE	Sayfa
Çizelge 1. XRD Tabakalar Arası Boyut-Mesafe Analizinin Değerler	29
Çizelge 2. Poli (NCA) ve Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitlerinin Termal Bozunma Değerleri.....	30
Çizelge 3. Poli(NCA)/Organokil Nanokompozitlerinin Termal Bozunma Değerleri	46



KISALTMALAR

AFM	Atomik kuvvet mikroskobu
BPO	Bezoilperoksit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DSC	Diferansiyel taramalı kalorimetre
DTA	Diferansiyel termal analiz
(Et)₃N	Trietilamin
FTIR	Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi
MMT	Montmorilonit
NCA	N-sikloheksilakrilamit
NMR	Nükleer manyetik rezonans
PMMA	Poli metilmetakrilat
SAXS	Küçük açılı x ışını açılımı
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
TEM	Geçirimli elektron mikroskobu
TGA	Termogravmetrik analiz
XRD	X ışını Kristalografisi

1. POLİMERLER

Polimerler, en basit tanımıyla doymamış yapıda bulunan küçük moleküllerin yapılarındaki pi bağları açılması sonucunda eşleşmemiş tek elektron bulunan komşu moleküllerin tek elektronları ortaklaşa kullanarak oluşturduğu büyük yapılu moleküllere denir [1]. Poli, Yunancada çok anlamına gelir. Tekrar eden birim anlamına gelen “mer” sözcüğü ile birleşerek, yüksek molekül kütleli maddelerin tanımlanmasında kullanılır. Polimerler çok sayıda tekrar eden “mer” veya “monomer” diye adlandırılan basit yapılardan oluşur [2].

1.1. Polimerlerin Sınıflandırılması

Polimerler farklı özelliklerinden yararlanarak geniş bir sınıflandırma ve uygulanma alanı bulunmaktadır.

1.1.1. Kimyasal Yapılarına Göre Polimerler

Organik ve inorganik olmak üzere iki bölümde incelenirler:

- a) **Organik Polimerler:** Organik yapılu moleküllerden oluşmuş polimerlere denir. Sentetik yapılu ve doğal yapılu polimerlerin büyük çoğunluğu organik polimerlerdir. Kollajen, jelatin, elastin, aktin, selüloz, nişasta, dekstran, kitin, kitosan, DNA ve RNA organik polimerlerdir [3].
- b) **İnorganik Polimerler:** Yapılarında ametal atomlarının yanında metal atomları da bulunduran polimerlerdir. İnorganik polimerlerde ana zincir yapısı, karbon atomuna bağlı bir yapı değildir. Organik polimerler yapılarına nazaran ısıya daha fazla dayanıklıdır ve sertliği daha fazladır [3].

1.1.2. Bileşenlerin Kaynağına Göre Polimerler

Sentetik yapılu polimerler ve doğal yapılu polimerler olmak üzere iki bölümde incelenir:

- a) **Sentetik Polimerler:** Endüstriyel olarak sentezlenen bu organik polimerlere polivinilklorür (PVC), polietilenteraftalat (PET), poliester (PES) örnek verilebilir.
- b) **Doğal Polimerler:** Biyoorganizmalarda kendiliğinden sentezlenen ve canlı hayatının devamı için önemli rol oynayan polimerler ürünlerin en çok bilinen örnekleri DNA, RNA, dekstran,

nişasta, polisakkaritler, lateks ağacından oluşan kauçuktur.

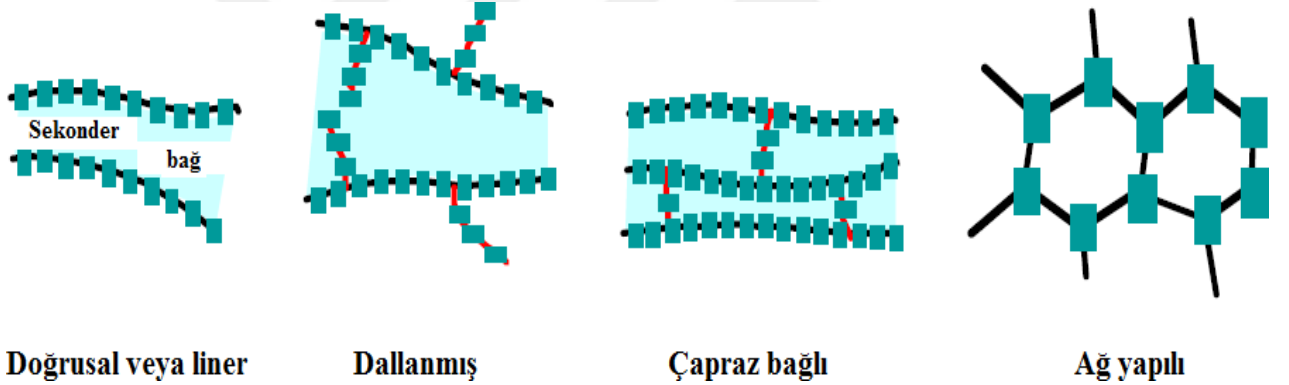
- c) **Yarı Sentetik polimerler:** Doğal polimerin yapılarının değiştirilmesiyle elde edilen polimerlerdir. Selüloz asetat, selüloz nitrat en bilinen örnekleridir [3].

1.1.3. Polimer Zincir Şekline Göre Polimerler

Polimerler zincir yapılarına göre 3 kısımda incelenir. Bunlar;

- ❖ Dallanmış,
- ❖ Çapraz Bağlı,
- ❖ Düz Zincirlidir.

Düz zincirli polimerlerde polimer zinciri üzerinde herhangi bir yan grup bulunmamaktadır. Polimer zinciriye lineer yapıda bulunur. Ana zincire yan grupların bağlanmasıyla dallanmış polimer yapısı oluşur. Ana zincirlerin birbirlerine ağ yapısı ile bağlanması sonucu çapraz bağlı polimer yapısı oluşur. Şekil 1’de zincir yapısına göre polimer gösterilmektedir [4].



Şekil 1. Doğrusal, Dallanmış Ve Çapraz Bağlı Polimerlerin Yapısı [5]

1.1.4. Isıl Davranışlarına Göre Polimerler

Termoset ve termoplastik olarak iki bölümde incelenir:

- a) **Termoplastik Polimerler:** Isıya maruz kalındığı zaman yumuşamaya uğrarlar ve akışkan özellik kazanırlar. Soğuğa maruz kalındığında sertleşirler ve katılaşır. Termoplastikler için bu olay tekrarlanan bir özellik olduğu bilinmektedir. Bu şekil değiştirme esnasında hiçbir kimyasal değişime uğradığı görülmektedir. Kimyasal üretiminde en çok kullanılan yöntem polimerizasyondur. Sıcaklık arttıkça moleküller arası bağların zayıfladığı görülmüştür. Birçok termoplastik polimerler doğrusal yapıda bir kısmı da dallanmış yapıda bulunmaktadır [5].

Şekil 2’de termoplastik polimerlerin şekli gösterilmektedir.



Şekil 2. Termoplastik Polimerlerin Yapısı [5]

- b) **Termoset Polimerler:** Sıcaklığı arttıkça akışkan özelliğini kaybederek katı faza geçiş görülür. Isıtılarak sertleştirilmesinin tekrarı mümkün değildir. Genellikle üretim yöntemi polikondenzasyondur. Isıtıldığında kovalent yapıli çapraz bağlar oluşur. Bu tür bağlanmada, ötelenme ve dönme hareketlerinin engellendiği görülmektedir. Daha dayanıklıdır ve aynı zaman da kırılığandır. Şekil 3’te termoset polimerin yapısı gösterilmektedir [5].

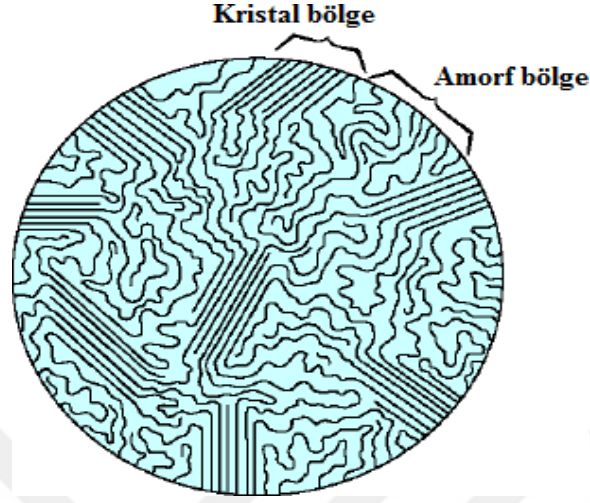


Şekil 3. Termoset Polimerin Yapısı

1.1.5. Polimer Zincirinin Düzenlenişine Göre Polimerler

Amorf polimer ve kristal polimer olarak iki bölümde incelenir. Tüm polimerde bu iki düzenlenme biçimlerinin her ikisi de farklı oranlarda bulunmaktadır. Amorf polimerlerde zincir yapısı yumak şeklinde bulunmaktadır. Polimer zincirlerinin paralel olarak sıralanmasıyla kristal polimer yapısı oluşur [1]. Şekil 4’te, amorf ve kristal yapıli polimerlerin yapısı gösterilmektedir.

Basit yapılı polimerler genelde kristal yapıda bulunmaktadır. Karmaşık yapılı polimerler amorf özellik taşımaktadır. Polimerlerin birçoğu, kristal düzeninde bir katı ile viskozitesi çok yüksek olan yani amorf halinin karışımı şeklinde bulunur [6].



Şekil 4. Örnek Polimer Zinciri Üstündeki Kristal Ve Amorf Yapılar [6]

1.1.6. Tekrarlanan Birimin Bileşimine Göre Polimerler

Tekrarlayan birim yapısına göre Poliester, poliamid, poliakrilat olarak sınıflandırılabilir.

a. Poliesterler: Yapısında karboksil grubu bulunduran organik asit ile alkol arasında meydana gelen kondenzasyon tepkimesi sonucu oluşan polimer yapılardır. Polietilen stearat, polietilen tereftalat bu sınıfın örneklerinden birkaç tanesidir.

b. Poliamidler: Kondenzasyon tepkimesinde alkol yerine aminlerin kullanılması sonucu oluşan amit yapıları polimer molekülleridir.

c. Poliakrilatlar: Akrilik asit ve bundan türetilmiş yapılar kullanılarak elde edilen polimer türleridir [7].

1.1.7. Monomer Çeşitlerine Göre Polimerler

Tek cins birimlerin biraraya gelmesiyle oluşan polimer zincir yapısı homopolimer olarak adlandırılır, yapısında farklı monomer türü bulunduran içeren polimerler yapıları ise kopolimer olarak adlandırılır. Farklı monomerlerin random biraraya gelerek düzensiz birleşmesi sonucu kopolimer yapısı oluşur. Bu kuralın istisnasına örnek olarak alternatif, blok, graft ve steroblok gösterilebilir. Alternatif kopolimerde monomer yapı birimleri ardı ardına gelir. Blok kopolimerlerde uzun segmentli farklı homopolimer yapıları bulunur. Graft kopolimer yapısında ana zincir homopolimer yapılıdır.

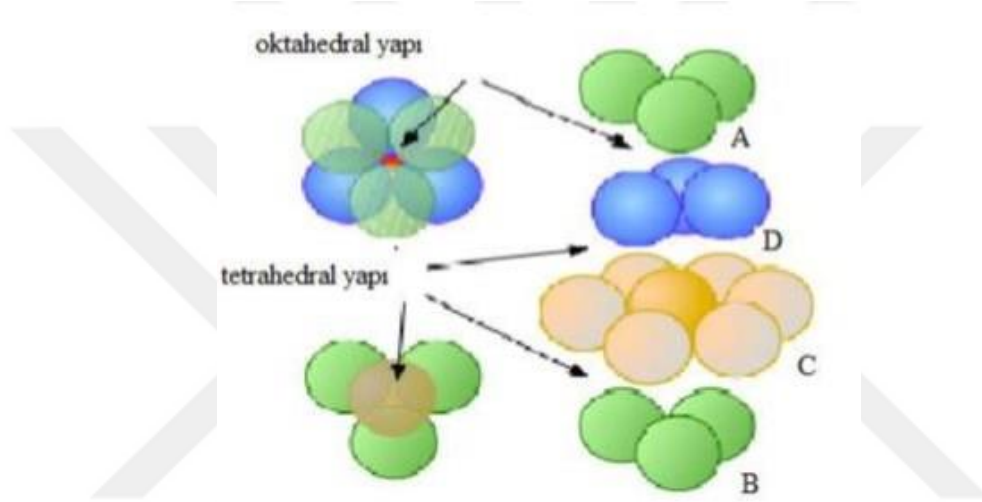
Yan grup olarak bağlanan yapı farklı bir homopolimer zincir yapısıdır. Şekil 5'te monomer çeşitlerine göre polimer türlerini göstermektedir [3].

- **Homopolimer** : -A-A-A-A-A-A-A-A-
- **Random kopolimer** : -A-B-B-A-B-A-A-B-
- **Alternatif kopolimer** : -A-B-A-B-A-B-A-B-
- **Blok kopolimer** : -A-A-A-A-B-B-B-B-
- **Graft kopolimer** :
-A-A-A-A-A-A-A-A-
|
B-B-B-B-B-

Şekil 5. Monomer Çeşitlerine Göre Polimer Türleri [3]

2. KİLLER

Kil, kayaların ve mineral içeren toprakların belirli şartlar altında yavaş aşınmasıyla oluşan, su içeren, feldspatların ayrışması veya volkanik kayaların çözünmesinden meydana gelen alüminyum silikat tuzlarına verilen isimdir. Killerin genel formülü $mAl_2O_3 \cdot nSiO_2 \cdot pH_2O$ 'dir. Kil mineralleri kafes şeklinde olan düzgün dört yüzlü ve düzgün sekiz yüzlü yapıya sahip yapılardır [8].



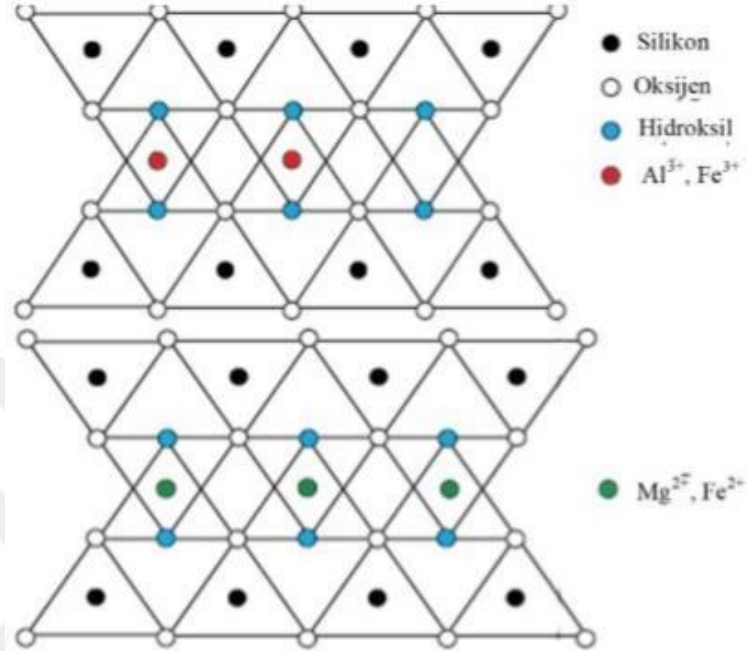
Şekil 6. Kilin Tetrahedral Ve Oktahedral Yapısı [9]

Kimyasal analizler sonucunda kil minerallerinin yapılarına bakıldığında ağırlıklı olarak;

- ❖ Silika,
- ❖ Alüminyum
- ❖ Su
- ❖ Belirli miktarlarda alkali ve toprak alkali metalleri bulunduğu bilinmektedir.

Kil minerallerinin farklı yapılarının olduğu ve özellikleri göstermedikleri bilinmektedir. Su ile etkileşime girdiğinde bazı kil türleri plastik özellik göstermemektedir. Fakat birçok özellik ve nicelik bakımından yapıları incelendiğinde kile benzediği için kil yapısında sınıflandırılmıştır. Parçacık boyutu olarak killer mikroskopla tanımlama sınırları dışında kalan 2 μm tane çapından küçük taneler içeren malzemeler olarak tanımlanmaktadır. Killer tabakalı yapıya sahiptirler. Killer çoğunlukla yüzey veya yüzeye yakın şartlarda 4–250°C arasında ısıl değişimler ya da kimyasal değişimler sonucu oluşmuştur [8-9].

Killer şişebilen ve şişmeyen olmak üzere doğada iki şekilde incelenmektedir. Smektit, fillosilikatlar, ve montmorillonit(MMT) killeri şişebilen killere denir. Talk, mika ve kaolin ise şişemeyen kil türlerine verilen isimdir Kil minerallerini kullanmadaki amaç farklı türlerdeki polimere, plastiklere ve reçine matrisine gelişmiş yapısal güçlülüğe sahip yeni nanokompozit malzemeler elisini sağlamaktır.



Şekil 7. Kilin Kristal Yapısı [9]

Killerin ayrıca insan sağlığına önemi çok büyüktür. Cilt sağlığı, Sindirim sistemi üzerindeki etkileri, Anemi, Ağız sağlığı, Bağışıklık sistemi, Suyu arıtması, kanser, Egzama, deri ve sedef hastalıklarının iyileştirmek amacıyla kullanılır. Kireçlenme, romatizma gibi rahatsızlıklarda etkileyici bir biçimde ağrı kesici ve iltihabı önlemek içinde kullanıldığı bilinmektedir.

3. POLİMER/KİL NANOKOMPOZİTLER

3.1. Polimer Kompozitler

Kompozit, birden fazla bileşimden oluşan ve bunu oluştururken de kendi özelliğini kaybetmeyen malzemeler için kullanılan bir terimdir. Makro boyutlarında malzemeler birleşerek bu yapıyı oluşturmaktadır.

Kompozit maddeler; kimyasal, fiziksel ve yapısal özellik bakımından farklı özelliğe sahip malzemelerin bir araya gelmesi sonucu oluşan sağlam yapılardır. Birden daha çok faza sahip olan katı maddelerdir [10]. Bu da kompozitleri, karışım ve alaşım gibi diğer birçok bileşimli sistemden farklı kılmaktadır. Kompozit malzemelerin üretilmesindeki amaç; kullanım alanlarını genişletmek için birbiri içerisinde çözünmeyen malzemelerin biraraya getirilmesidir. Kompozit malzemelerin temel olarak iki bileşen oluşturur.

- ❖ Matris malzeme (Polimer, metal ve metal alaşımları, seramik esaslı malzemeler)
- ❖ Takviye malzeme (Çelik, karbür, aramid, naylon vb.)

Kompozitlerin yaygın kullanım alanları vardır. Bunlardan bazıları; taşımacılık, inşaat, tekstil, polyester, savunma sanayi, uzay teknolojisi ve havacılık sektörü, otomotiv sektörü, ulaşım sektörü, sağlık sektörü başlıca kullanım alanlarıdır [10].

Kompozitler her bir bileşen için tek tek ulaşılmalarının zor olduğundan dolayı;

- ❖ Miktar,
- ❖ Mukavemet,
- ❖ Sağlamlık,
- ❖ Geçirgenlik,
- ❖ İletkenlik,
- ❖ Biyolojik çözünürlük ve
- ❖ Optik özellikler gibi bileşen madde özelliklerine ulaşmada kolaylık sağlamaktadır.

Kompozit madde, özel gereksinimleri karşılayacak şekilde belirli özelliklere sahip olarak tasarlanabilir. Kompozit bileşen maddelerin optimum dizaynı ve belirli bir mühendislik uygulamasına göre belirlenen özelliklere ulaşmak için üretim süreci çok önemlidir. Bir kompozit malzeme, bir katkı veya takviye elemanı ile bir matris ortamdan oluşmaktadır. Kompozit malzemeler polimerik, seramik

ve metalik kompozitler olarak ayrılan matris yapısına dayalıdır. Polimerler, metal ve seramik gibi diğer maddelere nispeten daha avantajlıdır. Polimer kompozitler, üretim kolaylığı, hafiflik ve esneklik gibi eşsiz avantajlardan dolayı çeşitli teknik montajlarda yaygın bir şekilde kullanılırken, metal ve seramiğe kıyasla, daha az mekanik, modül ve dayanıklılığa sahiptir. Polimerlerin ticari önemi ve artan kullanım alanları, istenilen koşulları karşılayacak özelliklerde gelişme talebi işe sonuçlanmıştır. Kompozit teknolojisi sayesinde, polimerlerin hafifliği ve esnek yapısı korunarak, özellikleri geliştirilmektedir [11].

Polimer kompozit, bir polimer ve sentetik veya doğal inorganik dolgu malzemesinin birleşiminden oluşur. Dolgu malzemesi polimerlerin hedeflenen özelliklerini geliştirmek veya maliyetini azaltmak için katılır. Geliştirilmiş mekanik, termal, bariyer ve yangın geciktirici özellikleri olan polimer kompozitler, çok çeşitli kullanım alanlarında yaygın olarak kullanılır. Katkılandırılmış polimerlerin (Kompozitler) son özellikleri, kendi yapısından, bileşenlerin özelliklerinden ve katkı oranlarından, bileşenlerin miktarları ve kompozitin mikro yapısından ve matris ile dolgu maddesi arasındaki ara yüzeysel etkileşimlerden etkilenir. Son özellik, dolgu malzemelerinin (mekanik) özelliklerine, dolgu malzemesine ve matris arasındaki yapışma ve özellikle dolgu maddesinin en-boy oranına bağlıdır [9]. En-boy oranı çok önemlidir ve elektriksel mekanik ve termal özellikleri gibi kompozitteki birçok özellik için vazgeçilmezdir. Levhacık kil, karbon nanotüpler ve nanofiberler gibi yüksek miktardaki nano-dolgu maddeleri içeren polimerler çok fonksiyonlu ve ileri derecede gelişmiş özelliklerinden dolayı dikkate değer bir ilgi görmektedir. Dolgu malzemesinin nano ölçek boyutu ve polimer matrisi içindeki kendi nano ölçek dağılımındaki en boy oranı, en düşük dolgu malzemesinin hacim fraksiyonu içindeki polimer özelliklerin büyük ölçüde gelişmesine sebep olur. Düşük ölçekli dolgu malzemesi kullanımının sonucu olarak, nanokompozit sistemdeki opaklık gibi istenmeyen dezavantajlar ortadan kalkmakta ve polimerin düşük yoğunluğu ve makroskopik homojenliği aynı kalır [11].

3.2. Polimer Nanokompozitler

Nanoteknoloji kavramı 1960 yıllarında fizikçi Richard Feynman'ın 'There's Plenty of Room at the Bottom' adlı konuşmasında atomik blokların moleküler düzeyde kullanımını önermesiyle gündeme gelmiştir [12]. Nanoteknolojinin ilk tanımı ise Feynman'ın bu konuşmadan 15 yıl sonra 1974 yıllarında Prof. Taniguchi tarafından yapılmıştır [12]. Bu tanıma göre "Nanoteknoloji" bir atom veya bir molekül tarafından materyallerin ayrılması, birleştirilmesi ve bozunması işlemleridir. Nanoteknoloji temel olarak;

- ❖ Nanometre boyutundaki yapıların dizayını,

- ❖ Üretimi,
- ❖ Karakterizasyonu ve
- ❖ Uygulanmasını kapsayan bir alandır.

Günümüzde hızla gelişen bu teknoloji moleküler seviyede araçlar, materyaller ve yapılar üreten çok yönlü bir alan oluşturmaktadır. Boyutları 100 nm'den az olan yapıları ifade eden nano materyaller, küçük boyutları ve bir hayli yüksek yüzey/hacim oranına sahip olmaları sebebiyle, yığın materyallere göre fizikokimyasal özellikleri bakımından oldukça farklılık göstermektedirler. Bu boyuta bağımlı olan fizikokimyasal özelliklerin yığın materyallere göre değişkenlik göstermesi nano ürün ve nano materyal üretiminin hızla artmasına neden olmaktadır [13].

Polimer nanokompozitler, iki aşamadan oluşan ve nano ölçek dolguları tarafından kuvvetlendirilen iki aşamalı kuvvetli materyallerdir. Dolgu materyali olarak en çok tercih edilen alüminyum silikat killeridir. Alüminyum silikatlar montmorillonit killerin (MMT) en yaygın sınıfını oluşturmaktadır. Montmorillonitler pek çok polimer silikat nanokompozit sistemlerinde yer almaktadır. Çünkü özellikleri bakımından geliştirecek olan yüksek yüzeyli bir alana sahiptirler. Ayrıca yüksek görünüş oranına sahip olmaları bu nanokompozitleri tercih etme sebeplerindedir. Çevre dostu olan yapılardır. Doğal olarak bulunan bu killerin birden fazla özelliği bulunmaktadır. Bozulmamış durumlarında bulunan katmanlı silikatlar hidrofilik özellik gösterirler yani su emici yapıya sahiptirler. Mühendislik polimerlerinin çoğu da hidrofobik özelliğe sahip olan nanokompozitleri tercih etmektedirler yani su itici nanokompozitlerle çalışmaktadırlar. Bu özelliklerinden dolayı, doğal killerin çoğu polimer içindeki dağılımı hidrofilik ve hidrofobik polimerlerin uyumsuzluklarından dolayı kolay elde edilebilecek bir durum değildir [11]. Kil tabanlı nanokompozitleri elde etmek için, doğal kili kimyasal olarak modifiye etmek gerekmektedir. Genellikle, bu olaylar iyon değişim tepkimesi yoluyla, katmanlar arası katyonları dört bileşenli alkilamonyum veya alkilfosfonyum katyonlarıyla yer değiştirilerek yapılır [14]. Katmanlı silikatların eşit oranda polimerlere dağıtılması ile kompozit özelliklerinin önemli oranda geliştirilebileceği anlaşılmıştır. Bu gelişmeler;

- a) Gerilim-gerinim özelliği,
- b) Daha yüksek elastik modül,
- c) Termal dayanım, bariyer özellikleri ve
- d) Yanmaya karşı direnç şeklinde sıralanabilir.

Bu sebeple, nano parçacıkların bariyer, güçlendirici, elektriksel iletkenlik vb. alanlarda kullanılabilirliğini daha da artırmak için polimer matris içinde nano parçacıkların yüksek oranda dağılımını sağlamak gereklidir [14].

3.3. Polimer-Kil Nanokompozit Sentez Yöntemleri

3.3.1. Yerinde (İn-Situ) Polimerizasyon

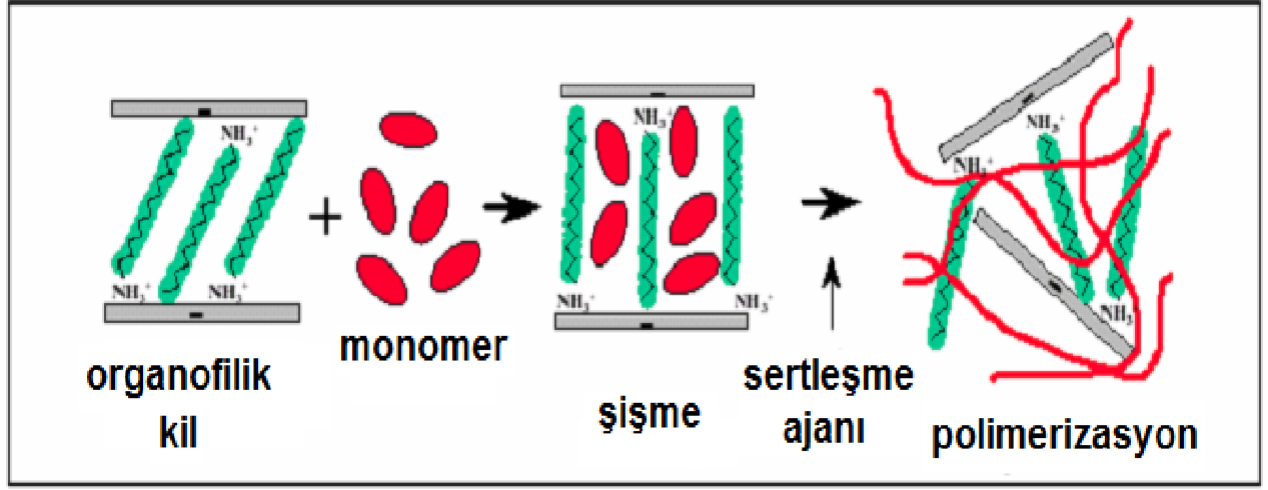
Bu yöntem tabakalandırılmış silikat içerisinde sıvı halde bulunan monomerlerin polimerleşme işlemidir. Bu yöntem gerçekleştirilirken polimerleşme tepkimesi sıvı haldeki monomer veya solüsyonu içerisinde oluşur. Bu uygulamanın faydalarından biri polimerin nano-dolgu ile birlikte sentezlenmesinde kolaylık sağlamaktadır. Diğer bir faydası ise, düşük molekül kütleli monomer veya oligomer çözeltilerinin tabakalı silikat oluşturmada kullanılmaktadır[14].

Nanopartiküllerin dağılması ve polimer zincirinin büyümesi ile polimer nanokompozit sentezlenmesinde İn-Situ yöntemi gerçekleşmiş olur. İn-situ yöntemi ile nanokompozit sentezlenirken sırasıyla nanopartikül monomer veya monomer çözeltisi karıştırılır, tepkimeyi başlatmak için ısı, radyasyon veya başlatıcı kullanılır. Nanopartiküller büyüyen polimer zinciri arasında dağılım gösterir. İn-situ uygulamasının faydalarından birisi, düşük viskoziteli monomer çözeltisi içerisindeki nanopartikül agregatlarının ultrasound veya yüksek kesme karıştırması (high shear mixing) etkisi ile kırılmasına imkân vermektedir.

İn-situ yöntemi, tabakalar arası uzaklığın artırılarak monomerin bu uzaklıklar arasında polimer matris içerisinde polimerleşme reaksiyonu ile polimer nanokompozitlerin eldesinde uygulanır.

Termoset nanokompozitlerin eldesinde sadece İn-Situ yöntemi kullanılır. PMMA, PS, poliimid gibi termoplastiklerin nanokompozitleri hazırlanırken, tanecik dağılımını kolaylaştırması ve tanecik-polimer ıslanabilirliğini artırması bu yöntemin önemli faydalarındandır [10].

İn-situ polimerizasyon yöntemi, poliamid-6 esaslı polimer-kil nanokompozitlerinin sentezinde kullanılan ilk yöntemdir. İn-situ metodu Şekil 8’de şematik olarak gösterilmektedir [15].



Şekil 8. İn-Situ Polimerizasyon Tekniği [15]

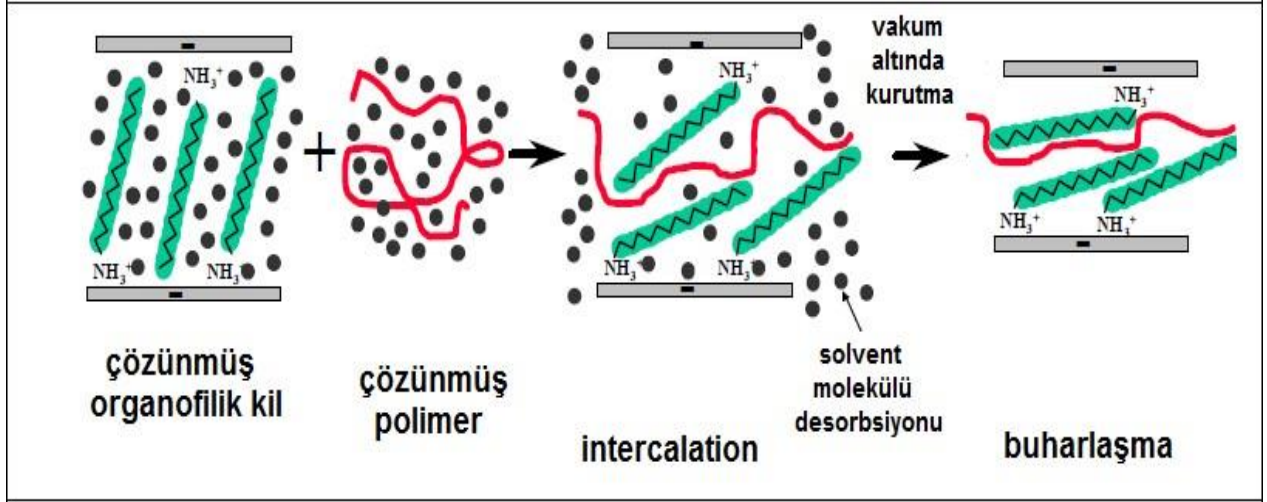
Organofilik kil, sıvı monomer (veya monomer çözeltisi) veya termoset reçinesi içinde dağıtılarak, kil galerilerinin genişlemesi veya şişmesi sağlanır ve bu işlem, monomer moleküllerinin, silikat kili tabakaları arasına girmesi ile gerçekleşir. Monomer moleküllerinin kil tabakaları arasına difüzyonu, monomer moleküllerinin polarlığına, organofilik kilin yüzey davranışlarına ve sıcaklığa bağlıdır. Daha sonra polimerleşme, ısı ya da ışık altında ve uygun bir başlatıcı yardımı ile dolgu varlığında gerçekleştirilir [15].

3.3.2. Çözeltide Harmanlama Yöntemi

Polimerin, organokil içerisinde dağılımını arttırmak için çözülmüş polimer kullanılır. Homojen bir polimer karışımı ile tabakalı silikatı elde edebilmek için çözücü uzaklaştırması gereklidir. Bu uygulama en basit polimerizasyon yöntemidir [14].

Bu uygulamada polimer çözücü veya çözücü karışımında çözülmesi sağlanır ardından nanopartikül polimer çözeltisine eklenerek karıştırılması işlemi yapılır. Son adımda ise çözücü uzaklaştırılarak işlem tamamlanır. Bu uygulamanın amacı, nanopartikül ve çözücü arasında oluşan Van der Waals etkileşimlerin azaltılarak polimer zincirlerinin nanopartikül tanecikleri arasına difüzyonunu artırmaktır. Bu yöntemin tercih edilmemesinin nedenleri çözücünün çok miktarda kullanılması ve ayrıştırma masraflarının fazla olmasıdır [16]. Kil nanokompozitlerinin hazırlanması için suda çözünen polimerler tercih edilir. Bunlara örnek olarak Polivinilasetat (PVA), Poliakrilik asit (PAA) gibi polimerler verilebilir. Nanokompozitlerin dağılım ve özelliklerini etkileyen faktörler;

- ❖ Polimer Çözeltisinin Derişimi,
- ❖ Karıştırma şartları,
- ❖ Çözelti Akışkanlığı,
- ❖ Polimer-Çözücü-Nanopartikül Etkileşimi [10].



şekil 9. Çözelti Tekniği İle Polimer Nanokompozit Hazırlanması (Siyah küreler solvent moleküllerini göstermektedir)

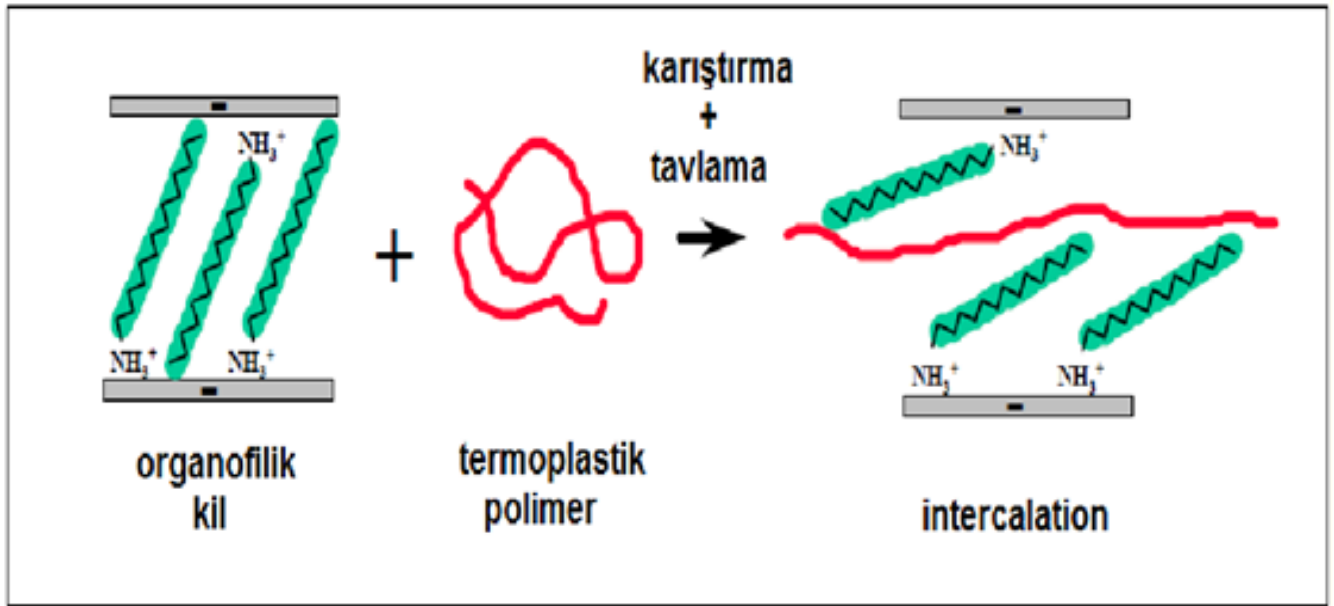
Bu yöntem “eş-anlı” polimerizasyon metoduna benzer. Organofilik kil ilk olarak çözücü içinde şişirilir ve daha sonra aynı çözücü içinde çözülmüş polimer, kil çözeltisine ilave edilir (şekil 9). Son adım genelde, vakum altında buharlaştırma ile çözücünün uzaklaştırılmasıdır [15].

3.3.3. Eriyikte Harmanlama Yöntemi

Kompozit ve nanokompozit hazırlamada en çok tercih edilen uygulama yöntemi eriyikte harmanlamadır. Bu uygulamada ana prensip nanopartikül ile polimerin doğrudan karıştırılarak ısıtılması veya nanopartiküllerin polimer eriyiğe katılması işlemine dayanır. Diğer iki uygulama yöntemine göre bazı faydaları vardır. Bu uygulamada çözücüye gereksinim duyulmaz. Bu durum ekonomik açıdan fayda sağlamakta ve çevre açısından da daha temiz bir yöntem olmasına olanak sağlamaktadır [17]. Bir başka faydası ise; polimeri şekillendirmede kullanılan ticari proseslerde gerçekteştirilebilmesidir. Polimeri harmanlama ve nanopartikül harmanlamada kullanılan en yaygın

işlem çift vidalı ekstruder uygulamasıdır. Nanopartikül dağılımını etkileyen faktörlerin başında vida tasarımı ve nanopartikülün ekstruderde kalma zamanı etkilemektedir. Ekstruderde kalma zamanının artması ve geri karışımın sağlanması ile çoğu kez dağılım sağlanmaktadır. Ekstruderde kalma zamanının azaltılması durumunda ise nanopartikül dağılımının istenilen düzeyde olmaması sorunu doğurmaktadır. Yüksek molekül kütleli polimerler, nanopartikül derişiminin yüksek olduğu nanokompozitler için uygun bir uygulama değildir. Örneğin literatürde yer alan PVC nanokompozitleri ile ilgili çalışmaların büyük bir çoğunluğunda eriyikte harmanlama uygulanması kullanılmıştır [10].

Tabakasal silikat kili, erimiş haldeki polimer matris ile ekstruder gibi bir proses cihazında karıştırılır ve daha sonra uygun bir kalıplama tekniği kullanılarak polimer nanokompozitler hazırlanır. Bu teknik için herhangi bir çözücüye ihtiyaç yoktur. Eğer kil tabakalarının yüzeyleri seçilen polimere yeterince uyumlu ise, polimer molekülleri tabakalar arasına girebilmekte ve eksfoliye veya interkele nanokompozit yapılarını oluşturmaktadır. Eriyikte harmanlama yöntemi ile nanokompozit sentezleme yöntemi Şekil 10'da verilmiştir [15,16].



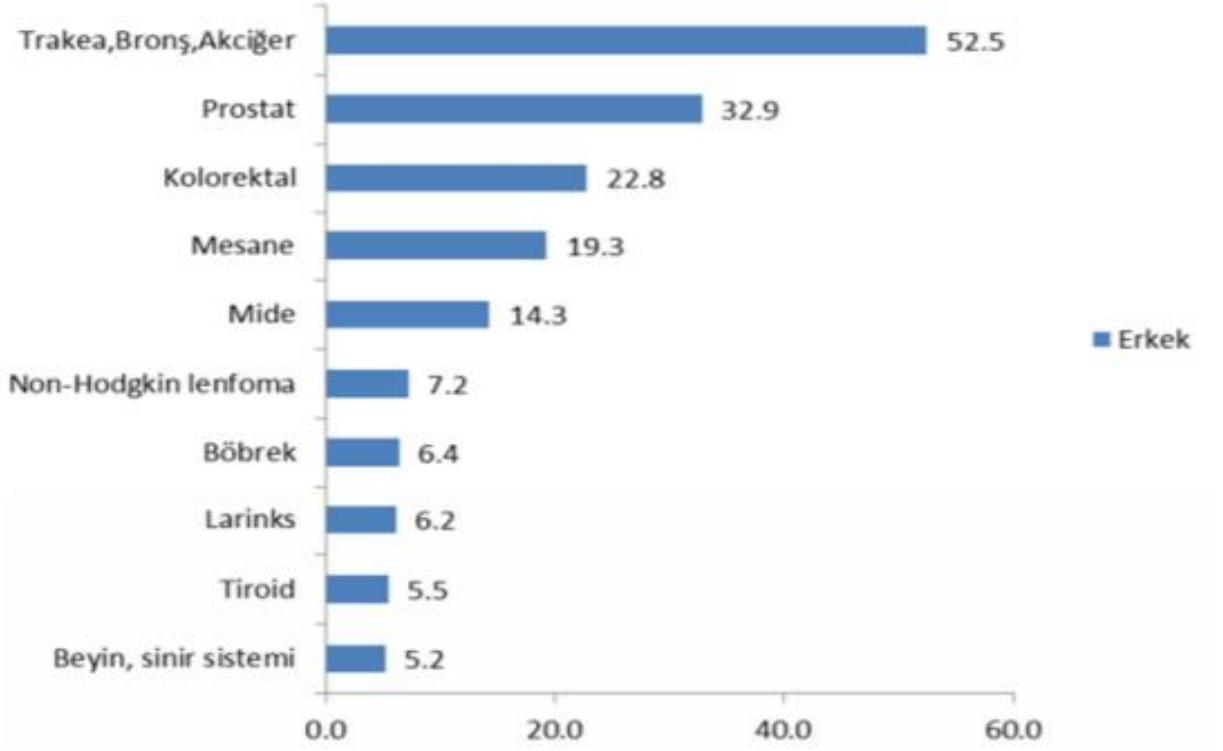
Şekil 10. Eriyik Harmanlama Prosesi [15]

4. KANSER

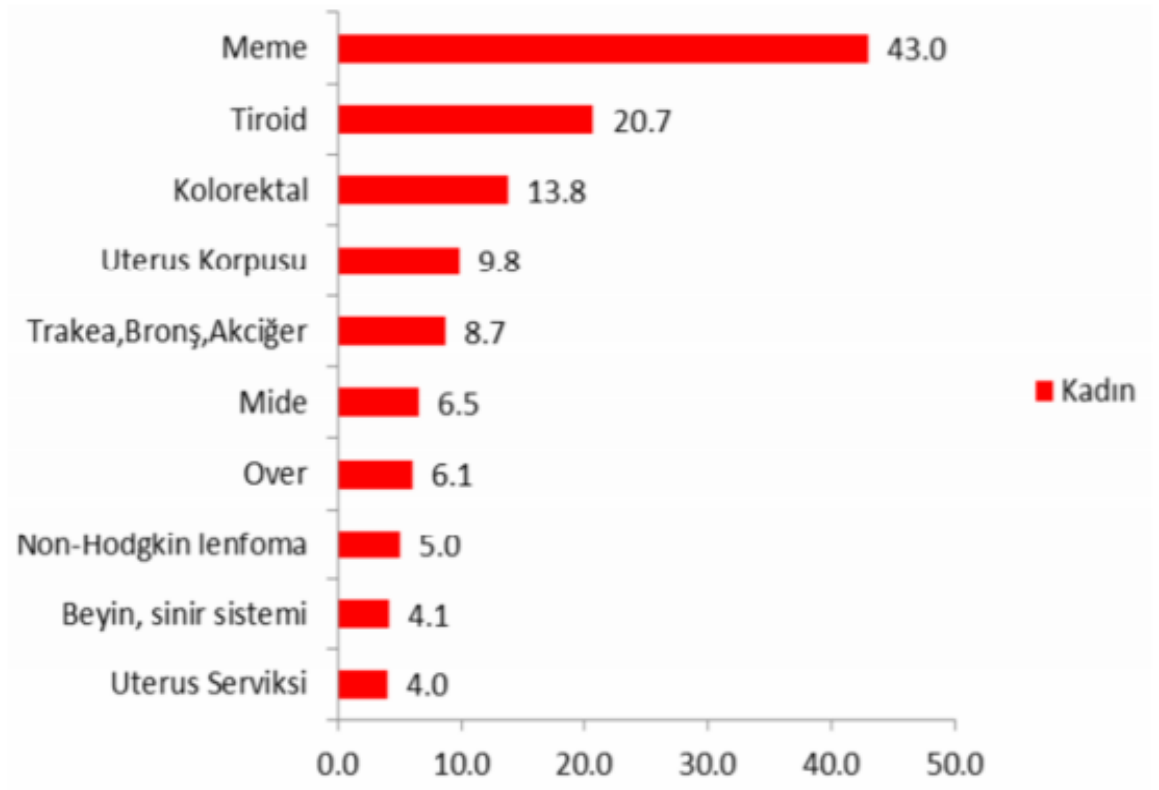
Kanser terimini ilk olarak tanımlayan kişi Hippocrates olduğu bilinmektedir. Çağın hastalığı olarak nitelendirilen kanser hücrelerin amaçsızca çoğalması ve normal hücrelerin görevini yerine getirememesi durumudur. Kanser vücudumuzun hemen hemen her bölgesinde görülebilen, tedavisi zor, masraflı bir hastalık türüdür. Birçok kanser hücreleri karşısında vücut direnci yetersiz olup kanser hücreleri aşırı bir şekilde çoğalarak insanın metabolik faaliyetlerini azaltarak tamamen engellediği durumlar görülmektedir. Kanser pek çok çeşidi bilinmektedir. Bunlardan ülkemizde en çok karşılaşılan türleri meme, akciğer, karaciğer, pankreas, kolon, cilt, prostat, mide, rahim ağzı (serviks) kanseridir. Vücudumuzdaki hücrelerin farklı farklı fonksiyonları bulunmaktadır. Sağlıklı vücut hücreleri periyodik olarak bölünüp çoğalır. İlerleyen zamanlarda ya da tahribata uğradığında fonksiyonlarını yerine getiremezler. Bunlar yok olur ve bunların yerine sağlıklı yeni hücreler oluşur. Hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucunda kanser oluşmaya başlar. Kanserli hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucunda sağlıklı vücut hücreleri fonksiyonlarını yerine getirecek yer bulamazlar. Aksayan vücut fonksiyonları sonucunda hastalık ve belirtileri gözlenmeye başlar. Kontrolsüzce çoğalan kanserli hücreler lokal bölgede sınırlı kalmayıp farklı bölgedeki organlara da dağılımı söz konusudur. Örnek olarak akciğerde oluşan kanserli hücrelerin kemik yapısına da geçtiği gözlenmiştir. Vücudun bir bölgesinde ortaya çıkan kanserli hücrelerin farklı doku- organlara yayılması metastaz olarak ifade edilir. Kanserli hücrenin farklı bir bölgede gözlenmesinde farklı bir kanser isimi olarak değil başlangıçta görüldüğü bölgeyle isimlendirilir [18].

Tüm insanların bedenlerinde atıl olarak da olsa kanser hücreleri bulunur. Sağlıklı bireylerin organizmaları bu tümörlerin oluşumuyla savaştıkları durumdadır. Kanser yüzden fazla türü olduğu bilinmektedir. İnsan vücudu hücrelerden oluşur ve bazı risk faktörleri sebebiyle hücreler mutasyona uğrayıp aşırı çoğalmasıyla başlayan bu süreç sonunda vücudun belli bölgelerindeki dokulara yerleşip bu dokulara zarar vermeye başlar. Bu aşırı çoğalan hücreler durdurulamazsa ölümcül sonuçlara sebep olabilir.

En yaygın olarak bilinen kanser türü göğüs kanseriyken en ölümcül olanı ise akciğer kanseridir. 2014 yılında Kanser Daire Başkanlığından alınan istatistik verilerine göre, ülkemizdeki cinsiyet farkına göre kanser çeşitleri ve yüzdelik oranları Şekil 11 ve Şekil 12’de gösterilmiştir [19].



Şekil 11. Yaş Aralığına Göre Erkeklerdeki 10 Kanser Türü [19]



Şekil 12. Yaş Aralığına Göre Kadınlardaki 10 Kanser Türü [19]

Her bir kanser türünün tedavisi birbirinden farklıdır. Diğer hastalıklar gibi kanser hastalığının da erken teşhisi tedavinin olumlu bir şekilde sonuçlanmasına olanak sağlayabilir.

Kanser hastalığının en çok bilinen sebepleri;

- Sigara
- Alkol
- Aşırı güneş ışığına maruz kalma
- Hormon bozukluğu
- Genetik
- Stres
- Aşırı dozda röntgen ışınlarına maruz kalma
- Bazı virüsler
- Radyasyon
- Düzensiz beslenme
- Bazı kimyasal maddeler (anilin, tolüen, boya ...)

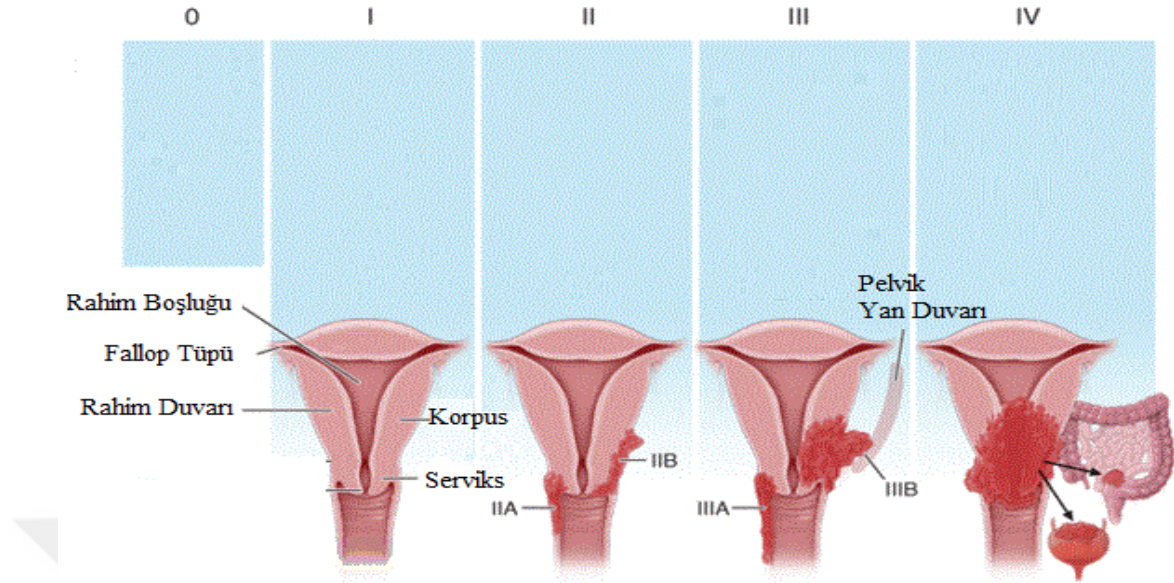
Kanser hastalarında en çok görülen belirtiler ise şunlardır;

- Aşırı kilo kaybı
- Yüksek ateş
- Halsizlik
- Burun – kulak gibi organlarda görülen kanama
- Geçmeyen öksürük
- Organ çevresindeki ağrılar
- Ciltteki benler
- Bölgesel ağrılar

4.1. Serviks Kanseri

Serviks denilen bölge, uterusun vajinanın üst kısmıyla birleştiği yerdir. Rahim ağzı kanseri tüm kanser çeşitlerine göre görülme sıklığında yedinci sırada yer alırken kadın kanser türleri sıralamasında ise dördüncü sırada bulunmaktadır. WHO'nun 2012 yılı kanser verilerine göre dünyada 528000 kişide ilk defa yeni teşhis koyulmuş ve 266 000 Serviks kanseriyle alakalı ölüm raporu düzenlenmiştir. Serviks kanserinin teşhisi ve ölümlerle sonuçlanmasına sebep olduğu bölgeler kırsal yerler gelişmişlik seviyesi düşük yerlerdir [20].

Ülkemizdeki kayıtlara göre serviks kanserinin oranı %0.004 olduğu tespit edilmiştir. Aşağıda serviks kanserinin oluşum aşamaları Şekil 13'te gösterilmiştir.



Şekil 13. Serviks Kanseri Oluşum Aşamaları [21]

Servikal kanserinde görülen erken dönemlerinde görülen belirtiler aşağıdaki gibidir;

- ❖ Postkoital kanama,
- ❖ Asiklik kanama,
- ❖ Kanlı ve kötü kokulu akıntıdır.

İleriki dönemlerde görülen belirtiler ise aşağıdaki gibidir.

- ❖ Bacak ve kasık ağrıları,
- ❖ Fistüller (servikovajinal, veziko-vajinal, serviko-rektal, rektovajinal),
- ❖ Böbrek fonksiyon bozuklukları,
- ❖ Alt ekstremitede ödem,
- ❖ Kansızlık,
- ❖ Aşırı kilo kaybı olarak sayılabilir.

Servikal in situ durumunda iken teşhis edilen kanser hastalarında başarılı tedavi oranı yüksek iken kanserin diğer organlara yayılma durumunda ise tedavideki başarı oranı istenilen düzeyde değildir. Serviks kanseri rahim ağzında yerleştikten sonra iç kısımlara doğru ilerleyerek komşu doku ve organlara kolay bir şekilde yayıldığı tespit edilmiştir. Yayıldığı dokulardaki fonksiyonları azaltarak, kanser hücreleri, böbrek, idrar kanalları ve genital bölgelerde rahatsızlıklara sebep olmaktadır [20].

Rahim ağzı kanserin tedavisindeki en önemli etken kanserin derecesi ve hangi evrede bulunduğu önemli bir faktördür. Tedavi yöntemi 2 türdür. Bunlar bölgesel ya da sistemli tedavi uygulamalarıdır. Bölgesel tedavilerde; kanser hücrelerinin cerrahi müdahale ve ya radyasyon tedavisi ile o bölgenin temizlenme işlemidir.

Sistemik tedavi uygulamasında ise amaç; bedenin farklı bölgelerine yayılan anormal hücreleri kontrol altına almak için uygulanan bir yöntemdir.

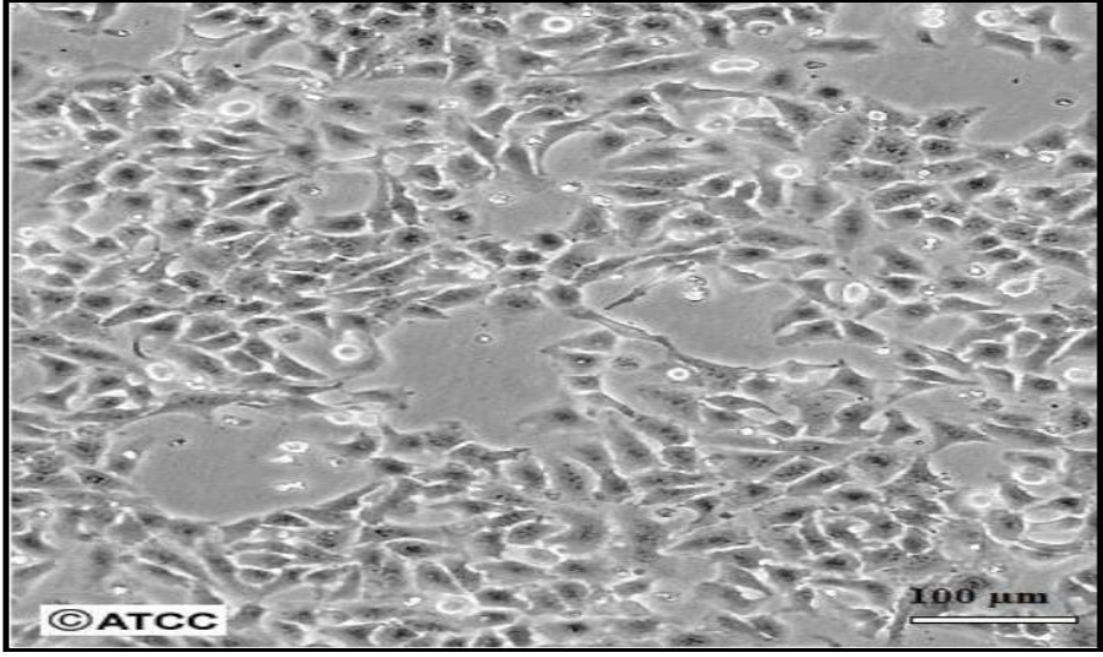
Serviks kanserine yakalanan kişilerde uygulanan tedavi sonucunda iyileşme durumu;

- ❖ Kanser tipi ve yerleşimi,
- ❖ Evresi,
- ❖ Metastaz hızı,
- ❖ Hastanın yaşı,
- ❖ Genel durumu ve
- ❖ Tedaviye yanıt verip vermediğiyle ilgilidir [21].

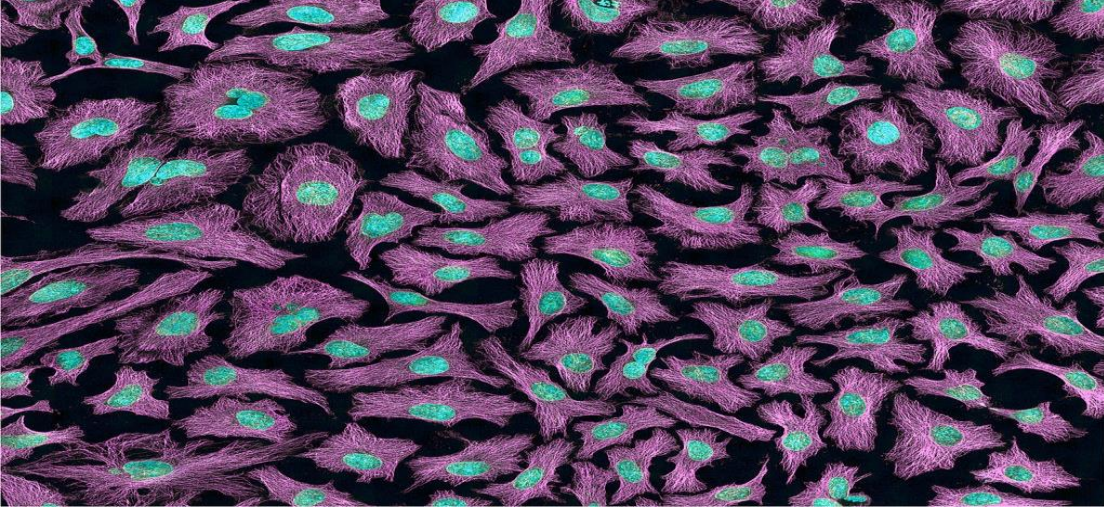
Servikal kanser tedavisinde 3 yöntem uygulanmaktadır. Bunlar ise cerrahi, radyasyon tedavisi ve kemoterapidir. Tercih edilen tedavi uygulamalarında olumsuz durumlar söz konusu olmaktadır. Bunların bazıları kanamalar, kramplar, uterusun kaybedilmesi ve hastalarda psikolojik travmalardır [20-21]

4.2. HeLa Hücreleri

Araştırma laboratuvarlarında bugün dair kullanılmakta olan HeLa hücreleri, 1951 yılında rahim ağzı kanserine yakalanmış olan Henrietta Lacks hastadan habersiz olarak alınmıştır ve isminin baş harfleri kullanılarak bu hücelere isim verilmiştir. HeLa hücrelerinin “ölümsüz” olma özellikleri sayesinde hücreler, yüzyıllar boyunca hayatta kalabilirler. Önceden sadece birkaç gün dayanabilen hücre kültürlerinin aksine HeLa hücreleri çok daha uzun zaman hayatta kaldıkları tespit edilmiştir. HeLa hücrelerini temel alan bilim insanları aşı üretimi, AIDS ve kansere karşı savaş gibi sayısız pek çok alanda bu ölümsüz hücreleri kullanmaktadır. Literatürde bu hücreler ile ilgili neredeyse on binden fazla sayıda patent alınmıştır. HeLa hücrelerini tercih etmedeki amaç, saklanması ve taşınmasının kolay olması, hava yoluyla taşınabilen, çok dirençli ve çalışmak için en kolay hücreler olduğundan dolayı tercih edilir. Şekil 14 ve Şekil 15’ te HeLa hücre görüntüleri verilmiştir [21].



Şekil 14. HeLa Kanser Hücre Hattının Mikroskopik Görüntüsü [21]



Şekil 15. HeLa Hücrelerinin Mültifoton Florasan Görüntüsü [22]

1952 yılında bu hücre dizisi kullanılarak Polio aşısı bulunmuştur. Bu ölümsüz hücreler 1960 yılında yerçekimin olmadığı ortamda insan hücresi üzerinde olan etkisini araştırmak amacıyla uzaya gönderilmiştir. İlk klonlanan insan hücresi Henrietta Lacks'a ait olmuştur. İlk kez 1965 yılında insan-

hayvan hibrit hücresi HeLa hücrelerinden yararlanarak elde edilmiştir. Aynı yıl içerisinde bu ölümsüz hücreler gen haritalama çalışmalarına ışık tutmuştur. 1986 yılında ise HIV üzerindeki çalışmalarda HeLa hücreleri kullanılmıştır. 1993 yılında tüberküloz üzerindeki çalışmalarda bu ölümsüz hücreler kullanılmıştır. Birçok kanser ve diğer hastalıkların tedavisinde HeLa hücreleri önemli bir rol oynamaktadır [20-22].

Sağlıklı kişilerdeki hücre dizisi belirli bir bölünme sayısından sonra ölecek şekilde yok olurlar. HeLa hücrelerinde ise bu durum söz konusu olmayıp hücreler canlılığını yitirmeyip bölünmeye devam etmektedirler. Sağlıklı insanlardaki vücut hücreleri 46 kromozoma sahipken, ölümsüz olan HeLa hücreleri 76 -80 arasında kromozoma sahiptir. Bu hücrelerin tamamı da HPV (Human Papillomavirus) sebebiyle birçok kez mutasyona uğramıştır. Mutasyona uğramasının sebebi ise; virüs kendi DNA'sını bireyin DNA'sına aktarmasıdır. Bu aktarma sonrasında bireyin hücrelerini onarım mekanizması görevini yapamaz hale gelmektedir. Bunun sonucunda hücre gelişimi baskılanmış olmaktadır. Kanserli olan ölümsüz HeLa hücreleri diğer kanserlere sebep olan hücrelerden daha hızlı bölünüp çoğalmaktadır [20,21].

Henrietta Lacks'ın bağışıklık sistemi sifilisten dolayı iyice zayıflamıştır. Henrietta Lacks'da telomeraz enziminin aşırı aktif olması bu hücrelerin olağandan 2 kat daha fazla çoğalmasına sebep olmuştur ve HeLa hücreleri artık ölümsüzlük kazanmıştır. Bu ölümsüz hücreler kanser tedavisi araştırmalarında hücreleri canlı tutmak için yapılan çalışmaları ve araştırma masraflarını azaltmıştır. Bilim dünyası insan hücre dizisini HeLa hücreleri ile laboratuvar ortamında gelişimin sağladığı. Bu gelişim kanser araştırması bilim dünyasında önemli bir gelişme sağlamıştır. Dünyanın her bir yerinde bu ölümsüz hücreler sayesinde pek çok araştırmaya olanak sağlamıştır.

Günümüzde pek çok insan hücre dizisi geliştirilebilmesine rağmen, araştırma çalışmalarında bilim insanları tarafından en çok tercih edilen ve araştırmacılar tarafından en iyi bilinen hücre türlerinden birisi HeLa hücresidir [22].

5. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

Nanokompozit üretimine yönelik olarak yapılan ilk öncül çalışmalar, 1990 yılında Toyota araştırma grubu tarafından poliamit (PAM) içerisinde smektit türü killerin kullanılmasıyla başlamıştır. Toyota araştırma grubu, PAM'ın sentezlenmesi için gerekli olan organik grupların eş-zamanlı polimerizasyonu sırasında sisteme ilave ettikleri smektit minerallerinin davranışlarını incelemişlerdir. Sonuç olarak, kil minerallerinin bu organik gruplarla etkileşime girdiği ve PAM'ın termal kararlılığını ve mekanik dayanımını artırdığı anlaşılmıştır [23].

Baldissera ve arkadaşları 2013 yılındaki çalışmalarında, farklı ticari killeri kullanarak (Cloisite Na⁺ 10A, 15A, 20A ve 30B) ile Polianilin polimerik nanokompozitlerini elde etmeyi amaçlamışlardır. Nanokompozitlerin hazırlanması için asidik ortamda (HCl) anilin ilave ederek, İn-Situ polimerizasyon yöntemini kullanarak polianilin montmorillonit killeri elde etmişlerdir. Elde edilen nanokompozitler, elektriksel iletkenlik ölçümlerine, Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisine, TGA ve X-ışını difraksiyonu metotları ile karakterize etmişlerdir. Sonuç olarak kil, nanokompozitlere %5'in altında ilave edildiği zaman mekanik, optik, özellikle geçirgenlik ve alev direnci gibi özelliklerde artışa neden olduğu saptamışlardır [24].

Biswal ve arkadaşları 2011 yılında yapmış oldukları çalışmalarında, değişen konsantrasyonlarda 2-etilheksilakrilat ve stiren kullanarak, başlatıcı benzoil peroksit varlığında kopolimerizasyon yapmışlardır. Su emme kapasitesi yüksek nanokompozitler elde etmek için montmorillonit kili ilave etmişlerdir. Kopolimer nanokompoziti X-ışını kırınımı, geçirmeli elektron mikroskobu, ¹³C-NMR, termogravimetrik analiz ve diferansiyel termal analiz ile karakterize etmişlerdir. XRD ve TEM sonuçlarından interkale/eksfoliye yapıyı tespit etmişlerdir [25].

Zhong Y. ve arkadaşları 2005 yılındaki yaptığı çalışmada montmorillonit kili kullanarak polistiren-montmorillonit (PS-MMT) kompozitini elde etmiştir. Bunun karakterizasyonu ve sentezlenmesi hakkında çalışmışlardır. Doğal sodyum kilinin CTAB ve [2-(akriloksi)etil] (4-benzoilbenzil) di metil amonyum bromür (ADAB) karışımından organokil sentezlemeyi başarmışlardır. Daha sonra kompozit sentezi yerinde polimerizasyon yöntemiyle yapılmıştır. Gerekli analizler yapılmıştır. Bu analizlerde; termal özellik, tabakalar arası uzaklık, parçacık boyutu ve fiziksel özellikleri incelemişlerdir. Karakterizasyon metotları XRD, Geçirimli Elektron Mikroskobu, GPC, termal analiz ve fiziksel analizlerdir. Çalışma sonucunda dağılmış yapı ile birlikte ısıtılma özelliklerinde iyileşme saptamışlardır. GPC analizi sonucunda kil yüklemesini ile molekül kütlesi arasında ters orantının olduğu tespit etmişlerdir [26].

Önal M. ve arkadaşları 2009 yılındaki çalışmalarında polimetakrilamit/Na-montmorillonit (PMAA/Na-MMT) nanokompozitini serbest radikal polimerizasyonu ile sentezlemişlerdir. Nanokompozitin termal özellikleri, özellikle saf PMAA ile karşılaştırıldığında MMT tabakalarının varlığıyla geliştirilmiştir. XRD ve SEM, PMAA'nın kolayca tabakalı nanokompozit oluşturmak için Na-MMT'nin katmanları arasında yerleştiğini, nanokompozitlerde tabakalar arası boşluğun 1,19 nm'den 2,93 nm'ye önemli ölçüde genişlemiş olduğunu göstermiştir [27].

Ertekin B. ve arkadaşları 2009 yılındaki yapılan çalışmada poli(stiren-blok tetrahidrofur) (PST-B-PTHF) tabakalı ve dağılmış yapıda blok kopolimer elde etmişlerdir. PS-MMT nano-kil parçacıklarının silikat galerilerin içinde İn-Suti atom transferi radikal polimerizasyonu (ATRP) ile sentezlenmiştir. TEM analizi nanokompozit içinde tabakalı ve dağılmış her iki yapının varlığını göstermiştir. PSTB-PTHF/MMT nanokompozit TGA termogramı PTHF ve PST kesimlerine karşılık gelen iki ayrışma basamağı bulunmuştur. Tüm nanokompozitlerin saf polimere kıyasla gelişmiş termal kararlılık kazandığı gözlenmiştir [28].

Fu X. ve arkadaşları 2001 yılındaki çalışmalarında katyonik yüzey aktif madde, vinilbenzildimetildodesilamonyumklorür (VDAC) ile MMT modifikasyonu sonucunda dağılmış PS-MMT nanokompoziti sentezlemişlerdir. PS-MMT nanokompozit serbest radikal polimerizasyonu ile hazırlanmıştır. PS matris içinde MMT, XRD ve TEM ile ortaya konulmuştur. Dağılmış yapıdaki nanokompozit saf PS'ye göre daha yüksek dinamik modül ve daha yüksek bozunma sıcaklığı elde edilmiştir [29].

Akat H. ve arkadaşları (2008) çalışmalarında MMT kilini, uygun zincir transfer maddesi dietiloktiletimerkaptanamonyum bromür iyonu ile modifiye etmişlerdir. Bu killer, daha sonra metil metakrilat (MMA) veya stiren monomerler içinde farklı derecelerde yükleme yapılarak serbest radikal polimerizasyonu ile elde edilmiştir. Dağılmış nanokompozit yapısı XRD ve TEM ile kanıtlanmıştır. Elde edilen nanokompozitlerin ısıl özellikleri ve morfolojileri de incelenmiştir [30].

Önses M.S. (2006) çalışmasında poliakrilamid-kil nanokompozitleri, akrilamidin Ce (IV)-gliserin redoks çifti ile İn-suti tekniği kullanılarak hazırlanmıştır. Kilin organik olarak modifiye edilmesinde; HDTMA ve akrilamid, olmak üzere iki farklı çeşit yüzey aktif madde kullanılmıştır. Kil içeriği %1 ile %5 arasında değiştirilerek poliakrilamid-kil nanokompoziti hazırlanmıştır. HDTMA ve akrilamid organokil birleştirilerek XRD sine bakılmıştır. XRD sonucunda poliakrilamid-kil nanokompozitlerinde (PAAM-ACLAY), tüm kil yüzdeleri için, dağılmış türde bir yapı göstermektedir. Poliakrilamid-kil nanokompozitlerinin camsı geçiş sıcaklıkları DSC ile ölçülmüştür. Tüm nanokompozitlerde, saf polimere oranla yüksek camsı geçiş sıcaklığına sahip olduğu belirlenmiştir. Camsı geçiş sıcaklığı artışı en fazla PAAM-OCLAY nanokompozitlerinde bulunmuştur [31].

İşçi S. (2008) çalışmasında nanokompozitlerin sentezinde organik-MMT silikatların az miktarda kullanılmasına rağmen nanokompozitlerin saf kopolimerlere göre daha farklı yapılara (yarı-kristalinite ve düzenli morfoloji) daha gelişmiş özelliklere (eriyik geçişi, yüksek termal ve dinamik mekanik davranışları) sahip olduklarını belirlemiştir. Düşük kil ve organokil derişimlerinde yapraklanmış; derişimlerin arttırılması sonucunda ise tabakalaşmış yapılardan oluşan nanokompozitler varlığı tespit edilmiştir. Elde edilen nanokompozit ile PVA polimerinin mekanik, termal özelliklerinin de olumlu yöde değişim gösterdiği, UV geçirgenliğin de de çok az miktarda olsa düştüğü görülmüştür. Akış, elektrokinetik özelliklerinin değiştiğini ve killerin ortamdaki iletkenlik durumunu artırdığını gözlemiştir [32].

Akçay D. (2006) çalışmasında Poli(metil metakrilat) (PMMA)/Bentonit nanokompoziti, iki yöntemle hazırlanmıştır: birinci yöntemde MMA mono meribentonit ile kütle polimerizasyonu yöntemiyle sentezlenerek PMMA/bentonit nanokompoziti oluşturulmuştur. İkinci yöntemde, MMA sentezlenerek PMMA elde edilmiş ve PMMA ile bentonit doğrudan karıştırma yöntemi ile nanokompozit oluşturulmuştur. Her iki yöntemle hazırlanmış olan nanokompozitin yapısal karakterizasyonu, SEM kullanılarak yapılmıştır. PMMA/bentonit nanokompozitin termal özellikleri DSC ve TGA kullanılarak yapılmıştır. Yapısal incelemede her iki yöntemde kilin polimerle etkileşiminin farklı olduğu gözlemlenmiştir. DSC çalışmalarından, hazırlanan tüm örneklerde camsı geçiş sıcaklıkları (T_g) gözlenmiştir. Nanokompozitlerin T_g değerlerinde de saf polimere göre artış (13-19 °C) göstermektedir. Ayrıca termal bozunma sıcaklığı da saf PMMA'dan daha yüksek olup (120 °C) polimer/bentonit yüzde bileşimine göre fazla değişiklik göstermemektedir [33].

Erdoğan Ö. 2008 yılında yaptığı araştırmada aminoasit temelli amitlerin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin HeLa Serviks kanser hücreleri üzerinde antikanser etkilerini araştırmıştır. Lisin, fenilalanin, histidin, valin ve prolin aminoasitlerinin p-nitrobenzoil klorür ile tepkimesiyle amit türevi bileşikler elde etmiştir. Bu bileşiklerin yapısına FTIR ile bakılıp, sentezlenen bu bileşiklerin sitotoksik, apoptotik ve anjiyojenik etkileri HeLa rahim kanseri hücre dizisi üzerinde kültür ortamında çalışmasını yapmıştır. Sentezlediği bileşikleri belirli dozlarda HeLa hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri WST-I yöntemi kullanılarak spektrofotometrik olarak belirledi. Alınan bazı örnekler HeLa hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterirken, bazı örnekler ise proliferasyonu indüklediği bulmuştur [34].

Korkut M.G. 2018 yılında yapmış olduğu çalışmada Deguelinin insan servikal karsinoma (HeLa) hücre dizisi üzerindeki antiproliferatif ve apoptotik etkilerinin araştırmıştır. Bu çalışmada deguelinin (1, 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250 and 300 µM) insan serviks karsinoma (HeLa) hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkileri MTT yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışmasında, deguelinin insan serviks karsinoma (HeLa) hücre dizisi üzerinde doza ve zamana bağlı olarak antiproliferatif,

morfolojik ve apoptotik etki gösterdiğini belirlemiştir [20].

Yavuz B. 2016 yılındaki yaptığı çalışmada Klorojenik asidin insan servikal kanser hücreleri (HeLa) üzerindeki sitotoksik etkisinin araştırmıştır. Klorojenik asidin (KA) farklı derişimerinden yola çıkarak tek başına ve Tekamen ile birlikte farklı zaman aralıklarında insan servikal kanser (HeLa) hücre hattı ve insan periferel lenfositleri üzerindeki kültür ortamında sitotoksik etkisi MTT ve WST-8 canlılık testleri ile belirlemiştir. Çalışmada negatif kontrol olarak sadece besiyeri içeren HeLa hücreleri, çözücü kontrol olarak KA'nın çözücüsü %0,1'lik DMSO ve pozitif kontrol olarak da Tekamen kullanılmıştır. KA muamelesinin HeLa hücreleri üzerinde önemli bir sitotoksik etki göstermediği ortaya çıkmıştır. KA+Tekamen karışımının, HeLa hücreleri üzerinde gösterdiği sitotoksik etkinin KA'nın gösterdiği sitotoksik etkiden daha fazla olduğu görülmüştür. KA ile muamele edilen periferel lenfositlerde, KA'nın önemli bir sitotoksik etkisinin olmadığı, KA+Tekamen karışımının ise, KA'nın tek başına gösterdiği sitotoksik etkiden daha fazla etkiye sahip olduğu görülmüştür [35].

Sungur T. 2014 yılındaki yaptığı doktora çalışmada sağlıklı bireylerden vajen kaynaklı bakteri kültürlerini kullanarak araştırma yapmıştır. Bakterilerin canlı hücre ve ekzopolisakkaritlerinin (EPS), insan rahim ağzı kanser hücreleri olan HeLa kanser hücre hattında oluşturduğu antiproliferatif etkilerin araştırmasını yapmıştır. Hücre hattında canlı hücrelerin EPS'lerden daha baskın antiproliferatif özellik gösterdiği gözlemiştir [21].

Tuncelli G. 2012 yılındaki yüksek lisans çalışmasında manyetik yönlendirme ile hedef tümöre kanser ilacı olan 5-Florourasili taşıyacak olan ve bir manyetik çekirdek ile Tabakalı çift hidroksit kabuğundan oluşan nanokompozitleri hazırladı. Gerekli analizler yapıldıktan sonra tabakaları arasında nitrat iyonları içeren Mg-Al-TÇH kullanarak biyo-nanokompozitler hazırladı ve son yapılan TGA analizi sonucu; 5-FU'nun tabakalar arasına tutulması ile termal kararlılığının arttığı gözlenmiştir [36].

Kar S. ve arkadaşları 2019 yılındaki yaptıkları çalışmada montmorilonit kili (MMT) ilaç dağıtma aracı olarak kullanmıştır. İlk önce MMT kilinin yapısını organokil(OMMT) olarak değiştirerek işe başlamıştır. Sırayla setil trimetil amonyum bromür (CTAB) ile değiştirilmiş ve daha sonra OMMT-Cur ve OMMT-MTX olarak belirlenmiş, ayrı olarak kurkumin ve metotreksatın birleştirilmesi için kullanılmıştır. Çeşitli analizler sonucunda HeLa hücrelerinin kurkumin ile ön-muamelesinde, metotreksata karşı hassasiyetini arttırdığını ve HeLa hücrelerinin daha fazla öldürülmesine neden olduğunu bulmuştur [37].

Fernandes A. ve arkadaşları 2015 yılındaki yaptığı çalışmada düşük derişimlerde nitrik oksit kullanarak depolama ve bırakma kinetiği hem gaz hem de sıvı fazlarda incelenmiştir. Bunun için L-histidin ile modifiye edilmiş killerin (organokiller) depolanması ve nitrik oksidin terapötik salımı için

potansiyelinden faydalanmıştır. Bazı malzemeler için, salınan miktarlarda ve ilgili ham killere göre organokiller için salma profilinde iyileşme gözlemlendi. HeLa hücreleri ile yapılan analizler, malzemelerin düşük sitotoksositeye sahip olduğu belirlenmiştir [38].

Abduljawad S. ve arkadaşları 2019 yılındaki yaptıkları çalışmada kanser metastazı, kanser hücreleri ve hücre dışı matris arasındaki yapışmanın baskılanmasından dolayı organlarda tümör oluşumuna neden olduğunu söylemektedir. Bu çalışma ise, nano boyutlu kil mineral partiküllerinin, tümör hücreleri arasındaki ve çevresindeki hücre dışı matriks arasındaki yapışmayı önlemeyi düşünmektedir. Canlı hücre kültürlerinin atomik kuvvet mikroskopi çalışmaları, farklı tipte elektrik yüklü kil nanoparçacıkları ile yapılan tedaviden sonra tümör hücreleri ve çevreleri arasındaki yapışmada önemli bir artış olduğunu ortaya koyduğunu görmüşlerdir. Kanser hücreleri arasında yapışmanın artması, çizik tipi yara iyileşme analizi çalışmaları ile de bu çalışmanın mümkün olacağını düşünmektedir [39].

Grimes W. Ve arkadaşları kemoterapötik ilaçların büyük bir kısmı vücut sistemimizde toksit etkiye sebep olduğunu söylemektedir. Bu ilaçların etkisini azaltmak amacıyla nanoparçacıkların kullanılması bu zararlı etkiyi en az seviyeye düşüreceğini ileri sürmektedir. Bunun için Halloysite kil nanotüpleri (HNT'ler), bir ilaç dağıtım aracı olarak kullanmışlardır. HNT yüzeyini folik asit (FA) ve fluorescein izotiyosiyanatı (FITC) kovalent olarak bağlayarak değiştirmişlerdir. HNT'lerin folik asit ile modifikasyonu, tümör hücrelerini seçici olarak hedefleme potansiyeli vermektedir. FITC'nin eklenmesi, FA etiketli HNT'lerin tümör hücrelerini hedefleme kabiliyetinin etkinliğini ölçmek için bir yöntem sunar. HNT'nin iç kısmı çeşitli anti-kanser ilaçları (veya diğer kemoterapötikler) ile yüklenebilir ve ilaç etkinliği hakkında geri bildirim görüntüleme verisi sağlarken kanser hücrelerini öldürmek için tasarlanmış bir “ölüm kargosu” görevi görür. HNT'nin yüzeyi altın veya gümüş nanoparçacıklarla değiştirilebilir ve ışığı tümörler içinde ısıya dönüştürerek fototermal tedavide kullanılabilirdiğini düşünmektedirler. HNT tabanlı ilaç dağıtım sistemimiz, yan etkileri azaltan, hasta maliyetlerini ve hastanede kalış süresini kısaltan ve yaşam kalitesini artıran potansiyeline sahip olduğunu söylemektedir [40].

Erdem M. yüksek lisans tezinde folik asit bağlı, polietilen glikol kaplı manyetik nanoparçacıklar(FA-MNP'ler) ve onların doksorubisin yüklü formülasyonunu (Dox-FA-MNP'ler) sentezlemek ve bu parçacıkların doksorubisine duyarlı HeLa ve doksorubisine dirençli HeLa (HeLa/Dox) hücrelerindeki sitotoksitelerini araştırmıştır. Dox-FA-MNP'ler HeLa/Dox hücrelerinin ilaç dirençliliğinin geri çevrilmesinde etkili olmamasına rağmen, HeLa hücrelerini etkili bir şekilde öldüğünü tespit etmiş ve bunun sonucunda FA-MNP'lerin Dox taşınması için önemli olduğu bulunmuştur [41].

6. MATERYAL VE METOT

6.1. Materyal

HeLa Hücresi

Kullanılan HeLa hücresi hattı çalışmaları için Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Kanser ve Kök Hücre Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

6.1.1. Kullanılan Araç – Gereç ve Cihazlar

- Cam malzeme olarak; beherler, silindirik damlatma hunileri, huniler, bütretler, cam bagetler, küçük numune flakon şişeleri
- Manyetik ve mekanik karıştırıcılar, manyetik balıklar
- Sıcaklık değişimlerini ölçmek için termometre
- Boyut küçültmek için seramik havan
- Pipet, piset, spatül, süzgeç kâğıdı vb.
- Karıştırma işlemleri için, Heidolph MR Hei-Standard Isıticılı Manyetik Karıştırıcı
- Saf su için, Thermo Scientific Smart2pure
- Çözücüleri uzaklaştırmak için; Büchi R 110 Rotary Evaporatör cihazı
- IR spektrumları için, Perkin Elmer Spectrum Two (UATR) IR Spektrometresi (Uşak Üniversitesi, Uşak)
- Termal analizler için, Hitachi 7000 TGA/DTA/DTG simultane sistem (Uşak Üniversitesi, Uşak)
- ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları için Bruker 400 MHz NMR spektrometreleri
- XRD analizleri için, Bruker D8 Advance Model X-Işınları Toz Difraksiyon Cihazı (Erciyes Üniversitesi, Erciyes)

- SEM analizleri için Zeiss Gemini 500 Taramalı Elektron Mikroskobu (Erciyes Üniversitesi, Erciyes) kullanılmıştır.

6.1.2. Hücre Çalışması İçin Kullanılan Cihazlar ve Laboratuvar Araçları

Hassas terazi, Vortex, Laminar Flow (Class II kabin), Microplate okuyucu, İverted Mikroskop, Karbondioksitli Etüv, Santrifüj

6.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Monomer: N-Sikloheksilakrilamit (NCA) (Literatür bilgileri doğrultusunda laboratuvarda sentezi yapılmıştır). Sikloheksilamin, trietilamin [(Et)₃N] Sigma-Aldrich marka kimyasallar olduğu gibi kullanılmıştır.

Başlatıcı: Başlatıcı olarak Merck marka Benzoil peroksit (BPO) kullanılmıştır.

Çözücü ve Çöktürücüler: Çöktürücü olarak 1,4-Dioksan ve saf aseton (Sigma-Aldrich) kullanıldı. Çözücü olarak adi etanol ve saf su kullanılmıştır.

İnert gaz: Azot gazı kullanılmıştır.

Hücre Çalışması İçin Kullanılan Kimyasallar

- RPMI-1640 Medium (Sigma Aldrich CAS Number: 11875093)
- Fetal Bovine Serum (FBS) (Sigma Aldrich CAS Number: 9014-81-7)
- Tripsin–EDTA (Sigma Aldrich CAS Number: 15090046)
- Fosfat Tamponu (PBS) (Sigma Aldrich CAS Number :04243)
- XTT (2,3-Bis-(2-Methoxy-4-Nitro-5-Sulfophenyl)-2H-Tetrazolium-5-Carboxanilide)
(biological Industrien)

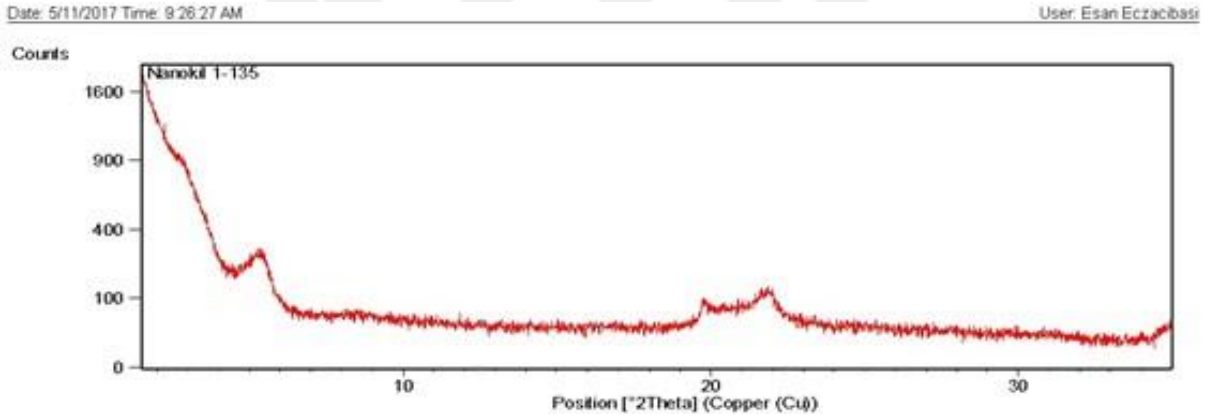
Organokil: Nanokil 1-135 organokili Esan-Eczacıbaşı firmasından temin edilmiş olup, firma tarafından gönderilen kimyasal analiz özellikleri aşağıdaki Çizelge 1 de verilmiştir.

Al₂O₃	(%)	6,0 ± 1,0
SiO₂	(%)	45 ± 2,0
Na₂O	(%)	0,6 ± 0,2
Fe₂O₃	(%)	0,5 ± 0,2
K₂O	(%)	1,0 ± 0,1
CaO	(%)	1,0 ± 0,1
MgO	(%)	1,3 ± 0,2
TiO₂	(%)	0,05 ± 0,02
Oksijen limiti	(%)	40 ± 2,0

Çizelge 1 XRD Tabakalar Arası Boyut-Mesafe Analizinin Değerleri

XRD Analizi-Tabakalar Arası Mesafe

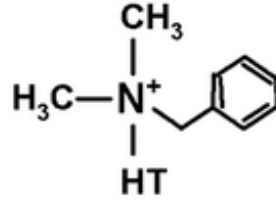
Nanokil 1-135'in tane boyut dağılımı <15 µ olup; kimyasal analizleri ve XRD tabakalar arası boyut-mesafe analizinin değerleri aşağıda verilmiştir



Şekil 16. Nanokil 1-135'in XRD Analizi Tabakalarındaki Mesafe [11]

Nanokil 1-135 Organokilinin Yapısı

Esan firması tarafından temin edilen Nanokil 1-135 organokilinin literatürde kullanılan Cloisite 10 A organokili ilaveyle muadili olduğu firma tarafından ifade edilmiştir. Kimyasal modifikatörünün kısaltılması 2 MBHT: Dimetil, benzil alkil zinciri kuarterner amonyum klorür (Dimethyl, benzyl, hydrogenated tallow, quaternary ammonium chloride) HT: Alkil Zinciri (~65% C₁₈; ~30% C₁₆; ~5% C₁₄) olarak bilinen organokilin kimyasal modifikatörü ve fiziksel özellikleri aşağıda verilmiştir Şekil 17'de Nanokil 1-135 (Cloisite 10 A) organokilinin kimyasal modifikatörü verilmiştir [11].



Şekil 17. Nanokil 1-135 (Cloisite 10A)'nın Kimyasal Modifikatörü [11]

Nankil 1-135'in alkil zinciri fiziksel özellikleri Çizelge 2' de verilmiştir.

Özellikler	Nanokil 1-135
Organik Değiştirici	2 MBHT
Cloisite ® Değiştirici Konsantrasyon	125 Meq/100g Clay
Cloisite TM Değiştirici Konsantrasyon	39 Meq/100g Clay
% Nem	< 2%
% Ağırlık Kaybı	39 %
Kuru Tipik Bir Partikül Boyutu: (Mikron, Hacim Bazında)	10% Daha Az: 2µ 50% Daha Az:6µ 90% Daha Az:13µ
Renk	Kapalı Beyaz
Gevşek Yığın Yoğunluğu, Lbs/Ft ³	10,21
Paketlenmiş Toplu Yoğunluk, Lbs/Ft ³	10,52
Spesifik Yoğunluk, G/Cc	1,90
X- Ray Sonucu (Tabaka Aralığı, d ₀₀₁)	19,2 A°

Çizelge 2. Nanokil 1-135 Alkil Zinciri Fiziksel Özellikleri [11]

6.2. Kullanılan Cihazlar ve Yöntemler

6.2.1. Spektroskopik Karakterizasyon

Poli(N-Sikloheksilakrilamit)/organokil örnekleri arasında etkileşimleri hakkında bilgi elde etmek için FTIR spektroskopisi kullanılmıştır. Katı toz numunelerin FTIR analizi, 450-4000 cm^{-1} dalga boyu aralığında Perkin Elmer Spektrum Two Model FTIR spektrofotometresi kullanılarak değeri hesaplanmıştır.

$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektroskopisiyle, molekülde bulunan hidrojen ve karbon atomlarının türü ve komşu olduğu gruplar hakkında fikir edinilmiştir. N-Sikloheksilakrilamit monomeri, CDCl_3 (Döteryumlanmış kloroform) çözücüsünde çözülerek Bruker 400 MHz NMR spektrum ölçümü alınmıştır.

6.2.2. XRD Analizi

Hazırlanan polimer/organokil nanokompozitlerin tabakalar arası mesafeleri ve polimer matriksi içinde kil dağılımının X-ışını difraksiyonu (XRD) tekniği ile incelendi. Toz halindeki kil tabakalar arası mesafesinin belirlenmesinde ve kil tabakalarının polimer içerisinde dağılımıyla oluşturulan polimer/ organokil nanokompozitlerin yapılarının belirlenmesinde Bruker D8 Advance Model X-Işınları Toz Difraksiyon Cihazı kullanılmaktadır. Cu ışınlarının birinci dereceden ($n=1$) saçılma açıları ölçülerek XRD eğrileri belirlenmektedir. Her pike karşılık gelen tabakalar arası uzaklık (d_{001}) XRD eğrilerindeki piklerin maksimumlarına karşılık gelen θ açıları okunarak Bragg denkleminde ($2d \sin\theta = n\lambda$) hesaplanması yapılmaktadır [42]

6.2.3. SEM Analizi

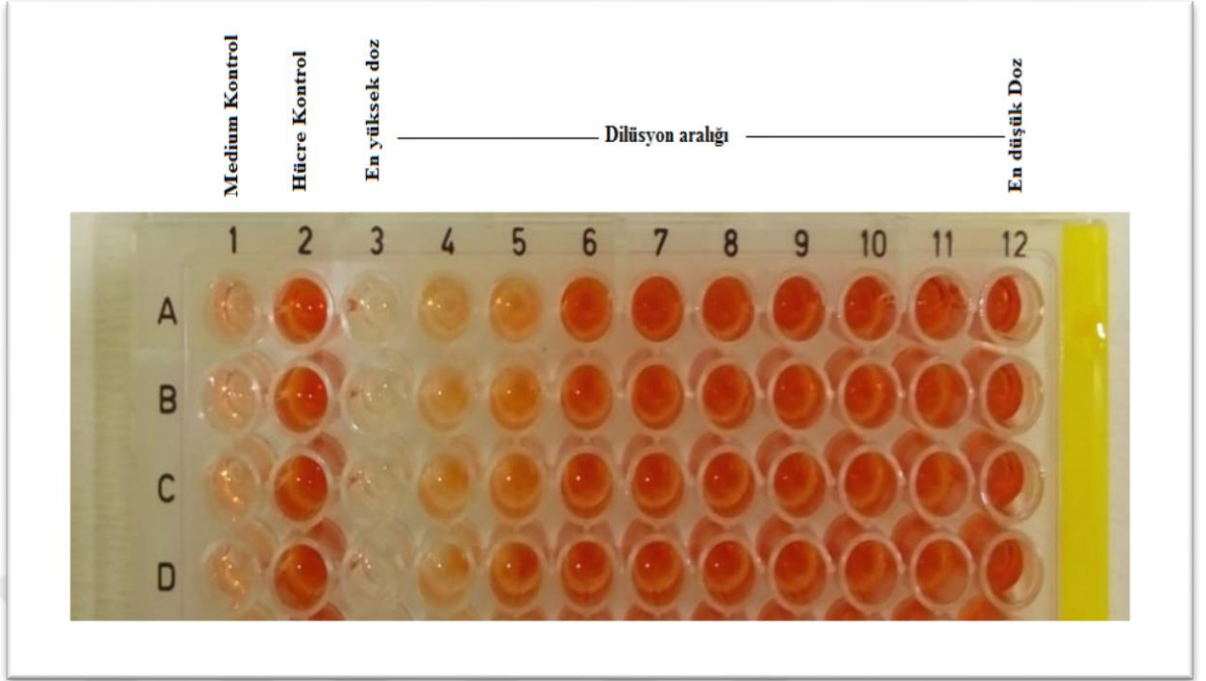
Polimer/organokil nanokompozitlerin yüzey morfolojileri taramalı elektron mikroskopu (SEM) kullanılarak incelenmiştir. Polimer, organokil ve polimer/organokil nanokompozitlerin yüzey morfolojisi görüntüleri Zeiss Gemini 500 Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) kullanılarak belirlenmiştir.

6.2.4. Termal Analiz

Polimer, organokil ve polimer/organokil nanokompozitlerin termogravimetrik analizi 25-600 °C sıcaklık aralığında, 10 °C/dk ısıtma hızıyla, 100 mL/dk akış hızındaki azot atmosferinde Hitachi 7000 TGA/DTA (Termogravimetrik Analiz/Diferansiyel Termal Analiz) simultane sistem cihazı kullanılarak yapılmıştır.

6.2.5. Poli (N-Sikloheksilakrilamit)/Organokil Nanokompozitlerinin Sitotoksosite Analizi

Bu çalışmada sentezlenen örneklerin HeLa hücreleri üzerindeki öldürücü etkisini belirlemek için XTT kiti kullanılarak sitotoksosite analizi yapılmıştır. Çeşitli maddeler, hücrelerin farklı oranlarda etki ederek sitotoksositeye (Hücre toksisitesi, ölümü) sebep olurlar. Maddelerin biyolojik özellikleri araştırılırken hücrelerde oluşturduğu toksik ya da non-toksik özelliklerin etkisinin gözlenmesi gerekir. İn vitro(hücre dışı) sitotoksosite araştırması, ilaç olarak kullanılan veya zararlı etkisinin araştırıldığı maddelerin değerlendirilmesi amacıyla hücre kültüründe gerçekleştirilen ölçüm metotlarıdır. Bu amaçla birçok sitotoksosite testi geliştirilmiştir. Bu test çalışmasında sitotoksositeyi belirlemek için XTT kiti kullanılmıştır. XTT (2,3-bis-(2- metoksi-4-nitro-5-sülfenil)-2H-tetrazolyum-5- karboksianilid) testinin ana pensibi, tetrazolyum tuzları kullanılarak renk değişikliği ya da kristal viyole, nötral kırmızısı gibi boya maddeleri kullanılarak hücrelerin spesifik boyanması esasına dayalı kolorimetrik ölçüm metodudur. Şekil 18’de XXT’ nin HeLa hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkileri verilmiştir [21]

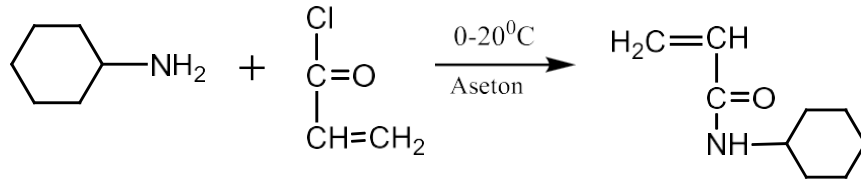


Şekil 18. XXT' nin HeLa Hücreleri Üzerindeki Antiproliferatif Etkileri

6.3. Deneysel Çalışmalar

6.3.1. N-Sikloheksilakrilamit (NCA) Monomerinin Sentezi

N-Sikloheksilakrilamit (NCA) monomeri literatüre uygun olarak sentezlendi. 0.1 mol sikloheksil amin kuru asetonunda çözülerek 0.1 mol $(Et)_3N$ ilavesiyle reaksiyon balonuna alınıp içerisine balık atılarak sürekli karıştırılmak üzere karıştırıcının üzerine konuldu. Silindirik damlatma hunisinden aseton ile seyreltilmiş 0.12 mol akril klorür damla damla eklendi. Reaksiyonun gerçekleşmesi için, 1 saat buz banyosunda karıştırılıp ve bir gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan ürün tuzdan uzaklaştırılarak buzlu suda çöktürüldü ve kurutma kâğıdına alınarak kurutulma işlemine tabi tutuldu. Böylece beyaz renkli monomer elde edildi. Monomerin sentez reaksiyonu Şekil 19'de verilmiştir.



N-sikloheksilakrilamit (NCA)

Şekil 19. N-Sikloheksilakrilamit Monomerinin Sentezi [21]

6.3.2. Poli(N-Sikloheksilakrilamit)/Organokil Nanokompozitlerinin Sentezi

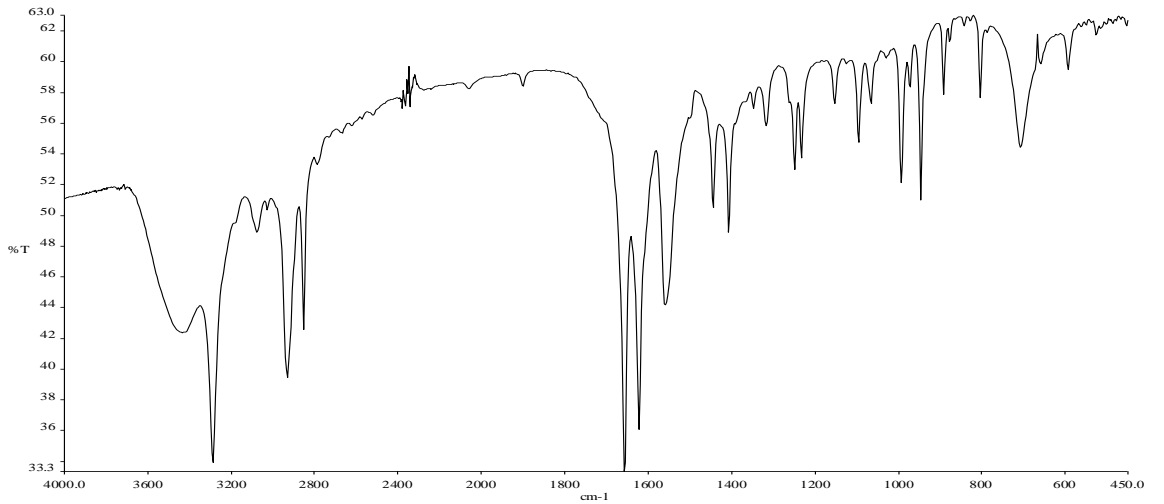
Poli(N-Sikloheksilakrilamit)/organokil nanokompozitleri İn-situ yöntemiyle sentezlendi. Bu amaçla monomere göre kütlece %3 ve kütlece %5 oranlarında Nanokil 1-135 organokili kullanıldı. Kil tabakaları arasının çözücü molekülleri ile şişmesini sağlamak amacıyla, killerin 1,4-dioksan çözücüsü içerisinde magnetik karıştırıcıda 24 saat şişmesi sağlandı. 2 ayrı polimerizasyon tüpünde, 1 gr N-sikloheksil akrilamit monomeri 1,4-dioksanda çözülerek %3 ve %5 organokil ve benzoil peroksit serbest radikalik başlatıcı ilavesiyle 15 dk. İnert Azot gazından geçirilme işlemi yapıldı. Ayrı ayrı magnetik karıştırıcılarda 75 °C'de 48 saat boyunca karıştırılarak polimer-kil nanokompozitinin oluşumu sağlandı. Süre sonunda nanokompozitler aşırı alkolde çöktürülerek, safsızlıklardan uzaklaştırıldı ve etüvde kurutuldu. Kompozitlerin boyutlarını küçültmek amacıyla havanda dövülerek toz hale getirilerek mikronluk elekten elendi.

7. ARAŞTIRMA BULGULARI

N-Sikloheksilakrilamit monomeri FTIR spektroskopisi ve NMR spektroskopisi yöntemleri ile karakterizasyonu ölçülmüştür. Nanokil 1-135 organokili, Poli (N-Sikloheksilakrilamit)/organokil nanokompozitlerin kimyasal yapıları, bileşimlerdeki hangi fonksiyonel grupların varlığı ve değişim durumları FTIR spektroskopisiyle incelenmiş ve karakteristik pikler hakkında yorumlar yapılmıştır. Poli (N-Sikloheksilakrilamit)/organokil nanokompozitlerin morfolojik çalışması X ışınlarının kırınımı yöntemiyle (XRD) ve Taramalı elektron mikroskopi (SEM) ile yapılmış olup, ısıl davranışları da incelenmiştir.

7.1. N-Sikloheksilakrilamit Monomerinin Spektroskopik Karakterizasyonu

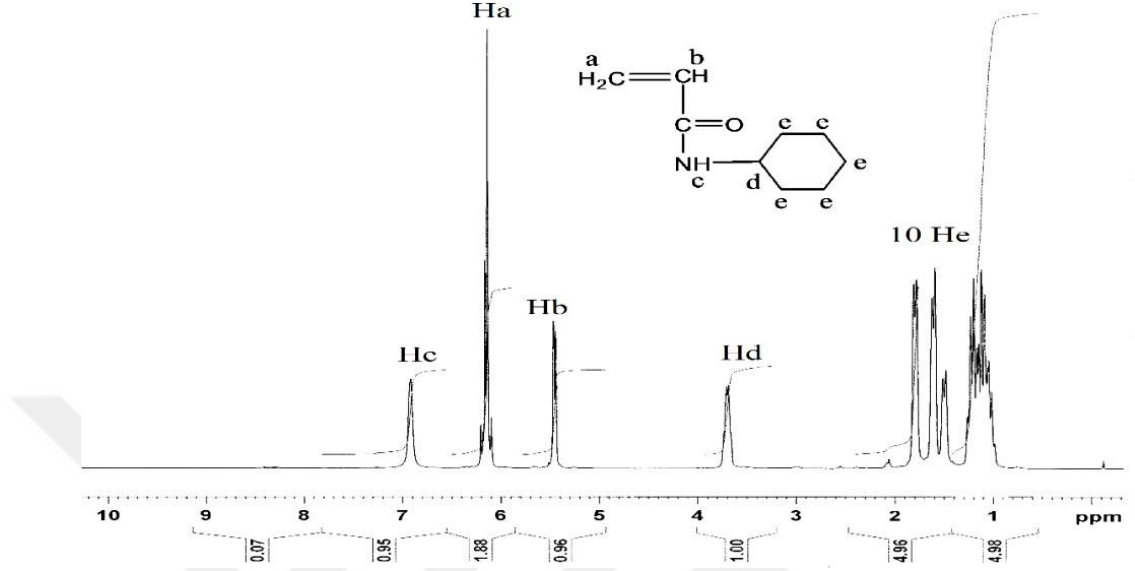
N-Sikloheksilakrilamit monomerinin FTIR spektrumunda C=C olefinik gerilmesinin 1623, C=O amit gerilmesinin 1657, Siklo CH₂ gerilmesi 2932-2854 arasında ve N-H gerilmesinin 3290 ve N-H eğilmesinin 1558 cm⁻¹'de pik verildiği tespit edildiği görülmüştür. Şekil 20'de N-Sikloheksilakrilamit monomerinin FTIR spektrumu verilmiştir.



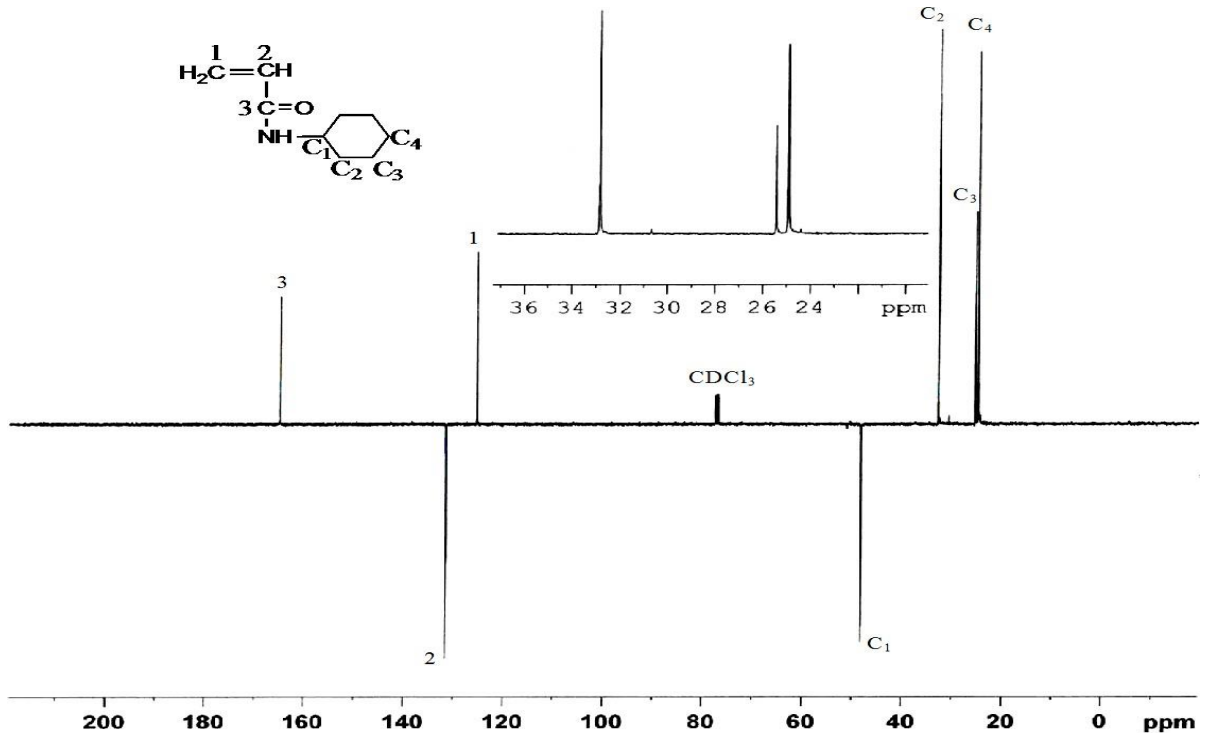
Şekil 20. N-Sikloheksilakrilamit Monomerinin FTIR Spektrumu

N-Sikloheksilakrilamit monomerinin ¹H-NMR spekturumunda; N-H yapısının 6.9 ppm'de, =CH₂ protonlarının 6.2 ppm'de, =CH olefinik protonlarının 5.4 ppm'de, NH-CH protonunun 3.7 ppm'de, siklo-halka protonlarının 1.1-1.9 ppm'de pik verdiği görülmüştür. N-Sikloheksilakrilamit monomerinin ¹³C-NMR spektrumunda ise; monomer yapısındaki C=O ester karbonunun 165 ppm'de,

=CH olefinik karbonunun 132 ppm'de, =CH₂ yapısının 125 ppm'de, CH-NH yapısının ise 48 ppm'de ve siklo karbonlarının 24, 25, 33 ppm'de pik değerini verdiği tespit edilmiştir. Şekil 21'de ¹H-NMR ve Şekil 22'de ¹³C-NMR spektrumları verilmiştir.



Şekil 21. N-Sikloheksilakrilamit Monomerinin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 22. N-Sikloheksilakrilamit Monomerinin ¹³C-NMR Spektrumu

7.2. Poli(N-Sikloheksilakrilamit)/Organokil Nanokompozitlerinin Karakterizasyonu

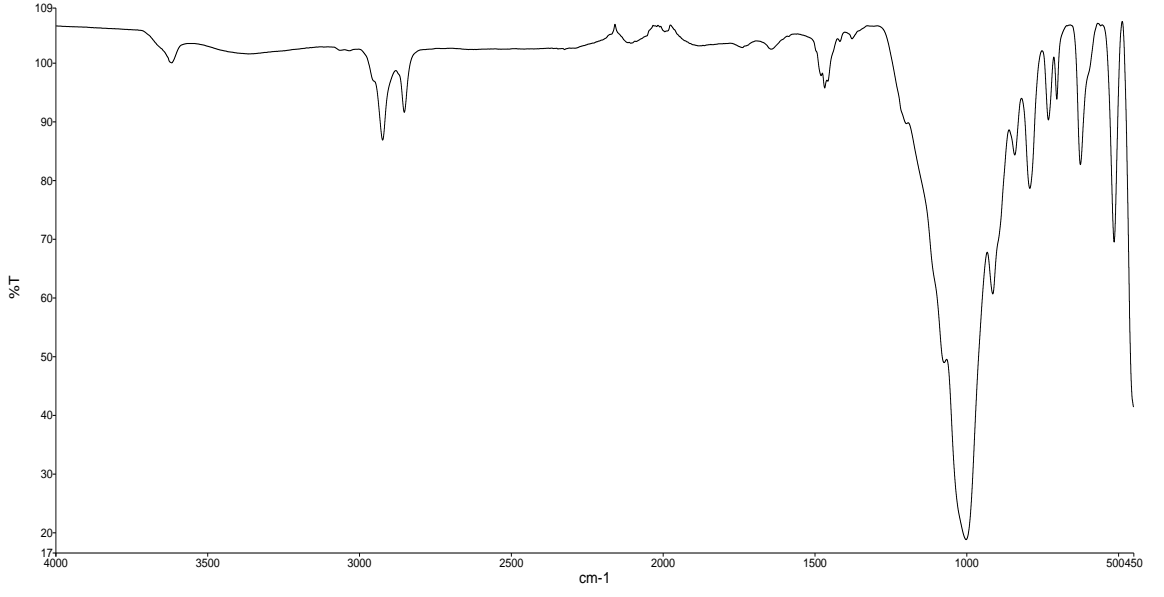
Poli(NCA)/Organokil nanokompozitlerin karakterizasyonu, aşağıdaki yöntemlerle yapılmıştır.

- FTIR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi),
- XRD (X-Işını Kırınım Cihazı),
- SEM (Taramalı Elektron Mikroskobu)
- TGA (Termogravimetrik Analiz Cihazı) ile termal analiz yöntemleriyle incelenmiştir.

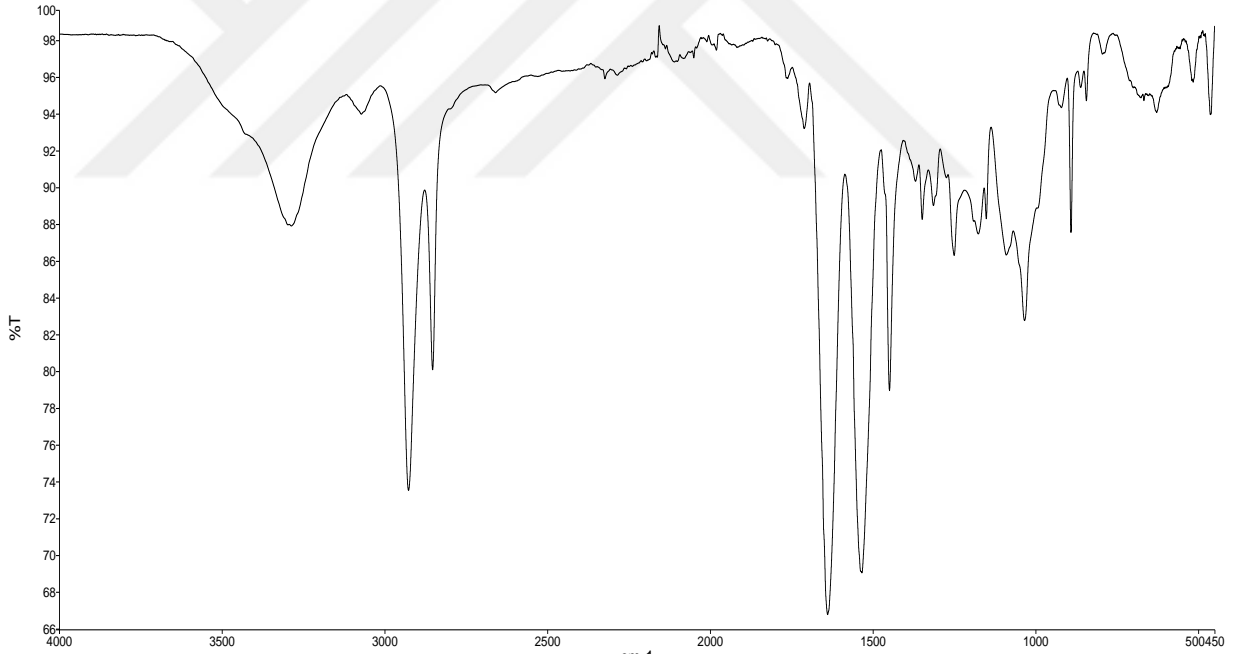
7.3. FTIR Spektrumları

Nanokil 1-135 organokiline ait FTIR spektrumu Şekil 23'da verilmiştir. Bu organokile ait karakteristik pikler; O-H gerilme titreşiminin 3620 cm^{-1} , Si-O gerilme titreşiminin 1005 cm^{-1} ve eğilme titreşiminin 514 cm^{-1} , Al-OH titreşiminin 913 cm^{-1} , Mg-O titreşiminin 476 cm^{-1} , kimyasal modifikatörden gelen alifatik N-CH₃ titreşiminin 2840 cm^{-1} , alifatik CH₂ titreşiminin 1465 cm^{-1} , simetrik ve asimetric C-H gerilme titreşiminin 2920 cm^{-1} ve aromatik C=C gerilme titreşiminin 1644 cm^{-1} 'de pik verdiği görülmüştür [11].

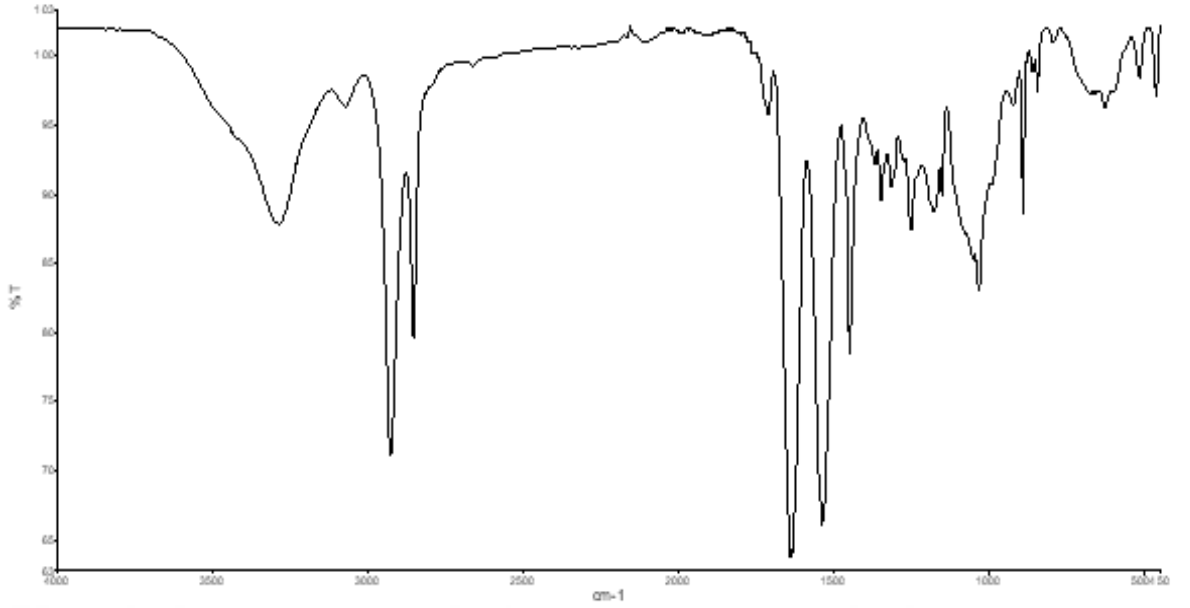
İn-Suti tekniği ile sentezlenen %5'lik kil değerine sahip olan Poli(NCA)/organokil nanokompozitinin FTIR spektrumları Şekil 24'de verilmiştir. Spektruma bakıldığında, NCA polimerinden gelen amit titreşiminin 1648 cm^{-1} 'de, NH gerilme titreşiminin 3290 cm^{-1} 'de, NH eğilme titreşiminin 1536 cm^{-1} 'de pik verdiği görülmüş olup, NCA'dan gelen siklo CH₂ gerilmesi titreşimleri ile organokilin kimyasal modifikatörlerinden gelen alifatik N-CH₃ titreşimi ile simetrik ve asimetric C-H gerilme titreşimleri çakışarak, 2850 cm^{-1} ve 2925 cm^{-1} 'de iki ayrı pik verdiği görülmüştür. Yine, organokilden gelen Mg-O titreşiminin 475 cm^{-1} 'de ve Si-O gerilmesini 1035 cm^{-1} 'de pik verdiği görülmektedir [31].



Şekil 23. Nanokil 1-135 Organokilinin FTIR Spektrumu



Şekil 24. %3 Kil Katkılı Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitinin FTIR Spektrumu



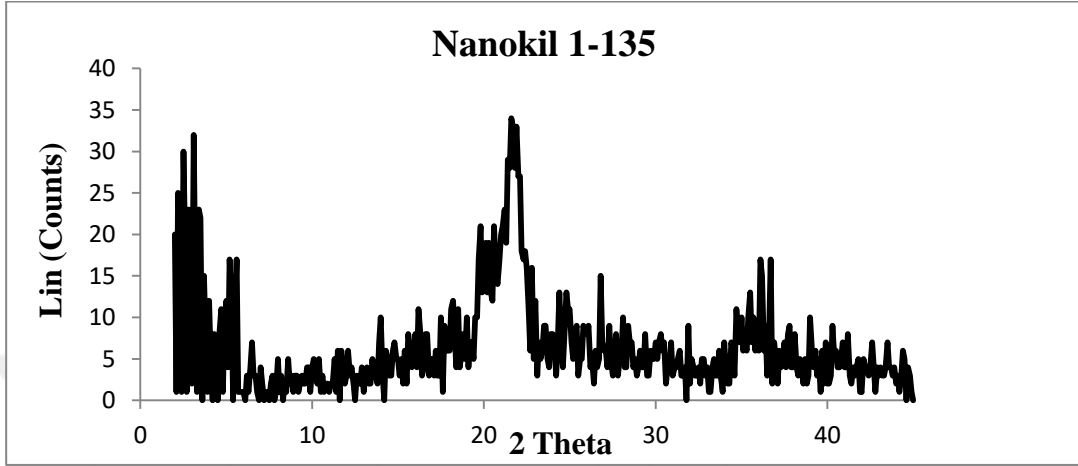
Şekil 25. %5 Kil Katkılı Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitinin FTIR Spektrumu

7.4. XRD Bulguları

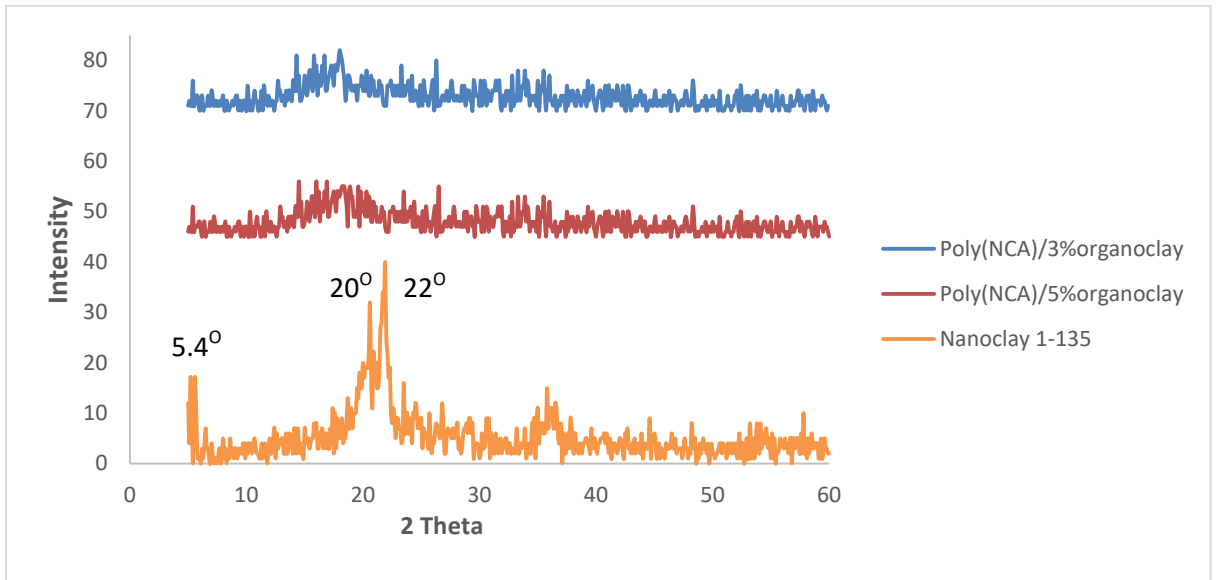
Sentezlenen polimer/organokil nanokompozitlerin tabakalar arası uzaklıkları ve polimer matriksi içinde kil dağılımının eksfoliye ya da interkale yapı sergileyip sergileyemediği X-ışını difraksiyonu (XRD) tekniği ile ölçümü yapılmıştır. Bu teknikte, interkalasyon davranış sergileyen polimer-kil nanokompozitlerinin XRD difraksiyon pikleri saf doğal kil ya da organokile göre daha geniş mesafelidir ve kil tabakaları birbirinden tamamen ayrılmamıştır, kısmen bir genişleme söz konusudur. Eksfoliye davranış sergileyen kompozitlerin kil tabakaları birbirinden tamamen ayrılmasından dolayı, bu tür kompozitler test açısı bölgesinde XRD kırınım piki göstermemektedir. Dolayısıyla kilden kaynaklı XRD pikleri kaybolmakta ve kompozitin eksfoliye yapıda olduğu kanıtlanmaktadır. Ancak, interkale davranış sergileyen kompozitlerin kil tabakalarında ise, kil tabakaları birbirinden tamamen ayrılmamış olup, kile göre daha geniş mesafelidir ve kısmen bir genişleme söz konusudur. Mevcut tabakalardan dolayı interkale tip kompozitlerin XRD piklerinde, test açısı bölgesinde organokilden kaynaklanan bir pik gözlemlenmektedir [30].

Kil galerilerinin yüksekliği (d_{001}), kullanılarak hesaplaması yapılır. Bragg's yasası: $2d \sin\theta = n\lambda$ kullanılarak pikin değişim pozisyonu belirlenir. λ : X-ışını dalgaboyu (1.5418 \AA)[32]. Esan-Eczacıbaşı firmasından edindiğimiz XRD eğrisi (Şekil 26) ile Erciyes Üniversitesinde çekilen XRD eğrilerinin, birbirleriyle uyum içerisinde olduğu görülmüştür. Her iki XRD eğrisinden elde edilen

keskin pikler olarak sırası ile şu sonuçlara varılmıştır: Nanokil 1-135 kilinin kırınım açısı sırasıyla, 5.4°, 20°, 22° (d = 1.64, 0.44, 0.40 nm) olarak belirlenmiştir. Nanokil 1-135 organokiline ait XRD eğrisi Şekil 26'de ve %3ve %5 kil katkılı Poli(NCA)/organokil nanokompozitinin XRD eğrisi Şekil 27'da verilmiştir.



Şekil 26. Nanokil 1-135 Organokilinin XRD Eğrisi



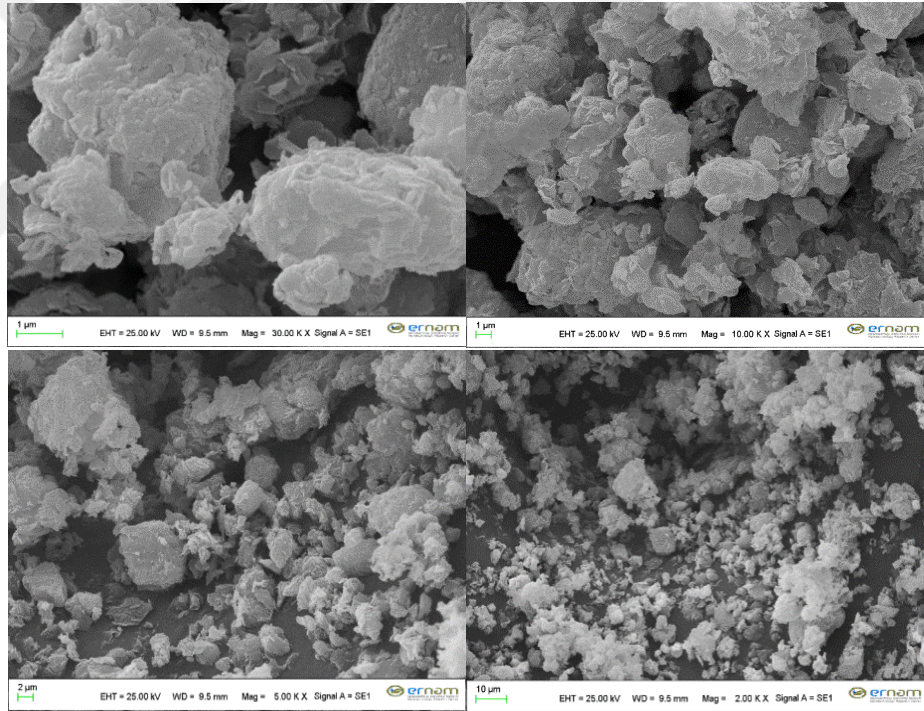
Şekil 27. %3 ve %5 Kil Katkılı Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitlerinin XRD Eğrileri

7.5. SEM Analiz Bulguları

Yüzey analiz yöntemlerinden biri olan Taramalı elektron mikroskopisi (SEM), polimer/(organo)kil nanokompozitlerin karakterlerinin analizi için oldukça önemli ve faydalı bir tekniktir. Polimer matrisi içinde kil dağılımının eksfoliye ya da interkale yapı sergileyip sergilemediğinin detaylı analizi için SEM tekniği kullanılmaktadır [11].

7.5.1. Nanokil 1-135 Organokilinin SEM Bulguları

Organokile ait farklı büyüklükteki SEM mikrografları incelendiğinde, taneciklerin arasında boşlukların olduğu ve homojen bir dağılım sergilemediği, kısmen topaklaşmaların olduğu görülmektedir. Tane boyutlarının büyük, temiz ve derin gözenekler içerdiği gözlemlenmiştir. Bu da kil yapısının içerisine kullanılan organik modifikatörlerin kile bağlandığını gösterebilir. Nanokil 1-135 organokilinin SEM fotoğrafları Şekil 28’de gösterilmektedir.

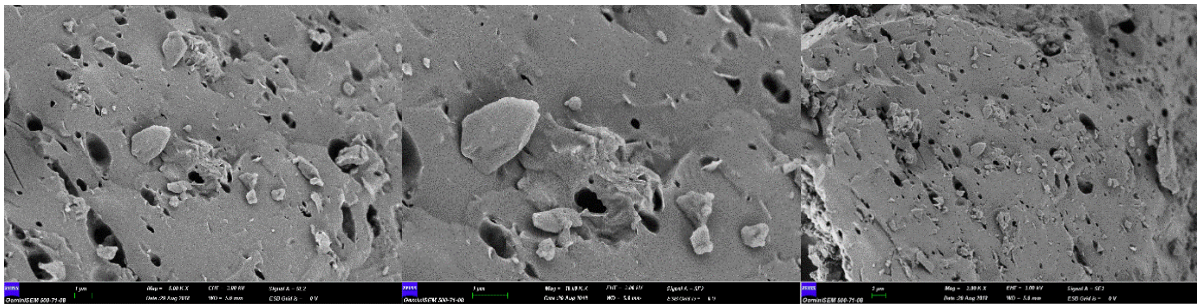


Şekil 28. Nanokil 1-135 Organokilinin SEM Görüntüleri

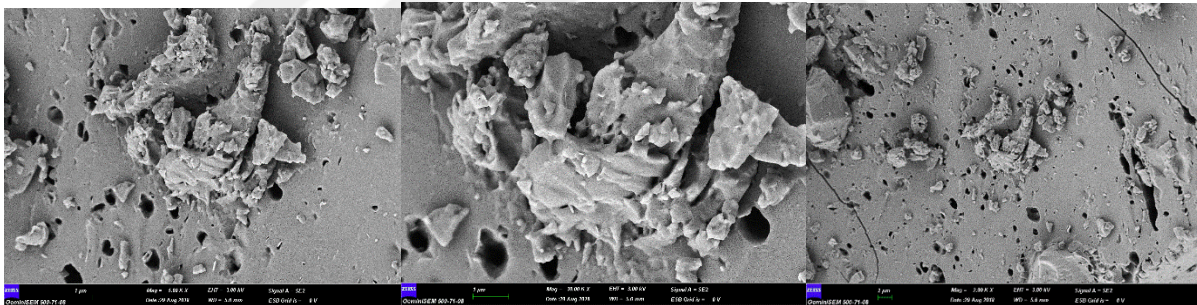
7.5.2. Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitlerinin SEM Bulguları

Poli(NCA)’ya organokil ilave edilerek elde edilen kompozitlerin morfolojik yapısındaki değişimler SEM analizinden gözlemlenerek kaydedilmiştir. SEM fotoğraflarından, nanokompozitlerin porlu-delikli bir yapıda olduğu gözlemlenebilmektedir. %3 ve %5 oranlarında organokil yüklenmesi durumunda, organokil polimeri ile uyumlu olduğu ve polimer-kil

yüzeyler arası çekimlerin var olabileceğini kanıtlanmaktadır. Ayrıca, SEM görüntüleri polimer matris içinde organokil partiküllerin oranının kil yüklenmesiyle orantılı olduğunu göstermektedir. Kil oranının artışı, nanokompozit yüzeyinin daha pürüzlü ve topaklı bir yapıya dönüşümüne neden olmuştur. Kompozitlerin SEM fotoğraflarında kil miktarının polimer içindeki oranlarının artmasıyla daha topaklı bir görünüme yönelim gösterdiği görülebilmektedir. Kil oranının artışı nanokompozit yüzeyinin daha topaklı bir yapıya dönüşmesine, tane boyutunun kısmen büyümesine sebep olmuştur. %3 ve %5 kil katkılı nanokompozitlere ait 30000, 5000 ve 2000 kat büyütme SEM görüntüleri sırasıyla Şekil 29’de verilmiştir [42].



a)



b)

Şekil 29. SEM Görüntüleri A) Poli(NCA)/ %3 Organokil B) Poli(NCA)/ %5 Organokil Nanokompozit

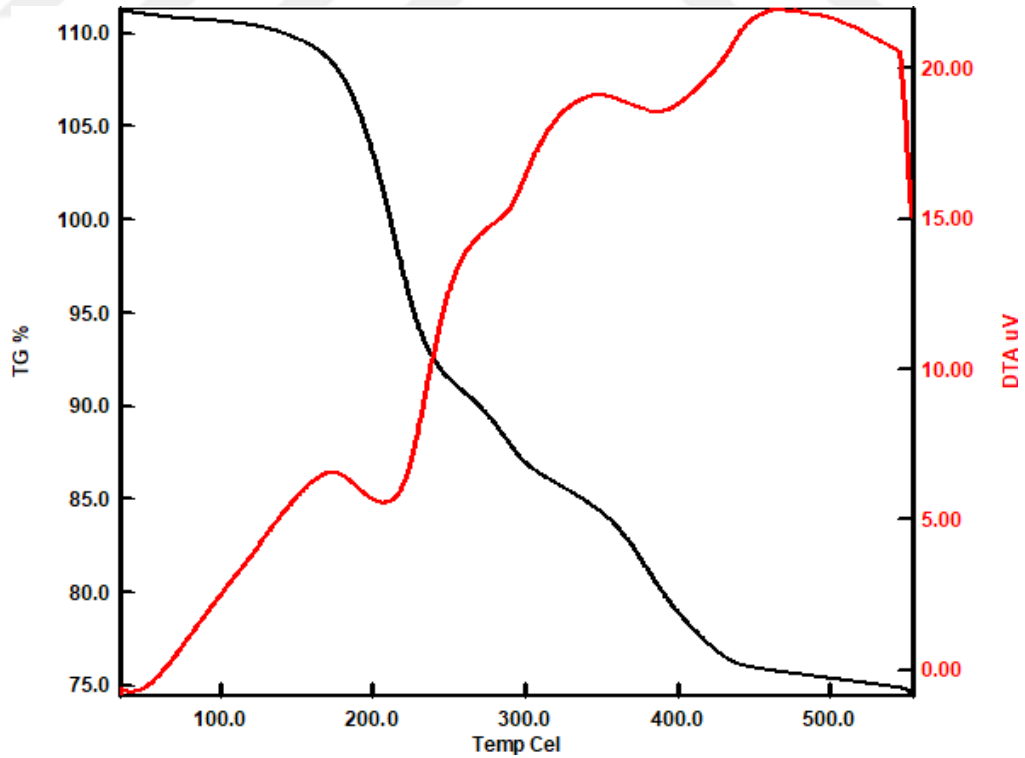
7.6. Termal Bulgular

Termogravimetrik analiz (TGA) metodunda, Polimer/organokil kompozitlerinin termal stabiliteğini belirlemeyi sağlamakta olup, ısıya karşı davranışları hakkında bilgi vermektedir. Azot gazı atmosferinde ısıtılan Nanokil 1-135 organokili ve Poli (NCA)/organokil nanokompozitlerinin 10°C/dakika ısıtma hızında ve 25⁰C den 600⁰C'ye kadar ısıtılarak termogramları alınmıştır.

7.6.1. Nanokil 1-135 Organokilinin Termal Analizi

Killere 50 °C'a kadar ısıl işlem uygulandığında sırasıyla şişme suyu, gözenek suyu, adsorplanmış su ve yapıya bağlı olan kristal suyu tümüyle uzaklaşmakta ve bu duruma *dehidratasyon* denmektedir. Dehidratasyonun tamamlanmasının ardından sıcaklık 900 °C'ye ulaşana dek kristal yapıya bağlı olan hidroksil (OH) grupları da uzaklaşmaktadır. Bu duruma da *dehidroksilasyon* adı verilir. Sıcaklık artışı devam ettikçe killerin kristal yapısı bozulmakta ve giderek çökmektedir [11,17]. Organokil yanma esnasında yüzey üstünde biriktiği ve bundan dolayı altta yatan malzemeyi izole etmektedir. Bozunma esnasında açığa çıkan uçucu ürünlerin gaz çıkışını yavaşlatmaktadır. Böylece girdiği kompozitte termal kararlılığı artırır. Ayrıca organokil yapısında bulunan anorganik maddeler sebebiyle de termal kararlılığa sahiptir [43].

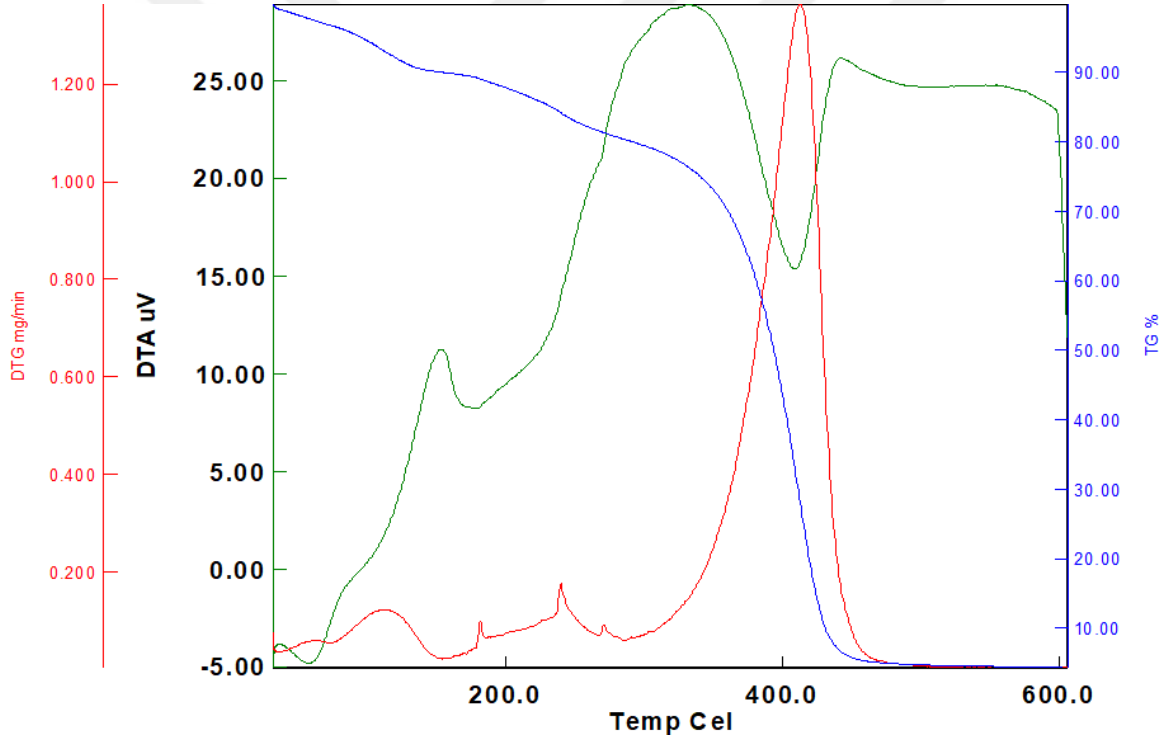
Modifiye edilmiş organokillerde yüzey aktif maddenin türüne göre kütle kayıpları oluşmaktadır. Bunun sonucunda bozunma kademeleri de değişmektedir. Nanokil 1-135 organokilinin TGA sonuçları incelendiğinde, ilk bozunmanın 170°C'de, ikincinin 238 °C'de ve son bozunmanın ise 334°C'de başladığı ve 3 aşamada gerçekleşerek dekompozisyonun tamamlandığı görülmüştür. Nanokil 1-135 organokiline ait TGA/DTA termogramı Şekil 30'da verilmiştir.



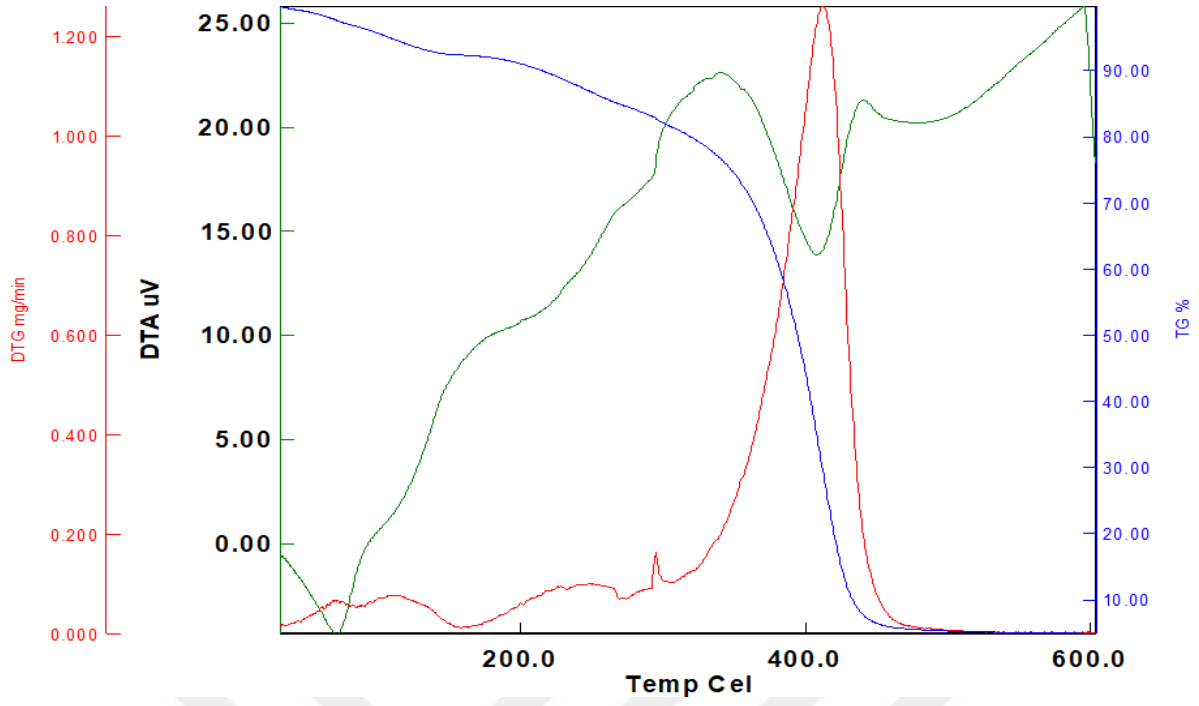
Şekil 30. Nanokil 1-135 Organokilinin Termal Analizi

7.6.2. Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitlerinin Termal Analizi

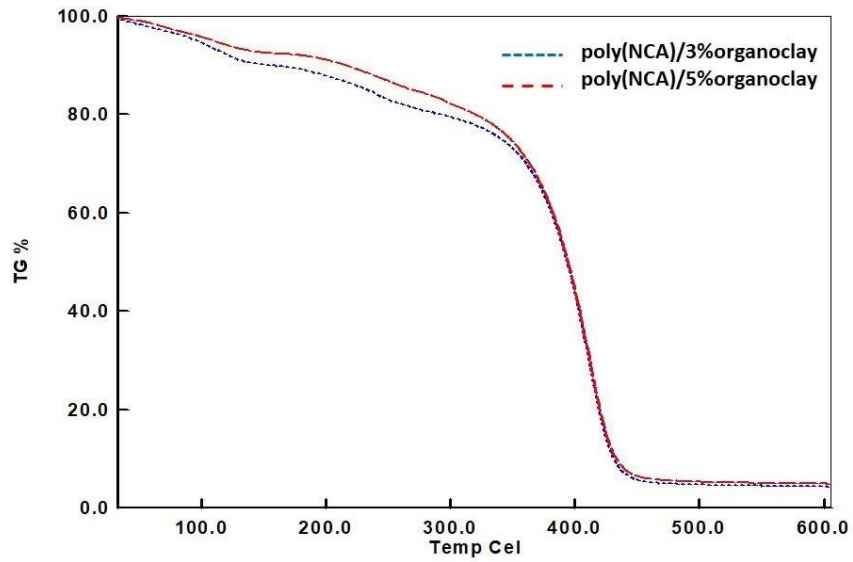
Nanokompozitler karşılaştırıldığında, kompozitteki kil artışıyla termal kararlılığın da arttığı söylenebilir. Isısal bu değişiklikler, polimer zincirlerinin organokil gözeneklerinin içerisine girerek kompozit oluşturduğunu kanıtlanmaktadır. Silikat tabakalarındaki polimer molekülleri termal hareketi sınırlamaktadır bu da termal kararlılığın artmasına sebep olmaktadır. Nanokompozitlerin termal kararlılığının, kompozitteki organokil miktarı arttıkça arttığı görülmüştür. Bunun sonucunda kil termal bir bariyer oluşturmuştur. %3 ve %5 oranında kil katkılı nanokompozitler için elde edilen termogramlar Şekil 31 ile Şekil 32’de verilmiş olup, kıyaslamalı TGA eğrisi de, Şekil 33’de verilmiştir. Farklı sıcaklıklardaki % kütledeki kayıplar, bozunma sıcaklık değerleri gibi bazı termal veriler ise, Çizelge 3’de kıyaslamalı olarak verilmiştir.



Şekil 31. %3 Kil Katkılı Poli(NCA)/Organokil Nanokompozitinin Termal Eğrileri



Şekil 32. %5 Kıl Katkılı Poli(NCA)/Organokil Nanokompozitinin Termal Eğrileri



Şekil 33. Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitlerinin TGA Eğrileri

Örnek	Max. Bozunma Sıcaklığı (°C)	%50 Kütle Kaybı (°C)	%Kütle Kaybı (400 °C)	%Kütle Kaybı (450 °C)	%Kütle Kaybı (500 °C)	%Atık (550 °C)	%Atık (600 °C)
Poli(NCA)/%3 organokil	412	394	56	94	95	5	4
Poli(NCA)/%5 organokil	413	395	55	94	95	5	5

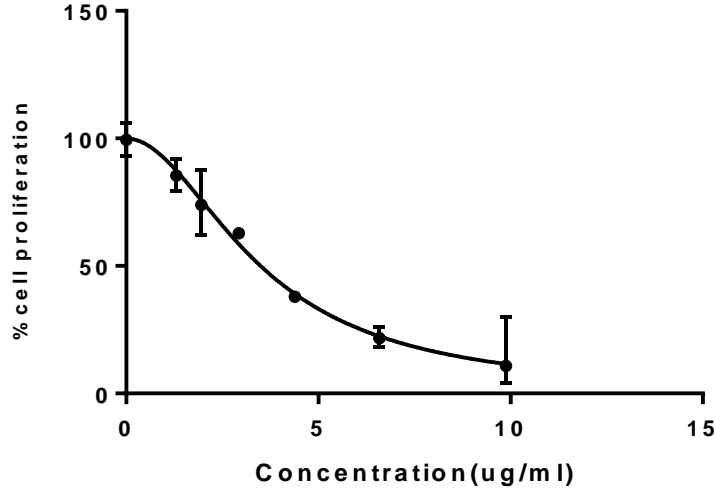
Çizelge 3. Poli(NCA)/Organokil Nanokompozitlerinin Termal Bozunma Değerleri

7.7. HeLa Hücre Hattında Antiproliferatif Aktivite Çalışması

Yöntemde, hücreler %10 FBS ve %5 CO₂ altında 37°C’ de %1 gentamisin çözeltisi ile desteklediğimiz RPMI/1640 kültür ortamında 75T kültür şişeleri içerisinde hücreler büyütüldü. %0.25 tripsin – EDTA ile hücreler haftada 2-3 kez pasajlandı. Sentezlenen maddeler HeLa hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkileri XTT (Hücre Proliferasyon Kitinin) analizi üretici firmanın talimatına göre uygulandı. Şekil 23’de kanser hücreleri 5,0×10⁴ hücre/ml konsantrasyonunda 96 kuyucuklu plakaları içerisine ekilerek 72 saat boyunca farklı madde dilüsyonları varlığında inkübe edildi. 48-72 saat sonunda mikropate okuyucu yardımıyla renk değişimi belirlendi.

7.7.1. Nanokil 1-135 Organokilinin HeLa Hücre Hattı Çalışması

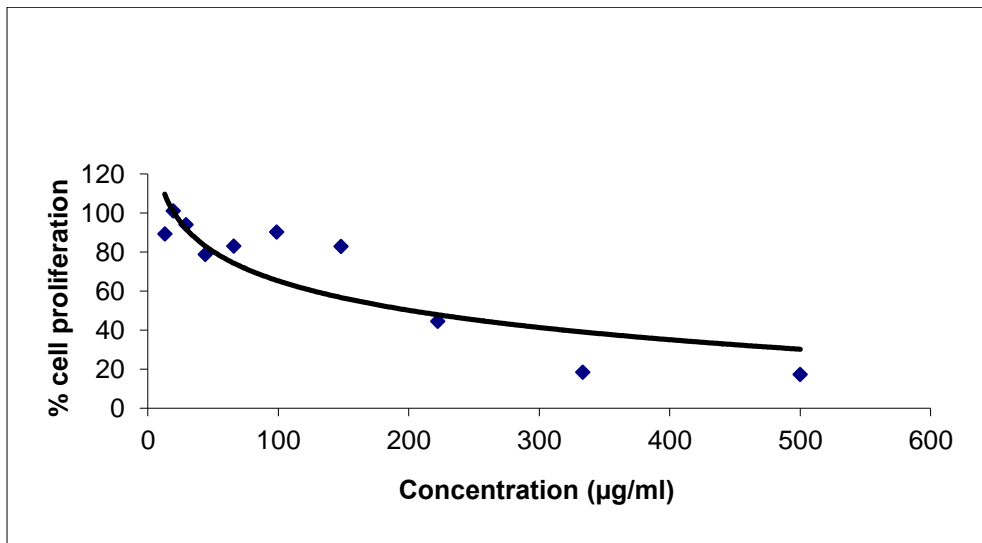
Nanokil 1-135 organokilinin HeLa hücreleri üzerindeki etkilerini belirlemek için XTT reaktifi kullanılarak hücre çoğalması deneyi yapılmıştır. XTT sonuçları, Nanokil 1-135 organokilinin HeLa hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisini göstermektedir. HeLa hücreleri için belirlenen IC₅₀ değeri, Nanokil 1-135 organokili tarafından 3,5 ug/ml olarak bulunmuştur. HeLa hücrelerinde Nanokil 1-135 organokilinin sitotoksisite analiz sonuçları, Şekil 34’de gösterilmektedir.



Şekil 34. HeLa Hücrelerinde Nanokil 1-135 Organokilinin Sitotoksosite Analizleri (IC₅₀:3,5 ug/ml)

7.7.2. %5 Kil Katkılı Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitinin HeLa Hücre Hattı Çalışması

%5 kil katkılı Poli(NCA)/organokil nanokompozitinin HeLa hücreleri üzerindeki etkilerini belirlemek için XTT reaktifi kullanılarak hücre çoğalması deneyi yapılmıştır. XTT sonuçları, Nanokil 1-135 organokilinin HeLa hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkisini göstermektedir. HeLa hücreleri için belirlenen IC₅₀ değeri, %5 kil katkılı Poli (NCA)/organokil nanokompoziti tarafından 181 ug/ml olarak bulunmuştur. HeLa hücrelerinde %5 kil katkılı Poli (NCA)/organokil nanokompozitinin sitotoksosite analiz sonuçları, Şekil 35’de gösterilmektedir.



Şekil 35. HeLa Hücrelerinde %5 Kil Katkılı Poli (NCA)/Organokil Nanokompozitinin Sitotoksosite Analizleri (IC₅₀:181 ug/ml)

8. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışmada, N-Sikloheksilakrilamit (NCA) monomeri, sikloheksilaminin trietilamin ve akrilklorürlü ile uygun reaksiyon koşullarında sentezlenmiş ve karakterizasyonu FTIR ve ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemleriyle yapılmıştır. N-Sikloheksilakrilamit monomeri, destek maddesi olarak Nanokil 1-135 organokili kullanılarak nanokompozitleri İn-Suti yöntemiyle yapılmıştır. %3 ve %5 oranında organokil kullanılarak polimer/organokil nanokompozitleri oluşturulmuş ve sentezlenen nanokompozitlerin karakterizasyonu FTIR, XRD, SEM ve termal olarak TGA/DTA/DTG ile yapılmıştır. Ayrıca, kullanılan organokil ve polimer-kil nanokompozitinin HeLa hücre hatlarında, antikanser aktivite özellik gösterilip gösterilmediği araştırılmıştır.

NCA monomeri, Nanokil 1-135 organokili ve sentezlenen Poli(NCA)/organokil nanokompozitlerin FTIR spektroskopisinde incelemesi yapılmış; kimyasal yapıları, bileşimlerindeki fonksiyonel grupların varlığı, bunların değişimleri ve karakteristik piklerin yorumlanması yapılmıştır. Nanokompozitlerdeki polimere ait karakteristik pikler gözlemlenmiş olup, organokile ait karakteristik pikler kısmi olarak gözlemlenmiştir.

Sentezlenen %3 ve %5 kil katkılı Poli (NCA)/organokil nanokompozitlerin eksfoliye (dağılmış) ya da interkale (aralanmış) yapıda olup olmadığını araştırmak amacıyla XRD ve SEM teknikleri kullanılmıştır. Poli (NCA)/organokil nanokompozitlerin tabakalar arası mesafeleri ve kil tabakaları arasında polimer matriksinin durumu XRD tekniği ile karakterize edilmiştir. İnterkale davranış sergileyen kompozitlerin XRD piklerinde, kil tabakaları birbirinden tamamen ayrılmamış olup, kile göre daha geniş mesafelidir ve kısmen bir genişleme söz konusudur. Mevcut tabakalardan dolayı interkale tip kompozitlerin XRD piklerinde, test açısı bölgesinde organokilden kaynaklanan bir pik gözlemlenebilmektedir. Polimer matriksi içinde kil dağılımının eksfoliye ya da interkale yapı sergileyip sergileyemediğinin detaylı analizi ve kompozitlerin dağılımını görüntülemek amacıyla, SEM tekniği kullanılmıştır. SEM mikrografların incelenmesinde, taneciklerin arasında boşlukların olduğu, homojen bir dağılım sergilemediği, kısmen topaklaşmaların olduğu ve gözenekli bir yapı sergilediği gözlemlenmiştir. Kil miktarı arttıkça kil partikül boyutu da büyüdüğünden, kil partiküllerinin kısmen topaklanmaya eğilimli olduğu görülmüştür. Kil oranının artışı, nanokompozit yüzeyin tane boyutunun kısmen büyümesine sebep olmuştur.

TGA metodu polimer/organokil kompozitlerinin termal dayanıklılığının belirlenmesini sağlamakta ve kompozitlerin ısısal davranışları hakkında da bilgi vermektedir. Organokil, %3 ve %5 kil katkılı Poli (NCA)/organokil nanokompozitlerin termal davranışları, TGA/DTA/DTG simultane sistemle belirlenmiştir. Nanokompozitlerin termal kararlılığının, kompozitteki organokil miktarı

arttıkça arttığı görülmüştür.

Silikat tabakaları arasındaki polimerleşmeyle oluşan kompozitteki kil, termal hareketi sınırlar ve kompozitteki termal kararlılığı artırır. Kil yanma esnasında yüzey üzerine birikir ve böylece altta yatan malzemeyi izole eder; bozunma esnasında üretilen uçucu ürünlerin gaz çıkışını yavaşlatır ve böylece girdiği kompozitte termal kararlılığı yükseltir. Bu çalışmada polimer kil materyali içerisine yerleştirilerek, sıcaklığa karşı dirençli yeni kompozit sistemler geliştirilmiştir [11,17,42].

Elde edilen sitotoksikite sonuçlarına göre Nanokil 1-135 organokilinin HeLa hücre %50 sini öldüren dozu (LD50, IC50) 3,5 ug/ml bulunurken, Poli (NCA)/organokil nanokompozitinin ise 181 ug/ml olarak bulunmuştur. Elde edilen değerlere göre özellikle Nanokil 1-135 organokilinin kanser çalışmalarında önemli bir ilaç etken maddesi olabileceği düşünülmektedir. İleri çalışmalarda bu malzemenin sağlıklı (kanser olmayan) hücre hatları, farklı kanser hücreleri (meme, kolon, pankreas kanser hücre hatları gibi) üzerindeki sitotoksik etkisi ve tümör modeli oluşturulmuş deney hayvanları üzerindeki etkinliğinin belirlenmesi planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- [1] SAÇAK Mehmet, Polimer Kimyası, Ankara Üniversitesi, Gazi Kitabevi, (2002)
- [2] PİŞKİN, E. Polimer Teknolojisine Giriş, İnkılap Kitapevi, İstanbul (1987)
- [3] http://taner.balikesir.edu.tr/dersler/polimer_kimyasi/temel_kavramlar.htm
- [4] KOCAMAN, G. KOÇ, F. ‘Kontrollü Salım Sistemleri Ve Bu Sistemlerde Kullanılan Polimerler’ Yüksek Lisans Tezi Eskişehir, (2002)
- [5] <http://w3.balikesir.edu.tr/~ay/lectures/pm/plastikte.mek2>
- [6] http://megep.meb.gov.tr/mte_program_modul/modul_pdf/524KI0167
- [7] AKAY, O. ‘Polimerik Malzemelerin Bugünü ve Yarını’ Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, İstanbul, (2000)
- [8] UĞUR F.A. , ‘Kil Minerallerinin Radyoaktif Maddeleri Tutma Özelliklerinin Kilin Yapısına ve İşlem Koşullarına Bağlılığının İncelenmesi’, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana (2005)
- [9] KAHRAMAN S. ‘Kil Minerallerinin Radyoaktif Maddeleri Tutma Özelliklerinin, Kilin Yapısına ve İşlem Koşullarına Bağlılığının İncelenmesi’ Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara (2008)
- [10] ALBAYRAK ARI G. ‘Polimer Nanokompozitlerin Özelliklerine Değişik Nanopartiküllerin Etkisinin İncelenmesi’, Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul (2009)
- [11] ŞAHİN, R, ‘Kitosan/Organokil Biyonanokompozitlerinin Sentez ve Karakterizasyonu’ Yüksek Lisans tezi, Uşak Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Uşak (2017)
- [12] www.ndt-ed.org/EducationResources/CommunityCollege/Materials/Structure/polymer
- [13] İDİZ N. ‘Montmorillonit Kilinin Değişik Metaller İle Desteklenmesi ve Oluşan Katalizörün Kullanım Alanlarının Araştırılması’ Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne (2008)
- [14] TSENG, CR. , WU JY. LEE HY. CHANG FC. J ‘Preparation And Characterization Of Polystyrene–Clay Nanocomposites By Free-Radical Polymerization’ Appl Polym Sci. 85, 1370 1377 (2017)
- [15] ALBAYRAK Ö. “Yenilenebilir Kaynaklardan Elde Edilen Matris ve Reaktif Interkalanta Sahip

- Polimerik Nanokompozitler”, Yüksek Lisans Tezi, Yalova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yalova (2013)
- [16] TURHAN Y. ‘Kil/ Polivinil Türevleri Nanokompozitlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu’, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir (2010)
- [17] ÇANKAYA N. , ŞAHİN R.‘ Chitosan/Clay Bionanocomposites: Structural, Antibacterial, Thermal And Swelling Properties, 53 (5-6), 537-549(2019) (2018)
- [18] ŞENTÜRK M. ‘Lactobacillus Plantarum Suşunun Sekonder Metabolitleri Ve Biyoaktivitelerinin Moleküler Düzeyde Araştırılması’ Ahi Evran Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi Genetik ve Biyomühendislik Anabilim Dalı Kırşehir (2018)
- [19] ÖZLÜER Ö. ‘Meme Kanseri Ve Meme Normal Hücre Hatlarında, Kadmiyum ve Çinko’nun Etkisinin Moleküler Düzeyde İncelenmesi’ Yüksek Lisans Tezi Ahi Evran Üniversitesi İleri Teknolojiler Anabilim Dalı Kırşehir (2018)
- [20] KORKUT M. G. ‘Deguelinin İnsan Servikal Karsinoma (HeLa) Hücre Dizisi Üzerindeki Antiproliferatif ve Apoptotik Etkilerinin Araştırılması’ Yüksek Lisans Tezi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (2018)
- [21] SUNGUR T. ‘Vajen Kaynaklı Laktobasil Suşlarının HeLa Kanser Hücre Hattı Üzerine Antikanserojenik Etkisinin Moleküler Düzeyde Araştırılması’ Doktora Tezi Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Ankara (2014)
- [22] <https://medium.com/trepanasyon/%C3%B6l%C3%BCms%C3%BCz-henrietta-9ce6e412cb46>
- [23] ALPARSLAN M. ‘Polimer Kil Kompozitlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu’ Yüksek Lisans Tezi Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yozgat (2013)
- [24] BALDISSERA A.F, SOUZA J.F. FERREIRA C.A. ‘Synthesis Of Polyaniline/Clay Conducting Nanocomposites’ Pages 69-72 (2013)
- [25] BISWAL S, SAHOO J, MURTHY P N. ‘Characterisation Of Gliclazide-PEG 8000 Solid Dispersions’. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, October; 8 (5): 417-424 (2009)
- [26] ZHONG, Y. Zhu, Z. and Wang, S. ‘Synthesis And Rheological Properties Of Polystyrene/Layered Silicate Nanocomposite’ Polymer. 46, 3006–3013 (2005)
- [27] ÖNAL, M. and Sarıkaya, Y. ‘Some Physicochemical Properties Of A Clay Containing Smectite And Palygorskite’ Applied Clay Science , pp.161-165 (2009)
- [28] ERTEKİN, B. ‘Blok Uzunluğu Kontrol Edilebilir Blok Kopolimerlerin Sentezi ve Karakterizasyonu’ Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Konya (2012)
- [29] FU X. , QUTUBUDDIN S. ‘Polymer–Clay Nanocomposites: Exfoliation Of Organophilic Montmorillonite Nanolayers İn Polystyrene’ Polymer 42 (2001) 807–813
- [30] AKAT H. TAŞDELEN M.A. YAĞCI Y. ‘Synthesis And Characterization Of Polymer/Clay

- Nanocomposites By Intercalated Chain Transfer Agent', Issue 7, 2008, Pages 1949-1954
- [31] ÖNSES, M. 'Preparation Of Polyacrylamide-Clay Nanocomposites By Redox Polymerization' İstanbul Teknik Üniversitesi Temmuz (2006)
- [32] İŞÇİ, S, 'Kil/PVA ve Organokil/PVA Nanokompozitlerin Sentezi ve Karakterizasyonu' Doktora Tezi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Teknik Üniversitesi. İstanbul (2007).
- [33] AKÇAY, D. 'Poli(Metil Metakrilat)/Bentonit Nanokompozitin Kütle Polimerizasyonu Yöntemiyle Sentezlenmesi Ve Karakterizasyonu' Yüksek Lisans Tezi İstanbul Teknik Üniversitesi Ocak (2006)
- [34] ERDOĞAN Ö. 'Aminoasit Temelli Amitlerin Sentezlenmesi Ve Bu Bileşiklerin HeLa Serviks Kanser Hücreleri Üzerinde Antikanser Etkilerinin İncelenmesi' Yüksek Lisans Tezi Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (2018)
- [35] YAVUZ B. 'Klorojenik Asidin İnsan Servikal Kanser Hücreleri (HeLa) Üzerindeki Sitotoksik Etkisinin Araştırılması Yüksek Lisans Tezi Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Aydın (2016)
- [36] TUNCELİ G. 'Demir Oksit Nanoparçacıkları Üzerine Desteklenmiş Tabakalı Çift Hidroksitlere Anti-Kanser İlaç Tutuklanması Ve Tanecik Şekline Bağlı Salınım Davranışları ' Yüksek Lisans Tezi Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (2012)
- [37] KAR S.KUNDU B. R. L.SARKAR R. 'Curcumin Ameliorates The Targeted Delivery Of Methotrexate Intercalated Montmorillonite Clay To Cancer Cells' European Journal of Pharmaceutical Sciences, Pages 91-102, (2019)
- [38] FERNANDES A, COSTA S.A.A. SANTOS L.F. P 'Episiotomia No Parto Normal: Incidência E Complicações' Capa Number. 1 (2015)
- [39] ABDULJAUWAD S. AHMED H. ' Enhancing Cancer Cell Adhesion With Clay Nanoparticles For Countering Metastasis' Scientific Reports, Article number: 5935 (2019)
- [40] GRIMES W. LAU Y. 'Bi-Functionalized Clay Nanotubes for Anti-Cancer Therapy' Appl. Sci. 2018, 8, 281; doi:10,3390 (2018)
- [41] ERDEM M.' Synthesis And Characterization Of Polyethylene Glycol Coated Magnetic Nanoparticles And Their Use For Anticancer Drug Delivery' Yüksek Lisans Tezi ODTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü (2014)
- [42] KURT A. ve TOPSOY O.K. 'Preparation of Novel Coumarin Cyclic Polymer/Montmorillonite Based Nanocomposites' Adıyaman University No. 12, pp (2017)
- [43] TOPSOY O.K. 'Kumarin Halkalı Polimer-Montmorillonit Esaslı Nanokompozitlerin Hazırlanması' Yüksek Lisans Tezi Adıyaman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (2017)

ÖZGEÇMİŞ

Bahar VURGUN

İLETİŞİM BİLGİLERİ

Ev Adresi : Kemal öz mahallesi Yeni Sanayi Sitesi 9.Sokak No:27 – UŞAK
İş Adresi :Sivaslı Dursun Yalım Fen Lisesi– SİVASLI/UŞAK
E-Mail : akasya_644309@hotmail.com baharvurgun43@gmail.com

KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum Tarihi : 21/01/1989
Doğum Yeri : Uşak /Merkez
Çalışma Durumu : Çalışıyor
Eğitim Durumu : Yüksek Lisansa Devam Ediyor
Medeni Hali : Bekar

EĞİTİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans: Uşak Üniversitesi- Fen Bilimleri Enstitüsü – Kimya Ana Bilim Dalı (2015- Devam Ediyor)
Lisans: Adnan Menderes Üniversitesi – Fen Edebiyat Fakültesi – Kimya Bölümü (2006-2010)
Lise: Sait Sabri Ağaoğlu Lisesi – Fen Bilimleri Bölümü (2003-2006)

İŞ DENEYİMİ

Uşak Sınav Dergisi Dershaneleri Kimya Öğretmenliği (2010-2012)
Sivaslı Anadolu ve Sivaslı İmam Hatip Lisesi Öğretmenlik (2013-2014)
Eşme Şehit Nihat Köylü Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi Kimya Öğretmeni (2015- 2018)
Sivaslı Dursun Yalım Fen Lisesi (2018- halen devam etmekte)